

L'INFECTIION A VIH : ASPECTS IMMUNOLOGIQUES

→ Premiers cas de syndrome d'immunodéficience acquise

humaine (SIDA) rapportés aux états unis étaient en 1981.

- **1981 → 5 cas de pneumonie à pneumocystis carinii à Los Angeles.**
- **1983 → Institut Pasteur de Paris isole un virus à partir de ganglions de malades → Lymphadénopathy Associated Virus (LAV),**
- **1984 → Gallo isole le virus**

❖ Le SIDA est dû à un virus : le **VIH** (virus de l'immunodéficience humaine) qui parasite le système immunitaire en infectant les lymphocytes T CD4⁺ et les cellules présentatrices d'antigène ⇒ induisant progressivement un **déficit profond de l'immunité cellulaire.**

Le **syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA)** est le dernier stade de l'infection par ce virus entraînant la mort de l'organisme infecté, des suites de maladies opportunistes.

Le VIH peut être transmis :



- ✓ Par contact sexuel.
- ✓ Par le sang : piqûre accidentelle, transfusion sanguine, échange de seringue par les toxicomanes.
- ✓ Par transmission de la mère à l'enfant : à travers le placenta lors de l'accouchement ou par l'allaitement.

Il existe 2 types de virus :

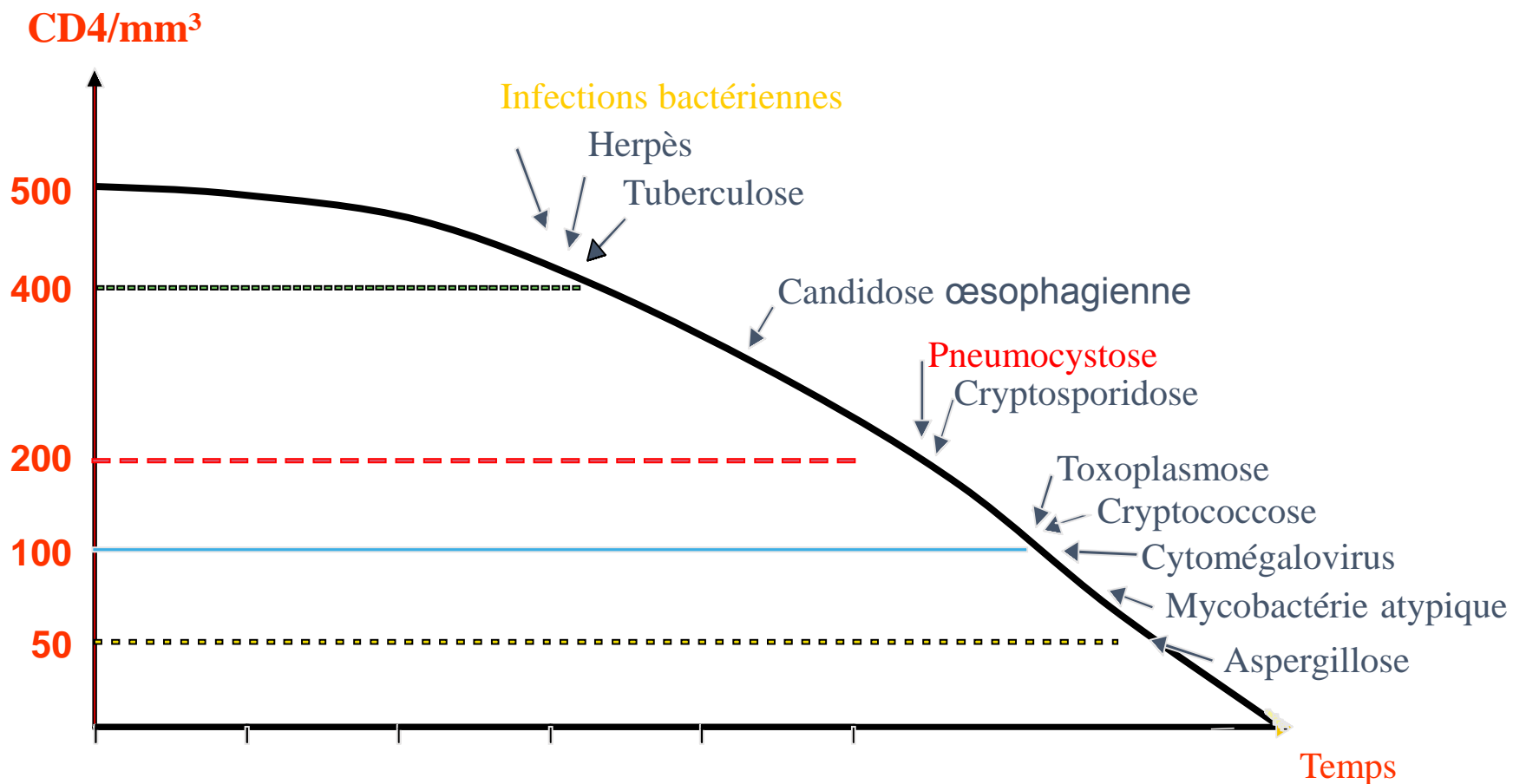
- **VIH1** (le plus répandu)
 - **VIH2** retrouvé plus en Afrique centrale. Des isolats de HIV2 ont montré que l'acide nucléique présentait une homologie **de 75% avec celui du SIV** (simian immunodeficiency virus)
- ⇒ VIH pourrait être le prototype du virus qui a été initialement transmis du singe à l'homme.

Classification immunologique de l'infection à VIH (OMS)

Les valeurs normales de TCD4 (adolescents et adultes) varie de **500** à **1500** c/mm₃

Stades	Immunodéficience associée au VIH	valeurs de TCD4 liés à l'âge			
		<12mois (%CD4)	12 – 35 mois (%CD4)	36 – 59 mois (%CD4)	>5ans CD4/mm ₃
1	Aucune ou non significative	>35	>30	>25	> 500
2	Légère	30–35	25–30	20–25	350–499
3	Avancée	25–29	20–24	15–19	200–349
4	Sévère	<25	<20	<15	<200

Survenue des infections opportunistes en fonction du taux de CD4



Stade 1 :

la primo-infection.

Syndrome d'allure grippale: fièvre, asthénie, courbatures, sueur, arthralgies et dans certains cas une pharyngite.

A ce stade, une antigénémie p24 peut être retrouvée dans le sang.

