



**PRISE EN CHARGE MEDICALE DES
PVVIH: TRAITEMENT, SUIVI ET
GESTION DES EFFETS
SECONDAIRES**



Introduction

La prise en charge des PVVIH nécessite:

- la définition des critères de mise sous traitement par antirétroviraux (TARV) et le changement de ces médicaments
- le bilan minimal de suivi, et la standardisation des protocoles thérapeutiques
- et surtout la préparation à une bonne observance



Objectifs du traitement ARV

- Réduire la charge virale en arrêtant la multiplication virale
- Diminuer la fréquence des infections opportunistes (IO)
- Restaurer l'état immunitaire des PVVIH dans les limites normales
- Réduire la transmission du VIH pour prévenir les nouvelles infections à VIH

Rappels: Bilan initial chez adulte et enfant

Chez l'adulte		Chez l'enfant	
Obligatoires	Recommandés	Obligatoires	Recommandés
CD4	Glycémie	CD4	Glycémie
NFS	Antigène HBs	TH	Antigène HBs
SGPT (ALAT)	Sérologie hépatite C	SGPT (ALAT)	Sérologie hépatite C
Créatininémie	Radio pulmonaire si toux chronique		Radio pulmonaire si toux chronique
	Test de grossesse (chez les femmes en âge de procréer)		

Rappels: critères de mise sous ARV



- Au Togo, compte tenu du plateau technique et des ressources disponibles, en dehors des femmes enceintes et des enfants <5 ans, CD4 constitue le critère majeur qui détermine l'initiation des TARV.
- Sur le plan clinique la classification de l'OMS est la classification de référence pour la PEC des adultes, adolescents et enfants en cas de non disponibilité du dosage des CD4.

Rappels: critères de mise sous ARV

Stade OMS	<19 ans	Adultes > 19 ans
		Traiter si $CD4 \leq 500$
1	Traiter quelque soit le taux de CD4	
2		
3		Traiter quel que soit le taux de CD4
4		



1-TRAITEMENT

Classification des molécules selon leurs modes d'action

Classe	Formes et dosages	Posologies adultes
Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)		
Ils bloquent la transformation de l'ARN viral en ADN pro viral par inhibition de de la transcriptase inverse. Ils sont actifs sur le VIH-1 et VIH-2.		
Zidovudine (ZDV ou AZT)	Comprimé à 100, 250 et 300mg	300mgx2/J
Lamivudine (3TC)	Comprimé à 150 mg	300mg x2/J ou 600mgx1/J
Abacavir (ABC)	Comprimé à 300mg	300mg x2/J ou 600mgx1/J

Classification des molécules selon leurs modes d'action

Classe	Formes et dosages	Posologies adultes
Inhibiteurs Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse		
<p>Représentés par le ténofovir (TDF). Cette molécule agit de la même façon que les INTI mais, elle a besoin d'être biphosphorylée. Elle a un profil de résistance différent et elle est active sur des couches résistantes aux INTI.</p>		
Ténofovir (TDF)	Comprimé à 300 mg	300mg/J


Classification des molécules selon leurs modes d'action

Classe	Formes et dosages	Posologies adultes
Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI)		
<p>Ils sont directement actifs sans transformation. Ils ne sont pas actifs sur le VIH-2 et les sous types de VIH-1 groupe O.</p> <p>Du fait de leur demi-vie longue, la posologie est d'une prise par jour pour EFV ou répartie en deux prises pour la NVP.</p>		
Efavirenz (EFV)	Comprimé à 200 et 600 mg	600mg/J
Névirapine (NVP)	Comprimé à 200 mg	200mg /J pendant 14J puis 200mgx2/J

Classification des molécules selon leurs modes d'action

Classe	Formes et dosages	Posologies adultes
Inhibiteur de la Protéase (IP)		
<p>Ils agissent au stade tardif de la réplication en empêchant l'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées par fixation sur le site catalytique de la Protéase, bloquant ainsi son activité protéolytique.</p> <p>Cela conduit à la production de virions immatures non infectieux et donc à l'interruption du cycle viral.</p> <p>IP sont directement actifs sur VIH1 et VIH2.</p>		
Lopinavir+Ritonavir (LOP/r)	Comprimé à 200 mg/50 mg	400mg/100mgx2/J
Ritonavir (RTV) uniquement en tant que bousteur	Capsule à 100 mg	—
Atazanavir+Ritonavir (ATV/r)	Gélule à 300 mg/100mg	300mg/J
Darunavir (DRV/r)	Comprimés 300mg	ou 600mgX2/J

