

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNEE 1995



THESE N° 219

Le SIDA :
maladie, traitement
et nutrition en 1995

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 29 Mai 1995

par

Béatrice ARNAUD

née le 24 avril 1964 à Saint-Gaudens (Haute-Garonne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur BUXERAUD Jacques	PRESIDENT
Monsieur BLONDEAU Philippe, <i>Pharmacien</i>	JUGE
Monsieur COMBY Francis, <i>Maître de Conférences</i>	JUGE
Monsieur MARTINEAU Jean-Etienne, <i>Pharmacien</i>	JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur RABY Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur GHESTEM Axel
Monsieur DREYFUSS Gilles – Maître de Conférences

PROFESSEURS:

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
LEFORT DES YLOUSES Daniel	PHARMACIE GALENIQUE
MOESCH Christian	HYGIENE
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
PENICAUT Bernard	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Monsieur le professeur J. BUXERAUD,

Vous avez très spontanément accepté de diriger ce travail et montré à tous égards votre disponibilité.

Nous avons pu apprécier tout au long de nos études la qualité et la clarté de votre enseignement.

En dialogue permanent avec les étudiants, vous êtes unanimement apprécié et reconnu pour vos compétences.

Vous nous faites aujourd'hui le grand honneur de présider notre jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre très respectueuse reconnaissance.

A Monsieur J.E. MARTINEAU,

Nous avons appréciée votre qualité d'écoute et vos judicieux conseils.

Soyez remercié de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

A Monsieur P. BLONDEAU,

Vous nous avez témoigné votre confiance en nous laissant la responsabilité de votre officine plusieurs semaines chaque été depuis quelques années.

Vous nous faites aujourd'hui le grand plaisir de juger ce travail.

A Monsieur F. COMBY,

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de corriger ce travail et de siéger à notre jury de thèse.

Je dédie cette thèse :

A la mémoire de Samy,

Tu serais fière de moi aujourd'hui.

A Babiche Quentin,

Merci pour ta petite vie, tout est plus beau depuis toi.

A Maman,

Que cette thèse soit le symbole de la fin de "tes souffrances pharmaceutiques".

Merci de ton constant soutien et de ta présence bienveillante dans les joies comme dans les peines.

A Olivier,

Pour m'avoir appris bien malgré moi, à rester totalement zen en toute circonstance.

A mon frère Jean-François et à sa fiancée Blandine,

Qui vont sûrement dire "tabernacle" en lisant cette thèse.

A Philippe,

Merci pour tout depuis toujours.

A tous les victimes du Sida,

Avec une pensée particulière pour Patrick et sa famille.

A tous ceux qui ne m'ont pas tendu la main dans les moments difficiles,

Merci, je sais maintenant que je peux survivre.

A tous les autres,

Merci de votre attention et de votre soutien spontané.

A Copain, Junia, Sipiou, Pomme, Cachou, Roméo, Gate, Krema, Alpha, Epsilon, Twist, Zeta, Vanille, Cannelle,

Pour le bonheur et l'affection sincère qu'ils m'ont donné depuis ma naissance et jusqu'à ce jour.

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I : HISTORIQUE

I - GENERALITES

I - 1 - VIH, un virus ancien ?

I - 2 - VIH, une épidémie récente.

II - EVOLUTION DU NOM DE LA MALADIE

III - ORIGINE SUPPOSEE DES VIRUS VIH

III - 1 - Origine simienne

III - 2 - Origine Africaine

IV - ORIGINE DE L'EPIDEMIE ACTUELLE

IV - 1 - Rôle de certains facteurs socio-économique.

IV - 2 - Phénomène de pathocénose

V - EVOLUTION DE LA DEFINITION DU SIDA

V - 1 - Première définition du Sida (MMWR 1982 puis OMS 1983).

V - 1 - 1 - Les infections opportunistes

V - 1 - 2 - Les néoplasies

V - 2 - Révision de la définition en 1987

V - 2 - 1 - But de cette révision.

V - 2 - 2 - Section I : le statut sérologique n'est pas connu

V - 2 - 3 - Section II : le statut sérologique est positif

V - 2 - 4 - Section III : le statut sérologique est négatif

V - 2 - 5 - Définition particulière pour les enfants

- V - 3 - Classification des infections à VIH
 - V - 3 - 1 - Classification chez l'adulte
 - V - 3 - 2 - Classification chez l'enfant

V - 4 - Classification OMS 1990.

V - 5 - Définition clinique du Sida pour l'Afrique
(Définition de Bangui 1985)

- V - 6 - Janvier 1993 : nouvelle définition et classification
 - V - 6 - 1 - Révision de la définition aux États unis
 - V - 6 - 2 - Révision de la classification aux USA
 - V - 6 - 3 - Révision de la définition en France

CHAPITRE II : LE VIRUS VIH

I - CLASSIFICATION DES RETROVIRUS

II - STRUCTURE DU VIH

II - 1 - Structure générale

II - 2 - Structure du génome VIH

II - 2 - 1 - Gènes de structure

II - 2 - 2 - Autres gènes du VIH

II - 2 - 3 - Long Terminal Repeat

II - 3 - Les différents virus VIH

III - PROPRIETES BIOLOGIQUES DU VIH

III - 1 - Tropisme pour les lymphocytes T4

III - 1 - 1 - Propriétés cytopathogènes du VIH

III - 1 - 2 - Suicide des lymphocytes T4 : apoptose

III - 2 - Tropisme pour les macrophages

III - 3 - Autostimulation du VIH

III - 4 - La théorie des co-facteurs

III - 4 - 1 - Rôle des mycoplasmes

III - 4 - 2 - Rôle du virus herpétique

IV - REPONSE IMMUNITAIRE À L'INFECTION PAR LE VIH

IV - 1 - Réponse à médiation cellulaire

IV - 2 - Réponse des anticorps

V - CYCLE REPLICATIF DU VIH

V - 1 - Attachement du virus au récepteur

V - 2 - Pénétration et décapsidation

V - 3 - Phase de synthèse de l'ADN proviral

V - 4 - Intégration de génome viral à l'ADN cellulaire

V - 5 - Phase de latence

V - 6 - Phase de transcription du provirus

V - 7 - Phase d'assemblage, de maturation et de bourgeonnement

VI - TRANSMISSION DU VIH

VI - 1 - La transmission par voie sexuelle

VI - 2 - La transmission par voie sanguine

VI - 2 - 1 - Transmission par seringues souillées

VI - 2 - 2 - Transmission par les produits sanguins

VI - 3 - Transmission materno-foetale

VI - 4 - Ce qui ne transmet pas le VIH

VI - 4 - 1 - Les insectes

VI - 4 - 2 - Les contacts familiaux

VII - DEPISTAGE DU VIH

VII - 1 - Diagnostic sérologique

VII - 1 - 1 - En première intention : test Elisa

VII - 1 - 2 - Test de confirmation : Le Western Blot

VII - 2 - Diagnostic direct

VII - 2 - 1 - Recherche de l'antigène p24

VII - 2 - 2 - Isolement et culture du VIH

VII - 2 - 3 - La PCR

VII - 3 - Stratégie de diagnostic

VIII - INACTIVATION DU VIH

CHAPITRE III : EPIDÉMIOLOGIE.

I - INFECTION PAR LE VIH : DONNEES MONDIALES

II - L'EPIDEMIE EN FRANCE

CHAPITRE IV : TRAITEMENTS

I - TRAITEMENT DE L'INFECTION PAR LE VIH

I - 1 - Évolution naturelle de l'infection

I - 2 - Suivi biologique au cours de l'infection par le VIH

I - 2 - 1 - Bilan lors de la découverte de la séropositivité

I - 2 - 2 - Pendant la période où les CD4 sont $> 500/\text{mm}^3$

I - 2 - 3 - Période où les CD4 sont entre 200 et $500/\text{mm}^3$

I - 2 - 4 - Quand les CD4 sont $< 200/\text{mm}^3$

I - 2 - 5 - Dès que les CD4 sont $< 100/\text{mm}^3$

I - 3 - Thérapeutique antirétrovirale

I - 4 - Les trois principaux antirétroviraux

I - 4 - 1 - L'AZT ou zidovudine : Rétrovir®

I - 4 - 1 - 1 - Mode d'action

I - 4 - 1 - 2 - Formes disponibles

I - 4 - 1 - 3 - Indications et posologie

I - 4 - 1 - 4 - Contre-indications et précautions d'emploi.

I - 4 - 1 - 5 - Interactions médicamenteuses

I - 4 - 1 - 6 - Rétrovir® chez la femme enceinte

I - 4 - 1 - 7 - Effets indésirables

I - 4 - 1 - 8 - Pharmacocinétique

I - 4 - 1 - 9 - Mécanisme de résistance au traitement

I - 4 - 1 - 10 - Mode de délivrance

I - 4 - 2 - La ddI ou didanosine : Videx®

I - 4 - 2 - 1 - Formes disponibles

I - 4 - 2 - 2 - Indications et posologie

I - 4 - 2 - 3 - Contre-indications.

I - 4 - 2 - 4 - Interactions médicamenteuses

I - 4 - 2 - 5 - Videx® chez la femme enceinte

I - 4 - 2 - 6 - Effets indésirables

I - 4 - 2 - 7 - Pharmacocinétique

- I - 4 - 3 - La ddC ou zalcitabine : Hivid®
 - I - 4 - 3 - 1 - Formes disponibles
 - I - 4 - 3 - 2 - Indications et posologie
 - I - 4 - 3 - 3 - Contre-indications
 - I - 4 - 3 - 4 - Interactions médicamenteuses
 - I - 4 - 3 - 5 - Hivid® chez la femme enceinte
 - I - 4 - 3 - 6 - Effets indésirables
 - I - 4 - 3 - 7 - Pharmacocinétique

I - 5 - Autres antirétroviraux

- I - 5 - 1 - Lamivudine ou 3TC
 - I - 5 - 1 - 1 - Formes disponibles
 - I - 5 - 1 - 2 - Indications et posologie
 - I - 5 - 1 - 3 - Contre-indications
 - I - 5 - 1 - 4 - Interactions médicamenteuses
 - I - 5 - 1 - 5 - Effets indésirables

I - 5 - 2 - Stavudine ou d4T

- I - 5 - 2 - 1 - Formes disponibles
- I - 5 - 2 - 2 - Indications et posologie
- I - 5 - 2 - 3 - Contre-indications
- I - 5 - 2 - 4 - Interactions médicamenteuses
- I - 5 - 2 - 5 - Effets indésirables

I - 6 - Les pistes vers de nouveaux traitements

- I - 6 - 1 - Les inhibiteurs de protéases
- I - 6 - 2 - Interférons alpha
- I - 6 - 3 - Les antisens (GEM 91)
- I - 6 - 4 - Les dérivés TIBO (R18 893)
- I - 6 - 5 - Thérapies géniques

I - 7 - Associations médicamenteuses

II - TRAITEMENTS DES INFECTIONS SECONDAIRES

II - 1 - Traitement de la pneumocystose

II - 1 - 1 - Traitement préventif

II - 1 - 2 - Traitement curatif

II - 2 - Traitement de la candidose œsophagienne

II - 2 - 1 - Traitement curatif

II - 2 - 2 - Traitement d'entretien

II - 3 - Traitement de la toxoplasmose

II - 3 - 1 - Traitement curatif

II - 3 - 2 - Traitement d'entretien

II - 3 - 3 - Prophylaxie primaire de la toxoplasmose

II - 4 - Traitement du sarcome de Kaposi

II - 4 - 1 - Quel que soit le stade du sarcome de Kaposi

II - 4 - 2 - Kaposi localisé mais $CD4 < 200/mm^3$

II - 4 - 3 - Kaposi cutanéomuqueux et/ou ganglionnaire
peu étendu de progression lente

II - 4 - 4 - Kaposi cutanéomuqueux et/ou ganglionnaire
étendu de progression rapide

II - 4 - 5 - Sarcome de Kaposi viscéral

II - 5 - Traitement des infections à cytomégalovirus

II - 5 - 1 - Traitement curatif

II - 5 - 2 - Traitement d'entretien

II - 6 - Traitement de la tuberculose

II - 6 - 1 - Traitement classique de la forme pulmonaire

II - 6 - 2 - Traitement de la forme extrapulmonaire

II - 7 - Traitement de l'herpès

II - 7 - 1 - Traitement curatif

II - 7 - 2 - Prophylaxie

III - TRAITEMENT DES DIFFERENTS SYMPTOMES LIES A L'INFECTION PAR LE VIH

III - 1 - Traitement de la douleur

III - 1 - 1 - Fréquence des sites douloureux par appareil

III - 1 - 2 - Céphalées sévères

III - 1 - 3 - Douleurs ORL

III - 1 - 4 - Douleurs buccales

III - 1 - 5 - Douleurs du zona

III - 1 - 6 - Douleurs abdominales

III - 1 - 7 - Compression par sarcome de Kaposi

III - 1 - 8 - Utilisation de la morphine

III - 2 - La fièvre

III - 3 - Troubles neurologiques, anxiété, dépression

III - 4 - Nausées et vomissements

III - 5 - Diarrhées

IV - SEROPOSITIVITE ET VACCINATIONS USUELLES

IV - 1 - Vaccinations chez l'adulte

IV - 1 - 1 - Vaccins inactivés

IV - 1 - 2 - Vaccins vivants atténués

IV - 2 - Vaccinations chez l'enfant

CHAPITRE V : NUTRITION ET VIH

I - INTRODUCTION

II - LA DENUTRITION LORS DE L'INFECTION VIH

II - 1 - Étiologie de la dénutrition au cours du Sida

II - 1 - 1 - Diminution des prises alimentaires

II - 1 - 2 - Augmentation des pertes

II - 1 - 3 - Augmentation de la dépense énergétique de repos

II - 2 - Conséquence de la dénutrition

II - 2 - 1 - Manque de protéines

II - 2 - 2 - Carence en acides gras essentiels

II - 2 - 3 - Carence en acides aminés

II - 2 - 4 - Carence en vitamines

II - 2 - 5 - Carence en sels minéraux et en oligo-éléments

III - LUTTE CONTRE LA DENUTRITION

III - 1 - Stratégie nutritionnelle

III - 1 - 1 - Augmentation des apports protéino-caloriques

III - 1 - 2 - Compenser les pertes en minéraux

III - 1 - 3 - Conserver l'apport en vitamines et oligo-éléments

III - 2 - Conseils pratiques pour lutter contre la dénutrition

III - 2 - 1 - Conseils diététiques

III - 2 - 2 - Adapter la nutrition aux symptômes

III - 2 - 3 - Produits de supplémentation orale nutritive

III - 3 - Nutrition entérale

III - 4 - Nutrition parentérale

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'infection par le virus VIH conduisant au Sida est incontestablement la grande peur de cette fin de siècle.

La dimension pandémique de l'infection et l'échec actuel de la recherche malgré une mobilisation mondiale inquiète.

Dans cette thèse, après un bref rappel historique, nous définirons le Sida, le virus VIH qui en est l'agent causal, les modes de transmission et les techniques de dépistage.

Après un point épidémiologique dans le monde et en France, nous nous attacherons à mettre en évidence la panoplie des traitements, contre l'infection elle-même et contre les infections opportunistes, dont on dispose pour retarder la dégradation malheureusement inévitable de l'organisme au cours de la maladie.

Nous donnerons quelques pistes vers de nouveaux traitements et nous aborderons les thérapeutiques des symptômes associés à la maladie et la qualité de la nutrition, deux éléments indispensables pour améliorer grandement la qualité de vie des malades et mieux supporter les attaques du virus.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

I - GENERALITES.

I - 1 - VIH un virus ancien ?

S'il ne fait aucun doute que l'épidémie actuelle de sida a débuté en 1981 aux États-Unis, on s'interroge désormais sur l'existence du VIH avant cette époque.

Les techniques de diagnostic avant la découverte des tests de dépistage ne permettaient pas, bien sûr, de détecter la présence du virus. Ainsi nous nous intéresserons aux pathologies provoquées par le VIH et décrites dans la littérature comme le sarcome de Kaposi ou la tuberculose.

- **En 1872** : Moritz KAPOSI décrit une affection cutanée observée chez 5 hommes de plus de 40 ans dans la région de Vienne entre 1869 et 1871 [65];[68].

- **En 1882** : Dans la région de Naples on décrit 12 cas de Kaposi observés sur 11 adultes et 1 enfant [61].

- **Au début du XXème siècle** : on retrouve la trace d'une épidémie frappant des italiens ou des personnes ayant eu des contacts avec l'Italie. Parmi les cas répertoriés, 7 au moins répondent aux critères qui selon les recommandations des CDC justifieraient aujourd'hui le diagnostic de sida [30].

Il s'agissait d'hommes jeunes voire d'enfants qui décédaient rapidement (dans un délai de 4 mois à 2 ans) après l'apparition des premiers symptômes.

Malgré ces premières descriptions à pronostic sévère, le sarcome de Kaposi sera décrit jusqu'en 1960 comme une affection relativement bénigne affectant principalement des hommes âgés, donnant une survie moyenne d'une dizaine d'années et comportant parfois des rémissions spontanées.

- **Dans les années 50** : On constate une fréquence très élevée du sarcome de Kaposi au sud du Sahara. Le mal touche surtout des hommes jeunes et des enfants et le pronostic est beaucoup plus sombre que les descriptions européennes.

- **En 1959** : Un marin anglais revenant d'Afrique de l'ouest décède avec des symptômes cliniques proche de ceux du sida [53];[84].

- **En 1968** : Un jeune homosexuel noir américain décède d'un sarcome de Kaposi particulièrement sévère. Son sérum congelé sera analysé en 1987 et se révèle positif au wester blott pour 9 marqueur anti VIH-1.

- **En 1976 : première "épidémie"** : Trois membres d'une même famille (un marin norvégien, sa femme et leur bébé) décèdent d'un sarcome de Kaposi avec infection pulmonaire et troubles neurologiques [24];[42].

- **Fin 1979** : A Los Angeles le docteur Weisman alerte le service d'immunologie de la ville. Il note une très nette augmentation des syndromes nucléosiques, associés à des amaigrissement, des tuméfactions lymphatiques et des pneumocystoses (infections opportunistes à *Pneumocystis carinii*).

En plus de ces observations il existe au moins 16 cas décrits entre 1940 et 1981 dans les revues médicales américaines et conformément à la définition actuelle du Sida.

Tout ceci permet de penser à juste titre que le VIH existait et faisait des victimes bien avant l'épidémie actuelle.

I - 2 - VIH, une épidémie récente.

- **En mars 1981** : A New-York et sur la côte ouest des Etats Unis, plusieurs cas de sarcome de Kaposi sont décrits chez des hommes jeunes, tous sont homosexuels et présentent un grave déficit immunitaire [69].

- **En juin 1981** : Le bulletin hebdomadaire de l'agence d'épidémiologie fédérale d'Atlanta, décrit cinq cas graves à Los Angeles de pneumocystoses pulmonaires liées à une immunodéficience inexplicée chez des hommes jeunes et homosexuels.

- **En 1982** : L'hypothèse d'un agent infectieux d'origine virale est renforcée par de nombreuses observations d'immunodépression grave chez des hémophiles, des toxicomanes et des enfants nés de mères toxicomanes.

- **En 1983** : Le professeur Luc Montagnier et son équipe découvrent et isolent le virus de l'immunodéficience humaine. (Cette découverte sera confirmée un an plus tard par le professeur Robert Gallot et son équipe aux Etats Unis).

En juin et en août 1983 on note la parution des premier textes officiels français sur le sida.

La grande presse exprime dès cette époque la notion de groupe à risques en parlant du "club des 4H" : Homosexuels, Héroïnomanes, Haïtiens, Hémophiles. On ne parle ni des prostituées, ni des transfusés, ni des enfants nés de femmes malades ou séropositives.

- **En 1985** : Première conférence internationale sur le Sida à Atlanta.

Les tests de dépistages sont disponibles à grande échelle et dès août 85 en France, la recherche d'anticorps anti-VIH est obligatoire pour tous les donneurs de sang, d'organe et de sperme. De plus, en cas de résultat positif lors de cette recherche, les donneurs doivent obligatoirement en être informés.

- **En 1986** : Découverte du VIH-2 par le professeur Luc Montagnier et son équipe de l'Institut Pasteur avec la collaboration des médecins et chercheurs de l'hôpital Claude Bernard de Paris et de l'hôpital d'Egas Moniz de Lisbonne.

Le VIH-2 semble agir en synergie avec le VIH-1 et non en concurrence. Quand ils sont associés chez le même individu, l'infection est gravissime. L'infection à VIH-2 seule évolue plus lentement que celle à VIH-1.

Premier essai thérapeutique de l'AZT (Azidothymidine) en double aveugle contre placebo aux États Unis chez des sujets atteints de sida. Devant les résultats mettant en évidence une baisse de la mortalité dans le groupe recevant l'AZT, le traitement est élargi à l'ensemble des malades.

- **En 1987** : L'AZT (Zidovudine, Rétrovir®) antirétroviral actif contre le sida reçoit une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication.

Révision de la définition OMS/CDC du sida.

- **En 1990** : L'actualité du sida tourne surtout autour de l'espoir d'un vaccin (espoir rapidement déçu dans les années suivantes).

- **En 1992** : Début des deux premiers essais Français de "candidats vaccins" chez des volontaires séronégatifs.

La ddi (Didanosine, Videx®) reçoit son AMM en France.

- **En 1993** : Nouvelle définition OMS/CDC du sida pour les États Unis et la France.

- **En 1994** : Sommet de Paris avec 42 chefs de gouvernements et 5 thèmes prioritaires :
 - Sécurité transfusionnelle,
 - Prévention,
 - Populations vulnérables,
 - Recherche et mise au point d'un vaccin,
 - Prise en charges des personnes atteintes.

- **En 1995** : La recherche continue lentement à découvrir et à comprendre les mécanismes complexes d'adaptation permanente du virus.

On sait maintenant que la lutte contre le virus devra obligatoirement associer plusieurs thérapeutiques.

Un vaste programme d'étude des séropositifs de longues dates (plus de 10 ans de séroposivité sans évolution vers le Sida) est lancé en France et aux États Unis afin de déterminer si ces personnes sont génétiquement plus armées pour résister aux virus ou si un phénomène immunitaire a permis à leur organisme de "faire front" contre les attaques virales.

Les chercheurs orientent plus particulièrement leurs recherches dans le sens de bloquer le passage du stade séropositif au stade Sida déclaré afin de faire du Sida une maladie chronique contrôlée tout au long de la vie du malade grâce à une thérapeutique adaptée. Une lutte accrue contre les maladies opportunistes est un axe de recherche prioritaire pour gagner du temps de vie et de la qualité de vie sur la maladie.

La méthadone est mise sur le marché en pharmacie de ville.

II - EVOLUTION DU NOM DE LA MALADIE

En 1981 : Sans doute pour frapper les opinions publiques la presse crée le terme de "gay cancer" ou de "gay pneumonia" ou encore le sigle GRIDC (Gay Related Immuno Deficiency).

En 1982 : Lors d'une réunion des CDC d'Atlanta on crée le sigle A.I.D.S.(Acquired Immuno Deficiency Syndrome).

En France on créa le sigle S.I.D.A. anagramme d'A.I.D.S. et signifiant Syndrome d'Immuno Dépression Acquisée. L'évolution dans le langage parlé et écrit fut progressive : S.I.D.A. puis SIDA et Sida et enfin sida.

Pour dénommer le malade infecté le Haut Comité de la Langue Française tranche pour sidéen. En anglais on parle de PWA (People With A.I.D.S).

Les termes AIDS et SIDA désignent expressément un syndrome, c'est-à-dire un ensemble de symptômes constituant une individualité clinique et non étiologique.

D'après la nouvelle définition, le Sida est un état pathologique dû à l'infection par les virus VIH. Le Sida n'est donc plus un syndrome mais une maladie infectieuse d'origine virale.

Le terme de "porteur sain" trop longtemps utilisé pour désigner le séropositif asymptomatique a été abandonné en raison de la confusion que le mot "sain" pouvait entretenir dans les esprits.

III - ORIGINE SUPPOSÉE DES VIRUS VIH.

Dès le début de l'épidémie plusieurs hypothèses ont été avancées quant à l'origine des virus. Certaines très farfelues ont été écartées immédiatement par le monde scientifique. Deux de ces hypothèses retiennent l'attention aujourd'hui pour expliquer l'apparition des VIH.

III - 1 - Origine simienne.

Chez le singe on a mis en évidence l'existence d'un virus appelé SIV (Simien Immunodeficiency Virus) proche du virus humain par la dépression immunitaire qu'il provoque avec apparition d'infections opportunistes à l'origine du décès de l'animal.

Il est possible que le SIV soit passé chez l'homme et par une série de transformations ait engendré les VIH.

On explique par ce phénomène la naissance du choléra indien mais pour les VIH rien n'est encore formellement prouvé, car si pour le VIH-2 on retrouve bien une grande similitude avec le SIV (plus de 70% d'homologie), pour le VIH-1 la filiation n'est pas du tout démontrée [72].

III - 2 - Origine Africaine.

Pour développer l'idée de l'origine africaine des virus, on pose l'hypothèse que les VIH ou au moins un des VIH connu existait au sein de peuplades africaines qui se seraient adaptées génétiquement au virus.

Lors d'un brassage de population, le virus aurait infecté des sujets beaucoup plus sensibles parce qu'ils ne l'avaient pas rencontré auparavant. Le virus aurait ainsi développé sa virulence et engendré l'épidémie actuelle [30].

IV - ORIGINE DE L'EPIDEMIE ACTUELLE.

Il est maintenant évident que le virus du sida faisait des victimes bien avant 1981 mais, un nombre très limité de victimes. Alors, pourquoi cette brusque flambée épidémique mondiale ?

On met en cause entre autre les changements socio-économiques mondiaux et le phénomène de pathocénose.

IV - 1 - Rôle de certains facteurs socio-économique.

Depuis la seconde moitié du XXème siècle, la société des pays industrialisés a profondément évolué.

Un certain nombre de ces évolutions ont certainement permis à l'épidémie de sida de s'étendre rapidement et sur tous les continents.

citons par exemple :

- La multiplication des moyens rapides de transports.
- Le brassage des populations résultant de transports plus simples.
- La libéralisation des mœurs depuis les années 70.
- Le développement de la toxicomanie par voie intra-veineuse.
- L'usage exagéré pendant un temps des transfusions sanguines.

A eux seuls ces quelques exemples suffisent pour comprendre que la pandémie actuelle aurait été impossible au XVIIIème au XIXème et peut-être même au début du XXème siècle.

IV - 2 - Phénomène de pathocénose.

Selon Grmerk, "l'histoire de chaque maladie est tributaire de l'histoire de toutes les autres maladies."

Autrefois, les conditions de vie étaient telles qu'une souche très virulente tuait son hôte trop rapidement pour pouvoir être transmise à d'autre personne.

D'autre part de nombreuses autres infections faisait des ravages dans les populations. L'expansion du sida n'était donc pas possible avant que la médecine moderne ait supprimé le barrage que lui opposait les autres maladies.

V - ÉVOLUTION DE LA DÉFINITION DU SIDA

Dès 1982 une définition de la maladie est publiée au U.S.A. dans le M.M.W.R. (Mortality and Morbidity Weekly Report) spécifiant les infections opportunistes et les néoplasies permettant de conclure au diagnostic de sida, ainsi que les méthodes diagnostiques à adopter.

Cette définition est publiée par l'O.M.S. en avril 1983. Elle sera révisée en juin 1985, puis en août 1987 en enfin en janvier 1993.

V - 1 - Première définition du Sida (M.M.W.R. 1982 puis O.M.S 1983)

Le Sida est un syndrome pouvant annoncer un déficit de l'immunité cellulaire qui atteint une personne dépourvue de toute autre cause connue pour diminuer la résistance à cette infection.

La liste détaillée des maladies révélatrices d'un déficit de l'immunité cellulaire est décrite dans les paragraphes suivants, ainsi que les méthodes de diagnostic recommandées.

V - 1 - 1 Les infections opportunistes.

Protozooses et Helminthiases :

- Cryptosporidiose intestinale, avec diarrhée pendant plus d'un mois (histologie ou examen microscopique des selles).
- Pneumonie à *Pneumocystis carinii* (histologie ou examen microscopique par étalement sur une lame du produit de lavage alvéolaire ou de crachat).

- Anguillulose, à l'origine d'une pneumonie ou d'une infection du système nerveux central ou d'une infection disséminée en dehors de l'appareil gastro-intestinal (histologie).

- Toxoplasmose viscérale : localisations autres qu'au niveau du foie, de la rate ou des ganglions lymphatiques (histologie ou examen microscopique par étalement sur une lame).

mycoses :

- Candidoses œsophagiennes (histologie ou examen microscopique d'une préparation à l'état frais ou observation endoscopique des plaques blanches sur fond de muqueuse érythémateuse).

- Cryptococcose du S.N.C ou autres infections disséminées ayant d'autres localisations que les poumons et les ganglions lymphatiques (histologie, examen direct du LCR, mise en évidence de l'antigène ou culture)

Infections bactériennes :

- Infection à *Mycobacterium avium* intracellulaire (mycobactéries aviaires).

- Infection à *Mycobacterium kansasii* provoquant une infection disséminée autre que des poumons ou des ganglions lymphatiques (culture).

Infection virales :

- Cytomégalovirus : infection autre qu'au niveau du foie, de la rate ou des ganglions lymphatiques (culture).

- Virus de l'Herpes Simplex, provoquant des infections muco-cutanées chroniques avec des ulcérations persistant plus d'un mois et non exclusivement au niveau de la bouche, de la gorge ou du rectum (culture, histologie ou cytologie).

- Leuco-encéphalopathie multifocale progressive d'étiologie présumée à papillomavirus (histologie).

Autres infections opportunistes :

Les infections suivantes peuvent être considérées comme révélatrices du Sida si le malade possède les marqueurs biologiques de l'infection par le VIH.

- Histoplasmosse disséminée (culture, histologie, cytologie).
- Candidose bronchique ou pulmonaire (examen microscopique).
- Isosporidiose avec diarrhée depuis plus d'un mois (histologie ou examen microscopiques des selles).

V - 1 - 2 - Les néoplasies.

Sarcome de Kaposi.

Lymphome cérébral.

Lymphome non Hodgkinien.

Ces lymphomes sont révélateurs du Sida si les marqueurs biologiques de l'infection par le V.I.H. sont présents.

- Tumeur de Burkitt ou lymphome Burkitt-like (lymphome à petites cellules non clivées).
- Sarcome immunoblastique à cellules B ou de phénotype immunologique inconnu.

V - 2 - Révision de la définition en 1987.

(pour les CDC lors du congrès de Washington)

V - 2 - 1 - But de cette révision.

La définition du Sida a été révisée en 1987 afin de prendre en compte le statut sérologique du malade et d'ajouter de nouvelles pathologies indicatives.

L'objectif recherché en modifiant la définition utilisée pour la surveillance épidémiologique du Sida est quadruple :

- 1• Dépister de façon plus efficace la morbidité sévèrement invalidante en rapport avec l'infection par les V.I.H.
- 2• Simplifier la notification des cas de Sida.
- 3• Augmenter la sensibilité et la spécificité de la définition en élargissant les applications du diagnostic de laboratoire de l'infection par le VIH.
- 4• Garantir la cohérence avec les pratiques diagnostiques actuelles qui, dans certains cas aboutissent à un diagnostic présomptif de maladies évoquant le Sida (par exemple, le sarcome de Kaposi), sans que l'on obtienne la confirmation de l'infection par le VIH.

La définition de 1987 est structurée en trois parties, en fonction du statut sérologique :

V - 2 - 2 - Section I : le statut sérologique n'est pas connu.

Quand le statut sérologique n'est pas connu : on admet pour le diagnostic du Sida, les pathologies spécifiées dans la précédente définition, à condition que leur diagnostic ait été fait par les méthodes de référence et que le patient n'ait pas une des causes d'immunodéficience ci-après :

- Corticothérapie à hautes doses ou au long cours ou autre traitement immunosuppresseur ou cytotoxique dans les trois mois précédant le diagnostic.

- Maladie de Hodgkin, lymphome non Hodgkinien (autre que cérébral), leucémie lymphoïde, myélome multiple, autre cancer du tissu histocytaire ou du système lymphoréticulaire, lymphadénopathie angio-immunoblastique, diagnostiquées dans les trois mois précédant la pathologie actuelle.

- Syndrome d'immunodéficience congénitale ou acquise non évocateur de l'infection V.I.H. ainsi que les hypogammaglobulinémies.

V - 2 - 3 - Section II : Le statut sérologique est positif.

Lorsque la sérologie est positive : 12 pathologies (dont 5 nouvelles) sont indicatives du Sida si elles sont diagnostiquées par les méthodes de référence.

A fortiori, les pathologies indicatives de la section I sans condition sur une autre cause possible d'immunodéficience sont acceptées.

Les 5 pathologies qui participent à l'élargissement de la définition du Sida, sont :

- Les infections bactériennes multiples chez un sujet de moins de 13 ans.

- L'encéphalopathie due au V.I.H (encore appelée démence HIV, démence du Sida ou encéphalite subaiguë due au virus HIV).

- Les septicémies récurrentes à Salmonella non typhi.

- Les infections à Mycobacterium Tuberculosis extrapulmonaires (disséminées en dehors ou au-delà des poumons).

- Le syndrome cachectique du V.I.H. (HIV Wasting syndrome "slim disease") :

perte profonde ou involontaire de plus de 10 % du poids habituel accompagnée ou bien d'une diarrhée chronique depuis plus d'un mois ou bien d'un affaiblissement chronique et d'une fièvre, constante ou intermittente pendant au moins 30 jours et ce en l'absence d'une infection

intercurrente autre que l'infection par le VIH qui pourrait expliquer ces anomalies.

V - 2 - 4 - Section III : Le statut sérologique est négatif.

Si le statut sérologique est négatif, le diagnostic de Sida aux faits de la notification nationale ne peut généralement pas être retenu. toutefois, certaines pathologies énumérées dans la section III peuvent permettre de porter un diagnostic de Sida sous certaines conditions.

Le patient est inclus dans le Sida avéré :

- S'il ne présente aucune des causes d'immunodéficience listées dans la section I,
- et s'il présente :
 - soit une pneumonie à *Pneumocystis Carinii* prouvée,
 - Soit une des pathologies listées en section II et un nombre de lymphocytes T4 < 400/mm³

V - 2 - 5 - Définition particulière pour les enfants.

L'application de cette définition de 1987 aux enfants diffère de deux manières de la définition mise au point pour les adultes :

- 1• Les infections bactériennes sérieuses, multiples ou récidivantes ainsi que la pneumonie interstitielle lymphoïde chronique sont considérées comme des affections évocatrices du Sida chez l'enfant mais pas chez l'adulte.
- 2• Pour les enfants âgés de moins de 15 mois, la présence d'anticorps anti-VIH chez l'enfant n'est pas en soi une preuve de l'infection par le VIH du fait de la persistance durant les 15 premiers mois de vie des anticorps maternels transmis pendant la grossesse.

cf annexes I, II, III : définition du sida OMS/CDC révision 1987.

V - 3 - Classification des infections à VIH (CDC 1987).

V - 3 - 1 - Classification chez l'adulte.

GROUPE I **INFECTION AIGUË**

GROUPE II **INFECTION SYMPTOMATIQUE**

Sous-groupe A

Bilan biologique normal

Sous-groupe B

Bilan biologique anormal :

anémie, leucopénie, lymphopénie totale
lymphopénie T4, thrombopénie
allergies cutanées
bêta-2-microglobuline >3mg/l

GROUPE III **LYMPHADÉNOPATHIE GÉNÉRALISÉE PERSISTANTE**

Sous-groupe A

Bilan biologique normal

Sous-groupe B

Bilan biologique anormal

GROUPE IV **AUTRES MALADIES**

Sous-groupe A

Symptôme constitutionnels :

fièvre à 38° > 1 mois
diarrhée > 1 mois
amaigrissement > 10% du poids

Sous-groupe B

Maladies neurologiques

Catégorie 1

troubles du SNC:
démence, méningite, myélopathie

Catégorie 2

troubles périphériques :
polynévrites

Sous groupe C

Catégorie 1

infections opportunistes correspondant
à la définition du Sida

Catégorie 2

leucoplasie chevelue, zona, nocardiose
salmonellose récidivante, tuberculose
disséminée (haemophilus ou pneumocoque)

Sous groupe D

Cancers secondaires

Sarcome de Kaposi, lymphome non
hodgkinien, lymphome cérébral primitif

Sous groupe E

Autres pathologies

manifestations auto-immunes
pneumonie interstitielle lymphoïde chronique

V - 4 - Classification OMS 1990.

Les classifications précédentes étant surtout descriptives, l'OMS propose en juillet 1990 une nouvelle classification permettant de déterminer les stades cliniques de la maladie.

Elle distingue 4 stades selon les manifestations cliniques et le taux de lymphocytes T4.

STADE CLINIQUE 1

- 1 - Patients asymptomatiques.
- 2 - Adénopathie persistante généralisée.

et/ou degré d'activité 1 : patient asymptomatique, activité normale.

STADE CLINIQUE 2

- 3 - Perte de poids inférieure à 10% du poids corporel.
- 4 - Manifestations cutané-muqueuses mineures (dermatite seborréique, prurigo, atteinte fongique des ongles, ulcération buccales récurrentes, chéilite angulaire).
- 5 - Zona au cours des cinq dernières années.
- 6 - Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures.

et/ou degré d'activité 2 : patient asymptomatique, activité normale.

STADE CLINIQUE 3

- 7 - Perte de poids supérieure à 10% du poids corporel.
- 8 - Diarrhée chronique inexplicée > 1 mois.
- 9 - Fièvre prolongée inexplicée > 1 mois.
- 10 - Candidose buccale.
- 11 - Leucoplasie chevelue dans l'année précédente.
- 12 - Tuberculose pulmonaire, dans l'année précédente.
- 13 - Infections bactériennes sévères (pneumopathie par exemple).

et/ou degré d'activité 3, patient alité moins de 50% du temps lors du mois précédent.

STADE CLINIQUE 4

- 14 - Syndrome cachectique du VIH, selon la définition des CDC.
- 15 - Pneumopathie à *pneumocystis carinii*.
- 16 - Toxoplasmose cérébrale.
- 17 - Cryptosporidiose accompagnée de diarrhée > 1 mois.
- 18 - Cryptococcose extra-pulmonaire.
- 19 - Cytomégalovirose (CMV) touchant un autre organe que le foie, la rate ou les ganglions lymphatiques.
- 20 - Herpès cutanéomuqueux > 1 mois ou viscéral quelle que soit sa durée.
- 21 - Leucoencéphalopathie multifocale progressive.
- 22 - Toute mycose endémique généralisée.
- 23 - Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons.
- 24 - Mycobactériose atypique généralisée.
- 25 - Septicémie à salmonelles non typiques.
- 26 - Tuberculose extra pulmonaire.
- 27 - Lymphome.
- 28 - Sarcome de Kaposi.
- 29 - Encéphalopathie à VIH, selon la définition des CDC.

et/ou degré d'activité 4 : patient alité plus de 50% du temps lors du dernier mois.

A ces stades cliniques on peut ajouter les valeurs des lymphocytes totaux ou des CD4.

Lymphocytes totaux	CD4	stades clinique			
		1	2	3	4
>2 000	>500	1A	2A	3A	4A
1 000-2 000	200-500	1B	2B	3B	4B
<1 000	<200	1C	2C	3C	4C

V - 5 - Définition clinique du Sida pour l'Afrique. **(Définition de Bangui 1985)**

Cette définition a été mise en place à Bangui en 1985. Elle doit permettre, étant donné le manque de moyens diagnostics dont disposent la plupart des pays africains, de suivre l'évolution de l'épidémie de Sida en se basant essentiellement sur des critères cliniques.

En Afrique, trois signes cliniques dits majeurs sont les plus fréquents chez l'adulte :

- La fièvre : à différencier d'un paludisme récidivant, trop vite allégué sans confirmation biologique. Elle doit faire rechercher une infection opportuniste.

- La diarrhée chronique : elle atteint les trois quarts des malades du Sida en Afrique contre 1 sur 10 en Europe.
Facteur d'amaigrissement, elle peut être en rapport avec des parasites ou des bactéries (salmonelles, shigelles, cryptosporidies, isospora) mais, l'examen des selles reste souvent négatif.

- l'amaigrissement quasi constant, a entraîné la dénomination de "slim disease" pour le Sida en Ouganda.

