

REPUBLIC ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET  
POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID – TLEMCEN



FACULTE DE MEDECINE



DEPARTEMENT DE MEDECINE

SERVICE DE PNEUMOPHTYSIOLOGIE CHU-TLEMCEN

**THEME :**  
**POUMON ET VIH**



**Encadré par : Pr BENMANSOUR**

**chef service de PPHT**

**Présentée par :**

- **Mr LAMARI Abderrahmane**
- **Mr MESLI Nassim**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2013/2014**

# Remerciements :

## A NOTRE ENCADREUR DE theme

**professeur Benmansour**

prof en pnemo-phtysiologie  
Docteur de l'Université Abou Bekr BELKAID de Tlemcen  
Praticienne Hospitalière à chu de Tlemcen

Nous vous remercions chaleureusement d'avoir accepté de diriger ce travail et de nous guider tout au long de son élaboration. La route a été longue mais nous y sommes finalement arrivés grâce à votre disponibilité, vos connaissances et vos précieux conseils.

Ça nous fait de l'honneur de travailler avec vous et nous vous inspirons un profond respect.

Sachez trouver dans ce travail le témoignage de notre plus grande estime et de nos remerciements les plus sincères.

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude au Pr benmansour chef service de PPHT.

- A Dr benghara .
- A les 02 assistantes aux PPHT

Ainsi qu'à l'ensemble des assistants, médecins residents en PPHT qu'ont nous encadré durant notre stage .

Nous remercions chaleureusement l'équipe médicale et paramédicale médicales de service .

Nous dédions également ce travail :

-A nos parents

-à la mémoire de nos grands-mères et nos grands-pères

-à toutes nos familles qui nous sont chères

-à tous les amis qui nous ont soutenus dans notre cursus et partagé notre joie.

## I. INTRODUCTION :

- Chapitre 1: DONNEES GENERALES SUR L'INFECTION VIH

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-1-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 à 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-T .....	31

➤ Chapitre 2: poumon et VIH

1.) La maladie de kaposi.....	42
1.1) Epidémiologie.....	43
1.2) Transmission du HI-1V-8 .....	44
1.3.1) Aspects cliniques.....	45
1.3.2) Atteinte cutanée .....	45
1.3.3) Atteinte muqueuse .....	46
1.3.4) Atteinte viscérale .....	46
1.3.5) Diagnostic.....	47
1.3.6) Traitement .....	47
2) Les infections opportunistes parasitaires .....	59
2.1) La pneumocystose.....	59
2.1.1) Epidémiologie.....	59
2.1.2) Taxonomie.....	59
2.1.3) Morphologie.....	60
2.1.4) Cycle.....	61
2.1.5) Transmission.....	62
2.1.6) Traitement.....	62
3) Les infections opportunistes bactériennes .....	75
3.1) La tuberculose .....	75
4) Mycobactéries atypiques.....	76
4.1) Traitement préventif.....	77
4.2) Traitement curatif .....	77
4.3) Autres infections bactériennes.....	78
5) Les infections bactériennes respiratoires.....	78
6) Pneumopathies d'origine bactérienne .....	79

7)Pneumopathie à cytomégalovirus (CMV).....	79
8)l'histoplasmosse.....	80
9)Cryptococcose.....	80
10)Aspergillose pulmonaire invasive.....	81
11)Autres complications infectieuses.....	81
12)MYCOSES.....	81
13) PARASITOSE.....	81
14) VIROSES .....	81
15)Proliférations lymphoïdes agressives.....	82
15.1) Lymphomes non hodgkiniens.....	82
15.2) Maladie de Hodgkin (Mdh).....	82
15.3) Maladie de Castelman multicentrique.....	82
15.4)Autres néoplasies pulmonaires.....	82
16)Pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP).....	82
17)Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).....	82
▪ traitement	
➤ 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 VIII-1 .....	86
2) Etude statistique .....	86
Discussion.....	88
3) Les techniques du diagnostic biologique de l'infection due au VIII Nature et performances .....	88
3.1) Le dépistage des Ac anti-VIII-1 et des Ac anti-Vil-i-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
Conclusion .....	97
> Références Bibliographiques .....	98

## ❖ 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 1 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-1 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 nucléotidiques 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 VI

### **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/mm<sup>3</sup>, 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 Cyclosporine, 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.

### **1.2) Eléments d'histoire naturelle:**

Le ternie 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 [11].

Au décours 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:**

À partir de 1993, les Centres for Disease 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).

### **Stade clinique 1:**

1. Patient asymptomatique.
2. Adénopathies persistantes généralisées.

Degré d'activité 1: patient asymptomatique, activité normale.

Stade clinique 2: 3. Perte de poids inférieure à 10 % du poids corporel.

4. Manifestations cutané muqueuses mineures (dermatite séborrhéique, prurigo, atteinte fongique des ongles, ulcérations buccales récurrentes, chéilite angulaire).

5. Zona, au cours des 5 dernières années.

6. Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures (sinusite bactérienne par exemple). Et/ou degré d'activité 2: patient symptomatique, activité normale.

Stade clinique 3: 7. Perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel.

8. Diarrhée chronique inexpliquée pendant plus de 1 mois.

9. Fièvre prolongée inexpliquée (intermittente ou constante) pendant plus de 1 mois.

10. Candidose buccale (muguet).

11. Leucoplasie chevelue buccale.

12. Tuberculose pulmonaire, dans l'année précédente.

13. Infections bactériennes sévères (pneumopathie, pyomyosite, par exemple).

Et/ou degré d'activité 3: patient alité moins de la moitié de la journée pendant le dernier mois

**Stade clinique 4:**

14. Syndrome cachectisant du VIH, selon la définition des CDC.
15. Pneumopathie à *Pneumocystose carinii*.
16. Toxoplasmose cérébrale.
17. Cryptosporidiose, accompagnée de diarrhée pendant plus de 1 mois.
18. Cryptococcose extra pulmonaire.
19. Cytomégalovirus (CMV) touchant un autre organe que le foie, la rate ou les ganglions lymphatiques.
20. Herpès cutanéomuqueux pendant plus de 1 mois ou viscéral quelle qu'en soit la durée.
21. Leuco-encéphalopathie multifocale progressive.
22. Toute mycose endémique généralisée (*histoplasmosse*, *coccidioïdomycose*, par exemple).
23. Candidose de l'oesophage, de la trachée, des bronches ou des poumons.
24. Mycobactéries atypique, généralisée.
25. Septicémie à salmonelles non typiques.
26. Tuberculose extra pulmonaire.
27. Lymphome.
28. Sarcome de Kaposi (SK).
29. Encéphalopathie à VIH, selon la définition des CDC. Et/ou degré d'activité 4: 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).

syndrome cachectique du VIH: perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel, plus diarrhée chronique inexpliquées (> 1 mois), ou asthénique accompagnée de fièvre prolongée inexpliquée (> 1 mois).

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.

**TABLE 19-3 CLINICAL DIAGNOSIS OF HIV-INFECTED INDIVIDUALS**

CD4 <sup>+</sup> T-cell count	Clinical categories <sup>a</sup>		
	A	B	C
≥500/μl	A1	B1	C1
200–499/μl	A2	B2	C2
<200/μl	A3	B3	C3

Classification of AIDS indicator disease	
<p><b>Category A</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Asymptomatic: no symptoms at the time of HIV infection</li> <li>Acute primary infection: glandular fever-like illness lasting a few weeks at the time of infection</li> <li>Persistent generalized lymphadenopathy (PGL): lymph-node enlargement persisting for 3 or more months with no evidence of infection</li> </ul> <p><b>Category B</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bacillary angiomatosis</li> <li>Candidiasis, oropharyngeal (thrush)</li> <li>Candidiasis, vulvovaginal: persistent, frequent, or poorly responsive to therapy</li> <li>Cervical dysplasia (moderate or severe)/cervical carcinoma in situ</li> <li>Constitutional symptoms such as fever (&gt;38.5°C) or diarrhea lasting &gt;1 month</li> <li>Hairy leukoplakia, oral</li> <li>Herpes zoster (shingles) involving at least two distinct episodes or more than one dermatome</li> <li>Idiopathic thrombocytopenic purpura</li> <li>Listeriosis</li> <li>Pelvic inflammatory disease, particularly by tubo-ovarian abscess</li> <li>Peripheral neuropathy</li> </ul>	<p><b>Category C</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Candidiasis of bronchi, tracheae, or lungs</li> <li>Candidiasis, esophageal</li> <li>Cervical cancer (invasive)</li> <li>Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary</li> <li>Cryptococcosis, extrapulmonary</li> <li>Cryptosporidiosis, chronic intestinal (&gt;1 month duration)</li> <li>Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes)</li> <li>Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)</li> <li>Encephalopathy, HIV-related</li> <li>Herpes simplex: chronic ulcer(s) (&gt;1 month duration), bronchitis, pneumonitis, or esophagitis</li> <li>Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary</li> <li>Isosporiasis, chronic intestinal (&gt;1 month duration)</li> <li>Kaposi's sarcoma</li> <li>Lymphoma, Burkitt's</li> <li>Lymphoma, immunoblastic</li> <li>Lymphoma, primary of brain</li> <li><i>Mycobacterium avium</i> complex or <i>M. Kansasi</i>, disseminated or extrapulmonary</li> <li><i>Mycobacterium tuberculosis</i>, any site</li> <li><i>Mycobacterium</i>, other or unidentified species, disseminated or extrapulmonary</li> <li><i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia</li> <li>Progressive multifocal leukoencephalopathy</li> <li><i>Salmonella</i> septicemia (recurrent)</li> <li>Toxoplasmosis of brain</li> <li>Wasting syndrome due to HIV</li> </ul>

<sup>a</sup>All categories shown in bold type are considered AIDS. For Category A diagnosis, no condition in categories B or C can be present; for category B, no category C condition can be present.

SOURCE: CDC guidelines for AIDS diagnosis, 1993 revision.



## 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-1, le nombre absolu de lymphocytes T CD4+ (normalement compris entre 500 et 1 200/mm<sup>3</sup>) décroît progressivement à raison d'une diminution annuelle moyenne de 60 à 100/mm<sup>3</sup>. 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/mm<sup>3</sup>. 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/mm<sup>3</sup> (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+/mm<sup>3</sup> et de 88% chez ceux ayant eu au moins une fois moins de 200 T CD4+/mm<sup>3</sup>.

Dans la cohorte américaine MACS, la médiane de survie après un premier taux de T CD4+ inférieur à 50/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> 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 [121]. 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/mm<sup>3</sup> ou supérieur à 350/mm<sup>3</sup>, comparativement à un taux de T CD4+ inférieur à 200/mm<sup>3</sup>.

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/mm<sup>3</sup> (quel que soit son niveau) que lorsqu'il est inférieur à 200/mm<sup>3</sup>. 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/mm<sup>3</sup>.

#### **1.4.2) Paramètres virologiques:**

Plusieurs études ont démontré au milieu des années 1990 que la mesure de la virémie plasmatique 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 10<sup>5</sup> 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 log 10 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<sub>10</sub> 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. 131. 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/mm<sup>3</sup> auraient une espérance de vie comparable à la population générale.

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 [41]. 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.

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 .

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 .

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 191. 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/mm<sup>3</sup>, il est comparativement meilleur quand le taux de T CD4+ est supérieur à 200/mm<sup>3</sup> que lorsqu'il est inférieur à 200/mm<sup>3</sup>.

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/mm<sup>3</sup>) 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 VII-1 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.

# Retrovirus Classification

<u>Genus</u>	<u>Example</u>	<u>Genome</u>
Alpharetrovirus	Avian leukemia virus	Simple
Betaretrovirus	Mouse mammary tumor virus	Simple
Gammaretrovirus	Murine leukemia virus Feline leukemia virus Xenotropic murine leukemia-related virus	Simple
Deltaretrovirus	Human T-cell leukemia virus	Complex
Epsilonretrovirus	Wall-eyed sarcoma virus	Complex
Lentivirus	HIV, SIV, FIV	Complex

Ces rétrovirus sont très largement répandus parmi les diverses espèces animales. Ils sont définis essentiellement par leur mode de réplication. 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 .

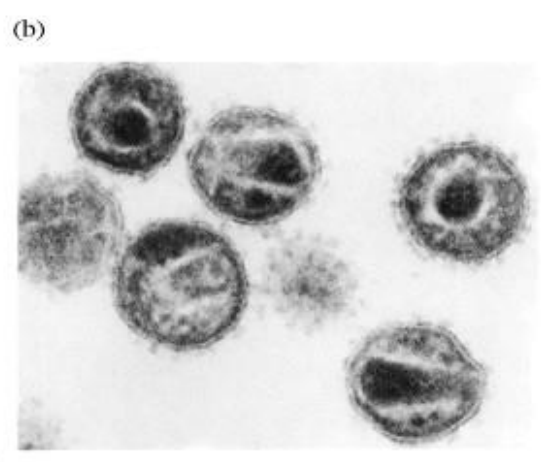
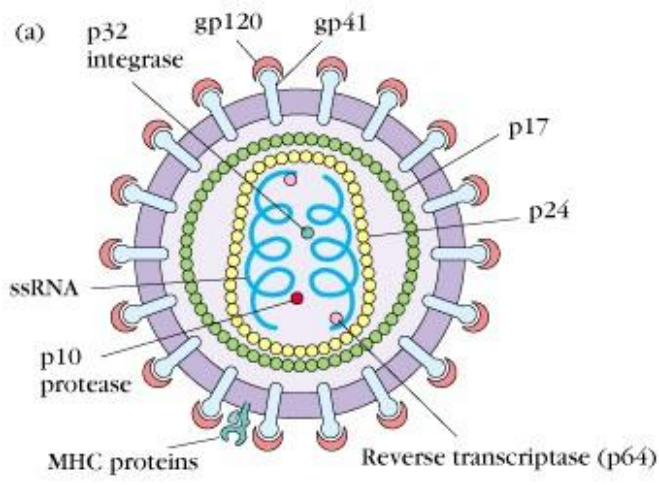
Selon la pathogénie des rétrovirus, on distingue trois sous-familles 110,111

- les oncovirus à ARN
- Les lenti virus.
- Les spumavirus.

