



HAL
open science

Prise en charge vaccinale des patients vivant avec le VIH

Anthony Papeteau

► **To cite this version:**

Anthony Papeteau. Prise en charge vaccinale des patients vivant avec le VIH. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02887970

HAL Id: dumas-02887970

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02887970>

Submitted on 2 Jul 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
UFR Pharmacie

Année 2020

Thèse n°57

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 05/06/2020 à Bordeaux par

Anthony PAPETEAU

Né le 11 octobre 1992 à Bruges (33)

**PRISE EN CHARGE VACCINALE DES PATIENTS VIVANT AVEC
LE VIH**

Directeur de thèse

Madame le Docteur Françoise AMOUROUX

Enseignant responsable de filière

Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT

Membres du jury :

Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT, Présidente

Madame le Docteur Françoise AMOUROUX, Juge

Monsieur le Docteur Éric REUMAUX, Juge

Remerciements

AUX MEMBRES DU JURY

Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT, Présidente du Jury

Pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider ce jury ainsi qu'à l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Soyez assurée Madame de mon respect et de ma reconnaissance.

Monsieur Éric REUMAUX, Membre du jury

Docteur en pharmacie, et pharmacien d'officine titulaire

Notre première rencontre remonte à l'examen de stage en 6^{ème} année d'étude, j'étais touché par votre gentillesse et votre simplicité m'ayant permis de passer cet examen dans les meilleures conditions. C'est sans surprise que nous ayons pu reprendre contact grâce à Adrien vouant un sentiment amical à votre égard pour ces mêmes valeurs. Merci encore une fois de votre implication à juger ce travail, je vous exprime ma plus sincère reconnaissance.

AU DIRECTEUR DE THESE

Madame le Docteur Françoise AMOUROUX

Pour le privilège que vous m'avez fait de diriger ce travail, merci pour la bienveillance et la sympathie dont vous avez fait preuve à mon égard durant toutes les années d'études, pour vos précieux conseils et votre disponibilité et l'attention dévouée à ce travail.

Soyez assurée, Madame, de ma plus haute considération.

A mes amis

Adrien, Alan, Anahide et Maylis, que j'estime grandement, on s'est connu lors de l'année concours et vous m'avez permis de motiver mon travail lors de nos longues journées passées à la BU et lors des séances de prépa. Nous avons su passer du bon temps ensemble malgré le rythme de travail effréné de la PACES. Vous m'avez aidé à relativiser entre séances de révision et soirées décomplexées. Je suis heureux d'avoir pu profiter de mes années d'études avec vous, et d'avoir récompensé la réussite de mon admission en pharmacie lors de notre virée en Corse, à jamais mémorable.

A Romain, Harold et Coto pour nos soirées passées ensemble, nos fameuses olympiades aux triomphes modestes et aux victoires à sens unique, sans rancune les gars.

A Charles, Guillaume et Josh pour nos répétitions endiablées et nos licences poétiques,

A Maud, Manon et Mathilde pour les avoir inspirées.

A mes camarades de promotion

A mon ami Camille, partenaire de travaux pratiques, co-ronéiste, professeur de langue et d'art de vivre Russe.

A Alix, Bénédicte, Célia, Charlotte, Elodie, Laure, Marin, Antoine, Paul, et tous les autres pour tous les bons moments passés à vos côtés.

A ma famille

Mon père, ma mère et ma grand-mère, qui m'ont toujours soutenu dans mes projets, m'ont accompagné dans leurs réalisations. Je vous remercie de tant de joie, de bonheur et pour l'amour que vous me portez. Le réconfort que vous avez toujours su me donner, afin d'avoir les ressources et le courage de parvenir à concrétiser mes ambitions.

A Marine, mon petit ange, tu as toujours su me donner le sourire, me faire rire, tout simplement me rendre heureux. Merci pour ton soutien sans faille, les passions que tu partages, les sentiments et l'affection que tu voues à mon égard. Je te dédie cette thèse.

LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
INTRODUCTION	10
1. RAPPEL HISTORIQUE, SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE ET MECANISMES DE L'INFECTION	14
1.1. CONTEXTE HISTORIQUE.....	14
1.1.1. <i>Origine et plus ancien cas documenté.....</i>	14
1.1.2. <i>Les premiers cas signalés.....</i>	16
1.1.3. <i>La découverte du virus.....</i>	17
1.1.4. <i>Les premiers traitements et la naissance des campagnes de lutte</i>	17
1.1.5. <i>L'idée d'un vaccin</i>	17
1.1.6. <i>La première association de traitements</i>	18
1.1.7. <i>Nouvelle classe de molécule et émergence de la trithérapie.....</i>	18
1.1.8. <i>Amélioration de l'accessibilité aux traitements, et des mesures d'hygiène.</i>	18
1.1.9. <i>Les dernières avancées</i>	19
1.2. EPIDEMIOLOGIE	19
1.2.1. <i>Situation épidémiologique en France en 2014</i>	19
1.2.2. <i>Etat des lieux en 2019.....</i>	20
1.3. MECANISME D'ACTION DE L'INFECTION	22
1.3.1. <i>Description virologique.....</i>	22
1.3.2. <i>Cycle de réplication.....</i>	24
1.3.3. <i>Les cellules cibles</i>	28
1.3.4. <i>La transmission du virus</i>	29
1.3.5. <i>Histoire naturelle</i>	31
1.4. LA CLASSIFICATION DE L'INFECTION PAR LE VIH	33
1.4.1. <i>Classification 1993 du CDC d'Atlanta</i>	33
1.4.2. <i>Classification OMS de l'infection à VIH (révision 2007)</i>	35
1.5. COMPLICATIONS INFECTIEUSES ET NON INFECTIEUSES	37
1.5.1. <i>Complications infectieuses</i>	37
1.5.2. <i>Complications non infectieuses</i>	53
1.6. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	59
1.6.1. <i>Objectifs thérapeutiques</i>	59
1.6.2. <i>Les traitements antirétroviraux.....</i>	60
1.6.3. <i>Prophylaxie pré-exposition (PrEP)</i>	88
1.6.4. <i>Traitement post-exposition (TPE).....</i>	90
1.6.5. <i>Prévention de la transmission mère-enfant (PTME).....</i>	91

1.7.	ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS VIVANT AVEC LE VIH	92
2.	VACCINATION DU PATIENT VIVANT AVEC LE VIH, TERRAIN PARTICULIER.....	95
2.1.	PRINCIPES GENERAUX.....	95
2.2.	LES VACCINS INACTIVES ET SOUS UNITAIRES	96
2.2.1.	<i>Recommandations spécifiques pour les PVVIH.....</i>	<i>96</i>
2.2.2.	<i>Les autres vaccins inactivés</i>	<i>102</i>
2.3.	CAS PARTICULIER DES VACCINS VIVANT ATTENUÉS	106
2.3.1.	<i>Vaccination contre la tuberculose (BCG)</i>	<i>106</i>
2.3.2.	<i>Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (ROR).....</i>	<i>106</i>
2.3.3.	<i>Vaccination contre la fièvre jaune</i>	<i>107</i>
2.3.4.	<i>Vaccination contre la varicelle et le zona</i>	<i>108</i>
2.3.5.	<i>Vaccination contre les infections à rotavirus.....</i>	<i>109</i>
2.3.6.	<i>Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin vivant</i>	<i>109</i>
2.4.	VACCINATION DE L'ENTOURAGE DES PVVIH.....	109
2.5.	COUVERTURE VACCINALE EN FRANCE DES PVVIH.....	110
2.5.1.	<i>Données épidémiologiques.....</i>	<i>110</i>
2.5.2.	<i>Freins repérés</i>	<i>116</i>
2.5.3.	<i>Moyens de lutte.....</i>	<i>118</i>
3.	CONCLUSION	119
4.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	128

Liste des abréviations

3TC : Lamivudine

Ac : Anticorps

ACTA : Advancing Cryptococcal Meningitis Treatment for Africa

ADN : Acide Désoxyribonucléique

Ag : Antigène

ALAT : Alanine Aminotransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide Ribonucléique

ARV : Antirétroviral

ASAT : Aspartate Aminotransférase

AZT : Zidovudine

CDC : Centers for Disease Control

CEGIDD : Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMV : Cytomégalovirus

COREVIH : Coordination Régionale de lutte contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine

CRF : Circulating Recombinant Form

CV : Charge Virale

CVAP : Couverture Vaccinale Anti-Pneumococcique

CYP : Cytochrome P450

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DTP : Diphtérie Tétanos Polio

DTPCa : Diphtérie Tétanos Polio Coqueluche

EBV : Epstein Barr Virus

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ETP : Education Thérapeutique

EVG : Elvitegravir

EVG/c : Elvitegravir potentialisé par cobicistat

FAQ : Foire à Question

FDA : Food and Drug Administration

FTC : Emtricitabine
FVVIH : Femme Vivant Avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine
GRID : Gay Related Immunodeficiency Syndrome
HAS : Haute Autorité de Santé
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HCSP : Haut Conseil de Santé Publique
HDL : Lipoprotéine de Haute Densité
Hib : Haemophilus influenza b
HIVAN : Néphropathie associée au Virus de l'Immunodéficience Humaine
HLA : Human Leukocyte Antigen
HPV : Human Papilloma Virus
HSH : Homme ayant des rapports sexuels avec d'autres Hommes
HTA : Hypertension Artériel
IF : Inhibiteur de Fusion
IGRA : Interferon Gamma Release Assays
IIP : Infection Invasive à Pneumocoque
IL : Interleukine
IM : Intramusculaire
INFy : Interféron Gamma
INI : Inhibiteur de l'intégrase
INNTI : Inhibiteur Non Nucléo(s)tidique de la Transcriptase Inverse
INTI : Inhibiteur Nucléo(s)tidique de la Transcriptase Inverse
IP : Inhibiteur de la Protéase
IP/r : Inhibiteur de la Protéase potentialisé par le ritonavir
IST : Infection Sexuellement Transmissible
IV : Intraveineuse
LAV : Lymphadénopathie Virus
LDL : Lipoprotéine de Basse de Densité
LEMP : Leucoencéphalite Multifocale Progressive
LNH : Lymphome non Hodgkinien
NFS : Numération de la Formule Sanguine
NNRTI : Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor

NRTI : Nucleoside Reverse Transcripase Inhibitor
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONUSIDA : Programme commun des nations unies sur le Virus de l'Immunodéficience Humaine
PCR : Polymerase Chain Reaction
PDE5 : Phosphodiesterase cGMP-spécifique de type 5
PrEP : Prophylaxie Pré Exposition
PTME : Prévention de la Transmission de la Mère à l'Enfant
PVVIH : Personne Vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine
ROR : Rougeole Oreillon Rubéole
SC : Sous-Cutané
SCORE : Sytematic Coronary Risk Estimation
SFLS : Société Française de Lutte contre le Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Humaine Acquise
SIV : Simian Immunodeficiency Virus
TAF : Ténofovir Alafénamide
TG : Triglycéride
TME : Transmission Mère Enfant
TMP-SMZ : Triméthoprime Sulfaméthoxazole
TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha
TPE : Traitement Post Exposition
TPHA-VDRL : Treponema Pallidum Haemagglutination Assay - Venereal Disease Research Laboratory
UDI : Usager de Drogue Injectable
UGT : UDP-glycosyltransferase
VHA : Virus de l'Hépatite A
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VZV : Varicella-Zoster Virus

Introduction

Les discriminations infligées aux personnes vivant avec le VIH, frein au diagnostic, à la prise en charge ainsi qu'au bien-être social

La première raison m'ayant amené à traiter du sujet de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine est la représentation du patient séropositif en France. Elle se veut et persiste de façon néfaste à travers les stéréotypes, allant jusqu'à discriminer les populations à risque. C'est ce que déplore l'association AIDES avec sa première enquête (1) sur les discriminations des patients séropositifs en 2015.

Une deuxième enquête (2) « *VIH, hépatites et vous* » (VHV) est menée en mars 2016 auprès de 1 080 personnes fréquentant l'association. Cet échantillon de population comprend 29.6% de séropositifs/ives au VIH et/ou aux hépatites, et parmi eux 28.1% ont déclaré avoir subi des discriminations au cours de l'année écoulée.

L'association AIDES a, par extrapolation, comparé les résultats de l'enquête VHV à ceux des enquêtes « *Trajectoire et origines TeO* » de 2016, et l'Eurobaromètre de 2012. La conclusion de l'association est que la population rattachée à l'association AIDES est plus susceptible de subir des discriminations que la population générale.

TeO (3) réalisée par l'INED et l'INSEE auprès de 22 000 personnes a permis de décompter 13% d'enquêtés rapportant des situations de discrimination au cours des douze derniers mois. Selon l'Eurobaromètre de 2012 (4), en population générale 16% des personnes en France disent avoir été discriminées dans les douze derniers mois.

Au-delà des chiffres, VHV a permis de souligner les domaines de discrimination avec en tête de liste les rejets dans la vie sexuelle chez presque la moitié des séropositifs interrogés, suivi de près par le rejet affectif ou familial.

Effectivement, six ans auparavant, l'enquête menée en 2010 « *Connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida de la population générale adulte vivant en Île-de-France* » (KABP) (5) a démontré que « plus les circonstances impliquent un degré d'intimité élevé avec une personne séropositive, moins les répondants ont une attitude favorable ».

En octobre 2017, l'association AIDES, interroge avec un nouveau sondage (6) sur la perception du VIH et des personnes séropositives par la population française, notamment vis-à-vis de l'accès à certaines

pratiques professionnelles comme gendarme, policier, pompier ou militaire. Dans ces professions l'employeur peut considérer comme inapte la personne séropositive à la pratique du métier. Sur ce sujet 31% des personnes interrogées trouvent normale cette considération.

La discrimination autour des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) est toujours d'actualité et se cumule aux discriminations sociétales et sociales pour les sujets marginalisés (transgenres, changement d'état civil, immigrés) et les personnes condamnées (toxicomanes, sans-papiers et prostituées).

La répétition d'événements discriminatoires peut amener les personnes victimes, par crainte de subir à nouveau ce type de situations, à des attitudes d'auto-exclusion dans les domaines de la vie sociale et affective, ce qui n'est pas sans conséquence sur leur qualité de vie. Plusieurs rapports publics (*Plan national de lutte contre le VIH/SIDA 2010–2014* (7), *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH de 2013* (8)) soulignent l'importance de lutter contre ces phénomènes qui entravent le succès thérapeutique et les actions de prévention.

Les PVVIH ont également un sentiment d'isolement plus fréquent que les personnes non séropositives au VIH. En effet d'après l'étude *VHV*, près de 39 % d'entre elles disent se sentir plutôt seules contre 24 % des autres enquêtés/es. Le sentiment de grand isolement est deux fois plus fréquent chez les PVVIH, et 8,4 % des PVVIH estiment se sentir « très seules » (contre 4,1% des non PVVIH).

Les PVVIH bénéficient moins souvent que les autres répondants/es d'un soutien quotidien ou d'une aide financière ou matérielle de la part de leur entourage. En effet, comparées aux personnes non séropositives au VIH, elles rapportent moins souvent de « coups de main » (79 % vs 71,5 %) ou de soutien financier (67,4 % vs contre 57,7 %).

In fine, le choix de ce sujet vis-à-vis de la profession de pharmacien d'officine me semble important à aborder, dans le sens d'une dispensation optimale des traitements antirétroviraux (ARV), et incluant le souci de vigilance sur le bon usage et l'observance à toute personne infectée ou susceptible de l'être, dans un but individuel mais également dans un but de diminution de la transmission.

Avec un parcours de soin comportant une consultation biannuelle lorsque l'infection est stabilisée, le pharmacien a tout intérêt à la bonne pratique de sa délivrance et au suivi des traitements, le patient étant amené à côtoyer l'officine au moins de façon mensuelle. La pratique du pharmacien se doit d'être adaptée et renseignée vis-à-vis des différents traitements ARV, mais également des traitements des infections opportunistes et/ou hépatites, des traitements à visée cardiologique, métabolique, digestive, neuropsychiatrique, de l'automédication et de la vaccination. Tout ceci a pour but une gestion précise

ainsi qu'une aide au dépistage des interactions médicamenteuses, avec un souci de pharmacovigilance accru.

Le pharmacien se doit de prendre en compte la globalité du patient ou pour être plus explicite, son vécu, ses ressentis, sa situation psychologique et sociale, dans le contexte précédemment illustré selon lequel un patient séropositif subi des discriminations.

De plus, les actions de prévention des infections sexuellement transmissibles et leur dépistage ont été renforcées chez le pharmacien, avec la mise à disposition le 15 septembre 2015 des autotest VIH, et plus dernièrement avec le remboursement des préservatifs Eden®, dispensés à l'officine depuis décembre 2018, suivi en mars 2019 par le remboursement d'une deuxième marque « sortez couverts » du laboratoire Polidis®

A l'avenir, de nouveaux outils pourraient venir consolider une prise en charge personnalisée aux patients vivant avec le VIH en officine, dont un outil d'aide à la vaccination pour ce type de population.

Pourquoi un sujet sur la couverture vaccinale ?

Malgré l'instauration des trithérapies et la réponse au traitement, se traduisant par une augmentation des CD4 et une diminution de la charge virale ; le patient porteur du VIH a plus de risque de contracter des maladies infectieuses.

C'est le cas par exemple des infections invasives à pneumocoque (IIP) ; on considère un patient porteur du VIH comme étant à très haut risque d'IIP, et ce quel que soit le statut immunologique (9). En effet, le risque relatif se voit multiplié de 14,3 à 48,4 par rapport à la population générale selon l'étude Klemets Thorax de 2010, et de 35 à 40 fois d'après l'étude Kyaw JID de 2005 (8).

Le patient porteur du virus est également plus à risque de complications vis-à-vis d'infections. En ce qui concerne la grippe, le taux d'hospitalisation d'un PPVIH le rattache aux groupes à haut risque, quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique (10).

La vaccination en cas d'immunodépression est particulière et justifie des recommandations spécifiques. Dans le cas de la séropositivité au VIH, du fait de la réponse au traitement et donc de la recouvrance d'une partie de l'immunité, les vaccins vivants atténués ne sont pas d'emblée contre indiqués ; tout dépend alors de l'évaluation de la balance bénéfice/risque (contexte épidémiologique, immunogénicité, risque de maladie vaccinale, protection plus courte, risque d'augmentation de la charge virale...).

Pour finir, les patients porteurs du VIH n'échappent pas à l'hésitation vaccinale en ce qui concerne son intérêt individuel (11).

1. Rappel historique, situation épidémiologique et mécanismes de l'infection

1.1. Contexte historique

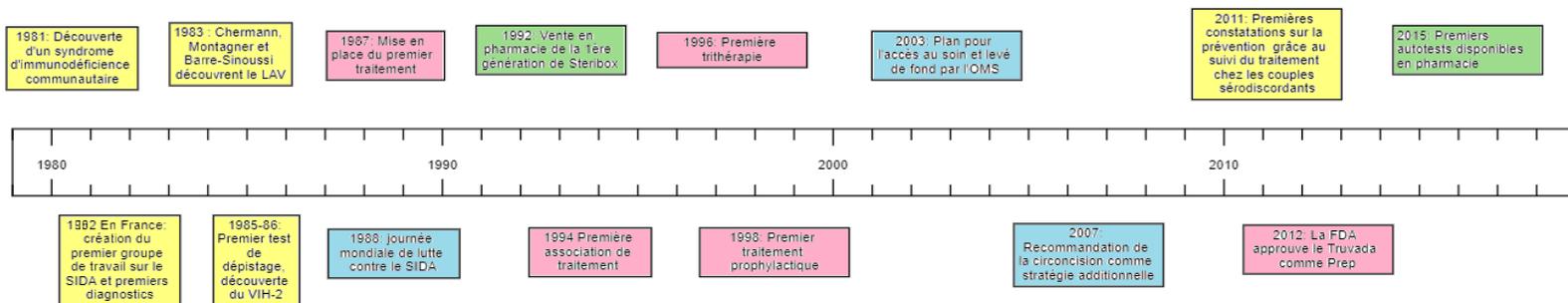


Figure 1 : Frise chronologique représentant les grandes avancées historiques (12) en lien avec le VIH.

1.1.1. Origine et plus ancien cas documenté

D'après une publication de l'INSERM en 2018 (13), la plus ancienne infection documentée d'un humain par le VIH-1 est celle d'un marin, découverte à partir de prélèvements sanguins datant de 1959. Selon l'arbre phylogénétique établi en comparant plusieurs centaines de virus issus de différentes souches, l'ancêtre commun du VIH-1 a dû apparaître en Afrique dans les années 1920-30. Découverte en 1986, la souche VIH-2 dérive elle aussi d'un virus simien.

Ce deuxième lentivirus antigéniquement différent a été le premier indice concernant les origines du VIH. Du fait qu'il ait causé de façon isolée des syndromes d'immunodéficience humaine en Afrique de l'Ouest, en 1987 Chakrabarti et Guyader (14) découvrent une forte affinité génétique entre la souche VIH-2 et un virus simien provoquant un syndrome d'immunodéficience chez des macaques en captivité.

Par la suite, d'autres virus regroupés sous la dénomination « SIV » (Simian Immunodeficiency Virus) ont été retrouvés chez différentes espèces de singes en Afrique sub-Saharienne dont le singe vert, le singe vert mangabey, le mandrill et le chimpanzé. L'hypothèse d'infections croisées par transmission inter-espèce est née et confirmée par Sharp en 1994 (15).

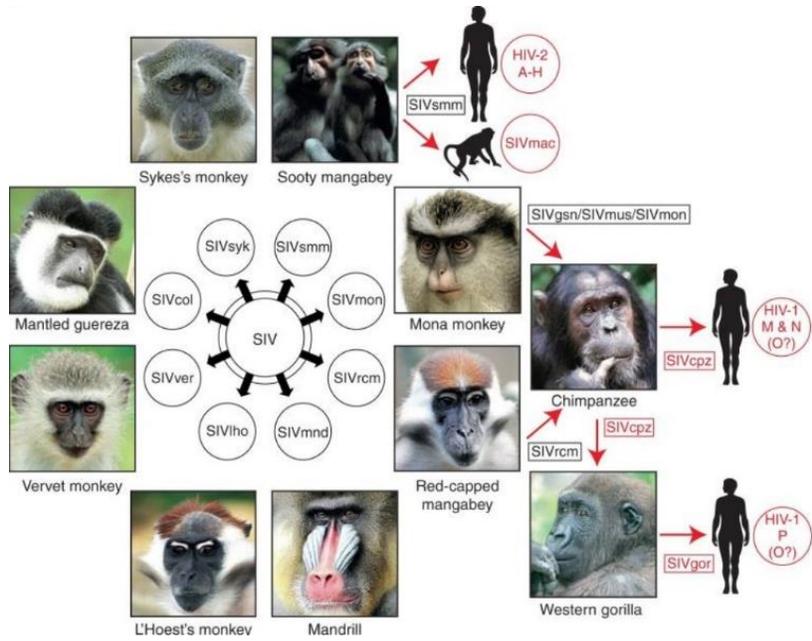


Figure 2 : Apparentés des différents virus de l'immunodéficience humains et simiens d'après Sharp (16).

La figure ci-dessus montre que les SIV les plus proches du VIH-1 sont le SIVcpz et le SIVgor, qui infectent naturellement les chimpanzés (*Pan troglodytes troglodytes*) et les gorilles (*Gorilla gorilla*) d'Afrique Centrale de l'ouest alors que les SIVsmm, retrouvés chez les mangabeys enfumés (*Cercocebus atys*) d'Afrique de l'Ouest sont, quant à eux, les plus proches du VIH-2.

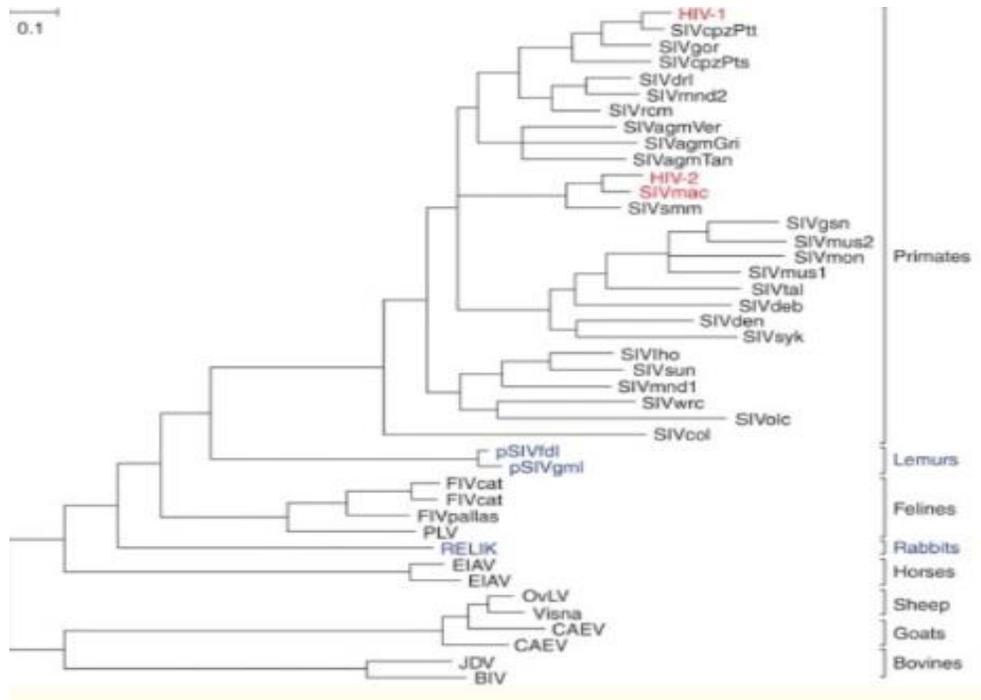


Figure 3 : Arbre phylogénétique des lentivirus d'après Sharp (16).

Cette figure met en évidence une filiation phylogénétique entre tous ces virus, démontrant de ce fait une transmission inter-espèce du singe à l'Homme.

Le mode de transmission à l'homme reste mal connu : exposition à du sang par dépeçage, ou contact avec des sécrétions contaminées par morsure ou blessures.

1.1.2. Les premiers cas signalés

En 1981, l'US Center For Disease Control est informé de plusieurs cas de pneumonie à *Pneumocystis Carinii*, ainsi que des manifestations cutanées du type Sarcome de Kaposi, anormalement retrouvés chez de jeunes hommes homosexuels. Le syndrome est alors nommé GRID pour « Gay Related Immune Deficiency ».

De ce premier constat de transmission sexuelle de la maladie, vient s'ajouter la transmission sanguine. En effet des symptômes similaires ont été retrouvés chez les utilisateurs de drogues injectables et les personnes transfusées.

En 1982, Bruce Voeller donne le nom AIDES « Acquired Immune Deficiency Syndrom » à la maladie.

En mars 1982, le premier groupe français de travail sur le SIDA, le GFTS, groupe historique, est créé à l'initiative, entre autres, de Willy Rozenbaum et de Jacques Leibowitch qui ont diagnostiqué les premiers cas de SIDA en France (17).

1.1.3. La découverte du virus

C'est en 1983 que Jean-Claude Chermann, Luc Montagnier et Françoise Barré-Sinoussi, de l'Institut Pasteur, décrivent le virus qu'ils ont à l'époque nommé "Lymphadenopathy Associated Virus" ou LAV. Le lien entre le virus et la maladie est alors établi.

En 1985-1986, alors que le premier test de dépistage apparaît, des cas similaires au stade SIDA sont représentés en Afrique de l'Ouest. Une deuxième souche de virus est isolée, il s'agit du VIH-2 (LAV-2).

1.1.4. Les premiers traitements et la naissance des campagnes de lutte

C'est en 1986 que la communauté scientifique adopte le nom de VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine). La même année, le premier test de dépistage est breveté par la FDA.

En 1987, le test de dépistage du VIH-2 est mis au point par "Diagnostics Pasteur". La première thérapie à l'AZT (Zidovudine) est disponible mais elle demeure coûteuse et très toxique. L'OMS élabore la première stratégie globale contre le SIDA.

Alors que les Nations Unies lancent le premier programme de lutte contre le SIDA, le Président américain Ronald Reagan fait sa première déclaration publique sur le sujet et le pays décide de fermer ses frontières aux immigrants et touristes atteints, et ce pour une période de plus de vingt ans. Cette décision fut contestée lors de la conférence internationale de 1990 (18).

En 1988, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) proclame le 1er décembre comme étant la journée mondiale du SIDA.

1.1.5. L'idée d'un vaccin

C'est en 1993 que les premiers vaccins sont testés chez les humains. Cependant ces tests se révèlent être un échec, le vaccin ne parvenant pas à éviter la prolifération du virus.

1.1.6. La première association de traitements

Entre 1992 et 1994, les Stéribox® sont diffusées de manière nationale dans les pharmacies. Chaque trousse contenait deux seringues de 1 ml, deux ampoules d'eau PPI, deux tampons alcool, un préservatif, ainsi qu'une notice d'utilisation. On y trouvait également une boîte en carton destinée à contenir une seringue usagée. En 1994, la combinaison de médicaments (3TC lamivudine et AZT zidovudine) se révèle être plus efficace que la prise en monothérapie. Un essai thérapeutique franco-américain démontre que la transmission du virus de la mère au fœtus est réduite avec l'utilisation de la zidovudine AZT.

1.1.7. Nouvelle classe de molécule et émergence de la trithérapie

Dès 1995, la FDA autorise la mise sur le marché d'une nouvelle classe de médicaments antirétroviraux, les anti-protéases ou inhibiteurs de protéase.

L'année suivante, une nouvelle classe de molécule est approuvée par la FDA, à savoir les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Cette étape marque la naissance des trithérapies (19).

En 1998, la première thérapie de prophylaxie post-exposition est initiée à San Francisco. Cette même année, les premières résistances aux traitements sont constatées.

1.1.8. Amélioration de l'accessibilité aux traitements, et des mesures d'hygiène.

En 2003, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies pour le Sida (ONUSIDA), mettent à disposition 5,5 milliards de dollars, avec pour objectif de proposer l'accès aux soins à plus de 3 millions de personnes atteintes dans les pays défavorisés d'ici 2005.

En 2004 l'OMS appuie la provision d'équipement d'injection stérile pour réduire la transmission du VIH.

En 2007, l'OMS et l'ONUSIDA recommandent la circoncision à tout âge comme une stratégie supplémentaire dans la lutte contre le VIH.

1.1.9. Les dernières avancées

En 2010, le gouvernement américain, sous la présidence de Barack Obama, lève l'interdiction d'entrée sur le sol des personnes infectées par le VIH.

En 2011, les conclusions obtenues suite à l'étude HPTN 052 (20) réalisée chez des couples sérodiscordants (où un partenaire est séropositif et l'autre séronégatif), ont démontré que le traitement du VIH pouvait considérablement réduire les risques de transmission chez les couples hétérosexuels.

Les résultats de l'étude iPrEx (21), chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH), et les études Partners PrEP (22) et TDF2 (23), chez les couples hétérosexuels, indiquent qu'une prise quotidienne de Ténofovir associé à l'Emtricitabine permettrait de réduire le risque de transmission.

L'année suivante, la FDA approuve le Truvada® comme prophylaxie préexposition chez les personnes à risque élevé d'infection à VIH.

En 2014, dans une analyse préliminaire de l'étude Partner, les premières données probantes indiquent que le traitement antirétroviral peut significativement réduire le risque de transmission du VIH chez les hommes homosexuels et autres HSH qui ont des relations sexuelles sans préservatifs.

En 2015, les premiers autotest VIH sont disponibles dans les pharmacies en France.

L'étude ANRS-Prévenir, ayant débuté en 2017, a pour objectif d'évaluer l'efficacité de la Prep (Prophylaxie préexposition) sur la dynamique de l'épidémie en Ile-de-France.

1.2. Epidémiologie

1.2.1. Situation épidémiologique en France en 2014

En France, en 2014 (24), la prévalence était évaluée à 150 000 personnes infectées par le VIH. L'incidence était, elle, d'environ 6500 nouvelles contaminations par an. La proportion d'hommes parmi les personnes découvrant leur séropositivité était en augmentation. De plus, les rapports hétérosexuels restaient le mode de contamination prépondérant. Une augmentation des séropositivités VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes était constatée. Par ailleurs, les personnes de 25 à 49 ans représentaient la majorité des découvertes de séropositivité. Il faut noter qu'un tiers des patients était diagnostiqué au stade SIDA, ou avec moins de 200 CD4/mm³.

1.2.2. Etat des lieux en 2019

D'après le Bulletin de Veille Sanitaire de mars 2019 (25), environ 6 400 personnes ont découvert leur séropositivité en 2017, dont 3 600 (56%) ont été contaminées lors de rapports hétérosexuels, 2 600 (41%) lors de rapports sexuels entre hommes et 130 (2%) par usage de drogues injectables.

Par rapport au constat effectué en 2014, on estime une tendance à la stabilité depuis 2010 chez les HSH et chez les personnes contaminées par rapports hétérosexuels, ainsi qu'une diminution de moitié chez les usagers de drogues injectables (UDI).

Pour être plus précis sur les proportions de découvertes de séropositivité, les hommes représentent 66% des nouveaux cas, les moins de 25 ans représentent eux 12% des découvertes, avec une part plus élevée chez les HSH que chez les hétérosexuels. La part des découvertes de séropositivité chez les plus de 50 ans continue d'augmenter ; elle est passée de 19% en 2010 à 22% en 2017, aussi bien chez les HSH que chez les hétérosexuels.

L'autre intérêt du bilan de l'année 2010 à 2017 est la prise en compte de la proportion de nouveaux séropositifs nés à l'étranger. Leur nombre est en constante augmentation depuis 2011, avec une incidence plus marquée pour les individus originaires d'Amérique et d'Afrique Subsaharienne. De ce fait, 26% des 2 600 HSH ayant découvert leur séropositivité en 2017 sont nés à l'étranger. Les hétérosexuels nés à l'étranger (dont 80% sont nés dans un pays d'Afrique Subsaharienne) représentent eux 42% des découvertes de séropositivités.

Les deux populations les plus concernées sont donc les hétérosexuels nés à l'étranger et les HSH.

Parmi les HSH ayant découvert leur séropositivité en 2017, 41% d'entre eux ont été contaminés dans les 6 mois précédents. Cette proportion est plus faible dans les autres populations : 23% chez les hétérosexuels et 21% chez les UDI.

Un des points essentiels de ce rapport est la proportion de diagnostics à un stade avancé de l'infection autour de 30%, qui demeure stable depuis 2013.

La proportion de diagnostics à un stade avancé est toujours plus élevée chez les UDI (50%). Chez les hétérosexuels, il existe un gradient selon le sexe et le lieu de naissance : hommes hétérosexuels nés à l'étranger (44%) ou en France (36%), femmes hétérosexuelles nées à l'étranger (32%) ou en France (25%). Parmi les HSH, cette proportion est également plus élevée chez ceux nés à l'étranger (26%) que chez ceux nés en France (20%).