▪ Asymptomatique

▪ **lymphadénopathie** généralisée persistante

• Sérologie VIH positive



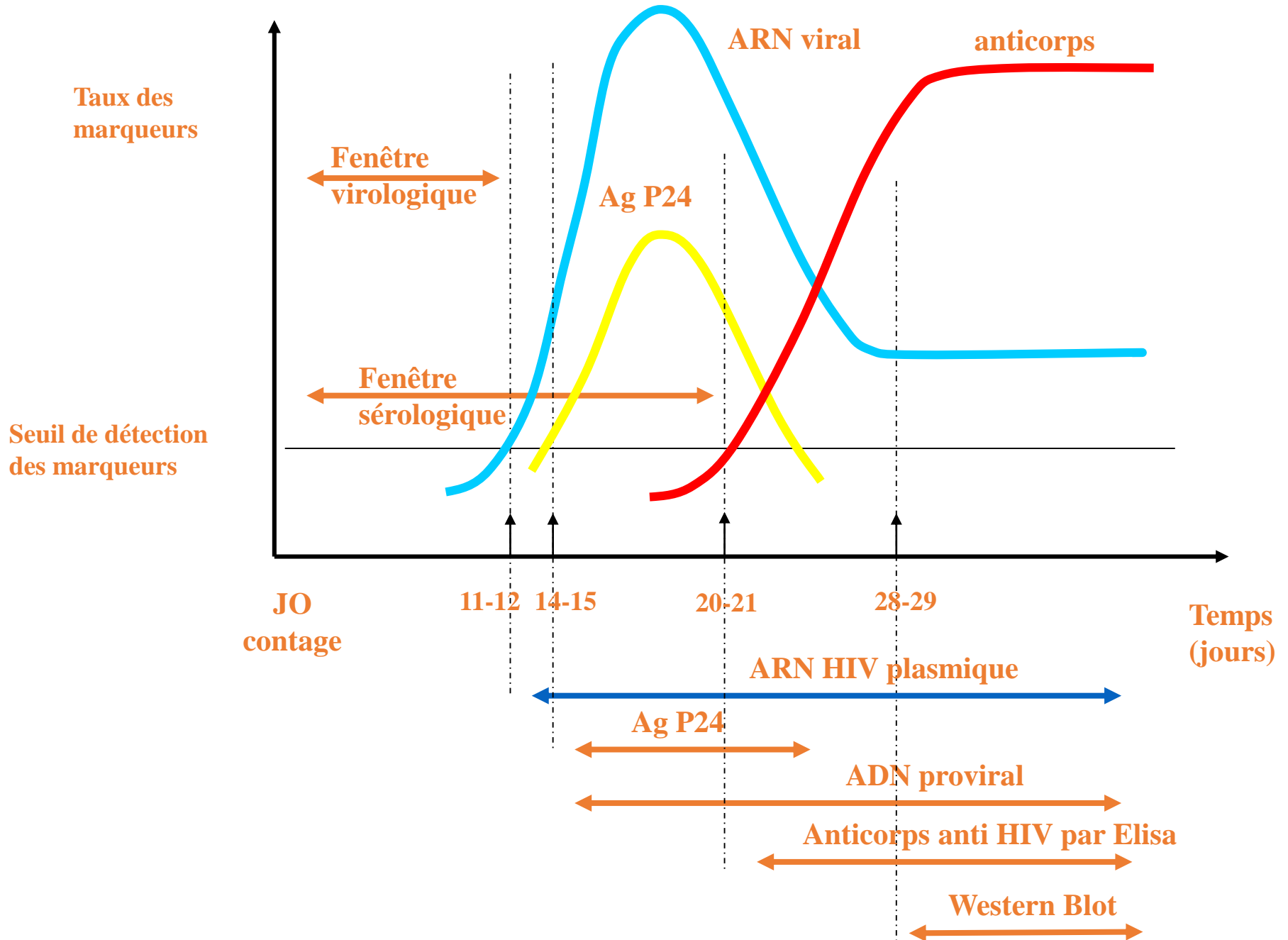
lymphadénopathie

Des anticorps anti-HIV sont généralement retrouvés 3 à 12 semaines après cette primo-infection.



Phase asymptomatique d'infection chronique
cliniquement latente mais biologiquement active

Cinétique d'apparition des anticorps anti-VIH



Stade 2 :

Manifestations mineures :

- **Perte de poids modérée inexpliquée (<10% du poids corporel)**
- **Infections respiratoires récurrentes (sinusite, amygdalite, otite moyenne, et la pharyngite)**
- **Zona**
- **Chéilite angulaire**
- **Ulcérations buccales récurrentes**
- **Eruptions prurigineuses papulaires**
- **Dermatite séborrhéique**
- **Infections fongiques de l'ongles**



Le zona



Ulcérations de langue
Chéilite angulaire

Stade 3:

- Perte de poids sévère inexplicquée ($> 10\%$ du poids corporel)
- Diarrhée chronique inexplicquée depuis plus d'un mois
- Fièvre persistante inexplicquée depuis plus d'un mois ($> 37,6^\circ \text{C}$, intermittente ou constante)
- Candidose buccale persistante
- Leucoplasie chevelue de la langue
- Tuberculose pulmonaire
- Infections bactériennes graves
(ex, pneumonie, empyème, pyomyosite, infection osseuse ou articulaire, méningite..)
- Stomatite ou gingivite ou parodontite aigue nécrosante
- Anémie inexplicquée (hémoglobine $< 8 \text{ g / dL}$)
- neutropénie (polynucléaires neutrophiles $< 500 \text{ cellules / uL}$)
- thrombocytopénie chronique (plaquettes $< 50.000 \text{ cellules / uL}$)



Leucoplasie chevelue de la langue

Stade 4 :

- **Syndrome cachectique**
- **Pneumonie à *Pneumocystis carinii***
- **Pneumonie bactérienne récurrente sévère**
- **Infection chronique à herpès simplex (bucco-labiale, génitales, ano-rectale ..)**
- **Tuberculose extrapulmonaire**
- **Candidose oesophagienne (ou candidose de la trachée, des bronches ou des poumons)**
- **Sarcome de Kaposi**
- **Infection à cytomégalovirus (rétinite..)**
- **Toxoplasmose cérébrale**
- **Encéphalopathie à VIH**
- **Cryptococcose extrapulmonaire (y compris la méningite)**
- **Leucoencéphalopathie multifocale progressive**
- **Cryptosporidiose chronique (avec diarrhée)**
- **Isosporose chronique**
- **Mycose disséminée(exl'histoplasmosse, coccidioidomycose, pénicilliose)**
- **Salmonellose non typhoïdique récurrente bactériémie**
- **Lymphome (cérébral ou à cellules B non hodgkinien)**
- **Cancer invasif du col utérin**
- **Leishmaniose atypique diffuse**
- **Néphropathie associée au VIH**
- **Cardiomyopathie associée au VIH**
- **Trypanosomiase (méningo-encéphalite ou myocardite)**



