

Histoire naturelle de l'infection à VIH [19, 20, 21, 22].

1.1. Définition :

L'histoire naturelle désigne l'ordre habituel et prévisible dans lequel se déroulent les manifestations cliniques, biologiques et immunologiques de l'infection à VIH depuis la contamination jusqu'au stade SIDA en l'absence d'intervention thérapeutique.

1.2. Signes.

L'histoire naturelle du VIH-1 comprend 4 phases :

- L'incubation ;
- La phase aiguë ou primo-infection ;
- La phase chronique ;
- La phase d'immunodépression.

1.2.1. Incubation : elle dure 15 jours \pm 5 jours [2 – 6 semaines].

1.2.2. Phase aiguë ou primo-infection (polymorphe) :

▪ Clinique :

Cette phase se caractérise par :

- Le syndrome pseudo grippal ;
- L'exanthème maculo-papuleux (60-70%) entre 1-5^e jour (durée 5-10j) ;
- Les ulcérations cutané-muqueuses ;
- L'angine érythémato-pultacée ou pseudomembraneuse (65%) ;
- Les adénopathies axillaires superficielles (50%) ;
- Les signes neurologiques (10%) : Méningite, encéphalite, paralysie faciale etc ;
- Les manifestations cutané-muqueuses de la Primo-infection : Exanthème maculo-papuleux ; lésions érosives de la langue, aphtose.

1.2.3. Phase chronique : Elle dure plusieurs années et correspond au stade 2 de la classification de l’OMS (**voire Tableau I**).

1.2.4. Immunodépression : Elle correspond aux stades 3 et 4 de la classification de l’OMS (**voire tableau II**).

1.3. Techniques du diagnostic

▪ Biologiques d’orientation :

Elle se caractérise par :

- La thrombopénie ;
- La leucopénie ;
- La lymphocytose (2^e semaine) ;
- Le syndrome mononucléosique (2-3^e semaine) ;
- L’hépatite cytolytique.

▪ Diagnostic indirect :

✓ Test de dépistage.

La détection des anticorps anti-VIH repose sur la réalisation et la visualisation d’une réaction antigène-anticorps entre les anticorps sériques du sujet infecté et des antigènes viraux produits en laboratoire.

Les méthodes de référence pour la visualisation de la réaction antigène-anticorps sont les méthodes immuno-enzymatiques de types ELISA.

Les tests de quatrième génération utilisés actuellement sont très sensibles, ils permettent la détection combinée de la protéine p24 du VIH1 et des anticorps IgM et IgG anti-VIH1 et anti-VIH2. Ces tests permettent de réduire la fenêtre thérapeutique au cours de la primo-infection.

Par ailleurs, des tests dits rapides avec une réponse en quelques minutes sont aussi disponibles et facilement réalisables sans appareillage sophistiqué, constituent un recours pour les situations d’urgence mais sont également une bonne alternative pour le dépistage dans les pays en voie de développement.

Tous les tests de dépistage comportent le risque faible de résultats faussement positifs, cette limite impose donc en cas de positivité ou de discordance le recours à des tests de confirmation.

✓ **Tests de confirmation.**

La technique de référence est le western blot où les protéines virales sont séparées par électrophorèse avant d'être transférées sur une membrane de nitrocellulose. La présence d'anticorps contre une protéine donnée est relevée par une réaction immuno-enzymatique qui matérialise la position de la protéine sous forme d'une bande colorée.

▪ **Diagnostic direct :**

✓ **Test de détection de l'antigène p24.**

L'antigène p24 est une protéine de la matrice du virus, cet antigène peut être mis en évidence et quantifier par une technique d'immunocapture, la seule indication de cet examen actuellement retenue est sa réalisation en cas de suspicion de primo-infection.

Sa positivité nécessite toujours une confirmation sérologique. Sa négativité n'exclut en aucune manière une infection par le VIH.

✓ **Détection du matériel génétique viral.**

Des techniques d'amplification génique en chaîne (PCR) permettent de détecter l'ARN génomique viral ou l'ADN proviral.

Ces techniques sont extrêmement sensibles et comportent de nombreux risques de faux positifs, un résultat faussement négatif est également possible en cas de variation génétique de la région choisie pour l'amplification, d'un nombre insuffisant de copies d'acides nucléiques dans l'échantillon testé ou lié à la présence d'inhibiteurs non spécifiques de la réaction. Malgré cela, cette méthode est sans doute la plus sensible pour la recherche de contamination materno-fœtale.