Classification des molécules selon leurs modes d'action



Classe	Formes et dosages	Posologies adultes
Inhibiteur de l'intégrase		
<p>Il empêche l'intégration du génome du VIH dans le génome de la cellule hôte par inhibition de l'activité catalytique de l'intégrase.</p>		
Raltégravir (RAL)	Comprimé 400mg	400mg2/J

Effets indésirables et précautions d'emploi des principaux ARV disponibles au Togo

ARV	Effets indésirables	Précautions d'emploi
Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)		
Zidovudine (AZT ou ZDV)	Anémie , neutropénie, lipoatrophie, acidose lactique Communs: troubles digestifs, myopathie	CI si Hb < 7,5 g/dl ou PN < 750/mm ³
Lamivudine (3TC)	Effets indésirables de faible intensité et transitoires	Aucune
Abacavir (ABC)	Prurit d'hypersensibilité , fièvre, malaise, mycoses pancréatite, acidose lactique	Au repas

Effets indésirables et précautions d'emploi des principaux ARV disponibles au Togo

ARV	Effets indésirables	Précautions d'emploi
Inhibiteur Nucléotidique de la Transcriptase Inverse		
Ténofovir (TDF)	Hypophosphorémies, Syndrome de Fanconi (exceptionnel: trouble généralisé de la fonction tubulaire proximale rénale)	Ne pas donner aux moins de 10 ans

Effets indésirables et précautions d'emploi des principaux ARV disponibles au Togo

ARV	Effets indésirables	Précautions d'emploi
Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI)		
Névirapine (NVP)	Prurit, syndrome Stevens-Johnson, hépatite (élévation des tests fonctionnels hépatiques); hypersensibilité	CI en cas d'hépatite
Efavirenz (EFV)	Toxicité neurologique (sommolence, rêves anormaux, insomnie, confusion, hallucinations, euphorie, amnésie, agitation, pensées anormales) et un prurit (modéré)	Soir au coucher

Effets indésirables et précautions d'emploi des principaux ARV disponibles au Togo

ARV	Effets indésirables	Précautions d'emploi
Inhibiteurs de Protéase (IP)		
Ritonavir En tant que booster uniquement	Augmentation des lipides , diarrhée, vomissements, prurit, exacerbation d'affections hépatiques chroniques (rare)	Uniquement comme booster
Lopinavir / Ritonavir (LPV/RTV)	Intolérance gastro-intestinale , prurit, céphalées ; augmentation des lipides , hyperglycémie, pancréatite (rare)	
Atazanavir (ATV)	Vomissement, diarrhée, douleur abdominale, nausée, dyspepsie, jaunisse, rash, syndrome lipodystrophique , asthénie	Réservé aux plus de 5ans
Darunavir (DRV)	Vomissement, diarrhée, douleur abdominale, nausée, dyspepsie, jaunisse, rash, syndrome lipodystrophique , asthénie	
Inhibiteurs de l'intégrase (II)		
Raltégravir (RAL)	Céphalées, insomnie	

Protocoles et recommandations nationales



- Les schémas thérapeutiques s'insèrent dans une stratégie de 1^{ère}, 2^e et 3^e ligne.
- Leur choix tient compte du coût, maniabilité, disponibilité, du nombre de prises par jour, tolérance des molécules et de la possibilité de traiter les adultes, enfants, femmes enceintes et patients co-infectés.

Protocoles et recommandations nationales



- **En 1^{ère} ligne (L1) : 2 INTI + 1 INNTI**
- **En 2^e ligne (L2) : 2 INTI + 1 IP**
- **En 3^e ligne (L3) : 2 INTI + IP+ II**

Protocoles et recommandations nationales



Selon les nouvelles recommandations de l'OMS 2013:

- Dans tout protocole, il faudra mettre la TDF ou l'AZT
- En cas de changement pour échec thérapeutique, la 3TC pourra être conservée dans le protocole.