A côté de ces trois signes cardinaux, mais fort peu spécifiques, on décrit des signes cliniques dits mineurs :

- La "Mwanza" : papules prurigineuses dont le grattage entraîne parfois des surinfections bactériennes ou mycosiques et évolue vers des cicatrices hyperpigmentées indélébiles que l'on retrouve chez plus de la moitié des malades du Sida.

- La toux persistant plus d'un mois.

- Un herpès progressif et généralisé.

- Un zona récidivant.

- Une candidose oropharyngée.
- Des polyadénopathies généralisées.

La présence d'une maladie de Kaposi ou d'une méningite à cryptocoque suffit à affirmer le Sida.

Le Sida est affirmé par l'existence d'au moins deux signes majeurs associés à au moins un signe mineur. Cette définition est peu sensible, et chaque fois que possible il faudra confirmer le diagnostic par les tests sérologiques.

Une fois le diagnostic porté, une prise en charge s'impose : annonce du diagnostic, conseil psycho-social, traitement préventif accessible et peu coûteux (Bactrim[®], Fungizone[®]).

Même si les moyens thérapeutiques sont limités, l'accompagnement et le traitement adapté du malade s'imposent dans le respect d'une éthique du soin qui se doit d'être universelle.

Malgré cette définition, le nombre de cas déclarés à l'OMS chaque année est largement sous estimé pour l'Afrique.

La définition du sida pour l'Afrique est différente pour les adultes et les enfants.

Définition clinique du Sida de l'adulte en Afrique.

(critères de Bangui) [83]

Critères majeurs

Amaigrissement > 10%

Diarrhées > un mois

Fièvre > un mois (continue ou non)

Critères mineurs

Toux > un mois

Dermatite prurigineuse généralisée

Zona récidivant

Candidose oropharyngée

Herpès virose chronique

Lymphadénopathie généralisée

En l'absence de cause connue d'immunodépression tels cancer, malnutrition sévère ou d'autres étiologies, la présence d'au moins deux critères majeurs et d'au moins un critère mineur permet de poser le diagnostic de Sida.

Par ailleurs, la présence d'un sarcome de Kaposi agressif, d'une méningite à cryptocoque prouvée suffisent par eux même à poser le diagnostic de Sida.

Définition clinique du Sida de l'enfant en Afrique.

(critères de Bangui) [83]

Critères majeurs

Amaigrissement > 10%

Diarrhées > un mois

Critères mineurs

Toux > un mois

Dermatite prurigineuse généralisée

Candidose oropharyngée

Infections banales récurrentes

(otites, pharyngites...)

Infection à VIH chez la mère

Lymphadénopathie généralisée

En l'absence de cause connue d'immunodépression tels cancer, malnutrition sévère ou d'autres étiologies, la présence d'au moins deux critères majeurs et d'au moins un critère mineur permet de poser le diagnostic de Sida.

V - 6 - Janvier 1993 : nouvelle définition et classification [10].

Depuis janvier 1993, une nouvelle définition du Sida est en vigueur. Les États-Unis adoptent quatre nouveaux critères alors que la France n'en gardera que trois.

V - 6 - 1 - Révision de la définition aux États Unis.

Aux États-Unis, trois critères cliniques et un biologique, présentés par un sujet infecté par le VIH, ont été ajoutés aux autres critères définissant la révision de 1987. Il s'agit de :

- La tuberculose pulmonaire.
- Les pneumopathies bactériennes récurrentes.
- Le cancer invasif du col.
- Un nombre de CD4 < 200 / mm³.

Les méthodes diagnostiques de référence sont également indiquées :

- Pour la tuberculose pulmonaire : par culture ou, si la confirmation bactériologique n'est pas possible, la définition suivante peut être utilisée : tuberculose maladie ayant conduit à la mise en route d'un traitement anti-tuberculeux (au moins trois antituberculeux).
- Pour la pneumopathie bactérienne récurrente : pour la pneumopathie aiguë (signes radiologiques non présents précédemment) ou la pneumopathie récurrente (plus d'un épisode dans les 12 dernier mois) le diagnostic se fait soit :
 - par culture d'une bactérie typiquement associée à une pneumonie (à l'exception de *mycobacterium tuberculosis*).
 - par mise en évidence de signes radiologiques de pneumonie bactérienne, (si pour 1 ou 2 épisodes, le germe n'a pas été identifié, le diagnostic est considéré comme présomptif).
- Pour le cancer du col : microscopie (histologie ou cytologie).

Révision CDC 1993, Définition selon l'O.M.S., les USA et la France.

O.M.S. / CDC 1987 = 23 pathologies

- Candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire
- Candidose de l'oesophage
- Coccidioïdomycose disséminée ou extra pulmonaire
- Cryptococcose extra pulmonaire
- Cryptosporidiose avec diarrhée > un mois
- Infection à CMV autre que hépatique, splénique ou ganglionnaire
- Rétinite à CMV
- Encéphalopathie due au VIH
- Infection herpétique avec ulcère cutanéomuqueux > un mois ou atteinte bronchique, pulmonaire ou oesophagienne
- Histoplasmosse disséminée ou extra pulmonaire
- Isosporidiose avec diarrhée > un mois
- Sarcome de Kaposi
- Lymphome de Burkitt
- Lymphomes immunoblastiques (sauf de phénotype à cellule T)
- Lymphome cérébral primitif
- Infection à Mycobacterium avium ou Kansasii disséminée ou extra pulmonaire
- Tuberculose à M. tuberculosis miliaire ou extra pulmonaire
- Autres infections à mycobactéries identifiées ou non, disséminées ou extra pulmonaires
- Pneumonie à Pneumocystis carinii
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Septicémies récurrentes à salmonelles non typhoïdiques
- Toxoplasmose cérébrale
- Syndrome cachectique dû au VIH
- Anguillulose extra-intestinale

CDC 1993 = 3 pathologies supplémentaires

- Cancer invasif du col
 - Tuberculose pulmonaire
 - Pneumopathies bactériennes récurrentes
- = 1 critère biologique**
- Un nombre de CD4 inférieur à 200/mm³

↑ O.M.S.

↑ France

↑ USA

V - 6 - 2 - Révision de la classification aux USA [23].

CLASSIFICATION CLINIQUE :

A la place des catégories I, II, III, IV les CDC mettent en place trois catégories A, B, C. de gravité croissante.

Un sujet classé dans une catégorie reste dans cette dernière même à la disparition des signes cliniques de la catégorie.

La catégorie A : remplace les catégories I, II, et III de la classification de 1987 : Elle correspond à au moins un des critères ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH s'il ne présente aucun des critères des catégories B et C.

- Infection VIH asymptomatique.
- Lymphadénopathie persistante généralisée.
- Primo-infection symptomatique.

La catégorie B : regroupe des manifestations qualifiées de "mineures ou "d'intermédiaires" : elle correspond aux manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH qui répond à au moins un des critères suivants :

- manifestation clinique directement liée à l'infection par le VIH ou qui indique un déficit immunitaire.
- manifestation clinique ayant une évolution ou une prise en charge thérapeutique aggravée par le VIH.

Aucune pathologie ne doit entrer dans le cadre de la catégorie C.

Quelques exemples de la catégorie B :

- Neuropathie périphérique.
- Fièvre ou diarrhée > 1 mois.
- Candidose pharyngée.
- Candidose vaginale persistante.
- Leucoplasie chevelue de la langue.

• La catégorie C = définition du Sida chez l'adulte :



Cette nouvelle définition a entraîné en 1993 une augmentation de presque 100% des cas recensés aux États-Unis par rapport à 1987. Puis quand seuls les réels nouveaux cas sont déclarés, en 1994 on obtient une baisse de 40 % par rapport à 1993.

CLASSIFICATION BIOLOGIQUE :

Elle repose sur la mesure des CD4, on distingue trois catégories 1, 2 et 3 de gravité croissante. Comme pour la classification clinique il n'y a pas de retour en arrière possible donc, c'est le nombre le plus faible de CD4 qui est pris en compte et non nécessairement le nombre de CD4 de l'analyse la plus récente.

- Catégorie 1 : lymphocytes CD4 > 500 / mm³.
- Catégorie 2 : 200 / mm³ < lymphocytes CD4 < 500 / mm³.
- Catégorie 3 : Lymphocyte CD4 < 200 / mm³.

En combinant la classification clinique et la classification biologique, on obtient 9 groupes :

A1, A2, A3
B1, B2, B3
C1, C2, C3

	(A)	(B)	(C)
Nombre de lymphocytes CD4	Asymptomatique lymphadénopathie généralisée	symptomatique ni (A) ni (C)	sida
≤500/mm ³	A1	B1	C1
200-500/mm ³	A2	B2	C2
<200/mm ³	A3	B3	C3

V - 6 - 3 - Révision de la définition en France.

En France , seuls les trois critères cliniques sont retenus, le critère biologique ($CD4 < 200/mm^3$) n'est pas retenu pour plusieurs raisons :

- Les autres pays européens ont rejeté également le critère biologique.
- Un impact psychologique et social négatif pour les patients.
- Difficulté à identifier tous les cas du fait de l'élargissement à des cas asymptomatiques.
- Des patients pourraient être considérés comme atteints du Sida en raison d'un compte inexact de CD4 (sans possibilité de retour en arrière comme le précise les CDC).

En France cette nouvelle définition à provoqué une augmentation des cas de Sida comprise entre 1,4 fois et 2,9 fois en 1993.

CONCLUSION :

Malgré la nouvelle révision de 1993, aucun consensus n'a encore été trouvé au niveau mondial. Un accord permettrait de gros progrès, aussi bien au niveau épidémiologique qu'au niveau thérapeutique. Mais les grandes disparités de développement médical entre les pays industrialisés et les pays en voie de développement rendent toute définition applicable mondialement très difficile.

CHAPITRE II

LE VIRUS VIH

I - CLASSIFICATION DES RÉTROVIRUS.

Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) appartiennent à la famille des Rétroviridae (Rétrovirus) [77].

Les rétrovirus sont des virus à ARN. De ce fait, ils possèdent tous une enzyme clé : la transcriptase reverse qui permet la transformation rétrograde de l'ARN du virus en ADN qui pourra alors s'intégrer à l'ADN du noyau de la cellule hôte sous le nom de provirus et ainsi l'infecter [16];[71];[83].

Cette famille des rétrovirus est divisée en trois sous familles [26] :

- Les Oncovirinae (Oncovirus) : endogène ou exogène.
- Les Spumavirinae (Spumavirus) : sans pouvoir pathogène in vivo.
- Les Lentivirinae (Lentivirus) : Ils peuvent lyser les cellules qu'ils infectent et entraînent des maladies d'évolution lente.

Les virus VIH sont les premiers Lentivirus humain identifiés.

Les lentivirus sont responsables d'infections virales d'évolution très lente, avec une importante période de latence entre la contamination, l'infection et le début de l'expression clinique de la maladie. Cette période de latence est mise à profit pour la dissémination du virus chez des patients longtemps asymptomatiques, qui sont porteurs de germes et qui sont susceptibles de le transmettre à leur tour [25];[39];[57].

Les lentivirus se distinguent par leur grande variabilité au sein d'un même hôte et entre deux hôtes différents.

Les Rétrovirus

oncovirus	<i>hôte</i>	lentivirus	<i>hôte</i>	spumavirus	<i>hôte</i>
HTLV1	<i>Humain</i>	Visna virus	<i>Caprin</i>	Virus spumeux	<i>Mammifères y compris l'homme</i>
HTLV2	<i>Humain</i>	EIAV CAEV	<i>Equin</i> <i>Caprin</i>		
FELV1	<i>Félin</i>	BIV FIV HIV1 HIV2 SIV(5 variétés)	<i>Bovin</i> <i>Félin</i> <i>Humain</i> <i>Humain</i> <i>Simien</i>		

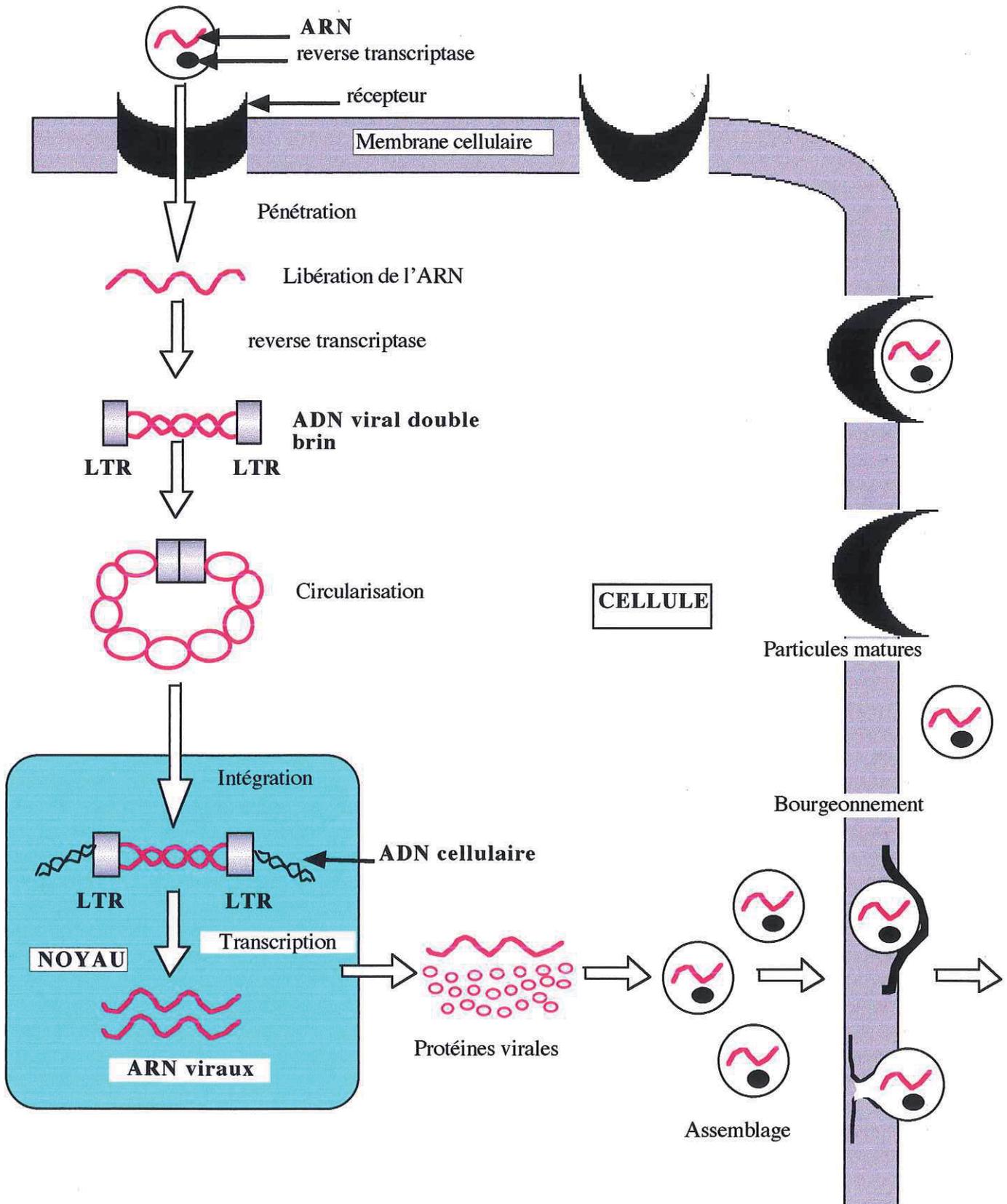
HTVL = Human T. cell. Leukemia Lymphome virus

FELV = Feline Leukemia virus

Les Lentivirus

Nom	<i>hôte</i>	Pathologie associée
Visna virus	<i>Mouton, chèvre</i>	* Pneumopathie intersticielle * Encéphalite démyélinisante
EIAV (Equine infectious anemia virus)	<i>Cheval</i>	* Anémie infectieuse
CAEV (Caprine arthritis encephalitis virus)	<i>Chèvre</i>	* Arthrites persistantes (animaux adultes) * Encéphalite (animaux jeunes)
BIV (Bovine immunodeficiency virus) FIV (Feline immunodeficiency virus) VIH1,VIH2 SIV (5 variétés) (Simian immunodeficiency virus) siv mac siv smm siv agm siv mnd siv cpz	<i>Bovin</i> <i>Félin</i> <i>Humain</i> <i>Primates</i>	} Syndrome d'Immunodéficience Acquise

Le cycle réplcatif des rétrovirus



II - STRUCTURE DU VIH.

II - 1 Structure générale [28].

Les virus de l'immunodéficience humaine ont une forme sphérique ou légèrement ovoïde de 100 nm de diamètre environ.

L'enveloppe est constituée d'une double couche de phospholipides d'origine cellulaire et de protéines glycosylées d'origine virale.

Cette enveloppe forme 72 spicules à la surface du virus.

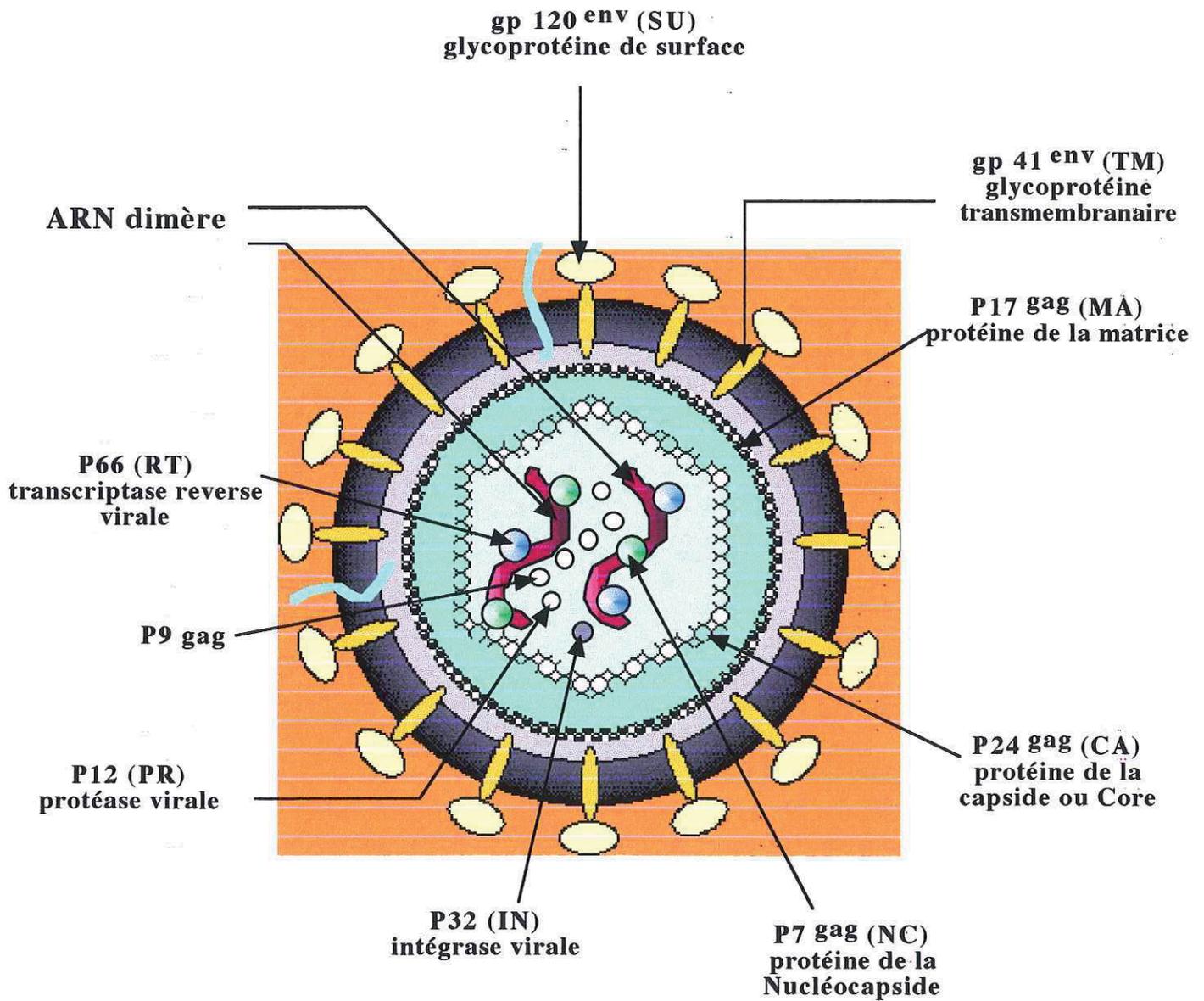
Les virus contiennent deux sous-unités identiques d'ARN

Dans la capside, les enzymes virales nécessaires à la réplication sont aussi présentes.

Il s'agit de la reverse transcriptase (RT), de l'intégrase (IN) ou endonucléase, et de la protéase (PR).

- La reverse transcriptase a pour rôle de transcrire l'ARN viral en ADN qui pourra alors s'intégrer à l'ADN de la cellule infectée et s'exprimer.
- L'intégrase permet l'intégration de cet ADN à l'ADN de la cellule hôte. L'intégrase permet ainsi la formation de provirus.
- La protéase intervient dans la maturation des protéines virales. Son importance est capitale car son inhibition ou son absence induit la formation de virus immatures qui sont non infectieux.

Structure du VIH



II - 2 - Structure du génome du VIH.

II - 2 - 1 - Gènes de structure.

L'analyse de l'ADN proviral révèle que le génome du VIH-1 comprend environ 9200 nucléotides [58];[81], celui du VIH-2 en comporte environ 9700 [33].

Les virus VIH possèdent trois gènes qui sont des gènes de structure et que l'on retrouve dans tous les rétrovirus et dans toutes les cellules infectées [44];[76].

Ces gènes de structure sont : - GAG, POL et ENV.

Le gène GAG : (group-specific antigen) code pour les protéines internes du virion qui sont au nombre de 4 :

- *Protéine p17.*
- *Protéine p24* : C'est la protéine la plus représentée dans la particule virale.
- *Protéine p7* : Elle se lie aux acides nucléiques.
- *Protéine p9* : Elle est caractérisée par sa richesse en un acide aminé particulier : la proline.

Le gène ENV : (enveloppe) code pour les deux glycoprotéines de l'enveloppe. Ce gène produit une protéine précurseur qui après glycolysation puis clivage par une protéase cellulaire va donner naissance à deux glycoprotéines :

- *Protéine gp 120* :glycoprotéine extracellulaire.
C'est par l'intermédiaire de cette gp 120 que le VIH s'accroche à son récepteur spécifique au niveau de la cellule cible T4. La protéine CD4 constitue le récepteur qui permet l'accès spécifique du virus à sa cellule cible.

- *Protéine gp 41* : glycoprotéine transmembranaire.

Le gène POL : (polymérase) code pour les enzymes essentielles à la réplication : la reverse transcriptase, l'intégrase et la protéase.

Gènes de structure du VIH et leurs fonctions

Gène	Fonctions
GAG	<p>Gène codant pour les protéines internes du virus:</p> <ul style="list-style-type: none">* protéine p17* protéine p 24* protéine p 7* protéine p 9
ENV	<p>Gène codant pour les deux glycoprotéines de l'enveloppe:</p> <ul style="list-style-type: none">* La gp 41 glycoprotéine transmembranaire* La gp 120 glycoprotéine de surface <p><i>C'est par l'intermédiaire de la gp 120 que le virus VIH s'accroche à son récepteur spécifique au niveau de la cellule cible T4</i></p>
POL	<p>Gène codant pour des enzymes incorporées dans les virus, parmi lesquelles:</p> <ul style="list-style-type: none">* La transcriptase reverse* La protease* L'intégrase

II - 2 - 2 - Autres gènes du VIH.

Les virus VIH possèdent également des gènes dont les produits ne sont pas retrouvés dans les virions mais seulement dans les cellules infectées. Ses six autres gènes codent pour six protéines additionnelles [28].

Il s'agit des six gènes suivants : - TAT, REV, NEF, VPR, VPO et VIF

Le gène TAT : (Trans-activator of transcription ou transactivateur) code pour la protéine TAT p 14.

C'est un gène régulateur qui a une fonction régulatrice positive par augmentation de la transcription.

On observe donc une augmentation de la quantité d'ARNm et donc une augmentation de la synthèse des protéines virales qui peuvent quitter la cellule infectée.

Le gène REV : (Regulator of expression of virion protein ou régulation de l'expression des virions) code pour la protéine REV p19. Le gène REV à également été appelé gène TRS (trans-regulator of splicing) ou gène ART (antirepression trans-activator)

Le gène REV augmente de façon préférentielle le niveau des ARNm correspondant aux seules protéines GAG, POL, et ENV. Sous l'action de REV, l'augmentation de la quantité des protéines structurales s'effectue conjointement à une diminution de la quantité de protéines régulatrices du VIH.

Ce gène REV semblerait intervenir également dans le transport des ARNm au sein des cellules infectées, du noyau vers le cytoplasme.

Le gène NEF : (Negative regulatory factor ou négatif factor)) code pour la protéine NEF p27. Le gène NEF à également été appelé gène 3' orf (open reading frame).

Le gène NEF est un facteur de régulation négative de l'expression du virus (maintien de la latence).

Gènes de régulation du VIH et leurs fonctions

(d'après: Lettre de l'infectiologue, tome IV, n° 16, octobre 89)

Gène	Fonctions
TAT	<i>TAT (transactivateur)</i> Gène codant pour une protéine transactivatrice réagissant avec les séquences d'ARN <i>TAR (Trans Acting Responsive)</i> situées dans les régions LTR du VIH: stimulation de l'expression du VIH.
REV	<i>REV (régulation de l'expression des virions)</i> Protéine jouant un rôle dans le transport des transcripts primaires d'ARN vers le cytoplasme et fixation à l'ARN.
NEF	<i>NEF (Negative Factor)</i> Gène codant pour une protéine de régulation négative de la transcription du VIH et modulation de l'expression de CD4 cellulaire
VPR	Rôle dans la réplication accélérée du VIH
VPO	Rôle dans la maturation des virions et dans le relargage des particules virales à partir des cellules infectées
VIF	<i>VIF (Virion Infectivity Factor)</i> Protéine qui serait impliquée dans l'infectivité

In vitro la destruction du gène NEF entraîne une augmentation de la cytopathogénicité.

Les gènes VPR et VPX : Le gène VPR (virion protein R dans le cas du VIH-1) également appelé gène R.

Le gène VPX (virion protein X dans le cas du VIH-2) a été appelé gène X.

Les gènes VPR et VPX codent pour une protéine antigénique chez les sujets infectés.

Le gène VIF : (virion infectivity gene) code pour la protéine VIF p23, le gène VIF à été appelé gène Q ou SOR (short open reading frame).

Le gène VIF codant pour une protéine présente dans le cytoplasme des cellules infectées, son absence réduit la capacité d'infectiosité des particules virales libres.

Des études récentes suggèrent que le gène VIF pourrait présenter une activité de type protéasique, qui agirait sur la maturation de la protéine d'enveloppe

Le gène VPU : (virion protein U) code pour la protéine p16.

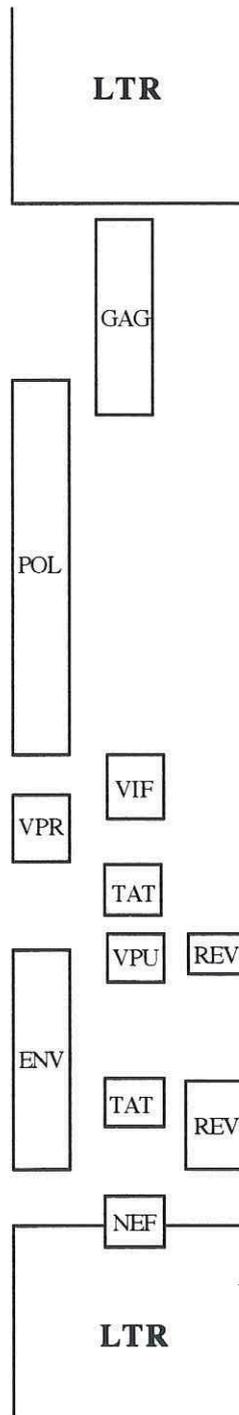
II - 2 - 3 - Long Terminal Repeat.

En plus de ces gènes, il existe des régions appelées "Long Terminal Repeat" (LTR) qui sont utilisées dans la régulation de l'expression du VIH.

Ses régions interviennent dans l'intégration et dans la transcription.

Cartographie de l'aménagement des gènes du VIH

(lettre de l'infectiologue, tome IV, n°16, octobre 89)



II - 3 - Les différents virus VIH [60];[71].

On parle communément du virus VIH alors qu'il faudrait parler des virus VIH. En effet, on distingue actuellement :

- Le virus VIH-1 découvert par MONTAGNIER et son équipe en 1983.

Actuellement, on connaît 8 entités virales distinctes (allant de A à I) ou sous types de VIH-1,

- Le virus VIH-2 découvert également par l'équipe de MONTAGNIER en 1985. Il existe différents sous types de VIH-2.

- Le sous groupe "O" dont les premières observations remontent à 1987, à Anvers par l'équipe de GUIDO VAN DER GROEN (Institut de Médecine Tropicale d'Anvers) [46].

Le VIH-2 provoque les mêmes pathologies que le VIH-1 mais, il semble que l'infection soit essentiellement localisée en Afrique de l'ouest.

Le VIH-2 à la même morphologie que le VIH-1 mais ses protéines sont antigéniquement distinctes de VIH-1.

Le sous groupe "O" s'inscrit dans l'ensemble des VIH-1 mais il est très éloigné d'un point de vue structural des autres sous types de VIH-1, sans pour autant se rapprocher du groupe des VIH-2. Ce sont ces différences de structure qui expliquent que les tests actuellement commercialisés ne permettent pas (ou mal) de dépister la séropositivité des personnes ainsi infectées [46].

Le 27 Octobre 1994, l'Agence du médicament retire du marché 5 trousse de dépistage de l'infection par le virus du Sida. Ces tests de détection d'anticorps dirigés contre les deux virus VIH-1 et VIH-2 présentaient un défaut de reconnaissance pour le sous type "O" [45].

Le Cameroun et le Gabon semblent à priori les deux pays les plus concernés par ce sous type "O" Toutefois, MONTAGNIER a indiqué avoir pu avec son équipe, retrouver un isolat chez une malade française

décédée en 1992 et n'ayant eu aucun partenaire sexuel Africain et n'étant pas toxicomane.

L'organisation mondiale de la santé a décidé en 1994 la mise en place d'un dispositif particulier d'étude et de surveillance du phénomène. Si cette épidémie s'amplifie, les méthodes de dépistage devraient au plus vite s'adapter. D'ores et déjà, les fabricants de test cherchent à améliorer les performances de ces derniers, afin qu'ils puissent identifier les stigmates biologiques de l'infection par ce nouveau virus [45].

VIH-1 et VIH-2 ont une grande variabilité génétique d'un patient à l'autre mais aussi chez le même individu. Cette grande variabilité leur confère une importante capacité d'adaptation et la possibilité d'échapper aux traitements entrepris.

La variabilité génétique s'expliquerait en partie par des erreurs de transcription de la transcriptase reverse touchant plus d'une base sur 10 000 par cycle. Le VIH manque d'un mécanisme de correction des erreurs dans sa duplication et, au fil des générations, le nombre de variantes antigéniques va croissant. Il se produit en moyenne une erreur par génome et par cycle.

La variabilité des gènes est différente entre eux, ainsi :

- GAG et POL sont relativement bien conservés.
- ENV est plus variable.
- Les gènes supplémentaires VIF et VPR sont eux aussi bien conservés.
- Les gènes régulateurs TAT et REV possèdent une variabilité intermédiaire.
- NEF est le gène le plus variable.

Il est presque certain que les fonctions biologiques fondamentales et vitales soient portées par des domaines conservés. C'est le cas pour le site de la protéine de l'enveloppe externe responsable de la liaison au récepteur des CD4.

Une des clés de la vaccination serait peut-être l'obtention d'une réponse immune intense contre ces domaines conservés.

III - PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DU VIH.

Lorsqu'elle est isolée, la particule virale est inerte, elle ne survit que lorsqu'elle pénètre dans une cellule.

Le VIH a été isolé dans le sang, le sperme, les sécrétions vaginales et autres liquides biologiques (LCR, salive, larmes, lait maternel).

Le VIH infecte surtout deux types de cellule :

- Les lymphocytes T4.
- Les macrophages.

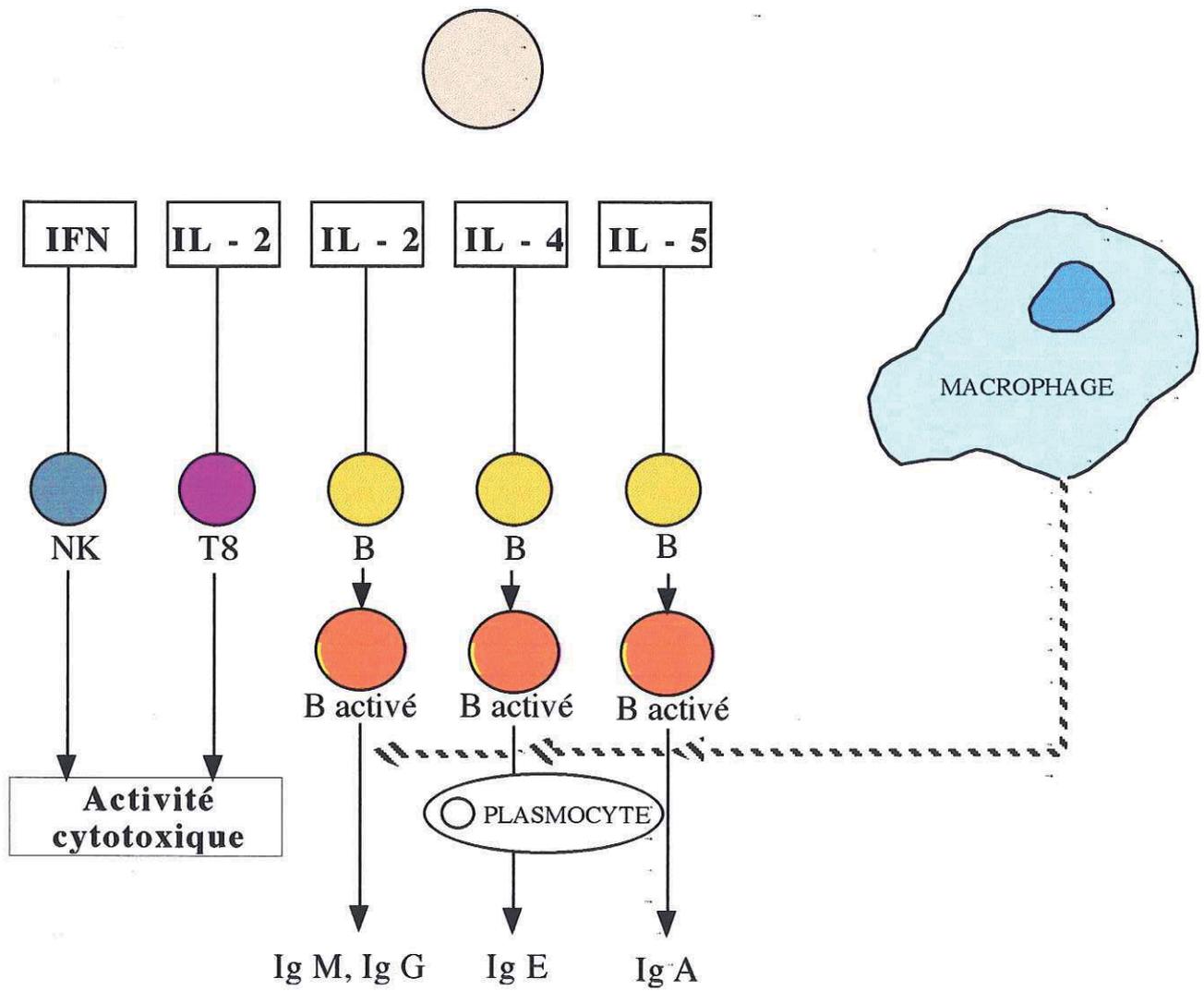
III - 1 - Tropisme pour les lymphocytes T4 [29].

Le virus de Sida présente un tropisme pour les lymphocytes T appartenant à la sous-population T4 ou CD4. Cette sous-population est appelée "auxiliaire" ou "helper" car elle est responsable de l'induction et de l'amplification de la réponse immunitaire.

L'activation des lymphocytes T4 signe le démarrage d'une réponse immunitaire. Il y a activation des lymphocytes B entraînant la sécrétion d'anticorps. Il y a également activation des cellules cytotoxiques et des macrophages par l'intermédiaire de facteurs de stimulations (interleukines et interferon) [73].

Cette spécificité du VIH pour les lymphocytes T4 résulte de la présence à la surface du lymphocyte, de la glycoprotéine CD4. Cette glycoprotéine CD4 est un récepteur privilégié de la glycoprotéine gp 120 du VIH. Cette interaction virus-récepteur permet la pénétration du virus dans la cellule.

Lymphocyte T4 activé



La population T4 ayant un rôle prépondérant dans la réponse immunitaire, la gravité du déficit immunitaire engendré par le VIH s'explique par l'atteinte de cette population.

Plusieurs constatations ont permis de mettre en évidence l'infection des lymphocytes T4 par le VIH, puis leur destruction entraînant une baisse des défenses immunitaires de l'organisme. Cela s'explique par plusieurs phénomènes.

III - 1 - 1 - Propriétés cytopathogènes du VIH.

Les VIH en se multipliant, sont responsables d'un effet cytopathogène puis d'une lyse cellulaire. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'effet cytopathogène du VIH sur les cellules CD4 [41];[70].

Un mécanisme possible, serait la formation de syncytia : cellule géante multinucléée résultant de la fusion des membranes plasmiques d'un grand nombre de cellules.

Les cellules infectées expriment à leur surface la gp 120 et attirent des cellules non infectées porteuses de la molécule CD4. Une partie de la glycoprotéine transmembranaire gp 41 contient un facteur de fusion qui serait responsable de la formation des syncytia.

Une seule cellule infectée peut fusionner avec plus de 500 cellules non infectées, ce qui a pour conséquence une atteinte massive et rapide des lymphocytes CD4 circulants [34].

III - 1 - 2 - Suicide des lymphocytes T4 ou apoptose [3];[31].