En 2017, 52% des découvertes de séropositivité concernaient des personnes déclarant n'avoir jamais été testées auparavant, proportion stable depuis 2010. Dans les populations où un dépistage

régulier est recommandé (hétérosexuels nés à l'étranger et HSH), cette proportion est respectivement de 68% et de 33% (29% chez les HSH nés en France et 44% chez ceux nés à l'étranger). Comparativement, cette proportion est de 53% chez les hétérosexuels nés en France.

Ces chiffres soulignent l'importance de lever les freins au dépistage du VIH afin d'atteindre les personnes jamais dépistées auparavant. Parallèlement, le dépistage répété doit être favorisé parmi les populations les plus exposées, en particulier les HSH. Ceci permettrait d'atteindre le premier objectif de la stratégie nationale de santé sexuelle (95% de personnes diagnostiquées parmi celles vivant avec le VIH), dont on sait qu'il est déterminant pour le contrôle de l'épidémie.

Pourtant, l'année 2017 compte 5,6 millions de sérologies VIH réalisées par les laboratoires de biologie médicale, nombre en augmentation depuis 2010 (+12%). Cependant cette augmentation s'accompagne d'une diminution de positivité avec 2.0 contre 2.2 pour mille en 2010, ce qui laisse penser que l'augmentation du nombre de sérologie n'a pas bénéficié aux populations les plus exposées.

Les rédacteurs du bulletin de santé publique soulignent un meilleur ciblage des TROD, avec une positivité élevée de 7.3 pour 1000, car plus représentative des populations exposées, soit 31% de HSH et 34% de migrants. Cependant si l'on tient la comparaison avec l'année passée, la positivité est inférieure aux 8,7 positifs pour 1 000 tests réalisés en 2016. L'autre problème est le nombre de réalisations de TROD qui reste minime et stable avec 55 770 réalisations contre 56 300 en 2016 (26).

En ce qui concerne la vente d'autotests en officine, le nombre est stable par rapport à l'année précédente avec 73 000 ventes contre 74 650 en 2016. Le résultat de ces tests ne peut évidemment pas être communiqué, mais permettrait une amélioration au dépistage avec une augmentation des sérologies cibles, la comptabilité des nouveaux cas se faisant à partir des données de déclaration obligatoire.

Ces dispositifs qui à l'origine devaient élargir l'action au dépistage de par l'anonymat, l'autonomie ou la rapidité de résultat pour l'orientation au diagnostic, sont en train de connaître leurs limites vis-à-vis de leur diffusion et de leur spécification aux populations cibles.

L'objectif à l'avenir est donc de lever les freins au dépistage et de promouvoir l'utilisation de ces dispositifs aux populations exposées et à risque.

En parallèle, la promotion des outils de prévention disponibles (préservatif, prophylaxie préexposition, traitement post-exposition) doit être poursuivie. D'après l'InVS seul l'ensemble de ces mesures permettra de réduire le nombre de nouvelles contaminations par le VIH.

1.3. Mécanisme d'action de l'infection

1.3.1. Description virologique

1.3.1.1. Classification et structure

Le VIH (27) (28) fait partie de la famille des rétrovirus ; ce nom est issu de la capacité de rétrotranscription de l'ARN viral simple brin en ADN bicaténaire grâce à l'enzyme transcriptase inverse. Il appartient au genre Lentivirus caractérisé par une longue période de latence avant déclaration des symptômes, et possède un pouvoir cytopathogène, le virus provoquant à terme la mort de sa cellule hôte.

Le VIH est représenté sous la forme d'une particule sphérique d'un diamètre proche des 100 nm. La couche externe de son enveloppe est constituée de deux membranes phospholipidiques léguées par son ancienne cellule hôte lors de la libération des virions. Les glycoprotéines qui jonchent cette enveloppe sont appelées gp 41 et gp 120 pour le VIH-1 ou gp 105 et gp 36 pour le VIH-2 (29).

Sur sa face interne, l'enveloppe est tapissée d'une matrice protéique composée pour l'essentiel de p17, entourant une capsidie conique de nature protéique constituée de p24. Dans son enceinte on retrouve l'ARN viral enrobé par la nucléocapside ainsi que l'intégrase et la transcriptase inverse. Les protéases virales sont quant à elles représentées au-delà de la capsidie.

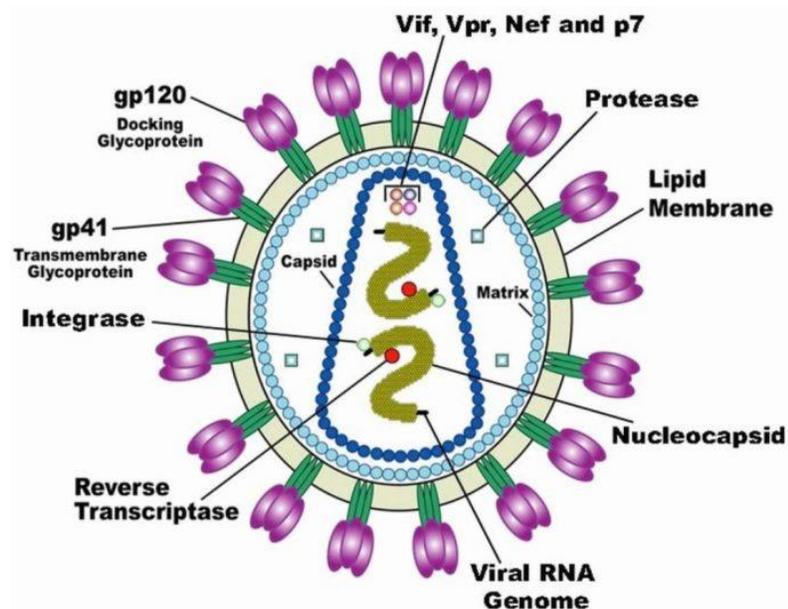


Figure 4 : structure détaillée du VIH

Les deux brins d'ARN simples sont constitués, entre autre, de trois gènes gag, pol, et env. Chacun de ces gènes code respectivement pour les protéine structurales (gag), les enzymes (pol), et les protéines de l'enveloppe (env). Le génome viral comporte des gènes supplémentaires dits de régulation, ayant pour fonction de favoriser l'expression virale au détriment du fonctionnement normal de la cellule hôte.

1.3.1.2. Variabilité génétique

Les virus de l'immunodéficience présentent une grande diversité génétique (29). Ils sont classés en 2 types : VIH-1 et VIH-2, subdivisés en groupes correspondant aux différents passages inter-espèces. Les groupes peuvent être subdivisés en sous-types, avec de très nombreuses formes recombinantes entre sous-types, voire entre groupes. Il existe quatre groupes de VIH-1 :

- Le groupe M (Major)
- Le groupe O (Outlier)
- Le groupe N (non-M, non-O)
- Le groupe P, dernier identifié, en 2009

Ces différents groupes correspondent probablement à des passages inter espèces de virus simiens (SIV) de chimpanzés pour les groupes M et N et de gorilles pour les groupes O et P. Les VIH-1 du groupe M sont responsables de la pandémie : à ce jour, 9 sous-types ont été caractérisés (A, B, C, D, F, G, H, J, K) et plus de 70 formes recombinantes entre ces sous-types (CRF pour Circulating Recombinant Form) ou entre formes recombinantes elles-mêmes ont été identifiées. Le sous-type B est retrouvé dès l'origine de l'épidémie aux États-Unis et en Europe. Les autres sous-types sont regroupés, dans la pratique clinique, sous la dénomination de VIH-1 non-B et sont à l'origine de plus de 90% de la pandémie, notamment sur le continent africain. Ils sont de plus en plus fréquemment responsables de nouvelles infections en Europe, particulièrement les formes recombinantes.

La diversité des VIH peut poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques. Cela concerne en particulier :

- Les infections VIH-2, du fait des différences de pathogénicité avec le VIH-1, de la résistance naturelle du VIH-2 aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), de sa moindre sensibilité à d'autres antirétroviraux, et de la non-détection de la charge virale VIH-2 en dehors de l'utilisation de techniques spécifiques de quantification du génome VIH-2.
- Les infections VIH-1 non M (VIH-O, VIH-N, VIH-P): une infection par VIH-O ou par des variants plus rares doit être suspectée en cas de profil de western blot VIH-1 atypique, d'absence

d'amplification lors du génotypage de résistance, de charges virales plasmatiques VIH-1 et VIH-2 indétectables en l'absence de traitement, ou de dissociation immuno-virologique. L'origine géographique du patient ou le lieu de contamination (Afrique centrale) peuvent orienter vers ce diagnostic, qui reste du ressort de laboratoires de virologie spécialisés.

1.3.2. Cycle de réplication

1.3.2.1. La fusion du virus

La première étape consiste (30) en la fusion du virus et la surface de la cellule hôte. Ce phénomène est initié avec la reconnaissance spécifique de la protéine d'enveloppe virale gp120 par le récepteur primaire CD4 de la cellule hôte, entraînant la modification conformationnelle de gp120, alors capable de fixer les corécepteurs membranaires CXCR4 ou CCR5. Les sites de liaison de la sous-unité transmembranaire gp41 sont alors exposés, permettant de favoriser la fusion des membranes virus-cellules.

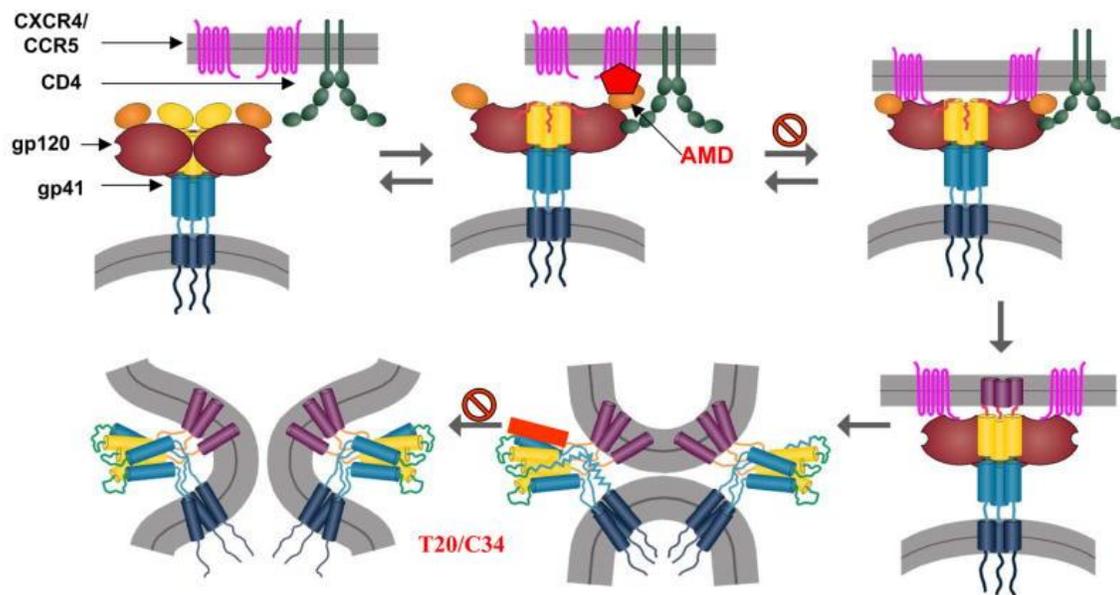


Figure 5 : séquences impliquées dans la fusion du virus à la cellule hôte

1.3.2.2. Décapsidation et transcription inverse

La capside contenant le matériel génétique et protéique du virus est libérée dans le cytoplasme de la cellule hôte. Commence alors le désassemblage de la capside virale et la transcription inverse. Ces deux étapes sont considérées comme étant complémentaires : la décapsidation commencerait dans le cytoplasme et s'achèverait à la fin de la transcription inverse aux abords des pores nucléaires (31).

La transcription inverse est réalisée par l'activité ADN polymérase ARN-dépendante et l'activité endonucléasique ARN de la transcriptase inverse. Elle consiste en la synthèse de l'ADN bicaténaire à partir de la matrice ARN simple brin parallèlement dégradé. L'absence de relecture dans ce système est à l'origine de multiples mutations, à peu près une par cycle. Ce qui explique, avec un taux de renouvellement du virus élevé (10^8 à 10^9 virions synthétisés par jour), une variabilité génétique importante.

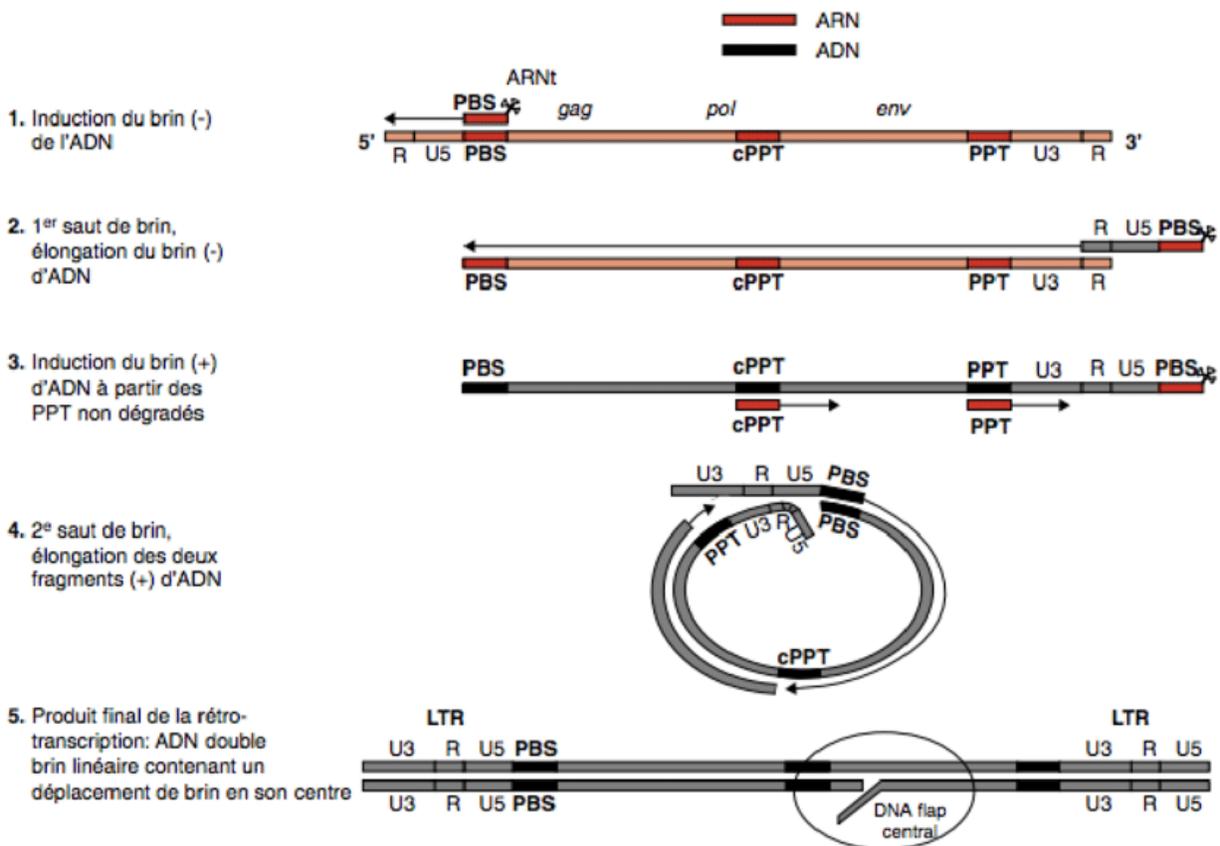


Figure 6 : étapes de la transcription inverse du VIH-1 d'après Jacquot et Benichou (32)

La figure ci-dessus montre que la matrice utilisée par la transcriptase inverse est l'ARNt. Cette matrice va se fixer à l'extrémité 5' de l'ARN viral et permet la synthèse de l'ADN (-). Un duplex ADN (-) /ARN est alors généré. L'activité RNase de la transcriptase inverse va dégrader l'extrémité 5' de l'ARN viral, permettant le premier saut de brin. L'ADN (-) est ensuite transféré à l'extrémité 3' de l'ARN et la RNase va dégrader le reste de l'ARN en excluant les régions PPT. Ces régions vont servir d'amorces à la synthèse d'une portion d'ADN (+). L'ensemble de ces étapes aboutit à un ADN double brin.

1.3.2.3. Intégration

L'ADN viral nouvellement synthétisé se déplace vers le noyau dans un complexe dit de pré-intégration, en suivant les microtubules puis les filaments d'actine jusqu'à son passage dans le noyau. Au même moment, l'intégrase effectue sa première action en clivant les extrémités 3' de l'ADN viral, dans un but de cohésion à l'ADN génomique. Il s'agit de la maturation. Sa deuxième fonction est de catalyser l'intégration de l'ADN viral au génome de la cellule hôte.

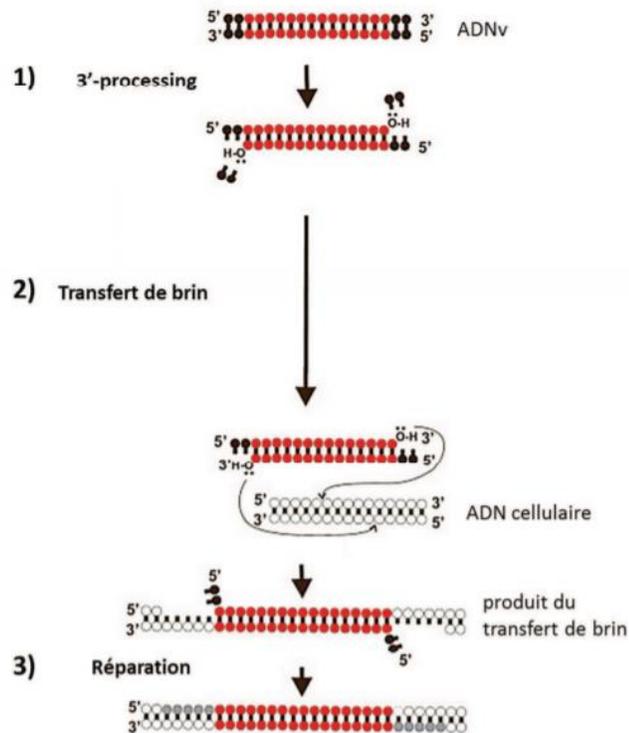


Figure 7 : Mécanismes de l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte d'après

Kempf (31)

1.3.2.4. Production de nouvelles particules virales

La réplication rétrovirale (33) exige l'expression d'ARN messagers, régulée par la protéine virale tat. L'épissage des ARN messagers de façon alternative est effectué par le contrôle de la protéine virale Rev ; de sa présence ou son absence résultent des précurseurs polypeptidiques différents. Une autre protéine virale appelée Nef agit sur plusieurs cascades de signalisation. Elle limite l'expression des récepteurs CD4 d'une part et inhibe les mécanismes de l'apoptose d'autre part dans le but de prolonger la vie des cellules infectées et de favoriser la production de virions.

Les précurseurs peptidiques sont clivés par les protéases virales. Les nouvelles protéines formées participent alors à l'assemblage des nouvelles particules virales de par la création d'une nouvelle capsid, l'adressage à la membrane, l'interaction aux domaines membranaires, la formation de l'endosome et son expulsion.

1.3.2.5. Schéma récapitulatif

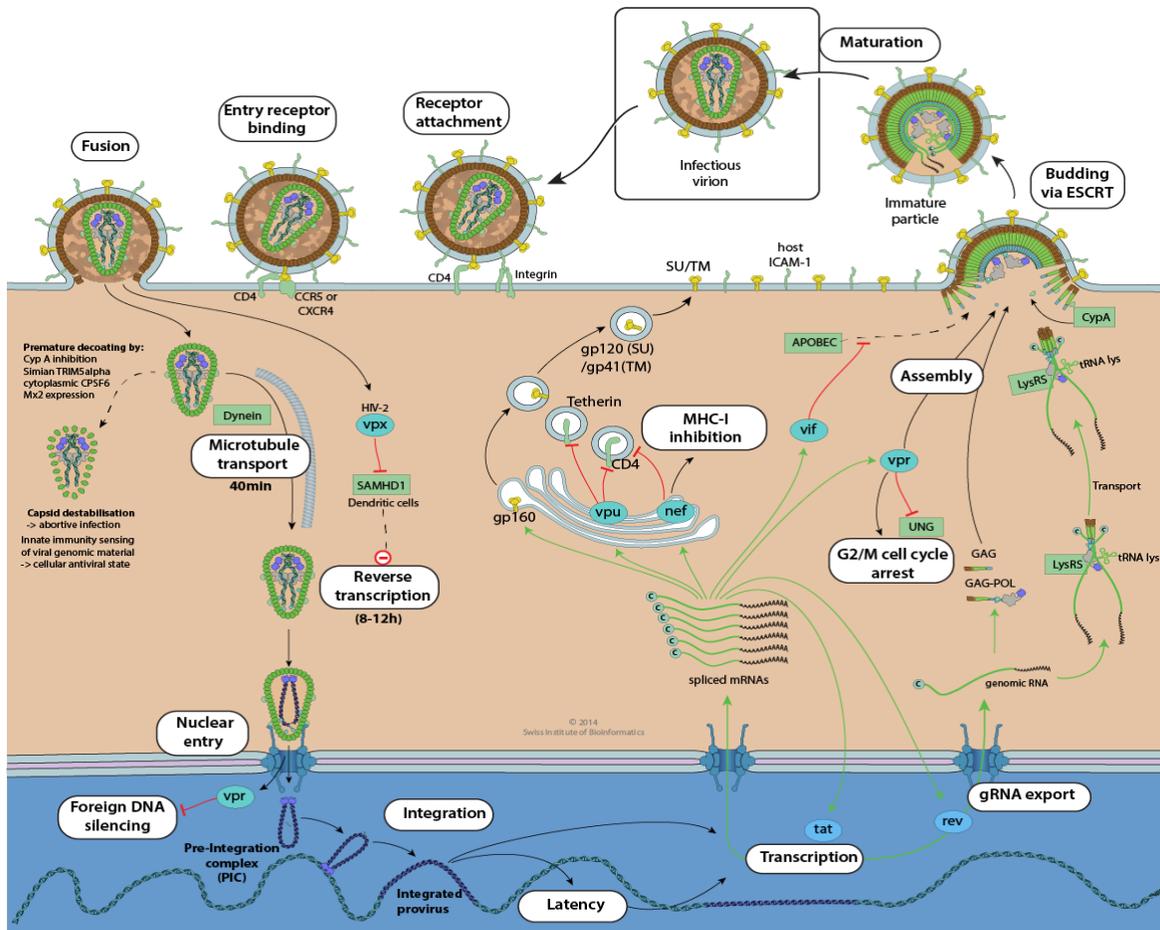


Figure 8 : cycle de réplication du VIH (34)

1.3.3. Les cellules cibles

1.3.3.1. Immunité adaptative

Les cellules en mesure d'être infectées par le VIH présentent en leur surface le récepteur CD4. Il s'agit majoritairement des lymphocytes T CD4+ (LT CD4+). Les LT CD4+ sont issus de l'activation des lymphocytes T naïfs suite à la présentation et la stimulation par les cellules présentatrices d'antigènes (35). Les lymphocytes T se différencient en cellules effectrices appelées LT CD4+ et LT CD8+. Les LT CD8+ possèdent un potentiel de prolifération moins important que les LT CD4+ de par la nécessité de co-signaux plus intenses. Une compensation peut même s'effectuer via la coopération cellulaire du LT CD4+ libérant de façon paracrine de l'IL-2, favorisant l'activation du LT CD 8+. De plus, là où le LT CD8+ naïf se différencie en effecteur cytotoxique, le T CD4+ peut se différencier en deux populations possédant des fonctions effectrices différentes : les voies Th1 et Th2. Cette différenciation se produit au début de la réponse immunitaire : l'une des deux voies est induite en fonction des cytokines exprimées par les cellules de l'immunité innée (vers Th1 pour une immunité à médiation cellulaire ou vers Th2 pour une immunité à médiation humorale).

Le VIH infecte préférentiellement les LT CD4+ (36), dont le rôle est primordial dans la réponse immunitaire, par l'activation des macrophages, la lyse des cellules infectées, l'induction de la prolifération des lymphocytes TCD8+, la stimulation de la libération d'anticorps par les lymphocyte B, etc.

Lors de l'infection par le VIH, les LT CD4+ infectés perdent leurs capacités au profit de la réplication virale, puis meurent par apoptose. Mais la déplétion des LT CD4+ est d'autant plus importante qu'une partie de ces lymphocytes sont détruits sans être infectés de façon productive ; on les appelle les lymphocytes « bystanders » ou spectateurs en français. En effet, au simple contact d'une cellule infectée, il semblerait que la cellule non infectée meure par un processus d'autophagie (37) entraînant l'apoptose. Ce mécanisme serait dû à la présentation par la cellule infectée de la protéine virale d'enveloppe Env.

L'association de la toxicité directe du virus, de l'induction de l'apoptose par certaines protéines virales, d'une activation chronique du système immunitaire entraîne un déficit profond de la réponse immunitaire adaptative.

1.3.3.2. *Immunité innée*

Des cellules présentatrices d'antigènes, phagocytaires, présentent également le récepteur CD4 à leur surface ; elles sont donc vulnérables à l'infection par le virus. Il s'agit (24) des monocytes, des macrophages, des cellules dendritiques, des cellules de Langerhans et les cellules de la microglie cérébrale. Cet ensemble de cellules constitue un réservoir viral. Dans le sang et certains tissus, particulièrement les organes lymphoïdes, le virus se dissémine et prolifère.

1.3.4. *La transmission du virus*

Les modalités de transmission du VIH sont connues depuis 1985. Leur découverte a permis de mieux comprendre la dissémination de la maladie et de considérer les comportements à risque afin de les limiter. Le virus ne résiste que quelques minutes en milieu extérieur et doit être en quantité suffisante pour permettre l'infection. La transmission n'est possible qu'en cas de contact rapproché selon les modes d'exposition suivants (24).

1.3.4.1. *Transmission sexuelle*

Les liquides biologiques concernés sont le sperme et les sécrétions vaginales. Le virus s'y trouve en quantité suffisante pour se transmettre à une personne séronégative, à partir des muqueuses et/ou des lésions. Il faut avoir conscience que tout rapport sexuel avec une personne infectée par le VIH est à risque potentiel de transmission, et qu'un seul contact suffit à transmettre la maladie.

En fonction du type de pratiques sexuelles, l'importance du risque augmente : fellation réceptive < vaginal insertif < vaginal réceptif < anal insertif < anal réceptif.

En fonction de leur présence concomitante, ces facteurs augmentent le risque de transmission : rapport anal, lésion génitale, saignement, coexistence d'une infection sexuellement transmissible, quantité de virus importante dans les sécrétions génitales corrélée à une charge virale plasmatique élevée.

L'utilisation du préservatif masculin ou féminin est le meilleur moyen de prévenir la transmission sexuelle. Toutefois son utilisation peut être discutée, le risque de transmission étant quasi-nul au sein de couples dont un seul partenaire vit avec le VIH, si les trois conditions suivantes sont respectées : le

traitement antiviral est pris avec une très bonne observance, la charge virale VIH est indétectable depuis plus de 6 mois, et en l'absence de toute infection génitale chez les deux partenaires.

1.3.4.2. *Transmission sanguine*

Le risque de transmission sanguine se décrit selon trois cas de figures possibles :

- Lors d'une transfusion sanguine ou d'une transplantation, avec un risque quasi nul à ce jour du fait des sérologies obligatoires et de l'utilisation des tests moléculaires pour les dépistages lors des dons de sang et d'organes.
- En cas de partage du matériel d'injection contaminé par du sang, notamment chez les utilisateurs de drogues injectables. Néanmoins, grâce à la mise à disposition de matériel à usage unique, nous avons dans la partie épidémiologie fait le constat d'une baisse très importante de l'infection chez les UDI.
- Dans les situations d'Accident professionnel d'Exposition au Sang, défini comme tout contact avec du sang, ou d'autres liquides biologiques contenant du sang, et comportant soit une effraction cutanée, soit la projection sur une muqueuse ou sur une peau lésée. Le risque est faible mais variable selon la charge virale VIH plasmatique de la personne source, ainsi que de la nature de l'exposition au sang : profondeur de la pique, coupure, type d'aiguille, pique intravasculaire, ou IM, ou SC.

1.3.4.3. *Transmission materno-fœtale*

Ce mode de transmission (38) se retrouve essentiellement dans la période périnatale (elle associe la période d'accouchement et l'allaitement) mais se retrouve également en cas de primo infection pendant la grossesse. Les facteurs augmentant le risque de TME sont : une infection stade SIDA et une charge virale plasmatique élevée chez la mère.

1.3.5. Histoire naturelle

L'évolution de l'infection au VIH est caractérisée par trois phases distinctes, au cours desquelles une diminution lente et progressive du taux de LT CD4+ est observée, alors que le virus se réplique activement.

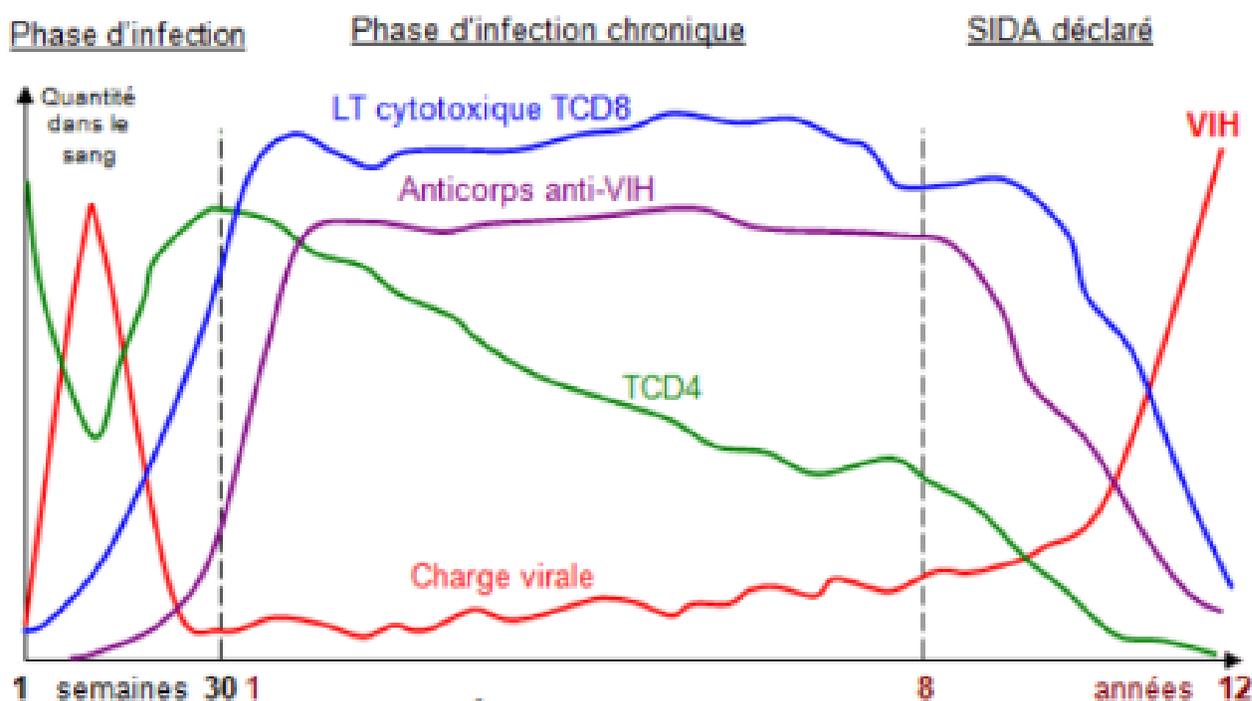


Figure 9 : Histoire naturelle du VIH

1.3.5.1. Primo-infection

La phase de primo-infection apparaît dix à quinze jours après la contamination. Sa durée médiane est d'environ deux semaines pendant lesquelles la réplication virale s'intensifie, les réponses immunes antivirales apparaissent et le réservoir viral se constitue.

Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés ne sont pas caractéristiques d'une infection à VIH mais sont ceux d'une infection virale aiguë (fièvre, céphalées, malaise tachycardie, arthralgie, myalgie et asthénie) associés à une polyadénopathie, des manifestations cutanéomuqueuses, des troubles neurologiques. Ainsi, un tableau clinique fébrile non expliqué et associé ou non à une altération de l'état général doit conduire à la proposition puis à la réalisation d'un test de dépistage. Il a été rapporté dans une étude prospective récente menée chez près de 4 000 individus (39) que 50% des patients présentaient

des symptômes de primo infection au diagnostic ; d'après le Pilly (24) les signes cliniques sont présents dans 75% des cas. Ces manifestations cliniques survenaient le plus souvent avant le pic virémique et se résolvaient rapidement.

Il est donc conseillé d'envisager un risque d'infection dans les cas rapportés d'expositions à risque, plus particulièrement chez la femme enceinte où le risque de transmission maternelle est majorée en phase de primo-infection, la charge virale y étant très élevée.

En ce qui concerne la biologie, on retrouve des anomalies hématologiques de type thrombopénie, neutropénie, hyperlymphocytose, dans le cadre d'un syndrome mononucléosique ou lymphopénie précoce, une cytolysé hépatique. Cependant ces signes biologiques sont aspécifiques.

Le diagnostic virologique d'une primo-infection repose sur la recherche d'emblée de l'ARN-VIH plasmatique associé à un test sérologique combiné. Les tests sérologiques Ag/Ac de 4^{ème} génération peuvent être positifs dès 15 jours après la contamination, grâce à la détection de de l'Ag p24, alors que le Western Blot est encore négatif. Toutefois l'absence d'infection n'est certaine qu'au-delà de 6 semaines.

1.3.5.2. Phase chronique

Cette phase fait suite à la primo-infection et peut durer plusieurs années. La pauvreté ou l'absence de symptômes caractérisent cette phase, communément appelée phase de latence.

La réplication virale est diminuée mais toujours active et le nombre de LT CD4+ s'amenuise au fil du temps.

Les évènements cliniques sont donc mineurs et se définissent par des manifestations cutanéomuqueuses et génitales récidivantes, une leucoplasie chevelue de la langue. Une diarrhée chronique, ainsi que des manifestations générales comme une altération de l'état, des fébricules ou des sueurs nocturnes sont possiblement observables.

Les signes biologiques sont inconstants (thrombopénie, anémie, hypergammaglobulinémie polyclonale).

1.3.5.3. Stade SIDA

L'apparition de maladies opportunistes majeures est spécifique à l'entrée dans ce stade final de l'infection, soit l'immunodépression acquise induite par le VIH. Les pathologies sont d'autant plus fréquentes que le taux de LT CD4+ est inférieur à 200/mm³. La restauration immunitaire par les

traitements permet dans ces cas-là un contrôle de ces maladies opportunistes, mais n'assure en aucun cas la recouvrance d'une immunité normale. En effet un patient ayant eu une infection opportuniste classant SIDA restera définitivement au stade SIDA, même si le taux de LT CD4 remonte sous traitement antirétroviral. Les fonctions immunitaires de ces cellules sont définitivement altérées.

