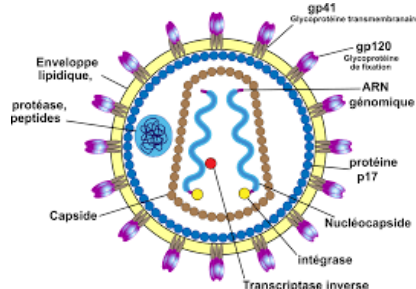


Chapitre 4 : Caractères généraux des Retroviridae

VIH : Structure, multiplication, et physiopathologie

Généralités sur les rétrovirus	- Virus à ARN monocaténaire, capside polyédrique et à enveloppe - Rétrovirus = génome doit être transcrit en ADN par ADN polymérase ARN-dépendante (ou TI). - ADN synthétisé s'insère dans ADN cellulaire par les 2 extrémités dites LTR - Il est alors définitivement intégré dans le génome cellulaire, et sera exprimée par l'appareil de <u>transcription de la cellule</u> - Traduction donne : >>> Protéine Gag (group antigen) >>> Protéines Pol (polymérase virale, associés à des activités de TI, de protéase et d'intégrase) >>> Protéine Env (glycoprotéine de surface gp120 et glycoprotéine transmembranaire gp41 du VIH-1) - 3 sous familles au sein des rétrovirus : >>> Oncovirus comportant HTLV >>> Lentivirus comportant VIH-1 et 2 (et SIV, FIV, virus du visna...) >>> Spumavirus (non pathogènes chez l'homme)
VIH, virus de l'immunodéficience humaine	
Généralités	- La plupart des VIH-1 appartiennent au groupe M (majoritaire), composé des sous-types A, B, C, D, F, G, H, J et K - Clade B = le plus répandu dans les pays occidentaux - Afrique = origine de l'épidémie = continent le plus riche en sous-types avec recombinants entre sous types (A/E, B/C...) - Groupe O comporte VIH-1 rares (localisés en Afrique), groupe O différent du M - Nouveau groupe P du VIH-1 découvert récemment. - VIH-1 et 2 dérivent des virus de <u>l'immunodéficience simienne</u> (mais 2 types sont éloignés l'un de l'autre) - <i>VIH-1 est proche de SIVcpz (sous espèce de chimpanzés)</i> - <i>VIH-2 est proche de SIVsmm (mangabeys enfumés) et SIVmac (infectant macaques)</i> → VIH est issu de 2 introductions différentes (captures de singes, exposition au sang ou au morsure...).
Structure du virus	• De l'extérieur vers l'intérieur : - Enveloppe avec bicouche lipidique (qui provient de la MC) et hérissée de spicules glycoprotéiques - <u>Glycoprotéines</u> : partie interne avec gp41 ou glyco transmembranaire + partie externe avec gp120 - Face interne de l'enveloppe tapissée par <u>matrice protéique faite de p17</u> - Capside virale est faite de p24 : à l'intérieur se trouve l'ARN entouré de la protéine de nucléocapside - TI est à l'intérieur de la capside associée à une intégrase (sert à intégrer ADN proviral dans ADN cellulaire) et à une protéase. L'ARN viral se trouve en 2 exemplaires identiques. - En plus des gènes gag, pol, et env : présence de gènes de régulation qui jouent un rôle important dans le pouvoir pathogène du virus (tat, rev et nef) - Tat et rev fonctionnent avec épissage des ARN messagers (+ utilisent les 3 phases de lecture du génome) - Gag, pol, gp120 et gp41 expriment leur information sous forme de précurseurs polypeptidiques secondairement clivés - Clivage du précurseur Gag-Pol est assuré par protéase virale - Clivage de gp41 et gp120 est assuré par les protéases cellulaires - Enzymes cibles du traitement antirétroviral = transcriptase inverse ; protéase et intégrase (anti-gp41 : inhibiteur de la fusion-lyse et inhibiteur du coRc CCR5).



