

MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Infection par le VIH/Sida et tropiques

Actualités 2018

Professeur Pierre Aubry, Dr Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 04/01/2019

www.medecinetropicale.com

1. Généralités

Le sida a plus de 35 ans. Les premiers cas ont été décrits aux Etats-Unis d'Amérique en 1981 ; l'agent responsable, le LAV (virus associé à la lymphadénopathie) responsable du Syndrome d'immunodéficience acquise (Sida), appelé virus de l'immunodéficience humaine (VIH), a été découvert en France en 1983 ; le premier médicament antirétroviral, la zidovudine, a été utilisée en 1986 et les combinaisons thérapeutiques efficaces en 1996. L'évolution de l'épidémie de VIH/Sida dans le monde a résolument pris un nouveau visage au cours de ces dernières années.

En 2017, 174 Etats membres de l'ONUSIDA sur 193 (90 %) ont transmis leurs rapports : 36,9 millions de personnes vivaient avec le VIH (PVVIH) dans le monde, 21,7 millions avaient accès à un traitement, 1,8 million de personnes ont contracté le VIH, 940 000 sont décédées d'une maladie liée au Sida. Le nombre de PVVIH continue d'augmenter grâce à l'amélioration du dépistage, à l'allongement de l'espérance de vie et au meilleur accès aux traitements antirétroviraux.

Le tableau I résume les cinq indicateurs clés concernant l'épidémie d'infection à VIH/Sida de 2000 à 2017.

Indicateurs/Années	2000	2005	2010	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre PVVIH*	27,7	33,2	33,2	34,3	34,9	35,5	36,1	36,7	36,9
Nombre de personnes nouvellement infectées*	3,0	2,5	2,2	2,1	2,0	2,1	1,9	1,8	1,8
Nombre de personnes décédées*	1,5	1,8	1,8	1,3	1,2	1,1	1,1	1,0	940 000
Nombre personnes ayant accès au traitement antirétroviral*	685 000	2,05	7,7	11,2	13,1	15,1	17,1	19,5	21,7
Ressources disponibles pour le VIH (pays à revenu faible ou intermédiaire)**	4,8	9,4	15,9	18,8	19,5	19,2	19,0	19,1	21,3

* en millions

** en milliards US\$

Les données du tableau I montrent que des progrès remarquables ont été réalisés depuis 2010. Les objectifs 90-90-90 définis lors de la Conférence de Melbourne en 2014, sont devenus un pilier central de la politique mondiale contre le sida. Il s'agit d'atteindre, en 2020, 90 % de personnes

porteuses du VIH informées de leur séropositivité, 90 % de personnes diagnostiquées ayant accès à une TARV et 90 % de patients traités avec une charge virale indétectable.

Cependant, à la 22^{ème} conférence internationale sur le sida à Amsterdam en 2018, la communauté internationale a reconnu qu'il était peu probable que les objectifs « 90-90-90 » soient atteints à l'horizon 2020, ou même 2030.

Le nouveau rapport ONUSIDA du 22 novembre 2018 intitulé « *Savoir, c'est pouvoir* » montre que 75 % des PVVIH connaissent leur sérologie VIH en 2017 contre seulement 66 % en 2015. En 3 ans, le nombre de PVVIH qui ignore leur sérologie a diminué du tiers au quart. En 2017, 21,7 millions de PVVIH avaient accès à une thérapie antirétrovirale (TARV) contre 17,2 millions en 2015. Mais 9,4 millions de PVVIH ne savaient toujours pas qu'elles avaient contracté le virus : ce sont ces personnes qui doivent bénéficier de toute urgence d'un dépistage et d'un traitement de l'infection à VIH/Sida. Le thème de l'ONUSIDA en 2018 pour la Journée mondiale du SIDA « *Vis ta vie positivement : connais ta sérologie VIH* » a rappelé que le dépistage du VIH reste le seul moyen de connaître sa sérologie et d'adopter un plan pour vivre sa vie en bonne santé. Les principaux obstacles au dépistage du VIH restent la stigmatisation et la discrimination.

Le rapport 2018 montre aussi que le nombre de PVVIH dont la charge virale est supprimée atteint 47 % en 2017, contre 38 % en 2015, mais que 19,4 millions de PVVIH ne bénéficient toujours pas de la recherche de la charge virale. Or, la recherche de la charge virale est la norme absolue en matière de surveillance du traitement.

2. Le point sur l'épidémie de Sida en 2017

Le tableau II résume les statistiques régionales sur le VIH en 2017.

Région	PVVIH	Nouvelles infections	Décès liés au VIH	Personnes sous TARV	PVVIH connaissant leur statut en %	PVVIH ayant accès à un TARV en %	PVVIH ayant une suppression de la charge virale en %
Afrique Est et australe	19,6*	800 000	380 000	12,9*	81 %	66 %	52 %
Afrique Ouest et centre	6,1*	370 000	280 000	2,4*	48 %	40 %	29 %
Asie et Pacifique	5,2*	280 000	170 000	2,7*	74 %	53 %	45 %
Amérique latine	1,8*	100 000	37 000	1,1*	77 %	61 %	52 %
Caraïbes	310 000	15 000	10 000	181 000	73 %	57 %	40 %
Moyen-Orient + Afrique Nord	220 000	18 000	9 800	63 000	50 %	29 %	22 %
Europe de l'Est et Asie centrale	1,4*	130 000	34 000	52 000	73%	36%	26%
Europe occidentale et centrale + Amérique Nord	2,2*	70 000	13 000	1,7*	85 %	78 %	65 %
Total	36,9*	1,8*	940 000	21,7*	75 %	59 %	47 %

--	--	--	--	--	--	--	--

*en millions

Des dernières données disponibles, provenant des différents pays, montrent que les progrès les plus importants pour atteindre les objectifs de dépistage, de traitement et de suppression de la charge virale ont eu lieu en 2017 en Afrique orientale et australe. Par contre, l'épidémie reste préoccupante en Afrique de l'Ouest et du centre où les niveaux de dépistage, de traitement et de suppression de la charge virale sont considérablement en retard. Il en est de même au Moyen-Orient et en Afrique du Nord.

En Amérique latine où, après une baisse impressionnante entre 1990 et 2000, le nombre de PVVIH nouvellement infectées a peu varié entre 2010 et 2017, les progrès continuent en ce qui concerne la couverture thérapeutique (61 % des PVVIH sont sous ARV) et la suppression de la charge virale (52%).

Les régions Asie et Pacifique, ainsi que les Caraïbes, sont plus en retard dans les programmes de dépistage, de traitement et surtout de suppression de la charge virale pour pouvoir atteindre les objectifs 90-90-90 en 2020. La suppression de la charge virale n'est que de 45 % en Asie et au Pacifique et que de 40 % aux Caraïbes.

La connaissance de la sérologie VIH est relativement élevée en Europe de l'Est et en Asie centrale (73 %), mais la couverture du traitement est très faible (36 %) et la suppression de la charge virale extrêmement faible (26 %).

Les progrès varient beaucoup dans chaque région selon les pays. Ainsi, en Afrique de l'Est et du Sud, 84 % des PVVIH sont sous ARV au Zimbabwe, alors que seulement 26 % le sont en Angola. Ce sont les pays où la connaissance de la sérologie est la plus élevée qui ont le pourcentage le plus élevé de PVVIH sous traitement (Botswana, Eswatini, Lesotho, Malawi, Namibie, Zimbabwe). En Afrique de l'Ouest et centrale, 77 % des PVVIH sont sous ARV au Burundi, alors que seulement 32 % le sont en République Centrafricaine. En Asie, le Cambodge a presque atteint les objectifs 90-90-90 : 88 % de connaissance du statut sérologique, 87 % des PVVIH sous traitement, 83 % de PVVIH bénéficiant d'une suppression de la charge virale, mais les progrès sont plus lents au Laos, au Viet Nam, au Sri Lanka et très faibles au Pakistan (15 % de connaissance du statut sérologique, 8 % des PVVIH sous traitement, 8 % de PVVIH bénéficiant d'une suppression de la charge virale). En Amérique latine, c'est le dernier objectif, la suppression de la charge virale qui est encore loin d'être atteint, même au Brésil où il n'est que de 59 %, et qui est faible (46 % au Mexique, 45 % au Honduras), voire très faible, ailleurs (23 % en Bolivie, 21 % au Pérou, à Panama, au Paraguay).

L'objectif 6 du millénaire pour le développement (OMD, 2000) dont le but était d'enrayer la propagation du VIH/Sida, d'inverser la tendance et de permettre un accès universel au traitement a été atteint en 2015. L'objectif 3 de développement durable (ODD, 2015) vise la fin de l'épidémie du VIH/Sida en 2030.

La riposte sanitaire mondiale au VIH est l'une des actions de santé publique les plus remarquables de ces dernières années. Mais, la riposte est inégale selon les régions et selon les pays, le nombre des nouvelles infections et des décès dépendant du pourcentage des PVVIH sous TARV.

Le dépistage du VIH dans les DOM en 2016 (BEH n°40-41 – 27 novembre 2016. Journée mondiale de lutte contre le sida 2018 « Connais ton statut ») est pour la Guadeloupe de 30 nouveaux cas (taux de positivité : 0,40), pour La Réunion de 9 (0,16), pour la Martinique de 18 (0,57), pour la Guyane de 91 (1,48) (en comparaison : Ile de France, taux de positivité : 0,65). Il n'y a pas de données pour Mayotte.

Dans l'océan Indien, le Rapport « Savoir, c'est pouvoir » de novembre 2018, donne une connaissance du statut sérologique de 8 % parmi les PVVIH pour Madagascar et de 28 % pour les Comores et un pourcentage de PVVIH sous traitement de 7 % pour Madagascar et de 27 % pour les Comores. Il n'y a pas de données pour Maurice et pour les Seychelles.

3. Modes de transmission

Le VIH peut se transmettre par le contact étroit et non protégé avec les liquides de l'organisme d'un sujet infecté : sang, lait maternel, sperme et sécrétions vaginales. Plusieurs modes de transmission sont décrits.

