

ANNEE : 2020

THESE N°: 130

**PLACE DU LABORATOIRE DANS LE SUIVI
VIROLOGIQUE ET IMMUNOLOGIQUE DES
PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH.**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr EL HOUARI Amine

Né le

**Pour l'Obtention du diplôme de
Docteur en Médecine**

MOTS CLÉS : virus de l'immunodéficience humaine – charge virale -taux des
CD4 – génotypage.

JURY

Mr Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mr Rachid ABI

Professeur de Microbiologie

Mr Yessine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mr Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

الله
صديق
العظيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013	: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION:

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA



1. ENSEIGNANTS/CHERCHEURS/MÉDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR:

Décembre 1984

Pr. MMOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LA..CHKAR Hassan

Décembre 1988

Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1 990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOUIAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALIAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELIAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Médecine Interne - Clinique Royale

Anesthésie - Réanimation

Pathologie Chirurgicale

Médecine Interne

Radiologie

Médecine Interne - Doyen de la FMPR

Neurologie

Gynécologie .Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie - Dir. du Centre National PV Rabat

Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale Doyen de FMPT

Anesthésie Réanimation

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Anatomie

Chirurgie Générale

Microbiologie

Radiothérapie

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHIA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. IAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOUIANOUAR Abdelkrim
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELIAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale - Directeur du CHS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Traumatologie - Orthopédie
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique



Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Ahdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al
Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZIMEZALEK Zoub_ida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH. CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. IAMRANI Moulay Omar

Neurologie Doyen de la FMP Abu/cassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale

Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie • Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie- Réanimation

Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie • Directeur Hôp. D'Enfants Rabat
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie



Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Sournia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALIADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACH Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *

Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé AH Acad Est.*
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardia-Vasculaire
 Ophtalmologie



Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKA.T Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELIAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila

Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Avachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Si na M*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie

Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa ""*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT AII Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *

Chirurgie générale
 Chirurgie cardia vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie



Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufû. < *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawa
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. IAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BEIAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie, Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique



Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Pr. ABOUEWAA Khalil *

Pr.BENCHEBBA Driss *

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL KHATIABI Abdessadek *

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr.ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Pr. RAISSOUNI Maha *

**Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr.AHID Samir

Pr.AIT EL CADI Mina

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Pr.AMOR Mourad

Pr.AWAB Almahdi

Pr.BEIAAYACHI Jihane

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr.BENCHEKROUN Laila

Pr.BENKIRANE Souad

Pr.BENNANA Ahmed*

Pr.BENSGHIR Mustapha *

Pr.BENYAHIA Mohammed *

Pr.BOUATIA Mustapha

Pr.BOUABID Ahmed Salim*

Pr.BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr.CHAIB Ali *

Pr. DENDANE Tarek

Pr.DINI Nouzha *

Pr.ECH-CHERIF EL KEITANI Mohamed Ali

Pr.ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa

Pr.ELFATEMINIZARE

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Pr.EL HARTI Jaouad

Pr.EL JAUDI Rachid *

Pr.ELKABABRIMaria

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pr.EL KHLOUFI Samir

Pr.EL KORAICHI Alae

Pr.EN-NOUAL! Hassane *

Pr.ERRGUIG Laila

Pr.FIKRI Meryem

Pr.GHFIR Imade

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique

Anesthésie Réanimation

Traumatologie-orthopédie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine Interne

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Cardiologie

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire



Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMAN! Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI 'X'afa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

- Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed T
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira "
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSAN! Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah •
 Pr. JEA. IDIANASS *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OUIAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie· Embryologie· Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique



DECEMBRE 2014

Pr.ABILKACEM Rachid*
Pr.AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr.BOUABDELIAH Mounya
Pr.BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUB! EL IDRISSI Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. IAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAIDIRISSI Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES /

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rjae

''' Enseignants Militaires''

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O. R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique



2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia

Physiologie

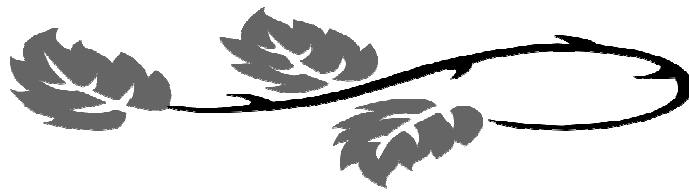
Pr. AIAMI OUHABI Naima
Pr. AIAOUI KATIM
Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. CHAHEDOUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Biochimie-chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Biochimie-chimie
Physiologie
Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

Mise à jour le 04/02/2020
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR


Chef de Service des Ressources
Humaines
Abdellah KHALED

Dédicaces



Je dédie cette thèse à...

A ALLAH Le Tout Puissant

*Pour la route que vous m'avez tracée
Pour la chance que vous m'avez accordée
Pour l'aide que vous m'avez apportée
Aussi bien dans les moments joyeux que compliqués
Louanges et Remerciements
Pour votre clémence et miséricorde*

*À mon père Ahmed El Houari,
ma mère Zahra Aghoutane, mon frère Naoufel El Houari*

Vous étiez toujours là pour moi, vous me donnez l'énergie, l'incentive et la motivation d'aller en avant. Sans vous je n'aurais pas pu arriver là où je suis et mes mots ne pourront jamais décrire la gratitude et la fierté qui me remplissent en vous voyons ce jour après plusieurs années d'étude à mon côté au moment où je rejoins le corps médical. Vous donnez à ma vie un gout agréable ,que dieu vous protège et vous garde pour moi.



À Meryem Boulaamane et Hasnae Ammari

Les stages de médecines nous ont réuni, et nous sommes devenu une famille, vous êtes mes sœurs, ensemble nous avons passé des moments inoubliables, ensemble notre relation a dépassé l'amitié on est une famille, et j'espère que notre réunion dure à vie.

À Manal Maioui

Les mots ne peuvent jamais te faire justice, depuis notre connaissance tu étais toujours présente, si je sais écrire des volumes ne peuvent suffire pour décrire ce que je veux dire, je ne peux que souhaiter que tu connaisses très bien ce que je ne peux exprimer.

À Oussama Elmartoui et El Kacem El Marboui

Vous n'êtes plus des amis pour moi vous êtes des frères, j'ai toujours pu compter sur votre soutien et votre aide dans les moments difficiles, vous m'accepter comme je suis, et durant notre cursus d'étude on a passé des moments qui resteront à toujours gravé dans ma mémoire, que notre fraternité dure une éternité.



À Brahim Aouad et Majdouline Belhouate

Vous êtes des amis d'exception, vous êtes toujours là quand j'ai besoin de vous, vous ne m'avez jamais refusé de l'aide, je souhaite à votre couple plein de joie et de succès.

À Ayoub, Ali, Simo, Dounia, Mouad, Yassine, Brahim, Halim, BHB, Abdel, Rachid...

Nos moments d'amitiés restaurons gravés à jamais dans ma mémoire, chacun de vous a de la valeur dans ma vie, chacun de vous a laissé sa propre empreinte dans ma personne, je ne saurais exprimé suffisamment ma gratitude, et j'espère que notre amitié dure une éternité.



Remerciements



À MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR RACHID ABI
PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le directeur de ma thèse, je vous remercie pour le temps et l'effort que vous m'avez consacré. Depuis le choix de notre sujet vous étiez toujours présents, avec votre accueil chaleureux et votre coopération. Votre sourire me donnait le calme devant les différentes situations difficiles qu'on a rencontré au cours de la rédaction de notre thèse. Pendant ces quelques mois de travail avec vous, j'étais témoin de votre professionnalisme et votre gentillesse. Veuillez cher professeur accepter ma profonde reconnaissance et l'expression de ma sincère gratitude.



À MON MAITRE ET PRESIDENT DE JURY
MONSIEUR LE PROFESSEUR ZOUHDI MIMOUN
PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE.

Je tiens à vous remercier de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury qui va juger mon travail. Je n'oublierai jamais l'accueil si chaleureux, la simplicité et la beauté d'âme dont j'étais témoin au moment où j'ai sollicité votre présence dans ma soutenance. Veuillez accepter professeur ma reconnaissance et mes remerciements.



A MON MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AHMED GAOUZI
PROFESSEUR DE PEDIATRIE.

*Je vous remercie pour l'honneur que vous me faite en
acceptant mon invitation pour juger mon travail. Je suis très
reconnaissant et je vous remercie pour le temps que vous avez
accepté de m'accorder.*



À MON MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR YESSINE SEKHSSOKH
PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE.

Je vous prie professeur d'accepter ma gratitude et mes remerciements pour avoir accepté de siéger dans le jury de mon travail. Veuillez accepter ma profonde reconnaissance.



LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : STRUCTURE DU VIH.....	9
FIGURE 2 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU GP120 ET SON CHANGEMENT DE CONFORMATION	11
FIGURE 3 : STRUCTURE DE TRANSCRIPTASE INVERSE.....	15
FIGURE 4 : PRESENTATION DU GENOME DU VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE VIH –1 ET DU VIH-2.....	22
FIGURE 5 : ORGANISATION GENETIQUE DE VIH-1.....	23
FIGURE 6 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES ETAPES D'ENTREE DU VIH-1, DANS LA CELLULE CIBLE.....	28
FIGURE 7 : PROCESSUS DE TRANSCRIPTION INVERSE DU VIH-1.....	31
FIGURE 8 : LE COMPLEXE DE PRE-INTEGRATION OU PIC	33
FIGURE 9 : INTEGRATION DE L'ADN VIRAL DANS LE GENOME DE LA CELLULE HOTE.	34
FIGURE 10 : MODELE DE L'ACTION TRANS-ACTIVATRICE DE TAT.....	37
FIGURE 11 : LE PRECURSEUR PROTEIQUE GAG JOUE UN ROLE CENTRAL DANS L'ASSEMBLAGE VIRAL.....	44
FIGURE 12 : ÉTAPES SUCCESSIVES DU CLIVAGE DES PRECURSEURS GAG ET GAG-POL PAR LA PROTEASE ET OBTENTION DES PROTEINES DE STRUCTURE DE LA PARTICULE VIRALE, APRES AUTO CLIVAGE DE LA PROTEASE.	45
FIGURE 13 ACCUMULATION DES VIRIONS VIH-1 DANS LES ENDOSOMES TARDIFS DE CELLULES LYMPHOBLASTIQUES T CHRONIQUEMENT INFECTEES PAR VIH-1.	46
FIGURE 14 : OBSERVATION AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE DE CELLULES DU SANG PERIPHERIQUE INFECTE PAR LE VIH.....	47
FIGURE 15 : CYCLE DE REPLICATION DU VIH	48
FIGURE 16: TABLEAU ET GRAPHIQUE DE L'EVOLUTION MONDIALE DE L'INFECTION PAR LE VIH	54
FIGURE 17: GRAPHIQUE MONTRANT LA DISTRIBUTION REGIONALE DES PERSONNES VIVANTS AVEC LE VIH EN 2018.....	55
FIGURE 18 : GRAPHIQUE MONTRANT LA DISTRIBUTION REGIONALE DES NOUVEAUX INFECTES PAR LE VIH EN 2018	55

FIGURE 19 : GRAPHIQUE MONTRANT LA DISTRIBUTION REGIONALE DES DECES LIES AU SIDA EN 2018.....	56
FIGURE 20 : GRAPHIQUE MONTRANT LA DISTRIBUTION REGIONALE DES MALADES AVEC ACCES AU TRAITEMENT EN 2018	56
FIGURE 21 : GRAPHIQUE MONTRANT LE POURCENTAGE DES MALADES TRAITES EN 2018	57
FIGURE 22 : GRAPHIQUE DECRIVANT LE DEVELOPPEMENT DE LA POPULATION VIH+ AU MAROC DEPUIS 1990.....	59
FIGURE 23 : TENDANCE DES NOUVELLES INFECTIONS A VIH AU MAROC DEPUIS 1990	60
FIGURE 24 : TENDANCE DES DECES LIES AU SIDA AU MAROC DEPUIS 1990.....	61
FIGURE 25 : PROGRES DU MAROC VERS L’OBJECTIF 90-90-90.....	61
FIGURE 26 : EVOLUTION DU TAUX DE CD4 ET DE LA CHARGE VIRALE AU COURS DE L’INFECTION A VIH	77
FIGURE 27 : POSTE DE CENTRIFUGATION.	89
FIGURE 28 : POSTE DE SECURITE MICROBIOLOGIQUE.	90
FIGURE 29:SCHEMA REPRESENTANT L'ELISA DIRECT	93
FIGURE 30 : SCHEMA DE L'ELISA EN SANDWICH	94
FIGURE 31 : PLAQUE DE TITRATION ELISA CONTENANT LES CUPULES DE REACTIONS.	96
FIGURE 32 : ARCHITECT i2000SR (ABBOTT).....	96
FIGURE 33 : ETI-MAX 3000 (DIASORIN).....	97
FIGURE 34: LES ETAPES DU WESTERN BLOT	99
FIGURE 35 : CRITERES D’INTERPRETATION DU WESTERN-BLOT D’UNE INFECTION PAR LE VIH101	
FIGURE 36: FONCTIONNEMENT D'UN CYTOMETRE EN FLUX	102
FIGURE 37: SCHEMA DE LA METHODE PCR	105
FIGURE 38:LE PRINCIPE DE LA RTPCR.	106
FIGURE 39: LE PRINCIPE DE LA PCR QUANTITATIVE EN TEMPS REEL.....	107
FIGURE 40 REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES MARQUEURS VIROLOGIQUES AU COURS DE LA PRIMO-INFECTION PAR LE VIH EN L’ABSENCE DE TRAITEMENT	110

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : PROTEINES CELLULAIRES A L'INTERIEUR DES VIRIONS DU VIH-1	18
TABLEAU II: FONCTION DES PRINCIPALES PROTEINES VIRALES DU VIH.....	25
TABLEAU III : RISQUE DE TRANSMISSION DU VIH-1 SELON LA VOIE D'EXPOSITION	63
TABLEAU IV : FREQUENCE DES SIGNES ET SYMPTOMES REPORTES PAR LES PATIENTS AU COURS DE LA PRIMO-INFECTION VIH.....	70
TABLEAU V: FREQUENCE DES SIGNES ET SYMPTOMES REPORTES PAR LES PATIENTS AU COURS DE LA PRIMO-INFECTION VIH CLASSES PAR CATEGORIE D'EXPOSITION	71
TABLEAU VI : TABLEAU MONTRANT LA CLASSIFICATION DE L'INFECTION VIH SELON LA CDC	114
TABLEAU VII : CARACTERISTIQUES DES INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	134
TABLEAU VIII : CARACTERISTIQUES DES INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	136
TABLEAU IX : CARACTERISTIQUES DES INHIBITEURS DE PROTEASE.....	139
TABLEAU X : CARACTERISTIQUES DES INHIBITEURS DE TRANSFERT DE BRIN D'INTEGRASE	141
TABLEAU XI : COMPRIMES DE COMBINAISON A DOSE FIXE A BASE D'INHIBITEUR DE NUCLEASE TRANSCRIPTASE INVERSE A UTILISER DANS LE CADRE D'UN REGIME ANTIRETROVIRAL ET SCHEMAS CO FORMULES A UN SEUL COMPRIME.....	145
TABLEAU XII : OPTIONS ANTIRETROVIRALES POUR LES PATIENTS EN ECHEC VIROLOGIQUE ...	152

TABLEAU DES MATIERES

I-INTRODUCTION	1
II-RAPPELS VIROLOGIQUES	2
A-Histoire	2
B-Origine	5
1-Origine du VIH-1	5
2-Origine du VIH-2.....	7
C-Classification	8
D-Structure et organisation génomique du VIH.....	9
1-Structure :	9
a-L'enveloppe.....	10
b-La matrice	11
c-La capside.....	12
i-La protéine de capside.....	12
ii-La nucléocapside.....	13
iii-La protéine p6	13
iv-Le peptide p2.....	14
Les protéines enzymatiques.....	14
v-Les protéines auxiliaires.....	15
vii-Protéines cellulaires encapsidés	17
2-Le génome viral :	19
a-Gènes de structure	19
b-Les gènes accessoires.....	21
E-Le cycle de réplication du VIH.....	26
1-La fixation, ou attachement à la cellule :	26
2-La fusion, la pénétration du virus et sa décapsidation :	27
3-La transcription inverse :	29
4-L'import et l'intégration de l'ADN proviral dans le génome de la cellule hôte	32

5-Expression de l'ADN proviral	35
a-La phase précoce	35
i-L'initiation de la transcription.....	35
ii-Épissage des ARNm viraux	37
b-La phase tardive	38
i-Export nucléaire des ARNm viraux mono et non-épissés	38
ii-Traduction des ARNm viraux mono et non-épissés	38
6-Assemblage des virions, bourgeonnement et maturation	39
a-Le recrutement des protéines virales dans l'assemblage.....	40
b-Le recrutement des ARN dans l'assemblage	41
i-Le recrutement de l'ARN viral	41
ii-Le recrutement de l'ARNt(Lys) ₃	41
c-Le bourgeonnement et la maturation du virion	42
F-Tropisme cellulaire et réservoirs viraux.....	49
G-Virulence du VIH = Variabilité génétique virale	50
III-RAPPELS ÉPIDÉMIOLOGIQUES.....	52
A-Épidémiologie mondiale.....	52
B-Épidémiologie nationale	57
C-Réservoir et Modes de transmission.....	62
D-Facteurs de risque [295], [313].....	64
IV-PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION À VIH.....	65
A-Évènements précoces de l'infection à VIH : primo-infection et diffusion initiale du virus.	66
1-Pathogenèse de la primo-infection	66
2-Manifestations cliniques de l'infection aiguë au VIH	68
3-Manifestations biologiques.....	71
4-Diagnostic positif.....	72
5-Diagnostics différentiels	72
B-La phase chronique de l'infection	72
1-Pathogénie virale, Réponse immunitaire et moyens d'échappement[23 [322]–[325]... 72	

2-Présentation clinique de la phase chronique.....	76
C-Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).....	77
D-Classifications internationales de l'infection par le VIH	79
1-Stades cliniques de l'OMS	79
2-Définition des catégories cliniques selon le CDC	85
V-RÔLE DU LABORATOIRE DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DE	
L'INFECTION À VIH :	87
A-Techniques utilisées par le laboratoire :	87
1-La phase pré-analytique.....	87
2-La phase analytique	90
a-ELISA quatrième génération.....	90
i-Principe	91
ii-Protocole	95
b-Western blot : technique de confirmation.....	97
i-Principe	97
ii-Protocole	99
iii-Lecture	100
c-Cytométrie en flux.....	101
d-La rtPCR	102
B-Diagnostic positif de l'infection	107
1-Primo-infection :.....	107
a-La charge virale d'ARN du VIH:.....	107
b-Test d'antigène VIH :	108
c-Dosages d'anticorps utilisés pour le dépistage, y compris ELISA et les tests de diagnostic rapide :	108
d-Western blot :	109
2-Phase chronique de l'infection - dépistage du VIH.....	110
3-Classification de l'infection.....	113
C-Tests de résistance du VIH	114
1-Mécanismes de résistance aux antirétroviraux :	115

2-Tests phénotypique et génotypique de résistance.....	116
a-Test de résistance phénotypique.....	116
b-Test de résistance génotypique	117
3-Exemples de mutations pharmaco-résistante.....	117
a-Mutations touchant le gène de la transcriptase inverse.....	117
b-Mutations dans le gène de la protéase.....	118
c-Mutations du gène de l'intégrase	118
d-Résistances aux inhibiteurs d'entrée	118
4-Recommandations	118
D-Surveillance des patients VIH-positifs	120
VI-PRISE EN CHARGE DES MALADES SÉROPOSITIFS POUR LE VIH	121
A-Évaluation initiale du patient séropositif.....	121
1-Interrogatoire minutieux et complet	121
a-Antécédents de maladie actuelle	121
b-Prise de médicaments.....	121
c-Antécédents médicaux	121
d-Antécédents familiaux	123
e-Revue des symptômes :.....	123
2-Examen physique.....	123
a-État générale.....	123
b-Examen appareil par appareil.....	124
3-Examens paracliniques :	126
a-Évaluation biologique de la ligne de base :.....	126
b-Bilan biologique spécifique du VIH	128
c-Sérologies hépatiques.....	129
d-Dépistage d'autres infections sexuellement transmissibles.....	129
e-Dépistage des infections opportunistes latentes	130
B-La thérapie antirétrovirale	130
1-Buts et principes de la thérapie antirétrovirale	130
2-Classes thérapeutiques :	131

a-Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)	131
b-Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	135
c-Inhibiteurs de protéase	137
d-Inhibiteurs de transfert de brin de l'Intégrase (INSTI)	140
e-Antagoniste du CCR5	142
f-Inhibiteur de fusion.....	143
g-Inhibiteur post-attachement au CD4	143
h-Les associations des antirétroviraux	144
3-Initiation du traitement	145
C-L'échec virologique	149
1-Définitions des réponses virologiques	149
2-Causes de l'échec virologique.....	150
3-Principes de prise en charge des patients avec échec virologique.....	151
VII-PRÉVENTION	153
A-Prévention de la transmission sexuelle du VIH.....	153
B-Prévention de la transmission du VIH chez les utilisateurs de drogues injectables	154
C-Prophylaxie de pré-exposition (PrEP)	154
D-Prophylaxie post-exposition (PPE) pour le VIH	155
E-Prévention de la transmission mère-enfant du VIH.....	156
VIII-CONCLUSION.....	158
LISTE DES RÉFÉRENCES	164

I-INTRODUCTION

À la fin de 2018, 37,9 millions de personnes vivaient avec l'infection par le VIH dans le monde, dont 21 % n'étaient pas au courant de leur statut sérologique. Environ 32 millions de décès dans le monde ont été attribués à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) depuis le début de l'épidémie de VIH au début des années 1980. Au Maroc, à la fin de 2018, l'ONUSIDA estimaient que 21000 de personnes vivaient avec l'infection par le VIH. De ce nombre, environ 24 % n'étaient pas au courant de leur statut.[1], [2]

Les signes cliniques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine sont divers, allant d'un syndrome pseudo grippal aigu dans l'infection primaire par le VIH à un état asymptomatique prolongé et finalement le stade SIDA de l'infection par le VIH. Avec la découverte du traitement antirétroviral, l'infection par le VIH est passée d'une maladie potentiellement mortelle à une maladie chronique qui peut être gérée par les différentes molécules antirétrovirales, permettant aux personnes séropositives une espérance de vie similaire à celle de la population générale.

En l'absence de vaccin efficace et de traitement d'éradication du virus, le diagnostic précoce de l'infection par le VIH est d'une importance primordiale, il permet aux fournisseurs de soins de santé une occasion inestimable de prévenir la transmission de la maladie et d'initier le traitement précocement, afin de contrôler l'évolution de la maladie et diminuer le risque de développement du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA).

Il a été montré que les personnes infectées par le VIH qui sont au courant de leur statut sérologique positif diminuent les comportements associés à la transmission de la maladie. En outre, des études ont également montré que le traitement de l'infection par le VIH peut réduire considérablement le risque de transmission de l'infection par les comportements à risque.[3]

L'identification des personnes vivant avec le VIH et de leurs traitements ultérieurs est la pierre angulaire de la stratégie de prévention des infections à VIH ; en l'absence de tableau clinique spécifique à l'infection par le VIH, cette stratégie repose sur le dépistage par les tests sérologiques effectués au sein du laboratoire de virologie.

Ainsi Notre travail vise à décrire les différentes techniques utilisées par le laboratoire de virologie dans le dépistage de l'infection, le diagnostic précoce, et mettre le point sur le rôle

primordial que joue le laboratoire dans la prise en charge correcte de l'infection et son suivi, et pour se faire, une compréhension de la structure du virus, son cycle de réplication, et les méthodes de prise en charge de la maladie sont nécessaires.

Dans ce contexte notre travail traite le sujet de l'infection par le VIH dans sa totalité : histoire et origine, structure et cycle virale, épidémiologie, physiopathologie et signes cliniques, prise en charge des malades, rôle du laboratoire de virologie et enfin la prévention.

II-RAPPELS VIROLOGIQUES

A-Histoire

La première description clinique du SIDA revient à juin 1981 où le rapport publié par le CDC décrit 5 hommes homosexuels jusqu'alors sains ne bénéficiant d'aucuns traitements, ont développé trois infections concomitantes : pneumocystis pneumonia, cytomégalovirus et candidose des muqueuses, et dont la réponse lymphocytaire in vitro aux antigènes et mitogènes était profondément déprimé, cela a suggéré un dysfonctionnement acquis de l'immunité cellulaire prédisposant aux infections opportunistes. [4], [5]

Les premières évidences virologiques de l'infection par le VIH ont été retrouvés dans des prélèvements de sang datant de l'année 1959 et un prélèvement d'un nœud lymphatique en 1960, les deux prélèvements proviennent de la république démocratique du Congo. Ces prélèvements étaient essentiels dans l'estimation du moment exact de transfert de SIV aux humains et son évolution aux VIH (le temps aux ancêtres communs les plus récents des deux virus : VIH et SIV). ainsi le transfert inter espèces du VIH-1 GROUPE M est estimé avoir eu lieu en 1853 (CI 1799-1904) et le groupe O en 1920 (CI 1890-1940) et le groupe N en 1921 (1885-1977).[6]–[9]

En 1983 le virus de l'immunodéficience humaine a été isolé chez un homme homosexuel de 33 ans diagnostiqué par le SIDA et souffrant de poly adénopathies.[10], [11] sa séquence complète de 9193 nucléotides a été déterminée en début 1985 plaçant ainsi le VIH à part de la famille des virus de lymphomes humains[11], [12]. En 1993, la quantification de la charge virale par PCR a été réalisée pour la première fois sur le plasma de 66 patients infectés par le VIH, et cette méthode a été proposée comme moyen de surveillance de la maladie.[13]

En 1984, l'antigène CD4 a été identifié comme récepteur spécifique pour l'agent causal du SIDA.[11], [14] En plus d'infecter les lymphocytes T-helper, le VIH peut également infecter

les macrophages et d'autres cellules de la même lignée, telles que la microglie du cerveau, exprimant de faibles niveaux de CD4. Cependant, il est rapidement devenu évident que le CD4 était nécessaire mais pas suffisant pour l'infection par le VIH, car l'expression du CD4 humain sur des cellules murines ne conférait pas de sensibilité à l'entrée du VIH.[15], [16] ainsi L'année 1996 a connu la découverte des deux principaux corécepteurs pour le VIH-1 le CCR5 (Le récepteur à C-C chimiokine de type 5 appelé aussi CD195) et le CXCR4 (Le récepteur à CXC chimiokine de type 4 appelé aussi CD184).[11], [15], [17]

La découverte de CCR5 en tant que corécepteur a rapidement conduit l'identification d'un facteur majeur de résistance génétique à l'infection par le VIH. Le fait que certains individus très exposés au VIH aient réussi à échapper à l'infection était un mystère. Mais rapidement a été démontré que l'un de ces patients était homozygote pour une suppression de 32 paires de bases dans l'exon 1 du gène CCR5 et que ses cellules ne pouvaient pas être infectées par le virus in vitro. L'allèle muté est relativement plus fréquent chez les sujets caucasiens, et bien que les hétérozygotes ne soient pas totalement résistants au VIH, ils sont moins susceptibles à l'infection et, une fois infectés, leur progression vers le sida est plus lente que celle des personnes avec un CCR5 de type sauvage. [15], [18]

l'année 2002 a connu l'identification de APOBEC3G (apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3G) aussi nommé CEM 15 comme enzyme exerçant une activité immunitaire antirétrovirale innée contre les rétrovirus, notamment le VIH, en interférant avec son réplication, et dont l'activité est inhibé par le Vif (virus infectivity factor).[19]

le CD317 ou THETERIN a été identifié en 2003, cette protéine est exprimée par de nombreuses cellules immunitaire en réponse à la stimulation par interféron, son activité permet l'inhibition de la libération des virion des cellules hôtes, et contré par le Vpu (viral protéine U) exprimé par le VIH.[20], [21] Tripartite motif-containing protein 5 ou TRIM5α a été identifié en 2004 comme un facteur de défense intra cellulaire contre le VIH.[22] la translocation microbienne a été identifié en 2006 comme cause de l'activation immunitaire systémique au cours de l'infection chronique par le VIH.[23] le SAMHD1 ou SAM domain and HD domain-containing protein 1 est une protéine exprimée par les cellules dendritiques et

myéloïdes et dont l'activité anti retro viral est contrée par la protéine viral Vpx a été identifié en 2011.[24]

En juillet 1987 , une étude en double aveugle a prouvé l'efficacité de l'azidothymidine dans le traitement du sida, en diminuant la mortalité et la fréquence des infections opportunistes.[25] ce même traitement a montré son efficacité dans la diminution du risque de la transmission materno-fœtale du virus par les deux tiers si administré au cours de la grossesse et 6 semaines après l'accouchement au nourisson.[26] le traitement antiviral par indinavir, zidovudine (azidothymidine),et lamivudine combinés a été introduit en septembre 1997.[27] une étude randomise contrôlé montré en 2005 le rôle protectif de la circoncision dans la prévention de l'acquisition du VIH , ce rôle préventif est comparable à celui d'un vaccin de grande efficacité. [28]

Décembre 2009 a connu la publication des résultats de l'étude du vaccin contre le VIH réalisé au Thaïlande , cette étude réalisé sur 16402 a montré un bénéfice modeste du vaccin .[29]

En 2010 , The Centre for the AIDS Program of Research in South Africa a publié les résultats d'une étude montrant l'efficacité d'un gel vaginale a base de tenofovir dans la prévention de l'infection par le VIH chez les femmes.[30] décembre de la même année , l'effet protecteur de la chimioprophylaxie combinée préexposition à base de emtricitabine et tenofovir disoproxil fumarate a été montré chez 2499 sujets homosexuels seronegatifs.[31]

En aout 2011 a été montré que l'initiation précoce du traitement antirétroviral a permis de réduire les taux de transmission sexuelle du VIH-1 et les événements cliniques au sein des couples sérodiscordants, ce qui indique des avantages pour la santé publique et personnelle de ce traitement.[32]

En 2005, une étude a identifié un groupe de 15 personnes dont le système immunitaire était capable de contrôler le VIH avec un ARN virale plasmatique indétectable sans traitement pour une durée de plus de 10 ans.[33] le premier cas guérie fonctionnellement du VIH a été rapporté en 2009 chez un patient atteint de leucémie myéloïde aigue et d'infection par le VIH, qui a bénéficié d'une transplantation de cellules souches d'un donneur homozygote pour l'allèle muté du corécepteur CCR5 qui confère la résistance contre le VIH.[34]

L'année 2013 a connu l'identification de 14 patients (contrôleurs post-traitement [PTCs]) infecté par le VIH dont la virémie est restée contrôlée pendant plusieurs années après

l'interruption de la thérapie antirétrovirale combinée prolongée initiée pendant la primo-infection.[35]

L'année 2019, a connu la déclaration du deuxième malade guéri du VIH, le malade surnommé « malade de London » a bénéficié d'une transplantation de cellules souches d'un donneur CCR5Δ32/Δ32 pour son lymphome de hodgkin.[36]

Après les résultats décourageants du premier essai de vaccin, la fin de l'année 2019 a connu l'annonce d'un essai clinique de phase 3, qui étudiera l'efficacité d'un nouveau vaccin dénommé « MOSAICO », cette dernière étude regroupera 3 800 participants transgenres et chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes dans 8 pays, dont l'Argentine, l'Italie, le Mexique, la Pologne et les États-Unis. La moitié des participants en auront quatre injections de vaccins au cours d'une année, et l'autre moitié recevra un placebo. Les injections contiennent un virus commun désactivé qui porte des versions synthétiques de trois gènes du VIH.[37]

B-Origine

Le VIH est un virus zoonotique, né dans l'Afrique centrale suite la transmission inter-espèces d'un lentivirus : le virus de l'immunodéficience simien (SIV). Le VIH-1 groupes M, N proviennent du contact avec les chimpanzés, le VIH-1 groupe P du contact avec les gorilles et VIH-2 avec ses 7 sous types provient du contact avec un petit singe le suie mangabeys. Une fois introduit aux humains, le virus a subi une évolution distincte conduisant au VIH comme on le trouve maintenant au monde. Cette évolution a été favorisée par plusieurs re-infestation par le sang simien suite aux activités de chasse devenu plus fréquentes dans la période coloniale, et la transmission interhumaine par la prostitution pratiquée par ce qu'on appelait les femmes libres de l'Afrique centrale et la transmission iatrogène par transfusions et seringues réutilisables.[6], [38]–[40]

1-Origine du VIH-1

Le VIH-1 n'est pas un seul virus, mais comprend quatre lignées distinctes, appelées groupes M, N, O et P, chacune résultant d'un événement de transmission inters-espèces indépendant. Le groupe M a été le premier à être découvert et représente la forme pandémique du VIH-1 ; il a infecté des millions de personnes dans le monde et a été trouvé dans pratiquement tous les pays du monde. Le groupe O a été découvert en 1990 et est beaucoup moins répandu que le

groupe M. Il représente moins de 1% des infections mondiales par le VIH-1 et est largement limité au Cameroun, au Gabon et aux pays voisins. Le groupe N a été identifié en 1998 et est encore moins répandu que le groupe O ; seuls quelques dizaines de cas d'infection du groupe N ont été documentés, tous chez des individus du Cameroun. Enfin, le groupe P a été découvert en 2009 chez une Camerounaise vivant en France. Malgré un dépistage approfondi, le groupe P n'a jusqu'à présent été identifié que chez quelques personnes, ce qui suggère que ce groupe est une transmission « sans issue ». Bien que les membres de tous ces groupes soient capables de provoquer une déplétion des lymphocytes T CD4 et le SIDA, ils diffèrent manifestement considérablement dans leur distribution au sein de la population humaine.[41]–[48]

Les groupes N et M du VIH-1 sont très étroitement liés aux souches SIVcpz du sud du Cameroun, ce qui indique qu'elles sont d'origine chimpanzé. Il a même été possible de retracer leurs précurseurs à une communauté particulière des chimpanzés « *Pan troglodytes troglodytes* ». Le groupe N du VIH-1 semble avoir émergé à proximité de la forêt du Dja dans le centre-sud du Cameroun, tandis que la forme pandémique, le groupe M, est probablement originaire d'une zone flanquée des fleuves Boumba, Ngoko et Sangha dans le coin sud-est de Cameroun. Les données phylogénétiques existantes confirment que le groupe P du VIH-1 provient des gorilles, mais trop peu de souches SIVgor ont été caractérisées pour identifier la région où cette transmission aurait pu se produire. En revanche, la source immédiate de VIH-1 groupe O reste inconnue, car il n'y a pas de virus de singe qui sont particulièrement étroitement liés à ce groupe. Ainsi, le groupe O du VIH-1 pourrait être d'origine chimpanzé ou gorille. Néanmoins, le fait que les virus des groupes O et P soient plus étroitement liés à SIVcpzPtt suggère que les deux groupes sont originaires de l'Afrique centrale occidentale, ce qui est cohérent avec leurs distributions actuelles.[38], [49]

La façon dont les humains ont acquis les précurseurs des singes des groupes M-N, O et P du VIH-1 n'est pas connue ; cependant, sur la base de la biologie de ces virus, la transmission doit avoir eu lieu par exposition cutanée ou muqueuse au sang de singe infecté et / ou aux liquides organiques. De telles expositions se produisent le plus souvent dans le contexte de la chasse à la viande de brousse. Quelles que soient les circonstances, il semble clair que les rencontres homme-singe en Afrique centrale occidentale ont entraîné quatre événements de

transmission inter-espèces indépendants. Les analyses d'horloge moléculaire datent du début des épidémies des groupes M et O jusqu'au début du XXe siècle. En revanche, les groupes N et P semblent avoir émergé plus récemment, bien que les données de séquence pour ces groupes rares soient encore trop limitées pour tirer des conclusions définitives.[8], [50]–[52]

2-Origine du VIH-2

Depuis sa première découverte, le VIH-2 est resté largement limité à l'Afrique de l'Ouest, avec ses taux de prévalence les plus élevés enregistrés en Guinée-Bissau et au Sénégal. Cependant, les taux de prévalence globaux diminuent et dans la plupart des pays d'Afrique de l'Ouest, le VIH-2 est de plus en plus remplacé par le VIH-1. Les charges virales ont tendance à être plus faibles chez les personnes infectées par le VIH-2 que chez les personnes infectées par le VIH-1, ce qui peut expliquer les taux de transmission plus faibles du VIH-2 et l'absence presque complète de transmissions de la mère à l'enfant. En fait, la plupart des personnes infectées par le VIH-2 ne progressent pas vers le sida, bien que celles qui sont infectées présentent des symptômes cliniques indiscernables du VIH-1. Il est donc clair que l'histoire naturelle du VIH-2 diffère considérablement de celle du VIH-1, ce qui n'est pas surprenant étant donné que le VIH-2 est dérivé d'un lentivirus primate très différent.[53]–[58]

Une origine dans une espèce des petits singes appelés « Mangabey fuligineux » du VIH-2 a été proposée pour la première fois en 1989 et confirmée par la suite en démontrant que les humains en Afrique de l'Ouest hébergeaient des souches de VIH-2 qui ressemblaient à des souches SIVsmm (virus de l'immunodéficience simienne spécifique de l'espèce « Mangabey fuligineux ») circulant localement. Le fait que les mangabeys fuligineux sont fréquemment chassés comme ravageurs agricoles dans de nombreuses régions de l'Afrique de l'Ouest a fourni des voies de transmission plausibles vers l'homme.[59]–[61]

Depuis son premier isolement, au moins huit lignées distinctes de VIH-2 ont été identifiées, dont chacune semble représenter un transfert d'hôte indépendant. Par analogie avec le VIH-1, ces lignées ont été appelées groupes A – H, bien que seuls les groupes A et B se soient propagés dans les humains à un degré appréciable. Le groupe A a été trouvé dans toute l'Afrique de l'Ouest, tandis que le groupe B prédomine en Côte d'Ivoire. Tous les autres groupes du VIH-2 n'ont été initialement identifiés que chez des individus isolés, ce qui suggère qu'ils représentent une infection accidentelle avec une propagation secondaire très

limitée ou nulle. Parmi ceux-ci, les groupes C, G et H ont été liés à des souches SIVsmm de Côte d'Ivoire, le groupe D est le plus étroitement lié à une souche SIVsmm du Libéria, et les groupes E et F ressemblent à des souches SIVsmm de Sierra Leone. En raison de leur nature sporadique, les groupes C – H sont supposés représenter des transmissions « sans issue ». Cependant, une deuxième souche divergente du VIH-2 a récemment été placée dans le groupe F. Ce virus a été identifié chez un immigrant du New Jersey, originaire de la même zone géographique de la Sierra Leone où cette lignée a été découverte pour la première fois. Contrairement au cas index d'origine, l'infection nouvellement identifiée du groupe F était associée à une diminution du nombre de lymphocytes T CD4 et à des charges virales élevées.[61]–[67]

C-Classification [68]–[71]

Le VIH fait partie de la famille des rétrovirus. Ces derniers sont très répandus dans le monde animal. Ils sont caractérisés par la présence d'une enzyme, la transcriptase inverse, permettant la rétrotranscription de l'ARN en ADN caractérise ces virus.

On distingue actuellement trois sous-groupes au sein des rétrovirus humains : les oncovirus à ARN de type HTLV (human T-lymphotropic virus), les spumavirus et enfin les lentivirus dont font partie les VIH, ce sous-groupe a pour caractéristiques essentielles d'avoir une longue période d'incubation et d'être cytopathogène.

Les VIH-1 et VIH-2, sont les agents étiologiques du Sida chez l'Homme. Les virus VIH-1 sont actuellement classés en trois groupes : le groupe M (responsable de la pandémie), le groupe O (outlier) et le groupe N (non-M non-O). Le groupe M est actuellement subdivisé en 9 sous-types (A, B, C, D, F, G, H, J, K) et 37 formes recombinantes ou circulating recombinant form (CRF01-CRF37). Le sous-type A est subdivisé en sous-sous-type A1, A2 et plus récemment A3 et A4. Le sous-type F est lui-même subdivisé en sous-sous-type F1 et F2. À la différence du VIH-1, un nombre limité de souches VIH-2 a été génétiquement caractérisé permettant une classification en 8 groupes (A-H), seuls les groupes A et B jouent un rôle dans l'épidémie du VIH-2.

D-Structure et organisation génomique du VIH[72]–[83]

1-Structure :

Le VIH présente les caractéristiques morphologiques des Lentivirus : une enveloppe avec des spicules, un core excentré tronculaire et formé du génome et de trois protéines, un génome fait de deux molécules d'acide ribonucléique (ARN) simple brin et une enzyme caractéristique de leur mode de répllication : la retro-transcriptase (RT) ou transcriptase inverse.

Les virions VIH-1 matures ont une forme sphérique, d'un diamètre allant de 110 à 130 nm. Ils sont enveloppés d'une membrane phospholipidique cellulaire à l'intérieur de laquelle se trouve un « core » en forme de cône dense aux électrons. Ce « core » contient l'ARN génomique viral, des ARN d'origine cellulaire ainsi que des protéines virales et cellulaires.

VIH-1 et VIH-2 présentent la même organisation génomique et la même structure, mais les poids moléculaires de leurs protéines et enzymes sont différents.

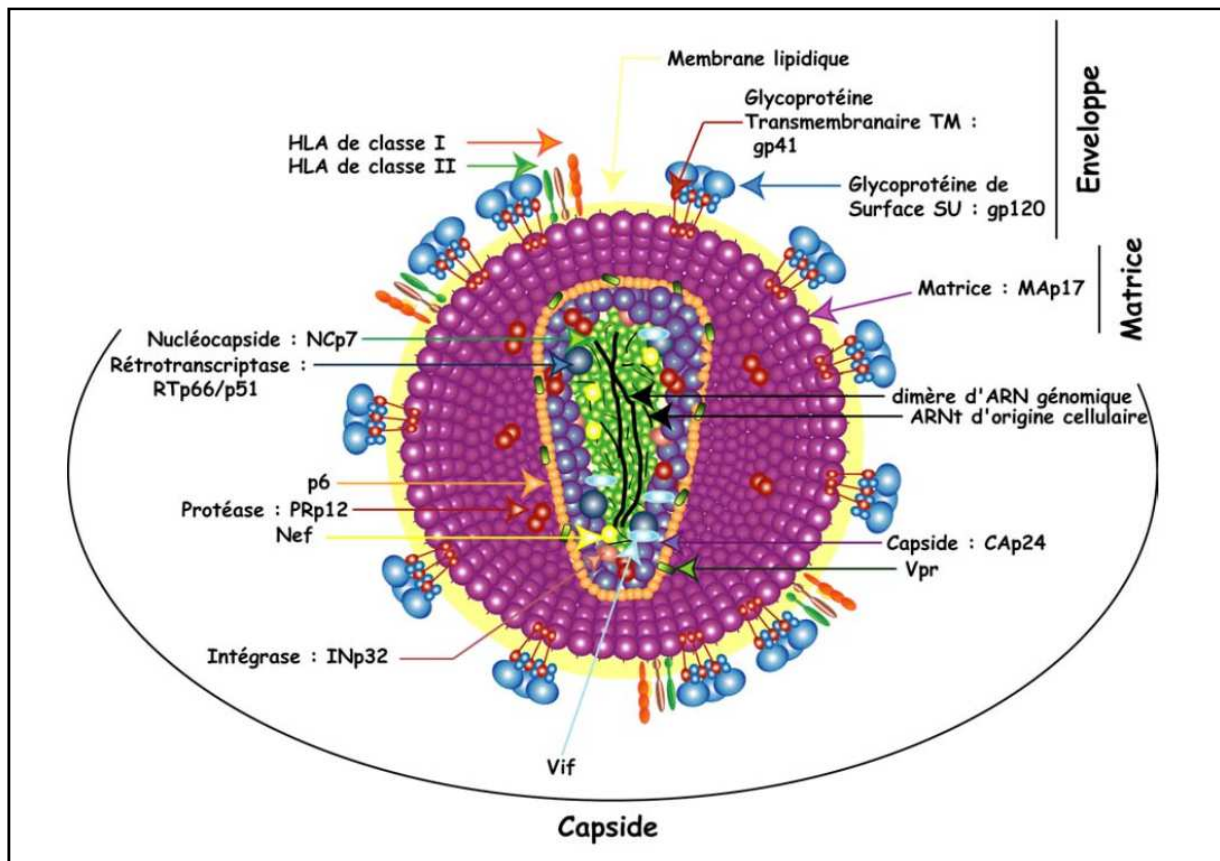


Figure 1 : structure du VIH.[84]

a-L'enveloppe

Il s'agit d'une membrane riche en lipoprotéines, formée d'une double couche lipidique d'origine cellulaire lors du bourgeonnement du virion avec comme différence le taux de cholestérol qui dans l'enveloppe virale est supérieur à celui retrouvé dans la membrane cellulaire. Dans ces membranes sont insérés des protéines d'origine cellulaire, telles que les molécules HLA, ICAM-1... et les protéines virales d'enveloppe gp120 (ou SU surface) et gp41(ou TM pour transmembranaire). Ces deux glycoprotéines forment des trimères à la surface de la particule virale, chaque monomère étant constitué de deux sous-unités gp120 et gp41 associées de façon non covalente. Ce complexe reconnaît spécifiquement des récepteurs cellulaires et permet la fusion des membranes virale et cellulaire.[85], [86]

La liaison non covalente entre gp120 et gp41 fait que la gp120 peut être éliminée spontanément dans l'environnement local et détecté dans le sérum, ainsi que dans le tissu lymphatique des patients infectés par le VIH.

Le virus peut incorporer les protéines hôtes pour trois raisons fondamentales : la protéine était simplement présente sur le site d'assemblage ; la protéine interagissait avec une protéine virale et a été balayée dans le virion au cours du bourgeonnement par cette association spécifique ; ou il a été délibérément incorporé pour remplir une fonction pour le virus.

La présence d'ICAM-1 semble rendre le virus résistant à la neutralisation par les anticorps contre la gp120, et stabilise l'attachement viral en se liant à LFA-1 surmontant ainsi l'inhibition réalisée par les anticorps se liant à Env. Un autre mécanisme potentiel pour la survie du virus est que CD46, CD55 et CD59 ont été observés protéger le VIH-1 de l'inactivation en inhibant sa lyse par le complément. Les molécules HLA semblent conférer au virus un pouvoir de modulation de l'immunité de l'hôte.[87]–[89]

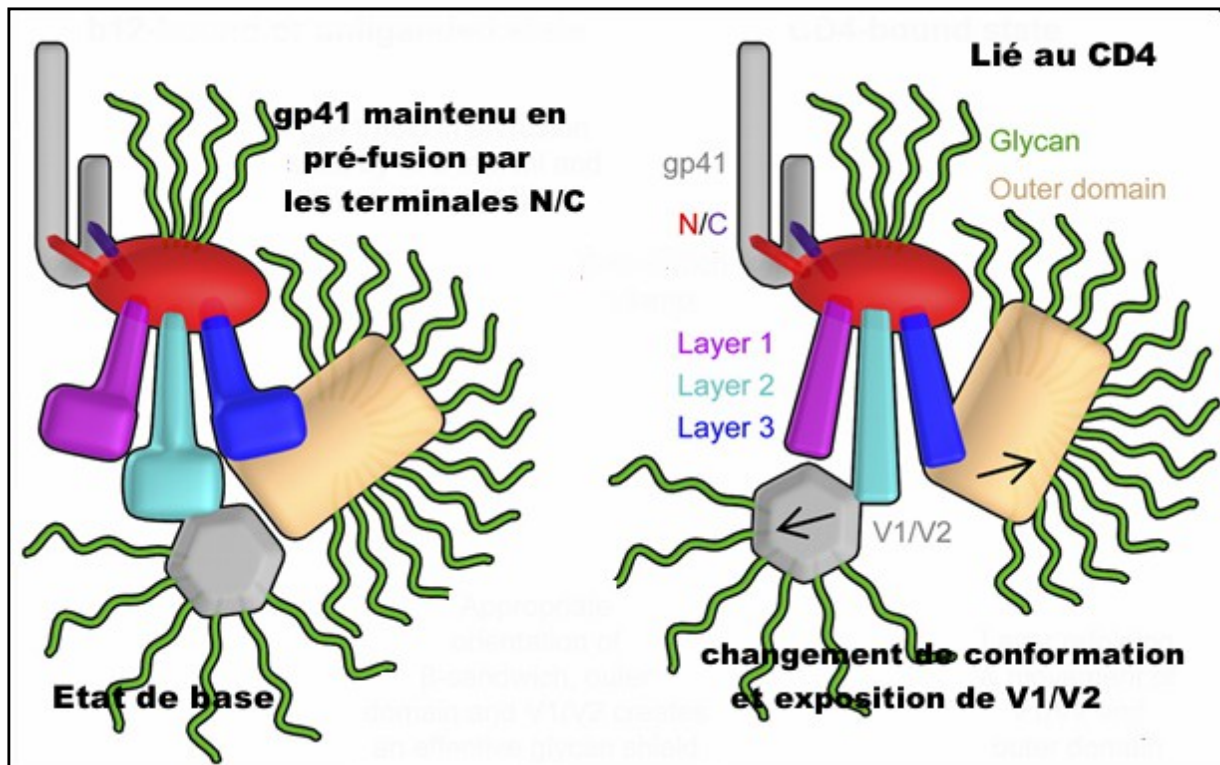


Figure 2 : représentation schématique du gp120 et son changement de conformation (schéma modifié).[90]

b-La matrice

La protéine de matrice (MA) ou p17 est obtenue après clivage protéolytique du précurseur Gag, elle est myristylée à son extrémité N-terminale. Des études ont montré qu'elle existe sous deux formes en équilibre : une forme monomérique (après clivage protéolytique de Gag) et une forme trimérique (sous forme de précurseur Gag) séquestrant ou exposant respectivement le groupement myristique[91]. Dans la forme trimérique, la myristilationⁱ et une région basique conservée à la surface du domaine matrice de Gag, sont responsables de la régulation de la localisation de la poly protéine Gag au cours de l'assemblage du virion [92], [93]. En effet, des centaines de précurseurs protéiques Gag Co-localisent à la surface de la

ⁱ Myristoylation : l'association de la fonction acide carboxylique (COOH) d'un acide myristique (acide gras à 14 carbones) et d'un groupement amine forme une liaison amide au niveau N-terminal d'un acide aminé glycine. Elle permet la fixation d'une protéine sur la face intracellulaire de la membrane externe d'une cellule.[525]

membrane plasmique, au niveau de radeaux lipidiquesⁱ (lipid rafts), via le domaine matrice ce qui peut expliquer la teneur en cholestérol dans le virion [94]. La forme monomérique de MA peut se dissocier de la membrane, interagir avec le complexe de pré-intégration (PIC) (242) et jouer un rôle dans sa localisation nucléaire [95].

c-La capside

La protéine virale de capside (CA) oligomérisse au cours de la maturation virale et forme une capside ou « core » du virus, de forme conique, qui entoure un complexe ribonucléoprotéique composé des deux molécules d'ARN génomique (ARNg ou ARNv) recouvertes et protégées par la protéine de nucléocapside (NC ou p7) et associés aux enzymes nécessaires à la réplication virale comme la rétrotranscriptase (RT ou p66/p51), la protéase (PR ou p12) et l'intégrase (IN ou p32). De plus, des protéines et ARNt d'origine cellulaire, dont l'ARNt(Lys)₃, sont encapsidés.

i-La protéine de capside

La protéine virale de capside (CA ou p24) est composée de deux domaines structuraux indépendants, le domaine N-terminal d'assemblage (NTD) et le domaine C-terminal de dimérisation (CTD) [96]–[98]. La capside joue un rôle à la fois dans les étapes précoces (pouvoir infectieux, réplication) et tardives du cycle réplcatif (assemblage). L'implication du domaine NTD dans le pouvoir infectieux de la particule virale serait liée à son interaction avec une protéine cellulaire, la cyclophiline Aⁱⁱ (Cyp A) [99], [100]. Cette protéine chaperonⁱⁱⁱ (1 Cyp A pour 10 CA), modifie la structure de la capside et faciliterait l'étape de décapsidation [101], [102].

ⁱ Ou raft lipidique est un microdomaine de la membrane plasmique, riche en cholestérol, en sphingolipides et en DHA1 (Acide Docosahexaénoïque).ils sont indispensable pour la fusion membranaire au cours de l'exocytose et joue un rôle important dans la signalisation cellulaire.[526]

ⁱⁱ Est une protéine appartenant à la famille des cyclophilines ayant une activité de Peptidyl prolyl isomérase. Elle permet la transformation de certaines protéines de la forme trans à la forme cis, modulant leur activité.[95]

ⁱⁱⁱ Une protéine chaperon est une protéine dont la fonction est d'assister d'autres protéines dans leur maturation, en évitant la formation d'agrégats via les domaines hydrophobes présents sur leur surface lors de leur repliement tridimensionnel. Beaucoup de protéines chaperons sont des protéines de choc thermique (Heat shock proteins: Hsp), c'est-à-dire des protéines exprimées en réponse à des variations de température, ou d'autres types de stress cellulaire, tel que le stress oxydant.[527]

ii-La nucléocapside

La protéine virale de nucléocapside (NC ou p7) est une petite protéine basique, caractérisée par deux motifs en doigts de zinc très conservés, CX₂CX₄HX₄C, connectés par une séquence basique. Elle est obtenue après clivage protéolytique du précurseur Gag, et se fixe spécifiquement aux acides nucléiques via les deux doigts de zinc.[103], [104]

Cette protéine est impliquée dans de nombreux processus :

- L'encapsulation de l'ARN génomique et l'assemblage de la particule virale en favorisant l'oligomérisation du précurseur Gag.[105]–[107]
- La protection de l'ARN viral des nucléases.[79]
- La restructuration de l'ARN génomique, la stabilisation du dimère d'ARN (128) et du « core » des particules virales.[108]
- L'hybridation des acides nucléiques (ARN/ARN : hybridation de l'amorce, l'ARN_t(Lys)₃ à l'ARN_v et ARN/ADN durant le transfert de brin) grâce à son activité chaperon.[109]–[116]

iii-La protéine p6

P6 comprend les 51 acides aminés C-terminaux du précurseur poly-protéique Gag et il est important pour l'incorporation de Vpr pendant l'assemblage viral. Les résidus 32–39 et trois résidus hydrophobes dans un motif de séquence hautement conservé (Leu41-X42-Ser43-Leu44-Phe45-Gly46) sont importants pour la liaison Vpr. Dans Vpr, une structure hélicoïdale α située près de son extrémité N-terminale contient des acides aminés responsables de la liaison de p6. De ce fait p6 permet l'incorporation dans le virion de la protéine virale Vpr. P6 contribue également à la libération efficace des particules virales, il joue un rôle essentiel dans leurs exocytoses. Une région de quatre acides aminés (Pro7-Thr8-Ala9-Pro10) a été impliquée dans cette fonction. [117]–[123]

Le domaine p6 se situe à l'extrémité C-terminale de la protéine p6 et possède un motif riche en proline PTAP qui joue un rôle essentiel dans l'exocytose de la particule virale. De plus, p6 permet l'incorporation dans le virion de la protéine virale Vpr.

iv-Le peptide p2

Le peptide p2 se situe entre la CA et la NC du précurseur poly-protéique Gag, il participe à la sélection des ARNv non épissés au cours de l'encapsidation comme il peut également aider à contrôler les taux de clivage relatifs et l'infectiosité.[124]

Les protéines enzymatiques

Toutes les protéines virales enzymatiques sont obtenues après clivage-maturation du précurseur Gag-Pol.

(a) La protéase

La protéase virale (PR ou P12) est une aspartyl protéase, elle est active sous forme d'homodimère dont le site actif se situe à l'interface des deux sous-unités et contient une triade catalytique (Asp25, Thr26 et Gly27). Elle est produite à partir du précurseur Gag-Pol par un mécanisme d'autocatalyse, étape cruciale du cycle réplcatif. En effet, ce clivage est accompagné de la maturation des précurseurs Gag et Gag-Pol libérant respectivement les protéines de structure (MA, CA, NC, p2 et p6) et enzymatiques (PR, RT et IN) après bourgeonnement du virus. Cette étape entraîne un réarrangement conformationnel des particules virales qui permet de produire des particules virales matures infectieuses.[125]

(b) L'intégrase

L'intégrase de VIH-1 (IN ou p32) est composée de trois domaines structuraux et fonctionnels : un domaine N-terminal fixant le zinc qui facilite l'oligomérisation, un domaine central catalytique et un domaine C-terminal de fixation à l'ADN. Elle est essentielle pour l'intégration de l'ADN génomique viral dans le génome de la cellule infectée et reconnaît spécifiquement les extrémités 5' et 3' des deux LTR.[126]–[128]

(c) La rétrotranscriptase (RTp66/p51)

La transcriptase inverse (RT ou p66/p51) est tout d'abord produite sous forme d'homodimère composé de deux sous-unités p66 et subit une étape de maturation conduisant à la formation d'un hétérodimère p66/p51. La RT est une enzyme multifonctionnelle qui catalyse la synthèse d'ADN proviral à partir d'une matrice ARN. Elle possède une activité ADN polymérase ARN-dépendante et ADN-dépendante ainsi qu'une activité endonucléase (RNase H), polymérase dépendante ou indépendante, qui dégrade spécifiquement l'ARN dans les duplex ARN/ADN formés au cours de la rétrotranscription. La sous-unité p66 possède ces deux sites

actifs tandis que la sous-unité p51 résultant du clivage en C-terminal de p66 est dépourvue du domaine RNase H. Dans l'hétérodimère, seule la sous-unité p66 est catalytiquement active, la sous unité p51 jouant un rôle structural.[129]–[131]

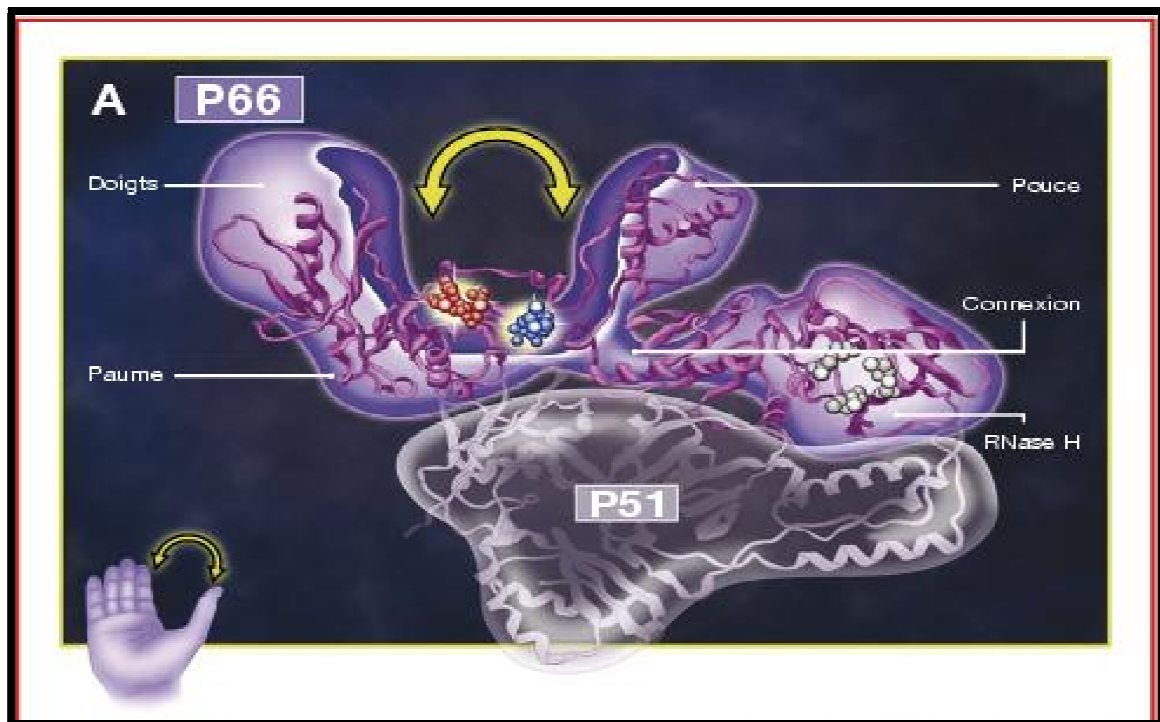


Figure 3 : structure de transcriptase inverse.[132]

v-Les protéines auxiliaires

A l'inverse des protéines auxiliaires Vpr, Nef et Vif qui se retrouvent dans la particule virale, les protéines régulatrices Tat et Rev et la protéine auxiliaire Vpu ne sont pas encapsidées.[133]–[136]

(a) La protéine Virale R

La protéine virale R (Vpr) possède plusieurs fonctions : elle joue un rôle dans l'import nucléaire du complexe de pré-intégration et diminue le taux de mutations au cours de la rétrotranscription en recrutant l'uracyl ADN glycosylase. Le Vpr est particulièrement important pour la localisation nucléaire dans les cellules non divisibles, comme les macrophages, car il contient un NLS qui dirige le transport même en l'absence de rupture de l'enveloppe nucléaire mitotique. De plus, elle conduit à l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2

(en activant la voie ATR, une voie de signalisation stimulée lors de dommages de l'ADN) et augmente l'activité des promoteurs transcriptionnels et ainsi la production virale.[137]–[141]

(b) Facteur Négatif : Nef

Nef est une protéine virale de 206 acides aminés, elle est myristylée et contrairement à sa dénomination, elle agit comme facteur positif en augmentant la réplication virale et l'infectivité. Elle intervient entre autres :

- En réduisant le nombre de récepteurs CD4 et CMH-1 à la surface des cellules infectées, soit en inhibant leur transport vers la membrane plasmique, soit par un mécanisme d'endocytose. En fait, Le Nef facilite l'acheminement du CD4 de la surface cellulaire et de l'appareil de Golgi vers les lysosomes, en interagissant avec le signal de tri basé sur la di-leucine situé dans la queue cytoplasmique du CD4, et entraîne une dégradation des récepteurs et empêche des interactions inappropriées avec Env. Nef peut également réguler négativement l'expression des molécules du CMH de classe I, ce qui peut aider à protéger les cellules infectées contre la destruction par les cellules T cytotoxiques.[142]–[145]
- En augmentant l'incorporation de protéines d'enveloppe dans les virions.[146]
- En recrutant un répresseur transcriptionnel à la surface de la membrane. Cette interaction stimule la transcription Tat-dépendante.[147]

(c) Facteur d'Infectivité Virale

Le facteur d'infectivité virale (Vif) est une protéine basique de 192 acides aminés, indispensable à la pathogénèse du VIH. On estime que 7 à 100 molécules de Vif sont conditionnées dans un seul virion. Vif empêche l'encapsidation des cytidines désaminases (connus pour leurs propriétés antirétrovirales innés), APOBEC3G (apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3G, ou CEM15) et APOBEC3F et entraîne leurs dégradations. APOBEC3G est connue pour sa fonction dans l'édition de l'ADN ($C \Rightarrow U$) (159) et conduit à une hyper-mutation du matériel génétique viral ($G \Rightarrow A$) au cours de la synthèse du brin négatif de l'étape de rétrotranscription. Ces modifications conduisent soit à la dégradation de l'ADN hyper-muté par des enzymes cellulaires d'excision-réparation, soit à la production de protéines virales non fonctionnelles.[148]–[152]

Vif, qui interagit spécifiquement avec l'ARN viral et avec les précurseurs protéiques Gag ou Gag-Pol, est encapsidée au sein d'un complexe nucléoprotéique. De plus, Vif pourrait stabiliser le « core » du virus. Enfin, Vif semble être clivé par la protéase virale au sein du virion. Cette coupure pourrait entraîner un changement conformationnel de Vif et dévoiler de nouvelles fonctions.[153]–[157]

vii-Protéines cellulaires encapsidées

À cause des difficultés techniques de purification des particules virales (distinction entre protéines virales et contaminations par des protéines adhérentes à la surface du virion et par des microvésicules), la composition exacte des particules virales reste controversée. On y retrouve un grand nombre de protéines cellulaires, interagissant ou non avec des composants viraux (voir tableau 1).