Cycle de multiplication du VIH au niveau de la cellule	Étapes initiales du cycle viral : - Attachement sur les récepteurs et co-Rc - Fusion-lyse - Cellules cibles - TI - Expression de l'ADN proviral
Attachement sur les récepteurs et corécepteurs	- Forte interaction entre gp120 et récepteur cellulaire CD4 - Nécessite présence d'un co-récepteur (= mol° protéique insérée dans la membrane cytoplasmique) → Sur monocytes-macrophages infectables par les souches monocytopotropes = CCR5 → Sur les LT infectables par les souches lymphotropes = CXCR4
Fusion-lyse	- Interaction gp120 ; CD4 et co-Rc → induit changement de conformation de gp120 avec clivage de cette mol° → dégagement de la gp41 et arrimage de la gp41 dans la MC - Raccourcissement de gp41 permet contact entre enveloppe membranaire virale et MC - Au niveau de la gp41 = fusion-lyse qui crée un trou - Introduction de la capsid virale à travers le trou - Gp120 = attachement et gp41 = fusion-lyse +++
Cellules cibles	- Cellules infectées = LT CD4 (LTCD4+ mémoires surtout) ; cellules du système monocyte-macrophage et les cellules dendritiques - Infection virale sur les LT CD4+ a un effet léthal (ECP) <i>NB : LT CD4 jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'activité des LB et des LT CD8+</i> - Monocytes et macrophages supportent l'infection = réservoir pour les virus + véhicule l'infection (notamment dans le SNC) - Dans les follicules lymphoïdes, les cellules dendritiques capturent particules virales et les présentent aux cellules lymphoïdes. Au stade avancé, les cellules dendritiques sont détruites (participe à l'atrophie des formations lymphoïdes). - Souches virales sont à tropisme monocytaire ou macrophagique en début d'infection / tropisme lymphocytaire de + en + cytolytiques en fin d'infection - Autres cellules cibles : cellules microgliales ; astrocytes ; cellules de Langerhans ; et progéniteurs hématopoïétiques.
Transcriptase inverse (TI)	- Forme de main droite, reçoit matrice d'ARN entre le pouce et la base des « autres doigts » - Synthèse de l'ADN proviral à partir de la matrice d'ARN génomique - RT (enzyme) a plusieurs fonctions : duplication de l'ADN, hydrolyse de la matrice d'ARN, opérations de transfert de brin d'ADN (pour produire LTR) - Risque d'erreur par dérapage +++ (s'attache et se détache de l'ADN et de l'ARN viral) - Mutation à chaque cycle viral (car pas de mécanisme de correction) - Mélange de virus génétiquement voisins = quasi-espèce → émergence de variants antigéniques et mutants résistants aux antiviraux Turn over (durée de vie = 2J) + infidélité de la TI → dérive de la population virale au cours du temps (évolution imposée par la pression de sélection de la réponse immunitaire et du traitement antirétroviral) → Résistance aux antirétroviraux, échappement aux Ac neutralisants et aux LTCD8+ anti-VIH → Variabilité du VIH est importante : en particulier de la boucle V3 au nv de la gp120 (où se fixent les Ac neutralisants) - Mutants résistants aux antirétroviraux émergent sous monothérapie (association de plusieurs antirétroviraux pour lesquels il n'y a pas de résistance croisée).
Expression de l'ADN proviral	- LTR = site d'insertion proviral dans le génome cellulaire + site d'attachement de l'ARN polymérase cellulaire (début de la transcription) - LTR sensibles à différents facteurs de transcription = PN tat, rev, ou NF-kappaB - NF-kappaB activé par : mitogènes, cytokines ou surinfection par autre virus → se fixe alors sur site spécifique du LTR - Tat se fixe sur région TAR du LTR et aug la transcription - Rev intervient dans le transport des messagers tardifs traduits en précurseurs des PN de structure ce qui permet expression des Pn de structure et constitution de particules virales matures.

