

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCCEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

SIDA et Infections Opportunistes

Présenté par :
Mr GHAFFOUR Mohammed El-Amine
Mr GHOMARI Mohammed

Soutenu le 20 / 06 / 2013

Le Jury :

Président :

Pr.M.BENYOUCEF

Chef De Service De Biochimie CHU Tlemcen

Membres :

D.BENYAHYA

Maitre Assistante En Parasitologie

M.GHERBI

Maitre Assistante En Pharmacologie

K.DALI YAHIA

Maitre Assistant En Pharmacognosie

Encadreur :

Mr BENABADJI Bakir

Chef De Service De Microbiologie CHU Tlemcen

REMERCIEMENTS

Ce travail a été effectué au laboratoire de Microbiologie au CHU de Tlemcen.

*On remercie monsieur le professeur **B.BENABADJI** de nous avoir accueilli dans son laboratoire, et de nous avoir témoigné toute sa confiance et d'avoir dirigé nos travaux de mémoire.*

*On exprime notre profonde reconnaissance a Monsieur **M.BENYOUCEF**, professeur et chef de service du laboratoire de biochimie au CHU de Tlemcen en nous faisant l'honneur de présider le jury de ce projet de fin d'étude.*

*On remercie vivement madame **D.BENYAHIA** Maitre assistante en parasitologie, madame **M.GHERBI** maitre assistante en pharmacologie et monsieur **K.DALI YAHIA** maitre assistant en pharmacognosie, d'être examinateur et de porter un jugement sur ce travail.*

Dédicaces (MOHAMMED)

*Au nom de Allah, le clément, le très miséricordieux,
Gloire a Allah maitre des mondes, que la prière de Allah soit sur sont Prophète Mohammed
(s.l.a.w.s) sur sa famille et tous ses compagnons”.*

Je dédie ce précieux travail :

A mes très chers parents, que dieu les bénisse,

*A mon très cher frère SAAD et à ma très chère sœur MERYEM, que dieu les aide dans leur
travail,*

*A mes très chères grand-mères, en priant Dieu de bien vouloir les accueillir dans son vaste
Paradis,*

A mes tantes, mes oncles, cousins et cousines

A Imane, Farouk, Youssef, Adel, Djazia, Mahfoud, et Kheir-Eddine

A tous mes ami(e)s ainsi qu'à la promotion 6ème année en pharmacie 2012-2013

A tous mes professeurs sans exception

Dédicace (AMINE)

Merci ALLAH (Mon Dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire

" Ya Kayoum hamdoulilah "

Je dédie ce modeste travail à celle qui m'a donné la vie, à ma mère NADIA, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, Affable, honorable, aimable :Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

A mon père LHADJ MOHAMMED, école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger ; Ce Travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Que dieu les gardes et les protège.

A mes adorables sœurs : les deux jumelles FATIMA ZOHRA & ZINEB , AMINA , KHADIDJA

A mes chers frères ABDEERAHMANE , KHALIL IBRAHIM

A tous mes amis sans exception

Et a toutes l'équipe de la pharmacie Abdellah Benmansour (lieu de stage- pharmacie mère)

A ma future femme inchalah

A tous ceux qui me sont chères.

A tous ceux qui m'aiment ; A tous ceux que j'aime.

Table des matières

➤ <u>INTRODUCTION</u>	2
➤ <u>Chapitre 1: DONNEES GENERALES SUR L'INFECTION VIH</u>	
1) Définitions et facteurs prévisionnels d'évolution de l'infection VIH chez l'adulte	4
1.1) Définition du SIDA.....	5
1.2) Eléments d'histoire naturelle.....	6
1.3) Classification des manifestations cliniques et anomalies biologiques.....	6
1.4) Marqueurs immunologiques et virologiques prédictifs.....	9
1.4.1) Numération des lymphocytes T CD4+.....	9
1.4.2) Paramètres virologiques.....	10
1.5) Facteurs influençant la survie.....	12
2) Virologie fondamentales de l'infection VIH	14
2.1) Classification des rétrovirus.....	14
2.2) Aspects structuraux.....	17
2.3) Interaction VIH-Cellules et conséquences sur la physiopathologie de la maladie.....	18
2.3.1) Cycle de réplication du VIH dans la cellule hôte.....	18
2.3.2) Cellules cibles des virus VIH.....	22
2.3.3) Conséquences de la réplication du VIH in vivo.....	22
3) Primo-infection par le VIH	24
3.1) Manifestation cliniques et biologiques.....	24
3.1.1) Manifestations cliniques.....	24
3.1.2) Manifestation biologiques.....	25
3.2) Signification pronostiques de la primo-infection a VIH.....	26
3.3) Considération thérapeutique.....	26
4) Bref aperçu de mécanismes immuno-pathologiques de l'infection VIH	29

4.1)	Réponses immunes contre le VIH.....	30
4.2)	Réponses humorales spécifiques du VIH.....	30
4.3)	Réponses T CD8 au VIH.....	31

➤ **Chapitre 2 : LES INFECTIONS OPPORTUNISTES AU COURS DU VIH**

1)	Les infections opportunistes mycosiques.....	33
1.1)	Les candidoses.....	34
1.1.1)	Notions actuelles.....	34
1.1.2)	Attitude thérapeutique.....	35
1.2)	La cryptococcose.....	36
1.2.1)	Notions actuelles.....	36
1.2.2)	Attitude thérapeutique.....	37
1.3)	Mycoses à champignons dimorphiques.....	39
1.3.1)	L'histoplasmosse.....	39
1.4)	Mycoses rares.....	41
1.4.1)	L'aspergillus.....	41
1.5)	La maladie de kaposi.....	42
1.5.1)	Epidémiologie.....	43
1.5.2)	Transmission du HHV-8.....	44
1.5.3)	Aspects cliniques.....	45
1.5.3.1)	Atteinte cutanée.....	45
1.5.3.2)	Atteinte muqueuse.....	46
1.5.3.3)	Atteinte viscérale	46
1.5.4)	Diagnostic.....	47
1.5.5)	Traitement.....	47
2)	Les infections opportunistes virales.....	49
2.1)	Cytomegalovirus (CMV).....	49
2.1.1)	Définition.....	49

	2.1.2) Sensibilités et viabilit.....	50
	2.1.3) Qui est affecté par le cytomégalo­virus ?.....	51
	2.1.4) Durée de la maladie.....	51
	2.1.5) Traitement.....	51
	2.1.6) Prévention de l'infection.....	52
2.2)	Herpes simplex virus (HSV).....	52
	2.2.1) Agent pathogène, réservoir, source.....	52
	2.2.2) Epidémiologie générale.....	53
	2.2.2.1) HSV 1.....	53
	2.2.2.2) HSV 2.....	53
	2.2.3) Mode de transmission interhumaine directe et indirecte.....	53
	2.2.4) Incubation.....	53
	2.2.5) Infections.....	53
	2.2.5.1) Infections Oro-pharyngées.....	53
	2.2.5.2) Infections cutanées.....	54
	2.2.5.3) Infections génitales.....	54
	2.2.6) Traitement.....	54
	2.2.7) Populations particulières a risque.....	54
2.3)	Varicelle zona virus.....	55
	2.3.1) Epidémiologie.....	55
	2.3.2) Physiopathologie.....	55
	2.3.2.1) Varicelle.....	55
	2.3.2.2) Zona.....	55
	2.3.3) Traitement.....	56
	2.3.3.1) Symptomatique.....	56
	2.3.3.2) Curatif.....	56
	2.3.3.3) Préventif.....	57
2.4)	Epstein Barr virus.....	57
	2.4.1) Transmission.....	58
	2.4.2) Traitement.....	58
	2.4.2.1) L'aspirine et autres analgésiques.....	59
	2.4.2.2) Les corticoïdes.....	59

2.4.2.3) Les antiviraux.....	59
3) Les infections opportunistes parasitaires.....	59
3.1) La pneumocystose.....	59
3.1.1) Epidémiologie.....	59
3.1.1.1) Taxonomie.....	59
3.1.1.2) Morphologie.....	60
3.1.2) Cycle.....	61
3.1.3) Transmission.....	62
3.1.4) Traitement.....	62
3.2) La toxoplasmose.....	63
3.2.1) Epidémiologie.....	63
3.2.1.1) Classification.....	63
3.2.1.2) Morphologie.....	63
3.2.1.3) Mode de contamination.....	65
3.2.2) Cycle évolutif.....	65
3.2.3) Le traitement préventif et curatif chez l'immunodéprimé.....	66
3.3) La cryptosporidiose.....	67
3.3.1) Epidémiologie.....	67
3.3.1.1) Morphologie.....	67
3.3.1.2) Cycle évolutif.....	68
3.3.2) Contamination.....	68
3.3.3) Traitement.....	68
3.4) La microsporidiose.....	69
3.4.1) Epidémiologie.....	69
3.4.1.1) Morphologie.....	69
3.4.1.2) Cycle évolutif.....	69
3.4.2) Contamination.....	69
3.4.3) Traitement.....	71
3.5) Lisosporose.....	71
3.5.1) Epidémiologie.....	71

3.5.1.1) Morphologie.....	71
3.5.1.2) cycle évolutif.....	72
3.5.2) Contamination.....	72
3.5.3) Traitement.....	73
3.6) La cyclosporose.....	73
3.6.1) Epidémiologie.....	73
3.6.1.1) Morphologie.....	73
3.6.1.2) Cycle évolutif.....	74
3.6.2) Contamination.....	74
3.6.3) Traitement.....	74
4) Les infections opportunistes bactériennes.....	75
4.1) La tuberculose.....	75
4.2) Mycobactéries atypiques.....	76
4.2.1) Traitement préventif.....	77
4.2.2) Traitement curatif.....	77
4.3) Autres infections bactériennes.....	78
4.3.1) Les infections bactériennes respiratoires.....	78
4.3.2) Les infections bactériennes entériques.....	79

➤ **Chapitre 3 : PARTIE PRATIQUE**

1) Diagnostic biologique.....	82
1.1) Les marqueurs biologiques de l'infection due au VIH.....	82
1.1.1) Marqueurs biologiques recherchés en pratique courante.....	82
1.1.2) Cinétique des marqueurs au cours de la phase précoce de l'infection due au VIH-1.....	83
1.1.3) Terminologie des analyses détectant les Ac anti-VIH.....	84
1.1.4) Affirmer au patient une infection due au VIH nécessite.....	84
1.1.5) L'analyse de dépistage doit comporter deux techniques.....	85
1.1.6) Place des techniques de dépistage combiné.....	85
1.1.7) Analyse de confirmation.....	86
1.1.8) Distinction entre l'infection due au VIH-1 et celle due au VIH-2.....	86

1.1.9) Diagnostic de l'infection par un variant du VIH-1.....	86
2) Etude statistique.....	86
Discussion.....	88
3) Les techniques du diagnostic biologique de l'infection due au VIH : Nature et performances.....	88
3.1) Le dépistage des Ac anti-VIII-1 et des Ac anti-VIH-2.....	88
3.2) Les ELISA mixtes automatisables.....	89
3.3) Les résultats de la réévaluation des techniques de dépistage.....	89
4) Stratégies diagnostiques.....	91
4.1) Diagnostic précoce.....	91
4.2) Diagnostic d'une infection hors primo-infection.....	92
5) Méthode de mesure de la charge virale VIH-1 (ARN VIH-1 plasmatique).....	92
5.1) Principe et description des techniques.....	93
5.1.1) La technique Quantiplex HIV RNA (Chiron).....	93
5.1.2) La technique Nasba QR System (Organon Teknika).....	93
5.1.3) La technique Amplicor HIV-1 Monitor (Roche Diagnostic Systems).....	94
5.2) Limites de détection.....	95
➤ <u>Conclusion</u>	97
➤ <u>Références Bibliographiques</u>	98

Liste des figures

Figure (1.1) : classification des rétrovirus

Figure (1.2) : structure du VIH

Figure (1.3) : les bases de la thérapeutique antirétrovirale : le cycle de réplication du VIH.

Figure (1.4) : Cellules cibles du virus VIH

Figure (2.1) : Mycélium de Candida albicans

Figure (2.2): Cryptococcus neoformans

Figure (2.3): Histoplasma capsulatum var capsullum.

Figure (2.4): Aspergillus spp

Figure (2.5): HHV-8

Figure (2.6) : structure de cytomégalovirus (CMV)

Figure (2.7): structure de l' Herpes simplex

Figure (2.8) : Structure de l'E.B.V

Figure (2.9) : le cycle évolutif de Pneumocystis jirovecii

Figure (2.10): Tachyzoïtes de Toxoplasma gondii

Figure (2.11): Kyste toxoplasmique à l'état frais, rompu

Figure (2.12) : Kyste toxoplasmique coloré au Giemsa sur un frottis de moelle

Figure (2.13) : Cycle de Toxoplasma gondii

Figure (2.14) : Oocystes de Cryptosporidium parvum dans les selles. Coloration Ziehl Nielsen, x400

Figure (2.15): Oocystes de *Cryptosporidium* dans les selles ; coloration Ziehl Nielsen, x 1000

Figure (2.16): Spores de *E. bienersi* colorées par l'Uvitex 2B, x1000

Figure (2.17): Spores de *E. bienersi* colorée par le trichrome, x1000

Figure (2.18) : Microsporidiose intestinale à *E. bienersi*. Noter la présence de parasites en position supranucléaire, x1000

Figure (2.19): Isosporose digestive avec multiplication intracellulaire des parasites, x400

Figure (2.20) Oocyste d'*Isopora belli* dans les selles, x400

Figure (2.21): *Cyclospora cayetanensis* – oocystes

Figure (2.22): oocystes de *Cyclospora cayetanensis*, présentant une auto fluorescence lors d'une exposition aux UV (filtre 365 nm)

Figure (3.1): Cinétique schématique des marqueurs virologiques au cours de la phase précoce de l'infection due au VIH-1.

LISTE DES TABLEAUX:

Tableau 1 : *Classification CDC de différents catégories de l'infection VIH pour les adultes et les adolescents (révision 1993)*

Tableau 2 : *Classification des stades cliniques du VIH proposée par l'OMS*

Tableau 3: *L'étude épidémiologique sur les infections VIH dépisté dans le CHU Tlemcen au mois Octobre 2012*

Tableau 4: *L'étude épidémiologique sur les infections VIH dépisté dans le CHU Tlemcen au mois Novembre 2012*

Tableau 5 : *L'étude épidémiologique sur les infections VIH dépisté dans le CHU Tlemcen au mois Décembre 2012*

Résumé

Le sida ou syndrome d'immunodépression acquise, révélé en 1983, est la conséquence grave de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV), responsable d'une diminution de l'immunité cellulaire qui est source d'infections opportunistes.

L'amélioration des fonctions immunitaires sous multi thérapie antirétrovirale a permis de réduire de façon importante la prévalence de ces infections.

L'infection par le VIH réalise actuellement une pandémie, dont la transmission par voie sexuelle est la plus fréquente. En 2011, on estime à 34 millions, le nombre de personnes infectées dans le monde.

Les sujets séronégatifs ont rarement les infections opportunistes, il existe donc peu de médicaments contre ces infections.

La prise en charge efficace des maladies opportunistes ne nécessite pas seulement le ou les médicaments nécessaires pour traiter telle ou telle infection, mais également l'infrastructure indispensable pour diagnostiquer la maladie en question, suivre l'intervention et conseiller le patient.

La meilleure des prévention des infections opportunistes consiste à remonter le niveau des CD4 à un taux protecteur, ou l'utilisation de la vaccination contre : la fièvre jaune, la varicelle, le zona, la grippe, l'hépatite B... la population des sujets atteints du sida relève des recommandations vaccinales spécifiques, ces patients étant particulièrement exposés à certaines infections ou à leur complications.

Mots clés : Infections opportunistes – Sida – Epidémiologie – Diagnostic – Traitement

ABSTRACT

AIDS or acquired immune deficiency syndrome, revealed in 1983, is the serious consequence of infection with human immunodeficiency virus (HIV) which causes a decrease in cellular immunity that is a source of opportunistic infections.

Improved immune function under HAART has reduced so important to the prevalence of these infections.

Infection with HIV is currently a pandemic; including sexual transmission is the most common. In 2011 an estimated 34 million, the number of people infected worldwide

Seronegative patients rarely have opportunistic infections; there are so few drugs against these infections.

The effective management of opportunistic diseases requires not only the drug or drugs needed to treat a particular condition, but also the infrastructure necessary to diagnose the disease in question, follow the procedure, and counsel patients.

The best prevention of opportunistic infections is to raise the level of CD4 in a protective, or the use of vaccination cons: yellow fever, chickenpox, shingles, influenza, hepatitis B... The population of people with AIDS is specific vaccine recommendations; these patients are particularly vulnerable to certain infections or their complications.

Keywords: opportunistic infections – AIDS – Epidemiology – Diagnostic – Treatment

Introduction

Introduction :

En 1983, le virus du sida était identifié par une équipe française. Depuis, les scientifiques du monde entier luttent contre le responsable de cette épidémie mondiale.

La propagation de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), bien que mal maîtrisée de manière générale dans la population mondiale connaît actuellement de grands espoirs dans sa prise en charge. En effet, l'arrivée du traitement antirétroviral (ARV) a permis de changer l'histoire naturelle de l'infection. Les trithérapies antirétrovirales utilisées de nos jours permettent une progression significative de la survie, un ralentissement de la dégradation immunitaire, ainsi qu'une réduction spectaculaire de la fréquence des infections opportunistes.

Ces derniers forment l'essentiel de la symptomatologie de l'infection au VIH responsable d'une lourde mortalité et de la morbidité des personnes vivant avec le VIH, principalement dans les pays en voie de développement.

Les infections opportunistes peuvent se développer aux dépens de tous les tissus et organes de l'organisme. Le danger d'apparition d'une infection opportuniste est proportionnel à la sévérité du déficit immunitaire. Cependant, l'exposition aux facteurs pathogènes est indispensable.

La majorité des infections opportunistes répondent à un traitement spécifique.

L'efficacité de ce traitement est étroitement liée à la précocité de son instauration et à la restauration immunitaire grâce à la trithérapie antirétrovirale.

Chapitre I :
Données générales sur
l'infection VIH

1) DEFINITIONS ET FACTEURS PREVISIONNELS D'EVOLUTION DE L'INFECTION VIH-1 CHEZ L'ADULTE :

En l'absence de traitement antirétroviral, la quasi-totalité des sujets infectés par le VIH évolue vers le sida, ultime expression clinique de la destruction progressive du système immunitaire. Les définitions successives du sida et des différents stades de l'infection VIH ont été proposées principalement dans un but épidémiologique. Il fallait disposer d'un outil sensible et spécifique permettant de notifier les cas (déclaration obligatoire) et de suivre la dynamique de l'épidémie. La définition des stades visait à définir des groupes homogènes de patients en termes de pronostic. La démonstration de la valeur pronostique de la numération des lymphocytes T CD4+, sa standardisation et sa large diffusion ont permis de l'intégrer dans des classifications. La quantification de l'ARN-VIH plasmatique c'est ensuite imposée comme marqueur prédictif d'évolution de l'infection VIH en complément du taux de T CD4+. Les données de l'examen clinique (signes constitutionnels et infection dites <<mineurs>>) et les marqueurs biologiques prédictifs (numération des lymphocytes T CD4+ et charge virale plasmatique) sont utilisés conjointement pour :

- évaluer l'état du patient et estimer ses risques évolutifs, qu'il soit ou non traité ;
- décider des interventions thérapeutiques, qu'il s'agisse du traitement antirétroviral ou de la prophylaxie des principales infections opportunistes.

Désormais, l'initiation d'un traitement antirétroviral chez un patient asymptomatique est essentiellement fondée sur le niveau de lymphocytes T CD4+, alors que la charge virale plasmatique garde, quant à elle, toute sa valeur pour le suivi thérapeutique.

A partir de 1996, l'introduction de multi thérapies comportant des inhibiteurs de protéases puis des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse a entraîné un bouleversement de l'épidémiologie de la maladie en réduisant massivement la morbidité et les infections opportunistes, diminuant ainsi le nombre de cas de sida avérés. C'est la raison pour laquelle la mesure du nombre de cas de sida ne reflétait plus fidèlement la dynamique de l'épidémie. Aussi, le recensement par la déclaration obligatoire des patients séropositifs- instaurée en France depuis janvier 2003- permet désormais une meilleure surveillance épidémiologique de l'épidémie VIH.

1.1) Définitions du sida :

Les critères de sida diffèrent encore en 2007 selon les régions du monde, y compris dans des pays où les niveaux sanitaires sont comparables. Ainsi, les Etats-Unis ont étendu en 1993 leur définition du sida à tous les patients dont le taux de lymphocytes T CD4+ était inférieur à 200/mm³, alors que l'Europe a maintenu la nécessité d'une manifestation clinique mentionnée dans la liste indiquée dans le (tableau 1 catégories cliniques). Depuis 1993, cette liste comporte la tuberculose pulmonaire (auparavant, seules les formes extra pulmonaires étaient incluses), les pneumopathies bactériennes récurrentes et le cancer du col utérin invasif. Cette liste mériterait une mise à jour régulière tenant compte de l'expérience acquise dans la clinique du sida puisque d'autres complications — certes moins fréquentes — ont depuis été rapportées et sont clairement favorisées par le déficit immunitaire.

C'est le cas par exemple des microsporidioses, des infections chroniques à *Cyclospora*, des pénicillioses en Asie, des bartonelloses disséminées, des leishmanioses viscérales, des carcinomes anorectaux associés à papillomavirus, des maladies de Hodgkin liées au virus d'Epstein-Barr. Quant la définition de Bangui, datant de 1985 et fondée sur des critères purement cliniques, elle concerne seulement les régions intertropicales qui ne disposent pas de critères pronostiques biologiques.

Catégories cliniques			
Nombre de lymphocytes T CD4+	(A)	(B)	(C)
	Asymptomatique Primo-infection Lymphadénopathie généralisée persistante	Symptomatique sans critères (A) ou (C)	Sida
> 500/mm ³	A1	B1	C1
200-499/mm ³	A2	B2	C2
< 200/mm ³	A3	B3	C3

Correspondance entre valeur absolue et pourcentage des lymphocytes T CD4+ :

CD4+ > 500/mm³ : > 29 %
 CD4+ = 200-499/mm³ : 14-28 %
 CD4+ < 200/mm³ : < 14 %

Tableau 1 : Classification CDC de différents catégories de l'infection VIH pour les adultes et les adolescents (révision 1993)

1.2) *Éléments d'histoire naturelle :*

Le terme d'histoire naturelle désigne l'ordre habituel et prévisible dans lequel se déroulent les manifestations cliniques et biologiques de l'infection VIH. Dorénavant, cette histoire naturelle est bien connue grâce aux nombreuses études de cohorte mises en place dès les premières années de l'épidémie. Depuis cette époque, l'évolution de la maladie a changé le fait de l'introduction d'un traitement antirétroviral transformant le cours de l'infection.

L'évolution spontanée de l'infection VIH peut être divisée en trois phases : la phase aiguë ou primo-infection, qui dure quelques semaines, la phase chronique, qui dure plusieurs années, caractérisée par une latence clinique mais sans latence virologique et la phase finale symptomatique, qui dure de quelques mois à peu d'années.

Durant ces trois phases, il n'y a jamais de latence virale, et le VIH se réplique activement: à un niveau élevé durant la phase aiguë, à un niveau plus faible mais continu, principalement dans les organes lymphoïdes, durant la phase chronique, suivie d'une recrudescence de la réplication durant la phase finale. Lors de la primo-infection, la virémie massive, comparable à celle des stades ultimes de la maladie, entraîne une large dissémination du VIH dans les organes lymphoïdes et le tissu nerveux central. En outre, ce niveau élevé de charge virale expose à un risque majeur de transmission sexuelle: selon une étude nord-américaine, 52 à 90 % des contaminations seraient dues à des contacts avec des sujets en période de primo-infection [1].

Au cours de la phase aiguë, la réponse immunitaire vis-à-vis du virus permet de contrôler partiellement et pour une durée variable la réplication virale. Plusieurs modèles mathématiques développés à partir des données de cohortes ont permis d'estimer que le délai moyen entre la séroconversion et le développement du sida était de 7 à 11 ans. Le délai de progression dans les pays du Sud fait l'objet de controverses. Certaines études suggèrent une progression plus rapide que dans les pays industrialisés tandis que d'autres ne l'indiquent pas.

1.3) *Classification des manifestations cliniques et anomalies biologiques :*

A partir 1993, les *Centres for Diseases control (CDC)* ont proposé une classification modifiée de l'infection VIH, en trois stades de sévérité croissante, sans possibilité pour un même patient d'appartenir simultanément à deux stades ni de revenir, au cours de son évolution, à un stade classant antérieur. Cette classification fondée à la fois sur des paramètres cliniques et sur la numération des lymphocytes T CD4+, s'articule mieux avec la définition du

sida. Elle est devenue la référence internationale, du moins lorsque la mesure du taux de lymphocytes T CD4+ est disponible en routine. L'OMS a proposé une autre classification, selon 4 groupes, devenue la plus utilisée (*tableau 2*).

Tableau 2: Classification des stades cliniques du VIH proposée par l'OMS

<u>Stade clinique 1:</u>	<p>1. Patient asymptomatique.</p> <p>2. Adénopathies persistantes généralisées.</p> <p>Degré d'activité 1: patient asymptomatique, activité normale.</p>
<u>Stade clinique 2:</u>	<p>3. Perte de poids inférieure à 10 % du poids corporel.</p> <p>4. Manifestations cutané muqueuses mineures (dermatite séborrhéique, prurigo, atteinte fongique des ongles, ulcérations buccales récurrentes, chéilite angulaire).</p> <p>5. Zona, au cours des 5 dernières années.</p> <p>6. Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures (sinusite bactérienne par exemple). <i>Et/ou degré d'activité 2: patient symptomatique, activité normale.</i></p>
<u>Stade clinique 3:</u>	<p>7. Perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel.</p> <p>8. Diarrhée chronique inexpliquée pendant plus de 1 mois.</p> <p>9. Fièvre prolongée inexpliquée (intermittente ou constante) pendant plus de 1 mois.</p> <p>10. Candidose buccale (muguet).</p> <p>11. Leucoplasie chevelue buccale.</p> <p>12. Tuberculose pulmonaire, dans l'année précédente.</p> <p>13. Infections bactériennes sévères (pneumopathie, pyomyosite, par exemple).</p> <p><i>Et/ou degré d'activité 3: patient alité moins de la moitié de la journée pendant le dernier mois</i></p>

<p><u>Stade clinique 4:</u></p>	<p>14. Syndrome cachectisant du VIH, selon la définition des CDC.</p> <p>15. Pneumopathie à <i>Pneumocystis carinii</i>.</p> <p>16. Toxoplasmose cérébrale.</p> <p>17. Cryptosporidiose, accompagnée de diarrhée pendant plus de 1 mois.</p> <p>18. Cryptococcose extra pulmonaire.</p> <p>19. Cytomégalovirus (CMV) touchant un autre organe que le foie, la rate ou les ganglions lymphatiques.</p> <p>20. Herpès cutanéomuqueux pendant plus de 1 mois ou viscéral quelle qu'en soit la durée.</p> <p>21. Leuco-encéphalopathie multifocale progressive.</p> <p>22. Toute mycose endémique généralisée (histoplasmosse, coccidioïdomycose, par exemple).</p> <p>23. Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons.</p> <p>24. Mycobactéries atypique, généralisée.</p> <p>25. Septicémie à salmonelles non typiques.</p> <p>26. Tuberculose extra pulmonaire.</p> <p>27. Lymphome.</p> <p>28. Sarcome de Kaposi (SK).</p> <p>29. Encéphalopathie à VIH, selon la définition des CDC.</p> <p><i>Et/ou degré d'activité 4:</i> patient alité plus de la moitié de la journée pendant le dernier mois. (Remarque: les diagnostics sont acceptables qu'ils soient de certitude ou présomptifs).</p> <p>syndrome cachectique du VIH: perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel, plus diarrhée chronique inexplicables (> 1 mois), ou asthénique accompagnée de fièvre prolongée inexplicée (> 1 mois).</p> <p>Encéphalopathie à VIH: manifestations cliniques consistant en dysfonctionnement cognitif et/ou moteur incapacitant, évoluant depuis plusieurs semaines à plusieurs mois, en l'absence d'affection ou de maladie concomitante non due au VIH et susceptible d'expliquer le tableau clinique.</p>
--	--

1.4) Marqueurs immunologiques et virologiques prédictifs :

Parmi les nombreux paramètres biologiques liés directement ou non à la réplication du VIH, la numération des lymphocytes T CD4⁺ et la virémie plasmatique quantitative représentent actuellement les deux principaux marqueurs prédictifs de progression.

