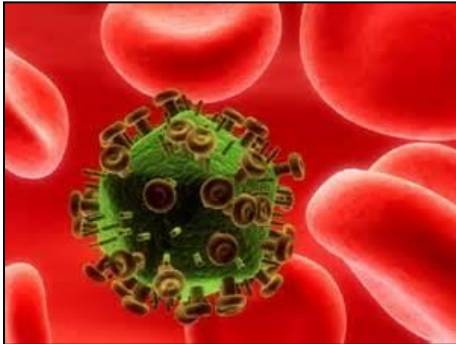


UE90



Virologie - Pharmacie clinique



DBT1 : Infections à VIH

Dorine BONTE (dorine.bonte@universite-paris-saclay.fr)

Aurélie BARRAIL-TRAN (aurelie.barrail-tran@universite-paris-saclay.fr)

22 avril 2024

Cas n°1

Messieurs F. et J. consultent aux urgences suite à une rupture de préservatif lors d'un rapport sexuel il y a une heure.

1) Vis-à-vis de quels virus sont-ils à risque ? Concernant le VIH, quel examen biologique leur est proposé en urgence ? En quoi consiste-t-il ? Que met-il en évidence ?

Réponse question 1

Virus

Virus responsables d'IST : **VIH, VHB, VHC**, HSV-1, HSV-2 et HPV

VHA

Examen biologique

TROD (Test rapide d'orientation diagnostique) VIH

Principe

Immunochromatographie sur membrane, réaction antigène / anticorps

Test unitaire, non automatisé, à lecture visuelle

Résultat est obtenu en **15-30 minutes** (test rapide)

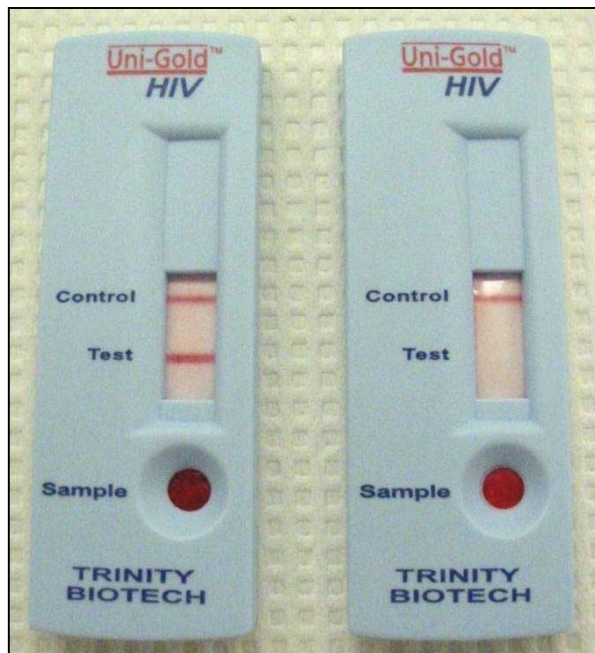
Test fait sur le **sérum / sang total** de la personne à tester

Détection

Anticorps anti-VIH-1 et anticorps anti-VIH-2 ⇒ tests de **3^{ème}** génération

Certains détectent l'antigène p24 en plus des anticorps ⇒ tests de **4^{ème}** génération

Test Rapide à Orientation Diagnostique (TROD)



Bande témoin de la réaction →

Bande VIH →

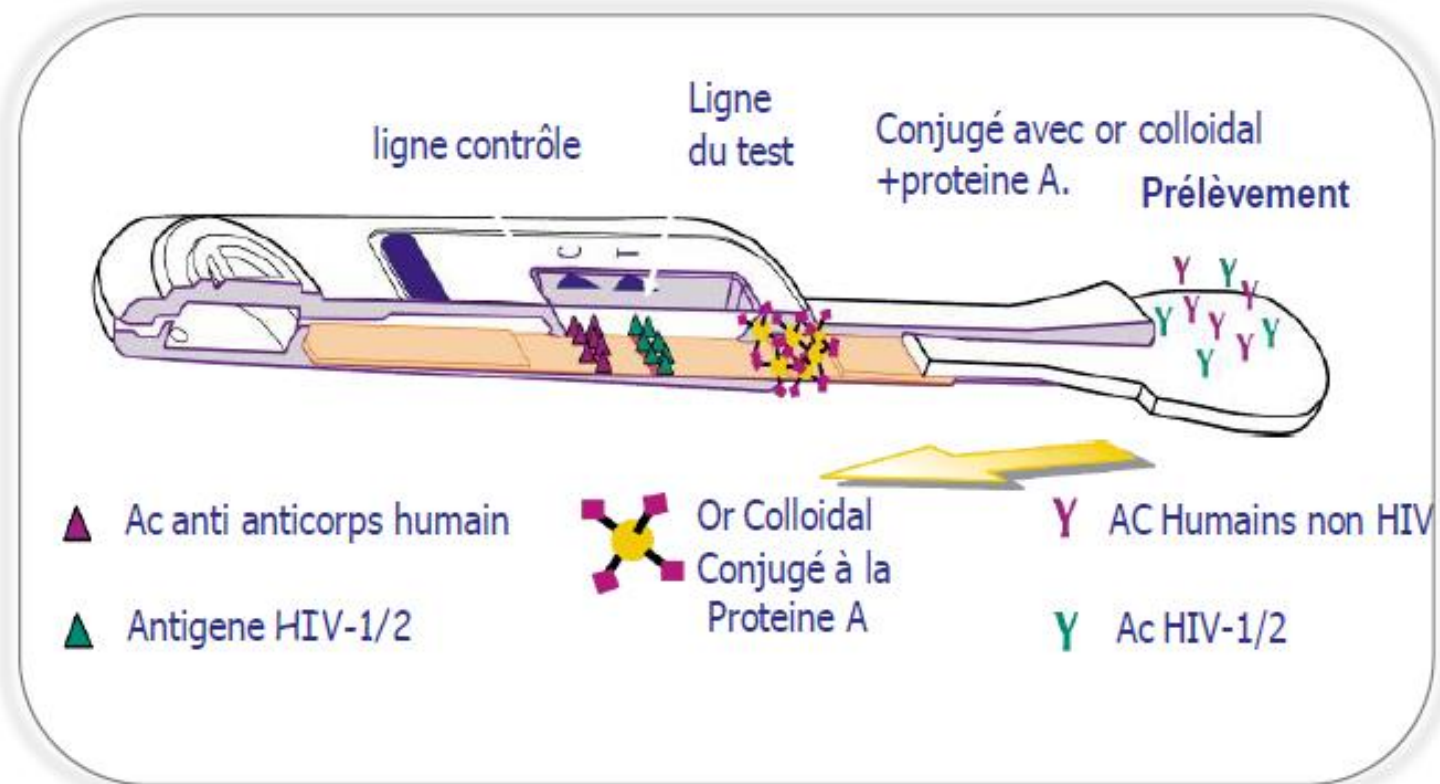
Dépôt du sérum →

Négatif Positif



Sens de migration du
sérum et du conjugué

Principe de l'immunochromatographie



2) Dans quelles autres situations, cet examen a-t-il un intérêt ?

Réponse question 2

Situations d'urgence diagnostique

*** AES :** - accident d'exposition sexuelle (cas du DBT)

↳ le TROD est proposé aux 2 partenaires

- **accident d'exposition au sang**

↳ le TROD est proposé à la personne « source »

*** Au cours d'un accouchement**

↳ le TROD est proposé à la femme enceinte de statut sérologique inconnu ou ayant été exposée depuis le dernier dépistage à un risque de transmission du VIH

*** Urgence diagnostique d'une pathologie aiguë évocatrice du stade SIDA**

Le test de M. F. revient positif et celui de M. J. négatif.

3) Faut-il instaurer un traitement antirétroviral à M. F. ?
Quels sont les examens à faire avant toute initiation de traitement ?

Réponses question 3

Mr F a un TROD VIH positif

a) Il faut **confirmer le diagnostic par dépistage classique** :

- **Test ELISA de 4^{ème} génération mixte et combiné**
- **Confirmation par un western blot ou un immunoblot**

Si l'infection VIH est confirmée, Mr F doit **être traité**

« Toute personne vivant avec le VIH, quel que soit le taux de lymphocytes T CD4, y compris s'il est $> 500/\text{mm}^3$: traitement le plus proche du diagnostic »

b) Examens préthérapeutiques avant initiation du traitement

Bilan préthérapeutique (1)

- **Sérologie VIH : 2 tests ELISA de 4^{ème} génération et un test de confirmation par Western-Blot avec différenciation VIH-1 / VIH-2**
- Numération des populations lymphocytaires T CD4/CD8
- Dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale VIH)
- **Test génotypique de résistance du VIH (transcriptase inverse, protéase, intégrase) et détermination du sous-type VIH-1**
- Recherche de l'allèle HLA-B*5701
- Bilan hématologique : hémogramme avec plaquettes
- Bilan hépatique : transaminases, γ GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée
- Bilan rénal : créatininémie et estimation du DFG par la méthode MDRD ou CKD-EPI, recherche d'une protéinurie (bandelette urinaire) ou dosage du rapport protéinurie / créatininurie
- Glycémie à jeun
- Phosphorémie à jeun
- Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, LDL et HDL, triglycérides

Bilan préthérapeutique (2)

- Marqueurs de l'hépatite virale B : Antigène HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc
- Sérologie de l'hépatite virale C
- Sérologie de l'hépatite virale A (IgG)
- Sérologie de la syphilis
- Sérologie de la toxoplasmose
- Test IGRA (Quantiféron ou T-spot TB) pour le dépistage de la tuberculose latente
- Chez les femmes : consultation gynécologique avec cytologie cervicovaginale
- Chez les HSH, sujets à partenaires multiples et femmes avec ATCD de condylomatose et / ou pathologie cervicale :
 - * consultation proctologique pour le dépistage des lésions précancéreuses de l'anus
 - * prélèvements PCR à la recherche d'IST (chlamydia, gonocoque) au niveau anal, urétral et / ou pharyngé selon circonstances
- Chez les patients provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse :
 - Si $CD4 < 100/mm^3$, alors dosage de l'antigène cryptocoque et sérologie CMV (si positive, PCR CMV et fond d'œil)

4) Citer les classes d'antirétroviraux disponibles. Quelle est la classe d'antirétroviraux nécessitant une adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal ? Parmi les médicaments antirétroviraux ou associés, citer ceux qui sont inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques.

Classes d'antirétroviraux

- **Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse**
 - ténofovir (disoproxil fumarate ou alafénamide)
 - abacavir / lamivudine / emtricitabine / zidovudine
- **Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse**
 - rilpivirine / doravirine / efavirenz / névirapine / étravirine
- **Inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir** (suffixe « navir »)
 - darunavir / atazanavir / lopinavir / fosamprénavir / tipranavir
- **Inhibiteurs de l'intégrase** (suffixe « gravir »)
 - dolutégravir / bictégravir / raltégravir / elvitégravir boosté par le cobicistat / cabotégravir
- **Inhibiteurs d'entrée**
 - **Inhibiteur du corécepteur CCR5** (maraviroc)
 - **Inhibiteur de fusion** (enfuvirtide)
 - **Inhibiteur d'attachement** (fostemsavir)
 - **Inhibiteur post attachement (CD4- gp120)** (ibalizumab)

Classe d'antirétroviraux nécessitant une adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal

- **Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse**
(sauf abacavir)

Médicaments antirétroviraux ou associés inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques ?

