

# Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

## *Items de l'ECN en relation :*

- **N° 26.** Prévention des risques fœtaux : infection, médicaments, toxiques, irradiation
- **N° 148.** Méningites, méningoencéphalites chez l'adulte et l'enfant
- **N° 165.** Infections à VIH
- **N° 170.** Pathologie infectieuse chez les migrants adultes et enfants
- **N°186.** Fièvres prolongées
- **N°211.** Purpura chez l'adulte et l'enfant
- **N°213.** Syndrome mononucléosique
- **N°216.** Adénopathie superficielle de l'adulte et de l'enfant
- **N°362.** Exposition accidentelle aux liquides biologiques : conduite à tenir

---

<i>Rédacteurs</i>	Dr Véronique Avettand-Fenoel Dr Charlotte Charpentier Dr Benoit Visseaux	<i>Date de mise à jour</i>	Janvier 2017
-------------------	--	----------------------------	--------------

---

## 1. CLASSIFICATION

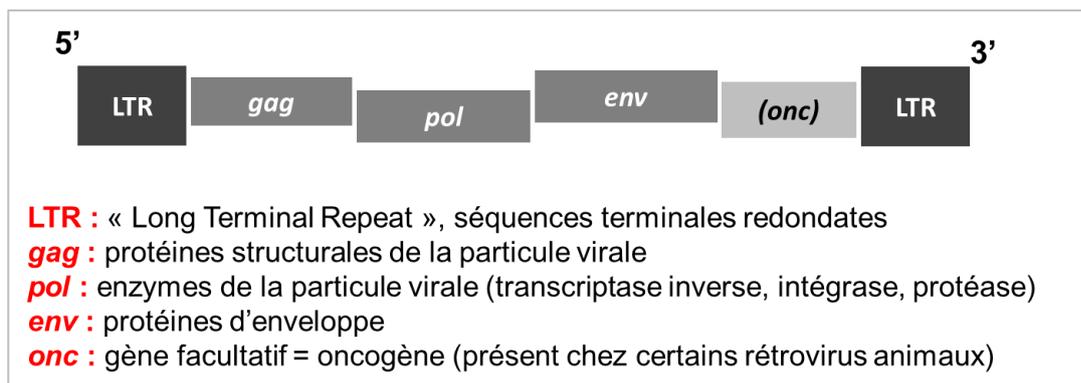
---

Le virus de l'immunodéficience humaine est un virus à **ARN monocaténaire de polarité positive**, à **capside polyédrique** et **enveloppé**, appartenant à la famille des **Rétroviridae**, du genre **lentivirus**. Les rétrovirus ont en commun que leur **génome** doit être **transcrit en ADN** par une **ADN polymérase ARN-dépendante** (synthétisant l'ADN à partir d'une matrice qui est l'ARN génomique), autrement dit une **transcriptase inverse** (TI ou RT pour *reverse transcriptase*).

L'ADN viral ainsi synthétisé **s'insère** dans **l'ADN cellulaire** par ses deux extrémités appelées LTR (pour *long terminal repeat*, séquences terminales redondantes). L'information génétique virale se trouve ainsi intégrée sous forme d'un ADN dit « **proviral** » définitivement dans le génome cellulaire grâce à l'intégrase virale, d'où elle sera exprimée par l'action de la machinerie transcriptionnelle cellulaire, aboutissant à la synthèse de nouveaux génomes viraux et d'ARN messagers viraux qui seront traduits en protéines. Le génome de tous les rétrovirus suit la même organisation générale :

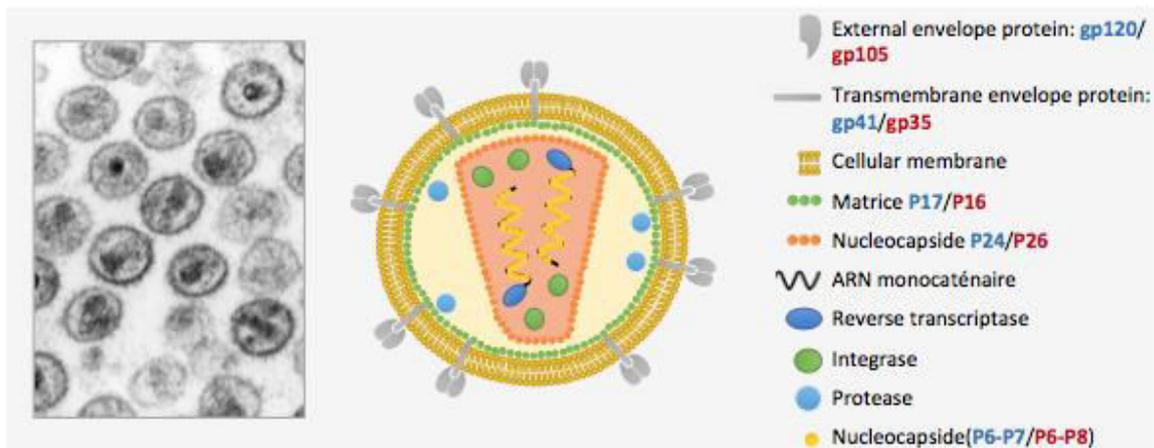
- Gène **gag** (*group antigen*) codant les protéines de structure (capside, matrice, nucléocapside, ...);
- Gène **pol** (polymérase) codant les enzymes nécessaires au cycle viral : TI, protéase et intégrase ;
- Gène **env** (enveloppe) codant les glycoprotéines d'enveloppe (gp120 : surface ; gp41 : transmembranaire ou fusion).

Le génome viral comporte, en plus des gènes classiques (*gag*, *pol* et *env*), des gènes de régulation ayant un rôle essentiel dans le pouvoir pathogène du virus (*tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu* ou *vpx* et *nef*).



**Figure 1.** Représentation de l'organisation génomique commune aux rétrovirus

Source : Dr Benoit Visseaux



**Figure 2.** Structure de la particule virale VIH. Le nom des protéines virales de structure et d'enveloppe (donné en fonction du poids moléculaire de la protéine) est indiqué en bleu pour le VIH-1 et en rouge pour le VIH-2.

Source : CDC/Dr. Edwin P. Ewing, Jr. - Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL) (Image de microscopie électronique) ; Dr Benoit Visseaux (Schéma de la particule virale)

La rétro-transcription est une opération complexe assurée par la **TI**. Cette enzyme **clé** dans le cycle viral assure une étape complexe, au niveau cytoplasmique. Elle est une **cible thérapeutique majeure** et est responsable de la **grande variabilité du VIH** au sein de chaque individu.

En forme de main droite, elle reçoit la matrice d'ARN entre le "pouce" et la base des "autres doigts". C'est là qu'est synthétisé, en début de cycle, un brin d'ADN complémentaire (ADNc) à partir de la matrice ARN. En outre, l'enzyme à fonctions multiples qu'est la TI assure ensuite l'hydrolyse de la matrice d'ARN (par une activité RNaseH) et la synthèse du deuxième brin de cet ADN. La TI doit donc, de façon répétée, s'attacher et se détacher de l'ADN et de l'ARN viral, avec un risque d'erreur par **dérangement** (*frameshift*) à chaque ré-attachement.

De plus, la TI n'a **pas de mécanisme de correction**, une incorporation erronée survient tous les 10000 nucléotides. Sachant que le génome viral est de 10000 nucléotides environ, une mutation est incorporée à chaque cycle viral. Il en résulte que la population virale est un mélange de virus génétiquement différents mais voisins, appelé **quasi-espèce**.

D'autre part, **un à 10 milliards de virus composant la population virale sont renouvelés tous les 2 jours par l'organisme infecté**. La pression que subit cette population très diverse de virus conduit à la sélection des souches permettant un échappement aux anticorps neutralisants, aux lymphocytes CD8+ anti-VIH, et la résistance aux antirétroviraux. La **variabilité du VIH chez chaque individu infecté est importante**. Certaines régions du génome VIH sont **plus instables** que d'autres, comme par exemple la **très variable boucle V3 (V pour variable) au niveau de la gp120 de l'enveloppe virale où se fixent les anticorps neutralisants**.

## 2. MODES DE TRANSMISSION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

### 2.1. Modes de transmission

Le virus est transmis par les **rapports sexuels**, par **transfusion** avec du sang de sujet infecté ou par **échange de seringue** chez les toxicomanes. Le taux de **transmission materno-fœtale** (TMF), **en absence de traitement, est de 20 à 40%** pour le VIH-1 et de 1 à 4% pour le VIH-2. La contamination survient **au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse et à l'accouchement**. Le virus peut aussi être transmis lors de l'**allaitement**.

La transmission sexuelle se trouve facilitée par la multiplicité des partenaires. Le risque de transmission sexuelle du VIH varie selon les pratiques. Une **charge virale élevée**, en particulier lors de la **primo-infection, augmente le risque de transmission**, de même que la présence de **sang** du sujet source lors du **rapport sexuel** et la **présence de lésions génitales ulcérées** telles qu'en donnant certaines IST. Il s'agit donc d'une transmission par « **les 3S** » (sang, sexe et seringue) et d'une transmission **mère-enfant**.

