

# LES RÉTROVIRUS

## Introduction

Dans **toutes les familles de virus à ADN** on peut trouver des virus capables de **transformer** des cellules hôtes :

l'infection par ces virus entraîne une modification génétique **définitive** de la cellule qui devient **une cellule cancéreuse** : elle prolifère de façon incontrôlée.

Curieusement, il n'existe qu'**une seule famille de virus à ARN** dans laquelle on peut trouver des virus **oncogènes**<sup>1</sup> :

pour cette raison, ces virus ont été appelés des virus oncogènes à ARN ou **Oncornavirus** (Onco – RNA – virus).

On s'est longtemps demandé comment un génome viral **ARN** pouvait transformer **définitivement** une information génétique cellulaire **ADN**.

C'est parce que les *Oncornavirus* possèdent une enzyme qui transcrit l'ARN viral en ADN bicaténaire : L'enzyme *inverse* le courant de l'information génétique établi jusqu'alors comme le "**dogme**" de la biologie moléculaire :

le "dogme" : (ADN)<sup>2</sup> → ARN → protéine

les *Oncornavirus* : (ADN)<sup>2</sup> ← ARN

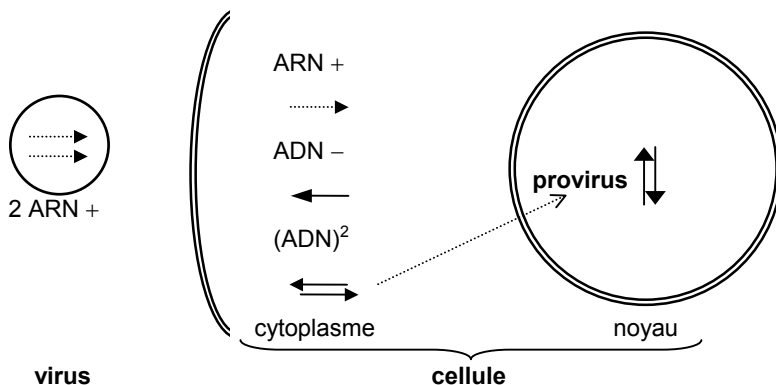
En intégrant cette réplique du génome viral dans un chromosome, le virus peut effectivement modifier **définitivement** l'information génétique de la cellule hôte.

L'enzyme isolée en 1978 est appelée la transcriptase réverse ou **rétrotranscriptase**, et les virus à ARN possédant cette enzyme sont appelés des **Rétrovirus**.

Les *Rétrovirus* sont des virus enveloppés possédant un génome à ARN (+) monocaténaire diploïde. Le cycle de répllication de ces virus est très particulier :

**la rétrotranscriptase transcrit le génome viral en ADN bicaténaire ; celui-ci migre dans le noyau avec une intégrase virale qui l'insère dans le génome de la cellule infectée.**

Cet ADN bicaténaire viral est appelé **un provirus** : il est désormais assimilé à un gène cellulaire et pourra, dans certaines conditions, être transcrit par la cellule, ce qui donnera soit des ARN-messagers soit des génomes viraux :



<sup>1</sup> **oncogène** : (onco = masse – qui engendre une masse).

## **Classification des Retroviridae (Rétrovirus)**

Sur la base de **critères de pathogénicité** on distingue trois sous-familles :

### **1° - Les Oncovirinae (Oncovirus)**

#### **ce sont des virus transformants**

La sous-famille des *Oncovirinae* est la plus importante des trois. On a trouvé des oncovirus chez les insectes, les sangsues, les reptiles, les oiseaux et les mammifères.

Les Oncovirus peuvent induire les tumeurs les plus variées :

ils sont associés au développement de **sarcomes** (tumeurs du tissu conjonctif), de **carcinomes** (tumeurs des tissus épithéliaux), de **lymphomes** et de **leucémies**. C'est ce dernier type de tumeur qui est le plus fréquent dans la pathologie rétrovirale.

En 1980, Robert Gallo a isolé le premier rétrovirus humain. Celui-ci est impliqué dans le développement d'une leucémie à lymphocytes T : le virus **HTLV-1** (pour human T cell leukemia virus). Il a isolé un second virus, le virus **HTLV-2**, sans qu'une pathologie puisse encore lui être attribuée avec certitude.

### **2° - Les Spumavirinae (Spumavirus)**

#### **ce sont des virus "non pathogènes"**

Ces virus ont été découverts par hasard au début des années 1950 chez plusieurs espèces animales : singes, bovins, chats, hamsters. où ils provoquent **des infections inapparentes**. On les a également isolés chez l'homme (1970).

Les cellules infectées *in vitro* présentent des lésions qui ressemblent à de l'écume (spuma = mousse).

### **3° - Les Lentivirinae (Lentivirus)**

#### **ce sont des virus cytopathogènes**

Ces virus ont d'abord été isolés chez l'animal et sont responsables de maladies à évolution lente (lentus = lent).

C'est à cette sous-famille qu'appartiennent les virus de l'immunodéficience humaine **VIH-1** et **VIH-2**.

*Le VIH engendre **une infection chronique**, caractérisée par une phase de latence clinique très longue (pouvant atteindre dix ans).*

***Cependant, dès la primo-infection et jusqu'aux stades avancés de la maladie, le virus est présent en permanence.***

## 1 - DÉCOUVERTE DES VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

### LE VIH-1

En juin 1981, le CDC d'Atlanta (Center for disease control), qui centralise les informations sur la situation des maladies infectieuses, annonce, dans son Bulletin hebdomadaire, que des médecins de *Los Angeles*, *San Francisco* et *New York* lui ont signalé l'accroissement récent du nombre de cas de **pneumonies à *Pneumocystis carinii*** (un champignon) et de **sarcomes de Kaposi**, les deux affections étant parfois associées.

La pneumonie à *Pneumocystis carinii* (la pneumocystose), affection rarissime jusqu'alors, était connue comme **une infection opportuniste** touchant presque exclusivement les sujets en état d'immunodépression profonde.

Le sarcome de Kaposi, quant à lui, est très rare, ne touchant que les hommes âgés ou des sujets transplantés qui reçoivent une thérapeutique immunosuppressive.

Or tous les cas recensés par les médecins sont des hommes jeunes, précédemment en bonne santé et tous homosexuels. On parle du "Gay syndrome"...

Puis, dans les mois qui suivent, d'autres groupes vont se joindre au groupe des homosexuels : les toxicomanes par injections intraveineuses d'héroïne, les Haïtiens et enfin les hémophiles...

Les examens de laboratoire révèlent chez tous les malades un effondrement de **l'immunité cellulaire** :

- anergie des tests cutanés à des antigènes (tuberculine)
- lymphopénie inférieure à 500/mm<sup>3</sup>
- **diminution des lymphocytes T helpers (T CD4<sup>+</sup>)**

d'où le nom donné au syndrome :

syndrome d'immunodéficience acquise ou Sida.

### Mais quel est l'agent responsable du syndrome ?

La transmission du sida par la voie sexuelle (chez les homosexuels et les haïtiens), par la voie sanguine (chez les héroïnomanes et les hémophiles) est analogue à la transmission de l'hépatite B et rend très probable l'origine **virale** de la maladie.

On incrimine tout d'abord divers virus connus comme agents potentiels du Sida : **le cytomégalovirus (CMV)**, **le virus d'Epstein-Barr (VEB)**, **le virus de l'hépatite B (HBV)**.

Mais tous ces virus sont en fait responsables **d'infections opportunistes** qui sont la conséquence et non la cause de l'immunodéficience.

- **Robert Gallo**, qui a découvert en 1980 le premier rétrovirus humain, considère le HTLV-1 comme la cause probable du Sida.
- **Luc Montagnier** ) spécialiste des *Oncornavirus* (Institut Pasteur de Paris), cherche à mettre en évidence la rétrotranscriptase dans une culture de cellules infectées :

En janvier 1983 on excise à l'hôpital de la Pitié (Paris) un ganglion cervical chez un homme de 33 ans, qui présente des troubles mineurs mais suffisants pour suspecter le Sida (la lymphadénopathie est un symptôme précoce du Sida).

L'ensemble des malades va constituer le "**groupe des quatre H**"...

- **H**omosexuels
- **H**éroïnomanes
- **H**aïtiens
- **H**émophiles

syndrome (*syndromos* = carrefour)

ensemble de symptômes ou de signes constituant une individualité clinique mais non étiologique.

Ce patient homosexuel, steward d'une compagnie aérienne, avait séjourné à New York en 1979 et avait des relations avec plus de 50 partenaires (différents)

Les lymphocytes sont mis en culture avec de l'IL-2. Au quinzième jour une activité rétrotranscriptase est observée. Mais la culture s'épuise. Le virus est alors propagé à une culture de lymphocytes T non infectés. L'activité de l'enzyme est retrouvée, elle augmente, puis diminue.

### **Le virus isolé ne peut être le virus HTLV-1 :**

- en culture, HTLV-1 incite les lymphocytes T à se multiplier et augmente de ce fait la production de rétrotranscriptase. Le virus hypothétique se comporte différemment : il n'active pas les lymphocytes T, il les tue.
- le virus est identifié au microscope électronique et il ne ressemble pas au HTLV-1.

