

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR
FACULTE DE MEDECINE ANNABA
DEPARTEMENT DE MEDECINE DENTAIRE

COURS DE MICROBIOLOGIE
2^{ème} ANNEE MEDECINE DENTAIRE

Virus de l'immunodéficience humaine
VIH

ELABORE ET PRESENTE PAR Pr DJAHML.N

L'année pédagogique : 2019/2020

Virus de l'immunodéficience humaine : VIH

1- Historique

- Reconnu en 1981 à Los Angeles chez des homosexuels qui présentaient une Pneumonies à pneumocystis carinii et sarcome de kaposi .
- Le virus fut isolé dans les cellules lymphoïdes ganglionnaires dès 1983, en France à l'Institut Pasteur de Paris.
- Ce virus a reçu plusieurs appellations, ce n'est qu'en 1985 qu'on le désigna par: VIH
- 1986 : découverte du VIH-2 en Afrique de l'Ouest.

2- Classification

. **Famille : Rétroviridae**

. **Genre : Lentivirus**

Ces virus se définissent par le mode de répllication qui passe par une étape de rétro transcription de leur génome : qui se fait grâce à une enzyme présente dans le virus appelée: Transcriptase inverse ou Reverse transcriptase (RT).

2 sous types : VIH1 et VIH2

3- Structure du VIH

Au M E : diamètre = 80 à 100 nm. Virus enveloppé à 2 molécules d'ARN, il est constitué de :

- **La membrane** : d'origine cellulaire dans laquelle sont ancrées les molécules de glycoprotéines d'enveloppe externe (gp120) et de glycoprotéines transmembranaires (gp 41).

- **La matrice** : l'intérieur du virus est tapissé de molécules : protéines de la matrice (P17), contient aussi la protéase virale.

- **La capside virale** : elle a la forme de trapèze au centre de la particule, constituée de protéines (P24), à l'intérieur de la capside on retrouve : les protéines de la nucléocapside (P7), les enzymes virales (Transcriptase inverse , l'intégrase) et le matériel génétique.

- **Le génome viral** : se présente sous forme de 2 molécules identiques d'ARN simple brin.

L = 9000 nucléotides, il correspond à 3 gènes rétroviraux classiques : **gag, pol, et env.**

C'est à partir de ces gènes que sont respectivement synthétisées les protéines internes du virus, les glycoprotéines et les enzymes virales.

Il contient aussi 6 gènes supplémentaires codant pour les protéines de régulation : **vif, vpr, tat, rev, vpu** et **nef**. La fonction de ces protéines n'est pas parfaitement élucidée, elles interviennent au niveau de la répllication virale.

Au niveau des extrémités du génome, existe des régions répétitives R et des régions appelées U5 et U3.

Les différents gènes :

=> gène **gag** (groupe antigène): code pour un polypeptide qui sera clivé en protéines de la nucléocapside

⇒ gène **Pol** (polymérase): code pour les enzymes nécessaires à la répllication

⇒ gène **Env** (enveloppe): code pour polypeptide qui sera clivé en 2 protéines
gp 160 → gp 120 et gp 40

4- La multiplication

Les différentes étapes de la multiplication :

- 1- **L'attachement** du virus à la membrane de la cellule cible (Lymphocyte T) sur le récepteur CD4 par l'intermédiaire de gp120 , entraînant un changement de conformation permettent l'accessibilité à un second récepteur ou co-récepteur (CCR5 ou CXCR4)
- 2- **Fusion** des membranes virales et cellulaires : pénétration du nucléocapside dans la cellule.
- 3- **Retrotranscription et integration** : L'ARN virale est transcrite en ADN provirale grâce à une Transcriptase inverse.
Il pénètre dans le noyau : se circularise puis s'intègre dans l'ADN cellulaire qui s'effectue au hasard grâce à une intégrase virale. L'ADN proviral intégré peut rester longtemps sous cette forme sans s'exprimer (c'est la phase de latence).
- 4- **Transcription et traduction** : sous certaines conditions (intervention des protéines régulatrices virales , il y a transcription de l'ADN provirale en ARN génomique et en ARNm grâce à une ARN polymérase cellulaire.
La Traduction de l'ARNm :
 - ➔ en protéines précoces : correspondant aux protéines régulatrices
 - ➔ en protéines tardives : correspondant aux protéines de structures
- 5- **Assemblage** des protéines synthétisées et de 2 molécules d'ARN : ils vont s'assembler à côté de la membrane cellulaire pour former de nouveaux virus.
- 6- **Libération** des nouveaux virions par bourgeonnement avec la membrane cellulaire , et sortie des virus matures et infectieux.

Tropisme du VIH

Deux cibles : cellules CD4 et les cellules présentatrices d'antigène (CPA).

Il existe d'autres cellules n'exprimant pas CD4 et qui sont sensibles à l'infection telles que : fibroblastes, cellules intestinales et nerveuses.

5- Variabilité génétique du VIH

- C'est une des caractéristiques majeures du virus, elle existe au niveau du gène env (gp120)

➔ 3 groupes :

- groupe **M** (Majeur) : 10 sous-types (de A à J)
- groupe **O** (Outlier) : Cameroun + Gabon
- groupe **N** (non M-non O)

- Il existe une diversité génétique au sein de chaque sous-type et au sein d'un même patient

- La variabilité intra individuelle du VIH-1 est liée à des mutations ponctuelles dues à des erreurs de lecture de la R T

- Ces virus présentent une grande diversité génétique => conséquences :

- résistance aux antiretroviraux
- extension du tropisme
- échappement aux réponses immunitaires de l'organisme
- influencer le diagnostic

6- Epidémiologie

* Dans le monde :

Selon l'OMS : plus de **40** millions de personnes sont touchées par cette maladie, 22 millions sont morts du sida . L'Afrique est le continent le plus touché : 30 millions de cas. L'Afrique du sud est la région la plus touchée (5 millions de cas)

- VIH-1 est mondial, VIH-2 se trouve en Afrique de l'ouest.

* En Algérie :

Selon le LNR/IPA : Le total cumulatif de 1985 au 31 Octobre 2016, est de : 10319 cas

→ **1719** cas de sida

→ **8600** cas de séropositifs

L'Algérie reste un pays à faible prévalence pour l'infection à VIH/Sida (<01%)

- Mode de transmission :

- **par voie sanguine** : transfusion de sang ou dérivés (plasma, plaquettes,...), injection de drogue par voie intraveineuse (toxicomanes).
- **par voie sexuelle** : rapports hétérosexuel ou homosexuel ou bisexuel.
- **par voie verticale** : de la mère à son enfant (lors de la Grossesse ou de l'accouchement).

7- Physiopathologie

La réplication du VIH s'effectue dans de nombreux tissus ou liquide biologique : organes du système lymphoïde, cerveau, LCR. En effet dès sa pénétration dans l'organisme, le virus arrive sur les muqueuses, est capté par les cellules dendritiques(CD).

Une fois dans les ganglions, les CD présentent l'antigène aux cellules T CD4⁺, lesquels stimulent à leur tour :

- les LT cytotoxiques (CD8) : correspondant à l'immunité à médiation cellulaire.
- les LB produisant des anticorps et correspondant à l'immunité à médiation humorale.

L'infection par le VIH est une infection chronique, la réponse immunitaire de l'hôte n'arrive pas à éliminer le virus pour 2 raisons :

- la capacité du virus à s'intégrer dans le génome cellulaire.
- La variabilité génétique du virus

L'infection par le VIH entraîne un déficit de l'immunité cellulaire expliquant la baisse progressive des lymphocytes.

Après 6 à 8 semaines, la réponse immunitaire humorale (AC anti-VIH) est détectable. La virémie plasmatique diminue, il s'établit alors une longue période de latence où la réponse immunitaire cellulaire apparaît avec génération des LT cytotoxiques (CD8).

En phase terminale (sida), le statut immunitaire du patient s'effondre, la réplication virale augmente rapidement ; et en l'absence du traitement antiretroviral, elle évolue vers la mort

8- Pouvoir pathogène

3 phases cliniques successives :

- **la primo-infection** : dure quelques jours à quelques semaines, caractérisée par des symptômes cliniques dans 50 à 70 % des cas : fièvre, adénopathies , manifestations neurologiques qui apparaissent 2 à 6 semaines après le premier contact avec le virus. La réplication virale est très intense, contrôlée par le système immunitaire.
- **La phase asymptomatique** : phase de latence clinique de plusieurs années (10 à 15 ans) qui peut être influencée par le TRT .Elle s'accompagne d'une augmentation régulière de la charge virale, le système immunitaire s'affaiblit à la longue.
- **La phase sida** : représente le stade ultime de l'évolution du déficit immunitaire et l'entrée dans le stade symptomatique. Précédé d'une détérioration du système immunitaire : augmentation de la charge virale et la diminution des CD4/CD8. Les signes : fièvre, amaigrissement, diarrhée, infections opportunistes.
L'entrée dans ce stade est de pronostic fâcheux (2 à 5 ans de survie).

9- Diagnostic au laboratoire

La stratégie diagnostique de l'infection par le VIH diffère selon qu'il s'agit d'un adulte ou d'un enfant de mère séropositif.

Le diagnostic chez l'adulte est un diagnostic sérologique se basant sur la détection des anticorps sériques.

Pour le diagnostic de la primo-infection ou le diagnostic de l'enfant né de mère séropositive, on a recours à d'autres méthodes diagnostiques telles que la détection d'antigènes viraux ou l'isolement de l'ARN-VIH plasmatique.

Le diagnostic comporte une étape de dépistage suivi d'une autre étape de confirmation.

A - diagnostic de la séropositivité : à la recherche des Anticorps anti-VIH-1 et VIH-2.

1-Le dépistage :

Repose sur 2 réactions immuno-enzymatiques différentes (**Elisa**) ou au moins 1 Elisa mixte capable de détecter les Ac anti-VIH-1 et 2.

Autres tests :

➔ **Test d'agglutination** : test d'agglutination de particules sensibilisées par un antigène VIH.

➔ **Test rapide** : se présente sous forme d'une membrane de nitrocellulose coâtée avec un antigène VIH. Lecture visuelle rapide (15 à 30 mn), économique.

La positivité reproductible d'un ou de 2 tests de dépistage => effectuer un test de confirmation

2-Le test de confirmation : « Western-Blot »

Se pratique sur un deuxième prélèvement .Il détecte les anticorps dirigés contre les protéines virales, qui seront visualisées par une réaction immuno-enzymatique sous forme de bandes colorées.

- Le test est positif s'il y a présence d'Ac dirigés contre les protéines d'enveloppe, associés à au moins un anticorps dirigé contre une protéine interne du virus.

Soit 2 bandes Env (gp 120, gp120,gp41) + 1 bande gag (p55, p24, p18) ou 1 bande Pol (p68, p34).

- Le test est négatif en l'absence de bandes colorées.

Devant les profils indéterminés(ne répondant pas aux critères de positivité), il importe alors de rechercher :

- une séroconversion (analyse sur un 2ème prélèvement 15 jours après, détection de l'antigénémie).
- une infection par le VIH-2 (pratiquer un Western-Blot VIH-2).
- une réactivité non spécifique : cas d'hypérgammaglobulinémie, de parasitose, en présence de complexe immuns ou de facteurs rhumatoïdes.

4- Evolution des différents marqueurs virologiques du VIH : (voir schéma)

B- Diagnostic de la primo-infection et chez l'enfant de mère séropositive :

1-recherche d'antigène P24 :

2-détection du génome viral par PCR (polymérase chaîne réaction) :

S'effectue à partir du plasma (qui contient l'ARN viral).

Ce test est indiqué chez le nouveau-né de mère séropositive car les anticorps maternels masquent ceux de l'enfant durant les 18 premiers mois de vie ; il est indiqué aussi lors du suivi thérapeutique des patients sidéens sous traitement antiretroviral.

3-isolement viral :

Se fait par coculture des lymphocytes du patient infecté avec les lymphocytes d'un donneur sain, dans un milieu de culture approprié. La multiplication virale sera mesurée par la détection et la quantification de l'antigène P24.

Suivi biologique

➤ Dosage des CD4/CD8 :

- Représente le marqueur pronostic de l'infection, avec une valeur critique de 200 éléments /m

➤ Mesure de la charge virale :

Ce test permet d'évaluer le taux de réplication du virus, en quantifiant l'ARN- VIH plasmatique.

10- Traitement et prévention

Le TRT antiretroviral doit avoir pour objectif de réduire la charge virale plasmatique au niveau le plus bas et le plus longtemps possible. La décision thérapeutique doit tenir compte d'une part du taux des CD4/CD8 et d'autre part du taux de la charge virale.

Les antiretroviraux : sont classés en fonction de leur mode d'action sur le virus.

- ❖ Les inhibiteurs de la Transcriptase inverse : sont virustatiques, empêchent la multiplication virale mais ne tuent pas le virus

→ les inhibiteurs nucléosidiques (IN) :

exemple :

- Zidovudine (AZT)
- Didanosine
- Stavudine

→ les inhibiteurs non nucléosidiques (INN) :

exemple :

- Efavirenz
- Nevirapine

- ❖ les inhibiteurs de protéase (IP) : bloquent la maturation des virus, les virus immatures libérés deviennent non infectants.

- Nelfinavir
- Saquinavir
- Indinavir

Les associations recommandées : 2 IN + IP ou 2 IN + INN ou 3 INN

→ Le vaccin : le développement d'un vaccin anti-VIH se heurte à plusieurs problèmes :

- sa variabilité : grande capacité de mutation.
- Des voies de pénétration multiples
- Présence d'anticorps neutralisants

Prévention :

1-information et éducation sanitaire : l'action de prévention intègre des informations claires, nette et carrée sur les modalités de la contamination et les précautions à prendre face à ce risque.

2-mesures techniques :

→ Prévention de la transmission sexuelle : 3 axes d'action : utilisation de préservatifs, le dépistage et le traitement des autres maladies sexuellement transmissibles.

→ Prévention de la transmission sanguine :

- Par transfusion sanguine : sélection rigoureuse des donneurs de sang et le dépistage obligatoire des dons de sang.
- Par les dérivés du sang : contrôle sérologique (VIH, VHC, et VHB).
- Par injection de drogue : utilisation de seringues à usage unique.

→ Prévention en milieu de soins : le respect des règles d'hygiène universelles.

→ Prévention de la transmission mère-enfant : prophylaxie par AZT durant l'accouchement.