La contamination professionnelle des **soignants**, par **piqûre accidentelle**, est rare mais existe (risque de 0,3% [0,18-0,45] en l'absence de traitement ARV efficace chez la personne source). Les facteurs qui augmentent ce risque sont la **profondeur** de la blessure, le **calibre de l'aiguille**, la présence de **sang frais dans l'aiguille**. À l'inverse, le **port de gants**, une **charge virale indétectable chez le patient source** et la **prise rapide d'un traitement préventif** chez la personne exposée **diminuent le risque de transmission**.

Le risque est bien moindre que pour la transmission professionnelle du VHB sans vaccination (pour mémoire la règle des 3 : le risque moyen d'infection est environ de 30%, 3%, 0,3% et 0,03% pour, respectivement, un accident d'exposition au sang VHB+, VHC+, VIH+ et pour une exposition sexuelle au VIH).

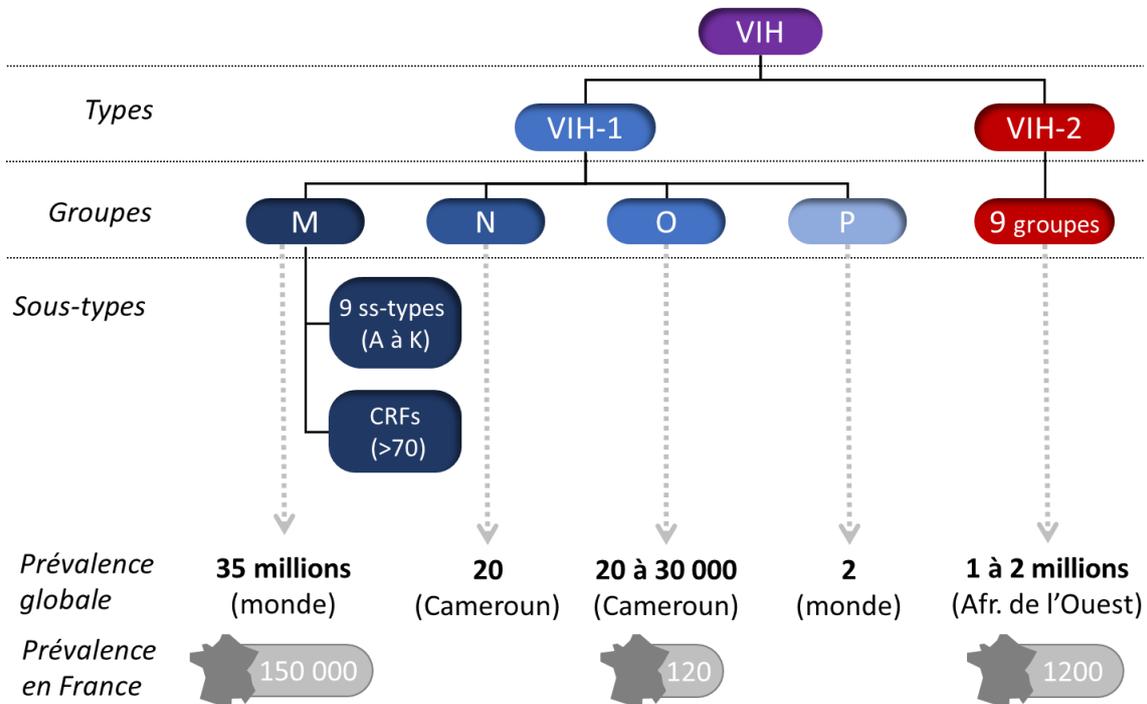
TRANSMISSION	POPULATION INFECTÉE	TAUX DE TRANSMISSION*
Transmission sexuelle	. Homosexuels . Hétérosexuels	. 0,5 à 3 % . 0,05 à 0,15 %
Transmission par voie sanguine	. Transfusés . Toxicomanes . Contaminations professionnelles	•Risque résiduel estimé à 0,0002 % . 0,67 % . 0,04 à 0,3 %
. Transmission verticale . In utero . A l'accouchement (le plus souvent) . Par l'allaitement	. Enfant né de mère positive	. 20 % en France sans traitement . 5 % avec traitement par AZT . ≅ 0,3 % sous trithérapie efficace

\* probabilité de transmission par acte

**Table 1.** Table récapitulative des différents taux de transmission du VIH.

## 2.2. Découverte et épidémiologie

La découverte du VIH-1 en **1983** revient à la française Françoise BARRÉ-SINOUSI dans l'équipe de Luc MONTAGNIER de l'Institut Pasteur. En 1986, un 2<sup>ème</sup> type de VIH, VIH-2, a été découvert par l'équipe de Virologie de l'Hôpital Claude Bernard sous la direction de Françoise BRUN-VÉZINET, et caractérisé par François CLAVEL de l'Institut Pasteur.



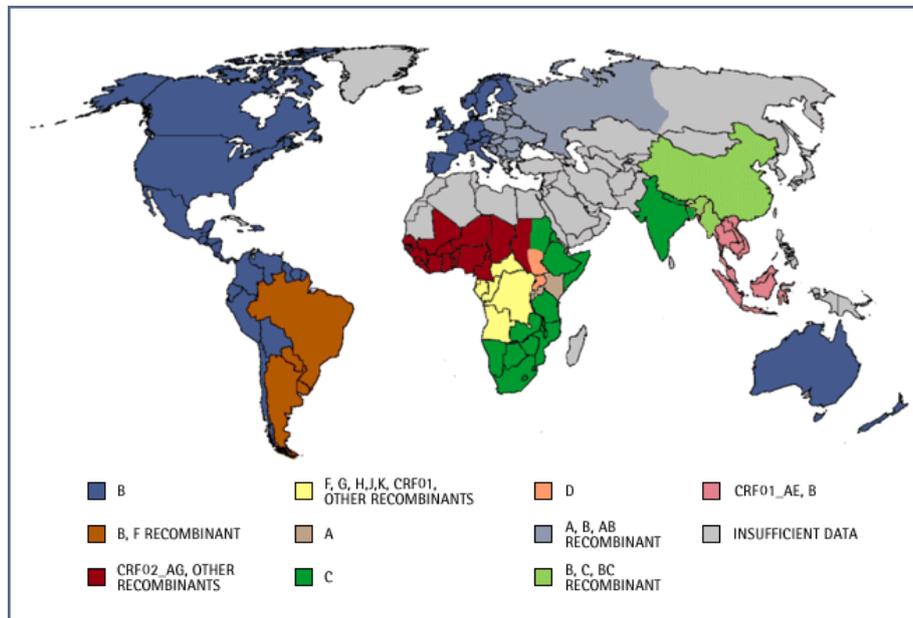
**Figure 2.** Classification des virus VIH et prévalence respective.

Source : Dr Benoit Visseaux

Il existe une **grande diversité** au sein des virus VIH (cf. figure 2). La plupart des VIH-1 appartiennent au groupe M (Majoritaire), composé de 9 sous-types (A, B, C, D, F, G, H, J, et K). Le sous-type B est le plus répandu dans les pays occidentaux (cf. figure 3). L'Afrique, continent d'origine de ces virus, est le continent le plus riche en sous-types différents, avec des recombinants entre sous-types (mosaïque A/E ou B/C par exemple, appelés CRF pour Circulating Recombinant Form). Le groupe O (*Outlier*) et le groupe N (Non-M Non-O), plus rares, sont surtout localisés au Cameroun. Récemment, un nouveau groupe du VIH-1, le groupe P, a été identifié chez une patiente d'origine camerounaise. Le VIH-2 a pour particularité d'être à l'origine localisé à la partie Ouest de l'Afrique subsaharienne.