1.4. La classification de l'infection par le VIH

1.4.1. Classification 1993 du CDC d'Atlanta

En 1993, les Centers for Disease Control (CDC) ont proposé une classification de l'infection VIH (40), fondée à la fois sur des paramètres cliniques et sur la numération des lymphocytes T CD4+. Cette classification distingue trois stades de sévérité croissante, sans possibilité pour un même patient d'appartenir simultanément à deux stades, ni de revenir à un stade classant antérieur. Elle est devenue la référence internationale lorsque la mesure du taux de lymphocytes CD4 est disponible en routine (41).

Nombre de lymphocytes CD4+	Catégories cliniques		
	A :	B :	C :
	Asymptomatique ou primo-infection ou polyadénopathie	Symptomatique, Sans critères A ou C	SIDA
= 500/mm ³	A1	B1	C1
200 – 499 /mm ³	A2	B2	C2
< 200 / mm ³	A3	B3	C3

Tableau 1 : Classification de l'infection par le VIH selon le taux de LT CD4. A noter que le résultat le plus bas (nadir), qui n'est pas nécessairement le dernier, doit être retenu.

Catégorie A
<i>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</i>
- Infection VIH asymptomatique

<ul style="list-style-type: none"> - Lymphadénopathie persistante généralisée - Primo infection VIH symptomatique
Catégorie B
<p><i>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 :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Elles sont liées au VIH, ou indicatives d'un déficit immunitaire - Elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection au VIH
<ul style="list-style-type: none"> - 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
Catégorie C
<p><i>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</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> - 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 supérieures à 1 mois ; ou bronchique, pulmonaire ou

Esophagienne

- Histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire
- Cryptosporidiose 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 carinii*
- Pneumopathie bactérienne récurrente
- Leuco-encéphalite multifocale progressive
- Septicémie à salmonelle non typhi récurrente
- Syndrome cachectique dû au VIH
- Toxoplasmose cérébrale

Tableau 2 : Les trois catégories cliniques de l'infection au VIH selon la classification CDC d'Atlanta (1993)

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

En 2000, l'OMS a proposé une autre classification selon quatre groupes (42), n'intégrant pas le taux de lymphocytes CD4. Elle est devenue la classification la plus utilisée, notamment dans les pays à faibles ressources.

Stade clinique 1
<ul style="list-style-type: none">- Patient asymptomatique- Adénopathies persistantes généralisées
Stade clinique 2
<ul style="list-style-type: none">- Perte de poids < 10% du poids corporel- Zona (au cours des 5 dernières années)

<ul style="list-style-type: none"> - Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, ulcérations buccales, chéilite angulaire, atteinte fongique des ongles) - Infections récidivantes des voies aériennes supérieures
Stade clinique 3
<ul style="list-style-type: none"> - 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
Stade clinique 4
<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome cachectisant dû au VIH (perte de >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 (histoplasmose, coccidioïdomycose) - 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

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Leishmaniose américaine réactivée (méningo-encéphalite ou myocardite)- Néphropathie symptomatique associée au VIH |
|--|

Tableau 3 : Classification de la maladie à VIH (stades clinique OMS)

1.5. Complications infectieuses et non infectieuses

1.5.1. Complications infectieuses

1.5.1.1. Les principales infections non opportunistes

Elles sont définies par :

- Une incidence augmentée chez les patients séropositifs au VIH par rapport à la population générale.
- Un risque accru de complications dans cette même population.
- Lorsque leur présence au tableau clinique augmente le risque de transmission du VIH, ou si la co-infection aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'infection seule.

	Agents infectieux	Prévention	Remarques
Pneumonies bactériennes	-N°1 <i>Streptococcus pneumoniae</i> -N°2 <i>Haemophilus influenzae</i>	Vaccin anti-pneumococcique.	La récurrence des pneumopathies bactériennes définit le stade SIDA chez les sujets infectés par le VIH.
Infections digestives	- <i>Salmonella</i> non typhiques - <i>Campylobacter spp.</i>	Pas de prévention spécifique hormis les règles d'hygiène alimentaire.	La septicémie à <i>Salmonella enterica</i> sérotype non Typhi récurrente définit le SIDA chez les sujets infectés par le VIH. Cette forme sévère survient sur un terrain très immunodéprimé.
Grippe saisonnière	Virus <i>Influenza</i>	Vaccin antigrippal et le cas échéant, traitement prophylactique post-exposition ou traitement curatif par les inhibiteurs de neuraminidase.	Manifestations cliniques prolongées, risque accru de complications.
IST	-Syphilis -Gonococcies -Lymphogranulo-matose vénérienne rectale (Chlamydia trachomatis) -Condylomatoses anogénitales (HPV)	-Utilisation du préservatif. -Analyse sérologique spécifique et non spécifique (TPHA-VDRL pour le tréponème) recommandée au décours de toute exposition sexuelle à risque et de façon annuelle chez les personnes ayant des partenaires multiples) et traitement du ou des partenaires. -Vérifier les statuts vis-à-vis des autres IST, des hépatites A, B et C en tenant compte des délais de séroconversion.	-Une IST doit faire rechercher une infection VIH et vice versa. -Les ulcérations vénériennes favorisent la transmission du VIH. -La prévention et l'évolution de la syphilis ne sont globalement pas modifiés par l'infection au VIH.

		<p>-Vaccination anti-VHA et anti-VHB chez les hommes homosexuels.</p> <p>-Dépistage proctologique des infections à HPV et Chlamydia trachomatis.</p>	
<p>Co-infections par les virus des hépatites B et C</p>	-Hépatite B	<p>Chez tous les patients, il faut renforcer les messages de prévention, rechercher systématiquement une infection par le VHB et le VHC lors d'une infection par le VIH, maintenir une surveillance sérologique annuelle chez les patients dont l'exposition au risque persiste et qui ne sont pas immunisés.</p> <p>-Vaccination anti-VHA si sérologie VHA négative.</p> <p>-Vaccination anti-VHB si sérologie VHB négative (renforcé double dose).</p> <p>-Recherche des anticorps anti-Delta chez tout porteur de l'Ag HBs.</p>	<p>Hépatite B :</p> <p>Touche 7% des patients infectés par le VIH.</p> <p>L'infection VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'hépatite B.</p>
	-Hépatite C	<p>Vaccination anti-VHA si sérologie VHA négative.</p> <p>-Vaccination anti-VHB si sérologie VHB négative (renforcé double dose).</p>	<p>Hépatite C :</p> <p>Touche 20% des patients infectés par le VIH.</p> <p>L'infection VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'hépatite C.</p>

Tableau 4 : Liste des principales infections opportunistes, précisant les agents infectieux et les modalités de prévention (24)

1.5.1.2. Les principales infections opportunistes

Elles apparaissent dans les cas de prise en charge tardive d'un patient séropositif, ou de rupture d'observance. En effet les infections opportunistes caractérisent une immunodéficience profonde. Elles sont le plus souvent inaugurales du SIDA dont elles déterminent la définition et la classification, comme vu précédemment. Ces infections peuvent être de nature bactérienne, virale, fongique ou dues à des organismes protozoaires.

Nombre de CD4 / mm ³	Infection opportuniste
Pas de seuil	<ul style="list-style-type: none">- Tuberculose- Candidose orale
< 200	<ul style="list-style-type: none">- Candidose œsophagienne- Pneumocystose pulmonaire- Toxoplasmose cérébrale
< 100	<ul style="list-style-type: none">- Cryptococcose- LEMP- Infections à CMV- Mycobactérioses atypiques

Tableau 5 : Principales pathologies opportunistes en fonction du taux de LT CD4 (24)

1.5.1.2.1. Les infections Bactériennes

1.5.1.2.1.1. Tuberculose

La tuberculose est due aux mycobactéries du complexe tuberculosis, principalement le Bacille de Koch ou *Mycobacterium tuberculosis*.

1.2 millions d'individus dans le monde (43) sont co-infectés par le *Mycobacterium tuberculosis* et le VIH. Cette co-infection survient très nettement dans les pays en voie de développement ; l'Europe représente moins de 1% de ces co-infections. En France en 2008, parmi les 876 cas SIDA, 9.7% ont été diagnostiqués par une tuberculose inaugurale (44).

La transmission est interhumaine, aérienne, par la toux et l'expectoration. Après inhalation, la lésion primaire (45) est un granulome résultant de la phagocytose des bacilles par les macrophages alvéolaires. Une des caractéristiques du bacille tuberculeux est de retarder la mise en place de l'immunité spécifique, qui dans le cadre de la tuberculose est essentiellement une réponse de type cellulaire. Les LT CD4, le TNFalpha, l'INFy et l'IL12 sont les acteurs majeurs pour contrôler l'infection tuberculeuse. Au cours des premières semaines, certains macrophages infectés migrent vers les ganglions lymphatiques régionaux, ce qui participe à la dissémination lymphatique (plus fréquente que la dissémination sanguine). Cette dissémination est à l'origine des formes extra-pulmonaires, voire disséminées.

Dans 90% des cas, l'infection est maîtrisée par la réaction immunitaire de l'individu. Les foyers bacillaires dans le poumon ou d'autres sites se résorbent en granulomes cellulaires épithélioïdes. Les bacilles tuberculeux peuvent survivre dans cette substance pendant des années; on parle alors d'infection tuberculeuse latente.

Dans les 10% des cas restants (30 % pour les patients immunodéprimés (46)), l'infection n'est pas maîtrisée et le bacille continue de se multiplier. La progression vers la maladie tuberculose active peut survenir rapidement, ou au contraire après une phase de latence de plusieurs années. L'infection à VIH constitue un des facteurs de risque les plus importants d'une évolution en tuberculose active.

Diedrich et al (47), en 2016, ont réalisé une méta-analyse à partir des bases de données Pubmed, Medline et Web of Sciences, et réunissant 19 articles, afin d'étudier les effets de la co-infection à VIH et le granulome tuberculeux. Ils ont démontré que le VIH était associé à une charge bacillaire plus élevée dans les tissus infectés par le VIH. La diminution du nombre de CD4 chez les personnes co-infectées était en effet associée à la fois à une formation plus faible de granulomes, et à une charge bactérienne plus élevée.

En 2010, Glynn et al (48) ont réalisé une cohorte rétrospective chez des sujets Sud-Africains. L'objectif était d'évaluer les taux de réactivation de la tuberculose au moins deux ans après le premier épisode. Ils ont inclus 342 hommes séropositifs au VIH (séroconversion survenue entre 1991 et 1997) et 321 hommes non atteints du VIH, suivis jusqu'en 2004 et ayant eu un premier épisode de tuberculose antérieur à l'étude. Le taux de réactivation était significativement plus élevé chez les patients atteints du VIH que chez les séronégatifs, avec respectivement 19,7 cas pour 100 personnes-années contre 7,7 cas pour 100 personnes-années. La durée d'infection par le VIH n'influçait pas le taux de réactivation. Par ailleurs, parmi les sujets indemnes de premier épisode tuberculeux, les taux d'incidence d'une tuberculose pulmonaire nouvelle étaient de 3,7 cas pour 100 personnes années chez les sujets séropositifs contre 0,75 chez les séronégatifs. Les auteurs mettaient ainsi en évidence que la co-infection par le VIH avait pour

conséquence une majoration de la réactivation de la tuberculose, majoritairement due à une augmentation des réinfections et non des rechutes.

Chez les patients co-infectés avec le VIH, des particularités cliniques sont présentes (49). La forme extrapulmonaire est plus fréquente chez cette population, avec des localisations variées: ganglionnaires, neuro-méningées, pleurales ou péricardiques, osseuses, etc. Les formes extra-pulmonaires sont d'autant plus fréquentes que les taux de CD4 sont bas.

Une étude récente (43) a montré que les macrophages (cellules hôtes pour la tuberculose et le VIH) forment entre eux des nanotubes lorsqu'ils sont exposés à l'IL-10, une molécule sécrétée en cas de tuberculose. Or, dans un contexte tuberculeux, le VIH passe d'une cellule à l'autre grâce à ces nanotubes. En cas de tuberculose sévère, la formation de ces nanotubes est amplifiée, facilitant ainsi la dissémination du VIH, augmentant la production virale et le nombre de cellules infectées.

Les études comparatives de patients VIH révèlent ainsi (49) une virémie plus élevée, une incidence plus importante d'autres infections opportunistes concomitantes, et une mortalité augmentée, lorsqu'une co-infection tuberculeuse est présente. La tuberculose constitue donc un marqueur de progression du VIH.

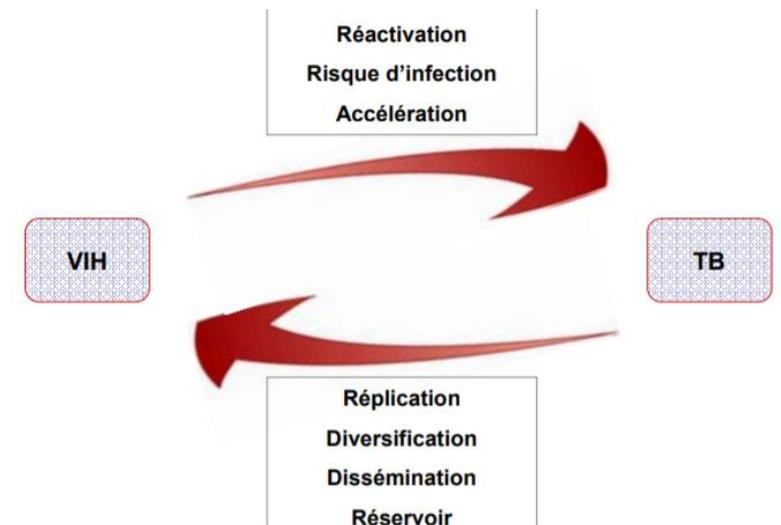


Figure 10 : interactions entre VIH et tuberculose (44)

Le traitement curatif ne diffère pas chez les patients VIH+. Il comporte une quadrithérapie par rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol pendant 2 mois (ou une trithérapie rifampicine, isoniazide, pyrazinamide si la souche est sensible à l'isoniazide), suivi d'une bithérapie par rifampicine-isoniazide durant 4 à 10 mois selon la localisation de la tuberculose (10) (24).

Traitements VIH	Traitements TB	Interactions	Recommandations
Antiprotéases (IP) (sans booster)			
Atazanavir	Rifampicine	Plus de 80% de réduction de l'aire sous la courbe de l'atazanavir	Contre-indiqué
	Rifabutine	Augmentation des taux plasmatiques de rifabutine	A éviter, éventuellement diminuer la dose de rifabutine
Antiprotéases (IP) (avec booster, ritonavir)			
Atazanavir Lopinavir Darunavir	Rifampicine	Diminution significative des taux d'IP	Double dose d'IP parfois suggérée (!toxicité), association à éviter
	Rifabutine	L'association avec le ritonavir augmente le taux de rifabutine	Rifabutine diminuée à 150 mg/j ou 150 mg 3x/sem, dose IP inchangée
NNRTI			
Efavirenz	Rifampicine	Diminution des taux d'efavirenz d'environ 20%	Utilisation d'efavirenz sans modification de dose – discuter augmentation d'efavirenz à 800 mg selon taux plasmatiques
	Rifabutine	Elimination de la rifabutine augmentée de 30-40%	Augmenter la rifabutine à 450 mg 1 x/j ou 600 mg 3x/semaine
Névirapine	Rifampicine	Diminution des taux (AUC et Cmin) d'environ 50%	Coadministration possible mais suivi rapproché de la charge virale. Ne pas utiliser de dose de charge. Préférer l'efavirenz
	Rifabutine	Pas d'interactions majeures	Augmenter la dose de rifabutine à 600 mg 3x/sem. Préférer l'efavirenz
Etravirine	Rifampicine		Coadministration contre-indiquée
	Rifabutine		Rifabutine sans modification de dose. Attention: ne pas utiliser la darunavir en association
Inhibiteur de l'intégrase			
Raltégravir	Rifampicine	La rifampicine augmente le métabolisme avec réduction de 60% des concentrations résiduelles de raltégravir	Certains auteurs proposent de doubler la dose de raltégravir à 800 mg deux fois par jour si pas d'autre choix
	Rifabutine	Concentration résiduelle de raltégravir diminuée de 20% sans modifier l'AUC	Pas de modification de dose
NRTI			
Zidovudine	Rifampicine	La rifampicine diminue la concentration de zidovudine (aire sous la courbe) mais l'effet intracellulaire est non connu	Signification clinique inconnue, probablement insignifiante

Figure 11 : différentes interactions entre traitements antituberculeux et traitements antirétroviraux (50)

1.5.1.2.1.2. *Mycobactéries atypiques*

Les Mycobactérioses atypiques (24) sont dues aux mycobactéries non tuberculeuses, plus d'une centaine sont décrites. Au cours une infection par VIH, la souche majoritairement retrouvée est *Mycobacterium avium intracellulaire*. Les localisations sont le plus souvent multiples et disséminées, au niveau ganglionnaire, de la moelle osseuse, hépatique, splénique, digestif, pulmonaire, et cutané. Les manifestations cliniques peuvent varier entre fièvre, altération de l'état général, sueurs nocturnes, puis secondairement des signes d'atteintes d'organes. Biologiquement on peut retrouver une cytopénie. En ce

qui concerne le traitement, l'association clarithromycine et éthambutol est privilégiée avec une surveillance clinique et une réévaluation en fonction du risque d'interaction médicamenteuse. De même un traitement chimio-prophylactique par azithromycine est discuté (51) si le taux de CD4 est inférieur à 50/mm³ et uniquement en présence d'une charge virale non contrôlée.

1.5.1.2.2. *Les infections virales*

1.5.1.2.2.1. *Infection à CMV*

Le *Cytomégalo*virus (CMV) appartient à la famille des Herpes virus. Sa transmission est interhumaine par l'intermédiaire de gouttelettes de sécrétions (oro-pharyngées le plus souvent), par contact direct des muqueuses avec des sécrétions infectées (urines, sang, salive etc.), par voie sexuelle, lors d'une greffe d'organe ou de moelle, et par voie materno fœtale ou post natale lors de l'allaitement. Les infections à CMV sont extrêmement fréquentes (52), la séroprévalence variant entre 50 et 100%. Chez les sujets immunocompétents, moins de 10% des primo-infections sont symptomatiques et sont dans la majorité des cas bénignes.

Cependant, chez les patients immunodéprimés, le CMV peut devenir pathogénique. Les rétinites à CMV (24) sont fréquemment observées au cours du SIDA et se manifestent par des troubles visuels en lien avec une nécrose hémorragique de la rétine. Des localisations digestives (œsophagite, gastroduodénite, colite, cholangite) ou neurologiques (encéphalite, ventriculite, myéloradiculite, névrite, méningite) peuvent également se manifester.

Des études récentes (53) (54) suggèrent que les cellules progénitrices CD34+ pourraient servir de réservoir latent pour le VIH. De plus, une infection préalable par le CMV conduit à une manifestation du SIDA plus précoce que chez les sujets non infectés, suggérant une influence du CMV sur la progression du VIH. Une étude chinoise menée par Cheung et al en 2017 (55) a étudié les mécanismes du lien entre CMV et VIH. En effet, le CMV utilise lui aussi les cellules CD34+ comme hôtes afin d'induire une infection. Les auteurs ont infecté des cultures de cellules CD34+ avec une souche du virus CMV dans un premier temps, établissant une infection latente au cytomégalo

virus. Par la suite, ces cellules ont été infectées avec une souche du VIH. Les cellules contrôle n'avaient pas reçu d'infection par le CMV.

Les résultats mettent en évidence que l'infection préalable au CMV augmente la capacité du VIH à infecter les cellules. L'hypothèse est que l'infection latente au CMV pourrait conduire à une augmentation de l'expression des corécepteurs au VIH à la surface des cellules CD34+, favorisant ainsi la réplication de

ce dernier. D'autre part, le VIH induirait des effets en faveur du maintien à long terme de l'infection latente par le CMV, suggérant ainsi un effet coopératif de la double infection.

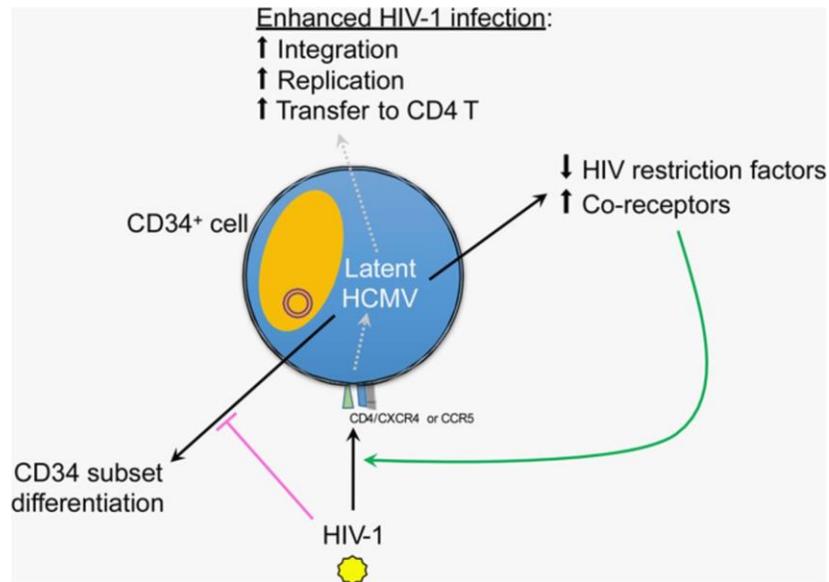


Figure 12 : interactions entre infection à CMV et VIH d'après Cheung et al.

Les mesures de prévention primaire recommandées sont, en cas de sérologie IgG positive au CMV et d'un taux de CD4 inférieur à 100/mm³ : la réalisation d'une surveillance par PCR-CMV et de fonds d'œil réguliers si PCR positive.

Le traitement des infections à CMV repose sur le ganciclovir IV, le foscarnet IV, et éventuellement le valganciclovir dans les formes sévères (10) (24).

1.5.1.2.2.2. *Leuco-encéphalopathie multifocale progressive*

La Leuco encéphalopathie multifocale progressive est une affection sévère démyélinisante de la substance blanche au niveau du système nerveux central. On l'observe dans les situations de déficit immunitaire, chez les sujets infectés par VIH au stade SIDA, ou dans les cas d'utilisation d'immunosuppresseurs comme certains anticorps monoclonaux. Cette maladie est due à l'infection active et lytique des oligodendrocytes par le polyomavirus JC (24).

Comme son nom l'indique, il s'agit d'une pathologie disséminée et d'évolution progressive. Ainsi les signes cliniques varient en fonction de la position des lésions : déficits moteurs et sensitifs, troubles

du comportement, troubles cognitifs, et syndromes cérébelleux. L'issue suite au diagnostic est en règle générale fatale et les traitements peu satisfaisants (56).

1.5.1.2.3. Les infections fongiques

1.5.1.2.3.1. Infections à *Candida*

La candidose œsophagienne est, en Europe, la seconde pathologie opportuniste la plus fréquente classant SIDA. L'apparition de candidose oro-pharyngée ou œsophagienne est un indicateur d'immunodéficience profonde. *Candida albicans* (57) est le principal pathogène. La candidose oro-pharyngée ou buccale peut se présenter sous trois formes : érythémateuse, pseudomembraneuse et perlèche. Les principaux symptômes de la candidose œsophagienne sont les brûlures rétrosternales, une dysgueusie, une dysphagie et éventuellement une douleur rétrosternale.

La prévention primaire n'est pas recommandée chez les patients infectés par le VIH en Europe. La meilleure prophylaxie de la candidose oro-pharyngée ou œsophagienne est en effet une bonne adhérence au traitement antirétroviral.

Le traitement de première intention des candidoses buccales et œsophagiennes repose sur le Fluconazole, per os ou IV en cas d'œsophagite sévère.

1.5.1.2.3.2. Cryptococcose

La cryptococcose est une infection fongique grave due à un champignon, *Cryptococcus neoformans*. La distribution de *C. neoformans* est internationale. Il est présent dans l'environnement, en particulier dans les fientes de pigeons, et se transmet par inhalation. Chez le patient immunocompétent, les lésions pulmonaires initiales et isolées guérissent habituellement spontanément et sans dissémination. Chez les sujets immunodéficients, *Cryptococcus* peut disséminer notamment vers le cerveau et les méninges (58).

Selon les régions, la cryptococcose survient chez 2 à 20% des personnes atteintes du VIH. Cette infection opportuniste apparait à un stade de déficit immunitaire profond, bien que l'arrivée des antirétroviraux ait diminué son incidence. En France, elle est observée chez des patients en échappement virologique ou ignorant leur séropositivité. L'incidence est d'environ 100 nouveaux cas par an.

80% des cas survenant chez des sujets atteints du VIH se présentent sous la forme d'une méningite ou une méningo-encéphalite d'installation progressive. Les symptômes sont variables : céphalées, fièvre, syndrome méningé, syndrome d'hypertension intracrânienne. En l'absence de traitement, l'évolution vers la mort est inéluctable. On estime qu'à l'échelle mondiale, la méningite à cryptococque est responsable de 15% de la mortalité chez les VIH+, soit 181 000 décès, les trois quarts survenant en Afrique subsaharienne (59). Malgré l'initiation d'un traitement, la mortalité précoce est de 20%. L'infection peut parfois être pulmonaire, urinaire ou cutanée.

Le traitement antifongique standard (10) reposait sur l'association d'amphotéricine B IV et de 5-flucytosine en traitement d'attaque pendant au moins quinze jours, suivi d'un traitement de consolidation par fluconazole durant 6 semaines. Une prophylaxie secondaire systématique par Fluconazole, prescrit jusqu'à restauration du système immunitaire, permet de prévenir les rechutes (60).

En 2018, est paru l'essai ACTA (*Advancing Cryptococcal Meningitis Treatment for Africa*). Cette étude (61) a comparé trois traitements d'induction (dont le traitement de référence par amphotéricine B et flucytosine de deux semaines) suivis d'un même traitement de consolidation de 8 ou 9 semaines, chez 721 patients infectés par le VIH et présentant une cryptococcose neuroméningée. Les résultats montraient que l'association d'une semaine d'amphotéricine B avec la flucytosine était la plus efficace. L'évaluation à 10 semaines après initiation de ce traitement présentait une mortalité significativement abaissée de 38% par rapport au schéma thérapeutique recommandé jusqu'alors dans la plupart des pays. Ce schéma réduisait également de 69% le risque d'anémie (complication fréquente des antifongiques).

A la lumière de ces résultats, l'OMS a publié en 2018 de nouvelles recommandations (62) pour la prise en charge de la cryptococcose neuroméningée. Le traitement indiqué en première intention lors de la phase d'induction repose désormais sur la prise d'amphotéricine B et flucytosine. Les récentes directives de l'OMS recommandent également le traitement inductif flucytosine-fluconazole durant deux semaines comme option alternative si l'amphotéricine B ne peut être administrée en toute sécurité, ou deux semaines d'amphotéricine B-fluconazole si la flucytosine n'est pas disponible.

1.5.1.2.3.3. La pneumocystose

La pneumocystose humaine est une atteinte profonde due à un champignon, *Pneumocystis jirovecii*. Longtemps considérée comme un parasite protozoaire, l'espèce *P. jirovecii* a été récemment classée parmi les champignons ascomycètes. On retrouve ce champignon de façon commensale au niveau

de l'arbre respiratoire. Sa transmission serait interhumaine, de façon aérienne, sans connaissance strictes des modalités mises en œuvre (63).

La pneumocystose fait partie des infections fongiques invasives, survenant préférentiellement sur un terrain d'immunodépression, en particulier chez les personnes atteintes de VIH lorsque le taux de CD4 est inférieur à 200/mm³ (64), donc classant SIDA. En effet au niveau alvéolaire, une diminution du nombre de T CD4 et de l'activité de phagocytose par les macrophages permettrait l'implantation du champignon (65).

Chez les PVVIH, les symptômes (24) sont d'installation progressive (plusieurs semaines), avec initialement des anomalies auscultatoires très pauvres, mêlant toux sèche et fièvre puis dyspnée d'intensité croissante. Cependant cette triade de symptômes est inconstante chez 50% des patients adultes qui ne présentent que des formes fébriles pures. On observe également une dissociation clinico-biologique qui se base sur une hypoxémie plus importante que ne le laisse supposer le tableau clinique.

Le nombre de cas annuels de Pneumocystose à *P. jirovecii* dans le monde est actuellement évalué à plus de 500 000 cas par an, dont 400 000 chez les PVVIH. La mortalité imputée à cette pathologie est d'environ 15 % chez les PVVIH. En France entre 2012 et 2015, 768 cas ont été référencés sur ces trois années dont 24% identifiés chez des personnes séropositives au VIH (65).

Actuellement, on ne sait pas si l'expression clinique de la pneumocystose à *P.jirovecii* est due à l'aggravation d'un état de colonisation pulmonaire ou s'il s'agit d'une infection de novo (66).

Chez la personne infectée par le VIH, le traitement de référence (65) est le cotrimoxazole pendant trois semaines sous forme IV, parfois orale dans les formes modérées. En cas de contre-indication ou d'intolérance au cotrimoxazole, l'utilisation de de l'atovaquone ou de la dapsonne est indiquée dans les formes légères à modérées ; dans les formes modérées à sévères l'association de clindamycine-primaquine ou la pentamidine IV sont utilisées. Il est possible d'y ajouter une corticothérapie dans les 72 premières heures à l'initiation du traitement dans les cas où l'hypoxémie est inférieure à 70mmHg, en s'assurant de l'absence d'infection concomitante à CMV ou à mycobactéries qui pourrait être aggravée par corticothérapie.

La prise quotidienne d'un comprimé de cotrimoxazole faiblement dosé (80/400) ou l'administration discontinuée tous les deux jours d'un comprimé de cotrimoxazole fortement dosé (160/800) constituent le traitement prophylactique primaire de la pneumocystose à *P. jirovecii*.

La prophylaxie secondaire de la pneumocystose pulmonaire consiste en la prise quotidienne d'un comprimé de cotrimoxazole faiblement dosé ou la prise d'un comprimé fortement dosé trois fois par

semaine. Les alternatives sont l'atovaquone, la pentamidine, la dapsons ou l'association dapsons + pyriméthamine.

L'arrêt du traitement prophylactique peut être envisagé si le nombre de lymphocytes T CD4 est supérieur à 200/mm³, de préférence avec une charge virale inférieure à 50 copies/ml et un traitement ARV suivi depuis au moins trois mois (10).

1.5.1.2.4. Parasitose

1.5.1.2.4.1. Toxoplasmose cérébrale

La toxoplasmose est une maladie parasitaire due à un protozoaire *Toxoplasma gondii*. Il s'agit d'une anthroozoonose courante, mais habituellement bénigne. Cependant, elle est préoccupante chez la femme enceinte non immunisée car à haut risque pour le fœtus, ou les PVVIH à un stade d'immunosuppression avancé, chez lesquels le risque de réactivation endogène de kystes latents est majorée.

Non transmise de façon interhumaine, les comportements à risque sont la consommation de viande contaminée trop peu cuites ou de légumes crus mal lavés, le contact avec un chat contaminé ou sa litière, la terre ou l'eau des rivières souillés par les excréments contenant des kystes.

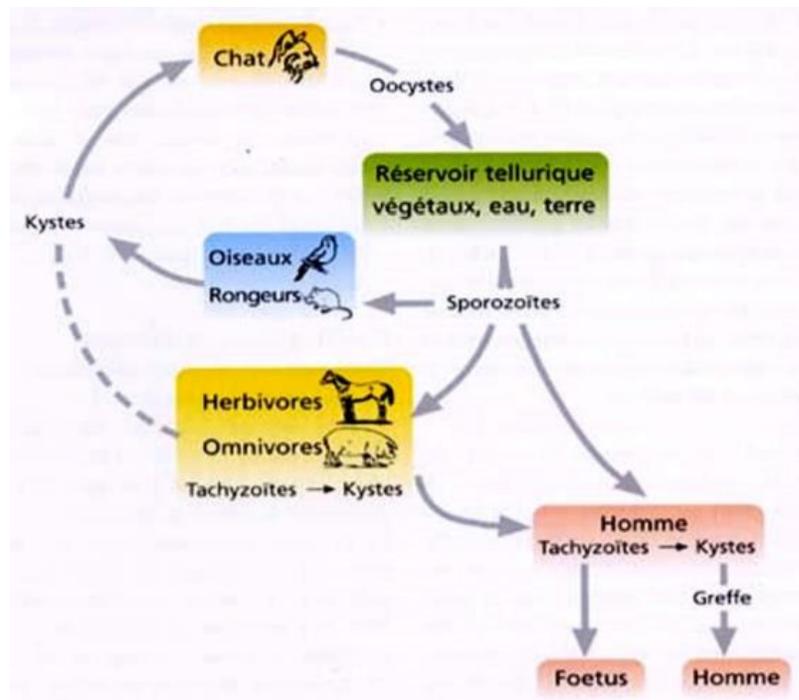


Figure 13 : le cycle du parasite de la toxoplasmose (67)

La forme tachyzoïte est une forme fragile ne résistant pas au milieu extérieur ou au suc gastrique, mais il s'agit de la forme transmise de façon transplacentaire (67).

On retrouve une localisation cérébrale révélatrice du stade SIDA. Les aspects cliniques sont dans la moitié des cas, un déficit neurologique focal ; de manière inconstante, une fièvre ; et dans quelques rares cas des formes extra cérébrales, notamment oculaires. Tout tableau neurologique centrale en cas d'immunodépression doit faire évoquer le diagnostic (24).

La prévalence mondiale est estimée à 30 % de la population humaine, mais elle varie selon la géographie et les conditions climatiques. Dans les pays européens, où la majorité des contaminations est liée à l'ingestion de viandes infestées, la prévalence dépend de la cuisson des viandes. Elle se montre inférieure à 25% dans les pays où la viande est consommée bien cuite (Royaume-Uni, Scandinavie, Amérique du Nord), et entre 40 et 60% dans les pays où la viande est consommée peu cuite (en France et en Allemagne) (67) (68).

En France, le nombre de cas de toxoplasmoses cérébrales survenant chez les patients infectés par le VIH est proche de 200 par an (69).

Le traitement curatif de référence repose sur l'association pyriméthamine supplémentée d'acide folique et sulfadiazine pendant au moins six semaines jusqu'à réponse clinique et radiologique. La prise de ce traitement doit être complétée par une alcalinisation des urines afin d'éviter les lithiases. En

cas d'intolérance aux sulfamides, l'alternative thérapeutique à la sulfadiazine est la clindamycine. Un traitement anticonvulsivant peut être recommandé en cas de comitialité actuelle et ancienne, et être poursuivi pendant toute la durée du traitement d'attaque antitoxoplasmique. Les molécules les plus recommandées sont la gabapentine et le lévétiracétam qui ont une influence moindre en termes d'interaction vis-à-vis du traitement ARV (notamment IP/r) que le Valproate de sodium.