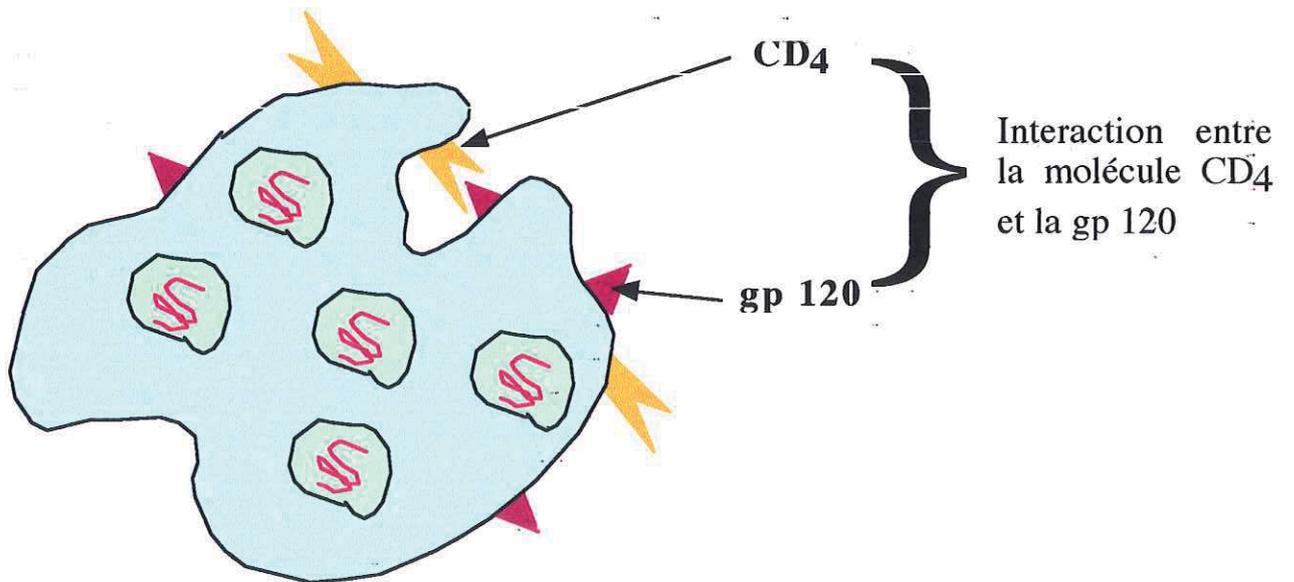
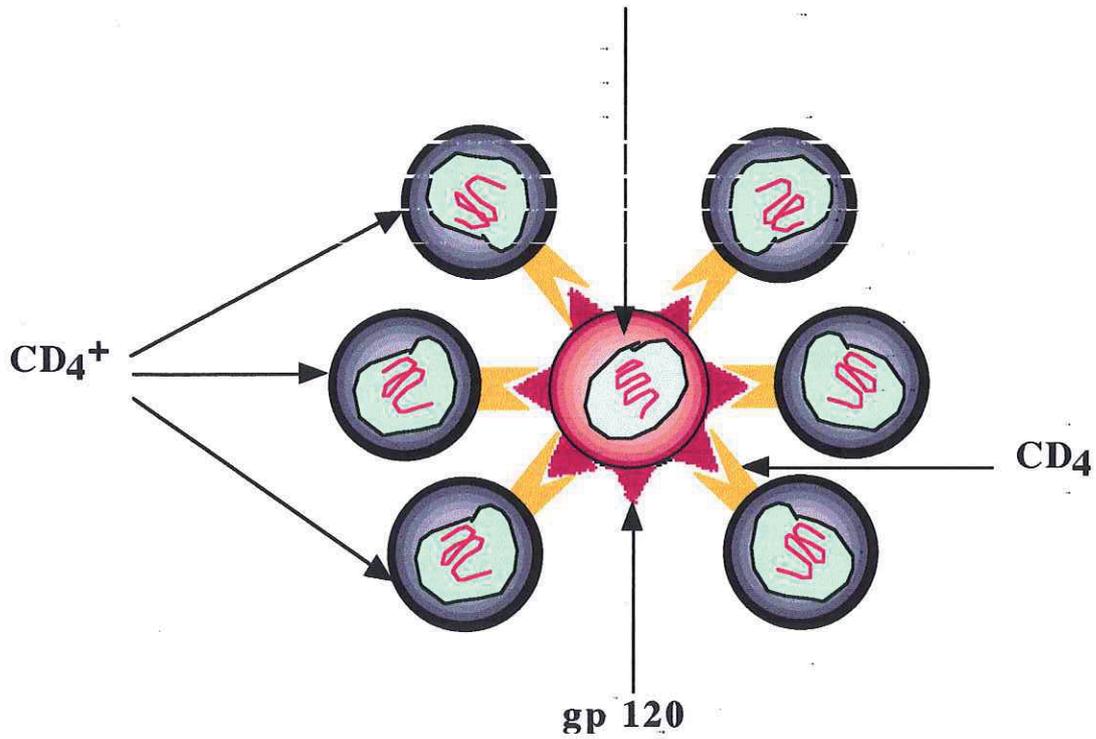
C'est une autre approche de la physiopathogénie de l'infection par le VIH.

L'expérience prouve que souvent très peu de lymphocytes sont infectés par le virus et pourtant beaucoup disparaissent. Une mort cellulaire programmée ou apoptose, sorte de suicide cellulaire serait à l'origine de ce phénomène.

Au cours de ce phénomène, il y aurait une fragmentation des chromosomes suite à l'activation d'une endonucléase endogène qui fragmente l'ensemble de l'ADN génomique en multiples réguliers de 200 paires de bases correspondant à la taille d'un oligonucléosome.

Formation d'un Syncytium et autofusion

Cellule infectée par le VIH
exprimant la gp 120



III - 2 - Tropisme pour les macrophages.

Toutes les cellules de la lignée monocyttaire, et en particulier les macrophages expriment la molécule CD4 à la surface.

Les macrophages ont normalement comme fonction de débarrasser l'organisme des virus et des bactéries.

Dans l'infection par le VIH, ces macrophages sont détournés de leurs fonctions et représentent le principal réservoir de virus. Ils vont représenter non seulement un vecteur de dissémination de l'infection pour de nombreux tissus chez un même malade (car les macrophages ont un pouvoir de circulation très important, tel le franchissement de la barrière hémato-encéphalique) mais également un vecteur de contamination entre les individus.

Les macrophages sont partout présent dans l'organisme au niveau du sang bien sûr (sous forme de monocytes) mais également dans le cerveau, dans les poumons, etc...Ainsi les conséquences de l'infection des macrophages par le VIH est redoutable.

D'autres types de cellules peuvent être infectées par le VIH : les cellules de Langerhans, les cellules microgliales du cerveau par exemple.

III - 3 - Autostimulation du VIH.

Dans les cellules humaines, il existe un facteur nommé NF-kB situé dans le cytoplasme sous forme de complexe inactif. Lorsqu'il est activé il exerce sa fonction en tant que facteur de transcription d'ADN en ARN.

Ce NF-kB peut reconnaître des séquences d'ADN spécifiques et en stimuler l'expression. Or de telles séquences sont retrouvées dans la LTR des VIH.

Ainsi le virus détourne le matériel génétique de la cellule hôte à son profit, pire il la fait travailler pour lui car toute tentative de réponse immunitaire va nécessairement induire la transcription du VIH [6];[51];[52].

III - 4 - La théorie des co-facteurs [48].

III - 4 - 1 - Rôle des mycoplasmes.

On a observé in vitro que l'association des mycoplasmes au virus VIH augmente l'effet destructeur de ce dernier. D'autre part, certaines souches de mycoplasmes isolés amplifient la réplication du virus.

Selon MONTAGNIER, il semblerait que ces mycoplasmes qui vivent normalement sur les muqueuses et passent de temps en temps dans le sang en petit nombre connaissent une expansion progressive chez les malades infectés par le VIH.

Il est également possible que ces mycoplasmes interviennent comme vecteur de virus.

Lors d'une récente expérience réalisée par l'équipe de MONTAGNIER, on est parvenu à inhiber l'isolement du VIH par un antibiotique actif sur le mycoplasme. Cela suggère la présence d'un agent microbien associé au virus et favorisant son isolement, sans pour autant apporter la preuve, que ce soit le mycoplasme [29].

III - 4 - 2 - Rôle du virus herpétique.

L'ICP (infected-cell-protein), produit du virus herpétique, favorise l'initiation de la transcription du virus VIH-1.

IV - RÉPONSE IMMUNITAIRE A L'INFECTION PAR LE VIH.

Deux types de réponses sont mises en jeu au cours des infections virales, il s'agit :

- De la réponse à médiation cellulaire assurée essentiellement par les lymphocytes T4.

- De la réponse immunitaire humorale aboutissant à la formation d'anticorps.

La combinaison de ces réactions aboutit généralement à la guérison et à la prévention d'une éventuelle réinfection.

IV - 1 - Réponse à médiation cellulaire.

La réponse à médiation cellulaire assurée par les lymphocytes T4 est inefficace. En effet, le tropisme sélectif du VIH pour les lymphocytes T4 entraîne un déficit à la fois quantitatif et qualitatif;

Le fait que la baisse de lymphocytes porteurs de phénotypes CD4 soit couplée au départ avec une augmentation des lymphocytes suppresseurs (ou cytotoxiques T8) est à l'origine des perturbations immunologiques observées au cours de l'infection par le VIH.

IV - 2 - Réponse des anticorps.

La réponse immunitaire utilisant la formation d'anticorps dirigés contre les différentes protéines du virus est, elle aussi, inefficace car elle n'aboutit pas à l'élimination du virus de l'organisme.

Les anticorps présents dans le sérum des patients infectés ne peuvent effectuer efficacement leur travail de défense pour deux raisons principales :

- d'une part, l'extrême variabilité de la glycoprotéine d'enveloppe, (la GP120) qui pourrait être à l'origine d'un véritable "échappement" antigénique.
- D'autre part, lors de la période de latence de l'infection virale, les antigènes ne sont pas exprimés à la surface des cellules infectées. Ces cellules infectées ne peuvent donc être reconnues par le système immunitaire.

Le diagnostic de l'infection est réalisé après la mise en évidence dans le sérum des anticorps : il s'agit d'un sérodiagnostic.

Il existe un délai d'apparition des Ac appelé "délai de séroconversion" exigeant une prudence lors du sérodiagnostic. En effet, entre le moment de la contamination de la personne par le virus et l'apparition des Ac dans son sérum, il se passe 6 à 8 semaines. Il existe des séroconversions apparaissant beaucoup plus tardivement, mais qui sont toutefois exceptionnelles.

V - CYCLE REPLICATIF DU VIH.

V - 1 - Attachement du virus au récepteur [82].

L'infection débute par la liaison de très haute affinité entre la glycoprotéine gp120 du virus et la partie N-terminale de la molécule CD4 présente sur la cellule cible.

La molécule CD4 est une glycoprotéine de 458 acides aminés et de 55 kD de masse relative. Elle possède une structure immunoglobulinique à la surface extérieure de la membrane cellulaire. La partie extracellulaire forme quatre domaines nommés V1, V2, V3 et V4. C'est le domaine V1 qui porte l'activité de liaison de la gp 120 virale (acides aminés 40-48). Cette région qui est l'homologue d'une région de la chaîne légère des immunoglobulines forme une boucle. Le VIH se lie à cette boucle par sa glycoprotéine d'enveloppe.

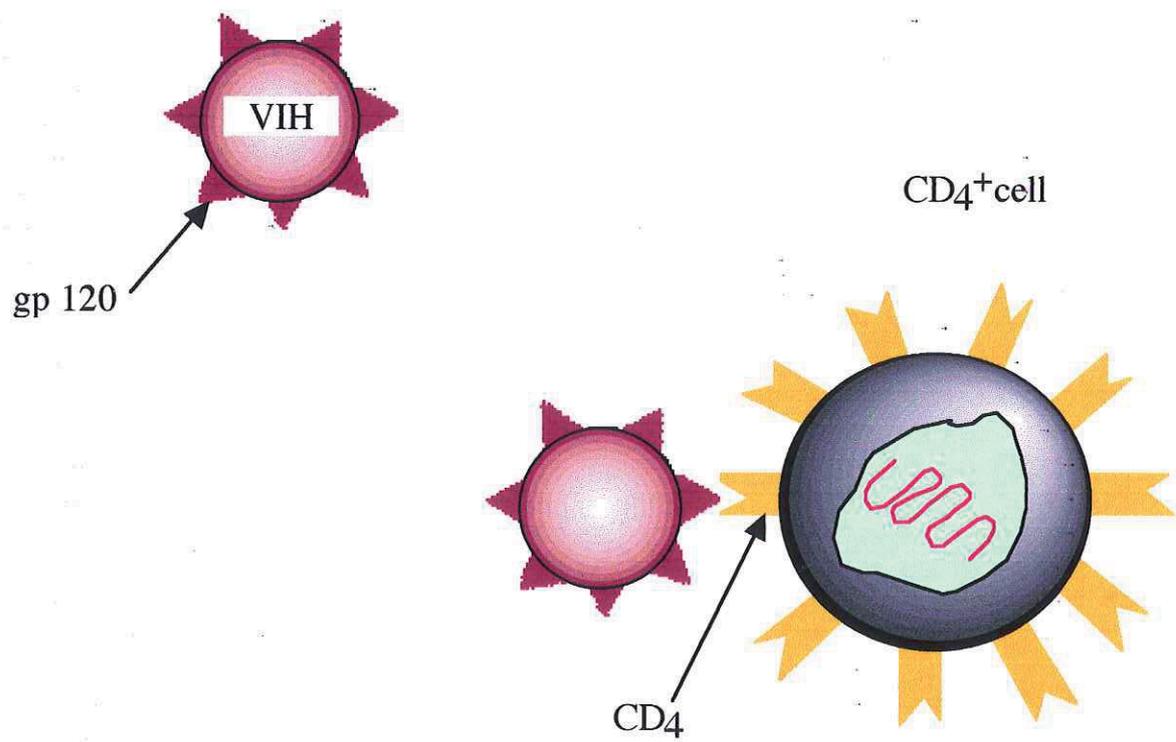
Cette protéine CD4 est présente en grande quantité sur les lymphocytes T4, mais également sur les monocytes sanguins, les macrophages alvéolaires, les cellules microgliales du système nerveux.

V - 2 - Pénétration et décapsidation.

Après l'adsorption, la pénétration du virus se fait par fusion directe entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire à pH neutre [8].

Certains ont émis l'hypothèse que la liaison de la gp 120 au récepteur cellulaire CD4 induirait un changement de conformation de la glycoprotéine d'enveloppe démasquant un site spécifique appelé domaine fusogénique au niveau de la gp 41. Lorsqu'elle est démasquée, cette région hydrophobe réagit avec la membrane de la cellule adjacente, ce qui provoque la fusion [15].

Fixation du virus sur les lymphocytes T4



V - 3 - Phase de synthèse de l'ADN proviral.

Après l'étape d'adsorption et de fusion membranaire, la particule virale injecte dans le cytosol la totalité de la capsid.

Après pénétration de la nucléoprotéine dans le cytoplasme, la transcriptase inverse (RT) est activée. Elle permet la transcription de l'ARN génomique en ADN double brin [13].

La transcriptase reverse à une triple activité :

- Activité ADN polymérase-ARN dépendante : qui permet la synthèse d'un seul brin d'ADN par copie de l'ARN du virus, (activité qui réside dans la sous-unité p 51 de la protéine p 66).

- Activité ribonucléase-H : qui permet la dégradation du brin d'ARN du couple ADN/ARN précédemment formé (activité assurée par le composé protéique p 15).

- Activité ADN polymérase-ADN dépendante : qui permet la synthèse d'un second brin d'ADN, copie du premier qui aboutit à l'ADN proviral double brin, (activité assurée par la sous-unité p 51).

La copie d'ADN du génome viral (ou provirus) peut avoir plusieurs destinées : être libérée dans la circulation ou persister dans la cellule hôte sous forme intégrée ou non au chromosome cellulaire. Dans ce dernier cas, l'ADN viral lié aux protéines capsidales est transporté dans le noyau cellulaire [66].

V - 4 - Intégration du génome viral à l'ADN cellulaire.

Une fois au niveau du noyau cellulaire, l'intégrase appelée aussi endonucléase, assure l'intégration du génome viral au hasard dans l'ADN cellulaire.

Le provirus intégré contient les trois gènes GAG, POL et ENV ainsi que, de chaque côté, les séquences LTR.

V - 5 - Phase de latence.

Le provirus formé dans l'étape précédente est parfaitement stable et se comporte comme un gène cellulaire. Il pourra rester à l'état latent pendant une période indéterminée, puis, sous l'influence de facteurs activateurs d'origine cellulaire ou virale, entrera dans une phase active de réplication ayant pour conséquence la production de particules virales infectieuses [71].

V - 6 - Phase de transcription du provirus.

Après un temps de latence plus ou moins long selon les individus, le cycle viral se poursuit par la traduction de son génome.

L'expression du provirus est liée en partie à des signaux cellulaires agissant au niveau des LTR, et notamment de U3 qui contient des séquences activatrices. La transcription est réalisée grâce à l'ARN polymérase II d'origine cellulaire.

L'expression du provirus conduit à la production d'ARN viraux qui vont jouer d'une part, le rôle de génome pour les futures particules filles et d'autre part, le rôle d'ARN messagers pour la synthèse des protéines virales [28].

Les ARN viraux sont classés en deux groupes : un groupe d'ARN de grande taille codant pour des protéines de structure et un groupe d'ARN de petite taille codant pour des protéines de régulation.

Les ARN de grande taille possèdent une séquence CRS (Cisacting Repression Sequences) qui empêche leur traduction en protéines et sont rapidement dégradés. Par contre, les ARN de petite taille n'ont pas cette séquence et fabriquent donc des protéines de régulation : REV, TAT et NEF, mais également codent pour les protéines VIF et VPU, ainsi que pour le précurseur protéique gp 160 env (qui se clive en gp 120 de surface et en gp 41 transmembranaire probablement grâce à des protéases cellulaires).

La protéine TAT agit d'abord seule, elle se fixe sur une région de la LTR, ceci a pour conséquence l'activation de la transcription de l'ADN proviral en ARN et par la suite une augmentation de la quantité des protéines régulatrices dont la protéine REV.

Lorsque le taux de cette dernière est suffisant, elle entre en action en levant l'inhibition de la séquence CRS qui empêche la traduction des ARN de grande taille.

La protéine REV a une localisation nucléaire, en son absence, le virus ne peut synthétiser que des protéines de régulation mais pas des protéines de structure.

Ce système de régulation permet une multiplication active du matériel génétique viral avant qu'il n'y ait lyse de la cellule [22];[28];[63];[64].

V - 7 - Phase d'assemblage, de maturation et de bourgeonnement [66].

Les protéines majeures du VIH codées par les gènes GAG, POL et ENV sont donc synthétisées sous forme de précurseurs protéiques inactifs nécessitant plusieurs étapes de maturation.

- Ces protéines vont être coupées par une enzyme qui est la protéase du VIH.

- Elles subissent des modifications co-translationnelles comme des glycosylations.

- Puis des modifications post-translationnelles comme des phosphorylations ou des myristilations. Ces dernières consistent à greffer un acide gras (acide myristique) à l'extrémité N-terminale des précurseurs protéiques GAG et POL, contribuant ainsi à leur association avec la membrane cytoplasmique.

A la fin du cycle viral, il y a dimérisation de l'ARN proviral.

Les protéines de surface gp 120 et la gp 41 issue du gène ENV s'enclavent au niveau de la membrane cellulaire. Puis, le virus bourgeonne vers l'extérieur de la cellule en emportant un fragment de membrane cellulaire.

Cycle réplcatif du VIH-1

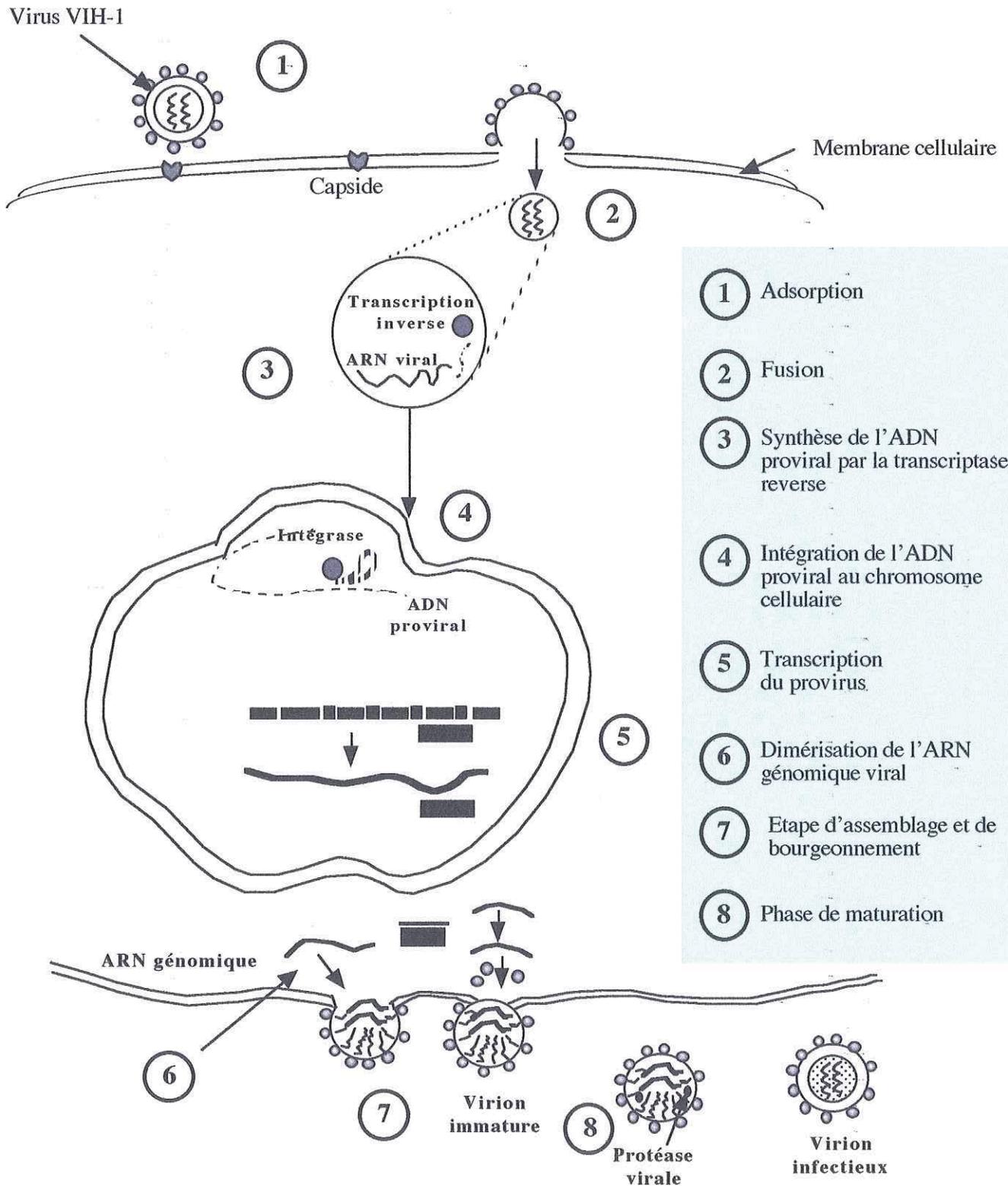
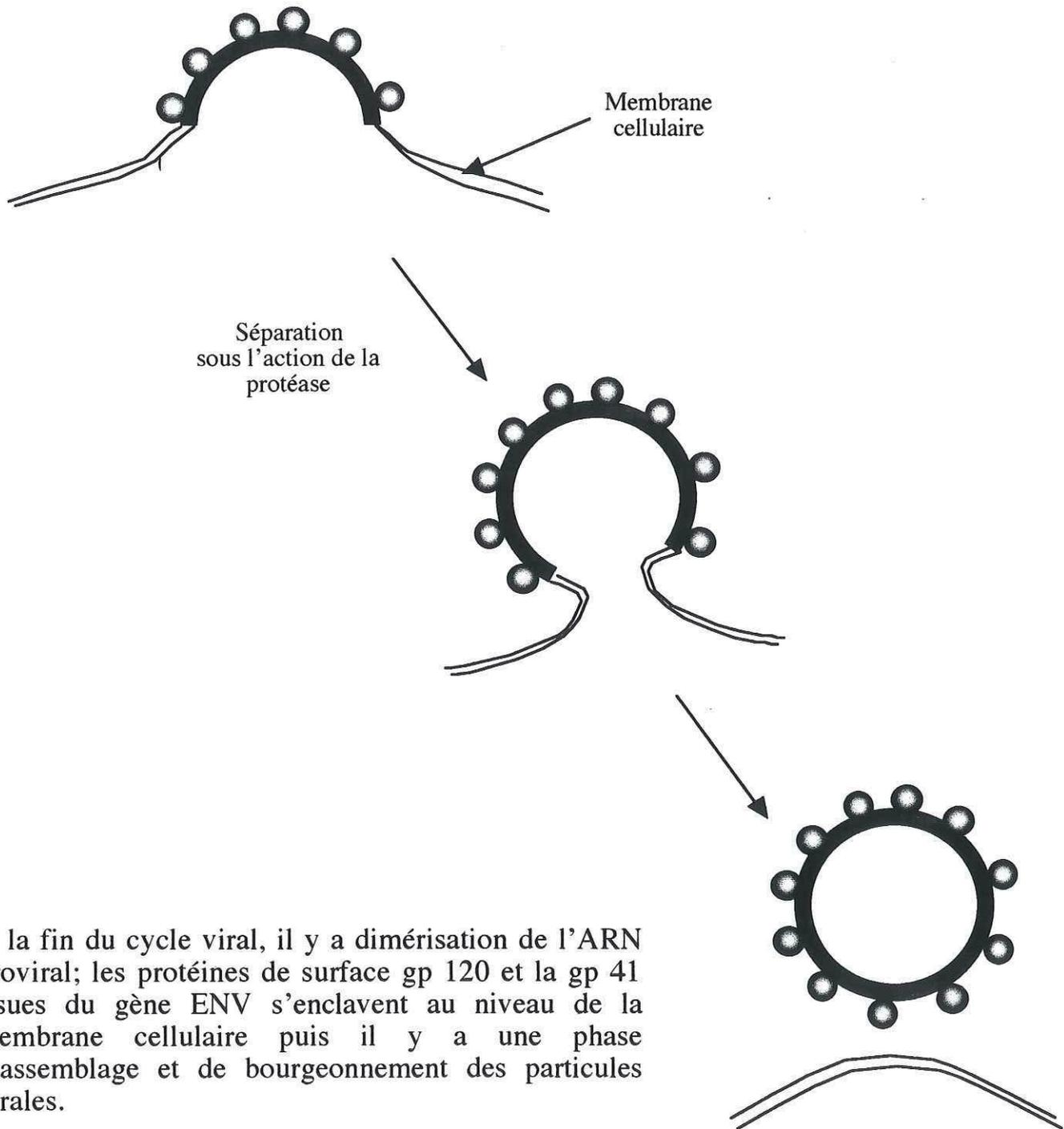


Diagramme schématique du bourgeonnement des particules virales

(d'après: HASELTINE W.A. Molecular biology of the Human Immunodeficiency Virus type 1 Faseb J. 1991; 5: 2349-2360)



A la fin du cycle viral, il y a dimérisation de l'ARN proviral; les protéines de surface gp 120 et la gp 41 issues du gène ENV s'enclavent au niveau de la membrane cellulaire puis il y a une phase d'assemblage et de bourgeonnement des particules virales.

Maturation des particules virales

(d'après: HASELTINE W.A. Molecular biology of the Human Immunodeficiency Virus type 1 FASEB J. 1991; 5: 2349-2360)

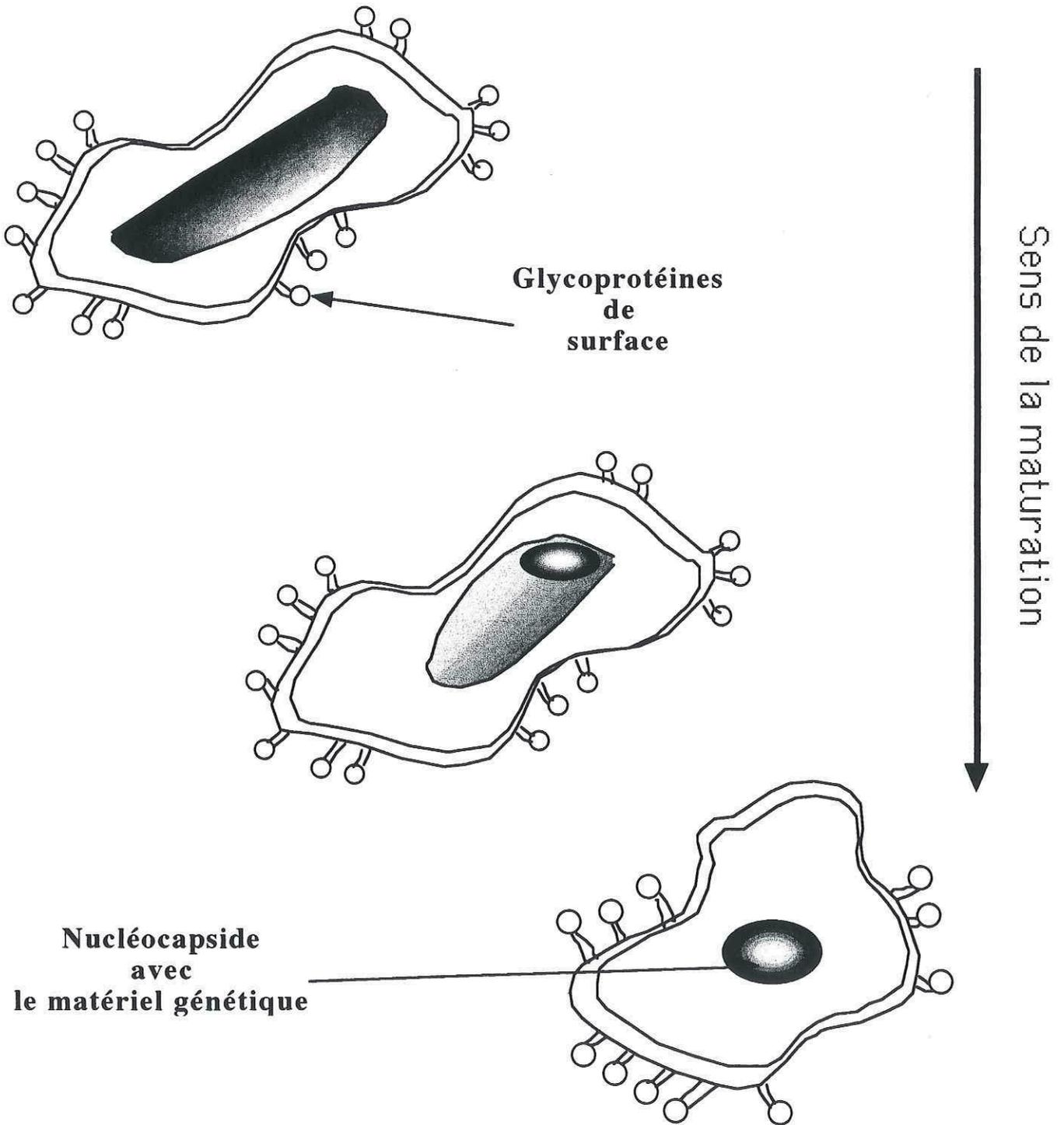


Tableau récapitulatif du cycle de réplication du VIH

ÉTAPES SUCCESSIVES	MÉCANISME
Entrée dans la cellule.	Interaction gp120-CD4.
Transcription inverse.	Reverse transcriptase virale.
Intégration au génome cellulaire.	Intégrase spécifique virale.
Transcription du provirus.	Stimulation de U3 du LTR en 3' du brin transcrit, par des facteurs cellulaires.
Traduction des ARNm.	<u>Phase précoce</u> : Protéines de régulation TAT, NEF, REV. <u>Phase tardive</u> , stimulée par REV : - Protéines de régulation VIF, VPU, VPR. - Précurseurs protéiques : <ul style="list-style-type: none">•p90 qui devient pg160, clivée par des protéases cellulaires en gp120 et gp41.•GAG-POLp160.•GAGp55.
Dimérisation de l'ARN.	
Assemblage avec GAG-POLp160 et GAGp55.	
Bourgeonnement des virions immatures.	
Maturation.	-Maturation de la protéase virale. -Clivage par la protéase virale de GAG-POLp160 en reverse transcriptase et intégrase et de GAGp55 en p17, p7 et p6. -Réarrangement des protéines internes virales.

VI - TRANSMISSION DU VIH.

Le virus a été isolé dans les liquides physiologiques suivants : le sang, le sperme, les sécrétions vaginales, le plasma, le liquide céphalo-rachidien, la salive, les larmes, l'urine et le lait maternel. Mais, l'élément clé de la transmission du virus est représenté par les portes d'entrée qui sont essentiellement :

- Les muqueuses génitales et rectales.
- La voie parentérale.
- La voie verticale (transmission materno-fœtale).

VI - 1 - La transmission par voie sexuelle [35];[75];[79].

La transmission par voie sexuelle est le mode de transmission le plus fréquent quel que soit le type de pénétration mis en cause lors de rapport hétérosexuels ou homosexuels.

On a longtemps pensé que l'infection ne pouvait avoir lieu que si les muqueuses vaginales ou rectales présentaient des lésions qui favorisaient alors un contact direct du virus avec les lymphocytes.

Aujourd'hui, on confirme l'hypothèse d'une possibilité d'infection directe des cellules de Langerhans.

Ces cellules de Langerhans sont présentes en grande quantité au niveau des muqueuses où elles sont chargées de l'immunité cellulaire. Pour réaliser cette immunité, elles migrent vers les organes lymphoïdes où elles présentent l'antigène.

Le virus VIH se fixe sur un récepteur présent à la surface des cellules de Langerhans (ce phénomène ne met pas en jeu le récepteur CD4). De ce fait, même en l'absence de lésions, l'infection peut avoir lieu [21].

Bien que la plupart des études montrent une fréquence moindre de contamination de l'homme par la femme que de la femme par l'homme, ces différences ne sont jamais très significatives statistiquement.

Le taux de transmission entre deux partenaires sexuels dont l'un est infecté peut varier de 10 % à 60%. Cette variabilité dépend de plusieurs facteurs :

- La contamination est plus fréquente quand le partenaire infecté est à un stade avancé de la maladie. Ainsi, un sujet présentant un stade de sida avéré semble plus infectant qu'un séropositif asymptomatique.
 - La pratique de la sodomie augmente le risque de transmission.
 - Le risque de transmission est plus élevé s'il existe d'autre MST (maladies sexuellement transmissibles) car il y a augmentation du nombre de lymphocytes et de macrophages (cellules cibles du VIH) dans les sécrétions génitales. L'érosion des muqueuses provoquée par la MST favorise en plus le passage du virus dans le tractus génital.
 - Les relations bucco-génitales présentent un risque faible mais non nul, (quelques très rares cas de transmission ont été décrit chez des patients dont l'activité sexuelle s'exerçait exclusivement sur un mode oro-génital).
- L'activation chronique du système immunitaire par des infections virales ou parasitaires semblent augmenter la susceptibilité de l'individu au VIH. Ceci pourrait expliquer l'ampleur de l'épidémie en Afrique (population souvent pluriinfectée : paludisme, bilharziose, etc...) [18];[74].

VI - 2 - La transmission par voie sanguine.

Cette transmission par voie sanguine comporte deux aspects, la contamination par une aiguille ou une seringue souillée (utilisateurs de drogues intraveineuses, personnels de santé) et la contamination par des produits sanguins.

VI - 2 - 1 - Transmission par seringues souillées.

- Cette transmission est très fréquente chez les utilisateurs de drogues intraveineuses car l'échange d'une aiguille ou d'une seringue implique l'injection d'un peu de sang en même temps que de la drogue.

La mise en vente libre du matériel d'injection a été effective en pharmacie en mai 1987 pour une période test d'un an, reconduite en 1988 et pérennisée par le décret du 11 août 1989. Aujourd'hui le débat tourne autour d'un vaste programme d'échange gratuit de seringue ayant pour relais les associations et les officines.

- Le personnel de santé bien qu'exposé quotidiennement à des personnes infectées par le VIH ne court aucun risque si toutes les précautions d'hygiène générale sont respectées. Il n'y a que lors d'une piqûre accidentelle les mettant en contact avec le sang d'un patient séropositif que le personnel soignant peut s'infecter (le risque de contamination est alors de l'ordre de 1 à 4 pour mille).

VI - 2 - 2 - Transmission par les produits sanguins.

Depuis juillet 1985, tous les dons de sang font l'objet d'un test sérologique de dépistage, ce qui a rendu exceptionnel ce mode de transmission. Le risque est toutefois estimé entre 2 et 4 par million de dons de sang testés car pendant la phase pré-sérologique de 6 à 8 semaines en moyenne, qui sépare le comptage de l'apparition des anticorps, le test de dépistage va rester négatif.

Aujourd'hui, seuls les produits sanguins labiles ne pouvant être chauffés sont encore susceptibles de transmettre le VIH. Il s'agit des dérivés érythrocytaires, plaquettaires, et leucocytaires, ainsi que le plasma frais congelé. Par contre, tous les dérivés stables comme l'albumine, les immunoglobulines ou les fractions coagulantes ne peuvent transmettre le VIH du fait de leur mode de préparation et/ou du traitement d'inactivation viral qu'ils subissent (chauffage ou traitement chimique).

VI - 3 - Transmission materno-fœtale [12];[74].

La transmission materno-fœtale du virus VIH représente désormais le mode quasi-exclusif de contamination de l'enfant. Chez la mère, le virus peut être présent au sein des lymphocytes, des monocytes, des macrophages ou des sécrétions de la filière génitale, mais également dans le liquide amniotique et dans le lait.

La transmission de la mère à l'enfant se fait essentiellement au cours de la grossesse ou de l'accouchement par voie transplacentaire. Le risque d'infection d'un enfant né de mère infectée est très variable en fonction du degré d'atteinte du système immunitaire de la mère lors de la grossesse.

La phase précoce de l'infection est caractérisée par une réplication virale intensive et la présence de virus extracellulaires circulants. Pendant cette phase à haut risque, la transmission peut s'effectuer par atteinte du placenta, par contamination de la filière génitale ou par l'allaitement.

La phase intermédiaire, virologiquement latente, est probablement une période de faible risque.

Quand la maladie progresse, il s'agit à nouveau d'une période à haut risque de contamination materno-fœtale.

Le taux d'infection actuellement observé en France est de l'ordre de 15 %.

Quelques cas de transmission par l'intermédiaire de l'allaitement ont été décrits depuis 1985. L'allaitement doit donc être déconseillé dans les pays occidentaux, mais il reste préconisé dans les pays en voie de développement dans la mesure où le risque de malnutrition se révèle beaucoup plus important que celui de la transmission.

La détection précoce du VIH chez l'enfant qui vient de naître de mère infectée est indispensable autant pour la famille que pour améliorer le pronostic à l'aide de traitements préventifs.

VI - 4 - Ce qui ne transmet pas le VIH.

Actuellement aucune autre voie de transmission du VIH que celles décrites précédemment ne joue un rôle dans le développement de l'épidémie.

VI - 4 - 1 - Les insectes.

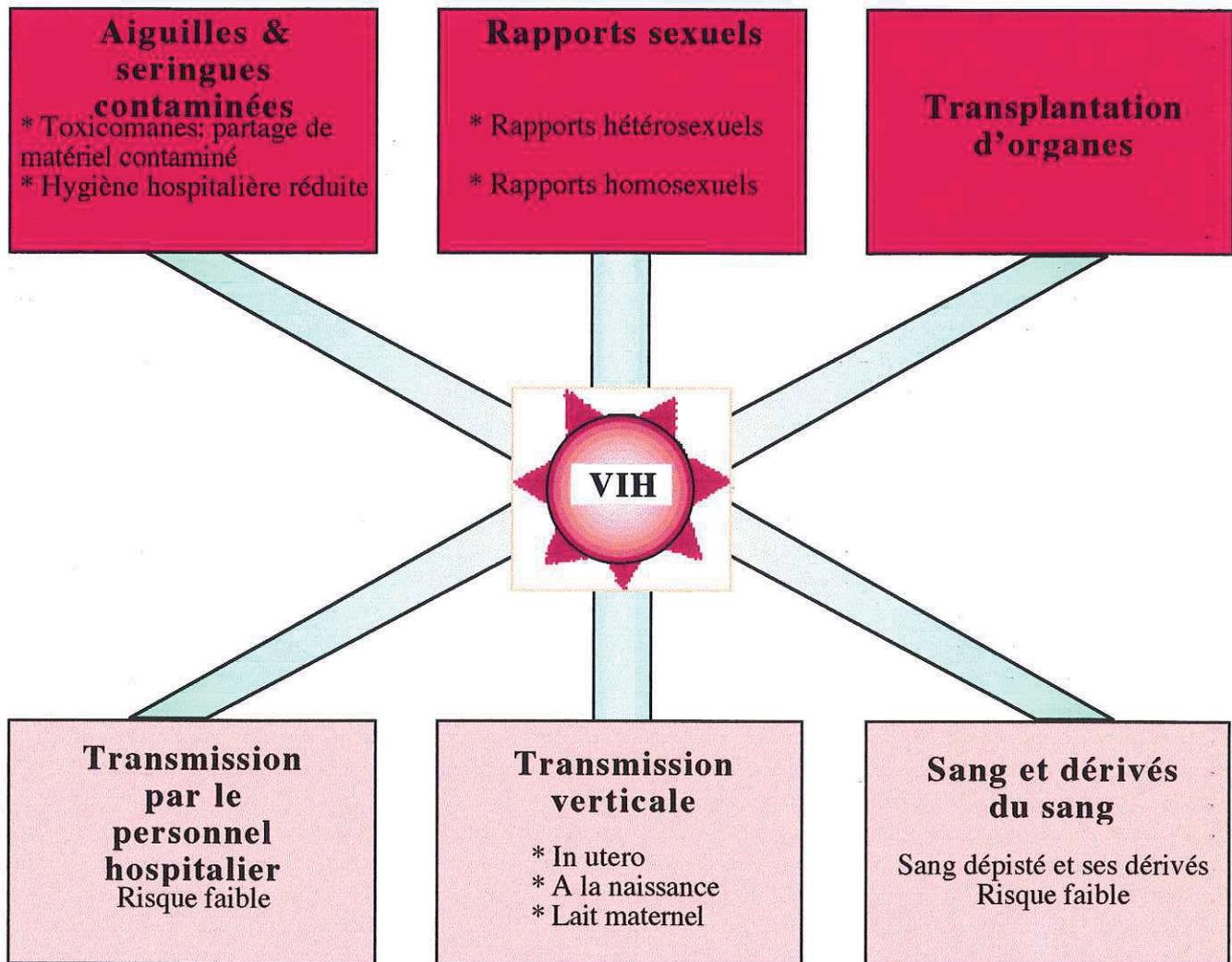
- Le virus VIH n'a jamais été isolé, vivant, chez les moustiques.
- Certaines études ont comparé les régions où sévit le paludisme, avec les régions où la population n'est pas soumise aux piqûres des moustiques. Les résultats indiquent qu'il n'existe aucune différence entre les taux de séropositifs de l'une ou l'autre région. On remarque même que les villes sont beaucoup plus touchées par le Sida que les campagnes africaines, à l'inverse du paludisme [19].
- La distribution des cas de Sida et de séropositivité en fonction de l'âge, montre que la majorité des patients atteints, ont entre 20 et 59 ans. Ces valeurs correspondent à la distribution classique des maladies sexuellement transmissibles.
- Une étude a permis de retrouver le VIH-1 vivant dans le tube digestif de *Triatoma infectans* (punaise hématophage vecteur de *Trypanosoma cruzi*) jusqu'au septième jour après l'alimentation de l'insecte avec du sang infecté. Cependant il faudrait un concours de circonstances pour qu'il y est transmission à la faveur d'une plaie par simple écrasement de l'insecte

VI - 4 - 2 - Les contacts familiaux [2].