3.1. La transmission hétérosexuelle

Elle prédomine dans les régions tropicales, en particulier en Afrique subsaharienne. Le pourcentage des adultes femmes de plus de 15 ans vivant avec le VIH reste stable depuis plusieurs années dans le monde de l'ordre de 50 %, mais il est de 58 % en Afrique subsaharienne. L'ONUSIDA a attiré l'attention en 2016 sur les jeunes femmes confrontées, en particulier en Afrique subsaharienne, à une triple menace : un risque élevé d'infection, un faible taux de dépistage et une faible observance du traitement. Les violences sexuelles contribuent à l'infection des jeunes femmes. L'instruction et l'émancipation des femmes constituent une arme particulièrement encourageante contre la propagation de l'épidémie.

3.2. La transmission de la mère à l'enfant

L'infection chez les femmes jeunes explique la fréquence de la Transmission de la Mère à l'Enfant (TME) dans les PED. Elle représente 90 % des infections à VIH chez l'enfant. Près de 90 % d'entre eux vivent en Afrique subsaharienne. En 2009, l'ONUSIDA avait lancé un appel en faveur de l'élimination quasi-totale de la transmission de la mère à l'enfant à l'horizon 2015. Pour cela, il y avait trois urgences : prendre conscience de la réalité africaine du sida pédiatrique, prendre en charge les enfants infectés par le VIH, mettre en place des traitements médicaux adaptés chez les enfants et les mères. Les progrès sont réels : ils ont permis de prévenir en 2015 l'infection par le VIH chez 1,4 million d'enfants dans le monde, dont 1,2 million en Afrique. Ils doivent être poursuivis. Le dépistage du VIH durant la grossesse est fondamental : il permet grâce aux traitements adaptés de diminuer fortement le risque de contamination à l'enfant.

En 2017, sur les 36,9 millions de PVVIH, 1,8 million sont des enfants de moins de 15 ans ; trois nouvelles infections sur quatre touchent des filles de 14 à 19 ans en Afrique subsaharienne ; 80 % des femmes enceintes vivant avec le VIH ont eu accès à des ARV pour prévenir la transmission à leurs enfants.

3.3. La transmission du VIH chez les consommateurs de drogues injectables.

L'usage des drogues par voie intraveineuse est un vecteur bien connu de l'épidémie due au VIH sur tous les continents, notamment en Asie. La transmission du VIH liée au partage du matériel d'injection n'a été bien documentée que dans quelques pays africains comme l'Afrique du sud, le Kenya, le Nigeria, la Tanzanie (Zanzibar), Maurice, les Seychelles. L'usage de drogues injectables est une réalité en Afrique de l'ouest. L'axe routier Abidjan-Lagos est une route de la drogue et un axe où se concentrent des populations vulnérables vis-à-vis du VIH : camionneurs, prostituées, migrants.

3.4. La transmission chez les travailleuses du sexe, chez les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes.

La transmission par les travailleuses du sexe et la contamination des camionneurs, sont connues depuis le début de l'épidémie en Afrique subsaharienne. Les travailleuses du sexe sont 13,5 fois plus susceptibles de vivre avec le VIH que les autres femmes.

L'épidémie de l'infection à VIH est un fléau chez les homosexuels : le risque pour un homosexuel masculin d'être contaminé par le VIH est 19 fois plus élevé que celui de la population générale. C'est un fait récent en Afrique, alors que ce mode de transmission est connu depuis longtemps en Asie et en Europe. Le sida gagne actuellement du terrain au sein des communautés homosexuelles des pays d'Afrique du nord et du Moyen-Orient. La majorité des hommes qui ont des rapports avec les hommes seraient dans ces pays des bisexuels. Les homosexuels séropositifs sont des utilisateurs peu fréquents du préservatif.

Ce sont ces différents modes de transmissions qui expliquent les différents risques de contracter l'infection à VIH : la pénétration anale ou vaginale non protégée ; la présence d'une autre infection sexuellement transmissible ; le partage d'aiguilles, de seringues, de matériel d'injection et de solutions contaminées lors de l'injection de drogues ; les injections, les transfusions sanguines à risque, les greffes de tissus, les gestes médicaux impliquant de couper ou de percer la peau dans des conditions non stériles ; les piqûres accidentelles notamment chez les agents de santé.

4. Les virus de l'immunodéficience humaine.

Les VIH sont des virus de la famille des rétrovirus. Une de leurs caractéristiques essentielles est leur extrême diversité génétique.

On distingue deux types viraux majeurs, les VIH-1 et VIH-2, résultats de deux transmissions zoonotiques différentes. Le virus simien du chimpanzé et le VIH-1 présentent 80 à 90 % d'homologie. Les virus simiens du macaque et du *Sooty mangabey* sont proches du VIH-2 avec lesquels ils partagent 80 % d'homologie des séquences nucléotidiques.

Le VIH-1 est très largement répandu à travers le monde. Il est cause de la pandémie de sida et pose un problème majeur de santé publique dans tous les continents.

Le VIH-2 a une diffusion beaucoup plus limitée. Il est essentiellement présent en Afrique de l'ouest, en particulier en Guinée-Bissau, Gambie, Sénégal, Côte d'Ivoire, Burkina-Faso. Il a atteint le Mozambique et l'Angola, ex-colonies portugaises, à partir de la Guinée-Bissau et hors d'Afrique, l'Inde et le Brésil. Il est moins pathogène et moins transmissible que le VIH-1. L'infection à VIH-2 ne s'est pas développée sous une forme épidémique.

L'analyse phylogénétique a permis de décrire trois groupes pour le VIH-1 : M pour *Major*, N pour Nouveau ou Non O Non M, et O pour *Outlier*. Les souches du groupe M représentent presque toutes les souches circulantes. Les virus du groupe O ne représentent qu'une minorité de souches circulantes et sont trouvés en Afrique centrale et plus spécialement au Cameroun où ils représentent 2 % des VIH-1. Le groupe N a été identifié chez une quinzaine de patients camerounais.

Le groupe M est sous divisé en 9 sous-types (de A à K), certains dits «purs», d'autres recombinants, mosaïques de différents sous-types. Certains virus mosaïques jouent un rôle majeur dans l'épidémie mondiale de sida, d'où leur appellation de «*Circulating Recombinants Forms*» ou CRFs.

Les différents sous-types prédominants du VIH-1 se répartissent ainsi suivant les régions : Afrique de l'ouest (A), Afrique de l'est et du sud (C), Afrique centrale (A, C, D, CRF_01AE, F, CRF_02AG, H, J), Inde (C), Asie du sud-est (B, CRF_01AE), Amérique latine (B, F).

Des situations d'échec des anticorps anti-VIH liées à des mutations de certains isolats ont été rarement, mais régulièrement, rapportées. Les tests moléculaires de détection et de quantification de l'ARN viral plasmatique sont également affectés par la diversité génétique du VIH-1.

5. Les particularités cliniques du sida sous les tropiques

Rappelons que le VIH cible le système immunitaire et affaiblit les systèmes de surveillance et de défense de l'organisme contre les infections et certains types de cancer. Avec l'altération et la destruction des fonctions des cellules immunitaires par le VIH, l'immunodéficience s'installe progressivement chez les sujets infectés. L'état immunitaire du sujet est mesuré par la numérotation des CD4. Le stade le plus avancé de l'infection à VIH est le sida, qui peut apparaître au bout de 2 à 15 ans selon les cas. Ce stade se définit par l'apparition d'infections, de cancers et d'autres manifestations cliniques sévères. La classification des *Centers for Disease Control* (CDC) en 1993 est devenue la référence internationale lorsque la mesure du taux des lymphocytes CD4 est disponible en routine.

La clinique du sida s'est considérablement modifiée depuis 1996 dans les pays industrialisés après la mise à disposition des traitements ARV. Le succès des ARV a permis de transformer l'infection par le VIH qui, au début des années 80, était une condamnation sans appel en une maladie chronique, lourde et contraignante, mais qui n'interdit plus les projets à long terme. Dans les pays du Sud, et en particulier en Afrique, le nombre encore limité de malades mis sous TAR fait que le sida s'exprime encore au moment du diagnostic par des infections opportunistes et certains cancers dans un contexte d'atteinte de l'état général où deux symptômes dominent : la fièvre et l'amaigrissement.

Rappelons qu'on appelle «maladie opportuniste liée au VIH toute maladie plus fréquente chez les personnes infectées par le VIH que chez celles non infectées et/ou dont l'incidence est croissante avec l'immunodépression». On considère comme «malades», les sujets infectés par le VIH dont le taux de CD4 est \leq à 200/mm³.

Les infections opportunistes sont pour la plupart communes à tous les pays tropicaux, certaines étant spécifiques à certaines régions tropicales, comme la pénicilliose en Asie. C'est le manque de moyens diagnostiques (en particulier scanner cérébral et PCR) qui a expliqué la rareté, voire l'absence apparente, de certaines d'entre elles dans les années 1990.

5.1. Les infections opportunistes en Afrique subsaharienne

5.1.1. Les infections cutanéomuqueuses sont souvent révélatrices de l'infection à VIH, en particulier le **zona**, reconnu très tôt comme un indicateur précoce, la **candidose oropharyngée** et l'**herpès**. L'herpès de siège périnéal (due à HSV2, mais aussi à HSV1) est exulcéré et particulièrement douloureux. La co-infection HSV2/VIH est fréquente : 70 à 90 % des sujets infectés par le VIH sont séropositifs pour le HSV2. La réplication du VIH est augmentée par la réactivation de l'infection à HSV2, très banale au cours de l'infection à VIH. Les antiviraux anti-herpès sont susceptibles de réduire la transmission du VIH.

Les condylomes vénériens et le molluscum contagiosum sont profus ou étendus. La leucoplasie chevelue de la langue, rarement observée en Afrique, est liée à la réplication du virus Epstein-Barr. Les dermatophyties sont profuses ou atypiques. Les lésions pigmentaires du prurigo réalisent « le look du sida ».

5.1.2. Les infections pulmonaires sont dominées par la tuberculose, les pneumopathies bactériennes et la pneumocystose.

La **tuberculose** est l'infection la plus fréquemment associée au sida tropical. Les aspects cliniques et radiologiques de la tuberculose pulmonaire sont souvent atypiques : fréquence des signes généraux et à l'opposé rareté des signes pulmonaires (hémoptysies, par exemple), fréquence des opacités réticulo-nodulaires et des opacités micronodulaires à type de miliaires et à l'opposé rareté des cavernes. Mais l'expression clinique de la tuberculose chez le malade sidéen est remarquable par la diffusion des lésions. Les localisations ganglionnaire, pleurale, péricardique, splénique, méningée, uro-génitale sont fréquentes. La tuberculose reste une cause de mortalité précoce. Le diagnostic de tuberculose pulmonaire est rendu difficile par la fréquence des formes à bacilloscopie négative au stade avancé de l'infection à VIH/Sida.

Les **pneumopathies bactériennes**, dues le plus souvent à *Streptococcus pneumoniae*, ont un aspect clinique, radiologique et thérapeutique sans particularité. Cependant, il faut toujours se méfier de la tuberculose dans sa forme aiguë pneumonique ou d'une tuberculose surinfectée.

La **pneumocystose** à *Pneumocystis jirovecii*, est diagnostiquée si les conditions de diagnostic (lavage bronchoalvéolaire, colorations spéciales) sont réalisables. Ainsi, le pourcentage des cas de pneumocystose avait triplé entre 1990 et 2000, du à de meilleures conditions de diagnostic. La pneumocystose est particulièrement fréquente chez l'enfant.

5.1.3. Les infections neuroméningées sont dominées par le **cryptococcose** qui réalise une méningite subaiguë ou une méningo-encéphalite, mais le tableau classique est souvent atypique limité à une fièvre et/ou à des céphalées. Le liquide céphalo-rachidien peut être normal. Le diagnostic repose sur la coloration du LCR à l'encre de Chine, technique simple, sur la recherche de l'antigène cryptococcique et la culture sur milieu de Sabouraud. La méningite cryptococcique est souvent cause de la mort, ainsi que la méningite tuberculeuse et les méningites bactériennes.

La **méningite tuberculeuse** impose un diagnostic précoce. Le diagnostic repose sur l'examen du LCR : plus de 10 éléments/ μ L à prédominance lymphocytaire, hypoglycorachie, hypochlorurachie, hyperprotéinorachie > 1,0 g/L et la recherche de BAAR à l'examen direct. La culture est lente. Le diagnostic précoce repose actuellement sur l'IRM et la PCR.

La **toxoplasmose**, essentiellement cérébrale, est diagnostiquée si un scanner cérébral est réalisable. La RT-PCR n'a une bonne sensibilité que dans la toxoplasmose disséminée, elle est en particulier décevante dans la toxoplasmose cérébrale (de l'ordre de 60 %), qu'elle soit pratiquée dans le sérum ou dans le LCR. Le diagnostic indirect est sérologique : les IgM, permettant de dépister des infections récentes, sont au maximum dans les premières semaines après l'infection et régressent rapidement, classiquement en moins de quatre semaines. Les tests d'avidité des IgG permettent la datation des séroconversions : une forte avidité permet l'exclusion d'une infection récente (datant de moins de quatre mois). Ces dosages sont rarement disponibles en zone tropicale, l'approche diagnostique reposant sur le contexte épidémiologique, les aspects tomodensitométriques et l'épreuve thérapeutique. La biopsie cérébrale, quand elle est nécessaire a un rendement diagnostique élevé et peut-être envisagée précocement dans les cas où le diagnostic ne peut être affirmé avec certitude en raison d'un tableau clinique atypique et d'un scanner (ou d'une IRM) non concluant ou non praticable.

D'autres manifestations neurologiques intéressent le système nerveux central : encéphalites d'étiologie indéterminée et le système nerveux périphérique, à type de polyneuropathie distale sensitive, toutes deux associées au VIH.

Au cours du sida avec une immunodépression cellulaire profonde, on peut observer une Leuco-encéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP), affection démyélinisante, affectant la substance blanche, du système nerveux central due au JC Virus (*Human polyomavirus* JC ou JCV).

5.1.4. Les infections digestives sont fréquentes, entraînant une symptomatologie évocatrice : dysphagie associée aux douleurs rétrosternales due à une **candidose œsophagienne** d'aspect caractéristique en endoscopie ; diarrhée chronique et/ ou aiguë, symptôme le plus fréquent du sida en Afrique. La diarrhée est le plus souvent due à des protozoaires : *Cryptosporidium parvum* qui est cause de diarrhée cholériforme et *Isoospora belli* cause de diarrhée chronique ; à des bactéries : salmonelles non typhiques, shigelloses, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* entéro-aggrégant ; à des helminthes, en particulier à des larves d'anguillules. Ces infections digestives contribuent à la dénutrition.

5.1.5. Les maladies bactériennes invasives sont dues aux pneumocoques, aux salmonelles non typhiques, principalement *Salmonella typhi* *murium* et *S. enteritidis*, aux shigelloses, à des *Escherichia coli*. Elles se manifestent par des pneumonies, des bactériémies isolées, des entérites, des sinusites, des infections invasives uro-génitales.

5.1.6. Certaines infections opportunistes étaient classiquement « rares » en Afrique comme l'aspergillose, les microsporidioses, les mycobactérioses atypiques non tuberculeuses (MNT), soit que les techniques de diagnostic ne soient pas réalisables (PCR), soit que les malades soient décédés avant le stade de dépression immunitaire majeur ($CD4 < 50/mm^3$), en particulier de tuberculose.

Il en est ainsi des infections généralisées à MNT dues à *Mycobacterium avium complex*. L'examen microscopique direct après coloration met en évidence des BAAR. Il faut éliminer d'emblée une tuberculose par PCR spécifique du complexe *M. tuberculosis*, mettre en culture et identifier les espèces de MNT par des méthodes moléculaires.

Cependant, la rétinite à **Cytomégalovirus**, qui est dépistée par un simple examen ophtalmologique avec fond d'œil, a été rarement rapportée au début de l'épidémie.

La **microsporidiose** intestinale à *Enterocytozoon bieneusi* est diagnostiquée par RT-PCR.

5.1.7. Les pathologies tumorales virales

Le VIH accroît le risque de très nombreuses atteintes tumorales, en particulier :

- **la maladie de Kaposi** qui est de type épidémique, liée à une infection à *Human Herpes virus* type 8, caractérisé par des lésions cutanées étendues et disséminées, des lésions muqueuses et viscérales. Le diagnostic est histologique avec une double prolifération cellulaire, cellules fusiformes groupées en faisceaux et formations vasculaires.

- **les lymphomes non hodgkiniens** qui sont liés au *virus Epstein-Barr* (EBV). Le lymphome de Burkitt (LB) est rarement rapporté. Il a une présentation similaire au LB sporadique, localisé fréquemment à l'abdomen mais rarement au niveau des mâchoires et des parois orbitaires.

- **le cancer invasif du col de l'utérus** lié aux *Human papillomavirus* (HPV) dont le risque est multiplié par 5,8 par le VIH. La fréquence des dysplasies cervicales est élevée (32 % chez les femmes VIH+ *versus* 4 % chez les séronégatives en Tanzanie).

- **le cancer de l'anus** connaît une forte augmentation ces 10 dernières années dans la population infectée par le VIH : c'est le 3^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme, le 7^{ème} chez la femme.

Au total, tuberculose, et maladies bactériennes invasives, maladies opportunistes et communautaires, surviennent tôt dans le sida en Afrique subsaharienne. Les maladies plus tardives : pneumocystose, cryptococcose neuroméningée, isosporose, toxoplasmose cérébrale, mycobactérioses atypiques, cryptosporidiose sont fréquemment diagnostiquées, mais leur fréquence respective varie selon les zones géographiques. Ainsi, la cryptococcose est plus fréquente en Afrique de l'est qu'en Afrique de l'ouest.

Il faut insister sur la fréquence des infections opportunistes associées, en particulier co-infection tuberculose + autre infection opportuniste (pneumocystose, par exemple).

5.2- Infections opportunistes en Asie

Candidose orale et œsophagienne, tuberculose, cryptococcose, pneumocystose, cryptosporidiose sont les IO les plus souvent rencontrées en Asie.

Une mycose systémique opportuniste a émergé avec le sida dans le sud est asiatique : la **pénicilliose** due à *Penicillium marneffei*. Elle représente dans le nord de la Thaïlande la troisième IO après la tuberculose extra-pulmonaire et la cryptococcose neuroméningée. L'infection est généralisée, la maladie toujours mortelle en l'absence de traitement. Les principaux symptômes sont la fièvre, l'amaigrissement, des lésions cutanées, une hépatomégalie, des polyadénopathies. Le taux des CD4 est très bas (30/mm³ en moyenne). La recherche du champignon se fait dans le sang et la moelle à l'examen microscopique, après coloration au MGG, par culture sur milieu de Sabouraud, dans les biopsies de tissus (biopsies cutanées) après coloration au PAS et au Gomori-Grocott.

La **cyclosporose** est une parasitose due à un protozoaire, *Cyclospora cayetanensis*, reconnue comme cause de diarrhée dans le sud-est asiatique chez le VIH positif. Elle est actuellement de répartition mondiale, tant chez l'immunocompétent que chez le sujet infecté par le VIH. Sa pathogénicité a été reconnue en 1990. Elle cause une diarrhée aqueuse avec nausées, vomissements, douleurs abdominales, amaigrissement. Il existe un syndrome de malabsorption intestinale. La transmission est féco-orale directe ou indirecte (eau). Les techniques de désinfection chimique de l'eau sont inefficaces sur les spores qui sont sensibles à la chaleur (+ 80 °C) et au froid (- 20 °C).

5.3. Infections opportunistes en Amérique latine

Candidose orale et œsophagienne, tuberculose, pneumocystose, toxoplasmose cérébrale, cryptococcose sont les principales IO rencontrées en Amérique latine. Les IO spécifiques à cette région, incluant les Caraïbes, sont essentiellement des mycoses systémiques comme **l'histoplasmose américaine et la paracoccidioidomycose**. Le diagnostic des mycoses systémiques repose sur l'examen direct d'un prélèvement (coloration de Gomori-Grocott), la culture sur milieu de Sabouraud, l'examen histopathologique, la sérologie, la PCR.