Protocoles de 1^{ère} et 2^e ligne chez l'enfant et l'adolescent

AGE DE L'ENFANT	ORDRE DE PREFERENCE	PROTOCOLES L1	PROTOCOLES L2
Moins de 3 ans	Choix préférentiel	ABC+3TC+ LVP/r AZT+3TC+LP/r	Poursuivre le traitement tout en mettant des mesures en place pour améliorer l'observance
3-10 ans	Choix préférentiel	ABC+3TC+EFV	AZT+3TC+LPV/r
	Alternatives	ABC+3TC+NVP AZT +3TC +EFV TDF +3TC +EFV	AZT + 3TC + ATV/r TDF + 3TC + ATV/r AZT +3TC + ATV/r
10-19ans (idem au protocole adulte)	Choix préférentiel	TDF+3TC+EFV	AZT +3TC+ATV /r
	Alternatives	AZT+3TC+EFV AZT+3TC+NVP TDF + 3TC +NVP	TDF + 3TC + ATV/r TDF + 3TC + LPV/r AZT + 3TC + LPV/r/r

*Les protocoles à base de TDF seront réservés aux enfants de 10 ans et plus

Protocoles de 1ère et 2^e ligne chez l'adulte

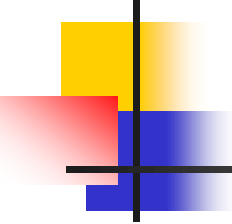
	ORDRE DE PREFERENCE	PROTOCOLES L1	PROTOCOLES L2
VIH 1	Choix préférentiel	TDF +3TC+EFV	AZT+ 3TC+ATV/r
	Alternatives	AZT + 3TC + NVP AZT+3TC+EFV	TDF + 3TC + ATV ou LOP/r
		TDF+3TC +NVP	AZT + 3TC + ATV ou LOP/r
VIH 2 ou VHI1+VIH2	Choix préférentiel	TDF + 3TC + ATV/r	AZT + 3TC + LPV/r ou ATV/r
	Alternatives	AZT + 3TC + LOP/r ou ATV/r	TDF + 3TC +LPV/r

Protocoles de 1^{ère} et 2^e ligne chez l'adulte (suite)

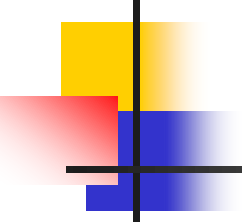
	ORDRE DE PREFERENCE	PROTOCOLES L1	PROTOCOLES L2
VIH/TB	Choix préférentiel	TDF + 3TC + EFV	AZT + 3TC + LPV/r
	Alternatives	AZT + 3TC + EFV	TDF + 3TC +LPV/r
VIH /VHB	Un choix	TDF + 3TC + EFV	TDF +3TC +AZT + ATV/r ou LPV/r

***Les protocoles à base de TDF et ATV seront à éviter chez la femme enceinte**

Protocoles de troisième ligne

- 
-
- Les schémas thérapeutiques de 3^e ligne doivent comprendre de nouveaux médicaments qui présentent le minimum de risque de résistance croisée avec les schémas thérapeutiques utilisés précédemment, tels que les inhibiteurs de l'intégrase ainsi que les INNTI et les IP de 2^e génération.
 - Un patient en échec thérapeutique sous TAR de 2^e intention pour lequel on ne dispose pas de nouvelle option d'ARV doit continuer à recevoir un schéma thérapeutique bien toléré.
 - Les molécules de 3^e ligne disponibles au Togo sont le Raltégravir et le Darunavir

Protocoles de troisième ligne



Avant de prendre la décision de passer en 3^e ligne pour échec thérapeutique, il faudra :

- S'assurer d'une bonne observance thérapeutique
- Documenter l'échec thérapeutique par un taux de CD4, une charge virale, un génotypage si possible
- Faire une revue de toutes les molécules antérieurement utilisées
- Discuter en comité thérapeutique.

Le protocole sera décidé en fonction de tous ces éléments et comprendra du Raltégravir ou le Darunavir ou les 2.



2-SUIVI DES

PATIENTS SOUS ARV

Bilan au cours du traitement



Première consultation

- **Interrogatoire** : antécédent pathologique (allergie), grossesse, recherche de facteurs de risque et vulnérabilité (discrimination, stigmatisation)
- **Examen clinique** : état général (amaigrissement), bouche (muguet), peau (prurigo, zona, Kaposi), poumons (tuberculose, pneumopathie), appareil digestif (vomissements, diarrhée infectieuse).
- **Examens obligatoires** : confirmation de la sérologie VIH ou PCR, CD4, NFS, ALAT (SGPT), créatinémie.

Bilan au cours du traitement



Consultation après 1 mois

- Contrôle de la tolérance et de l'observance du traitement (tolérance clinique et biologique).
- Discuter des difficultés et contraintes rencontrées (familiales et professionnelles)
- Aider à la gestion de la prise médicamenteuse
- Le patient sera vu mensuellement afin de contrôler les paramètres cliniques (recherche d'une IO, surveiller et prendre en charge les effets secondaires et aider à l'observance).

Bilan au cours du traitement



Consultation au 3^e mois

- **Clinique:** contrôle de la tolérance et de l'observance du traitement; rechercher une IO
- **Paraclinique:** examens obligatoires: NFS, ALAT, glycémie (si IP), créatininémie
- Discuter des mesures de prévention: hygiène quotidienne, utilisation des préservatifs

Bilan au cours du traitement



Tous les 6 mois

- **Clinique:** contrôle de tolérance et d'observance du traitement; rechercher IO
- **Paraclinique** : examens obligatoires: CD4, NFS, transaminases, glycémie, créatininémie

Examens paracliniques en fonction du type de médicaments (Ex: IP: triglycérides, cholestérol,) et du tableau clinique du patient.

- Grossesse, contraception



3-GESTION DES EFFETS SECONDAIRES

Prévention des effets secondaires



- Il faut avoir recours aux combinaisons bien tolérées
- éviter la co-prescription de molécules ayant même profil de toxicité ou favorisant des interactions nocives, notamment médicaments traditionnels
- donner des informations sur les ES
- prendre en compte les pathologies sous-jacentes qui risquent de majorer la toxicité des ARV (hépatites virales, anémie, antécédent de toxidermie sévère).

Prévention des effets secondaires



Avant de changer un ARV, évaluer la gravité de l'ES.

Stade de gravité d'un effet secondaire selon l'OMS :

Grade 1 : ES mineur ne nécessitant ni mesure correctrice, ni hospitalisation

Grade 2 : ES modéré, mesures correctrices, mais pas d'hospitalisation ni arrêt des ARV

Grade 3 : ES sévère, traitement en milieu hospitalier, arrêt des ARV ou changement

Grade 4 : ES gravissime (pronostic vital), arrêt des ARV ou changement.

Effets indésirables graves nécessitant une substitution dans le traitement de L1

ARV	Effets indésirables	Conduite à tenir
AZT	Anémie grave (<7,5 g/dl) ou Neutropénie grave (<500/mm ³)	Substituer l'AZT par le TDF
	Acidose lactique	<ul style="list-style-type: none">- Arrêter complètement le traitement ARV- Reprendre après récupération clinique en substituant l'AZT par le TDF
TDF	Toxicité rénale (créatininémie > 1,5 X la normale)	Substituer le TDF par l'AZT

Effets indésirables graves nécessitant une substitution dans le traitement de L1

ARV	Effets indésirables	Conduite à tenir
EFV	Toxicité sur le système nerveux central persistant (Plus de 4 semaines) et grave	Substituer l'EFV par la NVP ou un IP
	Tératogénicité	Substituer l'EFV par la NVP en cas de grossesse au premier trimestre

Effets indésirables graves nécessitant une substitution dans le traitement de L1

ARV	Effets indésirables	Conduite à tenir
NVP	Hépatite (ALAT > 5 fois la normale)	Substituer NVP par EFV ou un IP
	Rash modéré	Substituer NVP par EFV ou un IP
	Rash grave, Syndrome de Stevens Johnson ou de Lyell	<ul style="list-style-type: none">- Arrêter complètement le traitement ARV- Reprendre après récupération clinique en substituant la NVP par un IP- Eviter EFV

Effets indésirables graves nécessitant une substitution dans le traitement de L1

- **Syndrome d'hypersensibilité**

Il est caractérisé par une fièvre, toux, hépatosplénomégalie, cytolyse hépatique, parfois rash cutané.