Protéine cellulaire	Fonction cellulaire	Molécules/virion	Partenaire viral
Actine	Cytosquelette	200-300	NC
Cofiline	Déstabilisateur de filaments d'actine	40-200	
Cyclophiline A	Peptidylprolyl cis-trans isomérase ; immunophiline	200	CA
Facteur de prolongement 1α	Facteur de traduction, protéine liant l'actine, chaperon protéique, hydrolase d'ubiquitine	>120	MA, NC
ERK2	Protéine kinase activée par mitogène		
Ezrin	Facteur d'ancrage actine-membrane	40	
Protéine de liaison au FK506	Peptidylprolyl cis-trans ; immunophiline isomérase	40	
GAPDH	Glycolyse, liaison à l'ARNt	20	
HS-1	protéine adaptatrice essentielle de régulation de l'actine au niveau de la synapse immunitaire[158] ;	20	

	protéine stable à la chaleur avec une activité antimicrobienne et antifongique[159]	
HSP70	Chaperon de repliement des protéines	
INI-1	Suppresseur de tumeur[160]	IN
Lck	Tyrosine kinase, signalisation cellulaire	
Moesin	Facteur d'ancrage actine-membrane ; 40 Expression fonctionnelle des protéines membranaires à la surface des cellules[161]	
NM23-H1	Protéine-kinase	
Pin 1	Peptidylprolyl-isomérase	
Phosphatitylé-thanolamine	Organisation de la membrane ; 20 protéine de liaison	
Staufen	Transport d'ARN ; localisation	ARN
Thioltransferase	Transfert de glutathion à partir de la cystéine	
ARNt synthétase-HO3	Protéine de type histidyl-ARNt synthétase	MA
ARNt synthétase-Lysl	Lysyl-ARNt synthétase	Pol
Tsg101	Trafic de protéines, régulateur de l'ubiquitination	p6(Gag)
Uracile ADN glycosylase	Réparation d'ADN	
Ubiquitin	Rotation des protéines, endocytose, 200 régulation de transcription	p6(Gag)[162]

Tableau I : Protéines cellulaires à l'intérieur des virions du VIH-1 (adapté).[86]

2-Le génome viral :

Le génome du VIH comprend deux molécules d'ARN monocaténares identiques. Il est composé de neuf gènes, il comprend trois gènes de structure (commun à tous les rétrovirus) et six gènes accessoires.

a-Gènes de structure

Le génome du VIH-1 est constitué de trois principaux gènes appelés gag ('group antigen specific'), pol ('polymerase gene') et env ('enveloppe gene') qui codent respectivement pour les antigènes de la nucléocapside, les enzymes nécessaires à la réplication virale et pour les protéines de surface du virion. Ils définissent la structure du virus et sont communs à tous les rétrovirus.

L'ARN viral coiffé en 5' et polyadénylé en 3' est encadré par deux courtes séquences répétées « Repeat » adjacentes aux séquences uniques U5 et U3 présentes respectivement aux extrémités 5' et 3' de l'ARN. Dans la cellule hôte, la rétrotranscription de l'ARN viral simple brin en ADN double brin est complexe et génère une duplication des séquences U5 et U3 conduisant à la formation de séquences répétées directes aux deux extrémités du génome : les LTR (« Long Terminal Repeat »), constitués des régions U3, R et U5 (Figure 3). Le gène gag a une longueur d'environ de 1500 nucléotides et correspond au premier cadre de lecture ouvert sur le génome viral. Il code pour des protéines de la structure interne du virus, p17 MA (matrice), p24 CA (capside), p7 NC (nucléocapside) et la protéine p6, tous résultent du clivage du précurseur p55 par la protéase au cours de la maturation. Ce gène joue un rôle dans l'assemblage protéique et le bourgeonnement des particules virales.[163]

Le gène pol (polymérase) composé de 3000 nucléotides, code pour les enzymes virales. Il comporte de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3', les régions qui codent respectivement la protéase (p11 PR), la transcriptase inverse (p51/66 RT), et l'intégrase (p32 IN).

La protéase (PR) est un homodimère composé de sous-unités de 99 acides aminés. Elle clive « gag » en des protéines de structures : la matrice (MA, p17), la capsid (CA, p24), la nucléocapsid (NC, p7), p6 et deux petits peptides désignés « Spacer Peptide » SP1 (p2) et SP2 (p1). Elle est essentielle à la maturation de la particule virale.

La transcriptase inverse (TI) est un hétérodimère comprenant deux sous-unités p66 et p51 comprenant respectivement 560 et 440 acides aminées. Ces deux sous-unités proviennent du

même ARN messager avec cependant des similarités structurales limitées. La TI est une ADN polymérase ADN/ARN dépendante permettant la rétrotranscription de l'ARN viral en ADN. L'activité polymérase est portée par la sous-unité p66. La TI est caractérisée par une faible fidélité due à l'absence d'activité exonucléasique 3'-5' la rendant ainsi responsable en partie de la grande variabilité génétique observée chez les rétrovirus.

L'intégrase (IN) catalyse l'intégration de l'ADN viral généré durant le processus de rétrotranscription dans le génome de la cellule hôte. L'intégrase du VIH-1 est une protéine de 32kDA (288 acides aminés) qui contient 3 domaines (le noyau catalytique, le domaine C et N-Terminal). Ces 3 domaines sont essentiels au processus d'intégration. Elle clive les extrémités de l'ADN proviral, puis l'ADN cellulaire, où s'intégrera l'ADN viral. Ensuite, l'intégrase rapproche l'extrémité 3' de l'ADN proviral du site d'insertion dans l'ADN cellulaire.[164]

Le gène env (enveloppe), d'une longueur d'environ 2500 nucléotides, est la partie du génome viral la plus variable. Il est caractérisé par un polymorphisme important qui permet l'échappement du virus au système immunitaire. Le gène env code pour les glycoprotéines de surface (gp120) et transmembranaires (gp41), qui sont impliquées dans l'entrée du virus, la fusion des cellules et la cytolysse. Ces protéines sont issues du clivage d'un précurseur, la gp160.

La gp120 contient le site de liaison des récepteurs CD4 et les sept domaines transmembranaires de récepteurs de chimiokines qui servent de corécepteurs pour le VIH-1.

La glycoprotéine gp120 est la partie du virus la plus exposée. Elle est associée sous forme de trimère dont chaque monomère est attaché à une molécule de gp41 de façon non covalente.

Elle est constituée de cinq régions constantes (C1-C5) séparées par cinq régions hypervariables (V1-V5) qui forment à leur base des boucles. La boucle V3 apparaît importante dans le choix du tropisme viral et elle détermine l'efficacité avec laquelle le CD4 soluble peut bloquer l'infectiosité de la souche virale. L'analyse cristallographique de gp120 montre une structure unique constituée d'un domaine interne « inner » et d'un domaine externe « outer » dont leur jonction est assurée par quatre brins bêta antiparallèles appelés « bridging sheet » qui contient les régions constantes C3 et C4.

La gp41 est la partie transmembranaire de l'enveloppe du virus. Elle est composée de 340 à 350 acides aminés, et comporte trois régions distinctes : une première région avec un domaine externe

ou ectodomaine, une région transmembranaire et une région cytoplasmique avec la partie C-terminale. L'ectodomaine comporte la partie N-terminale hydrophobe bien conservé avec 15 à 20 acides aminés constituant le peptide de fusion.

b-Les gènes accessoires

Ils sont situés entre pol et env (Figure 3). Il s'agit d'une part des gènes tat et rev dits de régulation et d'autre part des gènes dits auxiliaires (vif, vpr, nef, vpu pour le VIH-1 et vpx pour le VIH-2). Les gènes vif, vpr, tat, rev et nef sont présents aussi bien chez le VIH-1 que le VIH-2 ; par contre, le gène vpu est présent seulement chez le VIH-1, les SIVcpz, SIVgor, ainsi que le SIV infectant certains petits singes d'Afrique. Le gène vpu est l'homologue du gène vpx chez le VIH-2, le SIVsmm et certains SIV de petits singes d'Afrique.

Les gènes accessoires codent pour des protéines régulatrices ou accessoires, dénommés Tat, Rev, Vif, Vpr, Vpu et Nef.

Le gène vif code pour une protéine cytoplasmique basique de 23 kDa, retrouvée chez tous les lentivirus, la protéine Vif (facteur d'infectivité virale) qui permet une meilleure maturation des virions et un nombre réduit de particules virales défectueuses. Elle empêcherait l'encapsidation de l'enzyme APOBEC (Apolipoprotein B mRNA editing enzyme) 3G responsable de l'inhibition de la réplication du VIH par une hyper mutation dans le matériel génétique viral .[165], [166]

Le gène vpr code la protéine Vpr (protéine virale r) de 14 kDa localisée dans le noyau. Elle facilite le transfert du complexe de pré-intégration du cytoplasme vers le noyau de la cellule hôte. D'autres fonctions ont été également attribuées à cette protéine, parmi lesquelles deux sont plus largement acceptés : le déclenchement de l'arrêt au stade G2 du cycle cellulaire des cellules en division et l'amélioration de l'infection des macrophages en phase terminale de différenciation.

Le gène rev code la protéine Rev (régulation de l'expression des protéines virales) qui est une phosphoprotéine de 19 kDa. Elle inhibe l'épissage des ARNm viraux et permet leur transport vers le cytoplasme pour la traduction. Ceci favorise l'expression des ARNm peu ou pas épissés et l'expression des protéines de structure et des protéines enzymatiques. La protéine Rev peut faire des navettes entre le noyau et le cytoplasme. Cette protéine est codée par 2 séquences éloignées l'une de l'autre (rev1 et rev2).

Le gène tat code la protéine Tat (transactivateur de la transcription) qui active la transcription virale en augmentant l'efficacité de l'initiation de la transcription à partir du promoteur LTR.

Le gène *vpu* exprime la protéine Vpu (protéine virale u) présente seulement chez le VIH-1, les SIVcpz, SIVgor, ainsi que le SIV infectant certains petits singes d'Afrique (Vpu est remplacée par Vpx pour le VIH-2). Elle facilite la libération des particules virales lors du bourgeonnement et permet aussi la dégradation du LTCD4+ et le transfert de gp160 vers la membrane.

Le gène *nef* code la protéine Nef (facteur de régulation négatif) qui joue un rôle fondamental dans la propagation du virus et l'évolution de l'infection vers le SIDA. Au niveau des cellules infectées, elle diminue l'expression du récepteur CD4 [167] et des molécules du CMH de classe I [167], [168]. Plusieurs de ces protéines interagissent avec des protéines cellulaires ou « partenaires cellulaires ». Elles jouent un rôle pivot dans l'orchestration du cycle viral du virus et sont essentielles à la réplication virale in vivo.

L'organisation génomique du VIH-1 est similaire à celle du VIH-2 (50% d'homologie) mais avec une différence au niveau du gène *vpu* pour le VIH-1 et *vpx* pour le VIH-2.

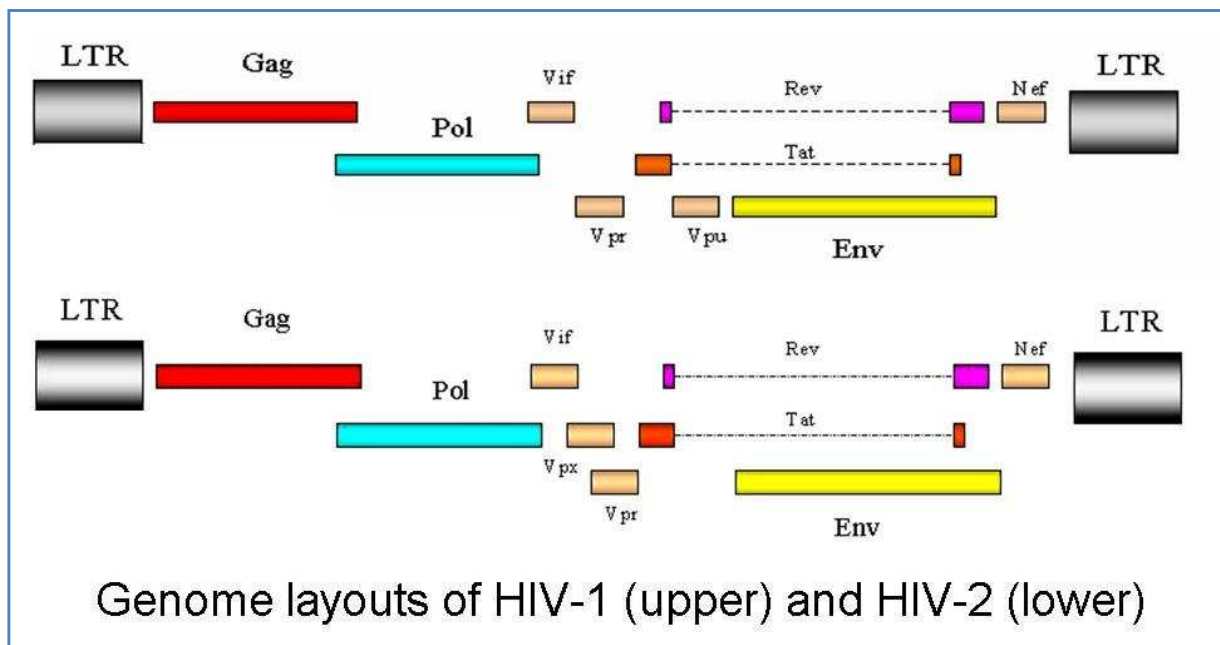


Figure 4 : Présentation du génome du virus de l'immunodéficience humaine VIH -1 et du VIH-2.[169]

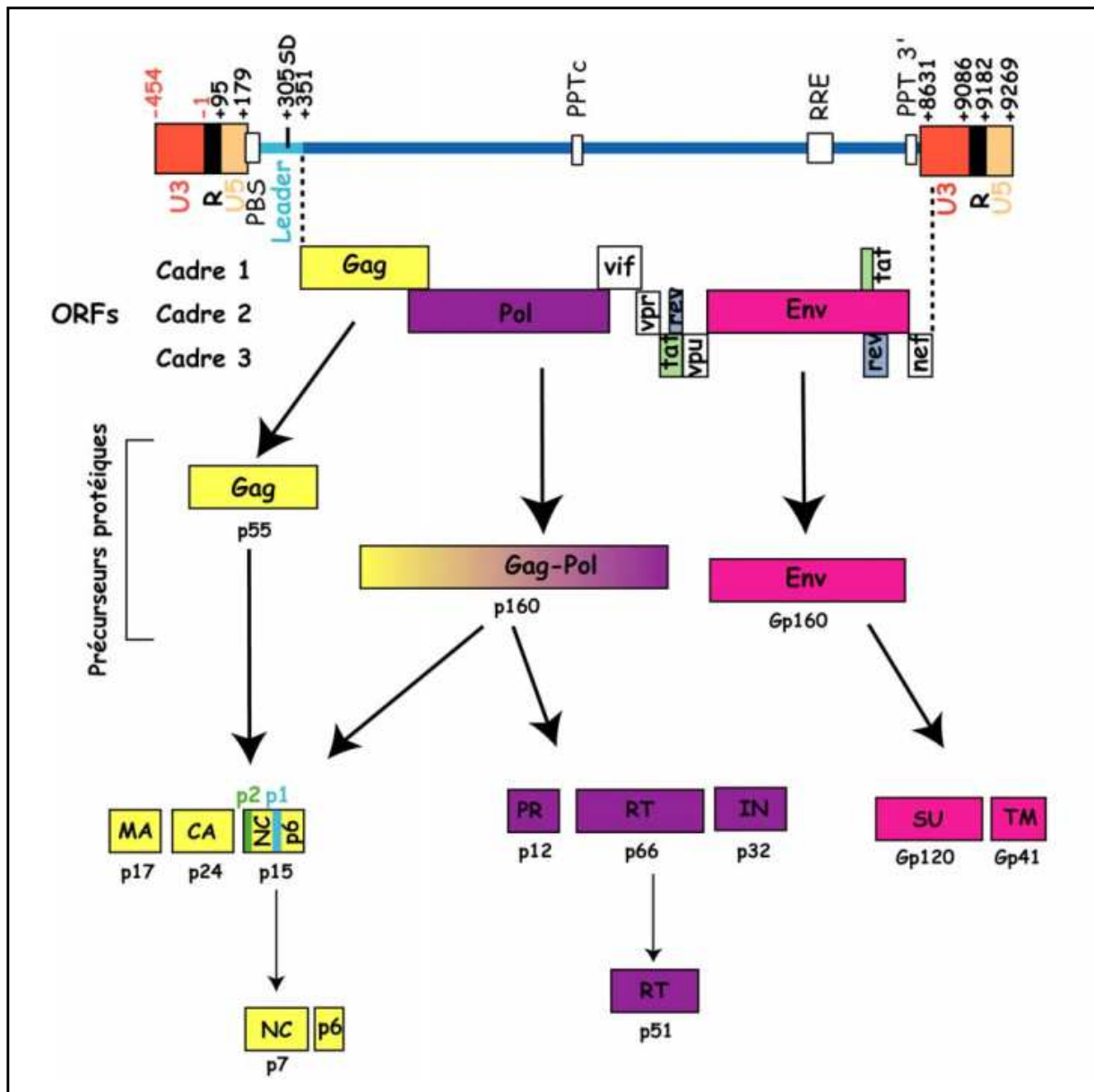


Figure 5 : Organisation génétique de VIH-1.[84]

Le génome rétroviral est encadré de deux séquences appelées LTR, formées des régions U3 (orange), R (noir) et U5 (saumon). En italique sont notés les cadres de lecture codant les différentes protéines virales. La partie inférieure de la figure montre le devenir des trois précurseurs protéiques (Gag, GagPol et Env) protéolysés en protéines de structure et en protéines enzymatiques.

Protéine virale	Localisation de l'action au niveau de la cellule hôte	Molécules cibles	Pouvoir infectieux	Fonction sur cellule	Fonction sur virus
tat	Noyau	MHC-II	Camouflage du virus	Empêche la transcription de MHC-IIa, de la chaîne Li, de HLA-DMA et HLA-DMB, en se fixant sur le facteur de transcription P-TEFb.	Permet la transcription des gènes viraux.
nef	Réticulum endoplasmique et golgi			Non dégradation de la chaîne Li par perturbation du transport et augmentation de la concentration en protéines de MHC-II immatures.	Favorise l'export des ARNm de type I et II dans le cytoplasme.
				Empêche l'expression de MHC-I à la surface de la cellule infectée par dégradation des MHC-I au niveau des lysosomes.	
vif	Cytoplasme	APOBEC3G	Non dégradation du virus	Inhibe la fonction de l'enzyme APOBEC3G (cytidine désaminase) par formation d'un complexe empêchant ainsi l'encapsidation de l'ADN viral.	Contrôle temporel de la maturation du précurseur gag.
vpu ou vpx	Réticulum endoplasmique et golgi	MHC-I	Camouflage du virus	Empêche l'expression de MHC-I à la surface de la cellule infectée par dégradation des MHC-I au niveau des lysosomes.	Permet l'assemblage des protéines virales et contrôle temporel de l'infection par rapport à la phase du cycle de la cellule infectée.

Tableau II: Fonction des principales protéines virales du VIH. *Source : IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system®, <http://imgt.org>, E. Gemrot, 2008*

Il est à noter que les mécanismes d'action de pathogénicité des protéines virales sont encore à l'étude. Par ailleurs, il semblerait que plusieurs stratégies soient utilisées par le virus afin d'enrailler la présentation des peptides virales aux récepteurs T des lymphocytes via les MHC-I et MHC-II. Ainsi on peut citer :

L'inhibition de la transcription ; l'inhibition de la maturation des CMH, d'où destruction des récepteurs dans les lysosomes ; l'inhibition du transport des CMH à la surface.

E-LE CYCLE DE RÉPLICATION DU VIH ⁵⁰⁻⁶²

Les cellules cibles du VIH sont celles présentant des récepteurs CD4 (cluster de différenciation 4) à leur surface. Ce sont en premier lieu les lymphocytes T CD4+, mais également les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules microgliales.

La réplication de l'ARN viral du VIH-1 est une succession d'événements qui se caractérisent par deux phases :

La phase précoce ou phase pré-intégrative débute par la reconnaissance de la cellule hôte, la fusion des membranes cellulaires et virales, la décapsidation puis la rétrotranscription du génome viral et enfin l'import et l'intégration dans les chromosomes des cellules hôtes. La phase tardive se caractérise par la transcription de l'ADN en ARNm et la synthèse des différentes protéines structurales, régulatrices, enzymatiques et accessoires. Ensuite, l'ARNg et les protéines s'assemblent pour former la particule virale immature, qui va bourgeonner au niveau de la membrane plasmique cellulaire et la dernière étape consiste en la maturation des virions.[182]

La réplication du virus se déroule en plusieurs étapes :

1-La fixation, ou attachement à la cellule :

Cette étape débute par une reconnaissance entre les protéines de la surface virale gp120 et les récepteurs CD4 de la cellule cible.

Le complexe protéique hétérodimère de gp120 et gp41, est essentiel pour la reconnaissance du virus et l'entrée dans les cellules cibles. La gp120 se lie à la CD4, une glycoprotéine monomère de 58 kDa, qui est exprimée à la surface cellulaire d'environ 60% des lymphocytes T circulants, sur les précurseurs des cellules T dans la moelle osseuse et le thymus, sur les monocytes / macrophages, les éosinophiles, les cellules dendritiques et cellules microgliales du système nerveux central.

La molécule CD4 fonctionne normalement comme un corécepteur de la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II lors de la reconnaissance des lymphocytes T d'un antigène étranger.

Lors de la liaison de gp120 avec la protéine CD4, le complexe d'enveloppe du virus subit un changement structurel, exposant un domaine spécifique dans le gp120 appelé « V3 loop »

capable de se lier aux récepteurs des chimiokines sur la membrane cellulaire (corécepteur CCR5 ou CXCR4). [183]

Ces récepteurs sont reconnus par les cytokines chimiotactiques, les chimiokines, petites protéines qui assurent la médiation et le recrutement des cellules immunitaires au cours de l'inflammation. Ces récepteurs sont classés en fonction de la position des résidus de cystéine de type disulfite, ainsi que de leurs effets angiogéniques. Au moins 17 membres de ces récepteurs de chimiokine, jouant le rôle de corécepteurs du VIH, ont été identifiés. Ils sont classés selon la structure de leurs ligands, la nomenclature actuelle utilise CXC, CC, CX3C ou C suivie de R (récepteur) et d'un nombre (par exemple, CXCR1-5, CCR1-10, CX3CR1, etc.). Les corécepteurs les plus couramment utilisés par le VIH sont CXCR4 et CCR5, mais d'autres corécepteurs potentiels ont été décrits. L' α -chimiokine SDF 1 (facteur 1 dérivé des cellules stromales) est le ligand naturel de CXCR4, tandis que CCR5 est un récepteur de la famille des β -chimiokines (RANTES, macrophage dans les protéines inflammatoires [MIP] - 1- α et MIP-1- β). CXCR4 est exprimé sur de nombreuses cellules, y compris les lymphocytes T, tandis que CCR5 est présent sur les monocytes / macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes T activés.

La fixation gp120-CD4 entraîne une modification de conformation qui conduit à la fixation d'une boucle variante de la gp120 à CCR5 et/ou CXCR4 permettant une fixation double plus stable du virus favorisant l'étape suivante.

2-La fusion, la pénétration du virus et sa décapsulation :[184]

L'union de la protéine gp120 avec le corécepteur libère la protéine de fusion : gp41. En effet, les protéines gp120 et gp41 du complexe « spike » virale prennent des conformations qui affaiblissent leur interaction mutuelle (liaisons non covalentes) De ce fait, la glycoprotéine gp120 se dissocie de la protéine transmembranaire gp41. notons que la sous-unité gp41 contient un peptide hydrophobe fusiogène à sa région N-terminale, qui est essentiel pour la fusion des membranes virales et cellulaires.[185]

La gp41 se fixe sur la membrane cytoplasmique, Les séquences HR1 et HR2 dans la gp41 interagissent, et se replient sur elles-mêmes en attirant l'enveloppe virale vers la membrane cytoplasmique donnant un aspect d'épingle à cheveux. Cela permet la fusion des deux membranes.[186]

Les virions du VIH-1 peuvent pénétrer dans une cellule par endocytose. Plus récemment, une nouvelle forme d'entrée du VIH-1 a été déterminée. Il s'agit de la transmission de cellules en cellules, notamment par la formation de « synapses virologiques ».[187]

La capside du VIH alors pénètre dans le cytoplasme de la cellule, s'y désagrège et libère les deux brins d'ARN ainsi que les enzymes qu'elle contient. C'est la décapsidation.

La décapsidation est un des phénomènes dynamiques du processus de multiplication virale, donc difficiles à étudier et relativement mal connus.

Les dernières études tendent à montrer que la décapsidation aurait lieu après la synthèse de l'ADN viral, une fois le complexe de pré-intégration à proximité des pores nucléaires ; et non avant la rétrotranscription comme l'était suggéré depuis des années. En effet la capside intacte a été visualisée in vivo après l'entrée virale jusqu'à ce qu'elle atteigne les pores nucléaires.

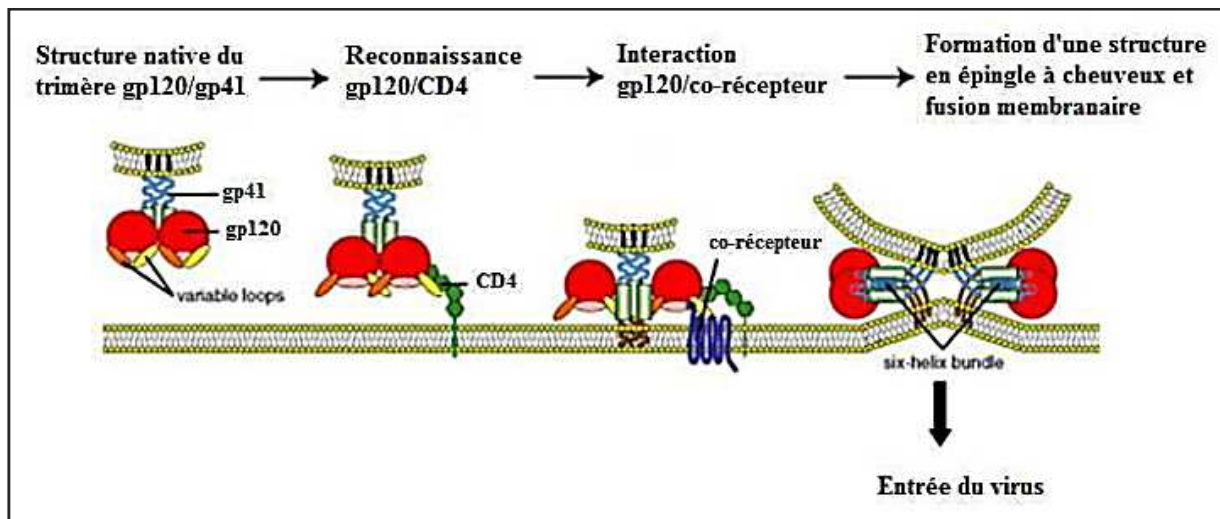


Figure 6 : Représentation schématique des étapes d'entrée du VIH-1, dans la cellule cible.[188]

Premièrement, il y a reconnaissance spécifique entre la glycoprotéine d'enveloppe gp120 et le récepteur CD4 présent à la surface de la cellule cible. Puis, cette interaction entraîne un changement conformationnel de gp120 requis pour la reconnaissance et l'interaction avec le corécepteur CCR5 ou CXCR-4. Cependant, dans la structure native du trimère gp120/gp41, le peptide de fusion est inaccessible. Pour cela, l'association du complexe gp120/CD4 au corécepteur est nécessaire pour permettre l'exposition du peptide de fusion de gp41, qui va s'ancrer dans la membrane de la cellule hôte. Ensuite, il y a rapprochement des deux

membranes et leur fusion sera facilitée par un réarrangement conformationnel de gp41, qui conduit à la formation de trois motifs structuraux de type « coiled coil » résultant d'une interaction entre les hélices N et C terminales de chaque monomère.

3-La transcription inverse :

La rétrotranscription est un processus catalysé par l'enzyme rétrotranscriptase qui se déroule principalement dans le cytoplasme. L'absence de fiabilité de la retranscription conduit à des erreurs à l'origine de la très grande variabilité génétique du VIH.[189]–[191]

Sous l'action de la rétrotranscriptase l'ARN viral est convertie en ADN proviral. Grâce à son ADN polymérase ARN dépendante, la transcriptase inverse transforme l'ARN viral en un brin ADN antisens ou ADNc incorporé dans une double hélice hybride ARN / ADN. Ensuite, le site de la ribonucléase H de la transcriptase inverse décompose le brin d'ARN en même temps que le l'ADN polymérase ADN dépendante complète le brin d'ADNc pour former une molécule d'ADN double brin, qui est intégrée dans le génome cellulaire par l'enzyme virale l'Intégrase[192], [193].

Le processus de rétrotranscription est complexe et mal compris, son produit est un ADN linéaire double brin obtenu en plusieurs étapes. Ce processus est caractéristique de tous les rétrovirus et sa réalisation nécessite des éléments viraux et cellulaires, parmi lesquels le plus important est la protéine rétrotranscriptase (RT) codée par le virus[194].

Chaque particule de VIH contient deux copies de la séquence d'ARN génomique (ARNg) positif de 9,7 kb [195] codant pour les protéines structurales et non structurales et ayant, dans les extrémités 5' et 3', deux séquences identiques : Long Terminal Repeat (LTR), fait de séquences suivies : U5-R-U3. Près de l'extrémité 5' du génome viral, juste après la séquence LTR, il y a un segment de 18 nucléotides de long, appelé site de liaison d'amorce (Primer Binding Site : PBS), qui est complémentaire aux 18 nucléotides de l'extrémités 3' du tRNA^{Lys3} cellulaire. Lorsque l'ARNt cellulaire est hybridé au PBS, il joue le rôle d'amorce d'ARN, et la fonction d'ADN polymérase associée à la RT peut initier la première synthèse d'ADN négatif ou ADN complémentaire en utilisant le génome d'ARN viral comme modèle. Après un allongement de l'ARNt jusqu'à l'extrémité 5' de l'ARNg, on a un premier brin d'ADN négatif, complémentaire ou « strong-stop » négatif. En fait, la synthèse du brin d'ADNc génère un hybride ARNg/ADNc qui est un substrat pour la fonction ribonucléase H

associée à la RT (RNase H) qui dégrade sélectivement le brin d'ARN de l'hybride ARN/ADN [196], laissant le début de l'ADN naissant libre de s'hybrider avec la séquence complémentaire à l'extrémité 3' d'un des deux ARN génomiques viraux. Un transfert de brin se produit donc de la région R de l'extrémité 5' du génome vers la région R équivalente à l'extrémité 3'.

Après cette étape, appelée transfert de brin négatif, la synthèse du brin complémentaire peut se poursuivre le long de l'ARN viral à partir de son extrémité 3'. Pendant que la synthèse de l'ADN se déroule, la fonction RNase H clive le brin d'ARN de l'ARNg/ADNc en de nombreux points. Bien que la plupart des clivages de RNase H ne semblent pas être spécifiques à des séquences déterminées, il existe deux séquences spécifiques riches en purine, connues sous le nom de « Polypurine Tracts » (PPT), qui sont résistantes au clivage de la RNase H et restent unies avec l'ADN naissant. Ces deux sites bien définis sont situés une à côté de U3 du LTR 3' et l'autre au centre du génome nommé PPT_c [197]. En particulier, le PPT à l'extrémités 3' contrôle la synthèse de l'extrémité 5' du brin codant de l'ADN viral dit positif puisque ce PPT sert d'amorce [198], [199].

La synthèse du brin d'ADN positif continue jusqu'à l'extrémité 5' du brin négatif de l'ADN proviral et utilise également la séquence PBS de 18 nucléotides de l'ARNt comme matrice. Il est important de noter que la 19e base de l'extrémité 3' de tRNA^{Lys}3 est un méthyle A, et la présence de cette base modifiée bloque la RT, générant un brin positif d'ADN « strong-stop ». Par la suite, la fonction RNase H clive le segment ARN de l'hybride ARNt/ADN, libérant la séquence PBS du brin d'ADN positif et lui permettant de s'hybrider au site complémentaire près de l'extrémité 3' du brin étendu d'ADN négatif [200]. Ensuite, une synthèse bidirectionnelle se produit pour compléter un ADN viral double brin qui a un lambeau simple brin de 90 nucléotides au centre. Cette situation inhabituelle est probablement résolue par les mécanismes de l'hôte, et un candidat pour l'ablation du lambeau est l'endonucléase-1 de la cellule hôte (FEN-1) [199]. Ce lambeau appelé « ADN flap » est libéré selon certaines études pour participer à l'importation de l'ADN proviral au sein du noyau de la cellule hôte [201]. Enfin, un clivage spécifique supprime les amorces PPT et expose la séquence d'intégration pour faciliter l'insertion de l'ADN double brin viral dans le génome de l'hôte.

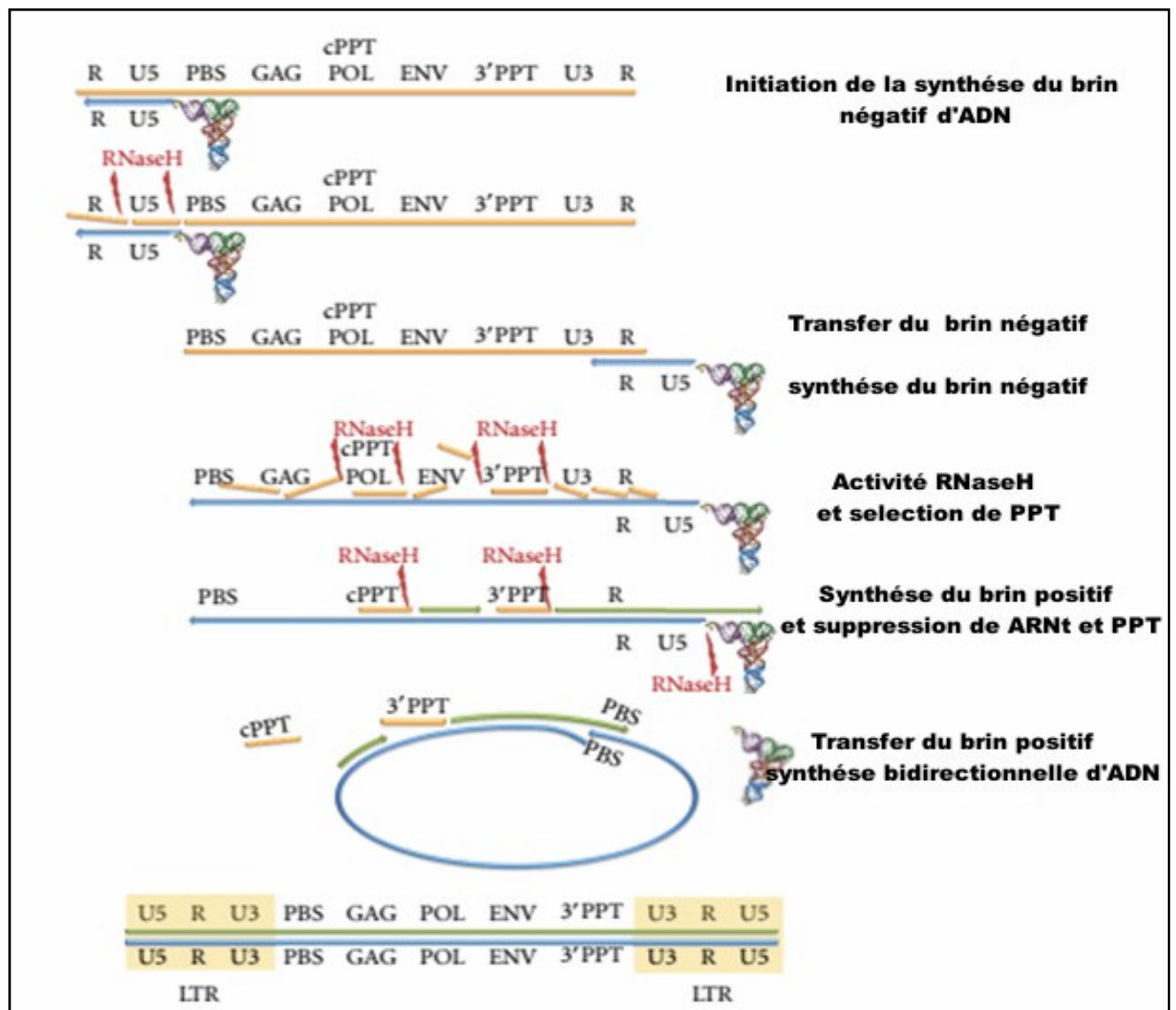


Figure 7 : Processus de transcription inverse du VIH-1[194] (modifié).

Étape 1 : le tRNA^{Lys3} de la cellule hôte s'hybride au PBS près de l'extrémité 5' de l'ARNg positif (orange). La synthèse du brin négatif d'ADN commence en utilisant le tRNA^{Lys3} de l'hôte comme amorce. La synthèse de l'ADN se poursuit jusqu'à l'extrémité 5' de l'ARNg.

Étape 2 : l'hydrolyse par RNase H de la partie ARN du produit hybride ARN/ADN expose le produit ADN simple brin déterminant le brin l'ADN négatif « strong-stop ».

Étape 3 : transfert de brin négatif de l'ADN et son hybridation avec la région R à l'extrémité 3' du de l'ARNg et allongement supplémentaire du brin négatif d'ADN.

Étape 4 : la synthèse de l'ADN se déroule et la fonction RNase H clive le brin ARN de l'hybride ARN/ADN en de nombreux points en laissant intactes deux séquences spécifiques (PPTc, PPT 3') résistantes au clivage de la RNase H.

Étape 5 : initiation de la synthèse du brin positif d'ADN (verte) en utilisant des PPT comme amorces.

Étape 6 : hydrolyse par RNase H des segments PPT et la jonction de l'hybride ARNt/ADN, libérant la séquence PBS du brin positif d'ADN.

Étape 7 : transfert de la séquence PBS du brin positif qui s'hybride au PBS sur le brin négatif. La synthèse d'ADN continue ensuite avec la synthèse-déplacement du brin.

Étape 8 : le produit est un ADN double brin linéaire avec de longues répétitions terminales (LTR) aux deux extrémités.

4-L'import et l'intégration de l'ADN proviral dans le génome de la cellule hôte

L'ADN proviral obtenu par la rétrotranscription est transporté dans le noyau de la cellule hôte en présence du complexe d'intégration comprenant l'intégrase, la rétrotranscriptase, les protéines de matrice et de nucléocapside, Vpr et aussi des protéines cellulaires [95]. La localisation nucléaire du complexe de pré-intégration est dirigée par la protéine accessoire Vpr, qui ne contient pas un signal de localisation nucléaire, mais semble fonctionner en connectant le complexe de pré-intégration à la machinerie nucléaire d'import de la cellule avec l'aide de l'importine- α et des nucléoporines [202], [203].

La protéine de matrice contient un signal de localisation nucléaire qui permet au complexe d'intégration de cibler le noyau de la cellule hôte. L'intégration de l'ADN proviral se fait dans les chromosomes de la cellule hôte dans des sites aléatoires, mais elle cible en préférence les régions euchromatine non-repliées et accessibles qui se trouvent proches des gènes transcriptionnellement actifs [204].

Le processus d'intégration est catalysé par l'intégrase qui débute par un clivage de l'extrémité 3' de l'ADN viral dans le cytoplasme, juste après sa synthèse. Elle clive les deux nucléotides terminaux (GT) hautement conservés des extrémités 3' de chaque brin d'ADN et libère une extrémité formée par le dinucléotide CA possédant un groupement hydroxyle libre en position 3'. Les groupements 3'-OH résultants des deux extrémités CA offrent des sites d'attachement de ce provirus au génome de la cellule hôte.[205][206]

L'intégrase clive l'ADN de la cellule hôte en laissant des extrémités 5' phosphate libres. Lorsque le complexe ADN proviral-intégrase se lie à l'ADN de la cellule hôte, l'intégrase catalyse une transestérification directe dans laquelle les groupements 3'-OH terminaux sont ligués aux extrémités 5' phosphate de l'ADN génomique de la cellule hôte.

La dissociation du complexe d'intégration libère un intermédiaire d'intégration qui possède des lacunes dans la jonction entre le génome de la cellule hôte et celui de l'ADN proviral. Ces lacunes sont comblées par la machinerie de réparation cellulaire (polymérase bêta, polymérase delta, et le cofacteur PCNA) [207]–[209].

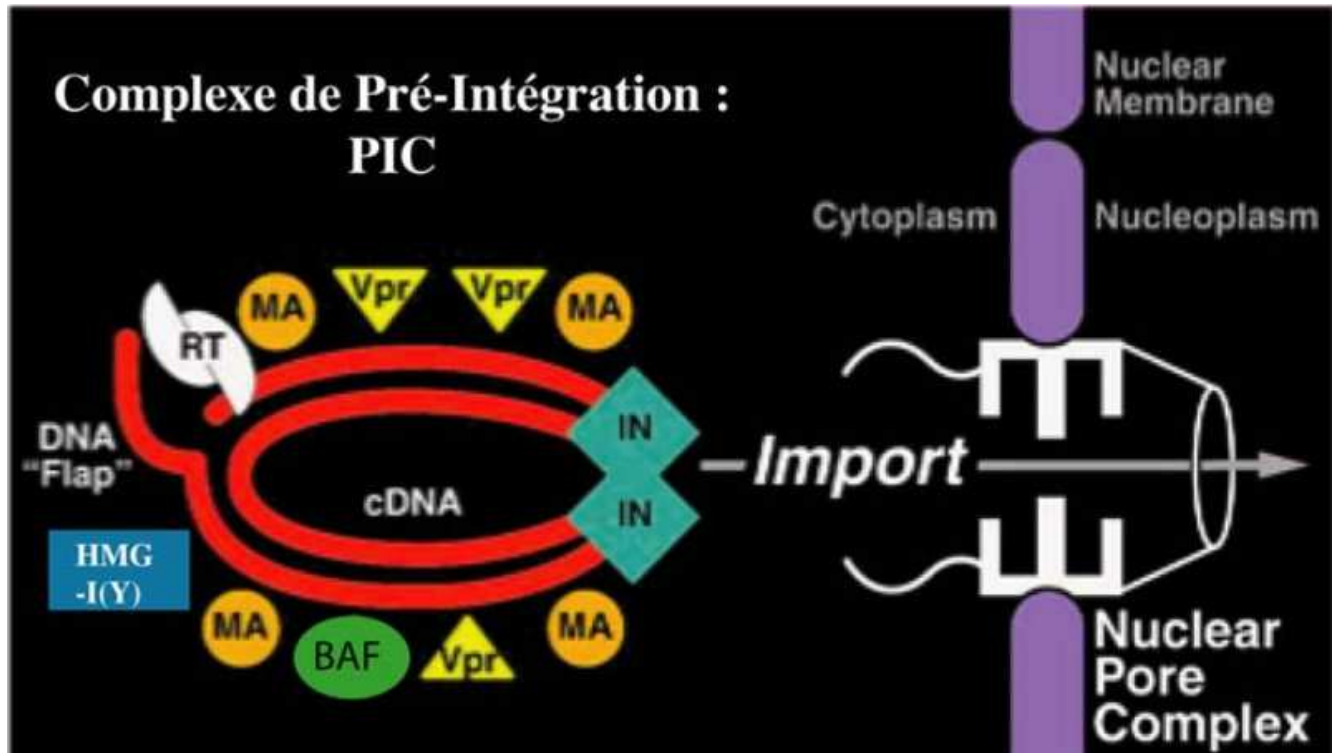


Figure 8 : Le complexe de pré-intégration ou PIC.[84]

Le PIC est composé de l'ADN proviral présentant un "flap" central, de protéines virales (MA, Vpr, IN, RT) et de protéines cellulaires (HMG-I(Y), BAF).

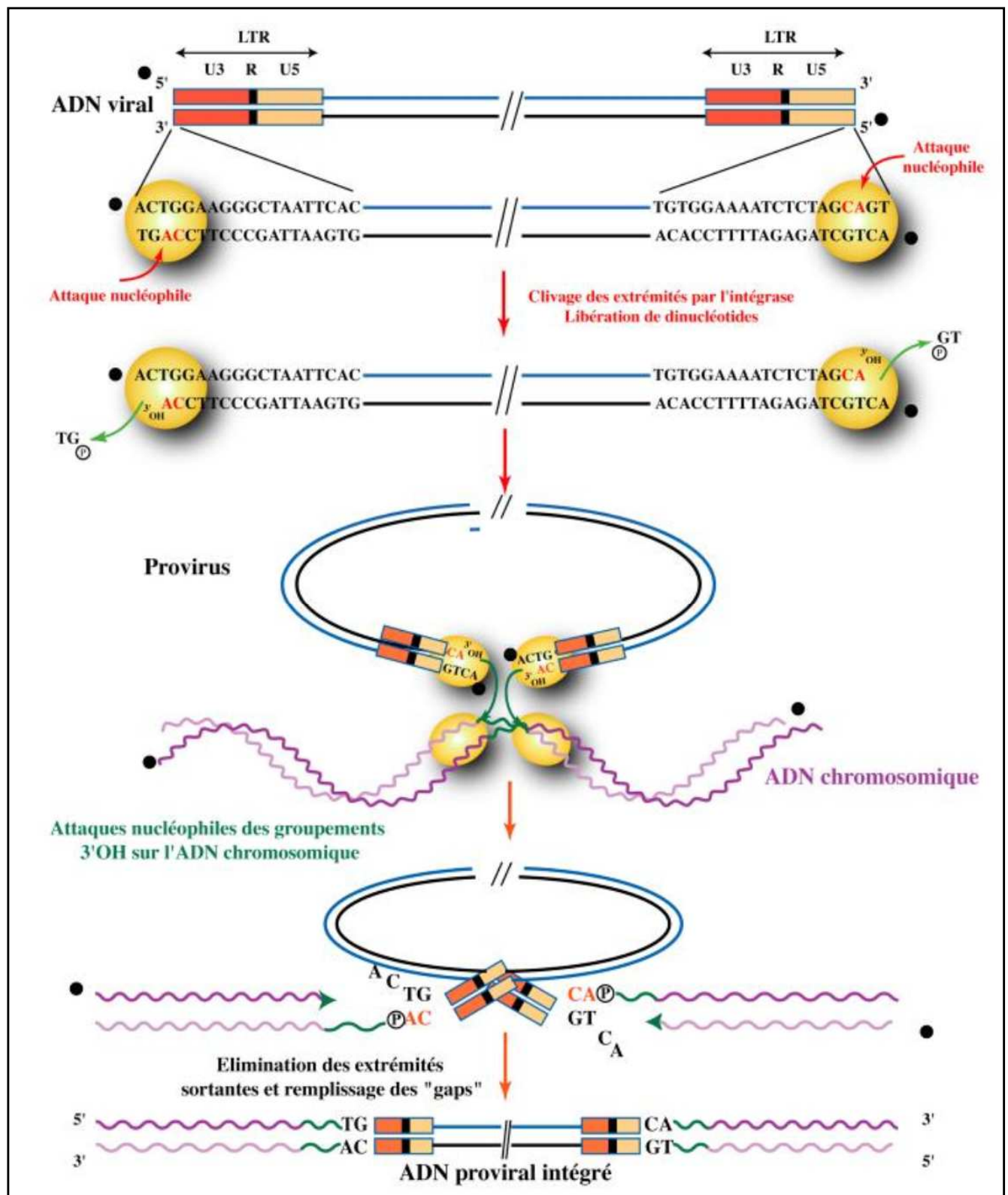


Figure 9 : Intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte.[84]

Les extrémités franches de l'ADN proviral sont attaquées par l'intégrase et les deux nt adjacents au dinucléotide CA, hautement conservés, sont éliminés par attaque nucléophile d'une molécule d'H₂O, libérant une extrémité 3'-hydroxyle. L'intégrase clive l'ADN de l'hôte et les extrémités 3'-hydroxyle de l'ADN proviral sont liguées aux extrémités 5' phosphate de l'ADN hôte par l'intégrase. Après élimination des extrémités sortantes, les discontinuités générées au niveau des sites de ligation sont réparées par les enzymes cellulaires. Les extrémités 5' sont représentées par des sphères noires.

5-Expression de l'ADN proviral

La structure de la chromatine (hétérochromatine) joue un rôle de répresseur transcriptionnel permettant à l'ADN viral de rester sous une forme latente et d'échapper aux traitements antirétroviraux. Son expression dépend de l'état d'activation de la cellule hôte (stress, différenciation cellulaire, activation immunitaire...) et d'une protéine virale, Tat.

L'expression du génome viral peut se diviser en deux phases, précoce et tardive, suivant le type d'ARN messagers présents dans le cytoplasme. Ces ARNm viraux conduisent à la synthèse de protéines structurales, enzymatiques, auxiliaires et régulatrices nécessaires à la prolifération du virus.

a-La phase précoce

i-L'initiation de la transcription

L'ADN proviral intégré fonctionne comme un gène eucaryotique. Il possède des promoteurs transcriptionnels qui favorisent le positionnement de l'ARN polymérase II cellulaire au niveau du site d'initiation de la transcription. La faible efficacité d'élongation de l'ARN polymérase II entraîne la synthèse de transcrits courts, non polyadénylés. L'activation de la cellule (par la présentation d'un antigène...) permet la relocalisation du facteur nucléaire NF- κ B qui se fixe sur le domaine activateur présent dans la région 5' LTR de l'ADN proviral. Il en résulte un remodelage de la chromatine, via l'activation d'une histone acétylase ainsi qu'une augmentation du taux d'initiation et d'élongation de la transcription [210]. Une quantité minimale d'ARNv est transcrit, multi-épissé et traduit par la machinerie cellulaire permettant la synthèse des protéines régulatrices Tat et Rev. Tat joue un rôle crucial dans l'activation transcriptionnelle des gènes viraux en augmentant la processivité du complexe transcriptionnel formé par l'ARN polymérase II [211]. Cette protéine possède plusieurs

domaines fonctionnels : un domaine N-terminal d'activation ou de fixation de cofacteurs, un domaine basique de fixation à l'ARN et de transport nucléaire, ainsi qu'un domaine C-terminal impliqué dans la stimulation du « capping » Co-transcriptionnel des ARN viraux.

La transcription du provirus VIH est gouvernée par le promoteur LTR 5'. LTR étant une séquence nucléotidique terminale répétée des deux extrémités de l'ADN virale produites par transcription inverse. Ainsi l'ADN proviral se trouve encadré par deux LTR, en 5' et en 3'. LTR 5' joue le rôle de promoteur de transcription. L'activité de ce promoteur est déterminée par des mécanismes régulateurs positifs et négatifs. La transactivation du LTR est médiée par la protéine virale tat, mais aussi par des facteurs cellulaires.[212]

Contrairement à la plupart des activateurs transcriptionnels, Tat ne se lie pas à l'ADN mais reconnaît spécifiquement le renflement existant dans la tige-boucleⁱ TAR en 5' de l'ARN viral et recrute P-TEFb. Ce facteur positif d'élongation de la transcription conduit à l'hyperphosphorylation du CTD de l'ARN polymérase II qui a pour action d'augmenter sa processivité. L'acétylation de Tat et son interaction avec une histone acétylase seraient nécessaire à la dissociation du complexe Tat/P-TEFb-TAR et stimulerait l'élongation de la transcription.

ⁱ Une structure intramoléculaire qui se forme sur un brin d'ARN. Elle se forme lorsque deux régions de la même molécule contenant des séquences répétées inversées de bases complémentaires s'apparient pour former localement une structure en double hélice.[528]

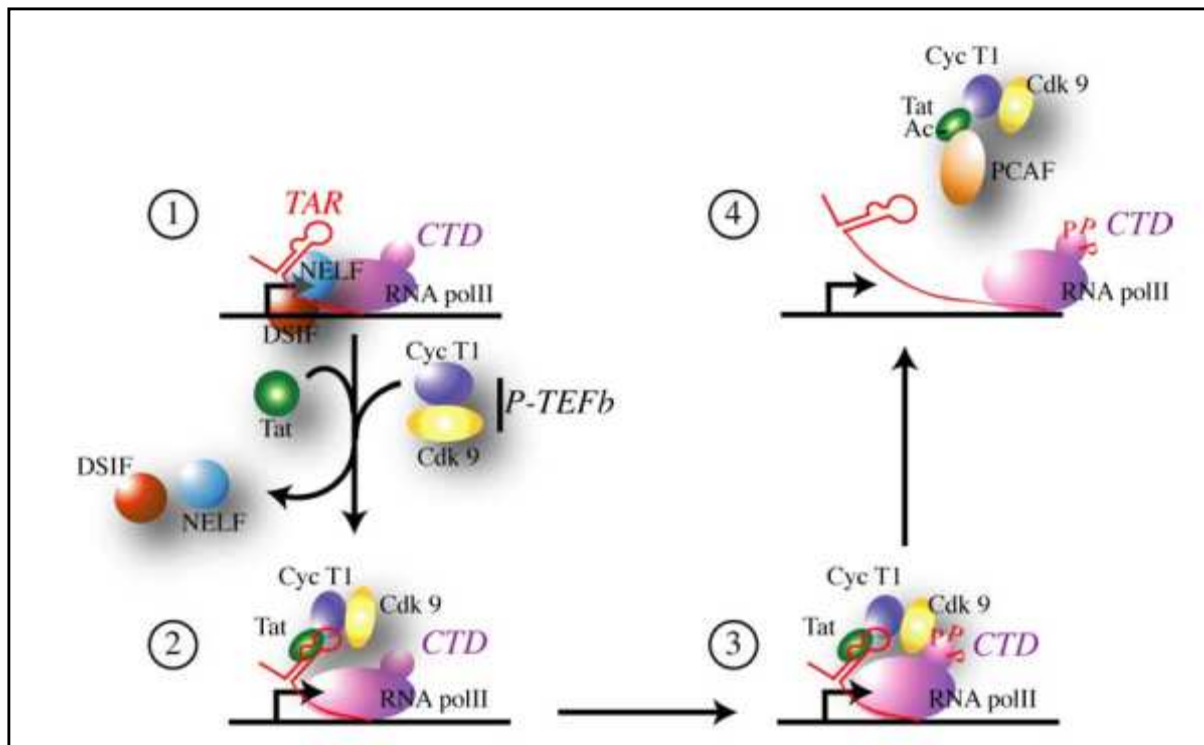


Figure 10 : Modèle de l'action trans-activatrice de Tat.[84]

1 : Synthèse d'un faible taux d'ARN messagers viraux non polyadénylés. L'ARN polymérase hypophosphorylée en son domaine C-terminal (CTD) est peu processive et est associée à des facteurs négatifs d'élongation de la transcription (NELF et DSIF) ; 2 : Fixation de Tat sur le bulge de la tige-boucle TAR en 5' de l'ARNv et recrutement du complexe P-TEFb, comprenant la cycline T1 (qui se lie à la boucle de TAR) et une kinase, Cdk 9 ; 3 : Hyperphosphorylation du domaine C-terminal de l'ARN polymérase II par Cdk 9 ; 4 : Dissociation du complexe Tat-TAR-Cycline T1:Cdk 9 après l'acétylation de Tat et son interaction avec PCAF (p300/CREB binding protein-associated factor) et synthèse de longs transcrits polyadénylés augmentant la production de protéines virales.

ii-Épissage des ARNm viraux

L'épissage est le mécanisme de maturation de l'ARN qui permet à un ARN transcrit à partir d'un gène (ARN pré-messager), de se débarrasser de séquences non-codantes (les introns), pour donner un ARN messager qui sera ensuite traduit en protéine dans le cytoplasme de la cellule. L'épissage des ARN a lieu dans le noyau des cellules eucaryotes. Les séquences

codantes qui se retrouvent dans l'ARNm final sont les exons. Comme les gènes sont composés d'introns et d'exons, l'épissage permet l'élimination des introns.[213]

HIV-1 à la capacité de générer un grand nombre (supérieur à 30) d'ARNm viraux de taille variable, à partir d'un seul transcrit par un mécanisme d'épissage alternatif [214]. La présence de plusieurs sites donneurs et accepteurs d'épissage permet l'obtention de trois classes d'ARN :

- L'ARNm non-épissé : codant Gag et Pol et/ou pouvant être encapsidé.
- Les ARN mono-épissés : codant Env, Vif, Vpr et Vpu.
- Les ARN multi-épissés : codant Tat, Rev et Nef.

La phase précoce se termine par l'export nucléaire des ARNm viraux multi-épissés permettant la synthèse des protéines régulatrices Tat, Rev et Nef.

b-La phase tardive

i-Export nucléaire des ARNm viraux mono et non-épissés

Les ARN messagers mono ou non-épissés, contrairement aux ARN messagers multi-épissés, nécessitent l'implication de la protéine virale Rev pour l'export nucléaire [211]. Cette protéine de transport possède un domaine NLS (Nuclear Localization Signal) ainsi qu'un domaine NES (Nuclear Export Signal). Elle contient également un domaine de liaison à l'ARN riche en arginines qui lie spécifiquement une structure en tiges-boucles nommée RRE (Rev Responsive Element) localisée dans le gène Env [215][216]. Après l'import nucléaire et la multimérisation de Rev sur le domaine RRE des ARN messagers mono et non-épissés, le signal NLS est masqué tandis que le signal NES devient accessible. Grâce à ce motif, Rev interagit avec des facteurs d'export nucléaire (CRM1 pour « Chromosome Maintenance gene1 » qui interagit avec des constituants des pores nucléaires [217], Ran GTP/GDP qui fournit l'énergie nécessaire à l'export nucléaire [218], [219] et conduit au transport des ARN messagers vers le cytoplasme où ils sont traduits ou/et encapsidés.

La protéine virale Rev pourrait également jouer un rôle inhibiteur en interagissant avec certains facteurs d'épissage [220].

ii-Traduction des ARNm viraux mono et non-épissés

L'ARNm, une fois sorti du noyau cellulaire, est lu par les ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux conduisant à la formation de polypeptides non opérationnels. Les

protéines de structure du virus (matrice, capside et nucléocapside) et les enzymes virales (matrice, capside, nucléocapside, protéase, reverse transcriptase, intégrase) doivent subir une maturation dans l'appareil de Golgi puis, pour être opérationnelles, un clivage par une protéase.

Dans le cytoplasme, la machinerie cellulaire est détournée par le virus afin de permettre la synthèse des protéines auxiliaires, structurales et enzymatiques. La synthèse des précurseurs protéiques Gag et Gag-Pol se fait à partir d'un même transcrit, tout comme la synthèse des protéines d'enveloppe et Vpu. Cependant les mécanismes de régulation de la traduction utilisés diffèrent dans les deux cas :

- * La synthèse du précurseur protéique Gag-Pol (p160) est obtenue grâce à un décalage du cadre de lecture des ribosomes en fin de traduction du précurseur Gag (p55). La présence d'une séquence « de glissement » associée à une tige-boucle permet un décalage d'un nucléotide vers le 5' du cadre de lecture [221], [222]. Le rapport entre la synthèse de Gag et de Gag-Pol est de l'ordre de (20:1) , il est critique pour la propagation du virus [223].

- * La synthèse des protéines Env (gp160) et Vpu est obtenue à partir d'un ARNm bicistronique. Il contient deux cistrons, Vpu et Env, qui se suivent et se chevauchent. La traduction de la protéine Env dépend d'un mécanisme appelé « leaky scanning », consistant à passer outre le codon initiateur de Vpu qui est rendu possible par la faible efficacité de ce dernier [224], [225].

Vpu favorise la dégradation par le protéasome des CD4 piégés dans un complexe intracellulaire avec gp160, au niveau du réticulum endoplasmique. Cette dégradation permet aux protéines gp160 de rejoindre la membrane plasmique. De plus, Vpu favorise le bourgeonnement des particules virales.[226]

6-Assemblage des virions, bourgeonnement et maturation

La formation d'une particule virale mature infectieuse requiert, dans un premier temps, le transport du précurseur Gag au niveau de la membrane plasmique et son association avec différents partenaires viraux et cellulaires. Dans un deuxième temps, les virions immatures, non-infectieux sont relargués et subissent une ultime étape de maturation pour devenir infectieux.[117], [227]

a-Le recrutement des protéines virales dans l'assemblage

L'assemblage et le bourgeonnement de particules virales impliquent obligatoirement la protéine Gag (de 1500 à 1800 molécules), capable de s'auto-assembler et de former des pseudo-particules virales (virus-like particles ou VLP) en absence des autres constituants du virion. Durant la maturation du virion, Gag est protéolysé pour libérer les protéines MA, CA, NC, p2 et p6.[228], [229]

Plusieurs régions de Gag sont impliquées dans l'assemblage :

- La Myristoylation de l'extrémité N-terminale, ainsi qu'une région fortement basique dans le domaine de la matrice, permettent l'ancrage du précurseur dans la membrane plasmique (la face interne de la membrane cellulaire). La Myristoylation est indispensable à la formation de virions [230], [231]. Plusieurs études montrent une localisation préférentielle de la MA au niveau des radeaux lipidiques, expliquant ainsi l'enrichissement en cholestérol et sphingolipides des membranes virales [232]–[234]. Par ailleurs, MA cristallise sous forme de trimères, cependant le rôle exact de cette oligomérisation dans l'assemblage reste sujet à controverses. Une autre fonction de MA durant l'assemblage est de faciliter l'incorporation de la protéine Env en interagissant avec son domaine TM.[235]–[238]
- Les domaines CTD et MHR (Major Homology Region) de la CA jouent un rôle capital dans l'assemblage et la stabilité du virion. Ils sont indispensables pour la multimérisation des précurseurs Gag et Gag-Pol .[98], [227], [239], [240]
- Le domaine NC encapside l'ARNv via ses deux doigts de zinc qui reconnaissent spécifiquement un site d'encapsidation appelé Psi, composé de plusieurs tiges-boucles. Il semblerait que cette interaction protéine-ARNv ait lieu avant l'ancrage de la MA dans la membrane plasmique et favorise la multimérisation de Gag .[241]–[243]
- Le peptide p2 participerait également à la sélection spécifique des ARNv non épissés au cours de l'encapsidation .[241]
- Le domaine p6 est requis pour l'encapsidation de la protéine Vpr. Après la maturation du virion, la protéine Vpr se lie à la NC.[136], [244], [245]

Vif est une autre protéine virale qui pourrait jouer un rôle non négligeable dans l'assemblage de la particule virale et dans la stabilisation du « core » du virus. Son rôle serait lié à sa capacité à interagir à la fois avec l'ARN viral et avec les précurseurs protéiques Gag et Gag-Pol.[153], [154], [156], [157], [246], [247]

b-Le recrutement des ARN dans l'assemblage

i-Le recrutement de l'ARN viral

La présence d'ARN est cruciale pour l'assemblage, si bien qu'en absence d'ARNv le virus recrute des ARN d'origine cellulaire.[248]

Une interaction spécifique entre le domaine NC du précurseur Gag et une région localisée en 5' de l'ARNv est responsable de sa sélection et de son encapsidation au cours de l'assemblage [249]. Cette région, appelée domaine Psi ou région leader, est composée de quatre tiges-boucles conservées, SL1 à SL4. Elles correspondent respectivement aux tiges-boucles comprenant le site de dimérisation (DIS), d'épissage (SD), d'encapsidation (Psi) et d'initiation de la traduction (AUG). La tige-boucle SL3 est capable d'encapsider sélectivement l'ARNv, cependant d'autres interactions sont nécessaires pour permettre cette sélection. SL1 est impliquée dans la dimérisation de l'ARN viral [250], tandis que SL2 fixe la NC avec la même affinité que SL3. Il a été proposé que SL4 n'interagisse pas avec la NC mais stabilise la structure du domaine Psi .[243], [251]

Le signal d'encapsidation est plus étendu et d'autres éléments favorisent le recrutement de l'ARN génomique, tel que la structure secondaire des tiges-boucles TAR et Poly(A).[252]

ii-Le recrutement de l'ARNt(Lys)₃

Comme vu précédemment, le VIH utilise un ARNt d'origine cellulaire comme amorce pour initier la rétrotranscription. Dans le cas de VIH-1 c'est l' ARNt(Lys)₃. Durant l'assemblage du virus, les iso accepteurs majeurs de l'ARNt(Lys), l' ARNt(Lys)_{1,2} et l' ARNt(Lys)₃, sont sélectivement encapsidés (20 molécules par virion) . Leur concentration relative, par rapport à la population d'ARN de faible poids moléculaire, passe de 5-6 % dans la cellule à 50-60 % dans le virus. Le rapport ARNt(Lys)_{1,2}/ARNt(Lys)₃ est identique dans le cytoplasme des cellules infectées et dans les particules virales, soit 8 molécules d'ARNt(Lys)₃ et 12 molécules d' ARNt(Lys)_{1,2} pour deux molécules d'ARN génomique. La sélection des ARNt(Lys) est indépendante de l'incorporation de l'ARNv et de la maturation des précurseurs protéiques,

elle dépend de l'incorporation des précurseurs Gag-Pol et plus précisément de l'interaction entre le pouce de la RT et l' ARNt(Lys)₃. En plus de l'ARNt, le virus incorpore spécifiquement la lysyl-ARNt synthétase (LysRS). Son encapsidation est indépendante de la présence d'ARNt(Lys) et dépend de son interaction avec le précurseur Gag . Il y a approximativement autant de molécules de LysRS encapsidées que d'ARNt(Lys), et toute perturbation de l'incorporation de la LysRS se reflète sur la sélection de l' ARNt(Lys) . ainsi l'incorporation de l'ARNt(Lys) dépend de sa capacité à fixer la LysRS , cette synthétase semble être un bon candidat pour faciliter la sélection et l'encapsidation de l'ARNt(Lys).[253]–[262]

Le processus d'encapsidation spécifique de l'ARNt(Lys) peut se faire selon deux modèles :

- Soit la formation d'un complexe Gag/Gag-Pol/ARNv qui interagit avec le complexe LysRS/ ARNt(Lys).
- Soit la formation d'un complexe Gag/Gag-Pol/ARNv qui interagit dans un premier temps avec la LysRS libre puis avec l'ARNt(Lys).