Inhibiteurs du CYP3A4

- Inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir
- Cobicistat

Rem: aussi inhibiteurs de la Pgp

Inducteurs enzymatiques

- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
- (sauf rilpivirine et doravirine)

5) Quelles sont les classes d'antirétroviraux qui peuvent être associées dans la stratégie thérapeutique de 1^{ère} intention pour M. F. ?

Stratégies pour débuter un traitement antirétroviral

➤ TRITHERAPIE

- Deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
+
- Soit un inhibiteur de l'intégrase
- Soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
- *Soit un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (en alternative)*

➤ BITHERAPIE

- 1 inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (lamivudine)
+
- 1 inhibiteur d'intégrase (dolutégravir)

6) Chez M.J :

quel est le suivi biologique à mettre en place?

et quel est le principe de la stratégie thérapeutique ?

Mr J : TROD négatif

Suivi biologique

Dépistage du VIH à M2, M4 : test ELISA de 4^{ème} génération mixte et combiné

Prise en charge thérapeutique

En urgence : 4 à 48 h post exposition

Traitement post-exposition : trithérapie

Durée : 1 mois

7) Existe-t-il un autre cas où un traitement préventif contre le VIH peut être proposé ? Préciser le principe et les principaux effets indésirables attendus.

Traitement pré-exposition : PREP

Bithérapie : ténofovir / emtricitabine TRUVADA®

1 comprimé /jour avec un repas

Patients séronégatifs à haut risque d'acquisition du VIH

Dans le cadre d'une stratégie de prévention diversifiée, avec notamment la promotion de l'usage du préservatif

Suivi virologique + suivi biologique réguliers

Effets indésirables de l'association ténofovir / emtricitabine

Troubles digestifs : D, N, V (très fréquents)

Céphalées, vertiges (fréquents)

Acidose lactique (rare)

Atteinte rénale liée au ténofovir

↑ créatinine, IR, hypophosphatémie

tubulopathie rénale (dont syndrome de Fanconi)

Anomalies osseuses liées au ténofovir

ostéomalacies, douleurs osseuses, fractures

diminution de la densité minérale osseuse

Un an plus tard, M. F. est en succès immuno-virologique. Cependant, il exprime une certaine lassitude vis-à-vis de la prise quotidienne de son traitement. Il a entendu parler de traitements injectables tous les 2 mois et souhaite en bénéficier.

8) Quels sont les traitements évoqués par M. F. ? Préciser les classes des 2 médicaments concernés. Expliquer ce qui permet une administration tous les 2 mois par voie intramusculaire.

Traitements évoqués par M. F.

Cabotégravir → inhibiteur d'intégrase

Rilpivirine → inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

Schéma d'administration



Injection tous les 2 mois en IM

« long acting » : forme à libération prolongée

Nanosuspension : nanoparticules de 200 nm → la dissolution contrôle la libération : « flip flop »

Demi-vie cabotegavir = 5,6 à 11,5 semaines

Demi-vie rilpivirine = 13 à 28 semaines

Cas n°2

Un homme de 32 ans, ayant des relations sexuelles non protégées avec plusieurs partenaires, consulte pour l'apparition d'une fièvre à 39 °C depuis 3 jours. Il se sent fatigué et a des céphalées, des myalgies diffuses et des arthralgies au niveau des poignets et des genoux. À l'examen clinique, il présente une pharyngite, une éruption cutanée maculo-papuleuse du tronc et des mains ainsi que des adénopathies cervicales.

La numération / formule sanguine montre une hyperlymphocytose avec 13 % de lymphocytes hyperbasophiles.

1) Quelles sont les étiologies virales possibles de ce syndrome infectieux ? Quelle est celle à privilégier ?

Réponse question 1

Identification des syndromes infectieux

Syndrome pseudo-grippal

Syndrome mononucléosique

Étiologies virales possibles

EBV, CMV, VIH, VHB, VHC, virus de la grippe, virus de la rougeole, virus des oreillons

Étiologie virale à privilégier

VIH

Primo-infection à VIH

☞ **50 %** des patients sont **symptomatiques**

si signes cliniques, apparition dans les 15 jours après la contamination

☞ **Signes cliniques**

- syndrome viral aigu (fièvre +++, céphalées +++, malaise, asthénie)
- polyadénopathie +++
- manifestations cutanéomuqueuses (angine ou pharyngite, rash)
- troubles digestifs (diarrhées)
- symptômes neurologiques +++ (troubles cognitifs, déficit moteur, neuropathie, méningite lymphocytaire, encéphalite)

