

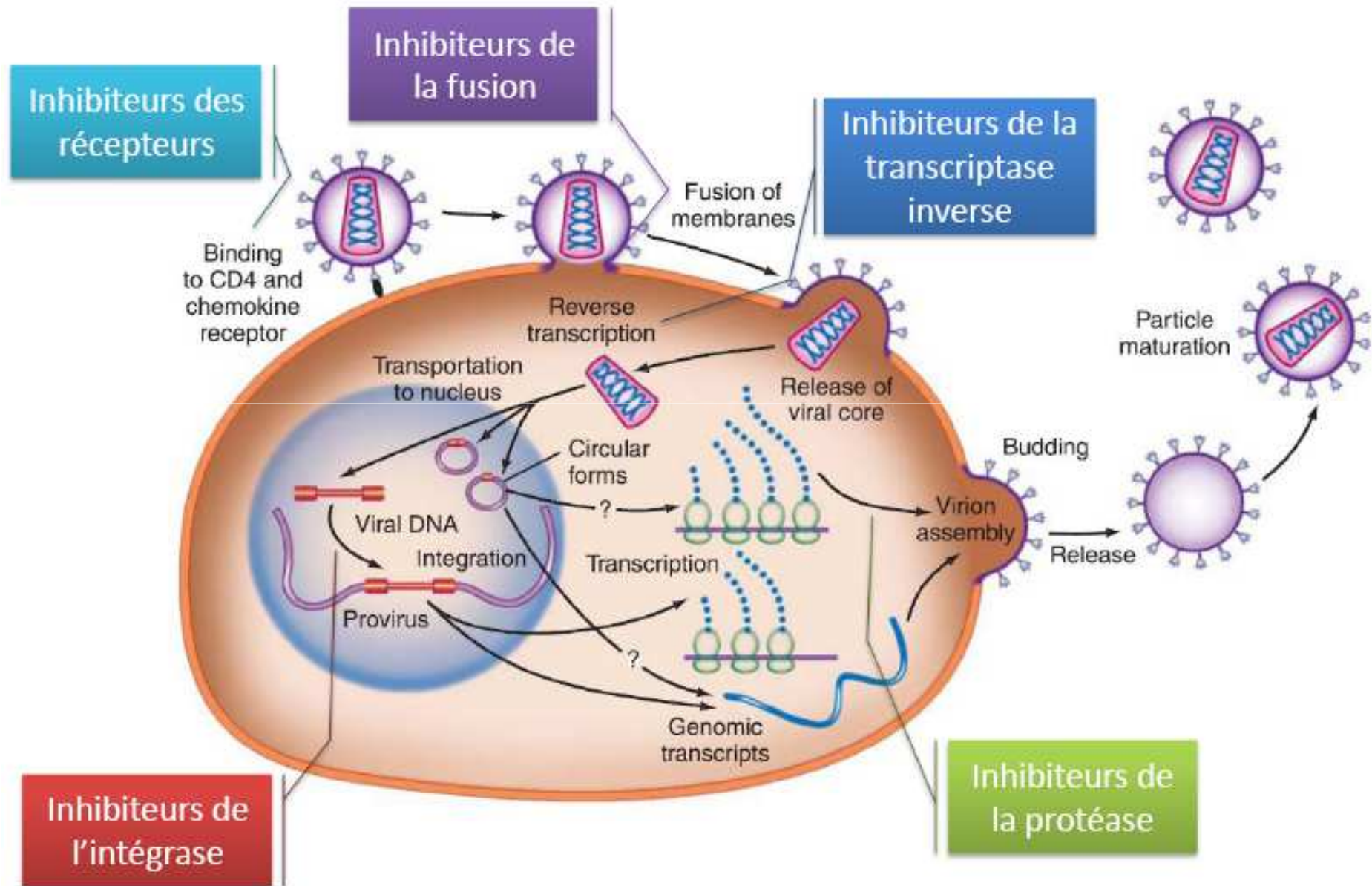
Infection VIH suivi du patient traité

Jean-Luc Boussard

Les moyens thérapeutiques

Jean-Luc Boussard

Cycle de réplication du VIH-1



Médicaments anti retro-viraux

- ***inhibiteurs nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI)***
 - Abacavir (ABC) - **Ziagen**® (*adenosine*)
 - Zidovudine (AZT/ZDV) - **Retrovir**® (*thymidine*)
 - Didanosine (ddI) – **Videx**® (*adenosine*)
 - Lamivudine * (3TC) – **Epivir**® (*cytidine*)
 - Emtricitabine * (FTC) – **Emtriva**® (*cytidine*)
 - Stavudine (d4T) – **Zerit**® (*thymidine*)
- ***Inhibiteur s nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)***
 - Tenofovir disoproxil * (TDF) - **Viread**® (*adenosine*)

