

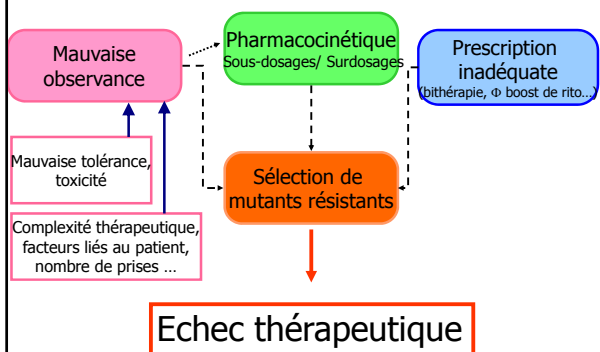
LE SUIVI DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT

Catherine Chirouze
Université de Franche-Comté

Spécificités de l'examen clinique

- Poids
 - Taille
 - Tour de taille et tour de hanche
 - Tension artérielle
- } signes de lipo-atrophie
- Aires ganglionnaires et HSM
 - Examen des muqueuses buccales et ano-génitales

Le fil conducteur ...



Mais ne pas oublier ...

les comorbidités

cardio-vasculaire

SNC

rein

os

les toxicités des ARV

lipodystrophie

dyslipidémie

hépatite

...

Avant d'instaurer les ARV

À screener

VIH
Infections opportunistes (+++ si $CD4 < 200/mm^3$)
Maladies associées
Comorbidités
Education thérapeutique et d'aide à l'observance
Etat des lieux des vaccinations
Versant social

VIH

• Statut ...

... virologique

... immunologique

- (sérologie VIH-1 et VIH-2)
- ARN-VIH plasmatique VIH
- Test génotypique de résistance
- Sous-type viral

Typage lymphocytaire CD4/CD8

« Traquer » les IO (+TB) / f(CD4)

➤ Dépistage Infections Opportunistes

Sérologie toxoplasmose
Sérologie CMV

Rx pulmonaire (zone endémique TB)
Quantiféron (zone endémique TB)

Si $CD4 < 200/mm^3$:
Ag cryptocoque (sang)
Mycobactéries : sang et selles si fièvre
TDM TAP
TDM/IRM SNC ?
PL ? (cyto, bactério classique, mycobact.,
mycologie, Ag crypto + anapath)

Si $CD4 < 100/mm^3$
PCR CMV + FO (/3 mois)

« Traquer » les IO (+TB) / f(CD4)

➤ Dépistage Infections Opportunistes

➤ X^{ie(s)} primaire(s) des IO : urgence +++

- Pneumocystose ($CD4 < 200/mm^3$)
- Toxoplasmose (sérologie ⊕ et $CD4 < 100/mm^3$)
- Mycobactéries atypiques ($CD4 < 75/mm^3$ et absence de suspicion de BK)
- CMV (PCR CMV sang ⊕ et $CD4 < 100/mm^3$)

Diagnostiquer les maladies associées

Co-infection par le VIH
et les virus des hépatites (C et B/delta)

VHA	VHC	VHB	VHD
Ac anti-VHA IgG	Ac anti-VHC	Ag HBs, Ac anti-HBs Ac anti-HBc	
	CVP VHC Génotype VHC	AgHBs+ ⇒ VHD et : - Transa répétées - profil Hbe - CVP VHB	Sérologie VHD CVP VHD
Vaccination	Évaluation de l'atteinte hépatique	Évaluation de l'atteinte hépatique (cytolyse + CVP VHB > 2000 UI/ml)	

Diagnostiquer les maladies associées

Autres IST

La syphilis ++++

TPHA et VDRL (titre quantifié +++ / suivi ttt)
analyse LCR ($CD4 < 350/mm^3$ et/ou VDRL ⊕ dans le sang)
(remarque : neurosyphilis = TPHA_{LCR} ⊕ + méningite lymphocytaire ou VDRL_{LCR} ⊕)

Infections à HPV

FCV / Examen proctologique

Addictions

- OH chronique (inobservance +++ - cancer/ co-infection)
- Tabac (risque cardio-vasculaire – cancers non classants Sida)
- Drogues illicites (inobservance +++)

Autre

- Varicelle (sérologie VZV)