☞ **Anomalies biologiques**

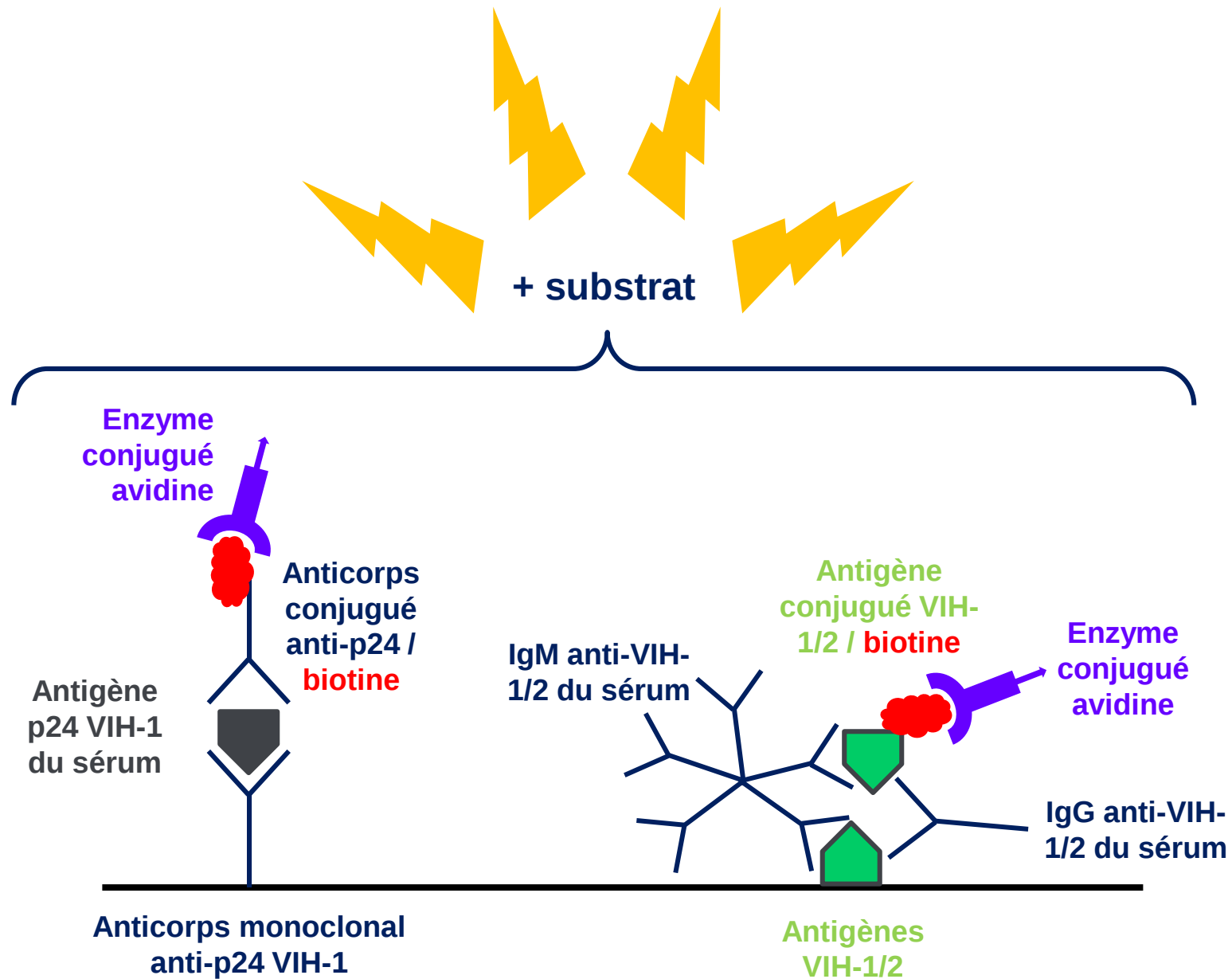
- hématologiques (thrombopénie, neutropénie, hyperlymphocytose dans le cadre d'un syndrome mononucléosique ou lymphopénie précoce)
- cytolysé hépatique

Puis ces signes disparaissent...

Un dépistage de l'infection par le VIH est prescrit.

2) Donner le principe et l'interprétation de la technique utilisée.

Test ELISA mixte combiné de 4^{ème} génération



Interprétation

Positif

Présence de l'antigène p24 du VIH-1

OU présence des anticorps anti-VIH-1 et / ou des anticorps anti-VIH-2

OU présence de l'antigène p24 du VIH-1 et des anticorps anti-VIH1 et / ou anti-VIH-2

Négatif

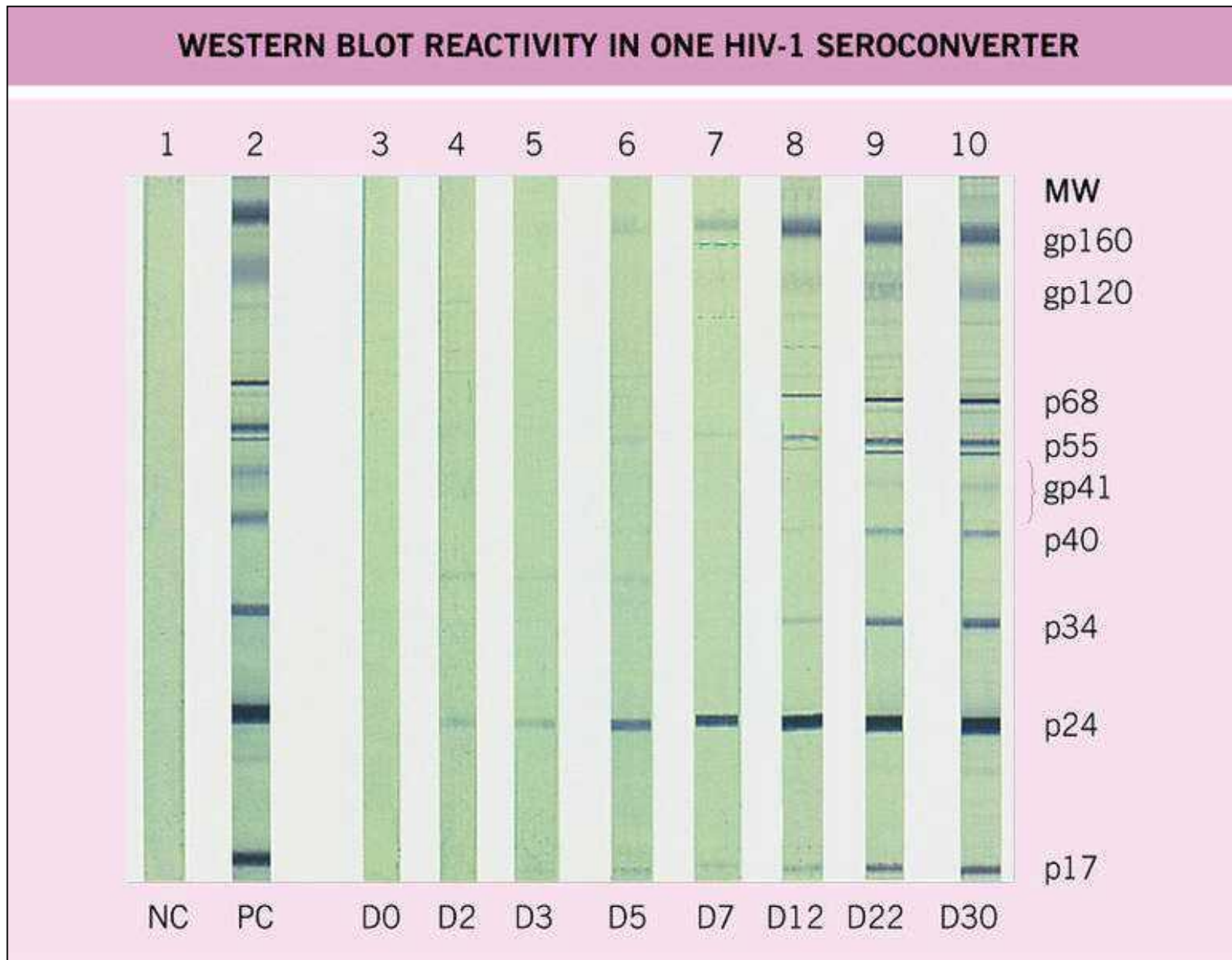
Absence de l'antigène p24 du VIH-1

ET absence des anticorps anti-VIH-1 et des anticorps anti-VIH-2

Le dépistage de l'infection par le VIH est positif chez ce patient.

3) Quel examen sérologique doit être effectué pour le confirmer ?

Technique de confirmation : Western-Blot / Immunoblot



Cet examen se révèle indéterminé.

4) Écartez-vous le diagnostic d'une infection à VIH ?
Quelle est votre principale hypothèse pour ce patient ?
D'autres examens peuvent-ils être réalisés pour la
confirmer ? Si oui, le(s)quel(s) ?

Réponse question 4

Diagnostic d'une infection par le VIH

Non écarté

Hypothèse

Primo-infection à VIH

Séroconversion en cours

Examens à faire

OUI

2^{ème} Test ELISA mixte combiné de 4^{ème} génération

Western-Blot / Immunoblot à refaire 2 à 4 semaines plus tard

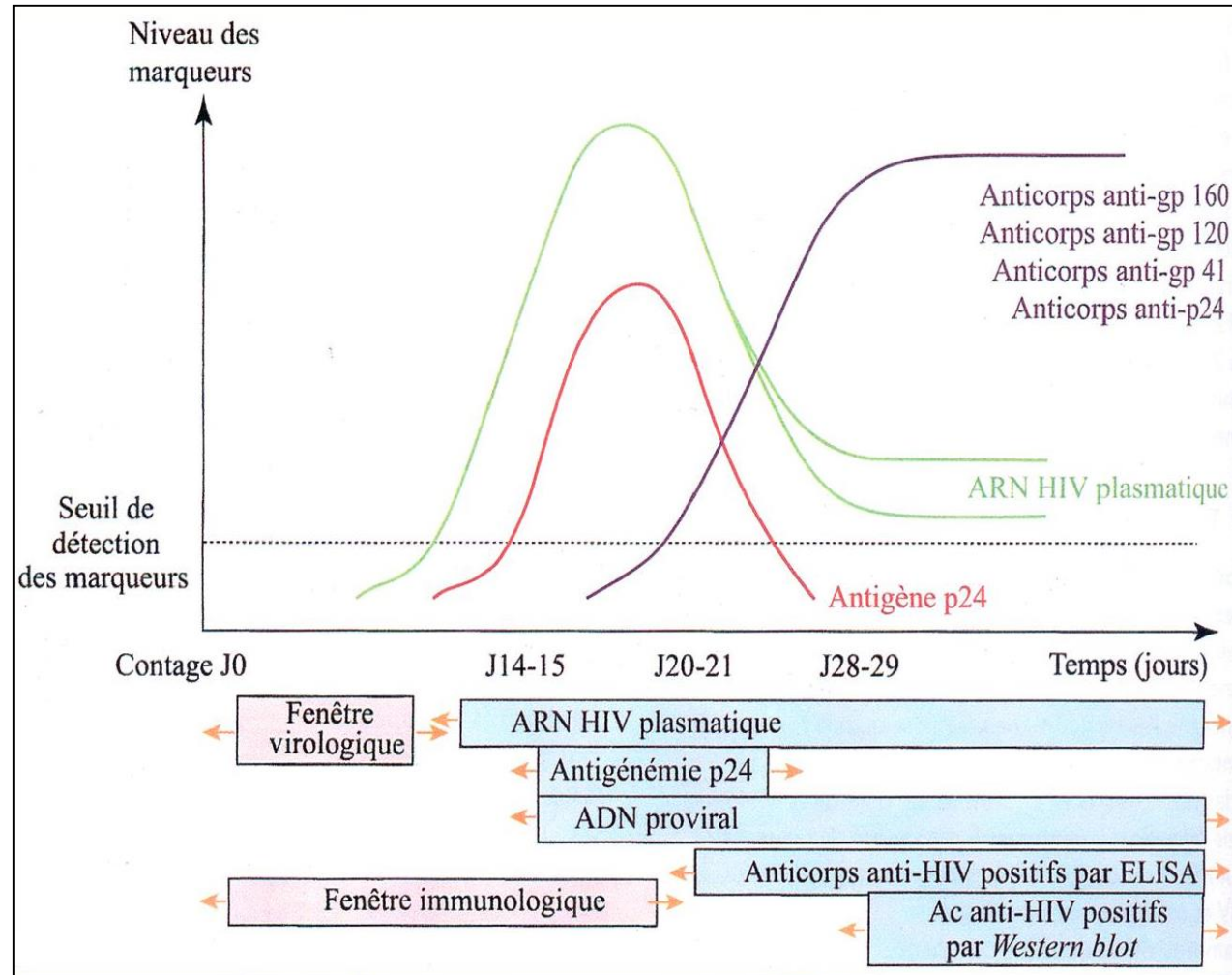
Mesure de la charge virale VIH par RT-PCR

Antigénémie p24 (n'est plus recommandée dans le rapport Morlat, actualisation de mai 2017)

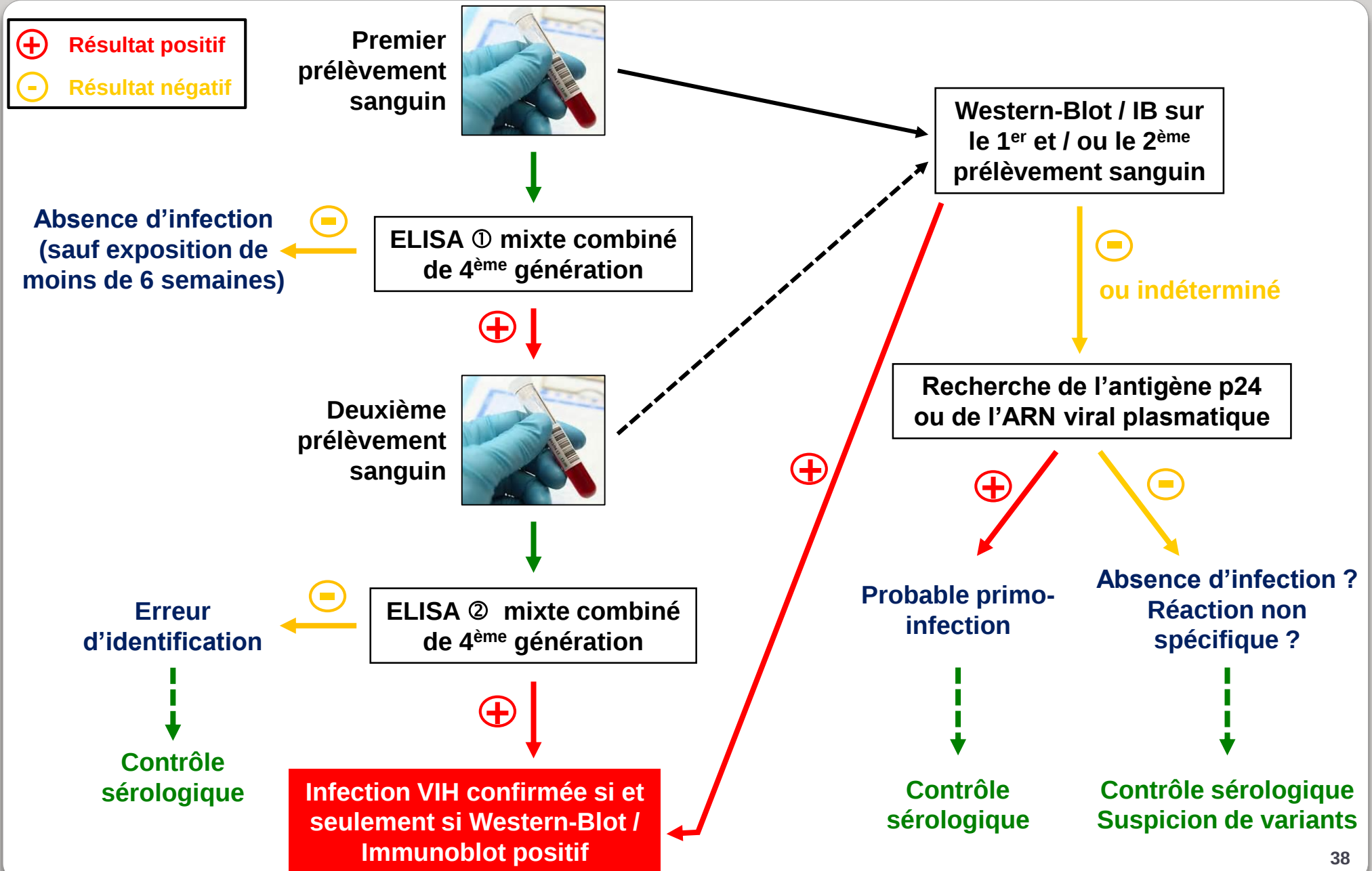
↳ si +, **test de neutralisation** à réaliser

Évolution des marqueurs virologiques au cours de la primo-infection par le VIH chez l'adulte ou l'adolescent

En absence de traitement



Algorithme de dépistage - Cas général pour les adultes et enfants de plus de 18 mois



**Un traitement par
dolutegravir (1 comprimé)
+ tenofovir / emtricitabine (1 comprimé)
est proposé.**

5) Justifier la mise en place de ce traitement dans le contexte du patient.

Pourquoi l'association en un comprimé unique de dolutegravir / abacavir / lamivudine n'a-t-elle pas été prescrite ?

Traitement de toute primo-infection à VIH-1

Initiation **rapide** : au mieux dans les 24-48 h

Objectifs :

- ↓ charge virale et ↓ des tailles réservoirs viraux
- ↓ activation immunitaire et inflammation
- ↓ risque de transmission
- amélioration des symptômes (si présents)

Recommandations françaises (2018, Morlat) et européennes (EACS 2023)

Trithérapie

- 2 INTI : Ténofovir / emtricitabine
- 1 3^{ème} agent
 - soit un II : dolutégravir ou bictégravir
 - soit un IP/r : darunavir/ritonavir

Choix du traitement

un comprimé unique de dolutegravir/abacavir/lamivudine non prescrit ?

Abacavir

Réaction d'hypersensibilité retardée

effet indésirable fréquent (4,2 % des patients traités)

phase initiale du traitement : 6 1ères semaines

rash cutané, fièvre, fatigue et symptômes respiratoires (+/- risque vital)

Détermination systématique de l'allèle HLA-B*5701

Présence = risque significativement majoré d'hypersensibilité = CI à l'abacavir

→ Délai nécessaire pour obtenir le résultat de ce test non compatible avec un initiation rapide du traitement

6) Concernant le dolutegravir, aura-t-il un impact sur la clairance de la créatinine du patient ? Peut-il être associé à une supplémentation en vitamines et minéraux ?

Dolutégravir et rein ?

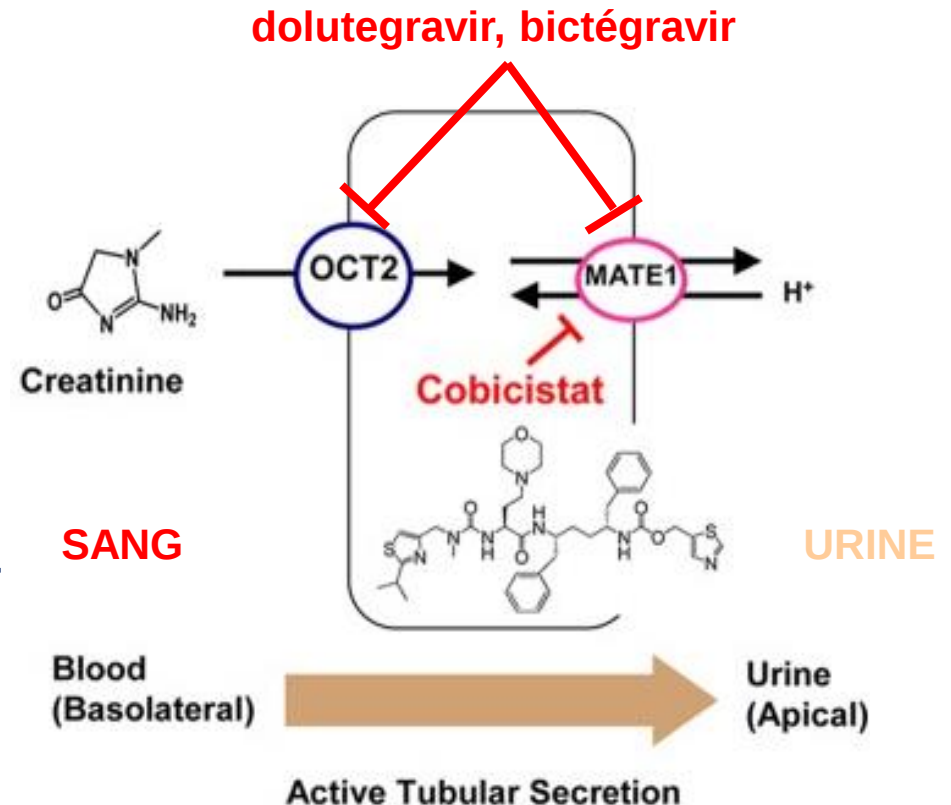
Inhibition de 2 transporteurs rénaux :
OCT2 et MATE1

→ Inhibition de la sécrétion tubulaire
de la créatinine

↑ Créatinine

↓ Clairance créatinine : -10-14% : dolutégravir

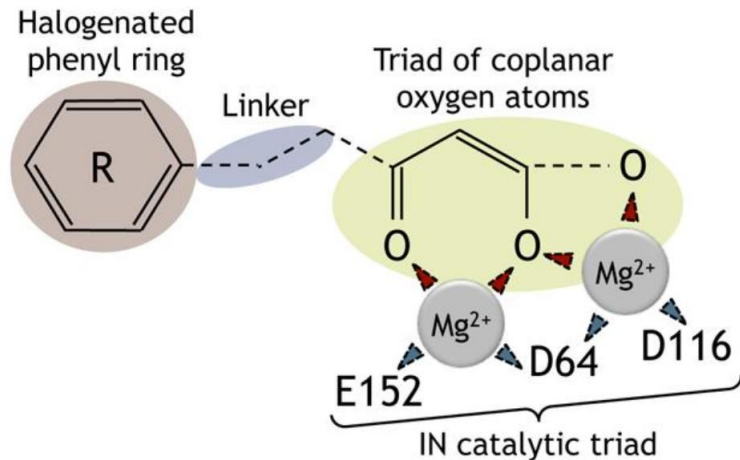
SANS impact sur la fonction rénale



Dolutégravir

+ vitamines + éléments minéraux (Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Ca^{2+} ...)

Chelation des ions Mg^{2+} par les inhibiteurs d'intégrase au niveau du site catalytique



Thierry E et al., Front Microbiol. 2017 Jan 11;7:2165

Interaction médicamenteuse

→ Chélation des cations bi-trivalents par le dolutégravir au niveau du tube digestif

→ Risque d'inefficacité par diminution de l'absorption du dolutégravir



Dolutegravir + Ca^{2+}

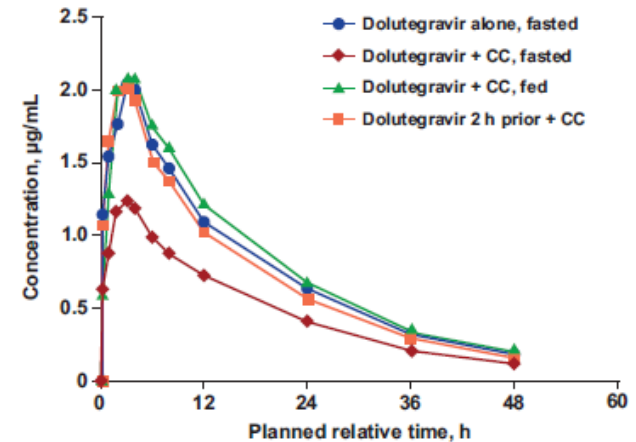


Figure 1. Mean plasma concentration-time profiles of dolutegravir (50 mg, single dose) administered with and without calcium carbonate (CC) (1,200 mg, single dose).

Song et al. The Journal of Clinical Pharmacology / Vol 55 No 5 (2015)

Prise à distance

- des antiacides (Al^{3+} , Mg^{2+})
- des suppléments en Ca^{2+} , Fe^{3+}
- des compléments multivitaminés

Cas n°3

Monsieur L., âgé de 43 ans, consulte pour une fièvre à 38,5 °C associée à une toux sèche persistante et à des vomissements postprandiaux. À l'examen clinique, il présente un herpès péribuccal et une candidose oro-pharyngée. Des adénopathies axillaires volumineuses sont décelées.

L'examen biologique révèle une sérologie VIH positive. La numération sanguine suivante est réalisée : leucocytes 2 190/mm³, lymphocytes T CD4+ 25/mm³, lymphocytes T CD8+ 410/mm³, plaquettes 51 000/mm³.

La radiographie du thorax révèle un syndrome interstitiel bilatéral diffus. La recherche de *Pneumocystis jiroveci* dans le liquide de LBA est positive.

Les sérologies suivantes ont été réalisées :

- VHB : Antigène HBs -, Anticorps anti-HBc -, Anticorps anti-HBs -**
- VHC : Négative**
- Cytomégalovirus (CMV) : Positive (IgG)**
- Toxoplasmose : Positive (IgG)**

1) Quel(s) élément(s) clinique(s) est (sont) évocateur(s) d'une immunodépression ?

Réponse question 1

Élément clinique lié à l'immunodépression

Candidose oro-pharyngée

2) Commenter les résultats des examens biologiques. Est-ce que Monsieur L. a été vacciné contre le VHB ? Pourquoi les sérologies CMV et toxoplasmose ont-elles été réalisées ? Est-il nécessaire de faire d'autres sérologies chez ce patient ?

Réponse question 2

Examens biologiques

Infection par le VIH
Leucopénie
Lymphopénie à T CD4+
Thrombopénie
Pneumocystose

Sérologies

Pas d'infection par le VHB (ancienne ou en cours), ni de vaccination
Pas d'infection par le VHC
Infection ancienne par le CMV
Infection ancienne par le toxoplasme

Sérologies CMV et toxoplasmose

Risque de réactivation de ces pathogènes si $CD4 < 100/mm^3$

Autres sérologies à réaliser chez ce patient

Hépatite virale A
Syphilis

3) Comment traiter la pneumocystose ? Préciser les médicaments prescrits, la durée et les critères d'efficacité du traitement. Quelles sont les alternatives thérapeutiques ?

Pneumocystose : traitement curatif

- **Cotrimoxazole : triméthoprine / sulfaméthoxazole (Bactrim® IV ou PO)**
 - **3 semaines**
 - +/- corticoïdes
- Alternatives en cas d'hypersensibilité au cotrimoxazole
 - Pentamidine (IV)
 - Atovaquone
- **Critères d'efficacité : biologique (LBA négatif), radiologique, clinique**

4) Suite au traitement de la pneumocystose et au vu du nombre de lymphocytes T CD4+, quelle est la prophylaxie nécessaire chez ce patient ? Quand l'arrêter ?

Pneumocystose

prophylaxies primaire et secondaire

➤ **Cotrimoxazole (Bactrim® PO)**

- **tant que $CD4 < 200 / mm^3$**

➤ **Alternatives en cas d'hypersensibilité au cotrimoxazole**

- **Pentamidine : aérosol mensuel**
- **Atovaquone**
- **Dapsone**

5) Quelle autre pathologie opportuniste, cette prophylaxie permet-elle de prévenir ? Quels sont les signes cliniques et les traitements prescrits en cas d'apparition de cette pathologie ? Quelle est la prophylaxie secondaire ?

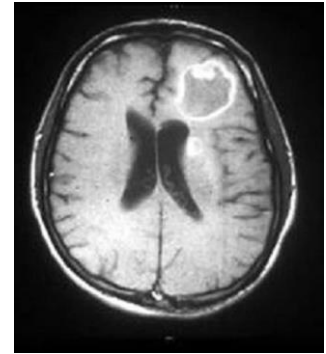
Toxoplasmose cérébrale

→ Abscès cérébral

Signes cliniques :

Fièvre, céphalées, crises convulsives

+/- troubles moteurs, paralysie, baisse du champ visuel, troubles neuro-comportementaux, confusion



Traitement de la toxoplasmose

➤ Prophylaxie primaire

- **Cotrimoxazole** (Bactrim® PO)
- Tant que $CD4 < 100 / mm^3$
- Si présence d'anticorps anti toxoplasma gondii

➤ Traitement curatif

- **Pyriméthamine + sulfadiazine + acide folinique**
- Au moins 6 semaines

➤ Prophylaxie secondaire

- Poursuite du traitement curatif à demi-doses
- Tant que $CD4 < 100 / mm^3$

6) Y-a-t-il une prophylaxie contre le cytomégalovirus ?
Que risque Monsieur L. ? Si cela se produit, quelle
sera la prise en charge ?

Réponse question 6

Prophylaxie contre le CMV

NON

Risques

Réactivation du CMV

Rétinite à CMV

Traitement de la rétinite à CMV

➤ Traitement d'initiation

- **Valganciclovir 900 mg x 2/j, PO**
- **3 semaines**
- Ganciclovir IV uniquement si voie orale impossible

➤ Traitement d'entretien

- **tant que $CD4 < 100/mm^3$**
- **valganciclovir 900 mg/j**

7) Faut-il traiter l'infection par le VIH ? Si oui, comment et dans quel délai ?

OUI : trithérapie antirétrovirale

Traiter en 1^{er} les infections opportunistes

Puis instaurer le traitement antirétroviral

délai classique 2 semaines à 1 mois

Objectifs

- éviter le **risque de syndrome inflammatoire de restauration immune (IRIS)**
- limiter toxicité et interactions médicamenteuses