

L'examen de la numération des lymphocytes CD4 permet d'évoquer les indications du traitement antirétroviral (principalement, lorsque le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 500/mm³, ou en cas d'existence de pathologies liées au VIH) et celles de la prophylaxie des infections opportunistes (lymphocytes CD4 < 200/mm³) [figure]. Les indications relatives sont à examiner individuellement (encadré 1).

Ces résultats permettent d'évoquer aussi les possibilités thérapeutiques (trithérapie antirétrovirale), leurs résultats sur la charge virale (83 % des patients traités ont une charge virale VIH indétectable), ainsi que les effets secondaires des traitements, qui sont toutefois en constante diminution (ces points seront à approfondir lors de la consultation spécialisée).

Le patient doit recevoir une information générale non seulement sur la fréquence des coinfections (hépatites virales, infections sexuellement transmissibles, HPV), que le médecin doit rechercher, mais aussi sur les comorbidités associées à l'infection par le VIH (cardio-vasculaires, osseuses, carcinologiques, neurologiques) et aux traitements (rénales, hépatiques, métaboliques, lipodystrophies...)

En fonction des questions posées, certains points sont à rappeler :
 – il n'existe pas de profession interdite aux patients ayant une séropositivité pour le VIH, s'ils sont en bonne santé ; la législation du travail est claire et protège les employés de toute discrimination liée à leur santé ;
 – le médecin du travail de l'entreprise est tenu au secret médical (celui-ci est absolu). Lui exposer sa situation peut être un soutien important pour justifier d'absences, de changement de poste, ou d'impossibilité de voyager (si vaccin obligatoire contre-indiqué, ou test VIH demandé), mais rien n'oblige le travailleur à le faire ;
 – le médecin traitant déclaré doit envoyer un protocole de soins à l'organisme de Sécurité sociale dont dépend le patient en vue d'obtenir une prise en charge à 100 % (ALD n° 7) ;

– il faut mettre à jour les vaccins obligatoires, mais aussi pratiquer une vaccination antigrippale annuelle, antipneumococcique (Pneumo 23), et anti-hépatite B si nécessaire (article p. 206) ;

– les emprunts bancaires restent accessibles aux séropositifs, même si l'assurance qui y est attachée doit être majorée au titre du surrisque ;
 – la maladie VIH est une maladie à déclaration obligatoire (et rendue anonyme), auprès de la DDASS, lors du bilan initial hospitalier.

À la fin de cette consultation, le patient sera aiguillé vers un service spécialisé pour effectuer, dans un délai qui dépend du nombre de lymphocytes CD4 (figure), un bilan initial complet et éventuellement pré-thérapeutique (encadré 2) : en effet, certaines analyses ne sont pas prises en charge par la Sécurité sociale ou sont très spécifiques, et la mise en route d'une thérapeutique antirétrovirale requiert une expertise spécialisée. De plus, cela permettra un accès simplifié à un psychologue ou à une assistante sociale.

Faire l'annonce d'un diagnostic de séropositivité VIH est actuellement une situation exceptionnelle pour un médecin non impliqué dans cette pathologie. Mais les modifications récentes des recommandations concernant le dépistage risquent de changer la donne. Chaque médecin de ville doit s'en rendre compte, car, dans ce nouveau contexte, son rôle devient essentiel en raison des multiples informations qu'il devra délivrer et de l'importance d'une prise en charge globale dans la vie future du patient. ⁴¹⁵⁷⁷³ ■

L'auteur déclare ne pas avoir de participation dans le capital d'une entreprise et avoir participé à des interventions ponctuelles : essais cliniques, activité de conseil pour les entreprises ABBOTT et BMS.

1. Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2010. Recommandations du groupe d'experts. Paris : La Documentation française, 2010.