Dans ces modèles, la multimérisation de Gag médiée par l'ARNv favorise l'incorporation de Gag-Pol et conduit à la formation d'un complexe Gag/Gag-Pol/ARNv, le domaine RT de Gag-Pol interagit avec l'ARNt(Lys) stabilisant sa présence dans le complexe, et Gag interagit avec la LysRS néosynthétisée.[256], [263]

c-Le bourgeonnement et la maturation du virion

Le bourgeonnement ou exocytose des particules virale immature nécessite le domaine p6 du précurseur Gag, ce domaine interagit avec une protéine de la machinerie cellulaire d'endocytose qui est le complexe ESCRT-1 (endosomal sorting complexes required for transport 1) avec le Tsg101 (Tumor Suppressor gene 101) qui en fait partie. La présence de ces deux éléments est indispensable pour le relargage des particules virales.[264]–[266]

Contrairement aux lymphocytes T, où le bourgeonnement se produit à la surface des cellules et où les virions sont libérés dans l'espace extracellulaire, le processus de bourgeonnement dans les monocytes et les macrophages entraîne l'accumulation de virions dans les vacuoles intracellulaires qui sont ensuite libérés.

La maturation des virions a lieu de façon concomitante ou juste après le bourgeonnement. La maturation conduit à des changements conformationnels et morphologiques majeurs de la

particule virale. En microscopie électronique, on distingue une région en forme de cône dense aux électrons, caractérisant les virions matures. La protéase virale joue un rôle crucial dans cette étape. Durant l'assemblage, l'interaction de deux précurseurs Gag-Pol permet la dimérisation des domaines protéases pour former un homodimère, forme active de la protéase virale. Cette enzyme initie sa propre maturation par un mécanisme autocatalytique. Le clivage des précurseurs Gag et Gag-Pol par la protéase virale libère respectivement les protéines de structure (MA, CA, NC, p2 et p6) et enzymatiques (PR, RT et IN). Un clivage ordonné et contrôlé des précurseurs protéiques Gag est requis pour permettre la formation d'un virion infectieux. Le premier clivage libère la protéine NC qui forme un complexe ribonucléoprotéique en se fixant sur le dimère d'ARN génomique. Le clivage suivant, entre la CA et la MA, libère la CA et permet la formation de la capside ou « core » du virion. Récemment il a été montré que Vif pouvait, à forte concentration, inhiber le pouvoir infectieux du virus en bloquant une étape précise de la maturation des précurseurs protéiques. Vif n'agirait pas comme inhibiteur de protéases mais empêcherait spécifiquement le clivage entre la NC et la CA.[267]–[269]

L'ARN génomique de HIV-1 est encapsidé sous forme dimérique. La formation d'un complexe tige-boucle dans la région 5' de l'ARN génomique, entre les séquences auto complémentaires de chacun des deux ARN monomères, constitue l'étape initiale de la dimérisation. Des dimères isolés à partir de virus mutés au niveau de la protéase présentent une stabilité thermique réduite et une mobilité sur gel différente des ARN extraits de virions sauvage. Une étape de maturation du dimère dépendant des produits de clivage de Gag est envisageable. La NC pourrait favoriser la formation d'un duplex étendu par propagation des appariements intermoléculaires. [108], [270]

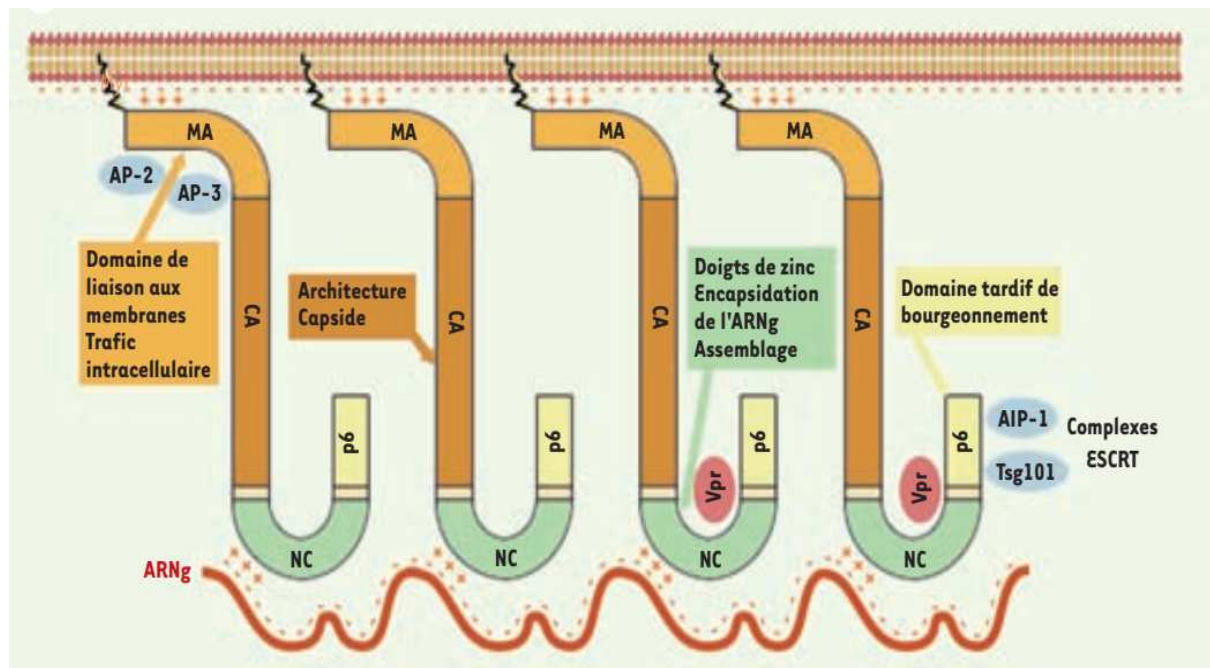


Figure 11 : Le précurseur protéique Gag joue un rôle central dans l'assemblage viral.[271]

Sa seule expression dans les cellules suffit à produire des pseudo-particules virales (VLP). L'assemblage de Gag nécessite deux plateformes constituées par l'ARNg et par une membrane cellulaire, probablement au niveau de microdomaines membranaires tels que les radeaux lipidiques. L'interaction de l'ARNg avec une séquence chargée positivement (+++), portée par le domaine NC, favorise la multimérisation de Gag, stabilisée par le domaine CA. NC, via ses doigts à zinc, est responsable de la spécificité d'incorporation de l'ARNg et joue un rôle de protéine chaperon des acides nucléiques viraux nécessaire tout au long du cycle viral. Au sein de ce complexe, Gag expose un résidu myristate amino-terminal et permet son interaction avec les bicouches lipidiques, stabilisée par l'interaction d'une région amino-terminale du domaine MA, chargée positivement (+ + +), avec les phospholipides membranaires. Le domaine MA présente aussi de nombreux signaux nécessaires à l'adressage de Gag à diverses membranes cellulaires, comme les sites d'interactions avec les protéines adaptatrices de la clathrine AP-2 et AP-3, ou l'interaction avec la glycoprotéine d'enveloppe virale. Enfin, p6 correspond à un « domaine tardif », dont l'interaction avec des membres des complexes cellulaires ESCRT (Tsg101, AIP-1) est requise lors des phases tardives du bourgeonnement et de la libération des particules virales. NC et p6 interviennent aussi dans l'incorporation de Vpr dans les particules virales.

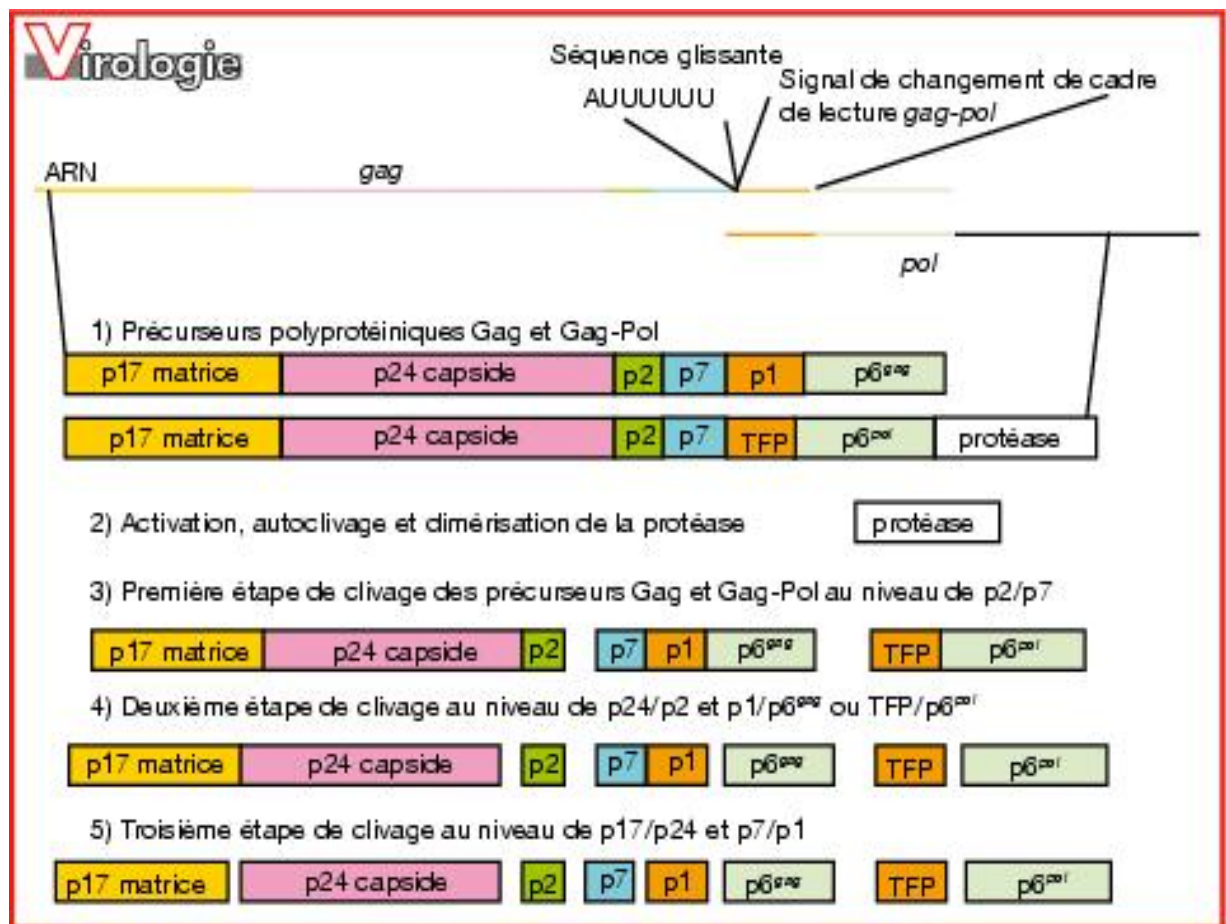


Figure 12 : Étapes successives du clivage des précurseurs Gag et Gag-Pol par la protéase et obtention des protéines de structure de la particule virale, après auto clivage de la protéase. [272]

TFP : protéine trans-frame, p7 : nucléocapside.

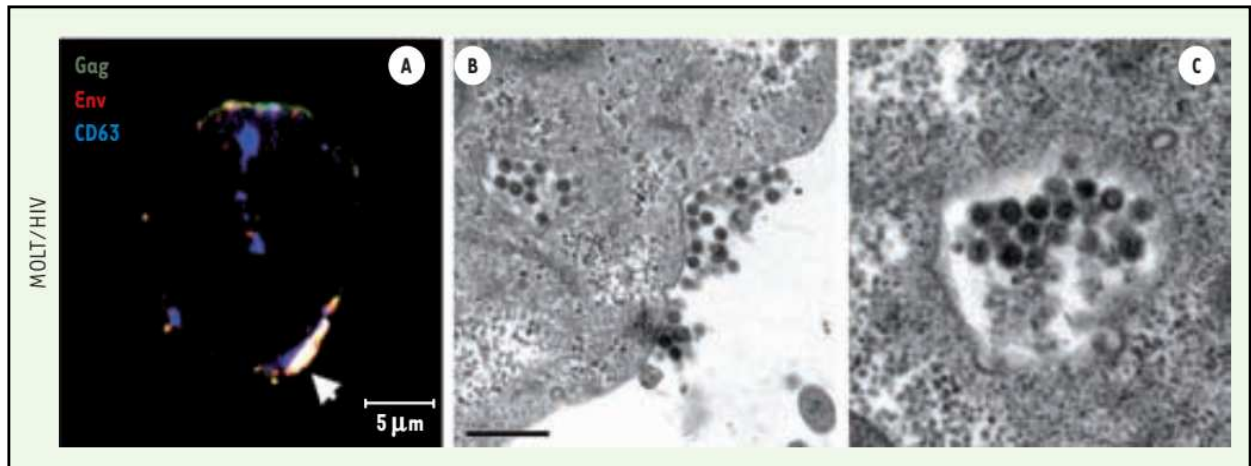


Figure 13 Accumulation des virions VIH-1 dans les endosomes tardifs de cellules lymphoblastiques T chroniquement infectées par VIH-1. [271]

A. Observation par microscopie confocale de la localisation intracellulaire des protéines Gag et Env. L'immuno-détection a été faite par des anticorps dirigés contre Gag (vert), Env (rouge) et CD63, un marqueur des endosomes tardifs (bleu). Des triples marquages (en blanc), correspondant à une co-localisation de Gag et Env dans des endosomes tardifs, sont visualisés dans un compartiment de grande taille, proche de la surface cellulaire (flèche blanche). B, C. Observation par microscopie électronique des cellules, montrant l'accumulation de particules virales dans des vésicules intracellulaires (B et C) et leur libération à la membrane plasmique (B).

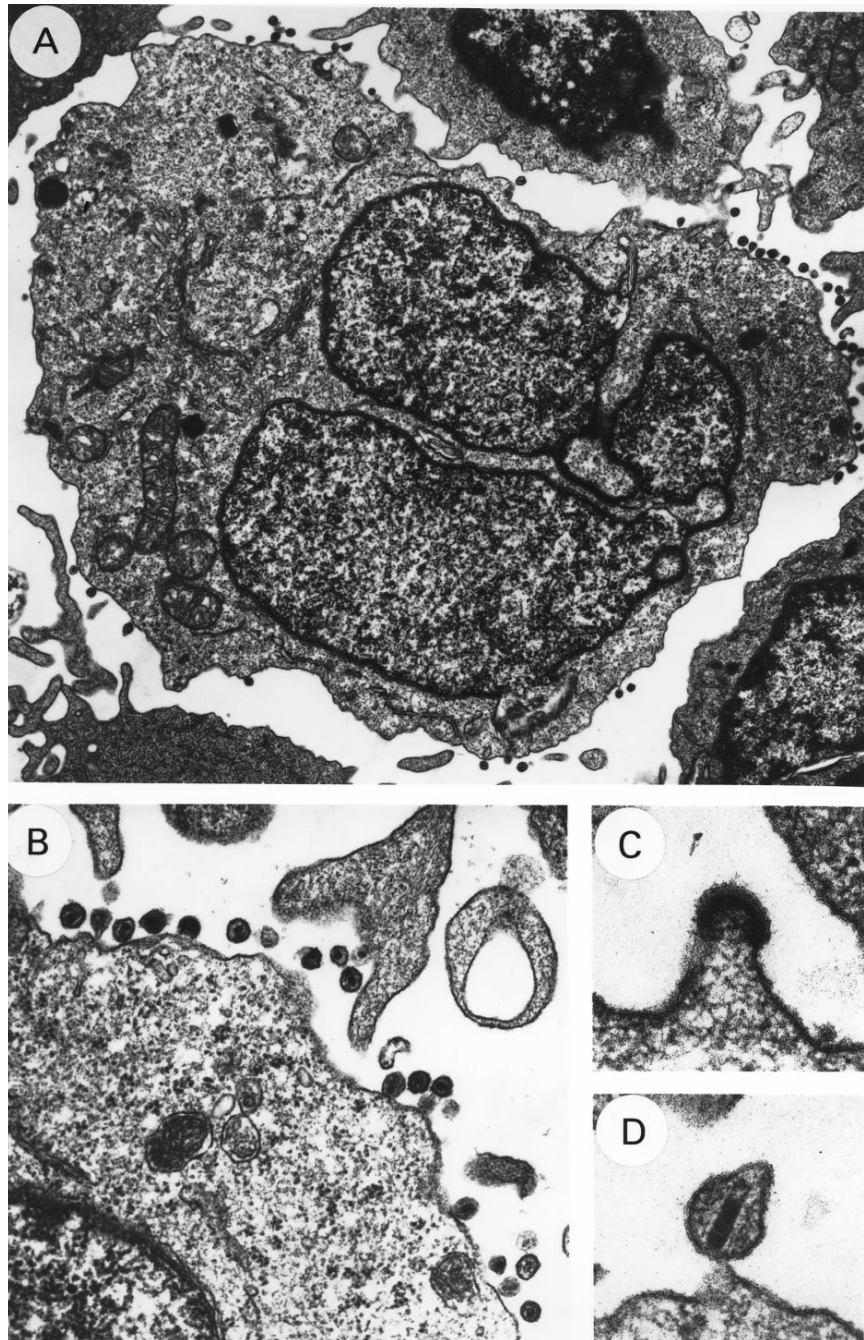


Figure 14 : observation au microscope électronique de cellules du sang périphérique infecté par le VIH.[273]

A. Leucocyte de sang périphérique d'un patient atteint du SIDA et porteur du VIH. Il y a plusieurs particules qui bourgeonnent à la périphérie de la cellule. D'autres particules virales se regroupent à l'extérieur de la membrane cellulaire. B. Agrandissement de la zone centrale extrême droite de la photo du haut montrant des particules de VIH matures. C. Particules de VIH bourgeonnant de la membrane cellulaire. D. Particule de VIH mature avec noyau caractéristique.

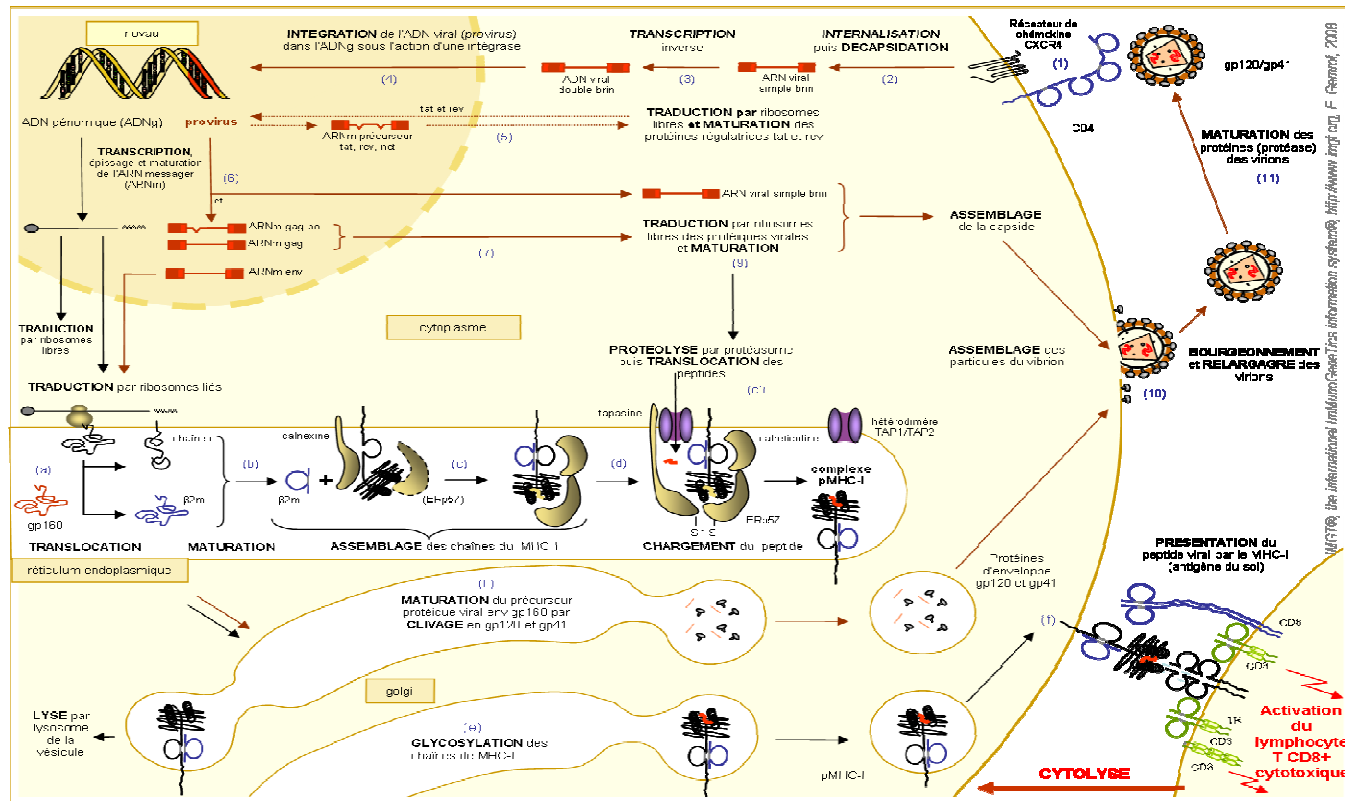


Figure 15 : Cycle de réplication du VIH, étapes de l'expression à la surface cellulaire d'un complexe pMHC-Ia et présentation d'un peptide exogène viral par MHC-Ia au récepteur T d'un lymphocyte T CD8+. S'agissant d'un peptide viral (en rouge), le lymphocyte T CD8+ est activé. En résulte la destruction de la cellule infectée par cytolysse. La voie de dégradation des peptides protéiques est indiquée par les lettres « a' » à « c' ». La voie de biosynthèse des MHC-I et de leur chargement en peptides sont indiqués par les lettres « a » à « f ». Le cycle de réplication du VIH est indiqué par les chiffres de « 1 » à « 11 » source : IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system®, <http://imgt.org>, E. Gemrot, 2008

F-Tropisme cellulaire et réservoirs viraux

L'expression différentielle des récepteurs des chimiokines sur les cibles cellulaires s'est révélée être un déterminant majeur du tropisme du VIH-1. En effet, il existe des souches de VIH-1 se liant préférentiellement au récepteur β des chimiokines CCR5 présentes principalement dans les macrophages et les lymphocytes T CD4 + exprimant CCR5. Ces souches à tropisme pour les sont également appelées M-tropiques ou R5. À noter, les chimiokines RANTES, MIP-1- α et MIP-1- β , ligands du récepteur CCR5, sont capables de supprimer l'infection par le VIH-1 in vitro, car elles rivalisent avec le virus pour la liaison à CCR5, ce corécepteur est utilisé par la majorité des souches isolées du VIH-1, quel que soit le sous-type génétique viral. Néanmoins, certaines souches utilisent préférentiellement CXCR4 comme corécepteur pour l'entrée et la réplication dans les lymphocytes T CD4 + primaires qui expriment également CXCR4. Ces souches sont connues sous le nom de virus T lymphotrope (T-tropique) ou X4. L' α -chimiokine SDF-1, un ligand pour CXCR4, supprime la réplication des virus T-tropiques VIH-1, en rivalisant avec le virus pour la liaison au CXCR4. Enfin, il existe des souches de VIH capables de se lier aux deux récepteurs CCR5 et CXCR4. Ces souches sont appelées virus à double tropisme ou X4R5.[82]

Les virus VIH X4 sont généralement plus cytopathogènes que les virus R5 et étaient initialement appelés inducteurs de syncytium contrairement aux virus R5 non inducteurs de syncytium [274]. Les individus qui n'expriment pas le CCR5 sont résistants à l'infection par le virus R5 mais sont sensibles aux virus X4. Un grand nombre d'autres corécepteurs des chimiokines peuvent également servir de sites d'attachement primaires ou secondaires pour les isolats du VIH-1 et du VIH-2 (par exemple, CCR3, CCR2b), mais ne sont généralement pas impliqués dans l'infection [275]–[277]. De plus, outre le CD4, le galactosyl céramide (GalC) peut servir de site de liaison majeur pour l'infection par le VIH-1 dans l'intestin, le vagin et le cerveau [278]–[280]. De plus, le VIH complexé avec des anticorps peut pénétrer dans les cellules T, les macrophages et d'autres cellules par les récepteurs aux compléments [281], [282].

Au cours des 10 dernières années, une variété de protéines de liaison cellulaire supplémentaires ont été trouvées associées à l'infection par le VIH. Parmi celles-ci, les plus courantes sont les lectines de type C, en particulier DC-SIGN, ainsi que les antigènes associés aux fonctions leucocytaires (LFA) et les molécules d'adhésion intercellulaire (ICAM) [276], [283]. Plus récemment, l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ a été identifiée comme un site de liaison au VIH en

particulier sur les lymphocytes T mémoire [284] - une explication possible de la perte de ces cellules dans le tractus gastro-intestinal lors de la phase précoce de l'infection précoce.

Comme vu précédemment, la réplication virale nécessite que la cellule hôte soit à l'état active afin d'utiliser sa machinerie pour fabriquer de nouvelles particules virales. Dans les cellules non activées (au repos), les virus sont simplement quiescents, donc en latence, leurs ADN sont intégrés à ceux des cellules hôtes (provirus). En plus de ces provirus, les éléments constitutifs des réservoirs viraux sont : les ADN viraux non intégrés et les particules virales situées dans des compartiments à l'abri du système immunitaire et des molécules antirétrovirales. Les cellules dans lesquelles les virus peuvent être en latence sont les lymphocytes TCD4+ (cellule mémoire du système immunitaire), les macrophages et les cellules folliculaires dendritiques présentes dans les centres germinatifs des ganglions [285], [286].

G-Virulence du VIH = Variabilité génétique virale

La variabilité est l'arme la plus puissante du VIH, qui permet au virus de surmonter l'immunité de l'hôte et les effets des interventions thérapeutiques (médicaments) et prophylactiques (vaccins)[287]. La variabilité du VIH est la conséquence d'au moins trois caractéristiques particulières :

- 1) le mécanisme d'action « sujet aux erreurs » de l'enzyme virale transcriptase inverse, qui introduit, en moyenne, une substitution par génome par cycle de réplication[171];
- 2) la réplication virale très rapide, qui génère un nombre élevé de virions par jour (estimé vers 10^{10}) chez l'individu infecté [288].
- 3) l'apparition de processus de recombinaison entre deux ou plusieurs virus VIH différents au sein d'un même individu infecté.

Sur la base d'homologies entre séquences génomiques du VIH, il est possible de distinguer deux types de VIH : le VIH-1 et le VIH-2. Il existe trois grands groupes de VIH-1, conçus comme M (Major), O (Outlier) et N (non-M / non-O). Le groupe M comprend 9 sous-types, ou « clades », conçus de A à K, qui se sont propagés avec une répartition géographique spécifique dans la pandémie mondiale[82]. Les groupes O et N du VIH-1, en revanche, sont largement confinés dans des zones restreintes comme le Gabon, le Cameroun et les pays voisins, à proximité de l'habitat naturel de P.t. troglodytes [44]. Les séquences des gènes des groupes M, N et O du VIH-1 sont aussi distinctes les unes des autres qu'elles le sont d'un autre lentivirus provoquant une immunodéficience chez les chimpanzés, appelé virus de l'immunodéficience simienne des chimpanzés (SIVcpz)[289].

Au sein des sous-types A et F, au moins 6 sous-sous-types (A1, A2, A3 et A4 et F1 et F2) peuvent être distingués. Parfois, deux virus de sous-types différents peuvent infecter la même cellule et partager leur matériel génétique, résultant ainsi en de nouveaux virus hybrides mosaïques (un processus similaire à la reproduction sexuelle, et parfois appelé « sexe viral »). Beaucoup de ces nouvelles souches ne se répliquent pas, mais celles qui peuvent être éliminées et transmises sont appelées « formes recombinantes circulantes » ou CRF. Par exemple, le CRF A / B est un mélange de sous-types A et B. Enfin, une variété de formes uniques recombinantes (URF) a été décrite. Ces formes sont des virus mosaïques qui ne se sont pas propagés depuis leur emplacement d'origine [290]. La classification des souches de VIH en sous-types, CRF et URF est un problème assez complexe et les définitions peuvent changer à mesure que de nouvelles découvertes se produisent. De plus, les virus au sein du même sous-type VIH-1 peuvent différer jusqu'à 20%, et dans des endroits comme l'Afrique, où il existe plusieurs sous-types, les séquences de protéines d'enveloppe hautement variables peuvent différer entre elles jusqu'à 38%.

Le VIH-2 est endémique en Afrique de l'Ouest, mais s'est propagé en Europe (en particulier au Portugal) et en Inde. Comme le VIH-1, le VIH-2 peut être subdivisé en un certain nombre de groupes principaux, qui semblent représenter des zoonoses distinctes d'un hôte primate. Dans ce cas, le réservoir de primates n'était pas un grand singe (le chimpanzé) mais un singe d'Afrique de l'Ouest, le mangabey fuligineux, qui peut être infecté par un autre SIV (SIV_{smm}).[6], [82]

En Afrique subsaharienne, l'hétérogénéité du VIH-1 est la plus large avec la présence de tous les sous-types, groupes et formes recombinants connus, mais les sous-types A et C sont les plus répandus. En outre, en Afrique de l'Ouest, des souches de VIH-2 sont également présentes. En Afrique australe et orientale, le sous-type C du VIH-1 est le virus le plus représenté. Le sous-type C du VIH-1 est également largement répandu en Inde avec près de 6 millions de personnes infectées. Des formes recombinantes sont présentes à la fois en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud-Est ; en particulier, la forme recombinante CRF01_AE a été décrite en Thaïlande, au Cambodge, au Vietnam, en Malaisie, en Chine, à Taiwan, en Corée et au Japon. Les virus du sous-type B sont surtout répandus en Amérique du Nord et du Sud, en Europe centrale et occidentale et en Australie. Le sous-type D est diffusé avec le sous-type A en Afrique subsaharienne orientale (Ouganda, Tanzanie et Kenya). Le sous-type A est également présent en Europe de l'Est, principalement chez les enfants. Certaines formes recombinantes circulent en Argentine (CRF12_BF et CRF17_BF) et au Brésil (CRF29_BF et CRF31_BF). Enfin, en Europe de l'Est, le virus recombinant CRF03_AB circule parmi les

consommateurs de drogues injectables. Bien que la prévalence d'autres CRF et URF en circulation dans le monde n'ait pas été entièrement étudiée, certaines données indiquent que le nombre de ces formes augmente rapidement.[82]

La conséquence de cette variabilité génétique, quoi que sans impact significatif sur la pathogénicité ni la progression de l'infection, est matérialisée par les échecs à répétition lors de la mise au point de vaccins efficaces sur tous les groupes et souches du VIH, par la difficulté de la mesure de la charge virale pour certains groupes du VIH et de la mise au point de tests de diagnostic dans certains cas particuliers : par exemple les tests de dépistage basés sur des antigènes du VIH-1 de sous-type B et du VIH-2 de sous-type A, présentent une sensibilité moindre pour la reconnaissance des autres sous-types, particulièrement lors de la primo-infection ou d'une infection par des variants comme le VIH-1 du groupe O. Elle est aussi responsable de l'émergence des résistances aux antirétroviraux.[291]

III-RAPPELS EPIDEMIOLOGIQUES

A-Épidémiologie mondiale [2], [292]

Dans son rapport annuel publié en octobre 2019, l'ONUSIDA a conclu que :

- 24,5 millions de personnes avaient accès à la thérapie antirétrovirale (fin juin 2019).
- 37,9 millions de personnes vivaient avec le VIH (en 2018).
- 1,7 millions de personnes sont devenues nouvellement infectées par le VIH (en 2018).
- 770 000 de personnes sont décédées de maladies liées au sida (en 2018).
- 74,9 millions de personnes ont été infectées par le VIH depuis le début de l'épidémie (en 2018).
- 32,0 millions de personnes décédées de suite de maladies liées au sida depuis le début de l'épidémie (en 2018).

En fin 2018, on estimait que 37,9 millions de personnes vivaient avec le VIH, parmi lesquelles 1,7 millions d'enfants (< 15 ans). Seulement 79 % de toutes les personnes vivant avec le VIH connaissaient leur statut VIH, et on estimait que plus de 8.1 millions de personnes ne connaissent pas leurs statut VIH positif.

À la fin de juin 2019, 24,5 millions de personnes avaient accès au traitement antirétroviral. En 2018, 62% de toutes les personnes vivant avec le VIH avaient accès au traitement, parmi eux seulement 54% des enfants de 0 - 14 ans ont accès au traitement. 68% des femmes adultes ont eu accès au traitement, cependant seulement 55% des hommes adultes y avaient accès. À noter que 82 % des femmes enceintes vivant avec le VIH avaient accès à des médicaments antirétroviraux pour prévenir la transmission du VIH à leurs bébés en 2018.

Les nouvelles infections à VIH ont été réduites de 40% depuis le pic de 1997. En 2018, 1,7 millions de personnes étaient nouvellement infectées par le VIH, contre 2,9 millions en 1997. Depuis 2010, les nouvelles infections à VIH ont diminué d'environ 16 %, passant de 2,1 millions à 1,7 millions en 2018. Depuis 2010, les nouvelles infections à VIH chez les enfants ont diminué de 41 %, passant de 280 000 en 2010 à 160 000 en 2018.

Les décès liés au sida ont été réduits de plus de 56 % depuis le pic de 2004. En 2018, 770 000 de personnes sont décédées de maladies liées au sida dans le monde, contre 1,7 millions en 2004 et 1,2 millions en 2010. La tuberculose reste la principale cause de décès chez les personnes vivant avec le VIH avec environ un décès sur trois.

Chaque semaine, environ 6000 jeunes femmes âgées de 15 à 24 ans sont infectées par le VIH. En Afrique subsaharienne, quatre nouvelles infections sur cinq parmi les adolescents âgés de 15 à 19 ans sont des filles. Les jeunes femmes âgées de 15 à 24 ans sont deux fois plus susceptibles de vivre avec le VIH que les hommes.

L'objectif 90–90–90 conçu par l'ONUSIDA cible les pourcentages suivants : 90% des malades vivants avec le VIH connaissent leur statut, parmi ses malades 90% auraient l'accès au traitement antirétroviral, et 90% des malades traités avec une charge virale indétectable. En 2018, ces chiffres sont à l'échelle mondiale : 79%, 78% et 86% respectivement.

Le risque de contracter le VIH est :

- 22 fois plus élevé chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes.
- 22 fois plus élevé chez les personnes qui s'injectent des drogues.
- 21 fois plus élevé pour les professionnels(le)s du sexe.
- 12 fois plus élevé pour les transgenres.

À la fin de 2018, 19,0 milliards de dollars US étaient disponibles pour la lutte contre le sida dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Seulement 56 % du total des ressources consacrées au VIH dans ces pays provenaient de sources nationales.

L'ONUSIDA estime que 26,2 milliards de dollars US seront nécessaires pour la riposte au sida en 2020.

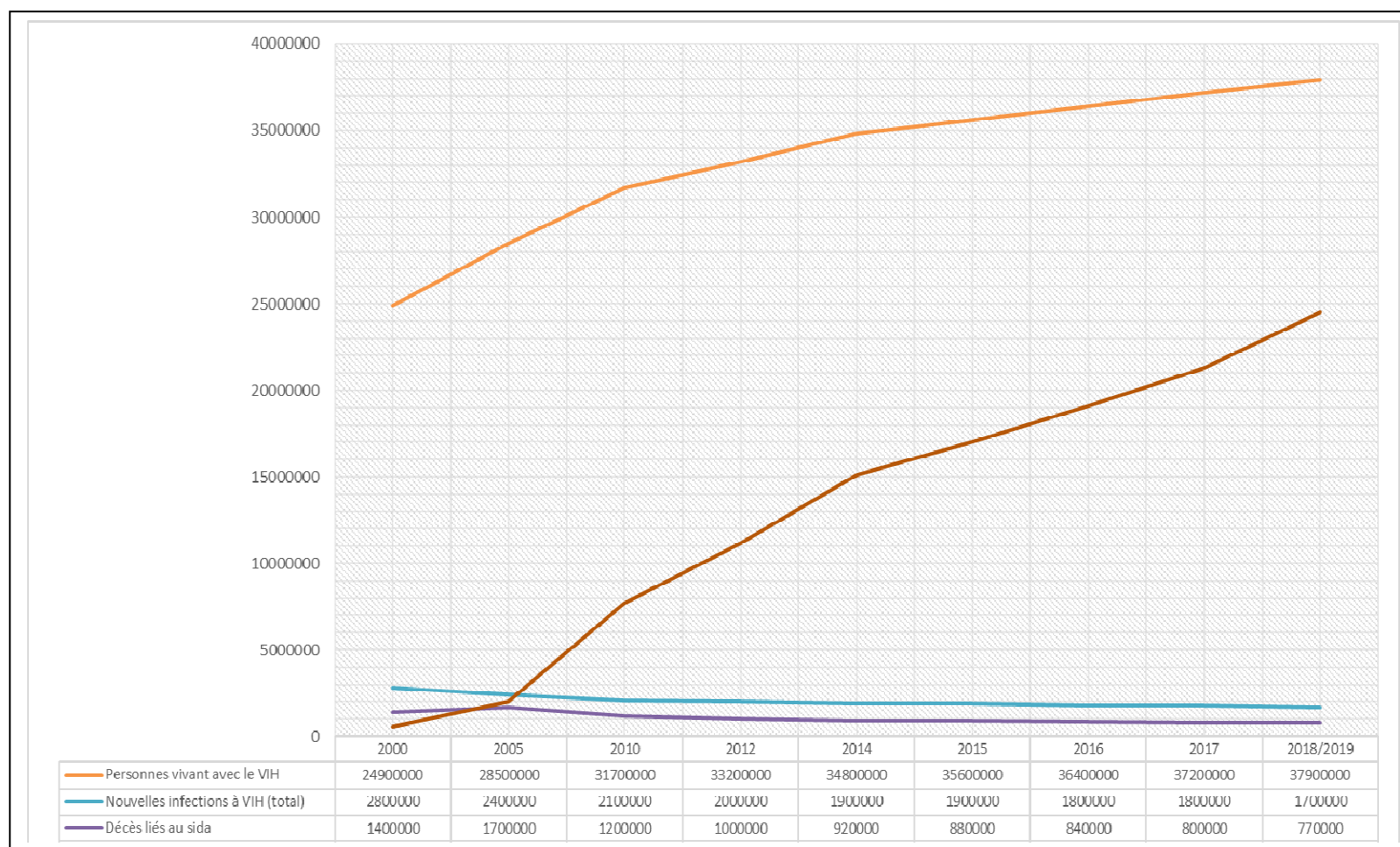


Figure 16: Tableau et graphique de l'évolution mondiale de l'infection par le VIH. Source : adapté de Fiche d'information – Journée mondiale du SIDA 2019 réalisé par l'ONUSIDA

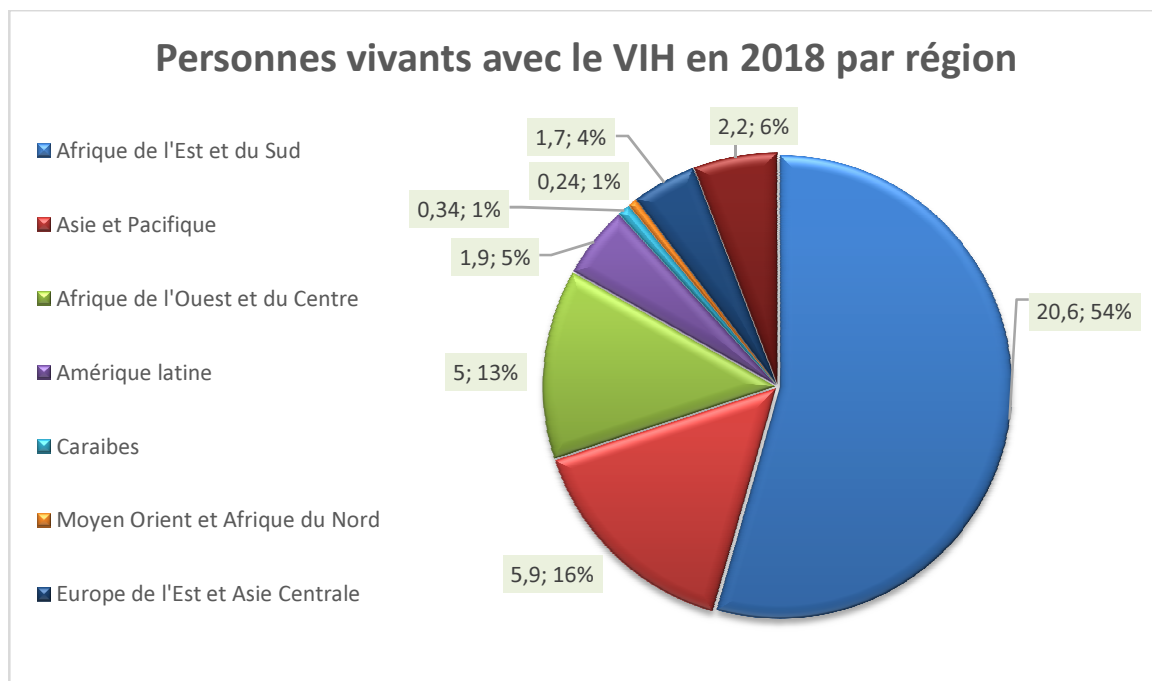


Figure 17: graphique montrant la distribution régionale des personnes vivants avec le VIH en 2018 (nombre en millions de personnes à gauche ; pourcentage à l'échelle mondiale à droite).
Source : adapté de FICHE D'INFORMATION – JOURNEE MONDIALE DU SIDA 2019 réalisé par l'ONUSIDA

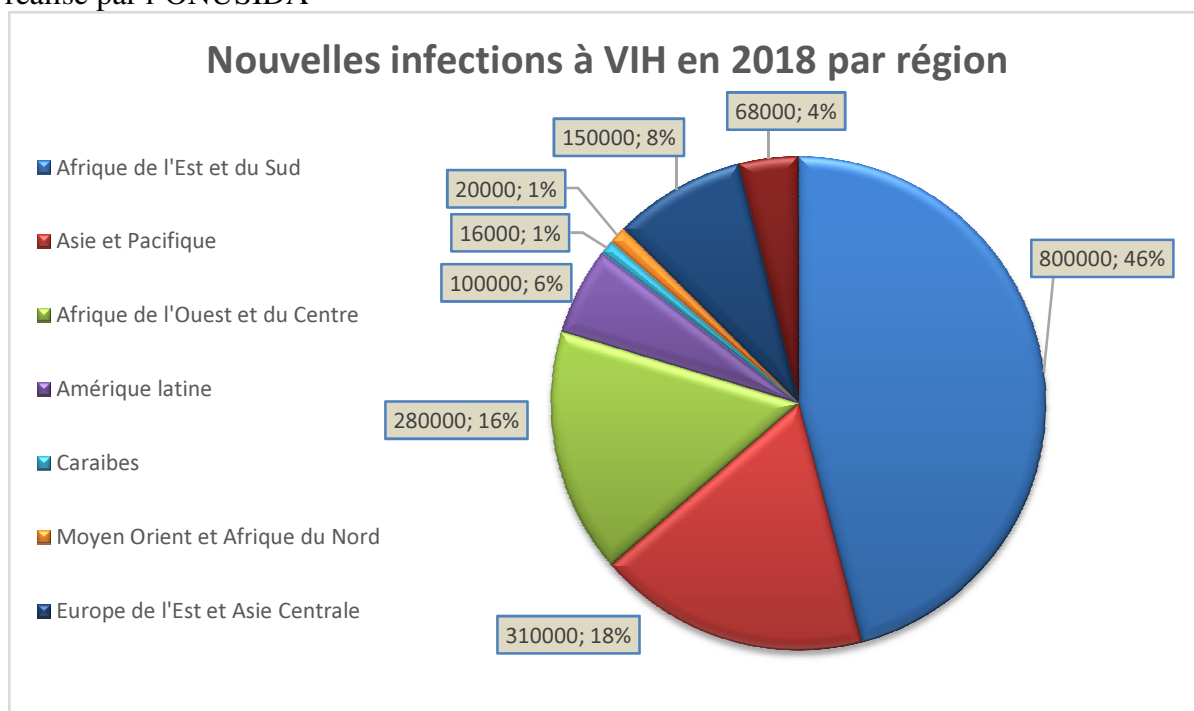


Figure 18 : graphique montrant la distribution régionale des nouveaux infectés par le VIH en 2018 (nombre à gauche ; à droite pourcentage par rapport au nombre globale de nouvelles infections) Source : adapté de FICHE D'INFORMATION – JOURNEE MONDIALE DU SIDA 2019 réalisé par l'ONUSIDA

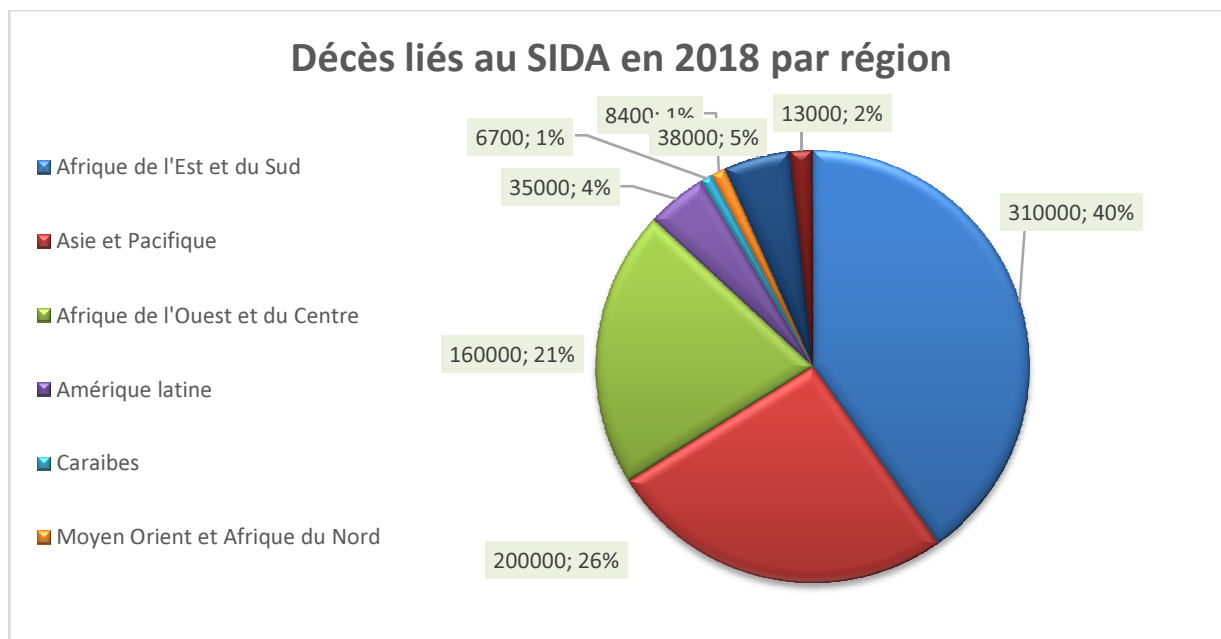


Figure 19 : graphique montrant la distribution régionale des décès liés au sida en 2018 (nombre en personnes à gauche ; à droite pourcentage établie par rapport au nombre de décès globale). Source : adapté de FICHE D'INFORMATION – JOURNEE MONDIALE DU SIDA 2019 réalisé par l'ONUSIDA

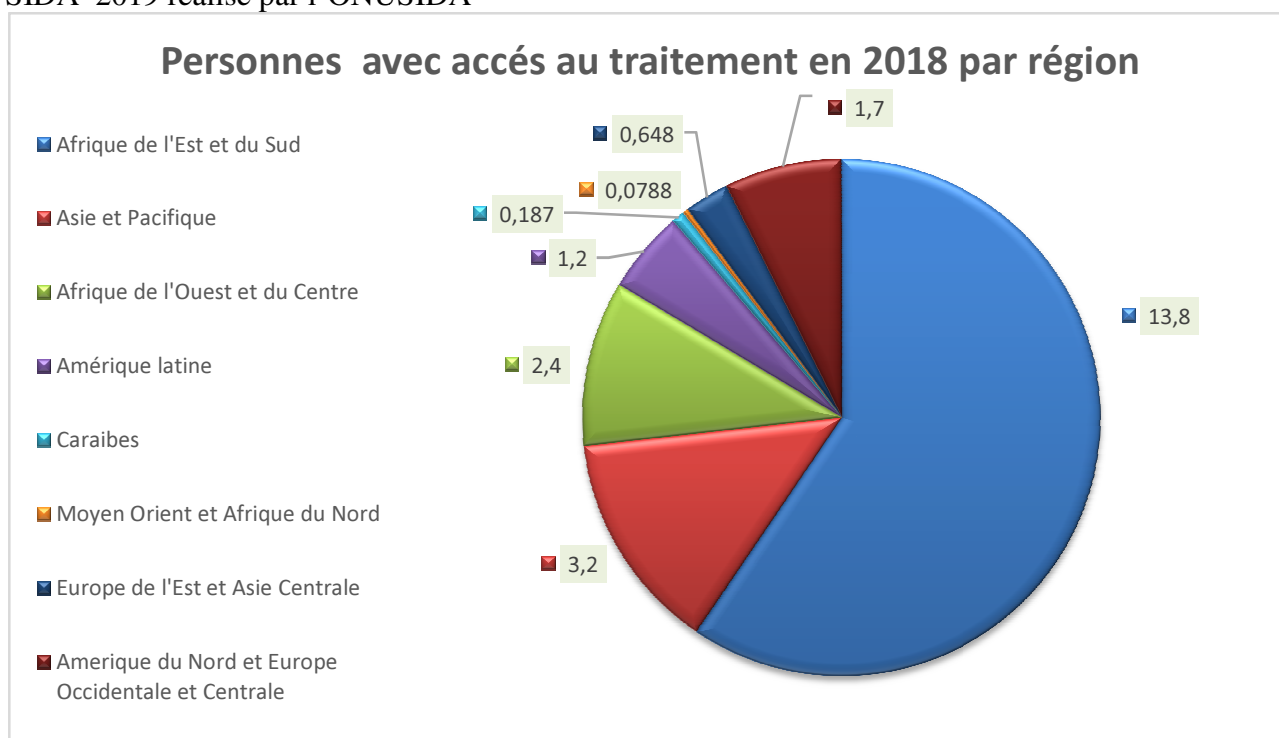


Figure 20 : graphique montrant la distribution régionale des malades avec accès au traitement en 2018 (nombre en millions de personnes). Source : adapté de FICHE D'INFORMATION – JOURNEE MONDIALE DU SIDA 2019 réalisé par l'ONUSIDA

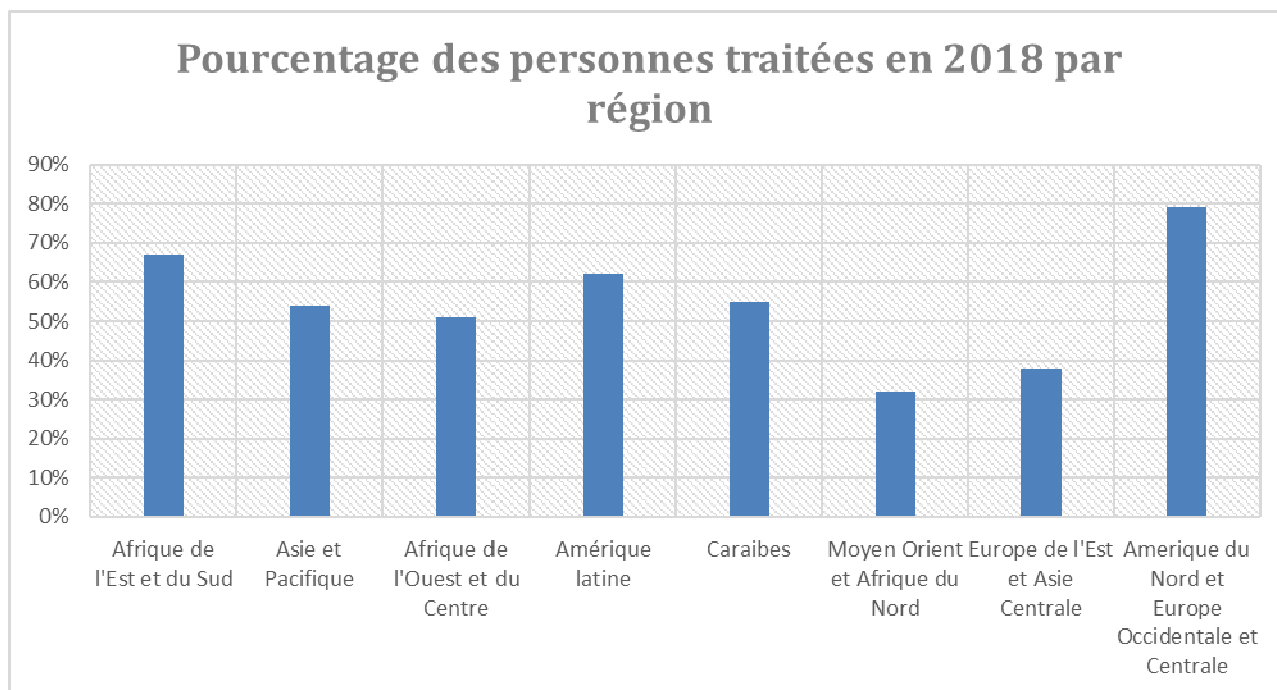


Figure 21 : graphique montrant le pourcentage des malades traités en 2018 (pourcentage établie par rapport au nombre globale des malades propres à chaque région). Source : adapté de FICHE D'INFORMATION – JOURNÉE MONDIALE DU SIDA 2019 réalisé par l'ONUSIDA

B-Épidémiologie nationale [1], [2], [293]

Selon le rapport l'ONUSIDA concernant l'état de l'épidémie au Maroc établi en 2019, le nombre total des malades vivant avec le Sida au Maroc est de l'ordre de 21000 personnes avec la fin de l'année 2018. Parmi ses malades, 40.47% sont des adultes de plus de 15 ans de sexe féminin (soit 8500 personnes) et 57.14% sont des adultes de plus de 15 ans de sexe masculin (soit 12000 personnes). Les enfants de moins de 15 ans représentent moins de 4.76% (soit moins de 1000 malades).

Le nombre de personnes nouvellement infectés n'a pas dépassé 1000 en 2018. Le pourcentage des femmes nouvellement infectée ne dépasse pas 50% et celui des enfants moins de 15 ans ne dépasse pas 10%. L'incidence du VIH par 1000 habitants a resté sous 0.03 en 2018.

Le nombre de décès totale dus au SIDA au Maroc est resté au-dessous de 500 au titre de l'année 2018. Le pourcentage des décès infantiles par la maladie est inférieur à 20% selon les estimations de l'organisation, vu que les statistiques nationales concernant la maladie chez la population pédiatrique restent rares.

Mesures de transition épidémique établies par l'organisation montre une amélioration épidémiologique notable. Ainsi la variation en pourcentage des nouvelles infections à VIH depuis 2010 montre une diminution de 25% et La variation en pourcentage des décès liés au sida depuis 2010 est réduite de 40%.

Parmi les 21000 personnes vivant avec le VIH seulement 76% des personnes connaissent leurs statut sérologique (16000 personnes), 65% des personnes infectés reçoivent le traitement antirétroviral (soit 14000 personnes) et seulement un pourcentage de 59% ont une charge virale indétectable (soit 12000). Le pourcentage des enfants moins de 15 ans vivants avec le VIH sous traitement dépasse les 95%. À noter qu'en 2018, le nombre de personnes initiant le traitement pour la première fois est de l'ordre de 2006.

Le diagnostic retardé reste un problème majeur au Maroc, le rapport estime que le pourcentage des personnes vivant avec le VIH diagnostiqués par un taux de CD4+ inférieur à 200/mm³ est de l'ordre de 47% et celui des malades diagnostiqués avec un taux CD4 moins de 350/mm³ dépasse 65%.

Concernant L'Élimination de la transmission mère-enfant, le rapport indique que les femmes enceinte ayant besoin des antirétroviraux pour la prévention de la transmission mère-enfant est mins de 500, dont 216 accèdent au traitement. Le pourcentage de nouvelles infections à VIH évitées grâce a la prévention avoisine les 100%. Le Nombre d'enfants exposés au VIH non infectés est 3700.

Le rapport établi par l'ONUSIDA a mis aussi le point sur l'état des populations clés dans la lutte contre le SIDA au Maroc (les populations les plus exposés). Ainsi le programme national de prévention ne couvre que 62.7% des « professionnels du sexe », et seulement 40% - de cette population de 72000 personnes – connaissent leurs statut VIH. La prévalence de VIH dans cette population est de l'ordre de 1.3%.

La population homosexuelle est estimée à 42000 personnes, seulement 58% connaissent leurs statut VIH et le programme nationale de prévention du SIDA ne couvre que 48.6% de cette population a forte prévalence de VIH (5.9%).

Les toxicomanes utilisant les drogues injectables sont estimés à un nombre de 1200, 36% connaissent leurs statut VIH, le programme de prévention ne couvre que 45% et le

programme de thérapie de substitution des opioïde ne couvre que 42.3%. La prévalence dans cette population est de 7.1%.

En 2017, le Maroc a lancé le « PLAN STRATEGIQUE NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE SIDA 2017- 2021 », dont les objectifs sont :

1/ Réduire de 75 % les nouvelles infections par le VIH

2/ Réduire de 60 % la mortalité liée au VIH et atteindre les objectifs du traitement

- Renforcer le dépistage pour atteindre 90 % des PVVIH qui connaissent leur statut sérologique en 2021

- Améliorer la connexion aux soins pour atteindre la couverture par le traitement ARV de 90 % des PVVIH connaissant leur statut

- Améliorer la qualité des soins et la rétention sous traitement antirétroviral (ARV) pour passer de 70 % des PVVIH qui ont une charge virale indétectable à 90 % en 2021

3/ Éliminer la Transmission du VIH de la Mère à l'Enfant

4/ Lutter contre toute forme de stigmatisation et discrimination liée au VIH

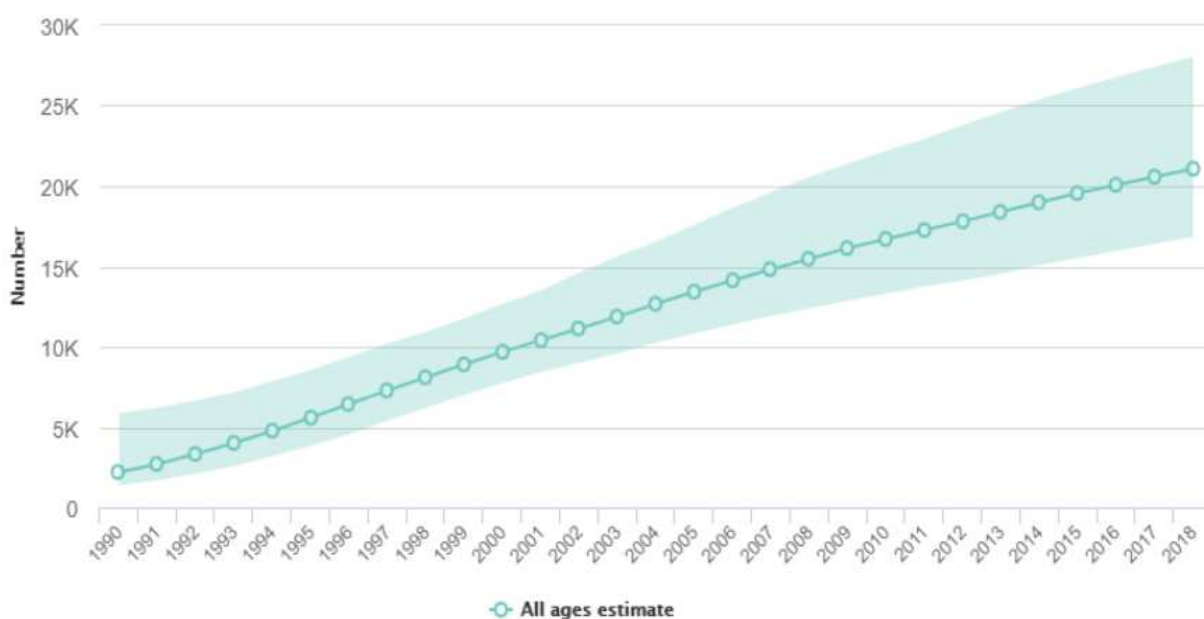


Figure 22 : graphique décrivant le développement de la population VIH+ au Maroc depuis 1990. Source : UNAIDS Estimates 2019

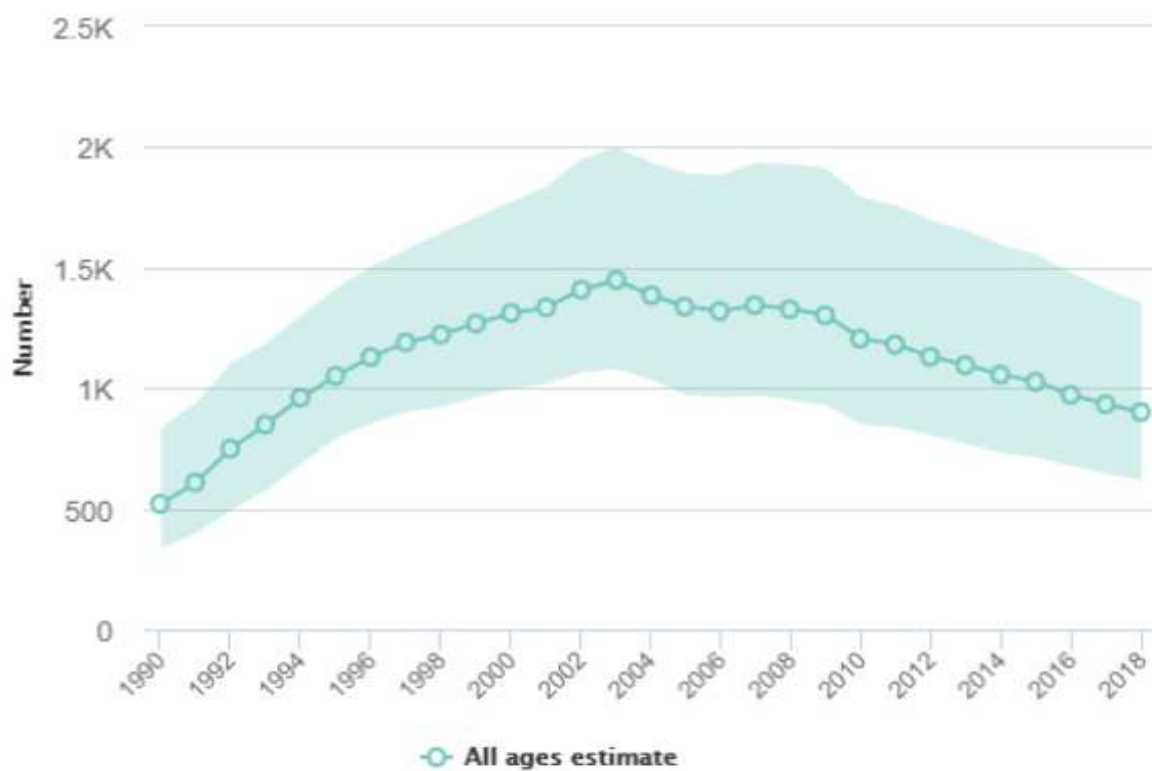


Figure 23 : Tendence des nouvelles infections à VIH au Maroc depuis 1990. Source : UNAIDS Estimates 2019

Diminution de 25% depuis 2010.

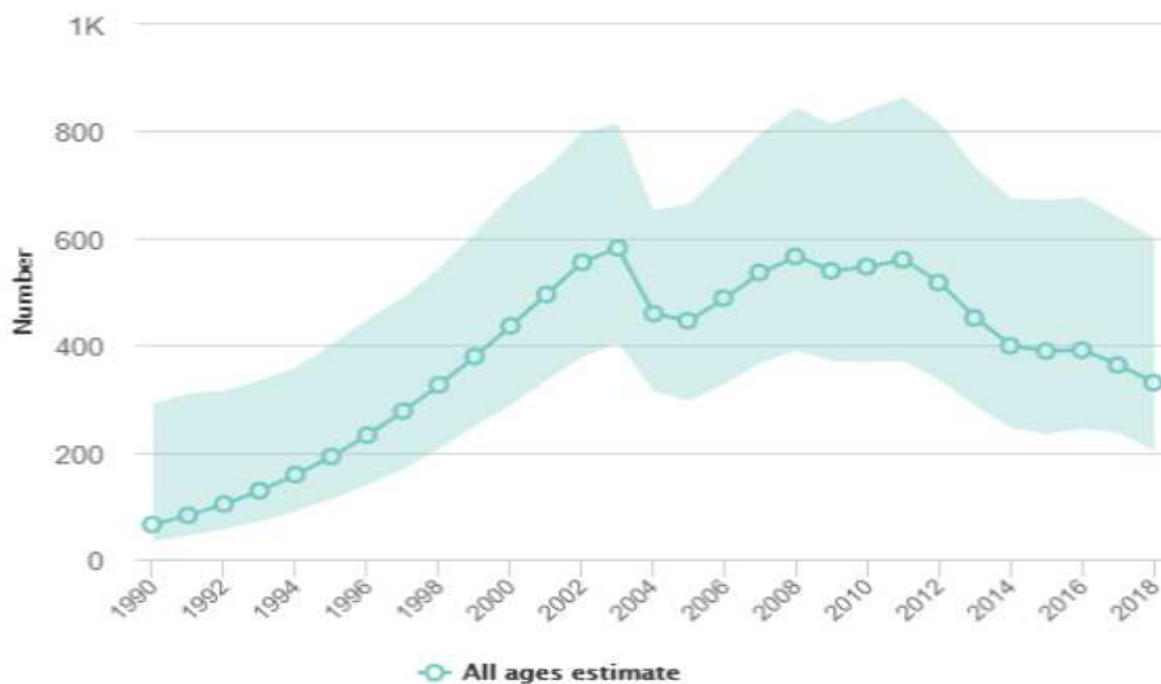


Figure 24 : Tendence des décès liés au SIDA au Maroc depuis 1990. Diminution de 40% depuis 2010. Source : UNAIDS Estimates 2019

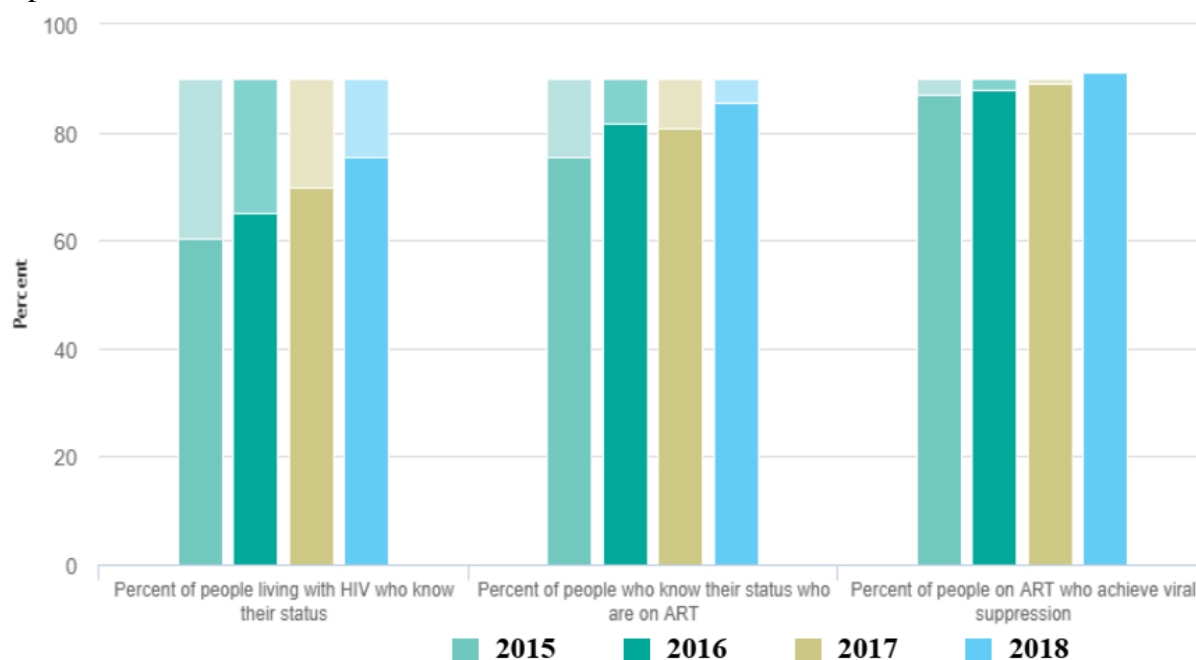


Figure 25 : progrès du Maroc vers l'objectif 90-90-90. Source : UNAIDS Estimates 2019
 À gauche : le pourcentage des personnes qui vivent avec VIH et connaissent leurs statuts.
 Au milieu : pourcentage des personnes qui connaissent leur statut et qui ont accès au traitement.
 À droite : pourcentage des personnes sous traitement qui ont une charge virale indétectable.

C-Réservoir et Modes de transmission

L'homme est le réservoir strict du VIH, Les animaux, quels qu'ils soient, ne peuvent pas être porteurs du VIH et ne peuvent donc pas le transmettre, ni par morsure, ni par griffure.[294]

Le virus peut être isolé de la plupart des liquides biologiques. On en a retrouvé dans la salive, les larmes et l'urine, mais en des concentrations insuffisantes pour que des cas de transmission soient enregistrés. La transmission par ces fluides est considérée de ce fait comme négligeable. En revanche des quantités de VIH suffisamment importantes pour déclencher une infection ont été détectées dans le sang, le lait maternel, le sperme. la concentration du virus dans les sécrétions génitales (sperme et sécrétions au niveau du col de l'utérus chez la femme) sont de bons prédictors du risque de transmission du VIH à une autre personne.[295]

Les voies de transmission des virus sont: [296]–[298]

- sexuelle non protégée : la transmission sexuelle est le mode de contamination le plus fréquent. Elle peut s'effectuer au cours des rapports homosexuels ou hétérosexuels. Le premier facteur de risque est le "vagabondage" sexuel. La porte d'entrée est la muqueuse génitale ou rectale. Les sécrétions génitales (sperme, glaire cervicale) sont infectantes par les virus libres mais surtout par les cellules infectées : lymphocytes TCD4 et macrophages.
- veineuse par toxicomanie par voie intraveineuse ou accidents professionnels avec des produits sanguins ou avec des objets contaminés (le risque de contamination à la suite d'une piqûre accidentelle est évalué à 0,4 %). Les tatouages peuvent aussi transmettre la maladie par une mauvaise hygiène du matériel. Le contrôle du sang et le règlement strict de la transfusion a éliminé cette voie comme source de contamination.
- la transmission mère-enfant : le taux de transmission du virus de la mère infectée à l'enfant est globalement évalué à 20 %. Il dépend avant tout de la charge virale maternelle : plus ce nombre est élevé plus le risque de transmission est grand. Cette transmission peut se faire in utero dans les deux derniers mois (35 %) de la grossesse mais surtout au moment de l'accouchement (65%). La contamination par l'allaitement maternel est possible. Un traitement et la pratique éventuelle d'une césarienne peuvent faire baisser ce chiffre à 1 %.[299]

Voie d'exposition	Nombre de contaminations estimées pour 10 000 expositions à une source infectée
Transfusion sanguine	9000
Accouchement	2500
Partage de seringue chez des toxicomanes	67
Rapport anal, réceptif	50
Blessure percutanée par aiguille	30
Rapport pénis-vagin, réceptif	10
Rapport anal, insertif	6.5
Rapport pénis-vagin, insertif	5
Fellation, réceptif	1
Fellation, insertif	0.5

Tableau III : Risque de transmission du VIH-1 selon la voie d'exposition.[295]

La transmission du VIH dépend des propriétés biologiques du virus, de sa concentration dans le liquide corporel exposé et de la nature de la sensibilité de l'hôte aux niveaux cellulaire et immunologique. À cet égard, une étude récente a suggéré que l'infection initiale par le VIH se produit chez la plupart des patients par un seul virus [300]. S'il est confirmé, ce faible niveau de transmission du virus offre une « fenêtre d'opportunité » pour empêcher la transmission à l'aide d'un médicament ou d'un vaccin. Surtout, qu'avec la transmission de la plupart des infections virales, un virus libre est impliqué. Dans le cas du VIH, l'intégration du virus dans le génome cellulaire établit les cellules infectées par le virus comme sources de transmission [301]. Ils peuvent transférer le VIH aux cellules du système immunitaire (par exemple, les cellules T, les macrophages, les cellules dendritiques) ainsi qu'aux cellules muqueuses qui tapissent les canaux vaginaux et anaux [302], [303]. La transmission du VIH est associée à de grandes quantités de virus dans les fluides génitaux, qui se retrouvent souvent (mais pas toujours) associés à des charges virales plasmatiques élevées [304]. Ces résultats sont plus fréquents si la maladie est avancée et pendant la phase aigüe de l'infection quand le risque de transmission peut être multiplié par 20 [305].

Les maladies sexuellement transmissibles augmentent à la fois le virus et les cellules infectées dans les fluides génitaux et peuvent améliorer la transmission du VIH [306]. L'absence de circoncision a été liée à un risque accru d'infection pour les hommes [307], et la transmission a été réduite par la circoncision des hommes adultes [28]. Cette observation peut s'expliquer par le grand nombre de cellules dendritiques sensibles au VIH dans le prépuce [308]. De plus, l'inflammation souvent rencontrée avec le prépuce fournit plus de cellules cibles pour l'infection par le VIH rencontrées par les voies vaginale, anale et orale.

Des études utilisant le SIV suggèrent que le col de l'utérus est le premier tissu infecté après l'inoculation du virus intravaginal [309]. Dans les 2 jours, le col de l'utérus est infecté et le virus se propage ensuite très probablement à travers la migration des cellules dendritiques (et des cellules CD4) vers les ganglions lymphatiques régionaux et ensuite dans la circulation sanguine. Le passage de cellules infectées par le virus à travers le col de l'utérus apparaîtrait comme la principale voie de transmission aux femmes. Pour cette raison, les diaphragmes ont été évalués à titre préventif mais ont été utilisés dans les essais le plus souvent associés aux préservatifs masculins [310]. Ainsi, leur valeur indépendante n'a pas pu être évaluée. Certaines personnes infectées ont été identifiées comme des super producteurs de virus dans les fluides séminaux [311]. Dans certains cas, la présence de fibrilles amyloïdes spécifiques dans le sperme peut augmenter le taux de transmission du VIH en augmentant l'attachement du virus aux cellules [312].

D-Facteurs de risque [295], [313]

Hormis le cas particulier de la grossesse et de l'allaitement, les facteurs de risque pour l'infection par le VIH/sida sont ceux qui favorisent le contact des muqueuses avec le sang (y compris le sang des règles) et les sécrétions sexuelles.

Plusieurs comportements exposent au risque d'infection par le VIH :

- Les relations sexuelles non protégées avec une personne infectée par le VIH, en particulier si celle-ci a été récemment infectée, ou si elle ne reçoit pas de traitement contre le VIH. Par relations non protégées, on entend des relations anales, vaginales ou orales sans préservatif ou digue dentaire (une feuille de latex utilisée pour se protéger lors de contact entre la bouche et la vulve ou l'anus).
- Rapports sexuels avec plusieurs partenaires, ou rapports violents.

- Le risque de contamination sexuelle augmente en présence d'ulcères génitaux, ou en cas d'aphtes et ulcères buccaux.
- Partage du matériel d'injection en cas de toxicomanie par injection.
- Tatouage ou blessure avec du matériel insuffisamment stérilisé.
- Partage des instruments coupants ou personnels avec une personne infectée par le VIH (rasoir, coupe-ongles, lime, brosse à dents, accessoires sexuels, etc.).

Certaines personnes ont, du fait de leur passé médical ou de leur profession, un risque plus élevé d'être contaminées par le VIH :

- Les professionnels qui sont exposés au sang ou aux autres sécrétions contaminantes (professionnels de santé, pompiers, policiers, gardiens de prison, etc.) ;
- Les personnes qui ont reçu une transfusion sanguine ou une transplantation d'organes avant 1985 ;
- Les enfants nés d'une mère infectée par le VIH qui n'a pas reçu de traitement pendant la grossesse.

L'absence de dépistage et de traitement antirétroviral au cours de la grossesse, et la prise en charge obstétricale ne suivant pas les recommandations des sociétés savantes, sont des facteurs déterminants dans l'augmentation du risque de transmission materno-foetale du virus. Récemment, l'absence de circoncision est considérée comme facteurs de risque chez les hommes hétérosexuels.

IV-PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION A VIH

La caractéristique de l'infection à VIH est l'immunodéficience profonde résultant principalement d'une carence quantitative et qualitative progressive du sous-ensemble de lymphocytes T appelés cellules T auxiliaires (défini phénotypiquement par la présence à sa surface de la molécule CD4) survenant dans un contexte d'activation immunitaire polyclonale. Un certain nombre de mécanismes responsables de l'épuisement cellulaire et / ou du dysfonctionnement immunitaire des lymphocytes T CD4 + ont été démontrés in vitro; ceux-ci incluent l'infection directe et la destruction de ces cellules par le VIH, ainsi que des effets indirects tels que la clairance immunitaire des cellules infectées, la mort cellulaire associée à une activation immunitaire aberrante et l'épuisement immunitaire dû à une activation cellulaire aberrante avec dysfonctionnement cellulaire résultant. Les patients dont le taux de

lymphocytes T CD4 + est inférieur à certains seuils courent un risque élevé de développer une variété de maladies opportunistes, en particulier les infections et les néoplasmes qui sont des maladies définissant le SIDA. Cependant certaines caractéristiques du SIDA, comme le sarcome de Kaposi et certaines anomalies neurologiques, ne peuvent pas être entièrement expliquées par l'immunodéficience causée par l'infection par le VIH, car ces complications peuvent survenir avant le développement d'une insuffisance immunologique sévère.

La combinaison des événements viraux pathogènes et immunopathogènes qui se produisent au cours de la maladie à VIH depuis le moment de l'infection (primaire) initiale jusqu'à l'apparition d'une maladie à un stade avancé est complexe et variée. Il est important de comprendre que les mécanismes pathogènes de la maladie à VIH sont multifactoriels et multiphasiques et sont différents aux différents stades de la maladie.

A-Évènements précoces de l'infection à VIH : primo-infection et diffusion initiale du virus.

Le syndrome rétroviral aigu associé à une infection primaire par le VIH a été décrit pour la première fois en 1985[314], [315]. Depuis 1985, il est devenu de plus en plus clair que l'identification des personnes atteintes d'une infection primaire est importante pour assurer un diagnostic précoce et définir l'épidémiologie et l'immunopathogenèse de l'infection par le VIH. Le diagnostic d'une primo-infection nécessite un indice de suspicion élevé, la reconnaissance des manifestations cliniques, ainsi que la connaissance des outils de diagnostic sérologique nécessaires pour identifier les sujets VIH positif/négatif [316], [317]. Bien que les manifestations cliniques de l'infection primaire soient variées, il y a eu un intérêt considérable à définir des signes ou des symptômes qui pourraient aider à cibler l'utilisation de tests de diagnostic spécialisés, ainsi que leur relation avec l'accélération de l'histoire naturelle de la maladie.

1-Pathogenèse de la primo-infection

Après le contact infectant, les premières cellules rencontrées sont les cellules dendritiques (DC), les macrophages et les cellules T CD4 naïves dans la lamina propria des muqueuses. Initialement, le nombre de cellules infectées est relativement faible. Après cette phase initiale,

le VIH se propage aux ganglions lymphatiques locaux où il se réplique (environ 5 à 7 jours après l'infection) et se propage par voie systémique.[318]–[320]

Les cellules dendritiques (DC) jouent un rôle important dans l'infection par le VIH. Les DC naïves sont présentes principalement dans les muqueuses intestinales, génitales et respiratoires ainsi que dans les tissus lymphoïdes. La fusion avec le virus conduit soit à la réplication du virale, soit à sa dégradation et à sa présentation comme antigène (synapse immunitaire). Pendant ce temps, ils migrent vers le tissu lymphoïde et mûrissent. L'interaction entre les cellules DC et CD4 qui devrait activer physiologiquement des réponses immunitaires spécifiques conduit en fait à l'infection des cellules CD4. En une heure, un DC peut propager l'infection à des dizaines de cellules.[321]–[324]

La principale caractéristique de primo-infection VIH est la baisse du nombre de lymphocytes T CD4, phénotypiquement CD45Ro+ (lymphocytes T mémoire), cellules clés de la réplication du VIH, résidants naturellement dans les muqueuses. Ce processus est mieux vu dans le tissu lymphoïde intestinal (tissu lymphoïde associé à l'intestin ou GALT) car 60% de toutes les cellules T CD4 sont localisées dans le GALT. Elle survient 4 à 6 mois après l'infection, quelle que soit la voie. La perte de lymphocytes T mémoire CD4 décrite, en particulier les cellules centrales, est irréversible et son ampleur détermine l'évolution future de l'infection par le VIH. La perte de lymphocytes T CD4 mémoire au cours de l'infection primaire est causée principalement par un effet cytopathogène direct et non pas par l'apoptose. Après l'entrée virale, le nombre de cellules T CD8 augmente (avec des marqueurs d'activation de surface). Les lymphocytes T CD8 contrôlent la réplication du VIH par cytolysse avec la perforine (MHC I), la stimulation de l'apoptose (fusion du ligand Fas des lymphocytes T CD8 avec le récepteur Fas-CD95 à la surface des cellules cibles), la synthèse des cytokines (IFN gamma, chimiokines) et la synthèse du CAF (facteur antiviral cellulaire) qui inhibe la transcription du VIH. Il existe une corrélation entre le temps d'apparition des lymphocytes T CD8 spécifiques au VIH et la diminution de la charge virale. [325], [326]

L'éradication du VIH demeure impossible malgré la réponse immunitaire adéquate. Deux explications sont les plus probables, l'une étant le taux rapide de mutation du VIH et l'autre un dysfonctionnement des lymphocytes T CD8 (diminution de l'activité cytolytique et de la prolifération et diminution de l'expression des molécules de signal). Le dysfonctionnement

peut survenir en raison d'une abondance d'antigènes importante et chronique, d'une diminution de l'activité des lymphocytes T auxiliaires et de l'état inflammatoire chronique. Récemment, une expression accrue du récepteur PD-1ⁱ à la surface des lymphocytes T CD4 et CD8 à ce stade de l'infection a été décrite. La fusion avec PD-L1ⁱⁱ ou 2 perturbe la fonction des lymphocytes T CD8 (diminution de la prolifération et de la synthèse des cytokines). Plus la diminution du nombre de cellules T CD8 et la charge virale sont importantes, plus l'expression de PD-1 est prononcée.[327]–[330]

A noter que quel que soit la porte d'entrée du VIH, les tissus lymphoïdes sont les principaux sites anatomiques pour l'établissement et la propagation de l'infection par le VIH. Malgré l'utilisation de mesures de la virémie plasmatique pour déterminer le niveau d'activité de la maladie, la réplication du virus se produit principalement dans le tissu lymphoïde et non dans le sang ; en effet, le niveau de virémie plasmatique reflète directement la production de virus dans le tissu lymphoïde.

2-Manifestations cliniques de l'infection aigu au VIH

Les descriptions originales de l'infection primaire par le VIH-1 la caractérisaient comme un syndrome « grippale » ou « mononucléosique » à un moment où le patient est virémique mais sans anticorps anti-VIH [314], [315]. Bien que les rapports continuent de mettre l'accent sur la fréquence des signes et symptômes tels que fièvre, fatigue, myalgie et éruption cutanée, il est clair que des évaluations plus complètes montrent des présentations variées.

Les symptômes sont peu spécifiques et correspondent à un syndrome viral aigu plus ou moins sévère. Ils surviennent 10 à 15 jours après la contamination (extrêmes 5-30 jours). La fièvre est présente dans 90 % des cas à laquelle peuvent s'associer céphalées, sueurs nocturnes, asthénie, myalgies, voire amaigrissement dans les formes sévères.[331]

Les signes cutanéomuqueux sont fréquents : la pharyngite est la plus fréquente (deux tiers des cas) réalisant une angine érythémateuse, érythémato-pultacée ou pseudomembraneuse comme dans la mononucléose infectieuse (MNI). Une éruption cutanée, de type maculeux ou

ⁱ Programmed cell death 1 aussi désignée PD-1 ou CD279 est une protéine de surface cellulaire encodée par le gène PDCD11 et exprimée notamment à la surface des lymphocytes T activés.[529]

ⁱⁱ À l'état normal, PD-L1 n'est exprimé qu'à la surface des macrophages. Il se lie au récepteur PD1 et module l'activation ou l'inhibition des cellules du système immunitaire. Son expression est augmentée par l'interféron gamma. Il facilite l'apoptose des cellules porteuses.[530]

maculo-papuleux, peut survenir quelques jours après le début de la fièvre. Elle touche principalement le tronc et la face, mais peut s'étendre aux membres, aux extrémités, incluant paumes et plantes et faire évoquer une syphilis. Cette éruption peut être fugace ou persister plusieurs jours. Des ulcérations cutané-muqueuses buccales et génitales sont fréquentes, associées ou non à l'éruption cutanée. Elles ne sont décrites qu'au décours des contaminations sexuelles.

L'association syndrome pseudo-grippal + éruption cutanée + ulcérations cutané-muqueuses est très évocatrice du diagnostic de primo-infection VIH.

Des adénopathies superficielles multiples sont présentes dans plus de la moitié des cas. Il s'agit principalement d'adénopathies cervicales, axillaires et inguinales.

Les manifestations digestives sont plus rares essentiellement diarrhée plus ou moins douleurs abdominales. Une candidose orale est possible.

Des manifestations neurologiques sont rapportées dans un peu plus de 10 % des cas. Il peut s'agir de méningoencéphalites, de méningites lymphocytaires isolées ou d'atteintes neurologiques périphériques (mononévrite, polyradiculonévrite). La paralysie faciale périphérique est la mononévrite la plus fréquente.

La médiane de la durée de l'évolution d'une primo-infection est de 2 semaines mais certains symptômes peuvent persister plusieurs semaines.[331]

Une étude prospective de cohorte axée sur une population sélectionnée de femmes à haut risque réalisé au Kenya, a souligné que 24% ne présentaient aucun symptôme d'infection primaire et que parmi ceux qui présentaient au moins un symptôme, la fièvre (61%) était la plus fréquente, suivie par des céphalées (49%), de la fatigue (30%), des arthralgies (30%), des vomissements (20%), des myalgies (18%), des diarrhées (17%), pharyngite (16%), éruption cutanée (8%) et adénopathie (6%).[332]

Signes et symptômes	Fréquence (%)
Fièvre	77.1
Léthargie	65.6
Rush cutané	56.4
Myalgies	54.6

Céphalées	50.9
Pharyngite	44
Adénopathies cervicales	39
Arthralgies	30.7
Ulcères orales	28.9
Adénopathies axillaires	24.3
Perte de poids	23.9
Nausées	23.9
Diarrhées	22.9
Sueurs nocturnes	22
Toux	22
Anorexie	21.1
Adénopathies inguinales	20.2
Douleur abdominales	19.3
Candidoses orles	17
Vomissements	12.4
Photophobie	11.9
Irritation oculaire	11.5
Méningisme	9.2

Tableau IV : fréquence des signes et symptômes reportés par les patients au cours de la primo-infection VIH.[333]

Signes et symptômes (%)	Rapport homosexuel	Rapport hétérosexuel	Drogues injectables	Autres
Fièvre	76	79	50	80
Fatigue	71	71	50	55
Myalgies	56	23	29	30
Rush cutané	51	52	32	45
Céphalées	49	34	30	50
Pharyngite	45	27	18	35

Adénopathies cervicales	41	39	27	35
Arthralgies	30	18	26	25
Sueurs nocturnes	30	27	27	25
Diarrhées	30	14	23	10
Adénopathies inguinales	21	16	18	15

Tableau V: fréquence des signes et symptômes reportés par les patients au cours de la primo-infection VIH classés par catégorie d'exposition.[334]

L'étude « Vanhems et al 2002) a analysé les données de 5 différentes études prospectives de cohorte et a montré que les symptômes étaient assez similaires dans toutes les études, avec peu de différences notables. Cette étude a conclu que le taux de progression de la maladie à VIH est associé à la gravité du syndrome rétroviral aigu et que les caractéristiques cliniques du syndrome rétroviral aigu diffèrent selon la voie d'infection mais pas selon le sexe et l'âge. La myalgie était plus fréquente chez les hommes et la fièvre, la myalgie, les éruptions cutanées, la pharyngite, la diarrhée et les ulcérations génitales étaient moins fréquentes chez les utilisateurs de drogues injectables que chez ceux qui ont contracté le VIH sexuellement.

3-Manifestations biologiques

Les principales anomalies biologiques rencontrées au cours de la primo-infection VIH sont hématologiques et hépatiques.

La thrombopénie est fréquente, précocement associée à une neutropénie et à une lymphopénie qui porte sur toutes les sous-populations lymphocytaires. Secondairement, une hyperlymphocytose est possible avec au maximum un syndrome mononucléosique (hyperlymphocytose avec grands lymphocytes hyper-basophiles). L'augmentation des lymphocytes porte alors surtout sur les lymphocytes CD8. Même si le nombre de lymphocytes CD4 remonte discrètement, la déplétion CD4 reste majeure et le rapport CD4/CD8 est inférieur à 1. Cette lymphopénie CD4 est à l'origine des infections opportunistes qui peuvent survenir déjà lors de certaines primo-infections graves.

Dans près de la moitié des cas, il existe une hépatite aiguë cytolytique, en général asymptomatique et anictérique, avec une élévation modérée des transaminases (2 à 10 fois la normale), qui disparaît en quelques semaines.

4-Diagnostic positif

Le diagnostic positif de primo-infection à VIH repose sur la confrontation des résultats des tests Elisa, de la mesure de la charge virale VIH et du western blot (voir chapitre correspondant)

5-Diagnostics différentiels

- Les autres causes de mononucléose non spécifique similaire ou de symptômes pseudo grippaux : cytomégalovirus (CMV) ; Infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV), en particulier la mononucléose infectieuse ; toxoplasmose ; grippe ; entérovirus.
- Si une éruption cutanée est présente, considérer les causes des exanthèmes viraux : rubéole ; rougeole ; parvovirus B19 ; varicelle ; zona disséminé ; l'herpès simplex.
- En cas d'ulcérations génitales ou orales disséminées, envisager d'autres infections sexuellement transmissibles telles que : syphilis ; infection virale par l'herpès simplex ; Lymphogranulome venereum ; infection gonococcique disséminée.
- En cas de pharyngite, envisager : pharyngite streptococcique ; infection gonococcique ; virus coxsackie ; autre pharyngite virale.
- En cas de méningite, envisager les causes virales et autres de la méningite aseptique
- Hépatite virale
- Gastro-entérite protozoaire et virale
- Lupus érythémateux disséminé ou autres maladies du tissu conjonctif
- Gastro-entérite virale

B-La phase chronique de l'infection

1-Pathogénie virale, Réponse immunitaire et moyens d'échappement[23], [319], [322]–[325], [327], [329], [335]–[344]

À ce stade de l'infection, l'activation immunitaire chronique ainsi que le déclin progressif des lymphocytes T CD4 sont les principales caractéristiques. Il a été noté que la baisse observée des lymphocytes T CD4 est beaucoup plus importante que ce que l'on pourrait attendre du

nombre de cellules infectées. Au stade chronique, contrairement à la primo-infection, la plupart des lymphocytes T CD4 meurent par apoptose. Les cellules mémoire les plus couramment activées qui expriment de CD38, CD4Ro et Fasⁱ sont impliquées. Le déclin cumulatif des lymphocytes T CD4 est dû à l'apoptose des cellules infectées et non infectées (effet direct du VIH et de l'activation immunitaire). La réplication du VIH est un processus très dynamique avec un taux de renouvellement élevé des lymphocytes T CD4 (destruction et régénération). Cependant, les mécanismes compensatoires ne sont pas assez efficaces pour arrêter la progression de l'infection. La durée de vie des cellules infectées est en moyenne de 2,2 jours. On estime qu'environ un milliard de lymphocytes T CD4 meurent chaque jour.

Pendant le stade asymptomatique chronique, les lymphocytes Th1 produisant IL-2 et IFN gamma prédominent et activent les lymphocytes cytotoxiques T, les cellules NK et les macrophages. À mesure que l'infection progresse, l'homéostasie immunitaire est perdue et le nombre de lymphocytes Th2 produisant IL-4, IL-10, IL-5 et IL-6 augmentent. Mais cette réponse immunitaire importante capable de neutraliser le virus est rendue inefficace par les mécanismes d'échappement viraux.

Parmi les mécanismes permettant au VIH l'évasion à la réponse immunitaire, la plus importante est l'établissement d'un niveau de réplication soutenu associé à la diversité virale par mutation et recombinaison. La sélection de mutants qui échappent au contrôle par les lymphocytes T cytolytiques CD8 est essentielle à la propagation de l'infection par le VIH. Le taux élevé de réplication virale associé à des mutations inévitables contribue également à l'incapacité de l'anticorps à neutraliser le virus autologue et donc à contenir à tout moment les multiples quasi-espèces virales présentes chez un individu. En plus de l'évasion virale, on pense que la réponse immunitaire initialement forte devient qualitativement dysfonctionnelle en raison de l'activation immunitaire chronique écrasante résultant de la réplication virale persistante. L'épuisement des lymphocytes T CD8 spécifiques du VIH lors d'une activation immunitaire prolongée est associé à l'expression de récepteurs inhibiteurs, ainsi que la perte de poly réactivité et capacité de prolifération. Un autre mécanisme d'évasion immunitaire est

ⁱ Fas (APO-1, CD95) est une protéine transmembranaire appartenant à la famille des récepteurs du TNF, pouvant médier la mort par apoptose de cellules transformées mais aussi de lymphocytes T activées. Le signal de mort cellulaire peut être induit par des anticorps anti-Fas ou par le ligand de Fas (Fas-L), appartenant à la famille du TNF.[531]

la régulation négative des molécules HLA de classe I à la surface des cellules infectées par le VIH par les protéines virales Nef, Tat et Vpu, entraînant le manque de capacité du lymphocytes CD8 à reconnaître et tuer la cellule cible infectée.

Les principales cibles des anticorps contre le VIH sont les protéines d'enveloppe gp120 et gp41. Pour échapper aux anticorps le VIH met en jeu plusieurs mécanismes : hyper-variabilité dans la séquence primaire de l'enveloppe, glycosylation étendue de l'enveloppe et masquage conformationnel des épitopes cibles. La virémie persistante entraîne également un épuisement des cellules B similaire à l'épuisement des cellules T CD4.

Les cellules réservoirs du VIH sont un obstacle à l'élimination virale. Les cellules T CD4 au repos infectées de manière latente portent une forme intégrée d'ADN du VIH dans leur génome et peuvent rester dans cet état jusqu'à ce qu'un signal d'activation entraîne l'expression des transcrits du VIH.

Cette forme de latence doit être distinguée de la latence de pré-intégration, dans laquelle le VIH pénètre dans une cellule T CD4 au repos et, en l'absence de signal d'activation, la transcription inverse du génome du VIH se produit mais l'ADN proviral résultant ne parvient pas à s'intégrer dans le génome hôte. Cette période de latence de pré intégration peut durer des heures à des jours, et si aucun signal d'activation n'est délivré à la cellule, l'ADN proviral perd sa capacité à initier une infection productive et se désintègre.

Les tissu lymphoïdes sont les principaux producteurs de virions (la réponse immunitaire spécifique anti-VIH a lieu dans les tissus lymphoïdes principalement), cependant au cours des stades précoces et chroniques / asymptomatiques de la maladie à VIH, l'architecture des tissus lymphoïdes est généralement préservée et peut même être hyperplasique (responsable d'adénopathies profondes et/ou superficiels) en raison d'une présence accrue de lymphocytes B et de lymphocytes T CD4 axillaires dans les centres germinatifs proéminents.

Au fur et à mesure que la maladie progresse, l'architecture des tissus lymphoïdes commence à se perturber : destruction des réseaux de cellules réticulaires fibroblastiques et des cellules dendritiques folliculaires dans la zone des cellules T et les follicules des cellules B, respectivement, et incapacité à reconstituer les cellules immunitaires naïves.

L'activation du système immunitaire et les degrés variables d'inflammation sont des composants essentiels de toute réponse immunitaire appropriée à un antigène étranger.

Cependant, l'activation immunitaire et l'inflammation, considérées comme aberrantes chez les personnes infectées par le VIH, jouent un rôle essentiel dans la pathogenèse de la maladie à VIH et d'autres affections chroniques associées à la maladie à VIH. Cette réponse inflammatoire chronique au cours de l'infection à VIH est responsable de :

- L'induction de la réplication virale : normalement le système immunitaire est en état de repos, s'active en réponse à un antigène, et revient à son état de repos initiale après élimination de l'antigène. Ce n'est généralement pas le cas dans l'infection à VIH où, chez le patient non traité, la réplication du virus est invariablement persistante responsable d'une activation permanente du système immunitaire. Et comme vu précédemment la réplication virale nécessite des cellules activées pour avoir lieu, donc cet état d'activation voudront éliminer le virus, devient un puissant moteur de la réplication virale. Un deuxième mécanisme de persistance de la réponse inflammatoire systémique est les infections autres que le VIH, ainsi la réponse immunitaire déclenché par des infections bénignes (parasitoses, virus et bactéries) vient booster la réplication virale même chez les malades bien suivi sous antirétroviraux. Un autre mécanisme de d'activation immunitaire persistent au cours de l'infection VIH est la translocation microbienne du la perturbation de la barrière muqueuse dans l'intestin causé par la réplication du VIH et la perturbation du tissu lymphoïde sous-muqueux (site principale de destruction des cellules immunitaire par le virus), suite à cette perturbation, il y a une augmentation des produits microbienne, en particulier des lipopolysaccharides, qui se déplacent de la lumière intestinale à travers la muqueuse endommagée vers la circulation, entraînant une activation immunitaire systémique persistante et l'inflammation chronique. Ces deux derniers effets peuvent persister même après que la charge virale du VIH est portée à <50 copies / ml par le traitement bien conduit.
- L'induction du dysfonctionnement immunitaire : D'un point de vue immunologique, une exposition chronique du système immunitaire à un antigène particulier sur une période prolongée peut finalement conduire à une incapacité à maintenir une réponse immunitaire adéquate à l'antigène en question. Dans de nombreuses infections virales chroniques, y compris l'infection par le VIH, la virémie persistante est associée à «

l'épuisement fonctionnel » des cellules T spécifiques du virus, diminuant leur capacité à proliférer et à exercer des fonctions effectrices.

- L'incidence accrue de maladies chroniques associé au syndrome inflammatoire chronique en particulier le dysfonctionnement des cellules endothéliales et sa relation avec les maladies cardiovasculaires. D'autres affections chroniques qui ont été signalées comprennent la fragilité osseuse, certains cancers, un dysfonctionnement immunitaire persistant, le diabète, les maladies rénales et hépatiques et un dysfonctionnement neurocognitif, présentant ainsi une image globale du vieillissement accéléré.

2-Présentation clinique de la phase chronique [335], [337], [342], [345][346]

Cette phase de l'infection est asymptomatique, c'est la phase de latence clinique. Bien que la durée de cette phase varie considérablement, la moyenne pour les patients non traités est d'environ 10 ans. Comme souligné ci-dessus, la maladie à VIH avec réplication active du virus est en cours et progressive au cours de cette période asymptomatique. Le taux de progression de la maladie est directement corrélé aux niveaux d'ARN du VIH. Les patients avec des niveaux élevés d'ARN du VIH dans le plasma progressent vers la maladie symptomatique plus rapidement que les patients avec de faibles niveaux de charge virale.

Certains patients appelés « les non-progresseurs à long terme » montrent peu ou pas de baisse du nombre de lymphocytes T CD4 sur de longues périodes. Ces patients ont généralement des niveaux extrêmement bas d'ARN du VIH ; un sous-groupe, appelé « non-progresseurs d'élite », présente des niveaux d'ARN du VIH <50 copies / ml. Certains autres patients restent entièrement asymptomatiques malgré le fait que leur nombre de lymphocytes T CD4 montre un déclin progressif régulier à des niveaux extrêmement bas. Chez ces patients, l'apparition d'une maladie opportuniste peut être la première manifestation d'une infection par le VIH.

Pendant la période asymptomatique d'infection par le VIH, le taux moyen de déclin des lymphocytes T CD4 est d'environ 50 / μ L par an chez un patient non traité. Lorsque le nombre de lymphocytes T CD4 tombe à <200 / μ L, l'état d'immunodéficience résultant est suffisamment grave pour exposer le patient à un risque élevé d'infections opportunistes et de néoplasmes et, par conséquent, de maladie cliniquement apparente.

Il faut souligner que le diagnostic positif à ce stade se fait par dépistage sérologique et confirmation western blot vu l'absence de signe clinique d'orientation, ainsi il est recommandé de proposer le dépistage VIH à tous les individus avec facteurs de risques de l'infection à VIH.

C-Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)

Il est le résultat naturel de la progression de l'infection lié à la suppression immunitaire. Il se manifeste par un dysfonctionnement immunitaire fonctionnel sévère, une réplication intensive du VIH, et une sensibilité accrue aux infections

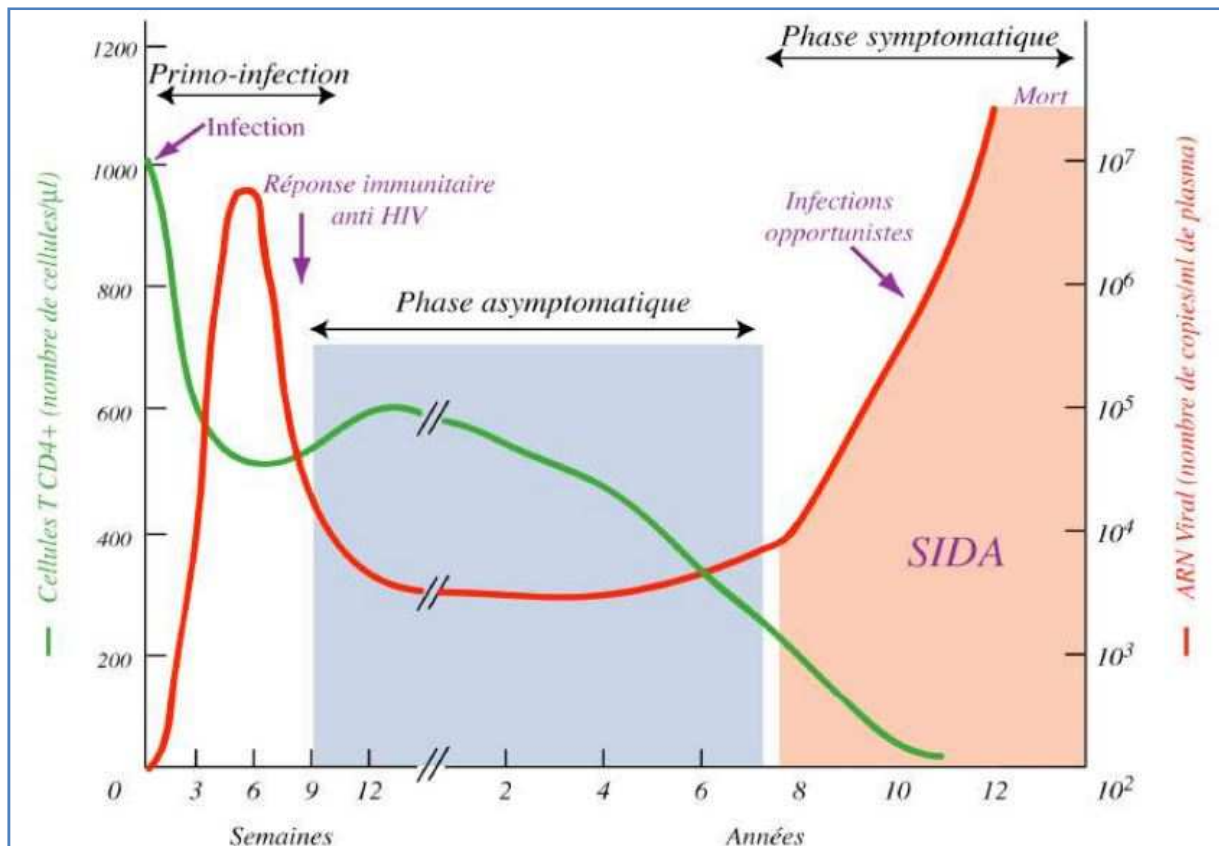


Figure 26 : évolution du taux de CD4 et de la charge virale au cours de l'infection à VIH.[347]

Les symptômes de l'infection à VIH peuvent apparaître à tout moment au cours de l'infection à VIH. D'une manière générale, le spectre des maladies que l'on observe change à mesure que le nombre de lymphocytes T CD4 diminue. Les complications les plus graves et potentiellement mortelles de l'infection par le VIH surviennent chez les patients dont le

nombre de lymphocytes T CD4 est $<200 / \mu\text{L}$. Un diagnostic de sida est posé chez les personnes de 6 ans et plus infectées par le VIH et dont le nombre de lymphocytes T CD4 est $< 200 / \mu\text{L}$ et chez toute personne infectée par le VIH qui développe l'une des maladies associées au VIH considérée comme révélatrice d'un dysfonctionnement grave de l'immunité à médiation cellulaire.[348]

Bien que les agents responsables des infections au cours du SIDA soient des organismes typiquement opportunistes tels que *P. jiroveci*, les mycobactéries atypiques, le CMV et d'autres organismes qui ne provoquent généralement pas de maladie chez les sujets immunocompétents, ils comprennent également des agents pathogènes bactériens et mycobactériens courants.

Le spectre clinique de l'infection à VIH change constamment à mesure que les patients vivent plus longtemps et que de nouvelles et meilleures approches de traitement et de prophylaxie sont développées. En plus des maladies classiques définissant le SIDA (voir classification OMS stade 3-4 et CDC stade C) , les patients infectés par le VIH ont également une augmentation des maladies graves non liées au SIDA, y compris les cancers non liés au SIDA et les maladies cardiovasculaires, rénales et hépatiques. Les événements non liés au sida dominant le fardeau de la maladie pour les patients infectés par le VIH qui reçoivent le traitement antirétroviral combiné.

Bien que les maladies liées au sida soient la principale cause de décès chez les patients infectés par le VIH, elles représentent moins de 50% des décès. Les tumeurs malignes non définies par le SIDA, les maladies du foie et les maladies cardiovasculaires représentent chacune 10 à 15% des décès chez les patients infectés par le VIH.

L'infection VIH symptomatique (SIDA) est caractérisée par [349] :

- des signes propres liés à la réplication virale ou à des atteintes spécifiques du VIH (encéphalite);
- des manifestations infectieuses liées à l'immunodépression, telles que des infections opportunistes mineures (candidose orale) ou majeures (pneumocystose, toxoplasmose). Ces infections dites opportunistes n'affectent généralement que des patients très immunodéprimés. Elles sont de nature soit :

- endogène, liées à un organisme persistant à l'état latent dans l'organisme depuis la primo-infection (cytomégalovirus, herpès virus ou toxoplasmose) et se réactivant à l'occasion de l'immunodépression,
- exogène provenant de l'environnement (cryptococcose, mycobactérie atypique...);
- des manifestations tumorales :
 - sarcome de Kaposi lié à la réactivation de l'infection HHV8,
 - lymphome B lié le plus souvent à une activation dérégulée de l'EBV (Epstein-Barr Virus)

D-Classifications internationales de l'infection par le VIH

1-Stades cliniques de l'OMS [348]

Stade clinique 1	
Asymptomatique	Absence de symptômes liés au VIH et absence de signes à l'examen clinique
Lymphadénopathie généralisée persistante	Adénopathies indolores > 1 cm en deux ou plusieurs sites extra-inguinaux non contigus, en l'absence de cause connue et de durée > 3 mois
Stade clinique 2	
Perte de poids modérée inexpliquée (< 10% du poids)	Perte de poids inexpliquée ; pendant la grossesse, absence de prise de poids
Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures (infection actuelle plus un ou plusieurs épisodes infectieux au cours des six derniers mois)	Ensemble de symptômes, par exemple douleur faciale unilatérale avec écoulement nasal (sinusite), inflammation douloureuse du tympan (otite moyenne) ou pharyngoamygdalite sans signes d'infection virale (tels que coryza ou toux)
Zona	Éruption vésiculeuse douloureuse sur le trajet d'un dermatome, de localisation unilatérale
Chéilite angulaire	Fissures ou crevasses à la commissure des lèvres non dues à une carence martiale ou vitaminique, répondant

	habituellement au traitement antifongique
Ulcérations buccales récurrentes (deux épisodes ou plus au cours des six derniers mois)	Ulcérations aphteuses, classiquement douloureuses, avec halo inflammatoire et pseudomembrane gris-jaunâtre
Prurigo	Lésions papuleuses prurigineuses, souvent avec pigmentation post-inflammatoire marquée
Dermite séborrhéique	Affection cutanée prurigineuse, avec formation de squames et touchant particulièrement les zones pileuses (cuir chevelu, aisselles, partie supérieure du tronc et aine)
Infections fongiques de l'ongle	Paronychie (lit unguéal rouge, tuméfié et douloureux) ou onycholyse (décollement de l'ongle du lit unguéal) des ongles de la main (apparition de taches blanches, en particulier sur la partie proximale de la lame unguéale, avec épaissement et décollement de l'ongle)
Stade clinique 3	
Perte de poids sévère inexpliquée (plus de 10 % du poids)	Perte de poids inexpliquée (> 10 % du poids corporel) et amaigrissement visible de la face, de la taille et des extrémités, avec émaciation visible ou indice de masse corporelle < 18,5 kg/m ² ; pendant la grossesse, la perte de poids peut être masquée
Diarrhée chronique inexpliquée depuis plus d'un mois	Diarrhée chronique (selles molles ou liquides trois fois par jour ou plus) depuis plus d'un mois
Fièvre persistante inexpliquée (intermittente ou constante et de durée supérieure à un mois)	Fièvre ou sueurs nocturnes depuis plus d'un mois, de façon intermittente ou constante, ne répondant pas aux antibiotiques ni aux antipaludiques, sans autre foyer

	évident de maladie rapporté ou trouvé à l'examen. Dans les zones impaludées, il faut exclure le diagnostic de paludisme.
Candidose buccale persistante	Plaques persistantes ou récurrentes blanc-crème d'aspect caséux, se détachant par raclage (forme pseudomembraneuse) ou plaques rouges sur la langue, le palais ou la face interne des joues, habituellement douloureuses spontanément ou à la palpation (forme érythémateuse)
Leucoplasie chevelue de la cavité buccale	Petites lésions blanchâtres linéaires ou contournées sur les bords latéraux de la langue, ne se détachant pas par raclage
Tuberculose pulmonaire (en cours)	Symptômes chroniques (depuis moins de 2-3 semaines) : toux, hémoptysie, essoufflement, douleur thoracique, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes PLUS Soit un frottis d'expectorations positif SOIT Un frottis de crachats négatif ET une radiographie pulmonaire compatible avec le diagnostic de tuberculose pulmonaire (avec notamment infiltration des lobes supérieurs, cavités, fibrose pulmonaire et rétraction). Absence de signes de maladie extra pulmonaire.
Infection bactérienne grave (par exemple pneumonie, méningite, empyème, pyomyosite, bactériémie ou infection génitale haute grave)	Fièvre accompagnée de signes et symptômes spécifiques permettant de localiser l'infection, et réponse aux antibiotiques appropriés

Gingivite nécrosante aiguë ou parodontite nécrosante aiguë	Douleur sévère, ulcération des papilles interdentaires, déchaussement des dents, saignements spontanés, odeur fétide et perte rapide de tissu osseux et/ou de tissus mous
Anémie (< 8 g/dl), neutropénie (< $0,5 \times 10^9/L$) ou thrombocytopénie (< $50 \times 10^9/L$) chronique (Plus d'un mois) inexpliquées	Pas de diagnostic clinique présomptif
Stade clinique 4	
Syndrome cachectique dû au VIH	Perte de poids involontaire inexpliquée (>10 % du poids corporel) avec émaciation visible ou indice de masse corporelle < 18,5 PLUS Soit diarrhée chronique inexpliquée (selles molles ou liquides trois fois ou plus par jour) depuis plus d'un mois OU Fièvre ou sueurs nocturnes depuis plus d'un mois sans autre cause et ne répondant pas aux antibiotiques ni aux antipaludiques ; dans les zones impaludées, il faut exclure le diagnostic de paludisme
Pneumonie à <i>Pneumocystis</i>	Dyspnée d'effort ou toux non productive d'apparition récente (au cours des trois derniers mois), tachypnée et fièvre ET radiographie pulmonaire montrant des signes d'infiltration interstitielle bilatérale diffuse ET absence de signes de pneumonie bactérienne, râles crépitants bilatéraux à l'auscultation avec ou sans diminution du débit d'air

Pneumonie bactérienne récurrente (l'épisode actuel plus au moins un autre épisode au cours des six derniers mois)	Épisode actuel plus un ou plusieurs épisodes au cours des six derniers mois. Symptômes d'apparition brutale (< 2 semaines) (par exemple fièvre, toux, dyspnée ou douleur thoracique) PLUS nouvelle condensation à l'examen clinique ou à la radiographie pulmonaire. Réponse aux antibiotiques
Infection herpétique chronique (bucco-labiale, génitale ou ano-rectale) de durée supérieure à un mois, ou viscérale quelle que soit la durée	Ulcération ano-génitale ou bucco-labiale évolutive, douloureuse ; lésions provoquées par une infection récurrente par le virus de l'herpès et durant depuis plus d'un mois. Notion d'épisodes passés. L'infection herpétique viscérale nécessite un diagnostic définitif
Candidose œsophagienne	Douleur rétrosternale ou difficulté de déglutition (aliments et liquides) d'apparition récente, avec candidose buccale
Infection herpétique chronique (bucco-labiale, génitale ou anorectale) de durée supérieure à un mois, ou viscérale quelle que soit la durée	Ulcération ano-génitale ou bucco-labiale évolutive, douloureuse ; lésions provoquées par une infection récurrente par le virus de l'herpès et durant depuis plus d'un mois. Notion d'épisodes passés. L'infection herpétique viscérale nécessite un diagnostic définitif
Candidose œsophagienne	Douleur rétrosternale ou difficulté de déglutition (aliments et liquides) d'apparition récente, avec candidose buccale
Sarcome de Kaposi	Aspect macroscopique caractéristique de plaques cutanées ou buccopharyngées persistantes, planes au début, de couleur rose ou rouge-violacé, évoluant habituellement en plaques ou nodules violacés

Maladie à cytomégalo virus (de localisation autre que le foie, la rate ou les ganglions lymphatiques)	Rétinite seulement : peut-être diagnostiquée par un clinicien expérimenté. Lésions oculaires typiques à l'examen du fond d'œil : taches blanches à bord net, à extension centrifuge, souvent sur le trajet des vaisseaux, associées à une vasculite, une hémorragie et une nécrose rétinienne
Toxoplasmose cérébrale	Apparition récente d'une anomalie neurologique focale ou diminution du niveau de conscience ET réponse en 10 jours à un traitement spécifique
Encéphalopathie à VIH	Découverte clinique d'un dysfonctionnement cognitif et/ou moteur incapacitant, interférant avec les activités quotidiennes et évoluant sur plusieurs semaines ou mois, en l'absence d'une affection concomitante autre que l'infection à VIH qui pourrait expliquer les résultats
Cryptococcose extra pulmonaire (y compris méningite)	Méningite : habituellement subaiguë, fièvre avec céphalées d'intensité croissante, signes méningés, confusion, troubles comportementaux, répondant au traitement anti-cryptocoque
Infection mycobactérienne non tuberculeuse disséminée	Pas de diagnostic clinique présomptif
Leuco encéphalopathie multifocale progressive	Pas de diagnostic clinique présomptif
Cryptosporidiose chronique (avec diarrhée depuis plus d'un mois)	Pas de diagnostic clinique présomptif
Isosporose chronique	Pas de diagnostic clinique présomptif
Mycose disséminée (coccidioïdomycose ou histoplasmosis)	Pas de diagnostic clinique présomptif

Septicémie récidivante (y compris à Salmonella non typhoïdique)	Pas de diagnostic clinique présomptif
Lymphome (cérébral ou non hodgkinien à cellules B) ou autres tumeurs solides associées au VIH	Pas de diagnostic clinique présomptif
Carcinome invasif du col de l'utérus	Pas de diagnostic clinique présomptif
Leishmaniose atypique disséminée	Pas de diagnostic clinique présomptif
Néphropathie associée au VIH	Pas de diagnostic clinique présomptif
Myocardiopathie associée au VIH	Pas de diagnostic clinique présomptif

2-Définition des catégories cliniques selon le CDC [350]

1. Catégorie A

Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères de la catégorie B ou C :

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

2. Catégorie B

Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :

- Angiomatose bacillaire
- Candidose oropharyngée
- Candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement
- Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ
- Syndrome constitutionnel : fièvre (38°5 C) ou diarrhée supérieure à 1 mois
- Leucoplasie chevelue de la langue

- Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- Purpura thrombocytopénique idiopathique
- Listériose
- Neuropathie périphérique

3. Catégorie C

Cette catégorie correspond à la définition de sida chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :

- Candidose bronchique, trachéale ou extrapulmonaire
- Candidose de l'œsophage
- Cancer invasif du col
- Coccidioidomycose disséminée ou extrapulmonaire
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Cryptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois
- Infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions)
- Rétinite à CMV
- Encéphalopathie due au VIH
- Infection herpétique, ulcères chroniques supérieures à 1 mois ; ou bronchique, pulmonaire ou œsophagienne
- Histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire
- Isosporidiose intestinale chronique (supérieure à un mois)
- Sarcome de Kaposi
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome immunoblastique
- Lymphome cérébrale primaire
- Infection à Mycobacterium tuberculosis, quelle que soit la localisation
- Infection à mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire
- Pneumonie à pneumocystis carinii
- Pneumopathie bactérienne récurrente
- Leuco-encéphalite multifocale progressive
- Septicémie à salmonelle non typhi récurrente

- Syndrome cachectique dû au VIH
- Toxoplasmose cérébrale

V-ROLE DU LABORATOIRE DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DE L'INFECTION A VIH :

A-Techniques utilisées par le laboratoire :

La phase pré-analytique englobe la totalité des actes réalisés entre la prescription de l'analyse par le médecin et la réalisation du test par le technicien : prélèvement sur le patient, choix du tube, enregistrement, centrifugation, conservation). C'est une étape très importante car elle conditionnera la réussite de l'étape analytique.

La phase analytique qui est la phase de diagnostic proprement dit consiste d'abord en un test de dépistage réalisé par technique ELISA. Si celle-ci est positive, on réalise un deuxième test ELISA sur l'échantillon conservé. On aura recours, en cas d'une deuxième positivité de l'ELISA, à la confirmation par WB sur un deuxième prélèvement. La charge virale, le taux des CD4 et se font à la demande du médecin traitant.

1-La phase pré-analytique [431]

La phase pré-analytique est essentiel pour obtenir un prélèvement de qualité assurant le bon déroulement de la phase analytique.

Le prélèvement de sang se fait au niveau des veines périphériques de la région du pli du coude ou la face dorsale de la main. Le choix du tube dépend de la nature du produit analysé : tube sec (bouchon rouge) pour le sérum et tube EDTA (bouchon Lavande) pour le plasma.

Le prélèvement se fait par un infirmier expérimenté et bien formé dans le respect des règles de la ponction veineuse périphérique. Ainsi avant tout acte de ponction le personnel paramédical doit s'assurer de l'identité du malade et sa correspondance avec l'identité inscrite sur l'ordonnance du médecin.

Le patient doit être assis confortablement ou en décubitus (si la position assise n'est pas possible) pour au moins 20 minutes avant le prélèvement pour minimiser les différences de concentration des éléments sanguins causés par les variations de volume avec les différentes positions.

Les deux membres supérieurs peuvent être utilisés, les critères d'exclusion d'un membre sont : un membre avec une voie veineuse périphérique, la présence d'hématome ou de cicatrices importante au niveau du site de ponction, le membre homolatéral a une mastectomie.

Le prélèvement s'effectue par une aiguille de calibre allant de 19 à 22 stérile sans déformation, au niveau de la veine cubitale qui est préféré pour son bon calibre et son site assez superficiel. La région sélectionnée doit être nettoyé par une solution antiseptique (l'alcool 70° est préférable, La povidone iodée est à éviter car il interfère avec plusieurs procédures biochimique) avec des mouvements de rotation centrifuge.

Après le nettoyage on applique un garrot 10 à 15 cm en amont du site de ponction, pour une durée maximum de 1 minutes, sinon la composition du sang change pouvant arriver à 10% pour certaines composants (protéines totales, lipides, fer...).

Le system de collection préférée est le kit de collection pour tube guidé ou l'aiguille est vissé au support de tube, et après nettoyage et port de gants stériles, le kit assemblé (aiguille + support + tube sous vide), l'aiguille est guidée dans la veine du patients et le tube est pressé contre le fond du support pour permettre au bout terminal de l'aiguille de percer le bouchons et au sang de circuler dans le tube. Une fois le sang commence à circuler on relâche le garrot.

Après la fin du prélèvement, le malade est chargé de comprimer le site de ponction par une compresse de gaze le temps d'identifier le prélèvement et de sécuriser l'aiguille, puis on fixe la compresse par un pansement que le malade peut enlever au bout de 15 minutes.

L'échantillon prélevé doit être acheminé rapidement au laboratoire ou il doit être préservé à 4 °C si un retard d'acheminement est envisagé. L'échantillon doit être identifié soigneusement et accompagné de l'ordonnance du médecin.

Arrivé au laboratoire, l'échantillon est vérifié et enregistré au niveau de la réception, puis passe à la deuxième station ou il est revérifié et enregistré une deuxième fois et ou le technicien effectue la centrifugation (4700 RPM, 20 °C, pendant 20 minutes) pour séparer le sérum/plasma des cellules sanguines, et puis le technicien effectue un aliquotage pour transférer le sérum/plasma du tube de prélèvement au cryotubes, cette étape s'effectue au niveau d'un poste de sécurité microbiologique. Les cryotubes sont ensuite triés et

soigneusement identifiés, pour soit passer à l'étape de traitement ou préservés à 4°C pour les traiter par la suite.

Arrivé au poste de traitement, le technicien effectue une troisième vérification et enregistrement de l'échantillon et exécute le processus de l'analyse demandé.



Figure 27 : poste de centrifugation.



Figure 28 : poste de sécurité microbiologique.

2-La phase analytique

α -ELISA quatrième génération

Les tests de dépistage sanguin standard pour l'infection à VIH sont basés sur la détection d'anticorps anti-VIH. Une plate-forme commune est l'ELISA, également appelé immunodosage enzymatique (EIA). Ce test a une grande sensibilité > 99,5%. La plupart des laboratoires de diagnostic utilisent des kits commerciaux qui contiennent des antigènes du VIH-1 et du VIH-2 et sont donc capables de détecter des anticorps dirigés contre l'un ou l'autre. Ces kits utilisent des antigènes naturels et recombinants et sont continuellement mis à jour pour augmenter leur sensibilité aux espèces nouvellement découvertes, telles que les virus du groupe O. l'ELISA de quatrième génération combinent la détection d'anticorps anti-VIH à la détection de l'antigène p24 du VIH. Les tests EIA sont généralement notés comme

positifs (hautement réactifs), négatifs (non réactifs) ou indéterminés (partiellement réactifs). Bien que l'EIA soit un test extrêmement sensible, il n'est pas optimal en ce qui concerne la spécificité. Les anticorps anti-antigènes de classe II (tels que ceux qui peuvent être observés après une grossesse, une transfusion sanguine ou une transplantation), des auto-anticorps, une maladie hépatique, une vaccination antigrippale récente et des infections virales aiguës figurent parmi les facteurs associés aux tests EIA faussement positifs. Pour ces raisons, toute personne soupçonnée d'être infectée par le VIH sur la base d'un résultat ELISA positif ou non concluant doit bénéficier d'un test de confirmation plus spécifique tel que le Western blot.[346]

i-Principe [432]

La réalisation d'un test ELISA s'effectue dans un temps variant entre 30 et 120 minutes. Ces tests automatisables mettent en jeu une réaction entre les anticorps du sérum d'un sujet infecté et des antigènes viraux déposés dans des puits d'une microplaque ELISA. Les tests ELISA de 4^e génération, largement utilisés actuellement, sont des tests mixtes (détection des anticorps anti- VIH-1 et VIH-2) et combinés (détection des anticorps IgG et IgM dirigés contre le VIH-1, le VIH-2 et l'antigène p24 à un seuil de détection entre 30 et 50 pg/ml) permettant ainsi une réduction de plusieurs jours de la fenêtre sérologique au cours de la primo-infection.[433]

La technique ELISA repose sur la détection de l'activité enzymatique, ainsi dans l'ELISA les anticorps secondaires (ou la protéine A ou la biotine) sont conjugués à une enzyme (phosphatase alcaline, peroxydase de raifort, etc.) dont la détection est colorimétrique simple ou par chimiluminescence.

L'ELISA est réalisée en phase solide (ou par adsorption) ou les réactions et les complexes binaires ou ternaires sont adsorbés sur un support solide comme les parois d'un puits de plaquette (ELISA classique décrit dans cette section) ou une feuille de nitrocellulose. Différents types d'adsorption peuvent être utilisés : liaison directe, en sandwich ou en pont. Cependant, peu importe les types de liaison, il faut empêcher l'adsorption sur la matrice solide des molécules qui ne doivent pas s'y attacher directement. Ceci vise à diminuer autant que possible le bruit de fond. On utilise donc un agent bloquant pour saturer les sites libres (comme l'albumine, le collagène, etc) comme on peut utiliser un agent de surface (détergent très doux) qui inhibe l'adsorption additionnelle de molécules, mais sans détacher les

molécules déjà adsorbées. De nombreux lavages pour éliminer l'excès du produit appliqué servent aussi à diminuer le bruit de fond.

On utilise habituellement une plaquette à titration de 96 puits à fond plat (8 x 12). Ces plaquettes peuvent être fabriquées à partir de différents types de plastique (polypropylène, polycarbonate, etc.) ayant des propriétés d'adsorption spécifique, compatibles avec les protéines étudiées. Chaque puits peut contenir environ 200 uL de liquide (plaquette de 92 puits). L'adsorption sur les parois du puits se fait généralement par des interactions hydrophobes entre le plastique et les protéines. Parfois des liens hydrostatiques ou hydrogène assurent l'adsorption.

L'ELISA 4^e génération utilise une double adsorption : direct pour les anticorps et en sandwich pour le p24. Pour détecter les anticorps sériques anti-VIH, on utilise l'adsorption directe qui consiste en l'adsorption de protéines recombinantes et peptides synthétiques VIH1 et VIH2 sur la matrice, puis on l'expose aux anticorps primaires (présents dans le sérum du malade), qui se fixeront sur l'antigène (mais non pas sur les autres protéines), puis à l'anticorps secondaire (ou protéine A) conjugué, qui s'attachera sur l'anticorps primaire. On pourra ensuite détecter le signal enzymatique qui sera proportionnel à l'anticorps secondaire, donc, ultimement, aux complexes antigènes-anticorps primaires.

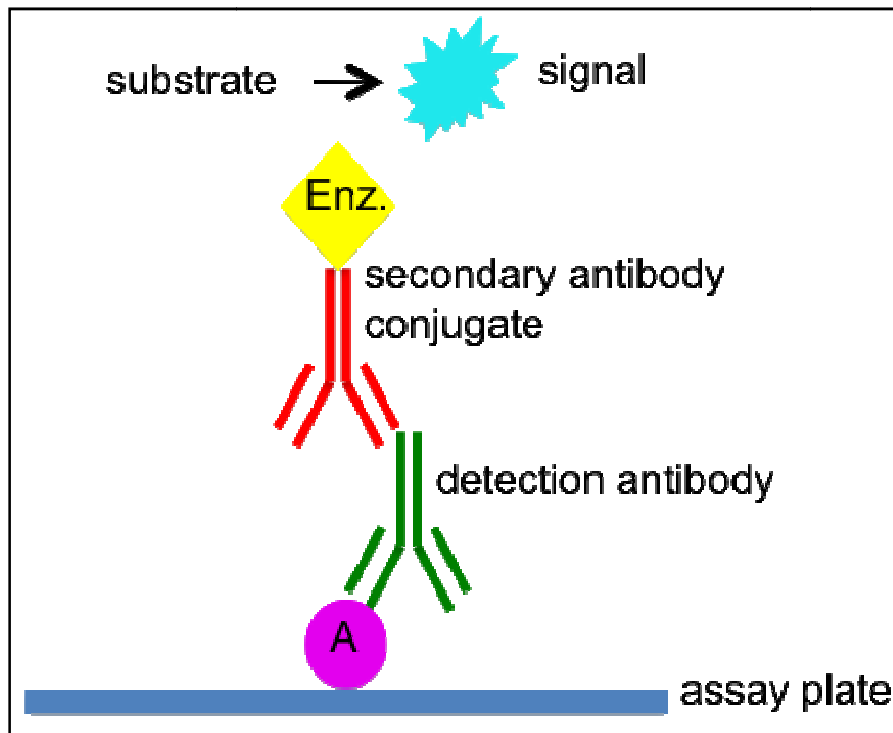


Figure 29:schéma représentant l'ELISA direct.[434]

Dans un système en sandwich, on adsorbe tout d'abord une large quantité d'anticorps primaire de capture sur la phase solide de façon à la saturer (anticorps anti VIH p24 monoclonaux). Ensuite on ajoute l'échantillon contenant l'antigène qui se complexera et se fixera sur l'anticorps de capture (antigène p24 présent dans l'échantillon du malade). On réexpose ensuite à un anticorps primaire reconnaissant un ou des épitopes de l'antigène. Ce second anticorps primaire est appelé anticorps de détection. Il pourra être quantifié par un anticorps secondaire ou, quelques fois être lui-même marqué avec le traceur. On pourra ensuite détecter le signal qui sera proportionnel à l'anticorps secondaire, donc, ultimement, à l'antigène fixé sur l'anticorps de capture. Le terme "sandwich" vient du fait que l'antigène qu'on veut mesurer est "pris en sandwich" entre deux anticorps primaires : l'anticorps de capture et l'anticorps de détection.

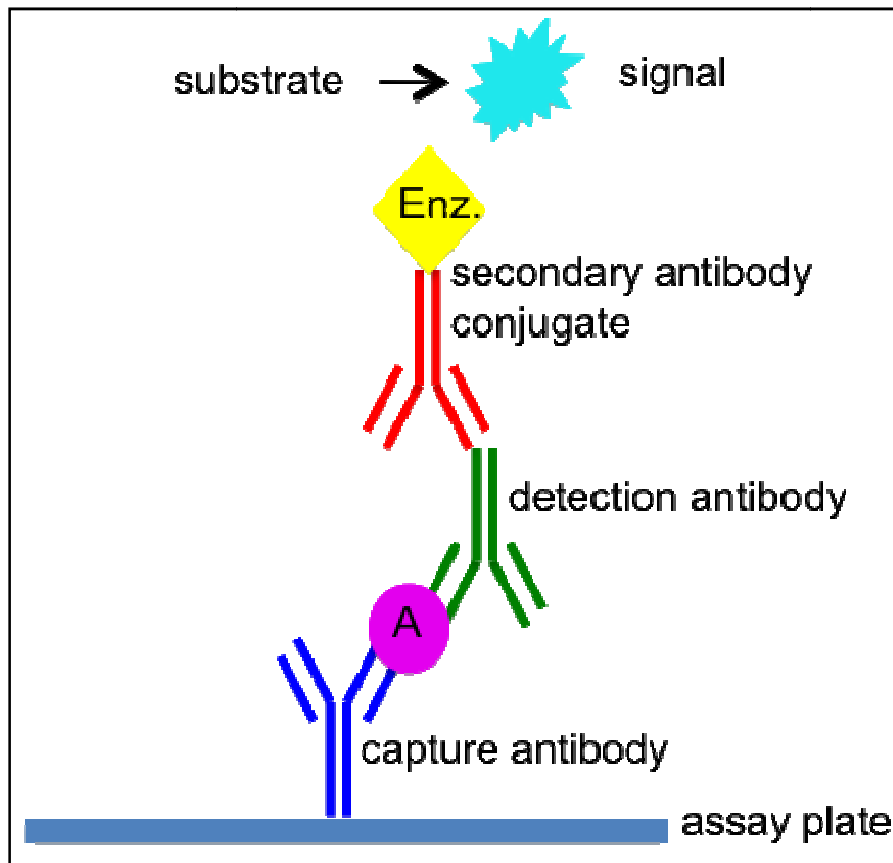


Figure 30 : schéma de l'ELISA en Sandwich.[434]

ELISA peut être exécuté de manière qualitative ou quantitative. Les tests ELISA qualitatifs fournissent un « oui » ou un « non » simple sur la présence ou l'absence de l'analyte cible dans un échantillon, où les résultats du test sont généralement lus selon une mesure statistique prédéfinie pour définir le seuil pour un échantillon dit positif. Dans l'ELISA quantitative la densité optique (DO) du signal de sortie de chaque échantillon est comparée à une courbe standard incluse dans chaque analyse ELISA. Une courbe standard est typiquement une dilution en série d'une préparation standard de l'analyte cible, dont la concentration de départ est connue. Par exemple, si un échantillon d'essai donne une DO de 0,5, la concentration de la dilution standard qui a donné la DO = 0,5 doit correspondre à la concentration de l'analyte dans l'échantillon d'essai.

ii-Protocole

La réalisation d'un test ELISA est complètement automatisé, à l'exception de la distribution le test peut être réalisé en totalité par un automate.

Le test commence tout d'abord par la distribution de l'échantillon dans les cupules de la plaque de titration. Le nombre de cupules correspond aux cupules contenant l'échantillon avec six cupules de contrôle.

Le technicien distribue dans chaque cupules 25 µl du premier conjugué (anticorps polyclonale anti-P24), et puis prépare les contrôles, trois négatifs (plasma humain inactivé négatif pour VIH) et trois positifs (anticorps anti VIH-1, anticorps anti VIH-2, P24) en ajoutant à chacun 75 µl du réactif spécifique au contrôle, dans le reste des cupules, on ajoute 75 µl de chaque échantillon à tester. Le reste est réalisé par l'automate.

L'automate réalise le processus suivant :

- Incubation : 60 minutes à 37°C ;
- Trois Lavages ;
- Distribution de 100 µl du conjugué 2 (antigènes VIH-1 et VIH-2 marqués à la peroxydase + diluant coloré en rouge) ;
- Incubation : 30 minutes entre 18 et 30°C ;
- Cinq lavages ;
- Distribution de 80 µl du substrat (solution contenant H₂O₂ + chromogène) ;
- Incubation au noir : 30 minutes à température ambiante ;
- Arrêt de la réaction par distribution de 100 µl de solution d'arrêt (solution d'acide sulfurique) ;
- Puis mesure de la densité optique à 450 nm après 30 minute de l'arrêt de la réaction.

La validation du test se fait par les critères suivants qui doivent être remplis :

- L'absorbance moyenne des contrôles négatifs doit être inférieure à 0.150 ;
- L'absorbance des contrôles positifs doit être supérieure à 0.9.

Résultats du test :

- D.O échantillon < valeur seuil : résultat négatif ;
- D.O échantillon > valeur seuil : résultat positif.

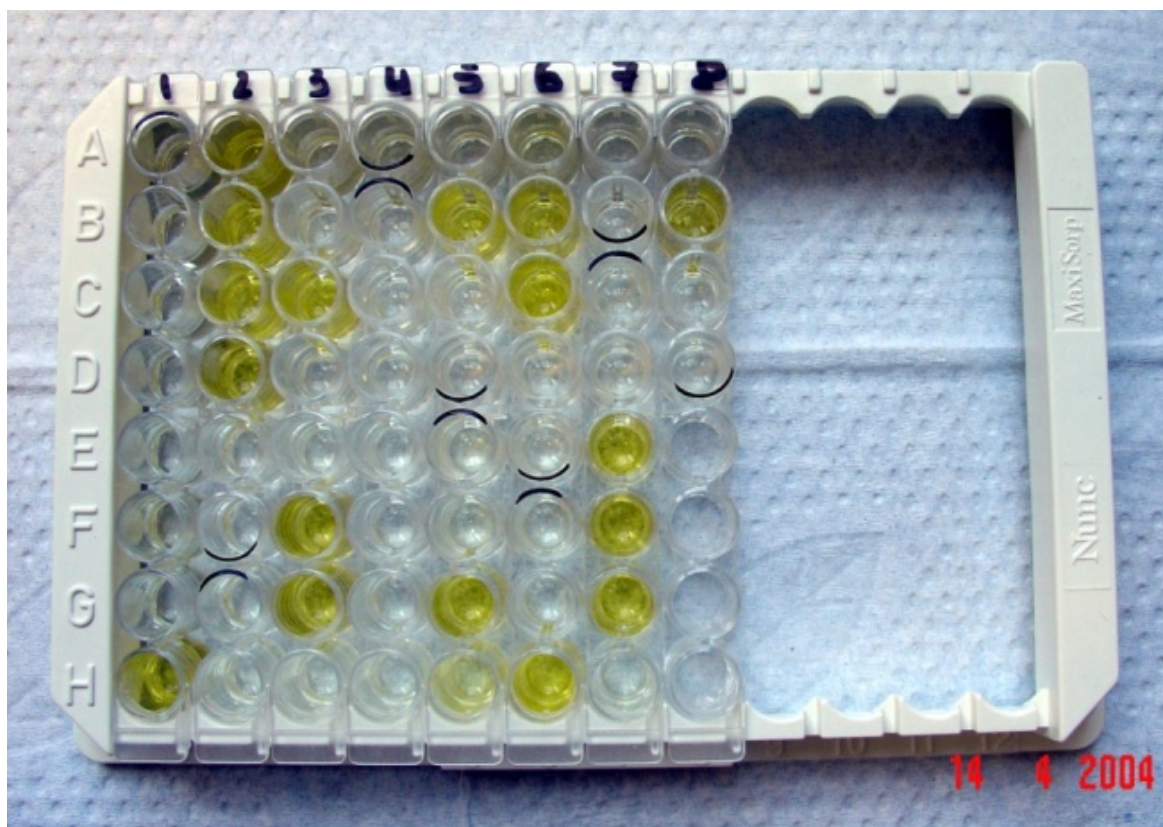


Figure 31 : plaque de titration ELISA contenant les cupules de réactions.



Figure 32 : Architect i2000sr (Abbott).



Figure 33 : ETI-max 3000 (Diasorin).

b-Western blot : technique de confirmation.

Comme vu précédemment l'ELISA est un test de très grande sensibilité mais spécificité moindre, de ce fait un test ELISA positif doit être confirmé par Western blot qui permet de préciser la spécificité des anticorps anti-VIH-1 ou des anti-VIH-2 présents dans le sérum étudié.

i-Principe

Le western blot a été mis au point pour la première fois en 1984, et depuis il a prouvé son efficacité et a pris sa place parmi les moyens diagnostics indispensables dans plusieurs maladies.

Le western blot permet la révélation immuno-enzymatique de la présence d'anticorps spécifiques aux protéines présentes sur le WB. En utilisant des protéines issues d'un pathogène, on peut ainsi obtenir un profil immunitaire du patient par rapport à ces antigènes.

L'éclatement des protéines, grâce à la séparation par électrophorèse, assure une bien meilleure spécificité à la technique.

Les antigènes du VIH sont séparés en fonction de leur poids moléculaire par électrophorèse sur gel (dodécylsulfate de polyacrylamide de sodium), puis sont transférés sur une membrane de nitrocellulose ou de nylon par électro-transfert. Un échantillon de sérum est ensuite incubé avec une bande de membrane. Les anticorps anti-VIH dans l'échantillon se lient aux antigènes viraux transférés sur la bandelette sous forme de bandes discrètes. Après lavage, la bandelette est incubée avec des anticorps anti-immunoglobuline humaine conjugué à la phosphatase alcaline. Après une autre étape de lavage, la bandelette est incubée avec une solution de substrat de phosphatase alcaline (phosphate de 5-bromo-4-chloro-3-indolyle et nitroblue tetrazolium) pour révéler où l'anticorps anti-VIH est lié à des antigènes viraux spécifiques fixés dans la membrane.[431]

On utilise généralement des protéines recombinantes et des peptides synthétiques HIV-1 et HIV-2. Cinq antigènes HIV-1 sont fixés : GP120, GP41, p31, p24, p17 et cinq autres du HIV-2 : GP36, GP105, p31, p24, p17 pour la détection des anticorps HIV-1 /2. Également quatre bandes de contrôle sont fixées sur chaque bandelette.

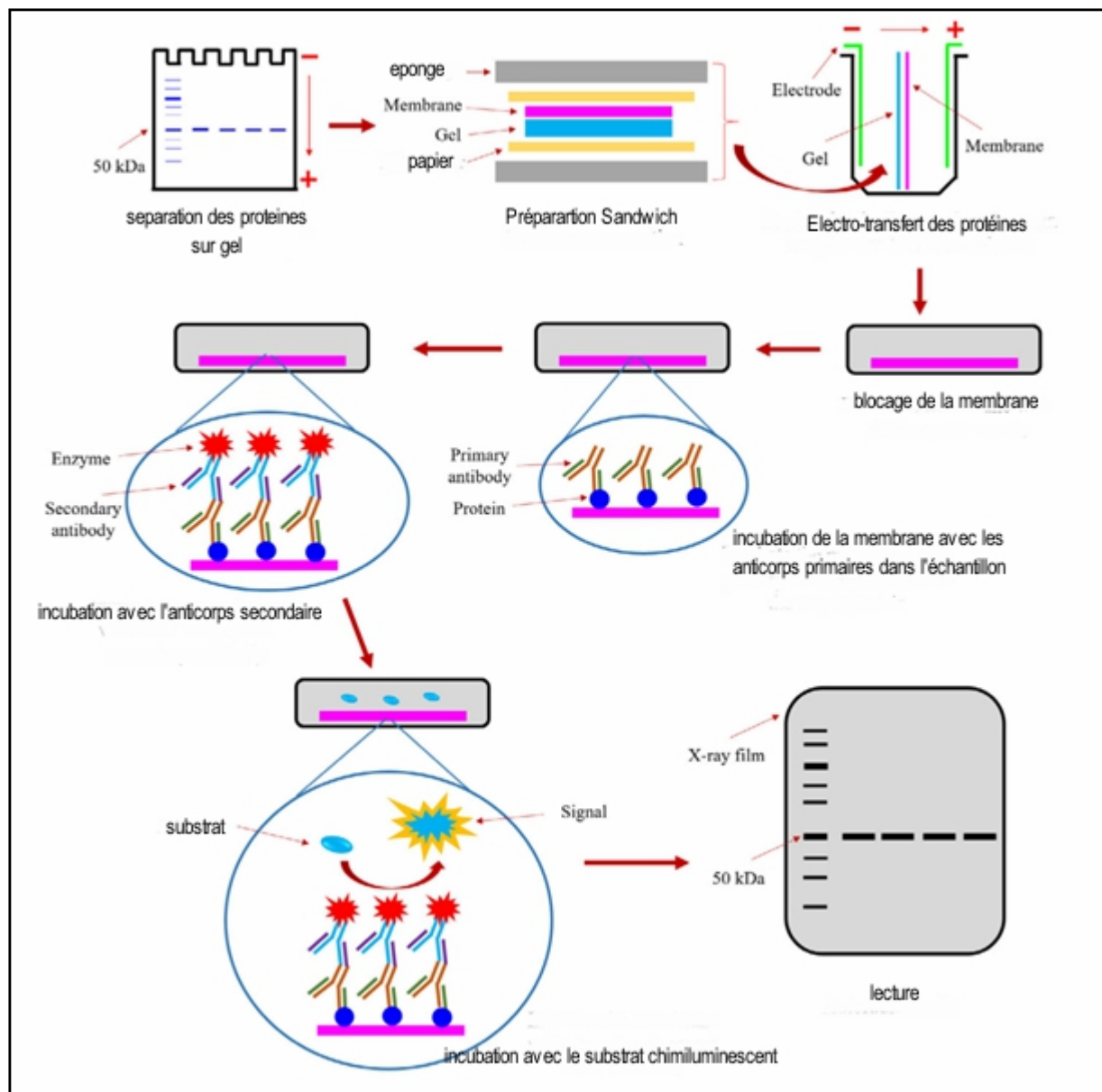


Figure 34: Les étapes du Western Blot (modifié).[435]

ii-Protocole

- 1) Prendre le nombre nécessaire de puits et le nombre nécessaire de bandelettes (bandelette d'antigène + bandelette de contrôle positif fort + bandelette de contrôle positif faible + bandelette de contrôle négatif) ;
- 2) Ajouter 2 ml du tampon de lavage dans chaque puit ;

- 3) Déposer les quatre bandelettes nécessaires face numéroté vers le haut dans les puits correspondant ;
- 4) Incuber à température ambiante pendant 1-2 minutes sur plateau à bascule ;
- 5) Ajouter 2 ml de tampon de blotting dans chaque puits ;
- 6) Ajouter 20 µl du sérum du patient et des contrôles dans les puits correspondants ;
- 7) Incuber 1 heure à température ambiante sur plateau à bascule ;
- 8) Aspirer et laver 3 fois avec tampon de lavage en laissant tremper 5 minutes entre chaque lavage ;
- 9) Ajouter 2 ml de solution du conjugué dans chaque puits ;
- 10) Incuber pendant 1 heure à température ambiante sur plateau à bascule ;
- 11) Aspirer et effectuer trois lavages comme les précédents ;
- 12) Ajouter 2 ml de solution de substrat ;
- 13) Incuber pendant 15 minutes ;
- 14) Aspirer et rincer 3 fois par 2 ml de solution d'arrêt de la réaction ;
- 15) Sécher avec du papier absorbant ;
- 16) Fixer sur une feuille de lecture et interpréter les résultats.

Il existe une alternative plus longue du test dans laquelle la première incubation se fait pendant toute la nuit soit 16 à 20 heures.

iii-Lecture

Contrôle de qualité :

- 1) La bande de contrôle du dépôt sérique doit être visible dans les quatre bandelettes ;
- 2) Aucune bande spécifique au VIH-1 ou VIH-2 ne doit apparaître sur le contrôle négatif;
- 3) Toutes les bandes spécifiques doivent apparaître sur le contrôle positif fort ;
- 4) Des bandes peu marquées doivent apparaître en p24 et/ou gp41 et gp120/gp160.

Interprétation :

La détermination du statut VIH se fait par comparaison de la bandelette antigénique aux trois bandelettes de contrôle, et le diagnostic est prononcé en retournant aux recommandations internationales.

	Critères ANAES 2000 VIH-1	Critères OMS pour le VIH-2
Positivité certaine	Au minimum 2 Acs ant-env (anti-gp120 et anti-gp160) et 1 Ac anti-p24	Au minimum 2 Ac ant-env (gp140, gp105/125, gp36) ± anti-pol (p34, p53, p68), anti-gag (p16, p26, p56)
Positivité probable	A. 1 Ac anti-p24 et 1 Ac anti-env (anti-gp120 et anti-gp160) B. 2 Ac anti-env (anti-gp120 et anti-gp160)	
Profils à contrôler	Ac anti-gp160 isolés Ac anti-p24 isolés ± (anti-p55) Ac anti-34 isolés ± (anti-p24)	Autres profils
Négativité	Aucun Ac Ac anti-p17 Autres	Absence de bande spécifique du VIH-2

Figure 35 : Critères d'interprétation du western-blot d'une infection par le VIH.[433]

c-Cytométrie en flux [431]

La cyrtométrie en flux est un test indispensable de suivi des sujets séropositifs. Elle permet la détermination du taux de lymphocytes CD4, un élément essentiel du suivi et de prise en charge des malades.

La cytométrie en flux est un processus dans lequel sont effectués des mesures des caractéristiques physiques et/ou chimique pendant que des cellules ou des particules passent, de préférence dans une seule file, à travers l'appareil de mesure dans un fluide. Le tri en flux étend la cytométrie en flux en utilisant des moyens électriques ou mécaniques pour détourner et collecter des cellules avec une ou plusieurs caractéristiques mesurées qui se situent dans une ou plusieurs plages de valeurs définies par l'utilisateur.

La cytométrie en flux combine la fluorométrie induite par laser avec une analyse de la diffusion-dissipation de la lumière par les cellules qui permet de différencier entre les populations de cellules par leur taille et leur forme.

Ces cellules sont marquées avec des marqueurs fluorescents spécifiques, tels que la β -hycoérythrine, l'isothiocyanate de fluorescéine, la rhodamine-6G et d'autres anticorps marqués par un colorant. Lorsqu'ils se déplacent dans le fluide à travers la Flow-Cell, des mesures simultanées de fluorescence et de diffusion de la lumière sont automatiquement effectuées par le cytomètre en flux.

La plupart des cytomètres en flux intègrent deux ou plusieurs systèmes de détection d'émission de fluorescence, de sorte que plusieurs marqueurs fluorescents peuvent être

utilisés. De cette manière, les cellules peuvent être classées par taille, forme et type en fonction de leurs propriétés de diffusion de la lumière et de fluorescence.

La plupart des cytomètres de flux commerciaux utilisent une ou plusieurs sources de lumière laser. Certains peuvent être équipés de sept lasers [355 nm (UV), 405 nm (violet), 488 nm (bleu), 532 nm (vert), 594 nm (jaune), 638 nm (rouge) et 785 nm (IR)], qui sont utilisés pour mesurer simultanément 18 spectres d'émission.

Les cytomètres en flux sont capables de mesurer plusieurs paramètres, notamment la taille des cellules, la granularité, la teneur en ADN, la teneur en ARN, rapports nucléotidiques, structure de la chromatine, antigènes, teneur totale en protéines, récepteurs cellulaires, potentiel membranaire et concentration en ions calcium en fonction du pH.

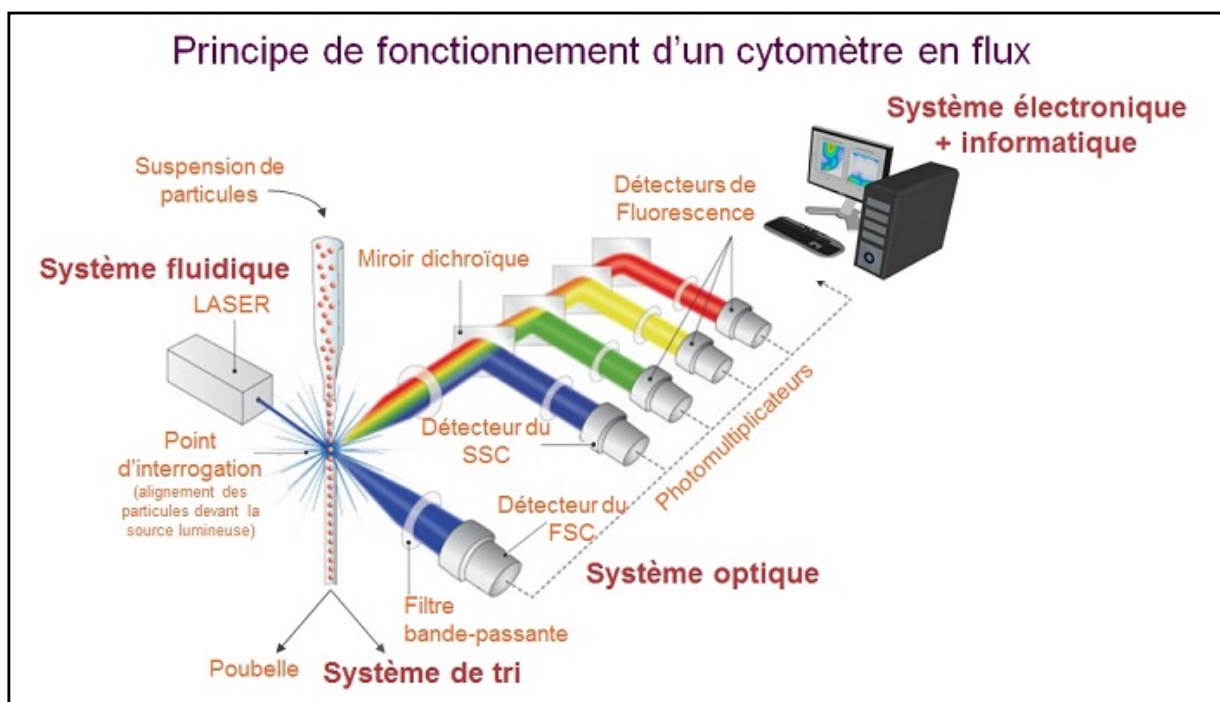


Figure 36: fonctionnement d'un cytomètre en flux.[436]

d-La rtPCR [431], [433]

La charge virale plasmatique, déterminée par la quantification des ARN viraux dans le plasma par rtPCR, renseigne sur la dynamique de multiplication du virus dans le système lymphoïde. La charge virale permet de mesurer l'évolution de la maladie en complément de la mesure des CD4 et de l'appréciation des signes cliniques. L'expression des résultats se fait en nombre de

copies d'ARN par millilitre de plasma ou en logarithme du nombre de copies par millilitre. On considère qu'il y a une variation significative de la charge virale que si cette dernière atteint un facteur de 3 en expression arithmétique ou de 0,5 log en logarithmique.

La PCR nécessite une ADN polymérase thermostable, des désoxynucléotides de chaque type de base, la séquence cible et une paire d'oligonucléotides (appelés amorces) complémentaires aux brins opposés flanquant la séquence à amplifier. Dans la première étape, les doubles brins d'ADN cibles sont dénaturés pour donner des brins simples par la chaleur. Lorsque le mélange est refroidi, les amorces fournies en grand excès (généralement plus d'un million de fois la concentration de la cible initiale) s'hybrident spécifiquement à leurs séquences complémentaires sur la cible. Une fois les amorces hybridées, la polymérase synthétise deux nouveaux brins d'ADN en étendant chacune des deux amorces à leur extrémité 3'. Habituellement, la température optimale pour la polymérisation est une température intermédiaire entre la température d'hybridation des amorces et la température de dénaturation. Le deuxième cycle commence également par la dénaturation, mais maintenant deux fois plus de brins (l'ADN génomique d'origine et les produits d'extension du premier cycle) sont disponibles pour l'hybridation d'amorce et l'extension ultérieure. Un cycle de trois températures est typiquement utilisé : une température élevée suffisante pour dénaturer la séquence cible, une température basse qui permet l'hybridation des amorces à la cible, et une troisième température optimale pour l'action de la polymérase. L'instrument qui manipule les échantillons à travers les multiples étapes de changement de température est connu comme un thermocycleur.

Le thermo-cyclage répétitif entraîne l'accumulation exponentielle du produit composé des amorces et des séquences intermédiaires. Si l'efficacité de chaque cycle est optimale, le nombre de séquences cibles double chaque cycle. L'efficacité de la PCR dépend des amorces et des conditions de température, ainsi que de la présence ou de l'absence d'inhibiteurs de polymérase. Les produits amplifiés s'accumulent de façon exponentielle au début des cycles de PCR, cependant, l'efficacité de l'amplification diminue et on passe à la phase plateau de la production en raison de l'épuisement des composants ou de la concurrence entre l'amorce et les brins simples produits qui s'hybrident les uns aux autres plutôt qu'aux amorces. Dans une

réaction de PCR typique utilisant 0,5 $\mu\text{mol} / \text{L}$ de chaque amorce, la concentration maximale d'ADN atteignable est d'environ 100 milliards de copies / μL .

Avec l'ajout d'une étape initiale de transcription inverse pour former l'ADNc à partir d'ARN dans l'échantillon, les cibles d'ARN peuvent être amplifiées avec succès en copies d'ADN. Les étapes de transcription inverse et d'amplification d'ADN sont généralement catalysées par deux polymérases différentes, mais certaines enzymes thermostables ont à la fois des activités d'ADN polymérase et de transcription inverse, de sorte que les deux étapes peuvent être effectuées dans le même tube avec la même enzyme.

Après amplification, les produits peuvent être détectés par différentes méthodes. L'électrophorèse sur gel avec coloration au bromure d'éthidium est une méthode qualitative classique qui peut suffire pour de nombreuses applications. Lorsqu'une plus grande précision est requise, l'une des amorces peut être marquée par fluorescence afin qu'après PCR, les fragments puissent être dimensionnés sur un dispositif de séquençage d'ADN. Alternativement, une certaine forme de test d'hybridation peut être utilisée pour vérifier ou analyser le produit amplifié. Les méthodes automatisées sont toujours attrayantes et les méthodes à tube fermé sont particulièrement avantageuses en laboratoire clinique. L'ajout d'un colorant ou d'une sonde fluorescente avant l'amplification permet aux thermocycleurs équipés d'une détection optique d'analyser la réaction à mesure qu'elle progresse (PCR en temps réel) ou une fois la réaction terminée (fusion au point final) sans avoir besoin de traiter l'échantillon pour une étape d'analyse distincte.

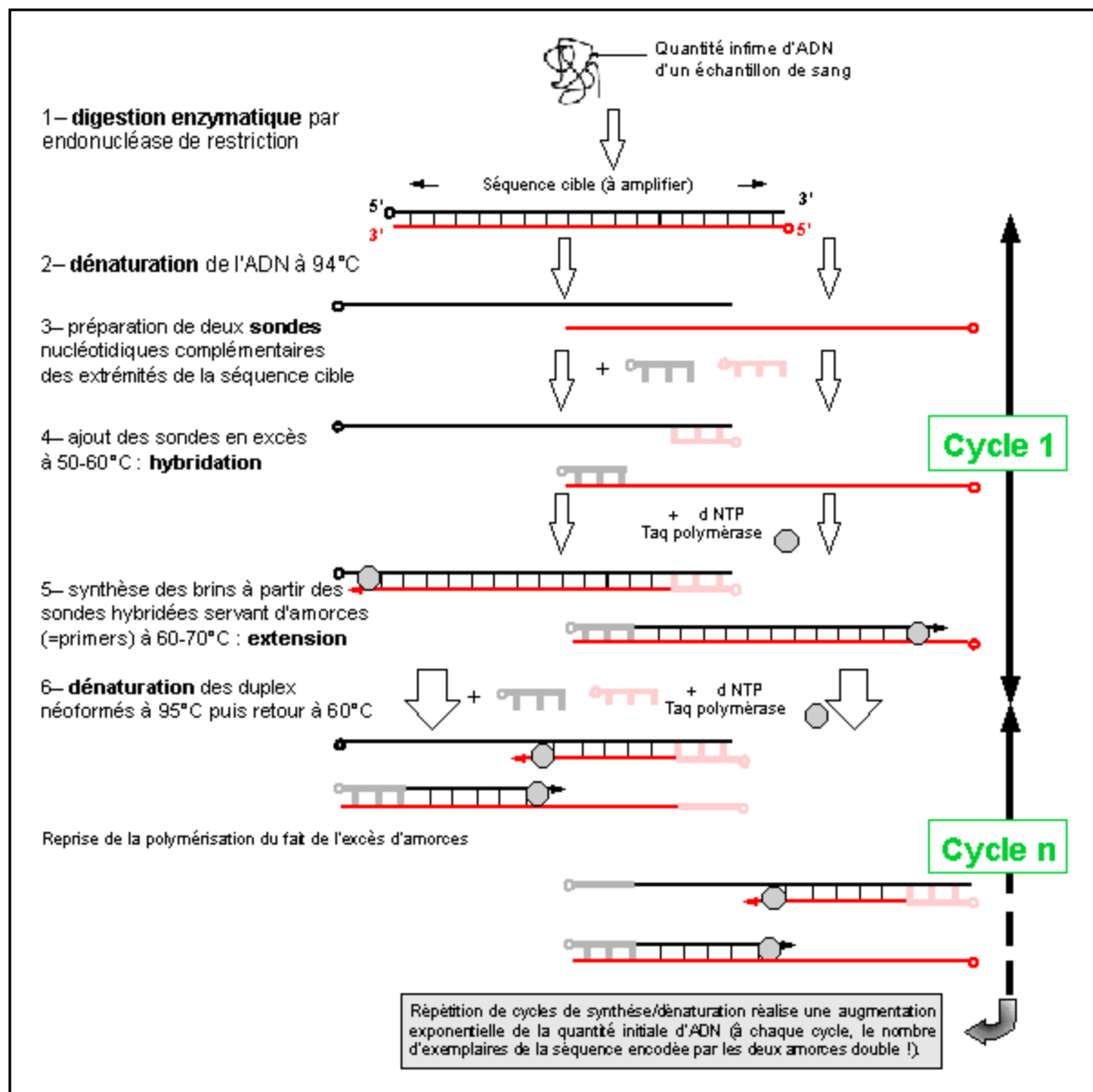


Figure 37: Schéma de la méthode PCR (Polymerase Chain Reaction).[437]



Figure 38:Le principe de la rtPCR.[438]

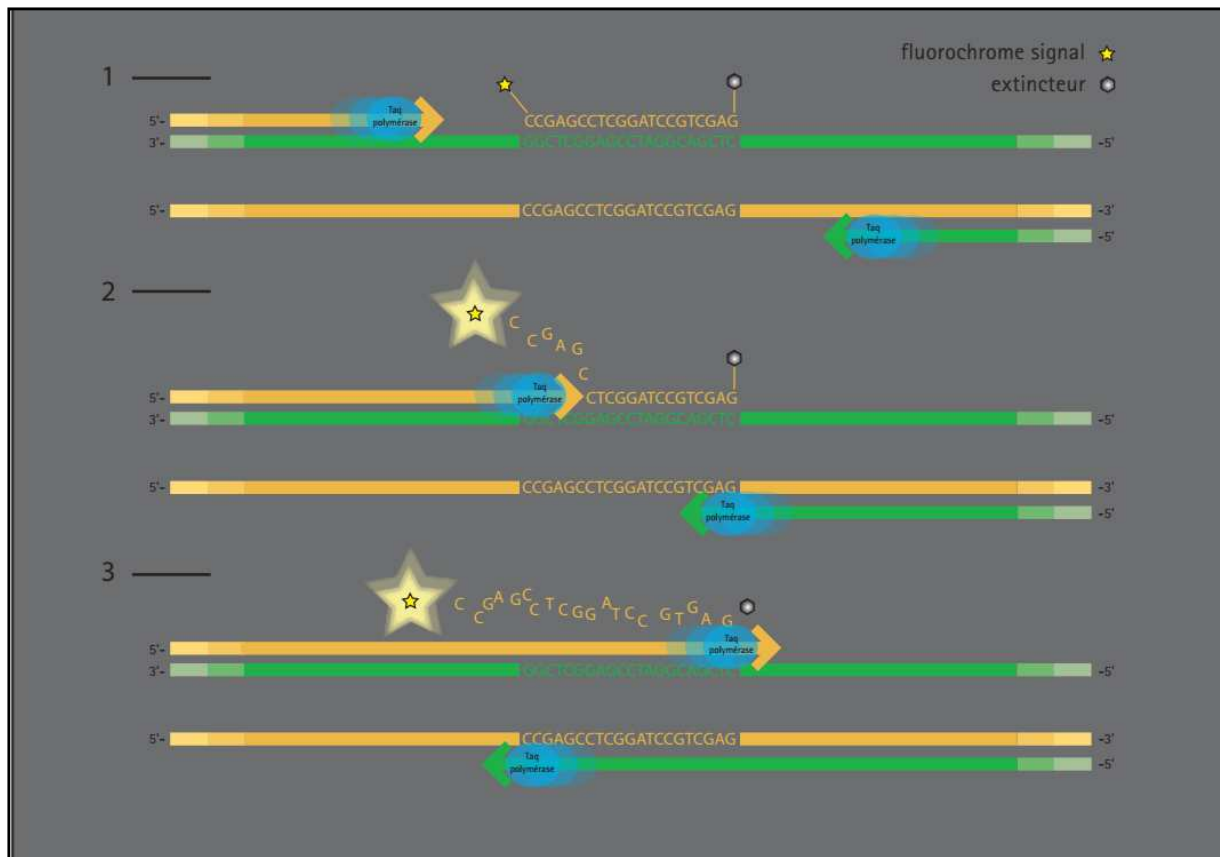


Figure 39: Le principe de la PCR quantitative en temps réel.[438]

B-Diagnostic positif de l'infection

1-Primo-infection :

Comme vu précédemment le diagnostic positif d'une infection au VIH cliniquement reste difficile vu la non spécificité du tableau clinique. De ce fait le laboratoire tient un rôle important dans le diagnostic positif de l'infection et permet de détecter l'infection a un stade précoce permettant ainsi une meilleure prise en charge.

a-La charge virale d'ARN du VIH [351] :

- La détection de l'ARN viral fournit les premières preuves d'une infection par le VIH.
- ARN détectable environ 10 à 15 jours après l'infection
- Le pic atteint environ 30 jours après l'infection pour décroître progressivement et arriver au plateau d'équilibre 4 à 6 mois après la contamination.

- Si un syndrome rétroviral aigu est suspecté chez un patient avec un résultat de test d'anticorps anti-VIH négatif ou indéterminé, un test d'ARN du VIH doit être effectué pour diagnostiquer une infection aiguë
- Presque tous les patients atteints d'une infection aiguë à VIH symptomatique ont une charge virale en ARN VIH > 100 000 copies / ml ;
- Les charges virales d'ARN du VIH < 10 000 copies / ml peuvent représenter un test faussement positif et doivent être répétées en utilisant un échantillon différent du même patient.

b-Test d'antigène VIH :

- Antigène p24 du VIH : Détectable dans le sang environ 15 jours (5-7 jours après la détection de l'ARN viral) après l'infection, Mais devient négligeable environ 45 jours après l'infection.
- Le test de l'antigène (Ag) peut être effectué seul, mais généralement réalisé dans le cadre d'un test de VIH combiné Ag/Ac de quatrième génération.
- Le test de VIH combiné de quatrième génération[439] :
 - Évalue à la fois les niveaux d'antigène p24 et d'anticorps anti-VIH dans un test unique ;
 - Considéré comme positif lorsqu'un antigène ou un anticorps est détecté ;
 - Le test positif doit être suivi de tests de confirmation supplémentaires pour faire la distinction entre l'infection aiguë et chronique par le VIH ;
 - Tests combinés antigène / anticorps associés à un temps réduit entre le contage et la positivité du test par rapport aux autres immuno-dosages (temps media de 17 jours).[440]

c-Dosages d'anticorps utilisés pour le dépistage, y compris ELISA et les tests de diagnostic rapide :

- Le moment de la détection des anticorps après l'infection par le VIH dépend de la sensibilité du test sérologique utilisé [439]:
 - Le test combiné antigène / anticorps de quatrième génération décrit ci-dessus devient positif dès que l'antigène p24 devient détectable (environ 15 jours après l'infection) ;

- L'Immunodosage enzymatique de troisième génération (ELISA) positif environ 20-25 jours après l'infection ;
- ELISA de deuxième génération positif environ 40 à 50 jours après l'infection ;
- ELISA de première génération positif environ 50 à 60 jours après l'infection.
- Tests rapides d'anticorps anti-VIH[439] :
 - Sensibilités et spécificités similaires aux tests ELISA de première ou deuxième génération ;
 - La plupart des tests détectent les anticorps 45 à 60 jours après l'infection.
- Chez les patients qui ont débuté un traitement ARV dans la phase aiguë de l'infection, les anticorps peuvent ne pas se développer ou décliner après l'initiation du traitement.
- La positivité d'un premier test doit immédiatement faire réaliser, un western blot (WB), et compléter le bilan par une mesure de la charge virale VIH (ARN-VIH plasmatique) par PCR.

d-Western blot :

- Western blot utilisé pour confirmer la séroconversion après un test ELISA positif [441];
- Considéré comme positif si le motif de bande détecte des anticorps dirigés contre au moins 2 des protéines virales suivantes (protéines d'enveloppe) : p24, gp 41, gp 120/160 [441];
- Un résultat de Western blot entièrement positif survient généralement environ 45 à 60 jours après l'infection, avec un résultat indéterminé commun 35 jours après l'infection.[439]

En résumé, aucun marqueur virologique n'est détectable au cours des 10 jours qui suivent le contact infectant, période qui correspond au temps d'incubation de la primo-infection. À partir du 10^e jour, c'est-à-dire en général au cours de la première semaine d'évolution de la primo-infection clinique, la présence du VIH dans le sang peut être mise en évidence par les tests Elisa, la mesure de l'ARN VIH plasmatique, à défaut l'antigénémie P24 ; à ce stade, les anticorps peuvent n'être pas détectables et le WB négatif ou indéterminé. À partir de la 3^e semaine, l'ensemble des examens est positif avec selon les patients des niveaux de charge

virale plus ou moins élevés et un WB constamment positif (2 protéines d'enveloppe au moins) avec un nombre de bandes variable.[331]

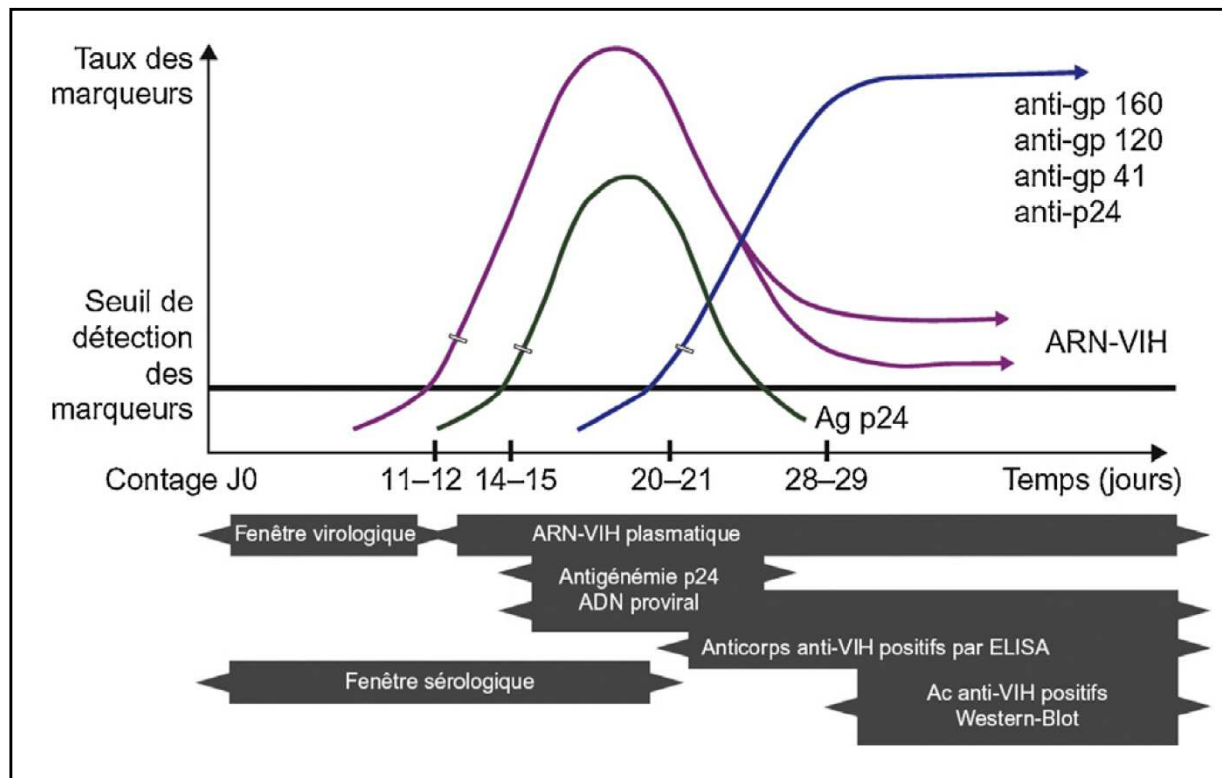


Figure 40 Représentation schématique des marqueurs virologiques au cours de la primo-infection par le VIH en l'absence de traitement.[331]

2-Phase chronique de l'infection - dépistage du VIH

Les personnes séropositives au VIH et qui ne connaissent pas leurs statuts présentent un risque pour la santé publique. Le dépistage aide à identifier les patients infectés par le VIH, permet d'initier plus tôt le traitement, et est un outil important pour la prévention du VIH.[442]

Le diagnostic précoce permet une mise en place rapide du traitement à un taux de $CD4 > 400/mm^3$, et donc permet une diminution de la morbi-mortalité lié au VIH. Le diagnostic précoce présente également des avantages économiques, notamment la prolongation de la vie, l'amélioration de la qualité de vie et la diminution des coûts liés à la

gestion du sida et de ses comorbidités. De plus, le dépistage du VIH est une étape clé pour prévenir la transmission du VIH à d'autres personnes.[443]–[445]

Le dépistage de l'infection par le VIH est recommandé pour [446]:

- Tous les adolescents et adultes âgés de 15 à 65 ans
- Les personnes de <15 ans ou> 65 ans à risque accru d'infection par le VIH, y compris
 - Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes
 - Utilisateurs de drogues injectables
 - Les personnes qui signalent un comportement sexuel à haut risque
 - Personnes dans des contextes avec une prévalence du VIH> 1%
- Toutes les femmes enceintes, y compris les femmes dont le statut VIH est incertain et qui se présentent pendant le travail
- Toute personne pouvant être exposée au VIH
- Toute personne présentant des symptômes liés au VIH

« Centers for Disease Control and Prévention » a établi un algorithme de dépistage du VIH en laboratoire sur des échantillons de sérum ou de plasma[447], [448] :

- Étape 1 : test de dépistage avec immunodosage combiné antigène/anticorps VIH-1/2
 - Si négatif pour les anticorps anti-VIH-1 et VIH-2, et négatif pour l'antigène p24 du VIH, aucun test supplémentaire n'est requis
 - Si positif pour l'un des anticorps anti-VIH-1/2 ou l'antigène p24 du VIH, passez à l'étape 2
- Étape 2 : immunodosage de différenciation des anticorps VIH-1 / VIH-2
 - Si réactif au VIH-1 et non réactif au VIH-2, signaler comme anticorps VIH-1 détectés
 - Si VIH-1 non réactif et VIH-2 réactif, signaler comme anticorps anti-VIH-2 détectés
 - Si réactif au VIH-1 et réactif au VIH-2, signaler comme anticorps anti-VIH détectés
 - Si VIH-1 non réactif ou indéterminé et VIH-2 non réactif, passez à l'étape 3
- Étape 3 : test d'acide nucléique du VIH-1 (NAT)
 - Si la NAT du VIH-1 est positive, signaler comme infection aiguë par le VIH-1

- Si le VIH-1 NAT est négatif, signalez comme négatif pour l'infection par le VIH-1
- Interprétation des résultats indéterminés de l'immunodosage de différenciation des anticorps VIH-1 / VIH-2 après immunodosage réactif antigène / anticorps VIH-1 / VIH-2
 - Si le VIH, le VIH-1 et le VIH-2 sont indéterminés et que les tests d'acide nucléique (NAT) sont positifs, signalez-les comme une infection aiguë par le VIH-1
 - Si VIH-1 indéterminé et VIH-1 NAT non détecté :
 - Signaler comme séronégatif
 - Demander un nouvel échantillon et répéter l'algorithme si une exposition récente au VIH est suspectée ou signalée
 - Si VIH-2 indéterminé ou VIH indéterminé et VIH-1 NAT non détecté
 - Signaler comme VIH-1 négatif, VIH-2 non concluant
 - Référer l'échantillon pour différents tests supplémentaires de validation du VIH-2, si disponibles
 - Si aucun autre test n'est disponible, répéter l'algorithme dans les 2 à 4 semaines pour évaluer l'infection par le VIH-2

Algorithme de dépistage classique en 2 étapes (n'est plus recommandé) [447] :

- Étape 1 : test de dépistage avec immunodosage enzymatique (EIA) VIH-1/2 (EIA de troisième génération)
 - Si non réactif, signaler comme séronégatif
 - Si réactif, passez à l'étape 2
- Étape 2 : Western blot VIH-1
 - Si positif, déclarer comme séropositif pour le VIH-1
 - Si non concluant ou non réactif, passez à l'étape 3
- Étape 3 : EIA VIH-2
 - Si western blot non réactif et EIA VIH-2 non réactif, signaler comme séronégatif

- Si western blot non concluant et EIA du VIH-2 non réactif, signaler comme non concluant et demander un échantillon de suivi
- Si EIA VIH-2 réactif, passez à l'étape 4
- Étape 4 : test supplémentaire VIH-2
 - Si le test supplémentaire n'est pas concluant ou négatif, demander un échantillon de suivi
 - Si le test supplémentaire est positif, signalez-le comme séropositif au VIH-2

Le nouveau algorithme proposé par le CDC s'est montré plus sensible et plus performant, il est plus sensible pour la détection de VIH-1, donne plus de résultat définitif et détecte plus efficacement l'infection à VIH-2.[449]

- si un syndrome rétroviral aigu est suspecté chez un patient avec un résultat de test d'anticorps anti-VIH négatif ou indéterminé, un test pour l'ARN du VIH doit être effectué pour diagnostiquer une infection aiguë [450]:
 - Presque tous les patients atteints d'une infection aiguë à VIH symptomatique ont une charge virale en ARN VIH > 100 000 copies / ml
 - Les charges virales d'ARN du VIH <10 000 copies / ml peuvent représenter un test faussement positif et doivent être répétées en utilisant un échantillon différent du même patient

3-Classification de l'infection [350]

À partir de 1993, le CDC a proposé une classification de l'infection VIH, en 3 stades de sévérité croissante, sans possibilité pour un même patient d'appartenir simultanément à 2 stades, ni de revenir à un stade classant antérieur. Cette classification est fondée à la fois sur des paramètres cliniques (voir chapitre correspondant) et sur la numération des lymphocytes T CD4. Elle est devenue la référence internationale lorsque la mesure du taux de lymphocytes CD4 est disponible en routine.

La classification de la maladie après introduction du taux de lymphocytes CD4 est représentée dans le tableau suivant, à noter que le résultat le plus bas, qui n'est pas nécessairement le dernier, doit être retenu.

Nombre de CD4	Catégorie clinique A	Catégorie clinique B	Catégorie clinique C
>500/mm ³ : > 29%	A1	B1	C1
200 à 499/ mm ³ : 14-28%	A2	B2	C2
<200 /mm ³ : < 14%	A3	B3	C3

Tableau VI : tableau montrant la classification de l'infection VIH selon la CDC.[451]

C-Tests de résistance du VIH

L'intensification mondiale de la thérapie antirétrovirale (ARV), allant avec les objectifs 90-90-90 de l'OMS, a entraîné une réduction spectaculaire de la mortalité et de l'incidence du VIH. Cependant, la résistance aux médicaments anti-VIH (HIVDR) représente une menace potentielle pour le succès à long terme de la thérapie ARV et émerge comme une menace pour l'élimination du SIDA en tant que problème de santé publique d'ici 2030.[452]

l'augmentation spectaculaire de l'utilisation des ARV a augmenté et augmente la prévalence de la résistance aux médicaments acquise chez les personnes traitées et la résistance aux médicaments transmise chez les personnes nouvellement infectées.[453]

La prévalence des mutations pharmaco-résistantes transmises est la plus élevée dans les pays à revenu élevé chez les hommes homosexuels, et elle augmente dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Le rapport réalisé par l'OMS en 2014 sur l'état des MPR est alarmant. En Amérique du nord la prévalence de résistance transmise est de 13.7% chez les hommes homosexuels et de 10.5% chez les hétérosexuels. En Europe de l'ouest le taux est de 11% chez les homosexuels et 6.9% chez les hétérosexuels. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire la prévalence est de 7.8% chez les homosexuels et de 4.1% chez les hétérosexuels.

La nomenclature des mutations pharmaco-résistantes se fait comme suit : les mutations sont nommées par un nombre et 2 lettres (par exemple, M184V) ; le nombre indique la position des acides aminés où se produit la mutation ; la première lettre indique l'acide aminé d'origine ou de type sauvage à cette position ; la deuxième lettre indique l'acide aminé muté ou associé à la résistance substitué à cette position.[454], [455]

Devant ce problème de résistances le laboratoire de virologie reste

1-Mécanismes de résistance aux antirétroviraux :

La variabilité génétique du VIH résulte du taux élevé d'erreurs de la transcription inverse, des recombinaisons lorsque plusieurs variantes virales infectent la même cellule et de l'accumulation de variantes provirales au cours de l'infection. Bien que la plupart des infections par le VIH soient initiées par une seule variante virale, d'innombrables variantes (ou quasi-espèces) liées au virus transmis initialement émergent dans les semaines suivant l'infection.[300], [456]–[460]

La résistance aux médicaments peut être acquise par une pression de sélection des médicaments (résistance acquise) ou transmise de personne à personne (résistance transmise). Les virus résistants aux médicaments qui surviennent naturellement (c'est-à-dire les virus de résistance qui n'ont pas été soumis à une pression médicamenteuse sélective) sont rares. En tant que corollaire important, la plupart des mutations de résistance aux médicaments sont non polymorphes, ce qui signifie qu'elles sont rarement observées chez les patients non traités.

La sélection de variantes résistantes aux médicaments dépend de la mesure dans laquelle la réplication virale se poursuit pendant un traitement incomplètement suppressif, de la facilité d'acquisition d'une mutation pharmaco-résistante particulière (MPR) et de l'effet des MPR sur la sensibilité aux médicaments et la réplication virale. Bien que les virus naturellement résistants aux médicaments surviennent chaque jour chez les patients non traités, ces variantes atteignent rarement des niveaux détectables car elles sont moins virulentes que les virus sensibles aux médicaments en l'absence de pression sélective des médicaments. En effet, presque tous les MFR cliniquement significatifs ne résultent que de la pression sélective du médicament et sont par ailleurs non polymorphes.[459]

Pour certains ARV, plusieurs MPR sont nécessaires pour réduire la sensibilité, tandis que pour d'autres, une seule MPR est suffisante. Le nombre de DRM requis et l'effet de chaque MPR sur l'aptitude du virus contribuent à la barrière génétique aux résistances des ARV. Les MPR peuvent être classés comme des MPR primaires qui réduisent directement la sensibilité aux médicaments et des MPR accessoires qui améliorent la virulence des variantes contenant des MPR primaires ou qui contribuent à réduire davantage la sensibilité. La mesure dans laquelle un ARV réduit les taux plasmatiques d'ARN du VIH est connue comme sa puissance

antivirale. La puissance antivirale intrinsèque d'un ARV, combinée à sa barrière génétique aux résistances, influence sa capacité à protéger un schéma thérapeutique contre l'échec virologique.[452]

Il n'y a essentiellement aucune résistance croisée entre les classes de médicaments. Les virus qui sont très résistants aux médicaments dans une classe d'ARV sont complètement sensibles aux ARV des autres classes inutilisées. En revanche, une résistance croisée significative au sein d'une classe de médicaments est courante car la plupart des MPR réduisent la sensibilité à plusieurs ARV de la même classe. Cependant, il existe des exceptions importantes dans la mesure où plusieurs MPR ont la sensibilité à d'autres ARV de la même classe. La connaissance des profils de résistance croisée aux ARV est donc essentielle lors de l'utilisation de plusieurs médicaments de la même classe ARV soit en combinaison soit en séquence.[461]–[466]

La plupart des schémas antirétroviraux utilisés pour le traitement de première intention sont suffisamment puissants pour bloquer complètement la réplication du VIH et ont une barrière génétique à la résistance suffisamment élevée pour maintenir une suppression virologique à long terme. En conséquence, la plupart des cas d'échec virale et de résistance aux médicaments résultent d'une adhérence incomplète, qui expose le virus d'un patient aux niveaux d'ARV incomplètement suppressifs capables d'exercer une pression sélective du médicament. Par conséquent, la résistance du VIH semble être moins fréquente chez les patients recevant des combinaisons de doses fixes contenant des ARV qui ont des demi-vies similaires, car une adhésion incomplète à ces combinaisons est moins susceptible d'exposer un virus à une pression médicamenteuse sélective. Des taux plus faibles de résistances ont également été associés à des programmes de surveillance de la charge virale de routine dans lesquels la détection précoce du rebond virologique offre la possibilité de conseils sur l'adhésion ou de modifier le régime si nécessaire, avant l'évolution des ultimes MPR.[467]–[472]

2-Tests phénotypique et génotypique de résistance

a-Test de résistance phénotypique

Les tests de sensibilité phénotypique mesurent la réplication virale en culture cellulaire en présence de dilutions en série d'ARV. Le tracé de l'inhibition de la réplication virale à des

concentrations ARV croissantes crée une courbe dose-réponse qui est généralement résumée par la concentration ARV qui inhibe la réplication virale de 50% (CI50). La CI50 d'un ARV ne peut pas être traduite directement dans l'activité in vivo de l'ARV car l'inoculum de virus et les cellules utilisées dans un essai phénotypique ne reflètent souvent pas les conditions in vivo. Les tests de sensibilité phénotypique déterminent plutôt l'activité antivirale relative d'un ARV contre un isolat d'HIV testé par rapport à un virus de contrôle de type sauvage. Par conséquent, les résultats de sensibilité aux médicaments sont rapportés sous forme de niveaux de résistance, qui sont calculés en divisant la CI50 du virus étudié par la CI50 d'un virus témoin. Des niveaux d'ARN plasmatique du VIH > 1 000 copies par ml sont généralement nécessaires pour les tests de sensibilité phénotypique.[461]

b-Test de résistance génotypique

Les tests de résistance génotypique reposent sur la détection de mutations pharmaco-résistantes connues dans les cibles enzymatiques de la thérapie antivirale : protéase, transcriptase inverse, intégrase et glycoprotéine gp41. L'approche standard des tests de résistance génotypique est le séquençage direct par PCR des désoxynucléotides. Les tests génotypiques produisent une séquence nucléotidique englobant généralement les 297 nucléotides complets (ou 99 acides aminés) de la protéase du VIH, et la région 5' du génome codant pour la transcriptase inverse du VIH, englobant généralement les positions d'acides aminés 40 à 240, la partie de la transcriptase inverse contenant la grande majorité des mutations résistantes aux ARV. La sensibilité des tests de résistance génotypique varie de 100 à 1 000 copies d'ARN plasmatique du VIH par ml, en fonction du test utilisé. À de faibles taux plasmatiques d'ARN du VIH-1, les tests de résistance génotypique sont susceptibles de séquencer uniquement un petit nombre de variantes de virus en circulation.[461][473]

3-Exemples de mutations pharmaco-résistante[454], [474], [475]

a-Mutations touchant le gène de la transcriptase inverse

- L'exposition à la didanosine sélectionne la mutation L74V
- L'exposition à la lamivudine ou à l'emtricitabine sélectionne la mutation M184V
- L'exposition à l'abacavir sélectionne les mutations K65R, L74V et Y115F
- L'exposition au ténofovir sélectionne la mutation K65R

- L'exposition à la névirapine sélectionne les mutations K103N, V106A / M, Y181C, Y188L et G190A / S
- L'Exposition à l'éfavirenz le plus souvent associée à la sélection de la mutation de résistance K103N
- L'exposition à la rilpivirine sélectionne le plus souvent la mutation E138K

b-Mutations dans le gène de la protéase

- L'exposition au saquinavir sélectionne les mutations L90M (plus courantes) et G48V
- L'exposition à l'indinavir sélectionne les principales mutations de résistance M46L, V82A et I84V
- L'exposition au nelfinavir sélectionne la mutation de résistance majeure D30N
- L'exposition au fosamprénavir sélectionne la mutation de résistance majeure I150V, et parfois I84V
- L'exposition au lopinavir sélectionne la mutation de résistance majeure V82A
- L'exposition à l'atazanavir sélectionne la mutation de résistance majeure I50L
- L'exposition au darunavir sélectionne la mutation de résistance majeure I50V

c-Mutations du gène de l'intégrase

- L'exposition au raltégravir sélectionne les mutations de résistance E92Q, G140S/A/C, Q148H/R/K ou N155H
- L'exposition au dolutégravir sélectionne les mutations E92Q, G140S/A et Q148H/R/K

d-Résistances aux inhibiteurs d'entrée

- La résistance à l'enfuvirtide conférée par des mutations dans la région HR1 de gp41 du gène env : les mutations les plus courantes associées à la résistance à l'enfuvirtide comprennent G36D/S, V38A, Q40H et N43D
- La résistance au maraviroc: la résistance est le plus souvent, mais pas exclusivement, conférée par des mutations dans la boucle V3 de gp120 du gène env

4-Recommandations

Le département américain de la santé et des services humains a établi en 2018 une liste de recommandations concernant les tests de résistance aux ARV chez les adultes et les adolescents.[476]

- Concernant les patients naïfs :
 - Effectuer des tests de résistance aux médicaments au début de la prise en charge des patients infectés par le VIH pour guider la sélection du schéma thérapeutique initial ;
 - Le test génotypique est la méthode préférée ;
 - Dans certaines circonstances (comme les patients en phase aigu d'infection, les femmes enceintes séropositives et les personnes qui commenceront le traitement ARV le jour du diagnostic ou peu après), ne pas retarder le traitement en attendant les résultats des tests, mais modifiez le schéma si nécessaire une fois les résultats des tests disponibles ;
 - Le test standard implique la recherche des mutations dans les gènes de la transcriptase inverse et de la protéase
- Pour les patients déjà sous traitement
 - Effectuer un test de résistance pour faciliter la sélection des médicaments actifs lors du changement de régime thérapeutique en cas de :
 - Échec virologique et ARN VIH > 1000 copies / ml ;
 - Niveau d'ARN du VIH 500-1 000 copies / ml, mais le traitement peut échouer ;
 - Réduction non optimale de la charge virale ;
 - Chez les patients en échec virologique, effectuer des tests de résistance aux médicaments pendant que le patient prend des antirétroviraux prescrits ou dans les 4 semaines suivant l'arrêt ;
 - Si > 4 semaines se sont écoulées, les tests de résistance aux médicaments peuvent toujours être utiles, mais les mutations précédemment sélectionnées peuvent être manquées ;
 - Le test génotypique est préféré pour guider la sélection des ARV chez les patients avec :
 - Réponse virologique non optimale ou échec virologique lors d'un traitement de première ou de deuxième intention ;
 - Schémas de mutation de résistance connus.

- Pour les personnes présentant des profils de mutation pharmaco-résistants complexes connus ou suspectés, l'ajout de tests phénotypiques aux tests génotypiques est généralement préféré ;
- Tenir compte de tous les résultats des tests de résistance aux médicaments antérieurs et actuels, s'ils sont disponibles, lors de la construction d'un nouveau schéma thérapeutique.

D-Surveillance des patients VIH-positifs

En plus de la surveillance clinique, deux marqueurs sont utilisés pour surveiller les personnes vivant avec le VIH : l'ARN plasmatique du VIH (charge virale) pour évaluer le niveau de virémie et le nombre de lymphocytes T CD4 pour évaluer la fonction immunitaire.

Le taux des CD4 doit être réalisé tous les 3 mois pendant les deux premières années ou en cas de charge virale élevée ou si le taux est $< 300 \text{ c/mm}^3$. Après deux ans sous TAR avec une charge virale constamment supprimée, compte de CD4 de 300 à 500 cellules / mm^3 : la surveillance des CD4 est faite tous les 12 mois. Quand le taux de CD4 passe à $500 / \text{mm}^3$ la surveillance devienne facultative.

La charge virale doit être réalisée 2 à 8 semaines après l'initiation du traitement ou sa modification, puis tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois.

Les tests de résistances doivent être réalisés avant le début du traitement et en cas de modification et devant l'échec thérapeutique.

Un bilan biologique de base (NFS, ionogramme, bilan hépatique, bilan rénale, bilan lipidique et bilan glycémique) doit être réalisés au début traitement puis 1 fois tous les 12 mois. Le bilan hépatique doit être réalisé 2 à 8 semaines après le début du traitement pour dépister la toxicité hépatique. Le test de grossesse doit être effectué avant l'initiation du traitement et devant toute modification thérapeutique.

Le reste du bilan paraclinique doit être réalisé devant la présence d'un signe d'appel.[477]

VI-PRISE EN CHARGE DES MALADES SEROPOSITIFS POUR LE VIH

A-Évaluation initiale du patient séropositif [351]–[356]

1-Interrogatoire minutieux et complet

a-Antécédents de maladie actuelle

- Évaluer toutes les plaintes symptomatiques actuelles, les maladies aiguës récentes ou en cours pouvant nécessiter une évaluation et une prise en charge rapides ;
- Obtenir les dossiers médicaux antérieurs, y compris la documentation des tests positifs pour le VIH, si possible ;
- Obtenir des antécédents spécifiques au VIH, notamment :
 - Date du diagnostic du VIH
 - Voie d'exposition
 - Tout soin antérieur lié au VIH, y compris :
 - Utilisation d'antirétroviraux pour la prophylaxie préexposition ou pour la prophylaxie VIH post-exposition
 - Thérapie antirétrovirale
 - Infections opportunistes
 - Nombre de CD4 (si connu)
- Discuter du statut VIH du partenaire

b-Prise de médicaments

- Passer en revue les médicaments sur ordonnance et en vente libre, notamment :
 - Médicaments en vente libre (comme l'aspirine et l'acétaminophène)
 - Vitamines et suppléments
 - Thérapies alternatives
- Rappeler aux patients de dresser la liste des médicaments qui se présentent sous des formes sans pilule tels que les inhalateurs, les crèmes et les dispositifs intra-utérins

c-Antécédents médicaux

- Obtenir les antécédents médicaux généraux :
 - Conditions médicales chroniques

- Maladies antérieures et hospitalisations
 - Chirurgies antérieures
- Passer en revue les antécédents d'expositions, de tests, de traitements ou d'infection en cours avec
 - Tuberculose
 - Hépatite B
 - Hépatite C
 - Varicelle ou zona
- Pour les femmes, passer en revue les antécédents d'obstétrique et de gynécologie :
 - Grossesses, naissances et pertes de grossesse antérieures
 - Utilisation antérieure et continue de la contraception
 - Des antécédents de dysplasie cervicale ou des antécédents connus d'infection par le virus du papillome humain (VPH)
- Pour les hommes, examinez tout antécédent de :
 - Verrues anales
 - Dysplasie anale ou antécédents connus de VPH
- Antécédents d'autres infections sexuellement transmissibles [357] :
 - Syphilis
 - Herpès labial ou herpès génital
 - Condylome
 - Chlamydia
 - Blennorragie
 - Chancre
 - Lymphogranulome vénérien (LGV)
 - Trichomonas
- Antécédents allergiques :
 - Médicaments
 - Vaccins
 - Aliments (comme les œufs)
 - D'autres substances (comme le latex)

d-Antécédents familiaux

- Conditions médicales chroniques, en particulier
 - Hyperlipidémie
 - Maladie cardiovasculaire
 - Maladie rénale
 - Diabète
- Tumeurs malignes
- Maladie psychiatrique (y compris antécédents de suicide)

e-Revue des symptômes :

- Perte de poids, fièvres, sueurs nocturnes, fatigue
- Problèmes de vue
- Douleur ou plaies dans la bouche
- Audition
- Symptômes pulmonaires (toux, dyspnée)
- Symptômes cardiaques (douleur thoracique, palpitations)
- Symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales, nausées)
- Lésions ou symptômes génito-urinaires (dysurie, pertes vaginales)
- Neuropathie et autres syndromes douloureux
- Anomalies cognitives
- Symptômes de dépression (altérations du sommeil et des habitudes alimentaires, humeur dépressive, perte d'intérêt, désespoir)
- Fente ou faiblesse musculaire

2-Examen physique

a-État générale

- Effectuer une évaluation initiale de :
 - Apparence générale, activité, comportement et interaction du patient
 - Signes vitaux
 - Indice de masse corporelle (IMC), un faible IMC (<18,5 kg / m²) peut indiquer
 - Maladie avancée

- Infection opportuniste
- Malignité
- Trouble psychiatrique
- Mauvais accès à la nourriture en raison de facteurs socio-économiques
- Rechercher une redistribution anormale des graisses sous-cutanées :
 - Émaciation temporal (signe d'une maladie avancée ou d'un mauvais état nutritionnel)
 - Dépôt de graisse cervicale postérieure (peut être lié à un traitement antérieur avec certains médicaments antirétroviraux)

b-Examen appareil par appareil

Examen ophtalmologique et ORL :

- Effectuer ou orienter vers un examen de fond d'œil par un ophtalmologiste chez les patients avec :
 - Compte de CD4 <50 cellules / μ L
 - Symptômes visuels, indépendamment du nombre de cellules CD4
- Évaluer la cavité buccale pour :
 - Candidose buccale (muguet)
 - Leucoplasie velue (examiner les bords latéraux de la langue)
 - Sarcome muqueux de Kaposi
 - Maladie gingivale
 - Aphtes ou autres ulcères buccaux
- Évaluer les anomalies thyroïdiennes, telles que l'élargissement ou la sensibilité
- Confirmer l'accès à un fournisseur de soins dentaires réguliers et orienter tous les patients infectés par le VIH vers des examens dentaires annuels

Examen cardio vasculaire a la recherche de troubles de rythme, murmure, la recherche de signes d'insuffisance cardiaque, examen des pouls périphériques.

Examen pulmonaire a la recherche de râles, matité à la percussion.

Examen abdominale à la recherche d'hépatosplénomégalie, autres masses ou zones sensibles.

Ganglions lymphatiques :

- Évaluer les Lymphadénopathies, qui peuvent indiquer un processus systémique, comme un lymphome ou une maladie mycobactérienne disséminée
- Porter une attention particulière aux ganglions axillaires, cervicaux postérieurs, supra claviculaires, sous-mentaux, axillaires, épi trochléaires et fémoraux, en évaluant :
 - Grappes de gros nœuds (généralement > 1 cm)
 - Asymétrie
 - Sensibilité

Examen musculosquelettique à la recherche de perte musculaire et d'inflammation des articulations

Examen cutané :

- Dermatite séborrhéique (fréquente sur le visage lors d'une infection précoce par le VIH)
- Molluscum contagiosum (papules ombiliquées, plus fréquentes aux stades ultérieurs de l'infection)
- Zona
- Psoriasis
- Folliculite diffuse avec prurit
- Autre éruption cutanée
- Sarcome de Kaposi (lésions très vasculaires rouge violacé)
- Lésions pigmentées
- Modifications des ongles (telles que : épaissement, décoloration, onychomycose)
- Évaluation neuropsychologique, examen des nerfs crâniens, évaluation des réflexes, évaluation sensitive, motrice et cérébelleuse, signes de neuropathie périphérique, recherche de démence[358].

Entretien Psychiatrique :

- Humeur (par exemple, déprimée, normale ou élevée)[359]
- Contenu de la pensée (normal / délirant, toute preuve d'hallucinations, toute preuve d'idéation suicidaire ou homicide)
- Processus de pensée (linéaire ou tangentiel ou désorganisé)

Examen des organes génital /examen gynécologique à la recherche de :

- Écoulement vaginal ou pénien
- Ulcères génitaux
- Des signes d'infestation, comme les poux ou la gale
- Examen gynécologique à réaliser si :
 - Faible nombre de CD4 (<200)
 - Devant un symptôme
 - L'examen gynécologique doit comprendre une palpation manuelle de l'utérus et des ovaires et un Frottis cervicale.[360]

Examen proctologique et orienter tout patient présentant des anomalies physiques anales (telles que des verrues, des plaques / lésions hypo pigmentées ou hyper pigmentées, des lésions qui saignent ou toute autre lésion d'étiologie incertaine) pour une anoscopie et / ou un examen-biopsie de tissu anormal.

3-Examens paracliniques :

Les examens biologiques initiaux sont importants pour établir la ligne de base du patient, planification du traitement et détermination des infections concomitantes actives ou latentes.[361]

a-Évaluation biologique de la ligne de base :

Hémogramme complet avec différentiel à la recherche :

- Diminution du nombre total de globules blancs
- Diminution du nombre total de lymphocytes
- Diminution du nombre de neutrophiles en raison de l'état avancé de la maladie, effet secondaire des ARV, infection disséminée concomitante telle qu'une infection par le cytomégalo virus ou le complexe Mycobacterium avium.
- L'éosinophilie peut être due à l'infection à VIH, allergie médicamenteuse en particulier sulfamides, peut également suggérer une infection parasitaire chronique
- L'anémie peut être présente à n'importe quel stade de l'infection par le VIH mais plus fréquente dans le stade avancé de la maladie, elle peut également indiquer :
 - Carence nutritionnelle en vitamine B12, folate ou en fer

- Infections
- Anémie hémolytique auto-immune associée au VIH
- Thrombocytopénie peut survenir en raison de :
 - L'Infection par le VIH
 - Thrombocytopénie idiopathique
 - Infection opportuniste disséminée concomitante

Bilan des électrolytes a la recherche des anomalies pouvant être liées à une hypovolémie ou à une malnutrition à un stade avancé de la maladie ou à des infections concomitantes, l'hypercalcémie peut être un marqueur de malignité ou de maladie granulomateuse

La fonction rénale recherche une dysfonction rénale souvent due au diabète sucré sous-jacent ou à l'hypertension et en cas de dysfonctionnement rénal, des ajustements posologiques peuvent être nécessaires pour le traitement par le ténofovir et la lamivudine.

La fonction hépatique :

- L'élévation des transaminases (ASAT/ALAT) peut être due à :
 - L'infection aiguë par le VIH
 - Hépatite virale telle que l'hépatite B ou l'hépatite C
 - Infections disséminées telles que l'infection à CMV
- La phosphatase alcaline peut être élevée en raison de
 - Un métabolisme osseux anormal secondaire aux ARV tel que le ténofovir
 - Lésions infiltrantes du foie
- La bilirubine totale peut être élevée indiquant une maladie hépatique infiltrante due à une infection opportuniste
- Les études de coagulation peuvent être anormales indiquant une carence nutritionnelle ou une maladie du foie
- L'albumine et les protéines totales peuvent être diminués en raison de l'infection VIH avancé, maladie hépatique concomitante, tumeur maligne simultanée, malnutrition
- Les protéines totales peuvent être élevées en raison de l'augmentation de la fraction de globuline :
 - Une hypergammaglobulinémie polyclonale peut être présente en raison d'une infection opportuniste chronique

- Si la fraction de globuline est nettement élevée ou persistante malgré un traitement bien conduit, envisager une électrophorèse des protéines sériques et urinaires pour exclure une tumeur maligne hématologique, une amylose ou une gammapathie monoclonale

Glycémie (à jeun si possible, mais glucose non jeûne toujours utile), car les patients infectés par le VIH peuvent être plus à risque de développer une résistance à l'insuline ou un diabète sucré

Profil lipidique (à jeun si possible, mais profil non jeûne toujours utile), car les patients infectés par le VIH sont plus à risque de maladie cardiovasculaire

Pour les patients qui seront traités avec un médicament oxydant, évaluer la carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) pour évaluer la prédisposition à l'anémie hémolytique

b-Bilan biologique spécifique du VIH

Nombre et pourcentage de lymphocytes CD4

- Le profil des lymphocytes CD4 doit inclure à la fois le nombre absolu et le pourcentage
- Les patients atteints de leucopénie peuvent avoir un faible taux absolu de CD4 mais un pourcentage préservé si le VIH n'est pas avancé
- Le nombre absolu de CD4 est utilisé pour évaluer le degré de dysfonction du système immunitaire, les résultats aident à déterminer :
 - L'urgence de l'initiation des ARV
 - Potentiel de complications actuelles et futures, y compris les infections opportunistes et les tumeurs malignes
 - Sélection d'une prophylaxie appropriée pour les infections opportunistes

La charge virale : des taux élevés peuvent indiquer

- Une plus grande probabilité de transmission [362]
- Potentiel de progression plus rapide de la maladie [363]
- Stade avancé de l'infection [364]

La recherche génotypique de résistance aux ARV doit être effectuée au début du traitement.

Dépister les patients pour l'allèle HLA B * 5701 si le traitement par abacavir est envisagé, ce type de HLA est associé a des réactions anaphylactiques potentiellement mortel envers l'abacavir.[365], [366]

c-Sérologies hépatiques

Les sérologies d'hépatites virales sont recommandées au moment de début de la prise en charge.

Considérer la vaccination contre le virus de l'hépatite A chez les malades non immunisés, la réponse au vaccin est meilleure quand le taux de cd4 est supérieur a 200 / μ l.

Les malades avec hépatite virale B chronique doivent bénéficier d'un régime de traitement ARV actif sur les deux virus : VIH et VHB. Chez ces patients il faut dépister l'hépatite virale E. tous les patients HVB négatifs doivent bénéficier du vaccin contre l'hépatite B.

Vérifier la charge virale du VHC plasmatique par PCR pour tous les patients avec une sérologie VHC positif : une charge virale positive indique une infection chronique ; une charge virale négative indique une infection préalablement éliminée.

Pour les patients avec une sérologie VHC négatif il faut effectuer des tests ultérieurs de la charge virale du VHC devant :

- Le nombre de CD4 est <200 cellules / μ L
- Toute suspicion clinique d'infection aiguë par l'hépatite C (transaminases élevées, nausées / vomissements, douleurs abdominales)
- Envisager un test de charge virale pour les personnes ayant des antécédents récents d'utilisation de drogues injectables

d-Dépistage d'autres infections sexuellement transmissibles

Le dépistage de la chlamydia et de gonorrhée doivent être systématiques chez tous les hommes séropositifs avec comportements sexuels a haut risque et toute les femmes moins de 25 ans actives sexuellement. Les femmes de plus de 25 ans doivent bénéficier du dépistage si découverte récente de VIH ou autre infection sexuellement transmissible, devant le changement de partenaire sexuel, ou si le partenaire présente des signes d'infection sexuellement transmissible.[367]

Le dépistage de la syphilis est systématique devant la découverte de l'infection à VIH.

e-Dépistage des infections opportunistes latentes

Le dépistage systématique de la tuberculose est systématique devant la découverte du VIH. Il se fait soit par IDR ou par tests de libération d'interféron-gamma, un résultat positif nécessite des explorations plus poussées et une prise en charge spécialisée de l'infection.

Vérifier l'état sérologique de la toxoplasmose, vu que les malades séropositifs courent le risque de réactivation de leur maladie en cas d'immunodéficience sévère.

D'autres dépistages peuvent être utiles mais ne sont pas recommandés de routine : Cytomégalo virus et Virus varicelle-zona.

B-La thérapie antirétrovirale

1-Buts et principes de la thérapie antirétrovirale [368]

Les principaux objectifs de la thérapie antirétrovirale sont les suivants :

- Atteindre et maintenir la suppression de la virémie plasmatique en deçà du niveau de détection ;
- Améliorer la fonction immunitaire globale comme démontré par l'augmentation du taux des lymphocytes T CD4 ;
- Prolonger la survie ;
- Réduire la morbidité associée au VIH ;
- Améliorer la qualité de vie globale ;
- Réduire le risque de transmission du VIH.

Pour atteindre ces objectifs, les cliniciens et les patients doivent reconnaître plusieurs principes :

- Les régimes antirétroviraux actuels n'éradiquent pas le VIH, le rebond viral se produit rapidement après l'arrêt du traitement, suivi d'une baisse des CD4, avec progression potentiel de la maladie ;
- Le strict respect du schéma prescrit est essentiel pour éviter les échecs thérapeutiques et la sélection des mutations de résistances aux ARV ;
- Un régime combiné doit comprendre de préférence 3 (mais au moins 2) agents actifs basé sur les résultats des tests de résistance génotypique.

2-Classes thérapeutiques :

a-Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Les INTI sont la première classe de médicaments antirétroviraux approuvés aux États-Unis et restent un élément clé de la plupart des schémas thérapeutiques combinés. Les INTI sont phosphorylés dans les cellules en leurs métabolites diphosphate ou triphosphate actifs, qui inhibent ensuite l'action enzymatique de la transcriptase inverse du VIH en incorporant dans l'analogue nucléotidique provoquant la terminaison de la chaîne d'ADN ou en rivalisant avec le substrat naturel du virus. Ceci arrête à son tour la conversion de l'ARN viral en ADN double brin. La zidovudine a été approuvée pour la première fois en 1987 pour les patients atteints de maladie avancée (nombre de CD4 <200 cellules/mm³) ou présentant des conditions définissant le sida[369], suivi de l'approbation de la didanosine, de la zalcitabine, de la stavudine et de la lamivudine.

Ces médicaments étaient initialement prescrits en monothérapie, suivis d'une association de deux INTI (tels que zidovudine + didanosine, zidovudine + zalcitabine, (zidovudine ou stavudine) + lamivudine, ou stavudine + didanosine). Aujourd'hui, un schéma thérapeutique antirétroviral combiné se compose généralement de deux INTI en association avec un troisième ou quatrième médicament, généralement un INNTI, un IP boosté, un INSTI ou un antagoniste CCR5.

L'utilisation des anciens INTI est limitée par certaines toxicités graves, principalement liées à leurs effets sur l'ADN mitochondrial cellulaire humain dans différents tissus [370]. Certains d'entre eux comprennent la toxicité de la moelle osseuse et la myopathie associée à la zidovudine ; neuropathie périphérique avec stavudine, didanosine et zalcitabine ; et pancréatite avec didanosine et stavudine. Ces INTI plus anciens sont également associés à des toxicités graves et parfois mortelles telles que l'acidose lactique et la stéatose hépatique. De plus, une lipoatrophie irréversible a été associée à une utilisation à long terme des analogues de la thymidine, la stavudine et la zidovudine.

Les INTI récents tels que l'abacavir, le ténofovir, la lamivudine et l'emtricitabine semblent être des inhibiteurs plus faibles de l'ADN polymérase mitochondriale et associés à beaucoup moins de toxicités mitochondriales.[371]

Les INTI ne sont pas métabolisés via le système enzymatique CYP450, ont donc moins de potentiel pour les interactions médicamenteuses importantes. La plupart des INTI, à l'exception de l'abacavir, nécessitent un ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Aujourd'hui, les INTI les plus couramment utilisés sont le ténofovir et l'abacavir, tous deux utilisés en association avec l'emtricitabine ou la lamivudine. Une comparaison des caractéristiques des différents agents peut être trouvée dans le tableau 6.

DCI (abréviation)	Recommandations posologiques	Métabolisme	Demi-vie sérique/intracellulaire	Événements indésirables
Abacavir (ABC)	600 mg une fois par jour, ou 300 mg deux fois par jour Pédiatrique : >3 mois, 8 mg/kg/12h	Métabolisé par l'alcool déshydrogénase et la glucuronyl transférase 82% de la dose est excrété par voie rénale sous forme de métabolites.	1,5 heure / 12-26 heures	Les patients dont le test HLA-B*5701 est positif sont les plus à risque de subir des réactions anaphylactiques. Le dépistage HLA doit être effectué avant de lancer ABC. Certaines études de cohorte suggèrent un risque accru d'infarctus du myocarde avec l'utilisation d'ABC.
Emtricitabine (FTC)	200 mg une fois par jour ou si solution orale : 240 mg (24 ml) une fois par jour Pédiatrique : entre 3 mois et 17 ans, 6 mg/kg/j	86% de la dose est excrétée par voie rénale	10 heures / > 20 heures	Toxicité minimale Hyperpigmentation / décoloration de la peau Une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite peut survenir chez les patients atteints de co-infection VHB / VIH à l'arrêt du traitement.
Lamivudine (3TC)	300 mg une fois par jour, ou 150 mg deux fois par jour Pédiatrique : > 1 mois 4mg/kg/12h, > 3 mois 5 mg/kg/12h	70% de la dose est excrété par voie rénale	5 à 7 heures / 18 à 22 heures	Toxicité minimale. Une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite peut survenir chez les patients coinfecteds par le VHB / VIH à l'arrêt de 3TC.
Ténofovir alafénamide (TAF)	Existe seulement en associations fixes	Métabolisé par la cathepsine A	0,5 heure / 150-180 heures	L'insuffisance rénale, le syndrome de Fanconi et la tubulopathie rénale proximale sont moins susceptibles de se produire avec le TAF qu'avec le TDF. L'ostéomalacie et les diminutions de la densité minérale osseuse sont moins susceptibles de se produire avec le TAF qu'avec le TDF.

				Une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite peut survenir chez les patients présentant une co-infection HBV / VIH à l'arrêt du TAF. Diarrhée, nausées, maux de tête
Fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)	300 mg une fois par jour Pédiatrique à partir de 2 ans : 8 mg/kg/j	L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination.	17 heures /> 60 heures	Insuffisance rénale, syndrome de Fanconi, tubulopathie rénale proximale Ostéomalacie, diminution de la DMO Une grave exacerbation aiguë de l'hépatite peut survenir chez les patients atteints de co-infection VHB / VIH a l'arrêt de TDF. Asthénie, maux de tête, diarrhée, nausées, vomissements, flatulences
Zidovudine (ZDV anciennement AZT)	300 mg deux fois par jour, ou 200 mg trois fois par jour Pédiatrique : 180-240 mg/m ² per os en 2 prises par jour	Métabolisme hépatique Excrétion rénale	1,1 heures / 7 heures	Anémie macrocytaire Neutropénie Nausées, vomissements, maux de tête, insomnie, asthénie Pigmentation des ongles Acidose lactique / hépatomégalie sévère avec stéatose hépatique (rare, mais potentiellement mortelle) Hyperlipidémie Résistance à l'insuline / diabète sucré Lipoatrophie Myopathie

Tableau VII : Caractéristiques des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.[372]

b-Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) sont différents des INTI en ce qu'ils ne nécessitent pas de phosphorylation intracellulaire pour exercer leur action pharmacologique. Les INNTI sont des inhibiteurs non compétitifs de la transcriptase inverse, ils entraînent son changement conformationnel et diminuent ainsi l'action de cette enzyme.

Les INNTI sont de puissants agents de suppression virologique mais sont limités par leurs interactions médicamenteuses, certains effets secondaires et un seuil bas pour l'émergence de mutations de résistance (à l'exception de l'étravirine).

Tous les INNTI sont fortement métabolisés par le CYP450 et sont donc des inducteurs particulièrement puissants à l'exception de la rilpivirine. Il faut être prudent lors de la prescription d'autres médicaments concomitants qui sont également fortement métabolisés par le CYP450. Les cliniciens devraient consulter les informations de prescription ou d'autres lignes directrices pour obtenir des informations sur la gestion des interactions médicamenteuses

.

DCI (abréviations)	Recommandations posologiques	Métabolisme	Demi- vie sérique	Evénements indésirables
Doravirine (DOR)	100 mg par jour	Substrat CYP3A4/5	15 heures	Nausées Vertiges cauchemars
Efavirenz (EFV)	600 mg une fois par jour, au coucher ou avant le coucher Prendre sur estomac vide pour réduire les effets secondaires	Métabolisé par CYP2B6 (primaire), 3A4 et 2A6 CYP3A4 : inducteur / inhibiteur mixte (plus un inducteur qu'un inhibiteur) CYP2B6 et 2C19 : inducteur	40 à 55 heures	Éruption cutanée Symptômes neuropsychiatriques Élévations des transaminases sériques Hyperlipidémie utilisation d'EFV peut conduire à des résultats faussement positifs avec certains tests de dépistage des cannabinoïdes et des benzodiazépines Allongement de l'intervalle QT
Etravirine (ETR)	200 mg deux fois par jour Prendre après un repas.	Inducteur du CYP3A4, 2C9 et 2C19, inducteur du CYP3A4, inhibiteur des CYP2C9 et 2C19	41 heures	Éruption cutanée, y compris le syndrome de Stevens-Johnson anaphylaxie, caractérisé par une éruption cutanée, des symptômes généraux, et parfois un dysfonctionnement des organes (y compris l'insuffisance hépatique), ont été rapportés. La nausée
Nevirapine (NVP)	200 mg une fois par jour pendant 14 jours ; ensuite, 200 mg deux fois par jour, <i>ou</i> 400 mg une fois par jour Prenez sans égard aux repas.	Substrat du CYP450 Inducteur des CYP3A4 et 2B6 Contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. L'adaptation de la dose est recommandée chez les patients hémodialysés	25-30 Heur es	Éruption cutanée, y compris syndrome de Stevens-Johnson Hépatite symptomatique y compris une nécrose hépatique fatale, a été rapportée. Une éruption cutanée a été signalée dans environ 50% des cas. La NVP ne doit pas être initiée chez ces patients à moins que le bénéfice ne l'emporte clairement sur le risque.
Rilpivirine (RPV)	25 mg une fois par jour Prendre avec un repas.	Substrat CYP3A4	50 heures	Rash dépression, l'insomnie, des maux de tête hépatotoxicité allongement de l'intervalle QT

Tableau VIII : Caractéristiques des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.[373]

c-Inhibiteurs de protéase

Les inhibiteurs de protéase (IP) présentent leur action pharmacologique à la fin du cycle de réplication du VIH en se liant aux protéases du VIH, conduisant à un blocage des activités protéolytiques de l'enzyme, entraînant l'impossibilité de former des virions infectieux matures. Les schémas d'association PI plus INTI se sont révélés efficaces non seulement pour les patients naïfs, mais également avec d'autres classes de médicaments antirétroviraux pour les patients qui éprouvent un échec thérapeutique.

Les IP restent une classe importante de médicaments antirétroviraux principalement en raison de leur forte barrière aux résistances. Ces agents nécessitent généralement une accumulation de mutations multiples pour que la résistance se produise.

Les effets secondaires associés à la classe comprennent les anomalies métaboliques, notamment la dyslipidémie (principalement les triglycérides), la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie et la lipodystrophie. L'incidence de ces effets secondaires est augmentée par l'utilisation concomitante de ritonavir, qu'il est recommandé d'administrer avec la plupart des IP disponibles.

Le ritonavir, bien qu'il possède une activité anti-VIH, n'est pas actuellement utilisé comme agent actif dans le traitement du VIH, en partie en raison de la forte charge de pilules requise en tant qu'IP actif et du taux élevé d'effets secondaires gastro-intestinaux et d'anomalies lipidiques. Au lieu de cela, son rôle se limite à « stimuler » ou à améliorer le profil pharmacocinétique d'autres IP. Étant un puissant inhibiteur du CYP3A4 (dans le foie et la lumière intestinale), le ritonavir à faible dose inhibe le métabolisme de la plupart des IP, ce qui entraîne une augmentation globale de l'exposition au médicament et de la demi-vie plasmatique, permettant l'utilisation de l'IP actif à des doses plus faibles. Actuellement, tous les IP sont administrés avec du ritonavir (100 à 400 mg par jour) comme standard de traitement.

DCI (abréviation)	Posologies	Métabolisme	Demi-vie sérique	Événements indésirables ^b
Atazanavir (ATV) Atazanavir cobicistat (ATV / c)	+ <i>Chez les patients naïfs d'ARV : 400 mg une fois par jour</i> <i>Chez les patients expérimentés : ATV 300 mg plus RTV 100 mg une fois par jour</i> ATV/C Un comprimé une fois par jour	ATV : Inhibiteur et substrat du CYP3A4 Inhibiteur faible du CYP2C8 Inhibiteur UGT1A1 COBICISTAT : Inhibiteur et substrat du CYP3A Inhibiteur du CYP2D6	7 heures	Hyperbilirubinémie Prolongation indirecte de l'intervalle PR. bloc AV symptomatique du premier degré a été rapporté. À utiliser avec prudence chez les patients qui présentent des défauts de conduction sous-jacents ou qui prennent des médicaments concomitants pouvant provoquer un allongement de la PR. Cholé lithiase Néphrolithiase Insuffisance rénale Élévation des transaminases Hyperlipidémie Éruption cutanée Hyperglycémie Mauvaise distribution des graisses Une augmentation de la créatinine sérique peut survenir lorsque le ATV est administré avec c
Darunavir (DRV) Darunavir cobicistat (DRV / c)	+ <i>Chez les patients naïfs ou les patients expérimentés sans mutations DRV : DRV 800 mg plus RTV 100 mg une fois par jour</i> <i>Chez les patients expérimentés avec une ou plusieurs mutations de résistance au DRV : DRV 600 mg plus RTV 100 mg deux fois par jour</i>	DRV: Inhibiteur et substrat du CYP3A4 Inducteur CYP2C9 COBI: Inhibiteur et substrat du CYP3A Inhibiteur du CYP2D6	15 heures en combinaison avec RTV 7 heures en combinaison avec COBI	Éruption cutanée Syndrome de Stevens-Johnson Une nécrolyse épidermique toxique Pustulose exanthématique aiguë généralisée Érythème polymorphe ont été rapportés. Hépatotoxicité Diarrhée, nausées Maux de tête Hyperlipidémie Élévation des transaminases sériques Hyperglycémie Mauvaise distribution des graisses Une augmentation de la créatinine sérique peut se produire lorsque le DRV est administré avec c
Lopinavir/Ritonavir (LPV / r)	fois par jour, ou 800 mg / 200	Inhibiteur et substrat du CYP3A4	5 à 6 heures	Intolérance gastro-intestinale, nausées, vomissements, diarrhée

				Pancréatite Asthénie Hyperlipidémie Élévation de la transaminase sérique Hyperglycémie Résistance à l'insuline / diabète Maldistribution des graisses Augmentation possible de la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles Allongement de l'intervalle PR
Ritonavir (RTV) Bien que le RTV ait été initialement développé comme IP pour le traitement du VIH, le RTV est actuellement utilisé à une dose plus faible de 100 mg à 200 mg une ou deux fois par jour en tant que booster des concentrations d'autres IP.	Voir les autres PI	Substrat CYP3A4> 2D6 Inhibiteur puissant des CYP3A4 et 2D6 Inducteur de l'UGT1A1 et des CYPs 1A2, 2C8, 2C9 et 2C19	3 à 5 heures	Intolérance gastro-intestinale, nausées, vomissements, diarrhée Paresthésie Hyperlipidémie Hépatite Asthénie troubles gustatifs Hyperglycémie Mauvaise distribution des graisses Augmentation possible de la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles

Tableau IX : Caractéristiques des inhibiteurs de protéase.[374]

d-Inhibiteurs de transfert de brin de l'Intégrase (INSTI)

Près de deux décennies après l'introduction de nouveaux composés tels que IP et INNTI, le raltégravir a été introduit sur le marché américain en tant que premier inhibiteur de transfert de brin d'intégrase (INSTI) doté d'un nouveau mécanisme d'action. Les inhibiteurs d'intégrase empêchent l'enzyme intégrase de catalyser la formation de liaisons covalentes entre l'ADN de l'hôte et l'ADN viral, ce qui à son tour empêche l'incorporation d'ADN viral dans le génome de l'hôte. [375]

L'INSTI est particulièrement puissant et peut rapidement diminuer la charge virale. Les INSTI sont généralement bien tolérés. Un schéma thérapeutique composé d'un INSTI + 2 INTI est désormais recommandé comme schéma préféré chez les patients naïfs.

Parmi les INSTI, seul l'elvitégravir est principalement métabolisé par le système CYP3A4 et a le potentiel d'interagir avec d'autres médicaments utilisant la même voie métabolique. Tous les INSTI peuvent se lier à des cations polyvalents et ont donc le potentiel d'interaction avec des produits tels que les antiacides contenant du magnésium, de l'aluminium et du calcium, donc il faut séparer l'administration des deux médicaments de plusieurs heures pour réduire ce potentiel d'interaction.[376]–[378]

DCI (abréviation)	Recommandations posologiques	Métabolisme	Demi-vie sérique	Événements indésirables
Bictégravir (BIC)	Disponible seulement en association fixe.	Glucuronidation médiée par l'UGT1A1 Substrat du CYP3A4	~ 17 heures	Diarrhée Nausées Maux de tête Prise de poids
Dolutégravir (DTG)	Chez les patients naïfs ou expérimentés et INSTI-naïfs : 50 mg PO une fois par jour Patients expérimentés INSTI présentant certaines mutations-résistance : 50 mg PO deux fois par jour	Glucuronidation médiée par l'UGT1A1 Substrat mineur du CYP3A4	~ 14 heures	Insomnie Céphalées Dépression et idées suicidaires Prise de poids Hépatotoxicité Il existe un risque potentiellement accru de malformations du tube neural chez les nourrissons nés de personnes ayant reçu du DTG au moment de la conception Des hypersensibilités, y compris une éruption cutanée, des symptômes constitutionnels et un dysfonctionnement d'organe (y compris une lésion hépatique), ont été signalés.
Elvitégravir (EVG)	Disponible seulement en association fixe	Substrat CYP3A et UGT1A1 / 3	EVG / c: ~ 13 heures	Nausée Diarrhée Dépression et idées suicidaires
Raltegravir (RAL)	400 PO deux fois par jour <i>Si prise concomitante de Rifampin</i> : 800 mg deux fois par jour	Glucuronidation médiée par UGT1A1	~ 9 heures	Éruption cutanée, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique Nausées Céphalées Diarrhée Pyrexie élévation du CPK, faiblesse musculaire et rhabdomyolyse, Prise de poids Insomnie, Dépression et idées suicidaires

Tableau X : Caractéristiques des inhibiteurs de transfert de brin d'intégrase.[379]

e-Antagoniste du CCR5

Le maraviroc (MVC) est le seul antagoniste du CCR5 approuvé dans le traitement des patients naïfs ou expérimentés atteints de souches VIH utilisant le CCR5 comme corécepteur. Il se lie sélectivement au récepteur CCR5 humain sur la membrane cellulaire, bloquant ainsi l'interaction de la gp120 du VIH et du récepteur CCR5 pour les virus CCR5-tropique. Cependant, il ne bloque pas l'entrée virale du VIH CXCR4-tropique ou du VIH qui utilise à la fois CCR5 et CXCR4 pour l'entrée cellulaire. Ainsi avant la prescription du maraviroc, un test de tropisme viral doit être effectué pour confirmer que le virus du patient utilise uniquement le corécepteur CCR5.[380]

Un test de tropisme doit également être effectué chez les patients qui ne parviennent pas à obtenir une suppression virale lors de la réception d'un régime à base de maraviroc, afin d'évaluer s'il y a une mutation-passage de CCR5 à CXCR4 ou virus à double tropisme.

Le maraviroc est un substrat du CYP3A4, mais ne provoque ni induction ni inhibition enzymatique. La dose habituelle est de 300 mg par voie orale deux fois par jour, mais la dose doit être modifiée si elle est utilisée avec un inhibiteur ou un inducteur du CYP3A4.

Les événements indésirables du maraviroc [381] sont :

- Douleurs abdominales
- Toux
- Vertiges
- Symptômes musculosquelettiques
- Pyrexie
- Éruption cutanée
- Infections des voies respiratoires supérieures
- Hépatotoxicité, qui peut être précédée d'une éruption cutanée sévère ou d'autres signes de réactions allergiques systémiques
- Hypotension orthostatique, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère

En raison de la nécessité d'obtenir un test de tropisme coûteux avant l'initiation, du potentiel d'interaction médicamenteuse et de l'administration deux fois par jour, le maraviroc n'est pas couramment utilisé dans la pratique clinique.

f-Inhibiteur de fusion

L'inhibiteur de fusion enfuvirtide (T-20) interfère avec le processus de fusion en se liant à la première heptade-répétition (HR1) site de la gp41, empêchant ainsi les changements conformationnels nécessaires à la fusion de la membrane virale et cellulaire. [382]

En raison de son mécanisme unique d'action, il n'y a pas de résistance croisée avec d'autres médicaments antirétroviraux, ainsi la plupart des patients qui n'ont pas reçu d'enfuvirtide ont trouvé un avantage virologique lorsque l'enfuvirtide est ajouté dans le cadre d'un régime de sauvetage chez les patients présentant une résistance à plusieurs classes de médicaments.

L'enfuvirtide n'est disponible que sous forme injectable et doit être administré en injection sous-cutanée deux fois par jour. Presque tous les patients éprouvent un certain degré de réaction au site d'injection, qui se manifeste par une douleur, un érythème, une induration, des nodules, des ecchymoses. En raison de la perte profonde de graisse sous-cutanée chez certains patients infectés par le VIH, certains ont du mal à localiser et à faire pivoter les sites d'injection. Des réactions d'hypersensibilité ont également été rapportées. Une augmentation de l'incidence de la pneumonie a été observée dans les essais cliniques chez des sujets ayant reçu de l'enfuvirtide, bien que le mécanisme de cette association ne soit pas connu. [383]

En raison de la nécessité d'une injection deux fois par jour, l'enfuvirtide est généralement réservé aux patients présentant une résistance multiple aux médicaments où au moins deux ou trois agents oralement actifs ne peuvent pas être utilisés.

g-Inhibiteur post-attachement au CD4

L'ibalizumab (IBA) est un anticorps monoclonal IgG humanisé récemment approuvé par la Food and Drug Administration pour être utilisé comme agent anti-VIH en combinaison avec d'autres médicaments anti-VIH. Comme on pouvait s'y attendre pour un médicament ayant un nouveau site d'action, l'ibalizumab s'est révélé actif contre les virus résistants à tous les antirétroviraux actuellement disponibles.[384], [385]

L'entrée du VIH-1 dans une cellule humaine commence par la liaison de la gp120 au domaine 1 du récepteur CD4. Les changements conformationnels de gp120 lui permettent de se lier simultanément au corécepteur CXCR4 ou CCR5. Par la suite, d'autres changements de conformation conduisent à la fusion de l'enveloppe du VIH avec la membrane cellulaire, permettant l'entrée virale dans la cellule. L'ibalizumab se lie au domaine 2 du récepteur CD4

et n'interfère pas avec la liaison du CMH de classe II au domaine 1. Il ne semble pas être immunosuppresseur. L'ibalizumab n'inhibe pas la liaison de la gp120 du VIH au domaine 1, mais, par interférence stérique, bloque les événements post-liaison de CD4 conduisant à l'entrée des cellules.[386]–[390]

Le médicament doit être Administrer à une dose de charge unique de 2000 mg en perfusion IV sur 30 minutes, suivie d'une dose d'entretien d'IBA 800 mg IV en perfusion sur 15 minutes toutes les 2 semaines. Sa demi vie est de 64 heures. Ses effets indésirables sont :Diarrhée , étourdissements, nausées et eruption.[391]

h-Les associations des antirétroviraux

Association	Médicaments ARV inclus dans le comprimé	Recommandations
(TAF / FTC)	Ténofovir alafénamide 25 mg / emtricitabine 200 mg	Un comprimé par jour
(TDF / 3TC)	Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg / lamivudine 300 mg	Un comprimé une fois par jour
(TDF / 3TC)	Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg / lamivudine 300 mg	Un comprimé une fois par jour
(TDF / FTC)	Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg / emtricitabine 200 mg	Un comprimé une fois par jour
(ABC / 3TC)	Abacavir 600 mg / lamivudine 300 mg	Un comprimé une fois par jour
(ZDV / 3TC)	Zidovudine 300 mg / lamivudine 150 mg	Un comprimé deux fois par jour
(BIC / TAF / FTC)	Bictégravir 50 mg / ténofovir alafénamide 25 mg / emtricitabine 200 mg	Un comprimé une fois par jour
(EVG / c / TAF / FTC)	Elvitégravir 150 mg / cobicistat 150 mg / ténofovir alafénamide 10 mg / emtricitabine 200 mg	Un comprimé une fois par jour avec de la nourriture
(EVG / c / TDF / FTC)	Elvitégravir 150 mg / cobicistat 150 mg / fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg / emtricitabine 200 mg	Un comprimé une fois par jour avec de la nourriture
(DTG / ABC / 3TC)	Dolutégravir 50 mg / abacavir 600 mg / lamivudine 300 mg	Un comprimé une fois par jour
(DTG / 3TC)	Dolutégravir 50 mg / lamivudine 300 mg	Un comprimé une fois par jour
(DRV / c / TAF / FTC)	Darunavir 800 mg / cobicistat 150 mg / ténofovir alafénamide 10 mg / emtricitabine 200 mg	Un comprimé une fois par jour avec de la

		nourriture
(EFV / TDF / FTC)	Efavirenz 600 mg / fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg / emtricitabine 200 mg	Un comprimé une fois par jour à jeun, de préférence au coucher
(RPV / TDF / FTC)	Rilpivirine 25 mg / fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg / emtricitabine 200 mg	Un comprimé une fois par jour avec un repas
(DOR / TDF / 3TC)	Doravirine 100 mg / fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg / lamivudine 300 mg	Un comprimé une fois par jour
(RPV / TAF / FTC)	Rilpivirine 25 mg / ténofovir alafénamide 25 mg / emtricitabine 200 mg	Un comprimé une fois par jour avec un repas
(EFV / TDF / 3TC)	Éfavirenz 600 mg / fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg / lamivudine 300 mg	Un comprimé une fois par jour à jeun, de préférence au coucher
(EFV / TDF / 3TC)	Efavirenz 400 mg / fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg / lamivudine 300 mg	Un comprimé une fois par jour à jeun, de préférence au coucher
(DTG / RPV)	Dolutégravir 50 mg / rilpivirine 25 mg	Un comprimé une fois par jour avec un repas

Tableau XI : Comprimés de combinaison à dose fixe à base d'inhibiteur de nucléase transcriptase inverse à utiliser dans le cadre d'un régime antirétroviral et Schémas Co formulés à un seul comprimé.[392], [393]

3-Initiation du traitement

Le principal objectif de la thérapie antirétrovirale (TAR) est de prévenir la morbidité et la mortalité associées au VIH. Cet objectif est atteint en utilisant une TAR efficace pour atteindre et maintenir une charge virale en dessous des seuils de détection des tests disponibles. La suppression virale durable améliore la fonction immunitaire et la qualité de vie globale, réduit le risque de complications définissant et non-définissant le SIDA, et permet aux personnes vivant avec le VIH de vivre une durée de vie proche de celle des personnes sans VIH.[394]

Un autre objectif de la TAR est de réduire le risque de transmission du VIH aux partenaires sexuels et aux nourrissons nés de personnes vivant avec le VIH. Des taux plasmatiques élevés d'ARN du VIH sont un facteur de risque majeur de transmission du VIH ; une TAR efficace peut réduire à la fois la virémie et le risque de transmission du VIH aux partenaires sexuels et prévenir la transmission périnatale. la utilisation accrue des TAR favorisant des taux de

suppression virale élevés pourrait réduire l'incidence du VIH et, éventuellement, la prévalence du VIH au niveau de la population.[362], [395]–[403]

Le report de la TAR jusqu'à la baisse du nombre de CD4 expose les personnes vivant avec le VIH à la fois à des conditions définissant le SIDA et à certaines conditions graves non liées au SIDA. En outre, l'ampleur de la récupération de CD4 est directement corrélée avec le nombre de CD4 au début de la TAR. Par conséquent, de nombreuses personnes qui commencent un traitement avec un nombre de CD4 <350 cellules/mm³ n'atteignent pas un nombre de CD4 >500 cellules/mm³ après jusqu'à 10 ans de traitement antirétroviral, et leur espérance de vie est plus courte que celles qui ont commencé le traitement à des taux de CD4 plus élevés.[404]–[406]

La TAR est recommandée pour toutes les personnes vivant avec le VIH afin de réduire la morbidité et la mortalité associées à l'infection par le VIH et de prévenir la transmission du VIH aux partenaires sexuels et aux nourrissons. Le TAR doit être initié dès que possible après le diagnostic de VIH. Lors de l'initiation du TAR, il est important d'éduquer les patients sur les objectifs et les avantages de la TAR et d'identifier et de surmonter les obstacles à l'engagement et à l'observance du traitement. Les patients doivent également comprendre que les TAR actuellement disponible ne guérissent pas le VIH. Pour améliorer et maintenir la fonction immunologique et maintenir la suppression virale, le TAR doit être poursuivi indéfiniment sans interruption. L'initiation précoce du TAR est particulièrement importante pour les patients atteints d'affections définissant le SIDA, ceux atteints d'une infection aiguë ou récente par le VIH et les femmes enceintes ; le retard du traitement dans ces sous-populations a été associé à des risques élevés de morbidité, de mortalité et de transmission du VIH.[407]

La rapidité de mise en place du traitement efficace (concept de début de traitement le jour même du diagnostic) a donné des résultats controversés. Des études réalisées en Amérique du nord et en Afrique sub-saharienne montre que l'initiation du traitement le jour même est bénéfique tandis que des études réalisées en Europe montrent que l'initiation du traitement le jour même est associé à un taux très élevé des abandons thérapeutiques à 1 an.[407]

Les conditions associées à l'urgence accrue d'initier le traitement comprennent[408] :

- Grossesse ;
- Conditions définissant le SIDA, telles que la démence associée au VIH et les tumeurs malignes associées au SIDA ;
- Infections opportunistes d'installation aiguë, telles que la méningite cryptococcique et tuberculeuse (un bref retard dans l'initiation du TAR peut être justifié en raison du risque de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) grave) et la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* vu que l'initiation précoce de la TAR est associée à une augmentation de la survie ;
- Numération de CD4 très faible (<200 cellules/mm³) ;
- Néphropathie associée au VIH ;
- Infection aiguë à VIH / stade précoce de la maladie ;
- Co-infection VIH / hépatite B ;
- Co-infection VIH / hépatite C.

L'initiation du TAR dans le cadre d'une infection opportuniste aiguë associée au SIDA ou d'une tumeur maligne peut améliorer la fonction immunitaire et potentiellement améliorer le succès du traitement spécifique, mais des facteurs importants sont à considérer lors de l'initiation de la TAR dans ces situations. :

- Lorsqu'il n'existe aucun traitement efficace pour l'infection opportuniste (par exemple, cryptosporidiose, microsporidiose, leucoencéphalopathie multifocale progressive) la TAR peut être le seul traitement qui peut améliorer la fonction immunitaire et les résultats cliniques et elle doit être instauré sans délai chez ces patients.
- Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI) : pour certaines infections opportunistes, comme la méningite cryptococcique et tuberculeuse, l'initiation immédiate de la TAR peut augmenter le risque de SIRI grave. Un bref délai avant le début du TAR peut être justifié. Après l'initiation du TAR, le patient doit être étroitement surveillé pour détecter les signes et symptômes associés à IRIS.[409]–[412]
- En cas de tuberculose non méningée l'initiation de la TAR pendant le traitement de la tuberculose confère un avantage de survie significatif ; par conséquent, le traitement

antirétroviral doit être initié conformément aux recommandations de la co-infection tuberculose / VIH.[413]–[417]

- Pour les patients atteints de sarcome cutané léger à modéré de Kaposi : l'initiation rapide de la TAR seul sans chimiothérapie a été associée à une amélioration des lésions cutanées du sarcome de Kaposi, même si une progression transitoire initiale des lésions du sarcome de Kaposi en tant que manifestation de SIRS peut également se produire.
- Pour les patients atteints de tumeurs malignes nécessitant une chimiothérapie :
 - Un diagnostic de tumeur maligne ne doit pas retarder le début du TAR, ni le début du traitement par TAR pour le cancer.
 - Bien qu'une présentation de type IRIS du lymphome non hodgkinien après l'initiation du TAR ait été décrite, la suppression virale médiée par le TAR est associée à une survie plus longue chez les personnes sous traitement pour un lymphome lié au SIDA.[418], [419]
 - Les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte lors de la sélection du TAR, car il existe un potentiel d'interactions significatives entre les agents chimio thérapeutiques et certains médicaments antirétroviraux (en particulier certains régimes boostés au ritonavir ou boostés au cobicistat).

Chez les autres patients on peut retarder l'initiation de la TAR à court terme afin de résoudre les problèmes médicaux, psychiatriques ou socioéconomiques concomitants qui peuvent empêcher l'adhésion réussie au TAR.[408]

Le choix d'une TAR initiale dépend des facteurs liés au patient comme la charge virale et le statut socio-économique et les résultats de l'évaluation initiale, de la présence de certaines conditions comme des comorbidités associées et la grossesse, et la disponibilité d'un régime thérapeutique spécifique.

Les schémas initiaux recommandés pour la plupart des personnes vivant avec le VIH sont ceux dont l'efficacité virologique durable est démontrée, les profils de tolérabilité et de toxicité favorables et la facilité d'utilisation mais d'autres schémas plus adaptés à des situations particulières sont disponibles [420] :

- Bictégravir / ténofovir alafénamide / emtricitabine
- Dolutégravir / abacavir / lamivudine - uniquement pour les individus négatifs pour HLA-B * 5701 et sans co-infection chronique par le virus de l'hépatite B
- Dolutégravir plus (emtricitabine ou lamivudine) plus (ténofovir alafénamide ou fumarate de ténofovir disoproxil)
- Dolutégravir / lamivudine sauf pour les personnes dont l'ARN du VIH > 500 000 copies / ml, la co-infection par le VHB ou chez qui le TAR doit commencer avant que les résultats des tests de résistance génotypique du VIH pour la transcriptase inverse ou les tests du VHB ne soient disponibles.
- Raltégravir plus (emtricitabine ou lamivudine) plus (ténofovir alafénamide [TAF] ou ténofovir disoproxil fumarate [TDF])

Après l'initiation d'une TAR efficace, la réduction de la charge virale en dessous des limites de détection se produit généralement dans les 12 à 24 premières semaines de traitement. Les prédictors du succès virologique sont les suivants : virémie de base diminuée ; Haute puissance du régime ARV ; Tolérance du régime ; Commodité du régime ; et excellente adhérence au régime.

C-L'échec virologique

1-Définitions des réponses virologiques

Les régimes antirétroviraux (ARV) qui sont actuellement recommandés pour le traitement initial chez les patients infectés par le VIH ont une forte probabilité d'atteindre et de maintenir des taux plasmatiques d'ARN du VIH inférieurs aux limites de détection. Mais les réponses virologiques individuels varient :

Suppression virologique : un niveau d'ARN du VIH inférieur à la limite de détection des dosages disponibles.

Échec virologique : incapacité à atteindre ou à maintenir une charge virale < 200 copies / ml.

Réponse virologique incomplète : deux taux plasmatiques consécutifs d'ARN du VIH $\geq$ 200 copies / ml après 24 semaines de traitement ARV chez un patient qui n'a pas encore connu de suppression virologique documentée. À noter Le niveau de base d'ARN du VIH d'un patient

peut affecter le temps de réponse, et certains régimes peuvent prendre plus de temps que d'autres pour supprimer les niveaux d'ARN du VIH.

Rebond virologique : niveau d'ARN du VIH confirmé ≥ 200 copies / ml après suppression virologique.

Blip virologique : Après la suppression virologique, un niveau d'ARN du VIH détectable isolé qui est suivi d'un retour à la suppression virologique.

Virémie de bas niveau : niveau d'ARN du VIH détectable mais inférieur à 200 copies / ml.

2-Causes de l'échec virologique

L'échec virologique peut survenir pour de nombreuses raisons. La cause principale est l'adhérence sous-optimale et l'intolérance / toxicité aux médicaments. La présence d'une résistance aux médicaments préexistante (transmise) peut également entraîner une défaillance virologique.[421]–[423] L'échec virologique peut être associé à divers facteurs, notamment:

Facteurs liés au patient / à l'observance :

- Comorbidités pouvant affecter l'observance (p. Ex., Toxicomanie active, troubles de santé mentale, troubles neurocognitifs)
- Logement instable et autres facteurs psychosociaux
- Rendez-vous manqués à la consultation
- Interruption ou accès intermittent aux TAR
- Coût et abordabilité des médicaments ARV
- Effets indésirables des médicaments
- Fréquences de prises élevées

Facteurs liés au VIH

- Présence de virus pharmaco résistants transmis ou acquis
- Échec du traitement antérieur
- Résistance innée aux médicaments ARV
- Charge virale avant traitement élevées

Facteurs liés au régime antirétroviral

- Pharmacocinétique sous-optimale
- Puissance virologique sous-optimale

- Faible barrière génétique à la résistance
- Efficacité réduite en raison d'une exposition antérieure à des régimes sous-optimaux
- Interactions médicamenteuses indésirables avec des médicaments concomitants
- Erreurs de prescription

3-Principes de prise en charge des patients avec échec virologique

Charge virale détectable mais <200 copies / ml : les patients qui ont ces niveaux d'ARN VIH ne nécessitent généralement pas de changement de traitement. Par conséquent, ces patients doivent poursuivre leurs schémas thérapeutiques actuels et faire surveiller les taux d'ARN du VIH au moins tous les 3 mois pour évaluer la nécessité de modifications de la TAR à l'avenir.[424]

Charge virale $\geq$ 200 copies / ml et <1 000 copies / ml : les malades dont la charge virale $\geq$ 200 copies / ml développent souvent une résistance aux médicaments, en particulier lorsque ce taux est $>$ 500 copies / ml. Les patients dans ce groupe sont considérés comme souffrant d'échec virologique, et des tests de résistance doivent être réalisés, en particulier chez les patients avec des niveaux $>$ 500 copies / ml. [425], [426]

ARN du VIH $\geq$ 1 000 copies / ml et aucune mutation de résistance aux médicaments identifiée à l'aide des résultats des tests de résistance génotypique actuels ou antérieurs : ce scénario est presque toujours associé à une adhérence sous-optimale. Effectuer une évaluation approfondie pour déterminer le niveau d'adhérence, identifier et traiter la ou les causes sous-jacentes de l'adhésion incomplète et, si possible, simplifier le schéma thérapeutique et répéter la charge virale 2 à 4 semaines après la reprise ou le début du traitement ; si la charge virale reste $>$ 500 copies / ml, effectuer des tests génotypiques pour déterminer si une souche virale résistante a émergé.

ARN VIH $>$ 1000 copies / ml et résistance au médicament identifiée : en cas de mutations pharmaco résistantes, le régime doit être modifié dès que possible afin d'éviter l'accumulation progressive de mutations de résistance. De plus, les réponses virologiques à des schémas thérapeutiques nouveaux sont plus importantes chez les individus ayant des charges virales faibles et / ou un nombre de CD4 plus élevé au moment des changements de schéma ; ainsi, le

changement est mieux fait avant que la virémie ne s'aggrave ou que le nombre de CD4 ne diminue. La disponibilité de nouveaux médicaments ARV, y compris certains avec de nouveaux mécanismes d'action, permet de supprimer les niveaux d'ARN du VIH en dessous de la limite de détection chez la plupart de ces patients. Les options dans ce cadre doivent être étudiées au cas par cas.[427]–[429]

Régime défaillant	Considérations sur la résistance	Nouvelles options
INNTI plus deux INTI	Très probablement résistant à INNTI +/- 3TC ou FTC (M184V / I)	IP boosté plus deux INTI ; DTG plus deux INTI ; IP boosté plus INSTI
IP boosté plus deux INTI	Très probablement aucune résistance, ou résistance uniquement au 3TC ou au FTC (M184V / I)	Continuez le même régime ; ou un autre IP boosté plus deux INTI ; ou INSTI plus deux INTI ; ou un autre PI boosté plus INSTI
INSTI plus deux INTI	Pas de résistance INSTI	P boosté plus deux INTI ; ou DTG plus deux INTI ; ou IP boosté plus INSTI
	Résistance EVG ou RAL +/- 3TC ou FTC La résistance au BIC ou DTG de première ligne est rare.	IP boosté plus deux INTI ; ou DTG deux fois par jour plus deux INTI actifs ; ou DTG deux fois par jour plus un IP boosté

Tableau XII : Options antirétrovirales pour les patients en échec virologique.[430]

VII-PREVENTION

A-Prévention de la transmission sexuelle du VIH

Le dépistage du VIH fait partie intégrante de la prévention. Les personnes infectées par le VIH et qui ne sont pas au courant de leurs statut représentent un risque élevé de nouvelles transmissions et posent ainsi un risque pour la santé publique. Le dépistage et la sensibilisation permettent de réduire les comportements à risque de transmission de VIH, réduire le nombre de partenaires sexuels et pourrait augmenter l'utilisation des préservatifs.[478]–[480]

l'utilisation régulière des préservatifs entraîne une réduction de 80% de la transmission du VIH chez les couples hétérosexuels serodiscordants[481] .cependant, l'ajout de diaphragme et de gel lubrifiant en plus du préservatif ne réduit pas davantage le risque d'infection par le VIH[310].

La circoncision réduit l'acquisition de l'infection à VIH chez les hommes mais peut ne pas réduire la transmission aux femmes. En outre la circoncision chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes pourrait protéger contre l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports principalement ou exclusivement insertifs.[28], [482]–[485]

L'adhésion au traitement antirétroviral avec suppression virale est associée à un risque négligeable de transmission du VIH dans le cadre de relation sexuels dans les couples sérodiscordants. Mais cette méthode est limité par l'accès au traitement, son efficacité, les taux de réussite et l'ignorance de l'état sérologique [32], [396], [486]–[488]. Cependant le rôle bénéfique dans la prévention du VIH du traitement des infections sexuellement transmissibles concomitantes n'a pas été démontré de manière cohérente [489]–[491].

Certains topiques microbicides peuvent prévenir l'infection par le VIH mais les preuves sont limitées et la plupart des microbicides ne sont pas disponibles en dehors des études cliniques. Ainsi la prophylaxie pré-exposition avec le ténofovir topique a montré son efficacité dans la réduction de la transmission de VIH chez les femmes.[30]

Récemment l'anneau vaginal à base de dapivirine mensuel a montré son rôle préventif de l'infection par le VIH, en particulier chez les femmes de plus de 21 ans.[492], [493]

B-Prévention de la transmission du VIH chez les utilisateurs de drogues injectables

le partage d'aiguilles avec une personne infectée par le VIH pendant la consommation de drogues a un risque estimé de transmission de 0,67%.[299]

la thérapie de substitution par voie orale avec un agoniste opioïde pour les utilisateurs de drogues injectables dépendants aux opioïdes permet de réduire les comportements à haut risque de transmission de VIH liés aux drogues[494]. Ainsi le traitement d'entretien à la méthadone (opiacé de synthèse) est associé à un risque réduit d'infection par le VIH [495].

La sensibilisation et les programmes d'éducation et d'intervention permettent d'augmenter l'utilisation du traitement antirétroviral, la suppression virale et la réduction de la mortalité chez les utilisateurs de drogues injectables vivant avec le VIH, ainsi que la mortalité chez les partenaires d'injection.[496]

C-Prophylaxie de pré-exposition (PrEP)

La prophylaxie pré-exposition est une nouvelle méthode de prévention, elle se réfère à l'utilisation d'agents antirétroviraux par des personnes non infectées mais à risque pour prévenir l'infection à VIH.

Le « Centers for Disease Control and Prevention (CDC) » recommande cette prophylaxie comme option pour la prévention du VIH dans les populations suivantes ne souffrant pas de l'infection par le VIH :

- Hommes adultes ayant des rapports sexuels avec des hommes et présentant un risque substantiel de contracter le VIH (partenaires sexuels multiples, absence d'utilisation de préservatifs, autre infection sexuellement transmissible) ;
- Hommes et femmes hétérosexuels à haut risque de contracter le VIH (hommes bisexuels, non utilisation fréquente de préservatifs, partenaire VIH-positif, autre infection sexuellement transmissible) ;
- Les utilisateurs adultes de drogues injectables à risque substantiel de contracter le VIH.

Deux médicaments combinés approuvés par la FDA pour la PrEP :

- Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg / emtricitabine 200 mg : 1 comprimé par voie orale une fois par jour chez l'adulte et l'adolescent > 35 kg.[497]
- Ténofovir alafénamide 25 mg / emtricitabine 200 mg : 1 comprimé par voie orale une fois par jour chez les adultes et les adolescents à risque $\geq$ 35 kg.[498]

Le Fumarate de ténofovir disoproxil seul peut être utilisé comme régime alternatif pour les utilisateurs de drogues injectables et les adultes hétérosexuels mais pas pour les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes.[499]

L'effet protecteur de la prophylaxie pré-exposition a été démontré dans plusieurs études (même en cas de prise sur demande) dont certaines avec un taux de réussite de 100%, mais cette efficacité est en corrélation avec l'adhésion du patient aux médicaments. Et reste la question des effets indésirables liés aux antirétroviraux et le risque d'émergence de virus résistants chez les patients sous ce type de prophylaxie.[500]–[508]

D-Prophylaxie post-exposition (PPE) pour le VIH

L'exposition au VIH est définie comme un contact entre le sang, les tissus ou certains fluides corporels d'un patient source et le sang, la peau éraflée ou la muqueuse du patient exposé. Les substances potentiellement infectieuses pour le VIH incluent : sang, tissu, liquide cébro-spinal, fluide synovial, fluide pleural, liquide péritonéal, liquide péricardique, lait maternel, liquide amniotique, sperme, sécrétions vaginales.[509], [510]

Les types d'exposition sont généralement classés comme professionnels ou non professionnels. L'exposition professionnel peut être percutané ou muqueuses. L'Exposition non professionnelle peut être sexuelle consensuelle ou non consensuelle, par partage de seringue en cas de drogues injectables, ou percutané par blessures.

Le risque de contracter le VIH dépend de la nature de l'exposition (tableau 3) et de la charge virale du patient source d'exposition et si il est traité ou non.[511], [512]

L'OMS recommande la prophylaxie post exposition à toutes les personnes exposées à un risque de transmission du VIH dès que possible, l'initiation étant idéalement effectuée dans les 2 heures sans dépasser les 72 heures suivant l'exposition. L'évaluation de risque d'exposition n'a pas sa place dans les situations à haut risque et dans les populations à fortes prévalence de l'infection. [513]

La durée de la prophylaxie post exposition est idéalement 28 jours au bout de laquelle si le patient est VIH-négatif arrêter le traitement sinon le référer à un centre spécialisé dans le traitement et le suivi de l'infection à VIH.[514]

“Centers for Disease Control and Prevention” recommande chez l'adulte ténofovir 300 mg plus emtricitabine 200 mg par voie orale une fois par jour plus raltégravir 400 mg par voie orale deux fois par jour ou dolutégravir 50 mg une fois par jour pendant 4 semaines, et le schéma thérapeutique préférés chez l'enfant est ténofovir, emtricitabine et raltégravir dosés chacun en fonction de l'âge et du poids.[515]

L'OMS recommande chez l'adulte des régimes basé sur l'association ténofovir plus emtricitabine (lamivudine) associés à lopinavir / ritonavir ou atazanavir / ritonavir. Chez les enfants, zidovudine plus lamivudine associés à lopinavir/ritonavir sont recommandés.[513]

E-Prévention de la transmission mère-enfant du VIH

On estime que la transmission de la mère à l'enfant est responsable de plus de 90% des infections à VIH chez les enfants de moins de 13 ans dans le monde.[516]

les facteurs associés à un risque accru de transmission de l'infection à VIH de la mère à l'enfant comprennent l'augmentation de la charge virale chez la mère, l'absence de traitement antirétroviral ou son interruption pendant la grossesse et l'allaitement, primo-Infection aiguë au VIH pendant la grossesse ou l'allaitement, allaitement et pré-mastication des aliments destinés aux nourrissons par la maman séropositif, le tabagisme, l'usage illicite de drogues et les infections des voies génitales.[517]–[522]

La principale composante de la prévention de la transmission materno-fœtale est la prévention de l'infection chez les femmes en âge de procréer, et en cas de mère séropositive le traitement efficace avant la conception et au cours de la grossesse reste la principale méthode préventive de la transmission à l'enfant. Ainsi le « Département américain de la santé et des services sociaux » recommande le dépistage de l'infection à VIH au cours chaque grossesse et recommande de répéter les tests de dépistage au cours du troisième trimestre si le test initial est négatif et si la femme est connue pour être à risque de contracter le VIH.[516]

Le traitement doit être démarré immédiatement après le diagnostic de l'infection chez la femme enceinte, l'Organisation Mondiale de la Santé recommande les mêmes schémas thérapeutiques recommandés pour le traitement des femmes adultes non enceintes, sauf si

effets indésirables connus pour les femmes, le fœtus ou le nourrissons qui l'emportent sur les avantages. Cependant le régime recommandé aux États-Unis consiste en deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) plus un inhibiteur d'intégrase ou un inhibiteur de protéase.[517], [518]

Au cours de la grossesse la surveillance de la charge virale du VIH doit se faire 2-4 semaines après le début ou la modification des schémas thérapeutiques antirétroviraux mensuellement jusqu'à ce que les niveaux d'ARN soient indétectables, puis au moins tous les 3 mois pendant la grossesse à environ 34 à 36 semaines de gestation pour éclairer les décisions sur le mode d'accouchement. La surveillance du taux de cd4 doit se faire tous les 3 mois ou 6 mois en cas de charge virale au-dessous du seuil de détection. [517]

La zidovudine (2 mg / kg IV pendant 1 heure au début du travail puis 1 mg / kg / heure IV jusqu'à l'accouchement) est recommandée chez les femmes infectées par le VIH si la charge virale est connue ou suspectée d'être supérieur à 1 000 copies / ml (ou inconnu) quel que soit le mode d'accouchement. la césarienne programmée à 38 semaines de gestation est recommandée pour les femmes qui ont un ARN VIH > 1000 copies / ml.[523]

Tous les nouveau-nés exposés au VIH pendant la période périnatale devraient recevoir des antirétroviraux postpartum pour réduire le risque de transmission périnatale du VIH. Les régimes ARV du nouveau-né administrés à des doses adaptées à l'âge gestationnel du nourrisson doivent être instaurés aussi près que possible de la naissance, de préférence dans les 6 à 12 heures suivant l'accouchement.[523], [524]

Un schéma de prophylaxie ARV à la zidovudine (ZDV) de 4 semaines peut être utilisé chez les nouveau-nés dont les mères ont reçu une TAR pendant la grossesse et ont pu réaliser des niveaux de charges virales inférieurs à 50 copie/ml. Si le nouveau-né est issu d'une grossesse et accouchement à risque élevé de transmission, il est recommandé d'initier une trithérapie empirique efficace au lieu de la ZDV seule.[516]

Pour tous les nourrissons exposés au VIH pendant la période périnatale, des tests de diagnostic virologique (la charge virale) sont recommandés à l'âge de 14-21 jours, 1-2 mois et 4-6 mois. Pour les nourrissons à risque plus élevé de transmission périnatale du VIH, envisager des tests de diagnostic virologique supplémentaires à la naissance 2 à 4 semaines après l'arrêt de la prophylaxie antirétrovirale.[516], [524]

VIII-CONCLUSION

Le virus de l'immunodéficience humain a été identifié pour la première fois en 1983, 2 ans après la description du syndrome de l'immunodéficience acquise dans les états unis. Il s'agit d'un virus zoonotique d'origine simienne né dans l'Afrique centrale transmis à l'homme suite aux activités de chasse.

Le VIH présente les caractéristiques structurales d'un lentivirus, il s'agit d'un virus enveloppé avec gp120 et gp 41 comme glycoprotéines de surface jouant un rôle essentiel dans l'entrée dans la cellule hôte. La matrice virale entoure la capside contenant les deux molécules d'ARN virale avec les enzymes virales :la rétrotranscriptase, la protéase et l'intégrase.

L'intégration du génome virale dans le génome cellulaire rend l'éradication virale difficile avec les traitements antirétroviraux disponibles, dont le but est de contrôler la réplication virale et maintenir une charge virale indétectable. De plus les mécanismes de la variabilité virale rendent très difficile le développement d'un vaccin efficace protecteur contre l'infection. Ainsi l'identification des sujets infectés, leur éducation et l'initiation précoce du traitement restent les seuls moyens pour couper la chaîne de transmission.

L'infection par le virus n'a pas de tableau clinique spécifique permettant de suspecter avec une grande probabilité l'infection par le VIH. De ce fait l'identification des malades n'est possible que par dépistage sérologique de l'infection chez les personnes à risque.

Le laboratoire de virologie permet de poser le diagnostic de l'infection par le VIH par le test combiné ELISA de 4-ème generation qui détecte à la fois les anticorps anti-VIH et l'antigène p24, qui permettent un diagnostic précoce après seulement 15 jours de contagie contre 25 jours en cas d'ELISA de 3eme generation. La recherche de l'ARN virale par PCR et sa quantification permet de détecter l'infection entre 10 et 15 jours de l'infection. Ces techniques permettent ainsi une identification rapide des malades infectés et une mise en place rapide d'un schéma thérapeutique visant l'interruption de la réplication virale et la suppression de la charge virale.

La surveillance des malades sous traitement repose essentiellement sur le suivi biologique de la charge virale et du taux de lymphocytes CD4. Ainsi une augmentation de la charge virale évoque un échec thérapeutique dont il faut rechercher l'origine pour adaptation éventuelle de

traitement. Une baisse du taux de CD4 prédit l'immunodépression et permet de prévenir les complications liées au dysfonctionnement immunitaire comme les infections opportunistes.

L'identification des mutations pharmaco résistantes par le laboratoire de virologie est devenu essentiel dans la prise en charge des malades séropositifs. Ainsi la recherche des résistances est recommandée avant l'initiation du traitement pour mise en place d'un schéma thérapeutique efficace, et en cas de réponse insuffisante au traitement pour détecter les résistances de novo et modifier le schéma thérapeutique afin de prévenir les complications.

La prévention de la maladie repose sur l'éducation des personnes infectés et des sujets à risques. La prophylaxie pré-exposition et la prophylaxie post-exposition sont des méthodes de prévention qui ont montré leur efficacité chez les personnes à risque.

Les personnes infectées ne connaissant pas leur statut séropositif posent un risque majeur à la santé publique, d'où la nécessité d'établir des programmes de dépistage et de sensibilisation de la population.

L'émergence des résistances constitue un problème majeur de la prise en charge des malades infectés par le VIH, il faut donc intégrer la recherche de mutations pharmaco résistantes dans les protocoles de prise en charge des nouveaux et anciens malades, pour optimiser le traitement et prévenir l'échec thérapeutique.

RESUME

:TitrePlace du laboratoire dans le suivi virologique et immunologique des patients infectés par le VIH.

Auteur : El Houari Amine

Directeur de thèse : Pr. Rachid Abi

Mots clés : virus de l'immunodéficience humaine – charge virale -taux des CD4 – génotypage.

Le virus de l'immunodéficience humaine est un rétrovirus dont la prévalence mondiale actuelle avoisine les 38 millions de personnes infectées, avec 1.7 millions de nouveaux cas en 2018 et une mortalité globale approchant les 32 millions de personne depuis le début de l'épidémie.

l'objectif de notre travail est de decrire le role du laboratoire dans le suivi virologique et l'infection à VIH'immunologique de l

La dernière generation du test ELISA (combiné et mixte) permet de poser le diagnostic 15 jours après l'infection, d'initier rapidement le traitement et par conséquent couper la chaine de transmission.

La charge virale se montre primordiale dans le suivi du traitement et la détection d'échecs thérapeutiques. Le taux de CD4 permet de prévoir les complications infectieuses et tumorales. La recherche génotypique de résistance aux antirétroviraux est essentielle dans le choix du régime thérapeutique initiale et sa modification en cas de réponse virale insuffisante.

En absence de vaccin contre le VIH, la prévention de la transmission interhumaine et la prophylaxie, restent les seuls moyens de lutte contre l'infection, ceci n'est possible qu'au grâce aux examens de laboratoires qui permettent le diagnostic précoce, l'orientation de la stratégie thérapeutique, et la surveillance des malades.

ABSTRACT

:TitrePlace of the virology laboratory in the virological and immunological monitoring of patients infected with HIV.

Author : El Houari Amine

Thesis director : Pr. Rachid Abi

keywords : humain immunodeficiency virus – CD4 count – viral load.

Human immunodeficiency virus is a retrovirus that causes severe immunodeficiency syndrome in most patients if left untreated. Introduced for the first time in humans in Africa around 1920, its current global prevalence is around 38 million people infected, with 1.7 million new cases in 2018 and overall mortality approaching 32 million people from the start of the epidemic.

Its clinical presentation is non-specific, with a flu-like syndrome in primary infection, an asymptomatic phase of approximately 10 years and finally the AIDS stage. This makes clinical diagnosis of the infection difficult, and therefore difficult to cut the chain of transmission.

In fact, the virology laboratory plays a key role in the diagnosis, monitoring and prevention of HIV infection. Thus, the latest combined ELISA tests allow the diagnosis to be made 15 days after infection, allowing treatment to be initiated quickly and therefore to cut the chain of transmission. Viral load is essential in monitoring treatment and detecting treatment failures. CD4 count helps predict infectious and tumor complications. Genotypic research of antiretroviral resistance is essential in choosing the initial therapeutic regimen and modifying it in the event of an insufficient viral response.

In the absence of an HIV vaccine, prevention of human-to-human transmission and prophylaxis remain the only means of fighting infection, this is only possible thanks to laboratory examinations which allow early diagnosis, orientation of the therapeutic strategy, and surveillance of patients.

ملخص

العنوان : دور مختبر علم الفيروسات في المتابعة الفيروسية والمناعية للمرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشري.

الكاتب : أمين الهواري.

مدير الاطروحة : الأستاذ رشيد عابي.

كلمات اساسية : فيروس نقص المناعة البشري – الحمولة الفيروسية – تعداد اللمفاويات CD4 - التنميط الجيني.

فيروس نقص المناعة البشري هو فيروس قهقري يسبب متلازمة فقدان المناعة الحاد عند معظم المرضى إذا تم تركه بدون علاج. انتقل الفيروس الى البشر في إفريقيا حوالي عام 1920 ، وبلغ حاليا عدد المصابين به في العالم حوالي 38 مليون شخص ، كما تم تسجيل 1.7 مليون حالة جديدة في عام 2018 والوفيات الإجمالية تقترب من 32 مليون شخص منذ بداية الوباء.

لا توجد اعراض خاصة و محددة للمرض ، ذلك انه يؤدي الى متلازمة شبيهة بالإنفلونزا في العدوى الأولية ، و مرحلة بدون أعراض تقارب 10 سنوات وأخيرا مرحلة الإيدز. هذا يجعل التشخيص السريري للعدوى صعباً ، وبالتالي يصعب منع انتقال العدوى بين الاشخاص.

يلعب مختبر علم الفيروسات دوراً رئيسياً في تشخيص عدوى فيروس نقص المناعة البشري ورصدها والوقاية منها. و هكذا ، فإن اختبار ELISA الاحدث يسمح بإجراء التشخيص بعد 15 يوماً من الإصابة ، مما يتيح بدء العلاج بسرعة وبالتالي قطع سلسلة العدوى. كما ان مراقبة الحمولة الفيروسية ضروري في تتبع العلاج واكتشاف فشل العلاج. يساعد تعداد اللمفاويات CD4 على التنبؤ بمضاعفات المرض الوبائية و الورمية. كما ان البحث الوراثي عن مقاومة مضادات الفيروسات القهقرية ضروري في اختيار النظام العلاجي الأولي وتعديله في حالة ما وجدت استجابة غير كافية للفيروسات.

في غياب لقاح ضد فيروس نقص المناعة البشري، تظل الوقاية من انتقال العدوى من إنسان إلى آخر بمختلف الوسائل المتاحة هي الوسيلة الوحيدة لمكافحة العدوى ، وهذا ممكن فقط بفضل الفحوصات المخبرية التي تسمح بالتشخيص المبكر ، وتوجيه الاستراتيجية العلاجية ، ومراقبة المرضى.

LISTE DES RÉFÉRENCES

- [1] UNAIDS, “Country factsheets MOROCCO | 2018 HIV and AIDS Estimates Adults and children living with Country factsheets TANZANIA | 2018 HIV testing and treatment cascade People living with HIV Coverage of adults and children,” 2018.
- [2] UNAIDS, “AIDSinfo | UNAIDS,” 2019. [Online]. Available: <http://aidsinfo.unaids.org/>. [Accessed: 21-Dec-2019].
- [3] David J Cennimo, “HIV Testing Overview,” *medscape*, no. sept, 2018.
- [4] M. Gottlieb and Al, “pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men evidence of a new acquired cellular immunodeficiency,” *N. Engl. J. Med.*, 1981.
- [5] R. L. Gottesman, “Highlights in Public Health,” *Morb. Mortal. Weekley Rep.* 1961-1996, vol. 275, no. 11, pp. 80-81-82–83, 1996.
- [6] J. Pepin, *The origins of AIDS*. 2011.
- [7] T. Zhu, B. T. Korber, A. J. Nahmias, E. Hooper, P. M. Sharp, and D. D. Ho, “An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the of the epidemic,” *Nature*, vol. 391, no. 6667, pp. 594–597, 1998.
- [8] M. Worobey *et al.*, “Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960,” *Nature*, vol. 455, no. 7213, pp. 661–664, Oct. 2008.
- [9] J. Hemelaar, “The origin and diversity of the HIV-1 pandemic,” *Trends Mol. Med.*, vol. 18, no. 3, pp. 182–192, 2012.
- [10] F. Barré-Sinoussi *et al.*, “Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS),” *Rev. Investig. Clin.*, vol. 56, no. 2, pp. 126–129, 2004.
- [11] F. Barré-Sinoussi, A. L. Ross, and J. F. Delfraissy, “Past, present and future: 30 years of HIV research,” *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 11, no. 12, pp. 877–883, 2013.
- [12] S. Wain-Hobson, P. Sonigo, O. Danos, S. Cole, and M. Alizon, “Nucleotide sequence of the AIDS virus, LAV,” *Cell*, vol. 40, no. 1, pp. 9–17, 1985.
- [13] M. Piatak *et al.*, “High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR,” *Science (80-.)*, vol. 259, no. 5102, pp. 1749–1754, 1993.

- [14] A. G. Dalgleish, P. C. L. Beverley, P. R. Clapham, D. H. Crawford, M. F. Greaves, and R. A. Weiss, "The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus," *Nature*, vol. 312, no. 5996, pp. 763–767, 1984.
- [15] R. A. Weiss, "Thirty years on: HIV receptor gymnastics and the prevention of infection," *BMC Biol.*, vol. 11, 2013.
- [16] Paul Jay Maddon and Al, "the T4 gene encodes the AIDS virus receptor and is expressed in the immune system and the brain," *cell Press*, vol. 47, pp. 33–348, 1986.
- [17] Y. Feng, C. C. Broder, P. E. Kennedy, and E. A. Berger, "HIV-1 entry cofactor: Functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor," *Science (80-.)*, vol. 272, no. 5263, pp. 872–877, 1996.
- [18] R. Liu *et al.*, "Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection," *Cell*, vol. 86, no. 3, pp. 367–377, 1996.
- [19] A. M. Sheehy, N. C. Gaddis, J. D. Choi, and M. H. Malim, "Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein," *Nature*, vol. 418, no. aout, pp. 646–649, 2002.
- [20] V. Varthakavi, R. M. Smith, S. P. Bour, K. Strebel, and P. Spearman, "Viral protein U counteracts a human host cell restriction that inhibits HIV-1 particle production," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 100, no. 25, pp. 15154–15159, 2003.
- [21] S. J. D. Neil, T. Zang, and P. D. Bieniasz, "Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu," *Nature*, vol. 451, no. 7177, pp. 425–430, 2008.
- [22] M. Stremlau, C. M. Owens, M. J. Perron, M. Kiessling, P. Autissier, and J. Sodroski, "The cytoplasmic body component TRIM5a restricts HIV-1 infection in Old World monkeys," *Nature*, vol. 427, no. February, pp. 848–853, 2004.
- [23] J. M. Brenchley *et al.*, "Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection," *Nat. Med.*, vol. 12, no. 12, pp. 1365–1371, Dec. 2006.
- [24] N. Laguette *et al.*, "SAMHD1 is the dendritic- and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx," *Nature*, vol. 474, no. 7353, pp. 654–657, 2011.
- [25] M. A. Fischl *et al.*, "The Efficacy of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex," *N. Engl. J. Med.*, vol. 317, no. 4, pp. 185–191, 1987.

- [26] M. Feldman and B. Cryer, "The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at CASE WESTERN RESERVE UNIVERSITY on November 14, 2013. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1994 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.," *Am. J. Cardiol.*, vol. 84, no. 4, pp. 404–409, 2013.
- [27] S. M. Hammer and Al, "A CONTROLLED TRIAL OF TWO NUCLEOSIDE ANALOGUES PLUS INDINAVIR IN PERSONS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION AND CD4 CELL COUNTS OF 200 PER CUBIC MILLIMETER OR LESS," *N. Engl. J. Med.*, vol. 337, no. 11, pp. 725–733, 1997.
- [28] B. Auvert, D. Taljaard, E. Lagarde, J. J. Sobngwi-Tambekou, R. R. Sitta, and A. Puren, "Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: The ANRS 1265 trial," *PLoS Med.*, vol. 2, no. 11, pp. 1112–1122, 2005.
- [29] M. D. Supachai Rerks-Ngarm, M.D. Punnee Pitisuttithum, M.D. Sorachai Nitayaphan *et al.*, "Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand," *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, no. december 3, pp. 2209–2220, 2009.
- [30] Q. A. Karim *et al.*, "Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women," *Science (80-.)*, vol. 329, no. 5996, pp. 1168–1174, Sep. 2010.
- [31] R. M. Grant, J. R. Lama, P. L. Anderson, and V. McMahan, "Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men Robert," *J. new Engl. Med.*, vol. 363, no. 27, pp. 2587–2599, 2010.
- [32] M. S. Cohen *et al.*, "Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy," *J. new Engl. Med.*, vol. 365, no. 6, pp. 493–505, Aug. 2011.
- [33] O. Lambotte *et al.*, "HIV Controllers: A Homogeneous Group of HIV-1--Infected Patients with Spontaneous Control of Viral Replication," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 41, no. 7, pp. 1053–1056, 2005.
- [34] S. Ganepola *et al.*, "Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/ Delta32 Stem-Cell Transplantation," *The new engl and jour nal of medicine*, vol. 360, no. 7, pp. 692–697, 2009.
- [35] A. Sáez-Cirión *et al.*, "Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study," *PLoS Pathog.*, vol. 9, no. 3, 2013.
- [36] R. K. Gupta *et al.*, "HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation," *Nature*, vol. 568, no. 7751, pp. 244–248, Apr. 2019.

- [37] E. R. Mega, “‘Mosaic’ HIV vaccine to be tested in thousands of people across the world,” *Nature*, vol. 572, no. 7768, NLM (Medline), pp. 165–166, 01-Aug-2019.
- [38] B. F. Keele *et al.*, “Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1,” *Science* (80-.), vol. 313, no. 5786, pp. 523–526, Jul. 2006.
- [39] F. Clavel *et al.*, “Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS,” *Science* (80-.), vol. 233, no. 4761, pp. 343–346, 1986.
- [40] B. H. Hahn, G. M. Shaw, K. M. De Cock, and P. M. Sharp, “AIDS as a zoonosis: Scientific and public health implications,” *Science* (80-.), vol. 287, no. 5453, pp. 607–614, 2000.
- [41] A. Vallari *et al.*, “Four new HIV-1 group N isolates from Cameroon: Prevalence continues to be low,” *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, vol. 26, no. 1, pp. 109–115, Jan. 2010.
- [42] A. Vallari *et al.*, “Confirmation of Putative HIV-1 Group P in Cameroon,” *J. Virol.*, vol. 85, no. 3, pp. 1403–1407, Feb. 2011.
- [43] E. Alessandri-Gradt *et al.*, “HIV-1 group P infection: towards a dead-end infection?,” *AIDS*, vol. 32, no. 10, pp. 1317–1322, 2018.
- [44] M. Peeters *et al.*, “Geographical distribution of HIV-1 group O viruses in Africa,” *Aids*, vol. 11, no. 4, pp. 493–498, 1997.
- [45] P. Maucière *et al.*, “Serological and virological characterization of HIV-1 group O infection in Cameroon,” *AIDS*, vol. 11, no. 4, pp. 445–453, Mar. 1997.
- [46] R. De Leys *et al.*, “Isolation and partial characterization of an unusual human immunodeficiency retrovirus from two persons of west-central African origin,” *J. Virol.*, vol. 64, no. 3, pp. 1207–1216, Mar. 1990.
- [47] L. G. Gürtler *et al.*, “A new subtype of human immunodeficiency virus type 1 (MVP-5180) from Cameroon,” *J. Virol.*, vol. 68, no. 3, pp. 1581–1585, Mar. 1994.
- [48] F. Gao *et al.*, “Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes*,” *Nature*, vol. 397, no. 6718, pp. 436–441, Feb. 1999.
- [49] F. Van Heuverswyn *et al.*, “Genetic diversity and phylogeographic clustering of SIVcpzPtt in wild chimpanzees in Cameroon,” *Virology*, vol. 368, no. 1, pp. 155–171, Nov. 2007.
- [50] P. Lemey *et al.*, “The molecular population genetics of HIV-1 group O,” *Genetics*, vol. 167, no. 3, pp. 1059–1068, Jul. 2004.

- [51] B. Korber *et al.*, “Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains,” *Science* (80-.), vol. 288, no. 5472, pp. 1789–1796, Jun. 2000.
- [52] M. Peeters *et al.*, “Risk to human health from a plethora of Simian immunodeficiency viruses in primate bushmeat,” *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 8, no. 5, pp. 451–457, 2002.
- [53] T. I. de Silva, M. Cotten, and S. L. Rowland-Jones, “HIV-2: the forgotten AIDS virus,” *Trends in Microbiology*, vol. 16, no. 12, pp. 588–595, Dec-2008.
- [54] D. J. Hamel *et al.*, “Twenty years of prospective molecular epidemiology in Senegal: changes in HIV diversity,” *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, vol. 23, no. 10, pp. 1189–96, Oct. 2007.
- [55] M. F. S. van der Loeff *et al.*, “Sixteen years of HIV surveillance in a West African research clinic reveals divergent epidemic trends of HIV-1 and HIV-2,” *Int. J. Epidemiol.*, vol. 35, no. 5, pp. 1322–8, Oct. 2006.
- [56] N. Berry *et al.*, “Low level viremia and high CD4% predict normal survival in a cohort of HIV type-2-infected villagers,” *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, vol. 18, no. 16, pp. 1167–73, Nov. 2002.
- [57] S. J. Popper, A. D. Sarr, A. Gueye-Ndiaye, S. Mboup, M. E. Essex, and P. J. Kanki, “Low Plasma Human Immunodeficiency Virus Type 2 Viral Load Is Independent of Proviral Load: Low Virus Production In Vivo,” *J. Virol.*, vol. 74, no. 3, pp. 1554–1557, Feb. 2000.
- [58] S. L. Rowland-Jones and H. C. Whittle, “Out of Africa: what can we learn from HIV-2 about protective immunity to HIV-1?,” *Nat. Immunol.*, vol. 8, no. 4, pp. 329–31, Apr. 2007.
- [59] V. M. Hirsch, R. A. Olmsted, M. Murphey-Corb, R. H. Purcell, and P. R. Johnson, “An African primate lentivirus (SIVsm closely related to HIV-2,” *Nature*, vol. 339, no. 6223, pp. 389–392, 1989.
- [60] Z. Chen *et al.*, “Genetic characterization of new West African simian immunodeficiency virus SIVsm: geographic clustering of household-derived SIV strains with human immunodeficiency virus type 2 subtypes and genetically diverse viruses from a single feral sooty mangabey t,” *J. Virol.*, vol. 70, no. 6, pp. 3617–27, Jun. 1996.
- [61] F. Gao *et al.*, “Human infection by genetically diverse SIVSM-related HIV-2 in west Africa,” *Nature*, vol. 358, no. 6386, pp. 495–9, Aug. 1992.
- [62] S. M. Smith *et al.*, “Isolation of a new HIV-2 group in the US,” *Retrovirology*, vol. 5,

Nov. 2008.

- [63] M. L. Santiago *et al.*, “Simian Immunodeficiency Virus Infection in Free-Ranging Sooty Mangabeys (*Cercocebus atys atys*) from the Tai Forest, Cote d’Ivoire: Implications for the Origin of Epidemic Human Immunodeficiency Virus Type 2,” *J. Virol.*, vol. 79, no. 19, pp. 12515–12527, Oct. 2005.
- [64] K. Ishikawa *et al.*, “Genetic analysis of HIV type 2 from Ghana and Guinea-Bissau, West Africa.,” *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, vol. 17, no. 17, pp. 1661–3, Nov. 2001.
- [65] D. Pieniazek *et al.*, “Predominance of human immunodeficiency virus type 2 subtype B in Abidjan, Ivory Coast.,” *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, vol. 15, no. 6, pp. 603–8, Apr. 1999.
- [66] M. Peeters, C. Toure-Kane, and J. N. Nkengasong, “Genetic diversity of HIV in Africa: Impact on diagnosis, treatment, vaccine development and trials,” *AIDS*, vol. 17, no. 18, pp. 2547–2560, 05-Dec-2003.
- [67] M. Gueudin, F. Damond, and F. Simon, “Quantification of proviral DNA load of human immunodeficiency virus type 2 subtypes A and B using real-time PCR.,” *Methods Mol. Biol.*, vol. 304, pp. 215–220, 2005.
- [68] M. Peeters, M. L. Chaix, and E. Delaporte, “Phylogénie des SIV et des VIH: Mieux comprendre l’origine des VIH,” *Medecine/Sciences*, vol. 24, no. 6–7, pp. 621–628, 2008.
- [69] M. Escalera-Zamudio and A. D. Greenwood, “On the classification and evolution of endogenous retrovirus: Human endogenous retroviruses may not be ‘human’ after all,” *Apmis*, vol. 124, no. 1–2, pp. 44–51, 2016.
- [70] H. Imamichi *et al.*, “Identification and characterization of CRF02_AG, CRF06_cpx, and CRF09_cpx recombinant subtypes in Mali, West Africa.,” *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, vol. 25, no. 1, pp. 45–55, 2009.
- [71] F. Van Heuverswyn *et al.*, “Human immunodeficiency viruses: SIV infection in wild gorillas,” *Nature*, vol. 444, no. 7116, p. 164, 2006.
- [72] C. Amiel and V. Schneider, “Virus de l’immunodéficience humaine,” *EMC - Biol. médicale*, vol. 6, no. 2, pp. 1–12, 2011.
- [73] C. Charpentier, F. Damond, F. Brun-Vézinet, and D. Descamps, “Le virus de l’immunodéficience humaine.,” *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris)*, vol. 8, no. 138, pp. 42–44, 2011.
- [74] H. R. Gelderblom, M. Ozel, and G. PauliRobert, “Morphogenesis and morphology of HIV Structure-function relations,” *Arch Virol*, vol. 106, no. march, pp. 1–13, 1989.

- [75] M. Emerman and M. H. Malim, "HIV-1 Regulatory/Accessory Genes: Keys to Unraveling Viral and Host Cell Biology," *Science* (80-.), vol. 280, no. June, pp. 1880–1884, 1998.
- [76] J. A. G. Briggs and H. G. Kräusslich, "The molecular architecture of HIV," *J. Mol. Biol.*, vol. 410, no. 4, pp. 491–500, 2011.
- [77] L. Chauveau and O. Schwartz, "La mystérieuse cible de la protéine virale Nef identifiée: Les protéines SERINC3 et SERINC5," *Medecine/Sciences*, vol. 32, no. 6–7, pp. 560–562, 2016.
- [78] J.-L. Darlix, L. Berthou, M. Ottman, C. Yu, N. Jullian, and B. Roques, "La nucléocapside du VIH- 1: un paradigme pour la recherche et ses applications médicales," *m/s*, vol. 11, no. mars, pp. 420–429, 1995.
- [79] J. L. Darlix, M. Lapadat-Tapolsky, H. de Rocquigny, and B. P. Roques, "First glimpses at structure-function relationships of the nucleocapsid protein of retroviruses.," *J. Mol. Biol.*, vol. 254, no. 4, pp. 523–37, Dec. 1995.
- [80] B. Chen, "HIV Capsid Assembly, Mechanism, and Structure," *Biochemistry*, vol. 55, no. 18, pp. 2539–2552, 2016.
- [81] D. S. Goodsell, "Illustrations of the HIV Life Cycle," *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, vol. 389, no. february, pp. 243–252, 2015.
- [82] C. TW, C. L, and S. R. Finzi D, Shen X, Di Giuseppe JA, Taylor H, Hermankova M, Chadwick K, Margolick J, Quinn TC, Kuo YH, Brookmeyer R, Zeiger MA, Barditch-Crovo P, "HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview," *Ann Ist super sAnItà*, vol. 46, no. 1, pp. 5–14, 2010.
- [83] J. A. G. Briggs, T. Wilk, R. Welker, H. G. Kräusslich, and S. D. Fuller, "Structural organization of authentic, mature HIV-1 virions and cores," *EMBO J.*, vol. 22, no. 7, pp. 1707–1715, 2003.
- [84] V. Goldschmidt, "La rétrotranscription de HIV-1 : Etude du complexe d'initiation et des mécanismes de résistance aux inhibiteurs nucléosidiques," Strasbourg 1, 2004.
- [85] R. C. Aloia, H. Tian, and F. C. Jensen, "Lipid composition and fluidity of the human immunodeficiency virus envelope and host cell plasma membranes," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 90, no. 11, pp. 5181–5185, Jun. 1993.
- [86] D. E. Ott, "Potential roles of cellular proteins in HIV-1," *Reviews in Medical Virology*, vol. 12, no. 6. pp. 359–374, Nov-2002.
- [87] J. F. Fortin, R. Cantin, M. G. Bergeron, and M. J. Tremblay, "Interaction between virion-bound host intercellular adhesion molecule-1 and the high-affinity state of

- lymphocyte function-associated antigen-1 on target cells renders R5 and X4 isolates of human immunodeficiency virus type 1 more refractory to neutraliza,” *Virology*, vol. 268, no. 2, pp. 493–503, Mar. 2000.
- [88] M. Saifuddin, T. Hedayati, J. P. Atkinson, M. H. Holguin, C. J. Parker, and G. T. Spear, “Human immunodeficiency virus type 1 incorporates both glycosyl phosphatidylinositol-anchored CD55 and CD59 and integral membrane CD46 at levels that protect from complement-mediated destruction.,” *J. Gen. Virol.*, vol. 78 (Pt 8), pp. 1907–11, Aug. 1997.
 - [89] J. F. Fortin, R. Cantin, M. G. Bergeron, and M. J. Tremblay, “Interaction between virion-bound host intercellular adhesion molecule-1 and the high-affinity state of lymphocyte function-associated antigen-1 on target cells renders R5 and X4 isolates of human immunodeficiency virus type 1 more refractory to neutraliza,” *Virology*, vol. 268, no. 2, pp. 493–503, Mar. 2000.
 - [90] M. Pancera *et al.*, “Structure of HIV-1 gp120 with gp41-interactive region reveals layered envelope architecture and basis of conformational mobility,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 107, no. 3, pp. 1166–1171, 2010.
 - [91] C. Tang, E. Loeliger, P. Luncsford, I. Kinde, D. Beckett, and M. F. Summers, “Entropic switch regulates myristate exposure in the HIV-1 matrix protein.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, no. 2, pp. 517–22, Jan. 2004.
 - [92] W. Zhou, L. J. Parent, J. W. Wills, and M. D. Resh, “Identification of a membrane-binding domain within the amino-terminal region of human immunodeficiency virus type 1 Gag protein which interacts with acidic phospholipids.,” *J. Virol.*, vol. 68, no. 4, pp. 2556–69, Apr. 1994.
 - [93] X. Yuan, X. Yu, T. H. Lee, and M. Essex, “Mutations in the N-terminal region of human immunodeficiency virus type 1 matrix protein block intracellular transport of the Gag precursor.,” *J. Virol.*, vol. 67, no. 11, pp. 6387–94, Nov. 1993.
 - [94] D. H. Nguyen and J. E. Hildreth, “Evidence for budding of human immunodeficiency virus type 1 selectively from glycolipid-enriched membrane lipid rafts.,” *J. Virol.*, vol. 74, no. 7, pp. 3264–72, Apr. 2000.
 - [95] M. D. Miller, C. M. Farnet, and F. D. Bushman, “Human immunodeficiency virus type 1 preintegration complexes: studies of organization and composition.,” *J. Virol.*, vol. 71, no. 7, pp. 5382–90, Jul. 1997.
 - [96] C. Momany *et al.*, “Crystal structure of dimeric HIV-1 capsid protein,” *Nat. Struct. Biol.*, vol. 3, no. 9, pp. 763–770, Sep. 1996.
 - [97] R. K. Gitti, B. M. Lee, J. Walker, M. F. Summers, S. Yoo, and W. I. Sundquist, “Structure of the amino-terminal core domain of the HIV-1 capsid protein,” *Science*

- (80-), vol. 273, no. 5272, pp. 231–235, Jul. 1996.
- [98] T. R. Gamble *et al.*, “Structure of the carboxyl-terminal dimerization domain of the HIV-1 capsid protein,” *Science* (80-), vol. 278, no. 5339, pp. 849–853, Oct. 1997.
 - [99] L. Dietrich, L. S. Ehrlich, T. J. LaGrassa, D. Ebbets-Reed, and C. Carter, “Structural Consequences of Cyclophilin A Binding on Maturation Refolding in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Capsid Protein,” *J. Virol.*, vol. 75, no. 10, pp. 4721–4733, May 2001.
 - [100] A. C. S. Saphire, M. D. Bobardt, and P. A. Galloway, “Cyclophilin A Plays Distinct Roles in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Entry and Postentry Events, as Revealed by Spinoculation,” *J. Virol.*, vol. 76, no. 9, pp. 4671–4677, May 2002.
 - [101] D. A. Bosco, E. Z. Eisenmesser, S. Pochapsky, W. I. Sundquist, and D. Kern, “Catalysis of cis/trans isomerization in native HIV-1 capsid by human cyclophilin A,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 99, no. 8, pp. 5247–5252, Apr. 2002.
 - [102] B. E. Agresta and C. A. Carter, “Cyclophilin A-induced alterations of human immunodeficiency virus type 1 CA protein in vitro,” *J. Virol.*, vol. 71, no. 9, pp. 6921–7, Sep. 1997.
 - [103] B. P. Roques, N. Morellet, H. de Rocquigny, H. Déméné, W. Schueler, and N. Jullian, “Structure, biological functions and inhibition of the HIV-1 proteins Vpr and NCp7,” *Biochimie*, vol. 79, no. 11, pp. 673–80, Nov. 1997.
 - [104] C. Bampi, S. Jacquenet, D. Lener, D. Décimo, and J. L. Darlix, “The chaperoning and assistance roles of the HIV-1 nucleocapsid protein in proviral DNA synthesis and maintenance,” *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 36, no. 9, pp. 1668–1686, 2004.
 - [105] R. J. Gorelick, L. E. Henderson, J. P. Hanser, and A. Rein, “Point mutants of Moloney murine leukemia virus that fail to package viral RNA: evidence for specific RNA recognition by a ‘zinc finger-like’ protein sequence,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 85, no. 22, pp. 8420–4, Nov. 1988.
 - [106] T. Dorfman, J. Luban, S. P. Goff, W. A. Haseltine, and H. G. Göttinger, “Mapping of functionally important residues of a cysteine-histidine box in the human immunodeficiency virus type 1 nucleocapsid protein,” *J. Virol.*, vol. 67, no. 10, pp. 6159–69, Oct. 1993.
 - [107] R. D. Berkowitz, J. Luban, and S. P. Goff, “Specific binding of human immunodeficiency virus type 1 gag polyprotein and nucleocapsid protein to viral RNAs detected by RNA mobility shift assays,” *J. Virol.*, vol. 67, no. 12, pp. 7190–200, Dec. 1993.
 - [108] W. Fu, R. J. Gorelick, and A. Rein, “Characterization of human immunodeficiency

- virus type 1 dimeric RNA from wild-type and protease-defective virions.," *J. Virol.*, vol. 68, no. 8, pp. 5013–8, Aug. 1994.
- [109] M. C. Williams, I. Rouzina, J. R. Wenner, R. J. Gorelick, K. Musier-Forsyth, and V. A. Bloomfield, "Mechanism for nucleic acid chaperone activity of HIV-1 nucleocapsid protein revealed by single molecule stretching.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 98, no. 11, pp. 6121–6, May 2001.
- [110] L. Rong, C. Liang, M. Hsu, X. Guo, B. P. Roques, and M. A. Wainberg, "HIV-1 nucleocapsid protein and the secondary structure of the binary complex formed between tRNA(Lys.3) and viral RNA template play different roles during initiation of (-) strand DNA reverse transcription.," *J. Biol. Chem.*, vol. 276, no. 50, pp. 47725–32, Dec. 2001.
- [111] A. Rein, L. E. Henderson, and J. G. Levin, "Nucleic-acid-chaperone activity of retroviral nucleocapsid proteins: significance for viral replication.," *Trends Biochem. Sci.*, vol. 23, no. 8, pp. 297–301, Aug. 1998.
- [112] A. C. Prats, L. Sarih, C. Gabus, S. Litvak, G. Keith, and J. L. Darlix, "Small finger protein of avian and murine retroviruses has nucleic acid annealing activity and positions the replication primer tRNA onto genomic RNA.," *EMBO J.*, vol. 7, no. 6, pp. 1777–83, Jun. 1988.
- [113] A. C. Prats *et al.*, "cis elements and trans-acting factors involved in dimer formation of murine leukemia virus RNA.," *J. Virol.*, vol. 64, no. 2, pp. 774–83, Feb. 1990.
- [114] A. C. Prats *et al.*, "Viral RNA annealing activities of the nucleocapsid protein of Moloney murine leukemia virus are zinc independent.," *Nucleic Acids Res.*, vol. 19, no. 13, pp. 3533–41, Jul. 1991.
- [115] J. Guo *et al.*, "Subtle alterations of the native zinc finger structures have dramatic effects on the nucleic acid chaperone activity of human immunodeficiency virus type 1 nucleocapsid protein.," *J. Virol.*, vol. 76, no. 9, pp. 4370–8, May 2002.
- [116] F. Brulé *et al.*, "Structural and functional properties of the HIV-1 RNA-tRNA³Lys primer complex annealed by the nucleocapsid protein: Comparison with the heat-annealed complex," *RNA*, vol. 8, no. 1, pp. 8–15, 2002.
- [117] H. G. Gottlinger, T. Dorfman, J. G. Sodroski, and W. A. Haseltine, "Effect of mutations affecting the p6 gag protein on human immunodeficiency virus particle release," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 88, no. 8, pp. 3195–3199, 1991.

- [118] M. Huang, J. M. Orenstein, M. A. Martin, and E. O. Freed, "p6Gag is required for particle production from full-length human immunodeficiency virus type 1 molecular clones expressing protease.," *J. Virol.*, vol. 69, no. 11, pp. 6810–8, Nov. 1995.
- [119] E. A. Cohen, R. A. Subbramanian, and H. G. Göttinger, "Role of auxiliary proteins in retroviral morphogenesis.," *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, vol. 214, pp. 219–35, 1996.
- [120] F. Checroune, X. J. Yao, H. G. Göttinger, D. Bergeron, and E. A. Cohen, "Incorporation of Vpr into human immunodeficiency virus type 1: role of conserved regions within the P6 domain of Pr55gag.," *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–7, Sep. 1995.
- [121] Y. L. Lu, R. P. Bennett, J. W. Wills, R. Gorelick, and L. Ratner, "A leucine triplet repeat sequence (LXX)₄ in p6gag is important for Vpr incorporation into human immunodeficiency virus type 1 particles.," *J. Virol.*, vol. 69, no. 11, pp. 6873–9, Nov. 1995.
- [122] E. Kondo and H. G. Göttinger, "A conserved LXXLF sequence is the major determinant in p6gag required for the incorporation of human immunodeficiency virus type 1 Vpr.," *J. Virol.*, vol. 70, no. 1, pp. 159–64, Jan. 1996.
- [123] A. D. Frankel and J. A. T. Young, "HIV-1: Fifteen Proteins and an RNA," *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 67, no. 1, pp. 1–25, Jun. 1998.
- [124] R. S. Russell, A. Roldan, M. Detorio, J. Hu, M. A. Wainberg, and C. Liang, "Effects of a Single Amino Acid Substitution within the p2 Region of Human Immunodeficiency Virus Type 1 on Packaging of Spliced Viral RNA," *J. Virol.*, vol. 77, no. 24, pp. 12986–12995, Dec. 2003.
- [125] M. Miller, M. Jaskólski, J. K. Rao, J. Leis, and A. Wlodawer, "Crystal structure of a retroviral protease proves relationship to aspartic protease family.," *Nature*, vol. 337, no. 6207, pp. 576–9, Feb. 1989.
- [126] J. Y. Wang, H. Ling, W. Yang, and R. Craigie, "Structure of a two-domain fragment of HIV-1 integrase: Implications for domain organization in the intact protein," *EMBO J.*, vol. 20, no. 24, pp. 7333–7343, Dec. 2002.
- [127] J. C. Chen *et al.*, "Crystal structure of the HIV-1 integrase catalytic core and C-terminal domains: a model for viral DNA binding.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 97, no. 15, pp. 8233–8, Jul. 2000.
- [128] M. Cai, R. Zheng, M. Caffrey, R. Craigie, G. Marius Clore, and A. M. Gronenborn, "Solution structure of the N-terminal zinc binding domain of HIV-1 integrase," *Nat. Struct. Biol.*, vol. 4, no. 7, pp. 567–577, 1997.

- [129] L. A. Kohlstaedt, J. Wang, J. M. Friedman, P. A. Rice, and T. A. Steitz, "Crystal structure at 3.5 Å resolution of HIV-1 reverse transcriptase complexed with an inhibitor," *Science* (80-.), vol. 256, no. 5065, pp. 1783–1790, 1992.
- [130] S. F. Le Grice, T. Naas, B. Wohlgensinger, and O. Schatz, "Subunit-selective mutagenesis indicates minimal polymerase activity in heterodimer-associated p51 HIV-1 reverse transcriptase.," *EMBO J.*, vol. 10, no. 12, pp. 3905–11, Dec. 1991.
- [131] A. Jacobo-Molina *et al.*, "Crystal structure of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase complexed with double-stranded DNA at 3.0 Å resolution shows bent DNA.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 90, no. 13, pp. 6320–4, Jul. 1993.
- [132] A. Chéret, J. Guillemont, and M. P. De Béthune, "Historique, structure, mécanismes d'action et nouvelles molécules," *Virologie*, vol. 12, no. SPEC. ISS. OCT. Oct-2008.
- [133] M. A. Accola, A. Ohagen, and H. G. Gottlinger, "Isolation of human immunodeficiency virus type 1 cores: retention of Vpr in the absence of p6(gag).," *J. Virol.*, vol. 74, no. 13, pp. 6198–202, Jul. 2000.
- [134] D. Camaur and D. Trono, "Characterization of human immunodeficiency virus type 1 Vif particle incorporation.," *J. Virol.*, vol. 70, no. 9, pp. 6106–11, Sep. 1996.
- [135] A. Kotov, J. Zhou, P. Flicker, and C. Aiken, "Association of Nef with the human immunodeficiency virus type 1 core.," *J. Virol.*, vol. 73, no. 10, pp. 8824–30, Oct. 1999.
- [136] E. Kondo, F. Mammano, E. A. Cohen, and H. G. Gottlinger, "The p6(gag) domain of human immunodeficiency virus type 1 is sufficient for the incorporation of Vpr into heterologous viral particles," *J. Virol.*, vol. 69, no. 5, pp. 2759–2764, 1995.
- [137] L. Wang, S. Mukherjee, F. Jia, O. Narayan, and L. J. Zhao, "Interaction of virion protein Vpr of human immunodeficiency virus type 1 with cellular transcription factor Sp1 and trans-activation of viral long terminal repeat," *J. Biol. Chem.*, vol. 270, no. 43, pp. 25564–25569, 1995.
- [138] M. Roshal, B. Kim, Y. Zhu, P. Nghiem, and V. Planelles, "Activation of the ATR-mediated DNA damage response by the HIV-1 viral protein R," *J. Biol. Chem.*, vol. 278, no. 28, pp. 25879–25886, Jul. 2003.
- [139] L. M. Mansky, S. Preveral, L. Selig, R. Benarous, and S. Benichou, "The interaction of vpr with uracil DNA glycosylase modulates the human immunodeficiency virus type 1 In vivo mutation rate.," *J. Virol.*, vol. 74, no. 15, pp. 7039–47, Aug. 2000.
- [140] R. Chen, E. Le Rouzic, J. A. Kearney, L. M. Mansky, and S. Benichou, "Vpr-mediated incorporation of UNG2 into HIV-1 particles is required to modulate the virus mutation rate and for replication in macrophages.," *J. Biol. Chem.*, vol. 279, no. 27, pp. 28419–

25, Jul. 2004.

- [141] I. Agostini *et al.*, “The human immunodeficiency virus type 1 Vpr transactivator: cooperation with promoter-bound activator domains and binding to TFIIIB,” *J. Mol. Biol.*, vol. 261, no. 5, pp. 599–606, Sep. 1996.
- [142] C. Aiken, J. Konner, N. R. Landau, M. E. Lenburg, and D. Trono, “Nef induces CD4 endocytosis: requirement for a critical dileucine motif in the membrane-proximal CD4 cytoplasmic domain,” *Cell*, vol. 76, no. 5, pp. 853–64, Mar. 1994.
- [143] O. Schwartz, V. Maréchal, S. Le Gall, F. Lemonnier, and J. M. Heard, “Endocytosis of major histocompatibility complex class I molecules is induced by the HIV-1 Nef protein,” *Nat. Med.*, vol. 2, no. 3, pp. 338–342, 1996.
- [144] K. L. Collins, B. K. Chen, S. A. Kalams, B. D. Walker, and D. Baltimore, “HIV-1 Nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes,” *Nature*, vol. 391, no. 6665, pp. 397–401, Jan. 1998.
- [145] S. Le Gall, J. M. Heard, and O. Schwartz, “Analysis of Nef-induced MHC-I endocytosis,” *Res. Virol.*, vol. 148, no. 1, pp. 43–7.
- [146] I. Schiavoni *et al.*, “HIV-1 Nef enhances both membrane expression and virion incorporation of Env products. A model for the Nef-dependent increase of HIV-1 infectivity,” *J. Biol. Chem.*, vol. 279, no. 22, pp. 22996–3006, May 2004.
- [147] V. Witte *et al.*, “HIV-1 Nef mimics an integrin receptor signal that recruits the polycomb group protein Eed to the plasma membrane,” *Mol. Cell*, vol. 13, no. 2, pp. 179–90, Jan. 2004.
- [148] Y.-H. Zheng, D. Irwin, T. Kurosu, K. Tokunaga, T. Sata, and B. M. Peterlin, “Human APOBEC3F is another host factor that blocks human immunodeficiency virus type 1 replication,” *J. Virol.*, vol. 78, no. 11, pp. 6073–6, Jun. 2004.
- [149] H. Zhang, B. Yang, R. J. Pomerantz, C. Zhang, S. C. Arunachalam, and L. Gao, “The cytidine deaminase CEM15 induces hypermutation in newly synthesized HIV-1 DNA,” *Nature*, vol. 424, no. 6944, pp. 94–98, Jul. 2003.
- [150] H. L. Wiegand, B. P. Doehle, H. P. Bogerd, and B. R. Cullen, “A second human antiretroviral factor, APOBEC3F, is suppressed by the HIV-1 and HIV-2 Vif proteins,” *EMBO J.*, vol. 23, no. 12, pp. 2451–8, Jun. 2004.
- [151] B. Mangeat, P. Turelli, G. Caron, M. Friedli, L. Perrin, and D. Trono, “Broad antiretroviral defence by human APOBEC3G through lethal editing of nascent reverse transcripts,” *Nature*, vol. 424, no. 6944, pp. 99–103, Jul. 2003.

- [152] D. Lecossier, F. Bouchonnet, F. Clavel, and A. J. Hance, "Hypermethylation of HIV-1 DNA in the absence of the Vif protein," *Science* (80-.), vol. 300, no. 5622, p. 1112, May 2003.
- [153] H. Zhang, R. J. Pomerantz, G. Dornadula, and Y. Sun, "Human immunodeficiency virus type 1 Vif protein is an integral component of an mRNP complex of viral RNA and could be involved in the viral RNA folding and packaging process.," *J. Virol.*, vol. 74, no. 18, pp. 8252–61, Sep. 2000.
- [154] A. Ohagen and D. Gabuzda, "Role of Vif in Stability of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 Core," *J. Virol.*, vol. 74, no. 23, pp. 11055–11066, Dec. 2000.
- [155] M. A. Khan *et al.*, "Intravirion processing of the human immunodeficiency virus type 1 Vif protein by the viral protease may be correlated with Vif function.," *J. Virol.*, vol. 76, no. 18, pp. 9112–23, Sep. 2002.
- [156] M. A. Khan *et al.*, "Human immunodeficiency virus type 1 Vif protein is packaged into the nucleoprotein complex through an interaction with viral genomic RNA.," *J. Virol.*, vol. 75, no. 16, pp. 7252–65, Aug. 2001.
- [157] I. Huvent *et al.*, "Interaction and co-encapsidation of human immunodeficiency virus type 1 Gag and Vif recombinant proteins," *J. Gen. Virol.*, vol. 79, no. 5, pp. 1069–1081, 1998.
- [158] T. S. Gomez *et al.*, "HS1 Functions as an Essential Actin-Regulatory Adaptor Protein at the Immune Synapse," *Immunity*, vol. 24, no. 6, pp. 741–752, Jun. 2006.
- [159] "HS1 heat stable protein 1 [Arabidopsis thaliana (thale cress)] - Gene - NCBI." [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/820980>. [Accessed: 26-Dec-2019].
- [160] "SMARCB1 SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily b, member 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI." [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=6598>. [Accessed: 26-Dec-2019].
- [161] K. Kawaguchi, S. Yoshida, R. Hatano, and S. Asano, "Pathophysiological roles of ezrin/radixin/moesin proteins," *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 40, no. 4. Pharmaceutical Society of Japan, pp. 381–390, 2017.
- [162] D. E. Ott *et al.*, "Ubiquitin is covalently attached to the p6Gag proteins of human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus and to the p12Gag protein of Moloney murine leukemia virus.," *J. Virol.*, vol. 72, no. 4, pp. 2962–8, Apr. 1998.

- [163] N. Jouvenet, S. M. Simon, and P. D. Bieniasz, “Imaging the interaction of HIV-1 genomes and Gag during assembly of individual viral particles,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, no. 45, pp. 19114–19119, 2009.
- [164] J. F. Mouscadet, L. Tchertanov, and E. Deprez, “HIV integrase: Structure, and role in the HIV life cycle,” *Virologie*, vol. 11, no. SPEC. ISS. John Libbey Eurotext, 2007.
- [165] Y. Feng, R. P. Love, and L. Chelico, “HIV-1 viral infectivity factor (Vif) alters processive single-stranded DNA scanning of the retroviral restriction factor APOBEC3G,” *J. Biol. Chem.*, vol. 288, no. 9, pp. 6083–6094, 2013.
- [166] O. Schwartz, “VIH-1 : un virus très Vif !,” *M/S*, vol. 20, no. fevrier, pp. 139–140, 2004.
- [167] R. Chaudhuri, O. W. Lindwasser, W. J. Smith, J. H. Hurley, and J. S. Bonifacino, “Downregulation of CD4 by Human Immunodeficiency Virus Type 1 Nef Is Dependent on Clathrin and Involves Direct Interaction of Nef with the AP2 Clathrin Adaptor,” *J. Virol.*, vol. 81, no. 8, pp. 3877–3890, 2007.
- [168] C. M. Noviello, S. Benichou, and J. C. Guatelli, “Cooperative Binding of the Class I Major Histocompatibility Complex Cytoplasmic Domain and Human Immunodeficiency Virus Type 1 Nef to the Endosomal AP-1 Complex via Its Subunit,” *J. Virol.*, vol. 82, no. 3, pp. 1249–1258, 2008.
- [169] “HIV Infection and AIDS: Practice Essentials, Background, Pathophysiology.” [Online]. Available: <https://emedicine.medscape.com/article/211316-overview#a3>. [Accessed: 28-Dec-2019].
- [170] T. Chun, L. Carruth, D. Finzi, and Al, “Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection,” *Nature*, vol. 387, pp. 183–188, 1997.
- [171] S. G. Sarafianos *et al.*, “Structure and Function of HIV-1 Reverse Transcriptase: Molecular Mechanisms of Polymerization and Inhibition,” *J. Mol. Biol.*, vol. 385, no. 3, pp. 693–713, 2009.
- [172] J. S. ALLAN, “Receptor-Mediated Activation of Immunodeficiency Viruses in Viral Fusion,” *Science (80-.)*, vol. 252, p. 1922, 1991.
- [173] daniel j Capon, S. Chamow, and al, “designing CD4 immunoadhesins for AIDS therapy,” *Nature*, vol. 337, pp. 525–530, 1989.
- [174] M. A. Checkley, B. G. Luttge, and E. O. Freed, “HIV-1 envelope glycoprotein biosynthesis, trafficking, and incorporation,” *J. Mol. Biol.*, vol. 410, no. 4, pp. 582–608, 2011.
- [175] A. Gibejová, “CHEMOKINE RECEPTORS,” *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Med.*, vol. 143, pp. 9–18, 2000.

- [176] R. A. Weiss, "Cellular Receptors and Viral Glycoproteins Involved in Retrovirus Entry," in *The Retroviridae (volume 2)*, Jay A. Levy, Ed. Springer Science+Business Media New York, 1993, pp. 1–72.
- [177] M. C. MICELI and J. R. PARNES, "Role of CD4 and CD8 in T Cell Activation and Differentiation," *Adv. Immunol.*, vol. 53, pp. 59–122, 1993.
- [178] G. Alkhatib and E. A. Berger, "HIV coreceptors: From discovery and designation to new paradigms and promise," *Eur. J. Med. Res.*, vol. 12, no. 9, pp. 375–384, 2007.
- [179] C. C. Broder and E. A. Berger, "Fusogenic selectivity of the envelope glycoprotein is a major determinant of human immunodeficiency virus type 1 tropism for CD4+ T-cell lines vs. primary macrophages," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 92, no. 19, pp. 9004–9008, 1995.
- [180] E. Coakley, C. J. Petropoulos, and J. M. Whitcomb, "Assessing chemokine co-receptor usage in HIV," *Curr. Opin. Infect. Dis.*, vol. 18, no. 1, pp. 9–15, 2005.
- [181] A. Garzino-Demo, "Chemokines and Defensins as HIV Suppressive Factors: An Evolving Story," *Curr. Pharm. Des.*, vol. 13, no. 2, pp. 163–172, 2006.
- [182] B. Turner and M. Summers, "Structural Biology of HIV," *J. Mol. Biol.*, vol. 285, pp. 1–32, 1999.
- [183] F. Cocchi, A. L. DeVico, A. Garzino-Demo, A. Cara, R. C. Gallo, and P. Lusso, "The V3 domain of the HIV-1 gp120 envelope glycoprotein is critical for chemokine-mediated blockade of infection," *Nat. Med.*, vol. 2, no. 11, pp. 1244–1247, 1996.
- [184] B. Chen, "Molecular Mechanism of HIV-1 Entry," *Trends Microbiol.*, vol. 27, no. 10, pp. 878–891, 2019.
- [185] M. H. Nielsen, F. S. Pedersen, and J. Kjems, "Molecular strategies to inhibit HIV-1 replication," *Retrovirology*, vol. 2, pp. 1–20, 2005.
- [186] R. W. Doms and J. P. Moore, "HIV-1 membrane fusion: Targets of opportunity," *J. Cell Biol.*, vol. 151, no. 2, pp. 9–13, Oct. 2000.
- [187] C. Jolly and Q. J. Sattentau, "Retroviral spread by induction of virological synapses," *Traffic*, vol. 5, no. 9, pp. 643–650, 2004.
- [188] B. J. Connell and H. Lortat-Jacob, "Human immunodeficiency virus and heparan sulfate: From attachment to entry inhibition," *Front. Immunol.*, vol. 4, no. NOV, pp. 1–13, 2013.
- [189] S. P. Goff, "Retroviral reverse transcriptase: Synthesis, structure, and function," *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 3, no. 8, pp. 817–831, 1990.

- [190] R. Katz, “The Retroviral Enzymes,” *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 63, no. 1, pp. 133–173, 1994.
- [191] M. Mougél, L. Houzet, and J. L. Darlix, “When is it time for reverse transcription to start and go?,” *Retrovirology*, vol. 6, pp. 1–9, 2009.
- [192] J. E. Reardon, “Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase: Steady-State and Pre-Steady-State Kinetics of Nucleotide Incorporation,” *Biochemistry*, vol. 31, no. 18, pp. 4473–4479, 1992.
- [193] J. Petrávic *et al.*, “Intracellular Dynamics of HIV Infection,” vol. 88, no. 2, pp. 1113–1124, 2014.
- [194] F. Esposito, A. Corona, and E. Tramontano, “HIV-1 Reverse Transcriptase Still Remains a New Drug Target: Structure, Function, Classical Inhibitors, and New Inhibitors with Innovative Mechanisms of Actions,” *Mol. Biol. Int.*, vol. 2012, pp. 1–23, 2012.
- [195] L. Ratner *et al.*, “Complete nucleotide sequence of the AIDS virus, HTLV-III,” *Nature*, vol. 313, no. 6000, pp. 277–284, 1985.
- [196] K. Moelling, F. Broecker, and J. E. Kerrigan, “RNase H: Specificity, Mechanisms of Action, and Antiviral Target,” *Methods Mol. Biol.*, vol. 1087, pp. 71–84, 2014.
- [197] P. Charneau, M. Alizon, and F. Clavel, “A second origin of DNA plus-strand synthesis is required for optimal human immunodeficiency virus replication,” *J. Virol.*, vol. 66, no. 5, pp. 2814–20, 1992.
- [198] H. E. Huber and C. C. Richardson, “Processing of the primer for plus strand DNA synthesis by human immunodeficiency virus 1 reverse transcriptase,” *J. Biol. Chem.*, vol. 265, no. 18, pp. 10565–10573, 1990.
- [199] J. W. Rausch and S. F. J. Le Grice, “‘Binding, bending and bonding’: Polypurine tract-primed initiation of plus-strand DNA synthesis in human immunodeficiency virus,” *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, vol. 36, no. 9, pp. 1752–1766, Sep-2004.
- [200] V. P. Basu, M. Song, L. Gao, S. T. Rigby, M. N. Hanson, and R. A. Bambara, “Strand transfer events during HIV-1 reverse transcription,” *Virus Res.*, vol. 134, no. 1–2, pp. 19–38, Jun. 2008.
- [201] V. Zennou, C. Petit, D. Guetard, U. Nerhbass, L. Montagnier, and P. Charneau, “HIV-1 genome nuclear import is mediated by a central DNA flap,” *Cell*, vol. 101, no. 2, pp. 173–185, 2000.
- [202] S. Popov *et al.*, “Viral protein R regulates nuclear import of the HIV-1 pre-integration

- complex,” *EMBO J.*, vol. 17, no. 4, pp. 909–917, Feb. 1998.
- [203] Z. Nie *et al.*, “The putative alpha helix 2 of human immunodeficiency virus type 1 Vpr contains a determinant which is responsible for the nuclear translocation of proviral DNA in growth-arrested cells,” *J. Virol.*, vol. 72, no. 5, pp. 4104–15, May 1998.
- [204] M. S. Hansen, S. Carteau, C. Hoffmann, L. Li, and F. Bushman, “Retroviral cDNA integration: mechanism, applications and inhibition,” *Genet. Eng. (N. Y.)*, vol. 20, pp. 41–61, 1998.
- [205] C. David Pauza, “Two bases are deleted from the termini of HIV-1 linear DNA during integrative recombination,” *Virology*, vol. 179, no. 2, pp. 886–889, 1990.
- [206] T. Hong, K. Drlica, A. Pinter, and E. Murphy, “Circular DNA of human immunodeficiency virus: analysis of circle junction nucleotide sequences,” *J. Virol.*, vol. 65, no. 1, pp. 551–5, Jan. 1991.
- [207] K. E. Yoder and F. D. Bushman, “Repair of gaps in retroviral DNA integration intermediates,” *J. Virol.*, vol. 74, no. 23, pp. 11191–200, Dec. 2000.
- [208] A. Ciuffi and F. D. Bushman, “Retroviral DNA integration: HIV and the role of LEDGF/p75,” *Trends Genet.*, vol. 22, no. 7, pp. 388–95, Jul. 2006.
- [209] P. Cherepanov, G. N. Maertens, and S. Hare, “Structural insights into the retroviral DNA integration apparatus,” *Curr. Opin. Struct. Biol.*, vol. 21, no. 2, pp. 249–56, Apr. 2011.
- [210] M. Barboric, R. M. Nissen, S. Kanazawa, N. Jabrane-Ferrat, and B. M. Peterlin, “NF- κ B binds P-TEFb to stimulate transcriptional elongation by RNA polymerase II,” *Mol. Cell*, vol. 8, no. 2, pp. 327–337, 2001.
- [211] K. Strebel, “Virus-host interactions: role of HIV proteins Vif, Tat, and Rev,” *AIDS*, vol. 17 Suppl 4, pp. S25–34, 2003.
- [212] J. Karn, “Tackling Tat,” *J. Mol. Biol.*, vol. 293, no. 2, pp. 235–54, Oct. 1999.
- [213] “Définition | Épissage - Splicing | Futura Santé.” [Online]. Available: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/genetique-epissage-139/>. [Accessed: 25-Dec-2019].
- [214] S. Schwartz, B. K. Felber, D. M. Benko, E. M. Fenyö, and G. N. Pavlakis, “Cloning and functional analysis of multiply spliced mRNA species of human immunodeficiency virus type 1,” *J. Virol.*, vol. 64, no. 6, pp. 2519–29, Jun. 1990.
- [215] R. W. Zemmel, A. C. Kelley, J. Karn, and P. J. Butler, “Flexible regions of RNA structure facilitate co-operative Rev assembly on the Rev-response element,” *J. Mol.*

Biol., vol. 258, no. 5, pp. 763–77, May 1996.

- [216] M. H. Malim, J. Hauber, S. Y. Le, J. V. Maizel, and B. R. Cullen, “The HIV-1 rev trans-activator acts through a structured target sequence to activate nuclear export of unspliced viral mRNA,” *Nature*, vol. 338, no. 6212, pp. 254–257, 1989.
- [217] M. Neville, F. Stutz, L. Lee, L. I. Davis, and M. Rosbash, “The importin-beta family member Crm1 p bridges the interaction between Rev and the nuclear pore complex during nuclear export,” *Curr. Biol.*, vol. 7, no. 10, pp. 767–775, Oct. 1997.
- [218] T. Taura, H. Krebber, and P. A. Silver, “A member of the Ran-binding protein family, Yrb2p, is involved in nuclear protein export,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 95, no. 13, pp. 7427–32, Jun. 1998.
- [219] G. Farjot, A. Sergeant, and I. Mikaelian, “A new nucleoporin-like protein interacts with both HIV-1 Rev nuclear export signal and CRM-1,” *J. Biol. Chem.*, vol. 274, no. 24, pp. 17309–17, Jun. 1999.
- [220] D. M. Powell, M. C. Amaral, J. Y. Wu, T. Maniatis, and W. C. Greene, “HIV rev-dependent binding of SF2/ASF to the rev response element: Possible role in rev-mediated inhibition of HIV RNA splicing,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 94, no. 3, pp. 973–978, Feb. 1997.
- [221] T. Jacks, M. D. Power, F. R. Masiarz, P. A. Luciw, P. J. Barr, and H. E. Varmus, “Characterization of ribosomal frameshifting in HIV-1 gag-pol expression,” *Nature*, vol. 331, no. 6153, pp. 280–283, 1988.
- [222] L. Bidou, G. Stahl, B. Grima, H. Liu, M. Cassan, and J. P. Rousset, “In vivo HIV-1 frameshifting efficiency is directly related to the stability of the stem-loop stimulatory signal,” *RNA*, vol. 3, no. 10, pp. 1153–1158, Oct. 1997.
- [223] V. Karacostas, E. J. Wolffe, K. Nagashima, M. A. Gonda, and B. Moss, “Overexpression of the HIV-1 gag-pol polyprotein results in intracellular activation of HIV-1 protease and inhibition of assembly and budding of virus-like particles,” *Virology*, vol. 193, no. 2, pp. 661–71, Apr. 1993.
- [224] S. Schwartz, B. K. Felber, E. M. Fenyö, and G. N. Pavlakis, “Env and Vpu proteins of human immunodeficiency virus type 1 are produced from multiple bicistronic mRNAs,” *J. Virol.*, vol. 64, no. 11, pp. 5448–56, Nov. 1990.
- [225] S. Schwartz, B. K. Felber, and G. N. Pavlakis, “Mechanism of translation of monocistronic and multicistronic human immunodeficiency virus type 1 mRNAs,” *Mol. Cell. Biol.*, vol. 12, no. 1, pp. 207–19, Jan. 1992.
- [226] S. Bour and K. Strebel, “The HIV-1 Vpu protein: A multifunctional enhancer of viral particle release,” *Microbes and Infection*, vol. 5, no. 11. Elsevier Masson SAS, pp.

1029–1039, 2003.

- [227] S. Scarlata and C. Carter, “Role of HIV-1 Gag domains in viral assembly,” *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, vol. 1614, no. 1. Elsevier, pp. 62–72, 11-Jul-2003.
- [228] D. Gheysen *et al.*, “Assembly and release of HIV-1 precursor Pr55gag virus-like particles from recombinant baculovirus-infected insect cells,” *Cell*, vol. 59, no. 1, pp. 103–112, Oct. 1989.
- [229] S. Campbell and A. Rein, “In vitro assembly properties of human immunodeficiency virus type 1 Gag protein lacking the p6 domain,” *J. Virol.*, vol. 73, no. 3, pp. 2270–9, Mar. 1999.
- [230] M. Bryant and L. Ratner, “Myristoylation-dependent replication and assembly of human immunodeficiency virus 1,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 87, no. 2, pp. 523–7, Jan. 1990.
- [231] H. G. Göttinger, J. G. Sodroski, and W. A. Haseltine, “Role of capsid precursor processing and myristoylation in morphogenesis and infectivity of human immunodeficiency virus type 1,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 86, no. 15, pp. 5781–5, Aug. 1989.
- [232] A. Ono and E. O. Freed, “Plasma membrane rafts play a critical role in HIV-1 assembly and release,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 98, no. 24, pp. 13925–30, Nov. 2001.
- [233] S. M. Campbell, S. M. Crowe, and J. Mak, “Lipid rafts and HIV-1: From viral entry to assembly of progeny virions,” in *Journal of Clinical Virology*, 2001, vol. 22, no. 3, pp. 217–227.
- [234] K. Holm, K. Weclawicz, R. Hewson, and M. Suomalainen, “Human Immunodeficiency Virus Type 1 Assembly and Lipid Rafts: Pr55gag Associates with Membrane Domains That Are Largely Resistant to Brij98 but Sensitive to Triton X-100,” *J. Virol.*, vol. 77, no. 8, pp. 4805–4817, Apr. 2003.
- [235] P. Cosson, “Direct interaction between the envelope and matrix proteins of HIV-1,” *EMBO J.*, vol. 15, no. 21, pp. 5783–5788, Nov. 1996.
- [236] E. O. Freed and M. A. Martin, “The role of human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoproteins in virus infection,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 270, no. 41, pp. 23883–23886, 1995.
- [237] E. O. Freed and M. A. Martin, “Domains of the human immunodeficiency virus type 1 matrix and gp41 cytoplasmic tail required for envelope incorporation into virions,” *J. Virol.*, vol. 70, no. 1, pp. 341–51, Jan. 1996.

- [238] D. J. Wyma, A. Kotov, and C. Aiken, "Evidence for a stable interaction of gp41 with Pr55(Gag) in immature human immunodeficiency virus type 1 particles.," *J. Virol.*, vol. 74, no. 20, pp. 9381–7, Oct. 2000.
- [239] P. Provitera, A. Goff, A. Harenberg, F. Bouamr, C. Carter, and S. Scarlata, "Role of the major homology region in assembly of HIV-1 Gag," *Biochemistry*, vol. 40, no. 18, pp. 5565–5572, May 2001.
- [240] A. Borsetti, A. Ohagen, and H. G. Göttlinger, "The C-terminal half of the human immunodeficiency virus type 1 Gag precursor is sufficient for efficient particle assembly.," *J. Virol.*, vol. 72, no. 11, pp. 9313–7, Nov. 1998.
- [241] A. Khorchid, R. Halwani, M. A. Wainberg, and L. Kleiman, "Role of RNA in facilitating Gag/Gag-Pol interaction.," *J. Virol.*, vol. 76, no. 8, pp. 4131–7, Apr. 2002.
- [242] R. Berkowitz, J. Fisher, and S. P. Goff, "RNA packaging," *Current Topics in Microbiology and Immunology*, vol. 214, pp. 177–218, 1996.
- [243] G. K. Amarasinghe *et al.*, "Stem-loop SL4 of the HIV-1 psi RNA packaging signal exhibits weak affinity for the nucleocapsid protein. structural studies and implications for genome recognition.," *J. Mol. Biol.*, vol. 314, no. 5, pp. 961–70, Dec. 2001.
- [244] L. Selig *et al.*, "Interaction with the p6 domain of the gag precursor mediates incorporation into virions of Vpr and Vpx proteins from primate lentiviruses.," *J. Virol.*, vol. 73, no. 1, pp. 592–600, Jan. 1999.
- [245] W. Paxton, R. I. Connor, and N. R. Landau, "Incorporation of Vpr into human immunodeficiency virus type 1 virions: requirement for the p6 region of gag and mutational analysis.," *J. Virol.*, vol. 67, no. 12, pp. 7229–37, Dec. 1993.
- [246] M. Dettenhofer, S. Cen, B. A. Carlson, L. Kleiman, and X.-F. Yu, "Association of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Vif with RNA and Its Role in Reverse Transcription," *J. Virol.*, vol. 74, no. 19, pp. 8938–8945, Oct. 2000.
- [247] S. Höglund, A. Ohagen, K. Lawrence, and D. Gabuzda, "Role of vif during packing of the core of HIV-1.," *Virology*, vol. 201, no. 2, pp. 349–55, Jun. 1994.
- [248] D. Muriaux, J. Mirro, D. Harvin, and A. Rein, "RNA is a structural element in retrovirus particles," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 98, no. 9, pp. 5246–5251, Apr. 2001.
- [249] A. Lever, H. Gottlinger, W. Haseltine, and J. Sodroski, "Identification of a sequence required for efficient packaging of human immunodeficiency virus type 1 RNA into virions.," *J. Virol.*, vol. 63, no. 9, pp. 4085–7, Sep. 1989.

- [250] J.-C. Paillart, M. Shehu-Xhilaga, R. Marquet, and J. Mak, "Dimerization of retroviral RNA genomes: an inseparable pair.," *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 2, no. 6, pp. 461–72, Jun. 2004.
- [251] G. K. Amarasinghe, R. N. De Guzman, R. B. Turner, K. J. Chancellor, Z. R. Wu, and M. F. Summers, "NMR structure of the HIV-1 nucleocapsid protein bound to stem-loop SL2 of the psi-RNA packaging signal. Implications for genome recognition.," *J. Mol. Biol.*, vol. 301, no. 2, pp. 491–511, Aug. 2000.
- [252] J. L. Clever, D. A. Eckstein, and T. G. Parslow, "Genetic dissociation of the encapsidation and reverse transcription functions in the 5' R region of human immunodeficiency virus type 1.," *J. Virol.*, vol. 73, no. 1, pp. 101–9, Jan. 1999.
- [253] S. Cen *et al.*, "Retrovirus-specific packaging of aminoacyl-tRNA synthetases with cognate primer tRNAs.," *J. Virol.*, vol. 76, no. 24, pp. 13111–5, Dec. 2002.
- [254] S. Cen, H. Javanbakht, M. Niu, and L. Kleiman, "Ability of Wild-Type and Mutant Lysyl-tRNA Synthetase To Facilitate tRNA^{Lys} Incorporation into Human Immunodeficiency Virus Type 1," *J. Virol.*, vol. 78, no. 3, pp. 1595–1601, Feb. 2004.
- [255] J. Gabor, S. Cen, H. Javanbakht, M. Niu, and L. Kleiman, "Effect of altering the tRNA(Lys)(3) concentration in human immunodeficiency virus type 1 upon its annealing to viral RNA, GagPol incorporation, and viral infectivity.," *J. Virol.*, vol. 76, no. 18, pp. 9096–102, Sep. 2002.
- [256] F. Guo, S. Cen, M. Niu, H. Javanbakht, and L. Kleiman, "Specific inhibition of the synthesis of human lysyl-tRNA synthetase results in decreases in tRNA(Lys) incorporation, tRNA(3)(Lys) annealing to viral RNA, and viral infectivity in human immunodeficiency virus type 1.," *J. Virol.*, vol. 77, no. 18, pp. 9817–22, Sep. 2003.
- [257] H. Javanbakht, S. Cen, K. Musier-Forsyth, and L. Kleiman, "Correlation between tRNA^{Lys}3 aminoacylation and its incorporation into HIV-1.," *J. Biol. Chem.*, vol. 277, no. 20, pp. 17389–96, May 2002.
- [258] A. Khorchid *et al.*, "Sequences within Pr160gag-pol affecting the selective packaging of primer tRNA(Lys3) into HIV-1.," *J. Mol. Biol.*, vol. 299, no. 1, pp. 17–26, May 2000.
- [259] J. Mak, M. Jiang, M. A. Wainberg, M. L. Hammarö, D. Rekosh, and L. Kleiman, "Role of Pr160gag-pol in mediating the selective incorporation of tRNA(Lys) into human immunodeficiency virus type 1 particles.," *J. Virol.*, vol. 68, no. 4, pp. 2065–72, Apr. 1994.
- [260] Y. Huang, J. Mak, Q. Cao, Z. Li, M. A. Wainberg, and L. Kleiman, "Incorporation of excess wild-type and mutant tRNA(3Lys) into human immunodeficiency virus type 1.," *J. Virol.*, vol. 68, no. 12, pp. 7676–83, Dec. 1994.

- [261] M. J. Renda, J. D. Rosenblatt, E. Klimatcheva, L. M. Demeter, R. A. Bambara, and V. Planelles, "Mutation of the Methylated tRNA³Lys Residue A58 Disrupts Reverse Transcription and Inhibits Replication of Human Immunodeficiency Virus Type 1," *J. Virol.*, vol. 75, no. 20, pp. 9671–9678, Oct. 2001.
- [262] J. Mak and L. Kleiman, "Primer tRNAs for reverse transcription.," *J. Virol.*, vol. 71, no. 11, pp. 8087–95, Nov. 1997.
- [263] L. Kleiman, R. Halwani, and H. Javanbakht, "The Selective Packaging and Annealing of Primer tRNA^{Lys}3 in HIV-1," *Curr. HIV Res.*, vol. 2, no. 2, pp. 163–175, Mar. 2005.
- [264] J. E. Garrus *et al.*, "Tsg101 and the vacuolar protein sorting pathway are essential for HIV-1 budding," *Cell*, vol. 107, no. 1, pp. 55–65, Oct. 2001.
- [265] J. Martin-Serrano, T. Zang, and P. D. Bieniasz, "HIV-1 and Ebola virus encode small peptide motifs that recruit Tsg101 to sites of particle assembly to facilitate egress.," *Nat. Med.*, vol. 7, no. 12, pp. 1313–9, Dec. 2001.
- [266] L. VerPlank *et al.*, "Tsg101, a homologue of ubiquitin-conjugating (E2) enzymes, binds the L domain in HIV type 1 Pr55(Gag).," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 98, no. 14, pp. 7724–9, Jul. 2001.
- [267] C. Debouck, J. G. Gorniak, J. E. Strickler, T. D. Meek, B. W. Metcalf, and M. Rosenberg, "Human immunodeficiency virus protease expressed in *Escherichia coli* exhibits autoprocessing and specific maturation of the gag precursor.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 84, no. 24, pp. 8903–8906, 1987.
- [268] K. Wiegers, G. Rutter, H. Kottler, U. Tessmer, H. Hohenberg, and H. G. Kräusslich, "Sequential steps in human immunodeficiency virus particle maturation revealed by alterations of individual Gag polyprotein cleavage sites.," *J. Virol.*, vol. 72, no. 4, pp. 2846–54, Apr. 1998.
- [269] H. Akari *et al.*, "High level expression of human immunodeficiency virus type-1 Vif inhibits viral infectivity by modulating proteolytic processing of the Gag precursor at the p2/nucleocapsid processing site.," *J. Biol. Chem.*, vol. 279, no. 13, pp. 12355–62, Mar. 2004.
- [270] E. Skripkin, J. C. Paillart, R. Marquet, B. Ehresmann, and C. Ehresmann, "Identification of the primary site of the human immunodeficiency virus type 1 RNA dimerization in vitro.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 91, no. 11, pp. 4945–9, May 1994.
- [271] A. Corbin, B. Grigorov, P. Roingeard, J.-L. Darlix, and D. Muriaux, "[Revisiting HIV-1 assembly].," *Med. Sci. (Paris)*, vol. 24, no. 1, pp. 49–55, Jan. 2008.
- [272] L. Larrouy, F. Brun-Vézinet, and D. Descamps, "Mutations au niveau des sites de

- clivage de gag et du changement de cadre de lecture gag-pol du VIH-1 et réponse virologique à un traitement par inhibiteurs de protéase,” *Virologie*, vol. 14, no. 2, pp. 119–128, Mar. 2010.
- [273] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services., “DynaMed,” 2019. [Online]. Available: <https://www.dynamed.com/results/images?q=VIH&lang=fr>. [Accessed: 27-Dec-2019].
- [274] M. Tersmette *et al.*, “Differential syncytium-inducing capacity of human immunodeficiency virus isolates: frequent detection of syncytium-inducing isolates in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex,” *J. Virol.*, vol. 62, no. 6, pp. 2026–32, Jun. 1988.
- [275] J. D. Reeves and R. W. Doms, “Human immunodeficiency virus type 2,” *Journal of General Virology*, vol. 83, no. 6. Society for General Microbiology, pp. 1253–1265, 2002.
- [276] E. A. Berger, P. M. Murphy, and J. M. Farber, “CHEMOKINE RECEPTORS AS HIV-1 CORECEPTORS: Roles in Viral Entry, Tropism, and Disease,” *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 17, no. 1, pp. 657–700, Apr. 1999.
- [277] A. L. Edinger, J. E. Clements, and R. W. Doms, “Chemokine and orphan receptors in HIV-2 and SIV tropism and pathogenesis,” *Virology*, vol. 260, no. 2, pp. 211–221, Aug. 1999.
- [278] Y. Furuta *et al.*, “Infection of vaginal and colonic epithelial cells by the human immunodeficiency virus type 1 is neutralized by antibodies raised against conserved epitopes in the envelope glycoprotein gp120,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 91, no. 26, pp. 12559–12563, Dec. 1994.
- [279] N. Yahi, S. Baghdiguian, H. Moreau, and J. Fantini, “Galactosyl ceramide (or a closely related molecule) is the receptor for human immunodeficiency virus type 1 on human colon epithelial HT29 cells,” *J. Virol.*, vol. 66, no. 8, pp. 4848–54, Aug. 1992.
- [280] J. M. Harouse *et al.*, “Inhibition of entry of HIV-1 in neural cell lines by antibodies against galactosyl ceramide,” *Science (80-.)*, vol. 253, no. 5017, pp. 320–323, 1991.
- [281] J. Homsy, M. Meyer, M. Tateno, S. Clarkson, and J. A. Levy, “The Fc and not CD4 receptor mediates antibody enhancement of HIV infection in human cells,” *Science (80-.)*, vol. 244, no. 4910, pp. 1357–1360, 1989.
- [282] W. E. Robinson *et al.*, “Antibody-dependent enhancement of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in vitro by serum from HIV-1-infected and passively immunized chimpanzees,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol.

86, no. 12, pp. 4710–4714, 1989.

- [283] C. E. Hioe, L. Bastiani, J. E. Hildreth, and S. Zolla-Pazner, “Role of cellular adhesion molecules in HIV type 1 infection and their impact on virus neutralization,” *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, vol. 14 Suppl 3, pp. S247-54, Oct. 1998.
- [284] J. Arthos *et al.*, “HIV-1 envelope protein binds to and signals through integrin $\alpha 4\beta 7$, the gut mucosal homing receptor for peripheral T cells,” *Nat. Immunol.*, vol. 9, no. 3, pp. 301–309, Mar. 2008.
- [285] W. F. Ferreira, A. S. Pinto, E. P. Alvarez, and R. A. Sousa, “Immunodeficiency viruses,” *Acta Med. Port.*, vol. 4 Suppl 1, p. 1986, 1991.
- [286] J. A. Levy, “HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges,” *Aids*, vol. 23, no. 2, pp. 147–160, 2009.
- [287] L. Menéndez-Arias, “Targeting HIV: Antiretroviral therapy and development of drug resistance,” *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 23, no. 8, pp. 381–388, 2002.
- [288] D. D. Ho, “Perspectives series: host/pathogen interactions. Dynamics of HIV-1 replication in vivo,” *J. Clin. Invest.*, vol. 99, no. 11, pp. 2565–2567, 1997.
- [289] 1 Hebb, D. O. Singer, and W. Gray, “Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan,” *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 18, no. 3, pp. 555–586, 1999.
- [290] J. K. Carr *et al.*, “Diverse BF recombinants have spread widely since the introduction of hiv-1 into South America,” *Aids*, vol. 15, no. 15, 2001.
- [291] L. A. M. Luft, M. J. Gill, and D. L. Church, “HIV-1 viral diversity and its implications for viral load testing: Review of current platforms,” *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 15, no. 10, pp. e661–e670, 2011.
- [292] “Fiche d’information 2019 — Dernières statistiques sur l’état de l’épidémie de sida | ONUSIDA.” [Online]. Available: <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>. [Accessed: 21-Dec-2019].
- [293] NAP, *Journée Mondiale de lutte contre le Sida 2017 Réalisations et Perspectives*, vol. 67, no. 6. 2017, pp. 14–21.
- [294] “Quels sont les modes de transmission du VIH ? - Sida Info Service.” [Online]. Available: <https://www.sida-info-service.org/generalites-sur-la-transmission-du/>. [Accessed: 22-Dec-2019].
- [295] “Virus de l’immunodéficience humaine — Wikipédia.” [Online]. Available: https://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_de_l%27immunod%C3%A9ficience_humaine#cite_note-50. [Accessed: 22-Dec-2019].

- [296] J. C. Lemahieu, “LES RÉTROVIRUS,” pp. 1–23, 1978.
- [297] “RÉTROVIRUS - Encyclopædia Universalis.” [Online]. Available: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/retrovirus/>. [Accessed: 22-Dec-2019].
- [298] “FMPMC-PS - Virologie - Niveau DCEM1.” [Online]. Available: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.4.2.3.html>. [Accessed: 22-Dec-2019].
- [299] “Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection-Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV in the United States </P><P>Recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services.” [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5402a1.htm>. [Accessed: 22-Dec-2019].
- [300] B. F. Keele *et al.*, “Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 105, no. 21, pp. 7552–7557, May 2008.
- [301] J. A. Levy, “The Transmission of AIDS: The Case of the Infected Cell,” *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 259, no. 20, pp. 3037–3038, May 1988.
- [302] D. M. Phillips and A. S. Bourinbaiar, “Mechanism of HIV spread from lymphocytes to epithelia,” *Virology*, vol. 186, no. 1, pp. 261–73, Jan. 1992.
- [303] M. Kaizu *et al.*, “Repeated intravaginal inoculation with cell-associated simian immunodeficiency virus results in persistent infection of nonhuman primates,” *J. Infect. Dis.*, vol. 194, no. 7, pp. 912–6, Oct. 2006.
- [304] P. Gupta *et al.*, “High viral load in semen of human immunodeficiency virus type 1-infected men at all stages of disease and its reduction by therapy with protease and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors,” *J. Virol.*, vol. 71, no. 8, pp. 6271–5, Aug. 1997.
- [305] T. D. Hollingsworth, R. M. Anderson, and C. Fraser, “HIV-1 transmission, by stage of infection,” *J. Infect. Dis.*, vol. 198, no. 5, pp. 687–93, Sep. 2008.
- [306] M. C. Atkins, E. M. Carlin, V. C. Emery, P. D. Griffiths, and F. Boag, “Fluctuations of HIV load in semen of HIV positive patients with newly acquired sexually transmitted diseases,” *BMJ*, vol. 313, no. 7053, pp. 341–2, Aug. 1996.
- [307] D. T. Halperin and R. C. Bailey, “Male circumcision and HIV infection: 10 years and counting,” *Lancet (London, England)*, vol. 354, no. 9192, pp. 1813–5, Nov. 1999.
- [308] R. W. Coombs, P. S. Reichelderfer, and A. L. Landay, “Recent observations on HIV type-1 infection in the genital tract of men and women,” *AIDS*, vol. 17, no. 4, pp. 455–

80, Mar. 2003.

- [309] Z. Q. Zhang *et al.*, “Sexual transmission and propagation of SIV and HIV in resting and activated CD4+ T cells,” *Science* (80-.), vol. 286, no. 5443, pp. 1353–1357, Nov. 1999.
- [310] N. S. Padian *et al.*, “Diaphragm and lubricant gel for prevention of HIV acquisition in southern African women: a randomised controlled trial,” *Lancet*, vol. 370, no. 9583, pp. 251–261, Jul. 2007.
- [311] A. Tachet *et al.*, “Detection and quantification of HIV-1 in semen: Identification of a subpopulation of men at high potential risk of viral sexual transmission,” *AIDS*, vol. 13, no. 7, pp. 823–831, 1999.
- [312] J. Münch *et al.*, “Semen-Derived Amyloid Fibrils Drastically Enhance HIV Infection,” *Cell*, vol. 131, no. 6, pp. 1059–1071, Dec. 2007.
- [313] “Infection par le VIH/sida - EurekaSanté par VIDAL.” [Online]. Available: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/ist-vih-sida.html?print=1>. [Accessed: 22-Dec-2019].
- [314] D. D. Ho, M. G. Sarngadharan, L. Resnick, F. Dimarzoveronese, T. R. Rota, and M. S. Hirsch, “Primary human T-lymphotropic virus type III infection,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 103, no. 6 I, pp. 880–883, 1985.
- [315] D. A. Cooper *et al.*, “ACUTE AIDS RETROVIRUS INFECTION. Definition of a Clinical Illness Associated with Seroconversion,” *Lancet*, vol. 325, no. 8428, pp. 537–540, Mar. 1985.
- [316] E. S. Daar *et al.*, “Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 134, no. 1, pp. 25–9, Jan. 2001.
- [317] F. M. Hecht *et al.*, “Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection,” *AIDS*, vol. 16, no. 8, pp. 1119–1129, May 2002.
- [318] G. Hardy, “Keystone HIV pathogenesis and vaccine development report,” *GMHC Treat. Issues*, vol. 18, no. 5–6, pp. 6–8.
- [319] J. M. Brechley *et al.*, “CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract,” *J. Exp. Med.*, vol. 200, no. 6, pp. 749–759, Sep. 2004.
- [320] M. Centlivre, M. Sala, S. Wain-Hobson, and B. Berkhout, “In HIV-1 pathogenesis the

- die is cast during primary infection.,” *AIDS*, vol. 21, no. 1, pp. 1–11, Jan. 2007.
- [321] J. M. Brenchley *et al.*, “T-Cell Subsets That Harbor Human Immunodeficiency Virus (HIV) In Vivo: Implications for HIV Pathogenesis,” *J. Virol.*, vol. 78, no. 3, pp. 1160–1168, Feb. 2004.
 - [322] D. C. Douek *et al.*, “HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells,” *Nature*, vol. 417, no. 6884, pp. 95–98, May 2002.
 - [323] S. G. Deeks *et al.*, “Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load,” *Blood*, vol. 104, no. 4, pp. 942–7, Aug. 2004.
 - [324] N. C. Connolly, S. A. Riddler, and C. R. Rinaldo, “Proinflammatory cytokines in HIV disease—a review and rationale for new therapeutic approaches,” *AIDS Rev.*, vol. 7, no. 3, pp. 168–80, Jul. 2005.
 - [325] M. R. Betts *et al.*, “HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional CD8+ T cells,” *Blood*, vol. 107, no. 12, pp. 4781–9, Jun. 2006.
 - [326] J. M. Benito, M. López, and V. Soriano, “The role of CD8+ T-cell response in HIV infection,” *AIDS Rev.*, vol. 6, no. 2, pp. 79–88.
 - [327] G. H. Holm and D. Gabuzda, “Distinct mechanisms of CD4+ and CD8+ T-cell activation and bystander apoptosis induced by human immunodeficiency virus type 1 virions,” *J. Virol.*, vol. 79, no. 10, pp. 6299–311, May 2005.
 - [328] D. C. Douek, “Disrupting T-cell homeostasis: how HIV-1 infection causes disease,” *AIDS Rev.*, vol. 5, no. 3, pp. 172–7.
 - [329] M. D. Hazenberg *et al.*, “Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS,” *AIDS*, vol. 17, no. 13, pp. 1881–1888, Sep. 2003.
 - [330] C. Petrovas *et al.*, “PD-1 is a regulator of virus-specific CD8+ T cell survival in HIV infection,” *J. Exp. Med.*, vol. 203, no. 10, pp. 2281–2292, 2006.
 - [331] F. J. Timsit, M. Janier, C. Vernay-Vaïsse, F. Bouscarat, S. Fouéré, and N. Dupin, “Primary HIV infection,” *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 143, no. 11, pp. 749–751, Nov. 2016.
 - [332] E. S. Daar, C. D. Pilcher, and F. M. Hecht, “Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection,” *Curr. Opin. HIV AIDS*, vol. 3, no. 1, pp. 10–15, 2008.
 - [333] P. Vanhems *et al.*, “Comprehensive classification of symptoms and signs reported

- among 218 patients with acute HIV-1 infection.,” *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 21, no. 2, pp. 99–106, Jun. 1999.
- [334] P. Vanhems *et al.*, “Clinical features of acute retroviral syndrome differ by route of infection but not by gender and age.,” *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 31, no. 3, pp. 318–21, Nov. 2002.
- [335] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services., “Overview of HIV Infection,” 2019. [Online]. Available: <https://www.dynamed.com/condition/overview-of-hiv-infection#PATHOGENESIS>. [Accessed: 29-Dec-2019].
- [336] V. Appay, J. R. Almeida, D. Sauce, B. Autran, and L. Papagno, “Accelerated immune senescence and HIV-1 infection.,” *Exp. Gerontol.*, vol. 42, no. 5, pp. 432–7, May 2007.
- [337] “HIV Infection and AIDS Clinical Presentation: History, Physical Examination.” [Online]. Available: <https://emedicine.medscape.com/article/211316-clinical>. [Accessed: 29-Dec-2019].
- [338] “HIV Infection and AIDS Differential Diagnoses.” [Online]. Available: <https://emedicine.medscape.com/article/211316-differential>. [Accessed: 29-Dec-2019].
- [339] J. V. Giorgi *et al.*, “Shorter Survival in Advanced Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection Is More Closely Associated with T Lymphocyte Activation than with Plasma Virus Burden or Virus Chemokine Coreceptor Usage,” *J. Infect. Dis.*, vol. 179, no. 4, pp. 859–870, Apr. 1999.
- [340] A. Biancotto *et al.*, “Abnormal activation and cytokine spectra in lymph nodes of people chronically infected with HIV-1.,” *Blood*, vol. 109, no. 10, pp. 4272–9, May 2007.
- [341] S. D. Lawn, S. T. Butera, and T. M. Folks, “Contribution of immune activation to the pathogenesis and transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection,” *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 14, no. 4, pp. 753–777, 2001.
- [342] C. A. Sabin and J. D. Lundgren, “The natural history of HIV infection.”
- [343] H. Mohri *et al.*, “Increased turnover of T lymphocytes in HIV-1 infection and its reduction by antiretroviral therapy.,” *J. Exp. Med.*, vol. 194, no. 9, pp. 1277–87, Nov. 2001.
- [344] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services., “Acute HIV Infection,” 2019. [Online]. Available: <https://www.dynamed.com/condition/acute-hiv-infection#TESTING>. [Accessed: 29-Dec-2019].
- [345] A. M. Moon and J. A. Bartlett, “HIV infection and AIDS,” *Men’s Heal. Third Ed.*, pp. 252–272, 2009.

- [346] *Harrison's Principles Of Internal Medicine, 19 E (2015).* .
- [347] "Symptômes et évolution du VIH - Immunologie - Santé - Virologie." [Online]. Available: <https://www.biologie-maroc.com/2017/10/symptomes-et-evolution-du-vih.html>. [Accessed: 29-Dec-2019].
- [348] R. M. Selik, E. D. Mokotoff, B. Branson, S. Michele Owen, S. Whitmore, and H. Irene Hall, "Revised surveillance case definition for HIV infection - United States, 2014," *MMWR Recomm. Reports*, vol. 63, no. 1, 2014.
- [349] C. Katlama and J. Ghosn, *VIH ET SIDA*, 2nd ed. MASSON.
- [350] "Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults," 1993.
- [351] United States Department of Health and Human Services, United States Department of Health and Human Services (DHHS), and U.S. Department of Health & Human Services, "What's New in the Guidelines? | Adult and Adolescent ARV | AIDSinfo," 2019. [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/37/whats-new-in-the-guidelines->. [Accessed: 29-Dec-2019].
- [352] U.S. Department of Health & Human Services, "What's New | Adult and Adolescent Opportunistic Infection | AIDSinfo," 2019. [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/392/whats-new>. [Accessed: 31-Dec-2019].
- [353] U.S. Department of Health and Human Services, "guide for HIV/AIDS clinical care," 2014.
- [354] "ANTIRETROVIRAL THERAPY - AIDS Institute Clinical Guidelines." [Online]. Available: <https://www.hivguidelines.org/antiretroviral-therapy/>. [Accessed: 31-Dec-2019].
- [355] J. A. Aberg, J. E. Gallant, K. G. Ghanem, P. Emmanuel, B. S. Zingman, and M. A. Horberg, "Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the infectious diseases society of America," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 58, no. 1, Jan. 2014.
- [356] "Primary Care Approach - AIDS Institute Clinical Guidelines." [Online]. Available: <https://www.hivguidelines.org/hiv-care/primary-care-approach/#>. [Accessed: 31-Dec-2019].
- [357] K. A. Workowski and G. A. Bolan, "Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015," *MMWR Recomm. Reports*, vol. 64, no. 3, pp. 1–138, 2015.

- [358] T. Holsinger, J. Deveau, M. Boustani, and J. W. Williams, “Does this patient have dementia?,” *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 297, no. 21, pp. 2391–2404, Jun. 2007.
- [359] J. W. Williams, P. H. Noël, J. A. Cordes, G. Ramirez, and M. Pignone, “Is this patient clinically depressed?,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 287, no. 9, pp. 1160–1170, 06-Mar-2002.
- [360] M. R. Anderson, K. Klink, and A. Cohrssen, “Evaluation of Vaginal Complaints,” *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 291, no. 11, pp. 1368–1379, Mar. 2004.
- [361] D. R. K. (Author) Paul E. Sax (Author), Calvin J. Cohen (Author), *HIV Essentials 2017 8th Edition*. 2017.
- [362] T. C. Quinn *et al.*, “Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group.,” *N Engl J Med*, vol. 342, no. 13, pp. 921–9, 2000.
- [363] R. H. Lyles *et al.*, “Natural History of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viremia after Seroconversion and Proximal to AIDS in a Large Cohort of Homosexual Men,” *J. Infect. Dis.*, vol. 181, no. 3, pp. 872–880, Mar. 2000.
- [364] K. N. Althoff *et al.*, “Late Presentation for Human Immunodeficiency Virus Care in the United States and Canada,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 50, no. 11, pp. 1512–1520, Jun. 2010.
- [365] S. Mallal *et al.*, “HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, no. 6, pp. 568–579, Feb. 2008.
- [366] S. Hetherington *et al.*, “Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir.,” *Clin. Ther.*, vol. 23, no. 10, pp. 1603–14, Oct. 2001.
- [367] S. Y. Liang and H. E. L. Reno, “Infectious Disease/CDC Update. Update on Emerging Infections: News From the Centers for Disease Control and Prevention.,” *Ann. Emerg. Med.*, vol. 66, no. 5, pp. 527–8, Nov. 2015.
- [368] A. K. Pau, J. M. George, and A.-I. Bcps, “Antiretroviral Therapy: Current Drugs,” *Infect Dis Clin North Am*, vol. 28, no. 3, pp. 371–402, 2014.
- [369] M. A. Fischl *et al.*, “The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 317, no. 4, pp. 185–91, Jul. 1987.
- [370] D. Nolan and S. Mallal, “Complications associated with NRTI therapy: update on clinical features and possible pathogenic mechanisms.,” *Antivir. Ther.*, vol. 9, no. 6, pp. 849–63, Dec. 2004.

- [371] G. Moyle, “Mechanisms of HIV and nucleoside reverse transcriptase inhibitor injury to mitochondria,” in *Antiviral Therapy*, 2005, vol. 10, no. SUPPL. 2.
- [372] United States Department of Health and Human Services, “Lignes directrices pour l’utilisation d’agents antirétroviraux chez les adultes et les adolescents vivant avec le VIH | Tableau de données | AIDSinfo,” 2019. [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/htmltables/1/7285>. [Accessed: 31-Dec-2019].
- [373] United States Department of Health and Human Services, “Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV | Data Table | AIDSinfo,” 2019. [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/htmltables/1/7281>. [Accessed: 31-Dec-2019].
- [374] United States Department of Health and Human Services (DHHS), “Caractéristiques des inhibiteurs de protéase,” 2019. [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/htmltables/1/7277>. [Accessed: 31-Dec-2019].
- [375] C. Hicks and R. M. Gulick, “Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 48, no. 7, pp. 931–9, Apr. 2009.
- [376] Food and Drug Administration, “STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate) tablets, for oral use,” no. October. pp. 1–35, 2015.
- [377] Food and Drug Administration, “ISENTRESS® (raltegravir).” 2013.
- [378] Food and Drug Administration, “TIVICAY(dolutegravir) Tablets for Oral Use.” pp. 1–37, 2013.
- [379] U.S. Department of Health & Human Services, “Characteristics of Integrase Strand Transfer Inhibitors,” 2019. [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/htmltables/1/7273>. [Accessed: 31-Dec-2019].
- [380] Food and Drug Administration, “SELZENTRY (maraviroc) Tablets, for oral use.” pp. 1–52, 2013.
- [381] United States Department of Health and Human Services (DHHS), “Characteristics of the CCR5 Antagonist.” [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/htmltables/1/7268>. [Accessed: 01-Jan-2020].
- [382] Food and Drug Administration, “Fuzeon (Product Label),” pp. 1–23, 2013.
- [383] United States Department of Health and Human Services (DHHS), “Characteristics of the Fusion Inhibitor,” 2019. [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/htmltables/1/7269>. [Accessed: 01-Jan-2020].

- [384] P. Hayward, “Highlights from the 9th International AIDS Society meeting,” in *The Lancet. Infectious diseases*, 2017, vol. 17, no. 9, p. 902.
- [385] D. R. Kuritzkes *et al.*, “Antiretroviral activity of the anti-CD4 monoclonal antibody TNX-355 in patients infected with HIV type 1,” *J. Infect. Dis.*, vol. 189, no. 2, pp. 286–91, Jan. 2004.
- [386] L.-W. Duan *et al.*, “A non-canonical binding interface in the crystal structure of HIV-1 gp120 core in complex with CD4,” *Sci. Rep.*, vol. 7, p. 46733, 2017.
- [387] C. S. Pace, M. W. Fordyce, D. Franco, C.-Y. Kao, M. S. Seaman, and D. D. Ho, “Anti-CD4 monoclonal antibody ibalizumab exhibits breadth and potency against HIV-1, with natural resistance mediated by the loss of a V5 glycan in envelope,” *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 62, no. 1, pp. 1–9, Jan. 2013.
- [388] K. A. Reimann, L. C. Burkly, B. Burrus, B. C. Waite, C. I. Lord, and N. L. Letvin, “In vivo administration to rhesus monkeys of a CD4-specific monoclonal antibody capable of blocking AIDS virus replication,” *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, vol. 9, no. 3, pp. 199–207, Mar. 1993.
- [389] M. M. Freeman *et al.*, “Crystal structure of HIV-1 primary receptor CD4 in complex with a potent antiviral antibody,” *Structure*, vol. 18, no. 12, pp. 1632–41, Dec. 2010.
- [390] L. C. Burkly *et al.*, “Inhibition of HIV infection by a novel CD4 domain 2-specific monoclonal antibody. Dissecting the basis for its inhibitory effect on HIV-induced cell fusion,” *J. Immunol.*, vol. 149, no. 5, pp. 1779–87, Sep. 1992.
- [391] United States Department of Health and Human Services (DHHS), “Characteristics of the CD4 Post-Attachment Inhibitor,” 2019. [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/htmltables/1/7264>. [Accessed: 01-Jan-2020].
- [392] U.S. Department of Health & Human Services, “Coformulated Single-Tablet Regimens | Appendix B: Drug Characteristics Tables | Adult and Adolescent ARV | AIDSinfo,” 2019. [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/536/coformulated-single-tablet-regimens>. [Accessed: 01-Jan-2020].
- [393] United States Department of Health and Human Services, “NRTI-Based, Fixed-Dose Combination Tablets | Appendix B: Drug Characteristics Tables | Adult and Adolescent ARV | AIDSinfo,” 2019. [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/537/nrti-based--fixed-dose-combination-tablets>. [Accessed: 01-Jan-2020].
- [394] A. Trickey *et al.*, “Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies,” *Lancet HIV*, vol. 4,

no. 8, pp. e349–e356, Aug. 2017.

- [395] J. S. G. Montaner *et al.*, “Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and hiv transmission: The ‘HIV treatment as prevention’ experience in a Canadian setting,” *PLoS One*, vol. 9, no. 2, Feb. 2014.
- [396] M. Das *et al.*, “Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco,” *PLoS One*, vol. 5, no. 6, 2010.
- [397] R. M. Granich, C. F. Gilks, C. Dye, K. M. De Cock, and B. G. Williams, “Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model,” *Lancet*, vol. 373, no. 9657, pp. 48–57, Jan. 2009.
- [398] C. L. Townsend, M. Cortina-Borja, C. S. Peckham, A. De Ruiter, H. Lyall, and P. A. Tookey, “Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006,” *AIDS*, vol. 22, no. 8, pp. 973–981, May 2008.
- [399] R. Tubiana *et al.*, “Factors Associated with Mother-to-Child Transmission of HIV-1 Despite a Maternal Viral Load <500 Copies/mL at Delivery: A Case-Control Study Nested in the French Perinatal Cohort (EPF-ANRS CO1),” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 50, no. 4, pp. 585–596, Feb. 2010.
- [400] A. J. Rodger *et al.*, “Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study,” *Lancet*, vol. 393, no. 10189, pp. 2428–2438, Jun. 2019.
- [401] B. Characteristics *et al.*, “Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 316, no. 2, pp. 171–181, 2016.
- [402] B. R. Bavinton *et al.*, “Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study,” *Lancet HIV*, vol. 5, no. 8, pp. e438–e447, Aug. 2018.
- [403] M. S. Cohen *et al.*, “Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission,” in *New England Journal of Medicine*, 2016, vol. 375, no. 9, pp. 830–839.
- [404] H. Samji *et al.*, “Closing the gap: Increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada,” *PLoS One*, vol. 8, no. 12, Dec. 2013.
- [405] F. J. Palella *et al.*, “CD4 cell count at initiation of ART, long-term likelihood of

- achieving CD4 >750 cells/mm³ and mortality risk,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 71, no. 9, pp. 2654–2662, Sep. 2016.
- [406] R. D. Moore and J. C. Keruly, “CD4+ Cell Count 6 Years after Commencement of Highly Active Antiretroviral Therapy in Persons with Sustained Virologic Suppression,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 44, no. 3, pp. 441–446, Feb. 2007.
- [407] United States Department of Health and Human Services, “Initiation of Antiretroviral Therapy | Adult and Adolescent ARV | AIDSinfo,” 2019. [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/10/initiation-of-antiretroviral-therapy>. [Accessed: 01-Jan-2020].
- [408] DynaMed: EBSCO Information Services., “Antiretroviral Therapy in Adults and Adolescents With HIV Infection,” 2019. [Online]. Available: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115311>. [Accessed: 01-Jan-2020].
- [409] T. Bicanic *et al.*, “Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: A prospective study,” *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 51, no. 2, pp. 130–134, Jun. 2009.
- [410] P. Phillips *et al.*, “Nontuberculous Mycobacterial Immune Reconstitution Syndrome in HIV-Infected Patients: Spectrum of Disease and Long-Term Follow-Up,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 41, no. 10, pp. 1483–1497, Nov. 2005.
- [411] D. R. Boulware *et al.*, “Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 26, pp. 2487–2498, 2014.
- [412] M. E. Török *et al.*, “Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 52, no. 11, pp. 1374–1383, Jun. 2011.
- [413] S. S. Abdool Karim *et al.*, “Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 16, pp. 1492–1501, Oct. 2011.
- [414] F. X. Blanc *et al.*, “Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 16, pp. 1471–1481, Oct. 2011.
- [415] D. V. Havlir *et al.*, “Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 16, pp. 1482–1491, Oct. 2011.
- [416] S. S. Abdool Karim *et al.*, “Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, no. 8, pp. 697–706, Feb. 2010.
- [417] M. Velasco *et al.*, “Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis,” *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 50, no. 2, pp. 148–152, Feb. 2009.

- [418] S. Gopal *et al.*, “Association of early HIV viremia with mortality after HIV-associated lymphoma,” *AIDS*, vol. 27, no. 15, pp. 2365–2373, Sep. 2013.
- [419] S. Gopal *et al.*, “Lymphoma immune reconstitution inflammatory syndrome in the center for AIDS research network of integrated clinical systems cohort,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 59, no. 2, pp. 279–286, Jul. 2014.
- [420] United States Department of Health and Human Services (DHHS), “Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents,” in *Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents*, 2019.
- [421] R. Paredes *et al.*, “Pre-existing Minority Drug-Resistant HIV-1 Variants, Adherence, and Risk of Antiretroviral Treatment Failure,” *J. Infect. Dis.*, pp. 100126095936095–000, Jan. 2010.
- [422] A. Mocroft *et al.*, “Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: Results from a single treatment centre,” *AIDS*, vol. 15, no. 2, pp. 185–194, Jan. 2001.
- [423] A. d’Arminio Monforte *et al.*, “Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients,” *AIDS*, vol. 14, no. 5, pp. 499–507, Mar. 2000.
- [424] H. Gatanaga *et al.*, “Detection of HIV Type 1 Load by the Roche Cobas TaqMan Assay in Patients with Viral Loads Previously Undetectable by the Roche Cobas Amplicor Monitor,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 48, no. 2, pp. 260–262, Jan. 2009.
- [425] N. Boillat-Blanco *et al.*, “Virological outcome and management of persistent low-level viraemia in HIV-1-infected patients: 11 years of the Swiss HIV cohort study,” *Antivir. Ther.*, vol. 20, no. 2, pp. 165–175, 2015.
- [426] M. A. Vandenhende, “Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients; The antiretroviral therapy cohort collaboration (ART-CC),” *AIDS*, vol. 29, no. 3, pp. 373–383, Jan. 2015.
- [427] M. C. Hosseinipour *et al.*, “The public health approach to identify antiretroviral therapy failure: High-level nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among Malawians failing first-line antiretroviral therapy,” *AIDS*, vol. 23, no. 9, pp. 1127–1134, Jun. 2009.
- [428] A. Castagna *et al.*, “Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study,” *J. Infect. Dis.*, vol. 210, no. 3, pp. 354–362, Aug. 2014.
- [429] J. J. Eron *et al.*, “Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: Final results of two randomised, placebo-controlled trials,”

Lancet Infect. Dis., vol. 13, no. 7, pp. 587–596, Jul. 2013.

- [430] United States Department of Health and Human Services (DHHS), “Échec virologique | Prise en charge du patient expérimenté en traitement | ARV adulte et adolescent | AIDSinfo,” 2019. [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/15/virologic-failure>. [Accessed: 01-Jan-2020].
- [431] C. Burtis, E. Ashwood, and D. Bruns, *tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics 4th edition*. .
- [432] Didier Gauthier, “METHODES IMMUNOCHIMIQUES QUANTITATIVES DE DOSAGE (applicable à ELISA et au RIA),” 2007. [Online]. Available: http://www8.umoncton.ca/umcm-gauthier_didier/siitub/idquant.html. [Accessed: 06-Jan-2020].
- [433] H. Hocini and L. Andreoletti, “Méthodes d’analyse et de suivi de l’infection par les virus de l’immunodéficience humaine,” *Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2009, no. 417, pp. 39–48, 2009.
- [434] “ELISA Principles 101 - Nordic Biosite.” [Online]. Available: <https://www.nordicbiosite.com/blog/elisa-principles-101>. [Accessed: 06-Jan-2020].
- [435] J. Roy, N. Jain, G. Singh, B. Das, and B. Mallick, “Small RNA proteome as disease biomarker: An incognito treasure of clinical utility,” in *AGO-Driven Non-Coding RNAs*, Elsevier, 2019, pp. 101–136.
- [436] “Accueil Plateau technique de cytométrie en flux.” [Online]. Available: <https://www.univ-reims.fr/site/plateaux-techniques/plateau-technique-de-cytometrie-en-flux,17140,31442.html>? [Accessed: 07-Jan-2020].
- [437] “Schéma de la PCR.” [Online]. Available: <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/biomol/techgen/html/schempcr.htm>. [Accessed: 07-Jan-2020].
- [438] Ecole de l’ADN NIMES, “LA RÉACTION DE POLYMÉRISATION EN CHAÎNE (PCR) PRINCIPE ET APPLICATIONS.”
- [439] B. M. Branson, “The future of HIV testing,” *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 55, no. SUPPL. 2, 15-Dec-2010.
- [440] K. P. Delaney, D. L. Hanson, S. Masciotra, S. F. Ethridge, L. Wesolowski, and S. M. Owen, “Time Until Emergence of HIV Test Reactivity Following Infection With HIV-1: Implications for Interpreting Test Results and Retesting After Exposure,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 64, no. 1, pp. 53–59, 2017.

- [441] J. Feinberg, "Management of newly diagnosed HIV infection.," *Annals of internal medicine*, vol. 155, no. 7. 04-Oct-2011.
- [442] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services., "HIV Diagnostic Testing," 2019. [Online]. Available: <https://www.dynamed.com/evaluation/hiv-diagnostic-testing-12#GUID-B3583A1C-9111-4BB9-9F0C-4A328377C9DA>. [Accessed: 30-Dec-2019].
- [443] A. S. Fauci, R. R. Redfield, G. Sigounas, M. D. Weahkee, and B. P. Giroir, "Ending the HIV Epidemic: A Plan for the United States," *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 321, no. 9. American Medical Association, pp. 844–845, 05-Mar-2019.
- [444] J. A. Fleishman, B. R. Yehia, R. D. Moore, and K. A. Gebo, "The economic burden of late entry into medical care for patients with HIV infection," *Med. Care*, vol. 48, no. 12, pp. 1071–1079, Dec. 2010.
- [445] B. R. Schackman *et al.*, "The cost-effectiveness of rapid HIV testing in substance abuse treatment: Results of a randomized trial," *Drug Alcohol Depend.*, vol. 128, no. 1–2, pp. 90–97, Feb. 2013.
- [446] M. McNulty, A. S. Cifu, and D. Pitrak, "HIV screening," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 316, no. 2, pp. 213–214, Jul. 2016.
- [447] B. M. Branson *et al.*, "Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection : updated recommendations - Guidelines and Recommendations," *Centers Dis. Control Prev.*, pp. 4–7, 2014.
- [448] "Guidance for reporting results from the HIV laboratory diagnostic algorithm for use with serum and plasma specimens (4) Step 1 Step 2 Step 3 HIV-1/HIV-2 Ag/Ab IA b HIV-1/HIV-2 Antibody Differentiation IA c."
- [449] L. M. Styer, T. J. Sullivan, and M. M. Parker, "Evaluation of an alternative supplemental testing strategy for HIV diagnosis by retrospective analysis of clinical HIV testing data," *J. Clin. Virol.*, vol. 52, no. SUPPL. 1, Dec. 2011.
- [450] AIDSinfo, "Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV," 2019.
- [451] "Classification des manifestations cliniques et anomalies biologiques."
- [452] D. S. Clutter, M. R. Jordan, S. Bertagnolio, and R. W. Shafer, "HIV-1 Drug Resistance and Resistance Testing HHS Public Access," *Infect Genet Evol.*, vol. 46, pp. 292–307, 2016.

- [453] A. N. Phillips *et al.*, “Effectiveness and cost-effectiveness of potential responses to future high levels of transmitted HIV drug resistance in antiretroviral drug-naïve populations beginning treatment: modelling study and economic analysis,” *lancet. HIV*, vol. 1, no. 2, pp. e85-93, Nov. 2014.
- [454] M. S. Hirsch *et al.*, “Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adult HIV-1 Infection: 2008 Recommendations of an International AIDS Society–USA Panel,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 47, no. 2, pp. 266–285, Jul. 2008.
- [455] N. A. Bellosillo, L. Bachelier, and J. Villacian, “HIV Drug Resistance Tests: An Update on Methods for Calculating Phenotypic Fold Change from a Viral Genotype,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 48, no. 5, pp. 687–687, Mar. 2009.
- [456] L. M. Mansky, “Forward mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 in a T lymphoid cell line,” *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, vol. 12, no. 4, pp. 307–14, Mar. 1996.
- [457] D. N. Levy, G. M. Aldrovandi, O. Kutsch, and G. M. Shaw, “Dynamics of HIV-1 recombination in its natural target cells,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, no. 12, pp. 4204–9, Mar. 2004.
- [458] M. E. Abram, A. L. Ferris, W. Shao, W. G. Alvord, and S. H. Hughes, “Nature, Position, and Frequency of Mutations Made in a Single Cycle of HIV-1 Replication,” *J. Virol.*, vol. 84, no. 19, pp. 9864–9878, Oct. 2010.
- [459] A. S. Perelson and R. M. Ribeiro, “Modeling the within-host dynamics of HIV infection,” *BMC Biol.*, vol. 11, p. 96, Sep. 2013.
- [460] J. M. Coffin, “HIV population dynamics in vivo: Implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy,” *Science (80-.)*, vol. 267, no. 5197, pp. 483–489, 1995.
- [461] M. W. Tang and R. W. Shafer, “HIV-1 antiretroviral resistance: Scientific principles and clinical applications,” *Drugs*, vol. 72, no. 9, pp. e1-25, Jun. 2012.
- [462] J. M. Whitcomb *et al.*, “Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates,” *AIDS*, vol. 16, no. 15, pp. F41-7, Oct. 2002.
- [463] S.-Y. Rhee *et al.*, “HIV-1 protease mutations and protease inhibitor cross-resistance,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 54, no. 10, pp. 4253–61, Oct. 2010.
- [464] G. L. Melikian *et al.*, “Standardized comparison of the relative impacts of HIV-1 reverse transcriptase (RT) mutations on nucleoside RT inhibitor susceptibility,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 56, no. 5, pp. 2305–13, May 2012.
- [465] G. L. Melikian *et al.*, “Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) cross-

- resistance: implications for preclinical evaluation of novel NNRTIs and clinical genotypic resistance testing.,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 69, no. 1, pp. 12–20, Jan. 2014.
- [466] B. A. Larder, “Interactions between drug resistance mutations in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase.,” *J. Gen. Virol.*, vol. 75 (Pt 5), pp. 951–7, May 1994.
- [467] A. M. Geretti *et al.*, “Sensitive assessment of the virologic outcomes of stopping and restarting non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy.,” *PLoS One*, vol. 8, no. 7, p. e69266, 2013.
- [468] B. H. Chi *et al.*, “Single-dose tenofovir and emtricitabine for reduction of viral resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs in women given intrapartum nevirapine for perinatal HIV prevention: an open-label randomised trial.,” *Lancet (London, England)*, vol. 370, no. 9600, pp. 1698–705, Nov. 2007.
- [469] R. K. Gupta *et al.*, “Virological monitoring and resistance to first-line highly active antiretroviral therapy in adults infected with HIV-1 treated under WHO guidelines: a systematic review and meta-analysis.,” *Lancet. Infect. Dis.*, vol. 9, no. 7, pp. 409–17, Jul. 2009.
- [470] TenoRes Study Group, “Global epidemiology of drug resistance after failure of WHO recommended first-line regimens for adult HIV-1 infection: a multicentre retrospective cohort study.,” *Lancet. Infect. Dis.*, vol. 16, no. 5, pp. 565–575, 2016.
- [471] J. M. Whitcomb, N. T. Parkin, C. Chappey, N. S. Hellmann, and C. J. Petropoulos, “Broad nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance in human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates.,” *J. Infect. Dis.*, vol. 188, no. 7, pp. 992–1000, Oct. 2003.
- [472] H. Charest *et al.*, “A significant reduction in the frequency of HIV-1 drug resistance in Québec from 2001 to 2011 is associated with a decrease in the monitored viral load.,” *PLoS One*, vol. 9, no. 10, p. e109420, 2014.
- [473] Y. Mitsuya *et al.*, “HIV-1 drug resistance genotype results in patients with plasma samples with HIV-1 RNA levels less than 75 copies/mL.,” *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 43, no. 1, pp. 56–9, Sep. 2006.
- [474] “HIVdb Program: Mutation List Analysis - HIV Drug Resistance Database.” [Online]. Available: <https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-mutations/>. [Accessed: 30-Dec-2019].
- [475] A. Tsibris and M. Hirsh, “Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection,” in *Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases 8th ed*, 2015, pp. 1622–1641.

- [476] United States Department of Health and Human Services (DHHS), “Drug-Resistance Testing | Laboratory Testing | Adult and Adolescent ARV | AIDSinfo,” 2019. [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/6/drug-resistance-testing>. [Accessed: 30-Dec-2019].
- [477] United States Department of Health and Human Services (DHHS), “Laboratory Testing Schedule for Monitoring People with HIV Before and After Initiation of Antiretroviral Therapy,” 2019. [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/htmltables/1/7267>. [Accessed: 01-Jan-2020].
- [478] V. A. Fonner, J. Denison, C. E. Kennedy, K. O’Reilly, and M. Sweat, “Voluntary counseling and testing (VCT) for changing HIV-related risk behavior in developing countries,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, Sep. 2012.
- [479] R. J. Hayes *et al.*, “Effect of universal testing and treatment on HIV incidence - HPTN 071 (popart),” *N. Engl. J. Med.*, vol. 381, no. 3, pp. 207–218, Jul. 2019.
- [480] L. S. Weinhardt, M. P. Carey, B. T. Johnson, and N. L. Bickham, “Effects of HIV counseling and testing on sexual risk behavior: a meta-analytic review of published research, 1985-1997.,” *Am. J. Public Health*, vol. 89, no. 9, pp. 1397–405, Sep. 1999.
- [481] S. C. Weller and K. Davis-Beatty, “Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, Jan. 2002.
- [482] M. J. Wawer *et al.*, “Circumcision in HIV-infected men and its effect on HIV transmission to female partners in Rakai, Uganda: a randomised controlled trial,” *Lancet*, vol. 374, no. 9685, pp. 229–237, 2009.
- [483] C. S. Wiysonge *et al.*, “Male circumcision for prevention of homosexual acquisition of HIV in men,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, Jun. 2011.
- [484] R. C. Bailey *et al.*, “Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial,” *Lancet*, vol. 369, no. 9562, pp. 643–656, Feb. 2007.
- [485] R. H. Gray *et al.*, “Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial,” *Lancet*, vol. 369, no. 9562, pp. 657–666, Feb. 2007.
- [486] S. M. Cohen *et al.*, “Vital signs: HIV prevention through care and treatment - United States,” *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 60, no. 47, pp. 1618–1623, Dec. 2011.
- [487] A. Anglemyer, G. W. Rutherford, T. Horvath, R. C. Baggaley, M. Egger, and N. Siegfried, “Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples,” *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 4, p. CD009153, Apr. 2013.
- [488] J. LeMessurier *et al.*, “Risk of sexual transmission of human immunodeficiency virus

- with antiretroviral therapy, suppressed viral load and condom use: A systematic review,” *CMAJ*, vol. 190, no. 46, pp. E1350–E1360, Nov. 2018.
- [489] B. E. Ng, L. M. Butler, T. Horvath, and G. W. Rutherford, “Population-based biomedical sexually transmitted infection control interventions for reducing HIV infection,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, Mar. 2011.
- [490] C. Celum *et al.*, “Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial,” *Lancet*, vol. 371, no. 9630, pp. 2109–2119, 2008.
- [491] F. M. Mutua, J. M. M’Imunya, and C. S. Wiysonge, “Genital ulcer disease treatment for reducing sexual acquisition of HIV,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, Aug. 2012.
- [492] J. M. Baeten *et al.*, “Use of a vaginal ring containing dapivirine for HIV-1 prevention in women,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, no. 22, pp. 2121–2132, Dec. 2016.
- [493] A. Nel *et al.*, “Safety and efficacy of a dapivirine vaginal ring for HIV prevention in women,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, no. 22, pp. 2133–2143, Dec. 2016.
- [494] L. Gowing, M. F. Farrell, R. Bornemann, L. E. Sullivan, and R. Ali, “Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, Aug. 2011.
- [495] G. J. MacArthur *et al.*, “Opiate substitution treatment and HIV MacArthur, G. J., Minozzi, S., Martin, N., Vickerman, P., Deren, S., Bruneau, J., ... Hickman, M. (2012). Opiate substitution treatment and HIV transmission in people who inject drugs: systematic review and meta-analysis,” *BMJ*, vol. 345, p. e5945, 2012.
- [496] W. C. Miller *et al.*, “A scalable, integrated intervention to engage people who inject drugs in HIV care and medication-assisted treatment (HPTN 074): a randomised, controlled phase 3 feasibility and efficacy study,” *Lancet*, vol. 392, no. 10149, pp. 747–759, Sep. 2018.
- [497] “DailyMed - TRUVADA- emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet, film coated.” [Online]. Available: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=54e82b13-a037-49ed-b4b3-030b37c0ecdd>. [Accessed: 02-Jan-2020].
- [498] “FDA approves second drug to prevent HIV infection as part of ongoing efforts to end the HIV epidemic | FDA.” [Online]. Available: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-second-drug-prevent-hiv-infection-part-ongoing-efforts-end-hiv-epidemic?utm_campaign=100319_PR_FDA_approves_second_drug_to_prevent_HIV&utm_medium=email&utm_source=Eloqua. [Accessed: 02-Jan-2020].

- [499] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services., “Preexposure Prophylaxis (PrEP) for HIV,” 2019. [Online]. Available: <https://www.dynamed.com/prevention/preexposure-prophylaxis-prep-for-hiv#GUID-A6421C66-84B0-4BA1-BB08-B799938964B0>. [Accessed: 02-Jan-2020].
- [500] L. G. Bekker *et al.*, “Daily and non-daily pre-exposure prophylaxis in African women (HPTN 067/ADAPT Cape Town Trial): a randomised, open-label, phase 2 trial,” *Lancet HIV*, vol. 5, no. 2, pp. e68–e78, Feb. 2018.
- [501] K. Choopanya *et al.*, “Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial,” *Lancet*, vol. 381, no. 9883, pp. 2083–2090, 2013.
- [502] P. M. Murnane *et al.*, “Efficacy of preexposure prophylaxis for HIV-1 prevention among high-risk heterosexuals: Subgroup analyses from a randomized trial,” *AIDS*, vol. 27, no. 13, pp. 2155–2160, Aug. 2013.
- [503] C. I. Okwundu, O. A. Uthman, and C. A. Okoromah, “Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, Jul. 2012.
- [504] M. Pyra *et al.*, “Tenofovir and tenofovir-diphosphate concentrations during pregnancy among HIV-uninfected women using oral preexposure prophylaxis,” *AIDS*, vol. 32, no. 13, pp. 1891–1898, 2018.
- [505] S. McCormack *et al.*, “Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): Effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial,” *Lancet*, vol. 387, no. 10013, pp. 53–60, Jan. 2016.
- [506] J. M. Molina *et al.*, “On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection,” in *New England Journal of Medicine*, 2015, vol. 373, no. 23, pp. 2237–2246.
- [507] V. A. Fonner *et al.*, “Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations,” *AIDS*, vol. 30, no. 12, pp. 1973–1983, Jul. 2016.
- [508] J. E. Volk *et al.*, “No New HIV Infections with Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 61, no. 10, pp. 1601–1603, Nov. 2015.
- [509] D. T. Kuhar *et al.*, “Updated US Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to Human Immunodeficiency Virus and Recommendations for Postexposure Prophylaxis,” *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 34, no. 9, pp. 875–892, Sep. 2013.

- [510] “Announcement: Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis after Sexual, Injection-Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV - United States, 2016,” *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, vol. 65, no. 17. p. 458, 06-May-2016.
- [511] P. Patel, C. B. Borkowf, J. T. Brooks, A. Lasry, A. Lansky, and J. Mermin, “Estimating per-act HIV transmission risk: A systematic review,” *AIDS*, vol. 28, no. 10, pp. 1509–1519, Jun. 2014.
- [512] S. Attia, M. Egger, M. Müller, M. Zwahlen, and N. Low, “Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: Systematic review and meta-analysis,” *AIDS*, vol. 23, no. 11, pp. 1397–1404, Jul. 2009.
- [513] N. Ford *et al.*, “World health organization guidelines on postexposure prophylaxis for HIV: Recommendations for a public health approach,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 60, pp. S161–S164, 2015.
- [514] C. C. Tsai *et al.*, “Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonyl methoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV_{mac} infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment,” *J. Virol.*, vol. 72, no. 5, pp. 4265–73, May 1998.
- [515] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services., “Postexposure Prophylaxis (PEP) for HIV,” 2019. [Online]. Available: https://www.dynamed.com/prevention/postexposure-prophylaxis-pep-for-hiv#SOURCE_PATIENT_CHARACTERISTICS. [Accessed: 02-Jan-2020].
- [516] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services., “Prevention of Mother-to-child Transmission of HIV,” 2019. [Online]. Available: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T116861>. Registration and login required. [Accessed: 03-Jan-2020].
- [517] United States Department of Health and Human Services, “What’s New in the Guidelines | Perinatal | AIDSinfo | updated On Tuesday, December 24, 2019,” 2019. [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0>. [Accessed: 03-Jan-2020].
- [518] WORLD HEALTH ORGANISATION, “WHO | Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection,” World Health Organization, 2018.
- [519] S. K. Whitmore, A. W. Taylor, L. Espinoza, R. L. Shouse, M. A. Lampe, and S. Nesheim, “Correlates of mother-to-child transmission of HIV in the United States and Puerto Rico,” *Pediatrics*, vol. 129, no. 1, Jan. 2012.

- [520] G. S. Birkhead, W. P. Pulver, B. L. Warren, S. Hackel, D. Rodríguez, and L. Smith, “Acquiring human immunodeficiency virus during pregnancy and mother-to-child transmission in New York: 2002-2006,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 115, no. 6, pp. 1247–1255, Jun. 2010.
- [521] A. L. Drake, A. Wagner, B. Richardson, and G. John-Stewart, “Incident HIV during Pregnancy and Postpartum and Risk of Mother-to-Child HIV Transmission: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *PLoS Med.*, vol. 11, no. 2, 2014.
- [522] P. M. Garcia *et al.*, “Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 341, no. 6, pp. 394–402, Aug. 1999.
- [523] United States Department of Health and Human Services, “Intrapartum Antiretroviral Therapy/Prophylaxis | Intrapartum Care | Perinatal | AIDSinfo [Last Updated: December 24, 2019],” 2019. [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/180/intrapartum-antiretroviral-therapy-prophylaxis>. [Accessed: 03-Jan-2020].
- [524] United States Department of Health and Human Services, “Antiretroviral Management of Newborns with Perinatal HIV Exposure or HIV Infection | Management of Infants Born to Women with HIV Infection | Perinatal | AIDSinfo [Last Updated: December 24, 2019],” 2019. [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/187/antiretroviral-management-of-newborns-with-perinatal-hiv-exposure-or-hiv-infection>. [Accessed: 03-Jan-2020].
- [525] “Myristoylation — Wikipédia.” [Online]. Available: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Myristoylation>. [Accessed: 26-Dec-2019].
- [526] “Radeau lipidique — Wikipédia.” [Online]. Available: https://fr.wikipedia.org/wiki/Radeau_lipidique. [Accessed: 26-Dec-2019].
- [527] “Protéine chaperon — Wikipédia.” [Online]. Available: https://fr.wikipedia.org/wiki/Protéine_chaperon. [Accessed: 26-Dec-2019].
- [528] “Tige-boucle — Wikipédia.” [Online]. Available: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Tige-boucle>. [Accessed: 25-Dec-2019].
- [529] “Programmed cell death 1 — Wikipédia.” [Online]. Available: https://fr.wikipedia.org/wiki/Programmed_cell_death_1#cite_note-3. [Accessed: 29-Dec-2019].
- [530] H. Dong *et al.*, “Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion,” *Nat. Med.*, vol. 8, no. 8, pp. 793–800, 2002.

- [531] S. Nagata and P. Golstein, “The Fas Death Factor,” *Science* (80-.), vol. 267, no. 5203, pp. 1449–1456, 1995.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلة صحة مريض هدي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمة بالله العظيم .

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 130

سنة: 2020

دور مختبر علم الفيروسات في المتابعة الفيروسية والمناعية للمرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشري.

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: أمين الهواري.
المزداد في

لنيل شهادة دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: فيروس نقص المناعة البشري – الحمولة الفيروسية – تعداد اللمفاويات CD4 -
التنميط الجيني.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: رشيد عبي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيد: ياسين سخصوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال