

## 1 | BASES

<b>1.1</b>	<b>Bref historique .....</b>
<b>1.2</b>	<b>VIH: les voies de transmission, l'infection, le virus .....</b>
<b>1.3</b>	<b>La longue évolution d'une infection .....</b>
<b>1.4</b>	<b>Importants examens de laboratoire .....</b>
<b>1.5</b>	<b>Epidémiologie .....</b>

## 1.1 | Bref historique

En juin 1981, dans son bulletin hebdomadaire, le réseau de surveillance des épidémies (Center for Disease Control and Prevention) fit pour la première fois état d'une série d'infections inhabituelles constatées sur la côte est des Etats-Unis chez des homosexuels âgés de 20 à 40 ans; d'octobre 1980 à mai 1981, 5 cas de pneumonie interstitielle à *Pneumocystis carinii*, une pneumonie rare, avaient été détectés. En juillet 1981, le CDC signalait 26 cas d'affection tumorale assez rare jusqu'alors recensés au cours des 30 mois précédents: le sarcome de Kaposi. Auparavant, seules des personnes âgées, quasiment sans exception, avaient souffert de cette affection.

Peu de temps après, diverses revues médicales rapportèrent d'autres cas du même genre et qu'un accroissement des maladies infectieuses chez des hommes jeunes avait été observé. Il fallut peu de temps à la communauté médicale internationale pour établir qu'il s'agissait d'un nouveau syndrome appelé aujourd'hui sida pour **syndrome d'immunodéficience acquise**.

Entre-temps, des scientifiques du monde entier s'étaient fiévreusement lancés dans l'investigation des causes de cette nouvelle maladie qui, dès son apparition, rappela l'hépatite B (voir chapitre 4.6) par ses constantes épidémiologiques. L'on supposa dès lors qu'un pathogène infectieux était la cause du sida. En 1983, Luc Montagnier en France, puis Robert Gallo aux Etats-Unis, découvrirent un nouveau virus, le VIH (**virus de l'immunodéficience humaine**). Ce virus est aujourd'hui considéré comme cause de la maladie. Il se peut que d'autres facteurs influencent le processus. Cependant, l'apparition du sida présuppose obligatoirement une contamination par le VIH.

## 1.2 | VIH: les voies de transmission, l'infection, le virus

Les voies de transmission du VIH ont été identifiées avant même que le virus ne soit découvert comme origine du sida. La plupart des nouvelles infections se produisent lors de rapports sexuels sans protection et lors du partage de seringues ou de l'échange d'aiguilles hypodermiques entre les personnes qui s'injectent des drogues. Le virus peut aussi se transmettre de la mère à l'enfant au cours de la grossesse, lors de l'accouchement ou lors de l'allaitement.

Jusqu'en 1985, une infection à la suite d'une transfusion sanguine ou de l'administration de dérivés sanguins n'était pas exclue. Depuis lors, en Suisse et dans d'autres pays, un test de dépistage s'effectue sur tous les dons de sang. Au départ, il consistait à rechercher la présence d'anticorps contre le VIH (voir chapitre 1.4). En effet, la présence d'anticorps peut être décelée au plus tôt trois semaines après l'infection. Par conséquent, si une personne était infectée par le VIH pendant cet intervalle de temps et qu'elle avait donné du sang, l'infection n'était pas mise en évidence par le test de dépistage des anticorps. Cet intervalle est appelé fenêtre diagnostique. On estimait alors qu'une transfusion sur 600 000 pouvait donner lieu à une infection. Depuis 2002, le don de sang en Suisse est également soumis au diagnostic PCR (voir chapitre 1.4) qui permet de réduire la fenêtre diagnostique.

Pour une infection, il ne faut pas seulement du liquide infecté par le virus (sang, sperme, sécrétion vaginale, culture virale en laboratoire), mais aussi une porte d'entrée qu'utilise le virus pour pénétrer dans l'organisme. Dans le cas du VIH, il peut s'agir de la circulation sanguine, ou de la muqueuse du vagin, du gland/prépuce, de l'anus/intestin, de l'urètre, de la bouche et du pharynx. Un épiderme sans lésion présente une bonne défense contre le VIH. Le virus ne peut donc pas se transmettre par la toux, les éternuements, le toucher, les baisers ou par piqûre d'insecte ou par l'utilisation commune de couverts, de verres, des toilettes ou de la salle de bains.

### **Le VIH est difficilement transmissible**

Au contraire d'autres virus, comme ceux des rhumes, de la rougeole ou des hépatites, le VIH est difficilement transmissible, c'est-à-dire que tout contact ne se solde pas automatiquement et de loin par une transmission. Chez de nombreux couples, des années de relations sexuelles sans aucune protection n'ont ainsi pas abouti à une infection du second partenaire, alors que le premier était séropositif. A l'opposé, d'autres cas établis prouvent qu'une transmission a eu lieu lors du premier rapport sexuel sans protection. La présence d'autres maladies sexuellement transmissibles (IST) et une infection aiguë à VIH favorisent la transmission du VIH (voir chapitre 6).

La probabilité d'une transmission lors de rapports sexuels sans protection demeure relativement faible – en comparaison d'autres IST. *Toutefois, compte tenu des conséquences d'une infection, le risque encouru lors d'un rapport non protégé est trop important.* La probabilité de transmission est considérée comme élevée lors du partage de seringues. Dans ce cas, en effet, le sang infecté par le VIH est directement injecté dans les voies sanguines. Par contre, lorsque le virus entre en contact avec l'air, dans le sang résiduel de seringues utilisées par exemple, son pouvoir pathogène disparaît généralement en quelques heures.

### Comment se protéger de la transmission?

Dans les actes de la vie quotidienne avec une personne séropositive ou atteinte du sida, le virus ne risque pas d'être transmis. Un nombre réduit de situations exigent cependant des mesures de protection spéciales. En clair:

#### Précautions lors des rapports sexuels (safer sex)

- Utiliser des préservatifs lors des rapports sexuels.
- Lors de rapports oraux, ne pas prendre de liquide séminal dans la bouche, ni l'avaler et renoncer au cunnilingus pendant les règles.

**Exception:** relation fidèle réciproque entre les deux partenaires ou respect, par les deux partenaires, des règles de précaution lors de relations hors du couple; aucun des deux partenaires ne consomme de drogues par voie intraveineuse, et il n'existe aucun risque provenant de relations antérieures, ou les partenaires savent à la suite d'un test de dépistage qu'il n'ont pas été infectés au préalable.

Lorsqu'un incident survient lors d'un contact externe (le préservatif se déchire par exemple), il faut envisager une PPE-VIH (voir chapitre 2.4), surtout si le partenaire est séropositif. Il est également recommandé de pratiquer le safer sex, même dans la relation fidèle entre partenaires. Ces règles de précaution pourront ensuite être abandonnées lorsque le test de dépistage du VIH (au bout de 3 mois, voir chapitre 1.4) se révèle négatif.

#### Précautions d'usage (safer use)

- En cas de consommation de drogues par intraveineuse: utiliser des seringues et autres ustensiles stériles (pas de partage de seringues, c'est-à-dire ne pas employer de seringues, d'aiguilles, etc., déjà utilisées).

#### Prescriptions d'hygiène au travail

- Les médecins, les dentistes et l'ensemble du personnel soignant doivent porter des gants en matière synthétique lorsque leurs activités les mettent en contact avec du sang, des selles ou tout autre liquide physiologique. Par ailleurs, si les mesures d'hygiène habituelles sont appliquées, le risque devient minime.
- Toujours utiliser des ustensiles et du matériel stérile dans les studios de tatouage.

#### Pour les personnes séropositives au bénéfice d'une thérapie antirétrovirale

**Safer sex** et **safer use** doivent aussi être suivis à la lettre lorsqu'une personne suit une thérapie combinée, même si cette dernière est très efficace. Certes, il est vrai qu'une charge virale (voir chapitre 1.4) faible dans le plasma sanguin l'est souvent aussi dans le sperme et les sécrétions vaginales, mais pas toujours. Des poches de résistance peuvent se développer dans l'appareil génital et des inflammations peuvent entraîner une charge virale dans le sperme et les sécrétions vaginales plus élevée que prévu par rapport à l'analyse du plasma sanguin.

Statistiquement, une transmission du VIH lorsque la charge virale est faible est moins probable que lorsqu'elle est importante, mais il n'existe pas de valeur limite par rapport à laquelle une transmission peut être considérée comme exclue. En outre, il se peut qu'une charge virale définie plusieurs semaines en arrière augmente dans l'intervalle.

Certaines personnes n'ont jamais suivi une thérapie combinée antirétrovirale et présentent des souches du VIH résistantes à toutes les substances autorisées actuellement. Elles prouvent que des souches résistantes peuvent se transmettre et que les personnes suivant une thérapie combinée n'ont vraisemblablement pas respecté les règles du safer sex.