Règles de base du suivi partagé du patient séropositif pour le VIH traité par antirétroviraux

Pr Jean-Pierre Aubert, PA-MG, (université Denis Diderot), coordinateur du département Maladies infectieuses du Réseau de santé Paris-Nord (docteur.aubert@gmail.com) ; **Dr Dan Baruch**, médecin généraliste ; les auteurs sont membres du Réseau de santé Paris-Nord

Le suivi thérapeutique d'un patient traité par antirétroviraux repose aujourd'hui sur une collaboration entre le médecin spécialiste, qu'il soit infectiologue, interniste ou hémato-immunologiste hospitalier, et le médecin traitant, en général médecin généraliste⁽¹⁾. Le spécialiste a la responsabilité de la primo-prescription, le généraliste s'associe à lui pour favoriser l'observance, dépister les effets indésirables, apprécier la tolérance du traitement. Certains généralistes peuvent choisir de s'impliquer plus dans le suivi, et d'assurer eux-mêmes certaines missions comme le renouvellement des antirétroviraux (une consultation hospitalière restant dans tous les cas nécessaire une fois par an au moins).

Comment le généraliste peut-il s'impliquer dans ces missions, alors que la thérapeutique paraît complexe et évolue sans cesse ? Cet article mentionne les notions essentielles concernant les patients stabilisés par le traitement, suivis trimestriellement, avec alternance d'une consultation en milieu spécialisé et de une à trois en médecine générale.

Quels sont les outils documentaires nécessaires ?

Plus de 25 spécialités antirétrovirales sont commercialisées. Chaque généraliste a en général moins de cinq patients traités et ne s'intéressera qu'aux traitements pris par ses propres patients. Pour connaître ces médicaments, le mémento thérapeutique de l'infection à VIH,

le Dariosecq⁽²⁾ et la page thérapeutique du site d'Actions Traitement⁽³⁾ sont indispensables.

Les règles de base

Face à un patient traité par le VIH, quelques règles de base s'appliquent, quel que soit son traitement.

Être bien entouré

Le suivi d'un patient séropositif pour le VIH et traité nécessite une collaboration multi-professionnelle. Deux acteurs sont incontournables et le généraliste doit s'assurer qu'il dispose de leurs coordonnées : le spécialiste hospitalier et le pharmacien (de ville ou hospitalier, selon le choix du patient ; le pharmacien de ville a l'avantage de la disponibilité et de l'accessibilité, mais certains patients craignent que la délivrance d'antirétroviraux en ville soit moins confidentielle). D'autres acteurs sanitaires peuvent être nécessaires. Les réseaux, quand ils existent, sont les auxiliaires les plus utiles pour identifier les partenaires compétents ; en leur absence, la coordination régionale de lutte contre l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine (CO-REVIH), présente dans chaque région, a pour mission d'aider le médecin généraliste à créer son noyau d'intervenants.

Quelques vérifications sociales s'imposent

La délivrance des antirétroviraux est possible en officine de ville comme à l'hôpital. Mais il faut veiller à ce que des problèmes sociaux ne viennent pas créer des ruptures de délivrance : le généraliste doit vérifier pour tout patient traité que les conditions de protection maladie sont effectives, pour maintenant et pour demain. Si le patient n'est pas assuré social, il faut vérifier qu'il bénéficie de l'aide médicale d'état (AME), contrôler la date de son terme et tenir compte des délais de son renouvellement (de plus en plus problématique) ; s'il est assuré social, il faut vérifier que le contrat de médecin traitant a été signé et effectuer au plus vite la demande d'ALD, même si le patient bénéficie de la CMU (l'infection par le VIH donne droit à l'ALD, ce qui soulage les finances de la CMU... déjà bien assez en difficulté !). Par ailleurs, l'infection par le VIH peut dans certains cas ouvrir des droits à l'allocation adulte handicapé (AAH), il faut donc demander et remplir un dossier MDPH. La plupart des hôpitaux et des associations de patients (tableau 1) ont des services sociaux connaissant bien ces questions : il faut les contacter.