** Activité anti VHB; en tenir compte lors des co-infections*

Médicaments anti retro-viraux

- ***Inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI)***
 - Nevirapine (NVP) – **Viramune[®]**
 - Efavirenz (EFV) – **Sustiva[®]**
 - Etravirine (ETV ou TMC 125) -**Intelence[®]**

Médicaments anti retro-viraux

- ***inhibiteurs de la transcriptase inverse associés (INTI)***
 - Zidovudine + lamivudine: **Combivir**®
 - Lamivudine + abacavir: **Kivexa**®
 - Zidovudine + amivudine + abacavir: **Trizivir**®
 - Emtricitabine + Tenofovir: **Truvada**®
- **INTI = INNTI associés**
 - Emtricitabine + Tenofovir + Efavirenz: **Atripla**®

Médicaments anti retro-viraux

- ***Inhibiteur de protéase (IP)***

- Ritonavir - RTV - Norvir[®]

- *n'est plus utilisé que pour « booster » les autres IP*

- Atazanavir/r (ATV/r)– Reyataz[®] /Norvir[®]

- Indinavir /r IDV/r) - Crixivan[®] /Norvir[®]

- Fosamprenavir/ r (fosAPV/r) – Telzir[®] /Norvir[®]

- Lopinavir/r (LPV/r) - Kaletra[®]

- Saquinavir/r (SQV/r)– Invirase[®] /Norvir[®]

- Tipranavir/r (TPV/r) – Aptivus[®] /Norvir[®]

- Darunavir/r (DRV/r ouTMC 114) - Prezista[®] /Norvir[®]

Médicaments anti retro-viraux

- ***Inhibiteur de fusion***
 - Enfurtivide – T20 – **Fuzeon**®
- ***Inhibiteur du CCR5***
 - Maraviroc – **Celsentri**®
- ***Inhibiteur d'intégrase***
 - Raltegravir - **Isentress**®

Objectifs du traitement

- ***Obtention et maintien d'une charge virale indétectable, < 50 copies d'ARN VIH1 par ml***
- ***Remontée et maintien de la numération des lymphocytes CD4 au dessus de 500 par mm³***

Principes du traitement

- ***Trithérapie***
 - **Associant classiquement deux inhibiteurs nucléosidique ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)**
 - **à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI)**
 - **Ou à un inhibiteur de protéase (IP)**
- **En fonction des résultats d'un *génotype de résistance***

Principes du traitement

- ***En cas d'immunodépression sévère, prophylaxie des principales infections opportunistes:***
 - ***Pneumocystose, en dessous de 200 CD4/mm³***
 - ***Toxoplasmose, en dessous de 100 CD4/mm³ et IgG positifs***
 - ***Par Cotrimoxazole (800/400 mg), actifs pour les deux***
 - ***Ou par aérosol mensuel de pentamidine (pneumocystose) si allergie***
 - ***Jusqu'à une remontée des CD4 > 200/mm³***

Objectifs du suivi

- ***Contrôler l'efficacité du traitement***
 - Baisse initiale de la charge virale (au moins – 1,5 log à la sixième semaine)
 - ***Maintien d'une charge virale indétectable***
 - Seule garante de l'absence d'émergence de mutation de résistance
 - Obtention et maintien d'un chiffre de CD4 > 500
- ***Contrôler l'absence d'effet secondaire***
- ***Contrôler l'absence de complication (sida ou autre)***
- ***Éviter les interactions médicamenteuses***



Suivi conjoint du traitement

- ***Le renouvellement du traitement*** peut être prescrit par le médecin traitant
 - ***La primo prescription ou le changement de traitement*** restant réservé au médecin hospitalier
 - Sous réserve du contrôle et du maintien de ces objectifs
 - À défaut, recours hospitalier
- ***Un renouvellement hospitalier annuel*** reste requis.