Comorbidités : état des lieux

Système cardiovasculaire : screener les FR CV + ECG

Age	oui/non
Poids	oui/non
Tabac actuel (arrêt < 3 ans)	oui/non
HTA permanente	oui/non
Diabète sucré	oui/non
HDL-cholestérol < 0.4 g/l	oui/non
ATCD personnel	oui/non
ATCD familiaux de maladie coronaire précoce (55 ans pour homme, 65 ans pour femme)	oui/non

⇒ FR modifiable(s) / FR non modifiable(s)

FR CV selon AFSSAPS 2005

Comorbidités : état des lieux

Fonction rénale

HIVAN (« HIV associated nephropathy »)

♣ Syndrome néphrotique d'installation rapide ⇒ début urgent ARV

Os, SNC, HTAP : pas tout de suite ...

Préparation aux ARV

- **Éducation thérapeutique et d'aide à l'observance**
 - » Observance thérapeutique
 - » Prévention de la transmission du virus
 - » Préventions des complications (cancer, cardiovasculaire et métabolique) / mesures hygiéno-diététiques
 - **Bilan initial préthérapeutique**
Les co-prescriptions +++
Les comorbidités
 - Dyslipidémies : cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol et triglycérides A JEUN
 - Diabète : glycémie à jeun
 - Bilan phosphocalcique
 - ECG
 - Bandelette urinaire
- Les toxicités des ARV (foie, rein, moelle osseuse, os et pancréas)
HLA B57*01

Vaccinations : état des lieux

- **Vaccinations obligatoires**
 - DTP
- **Vaccinations recommandées**
 - HVA
 - HVB
 - Pneumocoque
 - HPV
 - VZV
 - ...

« Le social – psychosocial »

- **Prise en charge sociale** → rdvs assistante sociale
 - situation familiale
 - conditions de ressources (salaire, chômage, RMI, ..)
 - logement,
 - couverture sociale / ALD 100% au moins
 - mesure de protection
- **Prise en charge psychologique**
- + DO

La feuille de route

- **Informer le patient de sa situation médicale**
 - **Expliquer comment cela se passe**
 - Nb de consultation (à initiation ARV, au long cours)
 - Effets indésirables attendus et CAT / inattendus
 - STP
 - ...
- | | CD4 > 500 | 250 < CD4 < 500 | CD4 < 250 |
|--------------------|-----------|-----------------|---|
| Fréquence du suivi | /6mois | /3mois | À la demande
Hospitalisation initiale? |
- **Fixer des objectifs**
 - immunovirologiques +++
 - autres (poids, addiction, exercice physique, mesures hygiéno-diététiques ...)

□ patient symptomatique
⇒ hospitalisation

□ patient asymptomatique + CD4 > 250/mm³
⇒ consultation

□ patient asymptomatique + CD4 < 250/mm³
⇒ hospitalisation ou consultation

IO + CD4 < 100/mm³

- **D'ABORD, une triple urgence**
 - (1) Débuter en urgence le traitement des IO diagnostiquées (démarche diagnostique active devant toute manifestation clinique non expliquée par la pathologie en cours de traitement)
 - (2) Débuter les prophylaxies primaires
 - (3) Débuter rapidement les ARV (dans les 15 jours au plus tard voire plus rapidement)

IO + CD4 < 100/mm³

• ENSUITE

- Gestion des effets secondaires des traitements
- Gestion des interactions médicamenteuses +++
 - STP +++ des ARV
 - STP rifabutine le cas échéant
 - ⇒ Adaptations posologiques fréquentes
- Education thérapeutique +++
- Prise en charge psycho-sociale
- IRIS ?

Risque relatif de décès / prise en charge tardive

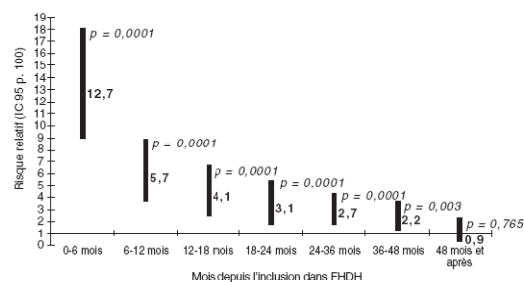


Figure 3-4 Risque relatif de décès pour les patients pris en charge tardivement versus les patients non pris en charge tardivement en fonction du nombre de mois depuis la prise en charge (ANRS CO4 FHDH). (p après ajustement pour la multiplicité des tests par la méthode de Benjamin et Hochberg.)