Repérer les difficultés psychologiques ou psychiatriques

Commencer un traitement antirétroviral, c'est une nouvelle rupture dans la vie du patient, après celle de la découverte de la séropositivité. Le passage dans cette phase mérite parfois un travail d'accompagnement. C'est, en partie, le rôle du généraliste..., mais en partie seulement, car il doit savoir utiliser les dispositifs d'aide psychologique des associations de patients et des réseaux, souvent gratuits pour les personnes séropositives pour le VIH.

Un traitement psychotrope est parfois nécessaire, mais il faut faire attention aux risques d'interactions médicamenteuses, assez incohérents d'une molécule à l'autre au sein d'une même famille de psychotropes : toujours vérifier les tableaux du Dariosecq. Certains traitements, notamment l'efavirenz, ont des effets psychiatriques, il faut tenir compte de l'état basal du patient, suivre son évolution, demander facilement un avis

spécialisé en milieu psychiatrique, introduire un ou des psychotropes, parfois envisager avec l'infectiologue une modification thérapeutique.

Quel que soit le traitement, l'observance doit en être parfaite

Les erreurs d'observance sont un facteur de développement de résistance du VIH aux antirétroviraux, les pires étant celles où le patient ne prend que certains de ses médicaments et pas tous. Il faut d'abord s'assurer que le patient a bien compris cette exigence, ensuite analyser avec lui son quotidien pour comprendre où sont les freins à l'observance. Le généraliste, qui connaît la vie du patient, est le partenaire le mieux placé pour cette analyse.

L'un des principaux problèmes est la confidentialité : le plus souvent, le patient doit cacher ses médicaments, parfois à sa famille, souvent à ses amis, toujours à ses collègues et employeurs. Aider le patient à être observant, c'est prendre à cœur ses difficultés, trouver avec lui, et avec son pharmacien, des solutions pratiques pour assurer une délivrance discrète, pour identifier des personnes-relais de confiance, pour emporter en tous lieux les comprimés en quantité suffisante, dans des emballages adaptés... Deuxième problème, la bio-disponibilité. Elle suppose que les conditions de prise soient connues, et vérifiées avec le patient, notamment les délais par rapport aux repas, l'absence de prise de charbons, argiles, etc. Il faut vérifier l'absence d'interaction avec d'autres médicaments⁽²⁾. Il faut enfin analyser la tolérance du traitement et trouver des solutions pratiques à des problèmes quotidiens : les nausées peuvent nécessiter une prise en fin de repas (à condition que celle-ci soit possible sur le plan pharmacologique), les troubles anxieux peuvent nécessiter une prise plutôt matinale, ou au contraire vespérale, etc. Le patient doit sentir, à travers l'analyse détaillée et insistante que mène son généraliste, l'importance dévolue à la prise du traitement.

Le généraliste doit aussi savoir que des consultations d'observance sont ouvertes dans la plupart des hôpitaux, et dans certaines associations de patients : il doit les connaître et les faire connaître. Le patient y est accueilli par un spécialiste d'éducation thérapeutique, qui évalue ses connaissances et ses croyances, analyse en détail les conditions de prise du traitement, les problèmes concrets, et propose des

TABLEAU 1 Associations utiles

Nom	Téléphone	Site internet
ACTIONS-TRAITEMENTS	01 43 67 66 00	www.actions-traitements.org
ACTUP-PARIS	01 49 29 44 75	http://www.actupparis.org/
AIDES	01 53 27 63 00	www.aides.org
ARCAT	01 44 93 29 29	www.arcat-sante.org
CRIPS	(7 numéros régionaux)	http://www.lecrips.net/reseau.htm
DESSINE-MOI UN MOUTON	01 40 28 01 01	http://www.dessinemoiunmouton.org/
SIDACTION	01 53 26 45 55	http://www.sidaction.org/
SIDA INFO SERVICE	0800 840 800	http://www.sida-info-service.org/
SOL EN SI	01 48 31 13 50	http://www.solensi.org/
TRT-5		http://www.trt-5.org/

solutions adaptées. Les associations de patients (tableau 1) proposent d'autres services (ateliers d'information, groupes d'autosupport...).