Effets indésirables graves nécessitant une substitution dans le traitement de L1

- **Syndrome de Stevens-Johnson/Lyell**
 - C'est une réaction allergique cutanéomuqueuse due le plus souvent aux INNRT en particulier NVP.
 - Il est caractérisé par une atteinte cutanéomuqueuse (décollement cutané important), fièvre, AEG.





Syndrome de Stevens-Johnson/Lyell (suite)

La prise en charge impose:

- un arrêt du médicament suspect (avec contre-indication absolue à la réintroduction)
- une hospitalisation avec correction des troubles hydro-électrolytiques et une lutte contre la surinfection des lésions.

Effets secondaires sévères qu'il faut connaître



Syndrome de reconstitution immunitaire (Immune Reconstitution Inflammatory: Syndrome IRIS) :

- C'est une réaction paradoxale du TARV hautement actif, marquée par \uparrow CD4 et \downarrow charge virale ce qui permet d'écarter un échec thérapeutique et de poursuivre le TARV.
- Il se manifeste par une exacerbation et/ou une évolution atypique d'une IO avec aggravation d'une maladie préexistante ou infra clinique.

Effets secondaires sévères qu'il faut connaître

Syndrome de reconstitution immunitaire (suite)

On distingue deux profils évolutifs :

- **Les formes cliniques précoces** avec des manifestations survenant le plus souvent dans les 3 premiers mois qui suivent l'initiation de la trithérapie ARV.
- Elles sont généralement associées à une infection active parfois infra clinique ou une infection récemment traitée.
- Les pathogènes les plus fréquemment rencontrés au cours de l'IRIS sont :
Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium; Cryptococcus néoformans, Cytomegalovirus.

Effets secondaires sévères qu'il faut connaître

Syndrome de reconstitution immunitaire (suite)

- **Les formes cliniques tardives** survenant au delà de 12 mois, liées à une réponse inflammatoire dirigée contre les antigènes séquestrés de pathogènes souvent non viables.

Des critères diagnostiques de l'IRIS ont été définis :

- Patient infecté par le VIH/Patient recevant une trithérapie ARV efficace
- Baisse de la charge virale plasmatique $\geq 1 \log 10$
- Augmentation des lymphocytes TCD4 circulants (qui peut néanmoins être retardée)
- Symptomatologie clinique évoquant un processus inflammatoire
- Evolution clinique inattendue d'une IO diagnostiquée et correctement traitée (pas d'interaction médicamenteuse ni de non observance)
- Pas d'évidence de nouvelle IO
- Absence de signe évoquant une toxicité médicamenteuse

Effets secondaires sévères qu'il faut connaître

Syndrome de reconstitution immunitaire (suite)

Certains facteurs prédisposent à la survenue d'un IRIS :

- Patient très immunodéprimé ($CD4 < 100/mm^3$)
- Charge virale plasmatique élevée
- IO sous-jacente
- Pathogènes : mycobactéries, CMV
- Infection sévère et/ou disséminée
- Introduction des ARV ≤ 2 mois après une mise en route d'un traitement curatif ou d'attaque d'une IO
- Réponse virologique rapide sous ARV (baisse rapide de la CV $< 2,5$ log copies)
- Conversion de l'IDR au cours des IRIS associés à la tuberculose
- Réponse immunologique rapide sous ARV

Effets secondaires sévères qu'il faut connaître



Prise en charge de l'IRIS

Les patients qui présentent des facteurs de risque d'IRIS doivent:

- Faire l'objet de recherche active d'IO infra clinique en particulier la tuberculose surtout en zone endémique
- Bénéficier d'une surveillance particulière au cours des 2 mois qui suivent la mise sous ARV

Effets secondaires sévères qu'il faut connaître



Prise en charge de l'IRIS (suite)

En cas d'IRIS :

- Traiter l'IO sous jacente
- Continuer le traitement par les ARV
- Dans les présentations cliniques sévères, une corticothérapie par voie orale est associée 1,5mg/kg/j de prednisone pendant 14jours puis 0,75mg/kg/j pendant 14 jours puis arrêt.