Sarcome de Kaposi

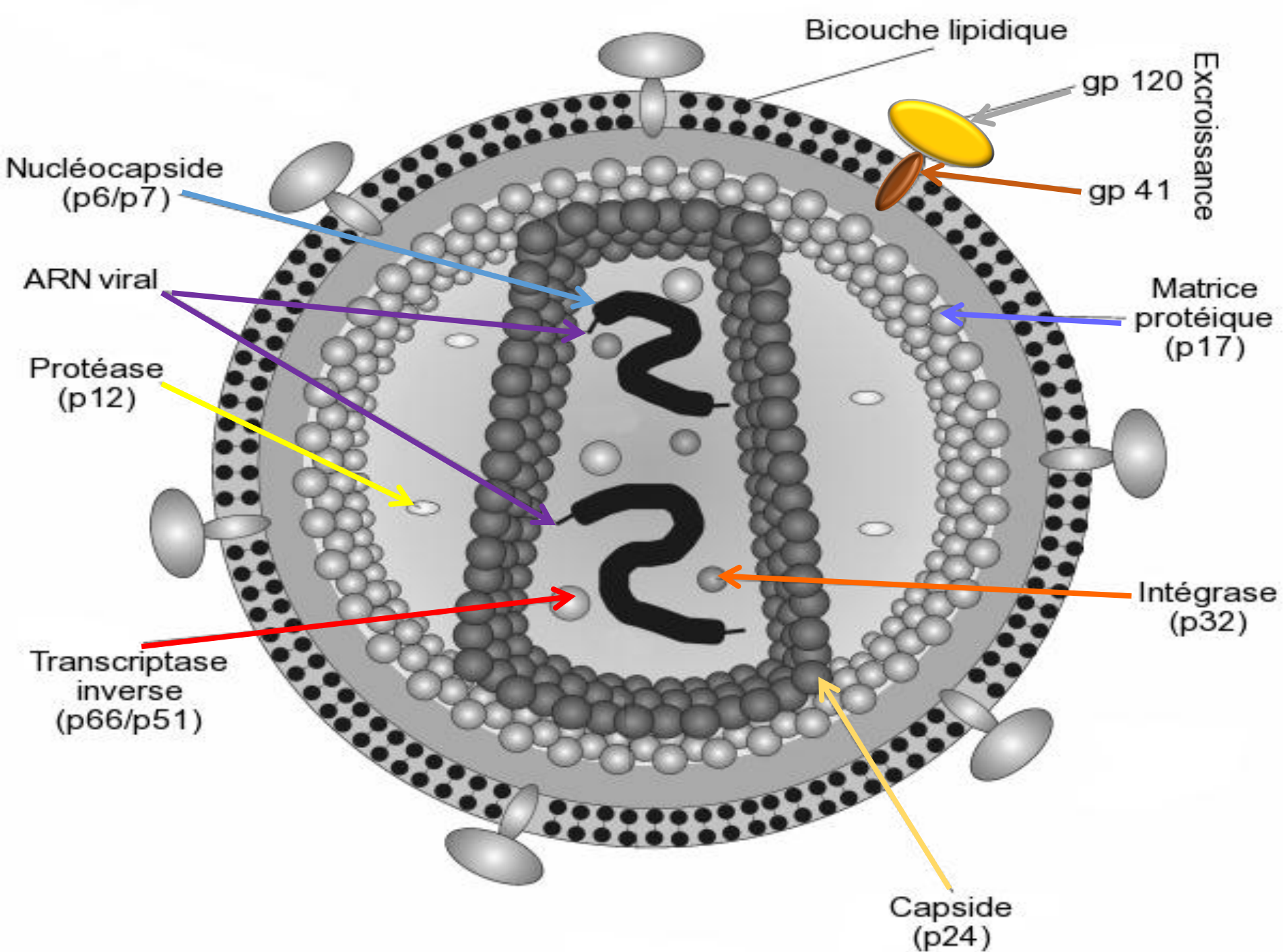


Le virus VIH

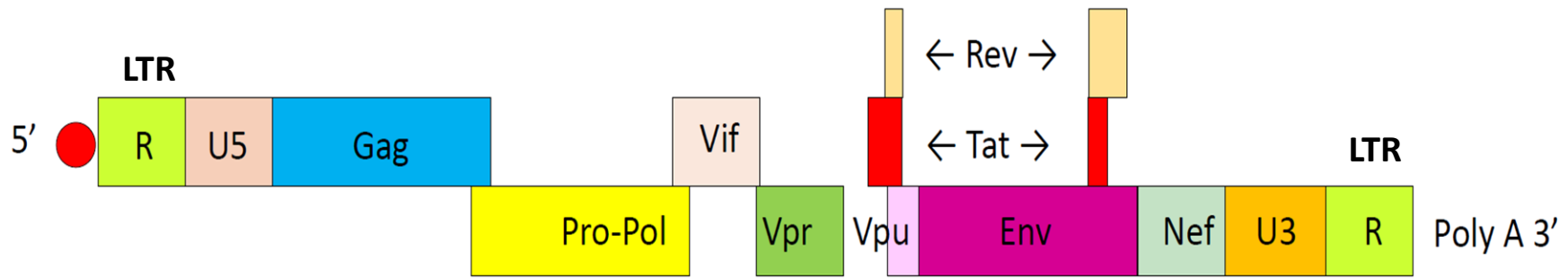
Définition :

Les VIH sont des **rétrovirus à ARN**, caractérisés par la présence d'une enzyme particulière : **la transcriptase inverse** qui, dans les cellules infectées par le virus, permet la transcription de l'ARN viral en ADN pro-viral qui va s'intégrer au noyau de la cellule hôte.

Le VIH appartient au sous groupe des *Lentivirus* .



2- Structure du génome viral:



Protéines structurales

Gag : code les protéines de la capside : MA (matrice), CA (capside), NC (nucléocapside) et p6

Gag-Pro-Pol : code la reverse transcriptase (RT), la protéase (PR) et l'intégrase (IN)

Env : code la protéine de surface gp120 qui se liera à CD4 et CCR5 et la protéine trans-membranaire gp41 qui permet la fusion entre la membrane cellulaire et l'enveloppe

Protéines régulatrices

Tat : transactivateur de la transcription

Rev : permet le transport des ARNm non épissés ou épissés une fois

(LTR:long terminal repeat)

INTERACTIONS VIH ET SYSTEME IMMUNITAIRE

- **VIH et récepteurs.**

Le récepteur spécifique du VIH : **CD4** : récepteur de haute affinité.

« gp120 VIH- **CD4** »:

- **Co-récepteurs (1996) :**

- **ligands naturels pour les chimiokines**

- **CCR-5 : récepteur des RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β .**

- ✿ **monocytes-macrophages, des cellules dendritiques,**

- ✿ **des cellules de Langerhans et des effecteurs Th1, mémoires.**

- **CXCR-4 (fusine). : récepteur SDF-1 α (CXCL12).**

- lymphocytes TCD4+ naïfs**

3- cycle de réplication:

Entrée VIH-1 dans cellule:

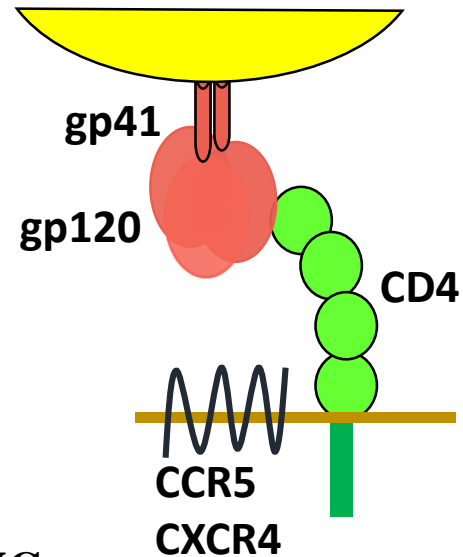
-le récepteur du VIH:

-**CD4** : récepteur spécifique du VIH

-partie extra membranaire :4 domaines Ig Like D1,D2,D3,D4

Les résidus (40-55) de la région V2 sont impliqués dans la liaison de la gp120

-60% des Lym T , cellules dendritiques , précurseur des cellules T monocytes/macrophages , éosinophiles , cellules microgliales du SNC



- les corécepteurs du VIH: (ligands naturels pour les chimiokines)

- **CCR5**: récepteur des RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β .

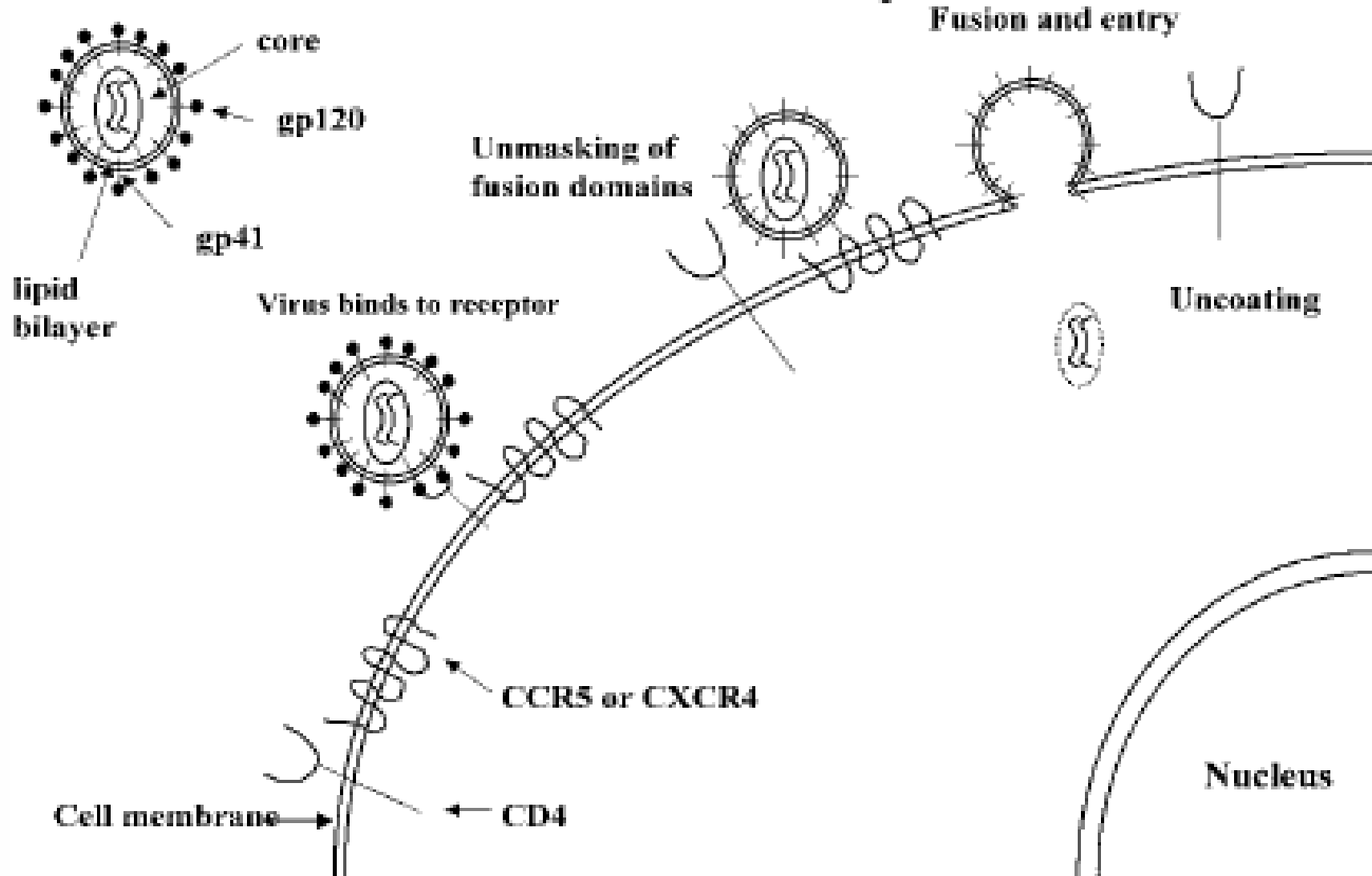
- **CD** , monocytes/macrophages , T effecteurs , T mémoires

- **CXCR4**: récepteur SDF-1 α .

- Lymphocytes T naïfs

CO-RECEPTEURS DU VIH

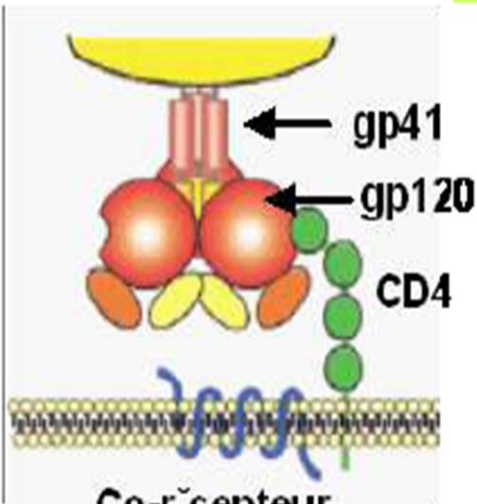
Attachment and Entry



Entrée d'HIV-1 dans la cellule

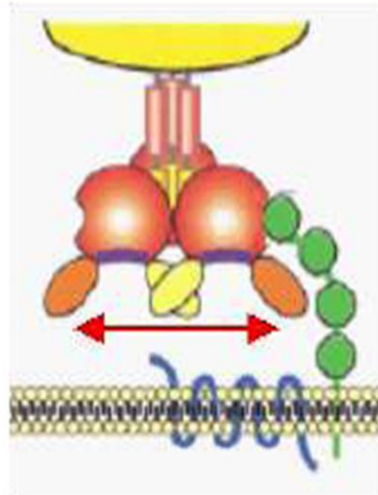
fusion des membranes virale et cellulaire

1) Interaction entre gp120 et CD4

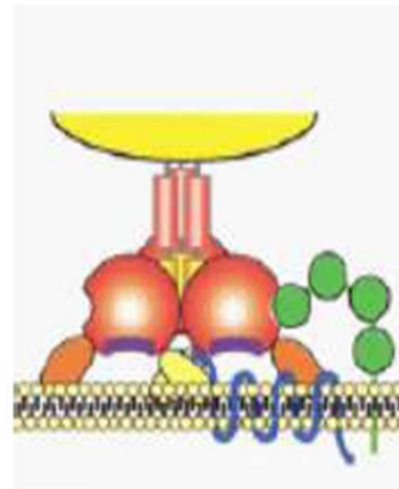


Co-récepteur
CXCR4 ou CCR5

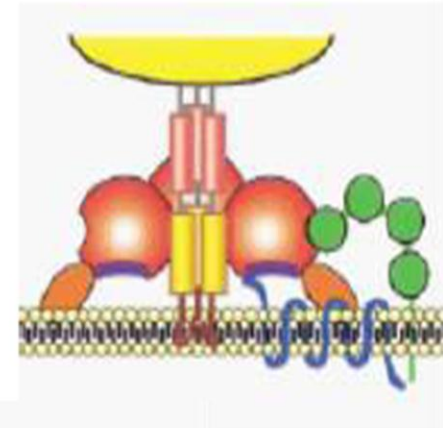
2) Exposition du site de liaison de gp120 au co-récepteur



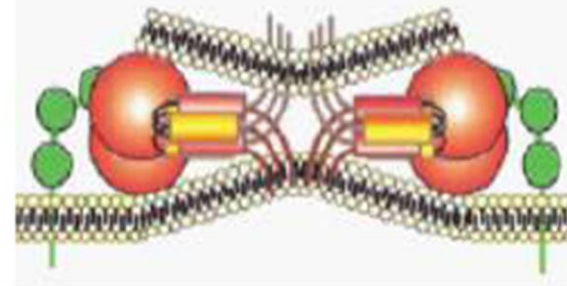
3) Interaction avec le co-récepteur



4) Insertion du peptide de fusion de gp41 dans la membrane

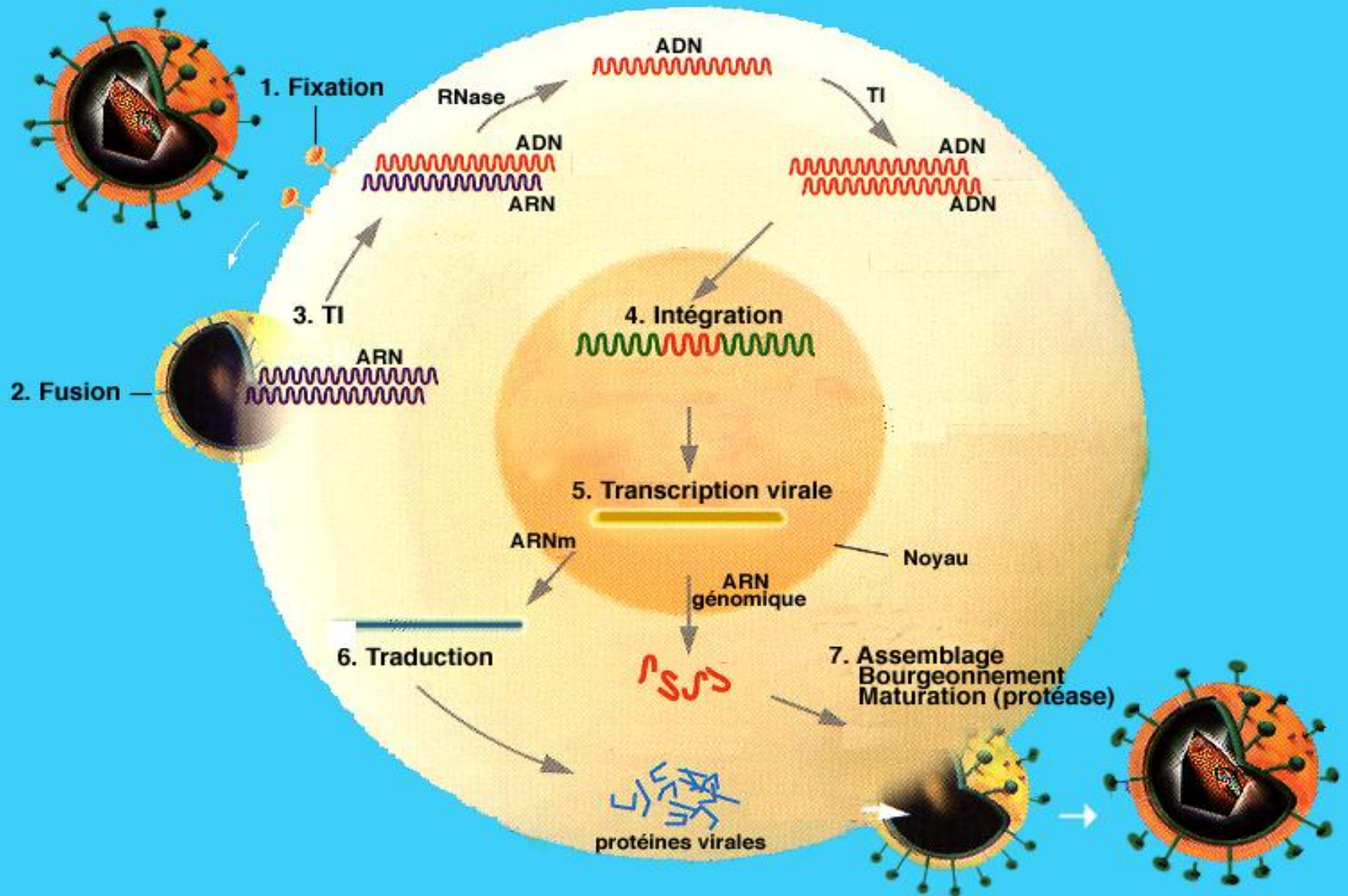


5) Changement de conformation et fusion des 2 membranes



Formation d'une structure en épingle à cheveux

CYCLE DU VIH



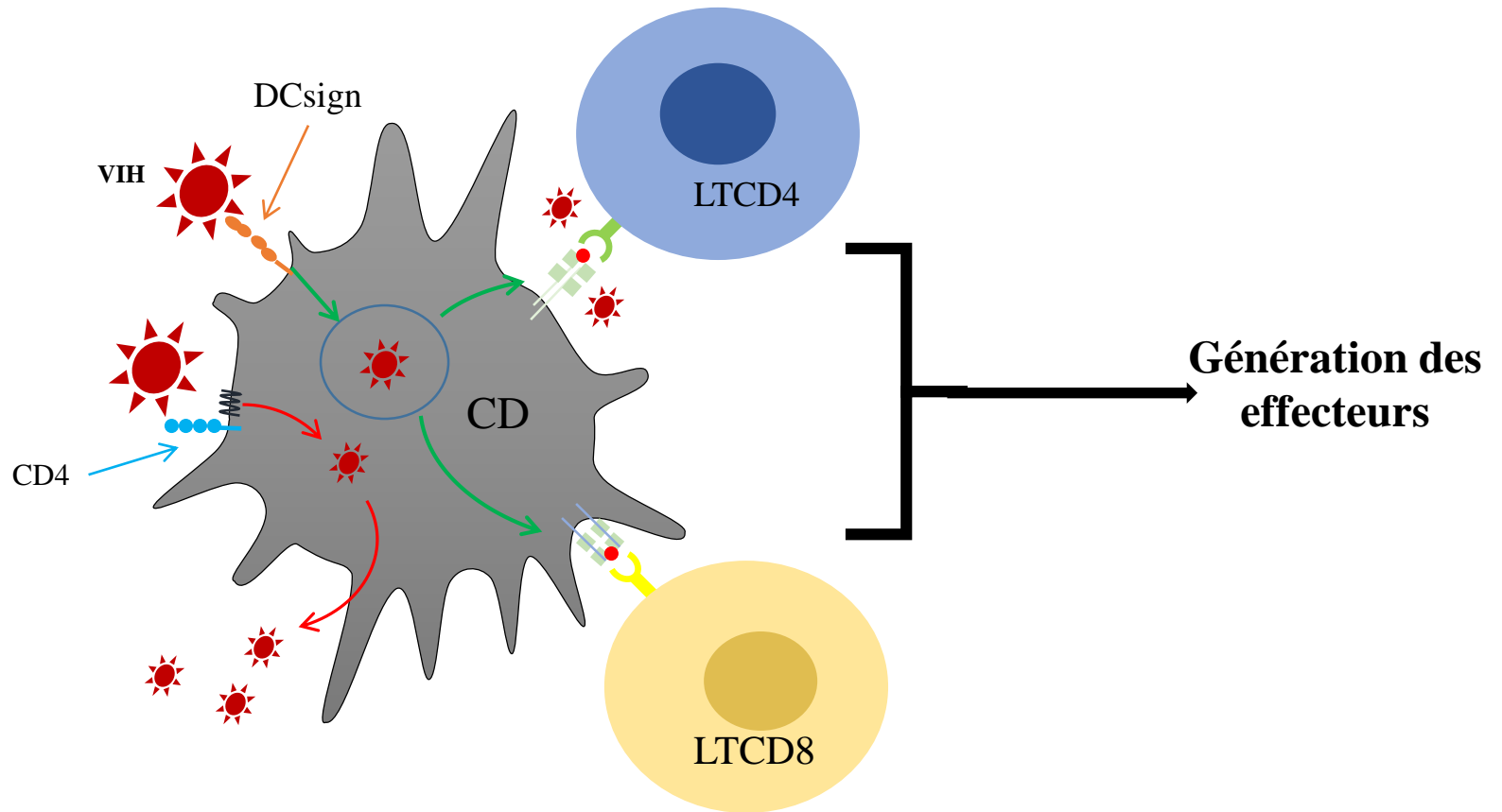
7 . Mécanismes Immunopathologiques de l'infection à VIH

- **Stade précoce** de la maladie : les isolats viraux non inducteurs de syncytia sont le plus souvent à **tropisme macrophagique**
- **Progression de la maladie**, les souches virales sont plus **lymphocytotropes**, plus virulentes et utilisent comme co-récepteur la fusine. Les macrophages constituent des réservoirs importants des virus.

Rq : Des déficits d'expression en CCR-5 : une délétion de 32 pb au niveau du gène codant le récepteur ont été identifiés.

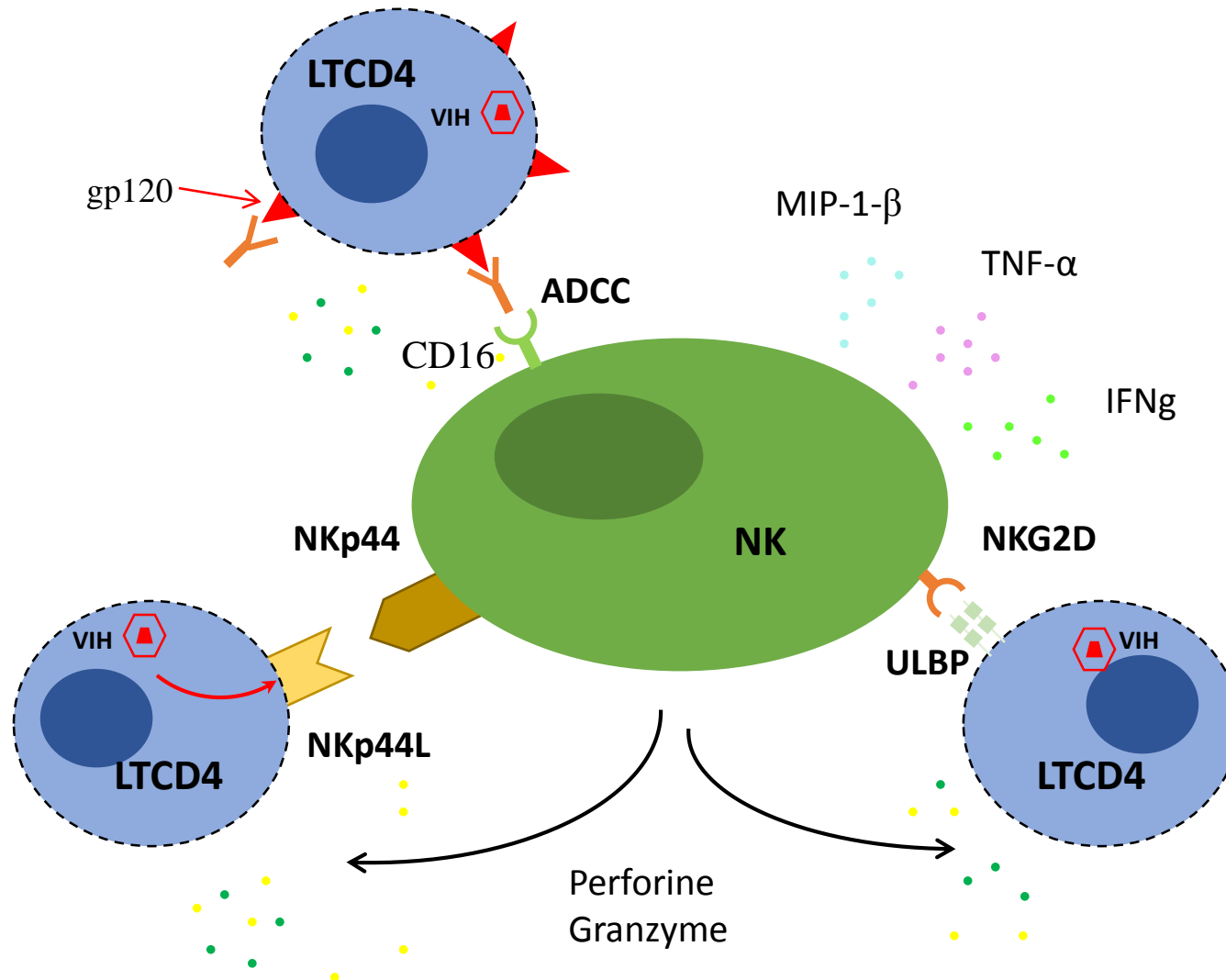
- L'absence de ce récepteur c'est à dire le **déficit homozygote** est associé à une résistance vis à vis de l'infection par le VIH
- sa forme **hétérozygote**, être associé à **une évolution plus lente** de la maladie. dans la population européenne.

Rôle des cellules dendritiques



1. Primo infection

Rôle des cellules NK



1. Primo infection

Lymphocytes TCD4+

l'augmentation de la charge virale entraîne :

- La diminution transitoire des LTCD4+ : Phénotypes effecteurs CCR5+ (LTCD4+ mémoires)
 - Muqueuse intestinale et génito-urinaire
 - Sang périphérique
 - Organes lymphoïdes secondaires
- Altération fonctionnelle :
 - de sécrétion de L'IL2 et IFNg
 - de prolifération

•Réponses cytotoxiques anti-HIV :

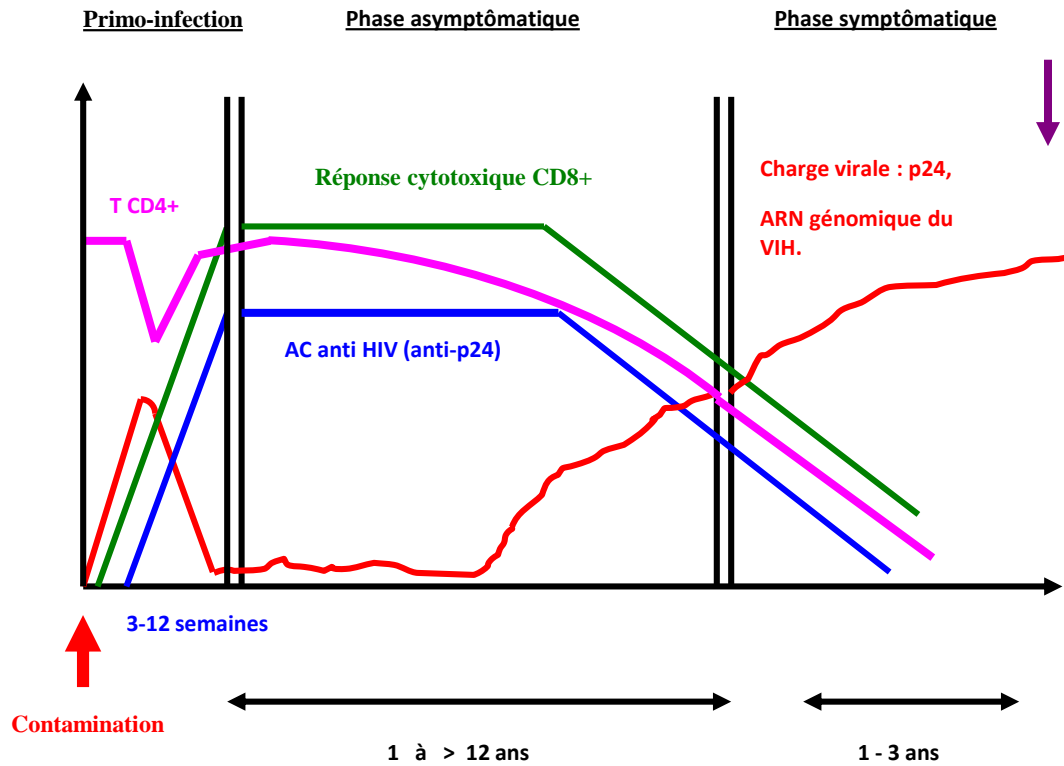
Les réponse en lymphocytes Tc (CTL) sont détectés chez plus de 90% des sujets infectés.

Cette réponse cytotoxique apparaît tôt après la primo-infection.

Il existe une corrélation entre l'émergence des CTL et la diminution de la charge virale en phase de primo-infection, et entre des taux importants de CTL spécifiques du VIH et la faible charge virale au cours de la phase asymptomatique de l'infection, ce qui suggère l'efficacité protectrice de ces réponses CTL.

Par la suite, on assiste à une diminution de cette réponse en CTL qui suit la chute en LTCD4+.

Evolution schématique de l'infection par le VIH.



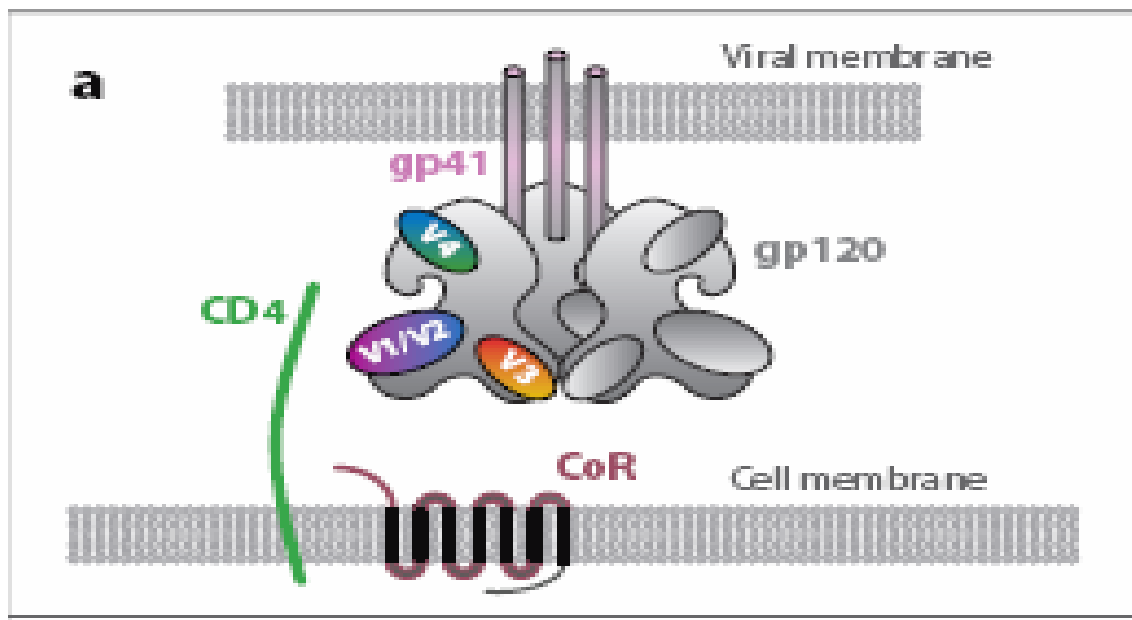
• Les lymphocytes B :

Hyperactivation polyclonale des lymphocytes B \Rightarrow responsable d'une

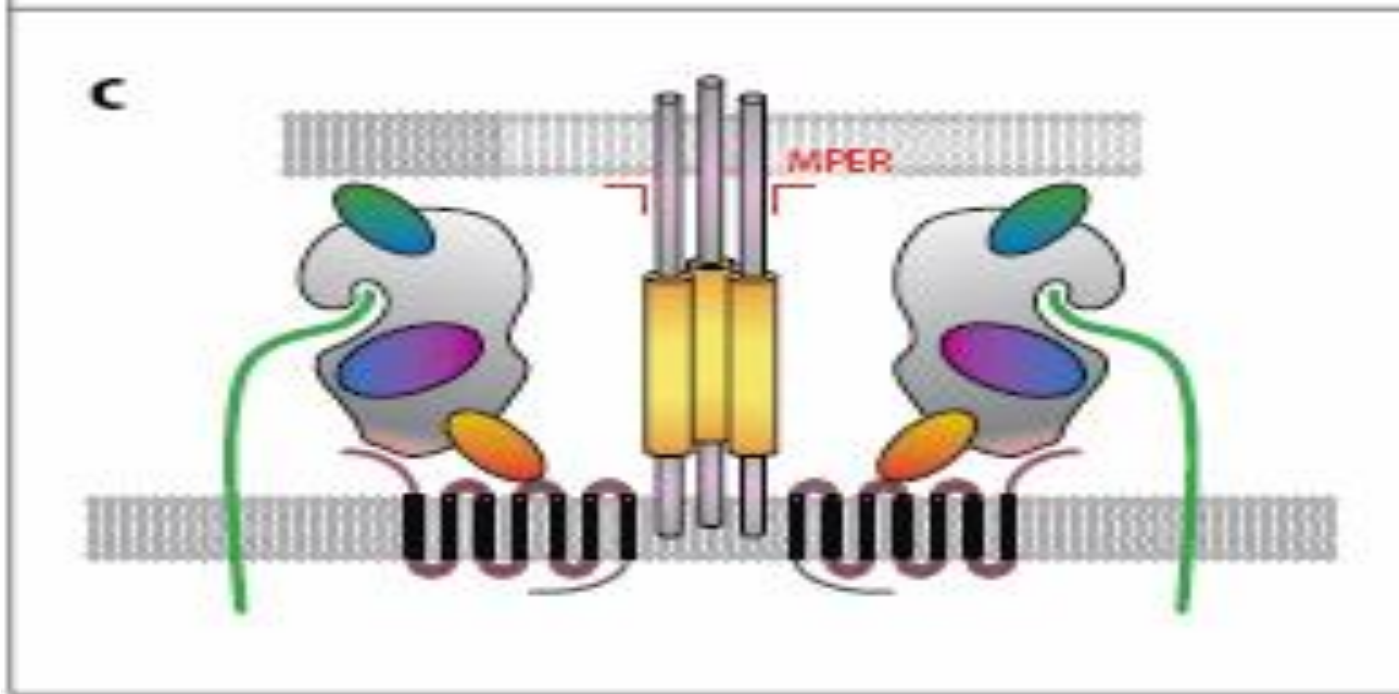
- ✓ **hypergammaglobulinémie polyclonale,**
- ✓ **auto-anticorps**
- ✓ **syndromes lymphoprolifératifs.**

Cette hyperactivation est due en grande partie à la synthèse accrue d'IL6.

Les anticorps anti-HIV sont synthétisés habituellement 3 à 12 semaines après l'infection et sont généralement dirigés contre toutes les spécificités virales.



- Accès des AC au site de liaison au CD4 est difficile.
- la boucle V3, un épitope immuno-dominant, est faiblement exposé.
- les boucles V1, V2, V4 sont exposées mais subissent des mutations génétiques et échappent donc aux AC.
- Le site de liaison au co-récepteur au niveau de la gp 120 est faiblement formé.



MPEM (MEMBRANE PROXIMAL EXTERNAL REGION): épitope neutralisant
mais :

1- n'apparaît qu'après liaison à la cellule hôte.

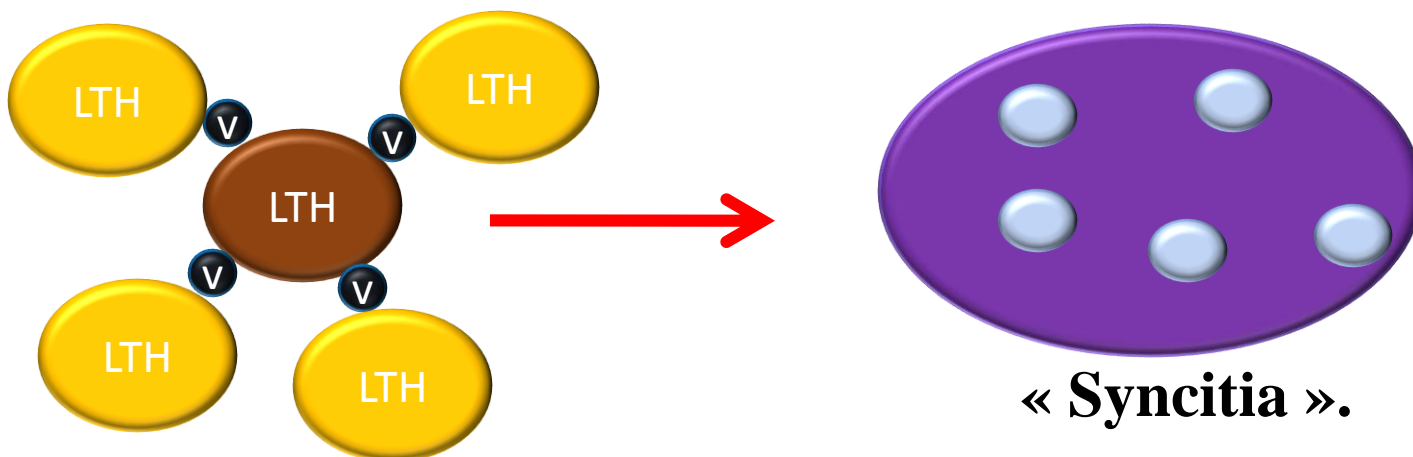
2 - l'AC doit interagir avec la gp41 et les phospholipides membranaires qui existent également sur la cellule hôte(peu immunogènes).

Mécanismes de déplétion des lymphocytes TCD4

La diminution des lymphocytes TCD4+ relève de plusieurs mécanismes :

- ✓ **Effect cytopathogène direct du virus.**
- ✓ **Formation de cellules géantes multinuclées à vie courte « Syncytia ».**

Elles se forment par liaison de la gp120 à la surface des cellules infectées, aux molécules CD4 à la surface des cellules non infectées puis il y aura une fusion.

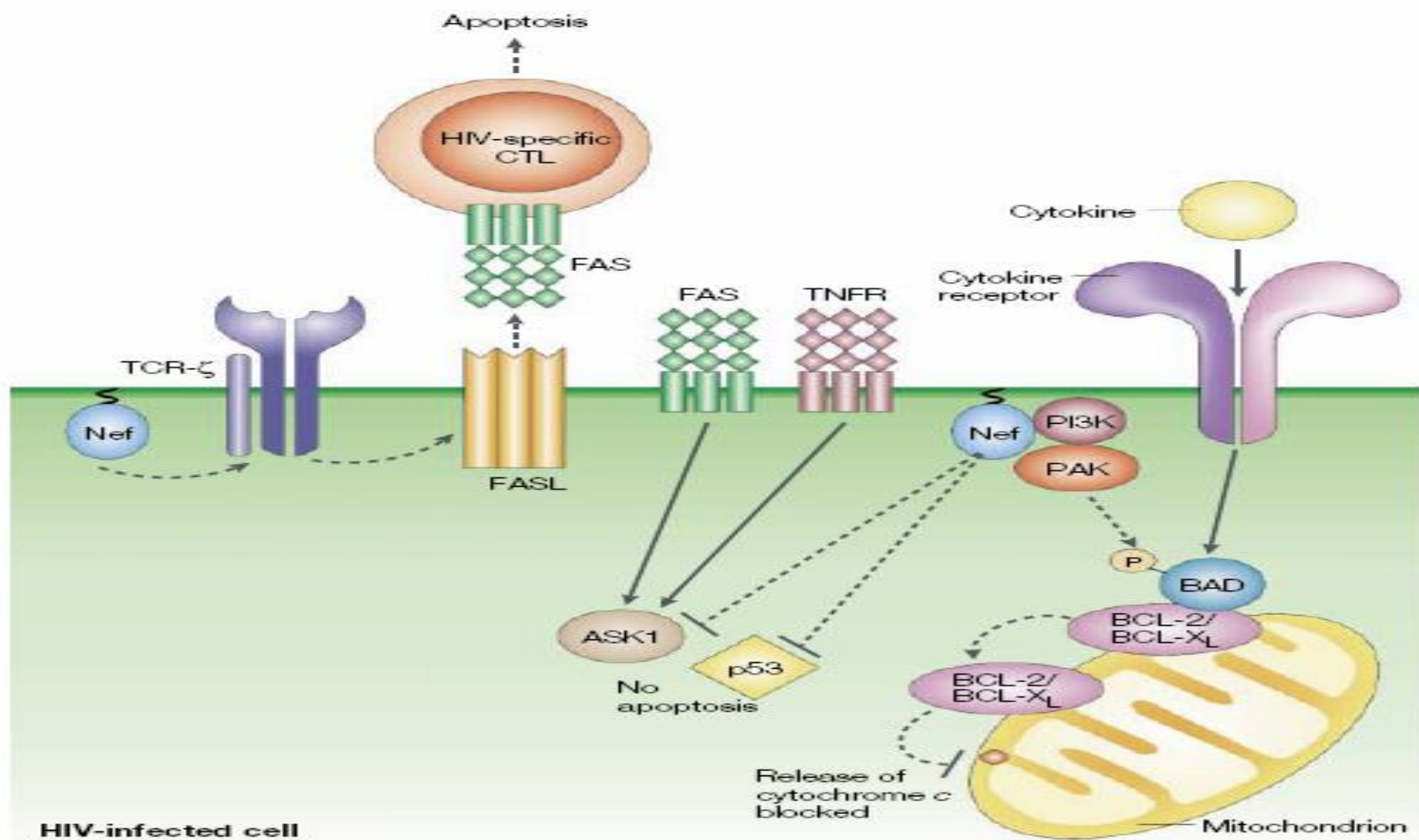


- ✓ **Elimination par les lymphocytes T cytotoxiques.**

ECHAPPEMENT IMMUNOLOGIQUE

- ❑ ↓ Expression des molécules du CMHI : mécanisme nef (negative effector) dépendant (protéine virale exprimée immédiatement après intégration) ⇒ chronicité de l'infection. (↓ réponses cytotoxiques).**
- ❑ ↓ expression du CD4.**
- ❑ internalisation et dégradation du CD4 (permettre aux virions de sortir sans se lier au CD4).**

- Apoptose cellulaire +++ : ↑ expression **FAS-L** à la surface de la cellule infectée.
(mécanisme **Nef** dépendent, implication du TCR ?) ⇒ **APOPTOSE** des **CTL**.
- ↓ apoptose de la cellule infectée. (Nef bloque les voies d'apoptose induites par FAS et TNFR).



DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

Recherche des AC anti-HIV :

Le dépistage des sujets infectés repose essentiellement sur la recherche des AC anti-HIV par des tests immuno-enzymatiques type ELISA, en utilisant comme antigènes :

- des lysats viraux**
 - des protéines recombinantes**
 - ou des peptides synthétiques**
- correspondants aux épitopes immunodominants du VIH1 et du VIH2.**

Remarque :

En cas de positivité du test ELISA, le résultat doit être confirmé par la technique du Western-Blot.

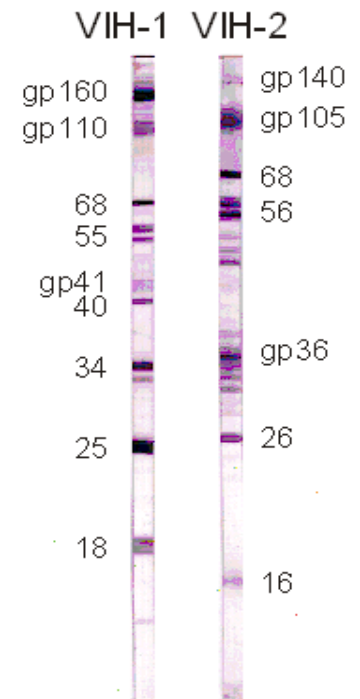
Diagnostic sérologique de l'infection par le VIH

2 tests ELISA

- Très bonne sensibilité ; spécificité > 99 %
- Temps de réalisation = 2-3 heures

Test de Western Blot = CONFIRMATION

- Positivité du test si présence d'au moins 3 anticorps dont au moins 2 anticorps anti-enveloppe
- Praticqué si test(s) ELISA positif(s)
- Moins sensible



Diagnostic de l'infection par le VIH : présence d'anticorps anti-VIH dans 2 prélèvements successifs dépistés par ELISA et au moins sur un prélèvement par Western Blot

-Amplification génique (PCR) :

Indiquée pour le diagnostic des nouve s-nés de m res séropositives et pour le suivi des patients sous anti-rétroviraux.

SUIVI BIOLOGIQUE :

Il repose principalement sur :

- l'évaluation du rapport T4/T8.**
- l'évaluation de la charge virale plasmatique :**
- dosage de l'Ag p24.**
- nombre de copies d'ARN viral / ml.**

-TRAITEMENT SPECIFIQUE :

Le traitement spécifique de l'infection par le VIH repose sur l'utilisation d'antirétroviraux.

Dans les antirétroviraux, il y a plusieurs classes, selon leurs cibles et correspondant aux différentes étapes de du cycle de la réplication virale.

Inhibiteurs de la transcriptase inverse :

Empêchent la transcription de l'ARN viral en ADN pro-viral.

On distingue :

- analogues nucléosidiques.**
- Non nucléosidiques.**
- Analogues nucléotidiques.**

Inhibiteurs de la protéase :

Il empêchent la protéase de cliver les protéines qui interviennent dans la fabrication de nouveaux virus (VIH).

Objectifs du traitement antirétroviral

- Abaisser au maximum la charge virale
- Restaurer l'immunité
- Freiner (arrêter) la progression de la maladie
- Diminuer la contagiosité et donc réduire le risque de transmission horizontale ou verticale

Quel traitement débiter ?

- L'objectif du premier traitement antirétroviral est de rendre la charge virale indétectable à cours terme en quelques semaines, au maximum en 3 à 6 mois.
- Le traitement doit comporter l'association de 3 antirétroviraux afin d'éviter l'apparition de résistances