Deux marqueurs biologiques, incontournables, peuvent être surveillés par le généraliste

La charge virale VIH et le nombre de lymphocytes CD4 sont dosés trimestriellement chez un patient traité bien équilibré. En France, tous les laboratoires de ville peuvent effectuer les prélèvements, et la plupart font appel à des laboratoires spécialisés pour les dosages.

La charge virale doit être constamment indétectable ; toute valeur positive de charge virale impose la recherche d'une cause ponctuelle (épisode infectieux intercurrent, erreur d'observance, interaction médicamenteuse) et un contrôle dans un délai de trois semaines. La constatation de deux valeurs positives successives impose un avis spécialisé, qui permettra de repérer une résistance (génotypage) ou une anomalie pharmacologique (dosages sériques d'antirétroviraux).

Les lymphocytes CD4, dans les cas favorables (les plus fréquents), montent lentement et régulièrement d'un dosage à l'autre, pour atteindre des valeurs normales (supérieures à 500 par mm³). Il peut arriver qu'ils fluctuent pendant des années à des valeurs plus basses (de l'ordre de 300 par mm³), mais leur courbe globale ne doit pas être descendante, situation qui nécessiterait un avis du spécialiste.

La charge virale VIH et le nombre de lymphocytes CD4 sont mesurés trimestriellement chez un patient traité bien équilibré

Quel que soit le traitement, le suivi du patient impose des règles d'hygiène de vie

L'infection par le VIH et ses traitements sont, en soi, des facteurs de risque cardiovasculaire. L'aide au sevrage tabagique doit être proposée et reproposée, l'exercice physique doit être régulier, l'HTA doit être dépistée et traitée, dans le respect des recommandations usuelles. L'alimentation doit être variée, privilégiant le régime méditerranéen. Et bien sûr la réduction des risques sexuels (préservatifs masculins et féminins notamment) reste toujours d'actualité, que le patient soit traité ou non.

Certains éléments cliniques doivent être systématiques : le suivi du poids et de la pression artérielle, la recherche de signes de lipotrophie (atrophie de boules de Bichat, augmentation du périmètre abdominal, ou du volume des seins chez la femme), la recherche de troubles digestifs (nausées, ballonnements, diarrhée), surtout fréquents avec les inhibiteurs de la protéase (et pouvant nécessiter l'avis du spécialiste sur l'opportunité d'un traitement sans inhibiteurs de la protéase), et la recherche de signes de neuropathie périphérique.

Certains éléments biologiques doivent être surveillés quel que soit le traitement du patient : les troubles glucido-lipidiques sont usuels avec tous les traitements antirétroviraux, la glycémie et l'exploration d'anomalie lipidique, avec dosage des sous-fractions du cholestérol, doivent être réalisées au moins deux fois par an, ou plus fréquemment en cas d'anomalie. Les anomalies lipidiques et le diabète seront traités comme chez un sujet non séropositif (mais le décompte des facteurs de risque pour la détermination des cibles de LDL doit ajouter un point pour l'infection par le VIH). L'évaluation de la fonction rénale est utile à chaque contrôle trimestriel, de même que les transaminases (toxicité rénale ou hépatique des traitements, possibilité d'une hépatite virale surajoutée).

Les médicaments : place du généraliste

La place du généraliste est celle du soin primaire, au plus près du patient

Il ne doit pas tout connaître du traitement de l'infection par le VIH, mais doit disposer d'informations pertinentes et adaptées à son contexte d'exercice, de messages clairs sur les produits les plus prescrits et sur ceux pris par ses quelques patients. Les recommandations françaises privilégient quelques associations.

