

*30 ans d'infection par le VIH de par le monde... Pour certains, ce dossier ne fera que re-décrire, une fois de plus, une histoire déjà trop bien connue... Il s'adresse aux autres : ceux d'entre-vous pour lesquels la nouvelle est tout récente, et qui se sentent perdus, dans un monde au jargon nouveau et à l'horizon flou... L'objectif de Remaides, c'est avant tout, depuis sa création en 1991, d'améliorer la relation médecin-malade, faciliter les échanges, en donnant à tous "les bases pour communiquer, les bases d'un langage commun". Nous espérons y contribuer...*

# VIH : Les bases pour comprendre

## VIH, le virus de l'immunodéficience humaine

Le VIH fait partie de la grande famille des virus. Contrairement aux autres types de microbes (les bactéries, les champignons et les parasites), les virus sont incapables de se multiplier tout seul : ils ont besoin de rentrer dans une cellule vivante pour pouvoir se reproduire. La priorité absolue d'un virus quand il envahit un organisme est donc de pénétrer dans une cellule. C'est sa seule possibilité de survie.

Tous les virus ne peuvent pas entrer dans toutes les cellules... Chacun a sa préférence. Chaque virus possède à sa surface des sortes de clefs et il ne peut entrer que dans les cellules possédant sur leur surface la serrure adéquate. On parle de "tropisme". Ainsi, certains virus ne pourront entrer que dans les cellules de notre appareil respiratoire (c'est le cas des rhinovirus à l'origine de nos petits rhumes d'hiver), d'autres pénétreront dans les cellules de notre système nerveux (c'est le cas des virus de l'herpès, varicelle-zona, etc.), d'autres encore dans les cellules du foie (c'est le cas des virus des hépatites A, B et C). La cellule de prédilection du VIH est un globule blanc particulier appelé lymphocyte T4. Pourquoi les lymphocytes T4 ? Parce que les lymphocytes T4 ont à leur surface une petite serrure, appelée CD4, qui sert de point d'accroche au VIH. C'est grâce à la présence de cette serrure que le VIH parvient à pénétrer dans les T4. Nous y reviendrons (schéma 3).

## Comment se défend-on contre les microbes ?

Nous avons tous un système de défense (appelé aussi système immunitaire) extrêmement performant pour nous défendre contre les microbes. Il se décline en deux grandes voies :

### 1 : La défense immédiate, non-spécialisée

(on parle de "réponse non-spécifique")

Ce sont, en fait, tout un tas de cellules (les macrophages, les polynucléaires, les cellules dendritiques, etc.) qui vont réagir immédiatement, dès qu'il y a un intrus dans l'organisme, quel qu'il soit. Ces cellules vont être capables de distinguer les "cellules de notre corps humain à nous" des "cellules étrangères". Elles vont donc très rapidement pouvoir détruire tous les intrus que nous pouvons rencontrer dans notre vie de tous les jours, dans l'air que nous respirons, dans l'alimentation, en nous piquant, en nous coupant, etc. (schéma 1).

### 2 : La défense acquise, spécifique

Le problème, c'est que notre système de défense immédiate est parfois dépassé ! S'il y a un microbe en trop grande quantité, il ne va pas réussir à tout éliminer : les microbes vont se propager et provoquer une vraie maladie. Nous avons alors une seconde cartouche ! Notre système spécifique. Les cellules dendritiques vont prendre les microbes dans leurs longues tentacules et les emmener jusque dans nos ganglions, où nos cellules de défense spécifique sont stockées (schéma 1). Comme son nom l'indique, ce système de défense est spécifique de chaque microbe, c'est-à-dire qu'il va être stimulé pour répondre de façon très ciblée, contre le microbe qui nous pose problème. Cette réponse immunitaire est beaucoup plus puissante que la réponse immédiate non-spécifique, mais elle prend du temps. Il faut au moins dix jours pour que notre corps parvienne à développer des cellules spécifiquement dirigées contre un microbe donné. Cette réponse repose sur les globules blancs contenus dans nos ganglions et

notamment nos lymphocytes T4. Le lymphocyte T4, c'est le chef d'orchestre de notre système de défense (voir schéma 1). Il va permettre :

- la production d'anticorps spécifiques du microbe par les lymphocytes B ( 🦋 ),
- et la stimulation de notre armée de lymphocytes T8, cellules tueuses, spécifiquement dirigées contre les cellules contaminées par le virus ( ⚡ ).

## Que se passe-t-il dans les premières heures suivant une contamination ?

Prenons le cas d'un rapport sexuel non protégé entre un homme séropositif et une femme séronégative :

Les VIH contenus dans le sperme de l'homme vont être en contact avec la muqueuse du vagin de la femme. Immédiatement, tout le système de défense non-spécifique, présent sur la muqueuse vaginale, va réagir : les virus vont être reconnus comme des intrus et éliminés.

Cependant, il n'est pas rare que ce système non-spécifique soit dépassé : il n'est pas assez efficace. Les cellules dendritiques (voir en page 12 et schéma 1) vont alors capter des VIH dans leurs longues tentacules, et les emporter jusque dans les ganglions, pour les présenter aux lymphocytes T4 (nos chefs d'orchestres immunitaires), afin de les stimuler et permettre la mise en place d'une défense spécifique et puissante contre le VIH (anticorps, lymphocytes T8, etc.).

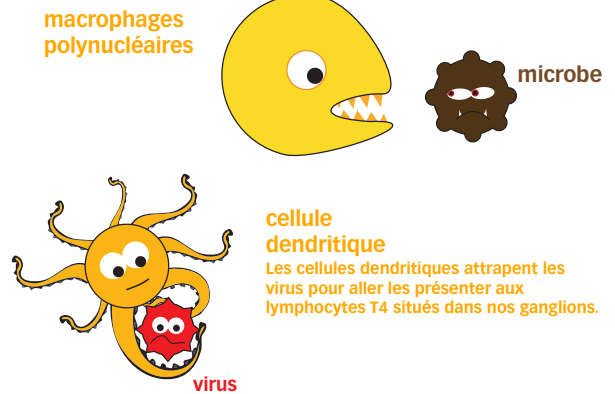
La cellule dendritique "pense bien faire", puisque son objectif est de permettre de déclencher notre système de défense spécifique. Mais ce faisant, elle apporte le VIH exactement là où il voulait aller : jusqu'aux ganglions qui sont notre réservoir de lymphocytes T4, les fameuses cellules dont le VIH a besoin pour pouvoir se multiplier abondamment. La situation est particulièrement perverse ! Ainsi, à peine quelques heures après le rapport sexuel, le VIH va commencer à pénétrer dans les lymphocytes T4 et s'y multiplier. Après moins d'une semaine, on retrouve du VIH, en grande quantité, dans toutes les parties du corps, y compris dans les sécrétions sexuelles. Bien entendu, il va tout de même y avoir une réaction de notre système spécifique, avec la stimulation des lymphocytes T4 non contaminés par le VIH et, entre autres, la fabrication d'anticorps ; mais comme nous l'avons vu, cela prend du temps ! Durant les premières semaines qui suivent une contamination, notre système spécifique est encore peu actif et le virus "fait ce qu'il veut" ! Les quantités de virus dans le sang (c'est ce qu'on appelle la charge virale), le sperme ou les sécrétions vaginales, sont considérables. On est donc, très vite après avoir été contaminé, à haut risque de transmettre le VIH à son tour, si l'on ne se

protège pas par ignorance. Cette période particulière, qui correspond aux deux mois suivant le jour de la contamination, est appelée "phase de primo-infection". Dans près de 3 fois sur 4, elle s'accompagne de symptômes proches de la grippe : fièvre, maux de tête, courbatures, troubles digestifs et parfois éruption cutanée, etc. Mais seuls des tests pourront permettre une confirmation (voir encadré en page 14).

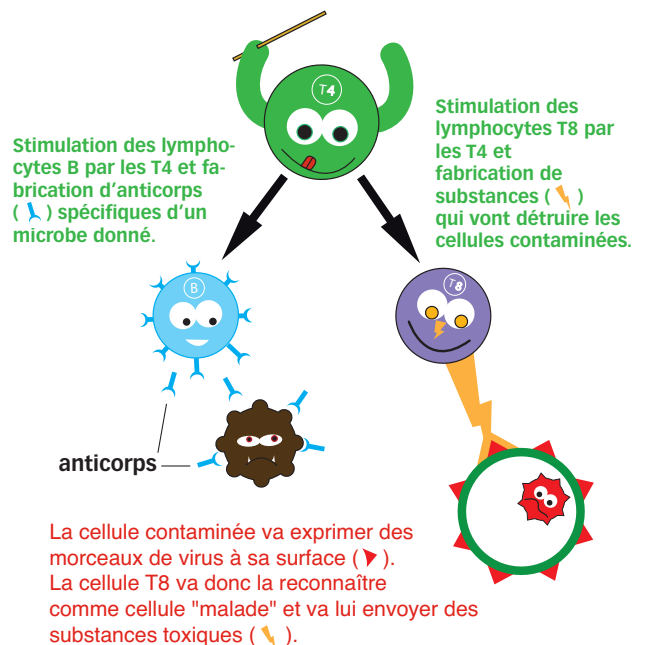
## Schéma 1 : Notre système de défense

### 1- Défenses immédiates, non spécifiques

exemples :



### 2- Défenses acquises, spécifiques



## Les tests de dépistage

Il y a plusieurs moyens de savoir si l'on est contaminé par le VIH.

### Les techniques indirectes, par la détection d'anticorps

La technique officielle, c'est le test de "séropositivité" qui va rechercher la présence d'anticorps (Ac) dans le sang. Les Ac font partie de notre système spécifique, c'est-à-dire que chaque Ac est spécifiquement dirigé contre un microbe donné, et il n'est présent que si notre corps est en train de se défendre (ou bien s'est déjà défendu) contre ce microbe. Une personne dite séropositive pour le VIH, cela signifie qu'elle a des anticorps contre le VIH, donc qu'elle est infectée par le VIH.

Lorsque ce test est positif, on fait systématiquement un test de confirmation, appelé "Western blot", afin d'affiner la détection des Ac anti-VIH et s'assurer qu'il n'y avait pas eu d'erreur technique. L'inconvénient de ces tests indirects, c'est qu'il faut attendre l'apparition des Ac spécifiques du VIH, ce qui prend plusieurs semaines (voir schéma 2).

### Les techniques directes par la recherche de particules du VIH

Comme les Ac du VIH mettent plusieurs semaines à apparaître, ne serait-il pas plus rapide d'aller directement rechercher le virus, présent très vite et en grande quantité ? Il y a pour cela deux possibilités :

**1<sup>ère</sup> possibilité :** la recherche d'antigène p24. C'est un bout de virus que l'on détecte dans le sang entre 10 et 25 jours après la contamination. C'est certes plus rapide et très fiable si le test s'avère positif, mais s'il est négatif, on ne peut rien en conclure... On est peut-être juste trop tôt ou trop tard par rapport à cette petite période "10<sup>ème</sup> – 25<sup>ème</sup> jour".

**2<sup>ème</sup> possibilité :** la recherche du VIH lui-même, en mesurant la charge virale. Celle-ci étant élevée quelques jours seulement après la contamination, cela semble être le test idéal. Mais attention ! Outre son prix élevé, il y a un risque majeur : certaines personnes, contaminées depuis longtemps et qui ont un système spécifique très efficace, vont parvenir à maîtriser très fortement la multiplication du virus. A défaut de l'éliminer, il y en aura tellement peu dans le sang que le test va sortir... négatif ! On parle de charge virale indétectable (en l'absence même de tout traitement anti-VIH). Pourtant la personne est bien infectée par le VIH, elle a bien des anticorps et est séropositive. Le test de séropositivité demeure donc le plus fiable, même s'il faut garder en tête qu'il faut attendre au moins six semaines pour les tests classiques et douze semaines pour les tests à résultats rapides, après une prise de risque.

Dorénavant, en France, pour améliorer la finesse du dépistage, on fait des tests dit "combinés" qui repèrent à la fois les Ac contre le VIH, et l'antigène p24.

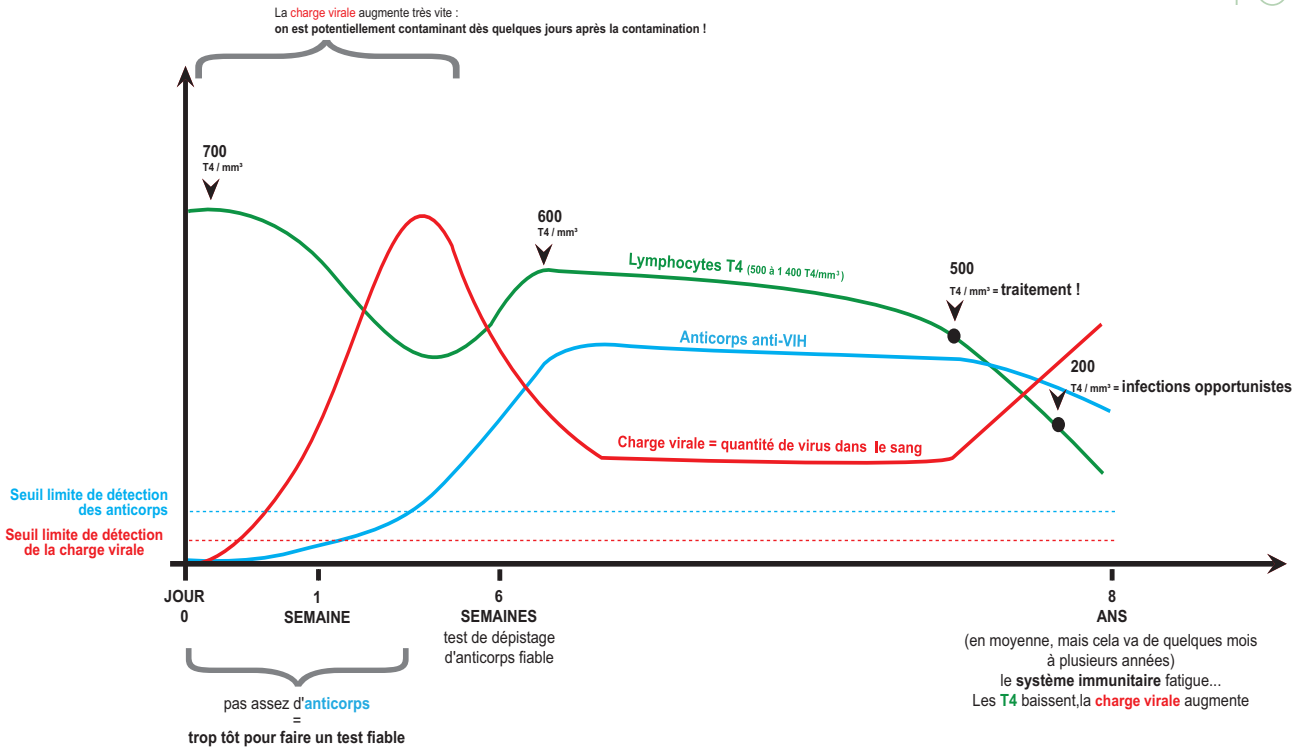
### Et ensuite ?

Ensuite les choses se calment un peu. Du moins au début. Notre système spécifique (anticorps, lymphocytes T8, etc.) marche bien et détruit chaque jour des millions de virus. Même si l'on ne parvient jamais à se débarrasser totalement du VIH, la quantité de virus dans le sang et les sécrétions sexuelles baisse. Parallèlement, le virus fait aussi des dégâts, détruisant chaque jour des milliers de lymphocytes T4. Cette bataille permanente va durer des années. Au bout d'un certain temps (huit ans en moyenne, en l'absence de traitement, mais ça peut être plus rapide ou plus long) notre système de défense s'est épuisé : les T4 sont trop bas et la charge virale augmente (voir schéma 2).

### Pourquoi le sida est-il fatal en l'absence de traitements ?

Les lymphocytes T4 sont les chefs d'orchestre de notre système de défense, contre les microbes que nous pouvons rencontrer tout au long de notre vie. S'il n'y a plus assez de T4, l'organisme ne parvient plus à se défendre correctement. Et même des microbes qui ne posent habituellement aucun problème, car rapidement éliminés, vont devenir des intrus dangereux pouvant créer de vraies maladies. On parle alors d'infections opportunistes, puisqu'elles profitent de notre faiblesse immunitaire. Plus on manque de T4, plus on est immuno-déprimé et à risque de développer ces maladies.

La quantité de T4 considérée comme normale est entre 500 et 1 400 T4/mm<sup>3</sup> de sang. Tant que les T4 sont au-dessus du seuil de 200 T4/mm<sup>3</sup>, il y en a relativement assez pour se défendre. Mais au-dessous de ce seuil, on risque de développer des infections opportunistes graves comme la toxoplasmose, la pneumocystose, etc. Et plus encore si l'on est en dessous de 50 T4/mm<sup>3</sup>, comme des infections à cytomégalovirus (CMV). Ce sont souvent ces maladies et non le virus du sida lui-même qui emportent les personnes non traitées par antirétroviraux dans le monde.



## Schéma 2 : Histoire naturelle du VIH... sans traitement

### Les traitements antirétroviraux

#### Qui et quand traiter ?

Les traitements, plus faciles à prendre et mieux tolérés que par le passé, restent contraignants. On pourrait donc se dire que puisque la plupart des infections opportunistes arrivent sous le seuil de 200 T4/mm<sup>3</sup>, on devrait attendre ce seuil pour commencer un traitement. Mais cela pose plusieurs problèmes :

Tout d'abord, lorsque le système de défense a été longuement et largement attaqué par le virus, il met du temps à récupérer après l'instauration du traitement anti-VIH. Pire, il est hautement probable que même si le nombre de T4 remonte, ils ne sont pas tout à fait aussi efficaces que si l'on était intervenu plus tôt.

De plus, notre système de défense nous protège aussi contre la survenue de certains cancers. Et de nombreux cancers s'avèrent être plus fréquents chez les personnes séropositives dès 500 T4/mm<sup>3</sup>.

Enfin, on sait que les traitements anti-VIH permettent de contrôler efficacement la quantité de virus dans le sang, mais également dans les sécrétions sexuelles. Une personne sous traitement est donc moins susceptible de transmettre le virus. Autrement dit : la proposition d'un traitement précoce est un moyen complémentaire de limiter la propagation de l'épidémie, en plus de l'utilisation la plus large possible du préservatif.

Aujourd'hui en France, en Suisse et dans de nombreux pays du monde, il est recommandé d'initier un traitement anti-VIH dès que le nombre de T4 passe sous le seuil de 500/mm<sup>3</sup>. Au Québec, les lignes directrices recommandent de traiter sous le seuil de 350 T4/mm<sup>3</sup> et, selon certains critères physiologiques, suggèrent d'initier un traitement entre 350 et 500 T4/mm<sup>3</sup>.

Enfin, si la personne le demande ou bien s'il y a des facteurs de risque particuliers (co-infection par le VHB ou le VHC, etc.) on peut être amené à initier un traitement avant même d'atteindre ce seuil, avec un niveau de T4 élevé.

**1 :** Le VIH se rapproche de sa cible, le lymphocyte T4. Grâce à ses clés naturelles (les picots tout autour du virus), il peut se fixer à la serrure **CD4** située à la surface du lymphocyte, ainsi qu'au petit co-récepteur accolé au CD4 (le CCR5 ou bien le CXCR4), un peu comme à une serrure à double entrée.

**2 :** Une fois que la clef du virus est dans la serrure, le virus va fusionner avec le lymphocyte T4, comme le font deux gouttes d'huile se rapprochant à la surface d'une marmite d'eau.

**3 :** Le VIH va alors faire pénétrer son ARN dans le lymphocyte T4 : l'**ARN du VIH**, c'est son patrimoine génétique à lui, l'équivalent de nos chromosomes...

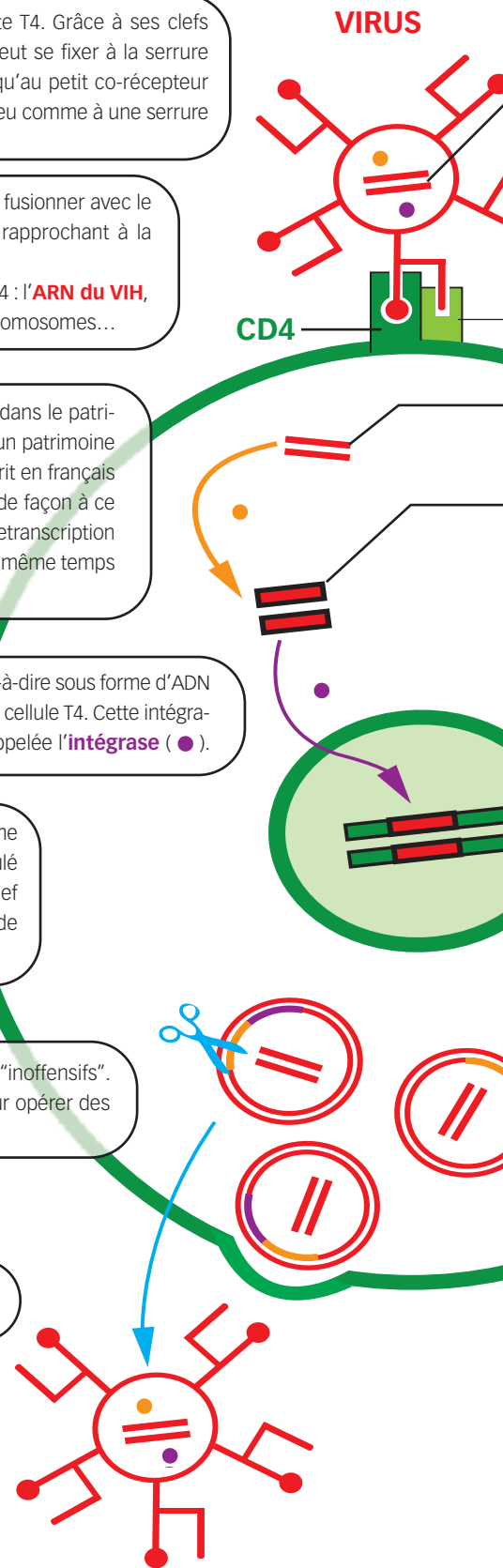
**4 :** Le but du VIH, c'est de pouvoir intégrer son patrimoine génétique (son ARN) dans le patrimoine génétique du lymphocyte T4. Mais le T4, comme toutes nos cellules, a un patrimoine génétique écrit sous forme d'ADN. Concrètement, c'est comme si l'un était écrit en français et l'autre en verlan ! Il va falloir traduire l'ARN viral, le retranscrire à l'envers, de façon à ce qu'il puisse être compatible avec le langage de l'ADN cellulaire. Ce travail de "retranscription à l'envers" se fait par une petite protéine (une enzyme) que le VIH a apporté en même temps que son ARN, appelée la **transcriptase inverse** (●).

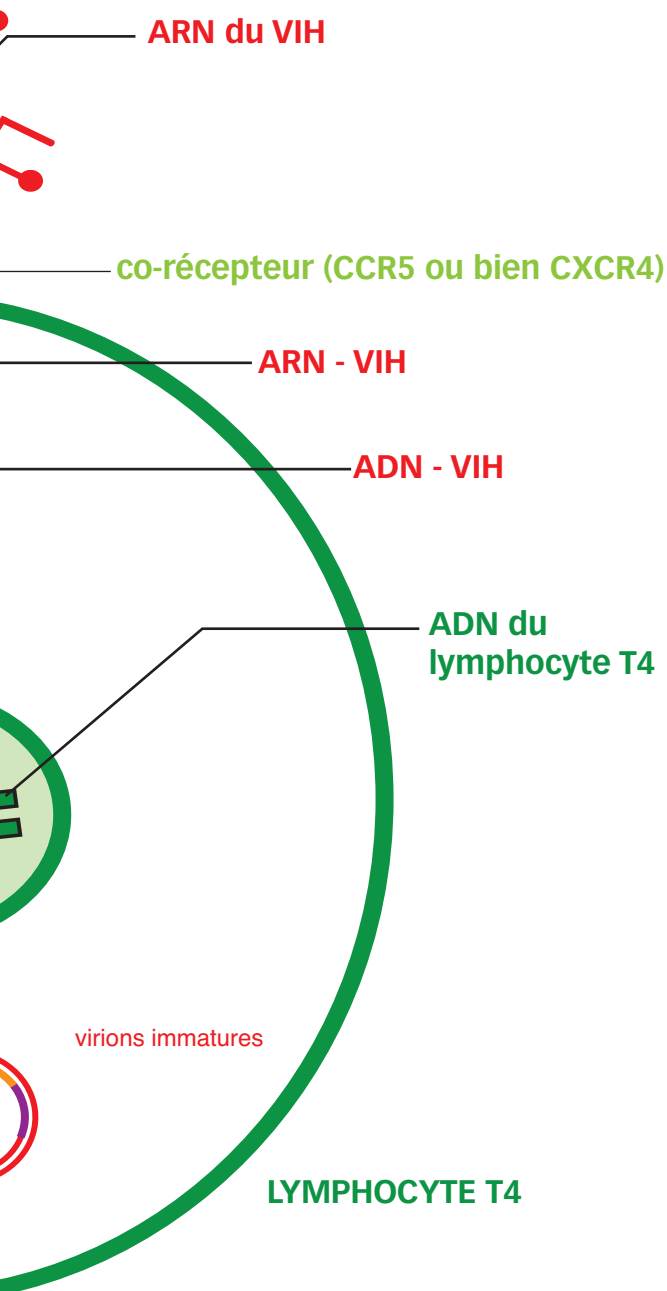
**5 :** L'ARN viral, une fois mis dans "le bon sens", c'est-à-dire sous forme d'ADN viral, va pouvoir être intégré dans l'ADN de notre cellule T4. Cette intégration se fait grâce à une autre enzyme du VIH, appelée l'**intégrase** (●).

**6 :** Ainsi, tout le patrimoine génétique du VIH se retrouve intégré au sein même du patrimoine génétique du lymphocyte T4. Lorsque ce dernier sera stimulé pour produire tout un tas de substances et jouer son rôle de chef d'orchestre de notre système immunitaire, il y aura aussi la production de tout un tas de nouveaux petits VIH...

**7 :** A ce stade là, les "bébés VIH" (on parle de virions) sont immatures et "inoffensifs". Il faut l'action d'une troisième enzyme virale, la **protéase** (✂), pour opérer des découpages et permettre la maturation complète des virions.

**8 :** Les nouveaux virus sont alors pleinement matures et peuvent aller infecter d'autres lymphocytes T4.





### Anti-corécepteur CCR5

Maraviroc (*Celsentri*)

### Inhibiteur d'entrée

Enfuvirtide (*Fuzéon*)

### Inhibiteur de la transcriptase inverse

#### Nucléosides

Ténofovir (*Viréad*)

Emtricitabine (*Emtriva*)

} *Truvada*

Abacavir (*Ziagen*)

Lamivudine (*Epivir*)

} *Kivexa*

#### Non-nucléosides

Névirapine (*Viramune*)

Efavirenz (*Sustiva, Atripla*)

Etravirine (*Intelence*)

### Anti-intégrase

Raltégravir (*Isentress*)

### Anti-protéase

Lopinavir (*Kaletra*)

Atazanavir (*Reyataz*)

Darunavir (*Prezista*)

etc.

Schéma 3 :  
Cycle de multiplication du virus  
et traitement anti-VIH\*

Dossier réalisé par Fabien Sordet

Illustrations : Vincent Cammas

\*Liste non exhaustive