L'acquisition majeure de ces dernières années a été, en effet, la démonstration de la valeur prédictive de la charge virale plasmatique, indépendamment du taux de T CD4⁺. Dans la pratique actuelle, ces deux outils servent conjointement à définir les indications thérapeutiques et à évaluer leur efficacité. D'autres marqueurs tels que l'antigénémie p24, la bêta-2-micro globuline, la néoptérine ou le taux sérique d'IgA sont devenus obsolètes.

1.4.1) Numération des lymphocytes T CD4⁺ :

Chez la majorité des patients séropositifs pour le VIH, le nombre absolu de lymphocytes T CD4⁺ (normalement compris entre 500 et 1 200/mm³) décroît progressivement à raison d'une diminution annuelle moyenne de 60 à 100/mm³. Le risque de manifestations symptomatiques définissant le stade sida est habituellement significatif chez les patients dont le taux de T CD4⁺ devient inférieur à 200/mm³. Le délai entre la séroconversion et l'inversion du ratio CD4/CD8 prédit de façon indépendante le délai de survenue du stade sida. Reflet fidèle du déficit immunitaire, le taux de T CD4⁺ est cependant devenu insuffisant à lui seul en tant que facteur prédictif de progression. Aux stades précoces de l'infection, la sensibilité de ses variations est médiocre, et aux stades avancés, la survenue de complications opportunistes peut s'accompagner d'une baisse concomitante du taux de TCD4⁺.

La mesure doit être pratiquée rigoureusement moins de 24 heures après le prélèvement, en s'assurant de la qualité de la numération des lymphocytes totaux et en ayant, le cas échéant, recours à 2 mesures à 15-30 jours d'intervalle. Les patients sont souvent classés en trois groupes selon qu'ils ont moins de 200 lymphocytes T CD4⁺, entre 200 et 500, ou plus de 500/mm³ (voir la classification CDC de 1993). Dans la cohorte SFGH, la progression après 3 ans de suivi était de 87 %, 46 % et 16 % respectivement dans ces trois groupes. Le délai moyen de survenue du sida était de 24 à 48 mois dans les deux premiers groupes et de 4 ans pour moins de 50 % des patients du troisième groupe. Dans une autre cohorte de patients homosexuels au stade III de la classification CDC 1987

(lymphadénopathies généralisées persistantes), l'incidence cumulée de sida à 6 ans était de 35 % chez ceux ayant plus de 400 T CD4+/mm³ et de 88% chez ceux ayant eu au moins une fois moins de 200 T CD4+/mm³.

Dans la cohorte américaine MACS, la médiane de survie après un premier taux de T CD4+ inférieur à 50/mm³ était de 1,34 an et 25 % d'entre eux ont survécu plus de 2 ans. Alors que le taux de lymphocytes T CD4+ est un bon reflet de l'histoire naturelle de l'infection, sa valeur est moindre en tant que marqueur d'efficacité thérapeutique. Globalement, l'espérance de vie des patients dont le taux de lymphocytes T CD4+ est inférieur à 50/mm³ s'est très nettement allongée avec les progrès de la thérapeutique antirétrovirale et des prophylaxies des infections opportunistes. Le taux initial de T CD4+ est fortement corrélé au risque de progression vers le stade sida ou le décès [2].

Dans une étude européenne multicentrique, la réponse virologique à 32 semaines ne diffère pas selon que le taux initial de T CD4+ est compris entre 200 et 350/mm³ ou supérieur à 350/mm³, comparativement à un taux de T CD4+ inférieur à 200/mm³.

Cependant, il a été démontré que le résultat en termes de survie sous traitement est significativement meilleur quand le taux Initial de T CD4+ est supérieur à 200/mm³ (quel que soit son niveau) que lorsqu'il est inférieur à 200/mm³. Dans cette dernière étude, seule la valeur initiale du taux de T CD4+ était prédictive de mortalité, faisant considérer actuellement le taux de T CD4+ comme le meilleur déterminant pour initier un traitement. En 2006, les résultats d'études de cohortes et d'essais thérapeutiques (notamment les essais d'interruption des antirétroviraux avec reprise à un seuil donné de lymphocytes T CD4+) suggèrent fortement que chez les patients asymptomatiques un bénéfice du traitement antirétroviral en termes de morbidité et de mortalité est observé dès le seuil de 350 T CD4/mm³.

1.4.2) Paramètres virologiques :

Plusieurs études ont démontré au milieu des années 1990 que la mesure de la virémie plasma- tique quantitative représentait un marqueur prédictif de progression et de survie indépendant du taux de lymphocytes T CD4+. Dans la cohorte de Pittsburgh, suivie pendant 5 ans, un niveau initial d'ARN VIH-1 supérieur à 10⁵ Eq. copies/ml après la séroconversion représentait le meilleur marqueur prédictif d'une évolution rapide vers le stade sida, justifiant ainsi l'introduction d'un traitement antirétroviral dans cette situation.

Plusieurs études quantifiant la charge virale plasmatique ont montré:

- Qu'une virémie est mesurable à tous les stades de l'infection VIH;
- que plus la maladie est évoluée, plus le niveau de virémie est élevé.

La quantification de la virémie plasmatique a permis de démontrer que la réplication virale était continue durant toute l'infection, contredisant ainsi le concept initial de latence virale. En outre, il a été montré que le niveau de virémie plasmatique était corrélé à la rapidité de progression de la maladie.

Ainsi, depuis 1996, la mesure de la charge virale plasmatique a été intégrée en routine dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. Trois techniques sont disponibles: RT-PCR, DNA branché et NASBA. La valeur informative et la reproductibilité de ces trois tests sont similaires, expliquant que les laboratoires choisissent l'un ou l'autre de ces tests selon leurs infrastructures locales. L'interprétation optimale des résultats impose l'utilisation de la même technique. L'automatisation et les délais de réponse des techniques sont en faveur des tests RT-PCR et DNA branché en sachant que les valeurs obtenues par RT-PCR sont généralement supérieures (+ 0,3 log environ) à celles du DNA branché. Les seuils de détection s'abaissent avec les progrès techniques — actuellement jusqu'à 40 ou 50 copies/ml — alors que les coûts restent encore trop élevés pour les pays en développement. La détermination de la charge virale plasmatique est indiquée dans différentes situations cliniques: diagnostic et évaluation des primo-infections, suivi des patients asymptomatiques ne recevant pas de traitement antirétroviral (tous les 3-4 mois), avant l'initiation ou le changement d'un traitement antirétroviral, 1 à 2 mois après le début, ou la modification du traitement antirétroviral puis tous les 3-4 mois. Sous traitement, l'objectif minimal est d'obtenir une baisse de la charge virale, d'au moins 1 log₁₀ et l'objectif optimal est d'obtenir l'indétectabilité.

Bien que la charge virale plasmatique soit soumise à 20 % environ de variabilité intra individuelle, Il est actuellement démontré que sa valeur prédictive est supérieure à celle du taux de lymphocytes T CD4⁺ pour juger de l'efficacité clinique d'un traitement antirétroviral. L'évaluation de ces paramètres biologiques a été réalisée lors de larges essais comparant monothérapies et bithérapies d'analogues nucléosidiques. Ces essais ont montré que la modification précoce de la charge virale, c'est-à-dire 1 à 2 mois après le début du traitement antirétroviral, était prédictive de l'évolution ultérieure, indépendamment des autres facteurs

pronostiques. La réduction du risque d'un événement classant sida ou de décès est proportionnelle à la réduction de la charge virale après 6 mois de traitement. En particulier, chaque diminution de 0,5 \log_{10} de l'ARN VIH-1 sous traitement est associée à un risque relatif de progression de 0,67. Cependant, on ignore encore si l'amplitude de variation de la charge virale revêt la même signification quel que soit le niveau initial de la charge virale. Peu de données sont actuellement disponibles concernant la progression de l'infection VIH chez des patients traités qui gardent une charge virale détectable à bas niveau (comprise entre 50 et 500 copies/ml). Chez ces patients, une étude récente a montré que 40 % d'entre eux voyaient leur charge virale s'élever au-delà de 1000 copies/ml à 3 ans et que le risque de rebond était corrélé au niveau de charge virale initiale. [3]. En revanche, il est parfaitement montré qu'à ces niveaux de charge virale, jugés « faibles » ou « modérés », le risque d'accumulation de mutations de résistance aux antirétroviraux est réel, justifiant l'objectif d'indétectabilité du VIH dans le compartiment plasmatique.

La valeur prédictive de la mesure combinée du taux de T CD4+ et de la charge virale plasmatique a été démontrée dans une large cohorte américaine : il existe une relation étroite entre le niveau de charge virale et la chute du taux de T CD4+ ; plus la charge virale initiale est élevée, plus la chute du taux de T CD4+ est importante. Lorsque ces deux marqueurs sont utilisés ensemble, leur valeur pronostique du risque de sida et de décès est supérieure à celle de chacun d'entre eux.

Au cours de ces dernières années, l'infection VIH a vécu des bouleversements épidémiologiques qui remettent en question des notions acquises antérieurement de progression inéluctable de la maladie. Le renversement de certaines situations cliniques chez des patients ayant un sida évolué et la réduction de près de 80 % de la morbidité illustrent combien les progrès thérapeutiques ont permis, en une décennie à peine — dans les régions du monde où ils sont accessibles — d'influer notablement sur l'histoire naturelle et le pronostic de cette redoutable épidémie.

1.5) Facteurs influençant la survie :

A partir de 1996, l'introduction de traitements antirétroviraux comportant un inhibiteur de protéase a réduit de façon considérable la mortalité. Dans une étude multicentrique américaine, la mortalité a nettement diminué en 1996 et début 1997 alors

qu'elle était restée constante en 1994 et 1995. Dans cette étude, le taux de décès a diminué de 29 % personnes-années en 1995 à 16 % en 1996 et 9 % au deuxième trimestre de 1997. Dans la cohorte française (FHDH), sur la même période, le taux de décès a diminué de 10 % personnes-années en 1995 à 6 % puis 3 % respectivement

Avant l'introduction des inhibiteurs de protéase, la médiane de survie après le diagnostic de sida était de 10 à 26 mois selon les études. La médiane de survie d'une cohorte londonienne de patients au stade sida, suivie de 1982 à juillet 1995, a été chiffrée à 20 mois, soit plus longue que celle initialement envisagée. Après 1987, les patients qui ont reçu un traitement antirétroviral (monothérapie d'analogues nucléosidiques) et une prophylaxie des infections opportunistes ont survécu plus longtemps même si leur pronostic à long terme restait sombre.

L'allongement de la survie après un diagnostic de sida entre la période prémultithérapie et multi thérapie est expliquée par un impact majeur des traitements antirétroviraux sur la mortalité liée au sida, mais aussi par un effet significatif sur la mortalité due à d'autres causes. Par ailleurs, la part de mortalité liée au sida diminue tandis que d'autres causes progressent (cancers, hépatites B et C, pathologies cardiovasculaires). Désormais, les patients en succès thérapeutique avec un taux de lymphocytes T CD4+ supérieur à 500/mm³ auraient une espérance de vie comparable à la population générale [4]. Cependant, même dans les pays développés, lorsque les patients sont vus à un stade avancé, ils sont exposés à un risque de mortalité significativement plus élevé au cours des premières années [4]. Selon l'analyse faite dans la *Art Cohorte Collaboration* (ART-CC), bien que les traitements antirétroviraux conduisent à une meilleure réponse virologique en 2002-2003 qu'au début de l'introduction des antirétroviraux, celle-ci ne s'accompagne pas d'une réduction de la mortalité à 1 an après la mise sous traitement, en partie à cause d'une prise en charge plus tardive à la période récente[5].

Cependant, les données récentes issues de cohortes suivies dans des pays industrialisés ne peuvent être extrapolées aux pays défavorisés, notamment en Afrique, pour diverses raisons telles que la difficulté d'accès aux soins, la présence de sous-types viraux différents, l'exposition à des infections intercurrentes, ou le statut nutritionnel. Dans les pays pauvres, le taux global de mortalité est beaucoup plus élevé et le délai de progression jusqu'au décès est plus court que dans les pays développés [6,7].

Ces données n'ont pas été confirmées par d'autres études. La malnutrition et la cachexie surviennent fréquemment chez les patients infectés par le VIH et s'aggravent avec l'évolution de la maladie. Plusieurs facteurs contribuent à cette malnutrition telle qu'une prise

alimentaire insuffisante, une malabsorption intestinale, un hyper catabolisme ou une complication opportuniste évolutive. La malnutrition est étroitement associée à une réduction de la survie indépendamment du taux de lymphocytes T CD4+, des complications associées et des traitements suivis [8].

Dans les pays en développement la prophylaxie par le cotrimoxazole apporte un bénéfice sur la survie. Néanmoins, en ce qui concerne la tuberculose qui représente un problème majeur de nombreux pays défavorisés, une étude menée en Ouganda n'a montré aucune différence significative en termes de survie sous l'effet d'un traitement préventif, même si l'incidence de la tuberculose a été significativement réduite parmi les sujets recevant une prévention antituberculeuse [9]. Dans une étude de cohorte thérapeutique, si le taux de survie à 36 mois n'est pas dépendant du taux de T CD4+ quand il est supérieur à 200/mm³, il est comparativement meilleur quand le taux de T CD4+ est supérieur à 200/mm³ que lorsqu'il est inférieur à 200/mm³.

Une autre analyse de cohorte a démontré que seul le taux initial de T CD4+ était corrélé à la survie sauf si la charge virale initiale était supérieure ou égale à 100000 copies/ml.

Cependant, un taux très bas de lymphocytes T CD4+ (inférieur à 50/mm³) ne peut être considéré en raison de la multiplicité des facteurs associés. L'identification de facteurs pronostiques multiples associés à la survie a fait proposer un score pronostique incluant l'âge, le taux d'hémoglobine, le taux de décroissance des lymphocytes T CD4+ et l'ancienneté du stade sida. Une étude menée en Thaïlande a montré que dans les pays à faibles ressources où les dosages de T CD4+ et charge virale VIH ne sont pas disponibles en routine, les patients à haut risque de décès pouvaient être identifiés par la combinaison des marqueurs suivants: taux de lymphocytes totaux, anémie et index de masse corporelle.

2) VIROLOGIE FONDAMENTALE DE L'INFECTION VIH :

2.1) Classification des rétrovirus :

Les virus de l'immunodéficience humaine appartiennent à la famille des rétrovirus. Ces rétrovirus sont très largement répandus parmi les diverses espèces animales. Ils sont définis essentiellement par leur mode de répllication. Le génome de ces virus, constitué de deux copies d'ARN simple brin de polarité positive, de haut poids moléculaire (environ 10 Kb), est en effet transcrit en un ADN bi caténaire grâce à une enzyme contenue dans le virion et caractéristique de cette famille: la transcriptase inverse (ou RT, du terme anglo-saxon *reverse transcriptase*).

Les rétrovirus se présentent sous forme de particules sphériques d'un diamètre de 80 à 100 nm. Ces particules sont constituées d'une enveloppe externe d'origine cellulaire dans laquelle sont insérées les glycoprotéines d'enveloppe du virus. Cette enveloppe, tapissée à l'intérieur de la particule virale par une matrice, entoure la capsid virale centrale ou excentrée, qui contient le génome viral, la nucléocapside et les enzymes nécessaires à la réplication du virus. Les particules virales sont libérées de la cellule dans laquelle elles se répliquent Par un processus de bourgeonnement.

La famille des rétrovirus, qui recouvre en fait toute particule virale possédant une transcriptase inverse, est classée selon des critères morphologiques et/ou phylogénétiques (fig. 1.1).

Selon la pathogénie des rétrovirus, on distingue trois sous-familles [10,11] :

- ✓ *les oncovirus à ARN*
- ✓ *Les lentivirus.*
- ✓ *Les spumavirus*

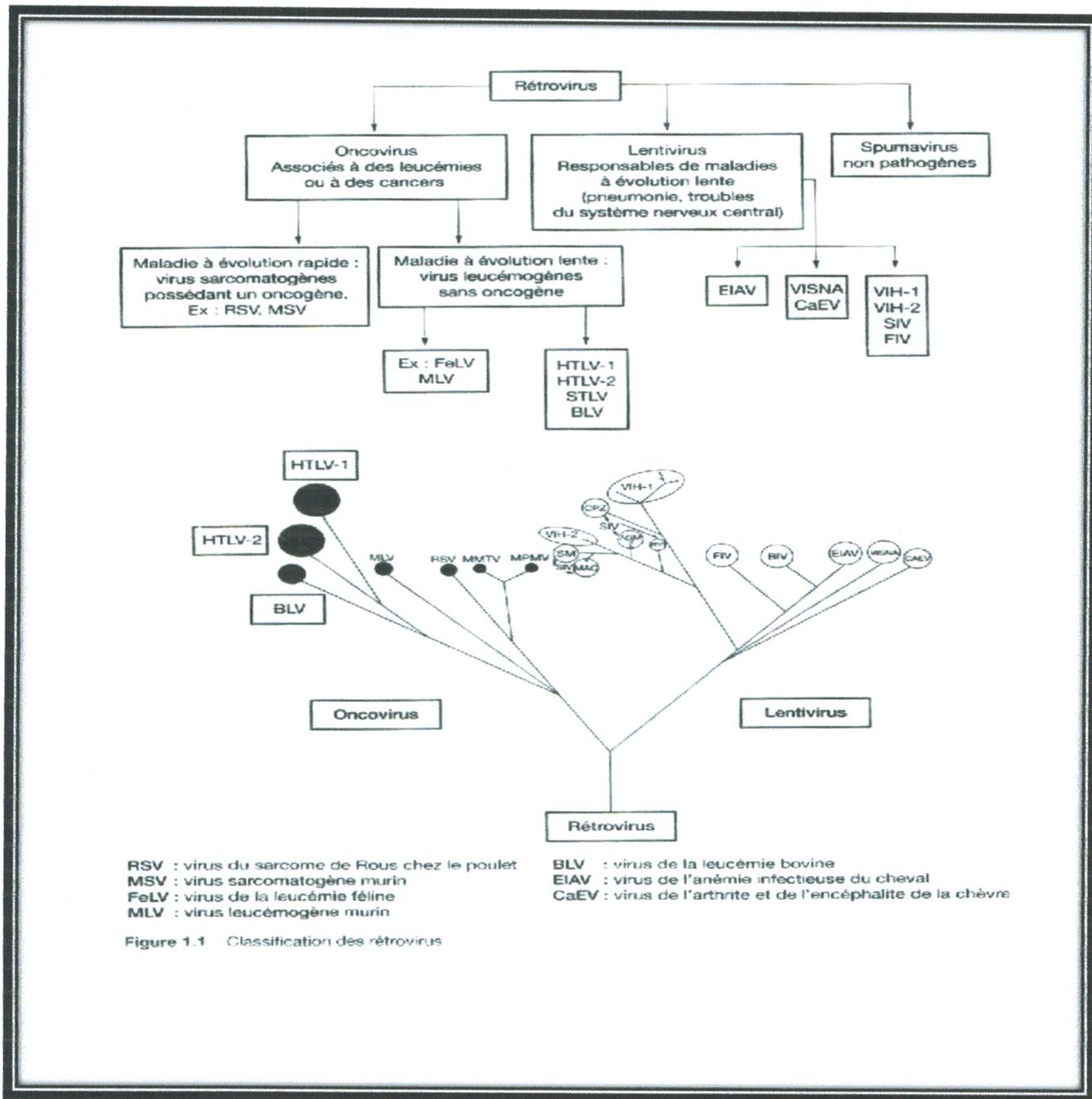


Fig. (1.1) : classification des rétrovirus

2.2) Aspects structuraux:

Génome viral :

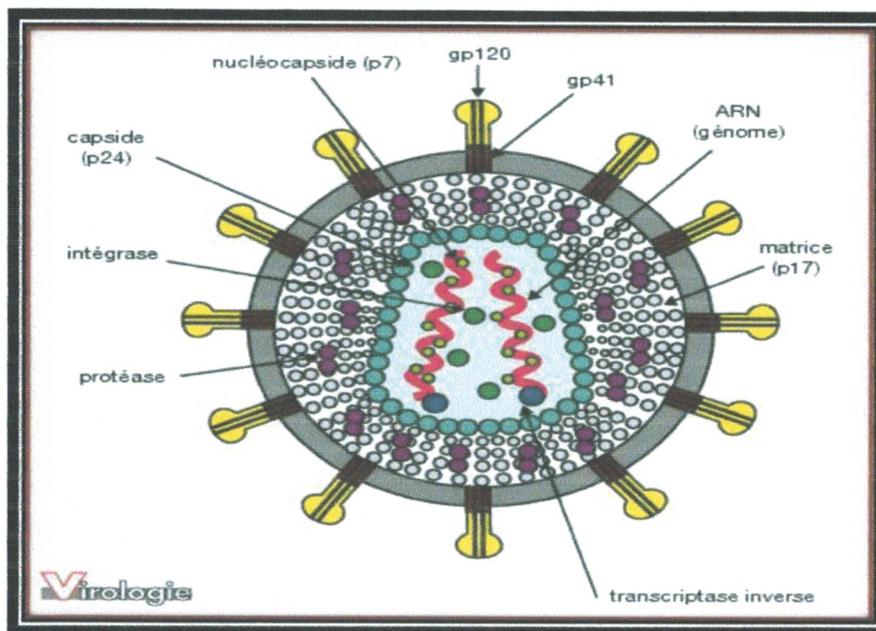


Fig. (1.2) : structure du VIH

Le VIH est un rétrovirus du genre des lentivirus (du latin *lenti*, signifiant lent), qui se caractérisent par une longue période d'incubation avec, par conséquent, une évolution lente de la maladie.

Le VIH-1 est un virus sphérique d'un diamètre moyen de 145 nanomètres. Comme de nombreux virus infectant les animaux, il dispose d'une enveloppe composée d'un fragment de la membrane de la cellule infectée. Dans cette enveloppe lipidique sont insérés des trimères de glycoprotéine d'enveloppe (Env.). Chaque protéine Env. est formée de 2 sous-unités : une sous-unité de surface gp120 et une sous-unité transmembranaire gp41. La surface d'un VIH contiendrait en moyenne seulement 14 trimères Env. Lors de l'attachement du virus à la cellule, la protéine Env. gp120 se lie à un récepteur CD4 présent à la surface des cellules CD4+ du système immunitaire. C'est pour cette raison que le VIH n'infecte que des cellules ayant ce récepteur à leur surface, qui sont en très grande majorité les lymphocytes CD4+.

À l'intérieur de l'enveloppe, se trouve une matrice protéique (MA) composée de protéines p17 et, encore à l'intérieur, la capsidine (CA) composée de protéines p24. C'est ce dernier type de protéines qui, avec gp41 et gp120, sont utilisés dans les tests VIH western

blot. Les protéines nucléocapside p7 (NC) protègent l'ARN viral en le recouvrant. La protéine p6 est exclue de la capsid et se trouve entre la matrice et la capsid, elle permet la sortie par bourgeonnement des virus nouvellement formés dans la cellule. (Voir figure 1.2)

Le génome du VIH, contenu dans la capsid, est constitué d'un simple brin d'ARN en double exemplaire, accompagné d'enzymes :

La transcriptase inverse p66/p51 ou rétro transcriptase qui rétro transcrit l'ARN viral en ADN viral.

- L'intégrase p32 qui intègre l'ADN viral à l'ADN cellulaire.
- La protéase p12 qui participe à l'assemblage du virus en clivant les précurseurs protéiques Gag p55 et Gag-Pol p160. La protéase est présente dans la capsid.

Ces trois enzymes sont les principales cibles des traitements antirétroviraux, car elles sont spécifiques aux rétrovirus.

Le génome du VIH est composé de neuf gènes. Les trois principaux sont *gag*, *pol* et *env*, qui définissent la structure du virus et sont communs à tous les rétrovirus. Les six autres gènes sont *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* et *vpu* (ou *vpx* pour le VIH-2), qui codent des protéines régulatrices.

2.3) Interactions VIH-cellules et conséquences sur la physiopathologie de la maladie :

La réplication du VIH dans l'organisme a lieu dans de nombreux tissus (ganglions lymphatiques, intestin, thymus, cerveau, etc.) et/ou liquides biologiques (sang, liquide broncho alvéolaire, etc.), dans lesquels on retrouve les cellules cibles des VIH.

2.3.1) Cycle de réplication du VIH dans la cellule hôte :

Les principales étapes du cycle répliatif du VIH (fig. 1.3) sont communes à tous les rétrovirus [12]. Leur connaissance est essentielle à la compréhension de la physiopathologie de l'infection VIH et, surtout, chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale [13].

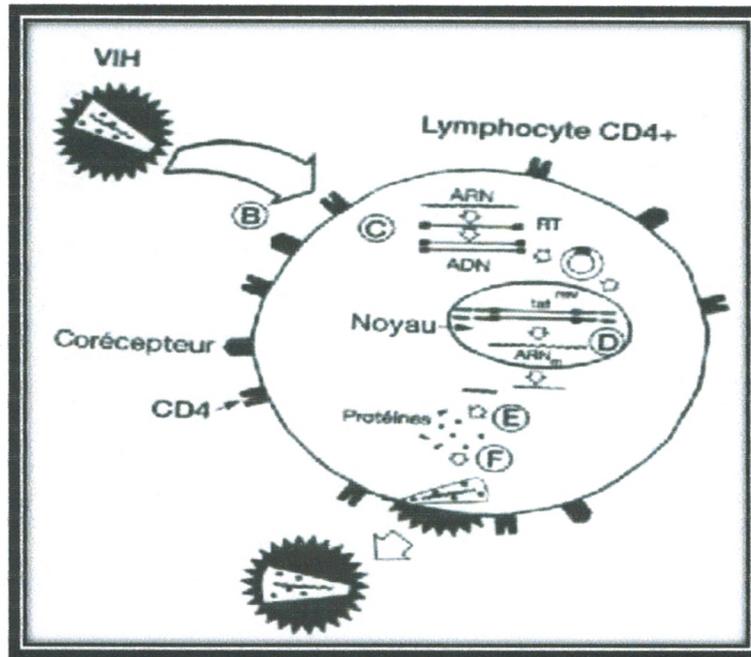


Fig. (1.3) : les bases de la thérapie antirétrovirale : le cycle de réplication des VIH.

- La première de ces étapes (étape B) correspond à l'adsorption et à la pénétration du virus dans la cellule. Cette étape nécessite la reconnaissance par l'enveloppe virale (gp120) de molécules de surface cellulaire appelées récepteurs et corécepteurs du VIH. Le récepteur de haute affinité pour le VIH a été identifié. Il s'agit de la molécule CD4, en particulier le premier domaine extracellulaire (domaine V1) de cet antigène de surface cellulaire, qui possède une forte affinité pour la partie C terminale de la gp120 du virus. Cependant, cette reconnaissance n'est pas suffisante pour l'entrée du virus dans la cellule hôte.