Il existe aujourd'hui six classes de médicaments antirétroviraux (tableau 2)

Dans une première approche, trois classes de médicaments antirétroviraux doivent être connues du généraliste, puisque plus de 80 % des patients stabilisés les reçoivent :

- les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), dont le plus ancien est la zidovudine (Retrovir), et dont le plus utilisé est le ténofovir (Viread). Appartiennent notamment aussi à cette famille, la lamivudine (Epivir), l'emtricitabine (Emtriva) et l'abacavir (Ziagen) ;
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), dont

le plus utilisé est l'efavirenz (Sustiva) ;

- les inhibiteurs de la protéase, sans véritable produit dominant sur le marché.

Un traitement antirétroviral contient en général trois médicaments actifs

Deux d'entre eux sont le plus souvent des INTI, le troisième un INNTI ou un inhibiteur de la protéase. Le ritonavir apparaît souvent comme quatrième médicament sur une prescription contenant un inhibiteur de la protéase, mais aux doses où on l'utilise, il ne sert qu'à booster le taux sanguin de l'autre inhibiteur de la protéase prescrite, et n'a pas d'action antivirale propre.

TABLEAU 2 Antirétroviraux

Nom de la molécule	Nom commercial	Classe thérapeutique
Zidovudine	RETROVIR	INTI
Ténofovir	VIREAD	INTI
Lamivudine	EPIVIR	INTI
Emtricitabine	EMTRIVA	INTI
Abacavir	ZIAGEN	INTI
Efavirenz	SUSTIVA	INNTI
Ténofovir+Emtricitabine	TRUVADA	2 INTI
Abacavir+Lamivudine	KIVEXA	2 INTI
Ténofovir+Emtricitabine+Efavirenz	ATRIPLA	2 INTI+1 INNTI
Atazanavir	REYATAZ	IP
Indinavir	CRIXIVAN	IP
Ritonavir	NORVIR	IP (booster)

Actuellement, les recommandations de mise en route sont les suivantes :

– pour les deux premiers INTI, on choisit préférentiellement : l'association ténofovir + emtricitabine, contenue dans le Truvada ; ou l'association abacavir + lamivudine, contenue dans le Kivexa ;
– pour le troisième, on choisit préférentiellement soit un INNTI, l'efavirenz (Sustiva), soit un inhibiteur de la protéase, sans recommandation spécifique pour l'un d'entre eux en particulier.

À noter qu'une de ces trithérapies recommandées (ténofovir, emtricitabine, efavirenz) est commercialisée en un même produit (Atripla) administré à la dose d'un comprimé par jour.

Le ténofovir (Viread), un analogue nucléosique, présent dans deux associations, le Truvada et l'Atripla, bien toléré, a une toxicité essentiellement rénale qui impose de surveiller la créatinine, l'ionogramme et le bilan phosphocalcique.

L'emtricitabine (Emtriva), un analogue nucléosidique présent en association dans le Truvada et l'Atripla, a une tolérance excellente, et ne nécessite aucun examen biologique.

L'abacavir pose le problème délicat du risque de syndrome d'hypersensibilité, associant fièvre, éruption, asthénie, élévation des transaminases, dont la survenue impose un contact rapide (par téléphone) avec le spécialiste pour envisager son interruption : cette décision est urgente mais ne doit pas être prise à la légère, en raison d'un risque mortel à la réintroduction du traitement ; en fait, ce risque est devenu presque théorique depuis la recherche systématique avant l'introduction de l'abacavir de l'allèle HLA B5701 (en son absence, le risque d'hypersensibilité est proche de zéro).

La lamivudine (Epivir), présente en association dans le Kivexa, est proche de l'emtricitabine, et, comme lui, très bien tolérée.

L'efavirenz (Sustiva), présent en association dans le Truvada et l'Atripla, présente des risques surtout neuropsychiques : agitation, syndrome dépressif, cauchemars, troubles du sommeil, parfois hallucinations. Il est important de repérer l'existence de troubles psychiatriques avant son instauration, et le généraliste doit en informer le spécialiste s'il en a connaissance. Le patient doit être prévenu de ces manifestations, et de leur durée transitoire (quelques semaines) ; le patient et son généraliste doivent ensemble chercher à passer ce cap, notamment grâce au recours transitoire à des psychotropes (benzodiazépines, dans le respect des interactions), en prise vespérale.

Les inhibiteurs de la protéase partagent tous deux risques : les troubles digestifs (notamment, la diarrhée) et les troubles métaboliques (dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie). Certains d'entre eux ont des effets secondaires très spécifiques : la prise d'atazanavir (Reyataz) s'accompagne presque toujours d'une élévation de la bilirubine libre (parfois traduite par un subictère), qui ne constitue pas un risque et doit être respectée. L'indinavir (Crixivan), qui n'est plus très utilisé (c'est un des inhibiteurs de la protéase les plus lipotrophiants), est responsable de deux effets secondaires spécifiques : le risque de coliques néphrétiques et d'ongles incarnés.

Collaboration médecin traitant et spécialiste du sida : une nécessité

La collaboration entre le médecin traitant et le spécialiste est aujourd'hui une nécessité pour les patients traités. Les dernières recommandations françaises⁽⁴⁾ conseillent de mettre en route le traitement

TABLEAU 3 Synthèse des recommandations quant au moment de l'instauration du premier traitement antirétroviral⁽⁴⁾

Situation	Recommandation*
Patients symptomatiques (catégories B ou C)	Commencer un traitement antirétroviral sans délai (Ala)
Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 < 350/mm ³ (ou < 15 %)	Commencer un traitement antirétroviral (BIIa), sauf si le patient exprime qu'il n'est pas prêt (BII)
Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500/mm ³	Données insuffisantes pour recommander l'instauration systématique d'un traitement antirétroviral (C)
Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 ≥ 500/mm ³	Il est toutefois possible de l'envisager dans les circonstances suivantes (BII) : – charge virale plasmatique > 100 000 copies/mL – baisse rapide et confirmée des lymphocytes CD4 – coïnfection par le VHC ou par le VHB – âge > 50 ans – facteurs de risque cardiovasculaire – souhait de réduction du risque de transmission sexuelle

* Rappel : niveaux de force et de preuve des recommandations : niveau de force : A = élevé ; B = intermédiaire ; C = données insuffisantes pour émettre une recommandation ; niveau de preuve : I = au moins un essai randomisé ; II = essai non randomisé, cohorte ou étude cas témoins ; III = avis d'experts.

lorsque le patient a 500 CD4 par mm³ ou moins (tableau 3), ce qui entraînera une augmentation du nombre de personnes traitées et un encombrement encore plus grand des consultations spécialisées. Les généralistes doivent donc impérativement trouver leur juste place dans la prise en charge partagée de ces patients, y compris dans la prise en charge du suivi thérapeutique. C'est un jeu à somme gagnante pour l'infectiologue, qui libère du temps et améliore la qualité de ses services, pour le patient, qui dispose en son généraliste d'un interlocuteur disponible et compétent, et pour le généraliste, qui assume les rôles que la société attend de lui dans un cadre de collaboration interdisciplinaire. 41574 ■

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

1. SPILF-SFLS. Consensus formalisé : prise en charge de l'infection par le VIH en médecine générale et en médecine de ville. SPILF, mars 2009. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/VIH_ville-court-2009.pdf

2. Darieoq JM, Taburet AM, Girard PM. Infection VIH : mémento thérapeutique. Doin éd., 2009.

3. <http://www.actions-traitements.org/spip.php?rubrique1001>

4. Rapport 2010 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH sous la direction du Pr Patrick Yéni. La Documentation française éd., 2010.