Effets secondaires

Jean-Luc Boussard

Effets secondaires

- **Digestifs** : gastro-intestinaux, pancréatiques, hépatiques  ***névirapine, abacavir***
- **Dermatologiques** : (cutanés, phanères ...)
- **Allergies**  ***HSR abacavir, nevirapine***
- **Hématologiques** : anémies, neutropénies, troubles de la coagulation
- **Neurologiques et psychiatriques**
- **Métaboliques et endocriniens**: lipodystrophies, diabète, hyperlipidémies
- **Cardiaques** : HTA, troubles du rythme, IDM
- **Rénaux**
- **Osseux**

Effets secondaires digestifs

- ***les plus fréquents***
 - ***Nausées / vomissements***
 - Tous les ARV (début +++), IP ++ (RTV)
 - ***Ballonnements abdominaux***
 - IP ++ (RTV, IDV++), ddl / d4T
 - ***Diarrhées***
 - ddl, IP
 - ***Pancréatites***
 - ***ddl +, d4T ++ (associés 💣)***

Effets secondaires digestifs

- ***Conduite à tenir***

- Rassurer: durée limitée; pas d'arrêt nécessaire le plus souvent, traitement symptomatique
- Éviter les automédications (pansements gastriques, charbons+++ , anti H2)
- Recommander une bonne hygiène alimentaire
- Éviter la prescription d'IPP (oméprazole) avec ATV/r

Effets secondaires hépatiques

- **Fréquents**
- Imputation toujours délicate car intrication avec d'autres causes d'atteinte hépatique
 - hépatites virales ; alcool
 - autres médicaments :
- **ARV** : tous, **stavudine** , **didanosine** , ***abacavir***, ***névirapine*** , **efavirenz** , **atazanavir** (*hyperbilirubinémie*)
- **Autres** : rifampicine, isoniazide, kétoconazole...

Effets secondaires hépatiques

- **conduite à tenir**

- **Si ↑ ASAT/ALAT, avec des signes d'hypersensibilité** (rash) **et/ou signes de gravité** (ictère, signes d'encéphalopathies hépatiques, élévation bilirubine conjuguée, chute taux prothrombine)

⇒ **ARRET**

- **Si ↑ ALAT asymptomatique :**

⇒ rechercher autres médicaments ou substances hépatotoxiques, infections virales aiguës VH A, B, C

⇒ remplacer par ARV moins hépatotoxiques

- **Si ↑ ASAT/ALAT chronique sans cause évidente**

⇒ suspecter syndrome métabolique (insulino-résistance) et/ou toxicité mitochondriale

- **Si ↑ ASAT/ALAT et co-infection VHB ou VHC**

- Possibilité d'hépatite de restauration immune

- Si traitement anti-VHB (ténofovir, FTC ou 3TC)

⇒ Suspecter leur possible activité à l'introduction ou lors du retrait, une résistance

⇒ Rechercher une surinfection delta

Effets secondaires dermatologiques

Très fréquents

- Toxidermies : INNTI surtout (Névirapine): 20%
- Hypersensibilité retardée : abacavir (5-7%)
- Sécheresse cutanée : IP surtout
- Modifications de la couleur de peau, coloration et stries des ongles : AZT (*Rétrovir®*, *Combivir*) et FTC (*Emtriva®*, *Truvada*)
- Peau sèche et ongles cassants : Indinavir
- Autres : rash cutané (nelfinavir , (fos)amprénavir , érythème ± prurit (lopinavir

Effets secondaires: toxidermie

Fréquence:

Névirapine : 15 à 30%, efavirenz : 10%

névirapine : sur 7,6% d'éruptions graves, nécessitant l'arrêt du médicament, 0,3% de syndrome de Lyel

éfavirenz : quelques Lyel décrits, éruptions cutanées graves (2%), nécessitant l'arrêt du médicament (1,7%)

cotrimoxazole < 0,01%

Clinique

- Rash cutané maculo-papuleux généralisé
- Facteurs de gravité :
 - Signes généraux (fièvre > 40°)
 - Atteinte muqueuses (ORL, ophtalmo)
 - Décollement cutanée, bulles
 - Anomalies biologiques associées, notamment hyper-éosinophilie, granulopénie, atteinte hépatique, rénale.
- Menaçant le pronostic vital (→ SJ/Lyell Névirapine 0,3%,