Montagnier informe Gallo de ses résultats. Ce dernier lui envoie des anticorps anti-HTLV qui ne réagissent pas avec le rétrovirus isolé.

Le premier rétrovirus "français" provenait d'un malade sans Sida avéré. Montagnier démontre la présence de ce même virus chez les malades affectés des formes les plus diverses du Sida.

L'équipe française prouve que le virus attaque **les lymphocytes T4**, mais qu'au lieu de les immortaliser comme le fait le virus HTLV, **il les détruit**. Ce virus ne peut être un *Oncovirus* mais un *Lentivirus*.

Après sa découverte, le virus a porté des noms divers. On s'est accordé en 1986 pour lui donner le nom de virus de l'immunodéficience humaine (**VIH** ou **HIV**).

Le patient *Bru...*, porteur de la souche initiale du VIH est resté quelques années sans symptômes majeurs. La maladie a néanmoins fini par se manifester et, en automne 1988, il est mort du Sida.

### **Le VIH-1 a une diffusion mondiale**

#### **Le VIH 2**

Le VIH-2 a été isolé par Montagnier en 1985 :

les sérums de portugais atteints de Sida (contracté dans les colonies portugaises de l'Afrique de l'Ouest), sont trouvés séronégatifs par les tests de détection du VIH-1.

Antigéniquement distinct de VIH-1, le VIH-2 est également moins pathogène.

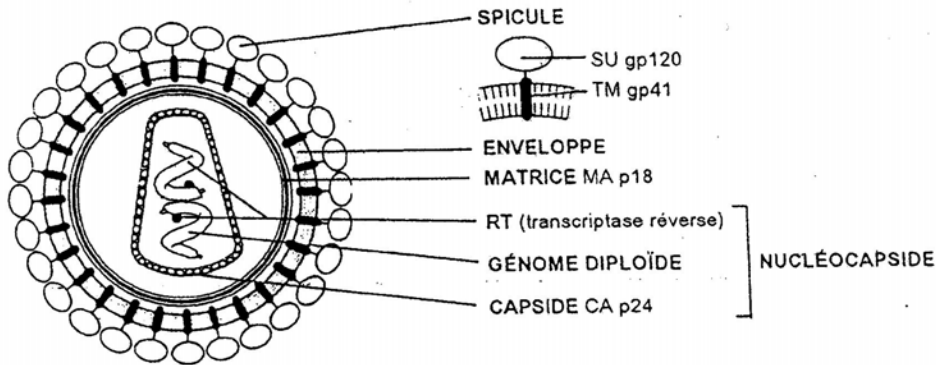
**Le VIH-2 a une diffusion actuellement restreinte à l'Afrique de l'Ouest.**

## 2 - STRUCTURE DES VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

### 1° - Morphologie

Morphologie et structure des virus VIH-1 et 2 sont sensiblement identiques.

Les particules virales mûres sont grossièrement sphériques. La capsid a une forme en tronc de cône.



On distingue :

#### - une enveloppe :

- dans laquelle sont incluses des spicules formées par l'association de deux glycoprotéines :
  - la **gp120** : qui se fixe au récepteur cellulaire.  
(SU gp120 : SU pour surface)
  - la **gp41**, liée à la gp120, est responsable de la fusion de l'enveloppe avec la membrane cellulaire.  
(TM gp41 : TM pour transmembranaire)
- la **protéine MA** (MA pour matrice) tapisse la face interne de l'enveloppe et constitue la **matrice**.

**gp120** : gp = glycoprotéine  
120 = PM de 120 kilodaltons

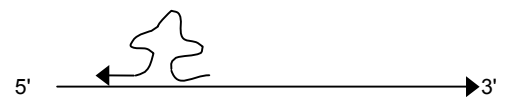
#### - une capsid :

En forme de tronc de cône, la capsid est formée par l'assemblage de la **protéine CA p24** (CA pour capsid, p pour protéine).

La capsid contient le **génom viral** et **des enzymes** :

#### ⇒ le génome

- le génome est diploïde : 2 ARN (+) monocaténares identiques d'environ 10 KB. Bien que de polarité positive, ces ARN ne sont jamais utilisés directement comme ARN messagers.
- en 5' un ARN-t *cellulaire* est fixé à chaque ARN viral
- les deux ARN sont étroitement associés à **des protéines NC** (pour nucléocapsid), qui les réunissent, les protègent de l'activité des enzymes cellulaires et interviennent dans l'assemblage des virions.



ARN viral et ARN-t cellulaire.  
(pour VIH-1 : l'ARN-t est un ARN-t<sup>LYS</sup>)

#### ⇒ des enzymes

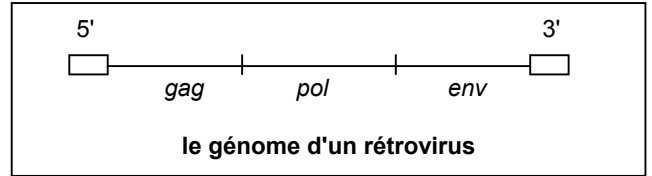
- la rétrotranscriptase,
- l'intégrase,
- une protéase.

On trouve dans chaque virion une cinquantaine de molécules de chaque enzyme.

## 2° - Analyse du génome des Rétrovirus

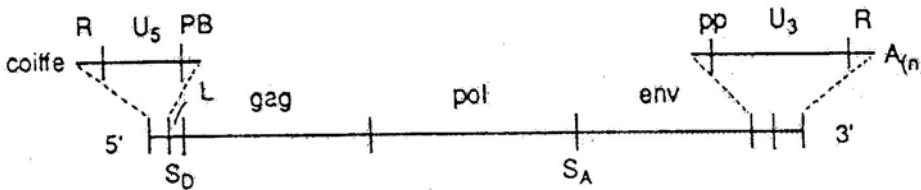
Le génome code les protéines virales et il est encadré par 2 régions non codantes. De 5' en 3' on trouve :

- ⇒ **la région non codante 5'**
- ⇒ **le gène gag** (pour group specific antigens) code une polyprotéine qui sera découpée en protéines (de capsid, de nucléocapsid et de matrice) par la protéase virale,
- ⇒ **le gène pol** (pour polymérase) code les trois enzymes : la rétrotranscriptase, l'intégrase et la protéase,
- ⇒ **le gène env** (pour enveloppe) code une protéine précurseur qui sera glycosylée (la gp160) puis clivée en TM gp41 et SU gp120 qui, restant associées, vont constituer les spicules.
- ⇒ de part et d'autre du gène *env* on trouve chez les Lentivirus des gènes de régulation.
- ⇒ **la région non codante 3'**



## 3° - Analyse des régions non codantes

Ce sont les **régions stratégiques** du virus. On y trouve des signaux de régulation de la transcription (en ARN) et de la traduction (en protéines), des séquences d'amorçage de la réplication, des signaux pour l'intégration et pour l'encapsidation :



les régions non codantes 5' et 3' sont agrandies environ dix fois.

### • la région non codante 5'

- coiffe** l'extrémité 5' comporte tout d'abord une coiffe, comme un ARN-m.
- R** elle est longue d'une centaine de nucléotides. (R pour Repeat car cette région R est répétée dans la région non codante 3').
- U5** (U5, pour Unique en 5'), longue d'une centaine de nucléotides.
- PB** (PB, pour *primer binding site*), longue de 18 nucléotides. (*primer* = amorçage) ce site fixe un ARN-t cellulaire.
- L** (L, pour Leader).
- SD** (**SD** pour site donneur) : site servant à l'épissage des ARN-messagers.
- SA** entre les gènes *pol* et *env*, SA est le site accepteur d'épissage des ARN-m.

### • la région non codante 3' :

- pp** (pp pour poly-purine), séquence de 1 à 20 nucléotides riche en purines, reconnue par la rétrotranscriptase.
- U3** (U3, pour Unique en 3'), longue d'environ 500 nucléotides.
- R** (R pour repeat) séquence identique à la séquence R en 5'.
- A<sub>(n)</sub>** 100 à 200 nucléotides à Adénine (c'est la queue poly A caractéristique des ARN-m).

### 3 – LA MULTIPLICATION DU VIRUS

#### 1° : du virus (ARN) au provirus (ADN)

##### ① - fixation par gp 120

La gp120 se fixe au récepteur viral qui est la **molécule CD4**.

- la molécule CD4 caractérise les **lymphocytes T-auxiliaires** (les lymphocytes Th ou CD4<sup>+</sup>).
- elle est également présente sur les **macrophages**, les **cellules dendritiques** des ganglions, de la rate et de l'épiderme (les cellules de Langerhans) ainsi que sur les **cellules microgliales** du cerveau (qui sont les macrophages résidents du SNC).

##### ② - pénétration par fusion

Après s'être fixée à CD4, gp120 doit trouver un second récepteur cellulaire, un **co-récepteur** :

il se forme complexe trimérique CD4 - gp 120 - co-récepteur indispensable pour permettre à la glycoprotéine gp 41 d'exercer son activité fusionnante.