Au début du traitement ARV
le suivi précoce

Echec primaire

IO/IRIS ?

Toxicité précoce des
ARV

Le suivi précoce

- Interrogatoire +++
 - Observance
 - Effets secondaires des ARV
- Examen clinique +++

Le suivi précoce

- Examens biologiques

- CD4

- CVP (M1, M3 et M6)
 - » ΔCVP ≥ 2 log₁₀ copies/ml à M1
 - » CVP < 400 copies/ml à M3
 - » CVP < 50 copies/ml à M6

- Tolérance biologique des ARV (J15, M1, puis f(schéma thérapeutique) au moins :
 - hémogramme, transaminases, PAL, GGT, fonction rénale, (cl créat., Purie, glycosurie, PO4), bilan lipidique (TG, CT, HDL-C et LDL-C) et glycémie à jeun

- STP / vallée (à partir de M1 voire J15, en fonction du schéma thérapeutique)

Toxicité *spécifique* des ARV à leur initiation

ABACAVIR

Recherche allèle HLA B57*01
Risque résiduel SHS jusqu'à S6

MARAVIROC

VIH-1 à tropisme CCR5
Fonction rénale et co-prescriptions (inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 ; ex : lopri, daru, ...)

TENOFIVIR

Hypophosphatémie
Au préalable : cl créat, phosphorémie
Au cours ttt :
1^{ère} année : idem / mois
Ensuite : idem / 3 mois

Phosphorémie < 0,6 mmol/l ⇒ acidose métabolique ? Hypocalcémie ?
Glycosurie ? Protéinurie ?

Toxicité *spécifique* des ARV à leur initiation

NEVIRAPINE

- Éruption cutanée dans les 6 premières semaines
- Hépatite : Transaminases/15 jours pendant 16 premières semaines

En cas d'EII :

- Éruption cutanée sévère ou avec signes généraux dans les 6 premières semaines → arrêt définitif NVP
- Transa > 5N → arrêt NVP
- Transa > 2N + signe HS → arrêt définitif NVP
- Transa > 2N isolées → surveillance +++

L'échec primaire

Observance

persistence CVP > 50 copies/ml 6 mois après l'instauration du 1^{er} traitement

Echec primaire

Tolérance : effets secondaires des ARV

Efficacité : CD4 / CVP

STP

Dosages ARV : sous-dosages / sous-dosages
Interactions médicamenteuses ?
Troubles de l'absorption

⇒ Consultations rapprochées (clinicien + équipe ET)

Suivi au long cours sous ARV

Indéfectabilité CD4

Comorbidités

IO, co-infections et maladies associées

Vaccinations

Maintien indéfectabilité / Restauration immunitaire

• Objectifs

- Maintien de l'indéfectabilité au long cours (<50 copies/ml)
- Restauration immunitaire

• Moyens

- Observance thérapeutique
- Adaptation des schémas thérapeutiques
 - Nombre de comprimés
 - Répartition des comprimés par prise
 - ...

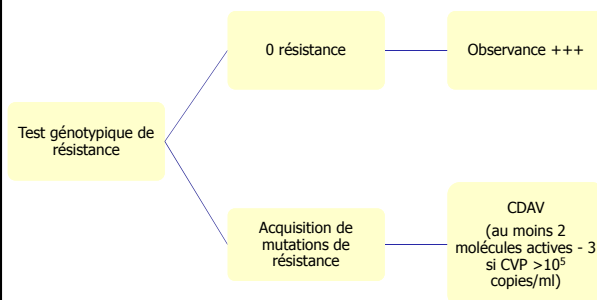
Echec secondaire

= ΔCVP = + 50 copies/ml après une période d'indéfectabilité (2 CVP < 50 copies/ml de façon consécutive)

- Evaluer l'adhésion et l'observance aux ARV (cs éducation thérapeutique +++ / cs psychiatrique +++ / gestion des effets indésirables)
- Interactions médicamenteuses ?
- Reconstituer l'histoire thérapeutique (effets secondaires graves)
- Doser les concentrations plasmatiques des ARV
- Evaluer la résistance du virus (génotypage sous le ttt ARV ayant entraîné l'échec)

→ Adaptation de l'attitude thérapeutique aux résultats de l'enquête

Echec secondaire



« Suivi : IO, co-infections et maladies associées »

« Suivi IO »

- CMV :
 - Séro CMV/an \leftrightarrow CD4 < 200/mm³
 - FO/3mois et PCR/3 mois \leftrightarrow CD4 < 100/mm³
- Toxoplasmose : séro/an \leftrightarrow CD4 < 200/mm³
- Arrêt des chimioprophylaxies

« Suivi Co-infections »

- VHC si exposition persiste : Ac / an
- VHB : Ac anti-HBc+ isolé \Rightarrow Ag HBs et PCR VHB à répéter (notion de réactivation virale) / vaccination ?
- VHB vacciné : titre Ac anti-HBs / rappel si titre < 10

« Suivi Maladies associées »

- Syphilis
- Infections gynécologiques à HPV
- Cancers (LMNH, poumon, hépatok, ...)

+ PEC addictions ...

Contrôle des Comorbidités liées au VIH

cardio-vasculaire

Bilan lipidique à jeun

SNC / TNC

rein

Clairance créatinine
Bandelette urinaire

os

Vitamine D 25 OH
Calcémie corrigée

+ bilan hépatique
+ lipase
+ hémogramme

Mise à jour et suivi des vaccinations

Vaccinations obligatoires
DTPolio / 10 ans (vaccin antidiphtérique à faible valence)

Hépatite B
-Primo-vaccination 3 x 20 µg (M0, M2 et M4) / contrôle Ac anti-HBs 2 mois après dernière injection (maxi 3 injections supplémentaires)
- Vacciné : titre Ac anti-HBs/an - rappel si titre < 10
- Ac antiHBc + (ADN VBH -) \rightarrow 1 rappel ; absence de réponse : vaccination

Hépatite A
Indications : co-infection, hépatopathie chronique, homosexualité masculine, IVDU voyage
Schéma : 2 doses (contrôle immunité si CD4 < 500/mm³)

Infection à pneumocoque
Vaccin à 23 valences chez > 5 ans
Vaccin à 7 valences chez < 5 ans (Vaccin à 15 valences)

Papillomavirus (dont HPV-16 et HPV-18)
Peu de data chez les femmes VIH+
Chez les adolescentes (> 9 ans)
Avant le 1^{er} rapport sexuel (ou dans l'année qui suit)
Gardasil : 3 doses (M0, M2 et M6)

Varicelle (IgG- / CD4 \geq 200)
Vaccination (2 doses M0 et M1)

Mise à jour et suivi des vaccinations

Vaccins contre-indiqués

Quel que soit le taux de CD4	CD4 < 200/mm ³ ou 15%
BCG	Fièvre jaune Varicelle

Suivi d'un patient SANS ARV

Madame V. a découvert depuis quelques jours qu'elle était infectée par le VIH-1 devant un tableau de polyadénopathies généralisées.

CVP = 216 000 copies d'ARN/ml

CD4 = 715 /mm³ (36%)

Suivi du patient non traité

- Bilan initial
- Suivi pente des lymphocytes CD4
- Éducation thérapeutique
 - Histoire de l'infection par le VIH (CD4, CVP, espérance de vie ...)
 - Principes du traitement
 - VIH et grossesse / contraception
 - ...
- Rechercher et prendre en charge FR CV modifiables +++
- Prise en charge gynécologique
- Mise à jour du calendrier vaccinal

Cas particuliers

- ❑ Femme enceinte vivant avec le VIH
- ❑ Enfant né de mère vivant avec le VIH
- ❑ Enfant vivant avec le VIH
- ❑ Infection par le VIH-2

La femme enceinte vivant avec le VIH

LES PARTICULARITES

- Spécificités pharmacocinétiques
 - Diminution de l'absorption
 - Augmentation du volume de distribution
 - Augmentation de la filtration glomérulaire
- Choix des molécules
- Bonne observance thérapeutique
- Objectif : CVP < 50 copies/ml à 36 SA
- Grossesse à risque (MAP +++, IST, ...)
- Allaitement maternel contre-indiqué