Effets secondaires: toxidermie



Toxidermie à l'éfavirenz (Sustiva®)

Jean-Luc Boussard

Effets secondaires: toxidermie



Toxidermie à la névirapine (*Viramune*®)

Jean-Luc Boussard

Effets secondaires: toxidermie



Toxidermie à la névirapine (*Viramune*®)

Jean-Luc Boussard

Effets secondaires: toxidermie



Lyell : toxidermie à la névirapine (*Viramune*®)

Jean-Luc Boussard

Effets secondaires: toxidermie

- Préciser quel est le médicament en cause: **attention à l'association avec abacavir!! cotrimoxazole**

Si névirapine imputée :

- *Absence de signe de gravité; grade 1* : poursuite NVP
- *Grade 1 à 2* : non progressif, pas d'atteinte muqueuse, ré-évaluation 2 semaines plus tard ;
=> **si grade 3, arrêt de la névirapine**
- *Grade 2-3* : si évolution et atteinte muqueuse: **ARRET NVP et CTX, avec maintien 7 jours bithérapie INTI**
=> Remplacement de la névirapine
- *Grade 4* : **ARRET NVP, ARV associés, CTX**
=> IP

Effets secondaires:

- ***Syndrome d'hypersensibilité (HSR) à l'Abacavir***
 - Fièvre (78 %)
 - Éruption cutanée (66 %)
 - Malaise / fatigue (46 %)
 - Nausées / vomissements (46 %)
 - dyspnées/maux de gorge/toux ;
 - troubles ostéo-articulaires
 - *L'HSR touche 48 à 61% des porteurs de l'allèle HLA-B*5701, recherché systématiquement avant prescription (contre indication formelle)*
- ***Ne jamais réintroduire si arrêt pour cause d'HSR: risque mortel***

Effets secondaires hématologiques

Principalement la zidovudine (Rétrovir®, Combivir®)

- **Anémie ++** (5-10% dans les 3 premiers mois)
 - Installation sub-aiguë, le plus souvent dans les premiers mois de traitement,
 - Parfois très profonde,
 - Si grade 3/4 (Hb < 7,5g/dl) => remplacement
- **Neutropénie**
 - Moins fréquente
 - Nécessitant rarement un changement du traitement (<750 par mm³)

Effets secondaires neuro psychiatriques

Principalement l'efavirenz (Sustiva®)

- Troubles du sommeil
- Cauchemars
- Vertiges
- Troubles de l'équilibre

- **Troubles de l'humeur, dépression à long terme**

- Conseil: prendre au coucher, le soir (à adapter)
- Adapter posologie en cas de surdosage
- Attention si alcool, ou médicaments du SNC
- A l'étude test génétique chromosomique

Toxicité mitochondriale des INTI

- déficit énergétique des cellules, par perturbation de la synthèse de l'ADN mitochondriale, entraînant production de lactates toxiques et une altération du fonctionnement de nombreux organes.
- Hiérarchie du risque en fonction des molécules **d4T+d4T > ddl > AZT > 3TC > ABC = TDF**
- Et en fonction des circonstances: **grossesse ++**, des doses et durées de traitement

Toxicité mitochondriale des INTI

- ***Toxicité d'organe***

- ***Neuropathie***, didanosine, stavudine
- ***Pancréatite***: didanosine, stavudine
- ***Myopathie***: zidovudine
- ***Lipo-atrophie***: didanosine, stavudine
- ***Tubulopathie***: tenofivir

- ***Toxicité générale***

- ***Hyperlactatémie symptomatique*** > 2,5 mmol/l:
asthénie, fatigabilité musculaire, amaigrissement
- ***Acidose lactique*** >5 mmol/l, pH < 7,35: dyspnée,
troubles digestifs, défaillance multiviscérale
(hépatomégalie ++)

Effets secondaires métaboliques

- ***Lipodystrophies***: anomalie de répartition des graisses
 - ***Lipo-atrophie***: visage, membres, fesses
 - INTI: stavudine et zidovudine
 - ***Lipo-hypertrophie***: tronc, cou (« bosse de bison »), seins
 - IP
 - Troubles métaboliques souvent associés