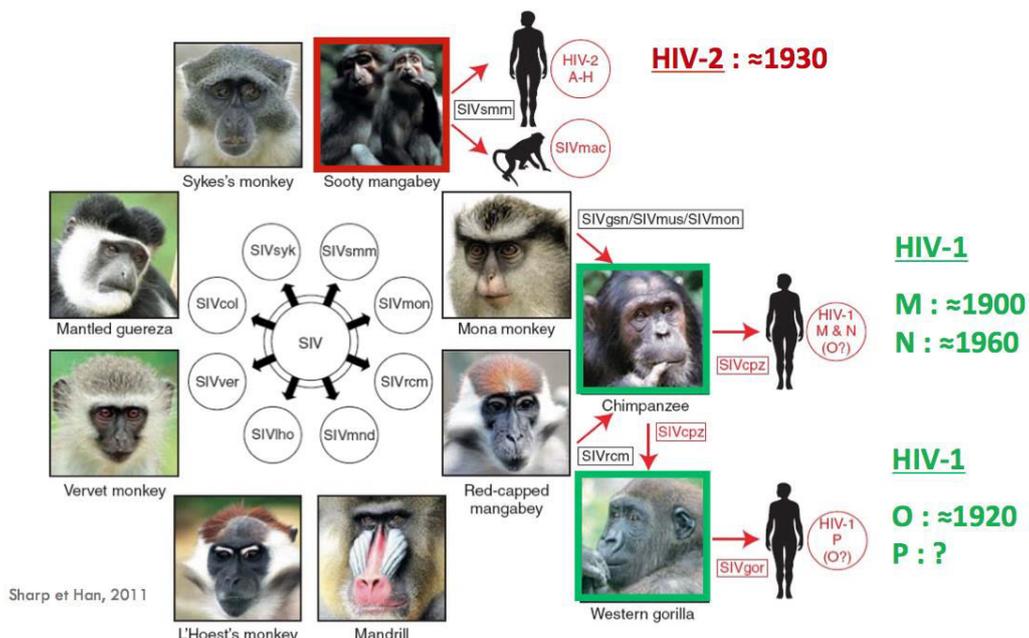
Tous les VIH infectant l'espèce humaine **dérivent des virus de l'immunodéficience simienne** (SIV) présents chez différentes espèces de singes, parfois assez éloignés les uns des autres (cf. figure 4). Alors que les VIH-1 groupe M et N sont proches du SIV<sub>cpz</sub> (infectant une sous-espèce de chimpanzés dits *Pan troglodytes troglodytes*), les VIH-1 groupes O et P sont proches des SIV<sub>gor</sub> (infectant les gorilles) et le VIH-2 est plus proche des SIV<sub>simm</sub> (infectant les

sootey mangabey). Les passages des différentes souches de SIV du singe à l'homme sont expliqués par le fait que les singes ont été chassés, et sont parfois encore braconnés, comme gibier (chimpanzé, gorille, sootey mangabey) ou comme animal de compagnie (sooty mangabey). **Des expositions à du sang contaminé**, lors de **morsures ou blessures lors de la chasse et du dépeçage des animaux** peuvent expliquer comment ces virus ont infecté l'homme.



**Figure 3.** Variabilité intra-groupe M : répartition géographique des différents sous types du VIH-1 groupe M.

Source : [www.pbs.org](http://www.pbs.org) ; IAVI Report August 2003 ; F.E. McCutchan, H.M. Jackson Foundation (Rockville, Maryland).



**Figure 4.** Les différents SIV, leurs hôtes et origines des principaux événements de transmission du singe à l'homme. Source : Modifié par le Dr Benoit Visseaux, d'après Sharp et Han 2011

Le berceau de l'épidémiologie de l'infection VIH-1 est l'Afrique intertropicale, qui reste la zone la plus touchée avec environ 23,5 millions de personnes infectées, soit 68% du total mondial. La transmission y est essentiellement hétérosexuelle et materno-foetale. En occident, les hommes ayant des relations avec des hommes (HSH) et les toxicomanes par voie intraveineuse ont joué un rôle important dans l'initiation de l'épidémie.

On estime actuellement à près de **34 millions** le nombre de **sujets infectés**, avec environ **2,5 millions** de **nouvelles infections par an**, dont **95%** au moins dans les **pays en voie de développement**.

En France, en 2011, la prévalence de l'infection est estimée à 150000 personnes avec 7000-8000 nouvelles contaminations et 1700 décès par an. Les **HSH** sont la **population la plus touchée** avec un nombre de contaminations par le VIH qui ne diminue pas (**incidence de l'ordre de 1000 pour 100000 par an**). D'autre part, il existe une augmentation du nombre de personnes originaires d'Afrique subsaharienne infectées par le VIH (240 pour 100000 par an). Ces personnes qui **méconnaissent** leur **séropositivité sont à l'origine de 60% des nouvelles contaminations**. De plus, malgré un nombre de dépistages élevé (5 millions de tests réalisés par an), la moitié des personnes découvrent leur séropositivité VIH avec un nombre de lymphocytes CD4  $<350/\text{mm}^3$ . Ces diagnostics tardifs constituent donc une réelle perte de chance pour les individus, en raison du retard à la mise en route du traitement. Tout diagnostic d'IST ou tout comportement à risque doit mener à la prescription du dépistage VIH. Tout diagnostic d'infection par le VIH doit mener à la prescription d'un dépistage VHB et VHC, tant sont fréquentes les co-infections VIH+VHB ou VIH+VHC (10 et 20% des infections VIH, respectivement), auquel il convient d'ajouter le diagnostic de syphilis.

Il est ainsi nécessaire et indispensable de **renforcer les stratégies de dépistage**, notamment par une proposition de dépistage élargie à la population générale et d'un dépistage répété et ciblé dans les populations les plus exposées. Le dépistage de l'infection à VIH a un intérêt individuel indiscutable comme l'amélioration de la santé et de l'espérance de vie mais aussi un intérêt collectif avec un impact probable sur la dynamique de l'épidémie car le traitement antirétroviral réduit nettement le risque de transmission au niveau individuel.

Les infections par **VIH-2** représentent **1 à 2%** des découvertes de séropositivité en France.

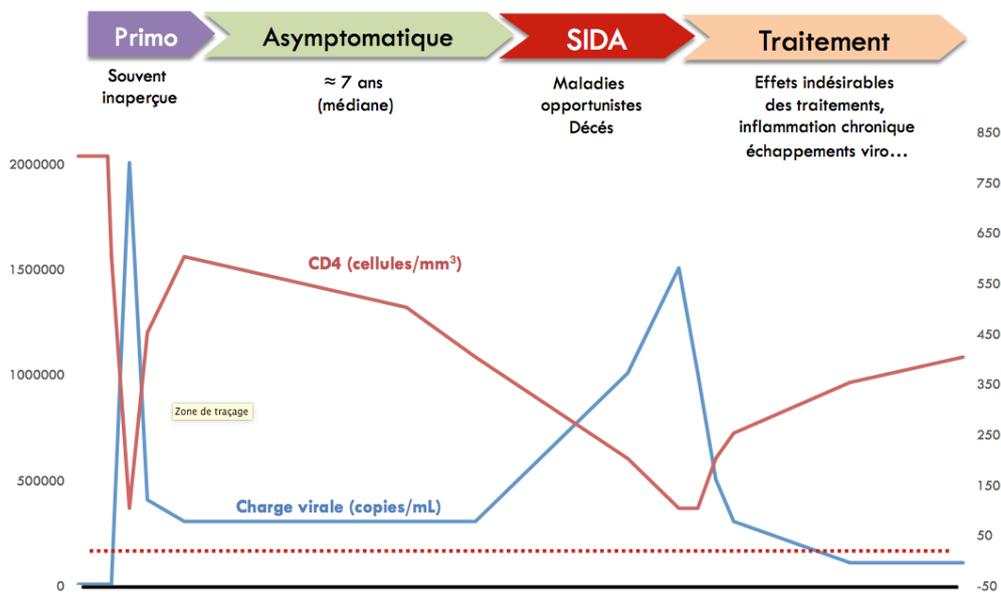
### 3. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION À VIH & CLINIQUE

Trois principales catégories de cellules sont infectées par le virus : les **lymphocytes T CD4+**, les **cellules du système monocyte/macrophage** et les **cellules dendritiques**.

L'infection virale a un effet létal sur les lymphocytes T CD4+ qui consiste en un effet cytopathogène (ECP) à type de syncytia et aboutit le plus souvent à la mort des cellules. En revanche, monocytes et macrophages peuvent supporter sans ECP et sans dommage l'infection, constituant ainsi un réservoir viral, mais aussi un véhicule pour infecter précocement divers compartiments de l'organisme.

Chez un individu infecté, les **souches virales sont à tropisme monocytaire ou macrophagique (R5) en début d'infection**. Les **souches à tropisme lymphocytaire (X4)**, apparaissent généralement lorsque **l'infection est plus évoluée** (avec un taux de CD4 bas).

L'infection évolue en **3 phases : primo-infection, phase asymptomatique et SIDA** (cf. figure 5).



**Figure 5.** Histoire naturelle de l'infection par le VIH et impact des traitements antirétroviraux.

Source : Dr Benoit Visseaux

#### Primo-infection

La primo-infection par le VIH correspond à la période **d'invasion virale** survenant dans les **10 à 12 jours après l'infection**, avec l'infection des deux principales catégories de cellules cibles, les lymphocytes T CD4+ et les monocytes-macrophages seront infectés. Pendant cette phase, **le réservoir viral** se constitue et représente un obstacle majeur à l'éradication virale car il n'est pas ciblé par les antirétroviraux commercialisés actuellement. Les **réponses immunes** antivirales apparaissent aussi au cours de cette période qui a plusieurs spécificités : une présentation **clinique** très **variable** d'un individu à l'autre, un diagnostic qui

peut être mis en défaut par les tests sérologiques en cas d'infection très récente qui nécessite la recherche directe du virus.

Elle est **symptomatique une fois sur deux** environ, pouvant associer fièvre, adénopathies avec angine, éruption, méningite, voire encéphalite. Un syndrome mononucléosique peut donc être le signe d'une primo-infection à VIH.

Cette phase est marquée par un premier **pic, très élevé, de virémie** (antigénémie p24 positive et ARN viral plasmatique très élevé) (figure 5). L'infection s'établit dans le tissu lymphoïde associé au tube digestif, dans les ganglions lymphatiques.

La conséquence de l'infection à VIH est la **destruction entraînant une baisse du taux des lymphocytes T CD4+ sanguins**. Cette baisse survient au moment de la primo-infection. Un **équilibre immuno-virologique** est atteint dans les **six premiers mois** de l'infection, qui **conditionne la progression clinique** et immunologique ultérieure.

### *Période de latence clinique*

La **période asymptomatique**, qui sépare la primo-infection et le SIDA, n'est pas une période d'infection virale latente : le taux de lymphocytes T CD4+ sanguins ne retrouve pas son niveau initial même s'il se corrige partiellement au début de cette phase en même temps qu'apparaissent les anticorps neutralisants et les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques spécifiques du virus. Durant cette phase de latence clinique, la baisse des lymphocytes T CD4+ procède lentement pour s'accélérer lors du passage au stade de SIDA. Il existe une **véritable réplication virale à l'état d'équilibre avec une persistance de lymphocytes sanguins circulants infectés**.

### *SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Humaine)*

Le passage des lymphocytes T CD4+ circulants **sous** la barre des **200/mm<sup>3</sup>** de sang (normale : environ 1000/mm<sup>3</sup>), marque **l'entrée dans le SIDA**, en moyenne après **10 ans d'évolution, sans traitement**. Le SIDA est caractérisé par la survenue d'infections opportunistes, ou d'une encéphalite à VIH (marquée par un état de démence), ou de cancers dont il existe trois types liés à des virus : le sarcome de Kaposi (HHV-8), des lymphomes B (EBV), des cancers ano-génitaux, notamment des cancers du col utérin et anaux (HPV16 et 18).

### *Infection VIH chez l'enfant*

Chez l'enfant, l'infection peut évoluer plus rapidement que chez l'adulte car elle survient sur un système immunitaire immature.

## 4. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

---

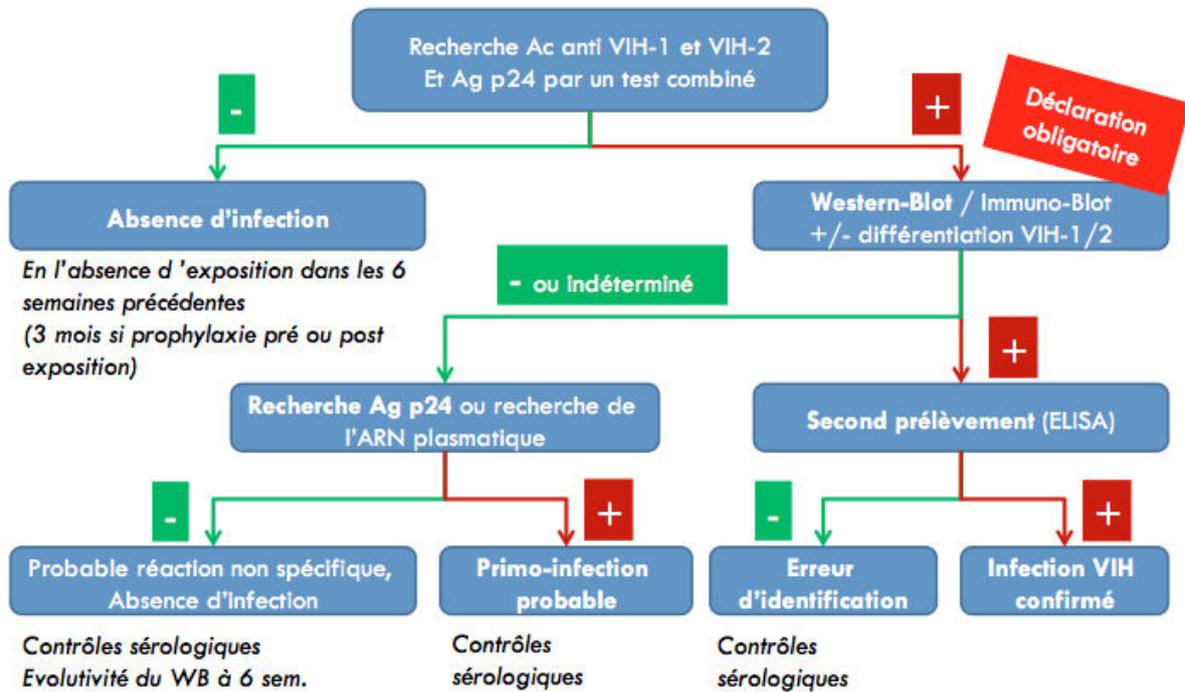
### 4.1. Indications et principe

Le dépistage de l'infection est, dans notre pays, volontaire mais largement proposé et **toujours prescrit par un médecin**, généraliste, spécialiste, ou travaillant dans un centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGGID) des infections par les virus de l'immunodéficience humaine et des hépatites virales et des IST. Le dépistage est **obligatoire** pour les **dons du sang**, d'**organes**, de **tissus** ou de **sperme**.

Le diagnostic biologique de l'infection par le VIH (VIH-1 et 2) repose **légalement sur un seul test immunologique ELISA mixte, combiné**, à lecture objective permettant la détection des anticorps anti-VIH-1 et 2 et de l'antigène p24 du VIH-1 avec un seuil minimal de détection de l'antigène p24 du VIH-1 de 2 UI/mL (50 pg/mL). Ces tests sont communément appelés **tests combinés de 4<sup>ème</sup> génération**.

En cas de résultat **positif**, une analyse de **confirmation** par **Western-blot/Immunoblot** est réalisée à l'initiative du biologiste médical sur le même échantillon sanguin (figure 6).

Ces tests de 4<sup>ème</sup> génération très sensibles peuvent présenter un défaut de spécificité (0,5% de faux positifs dans la population générale). La présence des anticorps anti-VIH-1 et 2 ou de l'antigène p24 du VIH-1 chez un individu n'est validée qu'après confirmation du diagnostic biologique par le test de confirmation, plus spécifique, ET un test de 4<sup>ème</sup> génération sur un échantillon sanguin issu d'un second prélèvement pour parer à toute erreur d'étiquetage sur le premier prélèvement, compte tenu de la gravité du diagnostic. Il est nécessaire à cette étape de différencier une infection à VIH-1 ou à VIH-2 (par dot-blot ou western-blot spécifique ou immunoblot). Le VIH-2 a en effet pour particularité d'avoir un potentiel épidémique moindre que le VIH-1 et d'évoluer plus lentement vers le SIDA. Il existe des réactions antigéniques croisées entre les 2 types de VIH. Sa sensibilité aux antirétroviraux diffère de celle du VIH-1 (résistance naturelle aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et à l'inhibiteur de fusion, moindre sensibilité à certains inhibiteurs de protéase), d'où l'importance d'un diagnostic biologique précis et permettant son exclusion.



**Figure 6.** Algorithme de dépistage de l'infection VIH (adultes et enfants de plus de 18 mois)

Source : Dr Benoît Visseaux

#### 4.2. Dépistage par test rapide d'orientation diagnostique (TROD)

Ces tests unitaires dits rapides peuvent détecter les anticorps anti-VIH 1 et 2 sur sang total, sérum ou plasma. Ces tests sont facilement réalisables sans appareillage, avec néanmoins une lecture subjective du résultat.

Le recours aux TROD du VIH est particulièrement adapté dans quatre circonstances d'urgence :

- **Accident professionnel d'exposition au sang**, pour la détermination du statut sérologique du sujet source afin d'éclairer rapidement la décision de prescription d'un traitement antirétroviral préventif ;
- **Accident d'exposition sexuelle**, pour la détermination du statut sérologique des deux partenaires afin d'éclairer rapidement la décision de prescription d'un traitement antirétroviral préventif ;
- **Accouchement** chez les femmes enceintes dont le statut sérologique par rapport au VIH n'est pas connu ou chez les femmes enceintes ayant eu une exposition supposée au VIH depuis la réalisation du dernier test de dépistage au cours de la grossesse afin de pouvoir envisager une prise en charge thérapeutique immédiate adaptée et de réduire le risque de transmission mère-enfant ;
- **Urgence diagnostique** devant la survenue d'une pathologie aiguë évocatrice du stade **SIDA**.

Ces tests peuvent être aussi utilisés par des professionnels de santé sur leurs lieux d'exercice. Toutefois, ces tests n'offrent pas le même niveau de sensibilité que les tests ELISA combinés au cours de la primo-infection : ils risquent alors d'être négatifs et donc de retarder voire d'exclure le diagnostic d'infection à VIH.

Depuis peu, la possibilité de réaliser seul un test rapide chez soi par un autotest de dépistage du VIH disponible en pharmacie est autorisée. Ce moyen supplémentaire devrait permettre de dépister un plus grand nombre de personnes qui cherchent la discrétion et la simplicité ou jugent les autres modalités trop contraignantes. En cas de résultat positif, la confirmation par un test de dépistage ELISA combiné puis par Western-blot reste indispensable pour affirmer le diagnostic.