Effets secondaires sévères qu'il faut connaître

Syndrome de lipodystrophie

Il est dû aux **IP**, d4T+ddI ; rarement INTI. Deux aspects sont décrits:

- Atrophie (fesses, visage, cuisses, bras) et
- Obésité tronculaire (cou, thorax, abdomen, seins)

Les facteurs favorisants sont:

- la durée d'exposition
- repas riche en graisses, obésité, sédentarité.

La prise en charge repose sur:

- le régime normo calorique, pauvre en sucre, graisse et alcool
- les exercices physiques modérés (marche, vélo), régime sans IP.

Effets secondaires sévères qu'il faut connaître

Complications métaboliques

Elles sont dues le plus souvent aux **IP**, d4T, au d4T+ddI, rarement aux INRT. Il s'agit de

- Hyperglycémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie

L'essentiel de la prise en charge repose sur:

- un régime normo calorique, pauvre en sucre, graisse sans alcool, sans tabac, l'exercice physique modéré
- metformine si hyperglycémie,
- traitement par les hypolipémiants (les statines pouvant être utilisés avec les IP: la pravastine, la fluvastatine, et la rosuvastatine).



Effets secondaires sévères qu'il faut connaître

Complications neurologiques

Il s'agit essentiellement des neuropathies périphériques douloureuses, observées avec les INTI et des troubles cognitifs avec les INNTI (EFV).



Echec thérapeutique et sa gestion

L'objectif d'un traitement antirétroviral hautement efficace est d'obtenir et de maintenir une charge virale indétectable (inférieure à 50 copies/ml)

L'échec du traitement antirétroviral repose sur 3 critères : l'échec clinique, l'échec immunologique et l'échec virologique.



Echec thérapeutique et sa gestion

- Echec clinique

- On parle d'échec clinique lorsqu'il existe chez un patient sous ARV des signes significatifs de progression de la maladie, nouvelle IO ou rechute d'une IO antérieure, ou apparition d'une affection classante SIDA (stade 4 OMS) après au moins 6 mois de traitement bien conduit (observance bonne).
- En dehors de l'IRIS. Il est associé à un échec immunologique.



Critères de l'échec thérapeutique

- Echec immunologique

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans

- la baisse du nombre de CD4 devenant \leq au taux initial après au moins 6 mois
- ou une persistance d'un taux de CD4 < 100 cell/ml après au moins 6 mois de traitement bien conduit.

Chez l'enfant de moins de 5 ans

- c'est la persistance d'un nombre de CD4 < 200 cel/ml
- ou d'un taux de CD4 $< 10\%$



Critères de l'échec thérapeutique

- **Echec virologique**

C'est la détection d'une charge virale supérieure à 1000copies/ml sur une base de 2 mesures réalisées à 3 mois d'intervalle avec soutien à l'observance. Ces mesures doivent être réalisées chez un patient sous TARV bien observé depuis au moins 6 mois.



Préalables avant le changement de ligne pour échec thérapeutique

Avant de changer le traitement il faut :

- reconsidérer l'observance du patient,
- analyser les traitements antérieurs et en cours du patient,
- contrôler le taux de CD4,
- formuler la demande du génotypage au laboratoire de virologie (si possible).
- discuter du dossier avec des collègues (par le comité thérapeutique, avec un parrain thérapeutique).

Pourquoi faut-il discuter le dossier? Pour préserver l'avenir thérapeutique des patients (il faut éviter la prise de décision solitaire).



Conclusion

La PEC médicale des PVVIH par les ARV ne constitue pas certes une urgence en pratique sauf en PTME où elle contribue à la prévention. Elle nécessite la définition des critères de mise sous TARV et de changement de ces médicaments, le bilan minimal de suivi, et la standardisation des protocoles thérapeutiques et surtout la préparation à une bonne observance.



Bibliographie

1. PNLS/IST-Togo. Prise en charge globale des personnes vivant avec le VIH dans le cadre de la délégation de tâches. Manuel de formation du personnel médical 2017: 140p.



**Merci pour votre
attention**