Effets secondaires métaboliques

- ***dyslipidémies***: Hypertriglycéridémies, Hypercholestérolémie, avec hyper LDL cholestérolémie
 - ***IP (ritonavir)***, INNTI et INTI
 - Diététique; remplacement des médicaments les plus suspects, si possibles ; statine: pravastatine de préférence (n'interagit pas avec les IP), à la rigueur fluvastatine ou crestor

Effets secondaires métaboliques

- ***Troubles glucidiques:***
 - ***IP, INTI:*** après 12 à 20 mois sous IP, 3,8% de diabète et 40% de résistance à l'insuline; après 8ans, 9% de diabète (cohorte ANRS Aproco)
 - Prise en charge habituelle diététique et ADO (metformine en premier lieu)

Effets secondaires métaboliques et risque cardiovasculaire

- ***4^{ème} cause de décès des patients vivant avec le VIH***
 - Facteurs de risques associés – tabac...
 - Effets métaboliques des ARV (problème de l'Abacavir, surtout lors de la première années)
 - Rôle propres du HIV (cf étude SMART: sur-risque CV lors des interruptions)

Atteintes rénales

- ***Due au VIH :***
 - ***Insuffisance rénale chronique***
 - Age, noirs, co-infection, stade de l'infection VIH
 - Surveillance créatinine, DFG et BU
 - ***HIVAN HIV associated néphropathie***
 - Syndrome néphrotique évoluant rapidement vers l'insuffisance rénale terminale

Atteintes rénales

- ***Dues aux médicaments ARV :***
 - ***Tubulopathie: tenofovir*** (Viread®, Truvada®, Atripla®); syndrome de Fanconi
 - Le plus souvent régressives à l'arrêt
 - ***Lithiase rénale: indinavir***, atazanavir, saquinavir
 - ***HIVAN: HIV associated néphropathy***
Syndrome néphrotique évoluant rapidement vers l'insuffisance rénale terminale
 - Traitement ARV, quelque soit le niveau de CD4 et de CV

Atteintes osseuses

- ***Ostéoporose***
 - Prévalence supérieure à la population générale
 - **fréquence des carence en vit D;**
hypophosphorémie sous Tenofovir
- ***Ostéonécrose***
 - Rôle des inhibiteurs de protéases

Troubles neurologiques

- ***Troubles neuro-cognitifs***
 - Multifactoriels: co-morbidité et rôle direct du VIH
 - Rareté des formes démentielles depuis les trithérapies mais prévalence des troubles neuro-cognitifs asymptomatiques ou légers
- ***Neuropathies périphériques***
 - D'étiologie virale
 - Et / ou iatrogène (didanosine, stavudine)

Interactions médicamenteuses

Jean-Luc Boussard

mécanismes d'interactions

- ***Oxydation :cytochromes P450 CYP 3***
 - ***Inhibiteurs: IP:***
 - ***ritonavir*** +++, booster des autres IP,
 - Augmentation des concentrations et des risques d'autres médicaments substrats du CYP 3A4: (***ex. statines...***)
 - Pamplemousse
 - ***Inducteurs: INNTI et IP***
 - Diminution des concentrations et efficacités des médicaments substrats du CYP 3A (***ex. oestroprogestatifs***)
 - ***Rifampicine*** : inducteur très puissant, CI avec les IP
 - milleperthuis

mécanismes d'interactions

- ***Conjugaison: UGT (induction)***
- ***Transport / élimination (induction)***
- ***Absorption digestive:***
 - ***pH gastrique: ex. anti-acides et IP***
- ***Excrétions urinaires***
- ***...***

Complications de l'infection VIH

Infections

Jean-Luc Boussard

VIH et infections

- Pneumopathies :12/1000 patients-années
- Syphilis: 5,5/1000
- Candidose oesophagienne: 4,4/1000
- Tuberculose: 3,1000
- Pneumocystose: 3,0/1000
- Toxoplasmose: 1,9/1000
- Infections à CMV: 1,9/1000
- Mycobactéries atypiques: 1,1/1000
- LEMP (virus JC): 1,00/100

*Base de données hospitalière française 2006 – FHDH ANRS
Yeni 2008*

Complications de l'infection VIH

Cancers

Jean-Luc Boussard

l'étude OncoVIH

Diminution de l'incidence des cancers classant Sida: lymphomes non hodgkinien (LNH), sarcome de Kaposi et cancer du col utérin.