Elle est suivie d'un changement conformationnel de la gp120 qui permet la reconnaissance de régions particulières de cette protéine (notamment le domaine V3) par d'autres molécules de surface cellulaire (corécepteurs). Une variété de corécepteurs a été identifiée. Il s'agit notamment de molécules dont la fonction habituelle est de reconnaître des facteurs solubles connus sous le nom de chimiokines (substances chimioattractantes). Parmi les corécepteurs majeurs du VIH, la molécule CXCR4, exprimée à la surface de bon nombre de cellules, est reconnue seulement par les VIH-i qui se répliquent dans des lignées de cellules T (virus T lymphotropes) et induit souvent une fusion cellulaire (virus inducteurs de syncytia, appelés SI). C'est à cette particularité biologique des virus SI que l'on a imputé la disparition des lymphocytes T CD4+ dans l'organisme.

Un autre corécepteur majeur est la molécule CCR5, exprimée surtout à la surface des macrophages et des lymphocytes T mémoires. Elle est utilisée comme corécepteur par les VIH-1 T lymphotropes, mais aussi par les virus monocytopes peu inducteurs de syncytia (NS1). Selon le corécepteur qu'ils utilisent pour pénétrer dans une cellule-cible, les virus sont appelés R5 (utilisation de CCR5), X4 (utilisation de CXCR4) ou R5X4 (utilisation de CXCR4 et/ou CCR5). Jusqu'à présent, cette nomenclature était corrélée au tropisme des VIH pour leurs cellules cibles, c'est-à-dire X4 pour les virus lymphotropes, R5 pour les VIH-1 monocytopes et R5X4 pour les virus à double tropisme (lymphocytes et macrophages). Cependant, la concordance n'est pas parfaite et une nouvelle nomenclature a donc récemment été proposée [14]. La découverte de ces corécepteurs a ouvert la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques, qui reposent sur l'utilisation de dérivés de chimiokines capables de bloquer l'entrée du virus dans la cellule hôte en empêchant la reconnaissance du (ou des) corécepteur(s) par le VIH [13]. Des molécules inhibitrices de la fusion entre la membrane virale et la membrane cellulaire ont également été mises au point.

D'autres mécanismes d'entrée du virus dans la cellule hôte ont également été décrits. C'est le cas de la pénétration par l'intermédiaire du récepteur Fc des immunoglobulines ou du récepteur pour le complément sous la forme d'un complexe virus-anticorps, ou encore par l'intermédiaire de glycolipides, notamment le galactosylcéramide. Enfin, le virus peut également pénétrer dans certaines cellules, comme le trophoblaste placentaire, par endocytose selon une voie CD4-indépendante.

La seconde étape (étape C) comporte plusieurs phases:

— la synthèse d'ADN bi caténaire résultant de la copie de l'ARN viral grâce à la transcriptase inverse (RT) au sein d'un complexe de pré intégration; lors de cette synthèse, des erreurs de copie à l'origine de la variabilité génétique du VIH sont effectuées par cette enzyme peu fidèle.

— l'import nucléaire et l'intégration de l'ADN, appelé alors proviral au sein du génome de la cellule hôte grâce à l'intégrase virale.

Les étapes suivantes conduisent à l'expression de nouvelles particules virales et dépendent du type et de l'état de la cellule infectée, Il s'agit:

— de la transcription du provirus en *ARN* génomique par l'ARN polymérase II de l'hôte (étape D). Le taux de cette synthèse est sous le contrôle de la protéine de régulation virale, *tat*. Cet ARN messager viral migre alors du noyau vers le cytoplasme et est épissé en différents ARN messagers codant pour les protéines reconstitutives du virus et pour les protéines de régulation; cette migration et l'équilibre entre les différents ARN messagers viraux sont sous le contrôle de la protéine *rev*;

— de la synthèse des protéines virales à partir des ARN messagers viraux (étape E); les protéines de régulation, comme *tat* et *nef*; sont les premières synthétisées;

— de l'assemblage des poly protéines virales et de l'encapsidation de l'ARN viral (étape F); cette dernière étape conduit à la maturation des protéines virales, après clivage notamment par la protéase virale, et à la formation de nouvelles particules virales, qui bourgeonnent à la surface de la cellule avant d'être libérées dans le milieu extracellulaire, prêtes à infecter une nouvelle cellule cible.

Ces dernières années ont été marquées par la découverte de facteurs de restriction cellulaire chez les primates capables de limiter la réplication des VTH/SIV après leur entrée dans la cellule-hôte [12]. Ces facteurs sont des protéines nommées TRIM5alpha et APOBEC3G. TRIM5alpha bloque les étapes précoces du cycle de réplication du VIH1 après pénétration dans les cellules simiennes. APOBEC3G, enzyme à activité cytidine désaminase, provoque une hyper mutation lors de la synthèse de l'ADN viral au cours de la rétro transcription qui aboutit à un clivage et à une dégradation du matériel viral hyper muté et/ou à un blocage de la synthèse de protéines virales fonctionnelles. L'activité de ce facteur est cependant neutralisée par une protéine de régulation du VIH, la protéine *vif* qui se fixe à APOBEC3G et entraîne sa dégradation. La découverte de ces mécanismes de défense naturelle des cellules-hôtes contre l'infection VIH ouvre de nouvelles voies de recherche thérapeutiques.

2.3.2) Cellules cibles des virus VIH

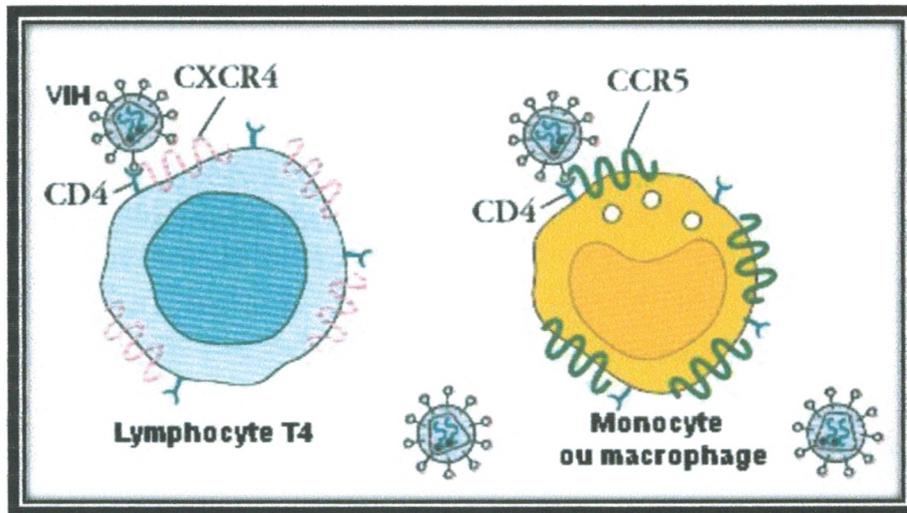


Fig. (1.4) : Cellules cibles du virus VIH

Les cellules sensibles à l'infection VIH sont la sous-population de lymphocytes T CD4+ *helper* (ou auxiliaire), en particulier les cellules T CD4+ mémoires mais aussi les macrophages ou d'autres cellules — telles les cellules dendritiques et les cellules de Langerhans, ainsi que les cellules micro gliales du cerveau. Ces cellules (*voir fig 1.4*), souvent présentatrices d'antigènes, ainsi que les lymphocytes T CD4+ au repos (*resting*) jouent un rôle important de réservoirs viraux, de dissémination et d'entrée du virus dans l'organisme.

Il a été également démontré qu'une molécule de surface (DCSIGN) exprimée sur les cellules dendritiques est capable de se lier au VIH et de le transmettre aux lymphocytes T CD4+ [15].

Dans d'autres cellules, les virus sont simplement emprisonnés sans se répliquer. C'est le cas, par exemple, des cellules folliculaires dendritiques présentes dans les centres germinatifs des ganglions.

2.3.3) Conséquences de la réplication du VIH *in vivo* :

De multiples facteurs semblent jouer un rôle dans l'évolution lente de la maladie induite par les VIH. Parmi ceux-ci, les phénomènes consécutifs aux interactions virus-hôte et virus-cellules apparaissent primordiaux et leur complexité reflète celle précédemment décrite pour la régulation de la réplication virale.

En dépit de la réponse immunitaire de l'hôte, probablement trop lente à s'établir, contrairement aux altérations immunes induites par le virus, l'infection VIH est persistante. Cette infection chronique de l'hôte est liée à l'infection rapide de tissus lymphoïdes, à l'établissement précoce de réservoirs viraux (cellules présentatrices d'antigènes mais aussi lymphocytes CD4+ au repos) et à la réplication constante du virus *in vivo*.

Cette réplication constante conduit à l'émergence et/ou la sélection de variants viraux qui échappent aux réponses immunes de l'hôte [16]. La réplication constante du virus *in vivo* se traduit par un renouvellement rapide et permanent de nouveaux virus circulants (environ 109 virions par jour), dont résulterait l'accroissement régulier de la charge virale tissulaire et circulante, observé au cours de l'évolution de l'infection.

Cette charge virale croissante est considérée comme responsable de la disparition progressive des lymphocytes T CD4+ par des mécanismes directs (effet cytopathogène du VIH pour les cellules CD4+ par exemple) et indirects (perturbation de l'homéostasie et activation chronique des cellules immunocompétentes). En effet, pendant plusieurs années, les lymphocytes T CD4+ progressivement détruits par le virus semblent rapidement renouvelés jusqu'à ce que les altérations des organes lymphoïdes centraux (thymus) ne permettent plus leur régénération. Devant l'importance de la charge virale dès les premières phases de l'infection, un état d'activation chronique et généralisée des cellules immunocompétentes, d'ailleurs favorable à la réplication du virus, s'établit.

Cette activation chronique à l'origine des phénomènes d'anergie, d'apoptose ou encore de déséquilibre des sous-populations lymphocytaires sécrétrices de cytokines qui sont observés chez les patients est liée à des altérations phénotypiques et fonctionnelles des cellules de l'immunité induites par des déterminants viraux, comme les protéines tat, nef par exemple, mais probablement aussi à d'autres antigènes viraux. L'induction précoce de cette activation chronique serait donc impliquée dans l'évolution de l'infection vers un déficit immunitaire profond.

Ainsi, grâce à un système de régulation complexe de sa réplication et de sa dissémination chez l'hôte, le VIH possède une remarquable capacité à se reproduire et à échapper aux contrôles de l'hôte *in vivo*, y compris durant les phases dites silencieuses de l'infection [17].

Toute stratégie d'intervention thérapeutique doit prendre en considération l'importance des événements très précoces de l'infection VIH *in vivo*, en particulier l'établissement et la persistance des réservoirs viraux mais aussi l'induction très rapide, par le virus et ses constituants, d'anomalies d'activation de la réponse immune de l'hôte, y compris de l'immunité innée [18].

3) PRIMO-INFECTION PAR LE VIH :

Deux à 6 semaines après la contamination par le VIH, un peu plus de la moitié des sujets contaminés présentent des manifestations cliniques montrant des similitudes avec celle des mononucléoses infectieuses .On parle alors de syndrome rétroviral aigu ou de primo-infection symptomatique. Ce syndrome à été décrit pour la première fois en 1985.

Il survient une période de réplication virale intense, au cours de laquelle la charge virale plasmatique du VIH culmine très fréquemment à plus de 10⁶ copies ARN/VIH : ml. A cette période, une forte réponse cytotoxique CD8 spécifique du VIH se développe, entraînant une diminution rapide de la charge virale plasmatique. C'est à ce moment que les anticorps anti-VIH deviennent détectables dans le sérum des malades infectés.

3.1) Manifestations cliniques et biologiques :

3.1.1) Manifestations cliniques :

Les premiers symptômes surviennent le plus souvent 10 à 15 jours après la contamination (extrêmes : 5-30 jours). Ils sont peu spécifiques et réalisent un syndrome pseudo grippal. La fièvre est présente dans 90% des cas. Les autres symptômes les plus fréquents sont la dysphagie, les céphalées, les myalgies, l'asthénie et l'amaigrissement. Si de nombreuses manifestations cliniques peuvent accompagner ce syndrome, les signes cliniques relevés le plus fréquemment sont cutanéomuqueux, ganglionnaires, digestifs et neurologiques.

Parmi les signe cutanéomuqueux, la pharyngite est la plus fréquente, survenant dans deux tiers des cas, réalisant une angine érythémateuse, érythématopultacée ou pseudomembraneuse comme dans la mononucléose infectieuse. Une éruption cutanée, de type maculopapuleux, apparaît dans la moitié des cas, quelques jours après le début de la fièvre elle touche principalement le tronc et la face, mais peut également s'étendre au membre et aux extrémités, incluant paumes et plantes. Plus fréquente et moins fugace que dans la mononucléose infectieuse, cette éruption persiste plusieurs jours (10 en moyenne).

A cette éruption cutanée s'associent fréquemment des ulcérations cutanées muqueuses superficielles, principalement buccales et génitales. Ces dernières ne sont décrites qu'au décours des contaminations sexuelles. Association syndrome pseudo grippal, éruption cutanée et ulcérations cutanéomuqueuses est très évocatrice du diagnostic de primo-infection à VIH.

Des adénopathies superficielles apparaissent dans plus de la moitié des cas, de façon retardée, au cours de la 2^e semaine d'évolution, au moment où le syndrome pseudo grippal commence à disparaître. Il s'agit en général d'adénopathies multiples, siégeant principalement dans les aires cervicales, axillaires et inguinales. Elles régressent lentement, en plusieurs semaines, certaines pouvant persister plusieurs mois.

Les manifestations digestives sont plus rares (moins d'un tiers des cas) mais plus spécifiques. Il s'agit de diarrhée, parfois associée à des douleurs abdominales. Une candidose orale peut également survenir à cette occasion.

Des manifestations neurologiques (10% des cas), il peut s'agir de méningo-encéphalites, de méningites lymphocytaires isolées ou d'atteintes neurologiques périphériques (la mono névrite -paralysie faciale périphérique-, poly radiculaire)

La médiane de la durée de l'évolution d'une primo-infection est de 2 semaines mais certains symptômes du syndrome de primo-infection à VIH peuvent persister plusieurs semaines.

3.1.2) Manifestation biologiques :

Les principales anomalies biologiques rencontrées au cours de primo-infection à VIH sont hématologiques et hépatiques.

La thrombopénie est l'événement le plus fréquent (75% des cas), suivie de la leucopénie (50% des cas), souvent associée à une neutropénie. Une lymphopénie initiale est habituelle contemporaine du début de syndrome de primo infection. A partir de la 2^e semaine d'évolution une hyper lymphocytose apparaît progressivement.

C'est seulement au cours de cette phase, qui dure de 2 à 3 semaines, qu'on peut enregistrer un syndrome mononucléosique (hyper lymphocytose avec grand lymphocytes hyper basophiles). L'augmentation des lymphocytes porte alors surtout sur les lymphocytes T CD8⁺; même si T CD4⁺ remonte discrètement, la déplétion en lymphocytes T CD4⁺ reste majeure et le rapport CD4/CD8 reste inférieur à 1. Cette lymphopénie CD4 est à l'origine des infections opportunistes qui peuvent survenir déjà pendant la primo-infection.

Dans près de la moitié des cas, il existe une hépatite aigue cytolytique, en général asymptomatique et anictérique, avec une élévation modérée des transaminases (deux à dix fois la normale), qui disparaît en quelques semaines

3.2) Signification pronostique de la primo-infection à VIH :

Plusieurs études ont établi de façon concordante la signification pronostique péjorative du syndrome de primo-infection symptomatique : la chute des lymphocytes T CD4+ au dessous du seuil de 200/mm³, le sida et le décès par sida surviennent plus rapidement après un syndrome de primo-infection symptomatique. [19]. De plus, la gravité des manifestations cliniques au cours du syndrome de primo-infection, particulièrement l'existence des signes neurologiques, est associée à une évolution plus rapide vers le sida. L'évolution vers le sida est aussi plus rapide lorsque le syndrome de primo-infection dure 2 semaines.

Ce sont les résultats de ces différentes études qui ont servi de justification aux premiers essais de traitement antirétroviral précoce chez les malades présentant une primo-infection symptomatique. Les facteurs prédictifs de progression de l'infection à VIH chez des patients non traités au moment de la primo-infection ont été récemment évalués au sein de la cohorte française PRIMO. Le risque de progression immunologique (L CD4+ < 350/mm³) est élevé, puisqu'il atteint 25%, 34% et 42% respectivement à 1, 2 et 3 ans. Les facteurs prédictifs de progression sont liés au statut immuno-virologique au moment du diagnostic de primo infection : ainsi, en analyse multi variée, un niveau VIH sont associés de façon indépendante à un risque élevé de progression. En particulier, un taux de CD4+ inférieur à 500/mm³ est associé à risque de progression de 77% [IC 95% : 62-93] à 2 ans, comparé à seulement 5% [IC 95% : 0.0-12] si les lymphocytes CD4 sont supérieurs à 750/ mm³ [19].

3.3) Considération thérapeutiques :

A ce jour, aucun essai thérapeutique n'a permis d'affirmer l'utilité de la mise en route d'un traitement antirétroviral au moment du diagnostic de la primo-infection. Deux essais thérapeutiques randomisés contre placebo ont démontré la supériorité de la zidovudine sur le placebo en termes de correction de la déplétion en lymphocytes T CD4+, mais les traitements utilisés n'étaient pas suffisamment puissants pour rendre négative la charge virale plasmatique. Dans le premier essai, il était survenu moins d'infections opportunistes mineures sous zidovudine que sous placebo.

Les essais thérapeutiques réalisés depuis sont des essais ouverts non comparatifs destinés à des patients présentant une primo-infection symptomatique et visent à évaluer l'efficacité d'une association d'au moins trois antirétroviraux (en général deux inhibiteurs de la transcriptase inverse et une ou deux antis protéases). Les résultats de ces essais montrent que chez la majorité des patients ayant une bonne observance du traitement, la charge virale plasmatique devient indétectable (<50 copies ARN/ml) en quelques semaines et le reste tant que le traitement est poursuivi. De même, la remontée des lymphocytes T CD4+ au-dessus du seuil de 500/nim3 est obtenue chez la grande majorité des patients. En revanche, les recherches d'ARN-VIH et surtout d'ADN-VIH dans les lymphocytes circulants et les lymphocytes ganglionnaires restent positives plusieurs mois après la négativation de la charge virale plasmatique même s'il apparaît que la diminution de l'ADN-VIH tend à être plus importante sous traitement lorsque celui-ci est débuté au moment de la primo-infection que lorsqu'il est entrepris au stade de l'infection chronique.

De plus, les interruptions de traitement, même après plus de 2 ans d'une trithérapie efficace, sont suivies très rapidement d'un rebond de réplication virale, lequel s'accompagne parfois de manifestations cliniques reproduisant un syndrome de primo-infection. Ces essais ont permis de conclure à l'impossibilité d'éliminer le VIH d'un organisme infecté grâce à un traitement antirétroviral puissant instauré précocement au cours de la primo-infection et poursuivi pendant 2 à 3 ans, perspective qui avait été envisagée avec l'avènement des trithérapies puissantes. Toutefois, la description de patients capables d'un contrôle prolongé de la réplication virale après interruption thérapeutique d'un traitement débuté précocement pendant la primo-infection a suscité, au début des années 2000, de nouveaux espoirs d'un bénéfice possible d'un traitement précoce et transitoire.

Cependant, les résultats d'études récentes, ayant évalué l'évolution immunologique et virologique après arrêt d'un traitement précoce pendant au moins 18 mois, précédés de différentes modalités d'arrêt, sont à nouveau décevants [20,21].

Il apparaît en effet que peu de patients présentent un contrôle viral spontané et prolongé après l'arrêt, quelles qu'aient été les modalités de l'interruption. Dans l'essai ANRS PRIMSTOP, où l'arrêt de traitement fait suite à plusieurs interruptions séquentielles de traitement, le niveau de rebond virai n'est pas influencé par la réponse immune spécifique; un seul patient conserve une charge virale plasmatique < 50 copies/ml 6 mois après l'arrêt du traitement; enfin 1 an après l'arrêt du traitement, tous les patients ont une charge virale détectable et les deux tiers des patients ont une charge virale supérieure à 10000 copies/mL [21]. Dans l'essai contrôlé QUEST dont l'objectif était d'évaluer le bénéfice virologique

d'une vaccination par ALVAC 1452 ± remune, le pourcentage de patients ayant une charge virale inférieure à 1000 cp/mL 6 mois après l'arrêt ne différait pas entre les patients du groupe contrôle (22 %) et ceux des groupes vaccinés (17 %) [22]. Finalement, en dehors de rares cas rapportés de patients n'ayant pas de rebond viral ou un rebond minime à court terme après l'arrêt d'un traitement précoce débuté pendant la primo-infection, les études récentes ne montrent pas de différence importante du niveau stabilisé de charge virale entre des patients traités ayant interrompu leur traitement et des patients non traités issus de cohortes historiques, avec les limites de la comparabilité des patients traités ou non .

L'essai randomisé international SPARTAC, qui a débuté en 2005, a pour objectif de comparer l'évolution immunologique à moyen terme entre des patients traités transitoirement 3 mois ou 12 mois, et des patients non traités, après un diagnostic d'infection aiguë ou récente. Il devrait permettre de répondre à la question du bénéfice d'un traitement, en termes d'évolution du taux de CD4 et de durée d'épargne thérapeutique, chez les patients traités ou non après un diagnostic précoce.

Dans l'attente des résultats de cet essai, il convient de suivre les recommandations faites par le groupe d'experts français [23] qui peuvent être résumées comme suit. Au cours de la primo-infection, le traitement est recommandé dans les deux situations suivantes:

- chez les patients présentant des symptômes sévères, en particulier neurologiques, et/ou durables et/ou en cas d'infection opportuniste;

- chez les patients ayant un déficit immunitaire modéré à sévère au moment du diagnostic. Les données incitent à traiter tous les patients ayant un taux de CD4 inférieur à 350/mm³ au moment du diagnostic — dont l'évolution spontanée est rarement favorable — et à proposer une surveillance rapprochée des patients non traités lorsque le niveau de CD4 est inférieur à 500/mni³.

Dans les autres cas de primo-infection pauci-symptomatique et en cas de primo-infection asymptomatique ou de découverte d'infection récente (remontant à moins de 6 mois), un traitement précoce n'est pas recommandé. lorsqu'un traitement est indiqué, il doit être instauré rapidement et reposer préférentiellement sur une trithérapie comportant un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir, pour des raisons de puissance, de rapidité d'effet dans une situation de réplication virale très active et parce que le risque d'acquisition de résistances aux antirétroviraux est plus faible qu'avec les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, notamment en cas d'observance imparfaite.

Ultérieurement, une simplification thérapeutique avec un INN pourra être proposée, si elle semble justifiée, pour améliorer l'adhésion et la tolérance

4) BREF APERÇU DE MECANISMES

IMMUNO-PATHOLOGIQUES DE L'INFECTION VIH :

L'interaction CD4 /gp120 se situe ainsi au cœur des réactions immunitaires et toute cellule humaine équipée de la molécule CD4 est capable de fixer le VIH, même si elle n'est pas toujours suffisante pour permettre l'infection. Le VIH, par son tropisme pour le CD4, infecte ainsi les cellules centrales du système immunitaire et peut infiltrer la totalité des tissus humains [24]

Les cellules CD4+, dont le taux d'infection, initialement estimé à 1 cellule /10⁵, pourrait atteindre 1/10², représentent la quasi-totalité de s cellules de l'organisme infectées par le VIH. Les cellules présentatrices d'antigène, dont le taux d'infection VIH semble de 10 à 100 fois plus faible, jouent une fonction de réservoir pour le VIH et un rôle important dans l'immunogénicité majeure du VIH pour les cellules T. Cette fonction de réservoir semble particulièrement applicable aux cellules de la microglie, située dans le sanctuaire immunologique qu'est le cerveau.

Les lymphocytes CD4 infectés, qui représentent environ 95 à 99 % du stock de cellule infectées de l'organisme, peuvent-ils être divisés en cellules à réplication active : les lymphocytes CD4 activés par les Antigènes ou les cytokines, et des cellules à réplication latente, cellules au repos ayant au préalable été infectées et ayant intégré le génome viral sous forme de provirus ; il s'agit le plus souvent de cellules T mémoires, n'exprimant à leur surface aucun marqueur d'activation (CD45RO = HLA – DR – ; CD25 -). Elles sont cependant susceptibles à tout moment d'entrer en phase d'activation et d'induire la transcription du génome viral. Aussi toute stimulation antigénique, au cours d'un épisode infectieux ou d'une vaccination notamment, entraîne-t-elle la réplication du virus dans les cellules T CD4 infectées ayant intégré le provirus et spécifiques de ces antigènes. [25]

La durée moyenne d'un cycle de réplication virale serait de 1 à 2 jours, et de 2 semaines voire d'avantage dans le pool à réplication latente représenté par les cellules TCD4 infectées au repos et les cellules de lignée monocyte/macrophage.

4.1) Réponses immunes contre le VIH :

Le VIH induit de puissantes réponses immunes spécifiques contrôlant partiellement l'infection lors de la primo-infection et de l'infection asymptomatique. La très grande variabilité du virus impose une adaptation constante de réponses immunes à l'émergence permanente de variants viraux chez un même individu, induisant un épuisement progressif du système. Cette variabilité virale réduit également les possibilités de vaccination.

4.2) Réponses humorales spécifiques du VIH :

-Ces réponses humorales sont composées d'anticorps dirigés contre toutes les protéines du VIH: protéines d'enveloppe: gp120 et gp41, protéines de capsid: p24 et p18, RT, nef, etc.

-La séroconversion survient habituellement 3 à 12 semaines après la contamination; elle est caractérisée par l'apparition quasi concomitante des anticorps spécifiques dont la production persiste en plateau jusqu'à la phase de progression de la maladie, où le taux d'anticorps anti-p24 diminue régulièrement (fig. 3.2). Seuls les anticorps neutralisants pourraient avoir un rôle protecteur mais ils n'apparaissent que tardivement, après le 2e mois, et plus souvent autour du 6e mois. La plupart sont dirigés contre des régions variables.

La gp120 et le virus leur échappent très rapidement du fait de cette variabilité majeure de l'enveloppe; l'importance des sites de neutralisation initialement décrits sur la boucle V3 de cette gp120 est remise en question. Les anticorps dirigés contre des régions très conservées telles que le site de liaison du CD4 à la gp120 ou la gp 41 sont particulièrement intéressants et ont un pouvoir neutralisant à large spectre, dirigé contre les isolats primaires. L'efficacité de ces derniers a été démontrée au cours de transferts passifs chez le singe et chez des patients infectés où des réductions significatives de la charge virale ont été obtenues [26].

Par ailleurs, il n'est pas exclu que certains anticorps anti-gp120, dits « facilitant », pourraient amplifier l'adhésion des particules virales aux cellules immunocompétentes équipées d'un récepteur au fragment constant des immunoglobulines, et faciliter l'infection.

Aucune fonction protectrice n'est connue pour les anticorps dirigés contre les autres protéines, en particulier la p24.

Le caractère faiblement protecteur des anticorps anti-VIH a considérablement ralenti les progrès des recherches vaccinales.

4.3) Réponses T CD8 au VIH

Les lymphocytes T CD8 et notamment les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) représentent l'un des principaux mécanismes effecteurs impliqués dans la lutte antivirale; [27,28] ils constituent la cible majeure des stratégies vaccinales. Ces cellules CD8+, spécifiques du VIH, sont présentes à la fois dans le sang périphérique et au sein des lymphocytes infiltrant les organes infectés. L'importance de ces cellules a été démontrée chez le macaque infecté par SN, où l'élimination totale des lymphocytes CDS secondaire à l'injection d'un anticorps monoclonal anti-CD8 a été suivie d'un rebond immédiat de la réplication virale. De plus, l'association très forte entre certaines molécules HLA de classe I (présentant les antigènes viraux aux lymphocytes T CD8) et l'absence de progression de la maladie est un élément très fort en faveur d'un rôle important joué par ces cellules. Cela a été particulièrement démontré pour HLA-B27 et B57 retrouvés dans toutes les cohortes de non-progresseurs ou de sujets contrôlant spontanément l'infection. [29].