- De nombreuses études ont été réalisées sur des personnes vivant quotidiennement en contact avec des sidéens. Et même en Afrique, où les conditions d'hygiène sont plus précaires aucun cas de contamination n'a été décelé par contact de la vie de tous les jours.

Modes de transmission du VIH

(d'après: Brochure d'information des laboratoires Wellcome)



Ce qui ne transmet pas le VIH

Insectes

Contacts ordinaires dans la vie sociale

Contacts familiaux

VII - DÉPISTAGE DU VIH.

En France, depuis 1985 le dépistage systématique est obligatoire pour les dons de sang, d'organe, de tissus et de sperme. Dans tous les autres cas, le dépistage doit être proposé mais jamais imposé.

La proposition d'un dépistage doit être l'occasion d'un véritable dialogue entre le patient et son médecin permettant d'évaluer ensemble les risques d'une éventuelle contamination et, dans le cas où le dépistage est négatif, ce dialogue doit permettre d'éviter toute nouvelle prise de risque.

Le dépistage peut-être anonyme mais ne doit jamais s'effectuer à l'insu des patients.

Depuis Avril 1992, tout assuré social est remboursé à 100% pour un test de dépistage des anticorps anti VIH.

Toute personne même non assurée peut bénéficier de deux consultations médicales et d'un test de dépistage gratuit dans les centres de dépistage anonyme et gratuit, les dispensaires anti-vénériens, les PMI (centre de protection maternelle et infantile) ou les centres de planification et d'éducation familiale.

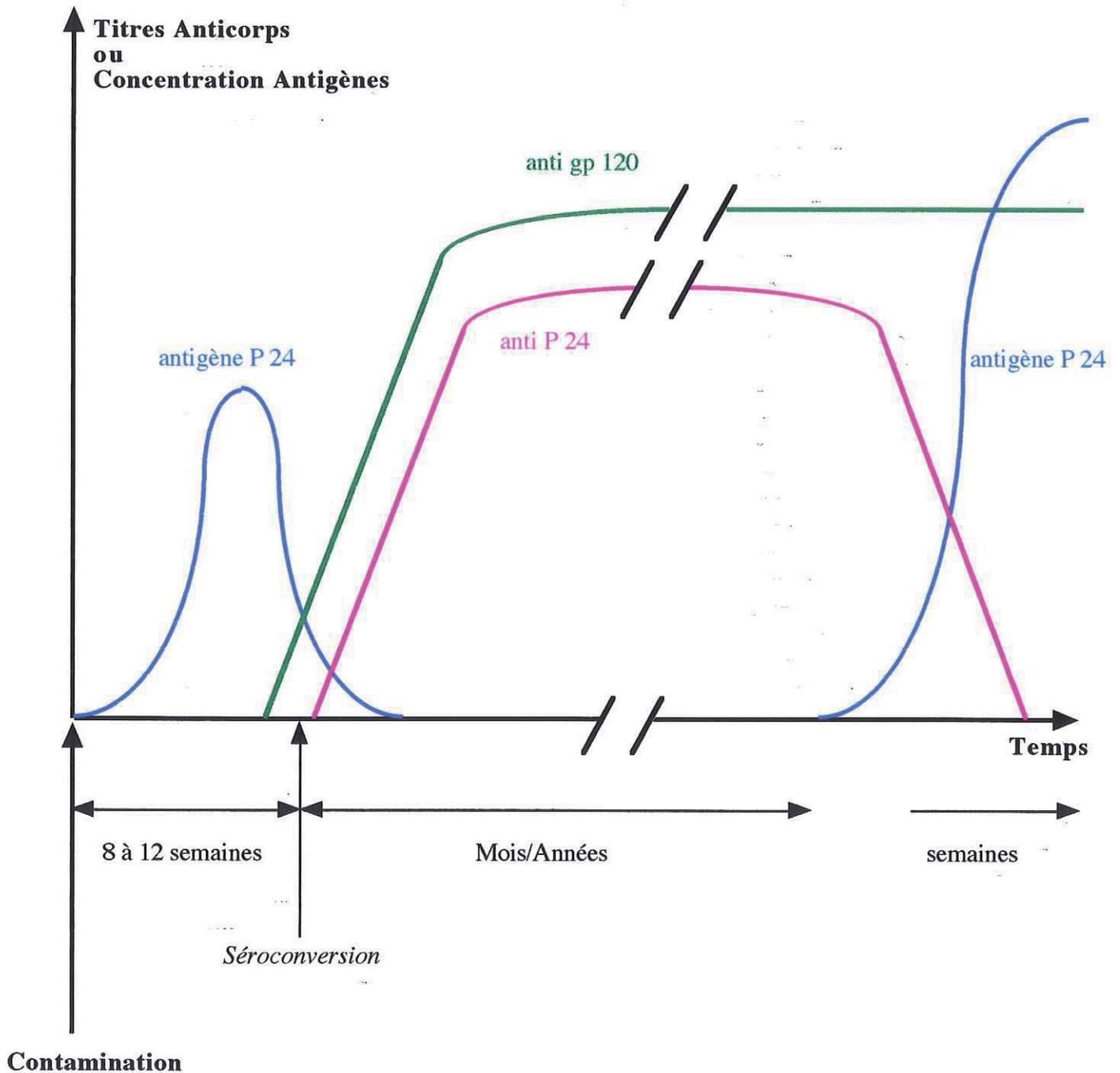
Plusieurs méthodes ont été mises au point et l'on différencie les tests de dépistage proprement dit des tests de confirmation.

Le diagnostic de l'infection par le VIH est avant tout sérologique : test Elisa confirmé par la méthode du Western Blot (WB), voire test Elisa de troisième génération.

Parfois, il est licite de recourir à d'autres méthodes diagnostiques telle la détection d'antigène viraux circulants (Ag p24), l'isolement du virus ou la détection de matériel génétique viral à partir de cellules infectées ou de plasma par PCR (polymerase chain reaction).

Depuis Août 1989, des réactifs de dépistage "mixtes" (avec Ag VIH-1 et VIH-2) sont disponibles et permettent la détection simultanée des deux types de virus pouvant être impliqués dans l'infection.

Modèle théorique de l'évolution des marqueurs sérologiques de l'infection VIH



VII - 1 - Diagnostic sérologique.

Il détecte la présence des anticorps dirigés contre les protéines constitutives du virus et repose sur le test Elisa suivi d'un test de confirmation, le Western Blot.

VII - 1 - 1 - En première intention : test Elisa.

C'est une méthode de dosage immunoenzymatique simple, peu onéreuse et facilement adaptée aux grandes séries. Elle permet d'effectuer le test à partir d'une simple prise de sang.

La sensibilité de cette méthode est excellente : les antigènes (permettant la détection des anticorps spécifiques) sont soit des protéines natives du virus, soit des protéines de recombinaison génétique, soit des peptides synthétiques.

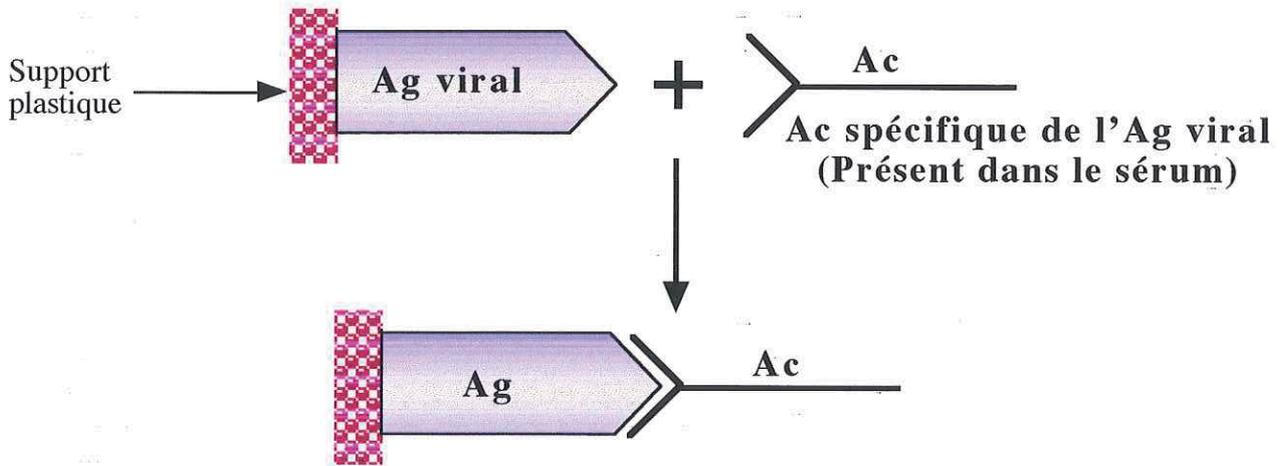
Les antigènes viraux d'un virus connu sont fixés sur un support plastique, on ajoute ensuite le sérum à tester. Si celui-ci contient des anticorps spécifiques des antigènes viraux, il va se produire une réaction antigène-anticorps. Cette fixation de l'anticorps spécifique sur l'antigène est révélée par l'addition d'immunsérum antiglobuline humaine marquée par une enzyme. Le substrat est mis en contact avec un chromogène, ce qui provoque dans le cas d'une réaction positive une coloration jaune qui est appréciée par lecture spectrophotométrique.

Si le test Elisa est négatif, il ne faut pas pratiquer d'autre test (si il existe un fort doute de contamination, on peut faire un test Elisa de troisième génération), mais rechercher l'antigène p24 et éventuellement refaire le test trois mois après.

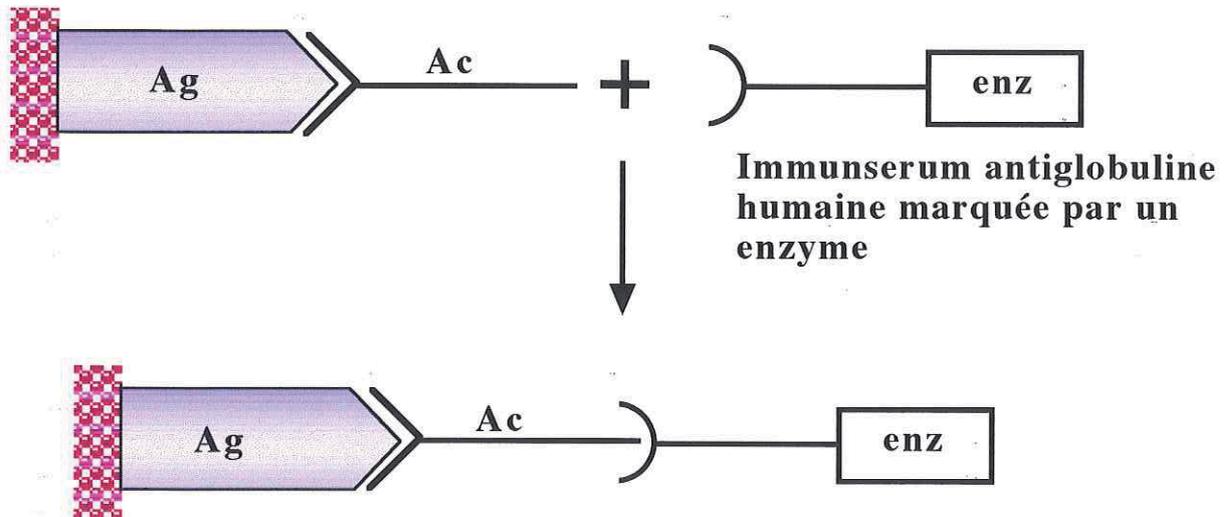
Si le test Elisa est positif, il faut le refaire et pratiquer un test de confirmation.

Les tests Elisa deviennent habituellement positifs six à huit semaines après la date de contamination. Ainsi après une conduite à risque, on conseille de s'abstenir de tous risques pendant trois mois et d'effectuer le test après cette période afin d'être certain du résultat négatif.

Méthode ELISA



Réaction Ag - Ac



+ Contact avec un

Modification de la couleur appréciée par lecture spectrophotométrique

VII - 1 - 2 - Test de confirmation : le Western Blot [1];[9].

Aujourd'hui, les résultats positifs ou douteux par Elisa nécessitent encore d'être confirmés par la méthode du Western Blot.

Cette technique permet l'identification des différents anticorps dirigés contre les protéines virales.

Pour considérer qu'un Western Blot est positif, il est indispensable que l'on retrouve des anticorps dirigés contre l'enveloppe virale (gp 160, gp120, gp41) associés à au moins un anticorps dirigé contre une protéine interne du virus : GAG (p55, p24, p18) ou POL (p68, p34).

On fait une séparation des protéines virales à détecter par une électrophorèse puis on effectue un transfert de ces protéines sur une membrane de nitrocellulose. La détection des protéines se fait par une réaction immunoenzymatique directement sur ce support.

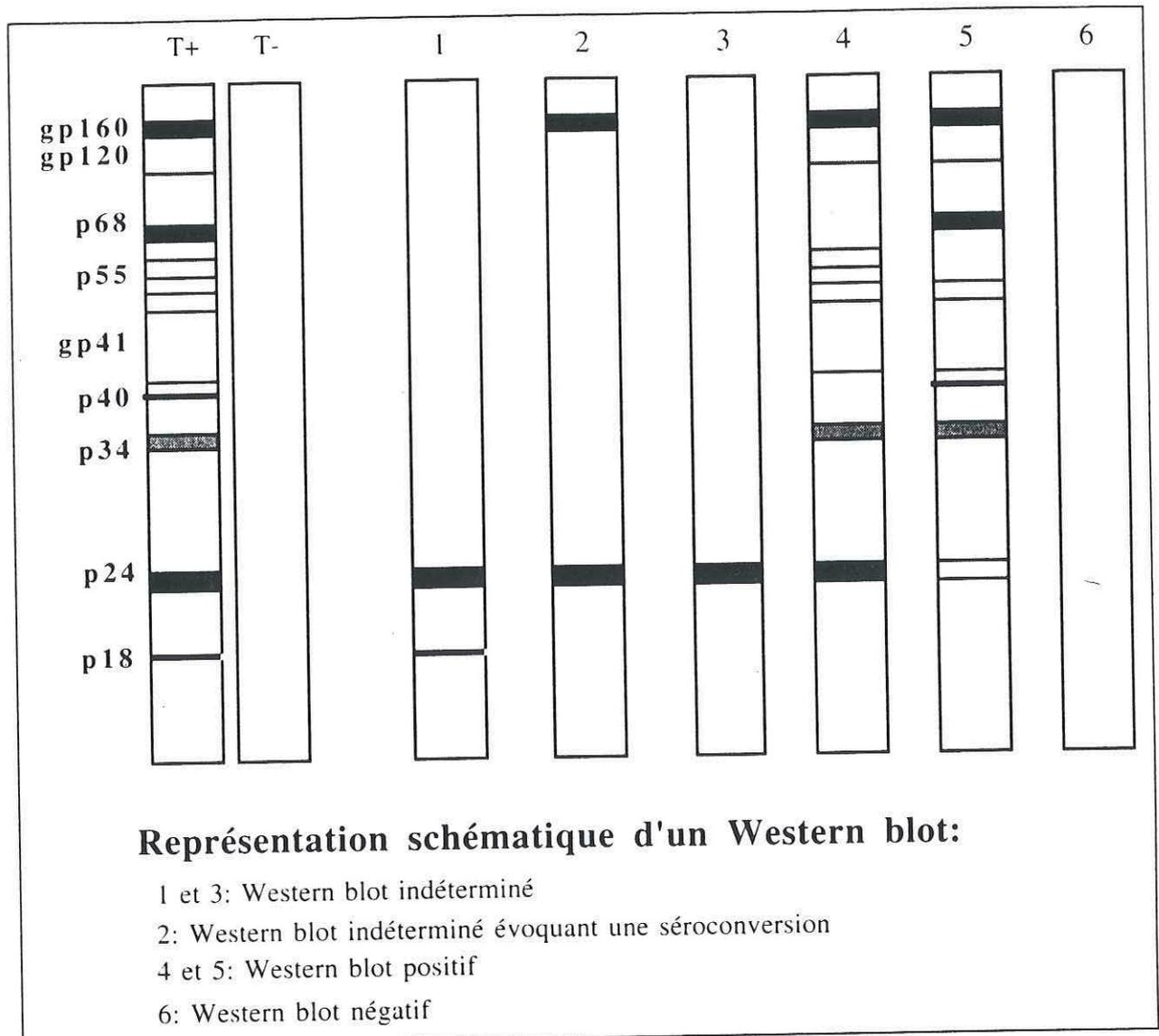
Il s'agit d'une méthode de confirmation très spécifique. Par ailleurs, cette méthode permet de suivre chez les sujets séropositifs la disparition des anticorps anti p24 qui serait un signe de progression vers le stade Sida.

VII - 2 - Diagnostic direct.

On ne recherche plus ici les traces d'une réponse de l'organisme à l'agression mais une trace directe de cette agression. On recherchera soit l'antigène du VIH, soit le VIH lui même.

VII - 2 - 1 - Recherche de l'antigène p24.[10a]

Il s'agit de détecter la présence de l'antigène interne du VIH, appelé p24, circulant dans le sérum, le plasma et le liquide céphalo-rachidien.



La technique utilisée est celle d'un Elisa type sandwich.

La détection du VIH par la méthode Elisa dans le plasma ou le sérum a pour intérêt potentiel de détecter l'infection alors que la séroconversion ne s'est pas encore produite. Cette antigénémie précoce ne dure que trois à quatre semaines et n'est pas constamment détectable.

Pour réaliser cette technique, les immunoglobulines G humaines anti VIH sont fixées sur un support solide. On y fait incuber le sérum à tester. Si les antigènes viraux sont présents dans ce sérum, ils vont se fixer sur les immunoglobulines G. On ajoute ensuite des immunoglobulines anti VIH qui se fixent sur les sites libres des antigènes. Pour finir, on ajoute un conjugué et on fait la révélation et la lecture de la densité optique.

VII - 2 - 2 - Isolement et culture du VIH.[13];[67]

Cet isolement a lieu à partir de sang ou de tissus prélevés.

L'isolement se fait le plus souvent à partir de lymphocytes T du sang. Après activation pendant quelques jours, les lymphocytes sont mis en culture pendant quatre à six semaines en présence d'un facteur de croissance : le TCGF (T cell growth factor).

La présence du VIH-1 ou du VIH-2 est mise en évidence par la détection dans le surnageant de l'activité de la transcriptase reverse (par l'intermédiaire d'isotopes radioactifs) et de l'antigène p24 (par méthode Elisa) ainsi que par l'apparition de modifications morphologiques des cellules.

Cette technique très lourde ne peut être réalisée que dans des centres très spécialisés.

Elle est surtout utilisée dans les jours qui suivent la naissance d'un enfant né de mère séropositive, pour savoir immédiatement si l'enfant est infecté, sans attendre la disparition des anticorps maternels toujours présents chez le nouveau-né et qui persistent plusieurs mois.

VII -2 - 3 - La PCR (*polymerase chain reaction*) [13];[67].

Cette technique se pratique uniquement dans les laboratoires de recherche.

Le but est de détecter la présence de virus présents en faible quantité dans des cellules. C'est un type de détection par amplification enzymatique de l'ADN proviral qui permet de copier plusieurs fois une partie du génome du virus. Cela rend ainsi possible une détection par hybridation moléculaire.

VII - 3 - Stratégie de diagnostic.

La législation actuelle impose l'utilisation en parallèle de 2 tests Elisa différents pour l'analyse d'un même sérum.

Il est recommandé d'utiliser :

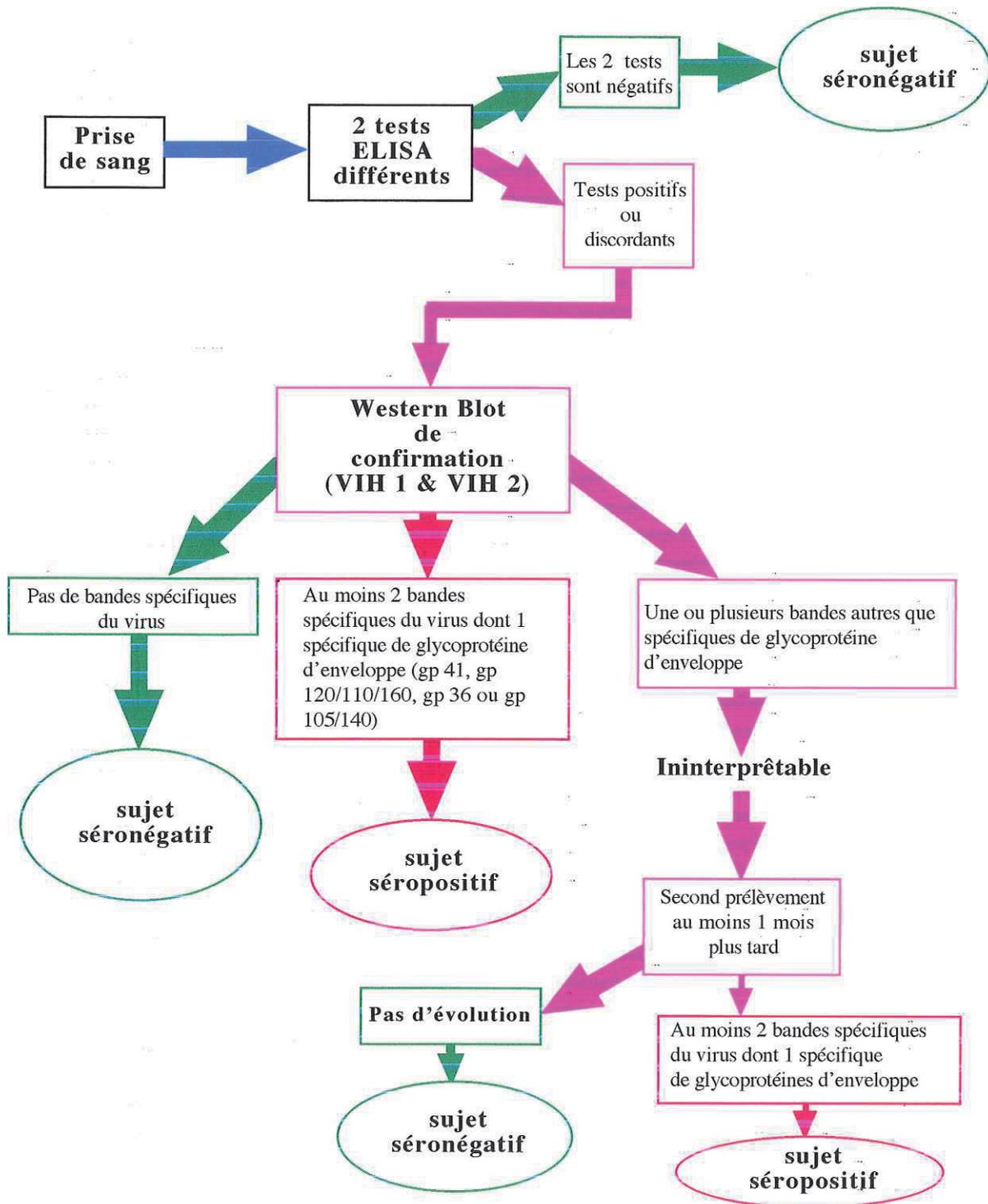
- Soit 2 trousse mixtes VIH-1 + VIH-2 de deuxième ou troisième génération.
- Soit une trousse VIH-1 de préférence par compétition et une trousse mixte VIH-1 + VIH-2 de deuxième ou troisième génération.

Lorsque les deux tests Elisa sont négatifs, le sujet est séronégatif.

Lorsque les deux tests Elisa sont positifs, douteux ou discordants, un test de confirmation est nécessaire. On utilise le Western Blot sur le même échantillon.

- Si ce Western Blot est négatif, la personne est séronégative.
- Si le Western Blot est douteux, il faut évoquer l'infection VIH-2.
- Si le Western Blot est positif, on pratique une seconde prise de sang et on refait un second Western Blot. Si ce dernier est également positif, la personne est dite séropositive.

Processus d'établissement de la séropositivité d'un sujet



VIII - INACTIVATION DU VIH [13].

Les différentes études menées sur la stabilité du VIH dans l'environnement extérieur à l'organisme, et sur l'activité des antiseptiques et désinfectants, ont montré qu'il s'agit d'un virus relativement fragile mais peut-être moins fragile qu'on ne l'a cru pendant longtemps.

- Il est par exemple assez stable à température ambiante : un processus de dessiccation ne l'inactive complètement qu'après 3 à 7 jours. Il reste ainsi infectieux pour des lymphocytes T environ une semaine sur une paille.
- En solution aqueuse à température ambiante (23 à 27°C), l'activité virale est encore retrouvée quinze jours après.
- A 37°C, l'inactivation virale demande entre 11 et 15 jours.
- Malgré sa thermosensibilité, après chauffage à 56°C, son pouvoir infectant est encore détectable pendant 3 heures bien que l'activité virale, mise en évidence par la méthode classique de la transcriptase reverse, ne soit plus détectable.
- Le VIH est très résistant aux radiations gamma et aux rayons ultraviolets à doses élevées. Ainsi, les doses utilisées habituellement pour stériliser sont inefficaces sur le VIH et l'irradiation ne doit pas être utilisée comme procédé de décontamination.
- Le VIH résiste parfaitement à la congélation.

Heureusement, le VIH est inactivé par la plupart des désinfectants chimiques. Il est particulièrement sensible à l'action de produits courants comme l'hypochlorite de sodium (eau de javel), l'alcool à 70°, les aldéhydes.

- En pratique :
 - Utiliser une solution d'éthanol à 25% ou une solution de glutaraldéhyde à 1% pour désinfecter les matériels réemployables et ne supportant pas la chaleur.
 - Utiliser l'eau de javel diluée pour le nettoyage des sols.
 - Utiliser l'alcool pour désinfecter les mains.

e
Inctivation du VIH
 (BEH- 1989)

Agents physiques	Temps d'inactivation	Remarques
UV Rayons gamma	Inefficace Inefficace	
Chaleur 56°C Autoclave 121°C	30' <15'	Inactivations des pdts sanguins Stérilisation des matériels
Désiccation à température ambiante	3 à 7 jours	
Solution aqueuse 23°-27°C Solution aqueuse 37°C	15 jours 11 à 15 jours	

Désinfectants et antiseptiques	Temps d'inactivation	Indication	Remarques
Hypochlorite de sodium à 0,1% à 0,5%	15' 1'	désinfection des surfaces	Attention à la date de péremption Corrosité sur métaux oxidables
Ethanol à 70%	1'	Antiseptique	Volatile donc action brève
Ammonium quaternaire à 0,1%	10' à 30'	Antiseptique et désinfectant de surfaces	Conservation limitée
Produits iodés 4 à 10%	Rapide	Antiseptique	
Phenols	Rapide	Désinfectant	Toxicité ++
Eau oxygénée à 6%	3'	Antiseptique	Peu efficace
Chlorhexidine 1 à 2%	Rapide	Antiseptique	
Glutaraldéhyde 0,2% 2%	30' à 1 H 10'	désinfection des instruments	Activité réduite par les protéines
Formaldéhyde à 0,1%	30' à 1 H	désinfection terminale des surfaces	

Les principaux désinfectants

Classe de produits	Principes actifs	Dénomination commerciale
<i>Surfaces</i>		
Désinfectants de surface	Glutaraldéhyde Phénols Ammonium IV Hypochlorite Na	Korsolin [®] Ultrasep [®] Phenols [®] Benzalkonium [®] Javel
Dispersats pour les surfaces	Aldéhyde Chlorexidine Ammonium IV	Elcospray [®] Imédospray [®] Spray DC [®] Aniospray [®]
Désinfection terminale	Formaldéhyde	F 82 terminal [®] NP 30 TER [®]
<i>Instruments</i>		
Décontamination ou prédésinfection des instruments	Tensioactifs Ammonium IV Aldéhyde Amphotère	Deterbaz [®] Esculase [®] Deterseptil [®] Amphosept [®]
Désinfection par trempage d'instrument	Glutaraldéhyde 1 à 2% Peroxydes	Korsolex [®] Cidex [®] Pantocide [®] Bactinyl [®]
<i>Divers</i>		
Désinfection bassins-excrétats	Peroxydes	Lavacide [®]
Containers	Ammonium IV	Sanicid [®]

CHAPITRE III

EPIDEMIOLOGIE

I - INFECTION PAR VIH, DONNEES MONDIALES.

L'infection par le VIH est une épidémie qui s'étend d'un continent à l'autre et qui touche chaque année un nombre croissant d'individus, soit la définition même d'une pandémie.

Cette pandémie n'a pas une dissémination homogène à travers le monde.

L'épidémie a débuté à la fin des années 70 mais a surtout éclaté au début des années 80 :

- Chez les homosexuels et bisexuels masculins ainsi que chez les toxicomanes par voie intraveineuse, dans les grands centres urbains d'Amérique du nord, d'Australie et d'Europe occidentale.

- Chez les hommes et les femmes à partenaires sexuels multiples dans certaines régions des caraïbes et d'Afrique centrale et orientale.

Le VIH-1 est le virus VIH le plus répandu dans le monde. Le VIH-2 a commencé à se propager largement dans le courant des années 1980, en Afrique occidentale principalement mais il a également été identifié en Afrique orientale ainsi qu'en Asie, en Amérique latine et en Amérique du nord.

Les chiffres présentés dans les différents graphiques suivants ont été établis fin décembre 1994 ; ils sont bien évidemment très en dessous de la réalité pour certains pays.

Ces chiffres sont sous estimés, soit volontairement pour des raisons de politique intérieure (pays de l'est, pays islamiques, régimes totalitaires), soit involontairement par insuffisance de structures médicales ou par mauvaise connaissance de la clinique (pays en voie de développement).

Il y a également un décalage entre les chiffres et la réalité du nombre de cas en raison des difficultés liées au recueil des données (diagnostic mal fait, notification incomplète, retard dans la notification, etc...).

Le nombre total des cas de sida déclarés à l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) dans le monde jusqu'en janvier 1995 est de 1 200 000 , le rythme actuel étant de 20 000 nouveaux cas par mois. Etant donné les décalages dont nous avons parlé précédemment, le nombre total de cas de sida est estimé à 4 millions d'individus.

Le nombre de séropositifs est encore plus difficile à apprécier étant donné le sous équipement de certains pays en matière de dépistage. Il semble être de 16 millions de personnes environ, dont une grande majorité en Afrique.

Le mode de transmission est très différents selon les régions mais au niveau mondial le VIH se transmet :

- à 71% par voie hétérosexuelle.
- à 15% par voie homosexuelle.
- à 7% par pratique d'une toxicomanie intra-veineuse.
- à 5% par transfusion.
- à 2% par voie inconnue.

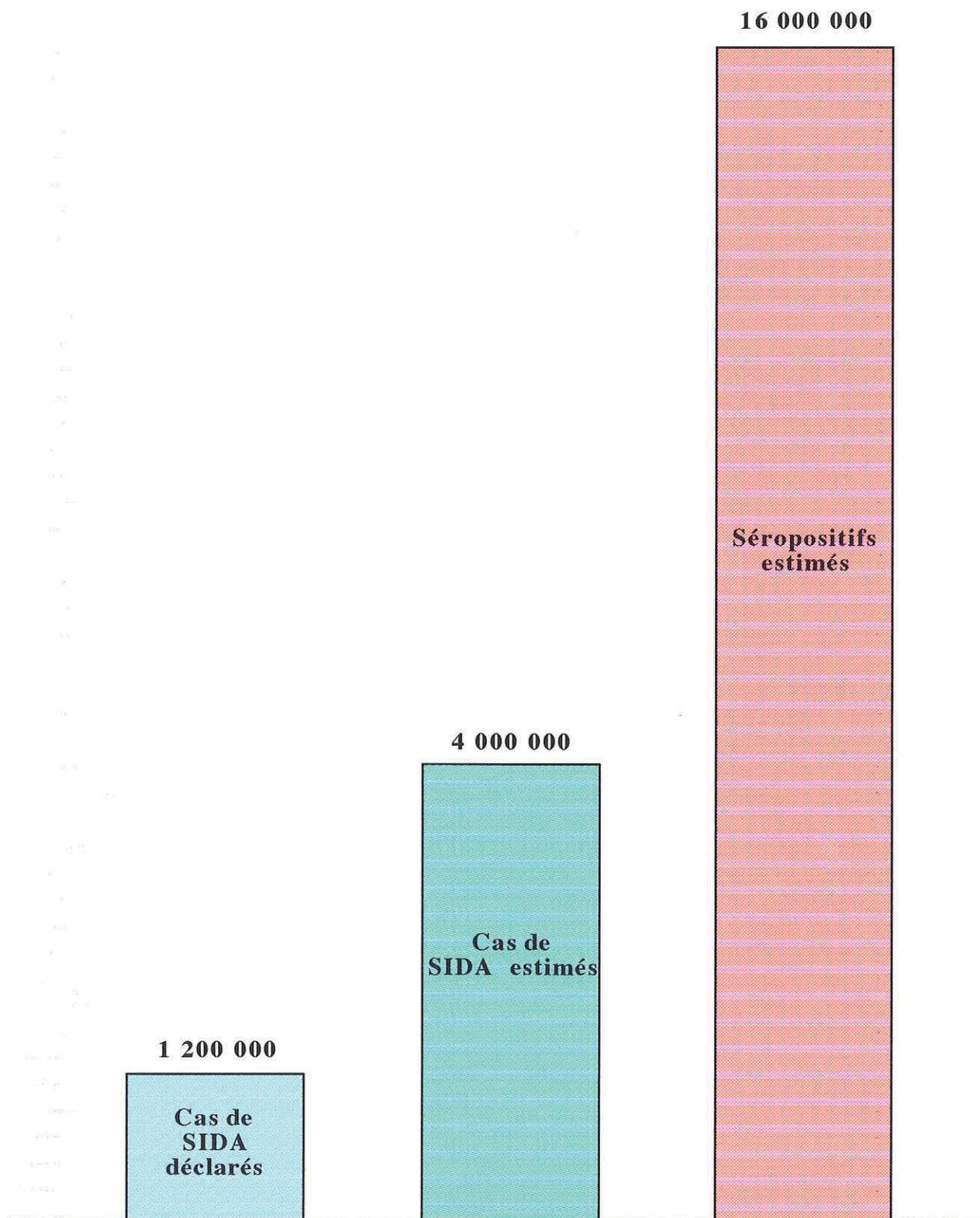
L'OMS prévoit un accroissement important de l'épidémie dans les années à venir.

A la fin du siècle, les projections donnent entre 12 et 18 millions de cas de sida dans le monde. Le nombre de personnes séropositives approchera alors les 30 à 40 millions. La majorité des nouveaux cas sera enregistrée dans les pays en voie de développement (en Afrique bien sur mais également en Asie où l'épidémie a débuté avec du retard mais se développe à grande vitesse.).

D'ici l'an 2000, plus de 10 millions d'enfants auront été contaminés et 5 à 8 millions auront développé le sida et en seront morts.

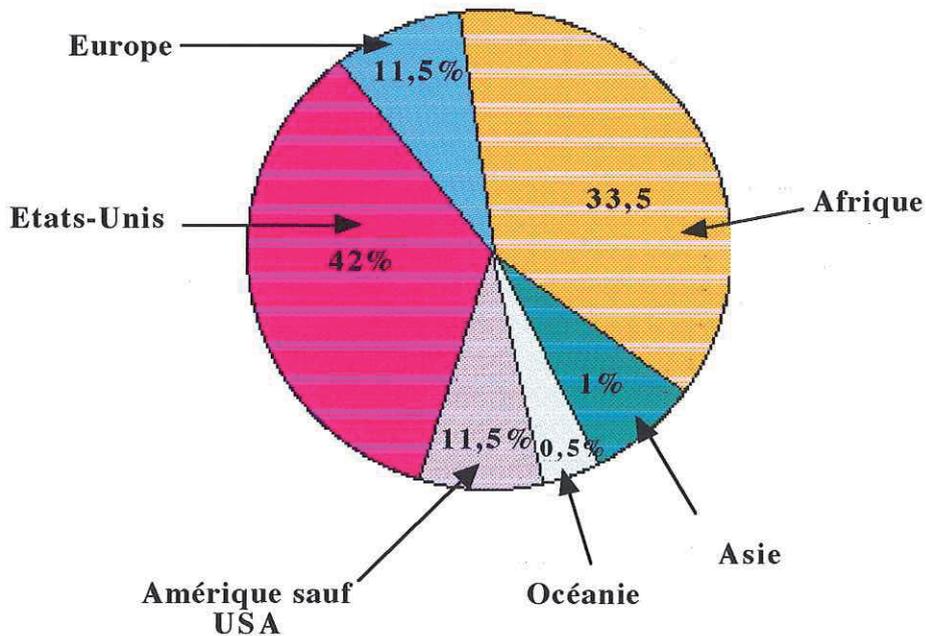
L'OMS estime également que plus de 10 millions d'enfants séronégatifs seront orphelins de père ou de mère morts du sida à la fin des années 90.

Le SIDA dans le monde fin 1994

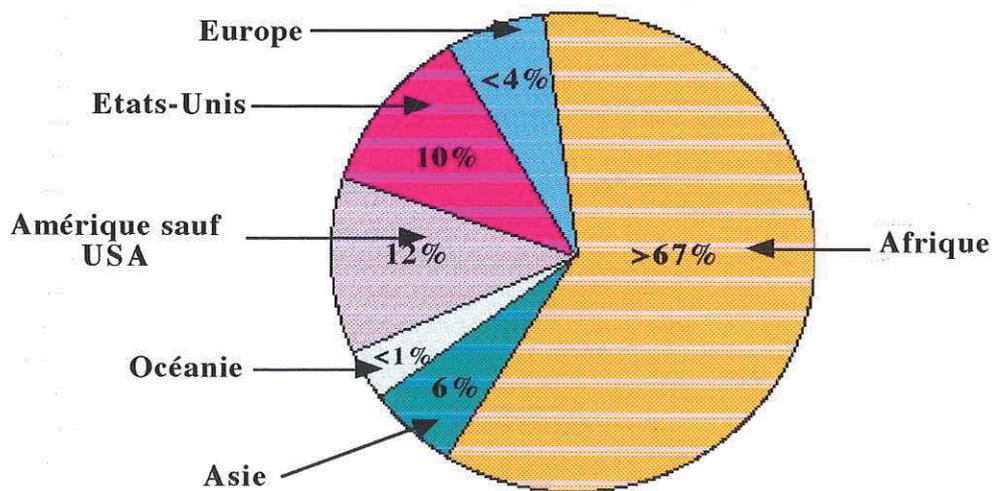


Nombre total de cas de SIDA dans le monde depuis le début de l'épidémie

Cas déclarés 1 200



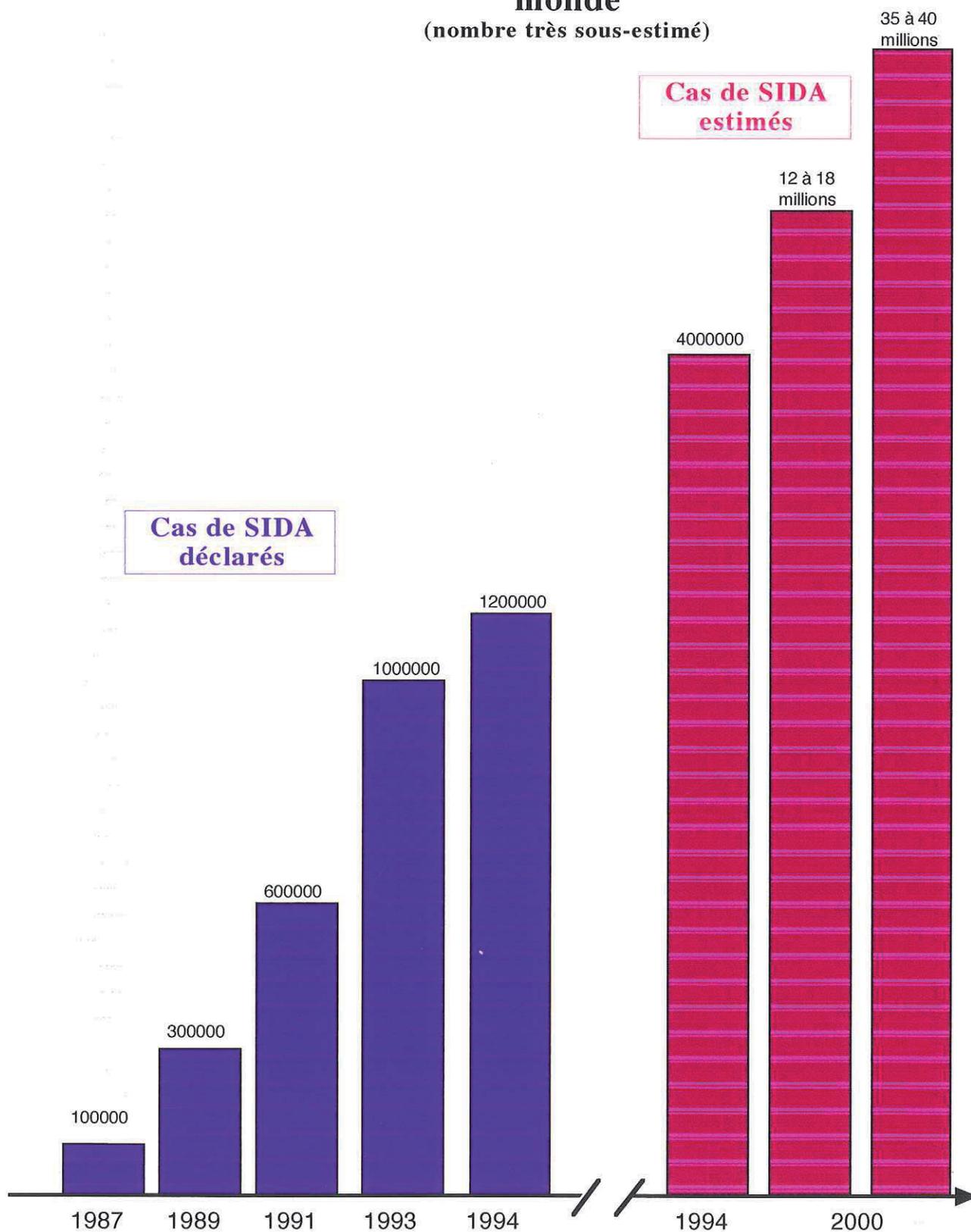
Cas estimés 4 000



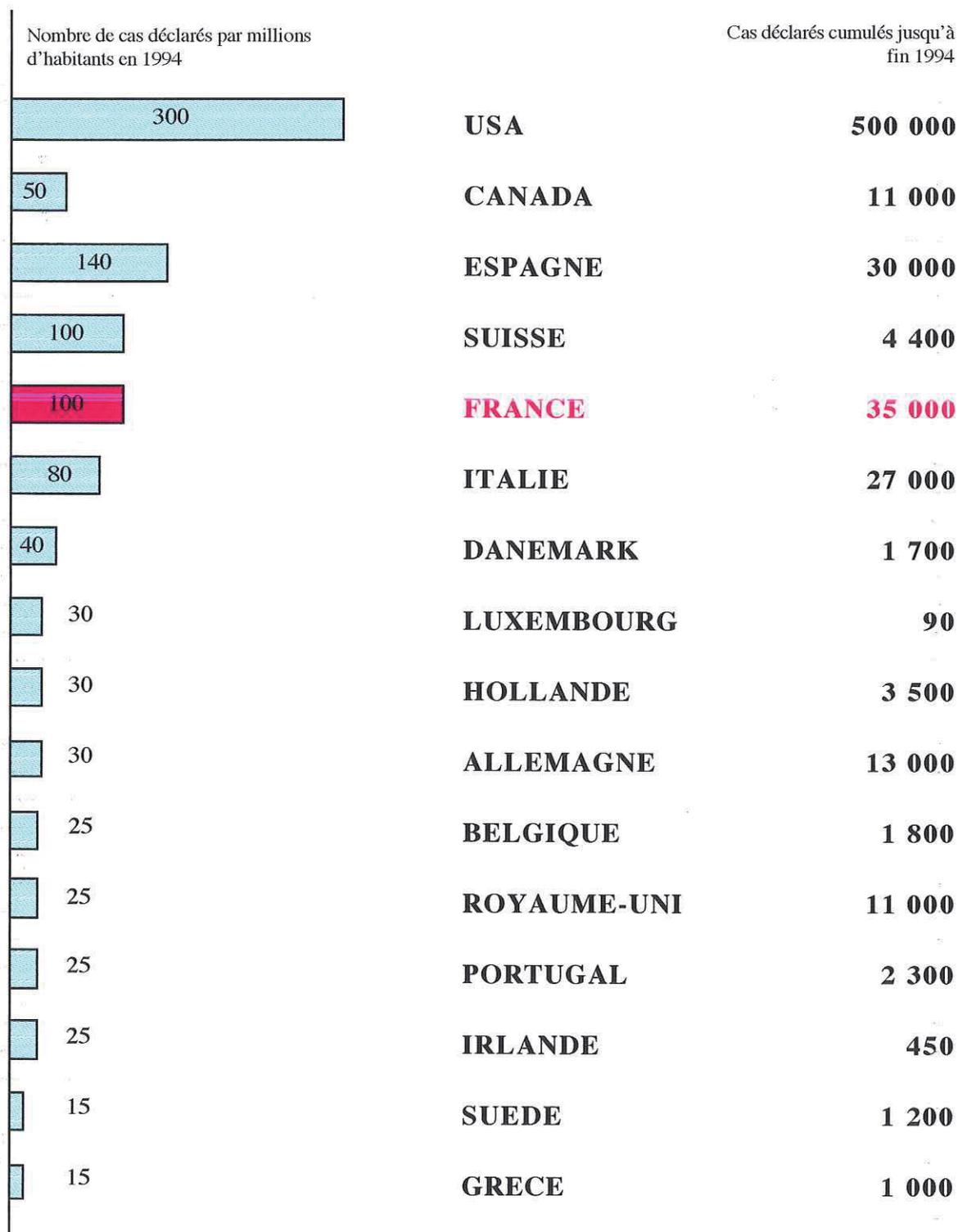
Source: OMS-Programme mondial de lutte contre le SIDA-1994

Progression des cas de SIDA dans le monde

(nombre très sous-estimé)



L'épidémie en occident



Ces chiffres reflètent le nombre de cas de SIDA avancé déclarés en 1994. Ils n'incluent pas les formes moins graves de la maladie.

II - L'ÉPIDÉMIE EN FRANCE.

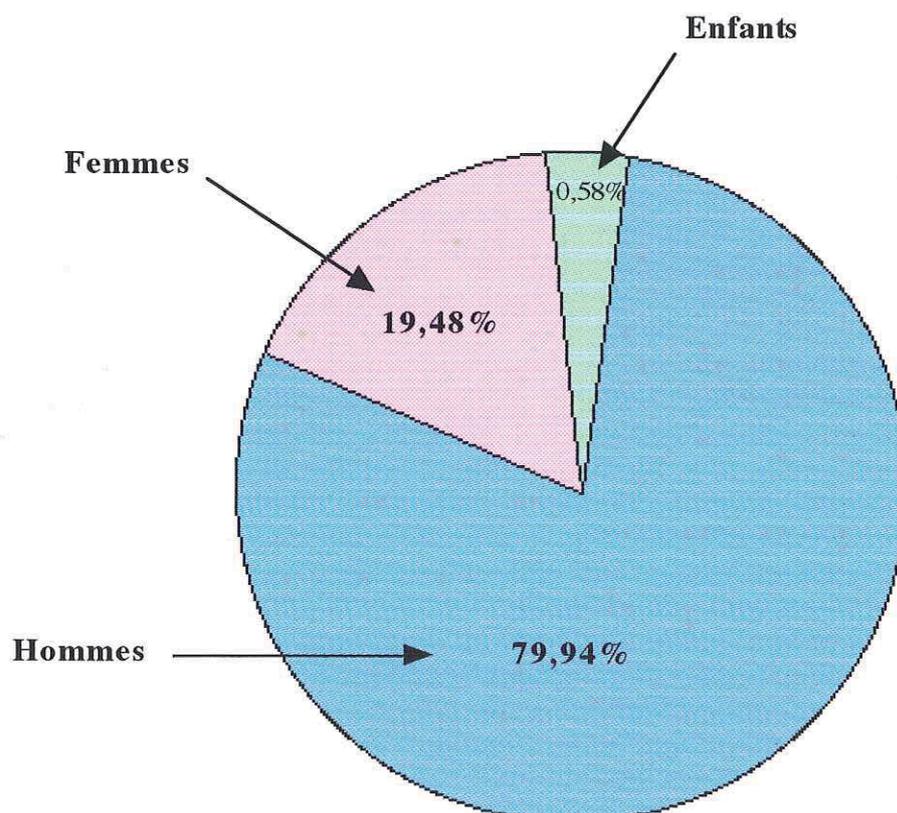
En France en 1994, 6000 nouveaux cas de sida ont été déclarés, soit 10% de progression par rapport à 1993. La plus forte progression a été enregistrée dans les groupes hétérosexuels et toxicomanes.

Le sex ratio est désormais de 18% de femmes pour 82% d'hommes.

Il existe une grande disparité des cas de sida déclarés en 1994 par million d'habitants selon les régions françaises.

0 à 50	Nord. Picardie. Haute Normandie. Bretagne. Bourgogne. Auvergne. Lorraine. Alsace. Franche Comté.
51 à 100	Limousin. Basse Normandie. Pays de Loire. Centre. Poitou Charente. Rhône Alpes.
101 à 150	Aquitaine. Midi Pyrénées. Languedoc Roussillon. Corse. D.O.M.
151 à 240	Ile de France. Provence Côte d'azur.

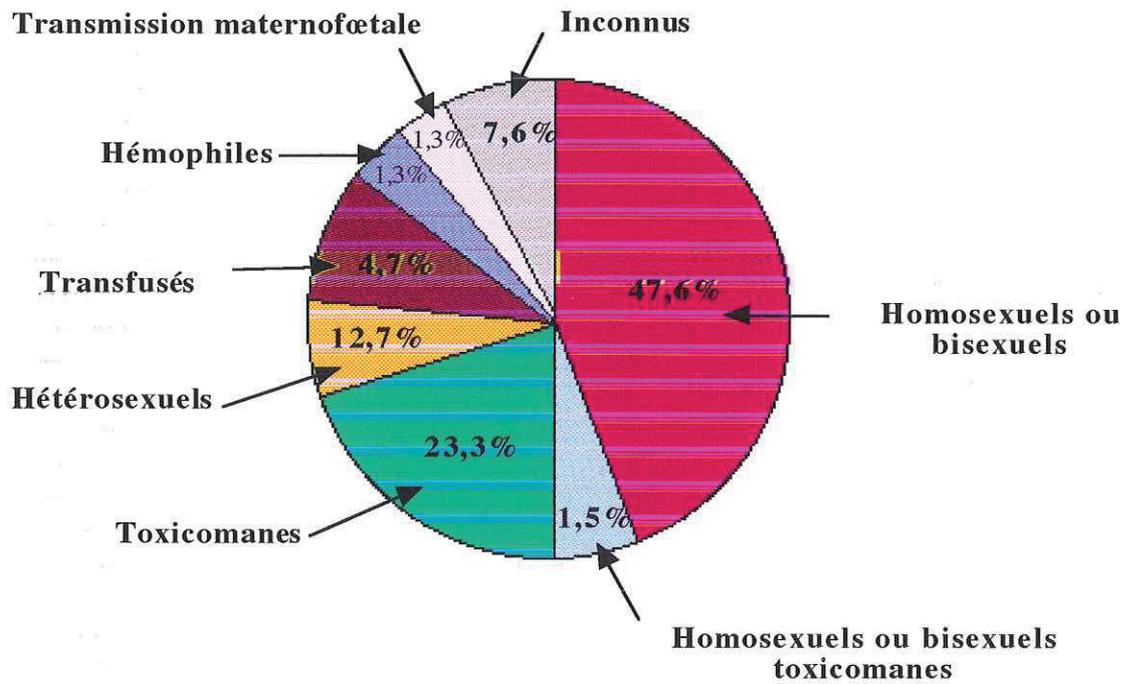
Répartition des nouveaux cas de SIDA du 1^{er} juillet 1993 au 30 juin 1994 en France



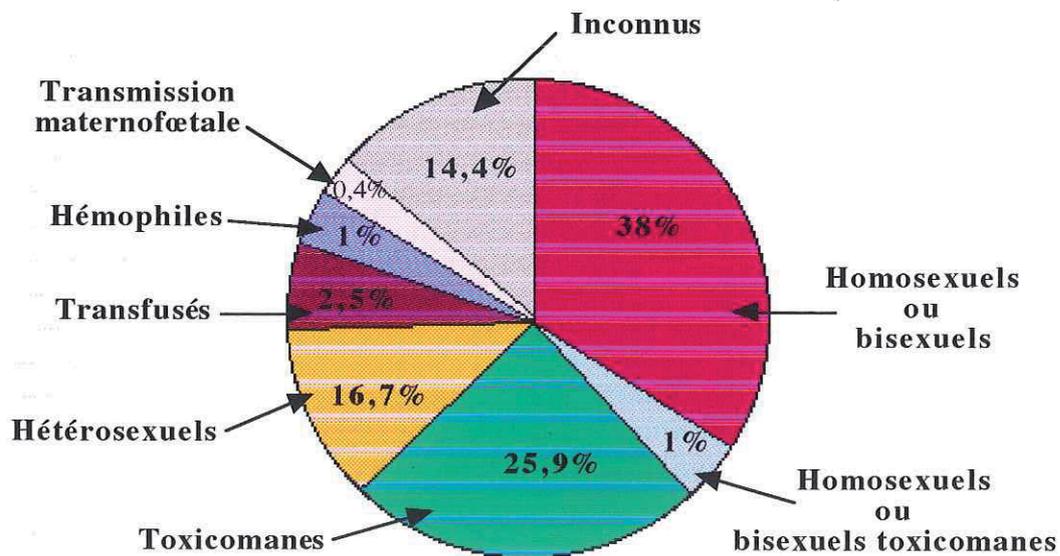
Source: BEH N° 32/1994

Répartition par "groupe de transmission" en France

Cas cumulés depuis 1978



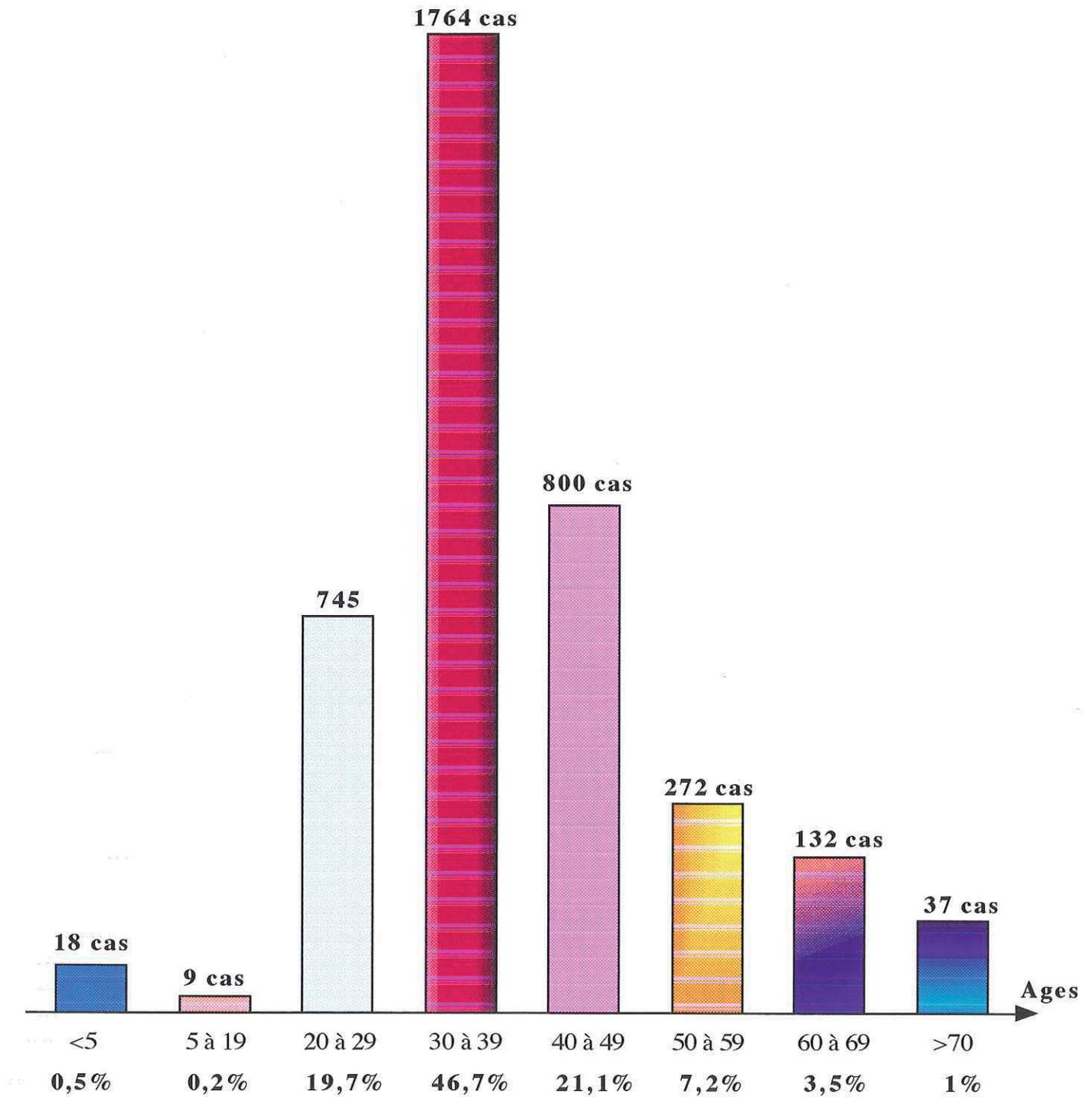
Premier trimestre 1994



Source: BEH N°32/1994

Répartition par âge au moment du diagnostic

(Cas diagnostiqués en France entre le 1er juillet 1993 et le 30 juin 1994)



Source: BEH N°32/1994

CHAPITRE IV

TRAITEMENTS

I - TRAITEMENT DE L'INFECTION PAR LE VIH.

I-1 - Evolution naturelle de l'infection.

Le SIDA est le stade terminal d'une maladie qui s'étend en moyenne sur une dizaine d'années. La maladie est déclenchée par l'infection par le virus VIH.

L'infection par ce virus peut donner lieu, au bout de deux à trois semaines, à un tableau clinique de type mono nucléosique, mais dans la majorité des cas, il n'y a aucun symptôme décelable. Durant cette période, le sujet est séronégatif au test classique de dépistage (Elisa, Western Blot).

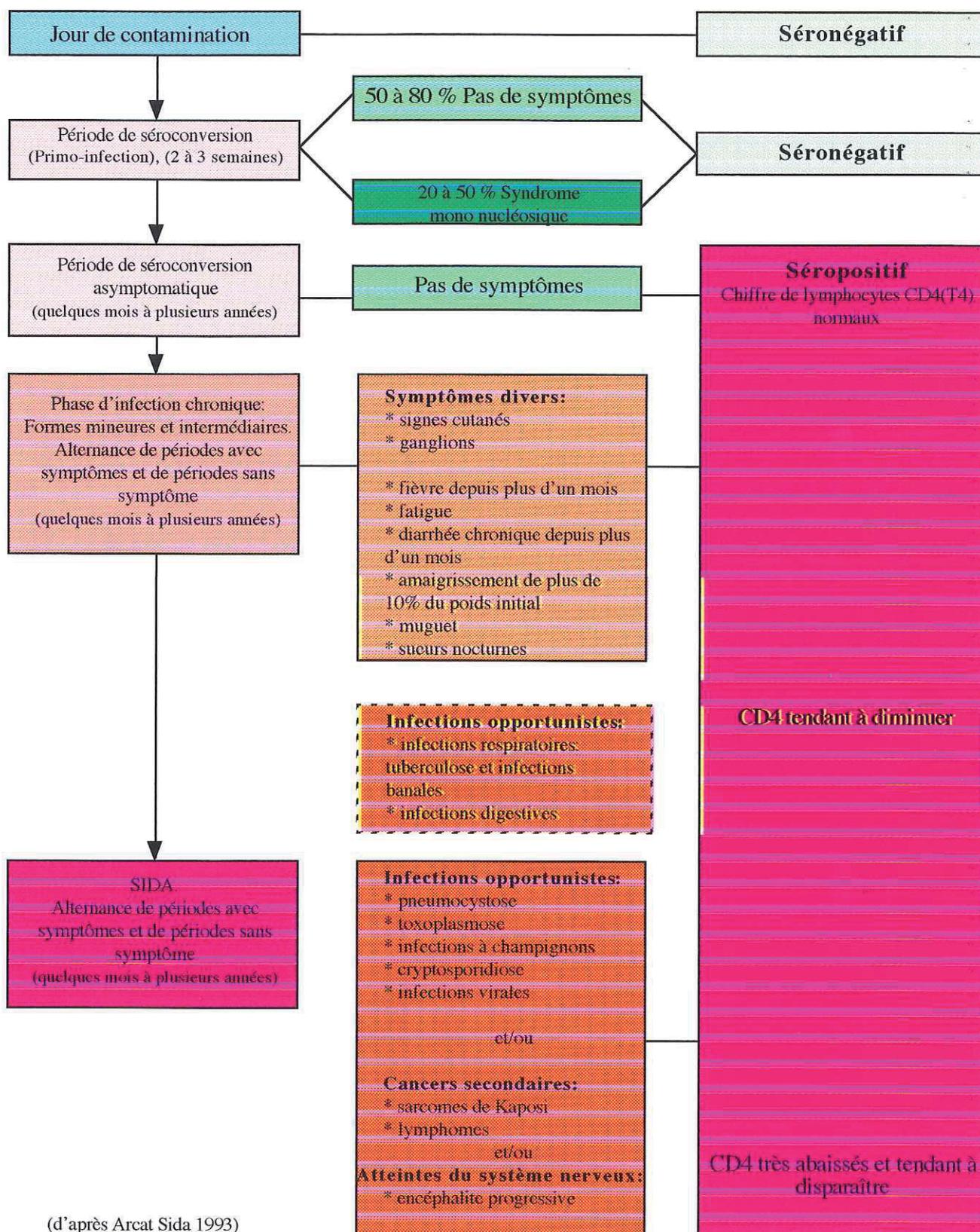
Vient ensuite une phase de latence qui peut durer de quelques mois à plusieurs années. Lors de cette phase, l'individu ne présente aucun symptôme, mais on peut diagnostiquer l'infection par la recherche d'anticorps dans le sang. Le nombre de lymphocytes CD4, durant cette période, est le plus souvent normal. C'est le stade séropositif asymptomatique.

A la fin de cette période asymptomatique, un ensemble de symptômes divers, ainsi qu'une baisse des lymphocytes CD4, indique le passage à l'infection chronique. Cette période peut durer de quelques mois à quelques années avec une alternance de périodes avec symptômes et de périodes sans symptôme. On parle de LAS "Lympho Adenopathy Syndrome" car ce syndrome se caractérise par une tuméfaction persistante de plusieurs ganglions lymphatiques.

Le stade suivant de l'évolution de la maladie est le stade ARC "AIDS Related Complex" qui, outre les adénopathies persistantes et généralisées, est caractérisé par une fièvre constante, une perte de poids importante, une asthénie. Des accès de diarrhée, des sueurs et des éruptions cutanées sont également typiques du stade ARC.

Le stade SIDA peut durer de quelques mois à quelques années. Il est caractérisé par tout un cortège d'infections opportunistes (pneumocystose, toxoplasmose, etc...), de cancers secondaires (Sarcome de Kaposi, Lymphomes) et de graves atteintes du système nerveux central.

Evolution naturelle de l'infection par le VIH chez l'adulte



(d'après Arcat Sida 1993)

I -2 - Suivi biologique au cours de l'infection par le VIH.

[1];[10];[10a];[20];[35];[49];[66].

Le suivi des patients infectés par le VIH repose avant tout sur l'examen clinique de ces derniers, mais plusieurs examens biologiques sont tout de même indispensables pour apprécier l'évolution des défenses de l'organisme.

I - 2 - 1 - Bilan lors de la découverte de la séropositivité.

Le bilan minimal recommandé est le suivant :

- numération de formules sanguines, plaquettes,
- vitesse de sédimentation,
- lymphocytes CD4,
- lymphocytes CD8,
- bêta-2-microglobulinémie,
(marqueur de l'activation de l'immunité cellulaire).
- antigénémie P24 (reflète la multiplication virale).

Le bilan complémentaire souhaitable est le suivant :

- sérologie de la syphilis,
- sérologie des hépatite A, B et C,
- sérologie de la toxoplasmose,
- radio pulmonaire,
- transaminases,
- immunoglobulines.

I - 2 - 2 - Pendant la période où les CD4 sont supérieurs à 500/mm³

Le bilan qui est proposé tous les six mois est le même que le bilan initial minimal avec en plus un dosage de la créatinine (surtout chez les sujets noirs qui ont un risque accru de néphropathie due au Sida).

D'autres examens complémentaires sont prescrits si la clinique le nécessite.

I - 2 - 3 - Pendant la période où les CD4 sont entre 200 et 500/mm³.

On propose le même bilan que précédemment, mais tous les trois mois, car c'est dans ces cas là que l'on peut être amené à prescrire un traitement anti-rétroviral.

I - 2 - 4 - Quand les CD4 sont inférieurs à 200/mm³. [20]

Les patients sont vus tous les mois, mais il y a peu d'intérêt à répéter mensuellement les examens biologiques précédents.

Une prophylaxie de la pneumocystose doit être débutée et ces patients reçoivent (si ce n'est déjà fait) une thérapeutique anti-rétrovirale. Une surveillance hématologique est alors nécessaire par numération de formule sanguine.

Un dosage des CPK doit être effectué chez les patients sous AZT depuis plus de douze mois.

Une surveillance de l'amylasémie ainsi qu'un examen neurologique régulier doivent être réalisés chez les patients sous ddC ou sous ddI.

Il faut également chercher à dépister les complications des infections opportunistes et les intolérances médicamenteuses.

I - 2 - 5 - Dès que les CD4 sont inférieurs à 100/mm³. [20]

Une surveillance clinique et biologique mensuelle est nécessaire. Elle ne comporte pas obligatoirement la numération des CD4 et des CD8.

Un examen ophtalmologique doit être pratiqué tous les trois mois à la recherche d'une rétinite à cytomégalovirus débutante.

Une prévention primaire de la toxoplasmose chez les patients ayant une sérologie positive doit être débutée.

Chez les patients ayant un déficit immunitaire avancé, la radiologie du thorax et la recherche de marqueurs d'infections opportunistes doivent être faites en fonction du contexte clinique et non de façon systématique.

I -3 - Thérapeutique antirétrovirale. [20]

L'objectif du traitement antirétroviral est non seulement d'augmenter l'espérance de vie mais également la qualité de vie des malades.

Plusieurs produits ont montré *in vitro* et *in vivo* une activité inhibitrice de la réplication du VIH. Trois d'entre eux font l'objet d'une AMM en France : il s'agit de l'AZT (zidovudine), de la ddI (didanosine) et de la ddC (zalcitabine). Ce sont tous les trois des analogues nucléosidiques et ils agissent par inhibition compétitive de la transcriptase inverse du VIH.

A l'heure actuelle, les recherches et les essais thérapeutiques en cours vont vers une association des antiviraux sans que l'on sache encore s'il faut les associer au même moment ou les prescrire à tour de rôle.

Les essais explorent aussi d'autres médicaments antirétroviraux comme la 3TC (la 3-thiodesoxycytidine) et la D4T (stavudine) ou encore les antiprotéases, les anti-tat ou les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

I - 4 - Les trois principaux antirétroviraux.

I - 4 - 1 - L'AZT ou zidovudine : Rétrovir®. [19][78]

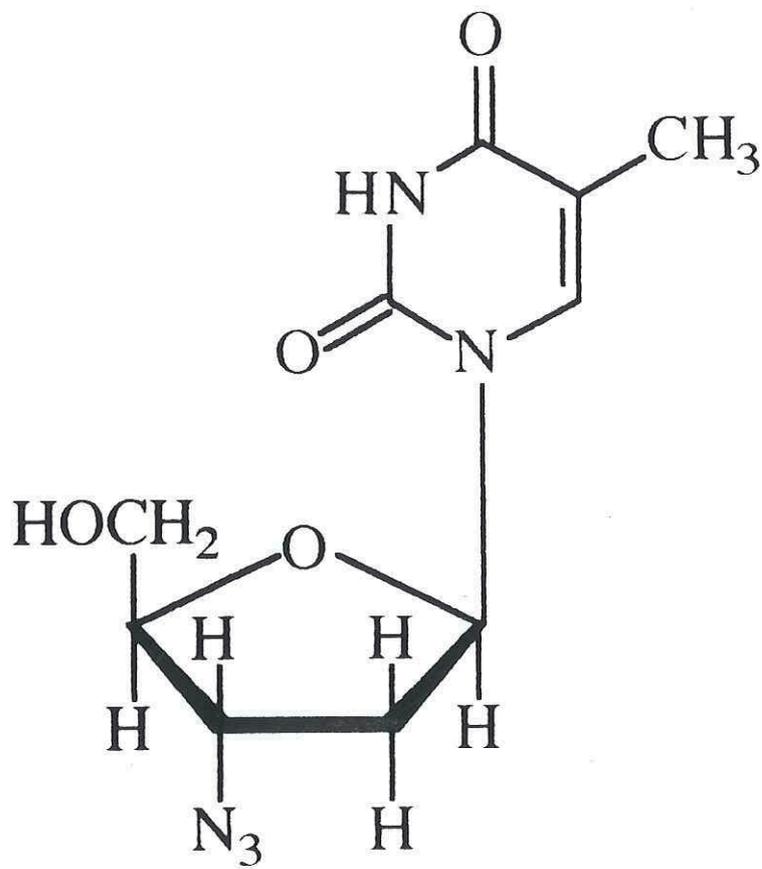
I - 4 - 1 - 1 - Mode d'action.

L'AZT reste encore aujourd'hui l'antiviral de référence et doit être utilisé en première intention chez les malades n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral.

Cette molécule, connue depuis 1964, fut synthétisée par Horwitz, mais c'est seulement en 1986, lors d'essais en double aveugle contre placebo chez une cohorte de malades atteints de Sida, que son action contre le virus VIH a été mise en évidence.

L'AZT ou 3'-azido-2',3'-didéoxythymidine est un désoxynucléotide dont on a remplacé le groupement hydroxyl (OH) en 3' par un groupement chimique (ici, un groupement azido N3) ne pouvant pas former de liaisons phosphodiesters.

Formule chimique de l'AZT ou Azidothymidine ou Zidovudine.



Cela transforme le substrat qui normalement permet la synthèse des acides nucléiques en substrat qui inhibe puissamment l'infectiosité et la réplication du VIH.

La zidovudine subit dans l'organisme une série de phosphorylations grâce à des enzymes (kinases) qui d'ordinaire assurent la phosphorylation de la thymidine cellulaire. C'est la forme triphosphate obtenue (AZT-TP) qui est active contre le VIH.

L'AZT-TP entre en compétition avec les nucléosides triphosphates cellulaires qui ne peuvent ainsi assurer correctement la formation de l'ADN proviral.

L'AZT-TP se fixe également sur la chaîne nucléotidique et empêche la poursuite de la reverse transcription à cause de son radical azido en 3'. Ainsi s'arrête l'élongation de la chaîne d'ADN proviral.

I - 4 - 1 - 2 - Formes disponibles.

Le Rétrovir® existe sous forme de gélules ou de solution buvable, et sous forme injectable.

- Gélules à 100 mg, étui de 100
- Gélules à 200 mg, étui de 40
- Solution buvable à 100 mg/10 ml, flacon de 200 ml.
- Solution injectable à 200 mg/20 ml pour perfusion IV, flacon de 20 ml, étui de 5.

I - 4 - 1 - 3 - Indications et posologie.

Rétrovir® est prescrit pour l'adulte :

- dans les manifestations de l'infection par le VIH aux stades avancés de la maladie, tels que ARC et SIDA,
- dans les manifestations précoces de l'infection quand les CD4 sont inférieurs à $500/\text{mm}^3$,
- chez les patients asymptomatiques ayant un taux de CD4 inférieur à $200/\text{mm}^3$ ou entre 500 et $200/\text{mm}^3$ mais en rapide diminution.

La posologie optimale de Rétrovir® n'est pas encore connue, elle varie d'un patient à l'autre et selon le stade de la maladie.

En pratique, la dose journalière par voie orale varie entre 500 et 1500 mg, répartie en 4 ou 5 prises. L'efficacité d'un espacement de doses (intervalle supérieur à 6 heures) reste à établir. Il est recommandé d'utiliser la solution buvable sans la diluer.

La dose recommandée par voie injectable est de 800 mg par jour répartie toutes les 4 heures. La solution injectable doit être diluée avant l'administration dans du glucose à 5% de façon à obtenir une concentration finale de zidovudine de 2 mg/ml ou de 4 mg/ml.

Rétrovir® injectable doit être administré par perfusion intraveineuse lente en 1 heure minimum. Il ne doit pas être utilisé en voie intramusculaire.

Rétrovir® est prescrit pour l'enfant :

Chez l'enfant de plus de trois mois présentant des signes nets d'immunodépression due au VIH. La posologie initiale est de 180 mg/m² de surface corporelle toutes les 6 heures (soit 720 mg/m²/jour).

I - 4 - 1 - 4 - Contre-indications et précautions d'emploi.

L'administration de Rétrovir® est contre indiquée en cas d'antécédent d'hypersensibilité à la zidovudine et en cas de troubles hématologiques sévères (taux d'hémoglobine inférieur à 7,5g/100ml, neutrophiles inférieurs à 0,75 .10⁹/l)

La zidovudine présente une toxicité hématologique importante, de ce fait les paramètres hématologiques devront être surveillés avec soin au moins tous les 15 jours pendant le premier trimestre de traitement puis tous les mois.

En cas d'augmentation rapide des transaminases, d'hépatomégalie progressive, d'acidose lactique ou métabolique d'origine inconnue, le traitement par Rétrovir® devra être interrompu.

I - 4 - 1 - 5 - Interactions médicamenteuses.

Une surveillance des concentrations plasmatiques de phénytoïne est recommandée chez les patients recevant les deux médicaments. Une variation des concentrations de phénytoïne a été signalée chez quelques patients traités par zidovudine, correspondant en général à une diminution, sauf dans un cas.

Lors d'une récente étude contre placebo, l'association paracétamol/zidovudine a induit une fréquence accrue de neutropénies surtout lors d'une utilisation prolongée.

D'autres produits, tels que la codéine, l'aspirine, la morphine, l'indométacine, la cimétidine, le naproxène, l'oxazépam, le lorazépam, le clofibrate, le dapsone et l'isoprinosine pourraient modifier le métabolisme de la zidovudine.

La prise en considération de possibles interactions est donc nécessaire avant d'utiliser ces médicaments en association de longue durée avec la zidovudine.

L'association avec des produits potentiellement néphrotoxiques ou myélotoxiques peut accroître le risque de mauvaise tolérance.

Un antagoniste de certains analogues nucléosidiques dont la ribavidine sur la zidovudine a été démontré in vitro. L'utilisation concomitante de tels produits est donc déconseillée.

I - 4 - 1 - 6 - Rétrovir® chez la femme enceinte.

On ne dispose que de peu de données sur l'utilisation de la zidovudine pendant la grossesse et l'effet de la zidovudine sur la fertilité ou le développement foetal humain est inconnu.

L'utilisation de la zidovudine chez la femme enceinte doit être réservée aux cas d'absolue nécessité.

Par prudence, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement car on ne dispose que de peu de données (l'allaitement est de toutes façons fortement déconseillé à la femme séropositive pour éviter le réel risque de contamination du bébé par le virus).

I - 4 - 1 - 7 - Effets indésirables.

Chez les sujets à un stade avancé de la maladie, le traitement par Rétrovir® provoque le plus souvent des céphalées sévères, des myalgies et des insomnies.

Chez les patients à un stade débutant de la maladie, le traitement par Rétrovir® provoque le plus souvent des vomissements, une anorexie, une sensation de malaise et une grande asthénie.

D'autres effets indésirables comme une anémie (pouvant nécessiter des transfusions), une neutropénie ou une leucopénie sont plus fréquents aux doses élevées (1200 à 1500 mg/jour) et chez les patients à un stade avancé de la maladie.

Convulsions et troubles neurologiques ont également été rapportés chez des patients traités par Rétrovir®, cependant, l'imputabilité au Rétrovir® est difficile à évaluer car les patients sont le plus souvent plurimédicamentés.

De nombreux éléments laissent penser qu'un effet bénéfique global sur les désordres neurologiques associés au VIH est apporté par Rétrovir®.

Toutefois, si la sévérité des symptômes le justifie, une diminution de la posologie ou une interruption temporaire du traitement par Rétrovir® peut aider à évaluer la situation.

I - 4 - 1 - 8 - Pharmacocinétique.

La zidovudine par voie orale est bien résorbée (60 à 70%). La prise orale toutes les quatre heures de 5mg/kg entraîne des concentrations plasmatiques maximales de 7,1 $\mu\text{mol/l}$ (1,9 $\mu\text{g/ml}$).

Les concentrations dans le liquide céphalorachidien correspondent à environ la moitié des concentrations plasmatiques, 2 à 4 heures après l'administration par voie orale.

I - 4 - 1 - 9 - Mécanismes de résistance au traitement.

L'étude des phénomènes de résistance aux antiviraux doit permettre de mieux comprendre le mécanisme d'action des principes actifs, mais également de chercher un moyen de prévoir une baisse de l'efficacité clinique du traitement afin d'améliorer les protocoles thérapeutiques.

L'AZT peut provoquer des améliorations cliniques spectaculaires chez certains malades et biologiquement, on voit apparaître, dans les premiers mois de traitement, une remontée du nombre de lymphocytes T4. Cette remontée n'est que transitoire car malheureusement après 6 mois à 2 ans, le traitement par AZT semble devenir totalement inefficace.

Il se produit un développement de souches de VIH-1 résistantes. L'analyse de ces souches virales résistantes a révélé cinq mutations spécifiques au niveau de la transcriptase inverse du VIH. La transcriptase inverse étant modifiée, cela produit une mutation du génome viral, induisant la synthèse de protéines altérées. De telles mutations seront ainsi transmises aux générations suivantes de virus[37].

A l'arrêt du traitement, les souches résistantes retrouvent progressivement leur sensibilité à l'AZT après un délai variant entre 4 et 11 mois [36].

I - 4 - 1 - 10 - Mode de délivrance [20].

Aujourd'hui, en France, seuls les pharmaciens hospitaliers fournissent le produit aux malades : c'est un médicament contingenté.

Plusieurs années après son autorisation de mise sur le marché, il semble possible que le Rétrovir® soit distribué en pharmacie de ville.

Plusieurs arguments sont en faveur de cet élargissement de la distribution :

- Le soulagement des pharmacies hospitalières qui sont confrontées à un nombre grandissant de malades.

- La demande des patients parfois contraints à de multiples déplacements par éloignement géographique de l'hôpital.

- l'implication désirée des médecins généralistes qui connaissent bien les conditions de prescription et les précautions d'emploi.

I - 4 - 2 - ddi ou didanosine : Videx® [78].

I - 4 - 2 - 1 - Formes disponibles.

La didanosine ou ddi (2',3'-didéoxyinosine) est également un analogue de nucléoside qui inhibe la réplication du VIH.

Videx® n'est disponible que sous forme de comprimés pour suspension buvable, par boîte de 60 comprimés à plusieurs dosages : 25mg, 50mg, 100mg et 150mg. Après reconstitution, la suspension se conserve une heure à température ambiante.

I - 4 - 2 - 2 - Indications et posologie.

Videx® est prescrit chez les patients infectés par le VIH, symptomatiques et présentant :

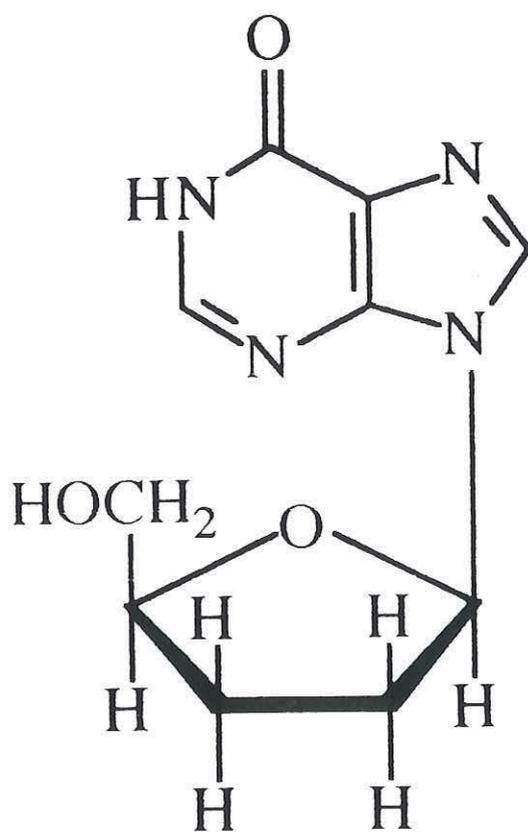
- Soit une intolérance à la zidovudine : intolérance hématologique, musculaire ou digestive.
- Soit une détérioration clinique au cours du traitement par AZT, telle qu'une nouvelle infection opportuniste ou le passage au stade Sida.
- Soit une détérioration immunologique significative sous zidovudine telle qu'une chute de plus de la moitié des lymphocytes T4 ou une positivité de l'antigénie p24.

La dose recommandée en début de traitement dépend du poids du patient :

Poids \geq 75 Kg	300mg 2 fois par jour
50 < poids < 74 Kg	200mg 2 fois par jour
35 < poids < 49 Kg	100mg 2 fois par jour
Enfants	100mg/m ² 2 fois par jour

Videx® doit être administré à jeun une heure avant les repas, en raison d'une diminution de l'absorption en présence d'aliments.

formule chimique de la ddi ou Dideoxyinosine ou Didanosine.



Les comprimés doivent être croqués ou dispersés dans au moins 30 ml d'eau avant absorption.

De façon à fournir une quantité d'antiacide suffisante et éviter ainsi une dégradation en milieu acide de la didanosine, 2 comprimés doivent être pris lors de chaque administration (problème résolu par les divers dosages existants).

On ignore actuellement s'il faut substituer la ddi à l'AZT ou envisager une association avec réduction des doses d'AZT. De nombreux essais thérapeutiques sont en cours pour répondre à cette question.

I - 4 - 2 - 3 - Contre-indications.

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Association à la Rifampicine ou à la Rifabutine, sauf si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel encouru.
- Femme qui allaite en raison du manque d'étude à ce sujet.

I - 4 - 2 - 4 - Interactions médicamenteuses.

En association avec la Rifampicine et la Rifabutine, il y a un risque de palpitations, de tachycardie et de décès inattendu.

Les médicaments connus pour provoquer des neuropathies ou des pancréatites peuvent majorer la survenue de ces troubles. Les patients recevant ce type d'association doivent être étroitement surveillés.

Il existe une interaction nutritionnelle, puisque la prise d'aliment entraîne une réduction de 50% de la quantité de didanosine absorbée.

I - 4 - 2 - 5 - Videx[®] chez la femme enceinte.

Aucune étude spécifique n'a été menée ni chez la femme enceinte ni chez la femme qui allaite. En conséquence, l'utilisation de didanosine doit être envisagée uniquement en dernier recours.

I - 4 - 2 - 6 - Effets indésirables.

Sa tolérance hématologique est bonne.

Les pancréatites et les neuropathies périphériques représentent les événements indésirables les plus fréquemment rapportés. Ces effets indésirables sont liés à la dose administrée et sont présents chez 28% des patients traités par 12,5mg/kg/jour.

Il est donc nécessaire de surveiller l'apparition de douleurs abdominales, de contrôler régulièrement l'amylasémie, et d'arrêter le traitement en cas de pancréatite prouvée ou possible. Il faut également surveiller la bilirubine, les phosphatases alcalines et les transaminases et, en l'absence d'un retour aux valeurs normales, interrompre le traitement.

Les diarrhées sont fréquentes chez 17,7% des patients (classée comme sévère dans 1,9% des cas).

Les autres effets secondaires rencontrés sont :

- les nausées et vomissements (chez 8% des patients),
- les frissons et la fièvre (chez 5%),
- les céphalées (chez 5%),
- les douleurs (chez 4%).

L'hyperuricémie asymptomatique peut aboutir à une interruption du traitement si la réduction du taux d'acide urique ne peut être obtenue par les mesures habituelles.

I - 4 - 2 - 7 - Pharmacocinétique.

La biodisponibilité de la ddI est très variable, de l'ordre de 40%. Elle est rapidement dégradée à pH acide; en conséquence, toutes les formulations orales contiennent un agent neutralisant dans le but d'augmenter le pH du liquide gastrique.

La demie vie moyenne d'élimination est de 1,4 heures.

I - 4 - 3 - ddC ou zalcitabine : Hivid®[20]

I - 4 - 3 - 1 - Formes disponibles.

La zalcitabine ou ddC (2',3'-dideoxycytidine) est comme l'AZT et la ddI un analogue de nucléoside qui inhibe la réplication du VIH.

Hivid® n'est disponible que sous forme orale en deux dosages de comprimés pelliculés ; 0,750 mg et 0,375 mg en flacon de 100 comprimés.

I - 4 - 3 - 2 - Indications et posologie.

Videx est prescrit chez les patients infectés par le VIH, symptomatiques, à un stade avancé de la maladie et présentant :

- Soit une intolérance à la zidovudine : intolérance hématologique, musculaire ou digestive.

- Soit une détérioration clinique au cours du traitement par AZT.

La dose recommandée chez l'adulte est de 0,75 mg toutes les 8 heures soit 2,25 mg par jour. Il n'existe pas d'adaptation posologique en fonction du poids, Les comprimés sont à avaler sans les croquer ni les dissoudre et sans tenir compte de l'heure des repas.

En pédiatrie, la tolérance et l'efficacité d'Hivid® n'a pas été établie chez les enfants de moins de 13 ans.

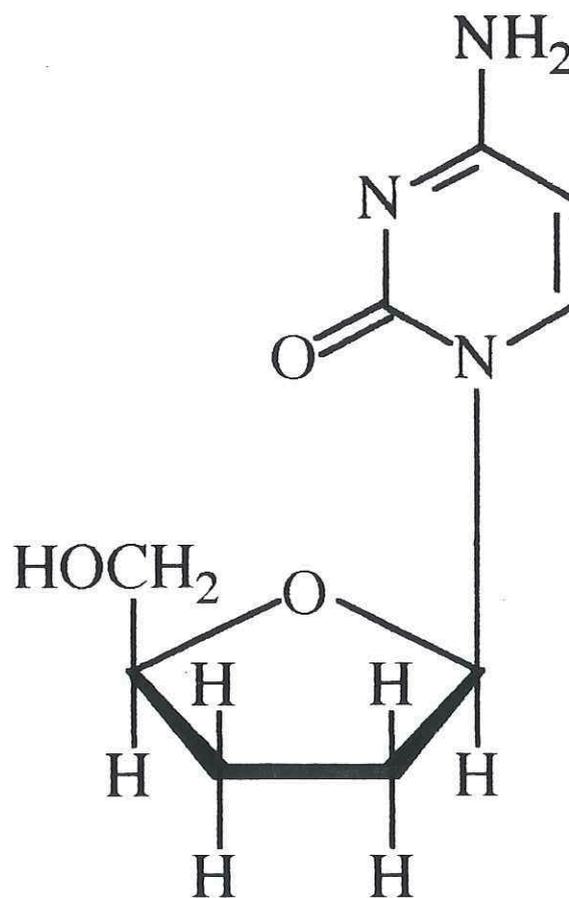
I - 4 - 3 - 3 - Contre-indication.

- Hypersensibilité à l'un des composants.

I - 4 - 3 - 4 - Interactions médicamenteuses.

L'association d'Hivid® avec des médicaments susceptibles d'induire une neuropathie périphérique sera si possible évitée. Citons par exemple, le chloramphénicol, le dapsonne, l'isoniazide, le métronidazole, la phénytoïne et la vincristine.

Formule chimique de ddC ou Dideoxycytidine ou Zalcitabine.



L'association d'Hivid[®] à la ddI n'est pas recommandée.

Le traitement d'Hivid[®] doit être interrompu quand l'administration d'un médicament susceptible d'induire une pancréatite s'avère nécessaire. En cas de traitement d'une pneumonie à pneumocystis carinii par pentamidine en IV, le traitement par Hivid[®] doit être arrêté.

I - 4 - 3 - 5 - Hivid[®] chez la femme enceinte.

L'innocuité de Hivid[®] chez la femme enceinte n'a pas été établie et l'on ne sait pas si la zalcitabine est excrétée dans le lait maternel, en conséquence, l'utilisation de zalcitadine doit être envisagée uniquement en dernier recours.

I - 4 - 3 - 6 - Effets indésirables.

Sa toxicité est avant tout neurologique, et le principal effet indésirable est représenté par les neuropathies périphériques (20 à 23% des patients). C'est une neuropathie sensori-motrice caractérisée initialement par un engourdissement et une dysesthésie à type de brûlure au niveau des extrémités distales.

La neuropathie est habituellement lentement réversible mais elle peut être irréversible si le traitement par Hivid[®] n'est pas rapidement interrompu.

Hivid[®] sera également employé avec une extrême prudence chez les patients présentant un nombre de CD4 faible (< 50/mm³) car dans ce cas, le risque de neuropathie périphérique est majoré.

Une pancréatite fatale à été observée sous Hivid[®] pourtant c'est une complication peu fréquente du traitement (moins de 1% des patients). Une surveillance étroite de la fonction pancréatique est donc recommandée et l'arrêt définitif d'Hivid[®] en présence de paramètre évoquant une pancréatite imminente.

Les autres effets secondaires rencontrés chez plus de 3% des patients sont :

- ulcérations buccales (7,8%),
- vomissement, troubles abdominaux,
- Céphalées, vertiges,
- douleurs musculaires et articulaires,

- signes généraux : perte pondérale, fatigue, fièvre, frissons,
- leucopénie, neutropénie, éosinophilie, thrombopénie, anémie, élévation des TGP, des TGO et des phosphatases alcalines.

I - 4 - 3 - 7 - Pharmacocinétique.

Après administration orale à des patients infectés par le VIH, la biodisponibilité moyenne absolue est de 80%.

La Zalcitabine n'est pas soumise à un métabolisme hépatique significatif. L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination (70% dans les 24 premières heures)

La demi-vie d'élimination est de 2 heures en moyenne mais elle varie de 1 à 3 heures selon les individus.

I - 5 - Autres antirétroviraux.

I - 5 - 1 - 3TC ou Lamivudine.

La 3TC est l'énantiomère de la 2'-deoxy-3'thiacytidine. C'est un analogue de la deoxycytidine, deoxynucléoside physiologique comportant une base azotée pyrimidique.

La forme active est le dérivé 5'-triphosphate. Il a pour cible l'ADN polymérase de la reverse transcriptase virale.

Le dérivé 5'-triphosphate intervient par deux mécanismes :

- Il entre en compétition avec le deoxynucléoside 5'-triphosphate cellulaire lui correspondant. Ce mécanisme est dénommé inhibition compétitive de l'ADN polymérase virale.

- Il s'ajoute au brin d'ADN en cours d'élongation, grâce à l'action de l'ADN polymérase virale. L'absence de groupement 3'-OH dans sa structure empêche la formation de la liaison 3'-5' phosphodiester permettant la poursuite de l'élongation de l'ADN. Ce mécanisme est dénommé arrêt de la synthèse de l'ADN viral.

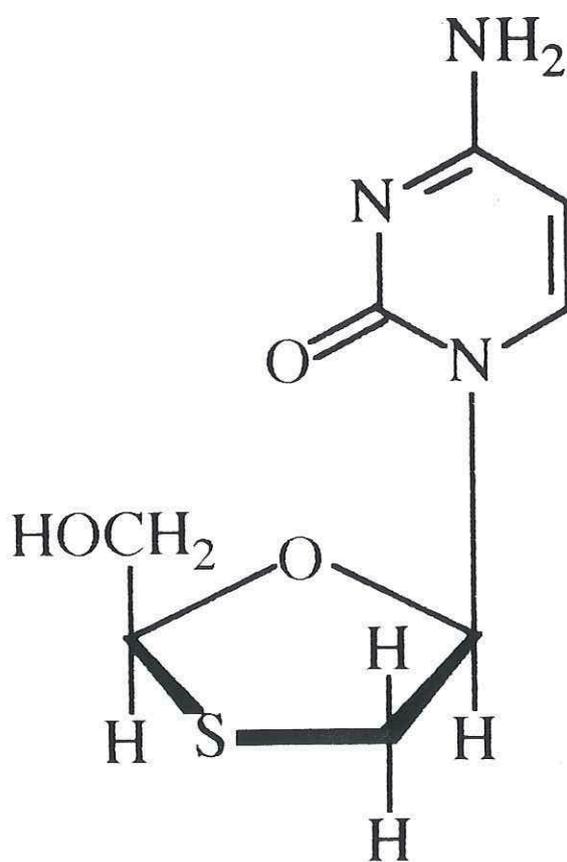
La Lamivudine n'est pas commercialisée pour l'instant, elle est délivrée par la pharmacie hospitalière de l'établissement qui participe aux essais dont elle fait encore l'objet.

I - 5 - 1 - 1 - Formes disponibles.

La Lamivudine est disponible sous la forme de comprimés enrobés dosés à 300 mg de 3TC. Il existe une forme pédiatrique en sirop dosé à 10 mg/ml en flacon de 150 ml aux arômes de fraise et de banane.

En sirop ou en comprimés, la Lamivudine peut être conservée à température ambiante.

Formule chimique de la 3TC ou Thiacytidine ou Lamivudine.



I - 5 - 1 - 2 - Indications et posologie.

La Lamivudine est indiquée chez les patients infectés par le VIH âgés de plus de 3 ans qui ne peuvent participer à un autre essai ni être traités par un autre antiviral.

La posologie adulte est de 600 mg par jour répartie en deux prises.

La posologie enfant est de 8 mg/kg/jour en deux prises.

I - 5 - 1 - 3 - Contre-indications.

Il est impératif que les hommes et les femmes en âge de procréer adoptent une couverture anticonceptionnelle.

La grossesse est une contre indication absolue du traitement par la Lamavudine.

I - 5 - 1 - 4 - Interactions médicamenteuses.

L'association de la Lamivudine avec d'autres antirétroviraux est déconseillée en l'absence d'évaluation suffisante.

Les traitements prophylactiques ou curatifs des infections opportunistes de la maladie à VIH, sont possibles (Aciclovir, Gancyclovir, Dapsone, Pentamidine, Foscarnet...).

I - 5 - 1 - 5 - Effets indésirables.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont : les céphalées, une fatigue, des nausées, des diarrhées, des douleurs abdominales, une pancréatite, des rashes cutanés et, à forte dose, une neutropénie.

Du fait des effets indésirables, le dosage des enzymes hépatiques, pancréatiques, de la créatinine, l'urémie et une NFS doivent être régulièrement effectués.

I - 5 - 2 - d4T ou Stavudine.

La Stavudine est un analogue de la thymidine, deoxynucléoside physiologique comportant une base azotée pyrimidique.

La d4T 5'-triphosphate est le métabolite actif. La phosphorylation de la d4T en d4T 5'-monophosphate, par la thymidine kinase est la première étape de la formation de la d4T-triphosphate, c'est l'étape limitante. En effet, la thymidine kinase a 600 fois moins d'affinité pour la d4T que pour la thymidine, ce qui conduit à l'accumulation de la d4T dans la cellule.

I - 5 - 2 - 1 - Formes disponibles.

La Stavudine est disponible en gélules contenant 5 mg de principe actif.

La Stavudine peut se conserver à température ambiante.

I - 5 - 2 - 2 - Indications et posologie.

Les objectifs sont de proposer la Stavudine aux patients pour lesquels il n'y a plus d'autres alternatives anti-rétrovirales et d'en évaluer la tolérance.

La posologie de la Stavudine est de 0,5 mg/Kg/jour en deux prises.

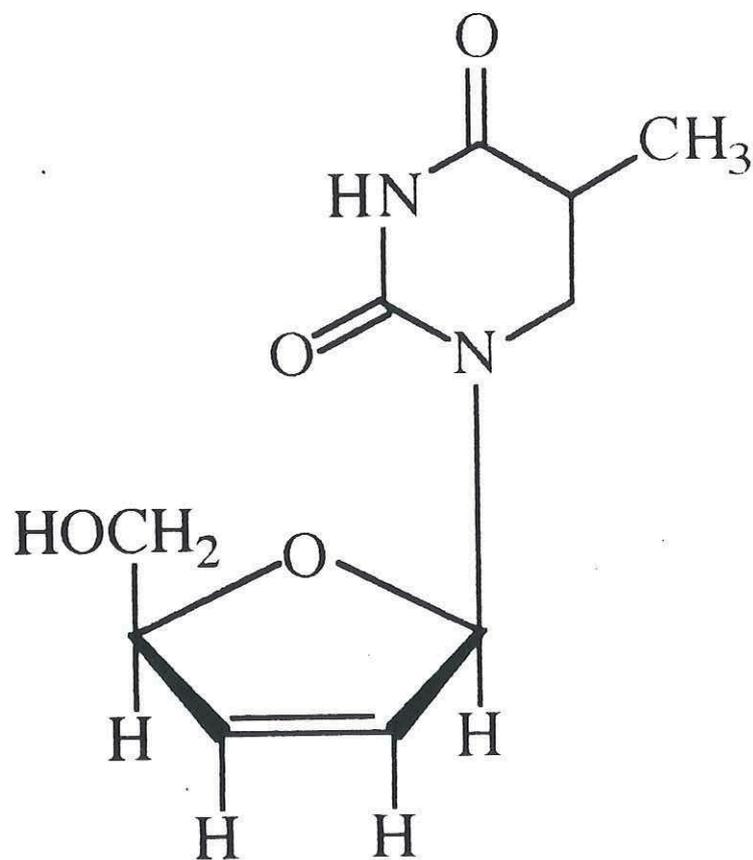
I - 5 - 2 - 3 - Contre-indications.

La Stavudine dans l'état actuel des connaissances est contre indiquée chez la femme enceinte, allaitante, ou sans couverture contraceptive.

En cas d'atteinte hépatique, en cas d'insuffisance rénale sévère, la Stavudine est contre indiquée.

Les données chez l'enfant et chez la personne âgée n'étant pas disponible, on ne prescrira pas le traitement dans ces cas là.

Formule chimique de la d4T ou Stavudine.



I - 5 - 1 - 4 - Interactions médicamenteuses.

L'association à d'autre antiviraux est déconseillée.

Les préventions des maladies opportunistes sont possibles si les médicaments choisis ne sont pas hépatotoxiques ou neurotoxiques.

I - 5 - 1 - 5 - Effets indésirables.

Les neuropathies périphériques sont les effets les plus fréquents (8 à 17%), à début insidieux, se manifestant par des dysesthésies, des douleurs bilatérales, des fourmillements des extrémités et des réflexes diminués. Ces effets sont dépendant de la dose et de la fréquence journalière.

Des perturbations neurologiques (convulsions) sont possibles, obligeant à l'arrêt du traitement. Sa reprise à posologie réduite est tolérée par 60% des patients.

Les hépatites biologiques avec élévations des transaminases sont possibles, surtout en cas d'antécédent de maladies du foie. Les enzymes hépatiques doivent être surveillés.

Les pancréatites surviennent chez moins de 1% des patients.

Des troubles hématologiques (leucopénie, anémie, thrombopénie), des troubles gastro-intestinaux, des rashes cutanés, des céphalées et des douleurs abdominales sont également observés.

Du fait de ces effets indésirables, la NFS doit être régulièrement effectuée, ainsi que la mesure des enzymes hépatiques et de la créatinine sérique.

On doit être très vigilant à l'apparition de symptômes caractéristiques de neuropathies.

I - 6 - Les pistes vers de nouveaux traitements.

I - 6 - 1 - Les inhibiteurs de protéases.

La protéase du VIH est nécessaire à la maturation virale : sans protéase fonctionnelle, le VIH devient non infectieux, donc inoffensif. Plusieurs produits sont en essais cliniques, parmi lesquels le Saquinavir (Roche), le A358 (Abbott), et le L524 (Merck).

Les inhibiteurs de la protéase bloquent le site actif de l'enzyme virale qui, normalement clive les polyprotéines pour libérer les protéines de structure et les enzymes qui permettront de constituer un virion infectieux. Il s'agit d'une des étapes les plus tardives du cycle viral, la phase d'assemblage et de maturation.

Le Saquinavir, est bien toléré mais présente une faible biodisponibilité, ce qui conduit à l'administration de doses élevées.

Les essais ont révélé que la résistance aux antiprotéases apparaît plus lentement qu'avec les inhibiteurs de la transcriptase inverse. Si une résistance peut néanmoins survenir contre toutes les antiprotéases, chacune d'entre elles dépend d'une mutation différente du virus, ce qui laisse un espoir de combiner ces médicaments ou encore d'en changer en cas de perte d'efficacité.

Trois stratégies sont actuellement possibles pour découvrir des inhibiteurs de la protéase virale:

- La première stratégie consiste à modifier le substrat, au niveau d'une liaison normalement clivée par la protéase. Cette méthode aboutit à l'obtention d'inhibiteurs peptidiques.
- La deuxième stratégie consiste à analyser très finement par cristallographie l'enzyme virale, à construire ensuite une image négative du site actif et à trouver la molécule pouvant se placer pour bloquer le site actif. Cette méthode donne des inhibiteurs non peptidiques, donc plus spécifiques.

- Une troisième méthode étudiée par cristallographie des complexes inhibiteur-protéase. L'objectif est l'obtention de molécules inhibitrices plus petites, en augmentant les forces de liaison entre l'inhibiteur et la protéase. Cette méthode ouvre la voie aux inhibiteurs dit de deuxième génération.

I - 6 - 2 - Interférons alpha.

On connaît l'Interféron alpha-2a (Roféron A®), l'Interféron alpha-2b (Introna®) et l'Interféron alpha lymphoblastoïde (Wellféron®).

Les interférons sont des molécules protéiques ayant la capacité de résister aux virus. Les mécanismes d'actions sont complexes et partiellement connus. La phase de bourgeonnement viral serait une étape importante de l'interaction de l'Interféron avec le virus.

Les Interférons ont des effets antitumoraux et immunomodulateurs qui sont déjà utilisés en thérapie anticancéreuse.

Des essais d'association de l'Interféron avec de l'AZT ont prouvé une augmentation de l'effet antiviral. L'AZT inhibe l'infection de nouvelle cellule par le VIH, l'Interféron alpha inhibe l'assemblage et le bourgeonnement des nouveaux virions, par des cellules infectées de façon chronique.

Les Interférons sont également efficaces dans le sarcome de Kaposi du Sida.

Ces médicaments sont réservés au milieu hospitalier.

I - 6 - 3 - Les antisens (GEM 91).

Les ARN antisens sont des oligonucléotides dont la séquence a une polarité inverse de celle de l'ARN correspondant. Ils peuvent former un hybride avec un pré ARN messager ou avec un ARN messager, et donc inhiber la réplication virale.

Les oligonucléotides antisens testés depuis longtemps in vitro ont posé beaucoup de problèmes : stabilité, pénétration intracellulaire, spécificité. Ils commencent à entrer en essai clinique, leur efficacité et leur tolérance restent à évaluer.

Le GEM 91 (25 mer phosphorothiolate oligodésoxyribonucléotide) est composé de 25 nucléotides. Sa séquence est complémentaire des séquences d'initiation de l'ARN messager de GAG. C'est un inhibiteur de la réplication du VIH-1.

Les premiers essais cliniques du GEM 91 ont débutés en France en octobre 1993. Le GEM 91 est administré par voie injectable. Le promoteur est le laboratoire Hybridon.

I - 6 - 4 - Les dérivés TIBO (R18 893).

Ce sont des antirétroviraux dont la structure chimique est dérivée des benzodiazépines. Ils inhibent la reverse transcriptase probablement par liaison directe avec l'enzyme.

Les dérivés TIBO inhibent spécifiquement la réplication du VIH-1, ils sont inactifs sur le VIH-2.

I - 6 - 5 - Thérapies géniques.

CD4 soluble :

Dès 1987, la protéine CD4 soluble a été préparé par génie génétique avec l'objectif de proposer un leurre au virus, ce dernier devant se fixer largement, pensait-on, sur ces molécules circulantes au lieu d'attaquer les cellules du malade.

Efficace in vitro, le CD4 soluble s'est montré décevant in vivo. Des résultats encourageants ont été obtenus lors de nouvelles études in vitro démontrant que les techniques de thérapies géniques peuvent conférer aux cellules infectées en culture une résistance à la réplication du VIH.

La majorité des stratégies de thérapies géniques anti VIH visent soit à interrompre le cycle du virus et inhiber sa capacité de réplication, soit à stimuler la réponse immunitaire de l'hôte.

Modification génétique du virus :

Un axe de recherche concerne l'induction de mutation de gènes viraux spécifiques jouant un rôle fondamental dans la réplication du VIH. Il y a alors production de formes aberrantes et non fonctionnelles de protéines virales essentielles.

Recherches visant à modifier génétiquement les cellules hôtes.

On cherche à mettre au point des leurres génétiques, segments d'ARN entrant en compétition avec des régions de l'ARN viral pour la liaison aux protéines régulatrices essentielles, inhibant ainsi la réplication.

Pour limiter l'émergence de résistance, on envisage également de modifier génétiquement les cellules hôtes de manière à ce que celles-ci s'autodétruisent lors de l'infection par le VIH, avant que le virus ne puisse se répliquer.

On cherche à identifier les gènes anti VIH qui confèrent une résistance optimale à l'infection par le VIH et à combiner les thérapies géniques de l'infection par le VIH à une reconstitution immunitaire.

Il est envisagé de tester des ribozomes, fragments d'ARN doués de propriétés enzymatiques qui peuvent être conçus pour dégrader des gènes viraux spécifiques, ainsi que l'injection d'ARN "nu" afin d'accroître les réponses immunitaires anti VIH à médiation cellulaire et humorale.

Actuellement, la recherche est très avancée in vitro et le principal objectif des années à venir est la mise au point de méthodes efficaces de transfert in vivo des gènes dans les cellules.

I - 7 - Associations médicamenteuses [11].

Le traitement du Sida par un antirétroviral entraîne :

- une diminution de la réplication,
- une augmentation du nombre des CD4,
- un ralentissement de la progression de la maladie

Mais ces effets bénéfiques sont limités dans le temps et cela pour plusieurs raisons :

- un contrôle incomplet de la réplication virale,
- une toxicité du médicament limitant la dose administrée,
- l'apparition de souches virales résistantes à l'antiviral.

Des progrès dans le traitement du Sida sont attendus à partir de la découverte de nouveaux médicaments, bien sûr, mais actuellement aucun n'est capable seul d'enrayer la maladie.

Plusieurs études récentes ayant montré que les associations de médicaments sont plus efficaces que la monothérapie pour lutter contre l'infection à VIH, la stratégie thérapeutique change.

Associer plusieurs médicaments, c'est en effet bénéficier des avantages de chacun d'eux, autrement dit pouvoir attaquer le virus à des stades différents de son cycle. C'est également le moyen de réduire les doses de chaque produit et de limiter ainsi les effets secondaires.

Plusieurs associations de trois antiviraux sont capables in vitro de bloquer totalement la réplication virale, et cela à des concentrations utilisables chez l'homme.

Par ailleurs il a été montré que l'association de trois antirétroviraux agit davantage que celle de deux produits, elle même supérieure à l'action d'un seul.

Dans tous les cas, l'efficacité des produits est supérieure quand la charge virale est faible ce qui peut être un argument en faveur d'un traitement précoce de l'infection.

Parmi les associations testées jusqu'à présent, celles qui contiennent de l'AZT semblent plus efficaces que les autres.

Il faut donc tester les différentes stratégies de traitements en réalisant des essais cliniques pour comparer l'efficacité des différentes associations.

L'Inter Company Collaboration (ICC) a mis au point un "Master Protocol" pour le développement des médicaments anti Sida.

Ce protocole permet aux laboratoires d'unir leurs efforts pour mettre en place des essais cliniques d'un type nouveau, rapides permettant de comparer l'efficacité des diverses associations pour déterminer les plus prometteuses, qui feront ensuite l'objet d'essais cliniques séparés.

Des groupes de cent patients sont inclus dans le protocole et seront traités chacun pendant un an avec une association médicamenteuse différente.

La sécurité et l'efficacité de chaque traitement sont établies sur des critères prédéterminés, incluant :

- l'augmentation du nombre de CD4 durant la période d'étude,
- la baisse de la charge virale,
- l'apparition d'effets secondaires sérieux.

Les premiers essais ont été mis en place fin 1994 et début 1995 aux Etats Unis avec quatre triple associations :

- AZT + ddI + 3TC,
- AZT + ddC + antiprotéase,
- AZT + ddI + névirapine,
- AZT + ddC + névirapine.

(La névirapine est un composé non nucléosidique qui a une structure de dipyrindodiazépinone. Elle inhibe la reverse transcriptase du VIH-1 mais est inactive sur celle du VIH-2)

II - TRAITEMENTS DES INFECTIONS SECONDAIRES.

Les infections secondaires au déficit immunitaire provoqué par le virus VIH peuvent être dues à des germes de rencontre comme la tuberculose mais elles peuvent être également provoquées par des germes déjà présents dans l'organisme mais n'entraînant pas de maladie chez les personnes qui ne sont pas immunodéprimées, comme la toxoplasmose et la pneumocystose. Ces pathologies sont ainsi appelées infections opportunistes.

Elles touchent essentiellement les poumons, le cerveau, les yeux et le tube digestif.

Chacune de ces infections secondaires peut se manifester chez une personne séropositive, mais toutes ne surviendront pas systématiquement.

Les infections secondaires ne sont pas toutes synonymes de Sida. Certaines peuvent survenir avant l'entrée dans la maladie. C'est le cas de certaines infections respiratoires, notamment bactériennes, ou des candidoses buccales.

En 1995, les infections opportunistes représentent toujours une des manifestations majeures du Sida.

La très grande majorité des infections opportunistes ont un traitement dont l'efficacité n'est plus à prouver; cependant la plupart de ces traitements ont une toxicité importante qui nécessite le recours à des alternatives thérapeutiques.

Il est important de poser les diagnostics le plus précocement possible, car cette simple stratégie de contrôle des infections opportunistes a démontré qu'elle pouvait, à elle seule, améliorer l'espérance et la qualité de vie des patients.

La stratégie prophylactique idéale viserait à prévenir les différentes infections opportunistes susceptibles de survenir au fur et à mesure que l'immunité baisse, mais les effets secondaires et les interactions médicamenteuses rendent la tâche parfois bien difficile [5].

**PATHOLOGIES INAUGURALES DU SIDA CHEZ L'ADULTE EN FRANCE
EN 1994.**

Pneumocystose	22,1 %
Candidose œsophagienne	13,8 %
Toxoplasmose cérébrale	12,4 %
Sarcome de Kaposi	11,7 %
Infection à CMV	7 %
Tuberculose pulmonaire	6,4 %
Tuberculose extra-pulmonaire	5,6 %
Encéphalopathie due au VIH	4,8 %
Infections à mycobactéries atypiques	4,8 %
Lymphome	4,3 %
Cryptosporidiose	4,2 %
Syndrome cachectique	2,9 %
Infection à HSV	2,8 %
Cryptococcose extrapulmonaire	2,5 %
LEMP	2,3 %

Source : BEH n° 32 / 1994.

II - 1 - Traitement de la pneumocystose [7].

La pneumocystose constitue, dans les pays occidentaux, la première cause des atteintes pulmonaires en l'absence de prophylaxie. Elle représente 22,1 % des premières infections opportunistes indicatives du Sida en France en 1994.

La létalité lors du premier épisode est de 25 % [9].

La pneumocystose est une infection due à un micro-organisme, *pneumocystis carinii*. Les symptômes du début de l'infection sont discrets : il y a installation progressive d'une toux sèche et d'une fièvre modérée (38°C). A un stade plus évolué, des râles crépitants peuvent apparaître. Au stade ultime, une insuffisance respiratoire aiguë se développe.

Elle peut survenir alors que le déficit immunitaire est relativement modéré. Un traitement préventif devrait être entrepris dès que les CD4 sont inférieurs à 200 éléments par mm³.

II - 1 - 1 - Traitement préventif.

Le traitement préventif peut intervenir soit avant le premier épisode, dès que les CD4 descendent en dessous de 200/mm³ : (on parlera de prophylaxie primaire), soit en prévision d'une récurrence qui se produit dans 20 à 40 % des cas : (on parlera de prophylaxie secondaire).

La prophylaxie primaire est recommandée alors que la prophylaxie secondaire est obligatoire. Elles reposent toutes les deux sur deux médicaments.

Pentamidine en aérosol : Pentacarinat®

Prescrite à la dose de 300 mg une fois par mois, la pentamidine doit être délivrée avec un nébulisateur produisant des particules de diamètre compris entre 1 et 2 µm. En pratique, on utilise le Respigard II® qui est un appareil où le médicament en solution aqueuse est pulvérisé par de l'air comprimé (nébulisateur pneumatique). L'inhalation doit se faire en position semi assise voire allongée.

Les réactions systémiques sont rares. Les réactions possibles, telles qu'une toux ou un bronchospasme, doivent être prévenues systématiquement par une bouffée de β₂-sympathomimétique avant chaque séance (Ventoline spray®).

Le Pentacarinat[®] aérosol associe une forte concentration pulmonaire à un passage systémique minime, garantissant ainsi une excellente tolérance. La posologie unique mensuelle, rendue possible par la demi vie pulmonaire prolongée ainsi que le peu d'effets indésirables assurent une bonne observance du traitement par les patients.

Association triméthoprimé/sulfaméthoxazole : Bactrim[®]

La posologie habituelle est de un comprimé de Bactrim forte[®] par jour (160 mg de triméthoprimé + 800 mg de sulfaméthoxazole). C'est un traitement préventif très efficace, mais sa prise au long cours est parfois difficile du fait d'un grand nombre d'intolérances observées, le plus souvent de type immunoallergique.

L'efficacité de la prophylaxie primaire si elle est bien menée est de 90% au minimum [9].

II - 1 - 2 - Traitement curatif.

Association triméthoprimé/sulfaméthoxazole : Bactrim[®].

C'est le traitement de première intention. La posologie habituelle est de 20 mg/kg/jour de triméthoprimé et 100 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole, soit 6 comprimés de Bactrim forte[®] par jour en 3 prises ou 12 ampoules de Bactrim perfusion[®].

La voie IV n'est pas obligatoire, elle doit être réservée aux formes sévères et aux troubles digestifs.

Les effets secondaires sont très fréquents (environ 50% des cas), surtout de type immunoallergique (rash, prurit, rarement éruption bulleuse voire syndrome de Lyell) et hématologique (neutropénie, thrombopénie ou anémie).

Pentamidine injectable : Pentacarinat injectable®

On utilise ce traitement en curatif en cas de contre-indication aux sulfamides ou d'intolérance ou de résistance au Bactrim®.

La dose habituelle est de 3 mg/kg/jour en intraveineuse lente (2 heures minimum).

Les effets secondaires peuvent être plus sévères qu'avec le Bactrim® (insuffisance rénale, hypoglycémie, hypocalcémie, hypotension artérielle, torsades de pointe, pancréatite aiguë).

Dans un tiers des cas environ, il faut interrompre le traitement pour cause d'intolérance ou d'inefficacité.

II - 2 - Traitement de la candidose œsophagienne.

II - 2 - 1 - Traitement curatif.

C'est une infection opportuniste extrêmement fréquente au cours du Sida (30 à 50 % des cas).

Elle ne met pas en jeu le pronostic vital mais elle doit être traitée dans tous les cas.

Fluconazole : Triflucan®.

On utilise 100 mg par jour (2 comprimés à 50 mg) en une prise pendant 2 à 3 semaines. La toxicité est essentiellement hépatique.

Pour les formes invasives, disséminées ou résistantes, on peut augmenter la dose jusqu'à 400 mg/jour.

Kétoconazole : Nizoral®.

La posologie conseillée est de 1 comprimé à 200 mg 2 à 3 fois par jour pendant 2 à 3 semaines.

II - 2 - 2 - Traitement d'entretien.

Lorsque les rechutes de candidose œsophagienne sont fréquentes et sévères, on envisage un traitement d'entretien avec du Triflucan® à 50 mg (1 comprimé par jour) ou du Nizoral® à 200 mg (1 comprimé par jour).

II - 3 - Traitement de la toxoplasmose.

La toxoplasmose est une infection due à un parasite, *toxoplasma gondii* (appelé également toxoplasme). Elle était encore récemment en France, la seconde pathologie inaugurale du Sida.

La toxoplasmose est généralement une infection bénigne qui touche 80% de la population française et passe le plus souvent inaperçue. Elle ne provoque de manifestations graves que chez les personnes immunodéprimées et chez le fœtus au cours de la grossesse.

La contamination a lieu par contact avec les excréments de chats, par consommation de fruits ou de légumes souillés par la terre ou encore par consommation de viande mal cuite.

Lorsque le taux de CD4 descend en dessous de 100/mm³, les kystes présents dans l'organisme, dus à une infection ancienne, peuvent être réactivés et provoquer des abcès qui sont le plus souvent situés au niveau du tissu cérébral.

Bien qu'il soit efficace pour traiter les poussées aiguës de toxoplasmose cérébrale, le traitement ne permet pas d'éliminer les kystes, et il doit donc être poursuivi à des doses plus faibles pour éviter une rechute (prophylaxie secondaire ou traitement d'entretien).

Il est également recommandé de proposer, avant l'apparition de la maladie, une prophylaxie dite primaire dès que le déficit immunitaire est installé [5].

C'est une infection opportuniste touchant 15 à 35 % des patients infectés par le VIH en France.

L'atteinte par la toxoplasmose peut toucher différents organes :

- rétine,
- poumons,
- formes disséminées multiviscérales.

Mais, c'est l'infection opportuniste du système nerveux central la plus fréquente.

La létalité est d'environ 20 % malgré le traitement.

Les séquelles neurologiques sont présentes chez 25 % des malades survivants.

II - 3 - 1 - Traitement curatif.

Association Pyriméthamine + Sulfadiazine : Malocide® + Adiazine®.

La posologie habituelle est de 1 mg/kg/jour de Malocide® per os en une prise, associé à 100mg/kg/jour d'Adiazine® per os en 3 prises par jour.

On associe obligatoirement de l'acide folinique (Lederfoline®) car la pyriméthamine est un antifolique qui provoque des effets secondaires hématologiques.

La durée de ce traitement d'attaque ne doit pas être inférieure à 3 semaines, mais, si au bout de 8 semaines les lésions persistent, il faut évoquer une autre pathologie ou une pathologie associée (lymphome par exemple).

Les effets secondaires sont fréquents (40 à 60% des cas) avec :

- rash,
- leucopénie, thrombopénie, anémie,
- troubles digestifs,
- cytolysé hépatique et atteinte rénale (plus rarement).

Ils nécessitent un changement de traitement dans 30 à 40% des cas.

Pyriméthamine + Clindamycine : Malocide® + Dalacine®.

La posologie habituelle est de 1 mg/kg/jour de Malocide® peros en une prise associé à Dalacine® 50 mg/kg/jour en 4 prises

Les effets secondaires qui sont le plus souvent des douleurs digestives et un rash cutané n'obligent pas toujours à interrompre le traitement.

II - 3 - 2 - Traitement d'entretien.

Il est obligatoire car la rechute est de l'ordre de 50 à 80% des cas.

Pyriméthamine + Sulfadiazine : Malocide® + Adiazine®

Malocide®, comprimé à 50 mg, est administré à la dose de 1/2 comprimé par jour soit 25 mg par jour, associé à Adiazine®, comprimé à 500 mg, 1 à 2 comprimés 2 à 3 fois par jour, soit 2 à 6 g par jour.

II - 3 - 3 - Prophylaxie primaire de la toxoplasmose

En France, environ 70% de la population est séropositive à la toxoplasmose. Dans le cas de l'infection VIH, lorsque les CD4 sont inférieurs à 200/mm³, il devient nécessaire d'envisager une prophylaxie primaire.

Bactrim forte®.

La posologie habituelle est de 1 comprimé par jour. L'intérêt de ce produit est qu'il réalise également la prévention primaire de la pneumocystose (dans le cas de patients déjà largement médicamenteux, l'économie d'un produit à son importance pour l'observance du traitement).

Malocide®.

La posologie recommandée est de 50 mg 3 fois par semaine en association avec l'acide folinique, 15 à 25 mg 3 fois par semaine.

II - 4 - Traitement du sarcome de Kaposi [14].

Au cours de l'infection VIH, le sarcome de Kaposi est le cancer secondaire le plus fréquent et il a été la pathologie inaugurale du Sida pour 11,7% des sujets en 1994.

Le sarcome de Kaposi correspondrait à une prolifération maligne d'origine capillaire, initiée par une hyperplasie vasculaire, et serait causé par un agent infectieux non encore identifié.

Le sarcome de Kaposi peut toucher plusieurs organes :

- l'atteinte cutanée est la plus fréquente,
- l'atteinte muqueuse (touchant le palais et la muqueuse ano-génitale) est très fréquente également,
- l'atteinte viscérale (tube digestif, poumons, foie, vessie, cœur) augmente chez les malades dont la survie augmente du fait de traitement anti-rétroviral,
- l'atteinte ganglionnaire est souvent sous-estimée mais elle n'est pas rare.

Le sarcome de Kaposi a été classé en différents stades selon le type d'atteinte :

- Stade I : Atteinte cutanée limitée (moins de 10 lésions),
- Stade II : Atteinte cutanée disséminée (plus de 10 lésions),
- Stade III : Atteinte viscérale seule,
- Stade IV : Atteinte cutanée et viscérale :
 - Stade IV.A : Sans signes généraux.
 - Stade IV.B : Avec signes généraux.

Il existe de nombreux protocoles thérapeutiques sans que le traitement soit bien codifié.

II - 4 - 1 - Quel que soit le stade du sarcome de Kaposi.

On pratique un traitement localisé par excrèse chirurgicale le plus souvent, par radiothérapie (électronthérapie superficielle en doses fractionnées de 20 Grays), ou par laser Argon, si la localisation est douloureuse ou inesthétique.

II - 4 - 2 - Kaposi localisé mais CD4 inférieurs à 200/mm³.

On met le patient sous AZT à doses modérées (500 à 750 mg/jour). On tiendra compte du risque hématologique si une chimiothérapie est débutée.

II - 4 - 3 - Kaposi cutanéomuqueux et/ou ganglionnaire, peu étendu, de progression lente.

Association Interféron alpha + AZT : Roféron-A® injectable + Rétrovir®.

La posologie habituelle est de 18 millions d'unités d'interféron associées à 600mg d'AZT. Le principal effet secondaire de cette association est sa toxicité hématologique.

II - 4 - 4 - Kaposi cutanéomuqueux et/ou ganglionnaire étendu, de progression rapide.

On utilisera une monochimiothérapie associée ou non à un traitement anti-rétroviral en première intention et une polychimiothérapie en cas d'échec.

Monochimiothérapie :

Bléomycine : Bléomycine®

La posologie habituelle est de 2 cures de 3 jours par mois de 3,5mg/m²/jour, par voie intramusculaire.

Vinblastine : Velbé®

La posologie est de une dose de 4 mg par semaine par voie intraveineuse lente.

Polychimiothérapie : Adriamycine + Vinblastine + Bléomycine (protocole AVB).

L'Adriamycine est administrée à une dose de 30mg/m² au jour J-1 par voie intraveineuse.

La Vinblastine est administrée à la dose de 6mg/m²/jour au jour J-1 par voie intraveineuse.

La Bléomycine est administrée à la dose de 10mg/m²/jour par voie intraveineuse au jour J-1 et J-15.

Lorsque l'évolution est favorable, les injections peuvent être espacées.

II - 4 - 5 - Sarcome de Kaposi viscéral.

On utilise la polychimiothérapie décrite précédemment (protocole AVB), associée, si le nombre de CD4 est inférieur à 200/mm³ ou en diminution très rapide, à un antirétroviral (la ddI est préférée à l'AZT du fait de la toxicité hématologique élevée de l'AZT associée à une chimiothérapie).

II - 5 - Traitement des infections à cytomégalovirus (CMV).

Le cytomégalovirus est un herpès virus, très répandu dans la population générale. Chez l'adulte, dont le système immunitaire est efficace, l'infection est peu ou pas symptomatique. Cependant, le virus persiste longtemps dans l'organisme et il peut être à l'origine d'une infection aiguë en cas d'immunodépression ou après une transmission materno-fœtale.

Toutes les localisations sont possibles : poumons, foie, système nerveux central ou périphérique, système digestif (20%). Mais dans 70% des cas, la localisation est oculaire et l'infection développe une rétinite avec un risque d'altération de la vision ou de cécité de l'œil atteint. Ainsi, un fond d'œil doit être réalisé tous les 2 ou 3 mois quand les CD4 sont inférieurs à 200/mm³.

Le traitement de ces infections à cytomégalovirus repose sur l'utilisation de deux antiviraux par voie intraveineuse : le Ganciclovir et le Foscarnet. Depuis peu de temps, il existe une forme orale de Ganciclovir pour les patients ne pouvant plus tolérer la forme intraveineuse.

II - 5 - 1 - Traitement curatif.

Ganciclovir : Cymevan 500 mg®.

Le Ganciclovir est un inhibiteur de l'ADN-polymérase virale des herpès virus, et en particulier du cytomégalovirus.

La posologie habituelle lors du traitement d'attaque est de 5mg/kg 2 fois par jour, par voie intraveineuse lente (minimum de 1 heure de perfusion). Ce traitement doit être poursuivi 2 à 3 semaines avec une surveillance de la NFS tous les 2 jours.

Le traitement par AZT est le plus souvent suspendu ou administré à faible dose (250mg/jour) car les effets secondaires du Ganciclovir sont très nettement majorés par l'administration concomitante de Zidovudine.

Foscarnet : Foscavir®.

La posologie habituelle lors du traitement d'attaque est de 60mg/kg 3 fois par jour, par voie intraveineuse lente (minimum d'une heure de perfusion). On associe une hyperhydratation par du sérum salé isotonique (1 litre à 1,5 litre par jour) pour prévenir la toxicité rénale. Ce traitement est poursuivi 2 à 3 semaines avec une surveillance de la créatininémie et de la calcémie tous les 2 jours.

Les effets secondaires sont surtout digestifs et rénaux. Comme on observe moins de neutropénie que sous Ganciclovir, il est possible dans près de 50% des cas de poursuivre le traitement par AZT.

II - 5 - 2 - Traitement d'entretien.

Une prophylaxie secondaire anti-cytomégalovirus est nécessaire à cause du risque important de rechute.

On envisage alors la pose d'un cathéter veineux central car le traitement d'entretien nécessite une perfusion 5 à 7 jours par semaine.

Ganciclovir : Cymevan 500mg®.

La posologie est réduite par rapport au traitement d'attaque : 5mg/kg/jour en perfusion intraveineuse lente, 5 jours sur 7 seulement. La surveillance de la NFS ne se fera qu' 1 fois par semaine.

Foscarnet : Foscavir®.

La posologie est de 90mg/kg/jour en voie intraveineuse lente (perfusion de 2 heures minimum) 7 jours sur 7. La surveillance de la créatininémie se fait une fois par semaine.

II - 6 - Traitement de la tuberculose.

Le développement de l'infection par le VIH a en partie favorisé la recrudescence de la tuberculose dans les pays industrialisés où elle avait quasiment disparue. Cette infection bactérienne due au bacille de Koch est 25 fois plus fréquente chez les personnes séropositives que dans le reste de la population.

Lorsque le déficit immunitaire est modéré, la localisation est pulmonaire de manière comparable avec la tuberculose classique mais, quand le déficit immunitaire s'accroît, la tuberculose est généralement extrapulmonaire et disséminée.

Le traitement repose sur l'administration de plusieurs antituberculeux pendant plusieurs mois. Il est indispensable de bien respecter cette durée de traitement sous peine de rechute et d'apparition de phénomènes de résistance.

La tuberculose est la seule pathologie associée au Sida qui soit contagieuse (seule la forme pulmonaire est contagieuse), mais après quelques semaines d'un traitement bien suivi, les risques de contagion sont totalement éliminés.

Pendant cette période contagieuse, toutes les mesures de prévention doivent être prises notamment dans les lieux de soins. On propose donc l'isolement respiratoire du malade en chambre individuelle et le port d'un masque pour le personnel exposé.

II - 6 - 1 - Traitement classique de la forme pulmonaire.

Le choix du traitement repose sur l'antibiogramme, mais de manière classique, on propose une trithérapie les deux premiers mois, poursuivie par une bithérapie pendant au moins 9 mois, et 6 mois après la négativation des cultures de l'expectoration.

Trithérapie : Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide pendant deux mois

Le traitement se fait en une seule prise quotidienne per os qui associe :

- 5 mg/kg/j d'isoniazide.
- 10 mg/kg/j de rifampicine.
- 20 à 30 mg/kg/j de pyrazinamide.

Bithérapie : Isoniazide + Rifampicine.

Elle s'effectue pendant au moins 9 mois après la trithérapie et 6 mois après la négativation des cultures d'expectoration.

II - 6 - 2 - Traitement de la forme extrapulmonaire.

Le traitement repose sur une quadrithérapie pendant 2 mois, relayée par une bithérapie pendant 9 à 12 mois.

Quadrithérapie: Isoniazide+Rifampicine+Pyrazinamide+Ethambutol pendant 2 mois.

Le traitement se fait en une seule prise quotidienne per os qui associe :

- 5 mg/kg/j d'Isoniazide.
- 10 mg/kg/j de Rifampicine.
- 20 à 30 mg/kg/j de pyrazinamide.
- 20 mg/kg/j d'Etambutol.

Bithérapie : Isoniazide + Rifampicine.

Le traitement de fait pendant 9 à 12 mois après la quadrithérapie.

II - 7 - Traitement de l'herpès.

L'herpès cutanéomuqueux est dû au virus Herpès simplex dont on connaît actuellement deux sérotypes : Herpès simplex virus 1 et Herpès simplex virus 2.

L'herpès chronique ou extensif est un marqueur clinique du Sida. Il est observé chez 15 à 30% des patients. C'est le caractère chronique et extensif des lésions qui est évocateur d'une immunodépression sous-jacente.

II - 7 - 1 - Traitement curatif.

Aciclovir : Zovirax®.

L'Aciclovir reste le traitement de première intention. Il est prescrit par voie orale à la posologie de 1g/jour ou par voie intraveineuse à la posologie de 15mg/kg/jour en trois perfusions quotidiennes. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la guérison qui peut prendre 5 à 15 jours selon la taille de la lésion initiale.

Foscarnet : Foscavir® :

La résistance à l'Aciclovir nécessite la prescription d'un autre antiviral comme le Foscarnet auquel ces souches restent sensibles.

II - 7 - 2 - Prophylaxie.

La prophylaxie primaire n'est pas possible car toute la population adulte héberge le virus, et les infections à herpès virus surviennent à tous les stades de l'immunodépression.

La prophylaxie secondaire par Aciclovir ne peut être préconisée à titre systématique car elle favoriserait la survenue d'infection à virus herpès simplex ou à virus varicelle-zona résistant à l'Aciclovir.

Il paraît préférable de traiter les récurrences "au coup par coup" et de réserver le traitement d'entretien par Aciclovir à une posologie de 800mg/jour aux patients souffrant d'herpès subintraité, de zona récidivant ou ayant présenté une varicelle grave.

III - TRAITEMENT DES DIFFÉRENTS SYMPTÔMES LIES A L'INFECTION PAR LE VIH.

III - 1 - Traitement de la douleur.

Au cours de l'infection par le VIH, de la séroconversion au stade Sida, le symptôme "douleur" est celui qui a été le moins étudié. La douleur dans le Sida est actuellement sous-estimée, sous-évaluée et sous-traitée, rejoignant sur ce point la douleur cancéreuse [17].

Environ 80% des patients atteints de Sida ressentent des douleurs, souvent plurifocales et de mécanismes divers (nociception, désafférentation, mixtes...). Elles altèrent considérablement la qualité de vie du patient et nécessitent donc une attention et des soins adaptés [20];[80].

La prise en charge de ces algies doit être précoce, car elle ne s'applique pas uniquement à la fin de vie. Elle nécessite souvent l'association de médicaments à visée palliative et de traitements curatifs. L'objectif est de diminuer au maximum les douleurs tout en évitant trop d'effets secondaires imputables aux traitements.

III - 1 - 1 - Fréquence des sites douloureux par appareil.[17]

Système nerveux	22%
Appareil digestif	16%
Muscles	15%
Infections	14%
Os	9%
Articulations	4%
Autres	20%

III - 1 - 2 - Céphalées sévères.

Les céphalées font redouter un œdème lié à la toxoplasmose cérébrale. D'autres causes sont possibles comme une cryptococcose méningée ou un lymphome primitif dont la souffrance nécessite le traitement d'appoint de l'hypertension intracrânienne et l'aide d'antalgiques majeurs.

III- 1 - 4 - Douleurs ORL.

Les infections ORL sont particulièrement fréquentes chez le séropositif, avec au premier rang les sinusites à pyocyanique, aspergillus ou staphylocoque. Ces douleurs même si elles sont souvent modérées et supportables méritent d'être soulagées.

III - 1 - 3 - Douleurs buccales.

Les problèmes ORL sont très souvent associés à des problèmes buccaux, parmi lesquels la candidose linguale et œsophagienne est particulièrement douloureuse.

Le Kaposi fréquemment localisé dans la bouche peut donner des douleurs de compression nerveuse parfois révélatrices.

Les aphtes particulièrement douloureux et fréquents doivent être soulagés par des corticoïdes et du thalidomide.

Il est très important de soulager précocement toutes ces douleurs buccales car en les laissant s'installer, il y a un risque important de dénutrition du patient.

III - 1 - 5 - Douleurs du Zona.

Les éruptions zostériennes sont extrêmement fréquentes. Sans être sûr que ce protocole agit, on peut proposer en préventif du Zovirax® chez les sujets ayant des antécédents.

III - 1 - 6 - Douleurs abdominales.

Une des grandes causes de douleurs au niveau du tractus digestif est le lymphome non hodgkinien, classiquement à haut potentiel de malignité.

III - 1 - 7 - Compression par sarcome de Kaposi.

En tout endroit de l'organisme, le Kaposi évoluant en iceberg est une grande source de douleurs musculaires et nerveuses par compression. Le traitement carcinologique intensif permet de limiter son évolution.

III - 1 - 8 - Utilisation de la morphine.[20]

Les opiacés sont insuffisamment prescrits. En effet, ils trouvent leur place non seulement dans les phases avancées de la maladie mais aussi, plus précocement et de manière réversible, dans un état douloureux aigu ou une dyspnée transitoire, en association avec un traitement curatif.

Les opiacées n'entraînent ni tolérance ni dépendance. Ils doivent être administrés par voie orale en débutant à la dose de 5 mg de chlorhydrate de morphine toutes les 4 heures ou par voie sous cutanée à la dose de 2,5 mg de chlorhydrate de morphine toutes les 4 heures. On augmentera progressivement la dose selon l'efficacité et la tolérance.

La somnolence initiale disparaît en 2 ou 3 jours et les nausées en 10 jours mais cela nécessite d'ajouter un anti émétique au traitement pendant cette période.

La morphine a mauvaise réputation car elle est liée dans l'inconscient collectif, soit à la toxicomanie, soit à la mort, pourtant, son utilisation soulage les symptômes de différentes atteintes de l'infection à VIH :

- les états de cachexie s'accompagnent très souvent de douleurs : douleurs aux points de compression, douleurs des escarres, douleurs lombaires et surtout douleurs lors des mobilisations. Les morphiniques améliorent considérablement le confort des patients grabataires et permettent de réinstaurer une meilleure communication entre le soigné, son entourage et les soignants.

- les atteintes neurologiques, par la spasticité pyramidale qui en découle, sont très souvent douloureuses. Là encore, les morphiniques associés aux myorelaxants sont efficaces.

- par leur action antitussive, bradypnéique, anxiolytique et psychodysléptique entraînant un détachement des symptômes, les opiacés trouvent une indication dans les dyspnées et les toux chroniques. Leur utilisation précoce est recommandée en association à des médicaments à visée curative.

- les morphiniques trouvent aussi une indication dans les diarrhées (cryptosporidiose) permettant de réduire la fréquence des selles.

III - 2 - La fièvre.

Celle-ci est permanente, ses causes sont liées aux différentes infections opportunistes et bactériennes, plus ou moins bien maîtrisées par les médicaments anti infectieux. Les causes iatrogènes sont à analyser aussi, car certains médicaments provoquent des fièvres.

On met en place un traitement étiologique approprié, puis on traite la fièvre avec les antipyrétiques classiques, salicylés, paracétamol (seuls ou associés à la codéine), anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le chlorpromazine (Largactil®) peut être utile, à raison de 25 à 75 mg par jour, pour diminuer un processus central.[14]

III - 3 - Troubles neurologiques, anxiété, dépression.

Une agitation chez un malade doit faire rechercher immédiatement la cause de l'angoisse pour la traiter.

Si l'agitation est réactive à une situation anxiogène, on pratique une injection intramusculaire de 10 mg de Valium® ou de 20 à 50 mg de Tranxène®.

Si une confusion s'ajoute à l'agitation, on pratique une injection intramusculaire de 5 mg d'Haldol® ou de 25 à 50 mg de Droleptan®.

L'anxiété peut être aiguë et liée à des épisodes tels qu'une infection opportuniste, un nouveau traitement, une exploration fonctionnelle pénible, etc...

L'anxiété peut être chronique et associée à un syndrome dépressif.

Le traitement reposera sur un soutien psychothérapeutique et la prescription de benzodiazépines.

La dépression est une manifestation fréquente apparaissant au fur et à mesure de l'évolution de la maladie.

On utilisera plutôt les antidépresseurs non tricycliques tels que le Prozac®, le Floxyfral®, l'Athymil® qui n'ont pas les effets secondaires anticholinergiques des antidépresseurs tricycliques (Anafranil®, Laroxyl®).

III - 4 - Nausées et vomissements.

A tous les stades de l'infection et du traitement, les nausées et les vomissements peuvent apparaître, Le traitement dépendra en premier lieu de la cause. Les étiologies sont variées :

- multimédicamentation,
- les opiacés, la radiothérapie et l'augmentation de la pression intracrânienne (toxoplasmose méningée, lymphomes cérébraux) peuvent stimuler directement le centre du vomissement,
- pathologie hépatobiliaire,
- kaposi à localisation digestive,
- lymphome digestif,
- toux chronique d'irritation,
- angoisse, anxiété.

Pour le traitement des nausées et des vomissements, il sera nécessaire d'adopter des mesures de correction des troubles métaboliques et des modalités d'alimentation n'aggravant pas les nausées et les vomissements.

On choisira de préférence un seul principe actif, par voie orale, liquide ou solide. Si la voie orale est impossible, le traitement se fera par voie sous-cutanée ou intramusculaire, éventuellement par voie intraveineuse. La voie rectale peut également être utilisée.

Les médicaments utilisés appartiennent essentiellement à 2 classes pharmacologiques :

Les neuroleptiques avec :

- Les phénothiazines : Chlorpromazine (Largactil®).
- Les dérivés des phénothiazines : Métopimazine (Vogalène®).
- Les benzalides : Cisapride (Prépulsid®), Dompéridone (Motilium®)
Métoclopramide (Primpéran®).
- Les butyrophénones : Halopéridol (Haldol®).

Les atropiniques avec :

- Scopolamine (Scopolamine®, Scopoderm®, Vagantyl®)
- Atropine (Atropine®).

III - 5 - Diarrhées.

Les diarrhées sont extrêmement fréquentes et constantes dans l'infection à VIH. Ces diarrhées spécifiques du VIH répondent à l'AZT.

Les étiologies peuvent être extrêmement variées :

- Parasitaires : cryptosporidiose, isosporose, microsporidiose.
- Fongiques : candidose intestinale.
- Virales : atteinte digestive à cytomégalovirus.
- Bactériennes : salmonelle, shigelle, clostridium, mycobacterium.
- Localisation digestive du sarcome de Kaposi.

Le traitement visera d'abord à traiter la cause de la diarrhée, un traitement symptomatique pourra être associé :

Hydratation-réhydratation : Si le malade peut boire, lui faire absorber très fréquemment des petites quantités de liquide, sinon envisager une réhydratation parentérale qui apporte un volume liquidien et des électrolytes.

Médicaments antidiarrhéiques :

- Lopéramide (Imodium®),
- Opium (Elixir parégorique®),
- Silicates (Smecta®),
- Diphénoxylate + Atropine (Diarsed®),
- Lactobacillus acidophilus (Lactéol®).

IV - SEROPOSITIVITE ET VACCINATIONS USUELLES.

Des considérations théoriques ont fait évoquer la possibilité d'une stimulation du système immunitaire susceptible de favoriser la multiplication du VIH mais ceci n'est pas prouvé. Pour les vaccins vivants, le risque est celui de la multiplication de la souche vaccinale. Enfin, l'immunogénicité des vaccins est mal connue chez les patients ayant un déficit immunitaire avancé. Aussi, l'utilisation des vaccins doit être pesée en fonction de leur utilité, de leur efficacité et éventuellement du risque spécifique d'effet secondaire [9];[20].

IV - 1 - Vaccinations chez l'adulte.

IV - 1 - 1 - Vaccins inactivés.

Certains vaccins inactivés sont indiqués :

Anti-tétanique :

Il n'y a pas d'indication spécifique. L'infection par le VIH n'est pas une contre-indication à la vaccination antitétanique, même si l'efficacité, appréciée sur la réponse anticorps, pourrait être atténuée.

Anti-poliomyélitique injectable :

Ce vaccin n'a aucune utilité spécifique dans le cadre de l'infection par le VIH. Il doit être administré lors d'un voyage dans un pays en voie de développement. On utilise le vaccin inactivé injectable. Aucune donnée n'est disponible pour apprécier l'efficacité de ce vaccin chez les personnes infectées par le VIH à quelque stade de l'infection que ce soit.

Anti-hépatite B :

Ce vaccin est indiqué chez les patients qui n'ont aucun marqueur sérique témoignant d'un contact antérieur avec le virus (15 à 30% des patients) et qui restent exposés au risque de contamination. L'immunogénicité du vaccin paraît plus faible et justifie donc un contrôle sérologique postvaccinal.

Anti-rabique :

Ce vaccin ne se justifie pas pour l'ensemble de la population et doit être réservé à des catégories de personnes à risque : vétérinaires, gardes-chasse, éleveurs, équarisseurs...

Certains vaccins inactivés sont permis, mais parfois discutables :

Anti-hépatite A :

Il n'existe pas de données sur la réponse vaccinale chez les personnes infectées par le VIH. Le vaccin est inactivé et donc probablement inoffensif. Il n'y a pas d'indication spécifique.

Anti-diphtérique :

En raison de la rareté de la maladie dans nos pays, il n'est pas à faire systématiquement.

Vaccin contre la typhoïde :

Bien que des infections récidivantes à salmonelles s'observent au cours de l'infection par le VIH, ce vaccin n'a pas d'indication spécifique chez ces patients. Le vaccin anti-typhique A et B peut être mal toléré; il faut lui préférer le typhimVi®.

Vaccin anti-pneumococcique :

Le risque d'une infection pneumococcique est augmenté surtout chez les patients splénectomisés pour thrombopénie profonde et asymptomatique, non améliorés par la Zidovudine.

La réponse immunitaire aux antigènes pneumococciques est mauvaise même chez les sujets asymptomatiques. Le rappel doit être fait après 5 ans. Néanmoins, devant l'incidence plus élevée des infections pneumococciques chez les personnes séropositives les CDC (center for disease control) recommandent cette vaccination. L'intérêt de cette vaccination n'a cependant pas été prouvé par des études montrant une diminution de l'incidence des infections pneumococciques.

Anti-hæmophilus influenzae b :

Cette vaccination n'est pas recommandée dans l'état actuel des connaissances, car l'incidence des infections à Hæmophilus n'est que modérément augmentée chez les patients séropositifs. Une étude récente a montré qu'une réponse vaccinale était obtenue chez les patients infectés par le VIH.

Vaccin contre la grippe :

Pour les sujets séropositifs, asymptomatiques, la vaccination est vivement recommandée, le vaccin antigrippal étant un vaccin atténué. En effet, il a été constaté chez les séropositifs en cas de grippe, une augmentation des symptômes, et un risque accru de complications.

Quant à la vaccination du sujet immunodéprimé, il faut étudier le risque auquel on expose le patient par rapport au risque des infections grippales.

IV- 1 - 2 Vaccins vivants atténués.

Certains vaccins vivants restent indiqués :

Rougeole - Oreillon - Rubéole.

Certains vaccins vivants sont plutôt contre indiqués.

Anti-poliomyélitique oral:

Il est formellement contre-indiqué dans le cadre de l'infection par le VIH. On lui préfère, quand cette vaccination est nécessaire, la forme injectable qui contient un vaccin inactivé.

Le BCG :

La vaccination par le BCG expose à une éventuelle bécégite. Pour les circonstances obligatoires de vaccination chez les adultes (étudiants, militaires, obligations professionnelles), il faut peser soigneusement le rapport bénéfice/risque de l'indication. Un test sérologique préalable à la vaccination semble justifié.

Fièvre jaune :

Cette vaccination n'est utile que pour les personnes vivant dans les pays d'endémie, ou pour le voyageur se rendant dans ces pays. Bien que le risque de fièvre jaune soit faible dans un environnement urbain, le certificat de vaccination reste obligatoire pour l'entrée dans certains pays.

Comme il s'agit d'un vaccin vivant, on a d'abord considéré qu'il était contre-indiqué. En fait, il n'existe actuellement aucune preuve que cette vaccination puisse entraîner un risque particulier chez les personnes atteintes d'infection à VIH.

L'OMS dit qu'elle peut être pratiquée chez tous ceux qui doivent voyager dans les pays d'endémie. Si le risque de contracter la fièvre jaune est faible et si le patient est symptomatique ou atteint d'un déficit immunitaire patent, un certificat médical de contre-indication, accepté dans certains pays, peut être fourni.

IV - 2 - Vaccinations chez l'enfant.

L'OMS recommande, pour les enfants séropositifs, l'administration aux âges habituellement conseillés de toutes les vaccinations infantiles courantes :

- antidiphtérique,
- antitétanique,
- antipoliomyélitique injectable,
- anticoquelucheuse,
- anti-hépatite B.

La vaccination antituberculinique par le BCG chez les enfants présentant des signes cliniques et biologiques de déficit immunitaire est contre-indiquée.

Dans les pays industrialisés, les vaccinations par le BCG sont contre-indiquées quel que soit le stade d'évolution de la maladie. Cela concerne également les enfants nés de mères séropositives jusqu'à confirmation de leur statut sérologique.

Dans les pays en voie de développement, ces vaccinations sont maintenues dans les programmes élargis de vaccination (PEV) en raison du risque épidémiologique plus important dû à la tuberculose et à la poliomyélite.

Les vaccinations contre : la rougeole, les oreillons, la rubéole sont sans danger, sauf en cas de déficit immunitaire sévère.

Quoi qu'il en soit, c'est au cours d'une consultation médicale que les décisions de vaccination doivent être prises pour chaque enfant.

CHAPITRE V

NUTRITION ET VIH

I - INTRODUCTION.

Le phénomène de dénutrition est une complication préoccupante de l'infection par le VIH. La dénutrition se caractérise par une diminution de la masse maigre (ou masse cellulaire active). Or, il existe une corrélation linéaire inverse entre la survie des malades et la perte de masse maigre, et l'hypoalbuminémie est reconnue comme facteur de mauvais pronostic dans l'évolution de la maladie [62].

La relation entre l'état nutritionnel et la progression de l'infection par le VIH est encore trop souvent une notion d'initiés. Pourtant, la dénutrition affecte considérablement la survie des patients.

La recherche médicale actuelle suggère que des problèmes nutritionnels peuvent apparaître beaucoup plus tôt dans l'évolution de la maladie que l'on ne le pensait auparavant [4].

II - LA DÉNUTRITION LORS DE L'INFECTION VIH.

Un rapport de l'association des diététiciens de langue française [50] propose une enquête sur une population divisée en 3 groupes : des séronégatifs, des séropositifs et des stades Sida. Cette population est comparée après appariement pour l'âge, le sexe, le poids et l'activité physique. Le groupe séropositif démontre une réduction majeure des apports caloriques sur 24 heures (entre 20 et 50%) ainsi qu'une réduction dans les mêmes proportions de l'apport protéique sur 24 heures. Cela correspond à une perte pondérale de l'ordre de 15% du poids habituel.

Les prises alimentaires du sujet malade par rapport à l'individu sain sont caractérisées par une insuffisance tant qualitative que quantitative.

II - 1 - Etiologie de la dénutrition au cours du Sida.

II - 1 - 1 - Diminution des prises alimentaires.

Les causes du manque d'appétit et de la diminution des prises alimentaires qui se développent chez les sujets atteints de Sida sont multiples.

Pathologie digestives :

A un moment ou à un autre de l'évolution de l'infection, 60% des patients présentent une diarrhée, 20% une dysphagie et 15% des douleurs abdominales. La diarrhée est la conséquence de troubles variés tels que les infections digestives (bactériennes, virales, parasitaires), certains traitements (antibiothérapie), les localisations tumorales digestives (Kaposi) ou le VIH lui même (la muqueuse digestive est une cible du virus).

L'étendue de la pathologie digestive au cours de l'infection par le VIH participe par des mécanismes multiples à la dénutrition des patients.

Pathologies buccales [38] :

L'état des dents est souvent altéré dans l'infection par le VIH. Les polycaries et les destructions des gencives entraînent des affections latentes et chroniques avec des foyers infectieux considérables qui empêchent une mastication correcte.

L'herpès, les aphtes et les candidoses sont des manifestations buccales très habituelles. Elles sont importantes, récidivantes, souvent persistantes et s'accompagnent de douleurs qui font redouter la prise alimentaire.

Dépression, anxiété [4] :

Les raisons d'un manque d'appétit peuvent aussi être d'origine psychologique. Toute personne séropositive connaît des moments de déprime durant lesquels les envies s'émeussent. Dans ces moments là, le sujet n'a plus envie ni de sortir, ni de rencontrer d'autres personnes, ni de manger.

La fatigue entraînée par les infections opportunistes et leurs traitements incite le malade à se reposer plutôt qu'à manger.

Rôle anorexigène de certains produits :

Les drogues, le café, le thé, le tabac et l'alcool en grande quantité jouent le rôle de coupe-faim pour l'organisme.

Certains médicaments peuvent également avoir des répercussions sur l'appétit.

Troubles du système nerveux central :

Lors de troubles de la conscience, d'atteintes neuro-méningées, d'atteintes motrices, de toxoplasmose cérébrale ou d'encéphalites altérant les fonctions supérieures, la diminution des prises alimentaires est automatique. Il faut recourir très rapidement à la nutrition entérale ou parentérale si la voie digestive est non fonctionnelle.

II -1 - 2 - Augmentation des pertes.

Vomissements :

Les nausées et les vomissements sont liés aux infections et aux traitements médicamenteux.

Citons par exemple :

- l'AZT, qui provoque des nausées chez 50% des patients et des vomissements chez 5 à 10% d'entre eux,
- le Dapsone qui provoque des vomissements chez 50% des sujets,
- les cytostatiques,
- la morphine (effet transitoire d'une dizaine de jours seulement),
- le Foscarnet qui provoque des vomissements chez 20 à 30% des sujets,
- le Ganciclovir peut donner lieu à une anorexie, des nausées et des vomissements,
- la Pentamidine en aérosols peut donner une anorexie, et un goût métallique dans la bouche.

Diarrhées :

La diarrhée se caractérise par l'émission de selles liquides et fréquentes au cours de la journée. Lors de l'infection par le VIH, de multiples épisodes de diarrhées de causes variées peuvent survenir. On considère qu'une diarrhée devient chronique quand elle persiste au-delà d'un mois. La fréquence de ce type de diarrhée est importante chez les personnes infectées par le VIH, en particulier chez celles qui présentent un déficit immunitaire marqué (60% au stade Sida).

De multiples agents infectieux (virus, bactéries, parasites, champignons...) peuvent être responsables de diarrhées.

Les diarrhées peuvent également être liées aux traitements médicamenteux. Citons par exemple :

- l'AZT dans 12% des cas,
- le Foscanet,
- le Ganciclovir,
- la ddI,
- la clindamycine qui engendre des diarrhées souvent importantes.

Fièvre :

Quasi constante lors d'un grand nombre d'infections opportunistes, la fièvre entraîne une importante perte hydrique et d'électrolytes ce qui contribue à détériorer l'état nutritionnel des malades.

II - 1 - 3 - Augmentation de la dépense énergétique de repos [62].

Aux différents stades de la maladie, et ceci de façon très précoce dès la séropositivité, l'augmentation de la dépense énergétique de repos amène un amaigrissement chez certains malades ne souffrant encore ni d'anorexie, ni de troubles digestifs.

Le VIH stimule les cellules de l'inflammation qui, en réponse, mettent en circulation des facteurs humoraux (cytokines) qui augmentent la dépense énergétique de base d'environ 15%, perturbant ainsi la gestion du capital protéique aux dépens du pool protéique musculaire et d'oligoéléments.

Lors d'un état fébrile, chaque élévation de température de un degré au dessus de 37°C augmente de 10% les dépenses énergétiques.

Les douleurs liées à la maladie et le stress psychique de la maladie stimulent la libération de catécholamines qui, à leur tour, augmentent la dépense énergétique et le catabolisme protéique.

II -2 - Conséquence de la dénutrition.

II - 2 - 1 - Manque de protéines.

Il y a perte de la masse cellulaire active ou masse maigre par augmentation du catabolisme protéique.

Au cours d'une dénutrition, en dehors de toute autre pathologie, la mort survient quand environ 50% de la masse maigre a disparu.

II - 2 - 2 - Carence en acides gras essentiels.

L'acide linoléique intervient dans les activités enzymatiques et dans le maintien des structures membranaires. Il participe à la réponse immunitaire à médiation cellulaire [56].

L'acide arachidonique stimule la prolifération lymphocytaire, et une carence entraîne un manque de développement des lymphocytes.

Une carence grave en acides gras essentiels entraîne toujours un mauvais fonctionnement immunitaire.

II - 2 - 3 - Carence en acides aminés.

Les acides aminés sont les "briques" permettant la construction des protéines.

Dans le cas d'un manque important d'apport en acides aminés, la réponse immunitaire est altérée.

II - 2 - 4 - Carence en vitamines [32].

Vitamine A :

La vitamine A a pour rôle de permettre la prolifération de la réponse immunitaire et de diminuer la fréquence et la sévérité des infections. Dans le cas d'une carence, il y a affaiblissement de la stimulation des lymphocytes et particulièrement des lymphocytes T8.

Les vitamines B :

Une carence en vitamine B1 entraîne une baisse du nombre des lymphocytes B et T dans la circulation sanguine.

Une carence en vitamine B2 fait baisser la production d'anticorps et produit une réduction de la taille des cellules B et T circulantes.

Une baisse de l'apport en vitamine B6 a de graves conséquences sur l'immunité à médiation cellulaire avec baisse du taux de lymphocytes T et atrophie du thymus.

Une baisse de vitamine B9 (acide folique) provoque une diminution de la prolifération lymphocytaire.

Quand il y a un déficit en vitamine B12, on observe un retard dans la réaction d'hypersensibilité cutanée.

Vitamine C :

Une déficience en vitamine C affecte plus l'immunité cellulaire que l'immunité humorale, par l'impossibilité de développer une réponse inflammatoire locale.

La vitamine C joue aussi un grand rôle comme anti-fatigue.

Vitamine E :

Une carence entraîne une altération du système à médiation cellulaire en diminuant la prolifération lymphocytaire.

Les sujets qui ont un taux de vitamine E très élevé développent peu d'infections.

La vitamine E ralentit et limite également les effets du vieillissement cellulaire.

II - 2 - 5 - Carence en sels minéraux et en oligo-éléments.

Carence en cuivre :

Le cuivre intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques et possède une activité anti-inflammatoire. Il participe au fonctionnement normal des lymphocytes B et T et des macrophages.

Une carence importante peut déséquilibrer des réactions enzymatiques du système immunitaire [27].

Manque de fer :

Le fer joue un rôle important dans un grand nombre de systèmes immunitaires de l'organisme et, une carence en fer affaiblit l'organisme face aux infections. Le manque de fer atteint plus particulièrement le système lymphocytaire T. Cependant, un excès de fer contribue à une détérioration du système immunitaire.[27]

Carence en Zinc :

Une carence en zinc entraîne une baisse de lymphocytes T et une diminution d'activité de la thymidine kinase. Il y a également une atrophie du thymus et une diminution de production des IgG et des IgM.

L'organisme est beaucoup plus sensible aux infections lors d'une carence.

Carence en sélénium :

Le sélénium entre dans la composition de l'enzyme glutathion peroxydase ainsi que dans plusieurs enzymes à cytochrome P450.

Plusieurs observations de cardio-myopathie chez des patients atteints de Sida ont révélé qu'une carence en sélénium en était la cause.

III - LUTTE CONTRE LA DÉNUTRITION.

Lors de l'infection par le VIH, le patient perd progressivement ses réserves organiques en macronutriments (protéines, graisses, glucides) et en micronutriments (minéraux, oligo-éléments et vitamines).

La perte de poids chez les patients séropositifs est précoce : 2/3 des patients perdent plus de 10% de leur poids de forme entre la séropositivité et le diagnostic du Sida. Une stratégie visant à couvrir leurs besoins nutritionnels doit être appliquée dès la connaissance de la séropositivité, sans attendre que l'anorexie, les dysfonctionnements gastro-intestinaux et la perte de poids n'apparaissent.[62]

La prise en charge précoce de l'état nutritionnel de chaque patient lui permet de lutter efficacement contre la malnutrition et le Wasting Syndrome.

III - 1 - Stratégie nutritionnelle [14];[62].

III - 1 - 1 - Augmenter les apports protéino-caloriques.

Augmentation des calories :

Les besoins énergétiques d'un patient séropositif ou sidéen, sans complication infectieuse, sont environ 15% supérieurs à ceux d'un sujet sain. Il faut 45 calories par Kilo de poids et par jour.

Au stade Sida avec des infections opportunistes, il faudra augmenter l'apport jusqu'à 60 calories par Kilo de poids et par jour.

Lors d'un amaigrissement rapide à n'importe quel stade de la maladie, il faut ajouter 800 calories aux apports journaliers précédents.

Augmentation de l'apport en protéines :

Les apports en protéines doivent être supérieurs à ceux nécessaires chez le sujet sain : 1,2 à 1,3 g/kg/jour sont recommandés.

Lors d'une perte de poids importante, l'apport devra être porté à 2g/kg/j

III - 1 - 2 - Compenser les pertes en minéraux (AF).

Les apports recommandés lors d'alimentation orale, entérale ou parentérale par 24 heures chez les patients séropositifs sont les suivants :

- Sodium :	100 à 120 mmol
- Potassium :	80 à 120 mmol
- Calcium :	8 à 10 mmol
- Phosphore :	14 à 16 mmol
- Magnésium :	12 à 15 mmol

III - 1 - 3 - Conserver l'apport en vitamines et oligo-éléments (AF).

Des déficits en zinc ayant été rapportés, il est parfois utile de prescrire environ 10 mg par jour de zinc, per os ou injectable.

Des déficits en vitamines liposolubles étant possibles en cas de diarrhées chroniques, il faut alors administrer des vitamines A, D, E et K si des symptômes de déficit apparaissent.

III - 2 - Conseils pratiques pour lutter contre la dénutrition.

III - 2 - 1 Conseils diététiques.

L'alimentation dans la pathologie VIH doit être variée et diversifiée pour prévenir toute carence. Elle doit être également hyperprotéique et hyperénergétique.

Selon le nutriment prédominant qui les compose, on distingue six groupes d'aliments. [4]

Chacun de ces groupe est indispensable à l'équilibre de l'organisme. Escamoter l'un d'eux ou puiser en excès dans un autre, c'est prendre le risque de rompre l'équilibre et d'installer des surcharges ou des déficits, préjudiciables à moyen terme, surtout pour un organisme immunodéprimé. [4]

Les laitages :

Ce groupe est celui de l'ensemble des produits issus du lait (lait, yaourt, fromage). Les laitages sont riches en calcium, en protéines, en lipides et en vitamines A et D.

Il est recommandé de consommer à chaque repas un produit laitier non allégé, par exemple, l'un des suivants :

- 1 verre de lait entier,
- 1 yaourt (de préférence aux fruits ou au lait entier),
- 100g de fromage blanc à 40%,
- 2 petits suisses à 60%,
- 40g de fromage à plus de 40% de matières grasses (gruyère par exemple),
- 1 dessert lacté (riz au lait, semoule au lait, entremet...),
- de la sauce béchamel.

Les protéines :

C'est le groupe des viandes, des poissons et des œufs. Ces aliments sont riches en protéines mais également en fer, en lipides et en vitamines du groupe B.

Il est recommandé de consommer 200 à 250g de viande (ou équivalent) par jour en variant les produits d'un jour sur l'autre :

- viande rouge (de préférence en sauce),
- viande blanche,
- volailles en consommant la peau (pour les graisses),
- œufs (flans, œufs à la neige, gâteaux...),
- poissons (en sauce, en terrine, en beignet),
- charcuteries,
- friands, quiches, pâtés en croûte,

Les fruits et les légumes :

Ces aliments se caractérisent par leur richesse en eau, en minéraux, en vitamines et en glucides.

Ils sont notre principale source de vitamine C quand ils sont crus. Ils apportent à l'organisme, crus ou cuits, les fibres nécessaires au bon fonctionnement de l'intestin.

Hors saison, il est recommandé de consommer ces produits en conserve ou surgelés, mais de ne pas faire l'impasse sur cette catégorie d'aliments.

Pour enrichir les repas, on recommande :

- les tartes aux fruits,
- les fruits secs très énergétiques,
- les noix, noisettes, cacahuètes...,
- les légumes à farcir avec de la viande ou de la chair à saucisse,
- les gratins de légumes.

Les féculents :

Dans ce groupe, on retrouve les pâtes, le riz, les pommes de terre, le pain, les céréales, les légumes secs.

Ces aliments sont de bonnes sources d'énergie grâce aux glucides complexes qu'ils contiennent.

En pratique, il est souhaitable de consommer du pain à chaque repas et un plat de féculent par jour.

Pour enrichir les repas, on recommande :

- les gâteaux,
- les céréales au miel ou au chocolat,
- les frites, la purée au lait entier, les gratins de pomme de terre,
- le riz et les pâtes agrémentés de sauces (sauce bolognaise, sauce carbonara...).

Les matières grasses :

Indispensables par leur teneur en lipides, on les trouve dans toutes les huiles, le beurre, la crème fraîche.

On pourra les consommer sous forme :

- de vinaigrette,
- de mayonnaise,
- de sauce.

Les sucres :

Ils ont en commun leur richesse en glucides simples, source d'énergie facilement utilisable par l'organisme.

On consommera du sucre blanc ou brun, mais également du miel, de la confiture, des confiseries, du chocolat, des pâtisseries, des sirops de fruits, des sodas.

III - 2 - 2 - Adapter la nutrition aux symptômes.

Nausées et vomissements :

Les nausées et les vomissements sont fréquents au cours de l'infection par le VIH. En dehors du traitement médicamenteux, il convient d'adapter l'alimentation.

Lors de nausées, les prises alimentaires doivent être fréquentes, peu volumineuses, absorbées lentement et en mastiquant longtemps. On conseille de se reposer après la collation mais de ne pas s'allonger ni faire un exercice physique intense.

Si le dégoût est important, on mangera froid, en choisissant la texture dont on a envie et en évitant les aliments au goût trop prononcé.

Des boissons fraîches, légèrement gazeuses, prises en petites quantités, aident à supporter les nausées.

En cas de vomissements, les sels minéraux et les liquides perdus par l'organisme doivent être compensés par de petites quantités de bouillons ou de jus de fruits à prendre entre les repas.

Diarrhées :

Outre des pertes en eau, la diarrhée provoque des pertes en sels, surtout en potassium. Il faut donc saler abondamment les plats et manger des aliments riches en potassium comme le chocolat ou les bananes. La réhydratation se fait grâce à des potages et des bouillons de légumes qui sont riches en sels minéraux.

Toutes les grandes catégories d'aliments (glucides, lipides, protides) doivent être conservées et équilibrées dans chaque repas. Toutefois, on remplacera le lait (qui peut favoriser la persistance de certaines diarrhées) par du fromage ou des yaourts. Les aliments irritants doivent être supprimés de même que ceux riches en fibres.

Le riz et son eau de cuisson, les carottes bouillies et les bananes sont les aliments à privilégier lors d'une diarrhée. Il est également indispensable de manger beaucoup de protides sous forme de grillades en cas de diarrhées chroniques.

Lésions buccales et œsophagiennes douloureuses :

Lorsque la mastication et la déglutition sont douloureuses, il faut choisir une alimentation douce, lisse, homogène, fraîche ou froide. Il faut éviter les mets trop salés ou trop épicés ou de consistance dure.

Pour ne supprimer aucun groupe d'aliments, on mixera la viande et les légumes et on consommera les produits laitiers sous toutes leurs formes.

III - 2 - 3 - Produits de supplémentation nutritive orale.

Très nombreux sur le marché, ils sont vivement recommandés, à consommer 2 à 3 fois par jour, de préférence servis frais.

Ces produits peuvent être classés en trois familles :

Produits semi-élémentaires équilibrés.

Liquides, ils sont recommandés en cas de troubles digestifs et d'absorption intestinale : Peptiréal[®], Peptison[®], Réabilan[®].

Produits polymériques hyperprotidiques.

Liquides ou non, ils sont indiqués quand les besoins azotés de l'organisme augmentent : Alburone[®], Factoral[®], Fortimel[®], Milical 100 biscuits[®] Sbsti 500[®].

Produits polymériques équilibrés.

Liquides ou non, ils sont indiqués quand les besoins caloriques de l'organisme sont accrus : Complégy[®], Isocal[®], Shak iso[®], Isemel[®], Nutridrink[®].

III - 3 - Nutrition entérale.

Toute diminution de poids ou d'anorexie nette doit inquiéter. En effet, l'anorexie est souvent le premier signe d'un processus infectieux ou du moins conditionne son développement.

En présence de nausées, vomissements, diarrhées, il convient donc de déterminer si l'alimentation est suffisante ou non et d'entreprendre éventuellement en l'absence d'atteinte digestive trop grande, une alimentation entérale.

Cette alimentation entérale se fera par sonde nasogastrique à débit constant.

III - 4 - Nutrition parentérale.

Elle est indiquée lorsque la vie digestive est non fonctionnelle ou l'état de conscience très diminué, malgré les risques infectieux très augmentés par l'immunodéficience secondaire au VIH et un prix de revient très élevé.

Elle doit être relayée dès que possible par l'alimentation orale ou entérale.

CONCLUSION

La conjonction des mesures préventives et d'une meilleure information parviendra peut être bientôt à maîtriser l'expansion de l'épidémie dans les pays industrialisés. La situation des pays du tiers-monde restera sans doute préoccupante longtemps encore.

Face à une effervescence soutenue de la recherche, les bénéfices mesurés paraissent en décalage. Pourtant, la pire des solutions serait que la médiatisation des échecs répétés des chercheurs laisse croire qu'il n'y a plus rien à faire après l'annonce d'une séropositivité, et éloigne des centres de dépistage une grande partie de la population et des hôpitaux les séropositifs encore asymptomatiques.

Depuis quelques années, une grande part est faite à la prophylaxie des différentes infections opportunistes. En empêchant l'atteinte des séropositifs par ces affections souvent invalidantes, on améliore la qualité de vie des malades et on retarde la dégradation de l'état général des patients.

Même si l'avenir des malades reste sombre, même s'il y a peu d'espoir de découvrir rapidement un traitement radical ou un vaccin contre la maladie, le dépistage précoce de l'infection est indispensable pour mettre en place, le plus tôt possible, une prophylaxie des infections opportunistes et adapter son mode de vie à la maladie en changeant ses comportements et notamment son comportement alimentaire.

Un bilan nutritionnel complet devrait être effectué dès l'annonce d'une séropositivité et à chaque étape de la maladie. L'adaptation de la nutrition à l'état physiologique du malade et une prise en charge nutritionnelle précoce des malades séropositifs est indispensable pour prévenir l'amaigrissement, diminuer la fréquence de survenue des infections opportunistes, améliorer la réponse de l'organisme aux chimiothérapies et espérer retarder la dépression du système immunitaire, améliorer la qualité de vie et éviter les répercussions psychologiques de la dénutrition.

On ne peut pas guérir actuellement du Sida, on peut simplement essayer de vivre le plus confortablement et le plus longtemps possible avec l'infection.

ANNEXES

ANNEXE I

DEFINITION OMS/CDC DU SIDA

Révision 1987.

Dans le but de surveillance nationale du SIDA, un cas de SIDA est défini par une ou plusieurs des pathologies indiquées en fonction du statut sérologique du patient par rapport au VIH.

I- Sans connaissance du statut sérologique

A- SI la sérologie n'a pas été faite ou si le résultat est indéterminé et si le patient n'a pas une des causes d'immunodéficience définies ci-après :

1- Corticothérapie à haute dose ou au long cours ou autre traitement immunosuppresseur ou cytotoxique dans les 3 mois précédant le diagnostic actuel,

2- Maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien (autre que cérébral), leucémie lymphoïde, myélome multiple, autre cancer du tissu histiocytaire ou du système lymphoréticulaire, lymphadénopathie angio immunoblastique, diagnostiquées dans les 3 mois précédant la pathologie présente,

3- Syndrome d'immunodéficience congénitale ou acquise non évocateur de l'infection VIH, ainsi que les hypogammaglobulinémies.

B- Dans ces conditions, les pathologies suivantes permettent de faire un diagnostic de SIDA, dans la mesure où le diagnostic est établi par la méthode de référence (annexe II).

1- Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons,

2- Cryptococcose extrapulmonaire,

3- Cryptosporidiose avec diarrhée persistante depuis plus d'un mois,

4- Infection à Cytomégalovirus atteignant un organe autre que le foie, la rate, les ganglions, chez un patient âgé de plus d'un mois,

5- Infection mucocutanée à virus Herpès Simplex persistant depuis plus d'un mois ou infection herpétique bronchique, pulmonaire ou oesophagienne quelle que soit sa durée chez un sujet âgé de plus d'un mois,

6- Sarcome de Kaposi chez un sujet de moins de 60 ans,

7- Lymphome cérébral (primaire) chez un sujet de moins de 60 ans,

8- Pneumonie interstitielle lymphoïde ou hyperplasie pulmonaire lymphoïde chez un sujet de moins de 13 ans,

9- Infection à Mycobacterium Kansaii ou Avium disséminée (autre site que le poumon, la peau, les ganglions cervicaux ou biliaires),

10- Pneumonie à Pneumocystis Carinii,

11- Leucoencéphalopathie progressive multifocale (infection à papovavirus),

ANNEXE II

12- Toxoplasmose cérébrale chez un sujet âgé de plus d'un mois.

II- Si le statut sérologique est connu et positif pour le virus VIH

Toute pathologie citée en IB et celles qui suivent permettent de faire un diagnostic de SIDA :

A- Le diagnostic de SIDA est prouvé (annexe II) :

1- Infections bactériennes multiples ou récurrentes (au moins 2 sur une période de 2 ans) à Haemophilus, Streptocoque ou autre pyogène, sous forme septicémique, méningée, pulmonaire, osseuse ou articulaire, sous forme d'abcès d'un viscère ou d'une cavité naturelle (hormis les otites de l'oreille moyenne) chez un sujet de 13 ans,

2- Coccidioïdimycose disséminée (autre site que poumons, ganglions cervicaux et médiastinaux),

3- Encéphalopathie due au virus VIH (démence),

4- Histoplasmosse disséminée (autre site que poumons, ganglions cervicaux et médiastinaux),

5- Isoporidiose avec diarrhée persistant depuis plus d'un mois,

6- Sarcome de Kaposi quel que soit l'âge,

7- Lymphome central primaire quel que soit l'âge,

8- Lymphome non hodgkinien à cellule B ou de phenotype immunologique inconnu, ainsi que les types histologiques suivants :

* sarcome immunoblastique (équivalent à lymphome à grandes cellules, lymphome diffus indifférencié non hodgkinien, lymphome histiocytaire et lymphome à haut grade de malignité),

* lymphomes à petites cellules non clivées (tumeur de Barkitt ou lymphome Barkitt like).

Note : ne sont pas révélateurs de SIDA : les lymphomes de type cellulaire T, les lymphomes lymphocytaires, lymphoblastiques, lymphoplasmocytaires, les lymphomes à petites cellules clivées, la maladie de Hodgkin, et ceux dont le type histologique n'a pas été cité.

9- Toute infection à mycobactérie autre que M. Tuberculosis, disséminée ou atteignant un organe autre que le poumon, la peau, les ganglions médiastinaux ou cervicaux,

10- Septicémie récidivante à Salmonella non typhi,

11- Infection à Mycobacterium Tuberculosis, miliaire ou atteignant un organe autre que le poumon sans préjuger de l'atteinte pulmonaire,

12- Syndrome cachectique dû au virus VIH.

ANNEXES III

B- Le diagnostic de SIDA est présumé (annexe III) :

Note : étant donné la gravité des pathologies indicatives de SIDA, il est très important de les diagnostiquer de façon certaine (annexe II), surtout lorsque les traitements préconisés sont responsables d'effets secondaires graves ou qu'un diagnostic précis doit être porté avant la mise en oeuvre d'un traitement antiviral. Cependant, certaines situations ne permettent pas d'obtenir une telle confirmation. Des critères cliniques ou biologiques (annexe III) permettent de faire un diagnostic de présomption :

- 1- Candidose oesophagienne,
- 2- Rétinite à Cytomégalovirus avec perte de la vision,
- 3- Pneumonie interstitielle lymphoïde et/ou hyperplasie pulmonaire lymphoïde chez un enfant de moins de 13 ans,
- 4- Infection à mycobactérie (bacille acido alcoolo résistant non identifié par culture) miliaire ou disséminée et envahissant des sites autres ou en plus du poumon, de la peau, des ganglions cervicaux ou médiastinaux,
- 5- Pneumonie à Pneumocystis Carinii,
- 6- Toxoplasmose cérébrale chez un sujet âgé de plus de un mois,
- 7- Sarcome de Kaposi.

III- Si le résultat du test est négatif

Le patient est inclus dans le SIDA avéré :

- 1- S'il ne présente aucune des causes d'immunodéficience listées en IA,
- 2- Et s'il présente :
 - * soit une pneumonie à Pneumocystis Carinii prouvée,
 - * soit une des pathologies listées en IB et un compte de lymphocytes T4 < 400/mm³

BIBLIOGRAPHIE

- 1 AIDES
Sida 1993. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine en pratique quotidienne.
3ième édition - janvier 1993
- 2 ALIZON M., CLAVET F.
Détection des virus et des antigènes viraux dans le sang et les humeurs.
Sida et infection par VIH, ed Flammarion 1989 - chap-8.
- 3 AMEISEN J.C., CAPRON A.
Cell dysfunction and depletion in AIDS : The programmed cell death hypothesis.
Immuno. Today. 1991, 12 : 102-105.
- 4 *pas de titre* ARCAT - SIDA.
Nutrition et VIH 1994.
- 5 ARCAT - SIDA
Infection par le VIH et Sida, ed 1994-1995.
- 6 *Anglais* BACHELERIE F., ALCAMI J., SEUSDEDOS A.
HIV enhancer activity perpetuated by NF-kB induction on infection of monocytes.
Nature 1991, 350 : 709.
- 7 BAZIN C.
La pneumocystose au cours de l'infection à HIV.
Médecine et maladies infectieuses. 1990, 20 : 313.
- 8 BEDINGER P., MORIARTY A., VON BORSTEL R.C.
Internalisation of the human immunodeficiency virus does not require the cytoplasmic domain of CD4.
Nature. 1988, 334 : 162-165.
- 9 BELEC L.
Thérapeutique pratique du Sida.
ed Med-Line 1994.

10 BIERENS DE HANN D., HIRSCHHEL B.
VIH et système immunitaire, interaction et pathogénèse.
Médecine et Hygiène. 1992, 50 : 1344-1346.

10a BLANCHE S., GIRARD P.M.
SIDA
ed Doin. 1991.

REVUE

11 BLOCH JANIN F.
Sida : les laboratoires unis pour la mise en place d'essais d'un nouveau type.
Le quotidien du médecin. 1994, 5475 : 14.

12 BOYLAN L., STEIN Z.
The epidemiology of HIV infection in children and their mothers : vertical
transmission.
Epidemiology Rev. 1991, 13 : 143-147.

LIVRE

13 CASSUDO J.P., PESCE A., QUARANTA J.F.
Sida et infection à VIH
Abrégés MASSON. 1989.

14 CERTAIN A., GUESSANT S., FLAMBARD.
Médicaments et Sida.
ed ARNETTE.

15 COEN D.
The implications of resistance to antiviral agents for herpesvirus drug targets
and drug therapy.
Antiviral Res. 1991, 15 : 287-300.

16 COURPOTIN D., LASFARGES G.
L'infection à VIH du nourrisson et de l'enfant.
Impact médecin, les dossiers du praticiens. Mai 1993, n°193.

17 DE BROUCKER T., LUU M.
Douleur et Sida.
La Revue du Praticien. 1994, 44 : 1890.

- 18 DE VINCENZI I., ANCELLE-PARK R., BRUNET J.B.
Transmission hétérosexuelle du VIH : une étude multicentrique européenne.
BEH. 1988, 33 : 80-81.
- 19 DORMONT J.
AZT, cinq ans déjà.
Le moniteur hospitalier. 1992, n°48.
- 20 DORMONT J.
Prise en charge des personnes atteintes par le VIH.
Med Science Flammarion. 1993.
- 21 DUSSERRE N., DELORME P., DEZUTTER-DAMBUYANT C.
In vitro transmission of human immunodeficiency virus type-1 from
monocytes to epidermal Langerhans cells result in virion entry through
receptor-mediated endocytosis.
Eur. J. Dermatol. 1991, 1 : 139-143.
- 22 FENG S., HOLLAND E.C.
HIV-1 tat transactivation requires the loop sequence within tar.
Nature. 1988, 334 : 165-167.
- 23 FONTENAY F.
Nouvelles définitions : les arguments américains.
Le journal du Sida. 1993, 47 : 6-7.
- 24 FROLAND S.S., JENUM P., LINDBOE C.
HIV-1 infection in family before 1970.
Lancet. 1988, 1 : 1344-1345.
- 25 GALLO R.C. SALAHUDDIN S., POPOVIC M.
Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses from patients
with AIDS and at risk for AIDS.
Science. 1984, 224 : 500-503.

- 26 GELDERBLOM H.R.
Assembly and morphology of HIV potentiel effect of structure on viral
fonction.
AIDS. 1991, 5 : 617-638.
- 27 GERSHWIN M., KEEN C., MARESCHI J.P.
Trace metal nutrition and immune response comprehensive.
Therapy. 1991, 17/3 : 27-34.
- 28 GREENE W.
The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection.
- 29 GREENE W.
Le Sida et le système immunitaire.
Pour la science. Nov 1993, n°193.
- 30 GRMEK D.M.
Histoire du Sida.
Ed médecine et sociétés, Payot. 1989.
- 31 GROUX H., MONTE D., BOURREZ J.M.
L'activation des lymphocytes t CD4 des sujets asymptomatiques infectés par
le VIH entraîne le déclenchement d'un programme de mort lymphocytaire
par apoptose.
C. R. Acad. Sci. Paris. 1991, 312 : 599-606.
- 32 GUILLAND J.C., LEQUEU B.
Les vitamines, du nutriment au médicament.
Ed méd. inter. Cachan. 1992 : 171-175.
- 33 GUYADER M., EMERMAN M., SONIGO P.
Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency
virus type-2.
Nature. 1987, 326 : 662-669.
- 34 HASELTINE W.A.
Molecular biology of the human immunodeficiency virus type-1.
Faseb. J. 1991, 5 : 2349-2360.

- 35 KERNBAUM S.
Le praticien face au Sida.
Med. Sciences. Flammarion. 1992.
- 36 LAND S., Mc GAVIN K., BIRCH C.
Reversion from zidovudine resistance to sensibility on cessation of
treatment.
Lancet. 1991, 338 : 830-831.
- 37 LARDER B.A., KEMP S.
Multiple mutation in HIV-1 reverse transcriptase confer high level resistance
to zidovudine.
Science. 1989, 246 : 1155-1158.
- 38 LEBRETON G.
Les manifestations buccales de l'infection par le VIH.
Le journal du Sida. Dec 1992, 45 : 12-13.
- 39 LEVY J.A., HOFFMAN A., KRAMER S.
Isolation of lymphadenopathic retroviruses from San Francisco patients with
AIDS.
Science. 1984, 225 : 840-842.
- 40 LEVY J.P.
Traitement du Sida : recherche de nouveaux médicaments et élaboration de
thérapie génique.
Med. Sciences. 1991, 7 : 830-841.
- 41 LIFSON J., FEINBERG M., REYES G.
Induction of CD4 dependent cell fusion by the HTLV-III / LAV envelope
glycoprotein.
Nature. 1986, 323 : 725-728.
- 42 LINDBOE C., FROLAND S., WEFRING K.
Autopsie finding in three family members with a presumably aquired
immunodeficiency syndrome of unknown origin.
Acta Path. Microb. Immun. Scand. 1986, 94 : 117-123.

- 43 MANN J.
Sida.
AMS formation. 1993.
- 44 LE MONITEUR INTERNAT
Les maladies infectieuses. 1992, 28.
- 45 LE MONDE.
L'agence du médicament retire cinq tests de dépistage du Sida. 29 Oct 1994
- 46 LE MONDE.
L'identification d'un nouveau virus du Sida impose une surveillance
épidémiologique internationale accrue. 10 Août 1994.
- 47 LE MONDE.
Les difficultés inédites de la vaccination contre le Sida. 11 Août 1994.
- 48 MONTAGNIER L.
Co-facteurs et apoptose.
Le moniteur des pharmacies et des laboratoires. Avr 1992, 1978.
- 49 MASLO C., CHARMOT G.
Classification de l'infection HIV. Prise en charge des individus séropositifs.
Le praticien face au Sida, 1992 : 22-27.
- 50 MASSEBŒUF N.
Alimentation et Sida.
Communication à l'association des diététiciens de langue française. 29 Mai
1994.
- 51 NABEL G., BALTIMORE D.
An inducible transcription factors activates expression of human
immunodeficiency virus in T-cells.
Nature. 1987, 325 : 711-713.
- 52 NABEL G.
HIV, tampering with transcription.

- 53 NICHOLS P.,
Letter to the editor.
New Eng. j. Med. 1982, 306 : 934-935.
- 54 NORDAU C., RODDE D.,
Le point sur le Sida.
Le moniteur des pharmacie et des laboratoires. 15 Avr 1995, 2117.: 20-31.
- 55 NOUSSENBAUM G.
Vaccin anti-sida.
Impact médecin. 1992, 153.
- 56 ODENT M.
Les acides gras essentiels.
Ed Ligier. 1990.
- 57 POPOVIC M., SARDGADHARAN M.G., READ E.
Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses
from patients with AIDS and pre-AIDS.
Science. 1984, 224 : 497-500.
- 58 RATNER L., HASELTINE W., PATARCA R.
Complete nucleotide sequence of the AIDS virus.
Nature. 1985, 313 : 277-284.
- 59 RODDE D.
Sida, bataille contre les infections opportunistes.
Le moniteur des pharmacies et des laboratoires. Oct 1993, 2049.
- 60 ROMIEU I., MARLINK R., KANKI P.
HIV-2 link to AIDS in west Africa.
J. of AIDS. 1990, 3 : 220-230.
- 61 RONCHESE F.,
Kaposi's sarcoma. An overlooked essay of 1882.
A.M.A. Arch. Derm, 1958, 77 : 542-545.

- 62 ROQUIER-CHARLES D.
Nutrition et Sida.
Actualités pharmaceutiques. Mars 1993, 307 : 24-26.
- 63 ROSEN C. TERWLLIGER E., DAYTON A.
Intragenic cis-acting art gene responsive sequences of the human immunodeficiency virus.
Proc. Acad. Sci. 1988, 85 : 2071-2075.
- 64 ROSEN C., PAVLAKIS G.
TAT and REV : positive regulator of HIV gene expression.
AIDS. 1990, 4 : 499-509.
- 65 ROTHMAN S.
Some remarks on Moriz Kaposi and the history of Kaposi's sarcoma.
Acta union. Intern. Contra Cancrum. 1962, 18 : 322-325.
- 66 ROUZIOUX C., BURGARD M.
Virus HIV : diagnostic et suivi de l'infection.
Le praticien face au Sida. 1992 : 3-7.
- 67 ROUZIAUX C.
Diagnostic et suivi virologique.
Impact médecin. 1992, 152 : 34-36.
- 68 SHIELS R.
A history of Kaposi's sarcoma.
J. Roy, Soc. Med. 1986, 75 : 532-534.
- 69 SHIELS R.
The band played on politics people and the AIDS epidemie, New-York.
St Martin's press, 1987, 54-66.
- 70 SODROSKI J., GOH W.C., ROSEN.
A second post-transcriptional trans-activator gene required for HTLV-III replication.
Nature. 1986, 321 : 412-417.

- 71 SONIGO P., ALIZON.
Les virus VIH.
Impact médecin. 1990, 62 : 5-11.
- 72 TSCHACHLER E., GROH V., POPOVIC.
Epidermal langerhans cells a target for HTLV-III / LAV infection.
J. Invest. Dermatol. 1987, 88 : 233-237.
- 73 VEZINET F., SIMON F.
Classification des rétrovirus.
Rev. Prat. 1990, 23 : 2114-2117.
- 74 VAN DE PERRE P., SIMONON A., MSELLATI P.
Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from
mother to infant.
N. Engl. J. Med. 1991, 325 : 593-598.
- 75 VAN GRIENSVEN G. COUTINHO R.
Modes de transmission du VIH.
Sida et infection par VIH. Ed Flammarion. 1989-chap5.
- 76 VARMUS H.
Retroviruses.
Science. 1988, 240 : 1427-1435.
- 77 VEZINET F. SIMON F.
Classification des retrovirus.
Rev. Prat. 1990, 23 : 2114-2117.
- 78 dictionnaire VIDAL
Edition 1995.
- 79 VOELLER B.
AIDS and heterosexual anal intercourse.
Arch Sex Behavior. 1991, 20 : 233-276.

- 80 VUAILLE B.
Le long catalogue des douleurs provoquées par l'infection à VIH.
Le quotidien du Médecin. 1992, 5065 : 1890.
- 81 WAIN-HOBSON S., SONIGO P. DANOS O.
Nucleotide sequence of the AIDS virus.
Cell. 1985, 40 : 9-17.
- 82 WANG J. YAN Y., GARRET T.P.
Atomic structure of human CD4 containing two immunoglobulin-like
domains.
Nature. 1990, 348 : 411-418.

**TABLE
DES
MATIERES**

INTRODUCTION	15
CHAPITRE I : HISTORIQUE	
I - GENERALITES	18
I - 1 - VIH, un virus ancien ?	18
I - 2 - VIH, une épidémie récente.	19
II - EVOLUTION DU NOM DE LA MALADIE	22
III - ORIGINE SUPPOSEE DES VIRUS VIH	23
III - 1 - Origine simienne	23
III - 2 - Origine Africaine	23
IV - ORIGINE DE L'EPIDEMIE ACTUELLE	24
IV - 1 - Rôle de certains facteurs socio-économique.	24
IV - 2 - Phénomène de pathocénose	24
V - EVOLUTION DE LA DEFINITION DU SIDA	25
V - 1 - Première définition du Sida (MMWR 1982 puis OMS 1983).	25
V - 1 - 1 - Les infections opportunistes	25
V - 1 - 2 - Les néoplasies	27
V - 2 - Révision de la définition en 1987	28
V - 2 - 1 - But de cette révision.	28
V - 2 - 2 - Section I : Le statut sérologique n'est pas connu	28
V - 2 - 3 - Section II : Le statut sérologique est positif	29
V - 2 - 4 - Section III : Le statut sérologique est négatif	30
V - 2 - 5 - Définition particulière pour les enfants	30

V - 3 - Classification des infections à VIH	31
V - 3 - 1 - Classification chez l'adulte	31
V - 3 - 2 - Classification chez l'enfant	32
V - 4 - Classification OMS 1990.	33
V - 5 - Définition clinique du Sida pour l'Afrique (Définition de Bangui 1985)	35
V - 6 - Janvier 1993 : nouvelle définition et classification	39
V - 6 - 1 - Révision de la définition aux États unis	39
V - 6 - 2 - Révision de la classification aux USA	41
V - 6 - 3 - Révision de la définition en France	43

CHAPITRE II : LE VIRUS VIH

I - CLASSIFICATION DES RETROVIRUS	45
II - STRUCTURE DU VIH	48
II - 1 - Structure générale	48
II - 2 - Structure du génome VIH	50
II - 2 - 1 - Gènes de structure	50
II - 2 - 2 - Autres gènes du VIH	52
II - 2 - 3 - Long Terminal Repeat	54
II - 3 - Les différents virus VIH	56
III - PROPRIETES BIOLOGIQUES DU VIH	58
III - 1 - Tropisme pour les lymphocytes T4	58
III - 1 - 1 - Propriétés cytopathogènes du VIH	60
III - 1 - 2 - Suicide des lymphocytes T4 : apoptose	60

III - 2 - Tropisme pour les macrophages	62
III - 3 - Autostimulation du VIH	62
III - 4 - La théorie des co-facteurs	63
III - 4 - 1 - Rôle des mycoplasmes	63
III - 4 - 2 - Rôle du virus herpétique	63
IV - REPONSE IMMUNITAIRE À L'INFECTION PAR LE VIH	63
IV - 1 - Réponse à médiation cellulaire	63
IV - 2 - Réponse des anticorps	63
V - CYCLE REPLICATIF DU VIH	65
V - 1 - Attachement du virus au récepteur	65
V - 2 - Pénétration et décapsidation	65
V - 3 - Phase de synthèse de l'ADN proviral	67
V - 4 - Intégration de génome viral à l'ADN cellulaire	67
V - 5 - Phase de latence	68
V - 6 - Phase de transcription du provirus	68
V - 7 - Phase d'assemblage, de maturation et de bourgeonnement	69
VI - TRANSMISSION DU VIH	74
VI - 1 - La transmission par voie sexuelle	74
VI - 2 - La transmission par voie sanguine	75
VI - 2 - 1 - Transmission par seringues souillées	76
VI - 2 - 2 - Transmission par les produits sanguins	76

VI - 3 - Transmission materno-foetale	77
VI - 4 - Ce qui ne transmet pas le VIH	78
VI - 4 - 1 - Les insectes	78
VI - 4 - 2 - Les contacts familiaux	78
VII - DEPISTAGE DU VIH	80
VII - 1 - Diagnostic sérologique	82
VII - 1 - 1 - En première intention : test Elisa	82
VII - 1 - 2 - Test de confirmation : Le Western Blot	84
VII - 2 - Diagnostic direct	84
VII - 2 - 1 - Recherche de l'antigène p24	84
VII - 2 - 2 - Isolement et culture du VIH	86
VII - 2 - 3 - La PCR	87
VII - 3 - Stratégie de diagnostic	87
VIII - INACTIVATION DU VIH	89
CHAPITRE III : EPIDÉMIOLOGIE.	
I - INFECTION PAR LE VIH : DONNEES MONDIALES	93
II - L'EPIDEMIE EN FRANCE	99

CHAPITRE IV : TRAITEMENTS

I - TRAITEMENT DE L'INFECTION PAR LE VIH	104
I - 1 - Évolution naturelle de l'infection	104
I - 2 - Suivi biologique au cours de l'infection par le VIH	106
I - 2 - 1 - Bilan lors de la découverte de la séroposativité	106
I - 2 - 2 - Pendant la période où les CD4 sont > 500/mm ³	106
I - 2 - 3 - Période où les CD4 sont entre 200 et 500/mm ³	107
I - 2 - 4 - Quand les CD4 sont < 200/mm ³	107
I - 2 - 5 - Dès que les CD4 sont < 100/mm ³	107
I - 3 - Thérapeutique antirétrovirale	108
I - 4 - Les trois principaux antirétroviraux	108
I - 4 - 1 - L'AZT ou zidovudine : Rétrovir®	108
I - 4 - 1 - 1 - Mode d'action	108
I - 4 - 1 - 2 - Formes disponibles	110
I - 4 - 1 - 3 - Indications et posologie	110
I - 4 - 1 - 4 - Contre-indications et précautions d'emploi.	111
I - 4 - 1 - 5 - Interactions médicamenteuses	112
I - 4 - 1 - 6 - Rétrovir® chez la femme enceinte	112
I - 4 - 1 - 7 - Effets indésirables	113
I - 4 - 1 - 8 - Pharmacocinétique	113
I - 4 - 1 - 9 - Mécanisme de résistance au traitement	114
I - 4 - 1 - 10 - Mode de délivrance	114
I - 4 - 2 - La ddI ou didanosine : Videx®	115
I - 4 - 2 - 1 - Formes disponibles	115
I - 4 - 2 - 2 - Indications et posologie	115
I - 4 - 2 - 3 - Contre-indications.	117
I - 4 - 2 - 4 - Interactions médicamenteuses	117
I - 4 - 2 - 5 - Videx® chez la femme enceinte	117
I - 4 - 2 - 6 - Effets indésirables	118
I - 4 - 2 - 7 - Pharmacocinétique	118

I - 4 - 3 - La ddC ou zalcitabine : Hivid®	119
I - 4 - 3 - 1 - Formes disponibles	119
I - 4 - 3 - 2 - Indications et posologie	119
I - 4 - 3 - 3 - Contre-indications	119
I - 4 - 3 - 4 - Interactions médicamenteuses	119
I - 4 - 3 - 5 - Hivid® chez la femme enceinte	121
I - 4 - 3 - 6 - Effets indésirables	121
I - 4 - 3 - 7 - Pharmacocinétique	122
I - 5 - Autres antirétroviraux	123
I - 5 - 1 - Lamivudine ou 3TC	123
I - 5 - 1 - 1 - Formes disponibles	123
I - 5 - 1 - 2 - Indications et posologie	125
I - 5 - 1 - 3 - Contre-indications	125
I - 5 - 1 - 4 - Interactions médicamenteuses	125
I - 5 - 1 - 5 - Effets indésirables	125
I - 5 - 2 - Stavudine ou d4T	126
I - 5 - 2 - 1 - Formes disponibles	126
I - 5 - 2 - 2 - Indications et posologie	126
I - 5 - 2 - 3 - Contre-indications	126
I - 5 - 2 - 4 - Interactions médicamenteuses	128
I - 5 - 2 - 5 - Effets indésirables	128
I - 6 - Les pistes vers de nouveaux traitements	129
I - 6 - 1 - Les inhibiteurs de protéases	129
I - 6 - 2 - Interférons alpha	130
I - 6 - 3 - Les antisens (GEM 91)	130
I - 6 - 4 - Les dérivés TIBO (R18 893)	131
I - 6 - 5 - Thérapies géniques	131
I - 7 - Associations médicamenteuses	133

III - TRAITEMENT DES DIFFERENTS SYMPTOMES LIES A L'INFECTION PAR LE VIH	150
III - 1 - Traitement de la douleur	150
III - 1 - 1 - Fréquence des sites douloureux par appareil	150
III - 1 - 2 - Céphalées sévères	150
III - 1 - 3 - Douleurs ORL	151
III - 1 - 4 - Douleurs buccales	151
III - 1 - 5 - Douleurs du zona	151
III - 1 - 6 - Douleurs abdominales	151
III - 1 - 7 - Compression par sarcome de Kaposi	151
III - 1 - 8 - Utilisation de la morphine	152
III - 2 - La fièvre	153
III - 3 - Troubles neurologiques, anxiété, dépression	153
III - 4 - Nausées et vomissements	154
III - 5 - Diarrhées	155
IV - SEROPOSITIVITE ET VACCINATIONS USUELLES	157
IV - 1 - Vaccinations chez l'adulte	157
IV - 1 - 1 - Vaccins inactivés	157
IV - 1 - 2 - Vaccins vivants atténués	159
IV - 2 - Vaccinations chez l'enfant	160

CHAPITRE V : NUTRITION ET VIH

I - INTRODUCTION	162
II - LA DENUTRITION LORS DE L'INFECTION VIH	162
II - 1 - Étiologie de la dénutrition au cours du Sida	162
II - 1 - 1 - Diminution des prises alimentaires	162
II - 1 - 2 - Augmentation des pertes	164
II - 1 - 3 - Augmentation de la dépense énergétique de repos	165
II - 2 - Conséquence de la dénutrition	166
II - 2 - 1 - Manque de protéines	166
II - 2 - 2 - Carence en acides gras essentiels	166
II - 2 - 3 - Carence en acides aminés	166
II - 2 - 4 - Carence en vitamines	167
II - 2 - 5 - Carence en sels minéraux et en oligo-éléments	168
III - LUTTE CONTRE LA DENUTRITION	169
III - 1 - Stratégie nutritionnelle	169
III - 1 - 1 - Augmentation des apports protéino-caloriques	169
III - 1 - 2 - Compenser les pertes en minéraux	170
III - 1 - 3 - Conserver l'apport en vitamines et oligo-éléments	170
III - 2 - Conseils pratiques pour lutter contre la dénutrition	170
III - 2 - 1 - Conseils diététiques	170
III - 2 - 2 - Adapter la nutrition aux symptômes	173
III - 2 - 3 - Produits de supplémentation orale nutritive	174
III - 3 - Nutrition entérale	175
III - 4 - Nutrition parentérale	175
CONCLUSION	176
ANNEXES	178
BIBLIOGRAPHIE	182



ARNAUD (Béatrice). — Le Sida : maladie, traitement et nutrition en 1995. — 192 f. ; ill. ; tabl ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1995).

RESUME :

Le virus du Sida a été identifié depuis douze ans mais, malgré une mobilisation mondiale, il n'existe actuellement ni vaccin ni traitement susceptible de guérir l'infection à VIH.

Depuis quelques années, la survie des malades est augmentée grâce aux traitements antirétroviraux et aux traitements des infections opportunistes liées au déficit immunitaire.

On s'attache désormais à améliorer la qualité de vie par une prophylaxie d'un certain nombre d'infections opportunistes, par un traitement précoce des différents symptômes de la maladie et par une prise en charge nutritionnelle des patients.

MOTS-CLES :

- VIH.
 - Sida.
 - Antirétroviraux.
 - Infections opportunistes.
 - Prophylaxie.
 - Nutrition.
-

JURY : Président : M. le Professeur BUXERAUD Jacques.
Juges : M. BLONDEAU Philippe, Pharmacien.
M. COMBY Francis, Maître de Conférences.
M. MARTINEAU Jean-Etienne, Pharmacien.