5.4. Les nouvelles pathologies chez les patients VIH positifs sous TARV

La majorité des PVVIH en zones tropicales sont dépistées à un stade avancé. L'initiation tardive du TARV est donc fréquente dans les pays à ressources limitées, d'autant que nombre de personnes ne connaissent pas leur statut sérologique jusqu'à ce qu'ils soient symptomatiques et mis en traitement. Cependant, la mise sous TARV entraîne un allongement de l'espérance de vie. Ce vieillissement des séropositifs pour le VIH a d'abord concerné les pays du Nord, puis les pays du Sud, et représente de nouveaux défis. Il a pour conséquence d'une part l'apparition de complications dues au traitement antirétroviral, d'autre part l'apparition de maladies chroniques et en particulier de pathologies auto-immunes.

Les complications des traitements antirétroviraux sont connues dans les pays du Nord depuis plus de 20 ans. Elles sont rapportées depuis une dizaine d'années dans les pays du Sud. Parmi ces complications, la **lipodystrophie** est présente chez plus d'un tiers des patients en Afrique. Il en est de même de la **déminéralisation osseuse** qui est accélérée et peut aboutir à l'ostéoporose. La prévalence du **diabète** est de 14,5 % dans une étude dakaraise, proche de ce qui est observé dans une cohorte américaine, la prévalence de **l'hypertension artérielle** est de 28 %. Diabète et HTA sont deux facteurs de risque cardiovasculaire majeurs, d'où la nécessité d'une prévention (tabac, surpoids, dyslipidémies).

Quant aux pathologies auto-immunes : syndrome de Sjögren, psoriasis, lupus systémique, anémies hémolytiques auto-immunes, uvéites..., elles sont de connaissance plus récente et encore peu rapportées en zones tropicales.

6. Le dépistage et le diagnostic de l'infection à VIH/Sida

Trente-cinq ans après le début de l'épidémie de VIH/Sida, la question du dépistage demeure essentielle, puisque un quart des séropositifs dans le monde ignorent encore leur statut sérologique.

La situation s'est améliorée ces dernières années par l'arrivée des TDR et récemment par le développement des autotests.

6.1. Le dépistage et le diagnostic biologique de l'infection par le VIH reposent classiquement dans les pays développés sur une stratégie en deux temps : analyse de dépistage, puis analyse de confirmation. L'analyse de dépistage utilise le test ELISA combiné qui permet la détection simultanée des anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2. Un test négatif fait conclure à l'absence d'infection, un test positif conduit à l'analyse de confirmation qui utilise le Western blot (WB) ou l'Immunoblot (Ib). Ces tests nécessitent des infrastructures de laboratoire.

6.2. Les tests de diagnostic rapide (TDR) ne nécessitent pas d'équipement particulier. Les TDR de détection des anticorps dirigés contre les VIH 1 et 2 permettent l'accès à la connaissance du statut sérologique pour les populations qui ne peuvent recourir au dispositif classique de dépistage. Le dépistage se fait sur sérum, plasma ou sang total. Il peut être fait à partir du sang séché sur séro-buvard pour les populations difficiles à atteindre. Un résultat négatif d'un premier TDR exclut une infection par le VIH, sauf en cas d'exposition récente datant de moins de 3 mois (primo-infection), un résultat positif doit être confirmé par un deuxième TDR. Les TDR actuellement commercialisés sont considérés comme équivalents en sensibilité aux tests ELISA de 3^{ème} génération.

6.3. La quantification de la charge virale peut se faire, comme les TDR, sur buvard. C'est une alternative à la congélation dans les pays du Sud. Le diagnostic de la résistance génotypique est également possible sur ce support.

6.4. Les techniques d'identification de l'ARN viral plasmatique par PCR ou RT-PCR permettent un diagnostic précoce. Elles permettent le diagnostic de la primo infection (exposition au VIH datant de moins de 3 semaines) et de la transmission mère-enfant (enfants de moins de 18 mois). La primo-infection est un moment de forte contagiosité : contamination sexuelle et contamination en post-partum chez la femme qui allaite avec risque de TME (charge virale importante dans le lait maternel), d'où l'importance du dépistage.

Le diagnostic moléculaire du VIH permet de confirmer le statut des donneurs de sang chez les donneurs en phase de séroconversion, la PCR se positivant dès le 11^{ème} jour.

6.5. Les auto-tests VIH

La détection des Ac-anti VIH par le sujet lui-même à partir du sang ou du fluide gingival est un outil supplémentaire de lutte contre le retard au diagnostic. L'OMS a publié de nouvelles lignes directrices sur l'auto-dépistage du VIH pour améliorer l'accès au diagnostic. L'auto-dépistage est un moyen d'atteindre davantage de personnes chez lesquelles l'infection n'est pas diagnostiquée.

6.6. Le dépistage et le diagnostic des nourrissons

Le dépistage sérologique n'est pas suffisant chez les nourrissons et un dépistage virologique doit être effectué à l'âge de 6 semaines, voire à la naissance, pour déceler la présence du VIH chez les nourrissons nés de mères séropositives. De nouvelles techniques sont disponibles permettant de pratiquer le dépistage au point de soins et d'obtenir un retour des résultats dans la journée (technologies EID).

Le rapport ONUSIDA du 22 novembre 2018 insiste sur les différentes possibilités de dépistage pour atténuer les nombreux obstacles logistiques, structurels et sociaux au dépistage du VIH. Tous les services de dépistage doivent comporter les cinq éléments préconisés par l'OMS, dits des cinq C : consentement éclairé, confidentialité, conseil, conformité des résultats du dépistage et connexion à la prévention, aux soins et au traitement.

7- Les situations préoccupantes dans les PED

Elles concernent l'infection à VIH/Sida chez l'enfant et en particulier la transmission du VIH de la mère à l'enfant (TME), le « couple » tuberculose/VIH, le VIH et la dénutrition, les co-infections en particulier avec les hépatites B et C, la leishmaniose viscérale, le paludisme, les infections sexuellement transmissibles.

7.1. L'infection à VIH/ chez l'enfant et la transmission du VIH de la mère à l'enfant (TME)

L'épidémie du sida reste très importante chez les enfants dans les PED : c'est « la maladie infantile » du sud. En 2017, 2,6 millions d'enfants de moins de 15 ans vivent avec le sida, 130 000 enfants ou adolescents de moins de 20 ans sont décédés, 18 enfants sont infectés chaque heure. Dans près de 90 % des cas, les infections chez l'enfant sont transmises par la mère et plus de 90 % des TME surviennent en Afrique subsaharienne. En l'absence de traitement préventif, 30 à 40 % des enfants sont infectés, dont 10 % in utero pendant les dernières semaines de la grossesse, 15 % pendant le travail et 10 % pendant l'allaitement. Les différents facteurs de risque de la TME sont : un déficit immunitaire important de la mère ($CD4 < 500/mm^3$), l'utilisation au cours de la grossesse de procédures invasives, le rupture prématurée des membranes, le prolongement du temps de travail. La prévention de la TME du VIH repose sur l'utilisation de médicaments antirétroviraux chez la mère et chez l'enfant.

Après les recommandations OMS de 2009 qui avaient proposé deux options, chacune devant commencer à 14 semaines de gestation ou dès que possible par la suite, c'est l'option par la trithérapie qui a été adoptée, l'un des 3 ARV étant un INNTI ou un inhibiteur de protéase chez la mère. L'efavirenz (EFV) est contre-indiqué du fait de son rôle tératogène.

En 2017, 80 % des femmes enceintes vivant avec le VIH ont eu accès à un TARV pour éviter la transmission du VIH à leurs enfants. De plus en plus de pays parviennent à des taux très bas de TME et certains Etats, comme Cuba ou la Thaïlande, ont validé l'élimination de la TME en tant que problème de santé publique. Une diminution importante de la TME a été observée grâce à l'amélioration du dépistage de type « opt-out » (dépistage systématique de toutes les femmes enceintes avec la possibilité de refus), l'utilisation des ARV chez les femmes enceintes, la diffusion large de l'allaitement sécurisé par les ARV, l'amélioration de l'accès des enfants infectés au diagnostic précoce et aux ARV.

Dix pour cent des infections chez l'enfant ne sont pas dues à la TME, mais à des transfusions, des injections, à la circoncision, aux violences sexuelles.

Malgré un diagnostic précoce et un suivi régulier effectués dans le cadre des essais périnataux, le pronostic des enfants infectés par le VIH reste mauvais. Cependant, un traitement institué très précocement dans les 48 heures suivant la naissance pourrait être source de rémissions prolongées. Mais, les risques des ARV sont plus marqués chez l'enfant que chez l'adulte : retard de croissance, retard de la puberté, développement cognitif et physique moins important, anomalies cardiaques.

7.2. Infection par le VIH et tuberculose

Le VIH est le facteur le plus propice au passage de l'infection tuberculeuse latente par *Mycobacterium tuberculosis* à la tuberculose-maladie. Faute de traitement et de prévention, les PVVIH présentent un risque 20 à 30 fois plus élevé de contracter la tuberculose évolutive au cours de leur vie, par rapport aux personnes ne vivant pas avec le VIH.

L'infection à VIH/Sida reste un problème majeur dans la lutte anti-tuberculeuse, la tuberculose demeurant l'infection opportuniste la plus fréquente chez les sujets VIH positifs.

En 2017, 10 millions de personnes ont contracté la tuberculose dont 9 % vivaient avec le VIH.

La tuberculose doit être recherchée chez les PVVIH nouvellement diagnostiquées, avant mise sous ARV, en effectuant systématiquement au minimum : un examen des crachats par coloration de Ziehl-Neelsen et par microscopie à fluorescence, une mise en culture des crachats, une radiographie pulmonaire et une échographie abdominale. L'amplification du génome de *M. tuberculosis* par technique PCR (test Xpert MTB/RIF) est une avancée importante pour le diagnostic de tuberculose active.

Les PVVIH sans symptôme de tuberculose ont besoin d'un traitement préventif contre la tuberculose. Ce traitement doit avoir pour effet la diminution du risque de développer la tuberculose et la réduction des taux de mortalité par tuberculose /VIH d'environ 40 %.

L'introduction des ARV est à l'origine d'un nouveau syndrome, le **Syndrome de Reconstitution Immunitaire** (SRI), observé pour la première fois chez des sujets tuberculeux "méconnus". Le SRI se définit comme une réaction inflammatoire inhabituelle à une infection opportuniste préexistante non traitée. Le SRI a été rapporté, non seulement dans les mycobactérioses (*M. tuberculosis*, *M.*

avium), mais aussi dans les cryptococcoses, les cytomagélviroses, dans la lèpre borderline et l'anguillulose.

Le SRI a deux aspects distincts :

- démasquage sous ARV d'une IO occulte,
- aggravation paradoxale de l'IO malgré la mise en route préalable d'un traitement adapté.

7.3. Infection par le VIH et dénutrition

Le «*Wasting syndrom*» ou syndrome de dépérissement progressif est défini par une perte de poids de plus de 10 % par rapport au poids de forme antérieure, associé à une asthénie et/ou une diarrhée, et/ou de la fièvre, le tout durant plus de 30 jours et n'ayant pas d'autre cause que le VIH lui-même.

L'importance de la dénutrition liée au sida et la relation qui existe entre dénutrition, infection à VIH/Sida et tuberculose incite à rechercher ces deux infections devant toute dénutrition. La mortalité est élevée, quasi constante si la perte de poids est supérieure à 50 % du poids idéal. Les causes de la dénutrition liée au sida sont la réduction des apports alimentaires (anorexie, dysphagie, indisponibilité alimentaire), l'augmentation des pertes (diarrhée, malabsorption) et l'augmentation des besoins (augmentation de la dépense énergétique).

La rénutrition nécessite un niveau d'apports protéiques de 2 g/kg/j. Elle doit être systématique. Elle est particulièrement importante dans le cadre de la distribution des ARV. Elle est basée d'abord sur l'utilisation des ressources locales et, lorsque cela est possible, sur l'utilisation de préparations riches en protéines qui sont importées et distribuées dans un concept nommé RUTF (*Ready to Use Therapeutic Food*).

7.4. Infection à VIH/Sida et hépatites virales : co-infections VIH/VHC et VIH/VHB

La prévalence de l'infection à VHC sous les tropiques (taux de prévalence de 5,3 % en Afrique) explique la fréquence de la co-infection VHC-VIH. Elle est particulièrement fréquente dans les pays où le mode de contamination est l'UDIV. La co-infection VIH/VHC augmente la réplication virale du VHC et surtout double la fréquence d'évolution vers la cirrhose. Elle constitue un facteur favorisant de la transmission mère-enfant du VHC. Le VHC n'a pas beaucoup d'impact sur la progression de l'infection à VIH, mais compromet la prise en charge en augmentant le risque d'hépatotoxicité des ARV. Si les CD4 sont $< 200/\text{mm}^3$, il faut commencer le traitement par les ARV avant d'envisager le traitement de l'HVC. Depuis l'avènement des ARV, l'infection par le VHC est devenue une des principales causes de mortalité des malades VIH. Des TDR doivent permettre de cibler les personnes co-infectées par le VIH et le VHC.

La co-infection VIH-VHB est à rechercher systématiquement compte tenu de la haute prévalence de l'infection à VHB en zones tropicales ($> 8\%$). Si l'AgHBs est présent, il faut rechercher une réplication du VHB par l'ADN viral et l'AgHBe et une co-infection avec le virus D. Les manifestations cliniques de la co-infection VIH-VHB ne se distinguent pas de celles de l'hépatite chronique. La maladie est le plus souvent silencieuse jusqu'à la survenue des complications de la cirrhose. Il est recommandé de vacciner contre l'HVB tous les patients séropositifs pour le VIH.

7.5. Co-infection VIH-leishmaniose viscérale

La co-infection VIH-leishmaniose viscérale, est connue dans les pays du sud de l'Europe, les toxicomanes par voie intraveineuse représentant la principale population à risque. Les patients co-infectés sont réservoirs de parasites en raison de la présence et de l'abondance des leishmanies dans leur sang périphérique. Cette co-infection explique l'augmentation des cas de leishmaniose viscérale en Afrique de l'Est (Somalie, Soudan) et en Inde, où l'homme est la seule source d'infection pour le vecteur (forme anthroponotique). En cas de co-infection, il faut confirmer la sérologie VIH par un Western blot, car il existe des sérologies VIH faussement positives en cas de leishmaniose viscérale.

7.6. Co-infection VIH-paludisme.

Les infections par le plasmodium et le VIH sont deux problèmes majeurs de santé publique, notamment en Afrique subsaharienne. L'infection par le VIH augmente l'incidence des accès palustres d'autant que l'immunodépression est profonde. L'existence d'une parasitémie est associée à une majoration transitoire de la charge virale, surtout lorsque le niveau de parasitémie est élevé. Lors de la grossesse, l'existence d'une infection placentaire est associée à une charge virale plasmatique et placentaire plus importante, indépendamment du statut immunitaire. Le développement d'une prise en charge intégrée du paludisme et de l'infection à VIH dans les régions où les deux infections coexistent est un enjeu de santé publique. Cette prise en charge comprend

outre le traitement de l'infection à VIH, l'application à large échelle des mesures de prévention du paludisme, l'utilisation du cotrimoxazole ou du traitement préventif intermittent du paludisme au cours de la grossesse, le traitement curatif de tout patient parasitémique fébrile, ainsi que l'amélioration de la sécurité transfusionnelle.

L'OMS recommande que toutes les femmes enceintes infectées par le VIH vivant dans des zones d'endémie palustre reçoivent un traitement préventif intermittent antipaludique par trois doses de sulfadoxine-pyriméthamine afin de limiter les conséquences materno-placentaires de l'infection plasmodiale en association avec l'utilisation systématique des moustiquaires imprégnées.

Quant à la chimioprophylaxie par le cotrimoxazole recommandée chez les patients infectés par le VIH en Afrique subsaharienne lorsque le taux de CD4 est inférieur à 500/mm³, elle est très intéressante pour son efficacité antipaludique. Plusieurs études ont montré que le cotrimoxazole diminuait l'incidence des accès palustres et de la mortalité chez les patients infectés par le VIH.

7.7. Co-infection VIH-Infections sexuellement transmissibles (IST)

Les IST augmentent l'infektivité du VIH et la susceptibilité à le contracter. L'herpès génital joue le plus grand rôle dans l'augmentation de prévalence du sida en Afrique. Dans les lésions d'herpès, on retrouve des taux très élevés de VIH chez les patients infectés.

Le contrôle des IST est indispensable pour lutter contre la dissémination du VIH. La nécessité d'un traitement précoce dans l'herpès est confirmée. La circoncision du partenaire réduit le risque d'infection par le HPV de manière significative chez la femme, contrairement au risque de transmission du VIH. Le dépistage du cancer de l'utérus chez les femmes vivant avec le VIH doit être systématique. Les vaccins anti papillomavirus sont efficaces, mais les PVH 16 et 18 ne sont responsables que de 70 % des cancers invasifs du col de l'utérus.

8. Le traitement et la prise en charge.

8.1. La prise en charge des infections opportunistes

8.1.1. Le traitement des infections opportunistes est réalisé en zones tropicales avec un nombre relativement limité de médicaments efficaces :

- amphotéricine B, fluconazole, itraconazole pour les infections mycosiques,
- cotrimoxazole pour les parasitoses (pneumocystose, toxoplasmose, isosporose),
- ganciclovir, acyclovir pour les infections virales,
- antibiotiques spécifiques ou non (antituberculeux pour la tuberculose évolutive, cotrimoxazole ou fluoroquinolones pour les salmonelloses).
- de nouveaux médicaments permettent le traitement d'infections opportunistes « rares », comme la fumagilline pour traiter la microsporidiose intestinale.

8.1.2. La prévention des infections opportunistes

La prophylaxie antituberculeuse primaire est très officiellement recommandée par l'OMS. La prophylaxie au cotrimoxazole assure une protection significative contre la pneumocystose, la toxoplasmose, les salmonelloses, l'isosporose et la prévention du paludisme. L'OMS recommande de débiter la prophylaxie par le cotrimoxazole dès que les CD4 sont inférieurs à 500/mm³.

La prévention des IO est en partie assurée chez les nourrissons infectés par les vaccinations du PEV (y compris le BCG en l'absence de sida). Une supplémentation en vitamine A et autres vitamines et oligo-éléments est nécessaire.

8.2. Le traitement de l'infection à VIH par les antirétroviraux (ARV)

Le VIH peut être inhibé par la thérapie antirétrovirale consistant à associer trois ARV. Cette thérapie ne permet pas de guérir l'infection, mais jugule la réplication virale dans l'organisme et permet au système immunitaire de se renforcer et de regagner le pouvoir de combattre les infections.

Il faut débiter les ARV précocement, non seulement dans l'espoir d'améliorer le pronostic individuel du patient, mais aussi avec la certitude de réduire le risque de contamination, le traitement interrompant le risque de transmission. En 2015, l'OMS a recommandé d'associer trois médicaments antirétroviraux, voire plus, dès le diagnostic d'infection à VIH posé, que l'infection soit symptomatique ou non, et quel que soit le taux de CD4+ : « il faut « traiter tout le monde ».

L'OMS avait lancé en 2003 l'initiative « 3 000 000 d'ici 2005 [3 by 5] », dont l'objectif était de mettre trois millions de patients sous ARV d'ici la fin 2005 dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Le nombre de personnes bénéficiant des ARV a été multiplié par 10 en six ans pour atteindre près de 3 millions de personnes à la fin 2007.

Une nouvelle approche a été lancée par l'ONU/SIDA en 2009 : c'est le traitement 2.0, initiative de l'OMS et de l'ONU/SIDA pour accélérer la prochaine phase d'extension du traitement de l'infection à VIH en favorisant l'innovation et les gains d'efficacité. En 2014, les objectifs 90-90-90 ont été définis lors de la Conférence de Melbourne. Il s'agit d'atteindre 90 % de personnes porteuses du VIH informées de leur séropositivité, 90 % de personnes diagnostiquées ayant accès à une thérapie anti-rétrovirale et 90 % de patients traités avec une charge virale indétectable.

L'accélération de l'accès au traitement, induite par l'initiative « Traitement 2015 » de l'ONU/SIDA et l'adoption de nouvelles directives de l'OMS devaient permettre d'atteindre la cible des 15 millions de personnes recevant un TARV en 2015. Ce chiffre a d'ailleurs été atteint au milieu de l'année 2015, 15,8 millions de PVVIH bénéficiant de la TARV dans le monde. Fin 2017, 21,7 millions de PVVIH dans le monde recevaient un TARV (19,5 millions en 2016), 75 % des PVVIH connaissaient leur statut sérologique (66 % en 2015), 47 % des PVVIH bénéficient d'une suppression virale (36 % en 2015).

Les associations d'ARV ne sont que virostatiques et leur maintien permanent est nécessaire pour contrôler la réplication virale. La restauration immunitaire est toujours incomplète et ceci d'autant que le traitement ARV a débuté tardivement.

Le premier générique associant trois ARV à dose fixe et en un seul comprimé : le Triomune® a prouvé son efficacité dès 2004 grâce à l'étude ANRS1274 dans le traitement de première ligne en Afrique. Il associait 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [INTI : lamivudine (3TC) et stavudine (d4T)] et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [névirapine (NVP)] D'autres molécules comme le ténofovir (TDF) et l'efavirenz (EFV), combinées à l'emtricitabine (FTC), ont constitué une des associations les plus efficaces d'ARV (EFV/FTC/TDF) disponible sous la forme d'un seul comprimé per os par jour.

Les associations d'ARV ont ensuite comporté 2 INTI et 1 inhibiteur de protéase « boosté [IP/r] (ténofovir-emtricitabine + darunavir) et 2 INTI et 1 inhibiteur de l'intégrase [INI] (ténofovir-emtricitabine + dolutégravir).

Le passage d'un schéma thérapeutique à base de 3 médicaments vers un traitement à base de 2 médicaments, le dolutégravir (DTC), un inhibiteur de l'intégrase, et la rilpivirine (RPV), un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, s'est montré efficace et bien toléré. Il a l'intérêt d'améliorer la densité osseuse due au traitement triple, associant en particulier le ténofovir.

Les effets indésirables des ARV sont réels, comme, par exemple, la perte osseuse observée au début du TARV, ce qui peut être évité par l'apport quotidien de fortes doses de vitamine D et de calcium pendant les 48 semaines chez les patients VIH naïfs.

Des infections apparaissent plus fréquentes chez les patients traités par ARV, en particulier la pneumonie aiguë communautaire, d'où l'intérêt de la vaccination anti-pneumococcique.

Les patients porteurs du virus du Sida sont exposés au risque de développer une maladie cardiovasculaire de l'ordre du double par rapport aux sujets témoins. C'est dans deux régions que l'impact est le plus haut : l'Afrique subsaharienne et la région Asie-Pacifique. Il y a un doublement du risque de décès d'origine cardiovasculaire chez les malades traités par les IP.

Le VIH-2 est naturellement résistant aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

L'observance thérapeutique reste un problème majeur dans le suivi des PVVIH. La non-observance est à l'origine d'échecs thérapeutiques et de l'émergence des résistances. En juillet 2017, l'OMS a mis en garde contre la tendance à la hausse de la résistance du VIH aux médicaments. Cette menace croissante pourrait compromettre les progrès mondiaux. Des enquêtes réalisées dans les pays d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine montrent que plus de 10 % des personnes débutant un TARV sont porteuses d'une souche résistante à certaines des molécules les plus utilisées. L'OMS estime qu'on pourrait observer 135 000 décès et 105 000 nouvelles infections de plus dans les 5 prochaines années si on ne lutte pas contre la résistance du VIH aux ARV. Dans le même temps, les coûts du traitement du VIH pourraient augmenter de 650 millions de \$US.

Les formes injectables des ARV pourraient être en partie une solution à ce problème. Les formes injectables évitent les prises journalières et l'obligation de se procurer, de stocker et de transporter les comprimés. L'essai LATTE-2 comporte l'association de cabotégravir, une anti-intégrase, et de rilpivirine, dans une forme injectable à longue durée d'action. La conclusion est qu'un schéma à 2 antiviraux injectables toutes les 8 semaines ou toutes les 4 semaines amènent un taux élevé de

réponses virologiques, une durabilité de la réponse sur le long terme à 3 ans et une bonne tolérance. Ce schéma par voie injectable est équivalent à la voie orale. Il devrait contribuer à renforcer la compliance et, par voie de conséquence, limiter les échecs thérapeutiques et l'apparition de résistances.

Les trithérapies 2 NRTI + NNRTI s'accompagnent de beaucoup de mutations engendrant un taux de résistance de 11 % dans la classe des NRTI et de 45 % dans la classe des NNRTI. Les taux de résistance sont beaucoup plus modestes avec les trithérapies 2 NRTI + INI respectivement 4 % et 7%) et quasi-nulles avec les trithérapies 2 NRTI+PI boosté (respectivement 3 et 1 %)

Alors qu'à l'exception des CD4, les examens de laboratoire pour surveiller les effets des ARV étaient jugés non indispensables, il est maintenant nécessaire d'utiliser le test de mesure de la charge virale pour le suivi du succès du TAR chez les personnes recevant ce traitement et pour le diagnostic d'un échec thérapeutique. Les changements du traitement de première ligne sont, en effet, assurés par le test de mesure de la charge virale. La surveillance de la charge virale est l'approche recommandée pour vérifier l'efficacité du traitement et déterminer si la suppression de la charge virale est obtenue et maintenue. La surveillance de la charge virale est également utilisée pour le diagnostic et la confirmation des échecs de traitement. Le rapport « *Savoir, c'est pouvoir* » insiste sur la suppression de la charge virale. Rappelons qu'il y a, en 2017, 25,4 % de PVVIH qui ne connaissent pas leur statut et ne suivent pas de traitement, 15,8 % de PVVIH qui connaissent leur statut mais ne suivent pas de traitement, 11,4 % de PVVIH qui suivent un traitement mais n'ont pas une charge virale supprimée, 47,4 % de PVVIH qui suivent un traitement et ont une charge virale supprimée.

La co-morbidité avec la tuberculose complique de façon notable la prise en charge thérapeutique. Outre le problème du Syndrome de Reconstitution Immunitaire, l'utilisation concomitante du traitement antituberculeux et d'ARV entraîne une majoration de la toxicité des différentes molécules. Il existe de nombreuses interférences médicamenteuses entre les antiviraux et la rifampicine, ce qui contre-indique l'utilisation des antiprotéases. L'association zidovudine/cotrimoxazole, qui ne peut être interrompue compte tenu du faible taux habituel des CD4, est à haut risque de survenue d'une neutropénie sévère.

A moyen terme chez l'adulte sous ARV le spectre des maladies opportunistes ressemble à celui observé sans traitement ARV à chiffre de CD4 identique. On retrouve dans le même ordre tuberculose, maladies bactériennes et les autres infections opportunistes, d'incidence décroissante au fur et à mesure que les CD4 remontent.

8.3. Les autres armes contre le sida : l'immunothérapie.

L'immunothérapie, avec une combinaison d'anticorps, pourrait avoir sa place dans le traitement de l'infection par le VIH en réveillant les défenses immunitaires contre le virus.

Le vorinostat - un inhibiteur des histones déacétylases - permettrait au système immunitaire des patients traités par TARV de cibler le VIH.

9. Prévention

La prévention reste au cœur de toutes les interventions contre le VIH. Les changements des comportements empêchent de nouvelles infections à VIH, notamment parmi les jeunes.

9.1. Les changements des comportements

La diminution des nouvelles infections à VIH à travers le monde résulte des changements des comportements des jeunes, des professionnels du sexe et de leurs clients, des hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes. Dans de nombreux pays où l'épidémie s'est généralisée, une combinaison des changements de comportements, dont la diminution du nombre de partenaires sexuels, l'utilisation plus fréquente du préservatif et l'âge plus tardif du premier rapport sexuel, a réduit le nombre de nouvelles infections.

9.2. La promotion et l'encouragement à utiliser les préservatifs

Parmi les changements des comportements, l'utilisation des préservatifs masculins et féminins occupe une place importante. D'après les données connues, les préservatifs masculins en latex ont une efficacité protectrice d'au moins 85 % contre la transmission sexuelle du VIH et d'autres IST. En dehors de la fidélité et de l'abstinence, le préservatif est le moyen indispensable dans la prévention des Infections Sexuellement Transmissibles (IST), dont l'infection à VIH/Sida. La disponibilité des préservatifs a augmenté considérablement entre 2008 et 2010 : 10 millions de préservatifs supplémentaires ont été distribués. Cependant, l'utilisation du préservatif peut être l'objet de rejet, comme au Ghana en 2013 : préservatifs fabriqués en Chine, trop petits, trop légers, trop fins, avec survenue de grossesses non désirées.

Le risque de reprises des pratiques à risque au sein des populations les plus exposées demeure prégnant. Le rejet du préservatif par les hommes a conduit à des essais avec des gels vaginaux virucides qui n'ont pas fait preuve d'une grande efficacité et plus récemment d'anneaux vaginaux diffusant un médicament antirétroviral permettant une réduction du risque de contamination d'environ 30 %.

9.3. La promotion de la sécurité transfusionnelle

La disponibilité en sang et en produits sanguins destinés aux transfusions ainsi que la garantie de leur innocuité est toujours préoccupante. La prévention de la transmission transfusionnelle passe par une sélection clinique attentive et un dépistage biologique des donneurs de sang et par une limitation des indications thérapeutiques transfusionnelles. Le matériel d'injection doit être à usage unique.

9.4. La prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME)

La transmission périnatale est un des modes importants de transmission du VIH/Sida dans les PED. Des programmes ont été lancés dans plusieurs pays d'Afrique subsaharienne dans lesquels on recommande l'allaitement maternel total pendant 6 mois et le traitement par les ARV des mères et des enfants pendant l'allaitement. La « quasi élimination » de la TME est désormais possible.

9.5. Le renforcement du dépistage et du traitement précoce des IST

Les IST créent des micro lésions des parties génitales favorisant ainsi une porte d'entrée du VIH. Il est démontré clairement l'existence d'une corrélation entre les IST et l'accroissement du risque du VIH. Le dépistage, tout comme le traitement précoce des IST, relève de la prévention primaire.

9.6. La promotion du *counselling* / dépistage volontaire confidentiel et anonyme

Le diagnostic précoce de l'infection à VIH permet de mettre en œuvre un conseil et une thérapie appropriés. Par ailleurs, la promotion du conseil/dépistage aide au renforcement des comportements à faible risque chez les personnes dépistées et participe ainsi à la réduction de nouvelles contaminations.