La prise quotidienne de cotrimoxazole constitue le traitement prophylactique primaire à la toxoplasmose au même titre que la pneumocystose, vue précédemment.

En ce qui concerne la prophylaxie secondaire de la toxoplasmose cérébrale, elle se résume à la poursuite à dose réduite du traitement curatif, qui assure également la prophylaxie de la pneumocystose (10).

Afin de détailler les doses ou résumer les indications des précédents traitements, le rapport d'experts dirigé par le Pr MORLAT (10) a établi le tableau suivant :

Tableau 1. Traitements prophylactiques usuels des infections opportunistes / Indications en France

Pathogène	Prophylaxie primaire (préventive sans infection manifeste)	Prophylaxie secondaire (thérapie suppressive après une infection manifeste)	Indications des prophylaxies primaires et secondaires	Interruption des prophylaxies primaires et secondaires
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP)	<ul style="list-style-type: none"> - TMP-SMZ (80/400) : 1 cp/j (AI) ou (160/800) : 1 cp x 3/semaine (BI) - Aérosols de pentamidine 300 mg x 1/mois (BI) - Dapsone (50 à 100 mg/j) (BI) - Atovaquone 1500 mg/j (BI) 	<i>Idem</i> prophylaxie primaire	CD4<200/mm ³ CD4<15 %	CD4>200/mm ³ et > 15 % à 2 reprises ≥ 3 mois intervalle Si CV <50 copies/mL après au moins 3 mois d'ARV et 101<CD4<200/mm ³ Reprise si CD4 < 200/mm ³
<i>Toxoplasma gondii</i>	<ul style="list-style-type: none"> - TMP-SMZ (160/800) 1 cp/j (AII) ou (80/400) : 1 cp/j (AII) - Dapsone 50 mg/j + Pyriméthamine 50 mg/sem. + ac. folinique 25 mg/sem. (BI) - Atovaquone 1500 mg/j (CII) 	<ul style="list-style-type: none"> - TMP-SMZ (160/800) 1 cp/j (BII) - Pyriméthamine 25 mg/j + 25 mg x 3/sem. d'acide folinique) + Sulfadiazine 2 g/j (AI) ou clindamycine 1,2 g/j (BI) (clindamycine non active sur PCP) - Atovaquone 750 à 1500 mg/j + pyriméthamine 25 mg/j + 25 mg x 3/sem. d'acide folinique (CII) 	IgG anti- <i>Toxoplasma</i> + et CD4<100/mm ³	CD4>200/mm ³ pendant ≥ 6 mois, charge virale indétectable - Reprise si CD4 < 200/mm ³
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Non recommandée en France	<ul style="list-style-type: none"> - Fluconazole 200 mgx1/j PO (AI) (efficacité>itraconazole) - Si fluco impossible : itraconazole 200 mg x2 /j (CI) (+dosage) ou voriconazole (+dosage) - Si résistance au fluconazole : voriconazole (+dosage) (CI) 	NA	CD4 >100/mm ³ avec CV indétectable, > 3 mois sous cART et durée totale de traitement (curatif et entretien) > 12 mois (BII) et titre antigénique < 1/512 - Reprise si CD4 < 100/mm ³ (BIII)

Pathogène	Prophylaxie primaire (préventive sans infection manifeste)	Prophylaxie secondaire (thérapie suppressive après une infection manifeste)	Indications des prophylaxies primaires et secondaires	Interruption des prophylaxies primaires et secondaires
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculose latente : – isoniazide (4-5 mg/kg/j) 9 mois +vit B6 (250 mg/j) (A1) – isoniazide (4-5 mg/kg/j) + vit B6 (250 mg/j) +rifampicine (10 mg/kg/j) 3 mois (B1)	Non recommandée	– IGRA + (B1) – Vérifier l'absence de tuberculose active	Non applicable
<i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC)	La prophylaxie primaire par azithromycine n'est plus recommandée	Traitement d'entretien : clarithromycine 1 g/j + éthambutol 15 mg/kg/j (A1) (± rifabutine (C1)) – (azithromycine alternative à clarithromycine si interactions ou intolérance) (A1)	Alternative à la prophylaxie = surveillance clinique et cART	– Prophylaxie IIaire : >1 an de traitement, guérison clinique et microbiologique, CD4 >100/mm ³ et > 6 mois cART
Cytomegalovirus (CMV)	Non recommandée	– Rétinites à CMV valganciclovir : 900 mg x1 / j PO (B1) – Localisations extra-rétiniennes : discussion cas/cas	– Rétinites à CMV traitée et CD4 < 100/mm ³ – Localisations extra-rétiniennes : discussion cas/cas	– Après accord de l'ophtalmologiste, sous cART, CD4>100/mm ³ depuis ≥ 3 mois et PCR CMV négative – Reprise si CD4 < 100/mm ³

IGRA = Test de libération de l'IFN gamma (IFN-gamma release assay).

Figure 14 : indication des traitements prophylactiques des infections opportunistes

1.5.2. Complications non infectieuses

1.5.2.1. Les cancers classant SIDA

Les cancers représentent une comorbidité fréquente chez les personnes vivant avec le VIH. Il s'agirait de la première cause de mortalité chez les personnes infectées en France (70) (71).

Les cancers classant SIDA sont connus pour être associés à des virus, et sont en lien avec l'immunodépression causée par le VIH.

1.5.2.1.1. Lymphomes malins non Hodgkiniens

Le lymphome non Hodgkinien (LNH) est un cancer qui se développe à partir de cellules lymphoïdes de la lignée B dans 85% des cas, ou de la lignée T. Il apparaît le plus souvent dans un groupe de ganglions lymphatiques, avec la capacité de se propager par le sang ou le système lymphatique à n'importe quel organe ou tissu. L'EBV ou Epstein Barr virus est le virus responsable de la mononucléose ; il infecte les lymphocytes B dont il active les facteurs de croissance. Son exposition de façon chronique est mise en cause comme étant à risque de développer entre autres, cette forme de Lymphome et d'autant plus en situation immunodépressive :

- A un stade précoce de la maladie ($CD4 > 200/mm^3$), les LNH sont le plus souvent ganglionnaires et associé à EBV dans 30 à 40% des cas (24).
- A un stade avancé ($CD4 < 100/mm^3$), ils sont presque toujours liés à EBV, extra ganglionnaires, touchant le tube digestif et le cerveau.

Le LNH se situe au 5eme rang des cancers les plus fréquents dans la population générale avec plus de 11 600 nouveaux cas estimés en 2011 (72). D'après le rapport d'expert VIH de 2017, les lymphomes représentent la deuxième cause de mortalité par cancer chez les PVVIH.

1.5.2.1.2. Maladie de Kaposi

La maladie de Kaposi ou sarcome de Kaposi est lié à l'infection par Herpes virus humain 8 (HHV8). L'atteinte se traduit par des lésions cutanées infiltrées, violacées, nodulaire ou en plaques et des lésions de muqueuses (palais) (24).

Chez les PVVIH on parle de forme épidémique, avec des lésions disséminées au niveau de la peau et des viscères (poumon et tube digestif) (73).

D'après le rapport d'experts VIH (71), l'immunodépression est le facteur de risque majeur chez un patient qui initie un traitement ARV. Chez un patient sous traitement ARV depuis plusieurs années, c'est la persistance d'une répllication virale qui représente un facteur de risque de la maladie de Kaposi, indépendamment du taux de CD4. Pourtant, la restauration immunitaire et le contrôle de la charge virale semblent être insuffisants au contrôle de cette maladie chez un PVVIH. Une analyse effectuée au sein de

la cohorte hospitalière française (74) montre ainsi que les patients ayant une charge virale contrôlée et un taux de CD4 > 500/mm³ (objectif thérapeutique) durant au moins 2 ans possèdent un risque 35.4 fois plus élevé qu'en population générale de développer un sarcome de Kaposi.

En France, entre 2003 et 2011, la maladie de Kaposi représentait 38% des cas de SIDA inaugural.

1.5.2.1.3. *Cancer du col utérin*

Le cancer du col de l'utérus est une tumeur maligne développée à partir de la muqueuse du col utérin, dont le facteur de risque principal est l'infection et la persistance de papillomavirus (HPV), plus particulièrement les souches 16 (responsable de la moitié des cas de cancer) et 18 (un cancer sur dix) dites à haut risque.

Il a été démontré par Blitz et Baxter (75) que les femmes vivant avec le VIH sous traitement ARV effectif étaient plus à risque de contracter un cancer du col utérin dans le sens où la persistance de la souche est augmentée et la clairance diminuée par rapport à la population générale. La clairance étant le temps nécessaire à la disparition du HPV.

Une étude publiée par l'Université d'Oxford (76) montre que la souche HPV 16 à haut risque de lésion cancéreuses est plus fréquemment retrouvées chez les FVVIH, et que cette fréquence est inversement proportionnelle au taux de CD4.

1.5.2.2. *Les cancers non classant SIDA*

Il s'agit de cancers dont la fréquence est plus élevée chez les patients infectés par le VIH, faisant intervenir l'exposition à des virus oncogènes (VHB, VHC et HPV), et la forte consommation de toxiques (tabac, alcool et cannabis). Les plus fréquents sont la maladie de Hodgkin (associé à EBV), le cancer du poumon, le cancer du foie et le cancer du canal anal.

Cancer non classant SIDA	RR
La maladie d'Hodgkin	9.4
Le cancer du foie	2.4
Le cancer du poumon	Facteur individuel, il a été démontré récemment par Helleberg et coll. qu'une PVIH non fumeuse

	n'était pas plus à risque de cancer du poumon qu'une personne non atteinte par VIH non fumeuse (77)
--	---

Tableau 6 : Risque relatif de déclarer un cancer non classant SIDA dans la population des patients séropositifs en France (71).

1.5.2.3. Les complications métaboliques

Les maladies cardiovasculaires constituent la 3^{ème} cause de décès des patients infectés par le VIH (78). L'infection en elle-même ainsi que les traitements (notamment la durée d'exposition aux inhibiteurs de protéases) seraient mis en cause vis-à-vis d'un sur-risque cardiovasculaire, en particulier d'infarctus du myocarde. Tout patient séropositif est considéré comme à risque cardiovasculaire, d'autant plus si l'infection n'est pas contrôlée. Ainsi, un score permettant d'évaluer le risque cardiovasculaire appelé risque Framingham à 10 ans doit être interprété chez tout patient VIH+. Plus récemment, la HAS a recommandé d'évaluer le risque cardiovasculaire en prévention primaire à l'aide de l'outil SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) (79), évaluant le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans en fonction du sexe, de l'âge, du statut tabagique, de la pression artérielle systolique et des concentrations de cholestérol total.

L'objectif LDL-cholestérol doit être inférieur à 1.9g/l, puis l'objectif de valeur diminue en fonction du nombre de facteurs de risques associés. Pour un facteur de risque associé à une infection par le VIH on diminue à 1.6g/l ; l'objectif baisse à 1.3g/l si deux facteurs de risques sont associés à la séropositivité, et va jusqu'à un taux inférieur à 1g/l en cas d'infection VIH à haut risque cardiovasculaire. La modification du traitement antirétroviral peut comprendre la substitution de l'IP/r au profit d'un INNTI comme la névirapine, l'étravirine ou la rilpivirine, ou plus récemment au profit du raltégravir et du maraviroc, qui améliorent le profil lipidique. En revanche, on observe une augmentation significativement plus importante des paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL, HDL et TG) sous ténofovir alafénamide que sous ténofovir disoproxil. Les statines sont le traitement de référence pour abaisser le LDL-cholestérol, mais seule l'utilisation de statines non métabolisées par le cytochrome P450 ou CYP 3A4 est recommandée : pravastatine (40 mg) et surtout rosuvastatine (10 mg), qui s'est avérée la plus efficace (78).

Un bilan lipidoglycémique annuel est recommandé chez tous les patients. En cas de diabète avéré, il est recommandé d'utiliser en première intention la metformine, avec un objectif d'HbA1c < 6,5 %. On

noterait aussi une prévalence plus importante du syndrome métabolique au cours de l'infection par le VIH. Il associe obésité abdominale, HTA, hypertriglycéridémie, diminution du HDL-cholestérol, insulino-résistance, et implique, outre la surveillance clinique et biologique habituelle, une mesure du périmètre abdominal au moins une fois par an, bien corrélée à la teneur en graisse intraviscérale.

Dans tous les cas, l'activité physique (au moins une heure trois fois par semaine) et le sevrage tabagique doivent être encouragés (utilisation de substituts nicotiques, varénicline), le poids surveillé, la consommation de boissons alcoolisées et les apports glucidolipidiques limités, surtout s'il existe une hypertriglycéridémie.

1.5.2.4. Les complications osseuses

La prévalence de l'ostéoporose chez les patients VIH varie selon les études de 3 à 22 %. Cette prévalence ne justifie pas un dépistage systématique mais ciblé, avec la réalisation d'une ostéodensitométrie osseuse qui doit être proposée aux patients en fonction de l'existence de facteurs de risque classiques, ainsi que chez les hommes infectés par le VIH âgés de plus de 60 ans, et de moins de 60 ans s'ils ont un IMC bas ou un nadir (nombre de CD4 le plus bas jamais eu par le patient) de CD4 < 200/mm³ (78). Si un traitement est nécessaire, le choix portera sur la classe des bisphosphonates. La prévention de l'ostéoporose repose, en dehors des mesures hygiéno-diététiques usuelles, sur la supplémentation calcique (1 000 mg par jour) et la supplémentation en vitamine D au vu des résultats des dosages. Le dépistage d'un déficit en vitamine D n'est recommandé que chez les patients ayant des facteurs de risque d'ostéoporose.

Chez les patients ayant des antécédents de fracture sévère et/ou à risque élevé de chute et/ou un T-score < 2,5 à l'ostéodensitométrie, il est recommandé de modifier le traitement antirétroviral avec remplacement du ténofovir disoproxil par le ténofovir alafénamide dans le cadre de l'association fixe EVG/c/FTC/TAF ou par l'abacavir en l'absence d'infection par le VHB, ainsi que de remplacer l'IP/r par dolutégravir ± rilpivirine lorsque c'est possible.

1.5.2.5. Les complications rénales

Le vieillissement de la population atteinte par le VIH et la toxicité potentielle de certains médicaments (risque de tubulopathie avec le ténofovir, syndrome de Fanconi) augmentent les risques d'atteinte rénale. Les principaux facteurs de risque de maladie rénale sont l'âge > 50 ans, le sexe féminin,

l'origine ethnique (africaine ou antillaise), les co-infections VHB/VHC, l'HTA, le diabète, la dyslipidémie, un taux de CD4 < 200/mm³ et l'exposition à l'atazanavir, au darunavir et au ténofovir. Une surveillance toute particulière est recommandée chez ces patients, avec mesure du débit de filtration glomérulaire et recherche de protéinurie sur échantillon urinaire (plus sensible que la bandelette) au minimum tous les 6 mois. En cas de néphropathie liée au VIH (HIVAN), l'introduction d'un traitement antirétroviral permet d'améliorer significativement le pronostic de la maladie rénale (78).

Le groupe d'experts recommande d'explorer toute anomalie rénale et de surveiller la fonction rénale après toute introduction d'antirétroviral, pour différencier :

- Les situations avec élévation rapide mais limitée de la créatininémie, liées à une diminution de la sécrétion tubulaire de créatinine observées avec certains traitements (dolutégravir, rilpivirine, elvitégravir, cobicistat et IP/c)
- Les altérations progressives de la fonction rénale liées soit à une toxicité des antirétroviraux (ténofovir, atazanavir, lopinavir), soit à la survenue d'une comorbidité rénale liée ou non au VIH, soit à la co-prescription d'un autre médicament néphrotoxique.

Il est recommandé d'adapter le traitement antirétroviral en cas d'insuffisance rénale en considérant les options suivantes (78) :

- Quand le DFG est compris entre 50 et 30 ml/min, réduire la dose de ténofovir disoproxil ou envisager le remplacement du ténofovir disoproxil par le ténofovir alafénamide si la prescription de l'association fixe EVG/c/FTC/TAF (seule forme galénique comportant du ténofovir alafénamide mise à disposition en France en mai 2017) est adaptée à la situation du patient, ou par l'abacavir en l'absence d'infection par le VHB et si l'allèle HLA-B*5701 est négatif ;
- Envisager le remplacement du traitement en cours par une association sans INTI, par exemple dolutégravir + rilpivirine lorsque c'est possible (notamment en l'absence d'infection par le VHB) ;
- Arrêter le ténofovir disoproxil et le ténofovir alafénamide si le DFG est < 30 ml/min ;
- Arrêter les IP/r en cas de diminution persistante et non expliquée du DFG ;
- Ne pas oublier d'adapter la dose de la lamivudine et l'emtricitabine en fonction du DFG.
- Transplantation rénale et VIH : la transplantation rénale doit être envisagée chez les patients dialysés suivis régulièrement ayant une infection virale contrôlée et un niveau de CD4 > 200/mm³. Ces patients doivent être inscrits sur liste de greffe.

1.5.2.6. Les troubles neurocognitifs

Les troubles cognitifs légers, dont la prévalence pourrait dépasser 25 % dans certaines cohortes, restent encore trop souvent méconnus et doivent être dépistés compte tenu de leur impact sur la vie quotidienne et sur l'observance des traitements (78). Devant un trouble neurocognitif avéré chez un patient infecté par le VIH, une enquête étiologique à la recherche d'une cause acquise doit être effectuée : syphilis, infection par le VHC, hypothyroïdie, carence en vitamine B12, maladie inflammatoire du système nerveux central, maladie tumorale, maladies cérébrovasculaires. Un dépistage précoce par des tests neuropsychologiques devrait être systématiquement proposé chez tous les patients âgés de plus de 50 ans et/ou co-infectés par le VHC, mais aussi en cas d'échec inexplicé d'une 1^{re} ligne de traitement antirétroviral, afin de vérifier qu'un trouble cognitif ne soit pas à l'origine d'une inobservance non perçue par le patient lui-même. En présence de troubles cognitifs liés au VIH, le premier objectif est de rendre la charge virale indétectable dans le plasma et, secondairement, de corriger les facteurs de risque cognitifs (carence vitaminique, hypothyroïdie, contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques, limitation de la prise de toxique et de psychotrope, prise en charge d'un syndrome dépressif associé et d'une éventuelle apnée du sommeil).

1.6. *Prise en charge thérapeutique*

Le traitement est à mettre en œuvre dès que possible, au mieux dans les huit jours en respectant le temps de réflexion du patient et ses possibilités de prendre le traitement. Le choix du premier traitement ARV doit être effectué par un médecin expérimenté dans la prise en charge des PVVIH (80).

1.6.1. Objectifs thérapeutiques

La prise en charge initiale (24) se doit d'être globale. Il est nécessaire d'évaluer le statut immuno-virologique et de rechercher des complications et/ou comorbidités. Etablir une relation de confiance entre le patient et le soignant, afin de faciliter le suivi et l'adhésion au soin, ainsi que débiter une prise en charge socio-psychologique par des mesures de soutien et d'accompagnement, font tout autant partie intégrale de la prise en charge.

Le but du traitement est d'empêcher la progression vers le stade SIDA et le décès. Les objectifs thérapeutiques sont (80) :

- Restaurer et maintenir un taux de LT CD4 >500/mm³.
- Obtenir et maintenir une charge virale plasmatique indétectable soit <50 copies ARN VIH/ml, ce qui maximalise la restauration immunitaire, minimise le risque de sélection de virus résistants et réduit la morbidité associée au VIH.

Les objectifs au long cours sont également d'obtenir la meilleure tolérance clinique des traitements, améliorer ou préserver la qualité de vie et réduire le risque de transmission du virus. Dans la Collaboration Européenne de cohortes COHERE (81), la mortalité des hommes ayant un nombre de CD4 > 500/mm³ depuis plus de trois ans est comparable à celle des hommes de la population générale.

Cependant, le traitement antirétroviral ne permet pas l'éradication du virus et tout arrêt des traitements conduit à la reprise de la réplication virale et à la baisse, parfois rapide, du taux de lymphocytes (24).

1.6.2. Les traitements antirétroviraux

1.6.2.1. Indications

Les recommandations de l'OMS (82) précisent que « toute personne infectée par le VIH devrait commencer le traitement antirétroviral le plus tôt possible après le diagnostic ». Ainsi, tous les patients vivant avec le VIH ont une indication à introduire un traitement antirétroviral, et ce quel que soit leur taux de LT CD4, y compris s'il est supérieur à 500/mm³ (24).

Il a été montré que l'initiation précoce d'un traitement antirétroviral (83) est associée à une meilleure préservation du système immunitaire (notamment le maintien ou la restauration d'un nombre de CD4 >500/mm³ et le maintien de la diversité du répertoire T et donc la réponse T spécifique anti-VIH). Elle est aussi associée à une réduction de l'inflammation systémique chronique, dont les conséquences délétères au cours de l'infection VIH non contrôlée ont été établies sur le plan cardio-vasculaire, métabolique, osseux et neurologique.

1.6.2.2. Bilan pré-thérapeutique et modalités de prescription

Le bilan initial à réaliser avant d'introduire un traitement antirétroviral est résumé dans le tableau ci-dessous.

<p>Données de l'interrogatoire, liste non exhaustive</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Rechercher l'histoire de la maladie. -Recueillir les manifestations cliniques passées ou présentes potentiellement en lien avec l'infection par le VIH, ainsi que des signes cliniques d'évolutivité. -Evaluer le contexte de vie familiale, relationnelle et professionnelle, l'état de santé sexuelle, le statut virologique du ou des partenaire(s) quand il est(sont) identifié(s), le désir d'enfant, les conditions de ressources et de logement. -Faire le bilan des antécédents médicaux et chirurgicaux. -Définir le statut vaccinal du patient. -Evaluer la consommation d'alcool, de tabac et de substances psychoactives. -Aborder la question du dépistage du/des partenaires chaque fois que cela sera possible.
<p>Examen clinique</p>	<p>Examen clinique complet, notamment</p> <ul style="list-style-type: none"> -Poids actuel et poids de forme, taille et IMC, tour de taille -Mesure de la tension artérielle -Recherche d'adénopathies et d'une organomégalie -Examen soigneux de la cavité buccale, des organes génitaux externes et de la marge anale
<p>Bilan paraclinique</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Sérologie VIH : un test ELISA de 4^{ème} génération et un test de confirmation Western Blot avec différenciation VIH1/VIH2, sur deux prélèvements différents (pour détecter toute erreur d'identité). -Numération du taux de LT CD4 et LT CD8 -Dosage de l'ARV VIH plasmatique (=charge virale). -Test génotypique de résistance du VIH et détermination du sous type VIH1. -Recherche de l'allèle HLA-B*5701 (84). -NFS-plaquettes, bilan hépatique, bilirubine, créatininémie, Débit de Filtration Glomérulaire, phosphorémie, glycémie à jeun, bilan lipidique.

	<p>-Recherche d'une protéinurie (bandelette urinaire) ou dosage du rapport protéinurie/créatininurie.</p> <p>-Sérologie de l'hépatite B, hépatite C, hépatite A, de la syphilis, de la toxoplasmose, test IGRA pour le dépistage de la tuberculose latente.</p> <p><i>Chez les femmes</i> : consultation gynécologique avec frottis.</p> <p><i>Chez les HSH, sujets à partenaires multiples ou femmes avec antécédents de condylomatose et/ou pathologie cervicale</i> : consultation proctologique et prélèvement PCR à la recherche d'IST.</p> <p><i>Chez les patients provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse</i> : radiographie thoracique</p> <p><i>Si taux de LT CD4 <100/mm³</i> : dosage de l'antigène cryptocoque et sérologie CMV.</p>
--	--

Tableau 7 : Données à recueillir lors de la prise en charge initiale d'un patient atteint du VIH, avant l'instauration d'un traitement ARV (24) (80).

Les traitements ARV sont des médicaments nécessitant une prescription initiale hospitalière (85) établie par tout prescripteur. Les ordonnances de renouvellement peuvent être rédigées par un médecin de ville, quel que soit sa spécialité ; au cours de la délivrance en pharmacie, le patient doit présenter conjointement l'ordonnance hospitalière (datant de moins d'un an).

1.6.2.3. Traitements antirétroviraux

1.6.2.3.1. Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

1.6.2.3.1.1. Mécanisme d'action

Les INTI sont des acides nucléiques qui rentrent en compétition avec les substrats endogènes de la transcriptase inverse, dont ils inhibent l'activité enzymatique. Par conséquent l'élongation de l'ARN viral

et la réplication virale sont interrompues. Ces molécules nécessitent une phase de phosphorylation afin de les rendre actives.

1.6.2.3.1.2. Molécules disponibles sur le marché

Voir tableau 8 ci-dessous.

Molécule(s)	Spécialités pharmaceutiques	Posologie usuelle chez l'adulte	Précautions d'emploi
Abacavir	ABACAVIR 300 mg cp pellic ZIAGEN 20 mg/ml sol buv ZIAGEN 300 mg cp pellic	300mg x 2/j ou 600mg x 1/j	Introduction possible suite à l'absence de l'allèle HLA B5701. Arrêt et contre-indication en cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée au produit, restitution des comprimés restants demandée au patient. abacavir ne doit pas être administré chez les patients ayant une insuffisance rénale au stade terminal (86).
Abacavir + Lamivudine	ABACAVIR/LAMIVUDI-NE 600 mg/300 mg cp pellic KIVEXA 600 mg/300 mg cp pellic	1 cp /jour	Mêmes précautions d'emploi que concernant l'administration d'abacavir. Contre-indication de l'association de la lamivudine avec l'Emtricitabine en raison de leur similarité (analogues de la cytidine). Prendre en compte une co-infection VHB en cas d'arrêt de la lamivudine, pouvant entraîner une exacerbation sévère de l'hépatite (87).
Emtricitabine	EMTRIVA 10 mg/ml sol buv EMTRIVA 200 mg gél	200mg, 1/j	Tenir compte d'une éventuelle infection au VHB, notamment en cas d'arrêt du traitement. Adaptation de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (88).
Emtricitabine + Ténofovir alafénamide	DESCOVY 200 mg/10 mg cp pellic DESCOVY 200 mg/25 mg cp pellic	En fonction du 3 ^{ème} agent inclus dans le traitement : - Descovy 200/10, 1 cp/j si associé à Atazanavir avec Ritonavir ou Cobicistat/	Tenir compte d'une éventuelle co-infection au VHB, notamment en cas d'arrêt du traitement. L'utilisation de DESCOVY doit être évitée chez les patients précédemment traités et porteurs de mutations, en particulier la mutation K65R entraînant la diminution d'incorporation des nucléos(t)ides artificiels au profit de nucléotides naturels. Cette mutation est sélectionnée principalement par le Ténofovir (89).

		Darunavir avec Ritonavir ou Cobicistat/ Lopinavir avec Ritonavir - Descovy 200/25, 1 cp/j si associé à Dolutégravir, Efavirenz, Maraviroc, Névirapine, Rilpivirine, Raltégravir	DESCOVY doit en général être évité, mais peut être utilisé, chez les adultes atteints d'insuffisance rénale terminale (90).
Emtricitabine + Ténofovir disoproxil	EMTRICITABINE/TE-NOFOVIR DISOPROXIL 200 mg/245 mg cp pellic EMTRICITABINE/TE-NOFOVIR DISOPROXIL KRKA D.D. 200 mg/245 mg cp pellic TRUVADA 200 mg/245 mg cp pellic	1 cp/j	TRUVADA doit être évité chez les patients prétraités par antirétroviraux et présentant la mutation K65R. Tenir compte d'une éventuelle infection à VHB. Surveillance rénale de par la présence de Ténofovir disoproxil (91).
Lamivudine	EPIVIR 10 mg/ml sol buv EPIVIR 150 mg cp pellic EPIVIR 300 mg cp pellic LAMIVUDINE 150 mg cp pellic LAMIVUDINE 300 mg cp pellic	1 cp de 150mg, 2/j 1 cp de 300mg /j	Cf association Abacavir + Lamivudine
Ténofovir disoproxil	TENOFOVIR DISOPROXIL 245 mg cp pellic	1 cp de 245mg /jour avec de la nourriture	Cf association Emtricitabine + Ténofovir disoproxil

	<p>VIREAD 123 mg cp pellic</p> <p>VIREAD 163 mg cp pellic</p> <p>VIREAD 204 mg cp pellic</p> <p>VIREAD 245 mg cp pellic</p> <p>VIREAD 33 mg/g glé</p>		
Zidovudine	<p>RETROVIR 10 mg/ml sol diluer p perf</p> <p>RETROVIR 100 mg gél</p> <p>RETROVIR 100 mg/10 ml sol buv</p> <p>RETROVIR 250 mg gél</p>	<p>250 ou 300 mg 2/j</p>	<p>Surveillance étroite des paramètres hématologiques.</p> <p>Le traitement par Zidovudine doit être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique, d'acidose lactique, d'hépatomégalie évolutive ou d'élévation rapide des transaminases.</p> <p>L'administration de Zidovudine s'accompagne d'une surveillance particulière chez les patients présentant des facteurs de risque d'atteinte hépatique ou de stéatose hépatique.</p> <p>Le traitement par Zidovudine est associé à une perte de graisse sous-cutanée, notamment au niveau du visage, des fesses et des membres, appelée lipoatrophie. Ce phénomène peut être irréversible. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi particulier, et arrêter le traitement par Zidovudine en cas de suspicion de développement d'une lipoatrophie (92).</p>
Zidovudine + Lamivudine	<p>COMBIVIR 150 mg/300 mg cp pellic</p> <p>LAMIVUDINE/ZIDOVDINE 150 mg/300 mg cp pellic</p>	<p>1cp, 2/j</p>	<p>Cf. Zidovudine et association Abacavir + Lamivudine.</p>

Zidovudine + Lamivudine + Abacavir	ABACAVIR/LAMIVUDINE/ZIDOV UDINE 300 mg/150 mg/300 mg cp pellic TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg cp pellic	1 cp, 2 x /j	Cf Zidovudine et association Abacavir + Lamivudine
---	--	--------------	--

Tableau 8 : Liste des différentes spécialités, uniquement composées d'INTI, avec leurs précautions d'emploi (93).

1.6.2.3.1.3. Mises en garde et précautions d'emploi communes à la classe médicamenteuse

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale avec la Zidovudine en tête de file. Un dysfonctionnement mitochondrial chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés in utero et/ou en période post-natale à des analogues a pu être observé. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie), le plus souvent présentés de façon transitoire. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé in utero à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, plus particulièrement lors de manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

A ce jour, aucune donnée ne permet d'affirmer un lien de causalité entre la prise d'analogues INTI et l'infarctus du myocarde, aucun mécanisme d'action n'a été identifié, pourtant il est nécessaire d'accompagner la prescription d'INTI de mesures visant à réduire tous les facteurs de risque modifiables (par exemple : tabagisme, hypertension et hyperlipidémie) (86) (87) (88)(90) (91) (94).

1.6.2.3.1.4. Effets indésirables communs

De manière non spécifique, les médicaments appartenant à la classe des analogues INTI modifient le métabolisme glucidique et lipidique, dans le sens d'une augmentation du poids corporel, des taux de glucides et de lipides. Un contrôle du mode de vie est normalement instauré. En fonction du tableau clinique, un apport thérapeutique peut être instauré selon les recommandations en vigueur encadrant la prise de traitement contre le VIH.

De façon générale, la fréquence de troubles hépatiques est augmentée chez les patients traités par INTI, notamment chez les patients ayant des anomalies hépatiques préexistantes. Ces patients doivent faire l'objet d'un suivi particulier.

Chez les patients traités par INTI, on retrouve fréquemment des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées), des affections du système nerveux de type céphalées, des atteintes cutanées non systémiques (de type rash cutané), et des troubles généraux (fièvre, léthargie, fatigue).

1.6.2.3.1.5. Contre-indications

Contre-indication	Substance(s) concernée(s)
Hypersensibilité à la substance	Tous
Troubles hématologiques sévères	Zidovudine
Allaitement	Abacavir, Emtricitabine, Lamivudine, Zidovudine
Insuffisance rénale sévère	Ténofovir

Tableau 9 : Contre-indications des INTI

1.6.2.3.2. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

1.6.2.3.2.1. Mécanisme d'action

Les INNTI se fixent directement et de manière non compétitive sur le site catalytique de la transcriptase inverse, ce qui inhibe son activité enzymatique. Ce ne sont pas des acides nucléiques, et ils n'ont pas besoin de phase de phosphorylation pour être activés.

1.6.2.3.2.2. Molécules disponibles sur le marché

Voir tableau 10 ci-dessous.

Molécule(s)	Spécialités pharmaceutiques	Posologies usuelles adulte	Précautions d'emploi
Efavirenz	EFAVIRENZ 600 mg cp pellic SUSTIVA 100 mg gél SUSTIVA 200 mg gél SUSTIVA 50 mg gél SUSTIVA 600 mg cp pellic	600 mg /j A jeun, au coucher	<p>L'utilisation concomitante d'extraits de Ginkgo biloba n'est pas recommandée.</p> <p>L'utilisation concomitante de millepertuis est contre-indiquée (de même pour tous les autres ARV).</p> <p>Surveiller la possible apparition de troubles psychiatriques de type dépression, épisodes psychotiques ou idées suicidaires, d'autant plus chez les patients présentant des antécédents.</p> <p>Informez le patient sur la fréquence élevée d'apparition de symptômes affectant le système nerveux (sensations vertigineuses, insomnie, somnolence, troubles de la concentration et perturbation des rêves) dans les premières semaines de traitement ; et le rassurer sur le caractère transitoire de ces épisodes.</p> <p>Prendre en compte la co-prescription de traitements contre l'épilepsie et de médicaments augmentant le risque de torsades de pointe.</p> <p>L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement.</p> <p>Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, il est contre-indiqué dans le premier trimestre.</p> <p>Une méthode de contraception mécanique doit toujours être utilisée en association avec d'autres méthodes contraceptive, et poursuivie jusqu'à 12 semaines après l'arrêt du traitement (95).</p>
Etravirine	INTELENCE 100 mg cp INTELENCE 200 mg cp	200mg, 2/j En fin de repas	Interrompre immédiatement le traitement en cas de d'apparition de manifestations cutanées sévères.

	INTELENCE 25 mg cp		<p>Il est conseillé de modifier le traitement en cas de grossesse.</p> <p>Ce médicament n'est pas recommandé chez l'insuffisant hépatique (96).</p>
Névirapine	<p>NEVIRAPINE 200 mg cp</p> <p>NEVIRAPINE 400 mg cp LP</p> <p>VIRAMUNE 100 mg cp LP</p> <p>VIRAMUNE 200 mg cp</p> <p>VIRAMUNE 400 mg cp LP</p> <p>VIRAMUNE 50 mg/5 ml susp buv</p>	<p>1 cp de 200mg/j pendant 14 jours puis 1 cp de 200mg, 2/j</p>	<p>Les 18 premières semaines du traitement par la névirapine constituent une période critique, nécessitant une surveillance étroite des patients afin de déceler l'éventuelle survenue de réactions cutanées sévères, d'hépatites ou d'insuffisance hépatique grave.</p> <p>Le risque d'apparition de ces réactions hépatiques est plus important si la charge virale du patient est détectable ; le traitement est instauré en fonction du nombre de CD4 et du sexe du patient.</p> <p>La Névirapine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. (97).</p>
Rilpivirine	EDURANT 25 mg cp pellic	<p>1 cp de 25mg, 1/j Au cours d'un repas</p>	<p>Interactions avec les IPP, les anticonvulsivants, la dexaméthasone, les antimycobactériens.</p> <p>L'instauration d'EDURANT doit se faire uniquement chez les patients naïfs de traitement.</p> <p>L'observance au traitement se doit d'être rigoureuse, sous peine de développer des résistances. En cas d'échec du contrôle virologique sous rilpivirine, le risque de développer des résistances à d'autres classes d'ARV est important.</p> <p>EDURANT doit être utilisé avec précaution en association avec des médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointe (98).</p>

Tableau 10 : Liste des différentes spécialités, uniquement composées d'INNTI, avec leurs précautions d'emploi

1.6.2.3.2.3. Mises en garde et précautions d'emploi communes à la classe médicamenteuse

De façon générale, les INNTI sont des médicaments qui sont associés à des troubles hépatobiliaires. Leur prise est communément associée à une élévation des transaminases, faisant l'objet d'un suivi afin d'établir le risque d'apparition d'une hépatite.

1.6.2.3.2.4. Effets indésirables communs

L'Etravirine, La Névirapine et la Rilpivirine sont des molécules identifiées comme étant à risque de provoquer des atteintes hématologiques comme une granulocytopenie pour tous, une thrombopénie et une anémie pour la Rilpivirine et l'Etravirine.

Pour L'Efavirenz, l'Etravirine et la Rilpivirine, des atteintes psychiatriques et du système nerveux comme des somnolences, de l'anxiété, des insomnies, des sensations vertigineuses et des rêves anormaux ont été constatés.

Avec cette classe, on retrouve également des risques d'apparition d'affections gastro-intestinales comme des nausées, des vomissements et diarrhées ; des atteintes cutanées fréquentes de type éruption et prurit qui devront être différenciés d'une réaction d'hypersensibilité ; des troubles généraux comme la fatigue.

1.6.2.3.2.5. Contre-indications

Contre-indication	Molécule(s) concernée(s)
Hypersensibilité	Tous
Insuffisance hépatique sévère	Névirapine et Efavirenz
Grossesse	Efavirenz, Rilpivirine
Allaitement	Névirapine, Efavirenz, Rilpivirine

Tableau 11 : Liste des différentes contre-indications relatives à la classe des INNTI.

1.6.2.3.3. *Inhibiteurs de la protéase (IP)*

1.6.2.3.3.1. *Mécanisme d'action*

Les IP sont des inhibiteurs compétitifs de la protéase virale, empêchant la formation de certaines protéines virales.

1.6.2.3.3.2. *Molécules disponibles sur le marché*

Voir tableau 12 ci-dessous.

Molécules	Spécialités pharmaceutiques	Posologies usuelles chez l'adulte	Précautions d'emploi
Atazanavir	ATAZANAVIR 150 mg gél ATAZANAVIR 200 mg gél ATAZANAVIR 300 mg gél REYATAZ 150 mg gél REYATAZ 200 mg gél REYATAZ 300 mg gél	400mg /j ou 300mg/jour si l'Atazanavir est potentialisé par 100mg de Ritonavir. Au cours d'un repas	<p>L'absence du ritonavir est retrouvée dans des conditions d'utilisation restreintes comme l'absence d'échec virologique antérieur, l'absence de mutations et une charge virale indétectable pendant les 6 derniers mois sous atazanavir « seul ».</p> <p>Du fait d'un allongement de l'intervalle PR provoqué par atazanavir, l'association avec un médicament allongeant l'intervalle QT n'est pas recommandée.</p> <p>L'atazanavir en inhibant l'activité UGT, provoque de l'hyperbilirubinémie non conjuguée ; rechercher une autre étiologie si celle-ci est associée à une augmentation des transaminases.</p> <p>Une surveillance régulière de la fonction rénale doit être effectuée, des insuffisances rénales chroniques ayant été rapporté chez les patients sous atazanavir</p> <p>En cas de suspicion de lithiase sous atazanavir, le traitement doit être interrompu sous peine de complications.</p> <p>Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons.</p> <p>L'association de l'atazanavir et de l'atorvastatine n'est pas recommandée.</p>

			La co-administration avec efavirenz n'est pas recommandée mais si elle est nécessaire, une augmentation de la dose d'Atazanavir et de Ritonavir (400/200) doit être envisagée (99).
Darunavir	DARUNAVIR 400 mg cp pellic DARUNAVIR 600 mg cp pellic DARUNAVIR 800 mg cp pellic DARUNAVIR REDDY PHARMA 800 mg cp pellic PREZISTA 100 mg/ml susp buv PREZISTA 150 mg cp pellic PREZISTA 400 mg cp pellic PREZISTA 600 mg cp pellic PREZISTA 75 mg cp pellic PREZISTA 800 mg cp pellic	-Patient naïf : 800 mg de Darunavir potentialisé par 100mg de Ritonavir Au cours d'un repas -Patient prétraité : 600mg de Darunavir potentialisé par 100mg de Ritonavir à prendre 2/j Au cours des repas	Arrêt immédiat du traitement en cas de réaction cutanée sévère, d'éruption cutanée accompagnée de signes généraux, ou d'atteinte muqueuse. Le darunavir est à utiliser avec précaution chez les patients allergiques aux sulfamides. Avant l'instauration du traitement, la recherche d'une hépatite chronique sous-jacente, d'une cirrhose ou d'une élévation préexistante des transaminases doit être effectuée, auquel cas une surveillance accrue des taux sériques d'ASAT/ALAT doit être prévue, notamment dans les premiers mois de traitement (100).
Fosamprenavir	TELZIR 50 mg/ml susp buv TELZIR 700 mg cp pellic	700mg de Fosamprenavir potentialisé par 100mg de Ritonavir 2/j Au cours des repas	L'administration concomitante de TELZIR et d'halofantrine ou de lidocaïne (par voie systémique) n'est pas recommandée. Utiliser avec précaution chez les patients allergiques aux sulfamides. Une atteinte cutanée légère est fréquente chez les patients traités par fosamprenavir, normalement résolutive et améliorée sous cétirizine. A différencier d'une atteinte cutanée sévère ou modérée accompagnée de signes généraux ou muqueux, plus rare mais létale imposant l'arrêt immédiat du traitement (101).

Ritonavir	<p>NORVIR 100 mg cp pellic</p> <p>NORVIR 100 mg pdre p susp buv</p> <p>RITONAVIR 100 mg cp pell</p>		<p>Le Ritonavir n'est administré qu'en tant que booster pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de protéase.</p> <p>Des vomissements importants et une diarrhée chronique provoquant un syndrome de malabsorption ont été constaté sous Ritonavir (102).</p>
Ritonavir + Lopinavir	<p>KALETRA (80 mg + 20 mg) / ml sol buv</p> <p>KALETRA 100 mg/25 mg cp pellic</p> <p>KALETRA 200 mg/50 mg cp pellic</p> <p>LOPINAVIR/RITONAVIR 100 mg/25 mg cp pellic</p> <p>LOPINAVIR/RITONAVIR 200 mg/50 mg cp pellic</p>	<p>400/100mg 2/j</p> <p>Au cours des repas</p>	<p>Un état des lieux de la fonction hépatique doit être effectué avant la mise sous traitement ; une attention particulière doit être portée sur le suivi des constantes biologiques.</p> <p>Des cas de pancréatites ont été rapportés chez les patients suivis sous KALETRA ; elle doit être envisagé devant la présentation de signes cliniques (nausées vomissement, douleurs abdominales) ou biologiques (élévation de la lipase ou de l'amylase sérique) évocateurs.</p> <p>Utiliser avec précaution les médicaments allongeant le QT, du fait de l'allongement PR causé par KALETRA (103).</p>

Tableau 12 : Liste des différentes spécialités, uniquement composées d'IP, avec leurs précautions d'emploi

1.6.2.3.3.3. Précautions d'emploi communes aux IP

Dans la population des patients hémophiles, des cas d'augmentation des saignements ont été signalés (hémarthrose, hématomes spontanés). Par conséquent, un patient hémophile traité par IP doit être informé de cette possibilité d'augmentation de saignement et le traitement peut être poursuivi ou ré-initié après complémentation en facteur VIII.

Les médicaments appartenant à la classe des IP sont connus pour être des inhibiteurs enzymatiques notamment de l'isoforme 3A4 du cytochrome P450. Ils sont également substrat et peuvent parfois se comporter comme des inducteurs sur d'autres types de cytochromes. Il en résulte une longue liste de médicaments dont la métabolisation est influencée par l'IP.

Ainsi la co-administration d'un IP et de glucocorticoïdes métabolisés par CYP3A4, comme la fluticasone, n'est pas conseillée (effets indésirables systémiques majorés). La prise concomitante avec un inhibiteur de PDE5 comme le sildénafil est contre indiquée (risque hypotenseur) ; la prise de Salmétérol est déconseillée, pouvant entraîner une augmentation du risque d'évènement indésirable cardiovasculaire, incluant un allongement du QT, des palpitations et une tachycardie sinusale. L'utilisation de statines chez un patient sous IP doit être surveillée. Il est préférable d'user de la pravastatine et de la fluvastatine qui sont indépendantes du CYP3A4. L'atorvastatine est déconseillée et une adaptation de dose est souvent nécessaire, de même pour la rosuvastatine. Le risque est une exposition plus importante à la statine, et ainsi des risques majorés de rhabdomyolyse et d'atteinte hépatique. Il existe également des interactions avec les contraceptifs hormonaux, justifiant l'utilisation d'un autre mode de contraception. Les agents anticonvulsivants doivent être utilisés avec précaution et une diminution de dose de rifabutine (vu dans les mycobactéries) de 75% doit être envisagée si un patient est sous IP (99) (100) (101) (102) (103).

1.6.2.3.3.4. Contre-indications

Contre-indications	Molécule(s)
Insuffisance hépatique sévère	Ritonavir, Atazanavir, Darunavir

Tableau 13 : Contre-indications des IP

1.6.2.3.4. *Inhibiteurs de l'intégrase (INI)*

1.6.2.3.4.1. *Mécanisme d'action*

Les INI bloquent l'étape de l'intégration du génome viral à celui de la cellule hôte, ce qui empêche la formation de protéines virales et donc la réplication du VIH.

1.6.2.3.4.2. *Molécules disponibles sur le marché*

Voir tableau 14 ci-dessous.

Molécules	Spécialités pharmaceutiques	Posologies usuelles adulte	Précautions d'emploi
Dolutegravir	TIVICAY 10 mg cp pellic TIVICAY 25 mg cp pellic TIVICAY 50 mg cp pellic	-Patient naïf d'INI : 50 mg /j -Patient avec virus présentant des mutations de résistance aux autres INI : 50mg x 2/j	<p>Afin de prévenir une diminution de l'exposition au dolutégravir, ne sont pas recommandés la prise concomitante : de topiques antiacide contenant du magnésium et de l'aluminium, de supplémentation en fer, en calcium, de compléments vitaminés et les agents inducteurs de l'UGT1A1.</p> <p>Le dolutégravir augmente les concentrations plasmatiques de la Metformine ; il est donc conseillé d'ajuster la posologie de Metformine à l'initiation et à l'arrêt du traitement par Dolutegravir, ainsi que de surveiller la fonction rénale (104).</p>
Raltegravir	ISENTRESS 100 mg cp à croquer ISENTRESS 100 mg glé p susp buv ISENTRESS 25 mg cp à croquer ISENTRESS 400 mg cp pellic ISENTRESS 600 mg cp pellic	400 mg x 2/j ou 2x600 mg x1/j	<p>Le raltégravir doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique.</p> <p>L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée.</p> <p>A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1 (comme la rifampicine).</p> <p>Des antécédents de rhabdomyolyse, de myopathie, ou la prise de médicaments connus pour entrainer ce genre d'effets doivent être pris en compte dans la prise en charge des patients traités par raltégravir.</p>

			Des réactions cutanées ont été fréquemment rapportées chez les personnes prenant du raltégravir ; il est important de les différencier des réactions sévères et systémiques possiblement causées par le raltégravir (105).
Elvitegravir (en association fixe)	GENVOYA 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg, comprimé pelliculé STRIBILD 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé	1 cp / j A prendre avec de la nourriture.	Risque accru d'échec virologique et secondairement de transmission de l'infection de la mère à l'enfant, en raison d'une réduction de l'exposition pharmacocinétique à l'elvitégravir « boosté » par le cobicistat pendant la grossesse. Interactions médicamenteuses liées au cobicistat, inhibiteur puissant du CYP3A (106) (107).

Tableau 14 : Liste des différentes spécialités composées d'INI, avec leurs précautions d'emploi

1.6.2.3.4.3. *Contre-indications*

Contre-indication	Molécule(s) concernée(s)
Hypersensibilité au produit	Tous

Tableau 15 : Contre-indication des INI

1.6.2.3.5. *Inhibiteurs de la fusion (IF)*

1.6.2.3.5.1. *Mécanisme d'action*

Antirétroviral bloquant la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane de la cellule cible, et donc l'entrée de l'ARN du VIH dans celle-ci.

1.6.2.3.5.2. *Molécules disponibles sur le marché*

Molécule	Spécialité pharmaceutique	Posologie usuelle chez l'adulte	Précautions d'emploi
Enfuvirtide	FUZEON 90 mg/ml pdre/solv p sol inj	2 injections sous- cutanées quotidiennes	Indiqué dans le traitement des patients infectés par le VIH-1, exposés et en échec à un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes suivantes : inhibiteur de protéase, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse et inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Compte tenu du peu de données sur le risque fœtal, l'Enfuvirtide doit être évité au cours de la grossesse. Il a été constaté une augmentation du nombre d'infection bactériennes notamment de pneumonie, chez les personnes ayant pris FUZEON lors des essais cliniques.

			Des myalgies ont été fréquemment rapportées lors de la mise sous traitement avec le FUZEON (108).
--	--	--	---

Tableau 16 : Liste des différentes spécialités, uniquement composées d'IF, avec leurs précautions d'emploi

1.6.2.3.5.3. Contre-indications

Contre-indication	Molécule
Hypersensibilité connue au produit	Enfuvirtide

Tableau 17 : Contre-indication à l'usage d'IF

1.6.2.3.6. Antagonistes du CCR5 (anti-CCR5)

1.6.2.3.6.1. Mécanisme d'action

Antagoniste sélectif du CCR5 humain qui empêche la pénétration du virus par la liaison 120 virale à tropisme CCR5 sans activité pour les virus à tropisme CXCR4 ou double CCR5/CXCR4.

1.6.2.3.6.2. Molécules disponibles sur le marché

Molécule	Spécialité pharmaceutique	Posologie usuelle pour adulte	Précautions d'emploi
Maraviroc	CESENTRI 150 mg cp pellic CESENTRI 20 mg/ml sol buv CESENTRI 25 mg cp pellic CESENTRI 300 mg cp pellic	150 à 600 mg x 2/j En fonction de la présence ou non d'inducteur et	Avant de prescrire cette molécule, il est indispensable d'identifier le tropisme de virus par un test de génotropisme, qui permet ainsi de vérifier l'absence de virus à tropisme CXCR4 ou à double tropisme qui rendrait le traitement inefficace.

	CESENTRI 75 mg cp pellic	d'inhibiteur du CYP3A4	Compte tenu du peu de données sur le risque fœtal, le Maraviroc doit être évité au cours de la grossesse. La dose est à adapter en fonction des ARV et autres médicaments associés. Surveiller le risque d'apparition de troubles hépatiques et d'hypersensibilité. Une surveillance particulière doit être initiée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et des facteurs de risque d'hypotension orthostatique (109).
--	-----------------------------	---------------------------	---

Tableau 18 : Liste des différentes spécialités, uniquement composées d'anti-CCR5, avec leurs
précautions d'emploi

1.6.2.3.6.3. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Contre-indication	Médicament
Hypersensibilité au principe actif ou à l'arachide ou au soja	CESENTRI sous toutes ses formes

Tableau 19 : Contre-indication à l'utilisation d'anti-CCR5

1.6.2.3.7. Mises en garde communes aux ARV

Le syndrome de restauration immunitaire est une réaction inflammatoire en réponse à une infection opportuniste asymptomatique ou résiduelle, se caractérisant par des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont pu être observées chez les patients présentant un déficit immunitaire sévère, au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des cas d'affections auto-immunes (telle que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

L'ostéonécrose est considérée comme étant d'origine multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé). Cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Malgré la prise d'un traitement efficace et un contrôle virologique, les ARV n'éradiquent pas le virus. Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu.

Au cours d'un traitement par ARV, peuvent survenir une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

1.6.2.4. Stratégies thérapeutiques

L'instauration d'un traitement par antirétroviraux doit toujours être bien comprise et acceptée par le patient. L'adhésion au traitement doit être préparée et optimisée par tous les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers, psychologues), travailleurs sociaux, l'entourage familial et les associations de patients. En effet, si tous les éléments assurant l'observance du traitement ne sont pas présents, il est préférable de différer l'initiation du traitement plutôt que de prendre le risque d'une mauvaise observance et qu'il conduise à la sélection de virus résistants (en dehors des cas d'accident d'exposition au sang et de façon à avoir un délai limité dans les cas de grossesse et de primo-infection).

Lors du diagnostic, il est recommandé de réaliser un test génotypique de résistance, permettant la recherche de mutations du virus associées à une résistance aux ARV, au niveau du gène de la transcriptase inverse, du gène de la protéase, et du gène de l'intégrase.

Les combinaisons de trois molécules antirétrovirales, appelées trithérapies, permettent l'obtention d'une efficacité antirétrovirale durable et limitant la sélection de résistances.

En première intention, on privilégie une trithérapie en une prise quotidienne avec deux INTI associés à, soit un INNTI, soit un IP, soit un INI. L'utilisation d'association fixe peut permettre la prise d'un simple comprimé et faciliter l'observance.



Figure 15 : stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du VIH

1.6.2.5. Surveillance clinico-biologique

1.6.2.5.1. Suivi initial

L'objectif du traitement ARV est de rendre la CV < 50 copies ARN VIH /ml au bout de six mois.

Au cours des premiers mois de traitement, il convient de réaliser une mesure de la charge virale plasmatique et du taux de LT CD4(80) :

- A M1, date à laquelle la CV doit avoir baissé d'au moins 2 log copies/ml
- A M3, date à laquelle la CV doit être < 400 copies/ml
- A M6, date à laquelle la CV doit être < 50 copies/ml.

Des contacts intermédiaires (téléphoniques ou en consultation) à J15 et M2 pourront être éventuellement proposés. De plus, il est intéressant d'orienter rapidement le patient vers des séances d'éducation thérapeutique.

Si ces objectifs intermédiaires ne sont pas atteints, il devient nécessaire de rechercher une mauvaise observance, des interactions médicamenteuses, ou un sous-dosage des ARV (notamment par dosage plasmatique de certaines classes de médicaments) et de corriger la cause identifiée.

1.6.2.5.2. *Suivi au long cours*

Les visites systématiques de suivi au long cours sont assurées par le médecin hospitalier, le médecin traitant ou l'infirmier(e) spécialisé(e) (80). Elles ont pour but (24) de s'assurer du maintien de la CV plasmatique à un niveau indétectable, d'évaluer l'observance et la tolérance des traitements, de dépister des IST ou des comorbidités, de prévenir les infections opportunistes, d'évoquer la vie sexuelle du patient, son désir d'enfant, de dépister des difficultés psycho-sociales, de prévenir la transmission du virus, entre autres.

Après l'obtention d'une charge virale indétectable, les consultations médicales se déroulent tous les trois mois la première année, puis tous les trois à six mois selon l'évolution et le taux de LT CD4. Un bilan annuel de synthèse hospitalière est également indiqué (80). Les trois critères majeurs du suivi sont l'efficacité, l'observance, et la tolérance.

Le bilan recommandé au cours de ces visites intermédiaires repose sur un dosage de la charge virale plasmatique. D'autres examens sont recommandés au cas par cas (80):

- Si taux de LT CD4 < 500/mm³ : NFS et numération des sous-populations lymphocytaires.
- Si traitement hépatotoxique ou exposition à haut risque sexuel : bilan hépatique.
- Si traitement à potentialité néphrotoxique (dont ténofovir): créatininémie avec estimation du DFG.
- Si CD4 < 100/mm³ : dosage de l'antigène cryptococcique ; si la sérologie CMV est positive : PCR CMV et réalisation d'un fond d'œil régulièrement.
- En cas d'exposition à haut risque ou de manifestations compatibles avec une IST : dépistage des IST à chlamydia et gonocoque par PCR au niveau anal, urétral et/ou pharyngé ainsi que contrôle des sérologies hépatites virales B, C et syphilis

Ainsi, le rapport Morlat (80) indique que chez les PVVIH ayant des CD4 > 500/mm³ depuis au moins un an, ainsi qu'une charge virale indétectable depuis au moins deux ans, en l'absence de comorbidité et de modification du traitement dans l'année, le bilan intermédiaire peut se limiter à la réalisation d'une charge virale semestrielle (et au contrôle du DFG si prise de ténofovir).

Le bilan annuel hospitalier est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Bilan clinique	<ul style="list-style-type: none"> -Bilan de l'efficacité, de l'observance et de la tolérance -Recherche des événements de santé de l'année et des risques d'exposition aux hépatites virales et IST -Examen clinique complet -Discussion sur la vie sexuelle et affective, des difficultés éventuelles de prévention de la transmission du VIH, du désir d'enfant. -Bilan socio-professionnel -Réévaluation du statut vaccinal -Bilan de l'hygiène de vie -Dépistage de la dépression -Dépistage des cancers <i>De façon conditionnelle par rapport à l'âge :</i> -Dépistage des troubles cognitifs à partir de 50 ans -Évaluation du risque cardiovasculaire selon l'algorithme SCORE tous les cinq ans -Dépistage de l'ostéoporose chez la femme ménopausée, l'homme > 60 ans ou si facteurs de risque
Bilan annuel biologique systématique	<ul style="list-style-type: none"> -NFS et plaquettes, numération des LT CD4 et LT CD8 -Mesure de la charge virale -Bilan hépatique, créatininémie, DFG, phosphorémie si prise de ténofovir, bandelette urinaire à la recherche d'une protéinurie et albuminurie
Bilan annuel biologique optionnel	<ul style="list-style-type: none"> -Glycémie à jeun à partir de 45 ans, à renouveler tous les 3 ans si initialement normale -Bilan lipidique : six mois après l'initiation ou la modification d'un traitement antirétroviral (si normal, à renouveler tous les 5 ans en

	l'absence de changement thérapeutique), ou en cas de survenue d'un événement clinique nécessitant une exploration des anomalies lipidiques
Chez les sujets exposés au risque d'IST	<ul style="list-style-type: none"> -Sérologie syphilis, VHC, PCR VHC en cas de guérison d'une hépatite C et sérologie VHB incluant le dosage des anticorps anti-HBs -Si anti-HBs < 10 mUI/mL, proposer un rappel vaccinal à double dose contre l'hépatite B. -Prélèvements PCR à la recherche d'IST (chlamydiae, gonocoque) -Consultation proctologique pour le dépistage des lésions précancéreuses de l'anus
Si CD4 < 100/mm3	Sérologie CMV, si sérologie initiale négative ; • Si sérologie CMV positive : PCR CMV et réalisation d'un fond d'œil tous les 1 à 3 mois ; • Dosage de l'antigène cryptococcique
Dépistage des cancers	<ul style="list-style-type: none"> -Consultation gynécologique afin de dépister le cancer du col chez la femme par frottis cervico-utérin tous les un à trois ans -Consultation proctologique chez les HSH et les PVVIH, hommes et femmes aux antécédents de lésions dues au HPV (cancer anal) -Examen de la cavité buccale (maladie de Kaposi, cancers buccaux) -Echographie hépatique tous les 6 mois et dosage de l'alphafoetoprotéine chez certains patients (hépatocarcinome) -Scanner thoracique devant toute symptomatologie thoracique persistante chez un fumeur ou résistante au traitement de première ligne (cancer broncho-pulmonaire) • -Pour les autres cancers : cf recommandations de la population générale

Tableau 20: bilan annuel du suivi des patients vivant avec le VIH (80)

1.6.3. Prophylaxie pré-exposition (PrEP)

La PrEP est un traitement prophylactique s'adressant aux personnes non infectées par le VIH.

1.6.3.1. Indications

Elle est actuellement recommandée (110) chez les sujets de plus de 15 ans et exposés, de par leurs pratiques, à un haut risque de contamination par le VIH. Un haut risque de contamination inclut, entre autres, les HSH ou les personnes transgenres répondant à au moins un des critères suivants : rapports sexuels anaux sans préservatif avec au moins deux partenaires sexuels différents dans les six derniers mois et/ou épisodes d'IST dans l'année précédente et/ou au moins un recours à un TPE au cours de l'année précédente et/ou usage de drogues lors des rapports sexuels (chemsex). De plus les UDI avec échange de seringues, les travailleurs du sexe, ou tout autre personne ayant des rapports sexuels non protégés à risque, peuvent être concernés par la PrEP. Ce traitement est à prendre avant la prise de risque et a pour objectif de réduire le risque d'infection.

1.6.3.2. Modalités de prescription

Une consultation médicale est obligatoire avant l'instauration de la PrEP (110), afin d'évaluer le niveau de risque de contamination par le VIH et les éventuelles contre-indications. La prescription initiale ne peut être établie que par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH et exerçant à l'hôpital ou dans un CeGIDD. Le renouvellement peut être lui réalisé par tout médecin dans le cadre du suivi trimestriel. Un renouvellement annuel doit être fait à l'hôpital ou en CeGIDD. La PrEP ne doit être prescrite que chez les personnes dont le statut sérologique vis-à-vis du VIH est négatif (test ELISA de 4^{ème} génération réalisé au moins six semaines après la dernière prise de risque)

1.6.3.3. Traitement

Le seul médicament recommandé en France pour la PrEP est le TRUVADA®(110), remboursable à 100% par la Sécurité Sociale chez les personnes répondant aux critères de prescription. Le schéma correspondant à l'AMM consiste en la prise continue d'un comprimé par jour. Le traitement serait efficace après 7 jours de prise chez les hommes et 21 jours chez les femmes. Il est conseillé de le poursuivre jusqu'à deux jours après le dernier rapport sexuel à risque. Un schéma alternatif hors AMM et en prise discontinue peut éventuellement être proposé à certains HSH. La prise discontinue se définit par une première prise de deux comprimés à prendre en même temps entre 2h et 24h avant le rapport sexuel, une deuxième prise d'un seul comprimé 24h après la première prise, et une troisième prise d'un comprimé 24h après la

deuxième, poursuivie d'un comprimé en prise quotidienne en cas de rapports répétés et jusqu'à deux jours après le dernier rapport sexuel.

1.6.3.4. Risques et suivi

En cas d'infection par le VIH, prescrire une PrEP expose au risque de rendre le VIH résistant aux ARV (110). Ainsi, un bilan pré-thérapeutique un mois avant la prescription doit être réalisé afin de déterminer le statut sérologique, ainsi que rechercher une autre IST, une insuffisance rénale ou une grossesse. Le jour de la prescription de TRUVADA®, un bilan de confirmation (statut sérologique et grossesse) doit être réalisé. Le statut sérologique et la fonction rénale doivent être contrôlés tous les trois mois, tout comme la recherche de grossesse.

En cas d'infection par l'hépatite B, une exacerbation aigüe et sévère de l'hépatite peut survenir à l'arrêt de la PrEP. En cas de non immunisation contre le VHB, une vaccination doit être proposée.

1.6.4. Traitement post-exposition (TPE)

1.6.4.1. Indications

Le TPE est un traitement d'urgence pouvant permettre de réduire le risque de contamination en cas d'exposition au VIH. Il peut être prescrit, par exemple, en cas de rapport sexuel non protégé avec une PVVIH ou de statut virologique incertain/non connu ; en cas de rupture du préservatif dans le cadre d'un rapport à risque ; de partage de matériel d'injection de drogues ; d'accident d'exposition au sang. Toute personne confrontée à un risque de transmission du VIH a le droit de bénéficier du TPE (111).

1.6.4.2. Modalités de prescription

Après évaluation médicale du risque de contamination par le VIH, le TPE doit être débuté en urgence, au mieux dans les 4 heures suivant l'accident, et au plus tard dans les 48 heures. Au-delà de la 48^{ème} heure, la mise en route du traitement n'est pas indiquée, de part une probable inefficacité et exposition à une iatrogénie (112).

1.6.4.3. *Traitement*

Le traitement recommandé en première intention (112) (113), hors grossesse, repose sur une trithérapie associant ténofovir + emtricitabine + rilpivirine, disponible en une prise simple avec la spécialité EVIPLERA® ou en deux prises associant TRUVADA® et EDURANT®. Les choix alternatifs sont : soit l'association ténofovir + emtricitabine avec darunavir/r ou avec raltégravir; soit la co-formulation ténofovir + emtricitabine + elvitégravir/c (STRIBILD®).

Le traitement devant être débuté en urgence, il est généralement délivré pour 48 à 96h par les urgences ou la pharmacie de l'hôpital. Dans la majorité des cas, le TPE est débuté aux urgences ; la personne exposée doit ainsi être revue par un médecin référent pour le VIH après deux à quatre jours afin de confirmer la pertinence du traitement et d'organiser un suivi. La durée du traitement est de 28 jours. Par la suite, le traitement peut être délivré en officine.

1.6.4.4. *Risque et suivi*

Le suivi comprend une sérologie VIH à 6 semaines et 3 mois de l'accident, une contamination pouvant exceptionnellement survenir sous TPE et être alors d'apparition retardée (112).

Chez les femmes, le TPE doit s'accompagner pendant quatre mois d'une mesure contraceptive mécanique.

1.6.5. *Prévention de la transmission mère-enfant (PTME)*

L'objectif est d'obtenir un traitement antirétroviral efficace chez la mère. En effet, le risque de transmission est considérablement réduit dans le cas où la charge virale est indétectable lors du dernier trimestre de la grossesse. Le risque de transmission passe de 20-25% en l'absence de traitement à 0,3% lorsque la charge virale plasmatique est indétectable à l'accouchement (0% chez les mères avec une charge virale < 50 copies/ml avant la conception et pendant la grossesse jusqu'à l'accouchement). L'allaitement est proscrit, et un traitement prophylactique systématique est initié chez le nourrisson par névirapine pendant les deux premières semaines (24).

En ce qui concerne le choix des molécules, le traitement de première intention consiste en une trithérapie comportant deux INTI et un IP/r. Les connaissances concernant les principaux INTI permettent l'utilisation de l'abacavir, du ténofovir disoproxil ou de la zidovudine. Il n'y a pour l'instant pas de données

sur l'utilisation du ténofovir alafénamide. En ce qui concerne les IP, le darunavir/r est actuellement recommandé en premier choix en accord avec les recommandations hors grossesse et a fait l'objet de plusieurs études observationnelles. L'atazanavir/r et le lopinavir/r ont pour principal inconvénient leur moins bonne tolérance chez l'adulte, mais ils ont été étudiés chez la femme enceinte et restent donc envisageables (114).

1.7. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients vivant avec le VIH

C'est en 1997 que l'on voit apparaître les premiers traitements antirétroviraux en pharmacie d'officine, avec pour intention de créer un double circuit de dispensation dont les buts précis sont de faciliter l'accès aux médicaments, avec l'élargissement de la possibilité des lieux de prescription et de délivrance, et de possiblement réduire la sensation de stigmatisation vis-à-vis de la maladie. L'objectif commun est d'apporter plus de confort aux patients (115). La conséquence pour le pharmacien d'officine est alors le renforcement de son statut dans la prise en charge des PVVIH :

- Sur le plan des traitements : Dans un but de dispensation optimale et d'une observance maximale. Le pharmacien doit rappeler le bon usage des médicaments ainsi que le savoir vivre et le savoir être vis-à-vis de la pathologie et de son traitement. Selon le principe général de diminution de la transmission du virus mais également vis-à-vis de missions propres au pharmacien basées sur la mise en garde concernant l'automédication et le repérage des possibles interactions avec le traitement des infections opportunistes, les traitements à visée cardiologique, métabolique, neuropsychiatrique ou tout autre traitement.
- Le pharmacien a également un rôle dans le dépistage avec, plus récemment, la vente d'autotest en officine (2015). Ceci le place en première ligne de la prévention des IST notamment du VIH.
- De par son contact au premier plan, le pharmacien occupe une place importante dans l'accompagnement. Il doit être capable de discerner les situations d'urgence qu'elles soient relatives à une exposition à risque, à un échappement thérapeutique, ou à l'apparition d'effets indésirables graves. Le pharmacien d'officine peut être également amené à rassurer et informer la personne sur la pérennisation de projets de vie concernant le couple, la volonté d'avoir un enfant, les projets familiaux, la situation au travail.

L'accompagnement au patient peut également être d'aider à l'orientation vers les associations de patients et les associations de lutte. Quelques exemples :

Nom de l'association	Types de missions et d'actions	Numéro de ligne d'écoute et site internet
Action traitement	Diffusion d'informations relatives au traitement du VIH et des infections opportunistes Organisation de réunions Proposition de programme d'éducation thérapeutique Présentation d'outils pédagogiques	01.43.67.00.00 https://www.actions-traitements.org/
Sidaction	Soutien à la recherche Projets de lutte à l'international Soutien financier à d'autres associations	https://www.sidaction.org/#htpage
Sida info service	Diffusion d'informations tout public et aux populations cibles sur : les IST, les situations d'urgence, les études et enquêtes en cours. Proposition de foire aux questions	0.800.840.800 https://www.sida-info-service.org/
AIDES	Elaboration de campagnes de soutien, communication et tentatives de déstigmatisation des patients. Information sur la prévention, les centres de dépistage.	https://www.aides.org/

	Accompagnement moral des patients Vulgarisation des actualités scientifiques	
--	---	--

Tableau 21 : Présentation de différentes associations de patients et associations de lutte ou à visée caritative.

L'un des outils devenu nécessaire dans la prise en charge des patients vivant avec le VIH est l'éducation thérapeutique. Cette discipline prend en compte le savoir, le savoir être et le savoir-vivre du patient vis-à-vis de son traitement et de la maladie et a pour finalité l'adhésion parfaite à la prise en charge par le patient. L'ETP est en ce sens pratiquée à l'hôpital mais elle a du mal à faire sa place au comptoir des officinaux, par manque de temps, de rémunération, ou de formation.

En outre, la vision des patients sur la qualité du conseil à l'officine en ce qui concerne le VIH ne place pas toujours le pharmacien comme maillon essentiel des soins. Lors d'entretiens semi directs réalisés au centre Magendie Haut Lévêque de Pessac, les patients décrivaient le besoin de s'entretenir avec le pharmacien d'officine « uniquement pour les petits maux » ou « si le médecin n'est pas disponible ». Après présentation au patient du rôle attendu pour le pharmacien dans le suivi des PVVIH, la conclusion pour ces derniers apparaît mitigée entre l'intérêt de programmes d'ETP proposé à l'officine et l'appréhension que le pharmacien s'immisce entre eux et le médecin.

Cependant des outils d'aide à la formation sont disponibles pour les professionnels de santé. De ce fait des instances publiques comme la SFLS, qui travaille en lien avec COREVIH, fournissent des outils pratiques à la formation continue et au suivi complet et mis à jour du pharmacien d'officine pour les PVVIH (116).

La création d'un outil d'accompagnement pour les pharmaciens concernant la vaccination et son suivi chez les PVVIH pourrait ainsi faire office de support d'aide à la bonne dispensation. Il s'agit de l'objet de cette thèse.

2. Vaccination du patient vivant avec le VIH, terrain particulier

2.1. *Principes généraux*

Chez les PVVIH, la sensibilité à certaines infections pouvant bénéficier d'une protection vaccinale, telles que les infections à pneumocoque et la grippe, est accrue (117). De plus, cette population présente un risque plus élevé d'exposition aux hépatites A et B. D'après le rapport Morlat de 2018 concernant la prise en charge vaccinale des PVVIH (118), les données actuellement disponibles ne permettent pas de mettre en évidence un risque accru de survenue des autres maladies à protection vaccinale, par rapport à la population générale.

Chez les PVVIH comme dans d'autres situations d'immunodépression, il existe une réduction de l'immunogénicité des vaccins (117) (118), notamment lorsque la réplication virale n'est pas contrôlée par les traitements ARV, et/ou quand le taux de CD4 est inférieur à 500/mm³ (et encore davantage quand le taux est inférieur à 200/mm³). Ainsi selon Launay et al (119), il est préférable de vacciner les PVVIH lorsque la charge virale est devenue indétectable, et si possible lorsque le taux de CD4 est > 200/mm³. De plus, la durée de séroprotection est réduite par rapport aux personnes non immunodéprimées, et peut nécessiter des rappels plus fréquents (117),(118). D'après Glesby (120) une meilleure réponse immunitaire est acquise lorsque les vaccins sont administrés précocement après la primo-infection.

Les vaccins recommandés pour les PVVIH, en France, sont (117),(118) ceux du calendrier vaccinal en vigueur.

D'autres sont spécifiquement recommandés :

- Grippe saisonnière
- Infections invasives à pneumocoque
- Hépatite B
- HPV pour les garçons entre 11 et 19 ans

Enfin, certains sont recommandés selon les situations et/ou l'absence d'immunité contre la maladie.

Il est important de préciser que les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cas de déficit immunitaire sévère(118). Le BCG est contre indiqué quel que soit le statut immunitaire.

Seuils de CD4 contre indiquant les vaccinations par vaccins vivants atténués (hors BCG) :

- < 25% pour l'enfant de moins de 12 mois
- < 20% pour l'enfant entre 12 et 35 mois
- < 15% pour l'enfant entre 36 et 59 mois
- < 200/mm³ pour l'enfant de plus de 5 ans et pour l'adulte

2.2. Les vaccins inactivés et sous unitaires

2.2.1. Recommandations spécifiques pour les PVVIH

2.2.1.1. Vaccination contre les infections à pneumocoque

Avec les traitements ARV, l'incidence de ces infections a diminué de moitié, mais reste supérieure à celle de la population non atteinte du VIH (121). D'après Yin et al en 2012 (122), l'incidence annuelle des infections à pneumocoque, parmi les PVVIH et dans les pays développés, était de 245 cas/100000. De plus, la mortalité de ces infections reste élevée (123).

Deux types de vaccins anti-pneumococcique sont actuellement disponibles (117) : un vaccin non-conjugué polysidique 23-valent (Pneumovax23[®]) depuis 1983, et un vaccin conjugué 13-valent (Prévenar13[®]), remplaçant depuis 2010 le vaccin conjugué 7-valent. Les différentes études ont montré une meilleure immunogénicité avec le vaccin conjugué 13-valent, et un risque d'hyporéactivité induite par le vaccin non conjugué 23-valent (117),(118). L'hyporéactivité immunologique est un phénomène dans lequel les injections successives s'accompagnent d'une réponse anticorps moindre vis à vis de la première injection. Ainsi, il est recommandé d'utiliser une stratégie associant le vaccin conjugué puis le vaccin non conjugué avec un intervalle minimum de deux mois entre les deux.

La vaccination anti-pneumococcique est recommandée chez tous les PVVIH, selon les schémas vaccinaux suivants (118) :

- Pour les nourrissons et les enfants avant l'âge de 2 ans: vaccination par le vaccin conjugué 13-valent avec des injections à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois. Une dose de vaccin polysidique 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans.
- Pour les enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés préalablement (rattrapage) : vaccination par deux doses de vaccin conjugué 13-valent, administrées avec un intervalle de huit semaines, suivies

d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent.

- Pour les enfants âgés de plus de 5 ans et pour les adultes : une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après le vaccin conjugué 13-valent.

Un rappel par le vaccin polysidique 23-valent est recommandée cinq ans après la dernière dose de vaccin.

Chez les patients ayant déjà été vaccinés par le vaccin polysidique 23-valent uniquement, il est recommandé un délai minimum d'un an avant de proposer une dose de vaccin conjugué 13-valent ; l'injection ultérieure du vaccin polysidique 23-valent sera pratiquée avec un délai minimal de cinq ans par rapport à la date d'injection du vaccin polysidique 23-valent.

D'après Frésard et al (117), aucune des études menées avec les deux types de vaccin n'a révélé d'impact défavorable de la vaccination sur l'évolution du VIH en lui-même.

2.2.1.2. Vaccination contre l'hépatite B

Rappel des principaux marqueurs biologiques de l'hépatite B :

- Ag HBs : présence du virus du VHB
- Ac anti-HBs : marqueur d'exposition ancienne au virus (guérison ou vaccination)
- Ac anti-HBc : marqueur de contact
- Ag et Ac anti-HBe : marqueurs de réplication

	Ag HBs	Ac-anti HBs	Ac anti-HBc
Hépatite aigue	+	-	+ (IgM)
Hépatite chronique	+	-	+
Guérison	-	+	+
Vaccination	-	+	-

Tableau 22 : marqueurs biologiques du VHB

La co-infection VIH-VHB est fréquente, notamment en lien avec des modes de transmissions communs. En France en 2004, 37,6% des PVVIH avaient des anticorps anti-HBc positifs, et 7% présentaient

une hépatite B chronique (124). De plus, la progression vers des lésions hépatiques avancées s'avérait être plus rapide chez les patients atteints du VIH (117).

La réponse au schéma vaccinal standard (3 injections intramusculaires –IM- à M0, M1 et M6) est inférieure à celle de la population immunocompétente. La revue de la littérature de Mena et al (125) montrait des taux de réponse vaccinale entre 34% et 88,6%, contre plus de 90% en population générale. Une meilleure immunogénicité du vaccin contre l'hépatite B était obtenue en cas de charge virale VIH indétectable, et de CD4 > 350-500/mm³. Une co-infection par le VHC était associée à une réponse vaccinale moindre (117). Par ailleurs, le taux d'anticorps anti-HBs obtenu suite à la vaccination était généralement plus faible chez les PVVIH, et déclinait plus rapidement (126).

Parmi les stratégies visant à augmenter l'immunogénicité de la vaccination contre l'hépatite B chez les PVVIH, intensifier le schéma vaccinal était associé à une meilleure réponse. L'étude française de Launay et al (127) avait randomisé dans trois bras 437 patients avec des CD4 > 200/mm³ : soit le schéma standard de trois IM de 20 ug à 0,4 et 24 semaines ; soit quatre IM double dose (40ug) à 0,4,8 et 24 semaines ; ou bien quatre injections sous cutanées à faible dose (4ug) à 0,4,8 et 24 semaines . Le taux de répondeurs (Ac anti-HBs > 10 mIU/ml) était significativement supérieur dans les bras à quatre IM double dose (82%) et injections sous cutanées (77%) par rapport au bras standard (65%). Des taux d'anti-HBs > 100 mIU/ml (correspondant à des hauts répondeurs à la vaccination) ont pu être obtenu chez 74% des patients ayant reçu les quatre injections IM doubles doses, comparé aux 53% dans le cas de l'injection sous cutanée et 40% dans le modèle standard. De plus, Foncesa et al (128) montraient que la durée de réponse était plus longue avec le schéma de quatre IM doubles doses, comparé aux schémas sous cutanés et standard, qui eux étaient identiques.

La vaccination contre l'hépatite B est, comme en population générale, recommandée pour tous les enfants infectés par le VIH (et obligatoire pour ceux nés après le 01/01/2018) avec deux injections à 2 et 4 mois ainsi qu'un rappel à 11 mois (118). Pour les enfants non antérieurement vaccinés, deux injections espacées d'un mois, suivies d'un rappel six à douze mois plus tard, sont recommandées. Chez les adultes atteints du VIH, elle est recommandée chez toutes les personnes sans marqueur sérologique du VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc négatifs) (118). Le schéma vaccinal renforcé avec quatre doubles doses (40ug) IM administrées à J0, M1, M2 et M6 est ainsi recommandé chez les adultes.

A tout âge chez les PVVIH, il est recommandé de contrôler le titre d'Ac anti-HBs obtenu un à deux mois après la dernière injection vaccinale (118) :

- Chez les patients répondeurs (Ac anti-HBs > 10 mIU/ml) : un contrôle sérologique annuel est recommandé afin de proposer une dose de rappel si le titre d'anticorps baisse en deçà du titre protecteur.
- Chez les patients non répondeurs (Ac anti-HBs < 10 mIU/ml) : au maximum trois injections supplémentaires (dose standard de 20ug) peuvent être administrées avec un intervalle d'un à deux mois entre chacune. Il est nécessaire de contrôler le taux d'anticorps un à deux mois après chaque injection, jusqu'à l'obtention d'un titre protecteur. De plus, chez les sujets non répondeurs à la vaccination, et si celle-ci a été réalisée lorsque le taux de CD4 était inférieur à 200/mm³, il semble préférable d'attendre que ce taux soit supérieur à 350/mm³ avant de proposer une re vaccination (129).
 - En cas de non réponse, l'utilisation d'un schéma à trois injections doubles doses est ensuite recommandé.
 - Si le patient ne répond pas à au moins six injections vaccinales, il est proposé d'intégrer le Ténofovir dans le traitement ARV du patient (s'il n'en fait pas déjà partie), et de contrôler annuellement les marqueurs de l'hépatite B afin de dépister une éventuelle infection.

Chez les PVVIH présentant des Ac anti-HBc isolés, une dose de vaccin peut être proposée pour rechercher une réponse anamnesticque (dosage des Ac anti-HBs) (118). S'il n'y a pas de réponse et que l'ADN viral n'est pas détectable, la vaccination devra être proposée avec un schéma renforcé avec trois injections doubles doses.

En France, les vaccins actuellement disponibles contre l'hépatite B sont (130) :

- Hexyon[®], Infanrix Hexa[®] et Vaxelis[®] : vaccins hexavalents proposés aux nourrissons,
- Twinrix Adulte[®] et Twinrix Enfant[®] : vaccins bivalents combinés avec celui de l'hépatite A,
- Engerix B20[®] et HBVAXPRO 10[®] : vaccins monovalents pour les adultes et adolescents de plus de 16 ans,
- Engerix B10[®] et HBVAXPRO 5[®] : vaccins monovalents pour les nourrissons et enfants de moins de 15 ans,
- Vaccin Genhevac B Pasteur[®] : vaccin monovalent pouvant être proposé à tout âge,
- Arrêt de la commercialisation de l'HBVAXPRO 40[®] en novembre 2019 (131).

2.2.1.3. Vaccination antigrippale

La grippe saisonnière n'est pas plus fréquente chez les PVVIH (118). Cependant, elle peut entraîner des manifestations cliniques plus prolongées et davantage de complications et décès (117). Suite à l'introduction des traitements ARV, les taux d'hospitalisations dues à la grippe chez les PVVIH ont nettement diminué mais restent cependant à un niveau comparable à celui d'autres groupes à haut risques. Le taux de mortalité a également diminué, mais reste lui supérieur à celui de la population générale (132).

L'immunogénicité des vaccins antigrippaux est moindre chez les PVVIH, surtout chez les patients avec une charge virale élevée et/ou des CD4 <200 mm³ (133). Peu d'études ont évalué l'efficacité clinique de la vaccination antigrippale parmi les PVVIH ; cependant, elles montrent toutes une efficacité clinique du vaccin, avec une diminution du risque relatif d'environ 60 à 70% (117),(118).

Remschmidt et al (134) ont réalisé une revue de la littérature en 2014, montrant que la vaccination antigrippale prévenait les infections grippales (confirmées biologiquement) avec une efficacité de 85%.

La vaccination antigrippale, tout comme l'infection grippale, peut parfois causer une élévation modérée et transitoire de la charge virale VIH, sans altération significative du taux de CD4 (135).

Les vaccins antigrippaux disponibles en France sont des vaccins inactivés composés de trois ou quatre souches. Tous les ans, les vaccins sont adaptés aux données de la surveillance des virus de grippe en circulation dans le monde, émises par l'OMS. Les vaccins disponibles en France pour la saison grippale 2019-2020 sont (136) : les vaccins tétravalents Vaxigrip tetra[®] et Influvac tetra[®], indiqués chez les enfants comme chez les adultes, et le vaccin trivalent Influvac[®] (disponible en quantités limitées).

La vaccination antigrippale se fera uniquement avec le vaccin inactivé chez (118):

- Les enfants de 6 mois à deux ans
- Les enfants de plus de deux ans ayant un taux de CD4<20% (enfants de 24 à 35 mois), <15% (enfants de 36 à 59 mois) ou <200/mm³ (enfants de plus de 5 ans)
- L'adulte

Elle est recommandée chez tous les PVVIH (118). Le schéma vaccinal est identique à celui de la population générale, à savoir une administration annuelle (sauf chez les enfants 6 mois à 9 ans : 2 doses à un mois d'intervalle en primovaccination, 1 dose en rappel annuel).

2.2.1.4. Vaccinations à Papillomavirus

Plusieurs études ont montré une fréquence importante d'infection à Papillomavirus (HPV) chez les hommes et femmes vivant avec le VIH (117). Machalek et al (137) ont réalisé une méta-analyse en 2012 qui comparait notamment la prévalence des infections anales à HPV-16 (pour rappel, la souche 16 est la souche à plus haut risque oncogénique) chez les HSH atteints ou non du VIH. La prévalence était nettement plus importante chez les HSH atteints du VIH ($p=35.4\%$) que chez ceux non atteints ($p=12.5\%$).

Giacomet et al (138) ont, en 2014, comparé la tolérance et l'immunogénicité du vaccin quadrivalent chez des sujets de 13 à 27 ans atteints du VIH, sous traitement ARV et avec des CD4 > 350/mm³, par rapport à des sujets exempts du VIH. Les sujets avaient reçu trois doses du vaccin (M0, M2 et M6). Les résultats montraient que les taux de séroconversion étaient presque similaires (85% contre 91% dans la population témoin) mais le dosage des anticorps un mois après la troisième injection était plus basse chez les sujets atteints du VIH. De plus, la vaccination contre le HPV n'impactait pas la charge virale du VIH ou le taux de CD4.

Jusqu'en 2018, deux vaccins préventifs contre le HPV étaient disponibles :

- Un vaccin bivalent actif contre les souches 16 et 18, Cervarix[®], mis sur le marché en 2008
- Un vaccin quadrivalent actif contre les souches 6, 11 et 16, 18, Gardasil[®], mis sur le marché en 2007

Depuis 2018, il existe un nouveau vaccin nonavalent, appelé Gardasil 9[®] et actif contre les souches 6, 11, 16, 18 mais aussi 31, 33, 45, 52 et 58. Il permet ainsi de protéger les individus contre les souches 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58, retrouvées dans 89% des cancers du col utérin et 90% des cancers de l'anus, mais également contre les souches 6 et 11 retrouvées dans les condylomes (118). A terme, Gardasil 9[®] est destiné à remplacer Gardasil[®] (139).

En France, la vaccination est recommandée (118) chez :

- Toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans, avec une mesure de rattrapage proposée de 15 à 19 ans (comme en population générale);
- Chez les garçons atteints du VIH âgés de 11 à 14 ans avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans ; à noter que depuis fin 2019, la HAS recommande de vacciner également les garçons de cette tranche d'âge non atteints du VIH (140).
- Les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans.

Selon les recommandations vaccinales en vigueur (139), les initiations de vaccination contre les HPV doivent désormais être réalisées avec le vaccin nonavalent Gardasil 9[®]. Les vaccins Gardasil[®],

Gardasil9® et Cervarix® ne sont pas interchangeables et toute vaccination initiée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même vaccin.

Chez le PVVIH, trois injections à M0, M2 et M6 sont recommandées (118).

2.2.2. Les autres vaccins inactivés

2.2.2.1. Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche (DTPCa)

Cette vaccination est bien tolérée parmi les patients atteints du VIH (117). Cependant, l'immunogénicité apparaît inférieure à celle de la population générale (141), et la protection immunitaire contre le tétanos et la diphtérie diminue avec le temps.

Les recommandations suivent celles de la population générale, avec quelques particularités (118).

Comme en population générale, tous les nourrissons nés après le 1^{er} janvier 2018 doivent obligatoirement être vaccinés. Pour la primovaccination du nourrisson atteint du VIH, le schéma est renforcé avec trois injections d'un vaccin combiné, à 2 mois, 3 mois et 4 mois (au lieu de deux en population générale) et un rappel à 11 mois. Les rappels sont également à faire à 6 ans, entre 11-13 ans, à 25 ans puis tous les 10 ans. Le rappel tous les dix ans reste recommandé parmi les PVVIH du fait de la baisse d'immunité avec le temps comme dit plus haut.

En France en 2019, il existe (142) :

- Un vaccin trivalent diphtérie, tétanos, poliomyélite pour l'adulte : Revaxis®,
- Quatre vaccins tétravalents diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche : Infanrix Tetra® pour les enfants ; Tetravac-acellulaire® pour les nourrissons et enfants ; Boostrixtetra® et Repevax® pour les enfants, adolescents et adultes,
- Un vaccin pentavalent diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche et Haemophilus influenzae de type b, uniquement pour les nourrissons : Infanrix Quinta® ou Pentavac®
- Un vaccin hexavalent diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche et Haemophilus influenzae de type b et hépatite B, uniquement pour les nourrissons : Hexyon®, Infanrix Hexa® ou Vaxelis®.

2.2.2.2. *Vaccination contre l'Haemophilus Influenzae de type b (Hib)*

L'incidence du Hib est faible parmi les PVVIH (117).

Chez les enfants infectés par le VIH, cette vaccination est, comme en population générale, recommandée (et obligatoire pour ceux nés après le 1^{er} janvier 2018) (118). Le schéma est renforcé (118), avec une primovaccination à trois injections (à 2 mois, 3 mois et 4 mois), suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois. Elle est effectuée en combinaison avec les vaccins diphtérique, tétanique, poliomyélitique, coquelucheux acellulaire et hépatite B. Un rattrapage vaccinal avec un vaccin monovalent (Act-Hib®) peut être effectué jusqu'à l'âge de 5 ans.

Ce vaccin n'est pas indiqué chez l'adulte infecté par le VIH (118), excepté certaines situations particulières : aspléniques ou greffés de cellules souches hématopoïétiques.

2.2.2.3. *Vaccination contre les infections invasives à méningocoque*

Des cas d'infections invasives à méningocoque ont été plusieurs fois rapportées parmi les PVVIH, pour autant le risque chez ces derniers n'apparaît pas plus élevé qu'en population générale (117).

En 2016, une seule étude comparative a permis d'évaluer l'immunogénicité du vaccin conjugué méningocoque C. Cette étude menée par Bertolini et al (143) a inclus des adolescents et jeunes adultes au Brésil atteints ou non du VIH. Les résultats ont montré une immunogénicité du vaccin plus faible chez les PVVIH avec une réponse de 72.1% suivant la première injection (indépendamment du statut clinique et immunovirologique) contre 100% dans le groupe séronégatif. Après la deuxième injection, le taux de réponse augmente à 81.4% chez les PVVIH contre 100% dans le groupe témoin. D'après cette même étude la survenue d'effets indésirables à la suite de l'administration du vaccin était moindre chez les PVVIH par rapport au groupe séronégatif, ce qui laisse entendre une possible absence d'influence sur le VIH.

Les études de phase clinique I et II menées par Siberry et al (144) sur l'immunogénicité du vaccin tétravalent A, C, W135, Y ont permis d'évaluer la réponse vaccinale à chaque souche chez des enfants et des jeunes adultes atteints du VIH. Les taux de réponse aux sérogroupes A, C, W135 et Y étaient respectivement de 68%, 52%, 73% et 63%. A titre comparatif, les taux de réponse en population générale sont supérieurs à 90% pour les souches A, C, Y et supérieurs à 80% pour la souche W135 en population séronégative.

Pour les PVVIH, les recommandations sont identiques à celles de la population générale (118). Elle est devenue obligatoire pour les nourrissons nés après le 1^{er} janvier 2018. D'après le calendrier vaccinal

2019 (145), la vaccination débute à 5 mois avec une dose de vaccin méningococcique C (vaccin NeisVac®) suivie d'une dose de rappel à l'âge de 12 mois (si possible avec le même vaccin). À partir de l'âge de 12 mois et jusqu'à l'âge de 24 ans révolus, la vaccination est recommandée avec un vaccin conjugué méningococcique C pour les personnes n'ayant pas reçu de primovaccination antérieure, selon un schéma à deux injections espacées de six mois (Menjugate® ou NeisVac®) d'après la HAS et le calendrier vaccinal de 2019, ou à une seule injection selon le rapport Morlat.

La survenue d'épidémies d'infections invasives à méningocoque C aux Etats Unis et en Europe chez les HSH avait amené en 2013, puis en 2014, le Haut Conseil de Santé Publique à mettre en place des recommandations vaccinales spécifiques dans cette population. Le HCSP (146) était en faveur d'une vaccination pour les HSH et les autres personnes âgées de 25 ans et plus, fréquentant les lieux de convivialité, ou de rencontres homosexuelles, ou souhaitant se rendre à des rassemblements homosexuels. Cet avis a été reconduit jusqu'à fin 2016 (147).

Les indications spécifiques au vaccin quadrivalent conjugué ACYW et au vaccin méningococcique B sont les mêmes qu'en population générale (118) : déficit en fraction terminale du complément, déficit en properdine, asplénie anatomique ou fonctionnelle ou greffe de cellules souches hématopoïétiques. Pour ces personnes, un rappel de vaccin tétravalent ACYW est recommandé tous les 5 ans. Si un vaccin tétravalent polyosidique non conjugué ACYW ou un vaccin polyosidique non conjugué A+C ont été antérieurement administrés, il est recommandé (145) de laisser un délai de 3 ans avant de vacciner l'individu avec un vaccin conjugué monovalent C ou avec un vaccin conjugué tétravalent ACYW.

2.2.2.4. Vaccination contre l'hépatite A

De nombreux PVVIH non immunisés contre l'hépatite A sont à risque d'être infectés par le virus de l'hépatite A (VHA), surtout les HSH, les usagers de drogues et les voyageurs en zone d'endémie (117). De plus, comme en population générale, les PVVIH avec une hépatite B, une hépatite C ou une hépatopathie comorbides sont à risque complications sévères liées à l'hépatite A. Chez les PVVIH, l'hépatite A est plus sévère, avec une virémie plus élevée et une durée plus longue de la maladie.

La tolérance vaccinale est très bonne (118). L'immunogénicité du vaccin inactivé, qui est supérieure à 90% dans la population générale, est moindre chez les PVVIH, surtout si le taux de CD4 est inférieur à 500/mm³ (117).

Launay et al (148) ont, en 2008, réalisé une étude française traitant de l'efficacité immunologique de la vaccination contre le VHA, chez les PVVIH ayant un taux de CD4 entre 200 et 500/mm³. Ils ont

comparé les effets de l'administration de deux doses (J0, M6) versus trois doses (J0, M1, M6). Après une première dose de vaccin, la séroconversion était uniquement de 38%. A 28 semaines, elle était plus élevée chez les sujets ayant reçu trois doses vaccinales : 83% contre 70% chez ceux n'en ayant reçu que deux.

Les études montrent également que l'administration d'une troisième dose de vaccin augmente le nombre de patients répondeurs ainsi que le taux d'anticorps anti-VHA (148),(149).

Les facteurs associés à une pauvre réponse immunitaire étaient un taux de CD4 bas, une charge virale non contrôlée et une co-infection par le virus de l'hépatite C.

En 2011, Kerneis et al (126) ont étudié la réponse vaccinale à long terme. A un an de suivi, 96% patients vaccinés et qui étaient répondeurs ont maintenu un taux suffisant d'anticorps pour assurer une protection contre le VHA. A quatre ans, 85% sont encore protégés. Pour comparaison, le taux de séroprotection 8 ans après la vaccination est de 96% en population générale.

Ainsi, comme en population générale, la vaccination contre le VHA est fortement recommandée (118) chez les PVVIH non immunisés (IgG anti-VHA négatifs) et présentant :

- Une co-infection par le VHB ou le VHC,
- Et /ou une pathologie hépatique chronique,
- Et/ou un risque d'exposition : HSH, usagers de drogues ou voyage en zone d'endémie.

Il est nécessaire d'administrer au moins deux doses de vaccin, à 6-12 mois d'intervalle. Il est également recommandé de contrôler la séroconversion un à deux mois après la deuxième injection afin d'administrer une troisième dose en cas de titre d'anticorps inférieur au seuil de protection, et la persistance des anticorps cinq ans après la deuxième injection (118), avec possibilité d'effectuer un rappel si les IgG anti-VHA sont inférieurs à 20 mUI/ml.

En 2019, il existe actuellement trois vaccins inactivés monovalents contre l'hépatite A : Avaxim160® (Avaxim80® en population pédiatrique), Havrix1440® (Havrix720® en population pédiatrique) et Vaqta50®. Il existe également un vaccin qui combine le vaccin contre l'hépatite A avec le vaccin contre l'hépatite B, Twinrix Adulte® (avec une forme pédiatrique Twinrix Enfant®) et un vaccin qui combine le vaccin contre l'hépatite A avec le vaccin contre avec la fièvre typhoïde, Tyavax® (150).

2.3. Cas particulier des vaccins vivant atténués

2.3.1. Vaccination contre la tuberculose (BCG)

Le BCG est contre indiqué en France chez les adultes et enfants atteints du VIH, quel que soit le taux de CD4, en raison du risque de « bécégite » locorégionale ou généralisée (même à distance de la vaccination) (118). Cette contre-indication au BCG peut être certifiée, par exemple pour les professionnels de santé.

En cas d'exposition au bacille tuberculeux, les PVVIH, en particulier les enfants, doivent bénéficier d'une surveillance renforcée, et parfois de la mise en route d'un traitement prophylactique. Dans tous les cas, si le risque de tuberculose est important dans l'entourage du nouveau-né, l'avis d'une équipe pédiatrique spécialisée doit être impérativement requis. Il est nécessaire d'éviter le risque d'exposition professionnel pour le personnel soignant infecté par le VIH, à l'aide, au minimum, des précautions d'hygiène standard.

2.3.2. Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (ROR)

La couverture vaccinale insuffisante mène à une réémergence de la rougeole dans les pays développés. Le risque de complications graves et de décès reste élevé, particulièrement chez les sujets immunodéprimés comme les PVVIH.

Belaunzarán et al (151) ont montré, en 2008, que la réponse initiale au vaccin contre la rougeole était identique chez les sujets atteints ou non du VIH. Cependant, un an après la vaccination, l'immunogénicité était moindre chez les PVVIH.

Si les taux de CD4 sont supérieurs à ceux cités précédemment (2.1 Principes généraux), les recommandations sont identiques à celles de la population générale (118). Cette vaccination est obligatoire chez l'enfant depuis le 1er janvier 2018. Elle consiste en une première dose à l'âge de 12 mois d'un vaccin trivalent (Priorix®, M-M-R Vaxpro®) et une seconde dose entre 16 et 18 mois. Pour les enfants de plus de deux ans et les adultes, il est nécessaire de réaliser une sérologie rougeole et de vacciner les patients non immuns avec deux doses de vaccin trivalent, en respectant un délai minimal d'un mois entre les deux doses.

Il est nécessaire de s'assurer de l'absence de grossesse débutante avant de réaliser le vaccin ; cependant, une vaccination réalisée par inadvertance chez une femme enceinte ne doit pas être un motif d'interruption de grossesse (145). De plus, il faudra éviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination, en raison du risque tératogène théorique (vérifier la présence d'une contraception efficace).

Une injection du vaccin trivalent ROR est fortement recommandée pour les femmes infectées par le VIH, avec un taux de CD4 > 200/mm³, en âge de procréer et dont la sérologie rubéole est négative (118). Un contrôle de la sérologie rubéole devra être réalisé après la vaccination. En cas de non-réponse, une seconde injection est recommandée. Chez les femmes également séronégatives pour la rougeole, deux doses seront réalisées.

En cas d'exposition à la rougeole, une vaccination peut être réalisée dans les trois jours suivant l'exposition, chez des PVVIH sans antécédent de rougeole, n'ayant pas reçu deux doses de vaccin précédemment, et dont le taux de CD4 est supérieur à 200/mm³. En cas de contre-indication vaccinale (taux de CD4 trop bas ou grossesse), il peut être proposé une administration d'immunoglobulines polyvalentes.

2.3.3. Vaccination contre la fièvre jaune

Comme en population générale, ce vaccin est obligatoire pour les résidents de Guyane (118) âgés de plus de neuf mois, ou toute personne y séjournant, ainsi que pour les voyageurs se rendant en zone endémique. Cependant, le risque de survenue de maladie post-vaccinale, bien qu'il soit faible, contre indique ce vaccin chez les patients ayant des seuils inférieurs à ceux cités précédemment. En cas de contre-indication au vaccin, le titrage des anticorps antiamarile peut être réalisé au cas par cas (117).

Chez les PVVIH, l'immunogénicité du vaccin est réduite. Un contrôle de la sérologie post-vaccinale peut ainsi être justifié. Une revue Cochrane (152) parue en 2014 soulignait l'importance du contrôle de la réplication virale et de la restauration immunitaire pour améliorer l'efficacité vaccinale et la sécurité d'utilisation de ce vaccin dans cette population.

A la différence de la population générale (considérée comme immunisée à vie après une injection), des rappels tous les dix ans restent recommandés chez les PVVIH (118). Le Stamaril® est le vaccin disponible en France.

2.3.4. Vaccination contre la varicelle et le zona

La varicelle est une maladie qui peut se révéler potentiellement grave chez les PVVIH.

Concernant la vaccination contre la varicelle, Son et al (153) ont rapporté une efficacité clinique dans la prévention de cette dernière ainsi que du zona, chez des enfants atteints du VIH. Elle est bien tolérée et immunogène (154) chez l'enfant infecté par le VIH et ayant un taux de CD4 supérieur à ceux cités précédemment.

Chez les adultes atteints du VIH, le vaccin contre la varicelle n'a pas été étudié dans la prévention de cette dernière. Weinberg et al (155) l'ont cependant évalué dans la prévention du zona chez des adultes infectés par le VIH et ayant un taux de CD4 supérieur à 400/mm³. La tolérance était bonne mais l'immunogénicité faible.

Il faut noter que deux cas de varicelle post-vaccinale avec atteinte viscérale ont été rapportés chez un enfant infecté par le VIH et un adulte chez qui l'infection VIH était méconnue lors de la vaccination (156).

Actuellement en France, il n'existe pas d'arguments pour recommander la vaccination systématique contre la varicelle chez les enfants atteints du VIH (118).

Chez les adolescents et les adultes infectés par le VIH, elle est recommandée si les sujets n'ont pas d'antécédent de varicelle et s'ils sont non immunisés (sérologie virus zona varicelle -VZV- négative) (118). Elle est contre-indiquée en cas d'immunodépression avancée et chez la femme enceinte :

- Si les CD4 sont supérieurs à 200/mm³ et en l'absence de grossesse : réalisation de deux injections de Varilrix® ou Varivax® avec un intervalle minimum d'un mois entre les doses, avec la possibilité d'utiliser de l'aciclovir en cas de varicelle post-vaccinale.
- Si les CD4 sont inférieurs à 200/mm³ ou en cas de grossesse : le vaccin est contre indiqué. Des immunoglobulines spécifiques peuvent être proposées en cas d'exposition.

En cas d'exposition à la varicelle, la vaccination peut être réalisée dans les trois jours après l'exposition, chez des sujets n'ayant aucun antécédent de varicelle (ou dont le statut vaccinal est incertain) si le taux de CD4 est supérieur à 200/mm³ (117) et en l'absence de grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent impérativement éviter toute grossesse dans le mois suivant (au minimum) la vaccination (118).

Concernant le zona, son incidence chez les PVVIH a significativement diminuée mais reste supérieure à celle de la population générale (157). En l'état actuel des connaissances, le vaccin vivant

atténué actuellement disponible en France (Zostavax®) est contre indiqué chez les immunodéprimés (117),(118). La vaccination contre le zona ne peut donc pas être recommandée chez les PVVIH.

2.3.5. Vaccination contre les infections à rotavirus

Il n'existe à ce jour pas d'arguments pour recommander la vaccination systématique contre les infections à rotavirus, chez les nourrissons français infectés par le VIH (118).

2.3.6. Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin vivant

Fluenz Tetra® est un vaccin nasal, vivant atténué, qui a l'AMM dans la prévention de la grippe chez les enfants et les adolescents âgés de 24 mois à 17 ans révolus.

Chez l'enfant et l'adolescent infectés par le VIH, avec des taux de CD4 autorisant la réalisation d'un vaccin vivant atténué, ce vaccin nasal peut être proposé (118). Il est bien toléré et immunogène. En cas de primo-vaccination entre 2 et 8 ans, deux doses sont administrées à un mois d'intervalle. Entre les âges de 9 et 17 ans, et pour les rappels, une seule dose suffit.

Si les CD4 sont inférieurs aux taux précisés, ce vaccin vivant atténué devient contre indiqué et il sera nécessaire de vacciner le patient avec le vaccin grippal inactivé.

2.4. Vaccination de l'entourage des PVVIH

L'entourage des PVVIH est une source potentielle de transmission d'agents infectieux. Même pour des sujets atteints du VIH et à jour de leurs vaccinations, il est fortement recommandé de vacciner l'entourage immédiat (personnes vivant sous le même toit, ou pour les enfants toute personne susceptible d'en assurer la garde) et de vérifier et mettre à jour la vaccination des professionnels de santé susceptibles de les prendre en charge (158). Les recommandations concernent la vaccination annuelle contre la grippe saisonnière, mais également la rougeole (et par extension les oreillons et la rubéole), et la varicelle en l'absence d'antécédent et/ou sérologie négative. En cas d'éruption cutanée post-vaccinale, il est nécessaire d'éviter tout contact avec la personne immunodéprimée, jusqu'à résolution complète des symptômes. Il est également recommandé de mettre à jour les autres vaccinations (en particulier

coqueluche, méningocoque C, pneumocoque, Hib) dans l'entourage proche des nourrissons immunodéprimés.

2.5. Couverture vaccinale en France des PVVIH

2.5.1. Données épidémiologiques

L'infection VIH, qui devrait être un facteur renforçant la couverture vaccinale, n'est pas toujours reconnue comme tel. Bien que la plupart des patients ait un statut immuno-virologique favorable, elle reste en effet globalement insuffisante, comme le montrent les études ci-dessous.

En 2010, Mohesni-Zadeh et al (159) ont étudié le statut vaccinal d'une cohorte alsacienne de 341 patients séropositifs au VIH. Les résultats montraient une importante inadéquation vaccinale en ce qui concerne le pneumocoque (3,3% seulement des PVVIH vaccinés), l'hépatite A (16,3% des sujets non immuns étaient vaccinés) et la grippe (21,4%). La couverture vaccinale contre le tétanos était de 56,2% ; 60% des sujets sans marqueurs sériques contre l'hépatite B étaient vaccinés.

L'étude de cohorte menée en France en 2014 par Valour et al (160) reportait également une couverture vaccinale insuffisante parmi les sujets atteints du VIH. Parmi les 2467 patients inclus, 61,9% avaient reçu au moins une dose de vaccination anti-hépatite B. Les couvertures vaccinales contre l'hépatite A, la grippe saisonnière, et les infections invasives à pneumocoque étaient respectivement estimées à 47,4%, 30,9% et 64,6%. Il semblerait cependant que la couverture vaccinale contre les infections invasive à pneumocoque ait augmenté depuis la pandémie de grippe H1N1 en 2009 : plusieurs études l'estimaient en effet à 3-4% avant la pandémie (117). Les facteurs significativement associés à la vaccination étaient : sujets jeunes (hépatite B) ou âgés (grippe), sexe masculin (hépatite A et B), HSH (hépatite B), CD4 > 200/mm³ et CV < 50 copies/ml (grippe et pneumocoque), durée longue d'infection par le VIH (grippe et pneumocoque) et le suivi par un praticien expérimenté (hépatite B, pneumocoque).

Morineau et al (161) ont, en 2018, inclus 346 patients atteints du VIH et pris en charge dans un CHU français. La couverture vaccinale contre la grippe était de 42,5% ; elle était de 60% pour le DTP ; de 43% pour le pneumocoque ; et de 55,2% pour l'hépatite B (> 1 dose vaccinale). Cependant seuls 28,3% des PVVIH étaient à jour concernant l'hépatite B, c'est-à-dire avoir au moins un antécédent vaccinal, mais aussi des Ac-Anti-HBs > 10 UI/mL. Etaient mieux vaccinés contre la grippe les patients de plus de 65 ans, et ceux présentant un facteur de risque autre que le VIH. Pour le pneumocoque, les patients à jour étaient

plus âgés et plus souvent nés en France qu'à l'étranger. Par contre, le fait d'être à risque d'infection invasive à pneumocoque n'influçait pas la mise à jour vaccinale anti-pneumococcique. Les patients avec un antécédent vaccinal contre le VHB avaient moins fréquemment des taux de CD4 inférieurs à 500/mm³ que les non vaccinés. Quel que soit le vaccin, l'existence d'une charge virale VIH indétectable était associée au fait d'être à jour des vaccins.

Gagneux-Bruchon et Méchain (162) présentaient les résultats d'une étude menée à Saint Etienne, l'autre à Bordeaux. 561 patients stéphanois atteints du VIH avaient été inclus et ont passé un auto-questionnaire au cours de l'année 2015. A Bordeaux, 144 patients inclus ont répondu à des hétéro-questionnaires en 2016. Pour la très grande majorité, les CD4 étaient supérieurs à 500/mm³ et la CV indétectable. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Vaccins	Saint-Etienne	Bordeaux
DTP	46 %	45,8 %
Coqueluche	16,9 %	
Hépatite B	63,5 %	38,2 %
Hépatite A	27,3 %	19,1 %
Infections à pneumocoque	20 %	4,2 %
ROR	16,1 %	50 %
Grippe saisonnière	40,1 %	37,5 %

Tableau 23 : taux de vaccination au seins des groupes étudiés par Gagneux-Brignon et Méchain

En 2015, Mendjel et al (163) avaient constaté dans leur cohorte française de 561 PVVIH, une couverture vaccinale anti-pneumococcique (CVAP) basse, atteignant seulement les 20%. Le schéma vaccinal était considéré comme complet et à jour si le patient avait eu une injection de vaccin conjugué anti-pneumococcique 13 valent, suivie d'une injection de vaccin polysaccharidique 23 valent, et que la date de la dernière injection du 23-valent datait de moins de 5 ans ou si le patient avait reçu une injection de 13-valent et était en attente de son injection de 23-valent. En 2018, sur une cohorte de 730 PVVIH, ils observaient une CVAP de 26,8 %. Les patients non vaccinés contre le pneumocoque avaient significativement plus souvent un taux de lymphocytes CD4 > 500/mm³ par rapport aux patients non vaccinés en 2015. 442 PVVIH étaient communs aux études de 2015 et de 2018. Parmi eux, la CVAP avait significativement augmenté de 13,8 % en 2015 à 27,2 % en 2018. Ainsi, 42 patients non vaccinés en 2015 avaient reçu un schéma complet et 13 schémas incomplets en 2015 ont été complétés. Il semblerait donc que le constat d'une CVAP basse en 2015 avait permis de sensibiliser l'équipe médicale et d'être plus

systematique dans la vérification et la mise à jour vaccinale anti-pneumococcique. Le taux de couverture vaccinale restait malgré tout perfectible.

En 2017, M. Leclere (164) a réalisé une étude visant à estimer le taux d'adéquation vaccinale des patients infectés par le VIH, basé sur les recommandations du Haut Conseil de Santé Publique de 2014 (schémas vaccinaux identiques à ceux cités précédemment). Les objectifs secondaires étaient la détermination des motifs possibles d'inadéquation vaccinale et les acteurs impliqués dans l'acte de prescription et de réalisation des vaccinations. Pour cela, 144 patients suivis entre le 25/01/2016 et le 12/02/2016, à l'hôpital de jour de médecine interne-maladies infectieuses au CHU de Bordeaux (sur le site de Saint André) ont été inclus. Les données ont été recueillies grâce à deux hétéro-questionnaires, le premier d'ordre socio-démographique, le deuxième portait sur le statut vaccinal et ses motifs. Dans cette étude, 67,4% des patients inclus étaient au stade A de la maladie, 9% au stade B et 23,6% au stade C. De plus, 96,5% étaient traités par ARV. La charge virale était indétectable chez 80,5% d'entre eux et le taux moyen de LT CD4 était de 670/mm³.

Les principaux résultats de l'étude étaient présentés dans les tableaux suivants :

		Adéquation vaccinale		Inadéquation vaccinale	
		Vaccinés (%)	Non vaccinés (%)	Vaccinés (%)	Non vaccinés (%)
VACCINATIONS RECOMMANDEES EN POPULATION GENERALE					
DIPHTERIE-TETANOS-POLIO (COQ)	n=144	66 (45,8)	NA	78 (54,2)	
ROUGEOLE-OREILLONS-RUBEOLE	n=144	28 (19,4)	102 (70,8) ¹	14 (9,7)	
Patients nés avant 1980	n=116	14 (12,1)	102 (87,9) ¹	NA	
Patients nés après 1980	n=28	14 (50)	NA	14 (50)	
HEPATITE B	n=144	55 (38,2)	60 (41,7) ²	3 (2,1)	26 (18)
VACCINATIONS RECOMMANDEES CHEZ LE PATIENT VIH					
PNEUMOCOQUE					
Schéma vaccinal recommandé 13v +23v	n=144	6 (4,2)	NA	3 (2,1) ³	135 (93,75)
Vaccin 13 valences	n=144	14 (9,7)	NA	NA	130 (90,3)
Vaccin 23 valences	n=144	18 (12,5)	NA	NA	126 (87,5)
GRIPPE SAISONNIERE	n=144	54 (37,5)	NA	NA	90 (62,5)
VACCINATIONS RECOMMANDEES CHEZ POPULATIONS A RISQUE					
MENINGOCOQUE C					
HSH	n=60	2 (3,3)	NA	NA	58 (96,7)
dont <25 ans	n=1	1	NA	NA	0
dont fréquentation Lieux convivialité Gay	n=9	1 (11,1)	NA	NA	8 (88,9)
HEPATITE A					
Population à risque VHA	n=94	18 (19,1)	43 (45,7) ⁴	NA	33 (35,5)
dont HSH	n=60	12 (20)	28 (46,7)	NA	20 (33,3)
dont causes hépatiques, hors HSH	n=31	4 (12,9)	15 (48,4)	NA	12 (38,7)
dont autres risques hors HSH	n=3	2	0	NA	1

¹ ont été considérés en adéquation mais non vaccinés les patients nés avant 1980, en l'absence de recommandation pour les patients nés avant cette date

² ont été considérés en adéquation mais non vaccinés les patients présentant une immunité naturelle vis-à-vis du VHB

³ ont été considérés vaccinés mais en inadéquation les patients ayant reçu les deux vaccins mais selon un schéma inadéquat

⁴ ont été considérés en adéquation mais non vaccinés les patients immunisés vis-à-vis du VHA ou ne relevant pas de l'indication

Figure 16 : tableau récapitulatif des résultats de l'étude de M. Leclere (164)

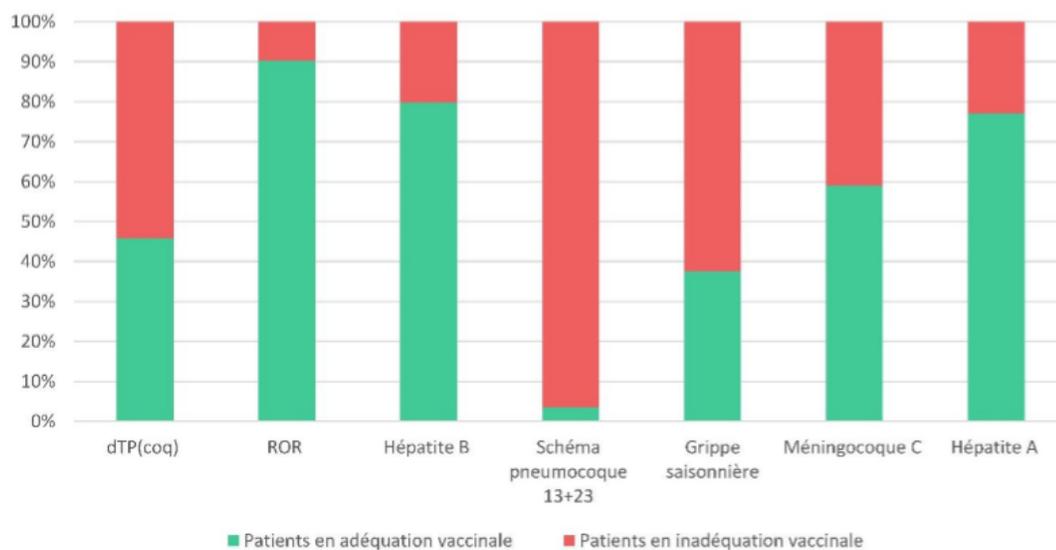


Figure 17 : Taux d'adéquation vaccinale pour l'ensemble de la population de l'étude (164)

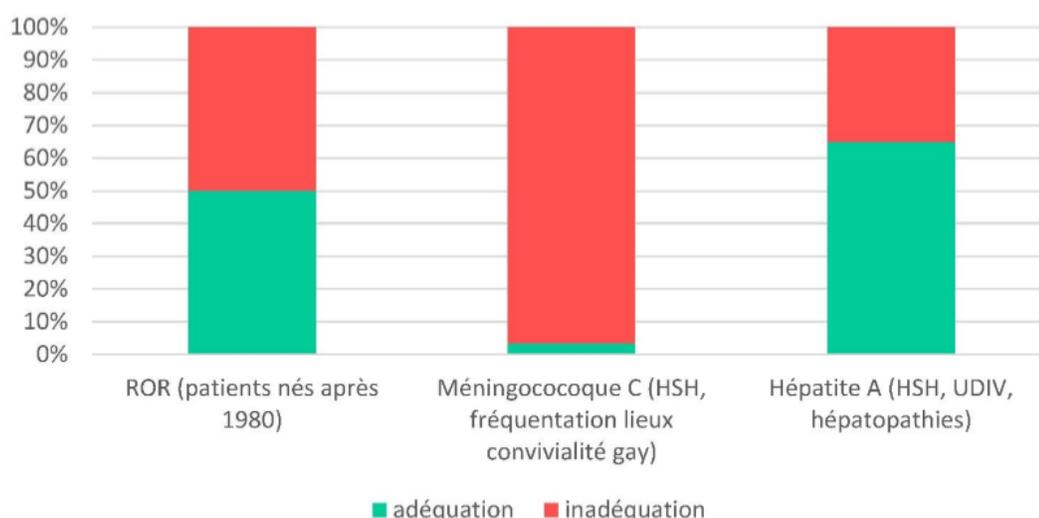


Figure 18 : Taux d'adéquation vaccinale au sein des sous-groupes de patients ayant des recommandations spécifiques (164)

- Vaccination DTPCa : 45,8% seulement des patients déclaraient être à jour de leur vaccination DTPCa (dernière injection datant de moins de dix ans).
- Vaccination contre le ROR : Parmi les patients nés avant 1980, seuls 12% rapportaient avoir été vaccinés par au moins une dose de vaccin. Chez ceux nés après 1980, la moitié d'entre eux déclarait être à jour, c'est-à-dire avoir été vaccinés par deux doses de vaccin. A noter que le fait d'avoir contracté l'une des maladies ne classait pas le patient comme étant « à jour ».
- Vaccination contre l'hépatite B : Parmi les 144 patients inclus dans l'étude, 80% étaient considérés comme à jour c'est-à-dire vaccinés, ou possédant une immunité naturelle contre le virus. 55 patients, soit 38,2% de la population incluse, avaient été effectivement vaccinés contre l'hépatite B (ont été considérés par l'auteur comme « effectivement vaccinés » les patients ayant reçu au moins trois simple doses de vaccin). Cependant, seuls trois d'entre eux avaient reçu le schéma vaccinal recommandé, soit seulement 5,4% des patients vaccinés, ou 2% de la population étudiée. Le contrôle sérologique post-vaccinal avait été réalisé chez 90% des sujets, avec des Ac anti-HBs positifs dans la majorité des cas.
- Vaccination contre le pneumocoque : 10% des patients avaient reçu une injection du vaccin conjugué 13-valent ; 12,5% une injection de vaccin non conjugué 23-valent. Cependant, seulement un tiers d'entre eux l'avaient reçue à la suite de la première injection 13-valent. Ainsi,

seuls 6 patients, soit 4,2% de la population, avaient reçu un schéma vaccinal complet contre le pneumocoque.

- Vaccination antigrippale : 62,5% des patients n'étaient pas à jour de leur vaccination antigrippale annuelle.
- Vaccination contre le méningocoque C : 59% des patients étaient considérés comme à jour par l'auteur ; cependant dans la majorité des cas, le statut « à jour » était conféré par défaut c'est-à-dire par absence de recommandation vaccinale pour ces patients-là. Parmi les HSH, seuls deux patients (soit 3,3% des HSH inclus dans l'étude) étaient à jour de leur vaccination. De plus, parmi les HSH rapportant avoir fréquenté des lieux de convivialité gay au cours de l'année passée, seul un patient sur neuf était vacciné. Le seul patient âgé de moins de 25 ans était vacciné.
- Vaccination contre l'hépatite A : 70% des patients inclus dans l'étude étaient considérés comme étant à jour de la vaccination, soit car ils étaient vaccinés (12,5% des 144 patients), soit car ils possédaient une immunité naturelle (29,9%), soit car il n'y avait pas d'indication vaccinale (34,7%). En revanche, dans le sous-groupe où la vaccination était indiquée (HSH, UDI, hépatopathie ou co-infection VHB/VHC, séjour en zone à risque), soit 94 patients, seuls 64,9% étaient « à jour » : 45,7% possédaient une immunité naturelle et 19,1% étaient vaccinés.

Au total, les résultats étaient concordants avec les études citées précédemment. Les taux de couverture vaccinale étaient insuffisants pour l'ensemble des vaccinations recommandées chez les PVVIH.

Les médecins et infirmiers de ville étaient majoritairement impliqués dans la prescription et la réalisation des vaccinations DTCPa et ROR, alors que celles contre l'hépatite A et le pneumocoque étaient principalement assurées par le personnel hospitalier. Une large majorité des vaccinations antigrippales était réalisée en ambulatoire suite à l'envoi d'un courrier automatique de l'assurance maladie. L'origine des vaccinations contre l'hépatite B et le méningocoque s'équilibrait entre hospitalier et ambulatoire.

L'ensemble des données brutes exploitées concordent avec l'idée d'un manquement à la vaccination chez les PVVIH, l'estimation ainsi réalisée nous permet à posteriori de nous intéresser aux causes de l'inadéquation vaccinale. Cependant, avant d'aborder le sujet, il est essentiel de discuter des limites et biais de l'étude présentée. L'auteur montre du doigt la non représentativité de la population étudiée par rapport à la population des PVVIH en France, le recueil d'information ayant été effectué sur une période limitée et au niveau d'un seul centre de suivi de patients. Il est également décrit que le contexte organisationnel n'a pas permis de randomiser la sélection de la population étudiée à partir de la population source, constituant ainsi une perte de puissance statistique sans biais de sélection majeur. En ce qui concerne le recueil de données, lorsque la seule source d'information semble être l'interrogatoire

patient, on se pose la question d'un biais de mémorisation, la qualité de l'information pouvant être remise en cause, particulièrement concernant les vaccins effectués plusieurs décennies avant l'interrogatoire, ceux qui ont été antérieurs à la dernière injection et plus précisément, dans le cas du ROR les patients ne pouvant affirmer avoir reçu un schéma vaccinal complet étaient considérés d'office comme non à jour. Ce biais de recueil d'information peut être la source d'un certain nombre d'erreurs non quantifiables. De plus lors de la présentation des résultats visant trois vaccins (ROR, VHA, Méningocoque C) spécifiques de populations à risque, l'auteur considérait en adéquation vaccinale les patients non vaccinés car non indiqués à la vaccination, ce qui constitue un biais d'interprétation, favorisant de meilleurs résultats sur l'ensemble de la population.

2.5.2. Freins repérés

Les principaux motifs de non-vaccination repérés dans l'étude (159) de Mohseni-Zadeh et al citée précédemment étaient l'absence de proposition par le praticien, le manque d'efficacité attendue et la crainte d'un effet immunovirologique délétère.

Dans une étude de faible puissance (inclusion de 50 patients), Lamand et al (165) retrouvaient plusieurs barrières à la non-vaccination des PVVIH : l'oubli de proposition d'un vaccin (66 %) et le refus par le patient de la vaccination (28 %). Les patients méconnaissaient les recommandations vaccinales, avec seulement 10 % d'entre eux capables de les citer correctement.

Dans l'étude de M. Leclere (164), les causes de cette couverture vaccinale insuffisante étaient très majoritairement, d'après les déclarations des patients, un oubli de proposition pour le DTTPCa, le ROR, le pneumocoque, le méningocoque et l'hépatite A. Concernant l'hépatite B, pour moitié les causes étaient un oubli de proposition, et pour un tiers un refus des patients. Le refus de vaccination était la première cause d'inadéquation en ce qui concernait la grippe : près d'un quart des patients non vaccinés avaient refusé la proposition.

De manière générale, l'auteur mettait en avant les représentations négatives et le scepticisme des patients et des français en général envers les vaccins. Dans l'étude, le refus de la vaccination contre l'hépatite B était justifié par un manque de confiance envers ce vaccin. Les principaux motifs de refus de la vaccination antigrippale étaient la peur d'effets indésirables, de « mauvaises » expériences personnelles ou dans l'entourage liées au vaccin, un doute quant à son efficacité, la peur d'une hypothétique maladie post-vaccinale, l'absence d'utilité estimée et un manque de confiance généralisé

envers les vaccins. Il semblerait également qu'un sentiment d'incertitude et d'hésitation vaccinale émane de certains médecins généralistes, fragilisant l'intérêt de la vaccination par les patients.

L'étude a montré qu'une large majorité de patients se rendaient en consultation sans leur carnet de vaccination ou leur carnet de santé (dans les rares cas où il était amené, il était rempli de manière incomplète). Le fait que cet outil de liaison entre le médecin traitant et le médecin hospitalier soit oublié ne permet pas au praticien de connaître le statut vaccinal du patient, engendre des difficultés dans la transmission des informations vaccinales et une dispersion de ces informations, et représente un frein à une couverture vaccinale adéquate. Cela constitue également un frein important pour envisager un support unique de liaison concernant la vaccination et le suivi des PVVIH.

L'auteur a également constaté qu'aucune fiche de sensibilisation ou plaquette résumant les recommandations vaccinales des PVVIH n'était mise à disposition des patients et médecins de l'hôpital de jour. De plus aucun document présentant le carnet vaccinal simplifié pour les patients VIH, ou de manière plus générale, immunodéprimés, n'est disponible à l'échelle nationale. Cela contraste avec les efforts réalisés en population générale avec par exemple un document de deux pages présentant le carnet vaccinal simplifié. Il semble ainsi exister un manque de communication autour des vaccins pour les PVVIH de la part des médecins et autorités de santé.

Une des hypothèses avancées était également un possible manque de formation des médecins généralistes quant à la vaccination des PVVIH. Moins souvent confrontés à cette patientèle que les spécialistes hospitaliers, il est probable que leur champ de connaissance en rapport avec cette prise en charge spécifique soit moindre.

Il est évident que le manque d'accessibilité de certaines spécialités concernées constitue une difficulté de mise en condition des patients à l'égard des recommandations vaccinales. Difficulté qui peut s'envisager dans la consolidation de la responsabilisation du patient ; et dans le parcours de soin de par les manquements d'occasions d'administration (ajout de délais d'attente, difficultés dans la recherche d'un vaccin disponible, etc.). L'étude mettait en évidence que le stock de vaccins disponibles à l'HDJ, notamment ceux dirigés contre les hépatites A et B et le pneumocoque 13 valences, ne permettait pas une couverture suffisante pour l'ensemble des patients indiqués ; parfois ces vaccins étaient même indisponibles, sans réserve de stock. Ainsi se pose la question de l'opportunité de mise en place d'un stock suffisant selon un schéma différent, ne répondant pas seulement à une logique de rotation mais suivant un principe d'évaluation du stock nécessaire à l'adéquation vaccinale des patients fréquentant le service, des nouveaux arrivants, d'une réserve hospitalière pour remédier aux situations de rupture de stock et de façon plus spécifique concernant les spécialités dont la difficulté de fourniture est quasi systématique.

Afin de réaliser l'acte vaccinal en direct lors de la venue du patient ou dans les cas de difficulté d'approvisionnement par le patient auprès des pharmacies d'officine.

2.5.3. Moyens de lutte

L'échappement au statut vaccinal recommandé serait selon plusieurs études dû à un oubli de proposition dans le suivi par les professionnels de santé. Un outil synthétique de recommandation destiné à ces professionnels, associé à un support de communication visible entre les différents praticiens semblerait pouvoir renforcer l'exécution plus à l'exact des recommandations en vigueur. A l'instar de la HAS ayant proposé à la publication, un guide de synthèse sur le suivi des patients vivant avec le VIH, accompagné d'une infographie (166) (167).

Dans la pratique, assurer un discours continu entre acteurs de santé dans la proposition d'informations éclairées, disponibles et vérifiables selon des dispositifs et points d'information patient-dédiés participerait à la lutte contre le scepticisme porté par les PVVIH à l'égard de la vaccination. Varier les sources d'information, et les supports interactifs afin de proposer une qualité de l'information et une autonomie dans l'investigation. Exemple de l'existence d'un site internet consacré au suivi de calendrier vaccinal de façon personnalisée mesvaccins.net, ou pourquoi pas l'accès à une FAQ permettant le questionnement à des professionnels disponibles et renseignés.

Enfin, les précédentes campagnes de vaccination en population générales ont permis d'observer une adhésion de plus en plus importante aux vaccinations recommandées chez les enfants depuis les années 80. Une transposition à la population VIH serait donc la bienvenue faisant état de calendrier vaccinal simplifié pour les patients et les professionnels, de campagnes d'information et d'évaluation des moyens mis en œuvres, de sensibilisation et d'argumentation pour les professionnels et patients, de formation aux professionnels médecins et pharmaciens dans un but de renforcement à travers des entretiens motivationnels. Une communication des laboratoires concernant la fourniture des vaccins ainsi que des protocoles envisagés (schéma) en absence de spécialité devrait être renforcé à destination du pharmacien, mais également des prescripteurs et des patients en cours de vaccination.

3. Conclusion

En 2019, l'infection par le VIH se traduit en terme épidémiologique par une prévalence proche des 170 000 personnes infectées sur le territoire français. D'après le Bulletin de Veille Sanitaire de mars 2019, environ 6 400 personnes ont découvert leur séropositivité en 2017, nombre qui tend à se stabiliser au fur et à mesure des années malgré la proportion stable de diagnostics tardifs et l'élargissement des orientations au diagnostic. Il apparaîtrait qu'environ 88% des patients diagnostiqués seraient sous traitement ARV, cependant seul 6.4% des personnes diagnostiquées seraient perdues de vue après leur prise en charge. Toutefois les estimations relatant les proportions de patients correctement vaccinés ont montré un taux nettement inférieur aux objectifs de couverture vaccinale dans cette population de PVVIH, laissant apparaître des freins et des leviers potentiels.

Les moyens mis en œuvre dans la prévention de la transmission, les moyens de diagnostic, la compréhension de l'histoire naturelle et le bon usage des traitements permettent pourtant d'envisager le VIH dans toute sa complexité. De cette façon depuis 2013, les groupes d'experts du Pr Morlat, et antérieurement le HCSP, ont établi des rapports annuels à visée informative aux professionnels de santé. Les rapports en question abordent la prise en charge vaccinale globale des PVVIH.

Par conséquent, le défi de compléter et clarifier ce travail, ainsi que de le vulgariser et de l'élargir à la compréhension des patients constituent le point essentiel de cette thèse.

Afin de conclure ce travail, le choix de l'élaboration d'un tableau récapitulatif joint à un schéma à visée informative pour les patients et professionnels semble opportun.

VIH : Prise en charge vaccinale

Quel est le principe des vaccins ?

Définition :

Préparation issue d'un ou de plusieurs agents infectieux, dont les caractéristiques immunogènes permettent d'induire des défenses immunitaires protectrices à l'infection naturelle.

Objectif de la vaccination préventive :

Permettre à l'individu de développer une immunité spécifique vis-à-vis d'un/plusieurs agent(s) infectieux, avant toute exposition à cet/ces agent(s) infectieux.

Deux types de vaccins :

- **Vaccins vivants atténués** : agents infectieux capables de se multiplier, entraînant une infection inapparente ou atténuée, stimulant suffisamment l'immunité spécifique protectrice contre l'agent infectieux pathogène.
- **Vaccins inactivés (ou « inertes »)** : agents infectieux incapables de se multiplier, composés des structures antigéniques de l'agent pathogène.

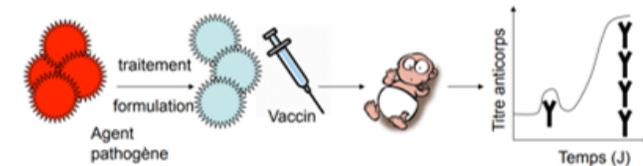
Mécanismes immunologiques :

- Stimulation de la réponse immunitaire de l'individu : production d'anticorps protecteurs LT CD4+, LT CD8+, Lymphocytes B (neutralisent les toxines, inhibent la réplication virale, phagocytent, activent le complément, etc. -> réduction rapide de la charge infectieuse)
- Repose sur la **mémoire immunitaire** de l'individu.

Immunogénicité d'un vaccin :

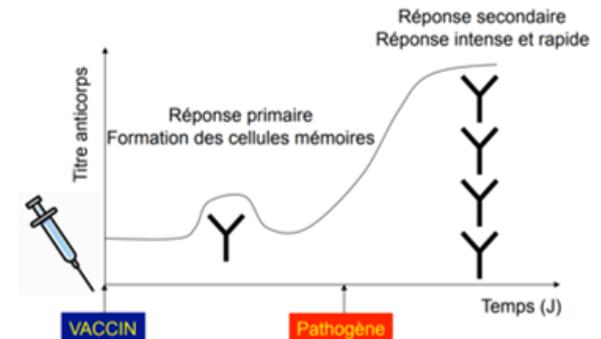
Capacité à induire une réponse immunitaire adaptative, qui sera capable de protéger l'individu contre l'infection par l'agent pathogène.

Elle se mesure notamment par le dosage du titre des anticorps.



Facteurs influant la réponse vaccinale :

- **Liés au sujet à vacciner** : L'âge (Nouveau-nés : présence d'Ac maternels pouvant inhiber le processus d'immunisation/ personnes âgées : sénescence du système immunitaire), diverses situations d'immunodépression touchant l'immunité humorale (déficit immunitaire congénital, syndrome néphrotique par exemple) ou cellulaire (greffe d'organe, **infection par le VIH**), grossesse, maladies chroniques, etc. : l'immunogénicité des vaccins et l'efficacité vaccinale sont réduites.
- **Liés au vaccin** : Type de vaccin, dose et voie d'administration, respect des indications et des conditions de stockage, etc.



Quelles sont les principales conséquences du VIH sur l'immunité ?

Atteinte préférentielle des LT CD4+ par le virus-> perte de leurs capacités au profit de la réplication virale -> meurent par apoptose -> déplétion du taux de LT CD4+ -> déficit de la réponse immunitaire adaptative -> immunodépression.

Pourquoi vacciner les patients vivant avec le VIH ?

Sensibilité accrue à certaines infections, telles que les infections à pneumocoque et la grippe.

Risque plus élevé d'exposition aux hépatites A et B.
+ de complications, + longues à traiter, + **sévères**

Quand vacciner ?

Tous les patients vivants avec le VIH sont concernés, en fonction des indications vaccinales et contre-indications de certains vaccins

Réduction de l'immunogénicité des vaccins chez les PVVIH

→ Vacciner **si possible** lorsque :

- la charge virale est devenue **indéetectable**
- le taux de CD4 est > **200/mm3**.

Séroprotection peut être réduite par rapport aux personnes non immunodéprimées

→ Rappels peuvent être plus fréquents

Quelles sont les vaccinations concernées ?

Celles du calendrier vaccinal en vigueur.

D'autres sont spécifiquement recommandées :

- Grippe saisonnière
- Infections invasives à pneumocoque
- Hépatite B
- HPV pour les garçons entre 11 et 19 ans

Certaines sont recommandées selon les situations et/ou l'absence d'immunité contre la maladie.

CI du BCG
quel que soit
le statut immunitaire

Vaccins vivants atténués contre-
indiqués en cas de déficit immunitaire
sévère (fonction du taux de LT CD4+)

Quelle est la sécurité des vaccins vis-à-vis du VIH ou maladie post vaccinale ?

Les données actuellement disponibles ne permettent **pas de** mettre en évidence un **risque accru** de survenue des autres maladies à protection vaccinale, par rapport à la population générale.

Questions pour votre pharmacien ou médecin ?

.....

.....

.....

Vaccin	Indications	Précautions/spécificités	Schéma vaccinal	Noms commerciaux
VACCINS INACTIVES ET SOUS-UNITAIRES				
Recommandations spécifiques pour les PVVIH				
Pneumocoque	Tous les PVVIH (nourrissons, enfants et adultes)		<p><u>Nourrissons et < 2 ans</u> : injection vaccin 13-valent à M2, M3, M4 + rappel à 11 mois + 1 injection 23-valent après l'âge de 2 ans</p> <p><u>2-5 ans non vaccinés antérieurement (rattrapage)</u> : 2 doses de 13-valent avec un intervalle de 8 semaines; puis 1 dose 23-valent (au moins 2 mois après la deuxième dose du 13-valent).</p> <p><u>>5 ans et adultes</u> : 1 dose de 13-valent suivie d'1 dose de 23-valent au moins 2 mois après le vaccin conjugué 13-valent + rappel 5 ans après la dernière dose.</p> <p><u>Chez les adultes déjà été vaccinés par le 23-valent uniquement</u> : délai minimum d'un an avant de proposer une dose de 13-valent et de cinq ans pour le 23-valent (par rapport à la date d'injection du 23-valent).</p>	<i>Pneumovax23®</i> <i>Prévenar13®</i>
Hépatite B	<p>-Tous les enfants infectés par le VIH (obligatoire pour ceux nés après le 01/01/2018)</p> <p>-Tous les adultes sans marqueur sérologique du VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc négatifs)</p>	<p><u>Sérologie VHB préalable</u></p> <p><u>Contrôle du titre d'Ac anti-HBs</u> 1-2 mois après la dernière injection :</p> <p>-> <u>répondeurs (Ac anti-HBs > 10 mUI/ml)</u> : contrôle sérologique 1/an</p> <p>-> proposer un rappel si titre d'Ac < titre protecteur</p>	<p><u>Primovaccination</u> (deux injections suivies d'un rappel) est obligatoire chez l'enfant depuis le 1er janvier 2018.</p> <p><u>Rattrapage pour l'enfant</u> : 2 injections à dose normale espacées d'un mois, rappel 6-12 mois plus tard.</p> <p>Adultes : schéma vaccinal renforcé : 4 doubles doses (40ug) IM administrées à J0, M1, M2 et M6</p>	<p><i>Hexyon®, Infanrix Hexa®</i> et <i>Vaxelis®</i> -> hexavalent (DTPCa-Hib)</p> <p><i>Twinrix Adulte®</i> et <i>Twinrix Enfant®</i> -> bivalents (combinés avec VHA)</p> <p><i>Engerix B20®, HBVAXPRO 10®</i> (> 16 ans), <i>Engerix</i></p>

Vaccin	Indications	Précautions/spécificités	Schéma vaccinal	Noms commerciaux
		<p>-> <u>non répondeurs</u> : 3 injections maximum supplémentaires (contrôle Ac 1-2 mois après chacune)</p> <p>-> <u>non réponse</u> : 3 injections double dose</p> <p>-> <u>non réponse</u> : rajout Ténofovir au traitement ARV + contrôle sérologique annuel VHB</p>	<p>Si la sérologie VHB montre des Ac anti-HBc isolés : proposition d'1 dose de vaccin puis dosage des Ac anti-HBs.</p> <p>-> Si absence de réponse et ADN viral non détectable : vaccination avec un schéma renforcé avec trois injections doubles doses.</p>	<p><i>B10</i>[®], <i>HBVAXPRO5</i>[®] (nourrissons et < 15 ans), <i>Genhevac B Pasteur</i>[®] (tout âge)</p> <p>-> monovalents</p>
Grippe saisonnière	Tous les PVVIH (enfants et adultes)	<p>Vaccination antigrippale avec ce vaccin inactivé si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 mois à 2 ans - > 2 ans, si taux de CD4 <20% (enfants de 24 à 35 mois), <15% (enfants de 36 à 59 mois) ou <200/mm³ (enfants de plus de 5 ans) - adultes 	<p>Idem population générale : 1 injection annuelle (sauf chez les enfants de 6 mois à 9 ans : 2 doses à un mois d'intervalle en primovaccination, 1 dose en rappel annuel)</p>	<p><i>Vaxigrip tetra</i>[®] et <i>Influvac tetra</i>[®] (enfants et adultes)</p> <p>-> tétravalents</p> <p><i>Influvac</i>[®]</p> <p>->trivalent (quantités limitées).</p>
Papillomavirus	<p>-Jeunes filles et jeunes garçons âgés de 11 à 14 ans, rattrapage proposé de 15 à 19 ans (comme en population générale)</p> <p>-Les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans.</p>	<p>Initiations de vaccination : Gardasil 9[®].</p> <p>!\ Les vaccins Gardasil[®], Gardasil9[®] et Cervarix[®] ne sont pas interchangeables</p> <p>⇒ Toute vaccination initiée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même vaccin.</p>	<p>Schéma à trois injections à M0, M2 et M6</p>	<p><i>Cervarix</i>[®]</p> <p>->bivalent</p> <p><i>Gardasil</i>[®]</p> <p>->quadrivalent</p> <p><i>Gardasil 9</i>[®]</p> <p>->nonavalent</p>

Vaccin	Indications	Précautions/spécificités	Schéma vaccinal	Noms commerciaux
Autres vaccins inactivés				
Diphtérie tétanos, poliomyélite et coqueluche (DTPCa)	Idem population générale (= soit recommandé pour tous les PVVIH) Obligatoire pour les nourrissons nés après le 01/01/2018	/!\ Le rappel tous les dix ans reste recommandé parmi les PVVIH du fait de la baisse d'immunité avec le temps.	Chez le nourrisson (obligatoire) : schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois. Rappels à 6 ans, 11-13 ans, 25 ans puis tous les 10 ans.	<i>Revaxis</i> [®] (adulte) -> trivalent DTP <i>Infanrix Tetra</i> [®] (enfants); <i>Tetravac-acellulaire</i> [®] (nourrissons et enfants) ; <i>Boostrixtetra</i> [®] et <i>Repevax</i> [®] (enfants, adolescents et adultes) ->tétravalents DTPCa <i>Infanrix Quinta</i> [®] et <i>Pentavac</i> [®] (nourrissons) -> pentavalent DTPCa-Hib <i>Hexyon</i> [®] , <i>Infanrix Hexa</i> [®] et <i>Vaxelis</i> [®] (nourrissons). -> hexavalent DTPCa-Hib-VHB
Haemophilus Influenzae de type b (Hib)	Obligatoire pour les nourrissons nés après le 01/01/2018 /!\ non recommandé pour les adultes PVVIH sauf situations particulières (aspléniques ou greffés de cellules souches hématopoïétiques).		Chez le nourrisson (obligatoire) : schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois, effectuées en combinaison avec les vaccins DTPCa-VHB Rattrapage vaccinal avec le vaccin monovalent possible jusqu'à l'âge de 5 ans.	Vaccins conjugués cités supra <i>Act-Hib</i> [®] ->monovalent

Vaccin	Indications	Précautions/spécificités	Schéma vaccinal	Noms commerciaux
Infections invasives à méningocoque C	Idem population générale Obligatoire pour les nourrissons nés après le 1 ^{er} janvier 2018	Avis du HCSP en 2013, reconduit jusqu'à fin 2016 : recommandé chez les HSH et les autres personnes âgées de 25 ans et plus, fréquentant les lieux de convivialité, ou de rencontres homosexuelles, ou souhaitant se rendre à des rassemblements homosexuels.	<u>Primovaccination à 5 mois</u> : 1 dose de vaccin puis rappel à 12 mois <u>De 12 mois à 24 ans révolus (rattrapage)</u> : 2 injections espacées de 6 mois <i>NB : Indications spécifiques au vaccin quadrivalent conjugué ACYW et au vaccin méningococcique B : idem population générale (asplénie , déficit en complément et en properdine).</i>	<i>Menjugate®</i> <i>NeisVac®</i>
Hépatite A	Recommandée chez les PVVIH non immunisés (IgG anti-VHA négatifs) et présentant : -co-infection par le VHB ou le VHC, -Et /ou une pathologie hépatique chronique, -Et/ou un risque d'exposition : HSH, usagers de drogues ou voyage en zone d'endémie.	<u>Sérologie VHA préalable</u> <u>Contrôle de la séroconversion 1 à 2 mois après la deuxième injection</u> : administration d'une 3 ^{ème} dose si taux d'Ac inférieur au seuil de protection <u>Contrôle taux d'Ac 5 ans après la 2^{ème} injection</u> : rappel possible si IgG anti-VHA < 20 mUI/ml.	2 injections à 6-12 mois d'intervalle (idem population générale)	<i>Avaxim160® (Avaxim80® population pédiatrique), Havrix1440® (Havrix720® population pédiatrique) et Vaqta50®</i> ->monovalents <i>Twinrix Adulte® (ou Twinrix Enfant®)</i> ->combiné avec VHB <i>Tyavax®</i> -> combiné avec fièvre typhoïde
VACCINS VIVANTS ATTENUÉS				
Seuils de CD4 contre indiquant les vaccinations par vaccins vivants atténués :				
<ul style="list-style-type: none"> - < 25% pour l'enfant de moins de 12 mois - < 20% pour l'enfant entre 12 et 35 mois - < 15% pour l'enfant entre 36 et 59 mois - < 200/mm³ pour l'enfant de plus de 5 ans et pour l'adulte 				
Tuberculose (BCG)	TOUJOURS CONTRE INDIQUE (risque de « bécégite » locorégionale ou généralisée)			

Vaccin	Indications	Précautions/spécificités	Schéma vaccinal	Noms commerciaux
Rougeole, oreillons, rubéole (ROR)	Idem population générale Obligatoire pour les nourrissons nés après le 01/01/2018	Sérologie <u>rougeole systématique</u> au préalable-> vaccination de tous les patients non immuns <u>CI chez la femme enceinte</u> <u>Eviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination</u> (risque tératogène théorique) = contraception efficace	<u>Enfant < 2 ans</u> : 1 dose du vaccin à 12 mois et une 2e dose entre 16 et 18 mois <u>Enfants > 2 ans et adultes</u> : Vaccination des patients non immuns contre la rougeole par 2 doses de vaccin à au moins 1 mois d'intervalle. <u>Chez la femme en âge de procréer</u> : Sérologie <u>rubéole</u> systématique et vaccination des patientes non immunes par 1 dose de vaccin Contrôle de la sérologie rubéole à réaliser après la vaccination. En cas de non-réponse, une 2ème injection est recommandée. Si sérologie <u>rougeole</u> également négative : réalisation de 2 injections.	<i>Priorix®</i> <i>M-M-R Vaxpro®</i>
Fièvre jaune	Idem population générale : -obligatoire pour les résidents de Guyane > 9 mois -toute personne y séjournant -voyageurs se rendant en zone endémique.	+/- contrôle de la sérologie post-vaccinale	1 injection puis rappels tous les dix ans.	<i>Stamaril®</i>
Varicelle	Non recommandée en systématique chez les enfants VIH Indiquée chez les adolescents et adultes sans antécédents de	<u>Sérologie varicelle systématique au préalable chez l'adolescent et l'adulte</u> <u>CI chez la femme enceinte</u> <u>Eviter toute grossesse 1-2 mois suivant la vaccination</u>	2 injections avec un intervalle minimum d'1 mois entre les doses, avec la possibilité d'utiliser de l'aciclovir en cas de varicelle post-vaccinale. <u>Si contre indiqué</u> (CD4 < 200/mm3 ou grossesse): possibilité de proposer des immunoglobulines spécifiques en cas d'exposition.	<i>Varilrix®</i> <i>Varivax®</i>

Vaccin	Indications	Précautions/spécificités	Schéma vaccinal	Noms commerciaux
	varicelle et non immunisés		<u>Si exposition à la varicelle + aucun antécédent + CD4 > 200/mm3 + pas de grossesse</u> : vaccin réalisable dans les trois jours.	
Zona	Non recommandée chez les PVVIH (<i>Zostavax</i> [®] contre indiqué chez les sujets immunodéprimés)			
Rotavirus	Non recommandée			
Grippe saisonnière avec un vaccin vivant	Enfants et adolescents VIH de 24 mois à 17 ans si les taux de CD4 le permettent ; sinon contre indiqué		<u>Primo-vaccination entre 2 et 8 ans</u> : 2 doses sont à 1 mois d'intervalle. <u>Entre 9 et 17 ans, et pour les rappels</u> : 1 seule dose.	<i>Fluenz Tetra</i> [®] : vaccin nasal (AMM de 24 mois à 17 ans révolus)

Tableau 24 : synthèse des recommandations vaccinales chez les PVVIH

4. Références bibliographiques

1. <http://www.aides.org/rapport-discriminations>. Consulté le 12/02/2019.
2. AIDES.org. État des discriminations et des inégalités sociales à l'encontre des personnes concernées par le VIH et les hépatites. Enquête « VIH, hépatites et vous ». 2016.
3. Beauchemin C. Trajectoires et origines. Enquête sur la diversité des populations en France. Ined Ed. 2016:624.
4. https://ec.europa.eu/echo/resources-campaigns/publications/eurobarometer2012_fr. Consulté le 21/02/2019.
5. Beltzer N, Saboni L, et al. Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en Ile-de-France en 2010. 2010:8.
6. AIDES.org. VIH, hépatites : la face cachée des discriminations 2017. Page 11.
7. Plan National de Lutte contre le VIH/SIDA et les IST. 2010-2014.
8. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Rapport 2013: recommandations du groupe d'experts. Paris; 2013.
9. Bertholom C. Vaccination des adultes contre les infections à pneumocoque. Option/Bio. 2017 ; 28:17-19.
10. Morlat P, Blanc A, et al. Groupe des experts "Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Infections chez l'adulte: Prophylaxie et traitement curatif." CNS ANRS. 2018:60.
11. Gagneux-Brunon A, Méchain M. Couverture vaccinale des PVVIH. 2018:19.
12. Sidaction. Guide VIH/SIDA. Comment en parler? Edition 2013. Page 22.
13. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sida-et-vih>. Consulté le 15/05/2019.
14. Chakrabarti L, Guyader M, et al. Sequence of simian immunodeficiency virus from macaque and its relationship to other human and simian retroviruses. Nature. 1987 ; 328:543-547.
15. Sharp P, Robertson D, et al. Origins and diversity of human immunodeficiency viruses. AIDS Rev. 1994 ; 8:S27-S42.

16. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011 ; 1.
17. <https://vih.org/20111130/1982-lapport-decisif-du-premier-groupe-francais-de-travail-sur-le-sida>. Consulté le 29/05/2019.
18. https://www.lemonde.fr/ameriques/article/2010/01/04/les-seropositifs-peuvent-a-nouveau-sejourner-aux-usa_1287455_3222.html. Consulté le 29/05/2019.
19. <https://www.sida-info-service.org/reperes-sur-l-epidemie-en-1995>. Consulté le 30/05/2019.
20. Cohen MS, McCauley M, et al. HIV treatment as prevention and HPTN 052. Curr Opin HIV AIDS. 2012 ; 7:99-105.
21. Grant RM, Lama JR, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. N Engl J Med. 2010 ; 363:2587-2599.
22. Baeten JM, Donnell D, et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV-1 Prevention among Heterosexual Men and Women. N Engl J Med. 2012 ; 367:399-410.
23. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. N Engl J Med. 2012 ; 367:423-434.
24. ECN PILLY: maladies infectieuses et tropicales. Medline Editions. 2018. UE6. Item n°165: Infection à VIH.
25. Santé publique France. Bulletin de santé publique: surveillance de l'infection à VIH (dépistage et déclaration obligatoire), 2010-2017. 28 mars 2019.
26. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/29-30/2017_29-30_2.html. Consulté le 30/05/2019.
27. Peeters M, Chaix M-L, et al. Phylogénie des SIV et des VIH: Mieux comprendre l'origine des VIH. médecine/sciences. 2008 ; 24:621-628.
28. Plantier J. Origines et évolution de la diversité génétique des VIH. :50.
29. HAS, octobre 2018. Argumentaire de dépistage de l'infection par le VIH en France: modalités de réalisation des tests de dépistage. Page 87.
30. Garg H, Blumenthal R. The Role of HIV Gp41 Mediated Fusion/Hemifusion in Bystander Apoptosis. Cell Mol Life Sci CMLS. 2008 ; 65:3134-3144.
31. Kempf N. Mise en évidence et caractérisation de l'interaction de la protéine de la nucléocapside (NCp7) du VIH-1 avec des membranes lipidiques. :263.

32. Jacquot G, Benichou S. Import nucléaire du matériel génétique du virus de l'immunodéficience humaine de type 1. *Virologie*. 2006 ; 10:43-53.
33. Carayon K. Étude des paramètres structuraux et cinétiques caractérisant les interactions intégrases rétrovirales / ADN et l'étape de 3'-processing. :36-40.
34. <https://viralzone.expasy.org/5096>. Consulté le 13/11/2019.
35. http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre%206.htm. Consulté le 02/07/2019.
36. Douek DC, Brenchley JM, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature*. 2002 ; 417:95-98.
37. Daussy C. Rôle de l'autophagie sélective au cours de l'infection par le VIH-1 des lymphocytes T CD4. :81.
38. Ransy DG, Akouamba BS, et al. Immunité maternelle et transmission mère-enfant du VIH et du VHC: Progrès récents et nouveaux défis. *Médecine/sciences*. 2007 ; 23:991-996.
39. Blanc A, Bonnet F, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2016:16.
40. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 1992 ; 41:1-19.
41. CHU Clermont-Ferrand. Classification des manifestations cliniques et anomalies biologiques. Consulté le 25/06/2019.
42. WHO Case Definitions of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-Related Disease in Adults and Children. Geneva: World Health Organization; 2007.
43. <https://presse.inserm.fr/la-co-infection-vih-tuberculose-a-pleins-tubes/34188>. Consulté le 26/07/2019.
44. VIH et mycobactéries. Dr Mahy S. DIU VIH. Dijon, mars 2010.
45. http://campus.cerimes.fr/microbiologie/enseignement/microbiologie_3/site/html/2.html. Consulté le 26/07/2019.
46. https://evidal.vidal.fr/recos/details/1694/tuberculose_pulmonaire/la_maladie. Consulté le 26/07/2019.
47. Diedrich CR, O'Hern J, et al. HIV-1 and the Mycobacterium tuberculosis granuloma: A systematic review and meta-analysis. *Tuberc Edinb Scotl*. 2016 ; 98:62-76.

48. Glynn JR, Murray J, et al. High rates of recurrence in HIV-infected and HIV-uninfected patients with tuberculosis. *J Infect Dis.* 2010 ; 201:704-711.
49. Tuberculose et VIH. CHU Clermont Ferrand. C Jacomet. 2016.
50. <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-318/Co-infection-tuberculose-et-VIH-enjeux-therapeutiques>. Consulté le 26/07/2019.
51. Blanc A, Bonnet F, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2017:55.
52. <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-266/Infection-grave-a-cytomegalovirus-CMV-pas-seulement-chez-les-patients-immunosupprimees>. Consulté le 01/08/2019.
53. Carter CC, Onafuwa-Nuga A, et al. HIV-1 infects multipotent progenitor cells causing cell death and establishing latent cellular reservoirs. *Nat Med.* 2010 ; 16:446-451.
54. McNamara LA, Ganesh JA, et al. Latent HIV-1 Infection Occurs in Multiple Subsets of Hematopoietic Progenitor Cells and Is Reversed by NF- κ B Activation. *J Virol.* 2012 ; 86:9337.
55. Cheung AKL, Huang Y, et al. Latent human cytomegalovirus enhances HIV-1 infection in CD34+ progenitor cells. *Blood Adv.* 2017 ; 1:306-318.
56. <https://www.em-consulte.com/article/1137995/leucoencephalopathie-multifocale-progressive>. Consulté le 02/08/2019.
57. SPILF. Recommandations 2012 de l'ESCMID pour le diagnostic et le traitement des infections à *Candida* chez les patients infectés par le VIH.
58. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/mycoses/criptococcose>. Consulté le 05/08/2019.
59. <https://www.who.int/hiv/mediacentre/news/criptococcal-disease-key-messages/fr>. Consulté le 05/08/2019.
60. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/criptococcose>. Consulté le 07/08/2019.
61. Molloy SF, Kanyama C, et al. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. *N Engl J Med.* 2018 ; 378:1004-1017.
62. World Health Organization. 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.; 2018.
63. Derouin F. Colonisation par *Pneumocystis*. 2011 :3.

64. Roux A, Gonzalez F, et al. Update on pulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection in non-HIV patients. *Med Mal Infect.* 2014 ; 44:185-198.
65. Amigou A. Évaluation des actes de diagnostic biologique de la pneumocystose (*Pneumocystis jirovecii*). *Haute Aut Santé.* 2017:9-11.
66. <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/pneumocystose/site/html/1.html>. Consulté le 08/08/2019.
67. <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/toxoplasmose/site/html/cours.pdf>. Consulté le 09/08/2019.
68. <http://medecinotropical.free.fr/cours/toxoplasmose.pdf>. Consulté le 10/08/2019.
69. <https://www.anses.fr/fr/content/toxoplasmose>. Consulté le 12/08/2019.
70. Morlat P, Rosenthal E, et al. Description des causes de décès observés en France chez les personnes séropositives pour le VIH âgées de plus de 50ans. *Rev Médecine Interne.* 2015 ; 36:A27.
71. Morlat P, Blanc A, et al. Groupe des experts “Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. *Cancers.*” CNS ANRS. 2017:55.
72. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Lymphome-non-hodgkinien/Points-cles>. Consulté le 14/08/2019.
73. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sarcome-kaposi-0>. Consulté le 14/08/2019.
74. Costagliola D. Les cohortes de patients VIH. *Inserm et Sorbonne Universités.* 2014:40.
75. Blitz S, Baxter J, et al. Evaluation of HIV and highly active antiretroviral therapy on the natural history of human papillomavirus infection and cervical cytopathologic findings in HIV-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis.* 2013 ; 208:454-462.
76. Keller MJ, Burk RD, et al. Cervical Precancer Risk in HIV-Infected Women Who Test Positive for Oncogenic Human Papillomavirus Despite a Normal Pap Test. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015 ; 61:1573-1581.
77. Helleberg M, Gerstoft J, et al. Risk of cancer among HIV-infected individuals compared to the background population: impact of smoking and HIV. *AIDS Lond Engl.* 2014 ; 28:1499-1508.
78. https://evidal.vidal.fr/recos/details/1783/vih_infection_par_le/prise_en_charge. Consulté le 28/08/2019.

79.

https://www.vidal.fr/actualites/21244/evaluation_et_prise_en_charge_du_risque_cardiovasculaire_la_has_publie_3_nouvelles_fiches_memo. Consulté le 28/08/2019.

80. Morlat P, Blanc A, et al. Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins ». CNS ANRS. 2018:57.

81. pubmeddev, al C of OHERE (COHERE) in E et. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observati... - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493325>.

82. <http://www.who.int/entity/mediacentre/news/releases/2015/hiv-treat-all-recommendation/fr>. Consulté le 31/08/2019.

83. Morlat P, Blanc A, et al. Groupe des experts “Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Initiation d'un premier traitement antirétroviral”. CNS ANRS. 2018:27.

84. https://www.has-sante.fr/jcms/c_779534/fr/detection-de-l-allele-hla-b-5701-prealable-au-traitement-par-abacavir. Consulté le 02/09/2019.

85. <http://www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte/Medicaments-a-prescription-initiale-hospitaliere#nav-buttons>. Consulté le 31/08/2019.

86. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62401060&typedoc=R#RcpMisesEnGarde>. Consulté le 01/09/19.

87. RCP Kivexa. [medicament.gouv](http://medicament.gouv.fr). Consulté le 01/09/19.

88. RCP Emtricitabine. [medicament.gouv](http://medicament.gouv.fr). Consulté le 01/09/2019.

89. Résistances et mutations du VIH-1. solidarites-sante.gouv.fr. Consulté le 01/09/19.

90. RCP Descovy. [medicament.gouv](http://medicament.gouv.fr). Consulté le 01/09/2019.

91. RCP Truvada. [medicament.gouv](http://medicament.gouv.fr). Consulté le 01/09/2019.

92. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69290545&typedoc=R#RcpMisesEnGarde>. Consulté le 01/09/2019.

93. https://evidal.vidal.fr/recos/details/1783/vih_infection_par_le/traitements. Consulté le 01/09/2019.

94. Résumé des caractéristiques du produit - RETROVIR 100 mg, gélule - Base de données publique des médicaments. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69290545&typedoc=R#RcpMisesEnGarde>.
95. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68039999&typedoc=R#RcpMisesEnGarde>. Consulté le 01/09/2019.
96. Intelence RCP. [medicament.gouv](http://medicament.gouv.fr). Consulté le 01/09/2019.
97. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67334039&typedoc=R>. Consulté le 01/09/2019.
98. RCP EDURANT. [medicament.gouv](http://medicament.gouv.fr). Consulté le 01/09/2019.
99. Atazanavir RCP. [medicament.gouv](http://medicament.gouv.fr). Consulté le 03/09/2019.
100. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65685993&typedoc=R>. Consulté le 03/09/2019.
101. Telzir RCP. [medicament.gouv](http://medicament.gouv.fr). Consulté le 03/09/2019.
102. Ritonavir RCP. [medicament.gouv](http://medicament.gouv.fr). Consulté le 03/09/2019.
103. Kaletra RCP. [medicament.gouv](http://medicament.gouv.fr). Consulté le 03/09/2019.
104. RCP Dolutegravir. [medicament.gouv](http://medicament.gouv.fr). Consulté le 03/09/2019.
105. RCP Raltegravir. [medicament.gouv](http://medicament.gouv.fr). Consulté le 03/09/2019.
106. RCP Genvoya. [medicament.gouv](http://medicament.gouv.fr). Consulté le 03/09/2019.
107. RCP Stribild. [medicament.gouv](http://medicament.gouv.fr). Consulté le 03/09/2019.
108. RCP Fuzeon. [medicament.gouv](http://medicament.gouv.fr). Consulté le 03/09/2019.
109. RCP Maraviroc. [medicament.gouv](http://medicament.gouv.fr). Consulté le 03/09/2019.
110. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2750213/fr/la-prophylaxie-pre-exposition-prep-au-vih-par-tenofovir-disoproxil/emtricitabine-truvada-et-ses-generiques. Consulté le 15/09/19.
111. <https://www.corevih-idfnord.fr/risque-de-transmission-du-vih-que-faire-en-cas-d-urgence/>. Consulté le 15/09/19.
112. ECN PILLY: Maladies Infectieuses et et Tropicales. Medline Editions. 2018. UE11. Item N°362: Exposition Accidentelle Aux Liquides Biologiques: Conduite à Tenir.

113. Morlat P, Blanc A, et al. Groupe d'experts "Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Prise en charge des accidents d'exposition sexuelle et au sang (AES) chez l'adulte et l'enfant". CNS ANRS. 2017:32.
114. Blanc A. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2018.
115. traitements et soins médiathèque LECRIPS. Consulté le 10/09/2019.
http://mediatheque.lecrrips.net/docs/PDF_GED/S50307.pdf.
116. Langlois J. Rôles et implications du pharmacien dans le dépistage du VIH en 2018 par la SLFS.
117. Frésard A, Gagneux-Brunon A, et al. Immunization of HIV-infected adult patients — French recommendations. *Hum Vaccines Immunother.* 2016 ; 12:2729-2741.
118. Morlat P, Blanc A, et al. Groupe des experts "Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs." 2018:42-50.
119. Launay O, Vliet D van der, et al. Safety and Immunogenicity of 4 Intramuscular Double Doses and 4 Intradermal Low Doses vs Standard Hepatitis B Vaccine Regimen in Adults With HIV-1: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011 ; 305:1432-1440.
120. Glesby MJ. Immunizations during HIV infection. *Curr Opin Infect Dis.* 1998 ; 11:17-21.
121. Harboe ZB, Larsen MV, et al. Incidence and risk factors for invasive pneumococcal disease in HIV-infected and non-HIV-infected individuals before and after the introduction of combination antiretroviral therapy: persistent high risk among HIV-infected injecting drug users. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2014 ; 59:1168-1176.
122. Yin Z, Rice BD, et al. Invasive pneumococcal disease among HIV-positive individuals, 2000-2009. *AIDS Lond Engl.* 2012 ; 26:87-94.
123. Grau I, Ardanuy C, et al. Trends in mortality and antibiotic resistance among HIV-infected patients with invasive pneumococcal disease. *HIV Med.* 2009 ; 10:488-495.
124. Larsen C, Pialoux G, et al. Prevalence of hepatitis C and hepatitis B infection in the HIV-infected population of France, 2004. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2008 ; 13.
125. Mena G, García-Basteiro A, et al. Hepatitis B and A vaccination in HIV-infected adults: A review. *Hum Vaccines Immunother.* 2015 ; 11:2582-2598.
126. Kernéis S, Desaint C, et al. Long-term persistence of humoral immunity after hepatitis A vaccination in HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2011 ; 57:e63-66.

127. Launay O, van der Vliet D, et al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011 ; 305:1432-1440.
128. Fonseca MO, Pang LW, et al. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*. 2005 ; 23:2902-2908.
129. Mena G, Llupià A, et al. Assessing the immunological response to hepatitis B vaccination in HIV-infected patients in clinical practice. *Vaccine*. 2012 ; 30:3703-3709.
130. <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Hepatite-B>. Consulté le 04/02/2020.
131. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/VACCINS-ANTI-HEPATITE-B-Distribution-normale-Rupture-d-approvisionnement-Arret-de-commercialisation>. Consulté le 24/02/2020.
132. Cohen C, Simonsen L, et al. Influenza-related mortality among adults aged 25-54 years with AIDS in South Africa and the United States of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 ; 55:996-1003.
133. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis*. 2009 ; 9:493-504.
134. Renschmidt C, Wichmann O, et al. Influenza vaccination in HIV-infected individuals: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness and safety. *Vaccine*. 2014 ; 32:5585-5592.
135. Skiest DJ, Machala T. Comparison of the effects of acute influenza infection and Influenza vaccination on HIV viral load and CD4 cell counts. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2003 ; 26:307-315.
136. <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Grippe>. Consulté le 07/11/2019.
137. Machalek DA, Poynten M, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2012 ; 13:487-500.

138. Giacomet V, Penagini F, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. *Vaccine*. 2014 ; 32:5657-5661.
139. https://www.vidal.fr/actualites/22847/gardasil_9_nouveau_vaccin_nonavalent_contre_les_infections_a_papillomavirus_humain. Consulté le 23/11/2019.
140. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons. Consulté le 12/02/2020.
141. Dieye TN, Sow PS, et al. Immunologic and virologic response after tetanus toxoid booster among HIV-1- and HIV-2-infected Senegalese individuals. *Vaccine*. 2001 ; 20:905-913.
142. <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Diphtherie>. Consulté le 27/11/2019.
143. Bertolini DV, Costa LS, et al. Immunogenicity of a meningococcal serogroup C conjugate vaccine in HIV-infected children, adolescents, and young adults. *Vaccine*. 2012 ; 30:5482-5486.
144. Siberry GK, Williams PL, et al. Phase I/II, open-label trial of safety and immunogenicity of meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 ; 29:391-396.
145. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf. Consulté le 25/11/2019.
146. https://www.mesvaccins.net/textes/hcspa20141107_vaccmeningChplus24anshsh.pdf. Consulté le 25/11/2019.
147. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=542>. Consulté le 15/12/2019.
148. Launay O, Grabar S, et al. Immunological efficacy of a three-dose schedule of hepatitis A vaccine in HIV-infected adults: HEPAVAC study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2008 ; 49:272-275.
149. Tseng Y-T, Chang S-Y, et al. Comparative effectiveness of two doses versus three doses of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected men who have sex with men. *Hepatology* Baltim Md. 2013 ; 57:1734-1741.

150. <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Hepatite-A>. Consulté le 12/12/2019.
151. Belaunzarán-Zamudio PF, García-León ML, et al. Early loss of measles antibodies after MMR vaccine among HIV-infected adults receiving HAART. *Vaccine*. 2009 ; 27:7059-7064.
152. Barte H, Horvath TH, et al. Yellow fever vaccine for patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 :CD010929.
153. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2871955>. Consultée le 12/01/2020.
154. Levin MJ, Gershon AA, et al. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4(+) T cells. *J Infect Dis*. 2006 ; 194:247-255.
155. Weinberg A, Levin MJ, et al. Safety and immunogenicity of a live attenuated varicella vaccine in VZV-seropositive HIV-infected adults. *Hum Vaccin*. 2010 ; 6:318-321.
156. Maves RC, Tripp MS, et al. Disseminated vaccine-strain varicella as initial presentation of the acquired immunodeficiency syndrome: a case report and review of the literature. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2014 ; 59:63-66.
157. Moanna A, Rimland D. Decreasing incidence of herpes zoster in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 ; 57:122-125.
158. Launay PO. Vaccination chez les immunodéprimés. :62.
159. Mohseni-Zadeh M, Rey D, et al. Insuffisance de couverture vaccinale d'une cohorte française de patients séropositifs VIH. /data/revues/0399077X/v40i12/S0399077X1000154X/. December 2010. <https://www.em-consulte.com/en/article/277189>.
160. Valour F, Cotte L, et al. Vaccination coverage against hepatitis A and B viruses, *Streptococcus pneumoniae*, seasonal flu, and A(H1N1)2009 pandemic influenza in HIV-infected patients. *Vaccine*. 2014 ; 32:4558-4564.
161. Morineau P, Sécher S, et al. Étude transversale de la couverture vaccinale (CV) dTP, grippe, pneumocoque et hépatite B des patients VIH suivis dans un service de maladies infectieuses et tropicales d'un CHU. *Médecine Mal Infect*. 2018 ; 48:S139-S140.
162. Gagneux-Brunon A. Couverture vaccinale des PVVIH. :19.
163. Mendjel M, Gagneux-Brunon A, et al. Couverture vaccinale anti-pneumococcique chez les patients vivants avec le VIH : faire le point permet d'améliorer les choses. *Médecine Mal Infect*. 2019 ; 49:S139-S140.

164. Leclere M, Bonnet F, et al. Couverture vaccinale dans une cohorte de patients vivant avec le VIH suivis dans un CHU : étude prospective transversale, 25 janvier–12 février 2016, France. [/data/revues/0399077X/v47i4sS/S0399077X17304602/](#). May 2017. <https://www.em-consulte.com/en/article/1123176>.
165. Lamand V, Le Garlantezec P, et al. Couverture vaccinale des personnes vivant avec le VIH : évaluation et promotion du carnet de vaccination électronique. *Médecine Mal Infect.* 2017 ; 47:S129.
166. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/infographie_vih_consultation_de_suivi_medecine_generale_pour_impression_a4.pdf. Consulté le 20/03/2020.
167. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/fiche_organisation_parcours_pvvh__v2-091018.pdf. Consulté le 20/03/2020.

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

-D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

-D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

-De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Résumé

Les premiers traitements indiqués dans la prise en charge et le contrôle virologique des patients vivant avec le VIH sont apparus vers la fin des années 1980. Leurs premières délivrances en officine datent de 1997, sur les principes d'amélioration et de facilitation d'accès aux soins. En 2015, la pharmacie d'officine distribue, en vente libre, ses premiers autotests qui s'ajoutent à la liste des tests d'orientation au diagnostic, avec la particularité de pouvoir se réaliser de manière autonome afin de permettre d'élargir les possibilités d'orientation au diagnostic et par conséquent le nombre de réalisations de diagnostics ciblés. Ainsi, le pharmacien d'officine s'est vu devenir acteur dans la prise en charge des patients vivant avec le VIH, que cela dépende du domaine de la prévention de la transmission, de l'orientation au diagnostic, du suivi et de l'explication des différents traitements, ou encore de l'approche psychosociale des patients, incorporant la mise à disposition d'informations sur le savoir vivre et le savoir-être avec la maladie, et en tout et pour tout, selon le devoir d'accompagnement qui lui incombe. De cette façon, l'infection par le VIH semble être comprise dans toute sa complexité par le pharmacien d'officine. Pourtant, même si l'on dénombre que la grande majorité (90% selon le groupe d'expert sous la direction du Professeur Morlat) des patients diagnostiqués sont traités par ARV, les études disponibles ne reconnaissent pas la pareille en ce qui concerne la couverture vaccinale des personnes vivant avec le VIH.

Ce travail permet dans sa première partie, de faire le rappel du contexte historique de l'infection par le VIH, de faire l'état des lieux de la situation épidémiologique en France en 2019, de décrire dans les détails l'histoire naturelle du VIH et les modalités de prise en charge des patients vivant avec le VIH, d'illustrer à l'aide de tableaux, les principales thérapeutiques et leurs bons usages. La deuxième partie traite plus spécifiquement de la prise en charge vaccinale des personnes vivant avec le VIH selon les recommandations en vigueur, expliquant avec études et résultats à l'appui l'importance du bon suivi de ces recommandations, et ce pour chaque vaccin disponible à l'usage des patients vivant avec le VIH. En suivant, l'évaluation de la couverture vaccinale des PVVIH est envisagée, accompagnée d'une présentation des différents freins relevés, et leviers pensés dans le but de démocratisation et d'adhésion aux recommandations, justifiés selon les objectifs de prise en charge vaccinale, actuellement non atteints.

Discipline

Sciences Pharmaceutiques

Mots-clés

VIH ; Couverture de vaccination ; Vaccin sous-unitaire ; Vaccin inactivé ; Vaccin atténué ; Antirétroviraux ; Infections opportunistes associées au SIDA ; Complications.

Intitulé et adresse du laboratoire

U.F.R Sciences Pharmaceutiques, Université de Bordeaux-Campus Carreire, 14 rue Dr Hoffmann
Martinot, 33000 Bordeaux