##### ③ - décapsidation

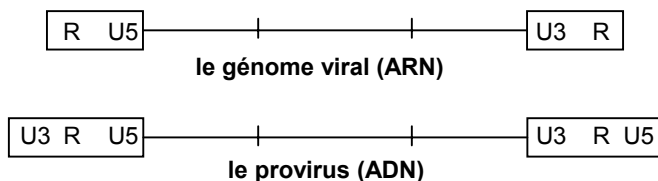
dans le cytoplasme, la capsid se désagrège et libère le génome.

##### ④ - réplication

dans le cytoplasme de la cellule hôte, la **rétrotranscriptase virale** :

- 1°- copie l'ARN en ADN simple brin,
- 2°- hydrolyse le brin d'ARN,
- 3°- copie l'ADN simple brin pour former un ADN bicaténaire.

La réplication suit un mécanisme très complexe (décrit à la fin du poly) qui conduit à la création de séquences particulières aux extrémités de l'ADN proviral : les **LTR** (long terminal repeat) :



Bien que ces séquences soient identiques, elles ne vont pas jouer le même rôle :

- en 5' le LTR est un promoteur puissant de la transcription,
- en 3' le LTR fournit le signal de coupure qui précède la polyadénylation. C'est aussi un promoteur potentiellement capable d'activer un gène cellulaire situé à proximité.

##### ⑤ - circularisation

l'ADN viral est transporté dans le noyau, avec l'intégrase virale.

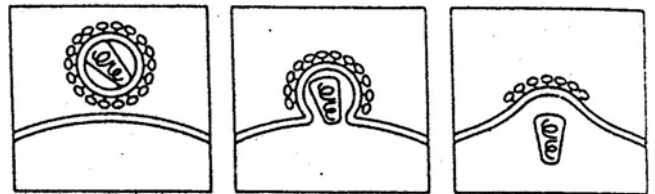
Il se circularise. L'intégrase est fixée au niveau des LTR

##### ⑥ - intégration

l'intégrase coupe les deux brins de l'ADN cellulaire pour introduire l'ADN viral. L'intégration semble pouvoir se faire dans de multiples sites de l'ADN cellulaire.

**l'intégration dépend aussi de l'activation des cellules infectées :**

La rétrotranscription est lente et incomplète dans les cellules au repos : il se forme un ADN incomplet qui pourra être éventuellement complété si l'activation de la cellule ne survient pas trop tardivement. Sinon, l'infection avortera.



#### Les co-récepteurs du VIH

Les co-récepteurs du VIH sont des récepteurs cellulaires à diverses chimiokines (cytokines attirant et recrutant les leucocytes au cours des réactions immunitaires) :

- sur les macrophages (M) : CCR5
- sur les lymphocytes Th (T) : CXCR4

La région de gp 120 qui se fixe au co-récepteur s'appelle la boucle V3 (V pour variable) :

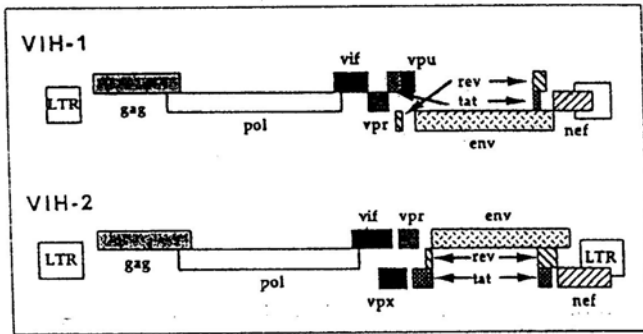
- une infection par le VIH s'établit avec une souche à tropisme M
- puis des variants vont apparaître au cours de l'infection, dotés d'un double tropisme M et T
- en phase terminale, la majorité des virus ont un tropisme T

## 2° du provirus aux nouveaux virions

### - Les 6 petits gènes de régulation

Outre les gènes *gag*, *pol* et *env*, le provirus des VIH-1 et 2 possède six gènes codant de petites protéines régulatrices.

Ce sont les gènes *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, et *vpu* (VIH-1) ou *vpx* (VIH-2) :



**tat** (transactivator of transcription)

la protéine Tat est un activateur puissant de la transcription en ARN-m et en ARN viral : en sa présence, les cellules infectées produisent 1000 fois plus d'ARN viraux.

**rev** regulation of expression of viral proteins

la protéine Rev permet l'exportation des ARN-m codant les protéines de structure et les enzymes virales.

**nef** negative regulatory factor : favorise la réplication virale

**vif** virion infectivity factor

la protéine Vif augmente l'infectivité des nouveaux virions formés par la cellule.

**vpr** viral protein r : activateur de la transcription

**vpu** (VIH-1) viral protein u

ou rôle encore incertain dans l'assemblage des virions

**vpx** (VIH-2) viral protein x

Les gènes *tat* et *rev* sont constitués chacun par deux exons éloignés l'un de l'autre.

### - Transcription (en ARN-m) et réplication (en ARN+ complets)

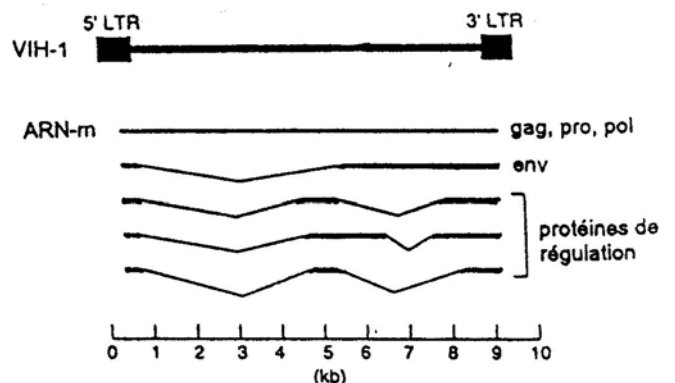
Le **provirus** dépend de l'ARN polymérase cellulaire pour sa transcription en *ARN-messagers* et en *ARN génomiques*.

La régulation de l'expression des gènes dépend à la fois de l'activité des protéines régulatrices virales et de la coopération de facteurs cellulaires.

Au début de l'expression du provirus, les gènes de régulations seuls s'expriment. Puis les protéines régulatrices et des facteurs cellulaires orientent l'activité de l'ARN-polymérase vers la transcription des gènes codant les protéines de structure et les enzymes, aux détriment des protéines de régulation.

L'unique transcrite primaire d'ARN qui se forme peut servir :

- ⇒ d'ARN-m, après avoir subi divers montages (par excision-épissage), pour toutes les protéines virales,
- ⇒ d'ARN génomique.



montage des ARN-m par excision-épissage  
l'ARN-m d'enveloppe est excisé-épissé une seule fois  
les ARN-m de régulation le sont plusieurs fois



### - Les 3 gènes gag, pol et env

#### - le transcrit primaire non épissé

permet la synthèse des protéines de capsid ainsi que les enzymes nécessaires à la réplication du virus, qui seront intégrées dans les virions.

La traduction par les ribosomes génère deux polyprotéines : **une polyprotéine Gag** Pr p55 (90 %) - (Pr = précurseur) - et **une polyprotéine Pol** Pr p180 (10 %).

Les polyprotéines migrent vers la membrane cytoplasmique où elles seront découpées en protéines internes et en enzymes sous l'action de la **protéase virale**.

Ce découpage survient au cours de la maturation qui s'achève **après libération** des particules virales.

#### - le transcrit primaire ayant subi une seule excision-épissage :

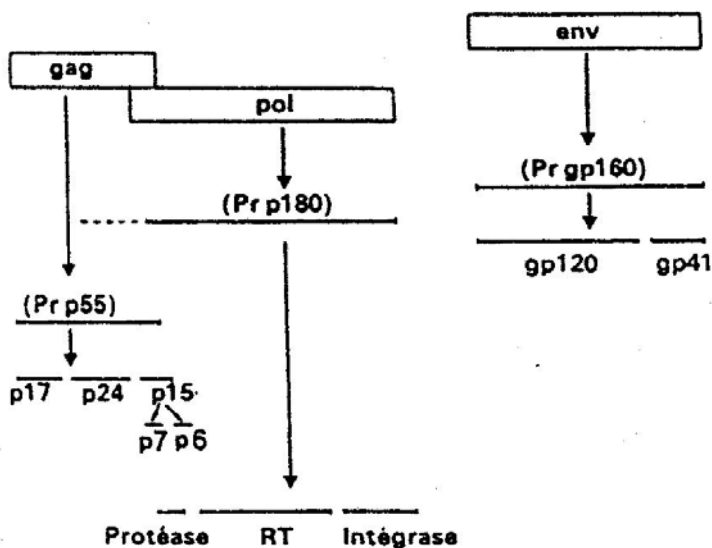
permet la synthèse des **glycoprotéines** de l'enveloppe.

La traduction par les ribosomes génère **une polyprotéine** qui possède un peptide signal permettant la fixation du complexe au réticulum rugueux. La protéine subit une glycosylation dans l'appareil de Golgi pour donner la glycoprotéine précurseur Pr **gp160** qui sera découpée en **gp120** et **gp41** par une protéase cellulaire :

#### Un seul ARN-m génère deux polyprotéines

en 3' du gène *gag* se trouve un codon stop qui est, dans 90 % des cas, interprété correctement par le ribosome et synthèse de la polyprotéine **Gag**.

L'environnement du codon stop permet, dans 10 % des cas, *un décalage du cadre de lecture* et la synthèse de la polyprotéine **Pol** en quantité nettement inférieure à celle de la polyprotéine Gag.



### - Encapsidation, morphogénèse et libération

Sous la membrane de la cellule, remaniée par l'insertion des glycoprotéines virales, toutes les protéines de structure s'accumulent.

Les deux molécules d'ARN s'en recouvrent. L'ARN-t cellulaire est fixé sur le site convenable (PB) grâce à la protéine p15.

Les nouveaux virions bourgeonnent.

**Ces particules virales sont encore immatures** : la maturation des précurseurs s'achève grâce à l'activité de la protéase virale.

#### Application thérapeutique :

**un inhibiteur spécifique de la protéase virale** empêche la formation de virions infectieux

## Les cellules-cibles du virus

Les cellules-cibles sont essentiellement celles qui expriment à leur surface la protéine CD4 qui est le récepteur du virus. Ce sont surtout des cellules du système immunitaire : **les lymphocytes T-auxiliaires et les macrophages**.

Toutes ces cellules sont principalement concentrées dans les organes lymphoïdes, en particulier les ganglions. C'est donc dans ces organes que le VIH se multiplie.

Le sang périphérique ne contient que 2 % des lymphocytes totaux
---

### Rappel

Comme toutes les cellules du sang, les lymphocytes et les macrophages proviennent de la moelle osseuse.

On distingue deux classes de lymphocytes : certains se différencient dans la moelle osseuse en **lymphocytes B** qui produiront des anticorps ; d'autres migrent vers le thymus où ils se différencient en **lymphocytes T** (T pour **T**hymus) dont on peut distinguer deux populations d'après la présence de protéines ancrées dans leurs membranes cytoplasmiques :

### les lymphocytes T- auxiliaires (T- helpers ou Th)

sont caractérisés par la présence de la protéine CD4 (ce sont des lymphocytes TCD4<sup>+</sup> ou T4).

Sans lymphocyte Th, toute réponse immunitaire à un antigène (bactérie, virus, parasite) est déficiente, d'où leur appellation de lymphocytes T **auxiliaires**.

Sans lymphocytes Th, on observe donc une immunodéficience.

### les lymphocytes T- cytotoxiques (Tc)

sont caractérisés par la présence de la protéine CD8 (ce sont des lymphocytes TCD8<sup>+</sup> ou T8).

Ils reconnaissent spécifiquement les cellules infectées par des virus et les détruisent avant que le virus ne se soit multiplié, d'où leur appellation de lymphocytes T **cytotoxiques**.

## Réponse immunitaire de l'organisme au VIH :

### humorale :

avec l'apparition d'anticorps anti-VIH. Parmi ces anticorps, les anticorps anti-gp 120 se fixent aux spicules et empêchent la fixation des particules virales aux cellules-cibles.

### cellulaire :

avec l'apparition de lymphocytes T-cytotoxiques qui reconnaissent les cellules infectées (en particulier les lymphocytes Th) et les détruisent avant que celles-ci n'aient fabriqué de nouvelles particules virales.

Mais comme les Th sont indispensables à l'activation des Tc, leur destruction affaiblit progressivement l'efficacité de la réponse immunitaire.

<i>Si les Th diminuent, la réponse immunitaire de l'organisme diminue également, tant vis-à-vis du VIH que des autres agents infectieux (bactéries, virus et parasites).</i>
--

## Caractéristiques de la multiplication des VIH

### Le changement dans la continuité...

Comme tous les génomes, les génomes des virus sont soumis à des exigences apparemment contradictoires :

- ils doivent assurer la **pérennité du message**, autrement dit, ils doivent produire des copies fidèles de leur génome.
- mais ils doivent également réagir aux menaces variées de l'environnement, ce qui leur impose **des modifications**.

La réponse aux changements de l'environnement, nécessaire à la survie d'un virus, se fait par un processus en deux temps :

- le premier temps génère de la **diversité**, autrement dit de la nouveauté. **Cette diversité est produite au hasard**, c'est à dire sans idée préconçue.
- le second temps ne garde que **les meilleures variations** : c'est la **sélection**. Les individus porteurs de mauvaises variations disparaissent car ces mauvaises variations vont empêcher leur reproduction. Les individus porteurs de bonnes variations vont seuls survivre et, en se reproduisant, vont transmettre ces variations favorables.

La production de la diversité se faisant au hasard suppose le "gaspillage" des nombreux virus qui ont essayé les mauvaises variations... Mais ce gaspillage est dérisoire au vu de la vitesse de multiplication virale :

un virus moyennement rapide peut produire près de 10.000 virus fils par jour. Si un seul virus est présent le premier jour, il y en aura 10.000 le second, puis 10.000 fois 10.000, **soit cent millions** le troisième, 10.000 fois 10.000 fois 10.000, soit **mille milliards** le quatrième jour, etc.

### La variation prend naissance au niveau des gènes

Cette variation est due **aux erreurs qui surviennent lors de la réplication du génome** : chaque erreur, ou **mutation**<sup>1</sup>, correspond à un changement.

Dans le cas du VIH, la rétrotranscriptase ne "relit" aucune des copies qu'elle exécute (ARN → ADN) et (ADN → ADN) : elle commet en moyenne **une erreur sur 10<sup>4</sup> nucléotides** qu'elle assemble :

*le génome du VIH comprenant environ 10.000 nucléotides, il existe en moyenne une différence entre deux virus frères.*

**Mais la sélection contrecarre la tendance au changement, en ne conservant que les mutations favorables :**

- une mutation défavorable supprime par exemple l'activité d'une enzyme nécessaire à la multiplication du virus : le mutant qui la porte disparaît, n'ayant pas la possibilité de se reproduire.
- une mutation favorable est, par exemple, celle qui donnera au virus **une glycoprotéine d'enveloppe différente** puisque le mutant qui la porte peut ainsi échapper aux produits élaborés par le système immunitaire (anticorps et lymphocytes T cytotoxiques).

Toutefois, dans le cas de virus comme le VIH où le taux d'erreurs est très élevé, la force de la sélection est insuffisante pour maintenir l'identité de la population. La population reste hétérogène. Cette population est appelée **quasi-espèce**.

---

<sup>1</sup> mutation = changement (du latin *mutare* : changer)

## La variabilité de la glycoprotéine gp 120

L'analyse comparative des glycoprotéines gp 120 isolées de nombreuses souches de virus a permis de définir des **régions constantes** (C) et des **régions variables** (V). Le gène codant la gp 120 a été modifié par les erreurs commises par la rétrotranscriptase et les protéines correspondantes présentent de légères différences par rapport au virus infectant.

**Les régions constantes sont conservées car elles sont essentielles à la survie du virus :**

quand, dans le gène codant la molécule gp 120, le site de liaison à la molécule CD4 est modifié, le virus ne peut plus se fixer aux cellules-cibles et disparaît, puisqu'il a perdu tout pouvoir infectieux : **il a subi une mutation létale.**

D'après la séquence d'une région variable de la gp 120, **la boucle V3** (qui porte le déterminant antigénique majeur de la réponse immunitaire), on a identifié 9 sous-types (A B C D F G H J K) que l'on a rassemblés dans un groupe M (pour Major) puisqu'en dehors de cette région ils sont assez homologues.

Les variants peuvent poser des difficultés lors du sérodiagnostic d'une infection à VIH :

en 1989, on a isolé au Cameroun des VIH-1 dont la gp 120 ne présente qu'une homologie très faible avec les sous-types connus : ils constituent un nouveau **groupe O** (pour outlier) du VIH-1.

les rares variants « **non O – non M** » ont été classés dans le **groupe N**.

## L'épuisement du système immunitaire

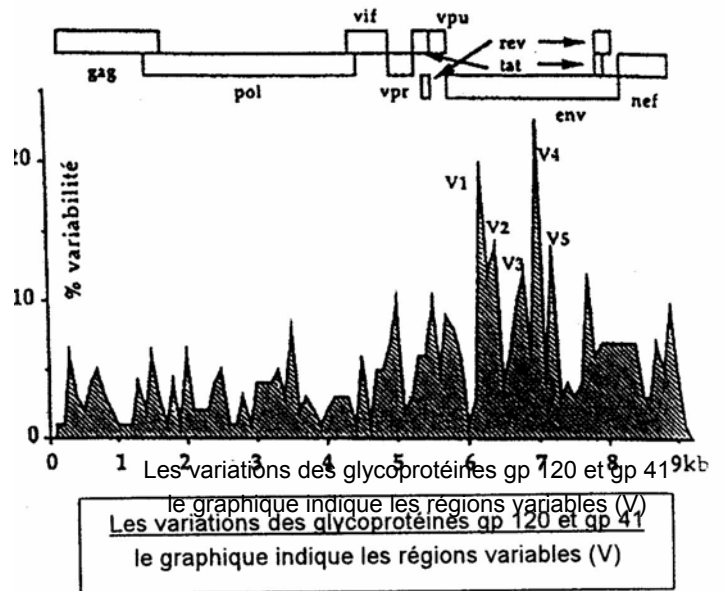
On a longtemps cru que le VIH (*Lentivirus* donc virus lent) entrain **en latence** peu après l'infection, ce qui expliquait **la phase de latence clinique** de très longue durée, mais ce qui ne permettait pas de comprendre la disparition inexorable des lymphocytes Th dans le sang.

**En fait, le VIH engendre une infection chronique : il ne cesse de se reproduire.**

Dès la **primo-infection**, une multiplication intense du virus a lieu : chaque jour, un individu infecté produit cent millions ( $10^8$ ) à un milliard ( $10^9$ ) de virus tandis qu'en même temps plusieurs centaines de millions de lymphocytes Th sont détruits et remplacés !

Puis, dans les semaines qui suivent la primo-infection, on observe **une diminution progressive - mais incomplète** - du nombre de virus dans le sang, liée aux effets de la réponse immunitaire :

- **les lymphocytes TCD8 cytotoxiques** détruisent les lymphocytes Th infectés avant qu'ils ne libèrent des virus,
- **les anticorps neutralisants** empêchent l'infection des lymphocytes Th par les virions libérés.



Mais bien qu'il paraisse "absent" dans le sang, le virus se réplique activement dans **les tissus lymphoïdes** (ganglions et rate).

**Les cellules dendritiques** de ces tissus se comportent comme **un réservoir de virus**, et sont capables d'infecter en permanence les lymphocytes Th qui y séjournent.

Tout au long de la latence clinique, **des variants apparaissent** : l'un des variants échappe à la réponse immunitaire initiale et prolifère :

le système immunitaire reconnaît cette nouvelle souche et réagit spécifiquement contre elle par de **nouveaux** lymphocytes Tc et de **nouveaux** anticorps.

Mais d'autres variants vont à nouveau apparaître et parmi eux certains vont échapper à la nouvelle réponse immunitaire.

le système immunitaire doit à nouveau les reconnaître puis les éliminer. Le cycle se répète... Le VIH entraîne une infection chronique : **l'éradication du virus est impossible**<sup>1</sup>.

Chaque nouveau variant entraîne la destruction des lymphocytes Th, qui se raréfient progressivement.

Au bout de plusieurs années, les variations incessantes du VIH finissent par **épuiser le système immunitaire** : il s'en suit une réplication incontrôlée du virus et la disparition complète des lymphocytes Th.

*La longue période de latence clinique masque la lutte permanente entre le VIH et le système immunitaire. L'apparition du Sida est la conséquence de la destruction du système immunitaire par le VIH.*

**La production de virus** semble être sous le contrôle de nombreux facteurs :

- les lymphocytes T-cytotoxiques s'opposent à la multiplication virale,

tandis que

- l'activation du système immunitaire par des antigènes peut augmenter la multiplication virale dans les lymphocytes TCD4 ou les macrophages.
  - ⇒ certaines vaccinations sont contre-indiquées au cours du Sida
  - ⇒ certains agents infectieux favorisent la réplication virale.

## **4 – LA TRANSMISSION DU VIH**

Le virus peut être isolé de **la plupart des liquides biologiques** : sang, sperme, sécrétions vaginales, lait maternel, salive, larmes, LCR, urine.

Mais le VIH, virus enveloppé, est **un virus fragile** qui ne peut donc se transmettre qu'à l'occasion de **contacts interhumains "rapprochés"**.

<sup>1</sup> éradication (*radix* : racine) action de déraciner – disparition totale (d'un virus, d'une maladie...)

Les voies de transmission des virus sont pour cette raison :

- **avant tout sexuelle**

la transmission sexuelle est le mode de contamination le plus fréquent. Elle peut s'effectuer au cours des rapports homosexuels ou hétérosexuels. Le premier facteur de risque est le "vagabondage" sexuel.

la porte d'entrée est la muqueuse génitale ou rectale. Les sécrétions génitales (sperme, glaire cervicale) sont infectantes par les virus libres **mais surtout par les cellules infectées : lymphocytes TCD4 et macrophages.**

- **veineuse**

- **toxicomanie par voie IV**

en Europe, à cause de la toxicomanie, la contamination par voie veineuse augmente et représente près de 40 % des cas d'infection par le VIH.

- **transfusions sanguines**

- **accidents professionnels**

avec des produits sanguins ou avec des objets contaminés (le risque de contamination à la suite d'une piqûre accidentelle est évalué à 0,4 %).

- **materno-foetale**

le taux de transmission du virus de la mère infectée à l'enfant est globalement évalué à **20 %**. Il dépend avant tout du nombre de virus présents dans le sang maternel : plus ce nombre est élevé plus le risque de transmission est grand.

Cette transmission peut se faire *in utero* dans les deux derniers mois (35 %) de la grossesse mais surtout au moment de l'accouchement (65 %).

La contamination **par l'allaitement maternel** est possible.

NB : 90 % des femmes VIH + vivent dans les pays en voie de développement. En Ouganda, <b>14 % des femmes enceintes</b> sont séropositives.
--

## **5 - HISTOIRE DE LA MALADIE**

Elle évolue en trois phases successives :

### **1° - la phase de primo-infection**

Elle est **symptomatique** ou **asymptomatique**, c'est à dire cliniquement silencieuse.

**Quand la primo-infection est symptomatique** (chez 50 % des sujets infectés), elle se manifeste par des signes généraux peu spécifiques, **adénopathies cervicales**, fièvre, pharyngite avec dysphagie, fatigue, myalgies, courbatures, éruption maculopapuleuse.

Comme ces symptômes ressemblent à ceux qu'on observe au cours de diverses affections virales aiguës (comme la mononucléose infectieuse), la primo-infection risque souvent de passer inaperçue.

Les premiers signes de primo-infection apparaissent en moyenne 20 jours après la contamination.

la primo-infection dure de 1 à 3 semaines. Cette phase correspond à une multiplication virale intense et à la dissémination du virus.

⇒ l'évolution vers le Sida **est plus rapide après une primo-infection symptomatique** (on constate en effet une charge virale très élevée).

Le système immunitaire réagit à l'infection et, en quelques semaines, **des anticorps apparaissent dans le sérum**, dirigés contre l'ensemble des protéines du VIH, c'est **la séroconversion** : le sujet infecté devient séropositif.

### 2° - la phase asymptomatique

La deuxième phase est asymptomatique et peut être très prolongée (10 à 15 ans). Le virus se réplique continuellement dans les gîtes lymphoïdes : les lymphocytes TCD4 vont lentement, mais inexorablement, diminuer.

### 3° - la phase clinique

La phase clinique correspond **au Sida** proprement dit :

lorsque le nombre de lymphocytes TCD4 devient **inférieur à 200 / mm<sup>3</sup>** : le syndrome d'immunodéficience apparaît.

Les manifestations les plus fréquentes sont **les infections opportunistes** :

*une infection opportuniste est **une infection grave** provoquée par un micro-organisme, habituellement non pathogène – parce que contenu par le système immunitaire – mais **qui profite de l'opportunité** offerte par l'immunodéficience.*

**les principaux micro-organismes opportunistes sont :**

<u>des parasites</u>	<b>Toxoplasme</b> <i>Cryptosporidium</i> <i>Microsporidium</i> <i>Leishmania</i>	<u>des bactéries</u>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium</i> Salmonella
<u>des champignons</u>	<b><i>Pneumocystis carinii</i></b> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Candida</i> <i>Histoplasma capsulatum</i>	<u>des virus</u>	<i>Herpes simplex (HSV)</i> <i>Cytomegalovirus (CMV)</i> Virus varicelle-zona ( <b>VVZ</b> )

L'immunodépression est également responsable de **l'apparition de cancers** :

- **le sarcome de Kaposi** : un virus de la famille des *Herpesvirus*, le HHV-8 (**h**uman **h**erpes**v**irus **8**), pourrait en être la cause ou le co-facteur).
- des lymphomes.

### - les non-progresseurs à long terme

Dans la majorité des cas, les signes cliniques de déficit immunitaire apparaissent pendant les dix années suivant la séroconversion.

Néanmoins, un nombre restreint de sujets (5 à 10 %) demeurent **cliniquement sains** et **immunologiquement normaux** au-delà d'une décennie (jusqu'à 18 ans, à ce jour) : ce sont les sujets dits "non-progresseurs à long terme".

Les critères retenus pour les non-progresseurs à long terme sont :

- une **séropositivité** depuis au moins huit ans
- un état clinique **asymptomatique**
- un taux de CD4 stables > à 500/ mm<sup>3</sup>
- pas de traitement antirétroviral

Chez ces sujets, la charge virale plasmatique est basse voire indétectable, mais elle persiste.

Ce groupe des sujets dits "non-progresseurs" est en fait hétérogène : certains sont véritablement "non-progresseurs au long cours" tandis que d'autres subissent une détérioration beaucoup plus lente de leur système immunitaire.

### - la résistance à l'infection

On a remarqué dans des groupes de sujets à haut risque – (homosexuels dont les partenaires étaient morts du Sida, hémophiles ayant reçu du sang contaminé) – que quelques sujets n'étaient pas cliniquement atteints du Sida.

**Ces sujets sont homozygotes pour une mutation portant sur le gène codant le co-récepteur CCR5 :**

la protéine mutée a perdu le domaine transmembranaire. Elle est absente de la membrane et ne peut donc plus jouer le rôle de co-récepteur pour l'entrée du VIH.

Cette anomalie atteindrait environ 1 % de la population de race blanche.

## 6 – LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

L'infection par le VIH entraîne une réponse immunitaire qui fait apparaître **des anticorps** dirigés contre **toutes** les protéines virales :

**la présence d'anticorps anti-VIH est le témoin de l'infection : un individu qui les possède est déclaré séropositif.**

**Le diagnostic sérologique s'opère en deux étapes :**

**1° : le test de dépistage : y a-t-il des anticorps ?**

**2° : la confirmation du test : s'agit-il bien d'anticorps anti-VIH ?**

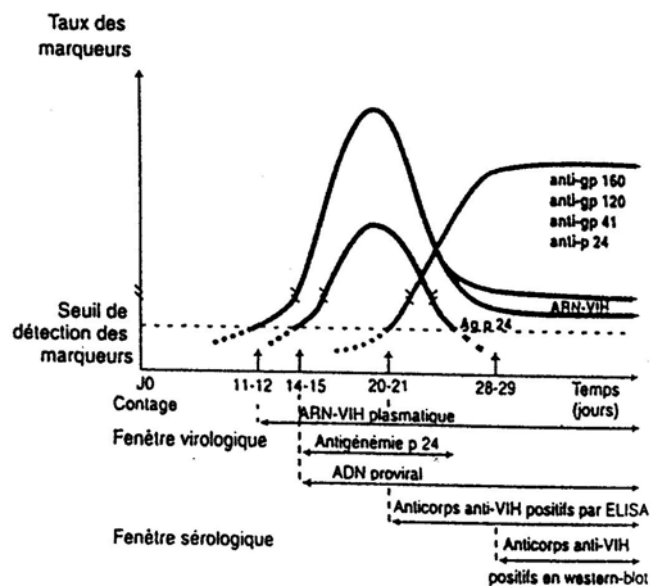
### Première étape : le test de dépistage

**L'apparition des anticorps demande un certain temps...**

Un certain temps s'écoule entre la contamination par le virus et l'apparition des anticorps. Pendant cette période, **le sujet contaminé est infectieux mais la sérologie est négative.**

Cette période est appelée la "**fenêtre sérologique**" : plus les techniques de détection s'améliorent plus la fenêtre sérologique diminue : actuellement, **la fenêtre sérologique est de 22 jours en moyenne** (avec des écarts de 6 à 38 jours).

On conçoit le problème d'un don de sang effectué pendant cette période sérologiquement muette



**Représentation des marqueurs virologiques au cours de la primo-infection par le VIH.**



## Le test de dépistage

dans un dépistage, il est important d'éviter des résultats **faussement négatifs** : on utilise pour cette raison, une technique **sensible**

La recherche des anticorps anti-VIH se fait à l'aide d'une technique **ELISA** (Enzyme-linked Immunosorbent assay) :

① des antigènes viraux (protéines d'enveloppe et de capsid) sont fixés au fond d'une petite cupule.

② on ajoute le sérum à tester : si celui-ci contient des anticorps spécifiques, ils sont "capturés" par les antigènes.

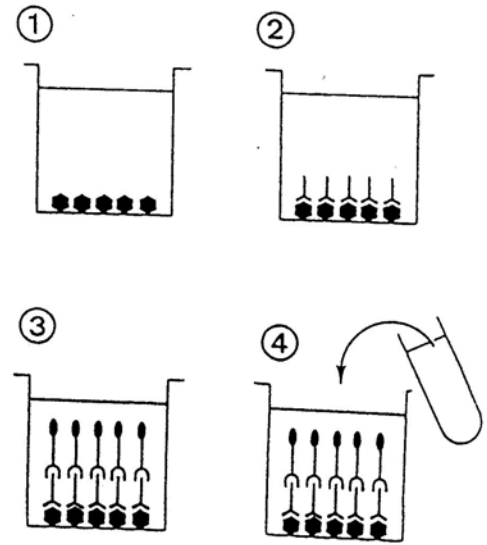
③ on révèle la fixation des anticorps spécifiques du virus en ajoutant un anticorps anti-Ig humaine (de chèvre) auquel une enzyme a été accrochée (un "anti-anticorps" marqué).

④ on ajoute le substrat de l'enzyme : l'hydrolyse du substrat par l'enzyme génère une coloration dont on apprécie l'intensité.

on pratique en même temps une réaction avec des sérums "témoins" positifs et négatifs.

Deux tests différents sont pratiqués sur le même sérum dont l'un d'eux doit permettre le dépistage des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 :

- si la recherche est négative, on en reste là.
- si la recherche est positive, on passe à la 2<sup>ème</sup> étape.



## Deuxième étape : la confirmation du test

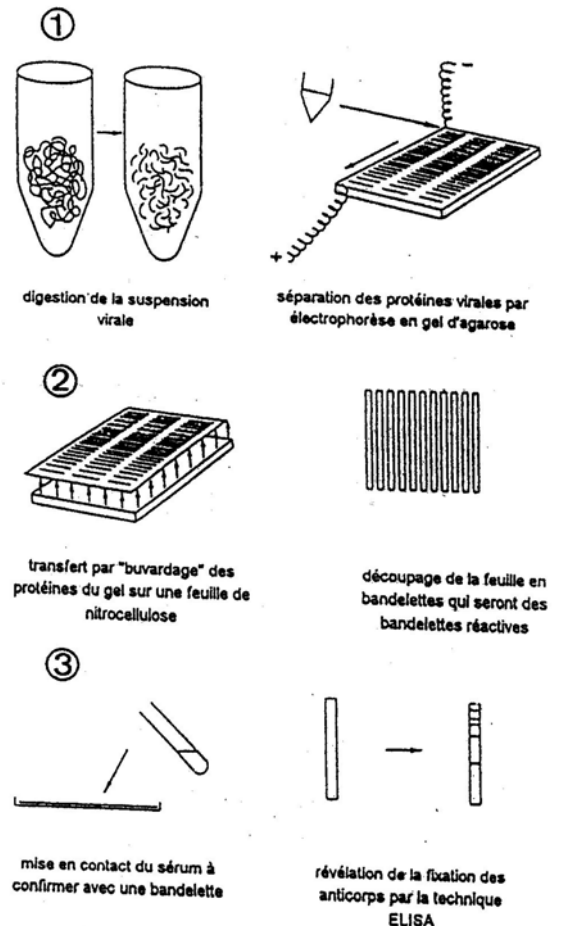
pour confirmer un test, il est important d'éviter des résultats **faussement positifs** : on utilise pour cette raison, une technique **spécifique**.

Le test de confirmation vérifie que les anticorps détectés par le test de dépistage sont bien spécifiques du VIH. En effet, un test de dépistage peut révéler des anticorps non spécifiques et ce test est donc **faussement positif**.

1. le test de confirmation n'est pas pratiqué si les tests de dépistage sont négatifs.
2. tout dépistage **positif, douteux** ou **discordant** (un seul test positif sur les deux pratiqués) doit être confirmé.
3. il est recommandé d'effectuer le test de confirmation sur un prélèvement **différent** de celui du test de dépistage.

## Le test de confirmation : le Western-blot

① après fragmentation d'une culture de virus, les protéines virales sont séparées par électrophorèse en gel d'agarose dans lequel elles vont migrer en fonction de leur poids moléculaire : les grosses molécules (gp 160, gp 120) migrant moins facilement que les petites (gp 41, p 17).



② on transfère les protéines séparées en "buvardant" le gel (to blot = buvarder) avec une feuille de nitrocellulose. Cette feuille est découpée en bandelettes.

③ on immerge une bandelette dans un petit bac contenant le sérum à contrôler : si ce sérum contient des anticorps spécifiques du VIH, ils se fixent aux antigènes.

④ la fixation des anticorps est révélée par **une technique ELISA** identique à celle utilisée pour le test de dépistage : on ajoute un anticorps anti Ig humaines marqué par une enzyme puis le substrat de cette enzyme. **Une bande colorée apparaît pour chaque protéine virale sur laquelle s'est fixée un anticorps.**

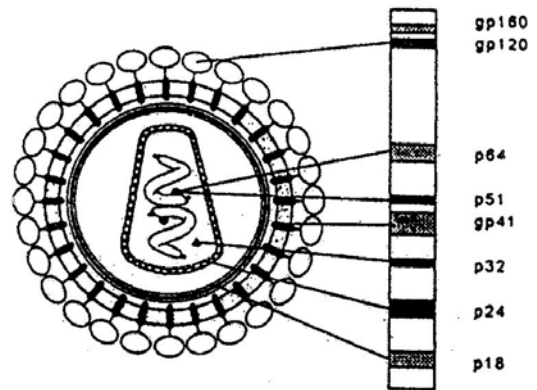
### Critères de positivité du W-B définis par l'OMS

Le W-B doit révéler au moins **deux bandes correspondant aux produits du gène env**, (pour VIH-1 : les produits de ces gènes sont **gp 160, gp 120, gp 41**), et ceci quelle que soit la réactivité des bandes correspondant au produit des gènes *gag* ou *pol*.

1° - **chez un sujet séropositif**, le Western-blot est "complet" : il met en évidence des anticorps dirigés contre l'ensemble des protéines virales.

2° - l'apparition de bandes colorées ne correspondant pas aux critères d'un W-B positif définit un **W-B indéterminé**. Ceci peut traduire :

- **une séroconversion en cours pour le VIH-1** : elle sera affirmée par l'examen d'un nouveau sérum prélevé après un délai de 2 à 4 semaines au cours duquel les anticorps spécifiques vont atteindre un taux détectable.
- **une infection par le VIH-2** : qui devra être confirmée par un test spécifique de ce virus (ELISA et W-B).
- **une réactivité non spécifique** : si, sur un autre prélèvement pratiqué 2 à 4 semaines plus tard et à *fortiori* 2 à 3 mois plus tard, le profil du W-B reste identique, il s'agit d'une réactivité non spécifique : **il n'y a pas d'infection par le VIH.**



### Autres tests pour le diagnostic biologique

#### • la recherche de l'antigène P 24

La protéine P 24 est la protéine majeure de la capside du VIH.

Dans le cas d'une personne présentant un **syndrome de primo-infection symptomatique**, la détection de l'antigène P 24 peut être intéressante car elle est positive pendant la phase sérologiquement muette.

**L'antigénémie se négative dès la séroconversion** : les anticorps anti-P 24 se fixent à l'antigène pour former des complexes immuns (Ag-Ac) qui sont éliminés.

L'antigène P 24 réapparaît au stade du Sida avéré, mais cet examen, autrefois considéré comme un marqueur de la réplication virale, est devenu à ce stade, **inutile** et déconseillé.

#### • les techniques de dépistage combiné

Elles sont capables de détecter simultanément les Ac anti-VIH-1/2 et l'Ag P24. Dans la période très précoce de séroconversion, ces techniques sont globalement plus sensibles que les simples techniques sérologiques classiques

en réduisant la fenêtre sérologique de 2 à 5 jours. Elles peuvent constituer l'une des 2 techniques de dépistage.

### • l'isolement du virus en culture

L'isolement du virus est une technique **longue et difficile**, qui n'est pas utilisée en routine.

Elle est réservée au **diagnostic de l'infection chez le nouveau-né de mère infectée** :

en effet, tous les nouveau-nés de mère séropositive sont séropositifs car les anticorps maternels ont franchi la barrière placentaire. Leur présence empêche le diagnostic sérologique de l'infection d'un nouveau-né.

La recherche s'effectue sur les cellules mononucléées du sang placées en coculture avec des cellules d'un donneur négatif en présence de phytohémagglutinine et d'IL2.

La présence du virus est détectée par la mise en évidence de l'Ag P 24 ou d'une activité transcriptase inverse dans le surnageant du milieu de culture.

### • la détection du matériel génétique viral

On procède par amplification génique à l'aide de sondes spécifiques des séquences les plus conservées (gag et pol).

On peut rechercher, soit les séquences intégrées (**l'ADN proviral cellulaire**), soit **l'ARN virionique** après rétrotranscription (**RT-PCR**)..

Cette technique tend à remplacer la culture du virus dans le diagnostic d'une infection à VIH chez le nouveau-né de mère infectée.

### • l'appréciation de la résistance aux antiviraux

Résistance phénotypique : par mesure en culture cellulaire (long et coûteux)

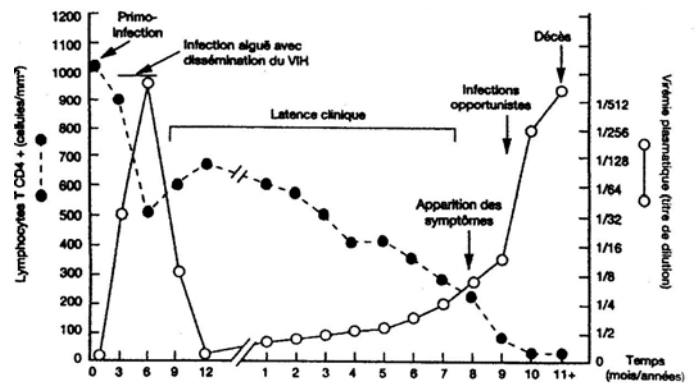
Recherche de mutations associées à la résistance aux antiviraux : par amplification génique avec des sondes spécifiques du type sauvage ou muté.

## Examens de laboratoire accompagnant le sida

L'infection à VIH est **une infection chronique** dont les manifestations cliniques n'apparaissent qu'après une période plus ou moins prolongée, généralement plusieurs années.

**Pour évaluer le pronostic de l'infection** on fait appel à l'interprétation de deux marqueurs biologiques:

- 1° - la numération sanguine des **lymphocytes T CD4**
- 2° - la mesure de la **charge virale**



## 1° - Évaluer l'atteinte du système immunitaire :

### les lymphocytes CD4

Le seul paramètre immunologique utile pour surveiller et prendre en charge les patients infectés par le VIH est le nombre absolu de lymphocytes CD4 circulants dans le sang.

Pour les distinguer des autres lymphocytes, on pratique un **immuno-marquage** avec des anticorps anti-CD4 fluorescents et on compte les cellules marquées par **cytométrie de flux** (une technique de numération automatique).

#### Valeurs normales des T CD4 : entre 600 et 1200/mm<sup>3</sup>

Il y a normalement 1500 à 4000 lymphocytes / mm<sup>3</sup> dont 70 % de lymphocytes T (dont 60 % de TC D4 et 40 % de TC D8). Ainsi, le taux de T CD4 est normalement supérieur à 600 / mm<sup>3</sup>

Le taux de lymphocytes T CD4 peut varier d'une mesure à l'autre en raison de la variabilité du nombre de lymphocytes circulants

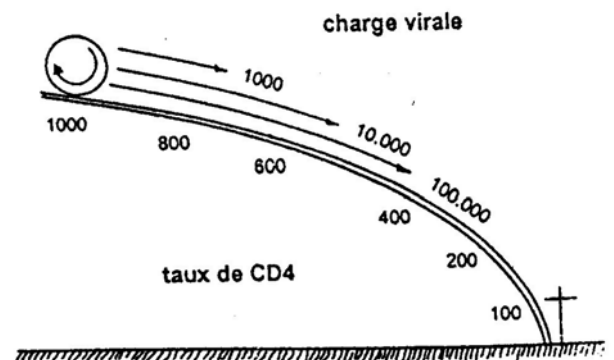
- **la numération des lymphocytes T CD4 est le paramètre irremplaçable du déficit immunitaire.**

## 2° - Évaluer la réplication virale :

### la charge virale

La mesure de la **concentration plasmatique de l'ARN** du VIH (ou charge virale) évalue l'**intensité de la réplication du virus** dans l'organisme qui se situe en fait non dans le sang mais dans les organes lymphoïdes.

Le niveau de réplication du virus, évalué par la charge virale, est le **paramètre le plus précis** et le plus précoce pour prédire l'évolution clinique ultérieure.



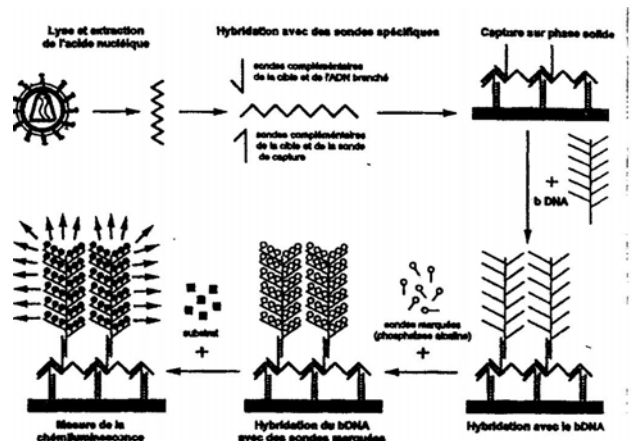
- le **taux de lymphocytes T CD4** représente **la distance** qui sépare le véhicule du précipice.
- la **charge virale** représente **la vitesse** du véhicule.
- la **réponse immunitaire** et le **traitement antiviral** sont **les freins** du véhicule.

Différentes techniques sont proposées pour évaluer la charge virale :

**1 - Amplification du signal d'hybridation** : c'est la technique de l'ADN branché (bDNA). Contrairement à l'amplification génique, c'est le signal qui est amplifié (et non la cible) au niveau du génome viral, ce qui permet de limiter les problèmes de contamination conduisant à de faux positifs.

### 2 - Amplification de la cible :

- PCR quantitative : après rétrotranscription de l'ARN viral en ADN, polymérisation de l'ADN et quantification de l'ARN viral par comparaison avec un standard interne.
- NASBA : amplification isotherme de l'ARN



Compte tenu des variations de sensibilité des tests utilisés, il est important qu'un patient soit suivi dans **un même** laboratoire avec **la même** technique.

Les résultats sont présentés à la fois sous la forme de la **charge virale proprement dite** (nombre de molécules d'ARN viral ou copies par ml de sérum) **et sous sa transformation logarithmique** ( $\log_{10}$  du nombre de copies / ml) :

charge virale plasmatique (copies/ml)	charge virale plasmatique ( $\log_{10}$ )
200	$\log_{10}(200) = 2,3$
500	2,7
1000	3
5000	3,7
10 000	4
30 000	4,5
50 000	4,7
100 000	5
1 000 000	$\log_{10}(1\,000\,000) = 6$

**L'incertitude** sur la mesure de la charge virale est élevée.

On considère que **seule une variation de 0,5 du  $\log_{10}$  est significative** : ce qui correspond à un nombre de copies multiplié ou divisé par 3. Ainsi :

- une charge virale qui passe **de 10 000 à 50 000** copies / ml correspond à **une réelle augmentation**,
- alors que le fait de passer **de 100 000 à 200 000** copies / ml **n'est pas significatif**.

La variabilité de la mesure est liée à deux phénomènes intriqués : l'un, technique, est la variabilité des conditions de mesure au laboratoire, l'autre est la fluctuation de la quantité de virus présents dans le plasma.

## 7- SUIVI CLINIQUE ET BIOLOGIQUE D'UN PATIENT ATTEINT DE SIDA

examens recommandés	bilan initial	CD4 > 500 bilan tous les 6 mois	CD4 entre 200 et 500 bilan tous les 3 mois
Sérologie VIH (Western blot)	+		
NFS, plaquettes	+	+	+
Lymphocytes CD4	+	+	+
Transaminases, $\gamma$ -GT	+		
<b>Sérologies</b> : syphilis, hépatite B, Hépatite C, toxoplasmose, CMV	+	selon le résultat du bilan initial	selon le résultat du bilan initial
IDR à la tuberculine	+		
Radiographie du thorax	+		
Charge virale	+	+	+ (*)

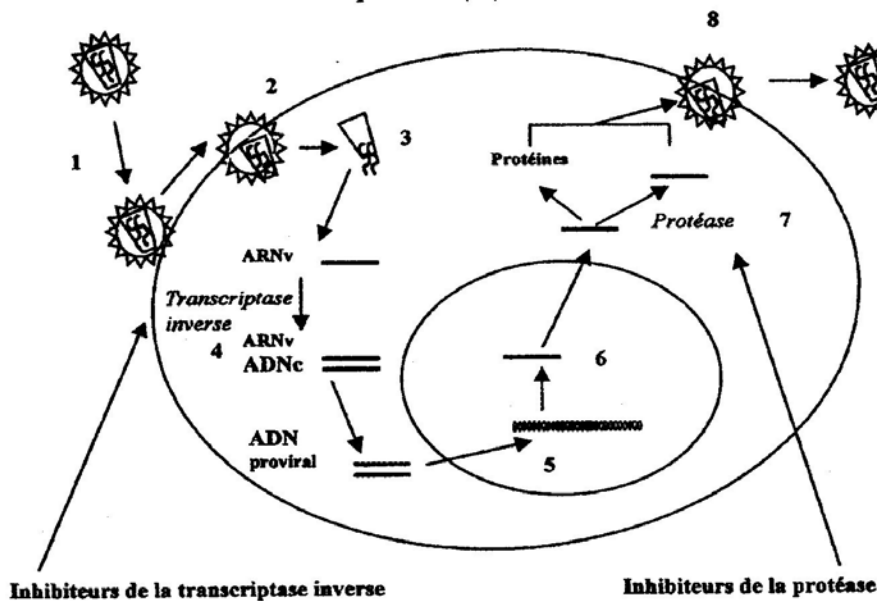
(\*) la charge virale doit être réalisée 2 fois par an sauf en cas d'évolutivité et (ou) de mise en route d'un traitement antirétroviral.

## 8 - ELEMENTS DE THERAPEUTIQUE

### Traitement

Depuis l'apparition de la première molécule anti-vrn en 1986, (AZT = Rétrovir) , la palette des antirétroviraux n'a cessé de s'élargir. Les molécules actuellement disponibles sont rassemblées en 3 familles :

- Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INRT)
- Les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNRT)
- Les inhibiteurs de la protéase (IP)



Les objectifs des traitements actuels sont de réduire la réplication virale le plus possible et le plus durablement possible en évitant la sélection de mutants résistant aux drogues employées .

Pour ce faire, la stratégie actuelle associe en trithérapie 2 INRT, 1 IP.

#### Quelles indications ?

C'est la numération des CD4 et la mesure de la charge virale qui guident le traitement :

- traitement des personnes symptomatiques et des personnes dont le nombre de CD4 est  $< 350/\text{mm}^3$
- traitement indiqué aux personnes dont le nombre des CD4 est compris entre 350 et  $500/\text{mm}^3$  , mais peut être différé si la charge virale est stable et inférieure à 10000 copies/ml
- traitement indiqué aux personnes ayant plus de 500  $\text{CD4}/\text{mm}^3$  mais une charge virale  $> 30000-50000$  copies/ml
- traitement de la primo-infection recommandé

#### Prévention

##### Des mesures individuelles et collectives :

- dépistage systématique des donneurs de sang
- prévention de la transmission sexuelle par promotion de l'utilisation de préservatifs et par l'éducation et l'information
- lutte contre la toxicomanie et l'échange de seringues
- prévention de la transmission au personnel soignant : en cas d'accident d'exposition au sang (AES) provenant d' un patient infecté par le VIH, trithérapie pendant 4 semaines dès les premières heures.

##### Prévention de la transmission materno-foetale :

Traitement de la mère dès la 14ème semaine de grossesse, poursuivi pendant l'accouchement et le traitement de l' enfant pendant les 6 premières semaines de vie.

##### Recherches vaccinales

Les approches vaccinales traditionnelles ne sont pas envisageables :

- Pour des raisons de sécurité, impossibilité d'utiliser un rétrovirus atténué chez l'homme
- La protection conférée par les vaccins inactivés se limite aux souches très proches de celle dont est issu le vaccin, mais devient rapidement inefficace du fait de la grande variabilité génétique et antigénique du virus.

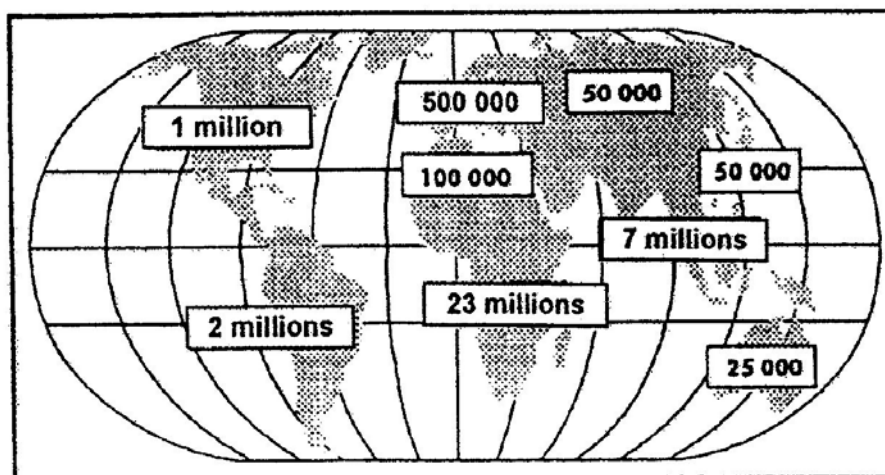
## VIH, SIDA ET STATISTIQUES

### Situation mondiale du sida

- 1988 :** 10 millions de sujets séropositifs  
250.000 sidéens
- 1998 :** 35 millions de sujets séropositifs  
dont 1 million d'enfants  
5,6 millions d'adultes et d'enfants ont été infectés  
l'Afrique totalise **2 millions de morts** pour la seule année 1998.
- 2000 :** 60 à 110 millions de sujets séropositifs  
(1 à 2 % de la population mondiale)

Depuis 1981, le VIH a infecté 50 millions de personnes et en a tué 16 millions  
Chaque jour, 6.000 personnes, dont la moitié de femmes, sont contaminées par le VIH

### Répartition géographique des personnes infectées par le VIH



*L'interprétation des statistiques doit être prudente, compte tenu de l'organisation variable des services de santé. Si, dans les pays industrialisés, le taux de notification des cas de sida est estimé autour de 80 %, il peut atteindre à peine 10 % dans certains pays d'Afrique.*

### Répartition des cas de sida