La femme enceinte vivant avec le VIH

LES CONSEQUENCES

- STP pendant la grossesse
 - ⇒ Dosage IP > INTI (concentration intracellulaire – kinases non modifiées pendant la grossesse)
 - Entre 30^{ème} et 32^{ème} SA +++
- Choix du traitement antirétroviral
 - La puissance thérapeutique +++
 - 2 INTI + 1 IP (lopinavir ou saquinavir)
- Suivi multidisciplinaire
 - Obstétricien
 - Infectiologue, pharmacologue et virologue
 - Pédiatre

La femme enceinte vivant avec le VIH

QUAND DEBUTER LES ARV / TME ? ⇒ f(CVP)

CVP > 5 log₁₀ c/ml, le traitement doit être entrepris sans délai

CVP > 4 log₁₀ c/ml, le traitement doit être entrepris à 20 SA

CVP < 4 log₁₀ c/ml, le traitement peut être entrepris à 26 SA

Rmq : dans le post-partum, arrêt des ARV chez la mère si pas d'indication de ttt pour elle-même

Reed P, CROI 2010, Abs. 896

L'enfant né de mère vivant avec le VIH

- Background
 - Traitement *in utero*
 - Traitement "post-exposition" par AZT (2 mg/kg/6h ou 8h) pendant 6 semaines / Intensification thérapeutique si risque élevé de TME
- Grandes lignes du suivi
 - Suivi des toxicités (exposition aux ARV *in utero* et AZT pendant les 6 premières semaines de vie) (hémogramme, transaminases, CPK et lipase ; 1x/semaine pendant 4 semaines)
 - Détermination de l'infection par le VIH
 - PCR ARN VIH à naissance, M1, M3 et M6 (contrôle de tout résultat + sans délai)
 - 2 PCR + ⇒ infection / 2 PCR – (dont une réalisée 1 mois après arrêt ARV) ⇒ non-infection
 - Calendrier vaccinal : OK sauf BCG

L'enfant vivant avec le VIH

- Données épidémiologiques
 - ≈ 1000 enfants VIH+ en France
 - La majorité a entre 6 et 18 ans
 - <5% des enfants ont moins de 2 ans (données EPF 2004)
- Grandes lignes du suivi
 - Suivi spécialisé par "pédiatre du VIH"
 - Observance thérapeutique
 - Problème de l'administration des ARV chez nourrisson
 - Adhésion de l'enfant, adolescent et de sa famille au projet thérapeutique
 - Vaccinations
 - Calendrier vaccinal si CD4>25%
 - BCG contre-indiqué
 - Information de l'enfant sur son diagnostic
 - Préparer l'adolescent au passage "en secteur adulte"

L'infection par le VIH-2

• Caractéristiques

- Rare en France : <2% (patients originaires de l'Ouest et d'Afrique centrale)
- Evolution naturelle plus lente
- Réponse immunologique plus faible (gain médian CD4 ~+50 à M6 et M12 – cohorte ANRS VIH-2)
- Résistance naturelle aux INNTI et T20 / IP : utiliser de préférence DRV, LPV et SQV
- Mesure CVP dans labo de viro spécialisé

• Particularités du suivi

- CVP au diagnostic puis
- Patient asymptomatique non traité :
 - CVP indétectable : /6 mois
 - CVP détectable : /3 mois
- Patient sous traitement : M1, M3 puis /3 mois

Conclusion : Points essentiels du suivi

- L'efficacité immunovirologique
- L'observance thérapeutique
- La toxicité des ARV à court et long termes
- Les vaccins
- Le STP
- Problèmes psycho-sociaux
- Les comorbidités
- Mesures hygiéno-diététiques
- Les cancers

Place du médecin généraliste ? / Consensus formalisé : prise en charge de l'infection par le VIH en médecine générale et en médecine de ville (2009)

Consensus formalisé : PEC VIH en extra-hospitalier

MISSIONS DE SOINS PRIMAIRE / médecine générale

- Information et prévention des IST
- Information sur CAT en cas d'AES
- Dépistage (exposition, clinique, femme enceinte)
- Annonce du diagnostic d'infection par le VIH
- Observance thérapeutique
- Surveillance des effets secondaires

MISSIONS AVANCEES

/ médecins spécialistes et
médecins généralistes qui le
souhaitent

- Idem +
- Surveillance clinique et biologique en lien avec le référent VIH
- ET (préparation aux ARV)