Ces réponses CD8, détectables chez plus de 90 % des sujets infectés, se mettent en place dès la première semaine de l'infection, sont très rapidement amplifiées au cours de cette phase aiguë jusqu'à atteindre des fréquences de l'ordre de 5 à 10 %. Ces cellules jouent un rôle majeur dans le contrôle initial du virus lors de l'infection aiguë, permettant, avant l'apparition d'anticorps neutralisants efficaces, de réduire de plusieurs logs la charge virale plasmatique. Les cellules CD8 anti VIH restent présentes à des fréquences élevées pendant toute la durée de l'infection.

Les réponses CD8 cytotoxiques spécifiques du VIH, en détruisant des cellules répliquant activement le virus, contribuent à limiter le réservoir de cellules infectées mais ont pour corollaire un effet cytopathogène important concourant à la déplétion TCD4+ et à la désorganisation du tissu lymphoïde. D'autres fonctions protectrices médiées par ces cellules CD8 sont importantes. En effet, les lymphocytes CD8 interviennent également, dans le contrôle négatif de la réplication virale par la production de molécules dites « suppressives » appartenant pour l'essentiel aux chimiokines (RANTES, MIP- α et MIP β). [30]. Leur effet passe par leur interaction avec les chémorécepteurs qui se trouvent être les corécepteurs du VIH. Ainsi, la fonction protectrice des cellules CD8 met en jeu de multiples propriétés toutes indispensables au contrôle du virus.

Chapitre II :
*Les infections
opportunistes au
cours du VIH*

1) LES INFECTIONS OPPORTUNISTES MYCOSIQUES :

Les infections fongiques sont les plus fréquentes des infections opportunistes au cours de l'infection VIH. Les mycoses, naturellement contrôlées par l'immunité cellulaire, sont celles qui sont le plus souvent observées. Toutefois, le déficit immunitaire n'étant pas strictement limité à l'immunité cellulaire et s'intensifiant avec la prolongation de la vie des patients, d'autres mycoses systémiques peuvent être également rencontrées, notamment chez les patients en échecs thérapeutiques multiples. Outre les deux problèmes majeurs que sont les candidoses muqueuses et la cryptococcose, les champignons di morphiques posent un réel problème en zone endémique et peuvent constituer une pathologie d'importation parfois plusieurs années après le retour de zone d'endémie. La date de première survenue de ces infections correspond schématiquement à un degré, plus ou moins profond, de déficit immunitaire, grossièrement apprécié par le chiffre de lymphocytes T CD4+. [31]

Ces infections peuvent révéler la séropositivité: leur gravité varie beaucoup, depuis les mycoses relativement bénignes, telle la candidose oropharyngée, jusqu'à la cryptococcose et l'aspergillose invasive, de pronostic très défavorable. Les infections à *P. jirovecii* agent désormais classé parmi les champignons, sont évoquées dans un chapitre spécifique.

L'efficacité des traitements antirétroviraux hautement actifs, disponibles depuis 1996, a beaucoup contribué à la diminution des mycoses opportunistes dans les pays développés.

1.1) Candidoses :

1.1.1) Notions actuelles :

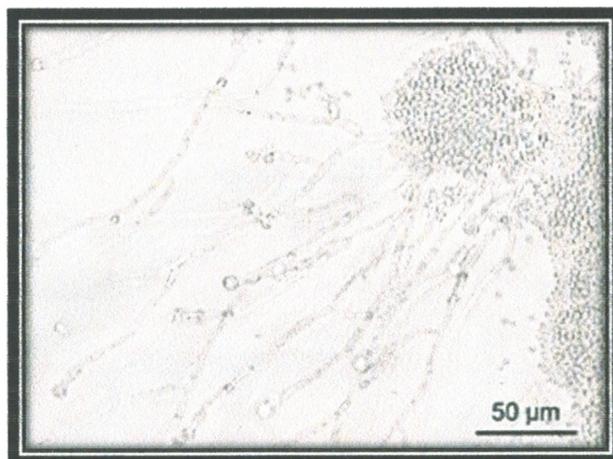


Fig. (2.1) : Mycélium de *Candida albicans*

Parmi les différentes espèces de levures, *Candida albicans* [voir fig. (2.1)] est le plus souvent responsable des manifestations pathologiques. L'adhérence du micro-organisme à des récepteurs spécifiques de la surface des cellules épithéliales, la filamentation, la production d'enzymes protéolytiques sont les principaux facteurs de virulence.

Candida albicans est une levure normalement saprophyte de la muqueuse digestive (de la bouche à l'anus) et du vagin, où elle est présente en concurrence avec d'autres micro-organismes. L'immunité cellulaire, notamment le couple macrophage-lymphocyte T, joue un rôle essentiel dans le contrôle du pouvoir pathogène de cette levure sur le plan cutané ou muqueux.

On conçoit que l'infection VIH et/ ou le déséquilibre de la flore bactérienne provoqué par les antibiotiques puissent favoriser l'infection locale. En revanche, ce sont les polynucléaires neutrophiles qui contrôlent la dissémination hématogène.

La fonction phagocytaire étant relativement préservée dans l'infection VIH, les candidoses viscérales profondes sont rares mais peuvent se voir en cas d'agranulocytose thérapeutique en présence d'un cathéter veineux ou en phase terminale et même en l'absence de ces facteurs classiques prédisposant.

La pathogénicité propre des espèces non *albicans* au niveau des muqueuses reste discutée.

1.1.2) Attitude thérapeutique [32] :

Un premier épisode de muguet peut être traité par un antifongique topique de la famille des polyènes: amphotéricine B, suspension, ou gélules ouvertes dans la bouche (Fungizone®), nystatine, dragées écrasées ou comprimés gynécologiques sucés (Mycostatine®). L'essentiel est de laisser l'antifongique au contact des lésions. En cas d'inefficacité ou de mauvaise compliance à ces traitements locaux, le recours aux antifongiques systémiques est nécessaire: fluconazole (friflucan®), 100 mg le premier jour puis 50 mg/j pendant 7 à 10 jours. Lorsque les récurrences sont très fréquentes chez les patients en échappement virologique, le traitement prophylactique continu peut être indiqué.

Ces mêmes produits sont le traitement de première intention des œsophagites (fluconazole, 200 mg le premier jour puis 100 mg/j pendant 21 jours). En cas de résistance au fluconazole, il est rare que l'itraconazole en capsules soit efficace. En revanche, l'itraconazole en cyclodextrine sous forme de solution orale (100 à 200 mg/j) peut éradiquer les lésions bucco pharyngées, probablement par effet topique. D'autres antifongiques azolés ont démontré leur efficacité dans les candidoses buccales ou œsophagiennes, mais n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication (voriconazole, posaconazole).

L'amphotéricine B intraveineuse à faible posologie ($\leq 0,5$ mg/kg/j) est l'ultime alternative en cas de muguet ou d'œsophagite rebelle. Toutefois, son efficacité peut n'être que partielle et il existe des échecs. Les échinocandines (caspofungine, micafungine, anidulafungine) ont démontré leur efficacité dans le traitement des œsophagites candidosiques, mais n'ont pas d'AMM dans cette indication.

Un polyène topique ou un dérivé azolé *in situ* suffisent dans les perlèches. Les vaginites justifient le recours aux antifongiques topiques ou systémiques selon que les épisodes sont rares ou récidivants.

La restauration immunitaire, même partielle, obtenue sous traitement antirétroviral efficace, a considérablement réduit la fréquence des candidoses, y compris chez les patients qui étaient résistants au traitement antifongique, et permet d'interrompre les prophylaxies au long cours.

1.2) Cryptococcose :

1.2.1) Notions actuelles :

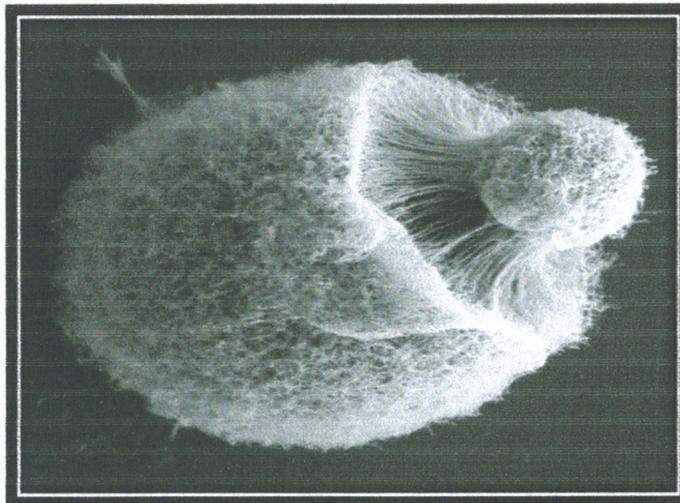


Fig. (2.2) : *Cryptococcus neoformans*

Cryptococcus neoformans [voir fig. (2.2)] est une levure entourée d'une épaisse capsule antigénique polysaccharidique. Ces sucres présents en surface permettent de différencier les sérotypes A, correspondant à *Cryptococcus neoformans* variété *grubii*, D, correspondant à *Cryptococcus neoformans* variété *neoformans*, les sérotypes B et C correspondant désormais à une espèce récemment autonomisée:

Cryptococcus gattii. Les deux premières variétés sont isolées des malades en zone à climat tempéré, elles sont présentes dans le sol et les fientes d'oiseaux; la seconde est isolée chez les malades en zone tropicale et subtropicale et dans l'environnement immédiat d'arbres en Australie et en Californie: *Eucalyptus camaldulensis* et *tereticornis* ou amandiers. En France, environ 80 % des cas sont liés au sérotypes A et 20 % au sérotypes D (surtout dans l'ouest de la France et en zone rurale). Les macrophages alvéolaires et l'immunité à médiation cellulaire Th1 sont les principaux moyens de défense.

Le sida est devenu le principal facteur favorisant de la cryptococcose, avec une prévalence qui variait avant l'ère des antirétroviraux hautement actifs, selon les latitudes, de 8 à 10 % aux Etats- Unis, de 3 à 8 % en Europe. Actuellement, la cryptococcose est inaugurale de l'infection par le VIH chez 29 % des patients et définit le stade sida chez 58 % des patients. Ces chiffres sont en augmentation même si, depuis les traitements antirétroviraux, l'incidence

de la cryptococcose a chuté en France de 46 % entre 1997 et 2002. En France, environ 75 % des cryptococcoses surviennent chez des patients VIH+. [33,34]

En Afrique centrale ou en Asie du Sud-est, 15 à 35 % des patients infectés par le VIH développent une cryptococcose en l'absence de traitement antirétroviral hautement actif. Pour des raisons encore mal comprises, seuls les sérotypes A ou D sont isolés au cours du sida. Cela reste vrai même dans les régions où le sérotype B était prévalent avant l'arrivée du sida et est toujours présent chez près de 50 % des patients séronégatifs ayant une infection cryptococcique. Dans les pays en voie de développement touchés par la pandémie d'infection par le VIH, *Cryptococcus neoformans* est aujourd'hui le pathogène le plus fréquemment responsable de méningites de l'adulte.

1.2.2) Attitude thérapeutique :

Le traitement d'attaque destiné à négativer le LCR *et* les autres foyers doit être suivi d'un traitement d'entretien destiné à éviter les rechutes. En cas d'atteinte méningée et en cas de forme extra neurologique sévère associée à un titre antigénique élevé dans le sérum ($> 1/512$), le traitement d'attaque standard est l'amphotéricine B intraveineuse (Fungizone.), 0,7 mg/kg/j au minimum, associée à la 5-fluor cytosine (Ancotil®), 100 mg/kg/j pendant 15 jours. En cas d'évolution favorable clinique et mycologique, le relais peut être pris par le fluconazole (friflucan®), 400 mg/j au minimum, pendant 8 semaines [34,35].

Le traitement d'entretien - que nous conseillons d'initier après négativation de la culture du LCR - comporte le fluconazole, 200 mg/j au minimum jusqu'à l'obtention d'une restauration "immunitaire stable sur plusieurs mois. Le traitement d'entretien par 200 mg de fluconazole par jour s'est avéré supérieur au traitement par l'itraconazole à la même posologie. D'autres études ont montré que de plus fortes doses de fluconazole (800 mg à 1 g) et l'association à la 5-fluor cytosine améliorent les résultats en traitement d'attaque.

De même, le traitement d'entretien avec 400 mg/j de fluconazole diminue encore la fréquence des rechutes par rapport à la posologie classique de 200 mg/j en l'absence de restauration immunitaire.

Parmi d'autres options thérapeutiques en cas d'insuffisance rénale, on peut citer l'utilisation de l'amphotéricine B liposomale (AmBisome®) à la posologie de 3 mg/kg/j.

Si la pression d'ouverture du LCR est supérieure à 25 cmH₂O, des ponctions lombaires de décharge (20 à 30 ml) doivent être réalisées 2 à 3 fois par semaine. Les corticoïdes sont

contre-indiqués car ils aggravent le pronostic. Les troubles de circulation du LCR, souvent plus tardifs avec dilatation ventriculaire, doivent être dérivés.

Le schéma thérapeutique est moins clairement établi pour les localisations non méningées, et peut faire appel au même traitement que ci-dessus ou au fluconazole: 400 à 800 mg en première intention. Le traitement d'entretien est administré selon les mêmes modalités qu'en cas de méningite.

L'initiation du traitement antirétroviral hautement actif après le diagnostic de cryptococcose doit être précoce pour éviter la survenue d'autres infections opportunistes, mais elle doit tenir compte du risque de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire. Il est donc licite d'attendre au moins la confirmation de la négativation des cultures de avant de débiter le traitement antirétroviral.

La prophylaxie primaire par le fluconazole (200 mg/j), pendant plusieurs années chez les sujets ayant moins de 100 CD4/mm³, diminue la fréquence des infections cryptococciques, sans toutefois augmenter la durée de vie des patients, mais favorise l'émergence de candidoses oropharyngées résistantes cliniquement au fluconazole.

Outre le coût, l'intérêt d'un tel traitement en prophylaxie primaire n'est pas démontré en France ni même dans les pays où la prévention simultanée d'autres mycoses, telles l'histoplasmosse et la coccidioïdomycose, peut être un but supplémentaire. Les pays à forte prévalence de cryptococcose (Afrique Centrale, Thaïlande) bénéficient en revanche de cette prophylaxie dans l'attente de la restauration immunitaire induite par les antirétroviraux hautement actifs. [36,37]

Chez les patients efficacement traités sur le plan VIH avec des lymphocytes CD4 > 100/mm³ et un titre d'antigène cryptococcique < 1/512, la suppression du traitement d'entretien est désormais possible, sous réserve d'un suivi rigoureux et après plusieurs mois de traitement antifongique.

1.3) Mycoses à champignons di morphiques :

1.3.1) Histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* [38] :

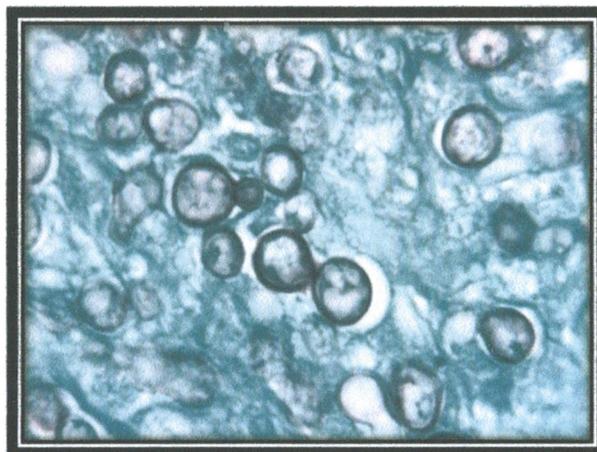


Fig. (2.3) : *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*

L'histoplasmose est endémique aux Etats-Unis et dans le nord et l'est de l'Amérique du Sud, notamment en Guyane et aux Antilles. Aux Etats-Unis, peu de cas ont été rapportés dans les premières années de l'épidémie d'infection par le VIH. Du fait de l'extension de l'épidémie dans les zones rurales, sa fréquence a secondairement augmenté pour atteindre parfois 25 % chez les patients infectés par le VIH dans certaines zones d'endémie avant 1996. Elle est également présente en Asie du Sud-est.

L'histoplasmose constitue, dans sa forme disséminée, un critère de sida. La maladie peut être liée à une réactivation ou à une primo-infection d'emblée compliquée d'une dissémination, et survient principalement chez les patients ayant une médiane de 20 lymphocytes T CD4+/mm³. Elle est fréquemment responsable de formes disséminées avec une fièvre (75 %), une atteinte pulmonaire, hépatosplénique, digestive et cutanéomuqueuse dans plus de 20 % des cas. Une atteinte du système nerveux central et en particulier des méninges est observée dans 18 % des cas.

Les fibroses médiastinales et les formes cavitaires chroniques pulmonaires ne sont pas rencontrées chez les patients infectés par le VIH. La radiographie pulmonaire montre habituellement une atteinte interstitielle diffuse. Une anémie est retrouvée chez 50 % des patients, une leuco neutropénie chez 33 % et une thrombopénie moins fréquemment. L'augmentation des lactodéshydrogénases (LDH) et une hyperferritinémie sont habituelles .

Le diagnostic est porté par l'examen direct d'un fluide biologique qui montre de petites levures ovalaires de 2 à 3 µm ou par les résultats des cultures (peau, muqueuses, hémoculture,

culture de la leuco concentration, myéloculture, liquide de lavage broncho alvéolaire). La manipulation des souches est dangereuse et doit être réalisée en laboratoire de confinement P3. L'isolement d'*H. Capsulatum* [voir fig. (2.3)] en culture peut prendre plusieurs semaines. La sérologie est peu fiable chez les patients ayant une infection VIH évoluée. La recherche d'antigène (sang, urines, LCR) n'est disponible qu'aux Etats-Unis. Ce test est très sensible dans les formes disséminées. De rares observations de syndrome de restauration immunitaire sont signalées au cours de l'histoplasmose.

Dans les formes disséminées, immédiatement menaçantes, l'amphotéricine B ou l'amphotéricine B liposomale (hors AMM en France) restent le traitement de choix. L'itraconazole peut être prescrit en première intention chez les patients infectés par le VIH, dans des formes disséminées non immédiatement menaçantes. La posologie initiale doit être au moins de 600 mg/j, puis de 400 mg/j. Le kétoconazole ne peut être proposé chez ces patients. Le fluconazole comme le voriconazole ne doivent pas être utilisés en première ligne dans le traitement de l'histoplasmose. Le posaconazole est actif sur *H capsulatum*, mais l'expérience thérapeutique est peu importante dans les histoplasmoses.

Le traitement d'entretien le plus approprié est l'itraconazole (200 à 400 mg/j), avec lequel le taux de rechutes est de 7 % en l'absence de traitement antirétroviral hautement actif. Le fluconazole à posologie élevée est une alternative chez les patients qui ne peuvent recevoir d'itraconazole ou qui ne l'absorbent pas. Le traitement d'entretien peut être interrompu en cas de restauration immunitaire stable et durable (supérieur à 150 CD4/mm³) [39]. Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été décrit également au cours de l'histoplasmose. [40] L'infection à *Histoplasma Capsulatum* variété *duboisii* d'origine africaine reste actuellement exceptionnelle au cours du sida.

1.4) Mycoses rares :

1.4.1) Infections à *Aspergillus* spp :

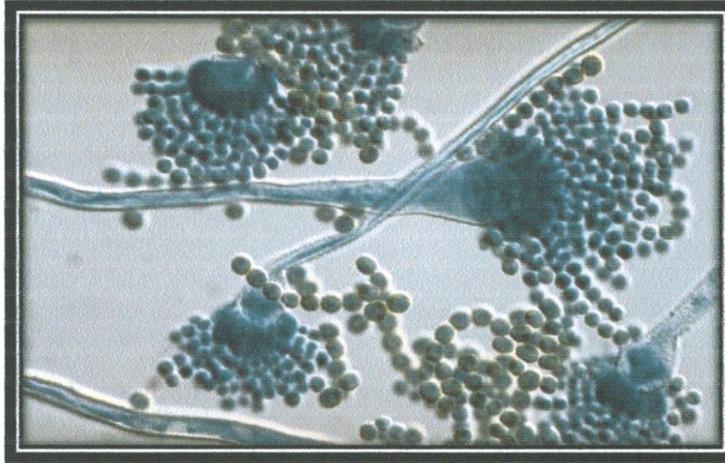


Fig. (2.4) : *Aspergillus* spp

Les infections à *Aspergillus* spp. [voir fig.(2.4)] sont habituellement décrites chez les patients neutropéniques ou recevant des corticoïdes de manière prolongée. La défense anti-aspergillaire repose principalement sur les polynucléaires neutrophiles et sur les monocytes-macrophages, qui ne sont pas des cibles privilégiées du virus VIH, au moins à un stade précoce de l'infection. Cela explique probablement le faible nombre de cas rapportés jusqu'en 1990 au cours de l'infection VIH. Il a cependant été récemment montré que l'activité anti-aspergillaire de ces deux populations cellulaires était perturbée au cours de l'infection VIH. De même, le rôle des lymphocytes T CD4 dans le contrôle de l'infection à *Aspergillus* spp. a été souligné plus récemment.

Depuis, plusieurs publications ont signalé la présence de l'aspergillose aux stades tardifs de la maladie, le plus souvent chez des patients ayant un taux de lymphocytes T CD4+ inférieur à 50/mm³. Les facteurs de risque classiques de l'aspergillose sont retrouvés dans environ seulement 50 % des cas. Les poumons sont le plus fréquemment atteints (75 %) avec, dans environ 25 % des cas, une atteinte extra respiratoire. Au plan radiologique, l'apparition de lésions excavées, notamment des sommets, est évocatrice du diagnostic. Une forme clinique particulière doit être individualisée chez ces patients: il s'agit des trachéobronchites avec, à l'endoscopie, des lésions pseudomembraneuses ou ulcérées.

La fréquence de l'atteinte du système nerveux central et du cœur doit être signalée. La culture mycologique du liquide de lavage broncho alvéolaire est bien corrélée à l'histologie.

L'espèce fongique le plus souvent en cause est *A. fumigatus*. Le diagnostic est souvent porté tardivement.

La détection d'antigène galactomannane par ELISA peut contribuer au diagnostic, la PCR dans le sérum est encore du domaine de la recherche clinique. Le pronostic des aspergilloses invasives au cours du sida était très défavorable, avec une survie moyenne de moins de 2 mois malgré la prescription d'amphotéricine B utilisée en première intention, avant l'ère des antirétroviraux hautement actifs. Depuis l'introduction des traitements antirétroviraux efficaces, cette pathologie a quasiment disparu sauf chez les patients en multiéchecs virologiques. Le voriconazole doit être prescrit en première intention ou, en cas d'interaction médicamenteuse majeure, l'amphotéricine B liposomale. La caspofungine est un traitement de deuxième intention.

1.5) Maladie de Kaposi :

La maladie de Kaposi (MK) est une tumeur maligne à point de départ vasculaire avec un tropisme cutané, muqueux et viscéral, et une évolution variable. Le tableau clinique habituel est celui de lésions cutanées et/ou muqueuses pouvant être associées à une atteinte lymphatique et viscérale. Avant l'utilisation et la généralisation de la prescription des traitements antirétroviraux efficaces, la MK représentait la plus fréquente des tumeurs observées chez les patients infectés par le VIH, principalement chez les patients homo/bisexuels. Au cours des années 1980, environ 20 à 30 % des patients au stade sida présentaient cette maladie [41]. Depuis 1996, l'utilisation des combinaisons d'antirétroviraux a profondément modifié l'incidence de la maladie, la survie et la prise en charge des patients atteints. De façon concomitante, de nombreux travaux ont permis de mieux comprendre l'histoire naturelle de cette maladie et de son agent étiologique, l'herpès virus humain 8 (HHV-8) [voir fig. (2.5)] transmis par voie sexuelle, sanguine ou salivaire.

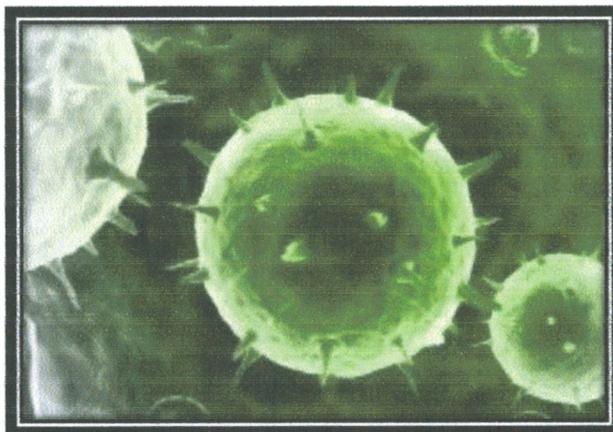


Fig (2.5) : HHV-8

1.5.1) Épidémiologie :

Au début de l'épidémie, dans les années 1980, la prévalence de la maladie de Kaposi (MK) était estimée à 50-60%. La diminution de l'incidence de cette maladie, déjà observée après la prescription de la zidovudine en monothérapie, s'est accentuée au début des années 1990 avec l'utilisation des bithérapies antirétrovirales.

Puis, à partir de 1996, dans les pays occidentaux, l'utilisation des trithérapies s'est accompagnée d'une diminution de 30 à 60 % de la prévalence de la maladie [42]. Dans la plupart des cas, une stabilisation ou une rémission complète sont possibles par la reconstitution immunitaire et la réduction de la charge virale VIH.

De ce fait, les trithérapies antirétrovirales représentent la première ligne de traitement, seules ou en association avec une chimiothérapie spécifique. Dans la majorité des études actuelles, l'incidence de la MK est devenue inférieure à 10 cas pour 1000 patients- année. Cette diminution a été notée pour toutes les formes cliniques de la maladie de Kaposi. Elle reste cependant fréquente dans les pays d'Afrique centrale, zone d'endémie classique, où l'accès aux traitements antirétroviraux reste difficile. En Zambie, 41 % des malades atteints de sida présentent une maladie de Kaposi. En Afrique, le sex-ratio est voisin de 3.

Aux Etats-Unis et en Europe, les femmes sont exceptionnellement atteintes, le sex-ratio (hommes/femmes) étant voisin de 14. La maladie de Kaposi touche essentiellement les homosexuels masculins, rarement les hétérosexuels masculins, contrairement à l'Afrique.

La majorité des cas observés survient chez des patients non encore traités par traitements antirétroviraux, ou chez des patients en situation d'échappement thérapeutique.

1.5.2) Transmission du HHV-8 :

La reconnaissance du rôle du virus HI-W-8 dans la maladie de Kaposi et la mise au point de tests sérologiques ont permis de mieux cerner les modes de transmission de ce virus. Dans la population générale, suivant un gradient nord-sud, la séroprévalence HI-W-8 varie de 0 à 2 % parmi les donneurs de sang américains, français ou italiens, et est égale à 51 % chez les patients ougandais hospitalisés (non infectés par le VIH).

Aux Etats-Unis, dans des centres de maladies sexuellement transmissibles, la séroprévalence de HHV-8 est de 8 % pour l'ensemble des consultants et de 13 % pour les sujets homosexuels. Parmi les patients infectés par le VIH (et indemnes de MI-Q, la séroprévalence a été estimée respectivement à 0 % (hétérosexuels), 5 % (transfusés) et 35 % (homosexuels) . Dans une étude plus récente, la séroprévalence était de 6 % parmi les hétérosexuels et de 39 % parmi les homosexuels; chez ces derniers, la séroprévalence augmentait, en fonction du nombre de partenaires sexuels au cours des 2 dernières années, de 23 % (1 à 5 partenaires) à 41 % (11 à 50 partenaires) et à 65 % (plus de 250 partenaires) .

Dans cette étude, les antécédents de maladies sexuellement transmissibles étaient des facteurs de risque de l'infection par le HI-W-8 avec un risque relatif de 3,8 (2,7- 5,4) pour la gonococcie, de 2,5 (2,1-3,1) pour la syphilis et de 1,6 (1,2-2) pour les urétrites non gonococciques. Parmi les patients infectés par le VIH et atteints de MK, la séroprévalence varie de 71 % en Italie, à 88 % aux Etats-Unis, en passant par 78 % en Ouganda.

La séroprévalence de l'infection HI-W-8 est de 100 % chez les patients non infectés par le VIH ayant une MK. Une séroconversion HI-IV-8 apparaît en moyenne 33 à 46 mois avant l'apparition de la MK. Dans une autre étude, la probabilité de la survenue de la MK chez les patients infectés par le VIH et par le HI-IV-8 a été estimée à 49 % (41-58 %) à 10 ans.

Les modalités de transmission de ce virus feraient intervenir certaines pratiques sexuelles comme les relations oroanales ou les pénétrations anales réceptives. Ce mode de transmission expliquerait la plus grande fréquence de la MK observée chez les homosexuels

ayant de multiples partenaires sexuels. En effet, le virus HHV-8 a été retrouvé dans la salive et les sécrétions séminales des patients infectés. Mais le développement de MK chez des enfants en pays d'endémie suggère qu'il existe d'autres modes de transmission que la voie sexuelle. Dans les régions endémiques africaines où la séroprévalence chez les enfants est élevée, il a été suggéré que la transmission pouvait s'effectuer de façon maternofoetale au cours de l'accouchement ou par voie transplacentaire, voire d'enfant à enfant ou de mère à enfant par voie salivaire.

Depuis, des études menées en Afrique centrale et en Amérique latine ont montré que la transmission pouvait s'effectuer d'enfant à enfant, ce qui expliquerait la prévalence élevée de HI-IV-8 dans ces régions dès l'adolescence. [43]

1.5.3) Aspects cliniques :

1.5.3.1) Atteinte cutanée :

L'atteinte cutanée de la MK est au premier plan. La lésion élémentaire est habituellement une macule qui évolue vers une papule, un nodule, une plaque, une tumeur ulcérovégétante, parfois sessile ou pédiculée. Quelle que soit la lésion initiale, elle est bien limitée, angiomateuse, érythémateuse puis violine, apparaissant hyper pigmentée par rapport à la peau sous-jacente.

La couleur est parfois ecchymotique mais la persistance au-delà du délai normal d'évolution d'un hématome est évocatrice même si les lésions peuvent s'entourer d'un halo verdâtre témoin de la bilirubinogénie locale. Les lésions cutanées sont indolores et non prurigineuses. Leur taille peut varier de quelques millimètres à une vaste plaque recouvrant un segment de membre.

Elles peuvent être généralisées ou localisées, disposées sur le tronc en « arbre de Nol », ou au niveau des zones traumatisées. Il peut s'y associer, en particulier au niveau des membres inférieurs, un œdème lymphatique qui apparaît habituellement après plusieurs mois d'évolution, réalisant l'éléphantia kaposien. Les formes sévères atteignent souvent l'ensemble des membres inférieurs avec des lésions tumorales majeures bourgeonnantes et souvent ulcérées. L'évolution peut être très lente ou rapidement progressive.

1.5.3.2) Atteinte muqueuse :

Les muqueuses sont plus rarement atteintes, sauf la muqueuse buccale, il s'agit de lésions angiomateuse, identiques à celles décrites ci-dessus, pouvant siéger sur les muqueuses oculaires, buccales ou génitales.

1.5.3.3) Atteinte viscérale

Les atteintes viscérales font souvent la gravité de la MK. Les localisations digestives sont le plus souvent asymptomatiques et rarement à l'origine d'hémorragie, de perforation ou d'occlusion. Des cas d'entéropathie exsudative ont été décrits.

Les localisations pleuro-pulmonaires sont fréquentes et difficiles à diagnostiquer. Elles coexistent avec une atteinte cutanéomuqueuse dans plus de 95 % des cas.

La symptomatologie clinique est pauvre et non spécifique: toux, dyspnée, crachats hémoptoïques, fièvre prolongée. Les signes radiologiques apparaissent tardivement La radiographie pulmonaire montre des nodules parenchymateux flous, mal limités, disposés symétriquement dans les deux parenchymes, un flou péri hilare avec effacement des contours vasculaires et bronchiques, et un épanchement pleural. La tomodensitométrie pulmonaire est plus discriminante. Les anomalies parenchymateuses le plus fréquemment constatées sont des macros et micronodules, siégeant préférentiellement dans les parties externes et sous-pleurales des poumons; ces nodules présentent des bras spiculés ou des contours flous et irréguliers et sont centrés par les vaisseaux pulmonaires ou les petites bronches (siège péribronchique).

Les épaississements péribronchovasculaires sont le deuxième aspect le plus souvent observé; quand ils ne sont pas diffus, ils prédominent dans la partie proximale, péri hilare et réalisent un épaississement circonférentiel, linéaire ou nodulaire à bras spiculés. Les autres anomalies tomodensitométriques (images linéaires, septales ou non, images en verre dépoli, masse et condensation pulmonaires, adénopathies médiastinales ou hilaires, épanchement pleural) sont habituellement associées aux précédentes.

La fibroscopie bronchique peut mettre en évidence des lésions bronchiques angiomateuses. Le lavage broncho alvéolaire est évocateur quand il montre une augmentation des sidérophages. La ponction pleurale montre un épanchement sérohémorragique.

En l'absence de preuve histologique apportée par une biopsie pulmonaire ou bronchique, le diagnostic présomptif de l'atteinte pulmonaire repose sur les arguments cliniques, radiologiques, endoscopiques précités.

Tous les autres viscères, les os, et les ganglions lymphatiques peuvent être atteints. Seul le système nerveux semble épargné.

1.5.4) Diagnostic :

Le diagnostic de certitude est histologique. La biopsie cutanée permet aussi d'éliminer les principaux diagnostics différentiels: angiomatose bacillaire, tumeurs, botriomycome. La MK est caractérisée par une double prolifération vasculaire endothéliale et de cellules fusiformes siégeant dans le derme superficiel et moyen. Cette prolifération d'origine non sarcomateuse justifie la préférence accordée au terme de MK plutôt que de sarcome de Kaposi.

Le diagnostic est facile dans les formes cutanées. La biopsie cutanée est effectuée de préférence au centre d'une lésion palpable, en allant jusqu'au derme. Le diagnostic histologique est plus aisé sur les lésions infiltrées évoluées que sur les lésions angiomateuses récentes.

Dans les formes viscérales, le diagnostic est plus difficile car l'infiltration siège plutôt dans la sous-muqueuse. Les sérologies HHV-8 ne permettent pas de poser le diagnostic de MK. De même, la quantification du HHV-8 dans le sang périphérique n'a pas d'intérêt à visée diagnostique, mais elle peut être utile pour juger de l'évolution des lésions sous traitement [44]

1.5.5) Traitement

a) Molécule : IFN alpha.

- **Administration :** 1-3 MU SC tous les jours jusqu'à rémission puis 3 fois/ semaine.
- **Effets secondaires fréquents (>30%) :** fièvre, myalgies, syndrome dépressif anorexie, nausées, vomissements, rétinopathie.
- **Surveillance biologique :** TP, TCA, ASAT, PAL, CGT, bilirubine, ionogramme, sanguin, urée créatinine, glycémie, calcémie, TSH.

b) Molécule : BLEOMYCINE (bléomycine*)

- **Administration** : 10-15 mg IM/IV tous les 14 jours.
- **Effets secondaires fréquents (>30%)** : fibrose pulmonaire (dose cumulée maximale de 300 mg), fièvre, frissons
- **Surveillance biologique** : aucune.

c) Molécule : Vincristine (Oncovin*)

- **Administration** : 2mg IV tous les 14 jours
- **Effets secondaires fréquents (>30%)** : Toxicité neurologique, bronchospasme, nausées, vomissements, alopecie, leucopénie.
- **Surveillance biologique** : ASAT, ALAT, PAL, GCT, bilirubine, uricémie.

d) Protocole chimiothérapie :

- **Molécules et Administration** : *Adriblastine* (20mg/m²) ; Vincristine (1.4mg/m²) ; Bléomycine (10mg/m²)
- **Effet secondaire** : Cf. supra.
- **Surveillance biologique** : ASAT, ALAT, NFS, PAL, GCT, bilirubine, uricémie.

2) LES INFECTIONS OPPORTUNISTES VIRALES :

2.1) Cytomégalovirus (CMV) :

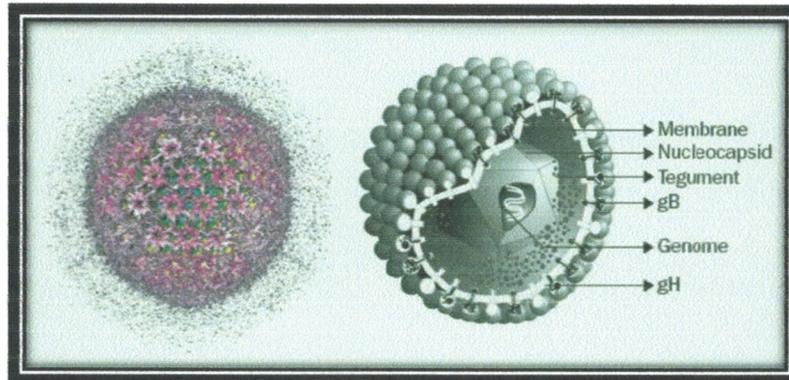


Fig. (2.6) : structure de cytomégalovirus (CMV)

La famille des herpès virus regroupe de nombreux virus, certains bien connus du grand public, comme l'herpès simplex, le virus de la varicelle et du zona ou le virus d'Epstein Barr, agent de la mononucléose infectieuse, d'autres plus récemment découverts comme les herpès virus 6, 7 et 8.

2.1.1) Définition :

Le nom est dérivé signification Grecque de cellules et de la de « mégalo » de signification de « cyto » de mot grande.

Le CMV est également connu comme HCMV ou Herpès virus Humain 5 (HHV-5). Le CMV appartient à la sous-famille de « Betaherpesvirinae » de « Herpesviridae », qui comprend également le virus de Roséole.

Le cytomégalovirus (ou CMV) est un virus responsable d'infections passant le plus souvent inaperçues. Son caractère pathogène survient surtout chez des patients dont les défenses immunitaires ont été affaiblies, tels ceux traités par immunosuppresseurs, atteints par le sida, ceux victimes de stress létal ou d'« over burning », et les fœtus.

Une infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte peut provoquer des lésions chez le fœtus. Il s'agit de l'infection fœtale congénitale la plus fréquente dans les pays industrialisés.

Le virus peut rester en sommeil ou dormant dans le fuselage sur une longue période. Il mène à une première Infection à CMV, qui a quelques symptômes. Le virus reste en sommeil dans le fuselage, remettant en service seulement quand le système immunitaire de l'organisme est affaibli.

Le cytomégalovirus humain (CMV) est un virus strictement humain, ubiquitaire, qui infecte plus de 70% des habitants de la planète. Son pouvoir pathogène, le plus souvent discret, est sous-estimé.

En effet, si la plupart des premières rencontres avec le virus (primo-infections) sont inapparentes chez les personnes immunocompétentes, sauf si elles se font pour la première fois avec une femme enceinte, sa persistance dans l'organisme à l'état latent, et son implication dans de nombreux mécanismes cellulaires en font un redoutable pathogène opportuniste chez les patients immunodéficients, personnes atteintes du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) ou receveurs de greffe. La gravité de l'infection est étroitement liée à la capacité du système immunitaire de l'hôte à juguler la multiplication virale.

Du fait des progrès du diagnostic et des traitements antiviraux, qui sont des inhibiteurs de la réplication virale, du fait des changements épidémiologiques, l'incidence et le pronostic de la maladie à CMV ont considérablement évolué depuis 20 ans

2.1.2) Sensibilités et viabilité

L'antiviral Ganciclovir réduit ou interrompt la réplication virale in vivo. Cent fois plus actif que l'Aciclovir, il est également beaucoup plus toxique (toxicité médullaire : neutropénie et thrombopénie) et n'est utilisé que dans le traitement des infections sévères chez les immunodéprimés.

Le CMV est sensible aux désinfectants (hypochlorite de sodium à 1 %, éthanol à 70 %, glutaraldéhyde, formaldéhyde).

Le CMV est sensible à la chaleur (50 à 60 °C pendant au moins 30 minutes), à des solvants lipidiques, à faible pH, aux rayons ultraviolets, aux cycles de congélation et de décongélation, ce qui l'inactive.

Le CMV peut survivre pendant quelques jours à température ambiante à l'extérieur de son hôte.

2.1.3) Qui est affecté par le cytomégalo­virus ?

L'Infection chez les enfants peut se produire dans la petite enfance, particulièrement ceux dans les soins des enfants et l'école maternelle. L'infection est rarement sérieuse dans autrement des enfants en bonne santé et des adultes.

Le Cytomégalo­virus est particulièrement répandu chez les transplantés rénaux. En règle générale, il se manifeste peu de temps après la greffe (2 à 3 semaines) et se diagnostique sur la courbe de température du malade qui est assez caractéristique : température normale le matin, puis montée en flèche dans la mi-journée à plus de 39 °C, 40 °C pour redescendre et se stabiliser la nuit et ainsi de suite... La durée peut être variable selon l'état général du patient mais elle avoisine les trois semaines, au cours desquelles, étant donné le fort taux d'immunosuppression lié à la greffe, aucun traitement ne sera prescrit.

Lorsqu'il est sûr que c'est bien une ICMV, le traitement consiste à boire régulièrement beaucoup d'eau, éventuellement le médecin prescrira une dose moindre d'immunosuppression (selon les cas) et la surveillance doit se faire en milieu hospitalier jusqu'à ce que la pointe de température du midi commence à présenter une courbe descendante pour finir par se stabiliser à une température « normale ». Une infection à CMV reste cependant associée à un plus grand risque de diabète, d'infections opportunistes et rejet du greffon².

2.1.4) Durée de la maladie

Infections à CMV Sérieuses avant que la naissance puisse poser les problèmes de développement qui affectent un enfant pour une vie. Cependant, l'infection qui se produit plus tard dans la durée de vie peut durer quelques semaines tout au plus.

2.1.5) Traitement

Le Ganciclovir (Cynevan) ou sa prodrogue estérifiée, le valganciclovir (Rovalcyte) sont des analogues désoxyguanosine efficaces contre le Cytomégalo­virus. Cependant, outre le fait qu'ils soient toxiques pour la moelle osseuse, ils sont mutagène et tératogène, et sont de ce fait contre-indiqués en cas de grossesse.

On peut administrer à la place du foscarnet (foscavir), un analogue de pyrophosphate, ou du cidofovir (Vistide), un analogue de la cytidine, actif après une double phosphorylation. Cependant, ces deux molécules ont une certaine toxicité rénale. Ces trois molécules sont des inhibiteurs de l'ADN polymérase virale. Pathogénie et symptômes de CMV

Une fois qu'une personne a eu une infection à CMV, le virus se trouve habituellement en sommeil (ou inactif) dans le fuselage, mais il peut être remis en service. La réactivation se produit quand le système immunitaire est affaibli.

2.1.6) Prévention de l'infection :

Il n'y a actuellement aucun vaccin pour éviter l'infection à CMV. Pour ceux qui ont le contact étroit avec des enfants, particulièrement des femmes enceintes ou des femmes, mesures simples comme le lavage des mains peut aider. D'autres mesures comprennent ne partager pas mangeant les ustensiles, manière d'éviter de contact intime avec n'importe qui a une infection à CMV Etc.

Cependant, une mère avec l'infection est informée ne pas cesser d'allaiter au sein pendant que les avantages d'allaiter sont censés pour être supérieurs aux risques de réussir le CMV au bébé. Sang et organes avant que le besoin de don d'être examiné pour que le virus évite l'écart.

2.2) Herpes simplex (HVS):

2.2.1) Agent pathogène, réservoir, source :

- *Herpes simplex virus* (HSV) : virus à ADN de la famille des *Herpesviridae*. Espèce humaine : seul réservoir de l'HSV. Transmission interhumaine.

- Deux types : HSV1 (oro-faciale en particulier), et HSV2 (partie inférieure du corps). Mais HSV1 et HSV2 peuvent infecter toute région cutanéomuqueuse.

- HSV persiste toute la vie dans les noyaux de cellules des ganglions sensitifs : réactivations possibles.

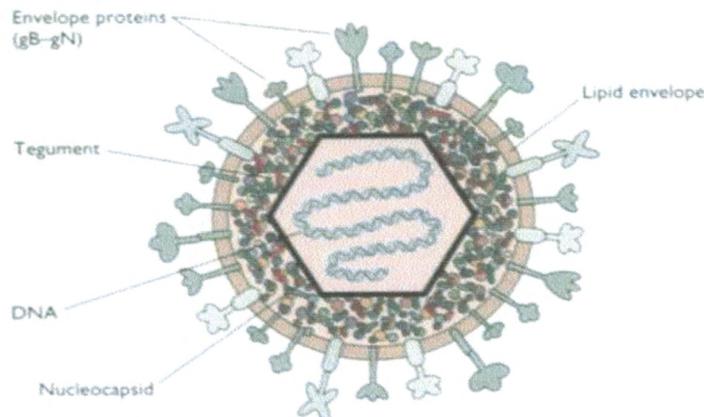


Fig. (2.7) : structure de l' Herpes simplex

2.2.2) Epidémiologie générale

2.2.2.1) HSV 1

- Primo-infection dans l'enfance souvent non reconnue : 80% des enfants de plus de 5 ans ont des anticorps, puis 90% des adultes.

- Infections oro-faciales. Mais augmentation des herpès génitaux liés à HSV1 (particulièrement chez les femmes). Séroprévalence augmente avec l'âge et un statut socio-économique bas.

- Aux Etats-Unis, dans une population âgée de 14 à 49 ans, séroprévalence de 62% entre 1988 et 1994 puis 57,7% entre 1999 et 2004.

2.2.2.2) HSV 2

- Primo-infection lors des contacts sexuels (dans les deux premières décennies de la vie sexuelle).

- En France, dans une population de femmes de plus de 35 ans et d'hommes de plus de 45 ans, séroprévalence de 17%. Séroprévalence peut atteindre 90%.pour certaines populations à risque.

- Infection oro-faciale à HSV2 rare.

2.2.3) Mode de transmission interhumaine directe et indirecte

- Contact direct muqueux ou cutanéomuqueux avec un sujet excréteur du virus à l'occasion d'une primo-infection, d'une récurrence clinique ou d'une excrétion virale asymptomatique (salive, sécrétions vaginales, liquide amniotique).

- Transmission par projection d'aérosol dans certaines situations (intubation, soins dentaires...).

2.2.4) Incubation : De 2 à 12 ou 14 jours.

2.2.5) Infections :

2.2.5.1) Infections Oropharyngées

- Le plus souvent silencieuse.

- Classiquement gingivo-stomatite aiguë chez l'enfant, pharyngite chez l'adulte : lésions vésiculaires et ulcérations des muqueuses avec dysphagie importante (difficultés d'alimentation), fièvre élevée et adénopathies cervicales. Guérison spontanée en 15 jours maximum.

2.2.5.2) Infections cutanées

- Peuvent atteindre tous les sites cutanés : primo-infection ou récurrence isolée.
- Infection herpétique d'une dermatose préexistante : eczéma, dermatite atopique.

2.2.5.3) Infections génitales

- Symptomatique dans un cas sur trois : le plus souvent infection à HSV2.
- Bouquet de vésicules, sur le pénis, le gland ou le méat urinaire chez l'homme, et sur les lèvres, la vulve et le périnée chez la femme (vulvo-vaginite) ; atteinte anale possible. Accompagné de fièvre, sensations de malaise, adénopathies inguinales sensibles. Durée moyenne des signes cliniques et fonctionnels de 10 à 20 jours.

• Peut se compliquer transitoirement par une atteinte méningée, un syndrome de la queue de cheval, une rétention d'urines...

2.2.6) Traitement

Primo-infection : gingivostomatite

• Traitement antiviral dès que le diagnostic clinique est évoqué. Traitement systémique (Aciclovir ou autre) 5 à 10 jours, et traitement symptomatique.

Herpès génital

- Valaciclovir : efficacité équivalente à celle de l'Aciclovir, mais administration plus commode.
- Efficacité du traitement par famciclovir lors de récurrences ;
- 10 jours en cas de primo-infection, et 5 jours en cas de récurrences.

2.2.7) Populations particulières a risque

- Pratiques sexuelles à risque.
- Sexe féminin, race noire.
- Infection par le VIH.
- Niveau socio-économique faible.
- Infection potentiellement grave chez : nouveau-nés, patients immunodéprimés, patients victimes de malnutrition sévère, de graves brûlures ou d'eczéma.

2.3) Varicelle zona virus :

2.3.1) Epidémiologie

La varicelle, primo-infection par le VZV, est une maladie éruptive très contagieuse (taux d'attaque secondaire estimé à 90 % chez les contacts vivant sous le même toit). Dans les pays tempérés, la varicelle se manifeste par de petites épidémies familiales ou scolaires, avec un pic d'incidence entre mars et mai. En France, l'incidence annuelle moyenne est de 1100 cas pour 100 000 habitants, la séroprévalence étant estimée à 95 % avant l'âge de 20 ans.

Le zona qui correspond à une récurrence de l'infection à VZV, peut survenir à tout moment de la vie, mais préférentiellement après l'âge de 50 ans [45]. La survenue chez l'enfant ou l'adulte jeune, doit faire rechercher une infection par le VIH ou une immunodépression sous-jacente. Le taux de réactivation du virus est estimé à 15-20 %.

2.3.2) Physiopathologie

2.3.2.1) Varicelle

La varicelle est l'expression clinique de l'infection par le VZV. La transmission se fait par voie respiratoire, par inhalation de gouttelettes de salive émises par une personne malade ou par contact direct avec les lésions cutanées de varicelle, plus rarement de zona. La transmission par voie transplacentaire est exceptionnelle.

La période d'incubation est de 2 à 3 semaines.

La période de contagiosité débute 2 jours avant l'éruption et se termine lorsque toutes les lésions sont devenues croûteuses.

2.3.2.2) Zona

Le zona est une manifestation de la réactivation du VZV resté latent dans les ganglions sensitifs annexés à la moelle épinière. Sous l'effet d'un ou plusieurs facteurs tels que l'âge, l'immunodépression, les facteurs génétiques, l'altération du système immunitaire (diabète, traumatismes physiques, insuffisance rénale, ...) la multiplication du virus reprend mais limitée à un seul ganglion, donnant une éruption vésiculeuse localisée au dermatome correspondant. Plusieurs tableaux sont possibles en fonction du dermatome innervé : intercostal le plus fréquent, ophtalmique, facial, lombaire...

Des prodromes tels que céphalées, photophobie, sensation de malaise sont possibles. Des brûlures ou picotements peuvent accompagner l'éruption.

Les lésions sont d'abord érythémateux, puis recouvertes en 24 heures de vésicules arrondies, en bouquets puis en bulles polycycliques confluentes. Les vésicules se troublent au 5ème jour puis sèchent et forment des croûtes brunâtres vers le 7ème jour. Les croûtes tombent au 10ème jour laissant une cicatrice dépigmentée souvent indélébile.

Les principales complications sont les algies post-zostériennes : douleurs persistantes au-delà du 30ème jour après la survenue de l'éruption, dont l'incidence et la durée sont corrélées avec l'âge du patient. Elles disparaissent habituellement dans un délai de 6 mois mais peuvent être définitives et très invalidantes.

Exceptionnellement, des atteintes neurologiques (myélite, encéphalite), cardiaques (angéite carotidienne) ou ophtalmiques (paralyse, nécrose) peuvent survenir.

2.3.3) Traitement

2.3.3.1) Symptomatique

Le traitement local est identique en cas de varicelle ou de zona et vise à prévenir les complications, telles que les surinfections cutanées.

La fièvre est traitée par du paracétamol (les AINS sont déconseillés).

Ne jamais administrer d'Aspirine® dans le cadre d'une varicelle → risque de Syndrome de Reye

Ne pas administrer d'AINS dans le cadre de prise en charge de la fièvre dans le cas de varicelle → risque de surinfections cutanées

Des antihistaminiques H1 (Atarax®, Polaramine®) peuvent être prescrits par le médecin pour traiter le prurit. En cas de surinfection cutanée, une antibiothérapie antistreptococcique ou anti staphylococcique par voie orale doit être initiée.

2.3.3.2) Curatif

Il est réservé aux patients à risque ou présentant une forme compliquée. Chez l'adulte et l'enfant non immunodéprimés, le traitement antiviral n'est pas recommandé en France.

La chimiothérapie antivirale est constituée d'inhibiteur de l'ADN polymérase virale (analogues nucléosidiques agissant comme terminateurs de chaîne et bloquant la synthèse d'ADN), des virostatiques qui n'agissent que sur les populations virales en phase de répllication active : Aciclovir, Valaciclovir prodrogue de l'Aciclovir.

L'Aciclovir est indiqué dans le traitement de la varicelle :

- par voie intraveineuse
- par voie orale

2.3.3.3) Préventif

L'éruption cutanée ayant lieu 2-3 jours après le début de contagion, l'éviction des malades est peu efficace. De ce fait, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France ne recommande pas l'exclusion des collectivités des enfants atteints de varicelle, tout en rappelant que la fréquentation d'une collectivité à la phase aiguë d'une maladie infectieuse n'est pas souhaitable [46].

Pour les sujets à risque (femmes enceintes non immunisées ayant eu un contact, adultes immunodéprimés et nouveaux nés de mère séronégative), des immunoglobulines spécifiques anti-VZV peuvent être administrées (Varitect® sous ATU).

2.4) Epstein Barr virus

E.B.V. est un virus opportuniste et ubiquiste qui se transmet par la salive. L'infection par ce virus a une distribution mondiale. La majeure partie des adultes sont porteurs d'anticorps anti E.B.V. La nature pathologique est liée aux conditions climatiques et socio-économiques, à l'âge, au sexe et à l'immunocompétence.

Le virus infecte spécifiquement les lymphocytes B et les cellules épithéliales. Le système immunitaire s'active dès le début de l'infection. Les virus, les cellules épithéliales et lymphocytaires infectées sont systématiquement neutralisés par les cellules cytotoxiques et facteurs solubles du système immunitaire. La déficience d'un des éléments du système de défense favorise l'infection et la réactivation du génome viral, d'où les maladies lymphoprolifératives et cancéreuses des immunodéprimés (innés ou acquis).

La défense immunitaire s'adapte à la nature et au stade de l'infection mais le génome viral peut s'en échapper par un mécanisme de camouflage dans les cellules où il séjourne pendant la phase de latence.

L'infection par le virus d'Epstein-Barr est généralement bénigne mais on peut assister à des complications pouvant entraîner la mort. Des mesures prophylactiques permettent de prévenir les pathologies lymphoprolifératives des immunodéprimés.

C'est un virus à DNA Bi caténaire, linéaire, entouré d'une capsidie enveloppée à symétrie icosaédrique.

De l'extérieur vers l'intérieur, on a :

1. l'enveloppe,
2. le tégument,
3. la capside,
4. le nucléotide

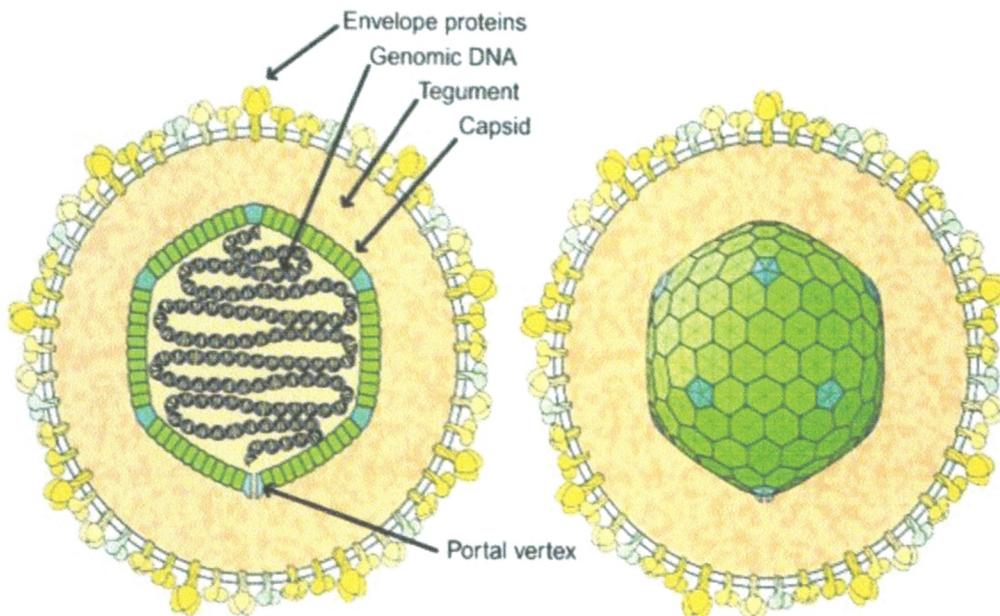


Fig. (2.8) : structure de l'E.B.V

2.4.1) Transmission

-La transmission se fait par voie orale par la salive lors des baisers ou par les gouttelettes. L'E.B.V ne survit pas dans le milieu extérieur et nécessite un contact direct.

-La voie sexuelle est aussi incriminée dans la propagation du virus.

-Il se transmet également par voie sanguine (transfusion, blessure).

-On pense également que les ustensiles et les verres soient des sources de contamination. Pour cela, le passage d'un individu à l'autre doit être rapide. Le virus se propage rapidement. On estime à 11.500 pour 100.000 par an sa vitesse de propagation.

2.4.2) Traitement

Le traitement préconisé s'adapte au type d'infection, à la nature pathologique et à l'état immunologique du patient.

2.4.2.1) L'aspirine et autres analgésiques

L'aspirine a été longtemps utilisée pour lutter contre les symptômes de fièvre, les douleurs et les gonflements des nœuds lymphatiques et les pharyngites. L'action est anti-inflammatoire.

L'aspirine baisse la lymphocytose.

La codéine et la mépéridine sont des analgésiques morphiniques mineurs utilisés pour baisser les douleurs. Le traitement est symptomatique.

2.4.2.2.) Les corticoïdes

Ils sont utilisés dans les cas d'angines, d'adénopathie douloureuse. Ils préviennent les signes nerveux.

N.B.: les hormones adrénaliennes sont contre-indiquées.

2.4.2.3) Les antiviraux

Le Ganciclovir et l'acyclovir sont les plus indiqués. Ils inhibent plus spécifiquement les DNAs polymérasés des virus et sont plus actifs sur les herpès-virus.

Ils ont un effet bénéfique sur les LPD. S'ils sont inefficaces sur les individus convertis en tumeurs malignes monoclonales, on s'attaque donc à la cause qu'est le virus dans la circulation sanguine et lymphatique.

3) LES INFECTIONS OPPORTUNISTES PARASITAIRES :

3.1) La pneumocystose

Mycose profonde due à un champignon exogène cosmopolite, à comportement opportuniste, *Pneumocystis jirovecii*, qui est spécifiquement humain. Se développe principalement dans les alvéoles pulmonaires des patients profondément immunodéprimés (HIV positifs et non HIV). L'infection due à ce Champignon occasionne une pneumonie atypique grave et mortelle.

3.1.1) Épidémiologie

3.1.1.1) Taxonomie

L'impossibilité de cultiver *Pneumocystis jirovecii*, le trophozoïte a un aspect améboïde avec des filopodes et un cycle proche des protozoaires lui ont valu longtemps d'être classé parmi ces derniers, ainsi que la sensibilité à des molécules efficaces contre les protozoaires (Bactrime: TRP/SMx).

Cependant, les études en microscopie électronique ont montré une paroi riche en b (1,3) glucane avec une grande affinité pour les colorations argentiques plaidant pour son appartenance au règne des champignons. De plus, les données de la biologie moléculaire suggèrent un lien étroit avec les levures ascosporeées.

La classification est la suivante: Pneumocystis jirovecii appartient à :

Règne : Fungi

Classe : Ascomycètes.

Genre : Pneumocystis

Espèce : jirovecii.

3.1.1.2) Morphologie: ,

L'étude du pneumocyste a permis de différencier les aspects suivants:

-Trophozoite haploïde qui a une forme arrondie de 2 à 4 μm , avec un cytoplasme dense et un noyau central, filopodes.

-Trophozoite diploïde: est de grande taille de 4-10 μm de forme irrégulière, un cytoplasme peu dense, un noyau périphérique et il est filopode.

-Formes pré kystiques: est ovale de 3.5 à 5.5 μm , à paroi épaisse, lisse et régulière, avec 3 stades: précoce. Intermédiaire et tardif avec des noyaux haploïdes

-Forme kystique: mesure 4-8 μm , à paroi plus épaisse et 8 corps intra kystiques haploïdes.

-Corps intra kystiques: Ils sont améboïdes, en bananes ou arrondis; une fois libérés, ils se transforment en trophozoites.

-Kyste vide: Il est irrégulier, contient des débris cytoplasmiques et avec un aspect en ballon dégonflé.

En accord avec sa nature fongique, certains auteurs recommandent un changement de la terminologie désignant les différentes formes: trophozoite en cellule levuriforme, le kyste en sporange et les corps intra kystiques en spores.

3.1.2) Cycle :

La pneumocystose humaine est une anthroponose. On ne connaît pas à l'heure actuelle toutes les étapes du cycle parasitaire de *Pneumocystis jirovecii*. Dans les alvéoles pulmonaires, le microorganisme est extracellulaire, les kystes matures; éléments probables infectants; libèrent 8 corps intra kystiques qui se transforment rapidement en trophozoïtes.

Les trophozoïtes sont mononucléés, amiboïdes et sont munis de filopodes, visibles en microscopies électronique qui leur permettent de s'attacher très étroitement aux cellules épithéliales (pneumocyte type 1) ou ils se multiplient activement. C'est à partir des grands trophozoïtes que se forment les prékystes qui sont d'abord mononucléés, ils deviennent multinucléés avec 3 stades (précoces; intermédiaires et tardifs) en fonction du nombre de noyaux (1 à 8) et de la structure de la paroi.

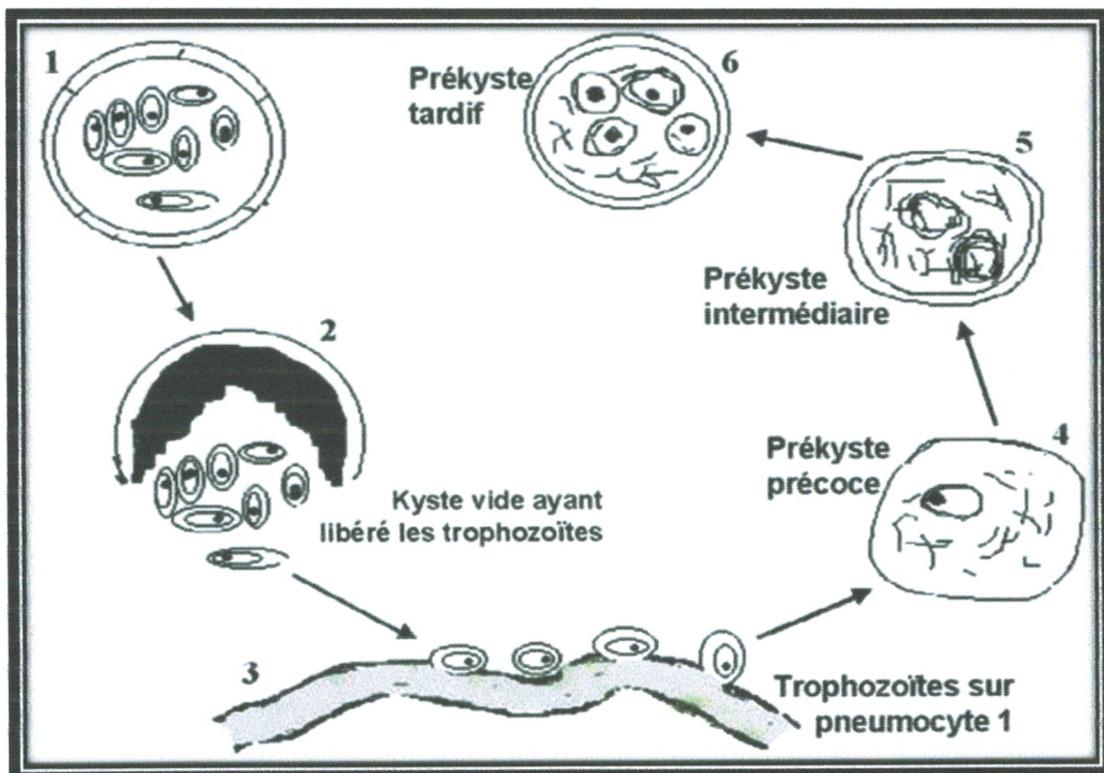


Fig. (2.9) : le cycle évolutif de *Pneumocystis jirovecii*

3.1.3) Transmission

La possibilité de transmission interhumaine de la pneumocystose en milieu hospitalier a été évoquée et prouvée dans un contexte de cas groupés observés dans des services.

La transmission par voie aérienne est vraisemblable. Des travaux de biologie moléculaire ont permis de retrouver de l'ADN de *Pneumocystis jirovecii* dans l'air et également été retrouvé au niveau nasal ou pharyngé chez des personnels soignants.

3.1.4) Traitement :

Bactrim : (en iv)

- Dose : 15 à 75 mg/kg/j.
- Durée : 21 jours.
- Effect secondaire : agranulocytose

Pentamidine (iv lente)

- Dose : 4mg/kg/j.
- Durée : 14 à 21 jours.
- Effets secondaires : toxicité viscérale, hypotension ou hypoglycémie.

Il faut associer un traitement symptomatique de l'insuffisance respiratoire par le monitoring et l'oxygénothérapie.

3.2) Toxoplasmose

Maladie due à un protozoaire de la classe des coccidies: *Toxoplasma gondii*. C'est une parasitose cosmopolite, bénigne mais grave chez le fœtus et l'immunodéprimé. La toxoplasmose de l'immunodéprimé est une infection grave susceptible de se manifester dans toutes les situations d'immunodépression.

3.2.1) Epidémiologie :

3.2.1.1) Classification

La position systématique:

<u>Embranchement</u>	: Protozoa
<u>Phylum</u>	: Apicomplexa
<u>Classe</u>	: Sporozoea
<u>Sous classe</u>	: Coccidia
<u>Ordre</u>	: Eucoccidiida
<u>Famille</u>	: Sarcocystidae
<u>Genre</u>	: <i>Toxoplasma</i>
<u>Espèce</u>	: <i>gondii</i>

3.2.1.2) Morphologie:

Toxoplasma Gondii existe sous 3 formes évolutives différentes :

-Forme végétative appelée Tachyzoite ou trophozoite : C'est un parasite intracellulaire obligatoire de 6 à 8 μ m de long sur 3 à 4 μ m qui peut parasiter les cellules du système des phagocytes mononuclées, ou va se multiplier.

-Bradyzoite : C'est le résultat de la transformation du stade Tachyzoite au cours de son évolution chez l'hôte intermédiaire. Sa morphologie est très proche du Tachyzoites mais avec un métabolisme ralenti. Les Bradyzoites sont regroupés dans des kystes où ils sont inaccessibles au système immunitaire et aux traitements. Ils siègent au niveau des neurones, les cellules musculaires et les cellules de la rétine.

-Sporozoite: C'est le résultat de la reproduction sexuée qui a lieu dans l'épithélium intestinal de l'hôte définitif Il est contenu dans des oocystes qui sont très-résistants dans le milieu extérieur.

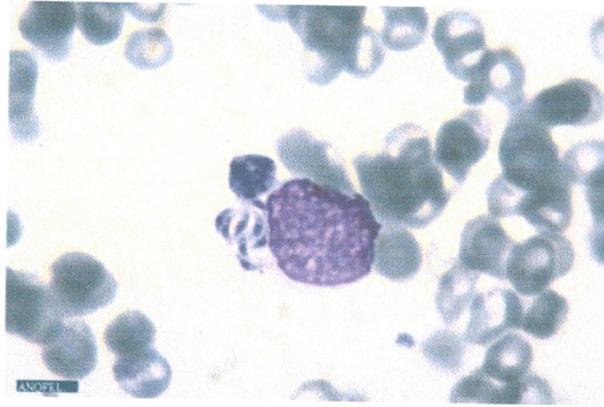


Fig. (2.10): Tachyzoïtes de Toxoplasma gondii

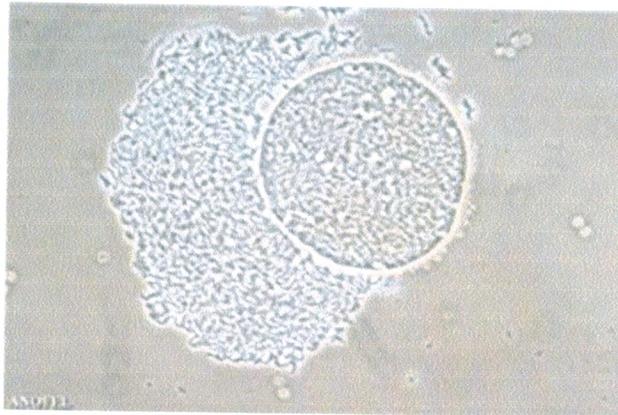


Fig. (2.11): Kyste toxoplasmique à l'état frais, rompu

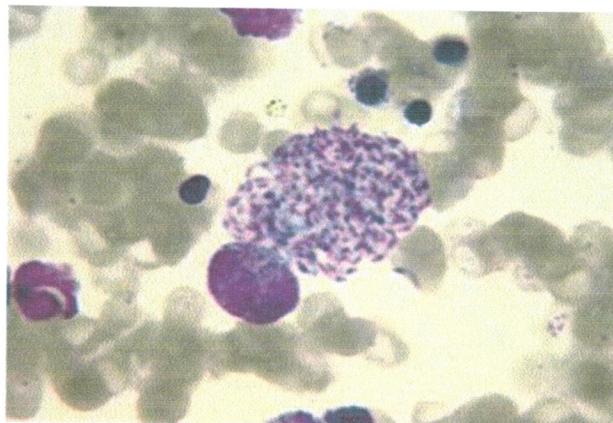


Fig. (2.12) Kyste toxoplasmique coloré au Giemsa sur un frottis de moelle.

3.2.1.3) Mode de contamination:

Elle s'effectue selon 3 modalités :

-Absorption d'oocystes qui est essentiellement indirecte par des aliments souillés et d'une hygiène insuffisante des mains après contact avec le sol.

-La contamination par les kystes se fait par la consommation de viande insuffisamment cuite. Ce sont aussi impliqués dans la transmission par les transplantations d'organes d'un donneur séropositif pour la toxoplasmose vers un receveur négatif avant la greffe.

-Transmission par les Tachyzoïtes : qui représente l'agent de la transmission transplacentaire, responsable de la toxoplasmose congénitale.

3.2.2) Cycle évolutif :

Le toxoplasme passe au cours de son évolution par trois phases. Une phase sexuée qui se déroule/chez l'hôte définitif, une phase libre de maturation sur le sol et une phase asexuée se déroulant chez les hôtes intermédiaires.

-Phase sexuée : Cette phase coccidienne se déroule au niveau de l'iléon du chat en deux étapes:

- Après ingestion de kystes (Bradyzoïtes) ou d'oocystes sporulés (sporozoïtes), la schizogonie commence après l'envahissement de l'entérocyte par les formes infestantes. Ces formes se divisent au sein de la cellule hôte et forment des schizontes dont l'éclatement libère des mérozoïtes qui vont parasiter d'autres cellules.
- Après plusieurs cycles se voit la gammogonie, où certains mérozoïtes se transforment en macrogamète femelle et microgamètes mâles. La fécondation au sein de l'entérocyte aboutit à la formation et l'élimination dans les déjections du chat de milliers d'oocystes non sporulés, en 3 à 5 jours si ingestion de kystes et en 10 à 24 jours si ingestion d'oocystes sporulés.

-Phase libre : Se déroule dans le sol et aboutit à la formation d'oocystes sporulés ovoïdes après trois divisions cellulaires; avec à l'intérieur deux sporocystes contenant chacun quatre sporozoïtes.

-Phase asexuée: Observée chez l'hôte intermédiaire :

- Après ingestion d'oocystes sporulés ou de kystes, les sporozoïtes et les bradyzoïtes libérés par action du suc gastrique, se transforment en tachyzoïtes, rejoignent le système réticulo endothéliale, pénètrent la cellule hôte en 10 à 15 secondes par phagocytose et se retrouvent à l'intérieur d'une vacuole parasitophore.
- Les Tachyzoïtes à présent ovoïdes se divisent dans la cellule hôte puis sortent en engendrant des trous dans la membrane de la cellule hôte qui finit par se déchirer et parasitent ainsi d'autres cellules. Ce cycle dure entre 6 et 8 heures et donne naissance à 100 à 200 Tachyzoïtes. Une fois que la réponse immune s'installe, les Tachyzoïtes se transforment à l'intérieur de la cellule hôte en Bradyzoïtes, aboutissant à la formation des kystes.

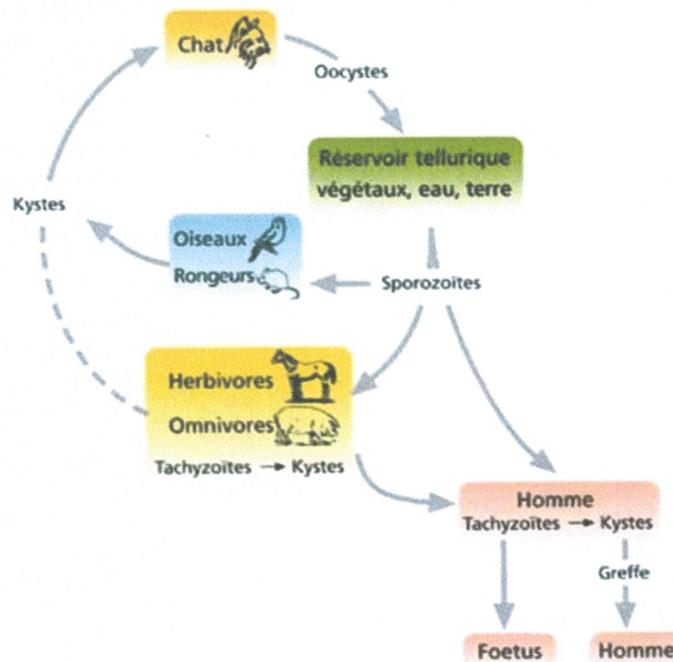


Fig. (2.13) : Cycle de *Toxoplasma gondii*

3.2.3) Le traitement préventif et curatif chez l'immunodéprimé :

Chez le patient HIV positif: Deux types de traitements préventifs, primaire et secondaire.

-La chimio prophylaxie primaire: instaurée chez le sujet HIV positif, séropositif pour la toxoplasmose avec un taux de CD₄ inférieur à 200 éléments/mm³.

-La chimio prophylaxie secondaire est obligatoire après un épisode de toxoplasmose cérébrale ou extra cérébrale.

L'interruption des deux chimio prophylaxies est souhaitable après la reconstitution immune.

La molécule la plus utilisée est représentée par le Bactrim® (Triméthoprimesulfaméthoxazole).

-Le traitement curatif est débuté sur un diagnostic de présomption ou de certitude, ne doit pas être arrêté que lors de l'obtention de réponses cliniques et radiologiques optimales. La molécule, utilisée est l'association pyrimétamine-sulfadiazine,

3.3) *Cryptosporidiose.*

3.3.1) *Epidémiologie:*

C'est une infection causée par 'un protozoaire du genre Cryptosporidium avec deux espèces principales :

- Cryptosporidium hominis touche uniquement l'homme.
- Cryptosporidium parvum parasite l'homme et les animaux.
- Il parasite l'épithélium intestinal du grêle

3.3.1.1) *Morphologie:*

Se présente sous forme d'oocyste arrondi avec une paroi {paisse et un contenu granuleux, leur taille est de 5 à 8 μ . Il renferme 4 sporozoïtes disposés en C et une ~asse vacuole:

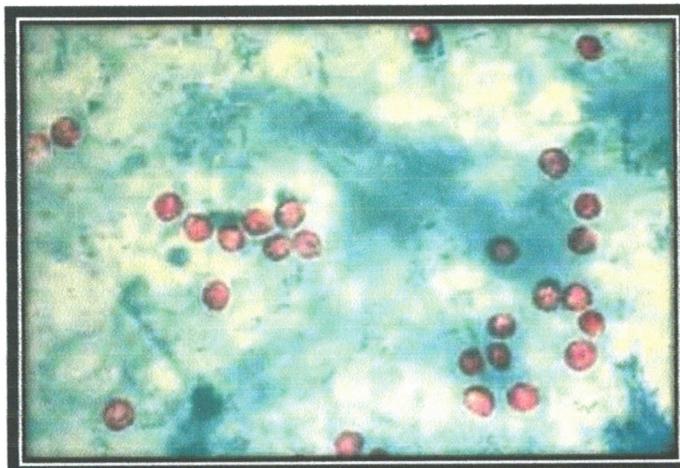


Fig. (2.14) Oocystes de *Cryptosporidium parvum* dans les selles. Coloration Ziehl Nielsen,

x400

3.3.1.2) Cycle évolutif

Comporte une multiplication asexuée (schizogonie) et une multiplication sexuée (gamogonie) Après ingestion des oocystes de *Cryptosporidium*, on aura Libération de sporozoïtes, ces derniers vont parasiter les enterocytes au niveau de son pôle apical et va commencer la schizogonie qui conduit à la libération de mérozoïtes, qui à leur tour vont parasiter autres cellules intestinales et assurent la dissémination du parasite le long du tractus digestif.

Après plusieurs schizogonies, on aura la gamogonie donc la formation des oocystes (fécondation entre les gamètes male et femelle). Ces derniers vont être éliminés avec les selles sous une forme directement contaminante.

3.3.2) Contamination:

Elle s'effectue par ingestion d'oocystes directement infectant et résistant dans le milieu extérieur, cette contamination peut se faire soit directement entre un hôte infecté et un hôte sain ou directement par l'eau et les aliments souillés.

La coloration de Ziehl Neelsen modifiée est la plus utilisée ou on va avoir des oocystes coloré en rose ou en rouge sur un fond vert ou bleu.

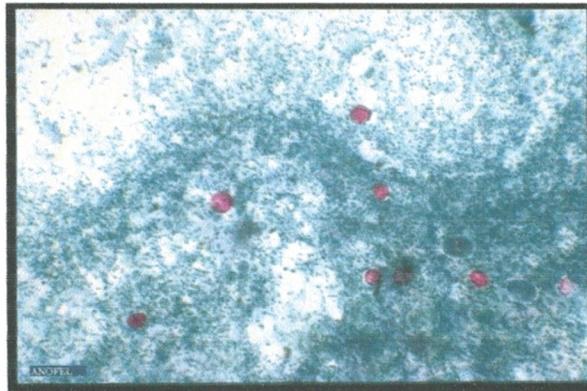


Fig. (2.15): Oocystes de *Cryptosporidium* dans les selles ; coloration Ziehl Nielsen, x 1000

3.3.3) Traitement:

Aucun traitement curatif n'est totalement efficace que se soit chez l'immunocompétent ou l'immunodéprimé. Certains médicaments réduisent la durée des signes mais sans éradiquer le parasite chez l'immunodéprimé.

Les médicaments utilisés sont: La paromomycine, la nitazoxanide et la rifaximine, ce dernier semble plus efficace.

3.4) Microsporidiose

3.4.1) Epidémiologie

Les microsporidies sont des eucaryotes dépourvus de mitochondrie, il existe plusieurs espèces.

Les parasites les plus importants chez l'homme sont :

-Enterocytozoon bienewisi parasite l'intestin grêle, les voies biliaires. C'est le plus rencontré chez l'homme.

-Encephalitozoon intestinalis parasite l'intestin grêle, les voies urinaires et les voies aériennes.

-Encephalitozoon hellen.

3.4.1.1) Morphologie:

Se présente sous forme de spores ovoïdes de 1 à 3 µ, caractérisé par un tube ou filament polaire enroulé à l'intérieur de la spore et fixé au sporoplasme qui est constitué par le noyau et le cytoplasme

3.4.1.2) Cycle évolutif:

L'homme se contamine probablement avec les spores présentes dans de l'eau ou des aliments souillés par une contamination fécale.

Une phase infective qui correspond à l'injection du sporoplasme infectieux à l'intérieur des cellules hôtes.

-Phase de mérogonie :

Le sporoplasme injecté devient trophozoite à son entrée dans la cellule. Son noyau se divise pour former un méronte qui donnera des mérozoïtes, ces derniers restent à l'intérieur de la cellule et forment un sporonte.

-Phase de sporogonie:

Les sporontes donnent des sporoblastes, puis des spores qui sont libérées entraînant la mort de la cellule hôte. Les spores entourées d'une paroi épaisse, résistent dans le milieu extérieur.

3.4.2) Contamination:

Probablement par voie digestive par ingestion des spores contenues dans l'eau et les aliments.

L'uvitex 2B : utilise un composé fluorescent, qui colore la paroi des spores

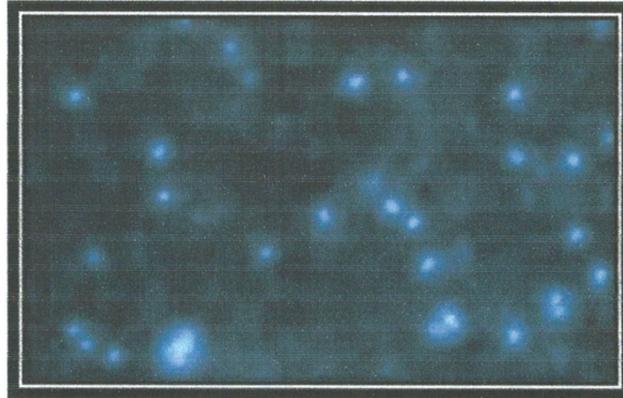


Fig. (2.16): Spores d'*E. bienewisi* colorées par l'Uvitex 2B, x1000

Trichrome de Weber qui colore les spores roses.

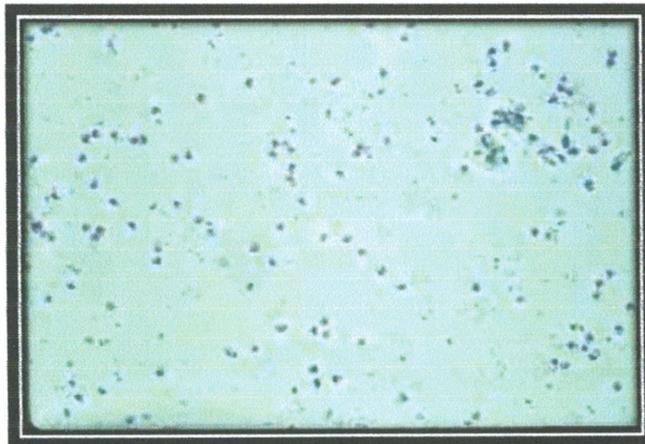


Fig. (2.17): Spores de *E. bienewisi* colorée par le trichrome, x1000



Fig. (2.18) : *Microsporidiose intestinale à E. bienewisi. Noter la présence de parasites en position supranucléaire, x1000*

3.4.3) Traitement :

Albendazole (Zentel) est le traitement des infections par Enterocytozoon bienewisi, il est efficace et bien toléré.

Fumagiline (Flesint) est le traitement des infections par Encephalitozoon intestinalis mais il est hématotoxique (thrombopénie) donc surveillance

Les rechutes peuvent être vues après arrêt du traitement.

3.5) Isosporose

3.5.1) Epidémiologie

Il s'agit d'une coccidiose intestinale spécifique à l'homme, due à Isospora belli.

3.5.1.1) Morphologie

Isospora belli se trouve sous forme d'oocyte ovale de 25 à 30 µ sur 12 à 16 µ contenant un sporoblaste et parfois 2 sporocystes plus ou moins différenciés.



Fig. (2.19): *Isosporose digestive avec multiplication intracellulaire des parasites, x400*

3.5.1.2) cycle évolutif :

S'effectue au niveau de l'intestin grêle avec une phase schizogonique et une phase gamogonique. Après ingestion, on aura la libération des sporozoïtes, qui vont attaquer les cellules épithéliales et se multiplier en donnant des schizontes. Après plusieurs multiplications, on aura la formation des gamètes male et femelle, fécondation et formation d'oocystes non sporulés. Ces derniers vont sporuler en partie lors du transit intestinal et vont être émis dans les selles, ils deviennent infectant après maturation dans le milieu extérieur.

3.5.2) Contamination :

Par ingestion d'oocystes sporulés dans l'eau, les aliments ou les mains souillées.



Fig. (2.20) *Oocyste d'Isospora belli dans les selles, x400; noter la présence de 2 sporocystes*

3.5.3) Traitement :

Repose sur l'association: triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®), qui est efficace chez les immunocompétents, mais les immunodéprimés présentent des rechutes sont fréquentes.

En cas d'échec au traitement, on donne le ciprofloxacine

3.6) Cyclosporose

3.6.1) Epidémiologie:

Cyclospora caytanensis est de découverte récente, c'est la seule espèce retrouvée chez l'homme.

3.6.1.1) Morphologie:

Se présente sous forme d'oocyste arrondi et très réfringent de 8 à 10 µde diamètre avec une double paroi qui entoure une masse verdâtre comportant des inclusions globuleuses de 2 u de diamètre.



Fig. (2.21): *Cyclospora caytanensis* – oocystes

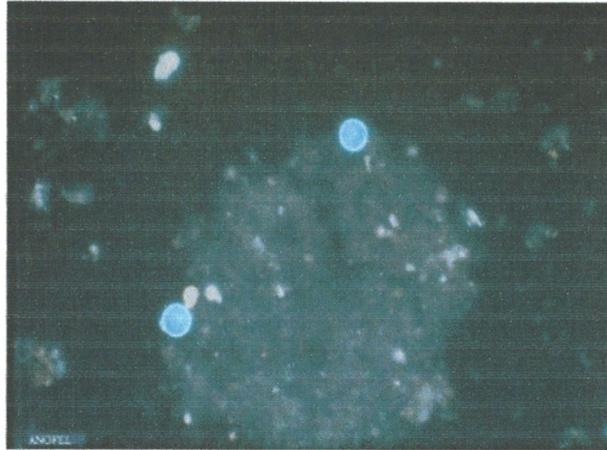


Fig. (2.22): oocystes de *Cyclospora cayetanensis*, présentant une auto fluorescence lors d'une exposition aux UV (filtre 365 nm)

3.6.1.2) Cycle évolutif mal connu

Se déroule dans les enterocystes, ou on a une formation d' oocystes immatures après une Schizogonie et une gamogonie. Ces oocystes ne deviennent infectants qu'après maturation de 2 semaines dans le milieu extérieur à température entre 22 et 32°C.

3.6.2) Contamination:

Par ingestion d'oocystes sporulés présent dans l'eau, les aliments et sur les mains.

3.6.3) Traitement:

C'est le cotrimoxasole qui est le traitement de référence, on peut donner le ciprofloxacine en cas d'allergie.

4) Les infections opportunistes bactériennes

4.1) La tuberculose :

La tuberculose tient une place singulière chez les patients immunodéprimés VIH et non-VIH. C'est une infection opportuniste précoce chez ces patients, l'immunodépression faisant passer la tuberculose du stade latent au stade maladie. Elle est révélatrice d'une infection par le VIH chez 30 % des sujets et on estime à 10 millions de sujets co-infectés VIH/tuberculose dans le monde. Par ailleurs, l'infection VIH accélère, aggrave la tuberculose et favorise les récives.

La radiographie de thorax standard (RTS) montre parfois des lésions évocatrices typiques, mais dans 10 à 15 % des cas, elle est normale. La TDM est bien entendu plus précise. L'échographie et l'IRM n'ont pas d'intérêt dans cette indication, mais le PET-TDM pourrait avoir été utilisé pour évaluer l'activité de certaines lésions comme le tuberculome et révéler les atteintes extra thoraciques.

L'imagerie, particulièrement le scanner, permet d'aider à différencier des lésions latentes ou actives, de quantifier l'atteinte anatomique et d'évaluer l'évolution. Chez les patients tuberculeux traités atteints par le VIH et débutant un traitement antiviral, il peut être observé un syndrome de restauration immunitaire caractérisé par une aggravation des lésions observable en imagerie. C'est pour cette raison qu'il est licite de dissocier les deux traitements et de ne commencer le traitement antiviral que trois mois après le début du traitement antituberculeux. S'il existe une aggravation des lésions, se posera le problème d'une éventuelle résistance aux antituberculeux. Le scanner permet en outre de dépister des lésions associées comme la pneumocystose, la cryptococcose, l'histoplasmosse ou une infection à mycobactéries atypiques.

L'atteinte sémiologique de la tuberculose chez l'immunodéprimé dépend du taux de lymphocytes CD4 [47] Globalement, les sujets ayant un taux de lymphocytes CD4 > 200/ml vont présenter des lésions de tuberculose classique, post-primaire, alors que les patients ayant un taux de CD4 < 200 ml peuvent présenter des formes atypiques avec peu de cavitations, peu de fibrose, peu de localisations apicales au profit d'une localisation basale ou sous la forme d'un nodule associé à du verre dépoli. En raison de la dissémination lymphatique et hématogène plus fréquente, on constate généralement plus d'adénomégalies et une fréquence plus élevée d'atteintes pleurales et péricardiques. Schématiquement, on observe 1/3 de localisations thoraciques, 1/3 de formes extra thoraciques et 1/3 de formes associant les deux. Les abcès froids de la paroi thoracique sont fréquents. La miliaire se voit plus souvent chez

ces patients et peut se traduire sous forme d'une lymphangite lorsque les granulomes ont des difficultés à se constituer du fait de l'immunodépression. Dans ce cas, le diagnostic différentiel peut se poser avec une atteinte néoplasique.

La dissémination bronchogène constitue un bon signe d'activité de la maladie. Il s'agit du remplissage des éléments bronchiolaires périphériques par une bronchiolite cellulaire qui donne un aspect en *tree in bud* [48] il s'agit de nodules flous à densité faible, de taille égale, situés le long des vaisseaux. Cet aspect est particulièrement visible en mode MIP où l'on fait apparaître les petits vaisseaux. La disparition de ces nodules bronchogènes signera la bonne évolution sous traitement et inversement.

Il ne faut pas oublier l'apport des techniques de radiologie interventionnelle au cours de la tuberculose. Une hémoptysie due à un anévrisme de Rasmussen peut constituer une complication de la tuberculose. Celui-ci intéresse alors les artères pulmonaires et peut nécessiter une embolisation.

L'auteur insiste sur l'intérêt prometteur du TEP-TDM qui permettrait non seulement de différencier des lésions actives ou inactives, mais aussi de faire un bilan d'extension extra thoracique de la pathologie tuberculeuse, de suivre certaines évolutions et de rechercher des signes de guérison.

En conclusion, l'imagerie tient une place importante dans le diagnostic et le suivi de la tuberculose chez l'immunodéprimé. La radiographie thoracique est insuffisante dans cette population et la TDM est l'examen de référence. La place de la TEP-TDM reste à définir, mais cet examen semble prometteur.

4.2) *Mycobactéries atypiques*

Les infections à mycobactéries atypiques (mycobactéries non tuberculeuses) au cours du sida sont dominées par l'infection par *Mycobacterium avium intracellulaire* ou *Mycobacterium avium* complex (MAC).

L'infection à MAC représente une entité à part entière avec ses indications prophylactiques et thérapeutiques. Elle doit donc être étudiée indépendamment des autres infections à mycobactéries atypiques, qui sont beaucoup plus rares et dont l'approche clinique et thérapeutique diffère.

L'introduction des trithérapies avec antiprotéases a entraîné une chute de 40 à 80 % du nombre d'infections à MAC chez les patients infectés par le VIH. [49]

4.2.1) Traitement préventif

Il n'y a pas de prévention de l'exposition par contamination aérienne ou digestive. Aucune transmission interhumaine n'a été publiée.

Plusieurs essais cliniques avant l'ère des HAART [50], ont bien démontré qu'une prévention primaire de l'infection à MAC était nécessaire chez les patients infectés par le VIH, très immunodéprimés, avec la rifabutine, recommandée depuis 1993 dans cette indication, ou avec les macrolides (clarithromycine ou azithromycine), utilisés seuls ou en association avec la rifabutine. Cependant, l'utilisation de ces prophylaxies primaires est devenue marginale avec la mise en œuvre des HAART. Schématiquement, elles sont prescrites désormais principalement chez les patients très immunodéprimés et en situation d'échec antirétroviral durable associé à un contexte de multi résistance, rendant peu probable une franche restauration immunitaire. **Rifabutine, Macrolides**

4.2.2) Traitement curatif

Les grands essais thérapeutiques, européens et américains [51,52] ont permis de clarifier certains aspects du traitement de l'infection à MAC du sida:

- les fortes doses de clarithromycine (> 1,5 g/j) ne doivent pas être utilisées, car elles ont été associées à une surmortalité. Après 6 semaines de traitement, le taux de stérilisation - des hémocultures était similaire dans l'étude ACTG 157 quel que soit la dose utilisée (500 mg x 2/j, 1000 mg x 2/j ou 2 000 mg x 2/j), mais la survie était plus élevée dans le groupe avec la plus faible dose. Dans une autre étude comparant deux posologies de clarithromycine, la mortalité dans le groupe de patients recevant 1000 mg x 2/j était le double de celle des patients recevant 500 mg x 2/j. Aussi les recommandations américaines [53] déconseillent-elles l'utilisation d'une posologie de clarithromycine supérieure à 500 mg x 2/j, alors que les recommandations françaises préconisent une posologie de 1000 à 1500 mg/j.

La monothérapie par clarithromycine entraîne la rechute avec sélection d'une souche résistante une fois sur deux. La bi- ou la trithérapie sont ainsi obligatoires pour traiter une infection disséminée à MAC chez le patient sidéen;

- l'azithromycine à la dose de 600 mg/j, associée à l'éthambutol, a été comparée à la bithérapie clarithromycine (1 g/j) et éthambutol dans deux études randomisées. Dans la première, la clarithromycine permettait d'obtenir une stérilisation plus rapide et plus fréquente des hémocultures à 16 semaines (86 % *versus* 38 %). Dans la seconde, il n'y avait pas de différence significative en termes de stérilisation des hémocultures, de rechute de la maladie et de mortalité, bien qu'une tendance non significative en faveur de la clarithromycine se

dessine en termes de stérilisation des hémocultures à 24 semaines de traitement (56 % *versus* 46 %) ;

- la clofazimine (Lamprène®), longtemps utilisée, n'a plus sa place comme troisième agent associé à la clarithromycine et à l'éthambutol: elle ne prévient pas la résistance à la clarithromycine et elle pourrait s'accompagner d'une surmortalité;

- la rifabutine est le troisième agent le plus fréquemment associé à la clarithromycine et à l'éthambutol. La trithérapie clarithromycine + éthambutol + rifabutine a été comparée à la quadrithérapie rifampicine + éthambutol + clofazimine + ciprofloxacine. Elle a montré une meilleure efficacité en termes de stérilisation des hémocultures et un meilleur taux de survie.

Aucune rechute n'était notée après 16 semaines de trithérapie. Dans cet essai, un taux élevé d'uvéite a été noté, en raison des fortes doses utilisées de rifabutine.

Le traitement curatif repose donc sur l'association de deux ou plutôt trois antibiotiques actifs sur l'infection à MAC: la clarithromycine (1 g/j en 2 prises) est le médicament le plus actif et doit être utilisée systématiquement. On lui associe soit l'éthambutol seul (15 mg/kg en 1 prise) soit l'éthambutol associé à la rifabutine (300 mg/j en 1 prise). La posologie recommandée de rifabutine est de 300 mg/j lorsqu'elle est associée à la clarithromycine, en raison du risque d'uvéite. L'association à une anti protéase doit faire réduire la posologie de la rifabutine à 150 mg tous les deux jours et faire doser le taux résiduel d'anti protéase pour s'assurer de l'absence de sous-dosage.

4.3) Autres infections bactériennes :

4.3.1) Les infections bactériennes respiratoires :

PRÉVENTION DE L'EXPOSITION

Les agents pathogènes bactériens respiratoires sont principalement le *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) et l'*Haemophilus influenzae*.

Il n'y a pas de mesure de protection efficace pour réduire l'exposition à ces bactéries ubiquistes.

PRÉVENTION DE LA MALADIE

Le vaccin antipneumococcique doit être administré aussitôt que possible pendant le suivi médical à toutes les personnes infectées par le VIH dont la numération lymphocytaire CD4+ est supérieure ou égale à 200 cellules/ μ l et qui n'auraient pas reçu ce vaccin au cours des cinq dernières années. Il doit aussi être offert aux personnes dont la numération lymphocytaire CD4+ est inférieure à 200 cellules/ μ l, même si la réponse immunologique humorale est moindre. Cette mesure revêt une importance particulière compte tenu de

l'augmentation de la fréquence des souches bactériennes résistantes, invasives ou non. Un rappel vaccinal pourrait être fait cinq ans après la première dose, bien que la valeur clinique de cette mesure n'ait pas fait l'objet d'une évaluation.

La revaccination devrait être envisagée après traitement antirétroviral si la numération lymphocytaire CD4+ devient supérieure à 200 cellules/ μ l.

✓ ***Pneumopathies d'origine bactérienne :***

Après la tuberculose et la pneumocystose, ce sont les pneumopathies d'origine bactérienne qui représentent la troisième cause d'infection opportuniste pulmonaire chez le sujet VIH+. Les germes les plus fréquemment retrouvés sont le pneumocoque et l'hémophilus. La symptomatologie respiratoire se caractérise par son installation brutale, avec une focalisation nette à la fois au niveau de l'auscultation pulmonaire et au niveau de la radiologie. Les vaccinations antigrippales et antipneumococcique sont donc recommandées chez les patients VIH+.

4.3.2) Les infections bactériennes entériques :

PRÉVENTION DE L'EXPOSITION :

Les entérites bactériennes les plus fréquentes sont les infections à Salmonella, à Campylobacter et à Shigella. Celles-ci sont le plus souvent transmises par la nourriture d'origine animale contaminée, particulièrement le poulet, les œufs, la viande crue ou insuffisamment cuite et le lait non pasteurisé, mais d'autres facteurs et d'autres modes de transmission ont aussi été mis en cause, telle l'eau contaminée, le contact avec des animaux infectés, le contact avec une autre personne (voie orofécale).

Salmonella typhi (agent de la fièvre typhoïde) n'est cependant retrouvé que chez les humains et est en général contracté durant des voyages à l'étranger ou transmis par des aliments contaminés par des porteurs chroniques.

Il est recommandé de ne pas consommer d'œufs, de volaille, de viande et de fruits de mer s'ils sont crus ou mal cuits. La volaille et la viande ne doivent pas avoir une couleur rosée après la cuisson (température 74 °C). Tous les produits alimentaires doivent être soigneusement lavés avant d'être mangés. On doit aussi éviter de contaminer les aliments par des objets potentiellement contaminés: couteaux, planches à découper, autres instruments ayant servi à la préparation de viande ou de volaille crues. Les recommandations à l'intention des voyageurs sont présentées dans la cinquième partie. Malgré que la listériose soit rare, il

serait sage d'aviser une personne infectée par le VIH de l'association entre le *Listeria monocytogenes* et certains produits, entre autres

Les fromages au lait non pasteurisé et les produits de consommation rapide. On recommande aussi fortement aux personnes infectées par le VIH, comme à toutes les autres, de se laver les mains après avoir manipulé des animaux et d'éviter le contact avec les animaux qui ont une diarrhée.

Chapitre III :
Partie pratique

1) Diagnostic biologique :

Il existe des analyses de sang permettant de déterminer si une personne est infectée par le VIH. Le diagnostic de l'infection à VIH se fait sur un même échantillon de sang, d'abord en détectant les anticorps anti-VIH grâce à une technique appelée méthode ELISA, puis en confirmant à l'aide d'une technique nommée western Blot. Puisque ces analyses recherchent des anticorps plutôt que le virus même, il est possible qu'un test de dépistage du VIH soit négatif entre le moment où l'infection a lieu et celui où les niveaux d'anticorps sont suffisamment élevés pour être détectés, même si la personne est réellement infectée par le VIH.

Cette période de latence sérologique varie d'une personne à l'autre. Par conséquent, les personnes qui pensent être infectées doivent attendre 2 à 6 mois après la dernière exposition possible à l'infection avant de subir un test de dépistage.

Le diagnostic précoce de l'infection par le VIH est important pour une bonne prise en charge du VIH/Sida. Dans les pays développés, des tests sont pratiqués systématiquement pour les dons de sang, d'organes et de sperme. Le manque de tests a entraîné plusieurs contaminations de masse. Le diagnostic sérologique est un acte médical réalisé, en France, par un médecin.

1.1) Les marqueurs biologiques de l'infection due au VIH

1.1.1) Marqueurs biologiques recherchés en pratique courante

Les marqueurs biologiques recherchés en pratique courante à partir d'un prélèvement sanguin sont :

- les anticorps (AC) anti-VIH (AC anti-VIH), recherchés par des techniques sérologiques de dépistage et de confirmation ;
- l'antigène p24 (Ag p24), recherché par des techniques immuno-enzymatiques (ELISA) ;
- l'ARN du VIH (ARN-VIH), recherché par des techniques de biologie moléculaire.

La recherche de l'ADN proviral et l'isolement du virus par culture ne sont pas des examens courants et ne sont réalisés que dans les laboratoires équipés pour de telles analyses.

1.1.2) Cinétique des marqueurs au cours de la phase précoce de l'infection due au VIH-1 :

Une représentation schématique de la cinétique des marqueurs virologiques recherchés en pratique courante au cours de la phase précoce de l'infection due au VIH-1 est donnée par la Fig (3.1)

Les délais d'apparition des différents marqueurs sont des données indicatives moyennes, obtenues avec les meilleures techniques disponibles pour mettre en évidence chacun des marqueurs. Ces délais sont soumis à des variations selon les performances des techniques utilisées et selon la réponse immunitaire du sujet infecté.

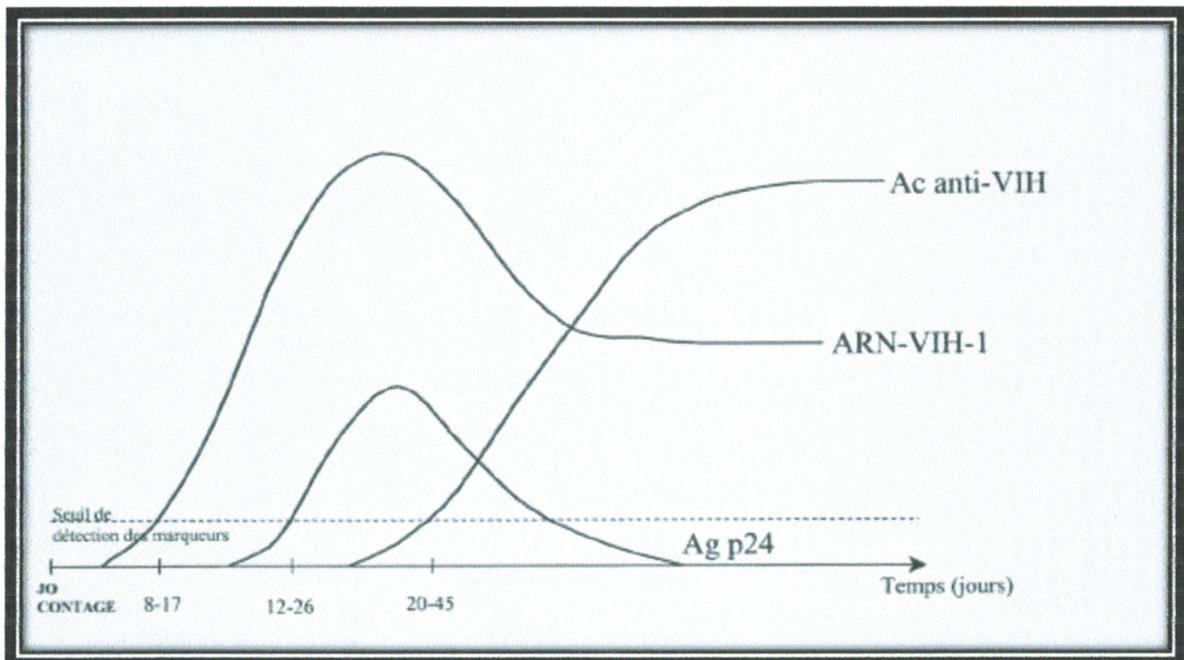


Fig. (3.1) Cinétique schématique des marqueurs virologiques au cours de La phase précoce de l'infection due au VIH-1.

1.1.3 Terminologie des analyses détectant les Ac anti-VIH

Analyse de dépistage : analyse visant à mettre en évidence les Ac anti-VIH, sans en déterminer la spécificité. Le dépistage des Ac anti-VIH est réalisé :

- soit par des techniques ELISA ;
- soit par des techniques d'agglutination ;
- soit par des techniques dites « unitaires rapides », sur des supports de nature variable (membrane de Nylon, plastique, etc.).

Technique de dépistage mixte : technique capable de détecter à la fois les Ac anti-VIH-1 et les Ac anti-VIH-2 (Ac anti-VIH-1/-2).

Technique de dépistage simple : technique capable de détecter les Ac anti-VIH-1/-2 et ne détectant pas simultanément l'Ag p24.

Technique de dépistage combiné (par opposition à technique de dépistage simple) : technique capable de détecter simultanément les Ac anti-VIH-1/-2 et l'Ag p24.

Analyse de confirmation : analyse permettant de préciser la spécificité des Ac anti-VIH-1 ou des anti-VIH-2 présents dans le sérum étudié. La technique utilisée est soit un western-blot (WB), soit un immuno-blot (IB).

Une analyse de dépistage positive doit toujours être complétée par une analyse de confirmation. La séropositivité n'est établie que lorsque le résultat de l'analyse de confirmation est positif.

1.1.4 Affirmer au patient une infection due au VIH nécessite impérativement de disposer des résultats de deux prélèvements distincts :

Si l'analyse de dépistage est positive, il est recommandé que l'analyse de confirmation soit réalisée sur le même prélèvement, afin que le médecin puisse être orienté plus rapidement sur l'existence réelle de l'infection.

Cependant, en cas de positivité de l'analyse de confirmation, un second prélèvement doit être impérativement effectué pour éliminer une erreur accidentelle. Seul un résultat positif sur le second prélèvement permet d'affirmer définitivement l'infection due au VIH. Sur le second prélèvement, une analyse de dépistage est à nouveau réalisée ; la pratique d'une analyse de confirmation n'apparaît pas systématiquement nécessaire.

Cette recommandation de stratégie diagnostique repose sur un accord professionnel et nécessite une modification du libellé actuel de la nomenclature actuelle des actes de biologie.

1.1.5) L'analyse de dépistage doit comporter deux techniques

Pour l'analyse de dépistage des Ac anti-VIH, le libellé actuel de la nomenclature des actes de biologie exige la réalisation systématique sur le même prélèvement de deux techniques, dont au moins un ELISA mixte. Les présentes recommandations ne remettent pas en cause cette règle : bien que les performances des techniques utilisées pour le dépistage de l'infection due au VIH se soient améliorées, en particulier pour le dépistage de l'infection précoce, il est recommandé pour l'analyse de dépistage de maintenir la réalisation de deux techniques sur le même prélèvement.

Le maintien de deux techniques dans l'analyse de dépistage est justifié par le souci de réduire au minimum le nombre de faux négatifs lors du dépistage, en particulier dans l'éventualité où la prévalence des sujets séropositifs dépasserait 0,1 % dans la population étudiée. Cette recommandation pourra être revue au terme d'une étude nationale prospective visant à évaluer la pertinence de l'utilisation pour l'analyse de dépistage de deux techniques comparativement à une seule, étude que le groupe de travail souhaite voir mise en œuvre rapidement.

La combinaison recommandée est la réalisation de deux techniques de dépistage mixte, dont l'une est obligatoirement un ELISA.

1.1.6) Place des techniques de dépistage combiné

Les techniques actuelles de dépistage combiné doivent être employées exclusivement dans le cadre du dépistage de l'infection au même titre que les techniques de dépistage simple. Elles ne doivent pas être utilisées pour la recherche du seul Ag p24 ; cette dernière doit être effectuée à l'aide des techniques spécifiques.

Dans les études comparatives, il apparaît que les techniques de dépistage combiné actuellement disponibles ont fréquemment la capacité de détecter l'infection plus précocement que les techniques de dépistage simple (en moyenne de 2 à 4,8 jours plus tôt) ; mais cette observation est inconstante. Aussi, il semble prématuré de recommander l'intégration systématique de techniques de dépistage combiné parmi les deux techniques faisant partie de l'analyse de dépistage.

1.1.7) Analyse de confirmation

L'analyse de confirmation de l'infection par le VIH reste le WB ou l'IB.

1.1.8) Distinction entre l'infection due au VIH-1 et celle due au VIH-2 :

La différenciation entre l'infection due au VIH-1 et celle due au VIH-2 lors de l'analyse de confirmation s'impose du fait des différences de pathogénicité des deux virus, notamment en raison de la progression plus lente de l'infection due au VIH-2, mais aussi de la résistance naturelle du VIH-2 à certains antirétroviraux et de l'absence actuelle d'analyses disponibles pour la quantification de l'ARN plasmatique du VIH-2.

1.1.9) Diagnostic de l'infection par un variant du VIH-1 :

L'infection par un variant du VIH-1 peut être suspectée par le biologiste dans diverses situations :

- résultats discordants obtenus par les techniques de dépistage ;
- profil incomplet au WB.

Le diagnostic définitif d'une infection par un variant du VIH-1 est porté à l'aide d'examen spécifiques qui ne sont réalisés que dans les laboratoires équipés pour de telles analyses.

2) Etude statistiques :

C'est une étude épidémiologique qui s'étend sur 3 mois :

- Octobre 2012
- Novembre 2012
- Decembre2012

Ce travail a été effectué au laboratoire de microbiologie en collaboration avec le service d'épidémiologie

C'est une étude statistique descriptive rétrospective. Les tableaux suivant résumant les cas des infections VIH dépister dans le CHU Tlemcen dans la période citée précédemment.

Mois d'octobre :

	Nombre total :	Homme :		Femme :		Séropositivité :
		VIH+	VIH-	VIH+	VIH-	
<u>1ere semaine :</u>	154	-	68	-	86	0.46%
<u>2 éme semaine :</u>	75	1	37	-	37	
<u>3 éme semaine :</u>	73	-	26	-	47	
<u>4 éme semaine :</u>	133	1	73	-	59	

Tableau 3: L'étude épidémiologique sur les infections VIH dépisté dans le CHU Tlemcen au mois Octobre 2012

Mois de novembre :

	Nombre total :	Homme :		Femme :		Séropositivité :
		VIH+	VIH-	VIH+	VIH-	
1ere semaine :	102	1	49	1	51	2.5%
2 éme semaine :	83	-	37	1	46	
3 éme semaine :	167	1	69	5	92	
4 éme semaine :	53	-	27	1	25	

Tableau 4: L'étude épidémiologique sur les infections VIH dépisté dans le CHU Tlemcen au mois Novembre 2012

Mois de décembre :

	Nombre total :	Homme :		Femme :		Séropositivité :
		VIH+	VIH-	VIH+	VIH-	
<u>1ère semaine :</u>	69	1	35	-	34	2%
<u>2ème semaine :</u>	139	3	58	-	81	
<u>3ème semaine :</u>	77	2	50	-	27	
<u>4ème semaine :</u>	97	-	41	1	55	

Tableau 5 : L'étude épidémiologique sur les infections VIH dépisté dans le CHU Tlemcen au mois Décembre 2012

Discussion :

Le recueil des données de cette étude a été effectué à partir plusieurs services de l'hôpital CHU Tlemcen (gastrologie ; médecine interne ; néphrologie ; hématologie ; CTS ;) dans une période de trois mois (octobre ; novembre ; décembre) 2012. Ces données représentent la situation de la majorité des services hospitaliers en Algérie et peut être même en Afrique ; L'évolution temporelle de la séropositivité des malades du service de maladies infectieuses croit de façon significative.

Ces manipulations ont été interrompues faute de Réactifs et suite aussi à une panne de l'automate

3) Les techniques du diagnostic biologique de l'infection due au VIH : Nature et performances :

3.1) Le dépistage des Ac anti-VIII-1 et des Ac anti-VIH-2 :

Le dépistage des Ac anti-VIH- 1/-2 est réalisé:

- soit par des techniques immuno-enzymatiques à lecture objective (ELISA);
- soit par des techniques d'agglutination;

- soit par des techniques dites «unitaires rapides », sur des supports de nature variable (membrane de Nylon, plastique,...).

La lecture des résultats obtenus par les techniques d'agglutination et «unitaires rapides» est une lecture subjective.

La durée de réalisation de l'ensemble de ces analyses de dépistage varie de quelques minutes à 2-3 heures.

Il n'existe pas de données publiées suffisamment récentes sur lesquelles s'appuyer pour évaluer les performances des techniques de dépistage des Ac anti-VIII actuellement disponibles. Seules les évaluations préalables à l'obtention d'un enregistrement auprès de l'AFSSaPS permettent d'assurer une qualité minimale des performances des réactifs utilisés. Par ailleurs, dans le cadre de sa mission de surveillance du marché des réactifs de laboratoire, l'AFSSaPS organise régulièrement des réévaluations de certains réactifs. Ces réévaluations sont réalisées, pour un paramètre donné, sur l'ensemble des réactifs distribués, grâce à un panel sélectionné d'échantillons informatifs. Les conclusions de la dernière réévaluation des réactifs de dépistage des anti-VIH ont été rendues publiques le 18 juin 1999. A l'issue de cette évaluation comparative, les réactifs jugés les moins performants en terme de sensibilité ont été retirés du marché.

3.2) Les ELISA mixtes automatisables

À la date du 21 janvier 2000, cette catégorie de réactifs comprend 21 trousses commercialisées, dont 4 de dépistage combiné de l'Ag p24 et des Ac anti-VIH- 1/-2.

Pour le dépistage des Ac anti-VIH, ces techniques doivent obligatoirement être utilisées en combinaison avec une technique ELISA mixte (12).

3.3) Les résultats de la réévaluation des techniques de dépistage :

L'analyse des résultats de la réévaluation des outils de dépistage des Ac anti-VIN en 1999 a permis de comparer les performances de chacun de ces réactifs dans leur capacité à détecter des sérums informatifs. La différence entre les réactifs qui restent à ce jour sur le marché réside principalement dans le nombre d'échantillons de per-séroconversion ou de séroconversion débutante reconnus. Les performances des techniques à lecture subjective sont globalement équivalentes à celles des techniques ELISA mixtes. Seules des divergences sont apparues dans la reconnaissance des échantillons appartenant aux sujets en phase de per-

séroconversion, pour lesquels la capacité de détection des techniques à lecture subjective est inférieure à celle des techniques ELISA.

Les résultats obtenus sont à interpréter avec précaution dans la mesure où les échantillons inclus dans le panel d'étude sont des échantillons prélevés en phase très précoce de l'infection et dont la reconnaissance est difficile ; ce panel a été choisi pour ses capacités à discriminer les troupes entre elles et n'est pas représentatif du recrutement habituel d'un laboratoire de biologie médicale.

Les analyses de confirmation de l'infection due au VIH :

La confirmation d'une infection due au VIH-1 ou au VIN-2 nécessite la réalisation d'un WB ou d'une IB, qui permettent de préciser la spécificité des Ac anti-VIH1 dans le sérum étudié. Le WB utilise des protéines natives du virus pour la détection des Ac anti-VIN, et l'IB des protéines artificielles (peptides synthétiques et protéines recombinantes).

Neufs réactifs sont actuellement disponibles: quatre sont des WB-VLH-1, dont deux incluent également un antigène du VIN-2, un est un WB spécifique du diagnostic d'une infection à VIH-2 et quatre sont des IB.

NB : Nous n'avons pas pu effectuer la technique de confirmation : le western blot. Celle-ci est réservée à l'I.P.A (institut Pasteur d'Alger)

Les premiers Ac qui apparaissent lors de la réaction immunitaire anti-VIH- 1 sont les anti-gp41 (visualisés sur la bande gp160 sur le WB-VIH-1 et la gp41 sur les IB) et les anti-p24, puis apparaissent les anti-p68 et les anti-p34. Lorsque la primo-infection est traitée très précocement, l'apparition des anticorps en WB ou IB peut être retardée ou incomplète. Ces techniques détectent moins précocement les Ac anti-VIH en période de séroconversion que les techniques ELISA, puisqu'elles peuvent ne se positiver que 8 jours après ces dernières.

Tous les IB commercialisés, ainsi que les deux WB-VIN- 1 comportant un antigène spécifique du VIH-2, permettent de faire la distinction d'emblée entre une infection due au VIN-1 et une infection due au VIN-2. Cependant, contrairement aux WB, les 113 ne permettent pas d'orienter le diagnostic vers une infection par un variant (VIH-1 groupe 0)

04) Stratégies diagnostiques :

RECOMMANDATIONS EXISTANTES :

4.1) Diagnostic précoce :

Les dernières recommandations françaises concernant le diagnostic précoce de l'infection due au VIH sont issues du rapport du groupe de travail réuni par la Direction générale de la santé (DGS), faisant état des connaissances en novembre 1997. Le but de ces recommandations était de permettre une prise en charge adaptée et la plus précoce possible des sujets récemment infectés.

Selon ces recommandations, la conduite diagnostique préconisée est la suivante:

1) En présence de signes cliniques évocateurs de primo- infection sont effectuées:

- une recherche des Ac anti-VIN;
- une recherche de l'ARN-VIH plasmatique si celle-ci est réalisable en proximité; à défaut, une recherche de l'Ag p24.

2) En l'absence de signes cliniques et après une exposition:

- dans tous les cas, une recherche des Ac anti-VIH;
- puis en fonction du délai entre la date de l'exposition et celle de la consultation:
 - avant le 12 jour après l'exposition : prévoir une recherche de l'Ag p24 entre le 12e et le 26e jour,
 - entre le 12e et le 26e jour après l'exposition : recherche de l'Ag p24 et des Ac anti-VIH,

— après le 26e jour après l'exposition: recherche des Ac anti-VIH;

- au 3e mois: recherche des Ac anti- VIH

3) Le diagnostic de non-infection est affirmé par l'absence d'Ac anti-VIN 3 mois après l'exposition

4.2) Diagnostic d'une infection hors primo-infection :

Les dernières recommandations françaises sur le sujet datent du 30 octobre 1994 et sont consignées dans le rapport d'experts réunis par la DGS et chargés d'étudier la stratégie de dépistage du VIH. Les experts se sont prononcés sur 2 points essentiels: - le diagnostic de l'infection repose sur la présence des Ac anti-VIN, mise en évidence par une analyse de dépistage mettant en œuvre deux techniques, et confirmée par une analyse de confirmation;

- La recherche systématique de l'Ag p24 en complément des deux techniques de dépistage ou en substitution d'une des deux n'a pas été préconisée, cette recherche restant ciblée aux cas de suspicion de primo- infection.

05) Méthode de mesure de la charge virale VIH-1 (ARN VIH-1 plasmatique) :

La quantification de l'ARN plasmatique du VIH-1, pour être effectuée selon des techniques standardisées permettant de tester un grand nombre de prélèvements, doit recourir à des trousse commerciales. Nous n'avons donc pas retenu les techniques développées individuellement dans différents laboratoires de recherche. Trois trousse commerciales sont actuellement disponibles :

- QUANTIPLEX HIV RNA (Chiron),
- NASBA QR System (Organon Teknika),
- AMPLICOR HIV-1 MONITOR (Roche Diagnostic Systems).

Sur demande de l'Agence du Médicament, les trois firmes concernées ont fait parvenir les documents décrivant les caractéristiques techniques et scientifiques de leurs trousse. Ce rapport est un résumé des données disponibles sur la sensibilité, la reproductibilité et les conditions techniques de leur utilisation. Au plan administratif seul la société Chiron, à la date du 17 janvier 1996, a déposé un dossier d'enregistrement de son réactif. Les deux autres sociétés ont été invitées à déposer leur dossier dans les meilleurs délais.

NB : la méthode de la charge virale pour le V.I.H ou pour l'hépatite n'a pas pu être réalisée, les locaux ne s'y prêtant pas.

5.1) Principe et description des techniques

Les trois trousse utilisent des techniques différentes d'amplification pour la mesure de l'ARN plasmatique.

5.1.1) La technique Quantiplex HIV RNA (Chiron) utilise une amplification du signal d'hybridation moléculaire. L'ARN viral contenu dans l'échantillon à tester, après libération, est capturé sur une microplaque de 96 puits par des sondes constituées d'oligonucléotides de synthèse, complémentaires du gène pot.

Par utilisation de sondes d'ADN branché, marquées à la phosphatase alcaline, on obtient une amplification d'environ 1 800 fois par molécule d'ARN viral. Après adjonction de substrat, la réaction de chimioluminescence est mesurée dans un tuminomètre. Le nombre de photons émis est proportionnel à la quantité d'ARN présent dans l'échantillon. Chaque échantillon est analysé en double et le résultat n'est pas validé quand le coefficient de variation entre les duplicatas est supérieur à 30 %. Une courbe d'étalonnage est obtenue à partir de quatre étalons contenant respectivement 1×10^4 , 4×10^4 , 2×10^5 et $1,6 \times 10^6$ molécules d'ADN simple brin. La quantité d'ARN de l'échantillon est calculée par un logiciel à partir de cette courbe d'étalonnage. Il n'y a pas de contrôle interne à chaque échantillon testé.

5.1.2) La technique Nasba QR System (Organon Teknika) utilise une amplification isotherme de l'ARN. L'ARN extrait de l'échantillon est rétro transcrit en ADN. Par la reverse transcriptase du virus de la myéloblastose aviaire, en utilisant des amorces qui

reconnaissent 149 paires de bases du gène gag et une partie du gène pol. L'ARN est ensuite détruit par la RNase H. Puis l'ADN viral est transcrit en ARN par une T7 RNA polymérase, qui génère quelque 100 copies d'ARN à partir d'une copie d'ADN. Ces trois étapes génèrent, en quelques cycles répétés, une amplification d'environ fois la quantité d'ARN présente dans l'échantillon. Cette technique d'amplification s'effectue en présence de trois contrôles internes, contenant respectivement 10⁵ et 10⁶ copies, qui sont mélangés à l'échantillon, et qui diffèrent de l'ARN du VIH par 20 nucléotides. En utilisant des sondes oligonucléotidiques différentes marquées par électroluminescence, les contrôles internes et le produit d'amplification sont détectés séparément. Le nombre de copies d'ARN contenues dans l'échantillon est calculé par un logiciel à partir du rapport du signal de l'échantillon et de chacun des trois contrôles internes.

5.1.3) La technique Amplicor HIV-1 Monitor (Roche Diagnostic Systems) est basée sur la technique classique de RT - PCR, utilisant une ADN polymérase thermostable (activité polymérase et reverse transcriptase) avec des amorces qui reconnaissent 142 paires de bases dans le gène gag et dont l'une est biotinylée en 5'. L'extraction de l'ARN du plasma s'effectue en présence d'un contrôle interne dont le nombre de copies d'ARN est connu et qui sert de standard de quantification. Après reverse transcription et amplification par PCR, la détection des produits amplifiés VIH et du contrôle interne s'effectue dans des cupules d'une microplaque, où sont fixées des sondes spécifiques de chacun d'entre eux. Six dilutions de raison 5 du produit amplifié sont analysées.

La lecture s'effectue après révélation de la fixation des produits amplifiés sur différentes sondes et des contrôles internes par un système avidine-biotine. Le nombre de copies de chaque échantillon est calculé par rapport à son propre standard interne par un logiciel.

5.2) Limites de détection :

Les limites de détection des trois trousse sont différentes:

La trousse Quantiplex Chiron, actuellement disponible, a une limite inférieure de détection de 10000 équivalents copies/mL de plasma. Les résultats sont interprétables jusqu'à $1,6 \times 10^6$ copies/mL. Lorsque la quantité d'ARN est supérieure, l'échantillon doit être retesté après dilution.

La trousse Nasba Organon a une limite inférieure de détection variable selon le volume initial de l'échantillon : 400 copies d'ARN/ml pour un volume initial de 1 ml et 4000 copies d'ARN/ml pour un volume de 100 μ l. Les résultats sont interprétables sans dilution supplémentaire jusqu'à 10^7 copies par ml.

La trousse Monitor Roche permet de détecter entre 400 et $1,5 \times 10^6$ copies d'ARN/ml. En fait, ici limite inférieure de détection varie selon les résultats du contrôle interne entre 160 et 400 copies. Les échantillons contenant plus de $1,5 \times 10^6$ copies doivent être retestés après dilution.

Conclusion

Conclusion :

L'absence de prise en charge du **SIDA** se traduit par des complications qui représentent un cout énorme pour les deniers publics en termes de santé, en termes d'économie, et en terme de répercussions psychologiques, absentéisme.

En Algérie il est important de dépister les sujets séropositifs car ils ne sont pas vraiment nombreux et cela permet d'éviter d'autres contaminations.

La promotion du dépistage « volontaire » est le seul moyen d'estimer l'incidence des nouvelles infections par le VIH.

La création de centres de dépistage anonyme et gratuits doivent etre développés dans toutes d'algerie.

La déclaration obligatoire du VIH a trevers un dépistage comprenant l'ensemble des structures de dépistage du VIH permettra d'apprécier correctement l'importance des nouvelles contaminations.

Sur le plan de la surveillance épidémiologique l'algerie a été l'un des premiers pays à faire la double déclaration du SIDA et du VIH.

Il est aujourd'hui nécessaire de traiter les personnes asymptomatiques de facon à adapter ou à changer de traitement ; et de concilier un suivi thérapeutique contraignant avec les obligations professionnelles et personnelles du malade ; et une prise en charge totale des «exclus » (**démunis, prostitués, et étrangers**).

En fin de compte il faut nouer une relation « *soignant- soigné* » de qualité car en algérie « *il faut tenir la route* ».

Références Bibliographiques :

- [1] Jacquez JA, Koopman JS, Simon CP et al. Role of primary infection in epidemics of HW infection in gay cohorts. *J Acquir Immun Def Synd* 2007; 7: 1169-84
- [2] Egger M, May M, Chene G et al. Prognosis of HW1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119-29.
- [3] IloRe V, Gasink L, Kostman JR et al. Natural history of patients with low level HIV viremia on antiretroviral therapy, *AIDS Patient Care STDS* 2006; 18: 436-42.
- [4] Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P et al. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *AntiViral Ther* 2007; in press.
- [5] May MT, Sterne JAC, Costagliola D et al. HW treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet* 2006; 368: 451-8.
- [6] Lavreys L, Baeten JM, Chohan V et al. Higher set point plasma viral load and more severe acute HIV1 illness predict mortality among high risk HIV-1 infected African women. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1333-9.
- [7] Mocroft A, Johnson MA, Philips AN. Factors affecting survival in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS* 2005; 10: 1057-65.
- [8] Walker AS, Mulenga V, Sinyinza F et al. Determinants of survival without antiretroviral therapy after infancy in HW-1 infected Zambian children in the CHAP Trial. *J Acquir Immun Def Synd* 2006; 42: 637-45.
- [9] Lim HJ, Okwera A, Mayanja-Kizza H et al. Effect of tuberculosis preventive therapy on HW disease progression and survival in HW-infected adults. *HIV Clin Trials* 2006; 7: 172-83
- [10]. Mahieux R, Gessain A. New human retroviruses: HTLV-3 and HTLV-4. *Med Trop* 2005; 65: 525-8.
- [11]. Gordon S, Pandrea I, Dunham R et al. The Cail of the Wild: What can be learned from studies of SW infection of natural hosts? In: Leitner T, Foley B, Hahn B, et al. HW Sequence compendium 2005. Las Alamos: Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory, NM. LAUR 06-0680: 2-29.
- [12]. Goff SP. Genetic control of retrovirus susceptibility in mammalian cells. *Annu Rev Genet* 2004; 38: 61-85.
- [13]. Nielsen MH, Pedersen FS, Kjems J. Molecular strategies to inhibit HW-1 replication. *Retrovirology* 2005; 2: 10.

- [14]. Gooch MM, Coilman RG. HW-1 coreceptor preference is distinct from target cell tropism: a dual-parameter nomenclature to define viral phenotypes. *J Leukoc Biol* 2006; 80: 965-72.
- [15]. 16 .Lekkerkerker AN, van kooyk y , Geijtenbeek TB. Viral piracy : HIV-1 targets dendritic cells for transmission. *Cur HIV Res* 2006 ;4 :169-76
- [16].Mc michael AJ . HIV vaccines.*Annu Rev Immunol* 2006 ;24 :227
- [17].Brenchly JM, Price DA, Douek DC. HIV disease : fallout from a mucosal catastrophe ? *Nat Immunol* 2006 ; 7 :235-9.
- [18].Faussi AS , Mavillio D , Kottitil S . NK cells in HIV infection : paradigm for protection or targets for ambush. *Nat Rev Immunol* 2005 ;5 :835-43
- [19] Goujard C, Meyer L et al. CD4 Cell Count and HIV DNA Level Are Independent Predictors of Disease progression after primary HIV Type 1 Infection in Untreated Patients. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 709-715.
- [20] Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med* 2001; 134 : 25-9.
- [21] Dalod M, Harzic M , pellegrin I et al. Evolution of cytotoxic T lymphocyte responses to human immunodeficiency virus type 1 in patients with symptomatic primary infection receiving antiretroviral triple therapy. *J Infect Dis* 1998; 178: 61-9.
- [22] Routy JP, Vanhems P, Rouleau D et al. Comparaison of clinical features of acute HIV-1 infection in patients infected sexually or though injection drug use.the investigators of the Quebec Primary HIV Infection Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 425-32.
- [23] Zaunders J , Carr A, McNally L et al.Effects of primary HIV-1 infection in subsets of CD4+ and CD8+ lymphocytes. *AIDS* 2001; 9:561-6.
- [24]Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S. T lymphocytes T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984; 312: 767-70.
- [25]Chun 1W, Carruth L, Finzi D *et al.* Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature* 1997; 387: 183-8.
- [26]Trkola A, Kuster H, Rusert P *et al.* Delay of HIV-1 rebound after cessation of antiretroviral therapy through passive transfer of human neutralizing antibodies. *Nat Med* 2005; 11: 615-22.
- [27]Autran B. Cytotoxic T lymphocytes from seroconversion to AIDS. *In: Gupta S, ed. Immunology of HIV infection.* New York: Plenum Medical; 1996: 202-19.
- [28] Autran B, Hadida F, Haas G. Evolution and plasticity of CTL responses against HIV. *Curr Opin Immunol* 1996; 84: 546-53.

- [29] Nelson GW, Kaslow R, Mann DL. Frequency of HLA allele-specific peptide motifs in HIV-1 proteins correlate with the allele's association with relative rates of disease progression after HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 9802-7.
- [30] Cocchi F, De Vico AL, Garzino-Demo A *et al.* Identification of RANTES, MIP-1 α , and MIP-1 β as the major HIV-suppressive factors produced by CD8⁺ T cells. *Science* 1995; 270: 1811-5.
- [31] Dupont B, Crewe Brown HH, Westermann K *et al.* Mycoses in AIDS. *Med Mycol* 2000; 38 (Suppl D): 259-67.
- [32] Charlier C, Lortholary O, Lecuit M. Treatment of oropharyngeal and oesophageal candidiasis in HIV infected patients. *Antibiotics for Clinicians* 2006; 10: 337-42.
- [33] Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Fontanet A *et al.* French Cryptococcosis Study Group. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985- 2001) : comparison of the pre- and post-HAART era. *AIDS* 2004; 18: 555-62.
- [34] Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Launay O *et al.* and the French Cryptococcosis Study Group. Determinants of disease's presentation and outcome during cryptococcosis: the Cryptococcosis A/D Study. *Plos Med* 2007 [in press].
- [35] Chetchotisakd P, Sungkanuparph S, Thinkhamrop B *et al.* A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of primary cryptococcal meningitis prophylaxis in HIV-infected patients with severe immune deficiency. *HIV Med* 2004; 5: 140-3.
- [36] Lortholary O, Poizat G, Zeller V *et al.* and the French Cryptococcosis Study Group. Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20: 2183-91.
- [37] Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P *et al.* Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1329-31.
- [38] Therby A, Lefort A, Dupont B *et al.* Actualités sur l'histoplasmosis. *Lettre Infectiol* 2007 (sous presse).
- [39] Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum *et al.* AIDS Clinical Trials Group A5038 Study Group. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1485-9.

- [40]Breton G, Adle-Biassette H, Therby A *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infected patients with disseminated histoplasmosis. *AIDS* 2006; 20: 119-21.
- [41]Geraminejad P , Mamer O, Aronson I *et al.* Kaposi's sarcoma and others manifestations of humain herpes virus 8. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:641-5.
- [42]Ives N, Gazzard B, Easterbrook P. The changing pattern of AIDS-defining illness with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART)in a London clinic. *J Infect* 2001 .2001;42:134-9.
- [43]Plancoulaine S, Abel L, Van Bevern M *et al.* Human herpesvirus 8 transmission from mother to child and between siblings in an endemic population. *Lancet* 2000; 356:1062-5.
- [44]Whitby D, Howard M, Tenant flowers M *et al.* Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression t o Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995 ;346:799-802.
- [45]E. PILLY. *Maladies Infectieuses et Tropicales*. 23ème éd.Paris : Vivactis plus 2012, 607p.
- [46] Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations, *Guide des Vaccinations* Ed 2012 Saint-Denis : Inpes, coll VARIA, 2012 : 488 p.
- [47]Goodman PC : Tuberculosis and AIDS. *Radiol Clin North Am* 1995 ; 33 : 707-17
- [48]Im JG, Itoh H, Shim YS, Lee JH, Ahn J, Han MC, Noma S : Pulmonary tuberculosis : CT findings- early active disease and sequential change with antituberculous therapy. *Radiology* 1993 ; 186 : 653-60.
- [49]Tumbarello M, Tacconelli E, Gaetano Donati K *et al.* Changes of incidence and risk factors of *Mycobacterium avium* complex infections in patients with AIDS in the era of new antiretroviral therapies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 498-501.
- [50]Benson CA, Williams PL, Cohn DL *et al.* Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS. *J Infect Dis* 2000; 181: 1289-97.
- [51]Dunne M, Fesse! J, Kumar *Pet al.* A randomized double blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1245-52.

[52]Benson CA, Williams PL, Currier JS *et al.* A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with AIDS. Clin Infect Dis 2003; 37: 1234-43.

[53]Treating opportunistic infections among HIVinfected adults and adolescents. Recommendations from CDC, NIH and the HIV Medicine Association/IDSA MMWR 2004; 53: RR15.

Sites internet :

<https://www.cdc.retraites.fr/portail/IMG/pdf/Herpes-CNRACL.pdf>

<http://fr.wikipedia.org/wiki/Cytom%C3%A9galovirus>

<http://www.news-medical.net/health/What-is-Cytomegalovirus-%28French%29.aspx>

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/poly/POLY.Chp.10.2.html>

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/poly/viro.pdf>

<http://www.actions-traitements.org/spip.php?article1416>

<http://anne.decoستر.free.fr/d1viro/vtelechar/vpoly/papova01.pdf>

<http://wwwnrr.nhs.uk/ViewDocument.asp?ID=N024112> 1238

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments : www.afssa.fr

Center for Disease Control : www.cdc.gov/mmwr

Commission Européenne : <http://europa.eu.int>

Eurosurveillance : www.ceses.org/eurosurveillance

Institut Pasteur : www.pasteur.fr

Institut de Veille Sanitaire : www.invs.sante.fr

Résumé

Le sida ou syndrome d'immunodépression acquise, révélé en 1983, est la conséquence grave de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV), responsable d'une diminution de l'immunité cellulaire qui est source d'infections opportunistes.

L'amélioration des fonctions immunitaires sous multi thérapie antirétrovirale a permis de réduire de façon importante la prévalence de ces infections.

L'infection par le VIH réalise actuellement une pandémie, dont la transmission par voie sexuelle est la plus fréquente. En 2011, on estime à 34 millions, le nombre de personnes infectées dans le monde.

Les sujets séronégatifs ont rarement les infections opportunistes, il existe donc peu de médicaments contre ces infections.

La prise en charge efficace des maladies opportunistes ne nécessite pas seulement le ou les médicaments nécessaires pour traiter telle ou telle infection, mais également l'infrastructure indispensable pour diagnostiquer la maladie en question, suivre l'intervention et conseiller le patient.

La meilleure des prévention des infections opportunistes consiste à remonter le niveau des CD4 à un taux protecteur, ou l'utilisation de la vaccination contre : la fièvre jaune, la varicelle, le zona, la grippe, l'hépatite B... la population des sujets atteints du sida relève des recommandations vaccinales spécifiques, ces patients étant particulièrement exposés à certaines infections ou à leur complications.

Mots clés : Infections opportunistes – Sida – Epidémiologie – Diagnostic – Traitement

ABSTRACT

AIDS or acquired immune deficiency syndrome, revealed in 1983, is the serious consequence of infection with human immunodeficiency virus (HIV) which causes a decrease in cellular immunity that is a source of opportunistic infections.

Improved immune function under HAART has reduced so important to the prevalence of these infections.

Infection with HIV is currently a pandemic; including sexual transmission is the most common. In 2011 an estimated 34 million, the number of people infected worldwide

Seronegative patients rarely have opportunistic infections; there are so few drugs against these infections.

The effective management of opportunistic diseases requires not only the drug or drugs needed to treat a particular condition, but also the infrastructure necessary to diagnose the disease in question, follow the procedure, and counsel patients.

The best prevention of opportunistic infections is to raise the level of CD4 in a protective, or the use of vaccination cons: yellow fever, chickenpox, shingles, influenza, hepatitis B... The population of people with AIDS is specific vaccine recommendations; these patients are particularly vulnerable to certain infections or their complications.

Keywords: opportunistic infections – AIDS – Epidemiology – Diagnostic – Treatment