Multiplication virale au niveau de l'organisme	- Organe cible = formations lymphoïdes, mais aussi cerveau - 3 phases de l'infection : primo-infection, phase asymptomatique, et SIDA												
Schéma	MULTIPLICATION DU VIH/HIV-1 DANS L'ORGANISME A noter que la phase asymptomatique n'est pas une période de latence virologique : Il y a multiplication virale et contagiosité, même sous traitement antirétroviral actif. MARQUEURS VIRAUX AU COURS DE LA PRIMO-INFECTION PAR HIV-1, SANS TRAITEMENT (Groupe de travail sur le diagnostic précoce, rapport au Directeur Général de la Santé, 1997) Niveau des marqueurs Seuil de détection Contage J0 11-12 14-15 20-21 28-29 Temps (jours) Fenêtre virologique Fenêtre immunologique WB HIV-1 HIV-2 gag gp160 gp120 Pol p68 Gag p55 Env gp41 Gag p40 Pol p34 Pol p36 Gag p24/25 Gag p18 gag gp160 gp120 Pol p68 Gag p55 Env gp41 Gag p40 Pol p34 Pol p36 Gag p24/25 Gag p18 Western blot HIV Alors que le dépistage dans le sérum du patient des anticorps HIV par technique ELISA donne une réponse globale, en plus ou en moins "HIV séropositif ou séronégatif", le Western blot caractérise, dans le sérum du patient HIV séropositif, les différents anticorps correspondant aux différents antigènes du virus. Ces antigènes viraux ont été au préalable déposés sous forme de bande sur une bandelette de nitrocellulose, par migration en électrophorèse, de sorte qu'ils s'étagent par ordre de poids moléculaire décroissant de haut en bas sur la bandelette. Celle-ci est mise en contact avec le sérum du patient. Si l'antigène anti-HIV, ceux-ci vont se fixer sur l'antigène correspondant et vont marquer cette bande (grâce à une coloration immunoenzymatique). On déclare le Western blot HIV-1 positif quand sont marquées par les anticorps du patient au moins 2 bandes correspondantes, soit à deux des trois glycoprotéines virales (gp160, 120 ou 41), soit à la p24 et à la gp160 (début de séroconversion). Cours IV - illustration 4/8												
Entrée du virus dans l'organisme	- Transmission : materno-fœtale, rapports homo ou hétérosexuels, transfusion avec du sang de sujet infecté ou échange de seringue chez les drogués - Transmission par allaitement possible (faible si traitement 0,7%) - Transmission sexuelle : Augmente avec multiplicité des partenaires (<i>acte anal réceptif avec éjaculation > vaginal avec éjaculation > anal insertif > vaginal insertif > fellation réceptive > pratique de fellation</i>) - Charge virale élevée, présence de sang chez sujet infecté, lésions génitales ulcérées augmente risque +++ → Transmission par les « 3S » = sang, seringue, sexe (et contamination mère-enfant) → Pas de transmission : salive, insectes hématophages - Contamination professionnelle = rare : risque 0,3% en l'absence de traitement (augmente avec profondeur de la blessure, calibre de l'aiguille, présence de sang frais dans l'aiguille). - Rôle important des cellules dendritiques présentes au site d'inoculation (Cf. tableau)												
Transmission	<table><tr><th>TRANSMISSION</th><th>POPULATION INFECTEE</th><th>TAUX DE TRANSMISSION</th></tr><tr><td>Transmission sexuelle</td><td>Homosexuels* Hétérosexuels*</td><td>0,4 à 8,2% 0,04 à 1,7%</td></tr><tr><td>Transmission par voie sanguine</td><td>Transfusés Toxicomanes Exposition professionnelle</td><td>Risque résiduel à 0,0002% 0,67% 0,32%</td></tr><tr><td>Transmission verticale In utero En fin de grossesse et à l'accouchement Par l'allaitement</td><td>Enfant né de mère infectée</td><td>20% en France, sans traitement 5% sous AZT 0,7% sous trithérapie efficace</td></tr></table> * probabilité par acte	TRANSMISSION	POPULATION INFECTEE	TAUX DE TRANSMISSION	Transmission sexuelle	Homosexuels* Hétérosexuels*	0,4 à 8,2% 0,04 à 1,7%	Transmission par voie sanguine	Transfusés Toxicomanes Exposition professionnelle	Risque résiduel à 0,0002% 0,67% 0,32%	Transmission verticale In utero En fin de grossesse et à l'accouchement Par l'allaitement	Enfant né de mère infectée	20% en France, sans traitement 5% sous AZT 0,7% sous trithérapie efficace
TRANSMISSION	POPULATION INFECTEE	TAUX DE TRANSMISSION											
Transmission sexuelle	Homosexuels* Hétérosexuels*	0,4 à 8,2% 0,04 à 1,7%											
Transmission par voie sanguine	Transfusés Toxicomanes Exposition professionnelle	Risque résiduel à 0,0002% 0,67% 0,32%											
Transmission verticale In utero En fin de grossesse et à l'accouchement Par l'allaitement	Enfant né de mère infectée	20% en France, sans traitement 5% sous AZT 0,7% sous trithérapie efficace											

Primo-infection	= Période d'invasion survenant dans les 10 à 12J après infection (réservoir viral se constitue) - Équilibre immuno-virologique est atteint dans les 6 premiers mois : conditionne progression clinique et immunologique ultérieure - Présentation clinique variable entre individus - Diagnostic qui peut être négatif sur test sérologique : nécessité de faire <u>un test PCR</u> (charge virale VIH-1) +++ - Symptomatique : 50% - Signes cliniques = fièvre, adénopathies, angine, éruption, méningite voire encéphalite, syndrome mononucléosique - Premier pic élevé de virémie : antigénémie p24 positive et ARN viral plasmatique élevé - Infection s'établit en 48 heures dans les ganglions (importation par les cellules dendritiques) → infestation des monocytes-macrophages et TCD4+ - Induit baisse des LTCD4+, qui se corrige ensuite (car production d'Ac neutralisants et LTCD8+ cytotoxiques). Durant phase de latence clinique : baisse de nouveau des LTCD4+ et accélération → stade SIDA
Période de latence clinique (mais pas de latence virologique)	= période asymptomatique qui sépare primo-infection du stade SIDA - LTCD4+ ne retrouve pas leur niveau initial - Antigène p24 disparaît (en général) - Phase de réplication virale à l'état d'équilibre (persistance des LT infectés) → risque de transmission.
SIDA	- Entrée au stade SIDA = passage des LTCD4+ sous la barre des 200/mm3 (environ 10 ans après évolution sans traitement) - Réseau de cellules dendritiques + centres germinatifs des formations lymphoïdes sont détruits : virus sont relargués dans la circulation (d'où réapparition de p24) - Apparition d'infections opportunistes, encéphalite à VIH, ou cancers - 3 types de cancers : sarcome de Kaposi (HHV-8), lymphomes B (EBV), cancers anogénitaux (cancers col utérin → HPV-16 et 18)
Formes de l'enfant	- 2 formes cliniques - <u>Forme précoce et rapide</u> : minoritaire, menant en quelques mois à la mort dans un tableau d'encéphalopathie subaiguë et lié à une infection in utero - <u>Forme majoritaire</u> : infection en fin de grossesse ou à l'accouchement conduisant à une symptomatologie tardive.

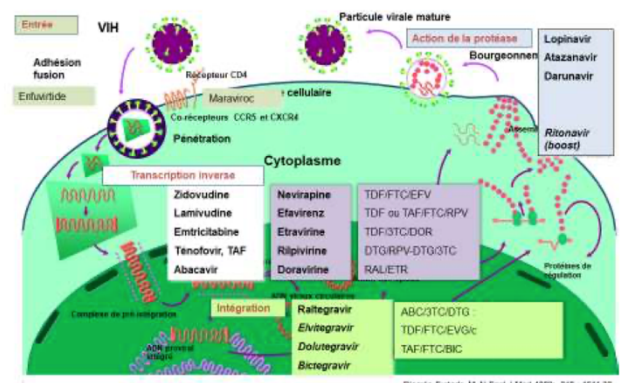
VIH : Épidémiologie, diagnostic, traitement

Épidémiologie	- 37 millions de personnes vivant avec VIH - 1,7 nouvelles infections / an dans le monde - Afrique subsaharienne = région la + touchée (70% des nouvelles infections) → transmission hétérosexuelle et materno-fœtale - HSH / toxicomanes → rôle dans début de l'épidémie (prostitution sans protection est un facteur de risque) - En France : prévalence = 150 000, 6200 nouvelles contaminations, 1700 décès par an - Hommes de moins de 25 ans = 13% des découvertes de séropositivité - HSH = 45% de l'ensemble des nouvelles découvertes, hétérosexuel = 53% - Importance du dépistage pour atteindre objectif ONUSIDA = 90% de personnes diagnostiquées parmi celles vivant avec le VIH dans la lutte contre l'épidémie - Personnes qui méconnaissent séropositivité = à l'origine de 60% des nouvelles contaminations - Comportement à risque ou diagnostic de VIH → prescription du dépistage VIH - VIH positif → prescription VHB et VHC + syphilis (car co-infection fréquente) - Proposition de dépistage en population générale + population à risque +++
VIH-2	- 2% des séropositivité en France - Origine localisée à la partie Ouest de l'Afrique noire - Potentiel épidémique moindre que VIH-1 (évolution plus lente que VIH-1) - Réactions antigéniques croisées entre les 2 types de VIH possible : notamment pour p24 de VIH-1 et p26 de VIH-2 (pas pour les glycoprotéines d'enveloppe) - Sensibilité différente pour les antirétroviraux (résistance aux INNTI et au T20, moindre sensibilité à certains inhibiteurs de protéase).

Diagnostic virologique et suivi au laboratoire de l'infection à VIH	
Diagnostic : indications et principe	- Dépistage en France : volontaire, prescrit par médecin, ou spécialiste travaillant dans un CeGIDD - Dépistage obligatoire : dons du sang, d'organes, de tissus ou de sperme - Confidentialité de l'examen est obligatoire - Tests combinés de 4^e génération : <u>test immunologique mixte</u> = détection des anticorps 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 - Si résultat positif : confirmation par <u>Western Blot/ Immunoblot VIH-1</u> sur le même échantillon sanguin - Présence d'Ac anti-VIH-1 et 2 ou Ag p24 du VIH-1 n'est validée qu'après confirmation du diagnostic biologique sur un échantillon sanguin issu d'un second prélèvement. Nécessaire à cette étape de différencier une infection à VIH-1 ou à VIH-2
Algorithme	ALGORITHME DE DÉPISTAGE CAS GÉNÉRAL ADULTES ET ENFANTS DE PLUS DE 18 MOIS * : sauf exposition supposée au VIH dans les 6 semaines précédentes 2^e à 2 semaines plus tard S & A interpréter en fonction du contexte clinique + : résultat positif - : résultat négatif Ac : anticorps ** le test combiné réalisé sur le 2^e prélèvement peut être identique ou différent de celui pratiqué sur le 1^{er} prélèvement.
Dépistage par test rapide d'orientation diagnostique (TROD)	- Détection des AC anti-VIH-1 et 2 sur sang total, sérum ou plasma (facile à réaliser, mais lecture subjective du résultat) - TROD utile pour ces 4 urgences : >>> AES : pour déterminer le statut sérologique du sujet source (pour la décision de prescription d'un traitement antirétroviral préventif) >>> Accident d'exposition sexuelle : déterminer statut sérologique des 2 partenaires >>> Accouchement chez femmes enceintes ou statut sérologique si suspicion d'exposition au VIH depuis le dernier test (permet de réduire le risque de transmission mère-enfant) >>> urgence diagnostique devant la survenue d'une pathologie aiguë évocatrice du stade SIDA - Tests utilisés par des professionnels de santé sur leurs lieux d'exercice ou par des associations. Mais sensibilité moindre que test ELISA, donc pas recommandée en cas de suspicion d'infection récente (datant de moins de 3 mois), car ils risquent d'être négatifs et donc de retarder la prise en charge du VIH. - Autotest possible depuis 2015 : test disponible en pharmacie
Confirmation par Western Blot	- Composé des principaux antigènes viraux séparés les uns des autres par électrophorèse - Western blot positif si : sérum du sujet contient des Ac rendant visibles au moins 2 bandes d'enveloppe parmi gp160, 120 ou 41 ou autre bande montrant une réactivité gag ou réactivité pol. - Profil gp160 ou p24 évoque le + svt une séroconversion - Western Blot douteux comportant des Ac p24 isolés oblige à en refaire un 1 à 2 semaines plus tard car 3 éventualités : >>> début de séroconversion (qui se complètera en 3 semaines en l'absence de traitement antirétroviral) >>> Positivité au VIH-2 >>> réaction non spécifique (non liée au VIH)

Détection de l'antigénémie p24	- Par ELISA - Permet diagnostic d'une primo-infection avant la séroconversion - DéTECTABLE 15J après le contage alors que les Ac sont présents 22 à 26J après +++ - Antigénémie p24 doit être prescrite à chaque fois que le dépistage est faiblement positif ou qu'on suspecte une infection récente (en l'absence de charge virale disponible rapidement).
Détection de l'ARN viral par PCR (ou charge virale VIH-1)	- Plus sensible que l'antigénémie p24 : remplace celle-ci, notamment en cas de suspicion de primo-infection - Doit être réalisée en UR pour établir le diagnostic - ARN viral est détectable dès 7 à 10J après le contage
Primo-infection	Le diagramme illustre la courbe de la charge virale (ARN) en rouge, qui atteint un pic vers 7-10 jours post-contage, suivi d'une chute et d'une stabilisation à un niveau bas. Les symptômes (AgP24) sont représentés par une courbe bleue qui suit la charge virale. Les tests sont indiqués par des barres colorées : ELISA combinés (bleu) à partir de 10-14 jours, AC ELISA (vert) à partir de 14-21 jours, et AC TROD, Autotest et WB (gris) à partir de plus de 30-60 jours.
Suivi sérologique	
Détection et quantification virale par PCR	- PCR ARN sur le plasma (à la recherche du génome viral) comporte étape initiale de rétrotranscription (on parle de RT-PCR) - PCR recherche de l'ADN proviral intégré et non intégré dans les PBMC du patient - Risque de faux négatif ou positif en raison des contaminations possibles - Techniques ont évolué vers des techniques de PCR en temps réel ... Permettent de déterminer « la charge virale ». Plus elle est élevée et plus l'infection évolue rapidement vers les SIDA - Détermination de la charge en plasma en ARN viral est systématiquement proposée chez les sujets sous TTT antirétroviral pour suivre l'efficacité du traitement - Tests commerciaux permettent uniquement de quantifier le VIH-1 - Recours de laboratoire est nécessaire pour détecter charge virale en VIH-2
Test de résistance génotypique	- Est proposée lors de la découverte de la séropositivité ou avant l'initiation du traitement pour rechercher une résistance transmise avec identification du sous-type du VIH-1 - Prévalence de la résistance transmise = 10% en France avec augmentation des sous-types non B (60%) - Test de résistance génotypique est aussi recommandé en cas d'échec du traitement (séquençage des gènes impliqués et recherche de mutations de résistance) - Séquençage de la boucle V3 de la gp120 permet de déterminer le tropisme viral - Caractérisation phénotypique (par calcul de la concentration inhibitrice n'est plus réalisée)
Isolement du virus en culture cellulaire	- Effectué dans un laboratoire de sécurité P3 à accès contrôlé - Virus recherché à partir du plasma, soit à partir des cellules mononuclées sanguines (PBMC) - Inoculation du prélèvement à des PBMC de donneurs sains et cultivés en suspension - Virus détectée par apparition de <u>l'antigène p24</u> ou apparition d'une activité de <u>transcriptase inverse</u> - Indications de l'isolement en culture (restreintes) = cas d'infection atypique, isolement dans le cadre de protocole de recherche
Indications des examens virologiques dans certains cas particuliers	
Sélection des donneurs de sang	- Dépistage clinique des donneurs à risque effectué par un entretien médical (aussi important que le test lui-même-) - Recherche du génome du VIH est obligatoire en France dans tous les dons du sang - Dépistage de l'infection chez donneurs de tissus, de sperme, de lait et d'organe

Dépistage de l'infection du nouveau-né	- Détection des anticorps est sans valeur car transmission passive des anticorps maternels chez l'enfant - Diagnostic repose sur recherche du virus par PRC ADN dans les PBMC ou RT-PCR ARN dans le plasma - Effectué à la naissance, à 1,3 et 6 mois d'âge de l'enfant - Absence de transmission mère-enfant est affirmée après 2 PCR négatives (dont l'une est faite 1 mois après l'arrêt du traitement préventif de l'enfant) - Pour affirmer qu'un enfant est infecté, il faut 2 prélèvements positifs - Si allaitement → recherche du virus 3 mois après l'allaitement - Sérologie à 18-24 mois reste justifiée pour identifier les rares cas de contamination post-natale																	
AES d'origine professionnelle ou sexuelle	- Recherche d'Ac anti-VIH-1 et 2 chez la personne source pour décider d'un traitement anti-rétroviral - Test doit être effectué rapidement pour instaurer un traitement dans les 4h suivant l'exposition et jusqu'à 48h - Résultat négatif du test de dépistage combiné 6 semaines après l'exposition supposée est considérée comme un signe d'absence de l'infection - TTT ATR se base sur le risque infectieux, de la nature du liquide biologique, de la nature de l'exposition et du statut sérologique et clinique de la personne source																	
Schéma	<table><thead><tr><th rowspan="2">NATURE ET GRAVITÉ DE LA LÉSION</th><th colspan="2">STATUT DE LA PERSONNE SOURCE</th></tr><tr><th>Positif</th><th>Inconnu</th></tr></thead><tbody><tr><td>Piqûre avec aiguille après geste IV ou IA</td><td>Traitement recommandé</td><td>Traitement recommandé</td></tr><tr><td>Autre exposition percutanée Piqûre avec aiguille à suture ou après geste en IM ou SC Coupure par bistouri</td><td>Traitement recommandé</td><td>Traitement A discuter</td></tr><tr><td>Exposition cutanéomuqueuse : contact d'une quantité importante de sang sur une muqueuse ou peau lésée</td><td>Traitement recommandé si durée d'exposition prolongée (> 15 mn)</td><td></td></tr><tr><td>Autres cas : morsure, griffure, contact sanguin sur peau intacte contact de quelques gouttes de sang sur muqueuse ou peau lésée, contact avec un autre liquide biologique (ex : salive, urines ...)</td><td>Traitement non recommandé</td><td>Traitement non recommandé</td></tr></tbody></table>	NATURE ET GRAVITÉ DE LA LÉSION	STATUT DE LA PERSONNE SOURCE		Positif	Inconnu	Piqûre avec aiguille après geste IV ou IA	Traitement recommandé	Traitement recommandé	Autre exposition percutanée Piqûre avec aiguille à suture ou après geste en IM ou SC Coupure par bistouri	Traitement recommandé	Traitement A discuter	Exposition cutanéomuqueuse : contact d'une quantité importante de sang sur une muqueuse ou peau lésée	Traitement recommandé si durée d'exposition prolongée (> 15 mn)		Autres cas : morsure, griffure, contact sanguin sur peau intacte contact de quelques gouttes de sang sur muqueuse ou peau lésée, contact avec un autre liquide biologique (ex : salive, urines ...)	Traitement non recommandé	Traitement non recommandé
NATURE ET GRAVITÉ DE LA LÉSION	STATUT DE LA PERSONNE SOURCE																	
	Positif	Inconnu																
Piqûre avec aiguille après geste IV ou IA	Traitement recommandé	Traitement recommandé																
Autre exposition percutanée Piqûre avec aiguille à suture ou après geste en IM ou SC Coupure par bistouri	Traitement recommandé	Traitement A discuter																
Exposition cutanéomuqueuse : contact d'une quantité importante de sang sur une muqueuse ou peau lésée	Traitement recommandé si durée d'exposition prolongée (> 15 mn)																	
Autres cas : morsure, griffure, contact sanguin sur peau intacte contact de quelques gouttes de sang sur muqueuse ou peau lésée, contact avec un autre liquide biologique (ex : salive, urines ...)	Traitement non recommandé	Traitement non recommandé																
Pays en développement/dépistage communautaire	- Automate ELISA couteux donc détection des Ac par des tests rapides - Si test négatif = patient non infecté - Si test positif = de nouveau prélèvement et réalisation d'un test différent du premier																	
Thérapeutique antirétrovirale	- 5 classes sur 4 cibles : TI, protéase, enveloppe et intégrase - Inhibiteurs nucléosidiques de la TI : INTI ou NRTI - Inhibiteurs non nucléosidiques de la TI : INNTI ou NNRTI - Inhibiteurs d'intégrase : IN - Inhibiteurs de la protéase : IP ou PI - Inhibiteurs d'entrée de 2 sortes : >>> inhibiteurs de la fusion : ciblés sur gp41 comme T-20 ou enfuvirtide (empêche le repliement par fixation sur gp41) >>> antagonistes des corécepteurs (action sur CCR5)																	

Cycle de répllication et ARV	Cycle de répllication du VIH et cibles des ARV  D'après Futado M. N. Engl J Med 1999; 340: 1614-22
ARV	- Inhibiteurs d'entrée : T-20, anti-CCR5 (Maraviroc) - Inhibiteurs de la RT : - Nucléosidiques : Zidovudine, Stavudine, Lamivudine, Emtricitabine, Didanosine, Abacavir - Nucléotidiques : Ténofovir disoproxil fumarate, Ténofovir alafénamide - Non nucléosidiques : Névirapine, Efavirenz, Etravine, Rilpivirine, Doravirine - Inhibiteurs de l'intégrase : Raltegravir, Elvitegravir, Dolutegravir, Bictégravir, Cabotegravir - Inhibiteurs de la protéase : Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Lopinavir, Fos-Amprenavir, Tipranavir, Atazanavir, Darunavir 3 ARV sous forme combinée en un seul comprimé aujourd'hui (partie sur les différents ARV développés dans le poly)
Modalités du traitement ARV	- Notion essentielle : quelle que soit sa modalité, l'ARV ne fait rien sur l'ADN proviral intégré dans le génome cellulaire, qui persiste tant que vit la cellule. - La longue durée de vie des cellules latentes infectées et leur capacité proliférative sont la principale cause de la persistance virale → traitement n'a qu'une action suspensive (en cas d'arrêt le rebond virologique survient) - Objectif du traitement : charge virale plasmatique indétectable (<20 copies/mL) + nombre de CD4 > 500/mm³ par association de 3 ARV pour éviter les résistances - 2 INTI + 1 IN ou 2 INTI + 1 IP/r ou 2 INTI + 1 INNTI - RECOS = instauration d'un TTT ARV chez toute personne vivant avec le VIH, quel que soit le nombre de CD4 (même si >500/mm³) - On attend du traitement une diminution de la charge virale d'au moins 2 log après <u>un mois de traitement</u> et l'indétectabilité (<20 copies/mL) au <u>bout de 6 mois</u> - Optimisation thérapeutique peut être proposé chez patient en succès virologique - Si échec : il faut maintenir la charge virale <20 copies/mL quelle que soit la situation. Schéma thérapeutique de relais doit contenir 2 médicaments actifs - Échecs souvent dû à des défauts d'observance et à la sélection de souches de résistance (les 2 sont souvent liés) - Détection des mutations se fait par séquençage des gènes cibles des ARV - Primo-infection : instauration d'une trithérapie comportant un inhibiteur de protéase ou inhibiteur d'intégrase indépendamment de la situation clinique et du taux de LTCD4. Traiter tôt permet d'avoir un réservoir bas (+ diminue transmission). - Trithérapie est systématique chez la femme enceinte VIH+ (quel que soit le taux de LTCD4 et la charge virale). Poursuite (et modification possible) du traitement pendant la grossesse. Renforcement possible si charge virale est >1000 cp /ml à l'accouchement. - Risque de TME du VIH-1 est d'autant plus faible que la charge virale maternelle est faible et que la durée du traitement ARV est longue (et ce indépendamment de l'ARV). - La transmission est nulle lorsque la femme est déjà sous TTT avec une charge virale à l'accouchement <50 copies/mL.

Modalités du traitement ARV	- Perfusion IV d'AZT possible dès la mise en route du travail si <50 copies/mL ainsi qu'une césarienne programmée à 38-39 semaines pour éviter TM - L'enfant reçoit de l'AZT par voie orale pendant 4 semaines. L'allaitement maternel est contre-indiqué - Le programme 90-90-90 visant à atteindre en 2020, les objectifs suivants : 90 % des personnes séropositives connaissent leur infection, 90 % des personnes ayant connaissance de leur infection se voient administrer un traitement ARV et 90 % des individus bénéficiant d'un traitement ARV ont leur charge virale < 50 copies/ml, n'a pas été atteint. - Dans les pays à faibles ressources, TTT par Névirapine a permis de diminuer de moitié la TM mère-enfant (mais augmente les résistances)
Prévention	- Recommander de faire une prévention combinée en associant : méthodes comportementales, élargissement des indications du dépistage avec un ciblage des populations cibles, le PEP et aussi la mise en place de l'ARV dès le dépistage - PREP à base de 2 INTI est efficace chez les HSH très exposés au VIH - Stratégies comme microbicides ou circoncision a un intérêt dans les pays sous-développés - Vaccin = échec (pour le moment)

POINTS A 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 capsid 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, car elles sont spécifiques aux rétrovirus.
- 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 l'enfant nécessite la détection directe du virus par PCR.
- Le suivi des patients infectés et traités repose sur la charge virale, 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 ultérieur antirétroviral.
- Sans éradication possible, 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.
- La prévention de la transmission repose sur la combinaison de différentes interventions comportementales, sociales et biomédicales comme le dépistage, l'usage du préservatif, le « Traitement comme prévention », les prophylaxies pré-exposition (PrEP, microbicides) et post-exposition (PEP).