**Figure 7.** Illustration de l'utilisation d'un TROD avec prélèvement de sang capillaire pour le dépistage des anticorps VIH.

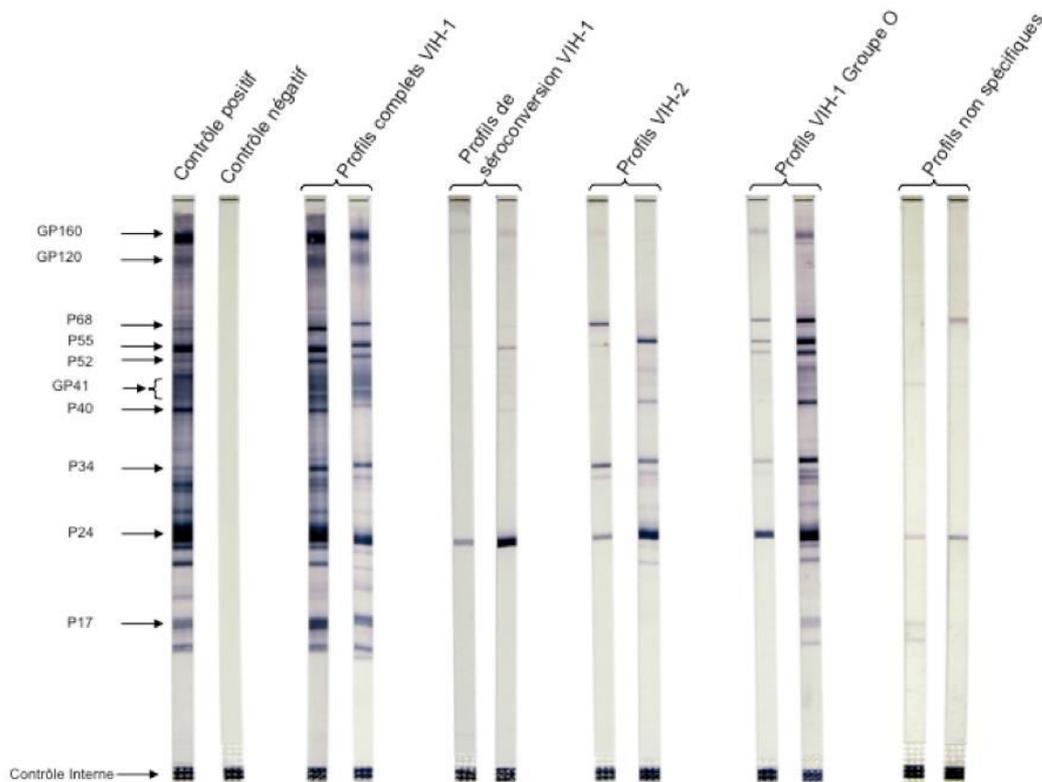
Source : Dr Benoit Visseaux d'après le mode opératoire du kit de dépistage des anticorps VIH-1/2 - INSTI™ disponible à <http://www.nephrotek.fr/sites/www.nephrotek.fr/files/pdf/mode-operatoire-insti-vih.pdf> (accédé en juin 2015)

#### 4.3. Confirmation par Western-blot ou immunoblot

Le **Western-blot** (figure 8) est composé des principaux antigènes viraux séparés les uns des autres par électrophorèse en fonction de leur poids moléculaire et disposés en bande sur une languette de nitrocellulose. Le Western-blot est considéré comme **positif** quand le sérum du sujet contient des anticorps rendant visibles au moins deux bandes d'enveloppe parmi les suivantes (**gp160, 120 ou 41**), et une autre bande correspondant à une réactivité gag (p55, p24, p18) ou à une réactivité pol (p68, p52, p34). Le profil **gp160 plus p24** évoque le plus souvent, le début d'une **séroconversion**. Un Western-blot douteux ou dit « indéterminé », comportant des anticorps anti-p24 isolés par exemple, oblige à un nouveau Western-blot 1 à 2 semaines plus tard avec éventuellement un Western-blot VIH-2 car cette

situation peut correspondre à 3 éventualités : un début de séroconversion qui se complètera en 3 semaines, une positivité en VIH-2, ou une réaction non spécifique.

La confirmation de la séropositivité VIH peut être réalisée aussi par immunoblot, de lecture plus facile que les western-blot, qui comporte des antigènes spécifiques du VIH-1, du VIH-1 groupe O et du VIH-2, mais qui présente l'inconvénient de moins facilement identifier un profil de primo-infection.



**Figure 8.** Principaux profils obtenus par la technique de Western-Blot pour le VIH.

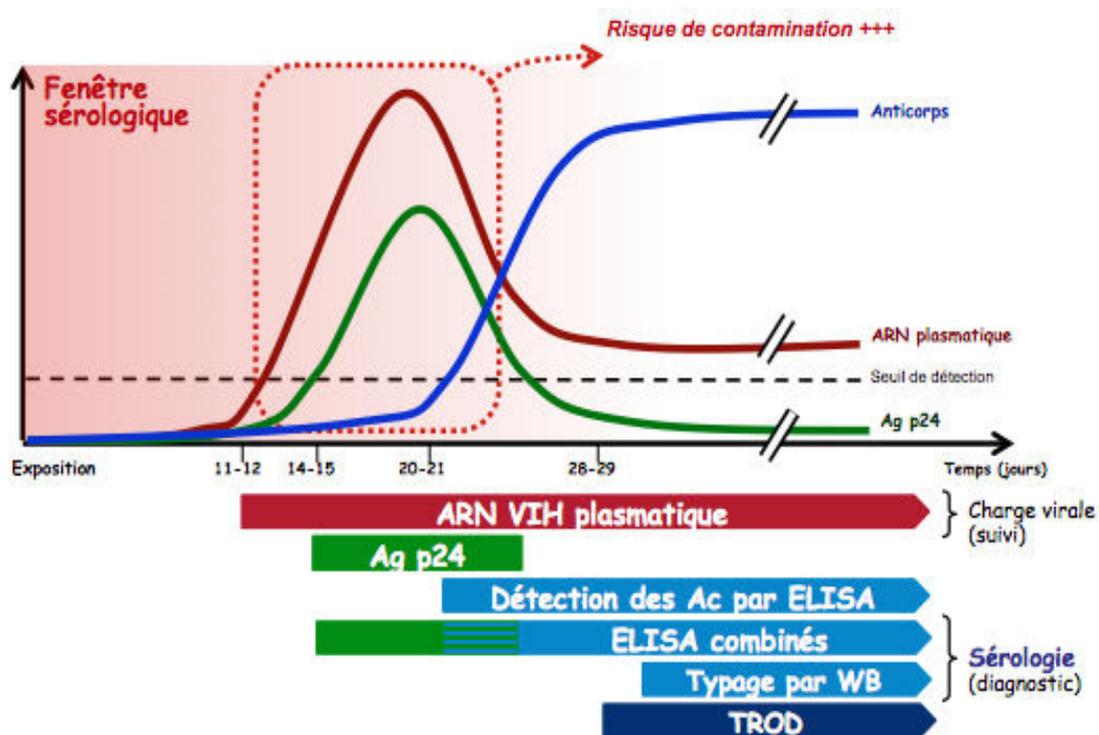
Source : Dr Benoit Visseaux

#### 4.4. Détection de l'antigénémie p24

Elle se fait par technique **ELISA**. Son intérêt actuel est le **diagnostic d'une primo-infection** avant la séroconversion anticorps (cf. figure 9). Celui-ci est détectable environ **15 jours après le contage** alors que les anticorps sont présents seulement 22 à 26 jours après. Les tests actuels combinés antigène/anticorps sont actuellement très sensibles pour détecter l'antigène p24 et l'intérêt de la détection isolée de l'antigène p24 diminue.

#### 4.5. Détection de l'ARN viral par PCR

**Plus sensible** que l'antigénémie p24, elle remplace de plus en plus celle-ci, notamment en cas de suspicion de primo-infection ou pour le diagnostic précoce du nouveau-né de mère infectée par le VIH (cf ci-après). **L'ARN viral** est détectable dès 7 à 10 **jours après le contage**.



**Figure 9.** Chronologie de l'apparition des différents marqueurs de l'infection par le VIH.  
 Source : Dr Benoit Visseaux

#### 4.6. Suivi virologique

##### *Détection et quantification virale par PCR*

**L'ARN viral** est quantifié à partir du plasma par PCR en temps réel sur des automates fermés. Ces techniques permettent de déterminer la "charge virale", c'est-à-dire le nombre de copies d'ARN viral par mL de plasma. Plus ce nombre est élevé, plus l'infection évolue rapidement vers le SIDA. Une détermination de la charge ARN VIH plasmatique est proposée en pratique médicale courante de façon systématique (en France du moins) à raison de 2 à 4 tests par an chez les sujets sous traitement antirétroviral.

Les tests commerciaux classiquement utilisés dans les laboratoires permettent de quantifier le VIH-1 groupe M, certaines techniques quantifient aussi le groupe O. Le recours à des laboratoires spécialisés est nécessaire pour quantifier la charge virale du VIH-2.

Pour quantifier le réservoir viral, on peut quantifier **l'ADN VIH**, à partir des cellules mononucléées sanguines (PBMC pour *peripheral blood mononuclear cells*) du patient, ce qui peut présenter un intérêt par exemple dans des stratégies de simplification.

##### *Test de résistance génotypique*

La réalisation d'un test de résistance génotypique est proposée lors de la découverte de la séropositivité ou avant l'initiation du traitement avec l'identification du sous-type du VIH-1

pour rechercher une résistance transmise. En France, la prévalence de la résistance transmise à au moins un antirétroviral est de 10%.

Le test de résistance génotypique est aussi recommandé en cas d'échec du traitement (charge virale restant ou redevenant élevée malgré une bonne observance du traitement par le patient) par séquençage des gènes impliqués (TI, protéase, intégrase, gp41) à la recherche de mutations de résistance et séquençage de la boucle V3 de la gp120 afin de déterminer le tropisme viral. La caractérisation phénotypique de la sensibilité du virus par calcul de la concentration inhibitrice 50% de l'antiviral testé (CI<sub>50</sub>) n'est pas pratiquée en routine car fastidieuse et très coûteuse et n'a pas démontré un intérêt dans le suivi individuel des patients.

#### *Isolement du virus en culture cellulaire*

Il peut être effectué dans un laboratoire de sécurité type L2-L3 à accès contrôlé. Le virus est recherché soit à partir du plasma, soit à partir des PBMC. On inocule ces prélèvements à des PBMC de donneurs sains préalablement stimulés par la phytohémagglutinine (PHA) et cultivés en suspension. La multiplication du virus dans cette culture est détectée par l'apparition dans le surnageant de l'antigène p24 ou d'une activité de TI. Les **principales indications de l'isolement** en culture de PBMC sont aujourd'hui **très restreintes** et réservées aux laboratoires spécialisés : cas d'infection atypique; isolement de la souche virale dans le cadre de protocole de recherche.

#### 4.7. Indications des examens virologiques : cas particuliers

##### *Sélection des donneurs de sang*

C'est la même démarche de dépistage que celle précédemment décrite. Un dépistage clinique des donneurs à risque est effectué auparavant par un entretien médical approfondi, aussi important que le test lui-même. D'autre part, la **recherche dans tous les dons du sang, du génome du VIH sur des pools de prélèvements est obligatoire en France depuis 01/07/2001**. On peut en rapprocher le dépistage de l'infection à VIH chez les personnes donneuses de tissus, de sperme, de lait, d'organe.

##### *Diagnostic de l'infection du nouveau-né de mère infectée par le VIH*

La détection **d'anticorps anti-VIH est sans valeur** en raison de la transmission passive des anticorps maternels chez l'enfant. Le **diagnostic repose** sur la **recherche du virus par PCR ADN VIH dans les PBMC ou RT-PCR ARN VIH dans le plasma**. Elle est effectuée à la naissance, puis à 1, 3 et 6 mois d'âge de l'enfant. L'**absence de transmission** mère-enfant peut être affirmée **après 2 PCR négatives** pratiquées au moins 1 mois après l'arrêt du traitement préventif. Pour affirmer qu'un enfant est infecté, il faut 2 prélèvements positifs. En cas d'allaitement maternel, il est nécessaire de faire la détection du virus dans les 3 mois qui suivent l'arrêt de l'allaitement.

Une sérologie à 18-24 mois permet d'identifier les très rares cas de contamination post-natale, notamment par allaitement méconnu.

### *Accident d'exposition à du sang (AES) ou à un autre liquide biologique infecté*

Il faut rechercher la **présence d'anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2, de toute urgence**, chez la **personne source** pour instaurer si besoin et en **moins de 4 heures** un **traitement antirétroviral** chez la **personne accidentée**. Dans certaines situations, il faudra recourir à un test rapide d'orientation diagnostique (**TROD**).

Compte-tenu de la performance des techniques actuellement disponibles sur le marché européen, un résultat négatif du test de dépistage combiné 6 semaines après l'exposition supposée pourra être considéré comme signant l'absence d'infection par le VIH. En cas de traitement prophylactique post-exposition par une trithérapie pendant 1 mois, le suivi est décalé d'autant et par conséquent, la recherche des anticorps s'effectue 2 mois et 4 mois après l'exposition. Pour un accident non professionnel (rupture de préservatif, par exemple), la démarche est identique.

### *Pays en développement/dépistage communautaire*

Dans les pays en développement, où un automate ELISA peut être considéré comme d'entretien trop complexe et trop coûteux, on utilise pour détecter les anticorps VIH des tests rapides type TROD plus simples d'exécution. Si le test est négatif, le patient est considéré comme non infecté. Si le test est positif, le patient doit être prélevé de nouveau et testé par un test différent du premier.

Le coût du suivi immuno-virologique (taux de lymphocytes CD4+ et charge virale) reste encore trop élevé et est un frein majeur à la bonne prise en charge thérapeutique dans un certain nombre de pays.

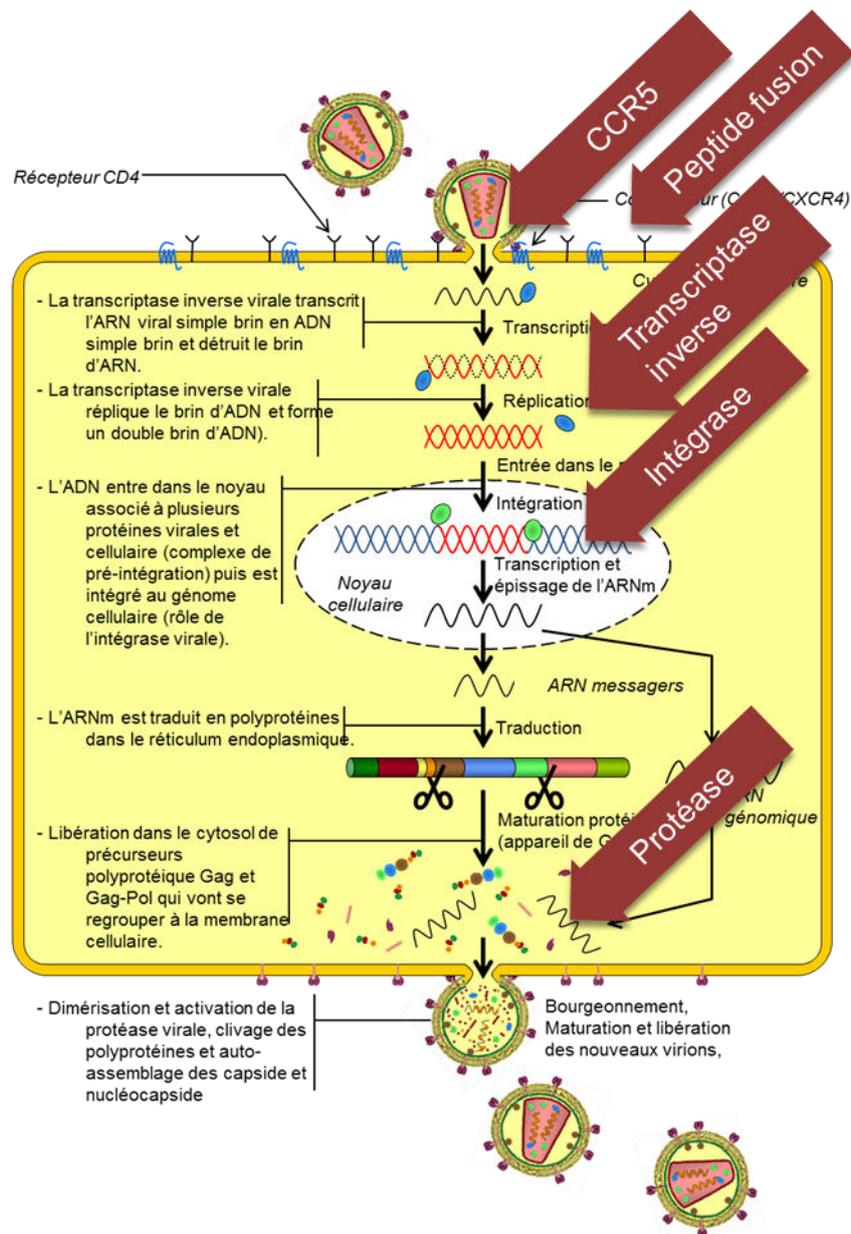
## **5. TRAITEMENT ANTIVIRAL**

---

**Six classes d'antirétroviraux (ARV)** sont actuellement disponibles (figure 10):

- Les inhibiteurs nucléosidiques de la TI (INTI ou NRTI, pour *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*),
- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la TI (INNTI ou NNRTI pour *non nucleoside reverse transcriptase inhibitors*),
- Les inhibiteurs d'intégrase (II),
- Les inhibiteurs de la protéase (IP ou PI, pour *protease inhibitors*),
- Les inhibiteurs d'entrée de deux sortes : les inhibiteurs de la fusion, comme le T20 ou enfuvirtide (se fixant sur la gp41, ils en empêchent le repliement), et les antagonistes du corécepteur CCR5.

Aujourd'hui, le traitement de l'infection à VIH s'est considérablement simplifié avec la disponibilité de plusieurs associations fixes comprenant 3 ARV sous une forme combinée en un seul comprimé par jour.



**Figure 10.** Cycle de réplication du VIH et différentes cibles des antirétroviraux actuellement commercialisés

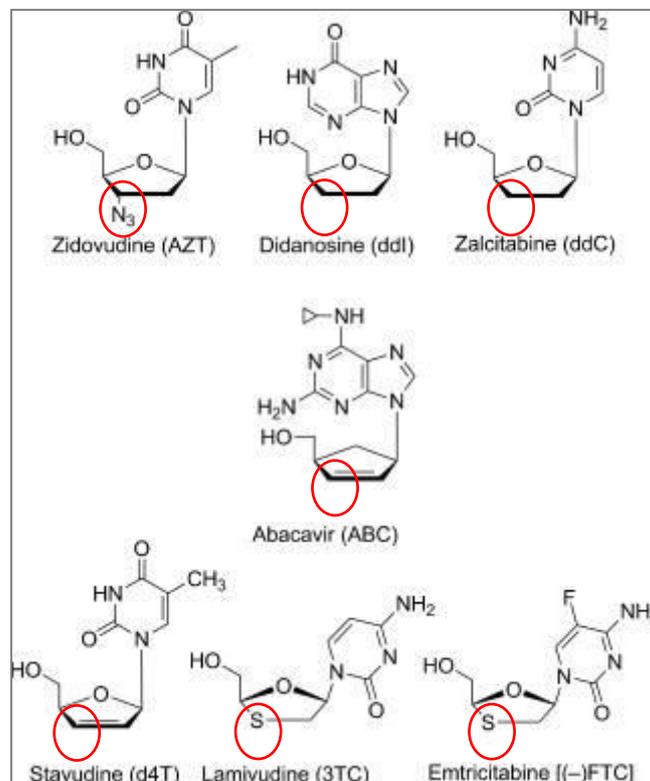
Source : Dr Benoit Visseaux

### 5.1. Zidovudine

Le **premier antirétroviral** a été l'azidothymidine (AZT) ou zidovudine. C'est un didésoxynucléoside dont la forme triphosphate, obtenue *in vivo* par l'action de kinases cellulaires, interagit avec la TI. Il entre en compétition avec les nucléotides naturels et lorsqu'il est incorporé dans la chaîne en cours d'élongation, il en résulte un arrêt de l'élongation au niveau de l'ADN viral naissant. En effet, l'AZT, en tant que didésoxynucléoside, manque de radical 3'OH pour accrocher de nouveaux nucléotides.

Un succès marquant de l’AZT en monothérapie a été la réduction de 20% à 5% de la contamination materno-foetale, par un traitement *pre-*, *per-* et *post-partum*.

Des résistances à l’AZT sont sélectionnées, liées à des mutations présentes sur la TI elle-même, comme la mutation au niveau de l’acide aminé 215.



**Figure 11.** Structure des premiers didésoxynucléosides antirétroviraux utilisés en thérapeutique. L’emplacement du radical 3’ OH des nucléotides naturels (adénosine, thymidine, guanine et cytosine) est indiqué par un cercle rouge. En l’absence de ce radical, la transcriptase inverse ne peut plus y « accrocher » le nucléotide suivant et la synthèse d’ADN s’arrête.

Source : Dr Benoît Visseaux ; d’après H. Abou Assi et al. 2015. *Synthesis, Structure, and Conformational Analysis of Nucleoside Analogues Comprising Six-Membered 1,3-Oxathiane Sugar Rings*. *Eur J Organic Chem*

## 5.2. Autres didésoxynucléosides antirétroviraux

D’autres didésoxynucléosides anti-VIH sont utilisés : 3TC pour 2’-3’ didésoxythiacytidine, la FTC, prodrogue de la précédente, l’abacavir et le ténofovir (inhibiteur nucléotidique monophosphorylé). Ils agissent par le même mécanisme d’action que l’AZT.

Deux associations fixes d’INTI sont recommandées préférentiellement en raison de leur efficacité, leur tolérance et leur simplicité d’emploi (un comprimé par jour) : ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine et abacavir/lamivudine.

### 5.3. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Ils ciblent très précisément une petite poche hydrophobe située au-dessous du site catalytique de la TI du VIH-1, à la jonction du "pouce et des autres doigts". Leur inclusion dans cette poche fait perdre à la TI sa mobilité, indispensable à son fonctionnement car la « main » doit alternativement s'ouvrir et se refermer pour admettre les nucléotides et expulser les radicaux pyrophosphates. Ces inhibiteurs ne sont pas efficaces sur le VIH-2, naturellement résistant à cette classe.

Une seule mutation à ce niveau peut entraîner une résistance à haut niveau et une résistance croisée pour les INNTI de 1<sup>ère</sup> génération (névirapine et efavirenz). On parle donc d'une barrière génétique faible à la résistance. De nouveaux INNTI (etravirine, rilpivirine) actifs sur certains virus résistants aux INNTI de 1<sup>ère</sup> génération sont maintenant disponibles.

### 5.4. Inhibiteurs d'intégrase

L'intégration dans le génome de la cellule hôte comporte 3 étapes : une première dite de «3'-processing » puis la formation du complexe de pré-intégration, suivie de l'étape de transfert de brin. Les inhibiteurs disponibles actuellement empêchent le transfert de brin. Cette nouvelle classe thérapeutique présente une puissance virologique très importante avec une décroissance initiale de la charge virale plus rapide qu'avec les autres classes d'ARV. Pour les inhibiteurs de première génération (raltégravir et elvitégravir), la barrière génétique est faible avec une résistance croisée importante. Le dolutégravir, nouvel inhibiteur d'intégrase présente quant à lui, une barrière génétique plus élevée associée à une forte puissance virologique.

### 5.5. Inhibiteurs de protéase

Une famille d'inhibiteurs a pour cible la protéase, agissant en fin du cycle, lors de la maturation de la particule virale. Il en résulte la production de **particules virales non infectieuses**.

Ces molécules ont toutes été découvertes, non par criblage (*screening*), mais par modelage moléculaire sur le site actif de la protéase. Ainsi, étroitement adaptées à leur cible, elles agissent elles aussi à doses nanomolaires. Pour les IP de seconde génération, la barrière génétique à la résistance est plus élevée : celle-ci n'apparaît généralement qu'après accumulation d'un nombre élevé de mutations de résistance. Les IP entraînent de nombreuses interactions médicamenteuses. Une interaction positive est apparue intéressante : de faibles doses de ritonavir potentialisent (*boost* en anglais) la concentration sanguine des autres IP, et leur sont donc systématiquement associées (IP/r).

En **association avec les INTI**, les **IP/r** ont donné des **résultats spectaculaires** chez 80% des sujets avec chute de la charge virale plasmatique, remontée du taux des lymphocytes T CD4+ de 100/mm<sup>3</sup> ou plus, avec dans certains cas la disparition des symptômes de SIDA.

## 5.6. Inhibiteurs d'entrée

*Les différentes étapes du processus d'entrée du virus dans la cellule cible*

L'attachement sur le récepteur principal et les co-récepteurs est dû à une **interaction entre la gp120 virale et le récepteur cellulaire CD4**. De plus, l'attachement du VIH exige, en plus du récepteur CD4, un corécepteur. Sur les monocytes-macrophages infectables par les souches monocytophages (M-tropique ou R5), c'est la molécule CCR5; sur les lymphocytes T infectables par les souches lymphotropes (L-tropique ou X4), c'est la molécule CXCR4. Néanmoins, les lymphocytes T CD4 peuvent être infectés par des souches de tropisme R5 puisque CCR5 est exprimé à des niveaux variables selon l'état de différenciation des cellules.

*Fusion-lyse*

Les interactions de la gp120 avec le CD4 et le corécepteur induisent un **changement de conformation de la gp120**, avec clivage de cette molécule, dégagement et arrimage de la gp41 dans la membrane cytoplasmique. Ainsi se crée un phénomène de fusion-lyse qui génère un pore, à travers lequel s'introduit la capsid virale dans le cytoplasme.

*Inhibiteur de CCR5*

Les inhibiteurs d'entrée du virus fonctionnant comme "**antagonistes des corécepteurs**" : ce sont des substances synthétiques qui miment les chimiokines dont CCR5 et CXCR4 sont les récepteurs, de sorte qu'ils entrent en concurrence avec le VIH en empêchant son accès à ces corécepteurs. Le maraviroc est le premier antagoniste du corécepteur CCR5 mis sur le marché. La détermination d'un tropisme viral R5 est recommandée avant l'administration d'un inhibiteur du CCR5 pour s'assurer de l'efficacité potentielle de cet antirétroviral.