✓ **Isolement du virus.**

L'isolement viral se fait à partir des cellules mononuclées sanguines ou du plasma du sujet infecté grâce à l'adjonction de cellules mononuclées de donneurs sains qui servent de support pour la multiplication virale.

La multiplication virale peut être quantifiée par la mesure de la quantité d'antigènes p24 retrouvée dans le surnageant de la culture.

Ce test, long et coûteux, n'est cependant utilisé que dans les protocoles de recherche et éventuellement pour le diagnostic de l'infection en cas de transmission materno-fœtale chez le nouveau-né.

▪ **Examens immuno-virologique pré-thérapeutiques et de suivi :**

✓ **Diagnostic immunologiques:**

- La baisse de taux des lymphocytes CD4⁺ ;
- L'augmentation de taux des lymphocytes CD8⁺.

✓ **Diagnostic virologiques :**

- L'évaluation de la charge virale plasmatique (ARNv)
- Le test de génotypage (résistance).

Figure 1 : Evolution des marqueurs virologiques de l'infection à VIH [18].

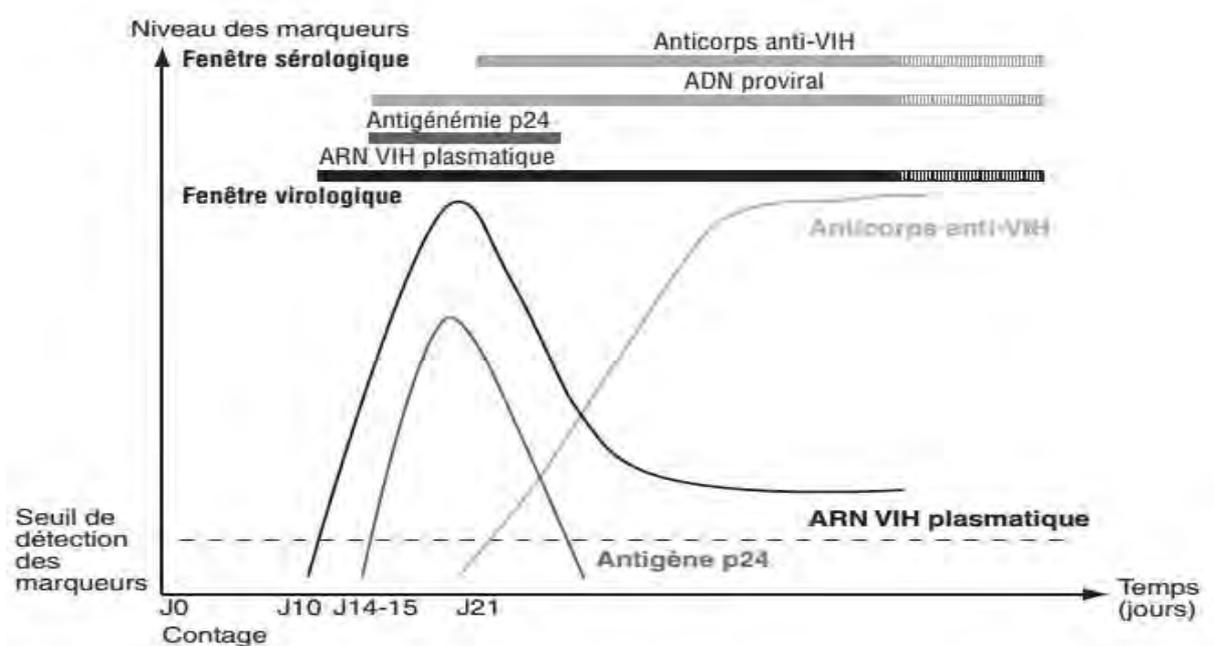
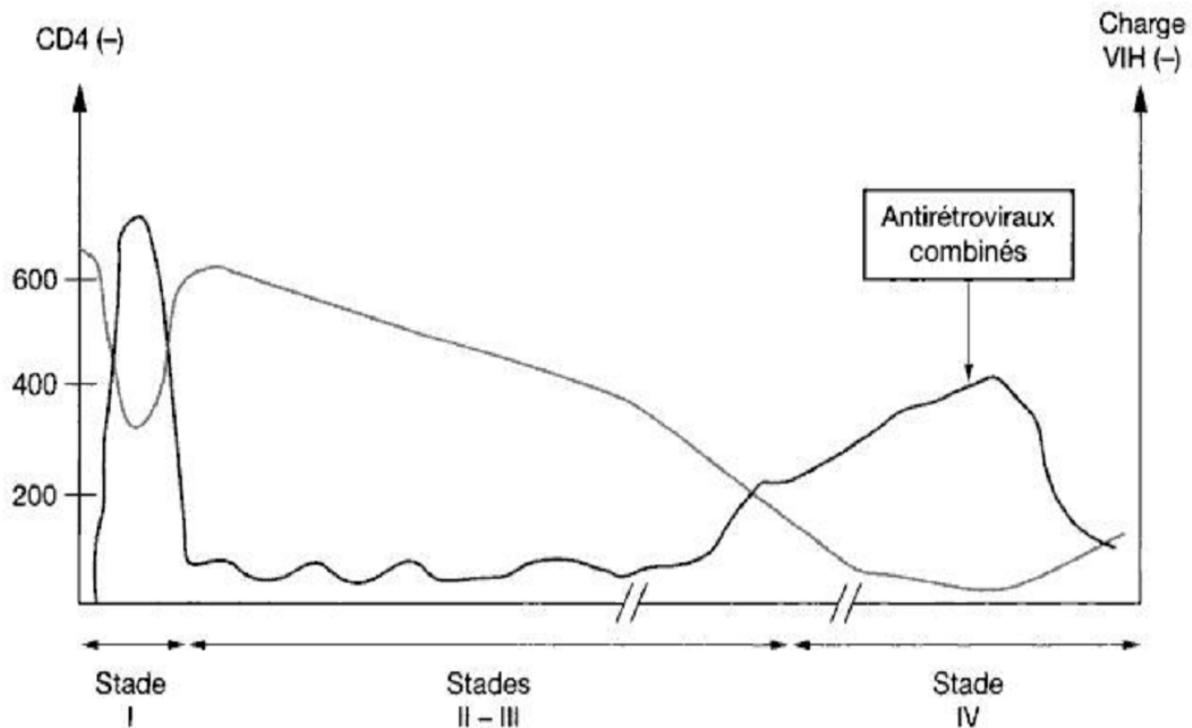


Tableau I : Classification OMS des stades de l'infection à VIH en zone tropicale (2006) [19].

Stade 1	<ul style="list-style-type: none"> – Patient asymptomatique ; – Adénopathies persistantes généralisées ; – Degré d'activité 1 : activité normale.
Stade 2	<ul style="list-style-type: none"> – Perte de poids < 10 % du poids corporel ; – Zona (au cours des 5 dernières années) ; – Manifestations cutané-muqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, ulcérations buccales, chéilite angulaire) ; – Infections récidivantes des voies aériennes supérieures ; – Degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale.
Stade 3	<ul style="list-style-type: none"> – Perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel ; – Diarrhée inexplicquée > 1 mois ; – Fièvre prolongée > 1 mois ; – Candidose buccale ; – Leucoplasie orale chevelue ; – Tuberculose pulmonaire au cours de l'année précédente ; – Infection bactérienne sévère ; – Degré d'activité 3 : patient alité moins de 50 % du temps.
Stade 4	<ul style="list-style-type: none"> – Syndrome cachectisant dû au VIH ; – Pneumocystose ; – Toxoplasmose cérébrale ; – Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois ; – Cryptococcose extra-pulmonaire ; – Cytomégalovirose ; – Herpès-virose cutané-muqueuse > 1 mois ou viscérale ; – Leucoencéphalite multifocale progressive ; – Mycose endémique généralisée (histoplasmosse, coccidioïdomycose) ; – Candidose œsophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire ; – Mycobactériose atypique disséminée ; – Septicémie à salmonelle mineure ; – Tuberculose extra pulmonaire ; – Lymphome malin ; – Sarcome de Kaposi ; – Encéphalopathie à VIH ; – Degré d'activité 4 : patient alité plus de 50 % du temps.

Figure 2: Histoire naturelle de l'infection à VIH et Progression de la déplétion CD4⁺ de la réplication virale [18].



2. Complications métaboliques et organiques de l'infection à VIH et du traitement antirétroviral.

2.1. Problématique : Espérance de vie des PVVIH sous Traitement ARV.

- L'efficacité de traitement ARV augmente l'espérance de vie des PVVIH :
 - Un gain de 15 ans durant l'ère pré-ARV [53] ;
 - Un gain de 15 ans durant l'ère ARV [54].
- La réduction de l'espérance de vie par rapport à la population générale :
 - De 15 ans d'espérance de vie à 20 ans [53] ;
 - De 10 ans d'espérance de vie à 25 ans [3].

2.2. Rappels.

2.2.1. Métabolisme des lipoprotéines [21].

Le HDL-cholestérol est synthétisé dans le foie et l'intestin. Il est également issu du catabolisme des chylomicrons et des VLDL. Des études épidémiologiques ont montré que le taux de HDL-cholestérol est inversement proportionnel au risque d'athérosclérose. Le HDL-cholestérol exercerait son rôle protecteur en enlevant le cholestérol des tissus périphériques (en particulier des parois artérielles), puis en le ramenant au foie où il est métabolisé et excrété. C'est le phénomène de transport inverse du cholestérol.

Les VLDL sont principalement composés de triglycérides endogènes produits par le foie à partir du glucose plasmatique et des acides gras libres. Leur taux est habituellement inversement proportionnel au taux de HDL-cholestérol.

Le foie synthétise des VLDL qui, comme toutes les lipoprotéines, sont porteuses d'apoprotéines qui leur permettent d'être reconnues. Dans le plasma, les VLDL sont transformées en IDL puis en LDL toujours porteuses d'une apoprotéine, l'Apo B100. Pour que la LDL puisse entrer dans la cellule, il faut qu'elle puisse se fixer sur un récepteur transmembranaire, le LDL récepteur.

2.2.2. Métabolisme glucidique.

▪ Définitions (OMS-1999/2003).

➤ **Diabète** se définit lorsque à mesurées à 2 reprises :

- La glycémie capillaire à jeun $>$ ou $=$ 1.27 g/L (7 mmol/L) ;
- La glycémie post-charge $>$ 2 g/L (11 mmol/L).

➤ «Pré-diabète» :

- **Hyperglycémie Modérée à Jeun (HMJ)** se définit lorsque la glycémie:
 - Entre 1.10 et 1.26 g/L.
- **Intolérance au glucose (IG)** se définit sur HGPO, lorsque :
 - 1.40g/l (7.8 mmol) $<$ Glycémie post-charge $<$ 2 g/l (11 mmol/l).

▪ Histoire naturelle du diabète type 2 [22-23]

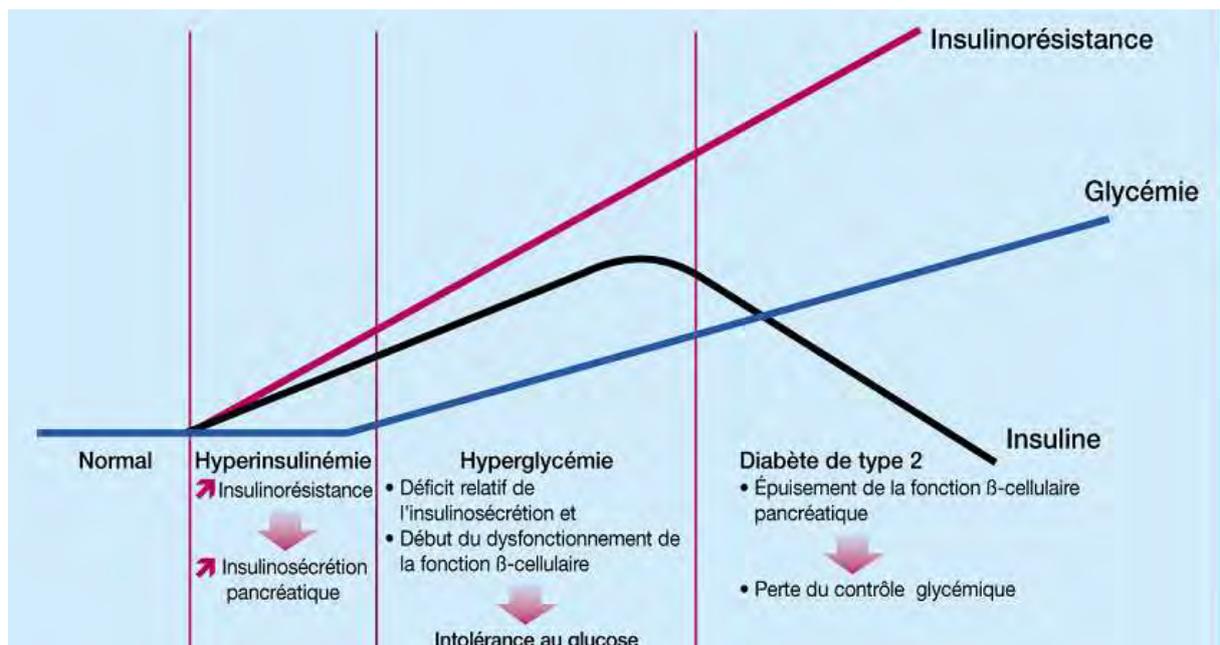
Dans le foie, la résistance à l'insuline se manifeste par une surproduction de glucose basal malgré l'hyperinsulinémie et une altération d'utilisation de glucose hépatique par l'insuline, en postprandiale.

Dans le muscle, la résistance à l'insuline se manifeste par la non-absorption du glucose postprandial, ce qui entraîne une hyperglycémie postprandiale.

En plus du fond génétique, l'obésité et l'inactivité physique, sont des états de d'insulino-résistance entraînant l'hypersécrétion de l'insuline par les cellules β pancréatiques pour compenser la résistance à l'insuline.

Tant que les cellules- β augmentent la sécrétion d'insuline suffisamment pour compenser la résistance à l'insuline, la tolérance au glucose reste normale. Cependant, l'efficacité des cellules β commence à diminuer progressivement, d'abord pour le taux de glucose plasmatique à jeun, puis en postprandiale et par conséquent, le taux du glucose plasmatique à jeun commence à augmenter, conduisant à un diabète.

Figure 3 : Histoire naturelle du diabète du type 2 l'association d'une insulino-résistance et d'une dégradation de la fonction β -cellulaire pancréatique [d'après 24, 25].



2.3. Déterminants de la létalité.

- Les déterminants de la létalité sont placés dans le tableau suivant [39] :

Déterminants démographiques	Déterminants comportementaux	VIH
Genre	Tabac	Retard diagnostique du VIH
Age	Consommation d'alcool	Numération des CD4 ⁺ à l'initiation au TARV
Co-morbidités liées au vieillissement	Usage de drogues de loisir et d'injection	Numération des CD4 ⁺ et l'ARN du VIH atteints sous TARV
Groupe ethnique/ pays d'origine	Co-infection par l'hépatite virale	Stade SIDA avant le début du TARV
Lieu de résidence/ quartier statut socioéconomique	Infections sexuellement transmissibles	Fréquentation des cliniques de soins ambulatoires Observance thérapeutique au TARV

2.4. Désordres organiques et métaboliques les plus fréquents chez PVVIH sous ARV.

Les troubles organiques et métaboliques les plus fréquents chez PVVIH sous ARV Sont :

- Les maladies cardiovasculaires ;
- Les maladies rénales ;
- Les maladies osseuses ;
- Les hépatopathies chroniques ;
- Le dysfonctionnement neurocognitif ;
- Les cancers non classant SIDA ;
- Les infections non classant SIDA ;

- La fragilité.

2.5. Rôle de l'infection à VIH et du traitement ARV.

2.5.1. Evidences épidémiologiques.

Les biomarqueurs prédictifs de la mortalité à 10 ans [55] sont :

- L'activation monocytaire ;
- L'activité d'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) : Une cible thérapeutique potentiellement intéressante est indoleamine 2,3- dioxygénase - 1 (IDO) induite par les cellules dendritiques et les monocytes par l'interféron γ (IFN- γ), IFN- α , des lipopolysaccharides (LPS) et d'autres médiateurs de l'inflammation chez les PVVIH. Elle catabolise une large variété de catabolites qui sont potentiellement neurotoxique et elle est immunorégulatrice.

L'IDO-1 activé prédit la mortalité chez les PVVIH ougandaises sous TARV et semble suggérer que les déficits immunitaires adaptatifs sont plus importants dans les pays à ressources limitées [56] ;

- L'inflammation (IL-6, TNF receptors 1 ou sTNFR1, et High-sensitivity C-reactive Protein ou hsCRP);
- La coagulation (D-dimer).

Ils prédisent la morbidité et la mortalité à 10 ans des affections suivantes:

- Les maladies cardio-vasculaires [40] ;
- Le cancer [57, 58];
- Le thromboembolisme veineux [59] ;
- Le diabète Type 2 [60] ;
- Les désordres cognitifs [61] ;
- La fragilité [62].

2.5.2. Complications métaboliques des ARV.

Les anomalies du métabolisme lipidique, glucidiques ainsi que la Toxicité mitochondriale dues aux ARV et la conduite à tenir sont résumées dans le tableau suivant :

Anomalies du métabolisme lipidique		
Hypertriglycémie, hypercholestérolémie. NB : Hypertriglycémie sévère > 10 g/l est un facteur de risque de survenue d'une pancréatite aigue.	Tous les ARV sauf Fuzeon® (Enfuvirtide (T20)).	Conduite à tenir: Règles hygiéno-diététiques. Modification traitement ARV: atazanavir (Reyataz) ou névirapine (Viramune). Traitement hypolipémiant: statines.
Anomalies du métabolisme glucidique		
Insulinorésistance, puis diabète.	Tous les IP.	Conduite à tenir: Diététique, Activité physique. Adaptation traitement ARV (Atazanavir: IP meilleur profil de tolérance glucidique). Puis traitement diabète.
Toxicité mitochondriale (Inhibition ADN pol → dysfonctionnement de la mitochondrie)		
Perte de poids, fatigue, atteinte spécifique d'organe.	INTI+++ (Stavudine et didanosine).	Conduite à tenir: modification du traitement ARV. Acidose lactique → arrêt traitement.

2.6. Cas de la maladie cardio-vasculaire

2.6.1. Facteurs de risque Cardio-vasculaire [63].

Les facteurs de risque cardio-vasculaires sont :

- L'âge :
 - L'homme de 50 ans ou plus;
 - La femme de 60 ans ou plus.

- Les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :
 - L'infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin;
 - L'infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin.
- Le tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans;
- L'hypertension artérielle permanente traitée ou non;
- Le diabète type II ;
- Le HDL-cholestérol inférieur à 0,40 g/L (1 mmol/L) quel que soit le sexe;
- Le LDL-cholestérol supérieur à 1,60 g/L (1,5mmol/L);
- La consommation de la cocaïne ;
- La microalbuminurie et l'insuffisance rénale ;
- L'infection à VIH avec traitement par les inhibiteurs de protéase (IP) pendant plus de 2 ans
- L'obésité abdominale.

2.6.2. Facteur « protecteur ».

- Le HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/L (1,5mM/L) est un facteur protecteur contre la survenue des maladies athéromateuses : soustraire alors un risque au score de niveau de risque.

2.7. Classification du syndrome métabolique selon la fédération internationale du diabète.

Le syndrome métabolique est une complication métabolique majeure liée au VIH et aux ARV [24].

- **L'obésité abdominale :**
 - Obésité euroïdes : Hommes > 94 cm et Femmes > 80 cm;
 - Obésité sud-asiatiques : Hommes 90 cm et Femmes 80 cm;

- Obésité chinois : Hommes 90 cm et Femmes 80 cm;
 - Obésité japonais : Hommes 90 cm et Femmes 80 cm.
 - ✓ Pour les ethnies de l'Amérique du Sud et de l'Amérique centrale : Utiliser les recommandations relatives aux Sud-Asiatiques;
 - ✓ Pour les premières Nations : Utiliser les recommandations relatives aux Sud-Asiatiques jusqu'à ce que des données plus spécifiques soient disponibles;
 - ✓ Pour les populations de l'Afrique subsaharienne : Utiliser les recommandations relatives aux habitants de l'Europe jusqu'à ce que des données plus spécifiques soient disponibles;
 - ✓ Pour les populations du secteur oriental de la Méditerranée et du Moyen-Orient (arabes) : Utiliser les recommandations relatives aux habitants de l'Europe.
- **Plus au mois 2 des facteurs suivants :**
- La triglycéridémie > 1,7 mmol/L;
 - Le cholestérol-HDL : Hommes < 1,03 mmol/L et Femmes < 1,3 mmol/L;
 - La tension artérielle > 130/85 mmHg (ou traitement de l'hypertension);
 - La glycémie à jeun > 5,6 mmol/L.