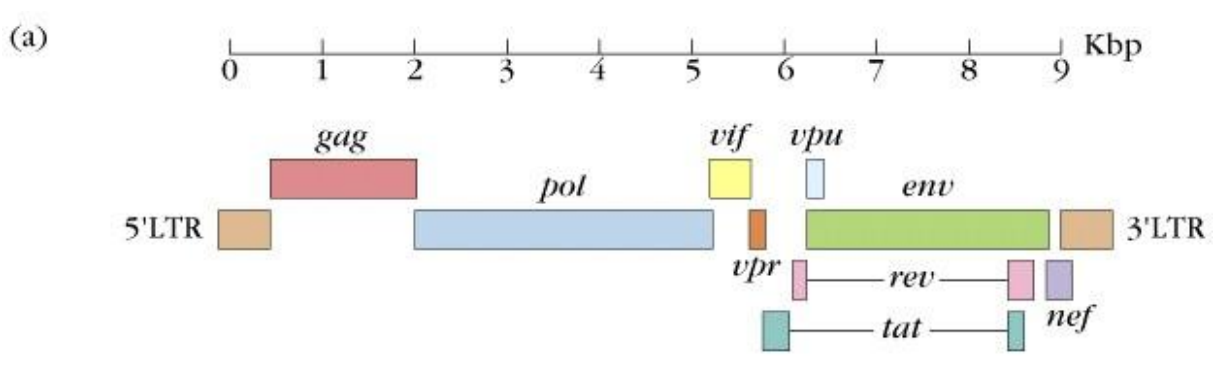
## 2.2) Aspects structuraux:

Génome viral: Le VII-I 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.





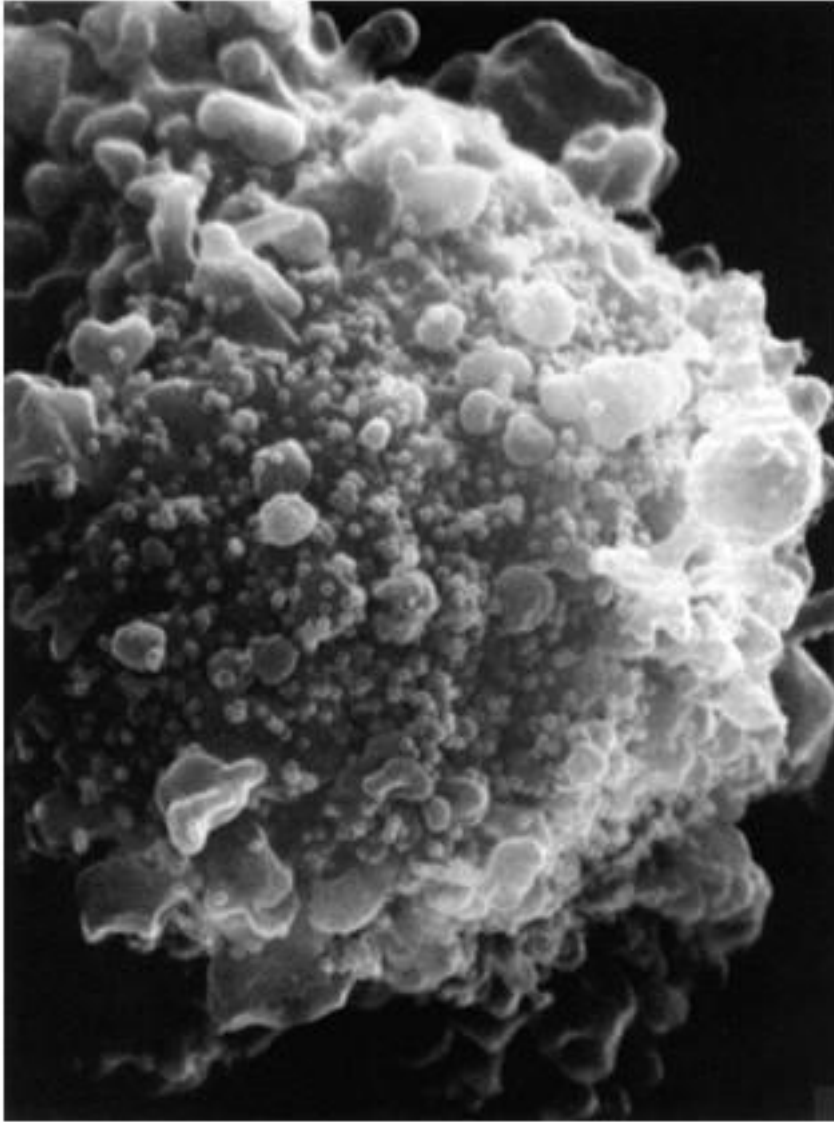
**Fig :VIH**



Gene	Protein product	Function of encoded proteins
<b>gag</b>	53-kDa precursor ↓ p17 p24 p9 p7	<b>Nucleocapsid proteins</b>  Forms outer core-protein layer Forms inner core-protein layer Is component of nucleoid core Binds directly to genomic RNA
<b>env</b>	160-kDa precursor ↓ gp41  gp120	<b>Envelope glycoproteins</b>  Is transmembrane protein associated with gp120 and required for fusion Protrudes from envelope and binds CD4

**Fig : genes VIH**





**Fig : VIH « budding »**

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 gp 120 et une sous-unité transmembranaire gp4 1. La surface d'un VII-I 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 4présent 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 capsid (CA) composée de protéines p24. C'est ce dernier type de protéines qui, avec gp41 et gp120, sont utilisés dans les tests VIH western.

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.

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.

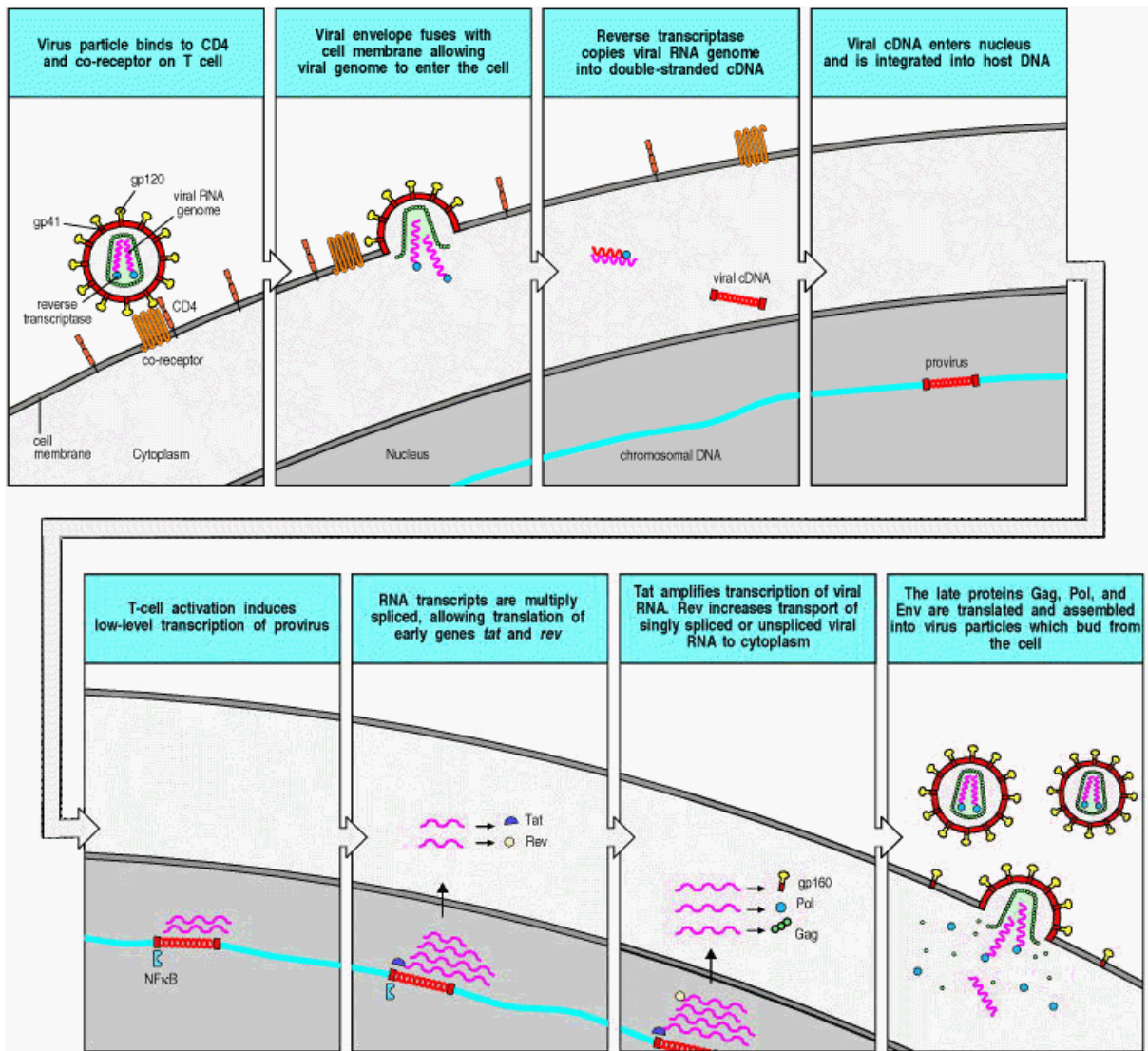
La protéase p12 qui participe à l'assemblage du virus en clivant les précurseurs protéiques Gag p55 et Gag-Pol p60. La protéase est présente dans la capsid.

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 vpx (ou vpr 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.



**Fig : mécanisme d'action de 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 [121]. 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 .

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 VI) de cet antigène de surface cellulaire, qui possède

une forte affinité pour la partie C terminale de la gp 120 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 monocytootropes 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 monocytootropes 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 [141]. 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 [131]. 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 H de l'hôte (étape D). Le taux de cette synthèse est sous le contrôle de la protéine de régulation virale, tat. Cet ARN messenger 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 1121. Ces facteurs sont des protéines nommées TRIM5alpha et APOBEC3G. TRIM5alpha bloque les étapes précoces du cycle de réplication du VIH I après pénétration dans les cellules



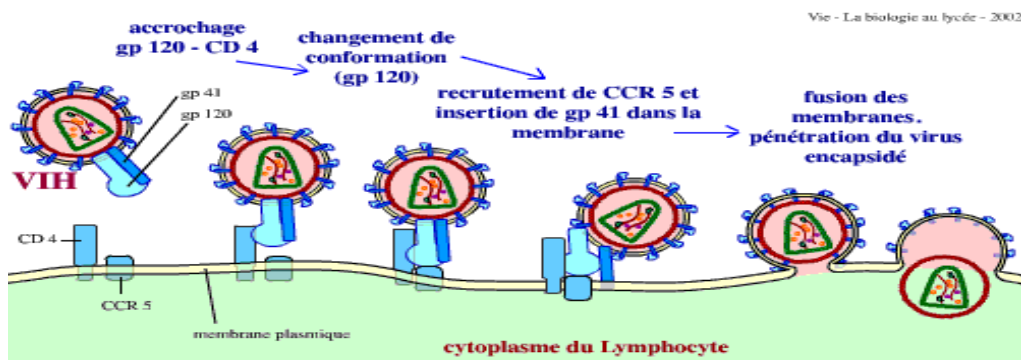
simiennes. APOBEG3G, enzyme à activité cytidine désaminase, provoque une hyper mutation lors de la synthèse de l'ADN viral au cours de la rétro transcription qui aboutit à un clivage et à une dégradation du matériel viral hyper muté et/ou à un blocage de la synthèse de protéines virales fonctionnelles. L'activité de ce facteur est cependant neutralisée par une protéine de régulation du VIH-1, 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

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, 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+ 1151.

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.



**Fig : relation de VIH avec CD4+**

### 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 VII-I. 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 1161. La réplication constante du virus in vivo se traduit par un renouvellement rapide et permanent de nouveaux Virus circulants (environ 10<sup>9</sup> 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-1 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 .

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 .

### **3) PRIMO-INFECTIION 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 a 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-1 culmine très fréquemment à plus de 10<sup>6</sup> 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 2e 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 méningoencéphalites, de méningites lymphocytaire 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-I peuvent persister plusieurs semaines.



Lésions buccales évocatrices de syphilis secondaire :

- plaques fauchées
- érosions
- perlèche unilatérale



**Éruption cutanée de la syphilis secondaire pouvant mimer une toxidermie ou une virose**



**syphilides érosives de la syphilis secondaire hautement contagieuses +++**

### **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 2e semaine d'évolution une hyper lymphocytose apparait 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 cytolitique, 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 a 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/mm<sup>3</sup>, le sida et le décès par sida surviennent plus rapidement après un syndrome de primo-infection symptomatique. 1191. 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 primoinfection 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 ( $L\ CD4^+ < 350/mm^3$ ) 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  $500/mm^3$  est associé à un 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  $750/mm^3$ .

### **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  $500/mm^3$  est obtenue chez la grande majorité des patients. En revanche, les recherches d'ARN-VII-1 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 .

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 viral 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 . 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 %) 1221. 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 aigu 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 1231 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/mm<sup>3</sup> 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/mni<sup>3</sup>.

Dans les autres cas de primo-infection pauci-symptomatique et en cas de primoinfection 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 coeur 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. Les cellules CD4+, dont le taux d'infection, initialement estimé à 1 cellule sur 100, pourrait atteindre 1/102, représentent la quasi-totalité des 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'immunogénéicité 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.

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-1: protéines d'enveloppe: gp120 et gp41, protéines de capside: 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. 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.