*Inhibiteur de fusion*

L'enfuvirtide, est un peptide mimant une région de la gp41 et donc empêche le processus de fusion. Cette molécule est utilisable seulement par voie sous-cutanée, et est actuellement réservée aux personnes infectées par une souche de VIH-1 multi-résistante.

## 5.7. Modalités du traitement antirétroviral

Notion essentielle : quelle que soit sa modalité, le traitement antiviral n'a aucune action sur l'ADN proviral, qui persiste tant que vit la cellule. Les réservoirs de VIH sont constitués de cellules infectées présentes dans le sang et dans de nombreux tissus (tube digestif, ganglions, rate, foie, poumons et système nerveux central), dont la majorité est représentée par les lymphocytes T CD4 mémoires. La longue durée de vie de ces cellules quiescentes ainsi que leur capacité proliférative est la principale cause de la persistance virale dans l'organisme. Ainsi, le traitement n'a qu'une action suspensive : en cas d'arrêt du traitement, le rebond virologique survient inévitablement, en dehors de très rares cas très particuliers.

**L'objectif du traitement antirétroviral est de rendre la charge virale plasmatique indétectable (<50 copies/mL) et d'atteindre un nombre de CD4 >500/mm<sup>3</sup> par une association de trois antirétroviraux**, pour éviter l'apparition de résistances. Plusieurs

trithérapies d'efficacité équivalente sont préconisées dans le cas général : 2 INTI + 1 IP/r ou 2 INTI + 1 INNTI ou 2 INTI + 1 INI.

Selon le dernier rapport du groupe d'experts du Ministère chargé de la Santé, il est recommandé d'instaurer un traitement antirétroviral chez toute personne vivant avec le VIH, quel que soit le nombre de CD4, y compris s'il est  $> 500/\text{mm}^3$ . Cette initiation précoce du traitement ARV est associée à un bénéfice individuel en termes de diminution de la mortalité ou de progression vers le Sida, de réduction des comorbidités associées à l'infection mais aussi à un bénéfice collectif en termes de réduction du risque de transmission du VIH.

**En cas d'échec**, il faut chercher à **atteindre et maintenir une charge virale plasmatique  $< 50$  copies/mL, quelle que soit la situation**. Le schéma thérapeutique de relai doit comporter si possible trois médicaments actifs. Les échecs sont dus avant tout à des défauts d'observance (d'où l'importance de la consultation initiale d'explication du traitement et du suivi de son acceptation), et à la sélection de souches résistantes au traitement, les deux phénomènes étant très souvent liés. La détection des mutations de résistance repose sur le séquençage des gènes correspondant aux cibles des antirétroviraux : enveloppe, TI, intégrase et protéase. On détecte les mutations qui rendent inefficace tel ou tel antiviral, permettant de choisir le meilleur traitement alternatif (voir l'algorithme français d'interprétation des mutations de résistance en cours disponible sur le site <http://www.hivfrenchresistance.org>).

Dans le cadre de la **primo-infection**, il faut **instaurer très rapidement un traitement ARV**, indépendamment de la situation clinique et du taux de lymphocytes CD4. Plusieurs arguments plaident pour instaurer rapidement un traitement à ce stade même s'il n'est pas symptomatique : des arguments virologiques montrent que ce traitement diminue la dissémination virale très précoce et ainsi la taille du réservoir viral. Ainsi, traiter tôt pour obtenir un réservoir bas peut constituer une approche pour viser la rémission ; des arguments immunologiques montrent qu'en l'absence de traitement, la persistance de la réplication virale conduit à une activation chronique délétère pour le système immunitaire et pour d'autres organes ; et enfin des arguments épidémiologiques, dans la mesure où un traitement précoce permet de réduire aussi la charge virale au niveau du tractus génital et donc de diminuer la transmission.

Enfin, chez la **femme enceinte** et le **nouveau-né**, on a amélioré la prévention de la TMF en remplaçant la monothérapie par l'AZT par une trithérapie. Ce traitement antirétroviral est systématique, quels que soient le taux de lymphocytes CD4+ et la charge virale. Si la femme est déjà sous traitement, celui-ci est poursuivi et éventuellement adapté pour éviter les molécules potentiellement nocives pour le fœtus. Le risque de TMF du VIH-1 est de 0,3% lorsque la charge virale maternelle est inférieure à 50 copies/mL.

La césarienne dite programmée (c.a.d. hors indication obstétricale et avant la rupture des membranes) visant à éviter la transmission du virus à l'enfant lors des contractions utérines et lors du passage dans la filière génitale, doit être envisagée en cas d'échec du traitement antirétroviral ( $> 400$  copies/mL à 36 SA). De plus, en France, l'allaitement maternel pour les femmes infectées est strictement contre-indiqué.

Dans les pays à faibles ressources, on a pu démontrer la réduction de moitié de la TMF par une dose unique d'un INNTI (névirapine) à la mère durant le travail et au nouveau-né. Cependant, cette stratégie sélectionne inévitablement des mutants résistants. Les nouvelles recommandations de l'OMS préconisent la mise au traitement des femmes présentant des CD4  $\leq 350$  cellules/mm<sup>3</sup> et pour les femmes non éligibles au traitement, de débuter le traitement dès la 14 SA de la grossesse par une trithérapie et de la poursuivre jusqu'à la fin de l'allaitement.

Par la réduction des coûts des antirétroviraux et l'introduction des génériques, l'accès aux antirétroviraux a été rendu possible dans les pays du Sud même si le taux de couverture reste insuffisant. À la fin de l'année 2012, 9,7 millions de personnes recevaient un traitement antirétroviral dans les pays à revenu faible ou moyen. En 2013, les nouvelles recommandations de l'OMS concernant le VIH appellent à un traitement plus précoce de la maladie, dès que le taux de CD4 devient inférieur à 500 cellules/mm<sup>3</sup>. On estime à 26 millions, le nombre de personnes ayant besoin de bénéficier d'un traitement contre le VIH.

## 6. PROPHYLAXIE-VACCINATION

---

En France, les stratégies usuelles de prévention n'ont pas permis de réduire l'incidence de l'infection par le VIH excepté pour la lutte contre la toxicomanie et le partage de seringues. Il est aujourd'hui recommandé d'effectuer une **prévention combinée** en associant les méthodes de préventions **comportementales**, l'**élargissement des indications du dépistage** avec un **ciblage des populations à risque**, le **traitement post-exposition (TPE)** et aussi la **mise au traitement antirétroviral** dès le **dépistage** afin de **réduire la transmission du VIH** (TASP : Treatment as Prevention). D'autres approches comme le **traitement-pré exposition** (PrEP) à base de 2 INTI (TDF/FTC) ont récemment démontré leur efficacité chez les HSH très exposés au VIH. Dans les pays du Sud, les stratégies comme les microbicides et la circoncision ont démontré aussi leur intérêt. A ce jour il n'existe **aucun vaccin** contre le VIH.

## 7. POINTS CLEFS À RETENIR

---

- L'infection à VIH entraîne un déficit immunitaire grave appelé SIDA avec survenue d'infections opportunistes et de cancers.
- Le VIH est un rétrovirus du genre lentivirus, enveloppé, avec une capsidie contenant un génome ARN et 3 enzymes virales : la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase. Ces trois enzymes sont les principales cibles des traitements antirétroviraux.
- Le VIH présente une forte variabilité génétique. On distingue deux types de VIH : le VIH-1 et le VIH-2, avec pour chaque type, des sous-types et des recombinants. La variabilité existe et évolue chez un même patient à l'origine des « quasi-espèces virales ». Cette diversité est un obstacle majeur à la mise au point d'un vaccin. Elle a aussi des conséquences dans le diagnostic, la transmission du VIH et sa pathogénicité.

- Les voies de transmission du VIH sont les « les 3S » (sang, sexe et seringue) avec la transmission mère-enfant.
- Le dépistage chez l'adulte repose sur la sérologie avec un seul test combiné Ag/Ac. Le diagnostic doit être confirmé par un Western-blot et sur un second prélèvement. Le diagnostic de la primo-infection ou de l'infection chez le nouveau-né et nourrisson nécessite la détection directe du virus par PCR.
- Le suivi des patients infectés et traités repose sur la charge virale ARN VIH, marqueur de la réplication virale. La mise en évidence de mutations de résistance est recommandée avant la mise sous traitement et en cas d'échec virologique pour adapter le traitement antirétroviral ultérieur.
- Sans éradication possible en raison de la persistance du réservoir viral, le traitement de l'infection repose sur une trithérapie d'antirétroviraux, instaurée précocement quel que soit le stade, le taux de CD4 et le niveau de la charge virale en raison des bénéfices sur la morbi-mortalité et sur le risque de transmission du VIH. En l'absence actuelle de vaccin, plusieurs stratégies de prévention existent et ont fait preuve de leur efficacité.