9.7. La prévention par la circoncision

Une des plus grandes avancées en matière de prévention est la découverte du rôle protecteur de la circoncision. L'objectif est de l'appliquer à 80 % d'hommes de 15 à 49 ans. C'est une intervention soutenue dans 14 pays d'Afrique orientale et australe connaissant une forte prévalence du VIH et une faible proportion d'hommes circoncis. La circoncision diminue de 60 % leur risque de contracter le VIH. Mais, la circoncision ne préserve pas les femmes d'un homme contaminé, fut-il circoncis. Ceci ne concerne que les rapports vaginaux et non oraux ou anaux. Le recours au préservatif reste indispensable.

9.8. La prévention secondaire en cas d'exposition au VIH ou prophylaxie post exposition (PPE) qui consiste à prendre des ARV dans les 72 heures qui suivent une exposition au VIH pour prévenir

l'infection. Elle s'adresse en priorité aux professionnels de santé exposés et aux personnes ayant subi des violences sexuelles, ce qui est fréquent dans les camps de réfugiés.

9.9. Il n'y a toujours pas de vaccin contre le sida à l'horizon 2017 et aucun délai raisonnable ne peut aujourd'hui être avancé en la matière. Cependant, de nombreux projets de vaccins thérapeutiques et préventifs sont à l'étude.

La mise au point d'un vaccin notamment préventif est toujours attendue, mais a régulièrement fait l'objet de désillusions. L'espoir renaît avec un nouveau vaccin expérimental présenté comme « à double détente » éveillant d'abord le système immunitaire avec pour vecteur un virus responsable de rhinite, avant de le doper par une protéine se trouvant sur l'enveloppe du VIH. Un test réalisé dans cinq pays (Etats-Unis, Rwanda, Ouganda, Afrique du Sud, Thaïlande) sur des volontaires a permis d'obtenir la production d'anticorps chez 100 % des participants.

En 2018, un vaccin basé sur la mosaïque Ad26/Ad26 plus gp140 HIV-1 a induit une réponse immune robuste et comparable chez l'Homme et le singe Rhésus avec une protection contre les challenges répétés au SHIV chez le singe Rhésus. Ce concept vaccinal est actuellement évalué en essai de phase 2b en Afrique sub-saharienne, chez 2 600 femmes. Les résultats du test en grandeur nature, appelé Imbokodo (rocher, en zoulou), sont attendus en 2021 ou 2022. Il s'agit du 5^{ème} concept de vaccin contre le HIV au cours des 35 ans de l'épidémie.

9.10. Traitement préventif ou prophylaxie pré-exposition (PrEP) du sida.

Le traitement préventif ou prophylaxie post-exposition du sida (PrEP) par le Truvada® (emtricitabine, ténofovir disoproxil) s'adresse aux homosexuels et aux bisexuels n'utilisant pas le préservatif, aux hétérosexuels ayant des partenaires à haut risque sans protection des partenaires et aux toxicomanes. En juillet 2012, la FDA américaine a approuvé cette prévention. En juillet 2014, l'OMS « recommandait vivement aux hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes d'envisager de prendre des médicaments antirétroviraux en tant que méthode complémentaire de prévention à l'infection à VIH ». L'essai l'IPERGAY destiné à évaluer en France l'efficacité d'un traitement de l'infection à VIH chez les homosexuels les plus à risque a confirmé une efficacité très élevée de la PrEP de l'ordre de 80 % de réduction du risque. En 2015, l'OMS a élargi les préconisations de la PrEP jugeant qu'elle doit être envisagée pour toute personne à risque accru d'infection par le VIH. Les bons résultats de l'IPERGAY chez les homosexuels ont été confirmés en 2016 et devraient favoriser une plus large utilisation de la PrEP dans une population à risque, dans les pays où la situation de l'épidémie le justifie. Le *Chemsex* (« sexe chimique ») est une tendance montante chez les homosexuels masculins.

L'étude PARTNER 2-HSH a validé l'équation $U = U$ (*Undetectable = Untransmittable*) en montrant l'absence de transmission au sein de couples séro-différents dont le partenaire séropositif à une charge virale indétectable (< 200 copies/mL).

La PrEP a été approuvée en 2018 par la FDA pour les adolescents de plus de 35 kilos, mais il y a un plus haut risque d'arrêt de traitement à 6 mois que chez les adultes.

Aujourd'hui, on estime que 300 000 personnes dans le monde utilisent la PrEP. C'est trop peu pour diminuer le nombre de 1,8 million de nouvelles infections annuelles. Les opposants à la PrEP l'accusent toujours de favoriser les comportements à risques en incitant à l'abandon de préservatif.

Que faire actuellement dans les pays à ressources limitées ? Il faut d'abord traiter tous les sujets au seuil de 500 CD4 / mm³, ce qui réduirait déjà significativement la transmission. Il faut combiner les moyens de prévention qui ont fait leur preuve : préservatif (qui reste la pierre angulaire de la prévention), circoncision, prévention de la transmission mère-enfant, éducation contre les comportements à risque, information des usagers de drogues IV. Il faut aussi étendre le dépistage, clé de l'accès à la prise en charge, dans les pays où les taux de connaissance du statut VIH dans la population générale sont faibles. Il faut intensifier le dépistage de la charge virale.

10. En conclusion

L'épidémie de l'infection à VIH/Sida peut-elle être finie en 2030 ? « Si 90 % des gens connaissent leur statut sérologique, que 90 % de ceux-là reçoivent des antirétroviraux et que 90 % de ces derniers parviennent à se débarrasser du virus, il existe une vraie chance d'éliminer la quasi-totalité des nouvelles infections par le VIH et des décès d'ici 2030 ». L'Organisation mondiale de la Santé s'est engagée à agir pour que la résistance du VIH aux médicaments n'entrave pas l'extension du

traitement contre le VIH. La prévention de ce phénomène est essentielle pour atteindre les cibles « 90-90-90 ».

Il faut aussi que les financements soient assurés. A la fin de 2017, 21,3 milliards de dollars US étaient disponibles pour la lutte contre le sida dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Environ 56 % du total des ressources provenaient des sources nationales, ce qui est un bon signe. Néanmoins, l'ONUSIDA estime que 26,2 milliards de dollars US sont nécessaires pour la riposte au sida en 2020.

Références

- Aubry P. Le Sida tropical. In Epidémiologie des maladies parasitaires. Tome 3. Opportunistes. Editions Médicales Nationales. C. Ripert, coordonnateur. 2003, pp. 78-89.
- Le Coeur S., Kanshana S., Jourdain G. Transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant et sa prévention. *Med Trop*, 2003, 63, 381-390.
- Vaz P, Elenga N, Fassinou P, Msellam P, Nicolas J, Blanche S - Infection par le VIH-1 de l'enfant en pays africain. *Med Trop*, 2003, 63, 465-472.
- Holmes C.B., Losina E., Walensky R.P., Yazdanpanah Y., Freedberg K.A. Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in subsaharian Africa. *Clin. Inf. Dis.*, 2003, 36, 652-662.
- Gentilini M. Sida : une nouvelle stratégie de combat. *Med. Trop.*, 2004, 64, 108 (Editorial).
- Tran-Minh T., Astel L., Chièze E., Manton S., Adam G., Gentilini M. Dix ans de prise en charge du VIH/SIDA dans les Centres de Traitement Ambulatoire (CTA) de l'OPALS et de la Croix Rouge Française. *Med. Trop.*, 2004, 64, 109-114.
- Etchepare M. La lutte contre le sida en Afrique : perspectives et responsabilités. *Med. Trop.*, 2004, 64, 579-586.
- Delfraissy J.F. Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Ed. Flammarion Médecine France, Paris, 2004.
- Barin F. Diversité du VIH : origine, évolution et conséquences. *Méd. Trop.*, 2006, 66, 338.
- Melchior J.C., Blanty S., de Truchis P. Problèmes nutritionnels posés par les rétrovirus humaines en milieu tropical et solutions possibles. *Méd. Trop.*, 2006, 66, 339-341.
- Anglaret X. Affections opportunistes sévères de l'adulte infecté par le VIH en Afrique subsaharienne. *Méd. Trop.*, 2006, 66, 343-345.
- Eholié S.P., Ndour C.T., Cissé M *et coll.* L'observance aux traitements antirétroviraux : particularités africaines. *Médecine et maladies infectieuses*, 2006, 36, 443-448
- OMS. Revision des stratégies de dépistage du VIH pour la surveillance. *REH*, 2006, 81, 461-464.
- Charles P., Loulergue P., Viard J.P., Dromer P., Lortholary O. Infections fongiques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Encycl. Med. Chir., Maladies infectieuses*, 8-002-C-10, 2007.
- Chadwick D.R., Gereth A.M. Les vaccinations du patient voyageur et infecté par le VIH. *AIDS*, 2007, 21, 787-794.
- Girard P.M. Vaccins contre le sida : état des lieux. *Méd. Trop.*, 2007, 67, 340-346.
- Dellamonica P., Pugliese P., Durant J. Médicaments antirétroviraux : orientations stratégiques futures. *Med. Trop.*, 2007, 67, 363-366.
- Subbaraman R., Chaguluru S.K., Mayer K.H. Adverse effects of highly active antiretroviral therapy in developing countries. *Clin Inf. Dis.*, 2007, 45, 1093-1101.
- Coovada H.M., Rollins N.C., Brand R.M. and al. Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study. *Lancet*, 2007, 369, 1107-1116.
- Barin F. Les tests rapides dans le dépistage de l'infection à VIH. *La Lettre de la SFLS*, 2007, 33, 9-10
- Aubry P., Bobin P. Lèpre et syndrome de reconstitution immunitaire au cours du sida. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2008, 101, 58-59.
- Haute Autorité de Santé. Dépistage de l'infection par le VIH en France. Modalités de réalisation des tests de dépistage - octobre 2008.
- Coutsinos Z., Absu Z., Hénin Y., Guillet J-G., Launay O. Mise au point d'un vaccin prophylactique contre l'infection par le VIH. Où en est la recherche clinique ? *Rev Med Interne*, 2008, 29, 632-641.
- Raguin G., Leprêtre A., Ba Idrissa A., Toufik A., Perrot S., Brucker G., Girard P.M. Usage de drogues et VIH en Afrique de l'ouest. *Méd. Trop.*, 2010, 70, 319-320.
- Chax M.L., Ghosn J. Actualités dans la prise en charge du VIH. *mt*, 2010, 16, 39-46.

- Martin-Blondel G., Soumah M., Camara B. et coll. Impact du paludisme sur l'infection à VIH. *Médecine et maladies infectieuses*, 2010, 256-267.
- OMS. Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent : recommandations pour une approche de santé publique (mise à jour 2010).
- Semaille C., Lot F., Pillonel J., Lazein F. Epidémiologie, transmission et prévention de l'infection à VIH. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier Masson, SAS, Paris). Maladies infectieuses, 8.050.B-20, 2011.
- Sow P.G., Dia A.T., Diallo P.D., Traoré, Gaye A.M. Etude comparative de deux protocoles de traitement antirétroviral des patients VIH-1 positifs de la cohorte suivie à l'Institut d'hygiène sociale de Dakar, Sénégal. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 202-203.
- Lafeuillade A. Une nouvelle feuille de route pour l'éradication du VIH. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 213-214.
- Faye A. Transmission mère-enfant et infection à VIH pédiatrique dans les pays du sud : actualités, progrès et difficultés. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 351-358.
- Charpentier C., Damond F., Brun-Vezinet F., Descamps D. Virus de l'immunodéficience humaine. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-050-B-15, 2011.
- InVS. L'infection à VIH/Sida en France en 2009-2010. Découvertes de séro-positivité, admissions en ADL et pathologies marginales du sida. *BEH*, 24 novembre 2011, n°43-44.1.
- Török M.E., Farrar J.J. When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365, 1538-1540.
- OMS. La riposte mondiale au VIH/Sida. Le point sur l'épidémiologie et sur les progrès du secteur santé vers un accès universel. Rapport de situation 2011.
- Fortes Dèguénonvo L., Manga N.M., Diop S.A. Et coll. Profil actuel des patients infectés par le VIH hospitalisés à Dakar (Sénégal). *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2011, 104, 366-370.
- Knapp K.H., Brogly S.B., Muenz D.G et coll. Prevalence of congenital anomalies in infants with in utero exposure to antiretrovirals. *Pediatr. Infect. Dis.*, 2012, 31, 164-170.
- Ghosn J., Katalma C. Prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. EMC Maladies infectieuses 2012: 9(4):1-12 [Article 8-050-B-12].
- UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic, 2012.
- UNAIDS World AIDS Day Report, 2012.
- Sako F.B., Zoungrana J., Dembélé J.P., Kassi N.A., Ouattara S.I. La traitement antirétroviral à base de trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse chez les patients naïfs infectés par le VIH à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Méd. Santé Trop.*, 2012, 22, 333-334.
- Oudounda M., Magne C., MOUNGUENGI D., GAUDONG MBETHE I., NZENZE J.R. Morbimortalité chez des patients infectés par le VIH à l'hôpital militaire de Libreville, Gabon. *Méd. Santé Trop.*, 2012, 22, 334-335.
- Pépin J. The origine of AIDS: from patient zero to ground zero. *Epidemiol. Community Health* 2013, 67, 473-475.
- Possas C., Larouze B. Propriété intellectuelle et politiques publiques pour l'accès aux anti-rétroviraux dans les pays du sud. Collection Sciences Sociales et Sida. ANRS, 272 p.
- InVS. Numéro thématique. Vivre avec le VIH premiers résultats de l'enquête ANRS-Vespa 2. *BEH*, 2013, n°26-27.
- Caby F., Katalma C. Molécules antirétrovirales. EMC-Maladies infectieuses 2013; 10(2):1-11 [Article 8-006-J-10]
- Janier M., Zehou D., Caumes E. Manifestations dermatologiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. EMC-Maladies infectieuses 2013; 10(2):1-16 [Article 8-050-D-20]
- Lucaccioni V., Loubaki P., Mafoua A., Simon B., Mattei J.P., Luchi F. Causes de mortalité des patients séropositifs sous ARV dans les pays en développement : expérience du Centre de Traitement Ambulatoire de la Croix Rouge Française à Ponte-Noire, Congo. *Méd. Santé Trop.*, 2013, 23, 22-29.
- InVS. Comportements à risque et prévention dans des populations particulièrement exposées au VIH, aux IST et aux hépatites. *BEH* n° 39-40 du 26 novembre 2013.
- Baum M.K., Campa A., Lai S. et coll. Effect of micronutrient supplementation on disease progression in asymptomatic, antiretroviral-naïve HIV-infected adults in Botswana. *JAMA*, 2013, 310, 2154-2163.
- Ensemble d'auteurs. Suivi medico-anthropologique de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) traitées par ARV à Dakar (1999-2010). *Bull. Soc. Pathol. Exot*, 2014, 107, 213-298.
- Baum M.K., Campa A., Lai S. et coll. Effect of micronutrient supplementation on disease progression in asymptomatic, antiretroviral-naïve HIV-infected adults in Botswana. *JAMA*, 2013, 310, 2154-2163.

- Ensemble d'auteurs. Suivi medico-anthropologique de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) traitées par ARV à Dakar (1999-2010). Bull. Soc. Pathol. Exot, 2014, 107, 213-298.
- Konan Y.E., Dagnan N.S., Tetchi E.O. et coll. Description des pratiques sexuelles des femmes ayant des rapports sexuels avec d'autres femmes face au VIH/Sida à Abidjan (Côte d'Ivoire). Bull. Soc. Pathol. Exot., 2014, 107, 369-375.
- Rapport ONUSIDA 2014 : sortir le sida de son isolement.
- OMS. VIH/Sida. Aide-mémoire n°360. Décembre 2014.
- Desclaux A., Ky-Zerbo O., Somé J.F., Obermeyer C.M. Nouveaux enjeux pour le dépistage VIH à l'heure du *Test and Threat* dans les pays à basse prévalence : éclairage du Burkina-Faso. Méd Santé Trop, 2014, 24, 343-348.
- Mougari F., Guglielmetti L., Lopes A., Raskine L., Cambau E. Mycobactérioses non tuberculeuses hors mycobactérioses cutanées. EMC-Maladies infectieuses 2015 :1-7 (Article 8-038-C-10).
- Turner Overton E, et coll. Vitamin D and calcium attenuate bone loss with antiretroviral therapy initiation. Ann Intern Med 2005; 102 : 815-824.
- Diouf A, Cournil A. Et le groupe d'étude de la cohorte ANRS 1215. Prévalence des complications métaboliques à 10 ans de traitement antirétroviral au Sénégal. Bull Soc Pathol Exot 2014 ; 107 : 234-237.
- Essomba NE, Mbatchou Ngahane BH, Nida M, et al. Profil clinique et immunologique des patients infectés par le VIH à l'initiation du traitement antirétroviral à Douala. Bull Soc Pathol Exot, 2015, 108 ; 255-261.
- Lepère P, Milleliri JM. Le traitement du VIH par les antirétroviraux dans les pays francophones à ressources limitées. Med Santé Trop, 2015, 25, 237-244.
- OMS. Riposte mondiale du secteur de la santé au VIH, 2000-2015. Priorité aux innovations en Afrique. 2015
- OMS. Plan d'action mondial contre la résistance du VIH aux médicaments, 2016-2021. Aide-mémoire, avril 2016.
- OMS. Centre des médias. L'OMS publie de nouvelles orientations sur l'autodépistage du VIH à la veille de la Journée mondiale du sida. Communiqué de presse. 29 novembre 2016.
- OMS. Centre des médias. VIH/Sida. Aide-mémoire n°360, novembre 2016.
- Ouedrago E, Lurton G, Mohamadou S et coll. Evaluation du bénéfice apporté par des examens complémentaires pour le diagnostic de la tuberculose chez des patients infectés par le VIH mis sous ARV à Niamey, Niger. Bull Soc Pathol Exot 2016 ; 109: 368-375.
- Capetti AF, Sterrantino G, Cossu MV et coll. Switch to Dolutegravir plus Rilpivirine Dual Therapy in cART-Experienced Subjects: An Observational Cohort. PLoS One. 2016; 11(10): e0164753.
- OMS. Centre des médias. L'OMS demande d'agir contre la menace de la résistance du VIH aux médicaments. Communiqué de presse, 20 juillet 2017
- ONUSIDA. Statistiques mondiales sur le VIH. Fiche d'information juillet 2017.
- Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stelebrink HJ et coll. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2) : 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. Lancet 2017 ; doi: 10.1016/S0140-6736(17)31917-7.
- OMS. Note d'information. Nouveaux outils utilisables sur le lieu des soins pour le diagnostic précoce de l'infection à VIH chez le nourrisson. Juillet 2017.
- OMS. Centre des médias. VIH/Sida. Aide-mémoire. Actualisée juillet 2017.
- Lepère P, Milleliri J-M. VIH : rattraper le retard thérapeutique en Afrique de l'Ouest et du Centre. Méd Santé Trop 2017 ; 27 : 117-118.
- 9th IAS (International AIDS Society). Conference on HIV Science: 23-26 juillet 2017.
- Barouch D. et al. Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19). The Lancet. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31364-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31364-3)
- Lamas CC, Coelho LE, Grinsztejn BJ, Veloso VG. Community-acquired lower respiratory tract infections in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: predictors in a contemporary cohort study. Infection 2017 ; 45 : 801-809.
- Laller G, Cambouros JC, Florence C et coll. Premier bilan de l'activité des CEGIDO, France 2016. BEH 2018 ; 40-41, 818-826.
- Palick R, Katlama C, Ghosn J. Prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. EMC-Maladies infectieuses 2018 ; 15(3) : 1-14 [Article 8-050-B-12]
- Cot F, Cazein F, Lydié N. Epidémiologie, transmission et prévention de l'infection à VIH. EMC-Maladies infectieuses 2018 ; 15(3) : 1-15 [Article 8-050-B--20]

- Gaborit B, Lavergne RA, Moro F, Boutoille D. Infections fongiques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. EMC-Maladies infectieuses 2018 ; 15 (3)2 : 1-17 [Article 8-050-B-30]
- ONUSIDA. Rapport mondial sur le suivi de la lutte contre le sida 2018.
- ONUSIDA. Communiqué de presse. Un nouveau rapport de l'ONUSIDA révèle que 75% des personnes vivant avec le VIH connaissant leur sérologie VIH. 22 novembre 2018.