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 VIF!, 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 FILA de classe I (présentant les antigènes viraux aux lymphocytes T C138) 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 I-ILA-B27 et B57 retrouvés dans toutes les cohortes de non-progresseurs ou de sujets contrôlant spontanément l'infection.

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 VIII, 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 13- chimiokines (RANTES, MIP-1 $\alpha$  et MIP-1 $\beta$ ). Leur effet passe par leur interaction avec les chémorécepteurs qui se trouvent être les corécepteurs du VIF!. Ainsi, la fonction protectrice des cellules CD8 met en jeu de multiples propriétés toutes indispensables au contrôle du virus.

## ❖ Poumon et VIH :

### 1.1) 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. 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) transmis par voie sexuelle, sanguine ou salivaire.

### 1.2) Epidémiologie:

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. 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 sexratio (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.

### **1.3) 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 % (4 1-58 %) 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.

#### **1.4) Aspects cliniques:**

##### **1.4.1) 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 oedème 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.

#### **1.4.2) 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.

#### **1.4.3) 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 tomодensitométrie 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 épaissements périfonchovasculaires 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 épaissement circonférentiel, linéaire ou nodulaire à bras spiculés. Les autres anomalies tomodontométriques (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 angiornateuses. 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.

#### **1.4.5) Diagnostic:**

Le diagnostic de certitude est histologique. La biopsie cutanée permet aussi d'éliminer les principaux diagnostics différentiels: angiornatose bacillaire, tumeurs, botriomycome. La MX 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 angiornateuses récentes.

Dans les formes viscérales, le diagnostic est plus difficile car l'infiltration siège plutôt dans la sous-muqueuse. Les sérologies HI-IV-8 ne permettent pas de poser le diagnostic de MK. De même, la quantification du HI-IV-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

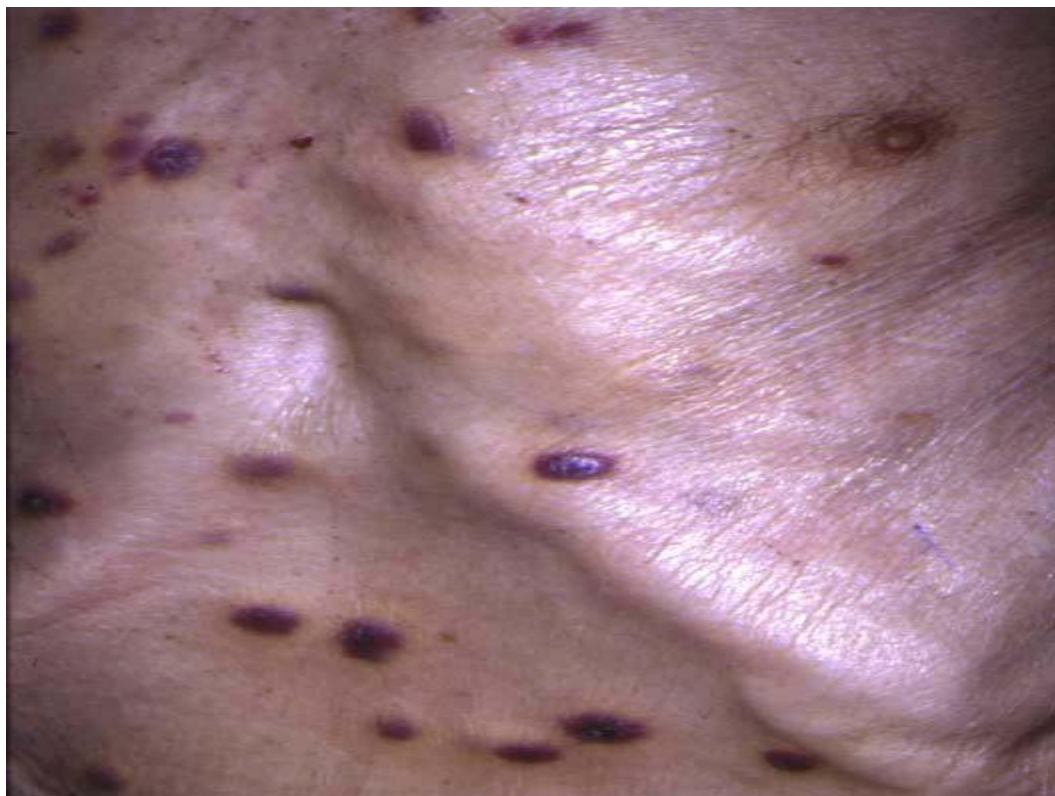


Fig lesion de mk

## 1.4.6) 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 (blé omycine \*)

. Administration: 10-15 mg IM/IV tous les 14 jours.

- Effets secondaires fréquents (>30%) : fibrose pulmonaire (dose cumulée maximale de 300 mg), fièvre, frissons

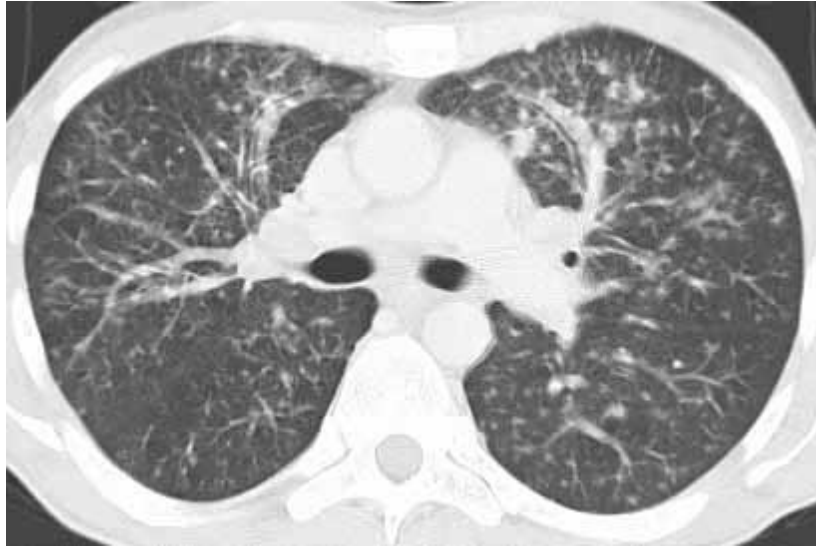
Surveillance biologique: aucune.

### 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/m<sup>2</sup>); Vincristine (1.4mg/m<sup>2</sup>); Bléomycine (1 Omg/m<sup>2</sup>)
- Effet secondaire: Cf. supra.
- Surveillance biologique: ASAT, ALAT, NFS, PAL, GCT, bilirubine, uricémie.



Patient de 37 ans ignorant sa séropositivité, découverte au stade sida (210 CD4/mm<sup>3</sup>), à l'occasion de l'exploration de lésions cutanées se révélant être une maladie de Kaposi, présentant une toux chronique. Le scanner met en évidence des épaissements septaux et péribronchiques associés à des micronodules péribronchovasculaires, témoignant d'une atteinte pulmonaire de la MK dans sa forme infiltrante prédominante . Il s'y associe des adénopathies médiastinales et hilaires .



## **2) LES INFECTIONS OPPORTUNISTES PARASITAIRES:**

### **2.1) 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.

#### **2.1.1) Epidémiologie :**

#### **2.1.2) 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 plaçant pour son appartenance au règne des champignons, De plus, les données de la biologie moléculaire suggèrent un lien étroit avec les levures ascosporées.

La classification est la suivante: *Pneumocystis jirovecii* appartient à:

- Règne: Fungi
- Classe : Ascomycètes.
- Genre: *Pneumocystis*
- Espèce : *jirovecii*.

#### **2.1.3) Morphologie:**

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

- Trophozoïte haploïde qui a une forme arrondie de 2 à 4 µm, avec un cytoplasme dense et un noyau central, filopodes.
- Trophozoïte 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  $\mu\text{m}$ , à paroi épaisse, lisse et régulière, avec 3 stades: précoce, intermédiaire et tardif avec des noyaux haploïdes
- Forme kystique: mesure 4-8  $\mu\text{m}$ , à paroi plus épaisse et 8 corps intra kystiques haploïdes.
- Corps intra kystiques: Ils sont améboides, en bananes ou arrondis; une fois libérés, ils se transforment en trophozoïtes.
- 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: trophozoïte en cellule levuriforme, le kyste en sporangie et les corps intra kystiques en spores.

#### **2.1.4) 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 I) 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.

#### **2.1.5) 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.

### 2.1.6) Traitement:

Bactrim : (en iv)

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

Pentamidine (iv lente)

- Dose : 4mg/kglj.
- Durée: 14à21 jours.
- Effets secondaires : toxicité viscérale, hypotension ou hypoglycémie.

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



Scanner thoracique chez un patient de 45 ans au statut sérologique inconnu pour le VIH, hospitalisé pour pneumopathie. Le LBA a mis en évidence de

nombreux kystes et trophozoïtes de *P. Carinii*, avec dans le même temps découverte d'une séropositivité pour le VIH, au stade sida (23 CD4/mm<sup>3</sup>).



Scanner thoracique chez un patient de 37 ans, inaugurant le stade sida (54 CD4/mm<sup>3</sup>), hospitalisé en réanimation pour pneumocystose hypoxémiante sévère : aspect de verre dépoli diffus avec multiples images kystiques bi-apicales.



**Opacité en verre dépoli**

### **3) Les infections opportunistes bactériennes :**

#### **3.1) 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 récurrences.

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. 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.

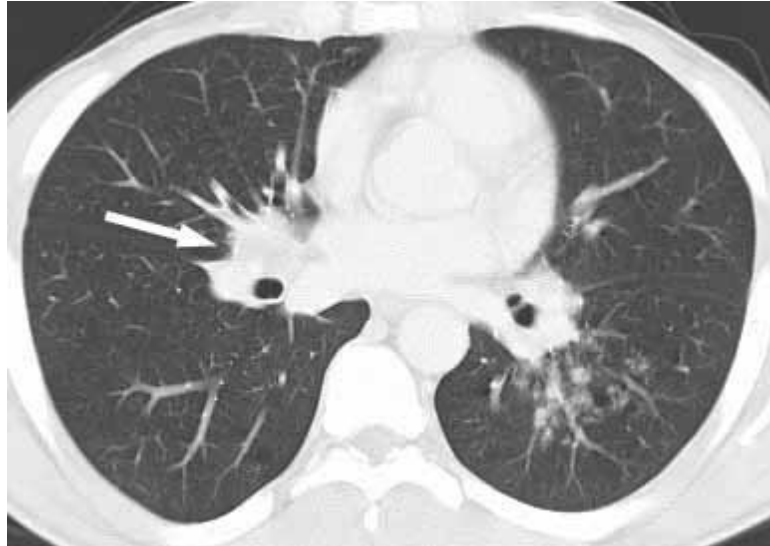
La dissémination bronchogène constitue un bon signe d'activité de la maladie. Il s'agit du remplissage des éléments bronchiolaires périphériques par une bronchiolite cellulaire qui donne un aspect en tree in bud 1481 il s'agit de nodules flous à densité faible, de taille égale, situés le long des vaisseaux. 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.



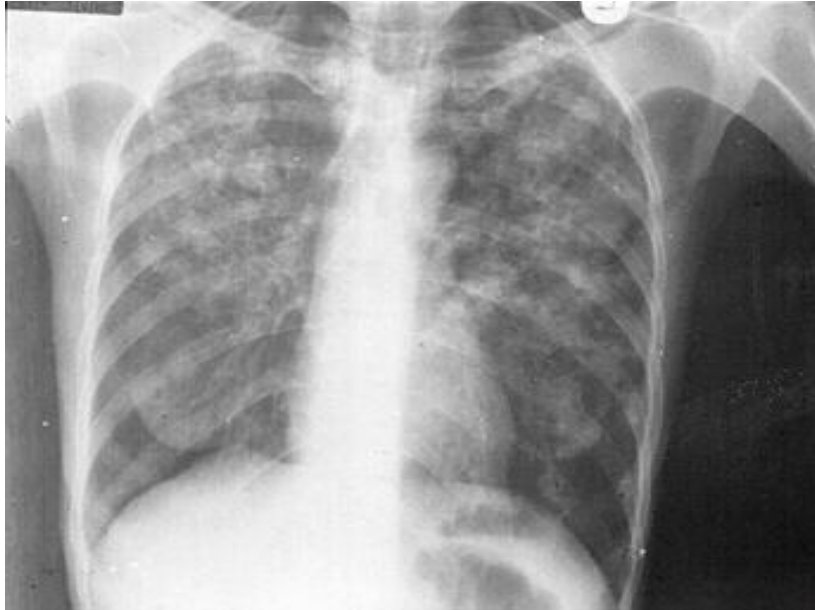


multiples adénopathies médiastinales et hilaires nécrotiques (flèches) associées à une plage de micronodules centrolobulaires du lobe inférieur gauche, sans excavation chez un patient de 36 ans, sous traitement antirétroviral (CD4 = 20/mm<sup>3</sup>)



Miliaire tuberculeuse avec atteinte ganglionnaire médiastinale chez un patient de 40 ans (200 CD4/mm<sup>3</sup>).





## Tuberculose et VIH

### **4) 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.

#### **4.1) 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 1501. 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 oeuvre 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. Rfa butine, Macrolides

#### **4.2) Traitement curatif :**

Les grands essais thérapeutiques, européens et américains 151,521 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 21j 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 21j était le double de celle des patients recevant 500 mg x 2/j. Aussi les recommandations américaines 1531 déconseillent 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-P ou la trithérapie sont ainsi obligatoires pour traiter une infection disséminée à MAC chez le patient sidéen;

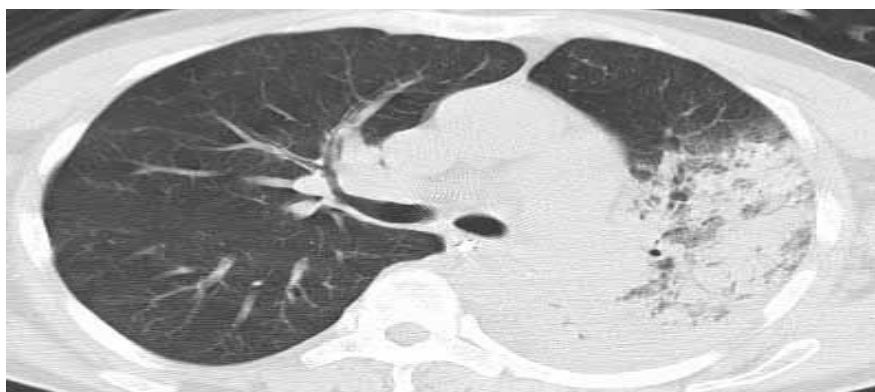
- l'azithromycine à la dose de 600 mg/j, associée à l'éthambutol, a été comparée à la bithérapie clarithromycine (1 g/j) et éthambutol dans deux études randomisées. Dans la première, la clarithromycine permettait d'obtenir une stérilisation plus rapide et plus fréquente des hémocultures à 16 semaines (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(k), 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.



Patient de 50 ans au stade sida ( $CD4 = 70/mm^3$ ), sous traitement antirétroviral, présentant une pleuro-pneumopathie à pneumocoques. Le scanner montre une condensation du lobe inférieur gauche avec

bronchogramme aérique. Sur les fenêtres médiastinales, on visualise l'épanchement pleural malgré l'absence d'injection (flèches blanches).

#### -- 4.3) Autres infections bactériennes:

##### 5) Les infections bactériennes respiratoires:

###### ➤ PRÉVENTION DE L'EXPOSITION :

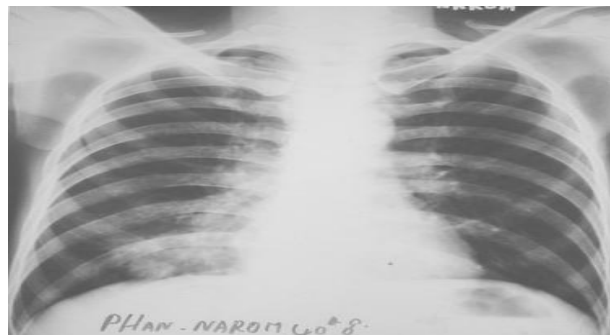
Les agents pathogènes bactériens respiratoires sont principalement le *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) et l'*Haemophilus influenzae*.

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/l.tl 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/tl, 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 C134+ devient supérieure à 200 cellules/i.d.

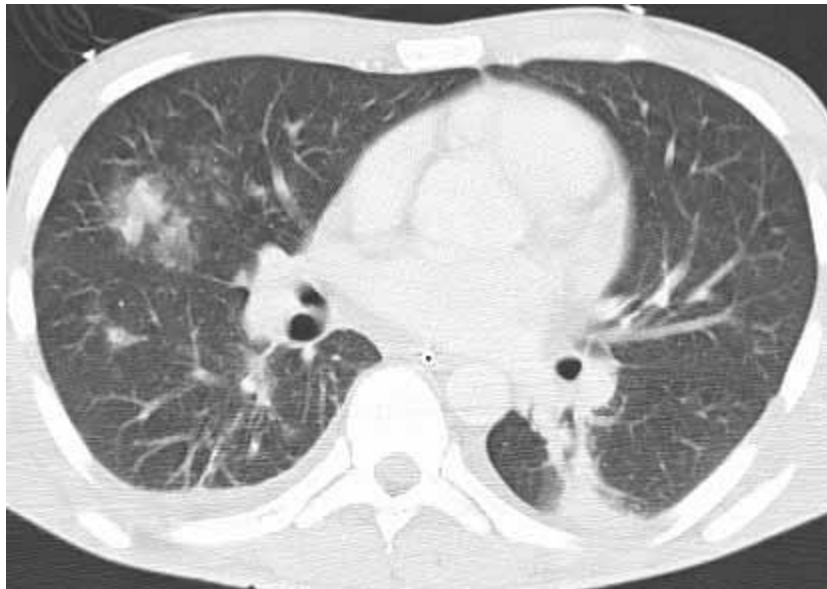


**Pneumonie à *Ps. aeruginosa* LID**

## 6) 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+.



Patient de 33 ans au stade sida (7 CD4/ mm<sup>3</sup>), en rupture de traitement antirétroviral présentant une pneumopathie à klebsielles concomitante d'une toxoplasmose cérébrale. Le scanner montre de multiples plages de condensation disséminées dans les 2 lobes. La recherche de toxoplasma gondii dans le LBA était négative.

## 7) Pneumopathie à cytomégalovirus (CMV) :

Chez l'adulte immunocompétent, la primo-infection par le cytomégalovirus peut être plus ou moins symptomatique (syndrome mononucléosique, pleuro-pneumopathie, myocardite, arthrite, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré) mais rarement fatale. La guérison survient sans séquelle, parfois avec une asthénie "post-virale". Le virus reste à l'état latent dans l'organisme et se réactive en cas d'immunodépression T.

Chez les patients immunodéprimés après transplantation (moelle ou organes) ou atteints du SIDA, l'infection peut être grave voire fatale, se manifestant par une fièvre, une leucopénie, une hépatite, une pneumopathie, une oesophagite, une gastrite, une colite ou une rétinite. Le cytomégalovirus est l'infection opportuniste virale la plus sévère dans le SIDA (atteinte gastro-intestinale, pulmonaire et du système nerveux). Dans le LBA, il faut rechercher avec soin les inclusions virales (nucléaires / intracytoplasmiques) sur la coloration de MGG (fig. 9) et de Papanicolaou. Les cellules infectées ne sont pas toujours typiques et l'immunomarquage est plus sensible.

Le cytomégalovirus a été en outre incriminé dans les rejets aigus et chroniques des transplants ainsi que dans la réaction du greffon contre l'hôte (GVH).



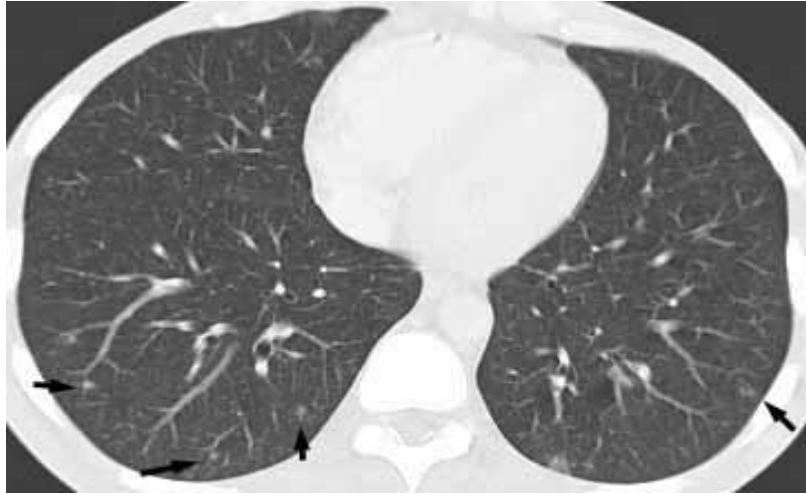
**cytomégalovirus**



## 8) l'histoplasmose :

En France, l'histoplasmose est une mycose d'importation. L'agent responsable, *Histoplasma capsulatum* (Hc) est très répandu aux USA (présence également de quelques foyers endémiques en Amérique du sud, aux Antilles, en Guyane, en Afrique, en Inde). Son incidence est très rare en France.

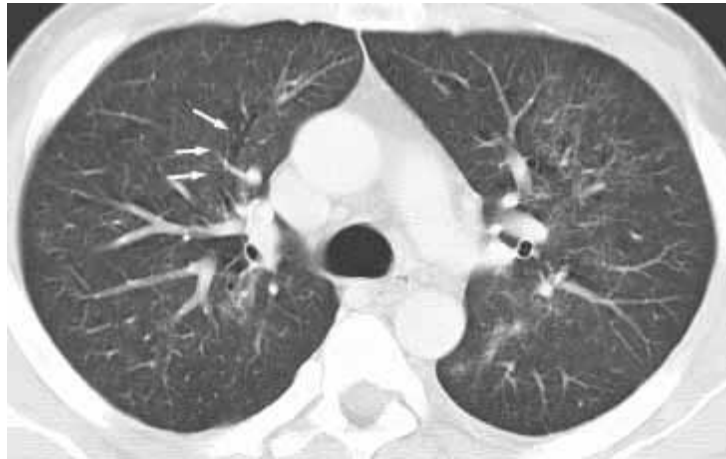
- La contamination est pulmonaire par inhalation de spores présents dans les sols riches en fientes d'oiseaux, se déposant dans les alvéoles et disséminant par voie hématogène aux ganglions régionaux et aux viscères (7).
- Chez l'immuno-déprimé, la primo-infection se manifeste par un syndrome grippal et radiologiquement, par une condensation alvéolaire parfois migratoire avec adénopathies médiastinales ; chez le sujet sain, elle peut passer inaperçue.
- La dissémination hématogène intéresse le foie, la rate et le tube digestif, mais peut également intéresser le poumon sous forme de miliaire. Chez le patient atteint du sida, le tableau clinique peut être très sévère avec septicémie, et au scanner thoracique une miliaire très fine, pouvant se compliquer d'un syndrome alvéolaire diffus
- La phase de résolution voit apparaître des granulomes (« histoplasmomes ») de 5mm à 3 cm calcifiés dans 25% des cas, à la place des foyers alvéolaires. Tous les organes touchés par la dissémination hématogène voient également apparaître des petits granulomes pouvant se calcifier .
- La médiastinite chronique fibreuse, les granulomes et les lésions apicales calcifiées (proches de celles données par la tuberculose) sont les séquelles les plus classiques.



Scanner thoracique chez un patient de 45 ans au stade sida, sévèrement immunodéprimé ( $15 \text{ CD4}/\text{mm}^3$ ), porteur d'une histoplasmosse disséminée : multiples micronodules de distribution ubiquitaire, traduisant la dissémination hématogène.

### 9) Cryptococcose :

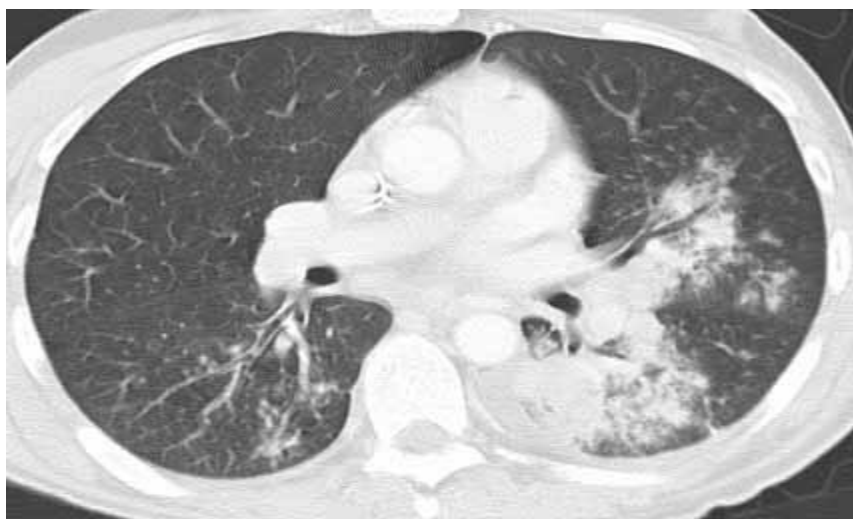
- La cryptococcose est la plus fréquente des mycoses opportunistes en France : elle touche 6 à 13% des patients dont le taux de CD4 est inférieur à  $100/\text{mm}^3$  (4). Sa fréquence a diminué depuis la généralisation des traitements antirétroviraux.
- L'atteinte est le plus souvent disséminée, et l'atteinte pulmonaire est la plus fréquente des localisations viscérales après l'atteinte méningée.
- Les images tomodensitométriques sont variables mais elles intéressent généralement les 2 poumons. On peut retrouver des nodules multiples, des plages d'infiltrats réticulaires, ou une miliaire. Il peut exister une atteinte pulmonaire infraclinique, découverte systématiquement dans le bilan d'une cryptococcose disséminée.



Patient de 48 ans au stade sida ( 56 CD4/mm<sup>3</sup>), sous traitement antirétroviral, porteur d'une cryptococcose disséminée, et présentant une toux sèche, persistante. Le scanner met en évidence des plages d'infiltrats réticulaires (épaississements septaux) bilatérales, mal limitées. Il existe également un fin verre dépoli diffus, comme en témoigne le « dark sign » : hyperclarté des grosses bronches par rapport au reste du parenchyme (flèches blanches montrant la bronche du segment ventral du LSD).

### 10)Aspergillose pulmonaire invasive :

- L'aspergillose invasive est rare chez le patient VIH+ ; elle est essentiellement observée chez les patients présentant d'autres facteurs de risque (corticothérapie, neutropénie...) ou très immunodéprimés (< 50 CD4/mm<sup>3</sup> ).
- L'apparition des traitements antirétroviraux a encore vu son incidence diminuer depuis 1996.
- En cas d'aspergillose invasive chez un patient non encore traité par antirétroviral, la mise en route d'un traitement ARV permet de faire remonter le taux de CD4, et de potentialiser le traitement antifongique.
- Radiologiquement, les images les plus fréquentes sont des opacités excavées. Mais on peut aussi retrouver des plages de condensations plus ou moins nodulaires. Le signe du halo est inconstant.



Scanner thoracique montrant une aspergillose invasive chez un patient de 37 ans au stade sida (115 CD4/mm<sup>3</sup>), en rupture thérapeutique, neutropénique, porteur par ailleurs d'un lymphome cérébral traité par corticothérapie et Methotrexate®. L'antigénémie aspergillaire est fortement positive.

On visualise des plages de condensation extensives sans véritable halo de verre dépoli.

### **11)Autres complications infectieuses :**

- De multiples autres agents pathogènes peuvent être responsables de pneumopathie opportuniste chez le patient atteint du sida mais elles sont extrêmement rares en France, surtout depuis la généralisation des thérapeutiques antirétrovirales. Il s'agit souvent de co-infections, avec plusieurs germes retrouvés dans le LBA.

### **12)MYCOSES :**

- La coccidioïdomycose est rare mais classique. Elle touche des sujets ayant séjourné en zone d'endémie (Amérique du nord), et se manifeste le plus souvent par des condensations alvéolaires.
- Les candidoses pulmonaires symptomatiques restent exceptionnelles, la présence de Candida dans le LBA relevant le plus souvent d'une contamination digestive (4).

### **13) PARASITOSSES :**

- La plus fréquemment décrite est la toxoplasmose pulmonaire, survenant chez le patient très fortement immunodéprimé ( $< 100 \text{ CD4/mm}^3$ ) présentant une toxoplasmose disséminée. Elle s'accompagne le plus souvent d'une fièvre importante et d'une élévation des LDH sanguines, et le pronostic est épouvantable en l'absence de traitement spécifique précoce (4). Le diagnostic repose sur la mise en évidence de *Toxoplasma gondii* dans le LBA. Radiologiquement, on observe des plages de condensation alvéolaire bilatérales, aspécifiques.
- Des cas de cryptosporidioses pulmonaires ont été décrits au stade terminal du sida, souvent associés à d'autres infections opportunistes.

### **14) VIROSES :**

- Le cytomégalo virus (CMV) est très fréquemment retrouvé dans le LBA de patients atteints du sida, mais dans la grande majorité des cas, il est associé à d'autres pathogènes et n'a aucune incidence clinique, que le patient reçoive ou non un traitement spécifique anti-CMV. Les rares cas de pneumopathies à CMV

documentées datent d'avant l'apparition des traitements antirétroviraux et se traduisent au scanner par des plages de verre dépoli (14).

- Quelques autres cas de viroses ont été rapportés chez des patients atteints du sida (Adenovirus, Herpes simplex virus, virus d'Epstein-Barr...) mais leur responsabilité dans les manifestations pulmonaires n'a que rarement été prouvée. Ainsi, les viroses sont exceptionnellement incriminées dans les manifestations pulmonaires survenant au cours du sida.

### **15) Proliférations lymphoïdes agressives :**

- Elles sont à différencier du syndrome de polyadénopathie chronique qui ne présente aucun caractère péjoratif (adénopathies superficielles cervicales et surtout axillaires).

### **15.1) Lymphomes non hodgkiniens :**

- Comme dans les autres déficits immunitaires congénitaux ou acquis, les lymphomes sont fréquents au cours du sida. Néanmoins, depuis l'introduction des traitements antirétroviraux, leur incidence est passée de 93 à 38/10000 patients-année. Mais compte tenu de la diminution considérable des infections opportunistes, les lymphomes restent une des complications majeures du sida, et peuvent survenir alors que la réplication virale est contrôlée (4).
- Les atteintes viscérales localisées sont fréquentes et peuvent toucher tous les organes, les plus fréquentes étant l'appareil digestif (25%) et le cerveau (20%) (4).
- Leur pronostic est variable, dépendant du type histologique, de la réponse à la chimiothérapie et de sa tolérance (variable selon le taux d'immuno-suppression)

### **15.2) Maladie de Hodgkin (MdH) :**

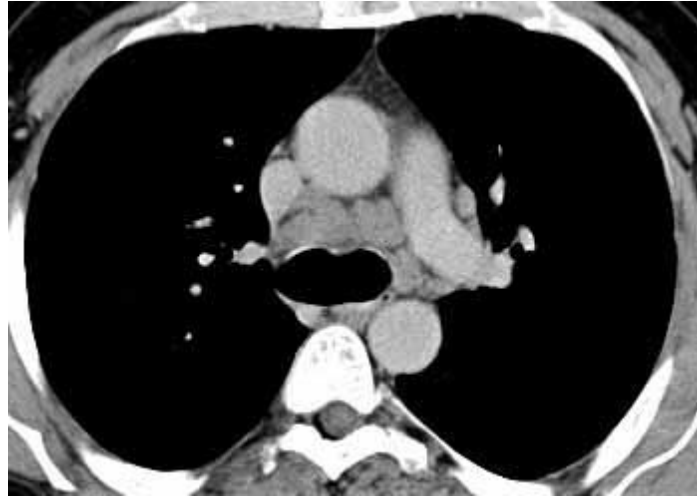
- Si la MdH n'est pas reconnue comme une des manifestations du sida, son incidence apparaît 5 à 10 fois supérieure chez le sujet infecté par le VIH que chez le sujet sain.

Elle est alors le plus souvent disséminée et de mauvais pronostic.

### **15.3) Maladie de Castelman multicentrique:**

- Considérée comme bénigne dans sa forme localisée, la maladie de Castelman multicentrique, classique dans le sida se rapproche du lymphome dans sa présentation clinique (hépatosplénomégalie et polyadénopathie) et son mauvais pronostic. Son traitement relève d'une chimiothérapie.

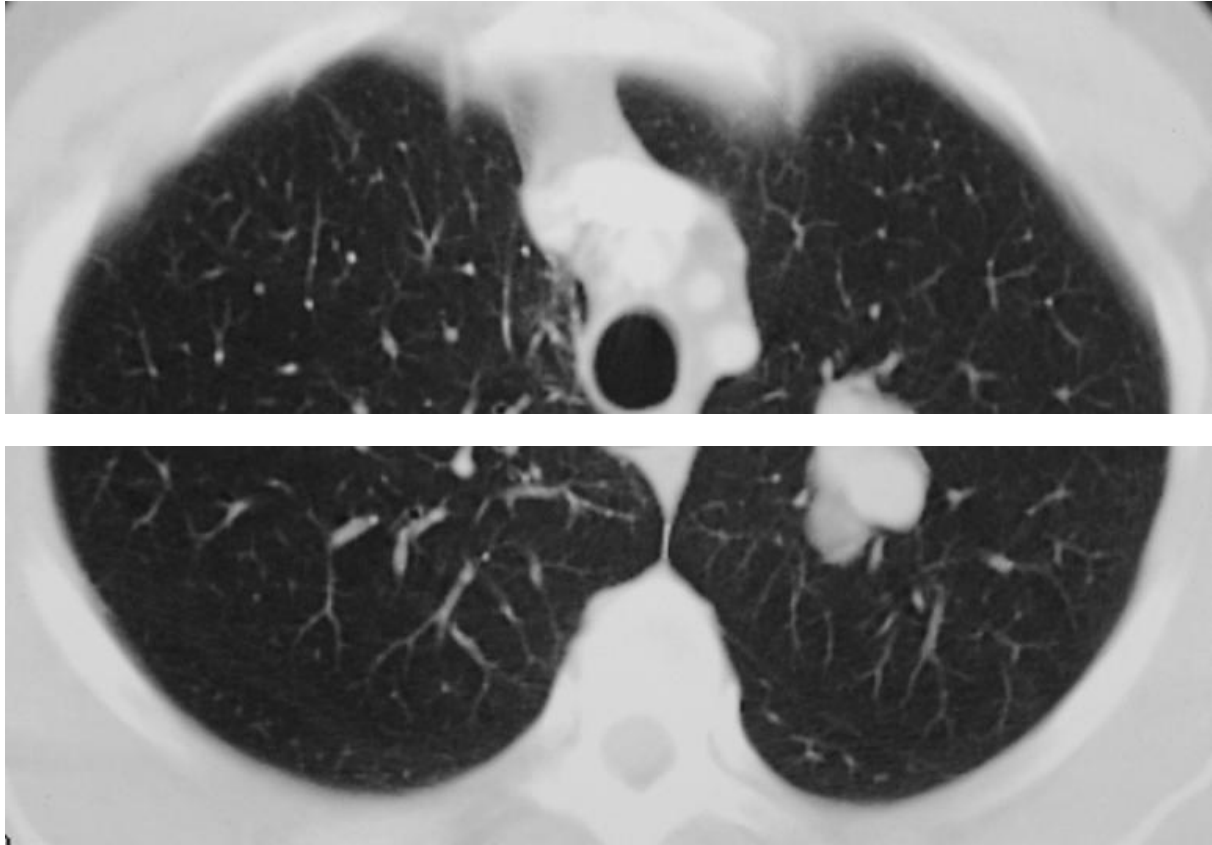




multiples adénopathies médiastinales chez un patient de 46 ans, VIH+ au stade sida porteur d'un lymphome non hodgkinien cervicomédiastinal en cours de traitement. Les fenêtres parenchymateuses ne montrent pas d'anomalie

#### 15.4)Autres néoplasies pulmonaires

- Depuis l'instauration des traitements antirétroviraux et la diminution des infections opportunistes, on note une augmentation significative de l'incidence des cancers non liés au VIH chez le patient atteint du sida traité par antirétroviral, et notamment du cancer bronchopulmonaire, supérieure à celle du reste de la population française : dans une étude de l'année 2000 portant sur 964 décès de patients sida, 12% étaient liés à des cancers non liés au VIH, parmi lesquels 39,8% étaient des cancers bronchopulmonaires.
- Les types histologiques rencontrés (adénocarcinome suivi de carcinome épidermoïde et de carcinome à petites cellules) et la présentation radiologique sont les mêmes que dans le reste de la population générale, mais on peut également trouver des lésions plus rares, bénignes ou malignes.



Patient de 44 ans au stade sida, sous traitement antirétroviral depuis 8 ans, et porteur de  $64 \text{ CD4/mm}^3$ , présentant un nodule polylobé du culmen d'apparition récente. On note dans ses antécédents des tumeurs bénignes des tissus conjonctifs. Ce patient par ailleurs en excellent état général a bénéficié d'une lobectomie supérieure gauche retrouvant un léiomyome positif pour l'Epstein-Barr virus. Cette tumeur pouvant intéresser tous les muscles lisses est rare dans la population générale mais classique en pédiatrie chez les enfants au stade sida .

### **16) Pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP)**

- La définition de la LIP est histologique : il s'agit d'une infiltration lymphocytaire du parenchyme pulmonaire avec agrégats lymphocytaires périfonchovasculaires.
- Cliniquement, il s'agit d'une pneumopathie peu fébrile intéressant préférentiellement, parmi les patients VIH+, les enfants et les Africains. Elle ne rentre pas dans la classification des stades cliniques de l'infection par le VIH de l'OMS. On la retrouve également chez des patients

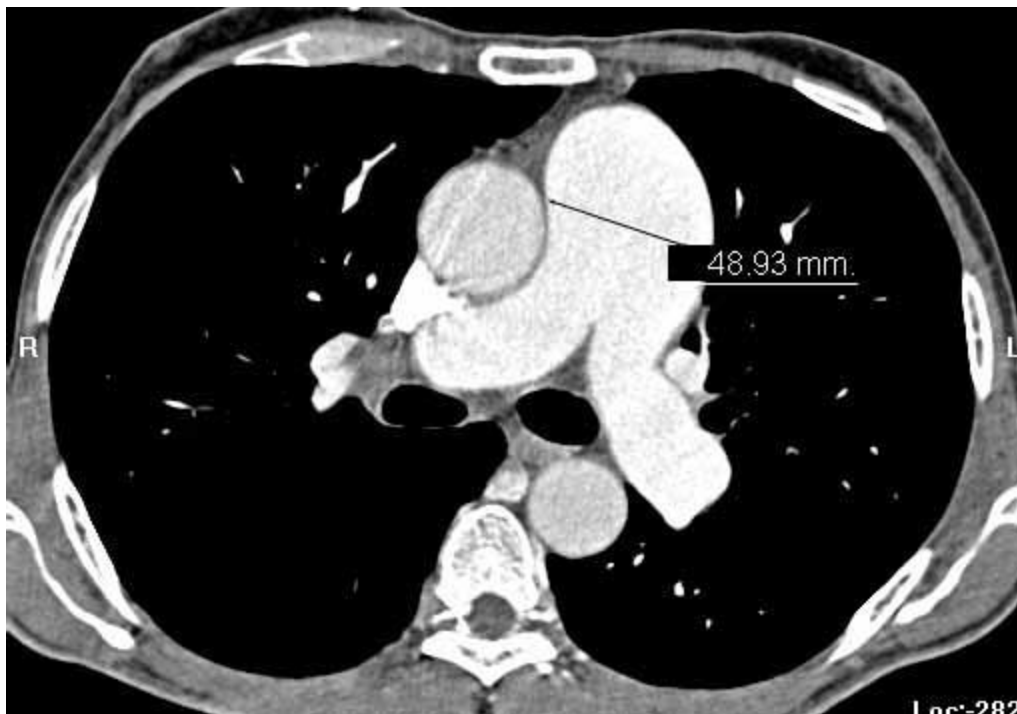
porteurs de maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus, etc....)

- L'évolution est variable : rémission spontanée ou stabilité, surtout chez les enfants, évolution vers des pneumopathies bactériennes à répétition chez l'enfant et l'adulte, ou passage au stade sida chez l'adulte. Dans les formes symptomatiques, le traitement associe une corticothérapie et un traitement antirétroviral car le virus VIH est incriminé dans la physiopathologie de la maladie (réaction lymphocytaire à l'infection des cellules pulmonaires par le VIH) .
- Radiologiquement, il s'agit d'une pneumopathie interstitielle, avec au scanner des plages de verre dépoli, pouvant être associées à des formations kystiques ; dans 50% des cas, il existe également des épaissements septaux et occasionnellement, on peut retrouver des nodules et/ou des plages de condensation alvéolaires (15).
- Le diagnostic est théoriquement affirmé par une biopsie pulmonaire mais en cas de symptomatologie clinique et radiologique évocatrice, un LBA très riche en lymphocyte CD8+ sans infection associée peut suffire au diagnostic.

