

Sommaire

Les auteurs	XVII
Abréviations	XX
Préface	
Michel D Kazatchkine	1
Avant-propos	
Laurent Bélec	3
I. Dynamique et hétérogénéité de l'épidémie	
Hétérogénéité de l'épidémie	6
Pays développés	6
Tendances générales	6
Situation en France	7
Pays en développement et pays intermédiaires	7
Tendances générales	7
Le SIDA en Afrique	8
Le SIDA en Asie : le modèle des cinq vagues	10
Le SIDA en Amérique latine	13
Modèles mathématiques de transmission	14
Intérêt de la modélisation	14
General theory	16
The basic reproductive number and compartmental models	16
Heterogeneity in sexual behaviour	18
Sexual transmission of HIV	19
Types of models	20
Applications	21
Forecasting the epidemic's course	21
Interpreting epidemiological and behavioural data	21
Intervention evaluation and prioritization	22
Summary and future challenges	23
Cofacteurs de transmission	24
Taux de transmission par partenaire	24
Taux de transmission par acte	25
Sérodifférence et résistance	25

Cofacteurs de transmission	25
Risque de transmission par acte et par partenaire	27
Typologie des études épidémiologiques de la transmission sexuelle du VIH	27
Couples stables hétérosexuels sérodiscordants	27
Populations rapportant des partenaires sexuels multiples et occasionnels	28
Risque de transmission du VIH par acte sexuel	28
Rapports hétérosexuels pénio-vaginaux et pénio-anaux	29
Rapports homosexuels pénio-anaux	31
Risque et taux de transmission par partenaire	32
Risque de transmission par partenaire	32
Taux de transmission par partenaire	33
Risque associé aux rapports oro-génitaux	33
Facteurs influençant la transmission sexuelle du VIH	35
Stade de l'infection par le VIH	35
Charge virale du VIH	36
Antirétroviraux	37
Maladies sexuellement transmissibles	37
Circoncision masculine	37
Autres cofacteurs démontrés	38
Microbicides vaginaux	38
Facteurs potentiels, non encore démontrés	39
Conclusion	39
Dispersion des âges entre partenaires sexuels et transmission	40

II. Portage génital en VIH

Production virale dans les voies génitales féminines	47
Topographie tissulaire de la production génitale	47
Inoculum cervicovaginal	50
Cycle de réplication du VIH	50
Détection et quantification du VIH dans les sécrétions cervicovaginales	51
Cofacteurs modulant le portage génital en VIH	61
Compartmentalisation des populations de VIH-1 dans le tractus génital féminin	66
Diffusion des antirétroviraux dans le tractus génital féminin et sélection de variants résistants	68
Sécrétions cervicovaginales vectrices du VIH	70
Production virale dans les voies génitales masculines	71
Topographie tissulaire de la production génitale	71
Histopathologie du tractus urogénital masculin au cours du SIDA	71
Présence du VIH dans le sperme	74
Effet de la vasectomie sur le portage génital	77
Inoculum génital masculin	77
Détection du VIH dans le liquide pré-éjaculatoire	77
Détection et quantification du VIH dans le sperme	80
Cofacteurs modulant le portage génital en VIH	86
Compartmentalisation des populations de VIH-1 dans le tractus génital masculin	88

Diffusion des antirétroviraux dans le tractus génital masculin et sélection de variants résistants	89
Sécrétions génitales masculines vectrices du VIH	91
Sélection virale dans les voies génitales	92
Sélection virale dans le compartiment génital	92
Sélection génitale de variants résistants aux antirétroviraux	93
Compartimentalisation génitale de la production virale	93
Compartimentalisation de la réponse immunitaire génitale contre le VIH chez la femme infectée et chez la femme non infectée exposée	94
Production cervicovaginale en VIH : compartimentalisation tissulaire et évolution génétique temporelle au sein du compartiment génital	95
Compartimentalisation génétique de la production cervicovaginale en VIH	95
Évolution génétique temporelle des variants de VIH au sein du tractus génital féminin	95
Compartimentalisation génitale et charge virale plasmatique	95
Passage des molécules antirétrovirales dans le tractus génital	96
Quantité d'inoculum infectieux	96
Immunité contre le VIH et production virale dans la muqueuse rectale	97
Production virale dans la salive	98