En revanche, les cART n'ont pas eu d'influence globale sur l'incidence des cancers non classant sida

Le cancer est la première cause de décès chez les patients infectés par le VIH suivis en France (1/3 en 2005)

BEH thématique 45-46 / 1er décembre 2008

Jean-Luc Boussard

ONCOVIH: Résultats

- ***En 2006, 694 cancers chez 690 patients :***
 - le lymphome non hodgkinien (LNH): 145 (21,5 %)
 - le sarcome de Kaposi: 108 (16,0 %),
 - le cancer pulmonaire (9,4 %),
 - le cancer du canal anal (8,2 %),
 - le lymphome de Hodgkin (7,6 %),
 - le cancer cutané non mélanome (6,8 %)
 - et l'hépatocarcinome (5,6 %).

Femmes: 10 cancers du col sur 136 tumeurs

BEH thématique 45-46 / 1er décembre 2008

Jean-Luc Boussard

ONCOVIH: Résultats

Comparés aux patients infectés par le VIH suivis dans FHDH (454 CD4/mm³, IQR=312-634),

- ***les nombres médians de CD4 au diagnostic tumoral*** étaient plus bas
 - cancers classant sida: 193, IQR=67-357 p<0,0001)
 - cancer non classant: 329, IQR=193-500 p<0,0001
- ***Et les patients moins souvent sous thérapie antirétrovirale avec une charge virale < 500 copies/mL: 23 % versus 67 % p < 0,0001).***

BEH thématique 45-46 / 1er décembre 2008

Jean-Luc Boussard

ONCOVIH: Résultats

Avec 185 décès, ***la survie globale à 1 an*** était de 72 % [IC95 % : 68-75 %],

- cancer pulmonaire (35 %),
- hépatocarcinome (47 %)
- LNH (65 %)

- La survie après le diagnostic de cancer observée dans OncoVIH est basse et inférieure à celle observée en population générale (sauf canal anal)

BEH thématique 45-46 / 1er décembre 2008

Jean-Luc Boussard

ONCOVIH: conclusions

- ***– En 2006, deux tiers des cancers diagnostiqués chez les patients infectés par le VIH sont des cancers non classant sida.***
- ***Hormis les cancers du poumon, les cancers les plus fréquents chez les patients infectés par le VIH étaient viro-induits***
- ***la prévention des cancers requiert un meilleur contrôle de la réplication du VIH et de l'immunodépression en plus de la prévention des autres facteurs de risque***

VIH et vaccinations

Dr Odile Launay

CIC de vaccinologie Cochin Pasteur

Hôpital Cochin, Paris

Xème Congrès National de la S.F.L.S

29 octobre 2009

Jean-Luc Boussard

VIH et vaccins

- ***Réponse immunitaire diminuée***
 - si CD4 < 500/mm³, surtout si CD4 < 200/mm³
 - si la charge virale n'est pas contrôlée
- **Durée de la protection parfois plus courte que dans la population générale**
- **Risque d'augmentation transitoire de la charge virale, qui semble sans conséquence clinique**

Vaccins vivants atténués contre-indiqués en cas d'immunodépression (CD4<200/mm³)

- **Voyage:**
- - mise à jour des vaccinations recommandées en France
- - vaccinations spécifiques en fonction de la destination

Vaccins « courants »

- ***diphtérie, tétanos, polio +/- coqueluche:***
 - Mêmes recommandations que dans la population générale
 - Rappel tous les 10 ans dont 1 avec un vaccin comportant la valence coqueluche
- ***Pneumocoque:*** tous les patients
- ***Grippe:*** tous les patients
- ***Hépatite B:*** tous les patients – contrôle annuel des Ac
- ***Hépatites A:*** si co-infection B ou C
- ***Varicelle:*** contre indiqué si < 200 CD4

VIH, voyages et vaccins

- ***Fièvre jaune:***
 - Possible si CD4 > 200/mm³
 - CD4 < 200 et déjà vaccinés: dosage des Ac
- ***Méningite (A+C et A C Y W135):***
 - Possible. Peu de données
- ***Typhoïde***
 - Possible. Immunogénétique diminuée
- ***Encéphalite à tiques***
 - Chez l'immunodéprimé: 4 doses (0, 1, 2, 9-12 mois).
- ***Encéphalite japonaise:***
 - pas de donnée