### **17)Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :**

- L'incidence de l'HTAP primitive étant plus élevée chez le patient VIH +, on décrit une HTAP liée au VIH, bien qu'on ne retrouve ni le VIH, ni l'ADN ou l'ARN viral, ni l'Ag P24 dans les vaisseaux pulmonaires des patients VIH présentant une HTAP.
- En décembre 2004, 279 cas avaient été rapportés dans la littérature (2)
- Les manifestations habituelles sont celles d'une dyspnée.
- Les mécanismes d'action sont mal connus mais on évoque un effet indirect des cytokines et chémokines produites par les lymphocytes infectés et les macrophages alvéolaires, sur les cellules endothéliales (2).
- Les images en radiographie standard ou en scanner sont les mêmes que celles retrouvées dans l'HTAP primitive, à savoir une dilatation du tronc de l'artère pulmonaire supérieure à 29 mm, plus ou moins associée à une dilatation des branches droites et gauches et à une cardiomégalie droite selon la gravité de l'atteinte (13). Le parenchyme est le plus souvent normal au moment du diagnostic.

- Le traitement par vasodilatateurs artériels pulmonaires est en général efficace.
- L'apparition des traitements antirétroviraux a permis de démasquer cette pathologie, par le biais de la diminution de la mortalité et de l'incidence des infections opportunistes, mais on n'a pas mis en évidence à ce jour de relation entre la prise ou non d'un traitement antirétroviral et l'apparition de l'HTAP. Néanmoins, une étude portant sur une série de 82 HTAP liées au VIH a montré un meilleur pronostic chez les patients sous antirétroviral (2).



Patient de 43 ans HIV+ depuis 10 ans, au stade sida ( $166 \text{ CD4}/\text{mm}^3$ ), sous traitement antirétroviral depuis 7 ans, se présentant à sa consultation pour dyspnée d'effort. Le scanner montre une importante hypertrophie du tronc de l'artère pulmonaire (49 mm) et des AP droite et gauche, ainsi qu'une dilatation du ventricule droit avec septum paradoxal : déviation du septum interventriculaire à gauche (flèches). Les fenêtres parenchymateuses sont normales.

## ❖ TRATEMENT :

### 1.) Traitement antirétroviral :

1.a) **Nucléosides** : Agissent en bloquant la TI (DDI, DDC, zidovudine) ;

1.b) **Inhibiteurs non nucléosidiques** :

- Efavirenz (inducteur des cytochromes hépatiques).
- névirapine (même effet).

1.C) **Inhibiteurs de protéases** :

- Métabolisme hépatique.
- Ritonavir associé aux autres IP, saquinavir, indinavir.

### 2) Les indications :

- Patients symptomatiques.
- Patients asymptomatiques avec un taux de CD4<200 ou CD4 entre 200 -350 traitement discuté cas par cas.
- CD4<350 pas de traitement en dehors des manifestations cliniques.
- Le traitement de 1ère intention=> trithérapie :
- 2 nucléosides+ 1inhibiteur de protéase.
- 2 INTI + 1 INTI.
- 3 INTI si la charge virale est < à 100 000copies/ml.
- Le traitement est modifié : toxicité ou d'intolérance, d'échec virologique initial ( d'au moins d'1 log au delà du 1er mois de traitement, remontée de la charge virale sue 2 prélèvement successives.
- En cas d'échec virologique : test génotypique de résistance.

### 3) Traitement des infections opportunistes :

3.1) Pneumocystose :

- Bactrim per os ou IV, alternative pentamidine IV ou en aérosol, atovaquone + acide folique.

- TRT d'entretien : bactrim per os ou pentamidine en aérosol ou dapsons.

### 3.2) Toxoplasmose :

- bactrim, alternative pirymétamine + clindamycine +acide folique +atovaquone.
- TRT d'entretien : bactrim, clindamycine +acide folique.

### 3.3) Tuberculose :

- Rifampicine + isoniazide + pyrazinamide ± éthambutol,
- alternative streptomycine, fluoroquinolones.

### 3.4) CMV : ganciclovir ou foscarnet.

### 3.5) Herpes virus : aciclovir.

### 3.6) Suivi du patient :

- Tous les 3 à 6 mois en l'absence de traitement, NFS, typage lymphocytaire, charge viral.
- Si TRT : suivi biologique à j 15et j 30, transaminases, créatinine, lipase, glycémie, cholestérol, triglycérides. Une Fois / an, examen gynécologique chez la femme, sérologies répétées si négatives (CMV, B, C, toxo, S).
- L'évaluation et l'efficacité du TRT repose sur la mesure de la charge virale après 6 semaines, si efficace ☑ 3 à 6mois après.

## 4.) Vaccinations :

BCG contre indiqué, A et B recommandés, antitétanique, polio, dipht peuvent être pratiqués.

Si charge viral indétectable : antigrippal.



## 5.) Prévention

### 5.1) Prévention dans la population générale

- Elle est fondée sur l'information et s'inscrit dans le cadre de campagnes de masse variant en fonction du lieu et de la population à atteindre.
- Des programmes complets de prévention permettraient d'éviter 29 des 45 millions de nouvelles infections qui se produiront au cours de la prochaine décennie.
- La connaissance et l'information constituent la première ligne de défense des jeunes : 8 % seulement des jeunes africains ont accès à l'éducation préventive
- Des programmes adaptés ont prouvé leur efficacité (Brésil, République dominicaine, Ouganda, Thaïlande).

La prévention doit évoluer et innover pour faire face à l'évolution de l'épidémie et des comportements (lassitude qui entoure la prévention dans les pays occidentaux et laisser aller dû à l'accessibilité et aux promesses des traitements antirétroviraux).

- L'accès au test de dépistage doit être étendu (< 20 % de la population y a accès).
  - La prévention de la transmission sexuelle :
    - Le préservatif est le seul mode de protection contre le VIH.
    - Utilisation du préservatif pour tout rapport (même orogénital) à risque.
    - Utilisation correcte :
      - Ouvrir prudemment l'étui sans déchirer.
      - Vérifier l'état du latex (blanc et non marron = devenu poreux).
      - Vérifier la date de péremption et la norme européenne (CE-EN 600).
      - Pincer le réservoir.
      - Vérifier le sens de déroulement avant contact avec les muqueuses.
      - Ne le dérouler et le poser qu'au moment de l'érection.
      - Utiliser des gels à base d'eau (non microbicides), aucun corps gras
- !

- Les microbicides actuels (nooxynol 9 et chlorure de benzalkonium) ont une fonction spermicide et contraceptive. Ils ne peuvent être utilisés seuls pour la prévention de la transmission du VIH.
- Retrait immédiat après éjaculation.
- Jeter noué dans une poubelle.
- Promotion du préservatif féminin (fémidom°) dont la diffusion est plus restreinte, alternative possible au préservatif masculin.
- En France, un traitement prophylactique peut être proposé en cas de rupture ou de glissement du préservatif dans les 48 heures qui suivent l'exposition pour limiter une éventuelle transmission. Les indications de ce traitement reposent sur l'évaluation du risque par un médecin spécialisé.
- Si le partenaire est régulier, avant l'arrêt de la prévention par préservatif, un test de dépistage doit être réalisé conjointement plus de 3 mois après le dernier rapport sexuel non protégé avec un autre partenaire.

## **5.2)Prévention de la transmission sanguine :**

- Lutte contre la toxicomanie : politique de réduction des risques, mise en place de programmes de substitution des opiacés par la méthadone“ ou le subutex“.
- Pas de partage des seringues.
- Usage unique de la seringue.
- Vente libre et distribution de seringues aux toxicomanes dans un kit contenant le matériel d'injection, un préservatif, des informations.
- Mise en place de récupérateurs de seringues.
- Dépistage systématique des dons de sang et d'organes et inactivation des dérivés sanguins.
- Promotion de l'autotransfusion en chirurgie programmée.
- Promotion du matériel à usage unique ou d'une stérilisation adaptée.

### **5.3) Prévention pour le personnel de santé :**

#### **5.3.1) Mesures générales :**

- Information des soignants.
- Recherche et mise à disposition de nouveaux matériels de sécurité.
- Surveillance des accidents d'exposition au sang par la médecine du travail : information et formation.
- Education de tous les personnels.
- Les "précautions universelles" : mesures de base à prendre pour tous les patients, dans tous les services, y compris dans les laboratoires :
- Porter des gants pour tout contact avec un liquide biologique contaminant, une lésion cutanée, des muqueuses, du matériel souillé.
- Protéger toute plaie.
- Se laver les mains immédiatement en cas de contact avec un liquide potentiellement contaminant et systématiquement après tout soin, solutions hydro alcooliques.
- Porter un masque, des lunettes, une sur blouse lorsqu'il y a un risque de projection.
- Faire attention lors de toute manipulation d'instruments pointus ou tranchants potentiellement contaminés.
- Ne jamais plier ou recapuchonner les aiguilles.
- Jeter immédiatement les aiguilles et autres instruments piquants ou coupants dans un conteneur spécial imperforable.
- Décontaminer immédiatement et désinfecter les instruments utilisés et les surfaces souillées par du sang ou un autre liquide biologique avec de l'eau de Javel fraîchement diluée à 10 %, ou un autre désinfectant efficace.

### **5.4) Conduite à tenir en cas d'accident avec exposition au sang**

#### **5.4.1) Premiers soins :**

- Nettoyage immédiat de la plaie à l'eau et au savon ; rinçage ; séchage ; antiseptie : dérivés chlorés (Dakin ou eau de Javel à 12° diluée à 1/10e) ou alcool à 70° ou polyvidone iodée en solution dermique (contact d'au moins 5 minutes).

- Déclaration d'accident de travail (dans les 24 heures et en respectant l'anonymat du malade source).
- Evaluation des risques infectieux :
- Par un médecin : soit un conseiller médical, médecin volontaire formé servant de référent dans l'établissement, soit le médecin du travail ou en leur absence le médecin responsable des urgences.
- En liaison avec le médecin responsable du malade source.
- En prenant en compte :

■ La sévérité de l'exposition : profondeur de la blessure, type d'aiguille et le geste en cause.

■ Le statut sérologique et clinique du malade source : la primo-infection, un stade avancé augmentent le risque de transmission. Il est indispensable de connaître ces paramètres.

S'ils ne sont pas connus, avec l'accord du patient, une sérologie VIH, (VHB, VHC) sera prescrite. Il existe des tests rapides pour le VIH avec un résultat dans l'heure.

S'il s'agit d'une personne infectée par le VIH et suivie, le traitement, le taux de CD4, la charge virale et les génotypes éventuels doivent être connus.

Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

■ La nature du liquide biologique responsable : seul le sang ou des liquides biologiques contenant du sang ont été à l'origine de cas de transmission professionnelle par le VIH.

\* Selon le risque infectieux et après accord de l'intéressé, proposition d'une prophylaxie anti rétrovirale à démarrer au mieux dans les 4 premières heures et avant 48 heures.

5.4.2) Protocole de traitement et de suivi :

- Un bilan initial sera réalisé avec sérologies VIH, VHB et VHC.
- La durée du traitement est de 1 mois.
- Le choix du traitement sera fait au cas par cas.

- Les recommandations actuelles (DGS/DHOS/DRT/DSS n° 2003/165 du 2 Avril 2003) sont d'utiliser le plus souvent une association de 2 analogues nucléosidiques et d'un inhibiteur de protéase en évitant pour des raisons de tolérance l'abacavir (Ziagen°), la névirapine (viramune°), l'efavirenz (sustiva°), l'indinavir, (crixivan°) et l'association stavudine (d4T, Zerit°) et didanosine (ddl,videx°).
- Surveillance des patients exposés traités :
- Clinique J0, J15, M1, M3, M6.
- NFS, bilan hépatique à J0, J15, M1.
- Sérologie VIH à J0, M1, M3 et M6. La confirmation définitive de non-infection repose sur le test à 6 mois après l'exposition.
- Sérologie VHC à J0, M1, M3, M6 si patient source VHC + ou de statut inconnu. La surveillance peut être diminuée à J0 et M6, si le patient source a une sérologie VHC négative.

Si la sérologie se positive ou si les ALAT augmentent une PCR VHC qualitative doit être demandée.

- Sérologie VHB à J0.
- Si le patient exposé est vacciné, pas de surveillance.
- Si le patient exposé est non vacciné = vaccination.
- Si le patient source est Ag HBs+, une sérovaccination dans les 48 heures est préconisée (1 dose de vaccin et 500 UI d'IgG anti HBs le même jour en deux sites différents).

Une sérologie VHB doit alors être réalisé à M1, M3, M6.

– Surveillance des patients exposés non traités :

- Clinique J0, J15, M1, M3, M6.
- Sérologie VIH à J0, M1, M3, M6.
- La confirmation définitive de non-infection repose sur le test à 3 mois après l'exposition.
- Même surveillance pour le VHC et le VHB.

## 5 .4.2) Prévention de la transmission materno foetale (TME) :

- Actuellement, les cas de transmission en France sont surtout liés à l'absence de dépistage chez la mère, et/ou un défaut de prise en charge. (la TME en l'absence de prévention est de 20 à 25% surtout à l'accouchement).
- Le principal facteur pronostique est l'état immuno virologique de la mère (importance de la charge virale).

### a) Premier bilan

- VIH : CD4, Charge virale.
- Co infections : VHC, VHB, CMV, TPHA-VDRL et autres MST, Toxoplasmose, IDR.
- Frottis cervical de dépistage.
- Si la femme est déjà suivie : récapitulatif de l'histoire clinique, biologique et thérapeutique de l'infection à VIH.

### b) Moyens de prévention de la transmission mère-enfant :

- Réduction de la charge virale par traitement anti rétroviral adapté. L'association AZT + 3TC a été la plus étudiée en terme d'efficacité et de tolérance. Les tri thérapies sont en cours d'évaluation.
- Analogues nucléosidiques : association non recommandées = d4T (Zerit°) + ddl (Videx°), association de 3 nucléosidiques en raison de la toxicité mitochondriale, ddC (Hivid°) non recommandé (téatogénicité chez l'animal).
- Analogues non nucléosidiques : contre-indication de l'efavirenz (sustiva°), (téatogénicité chez l'animal).
- Inhibiteurs de protéase (IP) : pas de contre-indication, surveillance particulière pour la glycémie (IP incriminés dans la résistance à l'insuline, majorée pendant la grossesse).
- Femme déjà traitée :

Le traitement s'il est efficace et bien toléré avant la grossesse = poursuite du même traitement, sauf s'il comporte des molécules contre-indiquées (ddC/efavirenz) et si possible éviter l'association ddl+d4T ou de 3 nucléosidiques. Un arrêt thérapeutique jusqu'au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse



peut également être discuté au cas par cas. Quel que soit le traitement anti-rétroviral avant l'accouchement, une perfusion d'AZT pendant le travail reste indiquée.

➤ Femme non traitée :

Indication de traitement pour la femme (CD4<350/mm<sup>3</sup>) : 2 inhibiteurs non nucléosidiques + IP (tri thérapie).

Pas indication de traitement pour la femme : le but est d'éviter la transmission à l'enfant.

Le choix du traitement repose sur la charge virale.

- CV < 1000 copies/mL : AZT + césarienne programmée (l'AZT reste le traitement préventif de référence de la TME. Il est administré à partir du début du 3e trimestre, en perfusion pendant le travail et pendant 6 semaines chez le nouveau-né, associé à une césarienne programmée à 38 semaines d'aménorrhée).
- CV > 10 000 copies/mL : tri thérapie.
- CV intermédiaire : traitement à discuter.
- Diminuer l'exposition en fin de grossesse et pendant le travail par césarienne programmée à évaluer selon la charge virale de la patiente ; si celle-ci est indétectable, la voie basse est envisageable.
- Réalisation d'une prophylaxie post exposition chez l'enfant par AZT.
- Supprimer l'allaitement maternel.

#### **5 .4.3) Suivi pendant la grossesse :**

- CD4 et charge virale = 1 fois par trimestre (la fréquence peut être augmentée à 1 / mois).
- Surveillance clinique et biologique sous traitement = à J15 si début puis tous les mois.
- Prise en charge obstétricale = prévention de l'accouchement prématuré et de la rupture prématurée des membranes.
- Eviction des gestes d'amnioscopie et de version par manoeuvre externe.

#### 5.4.4) Suivi de l'enfant :

- La sérologie est ininterprétable jusqu'à l'âge de 18 mois.
- Le diagnostic précoce de l'infection repose sur la recherche du virus directement par PCR réalisée = naissance, M1, M3, M6.
- Un résultat positif nécessite un 2ème prélèvement.

## Chapitre 3 **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 VII-I/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 VIII (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 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. Ac anti-VIII ARN-VIH- IAg p24

#### **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-VIH1 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-VII-I-li-2 et l'Ag p24.

Analyse de confirmation : analyse permettant de préciser la spécificité des Ac anti- VII-I-1 ou des anti-VII-I-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 EIISA.

#### **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'examens spécifiques qui ne sont réalisés que dans les laboratoires équipés pour de telles analyses.

### 2) Etude statistiques:

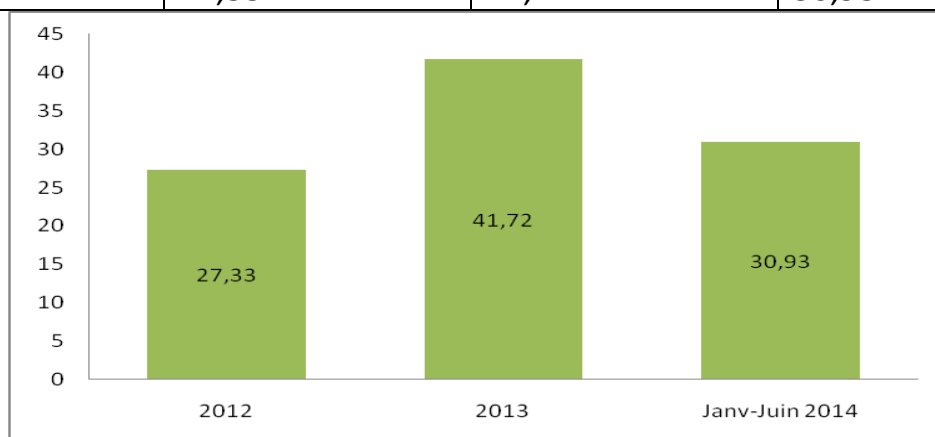
C'est une étude épidémiologique 139 cas qui s'étend sur 03ans:

- 2012
- 2013
- juin 20 14

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

#### Repartition selon l'année

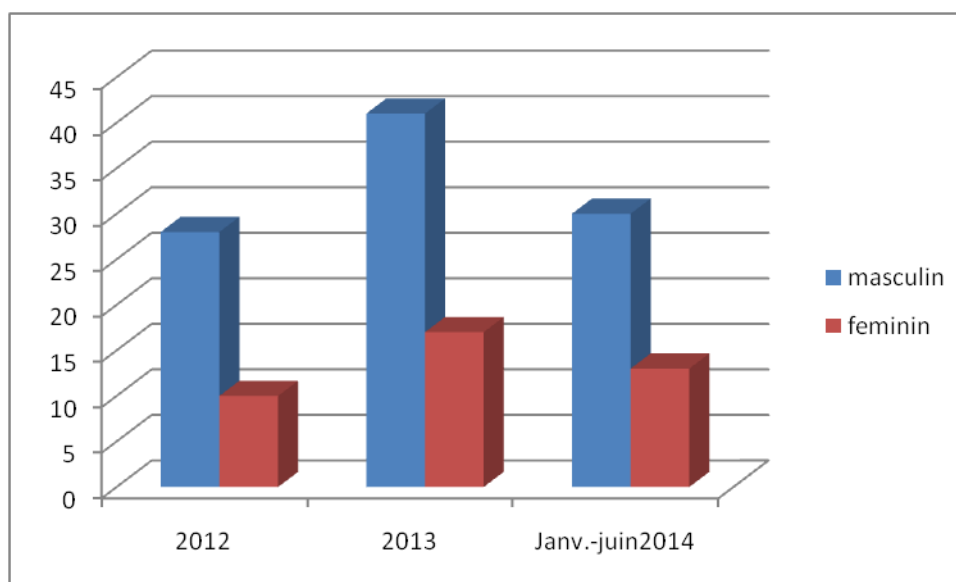
	2012	2013	Janv-Juin 2014
Cas	38	58	43
%	27,33	41,72	30,93



#### Repartition selon l'année

## REPARTITIN SELON SEXE

	masculin	feminin
2012	28	10
2013	41	17
Janv.-juin2014	30	13

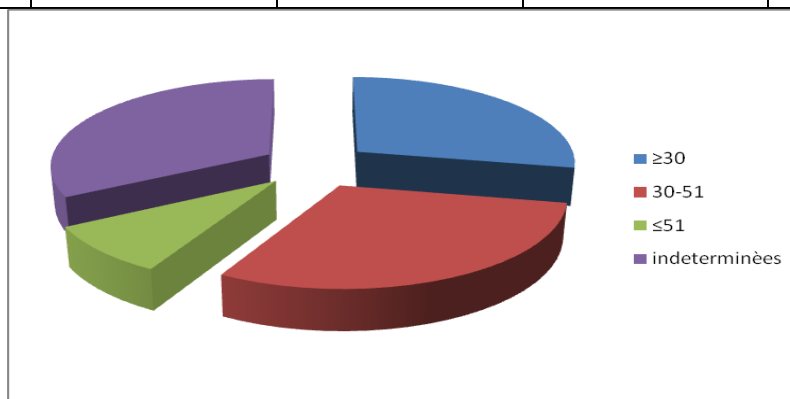


## REPARTITIN SELON SEXE

SEXE RATION=1 /3

REPARTITION SELON L'AGE :

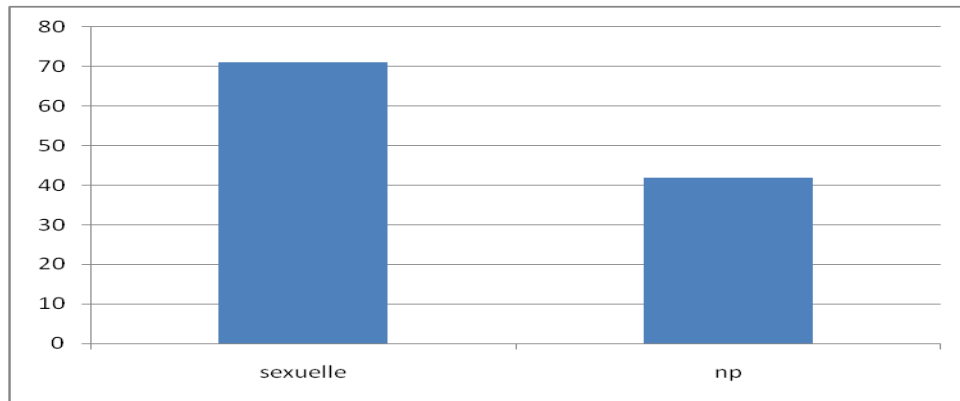
	≥30	30-51	≤51	indeterminées
Cas	39	41	13	46
%	28	30	9	33



## REPARTITION SELON L'AGE

## REARTITION SELON MODE DE TRANSMISSION :

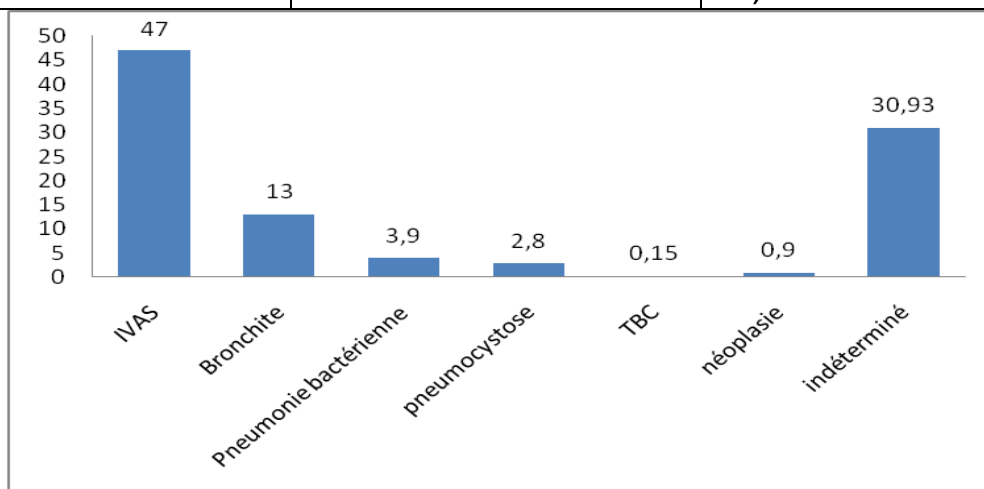
	sexuelle	np
Cas	71	42
%	51,16	29,99



## REARTITION SELON MODE DE TRANSMISSION

### REPARTITION SELON MANIFESTATION RESPERATOIRE

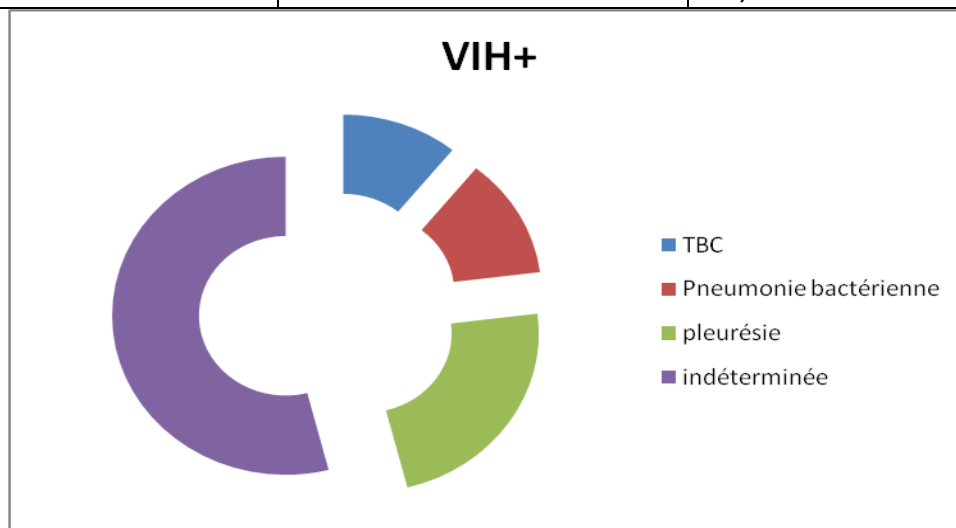
	nombre	%
IVAS	65	47
Bronchite	18	13
Pneumonie bactérienne	5	3,9
pneumocystose	4	2,8
TBC	2	0,15
néoplasie	2	0,9
indéterminé	43	30,93



## REPARTITION SELON MANIFESTATION RESPERATOIRE

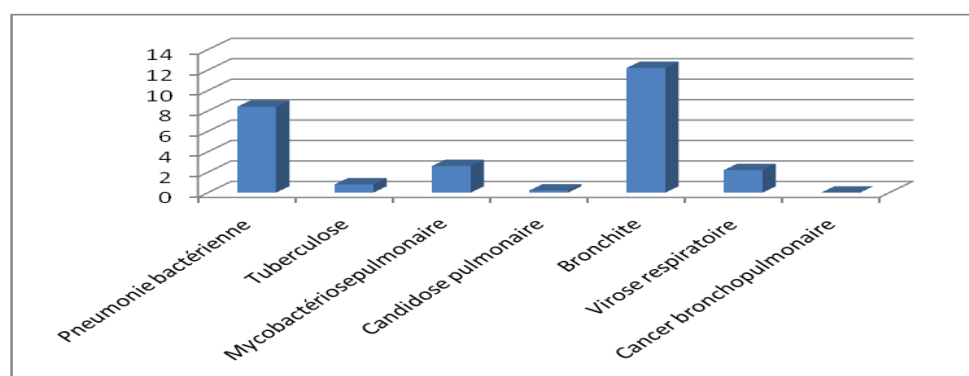
## REPARTITION SELON MORTALITE ET COMPLICATION

	VIH+	%
TBC	15	10,79
Pneumonie bactérienne	17	12,23
pleurésie	32	23,02
indéterminée	75	53,95



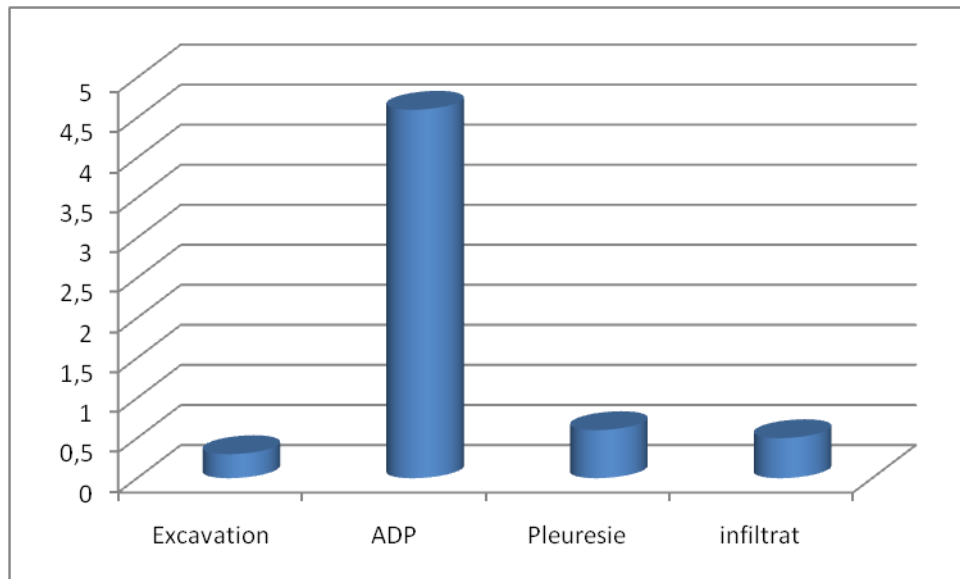
## REPARTITION SELON TAUX DE CD4+

	Nombre CD4+	%
Pneumonie bactérienne	399-300	8,4
Tuberculose	299-200	0,8
Mycobactériosepulmonaire	199-100	2,6
Candidose pulmonaire	≤100	0,2
Bronchite	≤500	12,2
Virose respiratoire	≤500	2,2
Cancer bronchopulmonaire	≤500	0,1



## REARTITION SELON IMAGE RADIOLOGIQUE DE TBC

Image radiologique tbc	%
Excavation	0,3
ADP	4,6
Pleuresie	0,6
infiltrat	0,5



## REARTITION SELON IMAGE RADIOLOGIQUE DE TBC

### Discussion:

Le recueil des données de cette étude a été effectué à partir plusieurs services de l'hôpital CHU Tlemcen (gastrologie; médecine interne; néphrologie; hémobiochimie; 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.

Les IST représentent un problème de santé publique en Algérie, notamment dans le sud, comme l'ont montré les statistiques des maladies à déclaration obligatoire. Elles constituent un indicateur de l'évolution de la situation épidémiologique compte tenu de leur rôle de co-facteur de l'infection à VIH. Les patients consultant pour une IST constituent une population sentinelle qui permet d'évaluer le taux d'infection chez les personnes ayant des comportements sexuels à risque.

Le dépistage du VIH est obligatoire sur tous les dons de sang depuis 1991. La sécurité et la qualité des produits sanguins a bénéficié d'un grand intérêt en particulier depuis l'adoption d'une politique nationale du sang. La sécurité transfusionnelle a alors constitué une priorité dès la mise en place du premier programme de lutte contre les IST/VIH/sida.

Si au début de l'épidémie le sexe féminin représente le tiers des cas, ces dernières années il représente près de 50% des cas.

L'analyse des cas de sida selon le mode de contamination montre que les cas sont essentiellement à transmission sexuelle 51,16 % pour cette période sachant que le mode de transmission n'a malheureusement pas été précisé dans 29,99 % des cas durant la même période .

Bien que soumise à des biais, la situation épidémiologique basée sur la notification permet cependant d'apprécier certaines tendances.

La répartition des cas de séropositivité pour le VIH selon le sexe montre que le nombre de personnes de sexe masculin est légèrement supérieur à celui des personnes de sexe féminin.

Cela s'est traduit par une chute de la mortalité avec pour conséquence une augmentation notable de la file active . Toutefois, il y a lieu de signaler que la plupart des patients consultent tardivement si l'on juge le pourcentage élevé de patients mis sous traitement ARV et le nombre de décès, ce qui pose à l'évidence le problème du dépistage précoce de l'infection à VIH. Par ailleurs, sans remettre en cause les bénéfices des multi thérapies antirétrovirales, le soutien à l'observance est encore limité, en témoignent le pourcentage à l'échelon national des perdus de vue et le nombre d'échecs virologiques relevés.



### **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 trousse 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 .

### **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 trousseaux 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 113.

**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-VIII 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 O)

#### **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 12<sup>e</sup> et le 26<sup>e</sup> 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 oeuvre 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-I 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 trousseuses 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 luminomètre. 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  $1 \times 10^4$ ,  $2 \times 10^5$  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 pot. 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

gènèrent, en quelques clés 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 réverse 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 réverse 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 pl. 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:**

L'absence de prise en charge du SIDA se traduit par des complications qui représentent un coût énorme pour les deniers publics en termes de santé, en termes d'économie, et en termes 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 être développés dans toutes d'Algérie.

La déclaration obligatoire du VIH à travers 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'Algérie 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 façon 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- Gentile G, Micozzi A, Girmenia C, Iori AP, Donati PP, Capria S, et al. Pneumonia in allogenic and autologous bone marrow recipients. A retrospective study. *Chest* 1993 ; 104 : 371-5.
- 2- Kolbe K, Domkin D, Derigs HG, Bhakdi S, Huber C, Aulitzky WE. Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997 ; 19 : 143-7.
- 3 -Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, et al. Bacterial and fungal infections after liver transplantation : an analysis of 284 patients. *Hepatology* 1995 ; 21 : 1328-36.
- 4- Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Brozena SC, Jarcho J, et al. Infection after heart transplantation : a multiinstitutional study. Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1994 ; 13 : 381-92.
- 5 -Maurer JR, Tullis DE, Grossman RF, Vellend H, Winton TL, Patterson GA. Infectious complications following isolated lung transplantation. *Chest* 1992 ; 101 : 1056-9.
- 6- Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Granena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996 ; 15 : 291-6.
- 7 -Conces DJ Jr. Pulmonary infections in immunocompromised patients who do not have acquired immunodeficiency syndrome : a systematic approach. *J Thorac Imaging* 1998 ; 13 : 234-46.
- 8 -Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 139-47.
- 9- Antonelli M, Conti G, Riccioni L, Meduri GU. Noninvasive positive-pressure ventilation via face mask during bronchoscopy with BAL in high-risk hypoxemic patients. *Chest* 1996 ; 110 : 724-8.

10- Gruson D, Hilbert G, Portel L, Boiron JM, Bebear CM, Vargas F, et al. Severe respiratory failure requiring ICU admission in bone marrow transplant recipients. *Eur Respir J* 1999 ; 13 : 883-7.

11- Fishman JA. Diagnostic approach to pneumonia in the immunocompromised host. *Semin Respir Infect* 1986 ; 1 : 133-44.

12- Conces DJ. Bacterial pneumonia in immunocompromised patients. *J Thorac Imaging* 1998 ; 13 : 261-70.

13- Donnelly J. Bacterial complications of transplantation : diagnosis and treatment. *J Antimicrob Chemother* 1995 ; 36 (Suppl B) : 59-72.

14- Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, Meyer P, Helmerking M, Eisenmann E, et al. Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. Risk factors and outcome under empirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter study. *Cancer* 1994 ; 73 : 2296-304.

15 -Ernst A, Gordon F, Hayek J, Silvestri R, Koziel H. Lung abscess complicating *Legionella micdadei* pneumonia in an adult liver transplant recipient : case report and review. *Transplantation* 1998 ; 65 : 130-4.

16 -Meyers J, Flournoy N, Thomas E. Non bacterial pneumonia after allogeneic marrow transplantation. A review of ten years experience. *Review of Infectious disease* 1982 ; 4 : 1119-32.

17- Carratala J, Roson B, Fernandez SA, Alcaide F, Gudiol F. Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer : causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. *Arch InternMed* 1998 ; 158 : 868-72.

18 -Collin B, Ramphal R. Pneumonia in the compromised host including cancer patients and transplant patients. *Infect Dis Clin North Am* 1998 ; 12 : 781-805.

19 -Mermel L, Maki D. Bacterial pneumonia in solid organ transplantation. *Semin Respir Infect* 1990 ; 5 : 10-29.

20- Rinaldi S, Fiscarelli E, Farina C, Rizzoni G. Fatal disseminated *Nocardia farcinica* infection in a renal transplant recipient. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 111-3.

21- Hibberd PL, Tolckoff-Rubin NE, Conti D, Stuart F, Thistlethwaite JR, Neylan JF, et al. Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibodypositive renal transplant recipients. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995 ; 123 : 18-26.

22 -Peterson PK, BalfourHHJr, Marker SC, Fryd DS,Howard RJ, Simmons RL. Cytomegalovirus disease in renal allograft recipients : a prospective study of the clinical features, risk factors and impact on renal transplantation. *Medicine (Baltimore)* 1980 ; 59 : 283-300.

23- Whimbey E, Champlin RE, Couch RB, Englund JA, Goodrich JM, Raad I, et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996 ; 22 : 778-82.

24 -Whimbey E, Champlin RE, Englund JA, Mirza NQ, Piedra PA, Goodrich JM, et al. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1995 ; 16 : 393-9.

25 -Carrigan DR. Adenovirus infections in immunocompromised patients. *Am J Med* 1997 ; 102 : 71-4.

26- Arend S, Kroon F, Van TWJ. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without AIDS,through1993 An analysis of 78 cases. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 2436-41.

27 -Thomas C, Limper A. Pneumocystis Pneumonia : Clinical Présentation and diagnosis in patients with and without immune deficiency syndrome. *Seminars in respiratory infections* 1998 ; 13 : 289-95.

28 -Mansharamani N, Garland R, Delaney D, Koziel H. Management and outcome patterns for adult pneumocystis carinii pneumonia, 1985 to 1995. Comparison of VIH associated cases to other immunocompromised staes. *Chest* 2000 ; 118 : 704-11.

29- Mariuz P, Bosler E, Luft B. Toxoplasma pneumonia. *SeminRespir Infect* 1997 ; 12 : 40-3.

30- Casati A, Cornero G, Muttini S, Tresoldi M, Gallioli G, Torri G. Hyperacute pneumonitis in a patient with overwhelming *Strongyloides stercoralis* infection. *Eur J Anaesthesiol* 1996 ; 13 : 498-501.

31 -Conces DJ Jr. Endemic fungal pneumonia in immunocompromised patients. *J Thorac Imaging* 1999 ; 14 : 1-8.

32 -Connolly JJ, McAdams H, Erasmus J, Rosado D-CM. Opportunistic fungal pneumonia. *J Thorac Imaging* 1999 ; 14 : 51-62.

33 -Denning D. Early diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet* 2000 ; 355 : 423-4.

34- Ho P, Yuen K. Aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000 ; 34 : 55-69.

35- Manuel R, Kibbler C. The epidemiology and prevention of invasive aspergillosis. *J Hosp Infect* 1998 ; 39 : 95-109.

36 -Dickinson M, Kalayanamit T, Yang C, Pomper G, Franco WC, Rodman D. Cutaneous zygomycosis (mucormycosis) complicating endotracheal intubation : diagnosis and successful treatment. *Chest* 1998 ; 114 : 340-2.

37 -Sarosi G. Cryptococcal pneumonia. *Semin Respir Infect* 1997 ; 12 : 50-3.

38- Sable CA, Donowitz GR. Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994 ; 18 : 273-81 quiz 282-4.

39- Meyers JD. Infection in bone marrow transplant recipients. *Am J Med* 1986 ; 81 : 27-38.

40- Cone RW, Hackman RC, Huang ML, Bowden RA, Meyers JD, Metcalf M, et al. Human herpesvirus 6 in lung tissue from patients with pneumonitis after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 156-61.

41- Winston DJ, Gale RP, Meyer DV, Young LS. Infectious complications of human bone marrow transplantation. *Medicine(Baltimore)* 1979 ; 58 : 1-31.

42- Rowe JM, Ciobanu N, Ascensao J, Stadtmauer EA, Weiner RS, Schenkein DP, et al. Recommended guidelines for the management of autologous and



allogeneic bone marrow transplantation. A report from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 143-58.

43- Cunningham I. Pulmonary infections after bone marrow transplant. *Semin Respir Infect* 1992 ; 7 : 132-8.

44 -Cordonnier C, Bernaudin JF, Bierling P, Huet Y, Vernant JP. Pulmonary complications occurring after allogeneic bone marrow transplantation. A study of 130 consecutive transplanted patients. *Cancer* 1986 ; 58 : 1047-54.

45- Rosenow ER, Limper A. Drug-induced pulmonary disease. *Semin Respir Infect* 1995 ; 10 : 86-95.

46- Parrot A, Mangiapan G, Saidi F, Mayaud C. Pneumopathies aiguës médicamenteuses et toxiques. *Insuffisances respiratoires aiguës*. Paris : Arnette SRLF ; 1997. p. 413-36.