### **Pour les personnes séropositives et leur partenaire également contaminé(e) (relations concordantes VIH)**

Lorsque les deux partenaires sont séropositifs, c'est-à-dire qu'il forment un partenariat concordant, ils ne sont plus tenus d'appliquer les règles de safer sex pour se prémunir contre l'infection à VIH. Dans certaines situations toutefois, il peut être utile pour un couple séropositif de s'en tenir aux règles de safer sex: lorsqu'un des partenaires suit un traitement optimal (charge virale indécélable) et que l'autre partenaire suit un traitement incapable de supprimer totalement la charge virale (charge virale décelable) en raison de résistances virales. Dans ce cas de figure, des surinfections ou des secondes infections sont possibles, c'est-à-dire qu'une personne déjà séropositive contracte une souche virale différente de la première. Si **les deux** partenaires sont séropositifs et ne suivent aucun traitement ou que **les deux** partenaires suivent une thérapie optimale, il n'existe aucune raison valable, en l'état des connaissances actuelles, d'appliquer automatiquement les conseils de safer sex. Il est par contre utile d'appliquer les règles de safer sex et de safer use dans ce cas pour prévenir les infections causées par d'autres germes sexuellement transmissibles (syphilis, blennorragie ou herpès simplex).

### **Il n'existe pas de vaccin contre le VIH**

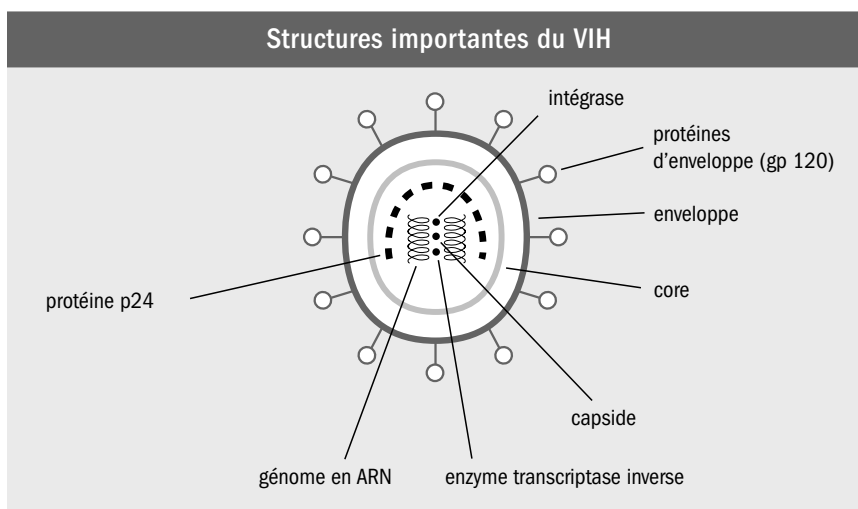
Aucun vaccin qui puisse prévenir la transmission du VIH n'existe actuellement; d'une part, le VIH possède certaines propriétés spécifiques qui lui permettent de contrecarrer l'action d'un vaccin conventionnel, phénomène qui s'observe aussi dans la mise au point de vaccins contre les virus de la grippe. D'autre part, les propriétés exactes du virus ainsi que les défenses antivirales humaines n'ont pas fait l'objet d'investigations suffisantes pour que puisse être proposé aujourd'hui déjà un vaccin efficace. A l'heure actuelle, 27 vaccins potentiels font l'objet d'études en phase I, 4 vaccins potentiels en phase II et un vaccin potentiel en phase III (voir chapitre 3.1.)

### **Qu'est-ce que le VIH?**

Le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) fait partie de la famille des rétrovirus. Leur patrimoine génétique se compose d'acide ribonucléique (ARN, RNA en anglais), alors que le génome de la cellule humaine est constitué d'acide désoxyribonucléique (ADN, DNA en anglais). Ils se distinguent en outre des autres virus à ARN par une protéine spécifique, la transcriptase inverse, nécessaire à leur reproduction.

Le VIH fait partie d'une sous-famille des rétrovirus. Après une longue phase de «sommeil», ils déclenchent des affections chroniques.

Parmi les VIH, il existe divers types et sous-types présentant des propriétés en partie différentes. Le **VIH-1** est répandu sur tous les continents, tandis que le **VIH-2** se trouve principalement en Afrique de l'Ouest. Le patrimoine génétique de ces deux types est identique à près de 60%. L'infection par



le VIH-2 est généralement plus lente que celle par le VIH-1. Cependant, le VIH-2 n'empêche pas une infection par le VIH-1. En ce qui concerne la thérapie, les mêmes principes s'appliquent pour les deux types d'infection. La différence étant que le VIH-2 est résistant aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (voir chapitre 2.5). Tant pour le VIH-1 que pour le VIH-2 il existe, dans diverses régions du monde, des virus dont l'ARN varie de manière typique. Le VIH 1 se divise en trois groupes symbolisés par les lettres M, O ou N. **M** signifie «**Mainstream**» ou «**Major**» et forme le principal groupe de VIH-1. Le groupe M englobe les sous-types de A à J. Jusqu'à présent, le sous-type B prédomine en Suisse et dans les autres pays industrialisés. Il ne représente cependant que 70% environ des nouvelles infections aujourd'hui. Par contre, les infections avec les sous-types A et C augmentent de façon notable. La recherche de groupes et de sous-types est importante: les investigations montrent que certains sous-types de VIH auraient des propriétés particulières. Ainsi, par exemple, les virus de sous-type C utiliseraient exclusivement un verrou supplémentaire pour pénétrer dans la cellule, le corécepteur CCR5 (voir plus bas), circonstance qui peut peut-être se traduire par une évolution moins agressive de l'infection. Un sous-type du groupe O serait – comme le VIH-2 – insensible d'emblée à certains médicaments, à savoir les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (voir chapitre 2.5). Les différentes propriétés virales n'ont pas seulement une incidence sur l'évolution de la maladie, elles rendent aussi plus difficiles les diagnostics de laboratoire et la mise au point de vaccins efficaces.

### La clé du système immunitaire

La surface du VIH présente une sorte de clé qui ouvre la porte d'une cellule de l'organisme au virus. La protéine virale en question est dénommée gp 120. Pour fonctionner, cette clé doit s'introduire dans des verrous spécifiques, les récepteurs CD4 ou corécepteurs, qui se rencontrent principalement sur certains types de cellules du système immunitaire: les cellules CD4 (aussi: lymphocytes CD4, lymphocytes T4 ou «cellules T auxiliaires») et les monocytes/macrophages («phagocytes»). Le virus pénètre la plupart du temps dans ce type de cellules; le VIH peut cependant également infecter des cellules démunies de récepteurs CD4.

Quant aux verrous supplémentaires (corécepteurs), il s'agit surtout de récepteurs à «chimiokines»; les clés correspondant à ces verrous sont de petites protéines produites par l'organisme qui jouent un rôle crucial dans le processus inflammatoire. Ces protéines portent le nom de chimiokines bêta. Parmi celles-ci, on trouve RANTES, MIP-1alpha et MIP-1bêta.

Durant la phase précoce de l'infection à VIH, le virus utilise principalement le récepteur à chimiokine de type 5 (CCR5), qui lui permet d'infecter des monocytes/macrophages et des cellules CD4, aussi porteuses de récepteurs à chimiokines des types 2 et 3 (CCR2 et CCR3). Lors de phases suivantes de l'infection à VIH, les cellules CD4 ainsi que les cellules T sont contaminées au moyen d'un autre corécepteur chez plus de la moitié des personnes séropositives; cette deuxième serrure se nomme récepteur CXCR4 de type 4 (CXCR4).

Environ 1% de la population européenne est pratiquement protégée contre l'infection à VIH, car, en raison d'une double anomalie apparue dans leur génome, ces personnes seraient dépourvues du récepteurs CCR5. Les corécepteurs ont toutefois une signification pour l'évolution de la maladie. L'immunodéficiences semble se produire moins rapidement chez les personnes dont les cellules CD4 sont munies d'un nombre moindre de récepteurs CCR5 (voir aussi chapitre 1.3), et le succès thérapeutique semble plus durable.

## 1.3 | La longue évolution d'une infection

Sida est l'acronyme de syndrome d'immunodéficience acquise. Par syndrome, on entend un ensemble de symptômes ou de manifestations cliniques qui se produisent en même temps. Le sida n'est donc pas une maladie due à une cause spécifique. Ce terme désigne un ensemble de maladies qui se déclarent par suite d'une déficience du système immunitaire. La période en question peut se diviser en quatre séquences – sans traitement:

- infection aiguë;
- infection sans manifestation clinique subjective notable;
- affaiblissement du système immunitaire avec premières manifestations cliniques;
- sida.

### Infection aiguë (aussi: primo-infection)

#### Premiers signes de l'infection

Pendant la phase d'infection aiguë qui suit de près la transmission du VIH, les virus se multiplient très rapidement et en masse. Ils sont assimilés par les globules blancs et les macrophages. Des milliards de nouveaux VIH voient le jour, tandis que des millions de cellules CD4 meurent. Cette rapide multiplication peut provoquer des signes d'infection aiguë. Plus de la moitié des personnes présentent de tels symptômes environ 2 à 6 semaines après la contamination.

Les symptômes principaux rappellent un refroidissement ou une légère grippe: fièvre, inflammation des ganglions, fatigue, maux de tête, éruptions cutanées parfois, etc. Ces maux sont fréquemment symptomatiques d'autres maladies infectieuses. C'est pourquoi même des médecins expérimentés ne peuvent affirmer si une infection à VIH s'est produite ou non.

Tous ces symptômes disparaissent totalement au bout d'une à plusieurs semaines, car le système immunitaire a pu endiguer la multiplication du virus. Le sang des personnes séropositives contient alors les anticorps spécifiques que décèle le test de dépistage des anticorps du VIH (voir chapitre 1.4) le cas échéant.

La concentration du virus dans le sang s'avère très élevée pendant la phase d'infection aiguë. Le risque d'infection est très grand pendant cette période. C'est à ce moment que l'on décèle pratiquement toujours la composante du virus nommée antigène p24 (voir chapitre 1.4).

### Infection sans manifestation clinique subjective notable

#### Le virus réside dans l'organisme – pour la vie

Même si les premiers troubles observés chez plus de la moitié des personnes nouvellement infectées disparaissent, le virus reste dans l'organisme. Il se multiplie dans des proportions considérables et affaiblit le système immunitaire. La valeur des CD4 (quantité de cellules CD4 par microlitre de sang, voir chapitre 1.4) diminue lentement.

Au cours de cette phase, les personnes séropositives **ne présentent généralement aucun trouble pendant des années**. Certaines d'entre elles pourront ressentir une certaine fatigue ou apathie. Le système immunitaire est (objectivement) décelable, sans inhibition subjectivement notable pour autant. Les personnes séropositives peuvent donc mener une vie absolument normale, du moins si elles sont acceptées comme telles et non pas discriminées en raison de leur affection.

### **Affaiblissement du système immunitaire**

#### **Premiers signes de maladie**

Pendant longtemps, souvent des années, le système immunitaire est en mesure de contenir l'infection dans l'organisme malgré son affaiblissement progressif. Personne ne sait encore avec exactitude pourquoi le système immunitaire s'affaiblit plus vite chez une personne et plus lentement chez l'autre. En l'état actuel des connaissances, il semblerait que la quantité de virus dans le sang (la charge virale, voir chapitre 1.4) soit déterminante: lorsqu'une charge virale élevée est mesurée quelques semaines après l'infection, celle-ci progresse en règle générale plus rapidement. Le sida est donc diagnostiqué plus tôt que chez les personnes qui présentaient une charge virale réduite peu après la transmission. D'autres facteurs entrent aussi en jeu: types du virus, sous-types éventuellement, ou autres types d'infection (tuberculose, infections herpétiques, hépatite C, etc.), de même que la prédisposition génétique. Peut-être des problèmes quotidiens ont-ils aussi une incidence négative sur l'évolution de l'infection à VIH. Rien toutefois ne permet à l'heure actuelle d'étayer ces suppositions.

Comme l'infection progresse, le déficit immunitaire s'amplifie; la valeur des CD4 diminue. Chez les personnes possédant un système immunitaire intact, un microlitre de sang contient plus de 500 globules blancs de ce type. Des signes d'immunodéficience se font jour plus fréquemment en dessous de 500 cellules CD4 par microlitre de sang chez les personnes séropositives (zona, candidose ou atteinte de la muqueuse buccale par le champignon *Candida albicans*, altération marquée de la peau chez les personnes souffrant de psoriasis).

#### **Sida**

Si la valeur CD4 continue de diminuer, des troubles pouvant entraîner la mort se déclarent toujours plus fréquemment. Il s'agit des maladies dites révélatrices du sida: la toxoplasmose cérébrale, la candidose de l'œsophage, la pneumonie interstitielle à *Pneumocystis carinii*, le sarcome de Kaposi, des lymphomes malins, etc. (voir chapitres 5.3 à 5.6). Des mois, voire des années, peuvent s'écouler jusqu'à l'apparition de la maladie par suite des dommages causés au système immunitaire. Le terme de sida s'applique alors (voir encadré plus bas).

Comme le système immunitaire s'affaiblit, l'organisme des personnes séropositives est envahi par des agents pathogènes, généralement inoffensifs pour un organisme sain. De tels germes de maladie existent en grand nombre dans notre environnement. Parfois, nous les portons en nous toute notre vie entière sans pour autant ressentir le moindre malaise. Toutefois, lorsque le système immunitaire a perdu beaucoup de son efficacité, les mêmes agents pathogènes peuvent infecter divers organes: poumons, cerveau, foie, tube digestif, intestins, etc. On parle alors **d'infections opportunistes**, car les agents pathogènes profitent de la faiblesse du système immunitaire.

Les troubles liés à ce type d'infections s'accumulent jour après jour, semaine après semaine, sous la forme de toux sèche par exemple, de pneumonie ou de fièvre accompagnée de maux de tête lors d'infections cérébrales. La prise d'antibiotiques (prophylaxie primaire, voir chapitre 5.1) dans un but préventif permet d'empêcher l'apparition de certaines infections opportunistes, malgré la progression du déficit immunitaire. Si aucune prophylaxie primaire n'est pratiquée, ou si elle ne peut l'être, un traitement précoce peut limiter l'ampleur des dommages subis.

L'affaiblissement du système immunitaire peut aussi favoriser l'apparition de cancers. Des nodules violacés caractéristiques d'une forme de cancer appelée sarcome de Kaposi se développent chez certaines personnes séropositives, mais presque exclusivement chez les hommes. Le cancer des glandes lymphatiques peut aussi apparaître en relation avec le sida. On peut supposer que certains de ces cancers représentent des formes particulières d'infections opportunistes. Le système immunitaire affaibli semble perdre le contrôle des virus qui peuvent entraîner les cellules agressées à se multiplier anarchiquement. En outre, le VIH peut attaquer certaines cellules nerveuses, les fonctions cérébrales sont alors affectées, entraînant une perte de la mémoire et un ralentissement mental (voir chapitre 5.5).

### **Progression continue**

Même sans traitement de l'infection à VIH, c'est-à-dire sans renforcement du système immunitaire au moyen d'une thérapie combinée (voir chapitre 2), les malades du sida se remettent généralement bien de la première infection opportuniste grave. Ils poursuivent leur vie comme avant. Or, la maladie progressant, les années qui suivent se caractérisent par un affaiblissement continu de l'organisme, de nouvelles infections opportunistes graves ou des formes de cancer, et des limitations croissantes qui se répercutent par exemple sur la capacité de travail.

Il n'existe pas à proprement parler de phase finale de la maladie. Toutefois, un certain nombre de patients sont fortement limités dans leurs activités pendant les derniers mois. Ils perdent l'appétit et maigrissent. Le corps s'affaiblit de manière continue. A ce stade, les malades du sida sont plus que jamais tributaires du soutien et de la solidarité d'autrui. Ils ont besoin de contact, d'affection et d'amour. Les amis, la famille et les proches peuvent les leur apporter.

**Le contact quotidien avec des malades du sida, de même qu'avec les personnes séropositives, ne présente aucun danger.**

### **Comment le VIH détruit-il les cellules?**

Lorsqu'un virus a pénétré dans une cellule, il s'y reproduit. Des centaines de nouveaux virus quittent la cellule, la détruisent éventuellement au passage et vont infecter d'autres cellules. **Cette destruction directe** des cellules immunologiques ne constitue probablement pas le seul mode de détérioration qu'adopte le virus. Les scientifiques se penchent sur divers autres mécanismes possibles:

- les cellules infectées par des virus destructeurs peuvent amener d'autres cellules à fusionner avec elles; ainsi naissent des cellules géantes à plusieurs noyaux, appelés syncytiums, incapables de survivre;
- le système immunologique de l'organisme se retourne contre les cellules infectées et les détruit;
- le système immunologique se retourne aussi contre des cellules non infectées, à la surface desquelles reposent des protéines du virus qui passent ainsi pour des cellules infectées;
- certaines protéines du VIH ont une forte similarité avec des protéines des cellules de l'organisme; cette situation entraîne un dérèglement du système immunitaire et du système nerveux central ainsi que du cerveau et de la moelle épinière;

- cette ressemblance conduit le système immunitaire à se retourner contre l'organisme; en se défendant contre les protéines spécifiques du VIH, le système immunitaire s'attaquerait aussi aux protéines semblables de l'organisme et détruirait de la sorte des cellules non infectées.

### **Comment le VIH entraîne-t-il l'effondrement du système immunitaire?**

Le sida constitue le stade ultime d'une très longue infection (généralement des années) par le VIH. Il se comprend comme un effondrement du système immunitaire. La formule hématologique des malades du sida révèle une forte diminution du nombre des cellules CD4 par rapport à la normale. Les cellules CD4 contribuent largement à la régulation du système immunitaire. La réduction du nombre de ces cellules entraîne une panne de la partie du système immunitaire encore intacte. Des agents pathogènes habituellement inoffensifs peuvent alors se multiplier dans l'organisme à leur guise et provoquer des maladies graves. Les défenses contre les cellules cancéreuses, qui apparaissent par dizaines chaque jour, perdent elles aussi de leur efficacité et ne sont plus en mesure de prévenir le développement de tumeurs.

Mais comment le système immunitaire en arrive-t-il à s'effondrer?

Le virus se multiplie avec une rapidité extrême. Chaque jour, quel que soit l'état du système immunitaire, environ 10 milliards de virus nouveaux sont produits à l'intérieur d'un corps humain non soumis à une thérapie et aussitôt retirés de la circulation par l'organisme. Un milliard de cellules CD4 environ sont détruites chaque jour au cours de l'opération. Notre système immunitaire est toutefois capable de reconstituer, chaque jour et pendant des années, son stock de cellules CD4. Or, le système immunitaire finit par s'épuiser: le nombre de cellules CD4 présentes dans l'organisme diminue lentement, mais inexorablement.

L'incroyable multiplication du virus a une autre conséquence, déterminante pour le traitement de l'infection: en général, il s'écoule un peu plus d'une journée entre le moment où le virus pénètre dans la cellule et celui où de nouveaux virus la quittent. En une année, un virus donne ainsi naissance à près de 140 générations. A chaque cycle de multiplication apparaissent de nouvelles souches virales. Après des années, les personnes séropositives sont infectées par diverses variétés du VIH. Parmi elles, un certain nombre sont résistantes (insensibles) aux médicaments anti-VIH (voir chapitre 2).

Il y a donc tout lieu de croire que l'emploi d'un seul médicament contre le VIH favoriserait la perpétuation dans l'organisme de virus résistant à ce même remède. Cela peut prendre de quelques jours à des semaines, en fonction de la substance utilisée.

Par ailleurs, il y a tout lieu de s'attendre à l'apparition de souches virales résistantes lors d'une thérapie combinée, si la prolifération du virus n'est pas totalement endiguée. Les médicaments exercent alors une pression sélective qui favorise les virus résistants. Moins le nombre de virus nouveaux est élevé, moindre est la probabilité de voir se former des résistances (voir chapitre 2.2).

### Le mystère des survivants à long terme

Onze ans après la contamination, la moitié des personnes infectées sont malades du sida pour autant qu'elles n'aient pas fait l'objet d'un traitement anti-VIH, et près d'un quart supplémentaire présentent les symptômes d'une faible déficience immunitaire. Il est possible qu'un faible pourcentage de personnes séropositives ne sera jamais malade du sida. Aujourd'hui déjà, nous avons l'exemple d'un certain nombre de personnes séropositives depuis quinze ans et plus, qui ne montrent pratiquement aucun signe de maladie. On les appelle les survivants à long terme. Aucune réponse définitive ne peut être apportée en l'état actuel des connaissances. La réponse à ces questions fournirait pourtant de nombreuses indications thérapeutiques susceptibles d'enrayer l'infection.

- Des tentatives d'explication existent: chez les survivants à long terme, la charge virale demeure très faible pendant des années. Chez toutes les personnes qui viennent d'être contaminées, l'on trouve des cellules CD4 à même d'éliminer le VIH avec l'aide de cellules CD8. Après quelques mois cependant, elles ont disparu chez la plupart des gens, ces cellules «serviables» sont probablement détruites par le virus lui-même. En revanche, chez les survivants à long terme, les cellules CD4 semblent rester suffisamment actives. En laboratoire, les cellules CD4 de survivants à long terme se révèlent beaucoup plus résistantes par rapport à une infection à VIH que les cellules CD4 d'autres personnes séropositives. Lorsque, en revanche, au cours de l'expérimentation, les cellules CD8 sont retirées et par là même occasion les chimiokines bêta qu'elles produisent, la résistance des cellules CD4 contre l'infection à VIH disparaît.

Apparemment, les chimiokines bêta ne jouent pas seulement un rôle essentiel dans la réaction inflammatoire; elles protègent aussi les cellules indemnes contre une infection par le VIH. On imagine que les serrures supplémentaires (corécepteurs) qu'elles bloquent ne peuvent plus être utilisées comme points d'ancrage du VIH, ce qui pourrait freiner l'évolution de l'infection.

- D'autre part, il semble que certaines propriétés des cellules CD4 pourraient exercer une influence sur l'évolution de la maladie. Chaque cellule humaine possède son propre génome à double, c'est-à-dire que chaque caractère héréditaire existe en deux exemplaires, l'un étant hérité de la mère, l'autre du père. En conséquence, un corécepteur défectueux contenu dans une des deux copies du patrimoine génétique pourrait se solder par une perte de fonctionnalité des points d'ancrage à la surface des cellules.

- Les gènes HLA aussi jouent un rôle significatif (**HLA = Human Leukocytes Antigen**). Ils constituent entre autres le «plan de construction» des protéines qui contribuent à alarmer le système immunitaire. Lors de nombreuses infections (dont l'infection à VIH), l'une de ces protéines agglutine des fragments viraux à l'intérieur de la cellule et les apporte à la surface de la cellule où ils sont présentés aux lymphocytes CD4, action qui déclenche la destruction des cellules infectées. Les personnes séropositives sans symptôme pendant de longues années possèdent souvent un gène HLA qui correspond au «plan de construction» pour une variante protéique donnée rare chez les personnes présentant une évolution pathologique courante. Les cellules CD4 des survivants à long terme reconnaissent cette variante protéique lorsqu'elle est liée à des fragments de VIH.

- Contrairement aux autres personnes séropositives, les survivants à long terme présentent une forte concentration de bêta-chimiokines, des défauts

plus fréquents dans un des segments d'ARN pour les récepteurs CCR2 et CCR5. En outre, ils disposent souvent d'anticorps très actifs et d'une réponse immunitaire cellulaire très étendue leur permettant d'éliminer les virus de l'organisme.

### Les catégories cliniques et immunologiques de l'infection à VIH

Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 1993, la classification de la maladie par stades instaurée par le Center for Disease Control and Prevention américain est applicable en Suisse. On distingue les catégories cliniques suivantes (souvent appelées stades):

**A:** infection par VIH sans troubles particuliers, lymphadénopathie continue et affection aiguë accompagnée de symptômes et diagnostics.

**B:** maladies révélatrices d'un dysfonctionnement du système immunitaire.

**C:** sida (voir définition au verso).

Lorsqu'un patient est entré dans le stade B de la maladie, il y reste, même lorsque les affections régressent. Idem pour le stade C.

Les catégories cliniques A, B et C se divisent en **catégories immunologiques** d'après la valeur des CD4: A1, A2, A3. Le barème de classification s'établit comme suit.

**1:** 500 ou plus de cellules CD4 par microlitre de sang.

**2:** de 200 à 499 cellules CD4 par microlitre de sang.

**3:** moins de 200 cellules CD4 par microlitre de sang.

Si un patient a atteint la catégorie 2 ou 3, il y demeure même si sa valeur de CD4 – par exemple lors d'un traitement combiné anti-VIH – dépasse à nouveau 500, 200 ou plus de cellules par microlitre de sang.

L'attribution à une catégorie indique l'ampleur actuelle ou passée du déficit immunitaire. Néanmoins, elle ne fournit aucun indice quant à la rapidité d'évolution de l'infection. Depuis qu'existent les traitements combinés contre le VIH, la classification des patients suivant leur pronostic a perdu de son importance.

Les symptômes qui sont classés dans **le stade clinique B** sont ceux qui révèlent un affaiblissement immunitaire dû au VIH ou dont le développement diffère de l'évolution normale et qui ne peuvent donc entrer ni dans la catégorie A ni dans la C. Il s'agit notamment des manifestations cliniques suivantes:

- Fièvre récurrente et qui ne peut s'expliquer autrement que par une infection par le VIH, avec des températures supérieures à 38,5 degrés.
- Diarrhée de plus de quatre semaines ne pouvant être expliquée autrement que par une infection par le VIH.
- Stomatite et pharyngite (inflammation de la muqueuse buccale et de la gorge par le champignon *Candida albicans*) si aucune autre cause que l'infection par le VIH n'est décelée.
- Vaginite chronique ou difficile à traiter (inflammation de la muqueuse vaginale par le champignon *Candida albicans*) si aucune autre cause que l'infection par le VIH n'est décelée.
- Altérations des tissus (dysplasies) jusqu'aux ulcères cancéreux (encore) bien localisés (carcinome in situ) dans l'entrée du col de l'utérus ou dans le col proprement dit (cervix).
- Zona envahissant plus d'un dermatome.

- Neuropathie périphérique (voir chapitre 5.5).
- Leucoplasie pileuse orale (altérations de la muqueuse de coloration blanche qui rappellent la formation de poils sur les bords latéraux de la langue).

### Définition du sida ❶

Lorsque l'infection par VIH est établie sans doute possible, le diagnostic de sida est prononcé en présence d'une des maladies suivantes. (La plupart de maladies de la liste sont décrites avec précision au chapitre 5.)

- Pneumonie à *Pneumocystis carinii*.
- Pneumonie bactérienne récidivante (plus d'un épisode en 12 mois).
- Sarcome de Kaposi.
- Carcinome cervical invasif.
- Candidose de l'œsophage.
- Candidose de la trachée, des bronches et des poumons.
- Herpès simplex (ulcère mucocutané persistant, bronchite, pneumonie, œsophagite).
- Cytomégalovirose (atteinte organique en dehors du foie, de la rate ou des ganglions).
- Toxoplasmose cérébrale.
- Encéphalopathie à VIH (démence associée au VIH).
- Syndrome cachectique à VIH (perte involontaire du poids corporel accompagnée de diarrhée chronique et de fièvre en l'absence d'une infection opportuniste ou d'une tumeur).
- Mycobactériose: tuberculose pulmonaire, tuberculose extrapulmonaire, diverses autres infections à mycobactérie.
- Isosporiase avec diarrhée de plus d'un mois.
- Cryptosporidiose avec diarrhée de plus d'un mois.
- Septicémie récidivante à salmonelles.
- Lymphomes malins divers.
- Leuco-encéphalopathie progressive multifocale (affection cérébrale).
- Coccidioïdomycose généralisée (infection des voies respiratoires supérieures et d'autres organes comme le système nerveux, de la peau, des organes internes et du squelette).
- Histoplasmosse généralisée extrapulmonaire (mycose).

Depuis 1993, les Etats-Unis se servent d'une autre définition. ❷ D'après celle-ci, une personne est aussi considérée comme malade du sida, lorsque la valeur de ses CD4 passe en dessous de 200 cellules par microlitre, indépendamment des symptômes et du diagnostic que présente la personne. Cet élargissement de la définition ne s'est pas imposé en Europe; aux Etats-Unis, il s'explique par des considérations d'ordre technique ayant trait aux assurances.

❶ D'après le Bulletin publié par l'Office fédéral de la santé publique (28. 6. 1993).

❷ Centers for Disease Control and Prevention: 1993 Revised Classification for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for Aids among Adolescents and Adults; Morbidity and Mortality Weekly Report, 41, RR-17 (1992).

## 1.4 | Examens de laboratoire importants

### Situations dans lesquelles des tests de dépistage sont effectués

Plusieurs situations sont envisageables. Selon le cas, diverses méthodes de laboratoire seront appliquées. Il faut faire la distinction entre recherche non ciblée (screening), clarification en cas de soupçon d'infection aiguë par le VIH (primo-infection) ou clarification en cas de soupçon d'une infection par le VIH plus ancienne.

- **Recherche non ciblée (screening):** En Suisse, la probabilité qu'une personne soit séropositive est faible. La plupart des tests de dépistage du VIH (voir plus bas) sont réalisés à l'occasion d'un don de sang, d'une grossesse ou encore sur demande. Dans ces situations, il suffit d'effectuer un test de dépistage d'anticorps contre le VIH ou test de dépistage du VIH (appelé communément test VIH et faussement aussi «test du sida»), très sensible et précis.

- **Clarification en cas de soupçon d'infection aiguë par le VIH:** A part le test de dépistage des anticorps, il existe un test de dépistage de l'antigène p24 (voir plus bas). Pendant la phase précoce de l'infection, lorsque apparaissent des signes de maladies environ 2 à 6 semaines après la contamination, le test de dépistage d'anticorps peut se révéler encore négatif ou ne pas être clair, tandis que le test d'antigène p24 est déjà positif.

- **Clarification en cas de soupçon d'une infection par le VIH plus ancienne:** Dans ce cas aussi, un test de dépistage des anticorps suffit.

### Méthodes utilisées en laboratoire pour déceler le VIH dans l'organisme

On a recours à différents procédés selon les questions posées.

- **Test de dépistage**

Lorsqu'un virus pénètre dans l'organisme, le système immunitaire réagit de manière spécifique. Pour se défendre, il produit des substances appelées des anticorps, qui sont capables d'identifier le VIH. Le test de dépistage ne décèle pas le virus lui-même: il révèle en fait la présence ou non d'anticorps spécifiques dans le sang. Or, le système immunitaire met quelques semaines à produire des anticorps contre le VIH en quantités décelable. La période séparant le moment de l'infection par le VIH et la présence décelable d'anticorps est appelée fenêtre immunologique.

Les tests de dépistage du VIH majoritairement employés en Suisse («tests de troisième génération») décèlent, outre les anticorps (immunoglobuline = Ig) de classe G, des anticorps de classe M aussi (IgM) qui apparaissent les premiers après une infection nouvelle. Occasionnellement, une infection à VIH peut déjà se mettre en évidence au bout de trois semaines. Généralement, la période est toutefois plus longue, jusqu'à trois mois et plus même dans de rares cas. Un résultat négatif obtenu avant une période de trois mois suivant le moment du comportement à risque ne permet donc pas d'exclure catégoriquement une infection à VIH.

Il existe aussi des **tests rapides** autorisés pour la recherche d'anticorps dans le sérum sanguin, le plasma sanguin ou le sang intégral. «Rapide» signifie que le test peut se faire sur place, qu'il ne faut pas envoyer le sang dans un laboratoire externe et que le résultat est disponible après une demi-heure environ. Les tests rapides sont des tests de dépistage des anticorps spécifiques de l'infection à VIH; ils ne peuvent donc apporter la preuve d'une infection ou l'exclure plus tôt que les autres tests.

Règles valables pour tous les tests de dépistage (tests rapides compris):

- Un résultat négatif n'exclut pas une infection aiguë (le test de dépistage se révèle positif au plus tôt lorsque s'atténuent les symptômes de l'infection aiguë).
- Un test de dépistage du VIH peut se révéler positif quelques semaines après la transmission de l'infection déjà, mais une infection à VIH ne peut véritablement s'exclure qu'au terme de trois mois avec certitude.
- En cas de résultat positif, un test de confirmation est nécessaire (voir plus bas).
- Un test de dépistage doit s'inscrire dans le cadre d'une consultation.

#### ■ Test de confirmation

Comme la présence d'anticorps ou de protéines de l'organisme réagissant à d'autres virus qu'au VIH est possible, un test positif donne toujours lieu à un second test de confirmation dans un laboratoire agréé par l'Office fédéral de la santé publique. Un résultat positif au second test confirme définitivement l'infection à VIH. Pour éviter de confondre les échantillons, ce test de dépistage se fera sur un second échantillon de sang.

#### ■ Test de l'antigène p24

La protéine du VIH p24 provoque la formation d'un anticorps spécifique (l'anticorps p24). Dans les situations où de nombreux virus se multiplient, mais où la réponse immunitaire se fait attendre, ou quand le système immunitaire ne peut plus réagir totalement, l'on trouve des concentrations élevées de la protéine p24 (ou antigène p24), mais peu d'anticorps dans le sang. Chez les personnes infectées récemment par le VIH ainsi que chez certaines personnes atteintes du sida, on constate généralement de fortes concentrations d'antigène p24, mais une absence quasi complète d'anticorps. Au cours de la phase intermédiaire, qui est aussi la plus longue, on décèle des concentrations élevées d'anticorps, mais pas d'antigène p24, parce qu'il est neutralisé par les anticorps.

Le test de dépistage de l'antigène p24 s'utilise presque exclusivement lorsque l'on soupçonne une infection aiguë, c'est-à-dire lorsque des troubles physiologiques se font jour après une situation à risque évidente.

L'antigène p24 apparaît environ 5 jours avant les anticorps formés contre le VIH. Sauf en cas d'infection à VIH avec immunodéficience marquée, il n'est décelable qu'un très bref laps de temps, car les anticorps le neutralisent rapidement.

Pourtant, l'absence d'antigènes p24 dans le sang n'exclut pas une infection par le VIH. Le test convient pour confirmer le soupçon d'une infection aiguë à VIH, mais pas pour exclure une infection.

#### ■ Tests combinés

Des tests combinés («tests de quatrième génération») aussi sont autorisés; ils permettent de détecter aussi bien l'antigène p24 que les anticorps de classe M et G (voir «Test de dépistage» plus haut). Comme un résultat positif obtenu à la suite d'un test combiné ne permet pas d'établir si l'antigène p24 ou des anticorps ont été décelés, ou les deux, le laboratoire doit effectuer des examens plus approfondis.

### ■ Diagnostic PCR

Une méthode de technologie génétique, le diagnostic PCR, permet de détecter directement la présence du virus. PCR signifie réaction de polymérisation en chaîne. Le test de la PCR peut détecter le patrimoine génétique d'une quantité infime du virus présent dans le sang. La méthode s'applique surtout en cas de doute, particulièrement à la naissance d'un enfant de mère séropositive. Seul ce test permet d'établir une transmission éventuelle, car des anticorps de la mère sont présents dans l'organisme de l'enfant au cours des premiers mois de sa vie. Le sang de l'enfant réagit de manière positive lors du test de dépistage des anticorps contre le VIH, qu'il soit ou non séropositif. **On ne recommande pas** en principe le diagnostic PCR pour réduire la fenêtre diagnostique (voir «Test de dépistage») – c'est-à-dire en cas de soupçon d'infection à VIH aiguë. Dans des conditions optimales, cette méthode ne permet de raccourcir que de 4 à 5 jours seulement la fenêtre diagnostique par rapport au test de l'antigène p24. Dans de nombreux cas, il est fort probable que le résultat du test ne puisse s'interpréter sans faille durant la phase première. De plus, le test est aussi complexe que cher. Seuls un soupçon très élevé d'infection à VIH et la ferme intention d'entamer une thérapie combinée sans attendre justifient la réalisation du diagnostic PCR chez certaines personnes. Dans la majorité des tests de dépistage effectués individuellement, il ne s'agit pas de détecter une infection à VIH, mais de l'exclure avec certitude. Cependant, un test PCR et un test de l'antigène p24 négatifs n'excluent pas à 100% l'existence d'une infection par le VIH. Celle-ci est exclue lorsqu'aucune réaction immunitaire correspondante n'est constatée. Les réactions immunitaires, telles que la formation d'anticorps, sont lentes et ne se produisent que dans l'organisme. Lors des dons de sang, la situation est différente, étant donné que les conserves sont dépourvues de toute réaction immunitaire.

On conseille donc aux personnes ayant eu un comportement à risque de procéder à un test de dépistage du VIH 3 mois après et de respecter à la lettre les règles du safer sex dans l'intervalle.

En Suisse, le concept proprement dit du test VIH fait l'objet d'un examen périodique par la commission d'experts laboratoire et diagnostic (CLD) et la Commission fédérale pour les problèmes liés au sida (CFS) en vue de l'adapter aux progrès techniques de laboratoire.

### **Suivre la progression d'une infection à VIH grâce à des méthodes de laboratoire**

L'infection par le VIH étant établie, le test de dépistage d'anticorps et le test de l'antigène p24 deviennent superflus.

Diverses autres mesures peuvent s'effectuer régulièrement pour surveiller et documenter la progression de l'infection. Elles permettent de formuler des prévisions sur l'évolution pathologique. Chez les personnes qui suivent un traitement combiné anti-VIH, les mesures renseignent sur l'efficacité du traitement.

### **Valeur des CD4**

Un examen essentiel porte sur les globules blancs (leucocytes). Il en existe trois groupes: les granulocytes, les monocytes/macrophages et les lymphocytes. A leur stade initial, les lymphocytes ne sont pas encore armés pour remplir leur mission immunitaire lorsqu'ils quittent la moelle rouge, où se

forment toutes les cellules sanguines. Leur maturité et leur différenciation surviennent dans un autre organe dit primaire, du système lymphatique: le thymus pour les lymphocytes **T** et l'extrémité caudale du tube digestif (bourse de Fabricius) pour les lymphocytes **B**. Leur confrontation avec un agent pathogène a lieu dans les organes lymphatiques secondaires, tels que les ganglions lymphatiques, les amygdales, la rate, etc. C'est à ce moment que les lymphocytes développent leur stratégie de défense, qui confère à l'organisme l'immunité (souvent à vie) contre l'agent pathogène en question. Le thymus se trouve à l'arrière de la partie supérieure du sternum. Il régresse après la puberté pour atteindre la taille d'un petit tissu graisseux. Parmi les lymphocytes T, ce sont avant tout les valeurs des CD4 et des CD8 qui sont déterminantes, soit les cellules T4 auxiliaires et les cellules T8 tueuses ou cytotoxiques. Au cours des 18 premiers mois qui suivent la contamination, la valeur des CD4, supérieure à 500 par microlitre de sang (valeur normale), baisse en moyenne de 30% sans traitement. Ensuite, pendant de nombreuses années, leur nombre ne se réduit que très lentement, puis à nouveau plus rapidement pendant les 18 mois qui précèdent l'apparition des premières maladies révélatrices du sida. On a supposé pendant longtemps que le thymus cessait d'être opérationnel après la puberté. Or, il a été constaté chez l'adulte que cet organe produit des quantités importantes de lymphocytes T à partir de cellules souches lorsque la multiplication du VIH est entravée par une thérapie combinée. Le calcul de **la valeur des CD4** est relativement compliqué; il n'est pas fiable à 100%: la divergence potentielle par rapport au nombre effectif est de l'ordre de plus ou moins 20%.

L'analyse ne porte pas uniquement sur la valeur des CD4, mais aussi sur celle des **CD8**. Ces dernières sont aussi appelées cellules tueuses (T8), car elles se chargent d'éliminer les cellules infectées.

La valeur des CD4 est révélatrice du stade de l'infection par le VIH. Plus elle est basse, plus faible est le système immunitaire. Pourtant, il n'existe aucun lien impératif direct entre la valeur des CD4 et les divers stades de l'infection. Une personne séropositive sur sept, chez laquelle la valeur des CD4 est passée largement sous la barre des 200, vit sans présenter le moindre signe de maladie. Une personne dont le nombre de cellules CD4 s'élève à 150 par microlitre de sang se sent souvent aussi bien qu'une personne dont le sang en contient 300. Cependant, de manière générale, on peut affirmer que le risque d'infection opportuniste telle qu'une pneumonie à *Pneumocystis carinii* ou une toxoplasmose cérébrale s'accroît considérablement lorsque le nombre de cellules CD4 est inférieur à 200 par microlitre de sang. Pour cette raison, la médication préventive contre les infections opportunistes est souvent basée sur ce diagnostic réalisé en laboratoire.

Seule l'évolution de la valeur des CD4 dans le temps, c'est-à-dire une observation médicale suivie, permet au spécialiste de se prononcer sur la progression pathologique. Quoi qu'il en soit, une chute ou une remontée unique du nombre de cellules CD4 ne doit pas susciter une trop grande inquiétude ni un profond soulagement. En général, la valeur des CD4 s'améliore par le biais d'une thérapie combinée efficace contre le VIH et se maintient à un niveau élevé pendant une longue période. On s'aperçoit que les personnes jeunes ayant une charge virale identique (voir plus bas) et suivant la même thérapie combinée présentent une progression notable de la valeur des CD4 que les personnes plus âgées. Chez les jeunes comme

chez les seniors soumis à cette thérapie combinée, l'augmentation de la valeur des CD4 se fait en deux étapes. Durant la première, rapide, le nombre de cellules mémorisantes s'accroît (elles sont capables de vaincre rapidement un agent pathogène qui avait déjà attaqué le système immunitaire). Par contre, durant la seconde étape, plus lente, c'est plutôt le nombre des cellules dites naïves qui grimpe (elles sont confrontées pour la première fois à un agent pathogène inconnu jusqu'à présent). Il semblerait que la première étape est due à une mobilisation impressionnante des cellules situées dans les organes lymphatiques secondaires (voir plus haut), alors que la seconde étape est provoquée par la réactivation du thymus, organe lymphatique primaire. Il est vraisemblable que le thymus de personnes jeunes possède davantage de réserves que celui des personnes plus âgées. Entre-temps, il est permis de supposer que l'accroissement du nombre de cellules va de pair avec une meilleure qualité du système immunitaire. Il est donc possible de répondre par l'affirmative à la question de savoir s'il convient d'arrêter une prophylaxie primaire contre des maladies opportunistes lorsque la valeur des CD4 évolue favorablement. Des études récentes permettent de supposer que cette règle pourra aussi s'appliquer à certaines prophylaxies secondaires, c'est-à-dire des mesures prises pour éviter la récurrence d'une maladie opportuniste précédente (voir chapitre 5.1).

### Charge virale

Le diagnostic PCR et d'autres méthodes permettent aujourd'hui non seulement de déceler le patrimoine génétique du VIH dans le plasma sanguin (détermination qualitative), mais aussi d'établir le nombre de copies du génome viral qu'un millilitre de plasma sanguin contient (détermination quantitative). Pour le «nombre de copies du génome viral par millilitre de plasma sanguin», diverses expressions, toutes comparables, sont utilisées: charge virale, concentration du virus, virémie ou titre viral. Les tests de routine utilisés pour mesurer la charge virale présentent à l'heure actuelle un seuil de détection d'environ 20 copies du génome viral par millilitre de plasma sanguin. Les valeurs les plus élevées obtenues avoisinent plusieurs millions de copies du génome viral par millilitre de plasma sanguin. Aucun test commercial n'existe pour mesurer la charge virale du VIH-2.

Cependant, plus de neuf VIH sur dix se trouvent non pas dans le sang, mais dans les tissus lymphatiques (ganglions lymphatiques, amygdales, rate, etc.). Diverses études démontrent pourtant que la charge virale dans le plasma sanguin offre une indication fiable de la quantité de virus présente dans les autres liquides corporels et dans les tissus. La hauteur de la charge virale permet – selon les questions posées – deux affirmations différentes:

- d'une part, elle renseigne sur la **vitesse** de progression de l'infection à VIH et constitue ainsi un indice pour l'évolution future (pronostic);
- d'autre part, elle permet de juger de l'**efficacité** d'un traitement anti-VIH (effet thérapeutique).

### La charge virale comme base d'un pronostic

Chez les personnes dont la charge virale dans le plasma sanguin est élevée, il y a tout lieu de penser que l'infection évoluera plus rapidement c'est-à-dire que la déficience immunitaire se développe plus vite (visible par exemple lors d'une perte importante de cellules CD4 par année) que chez les personnes dont les concentrations virales sont plus basses. De plus, des affections opportunistes peuvent apparaître dans un délai plus bref.

En revanche, les survivants à long terme présentent une charge virale non décelable ou très basse, soit de quelques centaines de copies du génome viral par millilitre de plasma sanguin.

### **La charge virale comme mesure de l'effet thérapeutique**

Lorsque la charge virale s'abaisse fortement au cours d'un traitement anti-VIH, ce qui entraîne en règle générale une remontée de la valeur des CD4, le traitement produit un effet. Il semblerait que la réduction de la charge virale dans le plasma sanguin à des valeurs non décelables (ou par exemple d'un facteur 1000) est plus efficace, c'est-à-dire qu'elle exerce un plus grand effet clinique (par exemple une vie plus longue sans le sida), qu'une réduction d'un facteur de 10 seulement. Seule une suppression constante et la plus complète possible de la multiplication du virus peut prévenir le développement de résistances. Là où les virus ne se multiplient pas, aucun virus résistant ne peut apparaître. De cette manière seulement, les médicaments administrés pourront conserver leur efficacité à long terme.

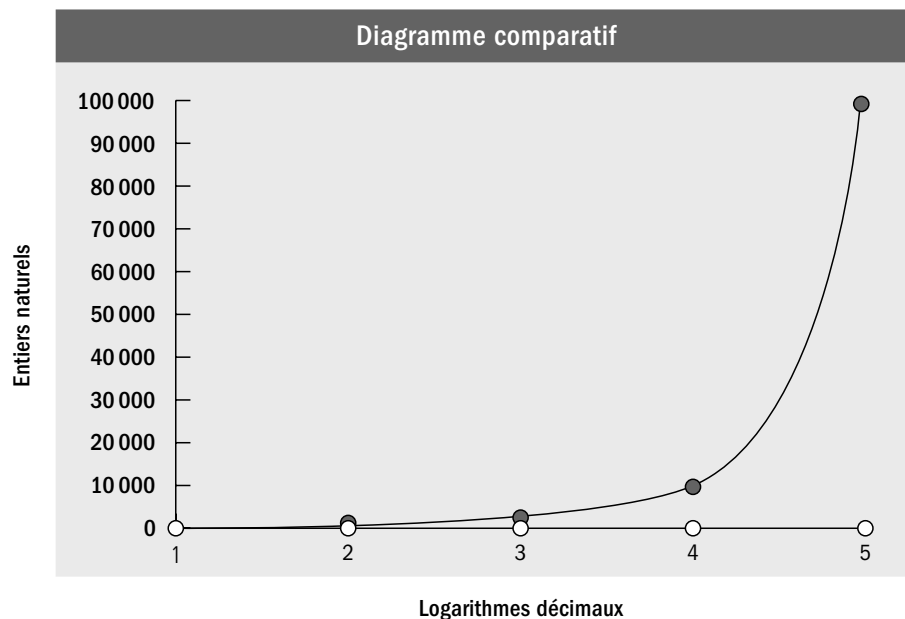
On entend par **blip** une charge virale mesurable située entre deux valeurs non décelables. Les blips dont la valeur est inférieure à 200 copies du génome viral par millilitre de plasma sanguin sont probablement inoffensifs; les blips présentant des valeurs supérieures présagent le développement d'une résistance aux partenaires d'une thérapie combinée anti-VIH.

### **Remarques techniques et interprétation des résultats**

Le sang de la patiente ou du patient doit être analysé rapidement, afin que l'examen de laboratoire fournisse des valeurs fiables; lorsque l'analyse tarde, les valeurs décelées sont faussement basses.

Les affections aiguës et les vaccinations entraînent une augmentation provisoire de la charge virale dans le plasma sanguin; il est alors conseillé d'attendre avant de faire des analyses.

Certains laboratoires fournissent les résultats en chiffres réels, par exemple 76 735 copies du génome viral par millilitre de plasma sanguin (env. 80 000), laissant parfois craindre une mesure imprécise; d'autres laboratoires les communiquent en logarithmes, par exemple 4,9 log<sub>10</sub> (env. 80 000), beaucoup ont du mal à saisir ce genre de représentation mathématique (3 log<sub>10</sub> = 10<sup>3</sup> = 1000, 4 log<sub>10</sub> = 10<sup>4</sup> = 10 000, 5 log<sub>10</sub> = 10<sup>5</sup> = 100 000). Compte tenu des fluctuations de la charge virale et de la précision des tests, on peut parler de variation entre deux tests uniquement lorsque la différence est supérieure à trois fois. Une modification de la concentration virale n'est donc significative que si le nouveau résultat est trois fois supérieur ou trois fois inférieur au résultat antérieur. Lorsqu'un traitement entraîne une «réduction» de la charge virale, par exemple de 90 000 à 30 000 copies du génome viral par millilitre de plasma sanguin, le traitement n'a pas produit d'effet, soit parce qu'il existe des souches résistantes du virus ou parce que la concentration sanguine du principe actif est insuffisante. Les raisons peuvent être multiples: le corps ne les absorbe pas et ne peut les assimiler ou alors les médicaments n'ont pas été pris conformément aux prescriptions.



Le diagramme et le tableau fournissent la clé de conversion des entiers naturels en chiffres logarithmiques. Une charge virale de 30 000 équivaut à 4,4 log. Une charge virale de 3,6 log équivaut à 4000.

**Tableau conversion logarithmique**

Logarithme décimal	Entier naturel	Logarithme décimal	Entier naturel	Logarithme décimal	Entier naturel	Logarithme décimal	Entier naturel	Logarithme décimal	Entier naturel
1,0	10	2,0	100	3,0	1000	4,0	10 000	5,0	100 000
1,1	13	2,1	126	3,1	1259	4,1	12 590	5,1	125 900
1,2	16	2,2	158	3,2	1585	4,2	15 850	5,2	158 500
1,3	20	2,3	200	3,3	1995	4,3	19 950	5,3	199 500
1,4	25	2,4	251	3,4	2512	4,4	25 120	5,4	251 200
1,5	32	2,5	316	3,5	3162	4,5	31 620	5,5	316 200
1,6	40	2,6	398	3,6	3981	4,6	39 810	5,6	398 100
1,7	50	2,7	501	3,7	5012	4,7	50 120	5,7	501 200
1,8	63	2,8	631	3,8	6310	4,8	63 100	5,8	631 000
1,9	80	2,9	794	3,9	7943	4,9	79 430	5,9	794 300

### Fréquence des analyses

En général, les analyses de laboratoire sont réalisées tous les 6 mois pour les patients dont la valeur des CD4 est supérieure à 500 cellules par microlitre de sang et la charge virale basse, qui ne présentent aucun signe de maladie et ne suivent aucun traitement combiné anti-VIH. Les valeurs des CD4 ainsi que la charge virale sont considérées comme déterminantes.

Chez les patients qui suivent un traitement combiné contre le VIH, les mêmes analyses sont effectuées 6 à 8 semaines après le début du traitement, puis tous les 2 à 3 mois. Elles permettent de juger de l'efficacité

d'un traitement combiné anti-VIH et en particulier de repérer le moment opportun pour changer de traitement en cas d'échec thérapeutique. Les analyses de laboratoire portant sur d'éventuels effets secondaires des médicaments (par exemple concernant le fonctionnement du foie, des reins ou du pancréas) sont réalisées à intervalles très réguliers, notamment au début d'un nouveau traitement.

### **Agents pathogènes opportunistes courants**

Un contrôle de routine est aussi effectué pour déceler la présence d'agents pathogènes opportunistes dans l'organisme, tels que le *Toxoplasma gondii* ou le cytomégalovirus. A cet effet, on cherche les anticorps des agents correspondants.

### **Tests de résistance**

Le développement de résistances constitue un problème particulier (voir chapitre 2.3). C'est la raison pour laquelle augmente la demande d'examens de laboratoire qui puissent établir à quels médicaments tel ou tel virus résiste (tests de résistance). En fait, il existe deux types de tests. Le premier dit **génotypique** (axé sur le «plan de construction») vise à mettre en évidence les mutations individuelles d'ARN viral ou des schémas de mutations multiples dont on sait qu'elles peuvent entraîner des résistances à certaines substances. Des résultats correspondants s'obtiennent par test **phénotypique** (axé sur «l'apparence»). Les tests de laboratoire ont alors pour but de cultiver le virus du patient en présence de certaines substances. Les souches sont considérées comme résistantes lorsqu'elles peuvent proliférer sans obstacle en dépit d'une concentration de substance équivalente à ce qu'elle serait dans l'organisme à la fin de l'intervalle entre deux doses. Ce procédé est onéreux et demande du temps.

**La phénotypisation virtuelle** («formulée») consiste à réaliser un test de résistance génotypique dont le résultat individuel est comparé aux caractéristiques génotypiques des souches du virus dans une immense banque de données. Ces souches ont fait l'objet d'une génotypisation et d'une phénotypisation. Le génotype permet de caractériser avec une grande probabilité le phénotype correspondant.

Les procédés de test génotypiques et phénotypiques sont disponibles en Suisse. Les résultats sont connus dans la semaine qui suit pour la génotypisation et dans les deux semaines environ pour la phénotypisation. Le coût de ces tests est pris en charge par les caisses-maladie à l'heure actuelle. Les tests de résistance sont des analyses exigeantes et complexes qui demandent un équipement de pointe. La génotypisation n'est possible actuellement qu'en présence de 1000 copies d'ARN viral par millilitre de plasma sanguin au moins. Le taux de réussite se situe entre 80 et 95%. Le contrôle de qualité est fondamental pour ces nouvelles techniques d'analyse. En l'état actuel des connaissances, les tests de résistance sont recommandés dans les situations suivantes:

- patients présentant une infection à VIH aiguë et n'ayant pas suivi de traitement préalable ou patient séropositif récent (test de dépistage positif après 1997 et négatif auparavant), – compte tenu de la transmission croissante de souches résistantes du VIH;
- en cas d'échec thérapeutique préalable (en particulier le premier traitement).

Les patients pour lesquels plusieurs traitements combinés ont déjà échoué constituent un problème particulier en raison de la difficulté à interpréter les tests de résistance et des rares options thérapeutiques de substitution existantes.

Les tests de résistance doivent seulement être effectués par des laboratoires reconnus disposant d'un système strict d'assurance qualité et qui ont accès à une base moderne de données sur les résistances possibles.

### **Concentration de médicaments**

Un échec thérapeutique ne s'explique pas toujours par la présence de virus résistants. Les combinaisons choisies manquent parfois d'efficacité – et l'efficacité dépend entre autres de la concentration de substances actives. Il en va de même pour une partie des effets secondaires. Pour exprimer la concentration d'un médicament dans le sang, on parle de taux sanguin ou de taux sérologique.

Les taux sérologiques sont de plus en plus souvent mesurés après un échec thérapeutique et aussi pour vérifier si la concentration souhaitée de substances dans le sang est atteinte avec la dose administrée, lorsqu'il s'agit de combinaisons aux interactions complexes. Le taux est mesuré à la fin de l'intervalle entre deux doses.

La résistance et les taux sérologiques ne sont pas deux entités indépendantes, mais étroitement liées. Un virus dans l'organisme est sensible à une substance lorsque sa multiplication est nettement entravée par les taux sérologiques de cette substance pendant tout l'intervalle entre deux doses (intervalle qui sépare deux prises de médicaments). Les concentrations plasmatiques maximales atteintes juste après la prise de médicaments de même que les concentrations plasmatiques minimales constituent donc un obstacle. En principe, on s'attend à une efficacité avérée d'une substance lorsque sa concentration dans l'organisme d'un patient défini à la fin de l'intervalle entre deux doses est supérieure à celle qui aurait été nécessaire pour bloquer une certaine souche de virus.

De multiples facteurs peuvent expliquer une trop faible concentration plasmatique: prescription erronée, oubli du patient, dose prise trop faible, non-respect de la fréquence, inobservation des recommandations alimentaires, assimilation intestinale insuffisante, dégradation trop rapide dans le foie par suite d'interactions avec d'autres médicaments et substances prescrits ou non prescrits (voir chapitre 2.5).

## 1.5 | Epidémiologie

Quelque 38,6 millions de personnes vivaient avec le VIH/sida dans le monde entier à la fin de 2005: 36,3 millions d'adultes et 2,3 millions d'enfants de moins de 15 ans. Un tiers environ des personnes séropositives sont des adolescents ou de jeunes adultes (de 15 à 24 ans). Parmi les adultes, les femmes et les hommes sont affectés à parts égales.

Répartition des personnes séropositives:

Afrique subsaharienne	24 500 000	8,0%*
Caraïbes	330 000	2,5%*
Asie méridionale et du Sud-Est	8 300 000	0,6%*
Amérique du Nord	1 300 000	0,6%*
Amérique latine	1 600 000	0,6%*
Europe de l'Est et Asie centrale	1 500 000	0,7%*
Europe occidentale	720 000	0,3%*
Afrique du Nord et Moyen-Orient	440 000	0,3%*
Australie et Nouvelle-Zélande	78 000	0,1%*

\* L'année du diagnostic ne concorde généralement pas avec l'année de l'infection.

On estime à 22 000 le nombre de personnes vivant avec le VIH/sida en Suisse. La part des 15 à 49 ans est légèrement supérieure à la moyenne en Europe occidentale.

### Nouvelles infections à VIH

Quelque 4,1 millions de personnes ont contracté l'infection à VIH dans le monde en 2005, c'est-à-dire plus de 11 200 par jour ou près de 8 chaque minute.

C'est en 1991 qu'a été relevé de plus grand nombre de nouvelles infections dépistées en Suisse: 2144 (ou près de 6 par jour).<sup>①</sup> Jusqu'en 2000, le nombre de cas nouvellement diagnostiqué s'inscrivait en baisse – ce qui est mis au crédit de la prévention. Les nouveaux cas s'élevaient seulement à 585 en 2000. En 2001, le nombre était remonté: 633 (ou presque 2 par jour), ce qui représente une augmentation de 8,2%. En 2002, le nombre de tests positifs est même passé à 792 – une nouvelle augmentation de 25,5%. La raison n'est pas claire; une certaine «fatigue» de la prévention peut avoir joué un rôle. Depuis, les chiffres redescendent un peu (2005: 716).

Voies d'infection pour les nouveaux cas diagnostiqués en Suisse en l'an 2005:

Hommes	Rapports sexuels avec des femmes	37,0%
	Rapports sexuels avec des hommes	49,7%
	Drogues par intraveineuse	10,4%
	Non spécifié	3,0%
Femmes	Rapports sexuels avec des hommes	81,0%
	Drogues par intraveineuse	11,2%
	Non spécifié	7,8%

① L'année du diagnostic ne concorde généralement pas avec l'année de l'infection.

En Europe et aux Etats-Unis, le VIH s'était propagé au début de l'épidémie parmi les hommes homosexuels et bisexuels principalement, chez les toxicomanes et les hémophiles. Depuis 1997, la transmission lors de rapports hétérosexuels se place au premier rang des nouveaux cas diagnostiqués: plus de 50% depuis 1997.

En Afrique subsaharienne, les rapports hétérosexuels sont la première cause de transmission depuis le début de l'épidémie; parallèlement, la transmission de la mère à l'enfant est importante aussi, tout comme l'emploi de seringues non stériles en milieu médical; en Europe de l'Est, en Russie surtout, le VIH se propage encore très fortement parmi les toxicomanes.

#### **Cause de décès: sida**

Au total, quelque 25 millions sont morts du sida à cette date; 2,8 millions seulement en 2005.

En Suisse, les options thérapeutiques améliorées ont fait chuter le nombre de décès. Des 686 décès en 1994, nous sommes passés à 60 en 2005 selon les statistiques, mais il est possible que tous les cas n'aient pas été déclarés. Au total, plus de 5500 personnes sont mortes du sida en Suisse jusqu'à la fin 2005.

---

Tous les chiffres sur l'épidémie mondiale: UNAIDS [www.unaids.org](http://www.unaids.org); pour la Suisse: Office fédérale de la santé publique (OFSP) [www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch).