

INTERVIEW

L'os, un capital à préserver..

InfoTraitements, dans le souci de faire le point sur les questions osseuses liées à l'infection VIH, a interrogé le Docteur Jacques Bernard, spécialiste de la question. Rhumatologue, interniste, spécialiste du VIH, il a été chef de Service de l'Hôpital Militaire Larrey à Toulouse et travaille maintenant dans le service de Maladies Infectieuses à l'hôpital Purpan de Toulouse.



InfoTraitement : Les problèmes d'ostéoporose sont souvent évoqués chez les personnes infectées par le VIH... Et rarement considérés... Pourquoi ?

Dr Jacques Bernard : L'ostéoporose, dans l'esprit de beaucoup de médecins et du public, concerne essentiellement les femmes ménopausées. De plus, l'ostéoporose est surtout une maladie du sujet âgé. Or, la majorité des patients souffrant d'infection à VIH sont des hommes et leur moyenne d'âge est aujourd'hui de 50 ans ; ils sont donc encore "jeunes". Aussi, dans cette population, le dépistage de l'ostéoporose n'est-il pas encore un réflexe ; ce problème est rencontré dans d'autres pathologies inductrices d'ostéoporose comme les maladies inflammatoires de l'intestin, le diabète etc.....

On a un vrai problème. Certes les médecins ont des capacités intellectuelles "infinies" mais trop souvent leur expression est réduite par le temps qu'ils

peuvent consacrer à leurs patients ! Quand on reçoit un patient suivi pour une maladie chronique sévère (VIH, diabète, ou maladie de Crohn), ce qui nous préoccupe, c'est d'abord que les éléments majeurs de cette pathologie soient maîtrisés : par exemple la charge virale et les CD4 pour le VIH. Depuis peu de temps, nous nous assurons qu'il n'y a pas trop d'effets secondaires aux médicaments que l'on prescrit.

Demain nous saurons mieux gérer les problèmes cardiovasculaires de nos patients et après demain leurs problèmes osseux...

Pour prendre une image, nous avons appris à conduire le véhicule "VIH", d'abord le pied sur le frein (1985-1995), ensuite en fonçant droit devant (1996-2000), puis nous avons acquis le réflexe de regarder dans le rétroviseur (2000-2006). Maintenant nous donnons systématiquement un coup d'œil dans l'angle mort. L'ostéoporose était dans l'angle mort...

IT : Quelle différence y a-t-il entre l'ostéoporose commune et reconnue chez la femme et celle que l'on rencontre chez les hommes ?

Dr J.B : Le tissu osseux est un tissu dont l'inertie est grande. Son renouvellement est lent (en comparaison, la peau a un renouvellement extraordinairement rapide). Il faut savoir que le taux moyen du remodelage chez les adultes n'est que de 20 % de l'ensemble de notre squelette par an.

L'unité multicellulaire de remodelage est une unité complexe qui va alterner les phases de résorption et de formation osseuse. Ces deux phases sont en équilibre jusqu'à 50 ans, puis apparaît un petit déficit de la formation par rapport à la résorption.

L'ostéoporose est la conséquence d'une multiplication de ce petit déficit dans le temps.

Chez la femme, au cours de la ménopause, il y a une très importante accélération du remodelage osseux, secondaire à l'arrêt de sécrétion des œstrogènes, et donc multiplication de ce petit déficit, qui deviendra grand... Ainsi les femmes, pendant cette période de quatre à cinq ans, vont-elles subir une perte accélérée de leur masse osseuse.

Chez l'homme, c'est pareil, mais... différent. L'acquisition du capital osseux se fait jusqu'à 20/35 ans ; de 35 à 50 ans, on ne bouge pas, puis le capital diminue progressivement, de l'ordre de 1 % par an, et ça ne s'arrête pas.

Donc, chez l'homme, en l'absence de période de pré ou de péri-ménopause qui explique la vigilance remarquable sur ce problème chez les femmes, la vigilance est bien moindre et les conséquences parfois dramatiques.

IT : Comment explique t-on la survenue de l'ostéoporose au cours de la maladie VIH ?

Dr J.B : L'os est un "tissu mémoire". Mémoire des charges qui ont pesé sur nos ascendants tout au long de l'histoire de notre espèce, et qui ont façonné l'appareil musculo-squelettique de l'homme moderne pour une exécution optimale des mouvements nécessaires à sa vie de bipède pressé.

Mémoire des contraintes mécaniques et métaboliques auxquelles chacun de nos squelettes est soumis tout au long de sa vie.

La fragilité du tissu osseux chez les hommes et les femmes touchés par le virus de l'immunodéficience humaine est une réalité bien démontrée par la très grande majorité des études épidémiologiques.

De quels évènements le tissu osseux de ces patients a-t-il bien pu garder la mémoire ?

Au cours de la maladie rétrovirale, le virus va provoquer une réaction de défense de l'organisme, dont une **réaction inflammatoire**.

Il va par ailleurs directement interférer dans la différenciation cellulaire de cellules-souche médullaires et dans l'expression phénotypique des cellules osseuses.

Au total, la réaction immunitaire et l'inflammation vont d'une part **stimuler la résorption osseuse**, et d'autre part modifier le **métabolisme de la vitamine D**, hormone clé de la **minéralisation osseuse**.

Le virus va s'opposer à la différenciation des cellules souches en **ostéoblastes**⁽¹⁾, et diminuer ses capacités fonctionnelles, ceci **freinant la formation du tissu osseux**. Le "bilan" pour le squelette est alors **négatif** !

La durée de la phase asymptomatique de la maladie variera d'un individu à l'autre.

On peut penser que les conséquences osseuses pendant cette phase seront fonction de la rapidité d'installation de la maladie et corrélées à l'importance

LE DECODEUR

Le T-score

Le T-score est l'écart qui existe entre la densité osseuse chez un patient et la densité osseuse théoriquement normale d'un adulte jeune du même sexe. Cette mesure doit être effectuée au même endroit du squelette (sites osseuse). Le T score s'exprime en écart type.

- Tant que le T-score est inférieur à -1, le résultat est considéré comme normal.
- Sujet ostéopénique : de -1 à -2,5
- Sujet ostéoporotique : en dessous de -2,5
- Il y a un quatrième stade qui est l'ostéoporose fracturaire basée essentiellement sur la fracture.

PARTENAIRES

ActionsTraitements remercie, pour leur soutien à son action, les

LABORATOIRES

Abbott France, Bœhringer Ingelheim, Bristol Myers-Squibb, Gilead, Glaxo Smith Kline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme-Chibret, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Schering Plough

INSTITUTIONS

Direction Générale de la Santé,
DRASS-URCAM-CRAMIF, INPES,
Ville de Paris

ASSOCIATIONS

Sidaction

individuelle de la réponse immunitaire.

Les conséquences osseuses d'un "lent progresseur" seront probablement bien moindres que celles d'un "progresseur rapide". La phase symptomatique correspond à une profonde immunodépression et à la survenue de maladies opportunistes. La **réaction inflammatoire** sera exacerbée et la **résorption osseuse** accélérée.

La **sédentarité obligée** liée à la maladie aura elle aussi des conséquences néfastes pour l'os. L'os a besoin pour son entretien du mouvement. La biomécanique définit sur notre squelette des **zones de concentration de contraintes**. C'est en regard de ces zones que la déminéralisation sera la plus rapide.

Pour traiter ces maladies opportunistes, les médecins peuvent être conduits à prescrire des corticoïdes. Les corticoïdes diminuent l'absorption du calcium, entraînent un catabolisme des protéines de l'os et ainsi altèrent son niveau de résistance, favorisant les fractures.

On peut comprendre qu'un **homme ayant subi tou-**

tes ces phases de la maladie ait pu payer une lourde "facture" osseuse. C'est d'abord chez lui que la question d'une **fragilité osseuse spécifique** se posera. S'il a une "lourde charpente", il pourra supporter cette agression ciblée sans conséquence majeure sur son squelette. En cas de "charpente légère", les conséquences pourront être sévères avec en particulier la survenue de fractures rachidiennes ou périphériques.

On pourrait penser que le traitement antirétroviral prescrit à ce **stade avancé** de la maladie n'aura que des effets positifs sur l'os en rétablissant l'immunité et en supprimant l'inflammation.

En fait, il semble que le **primo traitement** ait des effets importants sur le métabolisme osseux avec élévation des marqueurs du remodelage osseux et chute précoce de la densité osseuse. Et il semble qu'à **distance** de l'introduction du traitement, un nouvel équilibre de la balance résorption/formation s'instaure, avec un bilan nul, voire au profit de la formation.

Mais la question de l'**effet négatif des traitements**

TÉMOIGNAGE

Point d'étape d'un long parcours...

Les problèmes osseux dans l'infection à VIH sont souvent difficiles à vivre au quotidien, surtout chez des personnes ayant eu un parcours thérapeutique long et difficile. Bernard témoigne de son expérience, depuis le début de la maladie jusqu'à ce jour...

J'ai été contaminé dans le début des années 90, avec des infections opportunistes dès 1995, traité par corticothérapie, et plus tard, avec les traitements, sont apparus troubles du métabolisme et neuropathies ; j'ai commencé à souffrir en 2000 de douleurs nocturnes au genou gauche. Une réunion "Qualité de vie" d'Actions Traitements sur le sujet me décida à bouger rapidement ... J'obtiens une prescription d'IRM⁽⁶⁾ sans trop d'attente et celle-ci fait apparaître une ostéonécrose⁽⁷⁾ du condyle externe du genou ;

Avec la kinésithérapie, un supplément de calcium, et malgré tout un exercice physique régulier mais limité, les douleurs s'estompent et le foyer d'ostéonécrose se cicatrise sans que l'on envisage une intervention ou une période trop longue d'immobilisation, que j'ai toujours redoutée par crainte d'une perte d'autonomie.

Peu de temps après, la cinquantaine atteinte, je me décide à

effectuer une ostéodensitométrie, non prise en charge à l'époque par l'Assurance Maladie (à l'instar du New-Fill[®] d'ailleurs !) Il m'avait fallu rechercher dans l'annuaire les centres de radiologie pour les interroger et constater leurs écarts tarifaires allant de un à trois...

Après un tel épisode d'atteinte articulaire, je voulais obtenir une information sur ma densité osseuse, compte tenu de l'atteinte du virus, de la prise de corticoïdes (pneumocystose) et de plusieurs années de traitements antiviraux. Les résultats indiquaient une ostéopénie sévère, à la limite de l'ostéoporose.

Les marqueurs de destruction de l'os (parathormone) et de formation osseuse (ostéocalcine) étaient bas mais restaient dans la limite des valeurs de référence.

À partir de là, j'ai continué une prise de vitamine D, et peu de temps après j'ai suivi une prescription hebdomadaire de biphosphonates (Actonel[®]). J'ai particulièrement surveillé

sur l'os vient compliquer les choses !

Dans ce domaine, les preuves manquent. Les études sont difficiles à mener.

Difficiles parce qu'il faudrait pouvoir faire la part respective sur les effets osseux de la maladie et d'un traitement qui comporte trois molécules.

Difficiles, compte tenu de l'inertie du tissu osseux, avec un cycle de remodelage durant de trois à quatre mois, et une perte initiale pouvant être compensée ultérieurement.

Difficiles, compte tenu de l'hétérogénéité de la population avec donc un très grand nombre de patients à inclure dans les études, et une très longue durée pour démontrer un risque fracturaire.

Chez le **patient séropositif non traité**, avant une immunodépression profonde, les études manquent aussi. Elles seraient utiles pour évaluer le **rôle du seul virus**.

Chez le **patient séropositif asymptomatique traité** dans le cadre d'une immunodépression modérée (CD4 de 250 à 350 éléments/mm³), l'utilisation de certaines molécules méritera une attention particu-

lière soit parce qu'elles peuvent interférer dans le métabolisme de la vitamine D ou l'utilisation des corticoïdes (Norvir®, Sustiva®), soit parce qu'elles peuvent provoquer une déminéralisation subaiguë par altération de la fonction du tubule rénal proximal (tenofovir, contenu dans Viread® ; Truvada®). Mais le problème du tenofovir est bien cadré et doit être parfaitement connu des cliniciens. Peu de patients feront cette complication. Les moyens de la détecter sont simples. Elle est toujours réversible à l'arrêt précoce de la molécule.

Aucun lien entre la **lipodystrophie** et une déminéralisation n'a jamais été clairement démontré. Cependant, elle est la démonstration d'une imprégnation thérapeutique importante et justifie à nos yeux une exploration du métabolisme osseux et la prescription d'un DXA⁽²⁾.

Chez tous les patients, quel que soit leur statut immuno-virologique, un facteur de risque majeur est l'âge ! Il serait légitime de réaliser un DXA chez tous les patients des deux sexes après 50 ans.

De même, si il n'y a pas de preuve rapportant une

l'alimentation en renforçant le régime lacté, continué une activité physique, notamment en reprenant avec plaisir les randonnées auparavant devenues difficiles avec les douleurs du genou liées au foyer d'ostéonécrose...

Bref, j'ai dû prendre au sérieux ces anomalies pour améliorer mon hygiène de vie, et l'ostéopénie aujourd'hui ne cesse de s'améliorer malgré l'avancée en âge...

Au sujet de l'ostéonécrose, il y avait bien quelques cas répertoriés chez des patients VIH, mais peu d'études et d'intérêt pour le sujet relié avec peine aux effets des traitements et du virus.

Par contre pour l'ostéoporose/ostéopénie, il y avait dès 2000 des résultats constants qui montraient (et montrent encore !) que 60 % des patients VIH accus(ai)ent une ostéopénie (et 20 % une ostéoporose), mais le succès virologique et le combat pour l'observance et contre les lipodystrophies mobilisaient une grande partie des esprits et des énergies...

En présentant ce parcours osseux, je voulais simplement témoigner de l'importance d'une information thérapeutique, qui m'a permis de faire bouger la prise en charge, de frapper à plusieurs portes à un moment où je craignais un long temps d'immobilisation. En me montrant décidé, informé, la relation thérapeutique s'est enrichie, et mes initiatives ont été bien accueillies par les médecins.

Néanmoins, j'ai un peu l'impression aujourd'hui que tout cela reste encore la somme d'histoires individuelles. Qu'en est-il aujourd'hui de cette surveillance et de la prévention osseuse

pour l'ensemble des patients séropositifs ?

Par nos informations, il ne s'agit pas d'alarmer, d'ailleurs tout le monde n'est pas concerné.

Reste tout de même que l'infection à VIH invite ceux d'entre nous, anciennement contaminés, ayant eu plusieurs lignes de traitements, des épisodes inflammatoires, et donc les femmes comme les hommes particulièrement quinquagénaires et plus (remarquons que le VIH installe d'office la parité dans ce domaine !) à surveiller leur état osseux et contrôler la calcémie, la vitamine D... La démarche n'est pas toujours issue d'un réflexe généralisé ou volontariste de la part des praticiens.

Comptons et pensons aujourd'hui, à la fois avec l'avancée en âge et la chronicité de la maladie. Cette démarche ambitieuse et optimiste nous projette sur une... voire deux décennies au moins, puisqu'en matière d'état osseux, on est amené à raisonner dans le long terme. En effet, l'expérience montre que les corrections, les améliorations, les stabilisations se manifestent au bout de plusieurs années... Pendant tout ce laps de temps, c'est bien le patient qui a son dossier, son histoire et les cartes en main. Tout se joue donc "au long cours" dans le dédale d'un parcours de soins évolutifs et individualisés par excellence. Une fois de plus, le rôle souvent mis en évidence du patient "acteur de sa maladie" prend ici tout son sens !

Bernard

plus grande prévalence du déficit en vitamine D chez les patients séropositifs par rapport à la population générale, nous disposons de suffisamment d'arguments cliniques (observations) et scientifiques (études in vitro⁽³⁾) pour banaliser chez ces patients le dosage du calcium et du phosphore sanguins et urinaires, voire le dosage de la 25(OH) D3 (vitamine D).

IT : En pratique quand décider d'une exploration du métabolisme osseux ? Pouvez-vous donner des exemples ?

Dr J.B : En l'absence d'antécédents fracturaires : Pour un sujet qui vient d'être dépisté pour le VIH, et dont la date de la contamination est récente, la prise en charge va pouvoir être optimale. Dans ce cas, il n'y a pas d'intérêt à se poser trop tôt la question de l'os. Nous nous contenterons de noter les facteurs de risque d'ostéoporose (voir le "décodeur" page 11).

A l'opposé, chez un sujet dont la contamination est ancienne et dont la prise en charge de la maladie est presque devenue "routinière", la situation est différente :

- Après 50 ans, on abordera le sujet systématiquement, homme ou femme.
- Avant 50 ans, on prendra la décision sur la base du recueil des facteurs de risque classiques (voir le "décodeur" page 11). Nous considérons une ancienneté de la maladie supérieure à 10 ans et, ou une lipodystrophie comme des facteurs de risque spécifiques qui justifient une exploration osseuse en dehors d'autre facteur de risque associé.

S'il y a des antécédents fracturaires :

Il faut savoir qualifier une fracture de "basse énergie" : c'est une fracture consécutive à une chute d'une hauteur inférieure ou égale à la taille de l'individu. Ce peut être un poignet, un col du fémur, une **perte de taille** inexpliquée (qui s'expliquera par des tassements vertébraux souvent indolores !).

La survenue d'un tel accident justifiera une exploration osseuse complète quelque soit l'âge du patient.

Exemples :

Patient asymptomatique de 45 ans, suivi pour maladie VIH depuis dix ans, sous trithérapie efficace depuis trois ans, tabagique, et ayant un antécédent de fracture du poignet (chute de sa hauteur au début du traitement).

Taille et poids stables depuis 20 ans.

EN PLUS

L'essai FOSIVIR

L'essai FOSIVIR (ANRS 120) évalue un médicament, l'alendronate, contre placebo dans le traitement de l'ostéoporose des personnes atteintes par le VIH. Il a débuté en octobre 2004.

Outre l'objectif principal qui est d'évaluer l'efficacité du produit dans le traitement de l'ostéoporose des sujets infectés par le VIH, il permettra également d'évaluer la fréquence de l'ostéopénie et de l'ostéoporose chez ces derniers, de décrire l'évolution de l'ostéoporose chez des sujets VIH, hommes et femmes, recevant calcium et vitamine D, de comparer l'effet thérapeutique observé chez les femmes à celui observé chez les hommes, d'évaluer la tolérance des biphosphonates, et de rechercher des facteurs de risques de l'ostéoporose chez les patients infectés par le VIH.

Cette étude multicentrique (27 centres) en double aveugle, compare deux groupes en parallèle : Fosamax[®] (alendronate, 70 mg une fois par semaine) versus placebo.

Tous les patients recevront du calcium (500 mg/j) et de la vitamine D (400 UI/j), conformément aux recommandations européennes pour les études de prévention et de traitement de l'ostéoporose. La durée du traitement est de 96 semaines.

L'essai lui-même est prévu pour durer 154 semaines. Les personnes incluses ont plus de 18 ans (non ménopausées pour les femmes), avec une infection par le VIH-1 connue depuis au moins cinq ans ou un nadir⁽⁸⁾ des CD4 inférieur à 200/mm³ (même si le dépistage date de moins de cinq ans), un score de Karnofsky (évaluant l'autonomie des personnes) > 70, des CD4 > 50 /mm³, une densité minérale osseuse (T score) < -2.5 DS à l'extrémité supérieure du fémur, et/ou < -2.5 DS au niveau du rachis lombaire.

Source : ANRS

Une mesure de la densité osseuse est prescrite de manière **explicite** (en mentionnant l'antécédent de fracture, les facteurs de risque aspécifiques (voir le "décodeur" page 11), ici le tabac, et spécifiques soit une affection ancienne) ce qui justifiera le **remboursement** de l'examen.

Le résultat de son ostéodensitométrie donne un T-score (voir le "décodeur" page 7) à -2,6. Il s'agit donc d'une ostéoporose avérée.

La première chose à faire est de confier le patient à un rhumatologue pour réalisation d'une **enquête étiologique** complète, diététique, biologique pour écarter tout déficit hormonal ou vitaminique. Dans ce cas, l'enquête étiologique exhaustive n'a pas

retrouvé de cause particulière. Pourtant, l'ostéoporose est bien présente. Est-ce qu'on va lui donner un médicament ?

Et bien non : Il faut simplement lui demander de reprendre une activité physique régulière, variée, de manière progressive (**pour éviter les fractures de fatigue**), en lui expliquant que l'entretien de **sa force musculaire est un facteur de protection de ses os**. Un contrôle de la densité osseuse pourra être fait l'année suivante compte tenu des inconnus quant aux effets des médicaments anti-rétroviraux, et en cas de résultats stables, un nouveau contrôle après trois ans.

Ce n'est donc pas parce que l'on a une ostéoporose "ostéodensitométrie"⁽⁴⁾ qu'il faut prendre des médicaments.

Mais si nous étions face au cas d'un **homme de plus de 65 ans**, avec une histoire identique et un T-score de même niveau (-2,6), la mise en route d'un traitement s'imposerait, parce que l'**âge** est un facteur majeur de décompensation fracturaire chez les ostéoporotiques.

IT : Pouvez-vous conclure ?

Dr J.B : La prévalence élevée d'ostéoporose des patients suivis pour une infection à VIH est aujourd'hui une réalité. Elle est peut être plus la conséquence d'une **sommation** de facteurs délétères pour l'os qu'ils soient **spécifiques** de la maladie, agression virale chronique, maladies opportunistes, inflammation et réaction immunitaire, ou **aspécifiques**, sédentarité, abus de toxique, que des effets des médicaments.

Ces derniers ne sont cependant pas complètement innocents et leur prescription exige une grande rigueur sur la base d'un contrôle biologique très simple et routinier, la tubulopathie rénale⁽⁵⁾ qui doit nous permettre d'éviter les problèmes aigus.

La connaissance de leurs effets à long terme nécessitera de très longues études, mais nous savons déjà qu'ils ne sont pas majeurs.

Il faut donc traiter ce problème chez nos patients VIH comme nous le faisons chez Monsieur ou Madame "Tout-le-monde", avec une vigilance particulière chez les plus âgés, les plus anciens dans la maladie et ceux présentant une lipodystrophie.

La prescription de la densité osseuse doit procéder d'une réflexion médicale simple, systématique en cas de fracture, soit s'appuyant sur la présence des facteurs de risque d'ostéoporose et de fracture. Elle doit être explicite et ne posera alors aucun pro-

blème de remboursement. Elle doit toujours être associée à une exploration minimale du métabolisme osseux et plus particulièrement de la vitamine D.

Enfin, la découverte d'une ostéoporose densitométrique chez un patient jeune ne doit pas être systématiquement suivie d'une prescription médicamenteuse.

PROPOS RECUEILLIS PAR EUGÈNE RAYESS

redaction@actions-traitements.org

LE DECODEUR

Facteurs de risque de fracture

- **Âge +++**
- **Antécédent personnel de fracture.**
- **Corticothérapie ancienne ou actuelle.**
- **Antécédent de fracture du fémur chez un parent du 1er degré.**
- **Insuffisance pondérale (IMC<19)**
- **Troubles neuro-musculaires ou orthopédiques.**
- **Tabac et alcool.**
- **Maladies chroniques (>3).**
- **Immobilisation prolongée.**
- **Déficit en oestrogènes ou testostérone**
- **Carence vitamino- calcique.**

GLOSSAIRE

(1) Ostéoblaste :

Cellules permettant la formation du tissu osseux en se transformant en ostéocyte.

(2) DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) :

Technique non-invasive employée en imagerie médicale permettant de mesurer la densité des tissus. Elle permet notamment de mesurer la masse graisseuse intra-abdominale péri-viscérale, ainsi que la densité osseuse dans le dépistage des ostéopénies / ostéoporoses.

(3) In vitro :

Il s'agit de tests effectués dans des tubes, sur des cellules ou des fragments de cellules isolés.

(4) Ostéodensitométrie :

Mesure de la densité minérale osseuse au moyen de l'absorptiométrie (mesure de l'absorption d'un rayonnement monophotonique).

(5) Tubulopathie rénale :

Le diagnostic repose sur un contrôle régulier de la créatinine, du phosphore, et de l'uricémie sériques et en cas d'anomalie des urines de 24 heures.

(6) IRM :

L'IRM (imagerie par résonance magnétique) utilise des ondes de la fréquence des ondes radios ainsi que d'un champ magnétique très fort pour générer une image des organes et tissus internes.

(7) Ostéonécrose :

Nécrose du tissu osseux, d'origine infectieuse ou non, caractérisée par une dégénérescence des cellules osseuses (ostéocytes) et constatée le plus souvent au niveau de la tête fémorale.

(8) Nadir :

Il indique la valeur minimale enregistrée, lorsqu'on regarde une courbe mathématique, représentant l'évolution des CD4.