III. Passage transmuqueux et dissémination virale

Franchissement des défenses muqueuses non spécifiques	112
Inhibiteurs physiologiques du VIH	112
Interactions entre les fluides génitaux : neutralisation de l'acidité vaginale par les bases azotées du sperme	114
Effecteurs de la réaction inflammatoire	114
Épaisseur de la muqueuse réceptive	114
Franchissement de la barrière épithéliale	115
Cellules cibles des muqueuses réceptives	115
Interactions initiales entre le VIH et les cellules cibles	115
Catalogue des cellules cibles potentielles	124
Cellules spécialisées dans le transport actif des antigènes	125
Distribution et densité	130
Mécanismes du passage transmuqueux	133
Brèche muqueuse	133
Chez la femme	134
Rapport ano-rectal réceptif	134
Transport à travers l'épithélium par des cellules spécialisées dans l'échantillonnage des antigènes	134
Capture et transfert du VIH par les cellules de Langerhans et les cellules dendritiques interstitielles	134
Rôle hypothétique des cellules M	140
Interactions avec les cellules épithéliales	140

Interactions entre des cellules transformées monocytaires ou lymphocytaires T infectées par le VIH-1 et les cellules épithéliales : le modèle de la transcytose de Bourinbaïar et Phillips	140
Interactions entre des monocytes non transformés infectés par des isolats primaires de VIH-1 (monocytotropiques) et les cellules cervicales ME180 : le modèle de transmigration de Tan et Phillips	144
Infection des cellules épithéliales	145
Séquestration du VIH par les cellules épithéliales et transfert aux cellules immunitaires sous-muqueuses	146
Autres hypothèses	146
Infection directe des leucocytes intra-épithéliaux	146
Autres mécanismes	147
L'hypothèse du transport du VIH par les spermatozoïdes	147
Synthèse	147
Sites anatomiques de pénétration	152
Tractus génital féminin	152
Tractus génital masculin	153
Muqueuse ano-rectale	153
Interactions entre les composants séminaux, les sécrétions cervicovaginales, la muqueuse génitale féminine et le VIH	154
Influence des fragments du complément	154
Activation par le VIH-1 du système du complément	154
Stratégies d'échappement à l'action lytique du complément	156
Hypothèse sur le rôle du complément dans la transmission muqueuse du VIH	158
Conclusion	162
Autres facteurs séminaux modulant l'infectiosité de l'inoculum génital masculin	162
Interactions entre le sperme, les sécrétions cervicovaginales et la muqueuse génitale féminine	163
Dissémination virale	165
Dissémination locale	165
Dissémination et amplification systémiques	165
Phase d'invasion virale	165
Séroconversion	166
Caractéristiques virologiques des souches transmises sexuellement	166
Participation relative du VIH libre et du VIH associé aux cellules	166
Sélection virale au cours de la transmission sexuelle	167
Hypothèses sur les mécanismes de la sélection virale	169
Conséquences de la sélection virale	173
Co-infection et surinfection par voie sexuelle	174
Transmission sexuelle de variants résistants aux antirétroviraux	174
Sélection virale et genre	175
Variants per-invasifs et hypothèse de la sélection et de l'archivage précoce de variants séminaux dans le tractus génital féminin	175
Modélisation de la traversée muqueuse du VIH et applications	178
Modèles disponibles	178
Transfert du VIH des cellules dendritiques aux lymphocytes T CD4 autologues	179

Transcytose du VIH libre ou associé aux cellules	181
Passage du VIH à travers une muqueuse vaginale reconstituée humaine	182
Utilisation d'explants muqueux	185
Évaluation de la réponse immunitaire humorale muqueuse : application à la détermination des capacités fonctionnelles des anticorps contre le VIH purifiés de fluides corporels d'individus infectés ou séronégatifs pour le VIH	186
Tests classiques de neutralisation	186
Test d'inhibition de la transcytose du VIH libre ou associé aux cellules	186
Test d'inhibition du transfert du VIH des cellules dendritiques aux lymphocytes T CD4 autologues	189
Évaluation de molécules à visée microbicide	189
Évaluation de la prophylaxie post-exposition	191

IV. Cofacteurs biologiques

Cofacteurs locaux de modulation positive	222
Interactions synergiques entre les maladies sexuellement transmises et l'infection à VIH	222
Considérations méthodologiques	222
Maladie sexuellement transmise :	
cofacteur local positif de l'infection à VIH	224
Infection génitale herpétique	232
Effet de l'infection à VIH sur les maladies sexuellement transmises	242
Maladies sexuellement transmises et histoire naturelle de l'infection à VIH	245
Conclusions : les conséquences des interactions bidirectionnelles entre les MST et l'infection à VIH	246
Vaginose bactérienne	247
Inflammation et irritation du tractus génital	250
Définition	250
Plausibilité biologique	250
Rôle des agents infectieux	250
Rôle des produits dessiccants, irritants ou astringents, et du <i>dry sex</i>	251
Ectropion cervical	252
Absence de circoncision	253
Règles, saignement génital, dispositif intra-utérin	253
Cycle menstruel	253
Saignement per-coïtal ou post-coïtal	253
Dispositif intra-utérin	254
Tampons vaginaux	254
Douche rectale	254
Neutralisation de l'acidité vaginale par les bases azotées du sperme	254
Effet immunosuppresseur du sperme	255
Anticorps anti-spermatozoïdes	255
Cofacteurs généraux de modulation positive	255
Stade de la maladie et infectiosité du partenaire-index	256
Contraception hormonale	259
Contraception progestative injectable	262
Grossesse	262
Stimulation chronique du système immunitaire	263
Âge du partenaire sexuel féminin	263

<i>Tabagisme</i>	263
<i>Variabilité génétique et transmission hétérosexuelle</i>	263
<i>Supplémentation nutritionnelle</i>	263
<i>Cofacteurs biologiques diminuant la transmission</i>	263
<i>Cofacteurs locaux de modulation négative</i>	263
Douche vaginale	264
Circoncision masculine	264
<i>Traitement antirétroviral</i>	270
<i>Anticorps neutralisants systémiques</i>	272
<i>Résistance à l'infection par le VIH</i>	272
Corécepteurs défectueux	273
Réponse immunitaire cellulaire précoce	273
Rôle du complexe majeur d'histocompatibilité	274
Réponse immunitaire cervicovaginale acquise	274
Sécrétion cervicovaginale d'inhibiteur de la liaison du VIH aux cellules dendritiques	275
<i>Immunité des muqueuses génitales</i>	275
<i>Prédominance isotypique à IgG de la réponse immunitaire humorale muqueuse contre le VIH : un paradoxe de l'infection par le VIH ?</i>	275
Immunité humorale cervicovaginale et infection à VIH	275
Prédominance des IgG dirigées contre les antigènes du VIH	277
<i>Hypothèses pathogéniques : dysrégulation de la réponse immunitaire muqueuse au cours de l'infection par le VIH-1</i>	279
Déplétion muqueuse des cellules présentatrices d'antigène, des lymphocytes T CD4 auxiliaires et des plasmocytes effecteurs à IgA	279
Anomalie de la commutation isotypique IgM→IgA	280
Propriétés intrinsèques de certains antigènes viraux (gp120) dans l'induction préférentielle d'une réponse à IgG anti-VIH plutôt qu'à IgA ...	280
Dysrégulation des réseaux muqueux de cytokines	281
<i>Réponse immunitaire humorale muqueuse contre le VIH et transmission interindividuelle du virus</i>	281

V. Variabilité et transmission muqueuse

Variabilité génétique des VIH	299
<i>Groupes et sous-types de VIH</i>	299
<i>Distribution géographique des VIH</i>	300
<i>Spécificité moléculaire des types et sous-types de VIH-1</i>	302
Régulation de la transcription virale	303
Gènes de régulation viraux et sous-types de VIH	305
<i>Biologie cellulaire comparée des sous-types de VIH</i>	306
Corécepteurs, syncytiums et tropisme cellulaire	306
Tropisme des sous-types de VIH-1 pour les cellules de Langerhans	307
Épidémiologie des sous-types de VIH et modes de transmission	310
<i>Épidémies de type I au Nord et de type II au Sud : l'hypothèse de Max Essex</i> ..	311
<i>Transmission muqueuse comparée des VIH-1 et VIH-2</i>	312
Infectiosité plus faible du VIH-2	312
Hypothèse de la protection croisée contre le VIH-1 par le VIH-2	313
<i>Transmissibilité différentielle des sous-types de VIH-1</i>	314

Exemple de la Thaïlande : sous-type E <i>versus</i> sous-type B	314
Exemples de l'Afrique de l'Est : sous-types A, D et C	317
Exemples d'Afrique du Sud, du Brésil et de Birmanie	319
Surinfection par des VIH-1 du groupe M	320
<i>Définition et analyse</i>	321
<i>Modèle animal de surinfection</i>	323
Hypothèse de la ségrégation des VIH selon les modes de transmission	325

VI. Cofacteurs sociocomportementaux

Vulnérabilité au VIH et systèmes sociaux d'échanges sexuels	337
Vulnérabilité au VIH	337
Systèmes sociaux d'échanges sexuels	340
Approche sociologique	340
Approche épidémiologique	342
Déterminants et dynamique de la transmission sexuelle	344
Déterminants structurels	345
Évolution démographique et urbanisation	345
Paramètres politiques et économiques	347
Facteurs culturels	349
Déterminants proches et réseaux sexuels	355
Réseaux de sexe commercial	355
Asymétrie de fréquentation de partenaires sexuels entre les genres	356
Intensité et connectivité des réseaux	357
Réseaux désassortis	358
Protection des rapports sexuels	361
Susceptibilité accrue des jeunes filles face au VIH	363
Conclusion	365
SIDA, multithérapies et évolution des comportements sexuels en France	367
Dispositif de recherche sur les comportements sexuels dans le contexte du SIDA	368
Trois décennies de changements dans les conduites sexuelles	369
Connaissance du SIDA et adaptation des comportements au début des années 90	371
Ère des multithérapies : démobilisation, relâchement préventif et fragilité des changements	373
Conclusion	375
Transmission et pratiques sexuelles	376
Répertoires des pratiques sexuelles en France	377
Pratiques hétérosexuelles au cours d'un rapport donné	378
Variations des pratiques sexuelles selon l'âge	379
Variations selon le nombre et le type de partenaires	380
Pratiques à risque et non à risque : intégration au sein de répertoires	382
Variations du répertoire en fonction des paramètres de la relation entre partenaires	385
Discussion : conséquences pour la prévention de la transmission muqueuse du VIH	387
Conclusion	389
Facteurs de risque liés aux pratiques sexuelles	390
Fréquence des rapports sexuels	390

Rapports sexuels anogénitaux	391
Rapports sexuels orogénitaux	392
Rapports oro-anaux	393
Règles, saignement génital	394
Coïtus interruptus	394

VII. Prévention

Stratégies générales de prévention	401
Action sur les cofacteurs sociocomportementaux	402
Politique générale	402
Interventions communautaires	402
Modification du comportement relationnel	402
Dépistage volontaire	403
Notification aux partenaires	404
Stratégie de prévention féminine et responsabilité masculine	404
Action sur les cofacteurs liés aux pratiques sexuelles	404
Sexe sans risque	404
Sexe à moindre risque	404
Obstacles	405
Action sur les cofacteurs locaux	405
Prophylaxie antirétrovirale en cas d'accident d'exposition sexuelle	406
Fondements scientifiques de la prophylaxie post-exposition	406
Mise en place du dispositif de prophylaxie post-exposition	407
Évaluation du risque après exposition sexuelle	408
Évaluation du statut sérologique et clinique de la personne source	410
Bilan et suivi biologique de la personne exposée	410
Évaluation du dispositif de prophylaxie post-exposition	412
Prophylaxie antirétrovirale en pré-exposition	414
Traitement antirétroviral	416
Circoncision	416
Barrières physiques et chimiques	418
Barrières physiques : préservatifs	418
Préservatif masculin	418
Préservatif féminin	422
Diaphragme et cape cervicale	429
Barrières chimiques : formulations microbicides	430
Lutte contre les infections sexuellement transmissibles et prévention de la transmission sexuelle de l'infection à VIH	438
Importance des infections sexuellement transmises en santé publique	439
Épidémiologie des infections sexuellement transmises	439
Interactions entre les infections sexuellement transmises et l'infection à VIH ...	443
Lutte contre les infections sexuellement transmises	443
Prévention primaire des infections sexuellement transmises	444
Prise en charge des infections sexuellement transmises	446
Dépistage et recherche active des cas	450
Traitement de masse	451
Interventions ciblées et traitement présomptif périodique	452

Stratégies d'interventions individuelles, communautaires et ciblées, et facteurs structurels	453
Impact des interventions communautaires sur les taux d'infections sexuellement transmises et d'infection à VIH dans les pays en développement	454
Les défis en matière de lutte contre les infections sexuellement transmises	455
Intégration de la prévention et de la prise en charge des infections sexuellement transmises dans les services de santé génésique	455
Variabilité de l'épidémiologie des infections sexuellement transmises	456
Opérationnalité des programmes, approches multisectorielle ou ciblée	457
Conclusions et nouvelles recommandations de l'OMS – (2006)	458
Évaluation	463
Pays développés : succès et vigilance	463
Afrique : promesses déçues et succès ponctuels	464
Asie : exemple de la Thaïlande	464

VIII. Résistance au VIH

Introduction et définitions	475
Facteurs de l'hôte associés à la résistance chez les individus exposés mais non infectés	477
Facteurs génétiques	477
Résistance intrinsèque des cellules cibles au VIH	477
Haplotype du complexe majeur d'histocompatibilité	478
Facteurs immunitaires	479
Rôle de l'activation immunitaire dans la résistance/protection	479
Défenses innées	480
Réponses immunitaires spécifiques	482
Conclusions	485

IX. Transmissions muqueuses non sexuelles

Oral transmission	493
Risk of HIV infection after oral exposure to infected fluids	493
HIV transmission via oral sex	494
HIV acquisition following oral HIV ingestion	494
Salivary carriage of HIV	494
Extent of oral carriage of HIV	494
Factors affecting the extent of oral HIV carriage	495
Influence of oral innate defenses and HIV-specific immunity upon oral HIV carriage	500
Potential influences of oral carriage and transmission of HIV	502
Periodontal and gingival inflammation	502
Salivary gland dysfunction	503
Antiretroviral treatment and oral shedding of HIV	503
Influence of gingival health on salivary HIV shedding	503
Conclusion	504
Transmission par le lait maternel	504
Physiopathologie de la transmission post-natale du VIH par le lait	504
Risque de transmission du VIH par l'allaitement maternel	506

Mécanismes et hypothèses	508
Cofacteurs biologiques de transmission	517
Conclusion : multiplicité des facteurs mis en jeu dans la transmission par le lait maternel	518
Breast milk as vector of protection of exposed child: A synthesis	519
Innate and adaptive immune properties of breast milk	520
The role of antibodies	520
The role of cellular immune responses	521
The role of mucosal immune activation and epithelial membrane integrity	523
Conclusions	524
Principes et difficultés de la prévention de la transmission du VIH par l'allaitement maternel dans les pays du sud	524
Essai de modélisation de la transmission du VIH par le lait maternel	528
Modélisation générale du risque	528
Modélisation avec hypothèses simplificatrices	528
Transmission rectale	530
HIV-1 infection of the gastrointestinal mucosa:	
A paradigm for dysregulation of the mucosal immune system	535
Early mucosal events	535
Mucosal transmission of HIV-1	535
Mucosal selection of HIV-1	537
Intermediate mucosal events	537
Impairment of mucosal immunity	537
Mucosal cells as HIV-1 reservoir	539
Intestinal immune activation	539
Late mucosal events	540
Opportunistic infections	540
Mucosal neoplasms	540
Conclusion	540

X. Modèles animaux

Modèles animaux de l'infection par le VIH	556
<i>Utilisation de petits animaux de laboratoire comme modèles</i>	556
<i>Infection expérimentale du chat par le virus de l'immunodéficience féline</i>	556
<i>Infection expérimentale des primates non-humains par les lentivirus</i>	557
Apport des modèles animaux pour l'étude de la transmission muqueuse du VIH	558
<i>Infection expérimentale du macaque après exposition au SIV par voie vaginale</i>	559
<i>Mécanismes de la transmission vaginale du SIV chez la femelle macaque</i>	560
<i>Transmission vaginale de l'infection rétrovirale par les cellules infectées</i>	566
<i>Transmission expérimentale du SIV par la voie rectale chez le macaque</i>	567
Distribution des cellules immunes dans le tractus génital mâle	568
Impact de la voie de transmission sur le profil évolutif de l'infection	569
Facteurs de l'hôte influençant la transmission sexuelle du VIH	570
Caractéristiques des virus transmis par voie muqueuse	571
<i>Tropisme cellulaire des virus transmis</i>	571
<i>Passage des barrières muqueuses et sélection des quasi-espèces virales</i>	572
Prévention de la transmission muqueuse	573

<i>Vaccination et prévention de la transmission muqueuse du VIH</i>	573
<i>Prévention de la transmission muqueuse par les formulations microbicides</i> ...	576
<i>Chimioprophylaxie post- et pré-exposition de la contamination accidentelle</i> ...	579
<i>Prévention de la transmission verticale des lentivirus</i>	580
<i>Conclusion</i>	581

XI. Défenses du tractus génital féminin contre les infections

<i>Défenses génitales non immunes</i>	600
<i>Défenses liées à l'anatomie</i>	600
<i>Mucus cervical et cervicovaginal</i>	600
Facteurs humoraux innés	601
Acidité cervicovaginale	602
<i>Flore commensale et écosystème vaginal microbien</i>	606
<i>Étanchéité et épaisseur de la barrière muqueuse génitale</i>	607
<i>Effecteurs de la réaction inflammatoire</i>	607
<i>Vitamine A</i>	608
<i>Défenses génitales pré-immunes</i>	608
<i>Immunité humorale naturelle</i>	608
<i>Immunité cellulaire pré-immune</i>	609
<i>Défenses génitales immunes</i>	609
<i>Immunité muqueuse humorale acquise</i>	611
Immunoglobulines cervicovaginales	611
Système immunitaire à immunoglobulines polymériques (S-Ig)	612
Production muqueuse d'IgG dans le tractus génital féminin	619
Conception intégrée de l'immunité muqueuse humorale	620
Mode d'action des anticorps muqueux	620
<i>Immunité muqueuse cellulaire acquise</i>	622
<i>Régulation de la réponse immunitaire muqueuse génitale</i>	623
Régulation hormonale	623
Rôle des cytokines	624
<i>Réponse immunitaire génitale aux infections</i>	624
<i>Infections à germes banaux</i>	624
<i>Infection à VIH</i>	625
Réponse immunitaire cervicovaginale au cours de l'infection à VIH	625
Réponse immunitaire cervicovaginale chez les femmes séronégatives exposées sexuellement au VIH	628
<i>Voies d'immunisation du tractus génital féminin</i>	630
<i>Immunisation systémique</i>	630
<i>Immunisation systémique locale non génitale</i>	631
<i>Immunisation muqueuse génitale</i>	632
<i>Immunisation muqueuse non génitale</i>	633
<i>Vaccin muqueux prophylactique contre le VIH</i>	635
<i>Réponses immunes et protection contre le VIH</i>	635
<i>Stratégies vaccinales « classiques »</i>	636
<i>Développement d'un vaccin prophylactique muqueux contre le VIH</i>	636
Rationnel	636
Immunisation génitale par voie muqueuse	639
Hypothèse de l'immunisation muqueuse par voie systémique	642