

Faculté de Médecine d'Annaba
Département de Pharmacie
4^{ème} Année de Pharmacie
Module d'Immunologie
Année universitaire 2019-2020

INFECTION A VIH

Dr ALLIOUCH-KERBOUA A.

CHU ANNABA

Plan:

Introduction-généralités

I- Virologie

II- Aspects cliniques

III- Réponse immunitaire contre le VIH

IV- Immunodéficience induite par le virus

V- Mécanismes d'échappement du virus à la réponse immunitaire

VI- Diagnostic

VII- Thérapeutique

Introduction- généralités- historique

❑ **SIDA**: syndrome d'immunodéficience acquise dans lequel on assiste à un déficit profond de l'immunité cellulaire

❑ **-1981**: plusieurs cas de pneumosistose et de sarcome de kaposi à San Francisco.

❑ **-1982** : Le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) à été défini pour la première fois et les modes de transmission ont été bien identifiés.

❑ **-1983**: L'équipe du Pr : Luc Montagnier de l'institut pasteur de France parvient à isoler le virus à partir de lymphocytes de ganglion d'un malade infecté présentant une lymphadénopathie en suivant la présence d'activité transcriptase inverse dans le surnageant viral , ce virus est nommé LAV (lymphadénopathy associated virus)

Introduction- généralités- historique

-1984: une équipe de chercheurs américains du Pr Robert Gallo isole le même virus et l'appelé HTLV III .

L'appellation VIH sera définitivement adoptée par l'ensemble de la communauté des virologistes.

-1986 : un deuxième virus apparenté au VIH-1 a été isolé et nommé VIH-2

-1987: La zidovudine (AZT) 1ere molécule antirétrovirale approuvée dans le traitement du SIDA

-1994 : Combinaison de deux médicaments (3TC et AZT) qui se révèlent plus efficaces que la prise d'un seul médicament.

-1996 : On parle désormais de la trithérapie ; la combinaison de trois médicaments, et l'efficacité est démontrée, ce schéma thérapeutique est appelé (HAART) ou traitement antirétroviral hautement actif.

- au cours de cette année le CCR5, et CXCR4 sont identifiés comme des co-récepteurs du VIH-1.

Introduction- généralités

Modes de transmission

- Voie sexuelle.
- Voie hématogène:
 - ✓ transfusion sanguine (quasi-virtuelle),
 - ✓ piqure accidentelle,
 - ✓ échange de seringues (toxicomanes).
- Transmission de la mère à l'enfant (grossesse, allaitement).

I- Virologie

VIH

Un **rétrovirus** à **ARN** du genre ***Lentivirus*** 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.

VIH

Il existe 2 types de VIH :

- le **VIH-1** : viendrait par le passage d'un chimpanzé (Pan troglodytes) à l'homme du SIVcpz

on distingue 3 groupes :

M = Majeur : responsable de l'épidémie mondiale du SIDA il rassemble plusieurs sous Types : A, B, C, D, F, G, H, J, K, (et plusieurs formes recombinantes CRF: A/G, B/C...)

N = Non-majeur

O = Outlyer ,

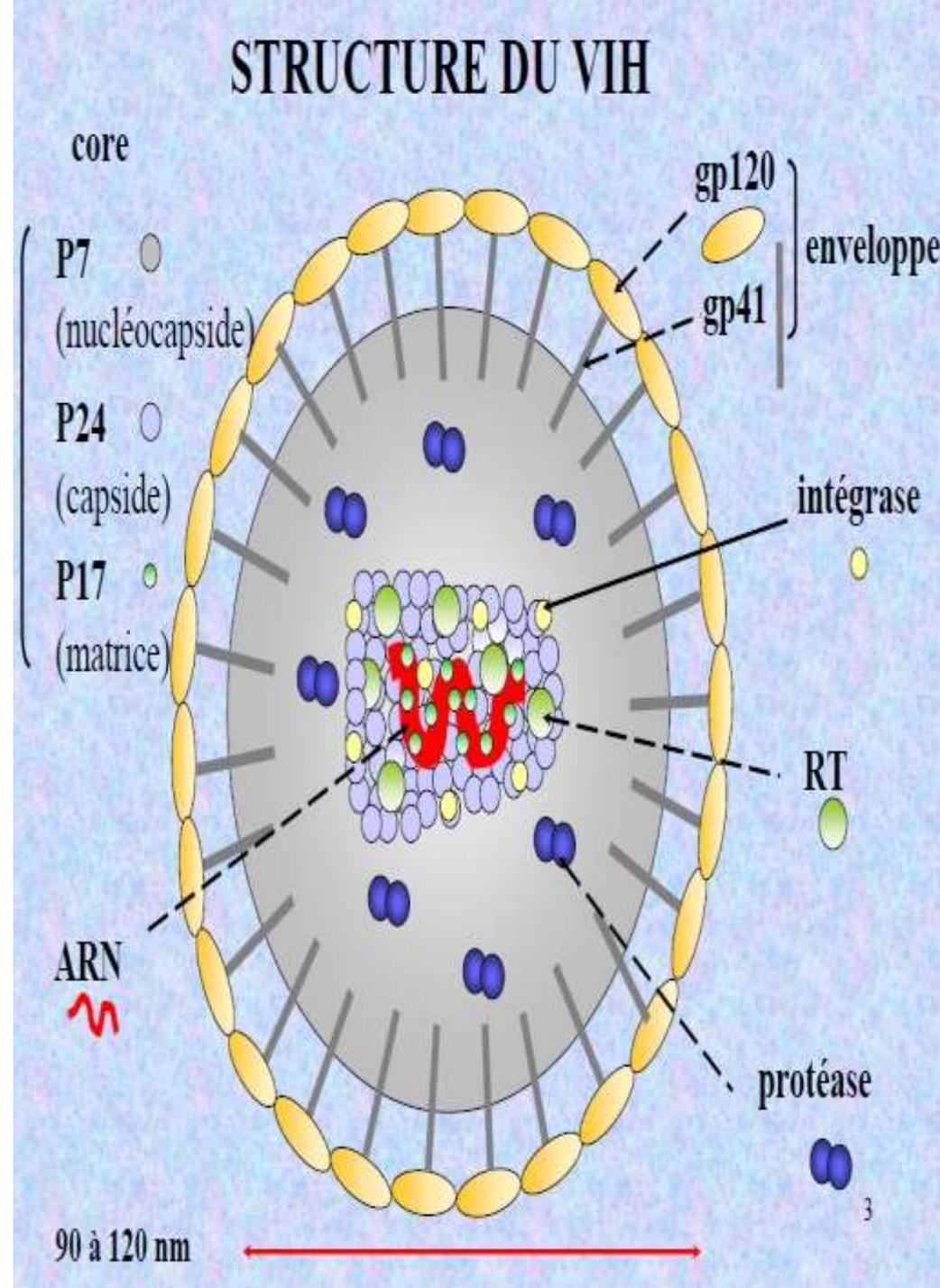
- **VIH-2**: présente 40% d'homologie avec le HIV-1, il est proche du virus SIV smm des mangabeys (Cercopithecus atys)

Diamètre d'environ **100 nm**,

Entourées d'une **membrane lipoprotéique** dérivée de la membrane de la cellule hôte, dans laquelle sont ancrées les glycoprotéines d'enveloppe ; la **Gp120** extramembranaire et la **Gp41** transmembranaire,

Chaque particule contient environ **72** complexes glycoprotéiques qui sont chacune composée de trimères,

Constituées aussi d'une **matrice** dont la protéine majeure est la **p17**, une **capside** formé de **P24** entourant le **génom**e qui est constitué de **deux** molécules d'**ARN** identiques et **trois** protéines virales à activité enzymatique : la **transcriptase inverse** (RT), **l'intégrase** et la **protéase**



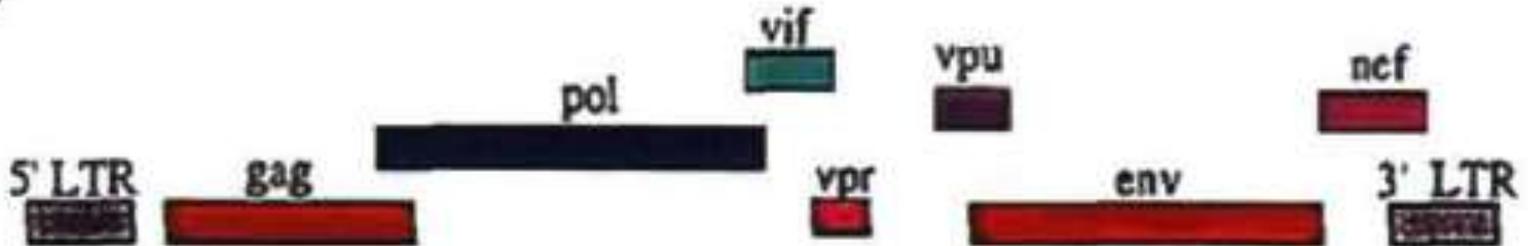
VIH: génome viral

Trois grands groupes de gènes:

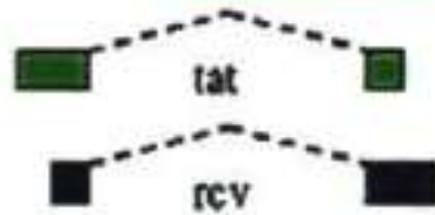
gag pol env

Codent pour trois précurseurs protéiques: Gag, Pol, Env

A.



B.



VIH: génome viral

le VIH-1 a une organisation génomique complexe il comprend **9 gènes** qui codent pour **15 protéines** distinctes :

-les protéines de structures :

- **Gag** : code pour les protéines de la capsid, de la matrice, et de la nucléocapsid.

- **Pol** : code pour les protéines à activité enzymatique ; la réverse transcriptase, la protéase, et l'intégrase.

- **Env** : code pour les protéines d'enveloppe gp120 et gp41.

-les protéines régulatrices.

-les protéines accessoires.

VIH: tropisme cellulaire

□ VIH infecte les cellules immunitaires:

❖ Les lymphocytes TCD4+ naïfs, activés et mémoires,

❖ Les macrophages, les cellules dendritiques (du sang, peau, muqueuses)

VIH: tropisme cellulaire

□ Infection des cellules grâce à des récepteurs spécifiques:

❖ **CD4**: récepteur pour le virus

❖ **CCR5**: récepteur de chimiokines: RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β

Co-récepteur présent à la surface des **macrophages, monocytes**, cellules **dendritiques**, lymphocytes **Th1 activés**, lymphocytes **T mémoires**, les astrocytes, les microglies, les cellules musculaires lisses des vaisseaux, cellules épithéliales et endothéliales,..

❖ **CXCR4**: récepteur de SDF-1 α

Co-récepteur présent à la surface des lymphocytes **TCD4+ naïfs**

❖ D'autres corécepteurs: CCR2b, CCR3, CCR8, CXCR1, CXCL16

VIH: tropisme cellulaire

Selon le corécepteurs utilisés, deux souches sont définies:

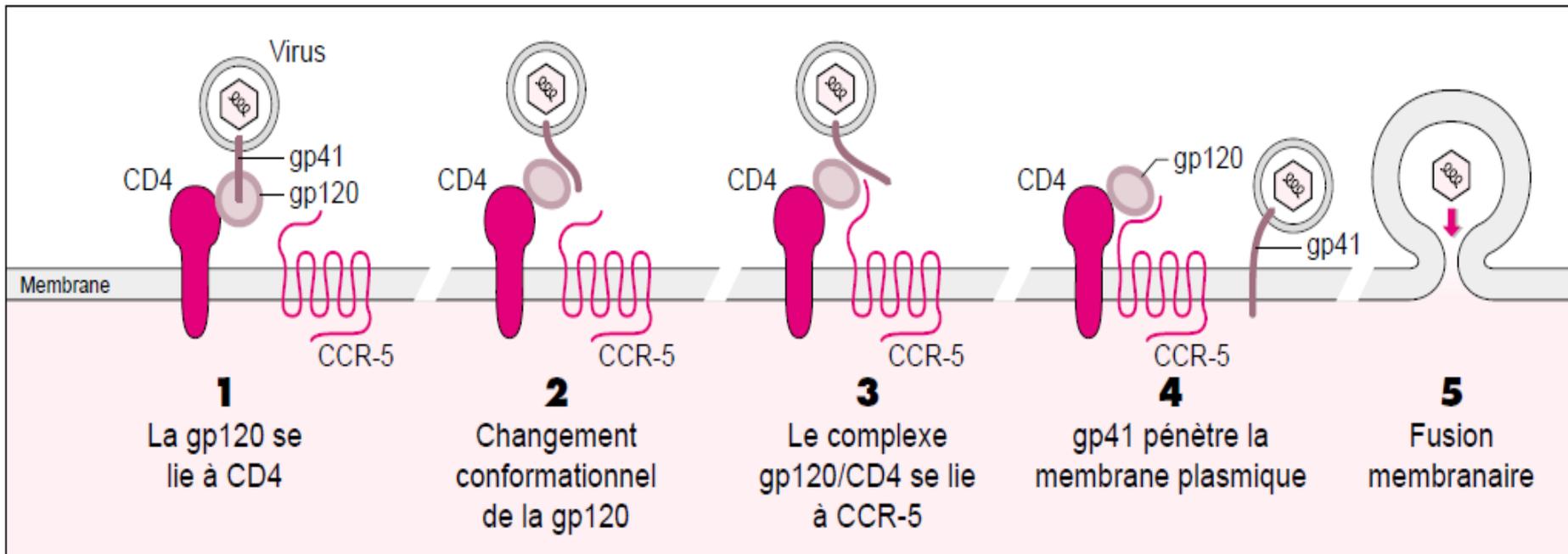
- ☐ Virus utilisant le corécepteur CXCR4 sont dit virus à tropisme X4.**
- ☐ Virus utilisant le corécepteur CCR5 sont dit virus à tropisme R5.**
- ☐ Virus utilisant les deux: virus à tropisme X4/R5 ou à tropisme mixte.**

Chez le même sujet infecté, les trois types peuvent être retrouvé en même temps.

Interaction VIH/ cellules hôtes

❑ **CD4/Gp120**: interaction nécessaire mais insuffisante

❑ **Co-récepteur/Gp41**: nécessaire pour la fusion



Internalisation et intégration:

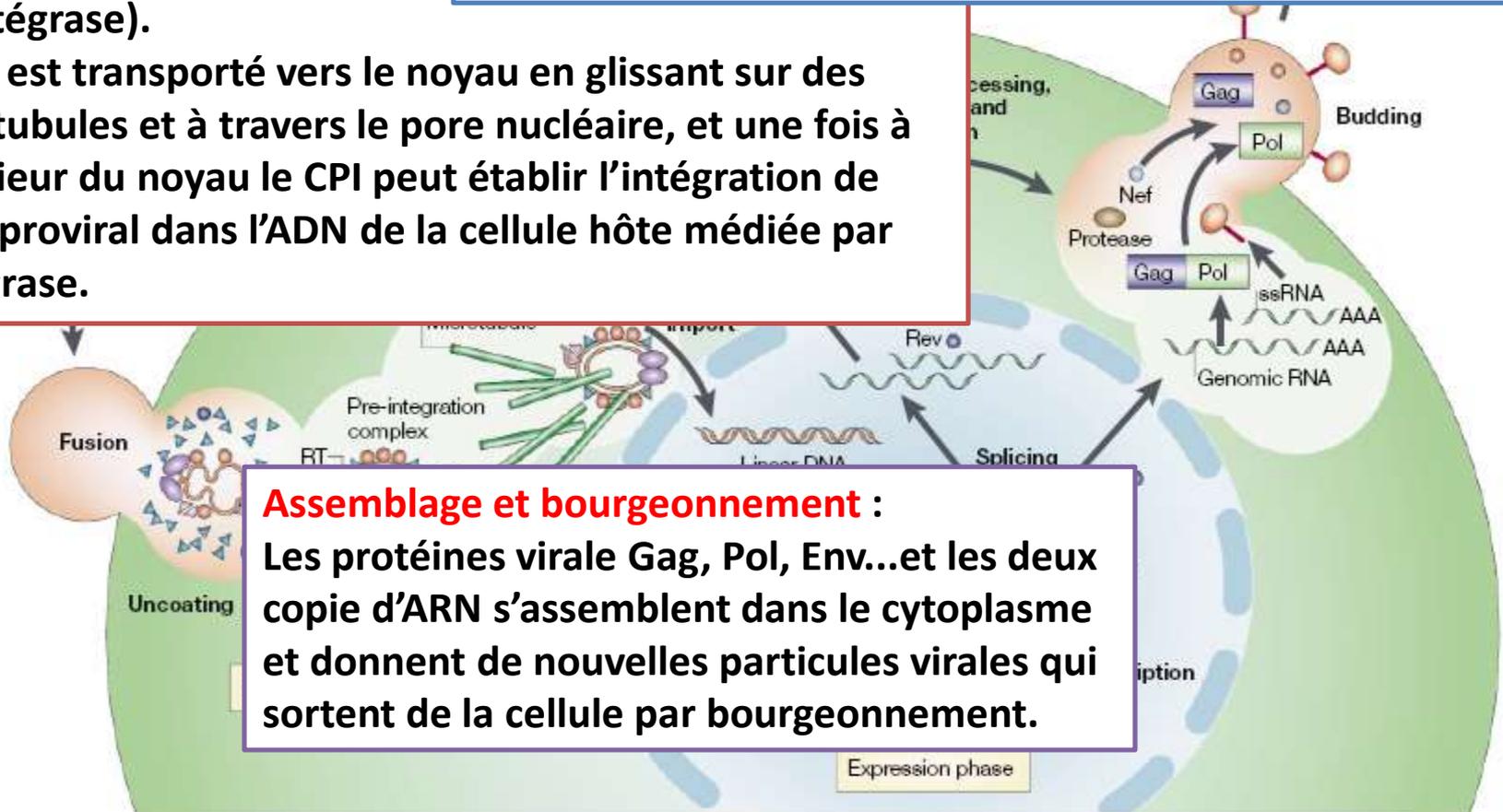
Une fois à l'intérieur de la cellule, après la décapsidation et libération de son contenu, le complexe de pré-intégration commence la transcription inverse du génome viral au niveau d'un compartiment nucléaire grâce à la transcriptase inverse. Le complexe de pré-intégration (CPI) proviral, la protéine de la matrice (p17) et l'intégrase.

Le CPI est transporté vers le noyau en glissant sur des microtubules et à travers le pore nucléaire, et une fois à l'intérieur du noyau le CPI peut établir l'intégration de l'ADN proviral dans l'ADN de la cellule hôte médiée par l'intégrase.

Traduction :

La phase précoce : après intégration l'ADN proviral pourra rester sous forme latente ou s'exprimer dans les cellules activées pour donner de nouvelles particules virales qui, à leur tour, pourront infecter de nouvelles cellules.

La phase tardive : les ARNs sortent vers le cytoplasme où ils vont être traduits en protéines de structures, protéines enzymatiques, et accessoires, et représentent l'ARN génomique.



Assemblage et bourgeonnement :

Les protéines virales Gag, Pol, Env... et les deux copies d'ARN s'assemblent dans le cytoplasme et donnent de nouvelles particules virales qui sortent de la cellule par bourgeonnement.

Interaction système immunitaire/ VIH

Paradoxe:

**Le système immunitaire s'active pour détruire le virus
Le virus à besoin d'un système immunitaire activé pour se répliquer**

Au début de l'infection,

Système immunitaire contrôle la réplication virale

Après,

Le VIH détruit le système immunitaire

II- Aspect clinique

Trois stades:

Primo-infection (stade A)

Phase asymptomatique (phase de latence) (stade B)

Phase symptomatique (stade C):

✓ Pré-SIDA

✓ SIDA

□ STADE A

Infection par le VIH asymptomatique

Primo-infection symptomatique

Lymphadénopathie persistante généralisée

□ STADE B

Manifestations cliniques ne faisant pas partie de la catégorie C et :

- liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire
- ayant une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée

□ STADE C

SIDA de l'adulte :

- infections opportunistes
- syndrome cachectique
- encéphalopathie / VIH
- néoplasies : cancer du col invasif ; sarcome de Kaposi ; lymphomes

III- Réponse immunitaire contre le VIH

Le virus franchit les barrières anatomiques

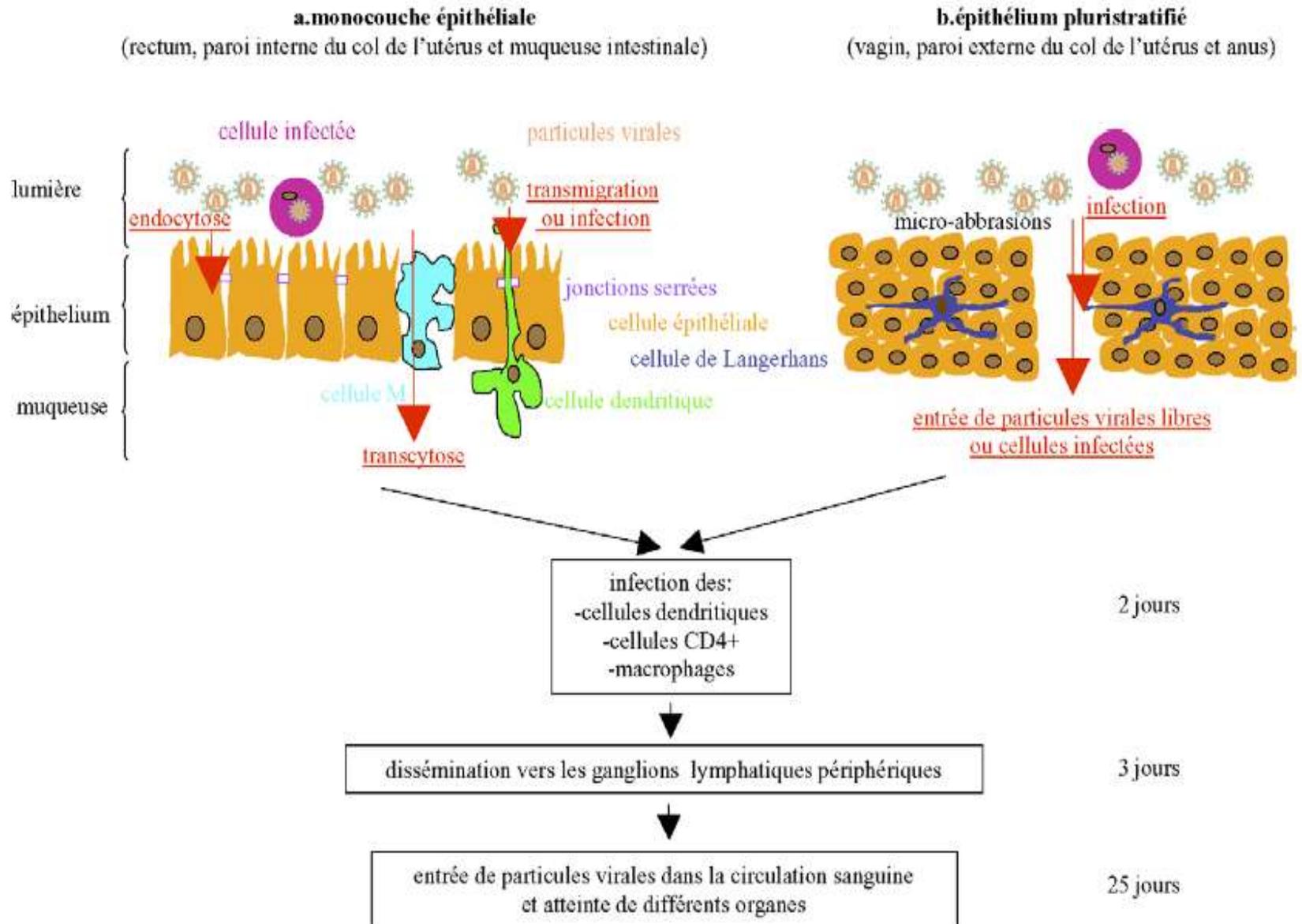


Fig. 2. Les mécanismes potentiels de transmission du VIH-1 à travers la barrière des muqueuses.

Réponse innée anti-HIV

☐ Assurée par:

➤ Action antivirale de l'interféron alpha et bêta

➤ Action antivirale des lymphocytes NK

☐ Cette barrière est efficace en cas de faible inoculum viral

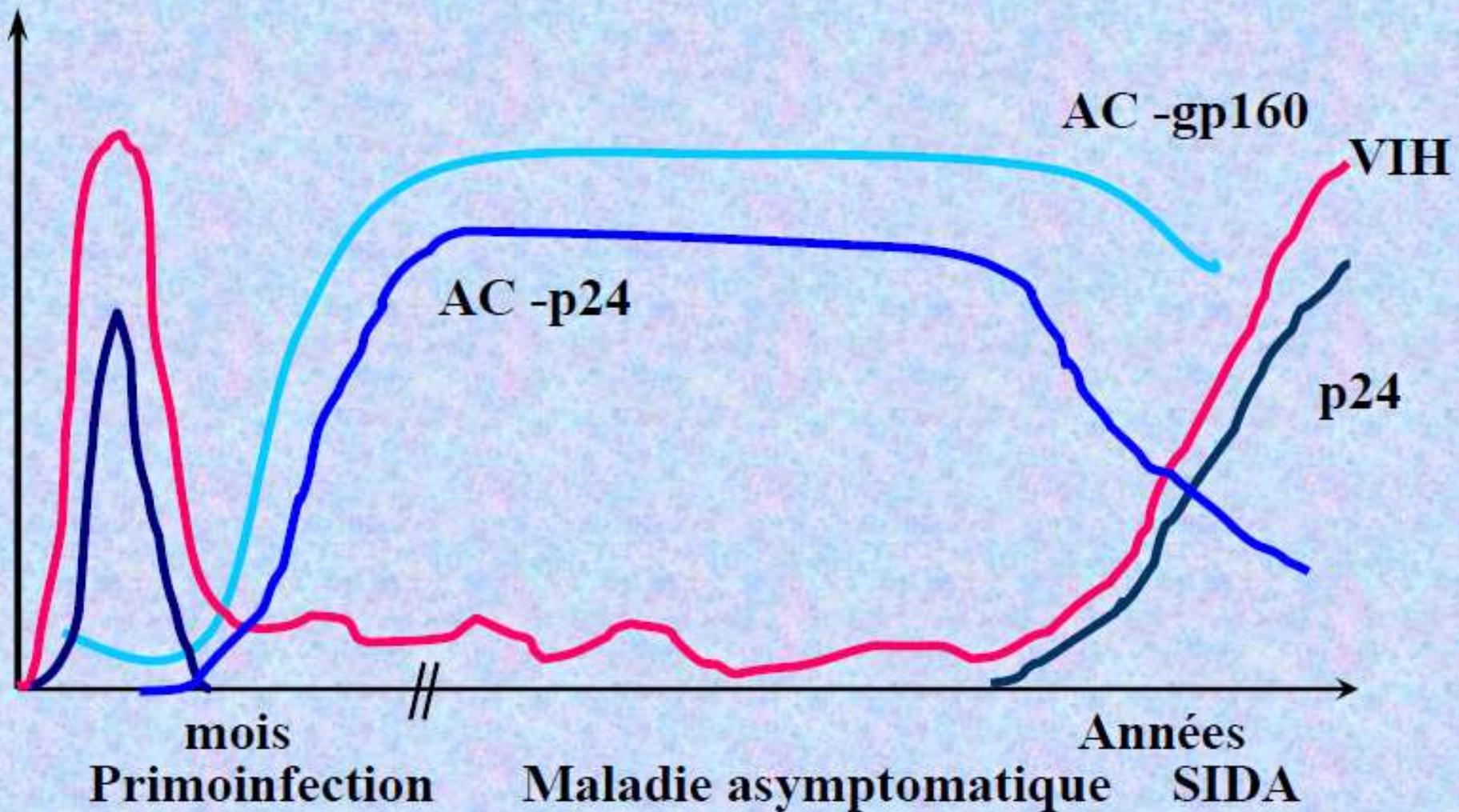
☐ Mais, participe à la dissémination du virus par recrutement des cellules cibles en grande quantité au niveau du site de l'infection

Réponse spécifique anti-HIV

Réponse humorale

- ❑ Anticorps dirigés contre les différentes protéines virales: GP120, GP41, P24, P18, ...
- ❑ Apparition des anticorps dans les premières semaines suivant la contamination
- ❑ Anticorps neutralisants, mais sujets à un échappement, il semble que parfois la fixation des anticorps et du complément sur le virus potentialise sa réplication

Évolution de la réponse humorale au cours du SIDA



Réponse spécifique anti-HIV

□ Réponse cellulaire par les TCD4+

- Activation en LTh1 producteurs de l'IL-2 et de l'IFN- γ
- Responsable de la progression lente de l'infection

□ Réponse cellulaire par les LTCD8+

- Les réponse en lymphocytes Tc (CTL) sont détectés chez plus de 90% des sujets infectés.
- Cette réponse cytotoxique apparaît tôt après la primo-infection.
- Réponse efficace
- Par la suite, on assiste à une diminution de cette réponse en CTL qui suit la chute en LTCD4+

Immunodéficience acquise par VIH

- Déficit quantitatif et qualitatif des LTCD4+**
- Défaut de coopération T-B**
- Défaut de coopération TCD4+/TCD8+**

IV- Immunodéficience acquise

Anomalies touchant le LTCD+:

- Sur le plan quantitatif
- Sur le plan qualitatif

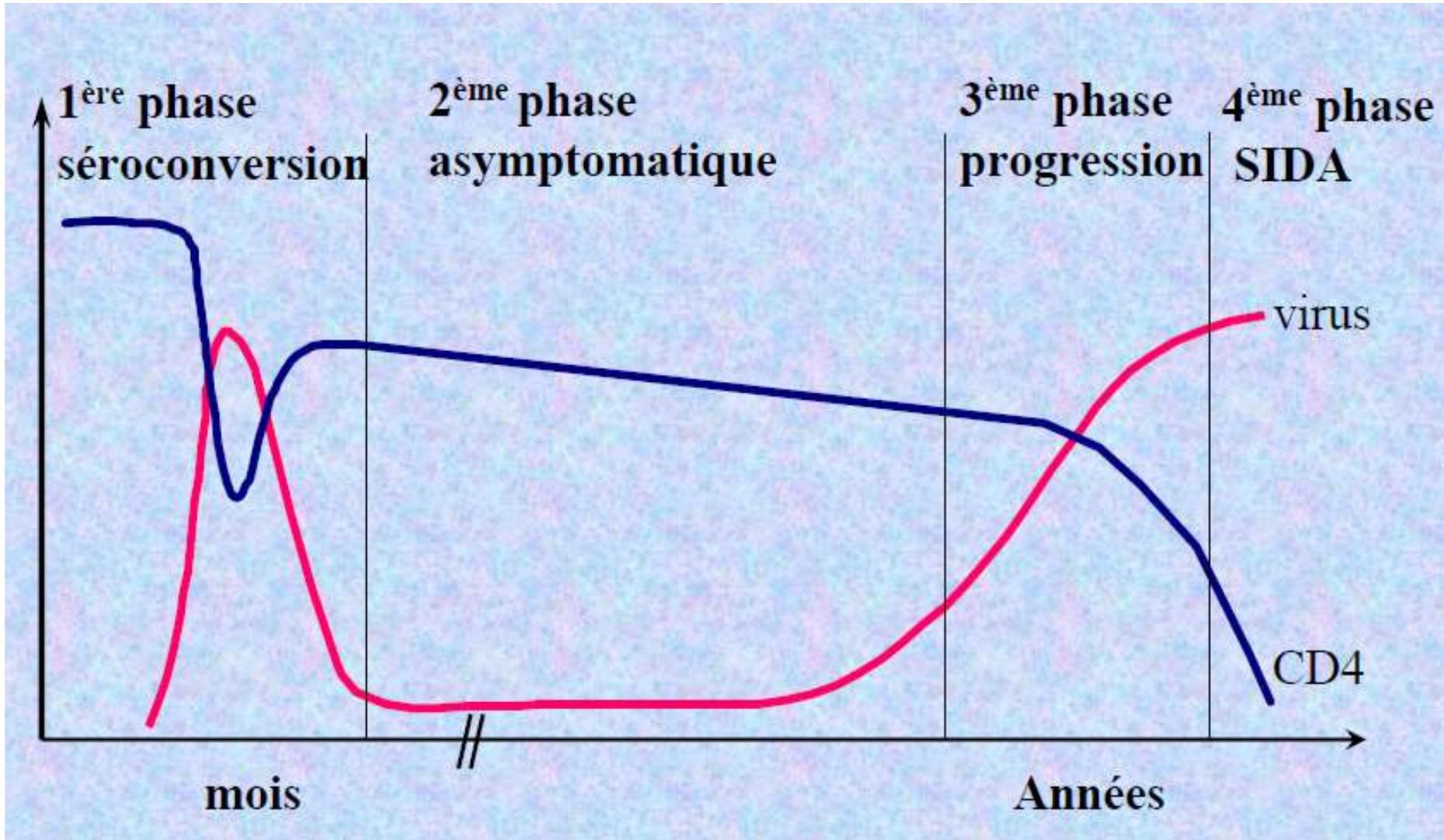
Immunodéficience acquise par VIH

Quantitativement,

La déplétion 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,
- ❑ Elimination par apoptose,
- ❑ Défaut de régénération,

Diminution progressive du taux des LTCD4+

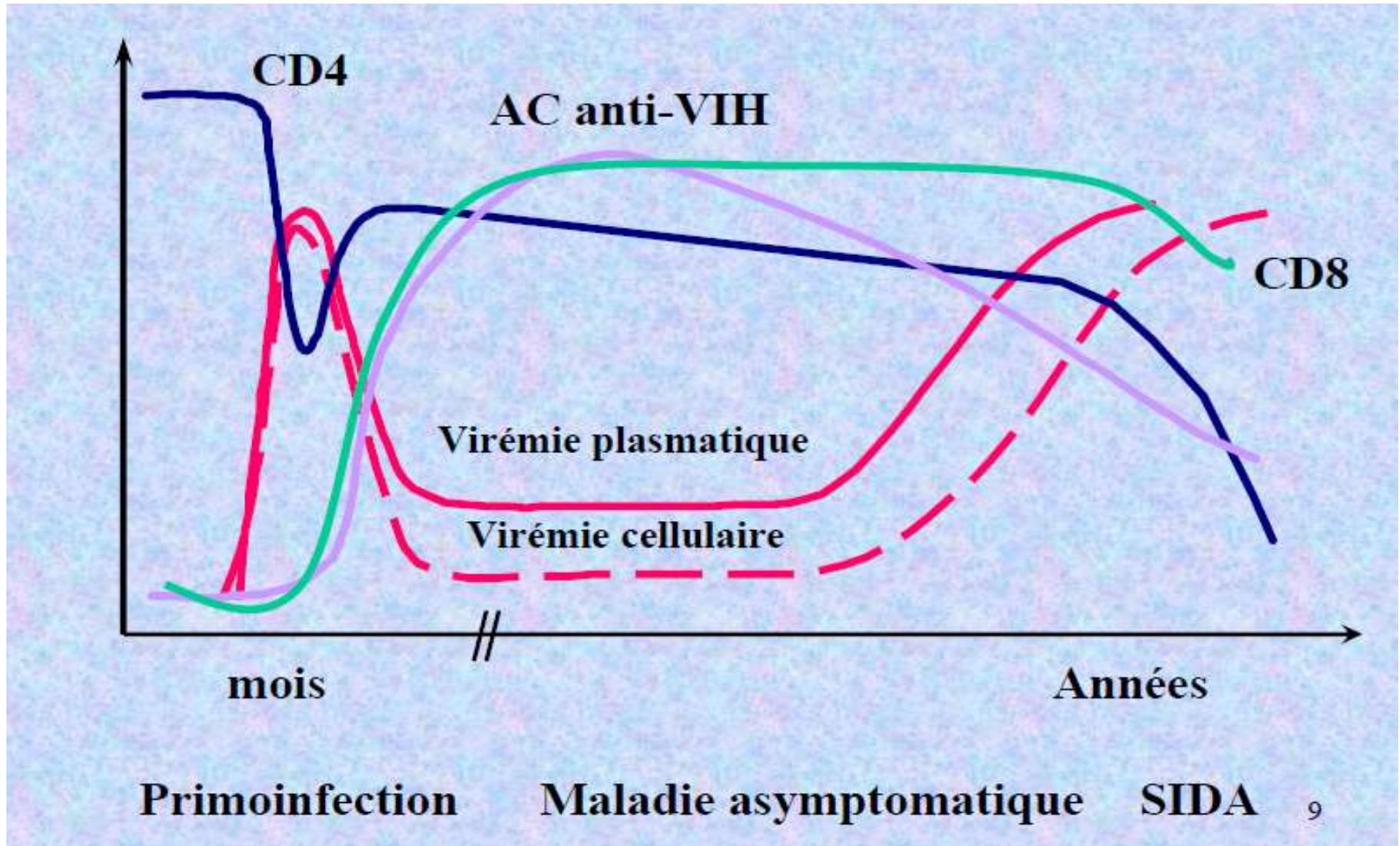


Immunodéficience acquise par VIH

Qualitativement,

- Altération des fonctions prolifératives aux antigènes et aux mitogènes
- Déficit progressif de la production de l'IL-2

Évolution de la charge virale/réponses immunitaires



V- Mécanismes d'échappement du VIH à l'action des CTL

- Élimination des CTL activés par apoptose suite à une activation prolongée.**
- Interférence avec le trafic de synthèse des molécules HLA de classe I.**
- Mutation des épitopes reconnus par les CTL.**

Diagnostic biologique

Test de dépistage

1-ELISA

- Technique de référence
- Technique spécifique
- Détection des **ACs anti VIH** et/ou **Ag anti P24** au niveau sérique
- On distingue:
 - **Test Elisa 1ere génération**: lysats viraux
 - **Test Elisa 2eme génération**: Ags viraux recombinant ou des peptides
 - **Test Elisa 3eme génération**: Immunocapture (IgG ou IgM dirigés contre VIH-1)
 - **Test Elisa 4eme génération** : combinée (Ac IgG ou IgM anti VIH-1, VIH-2, P24) la plus utilisée



Diagnostic biologique

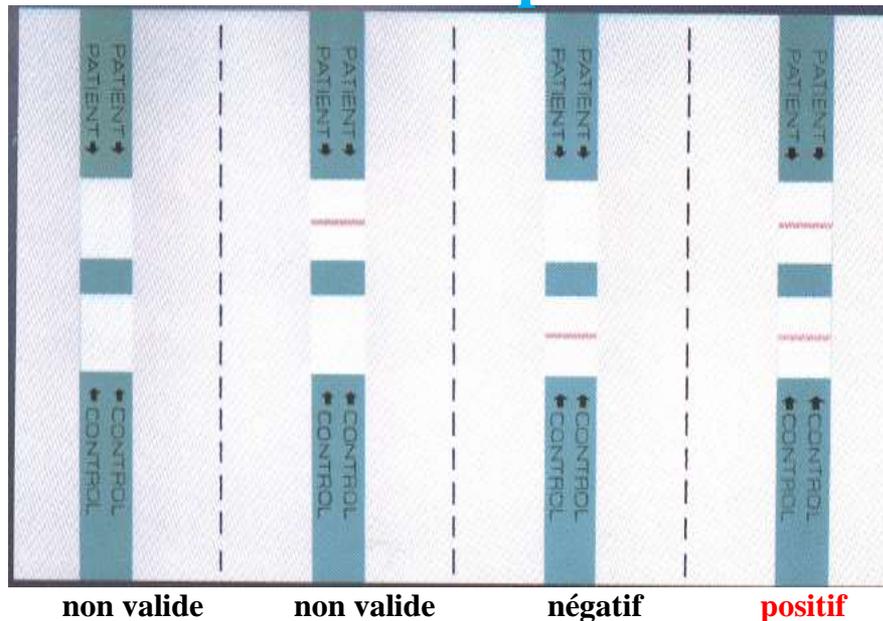
Test de dépistage

2-Test rapide de détection (TDRs)

-Test immunochromatographique

- chromatographie d'un sérum, plasma(sang veineux ou Capillaire), salive, sur membrane sensibilisée avec des Ags recombinants HIV-1 et HIV-2
- Rapide < 30 mn
- Liaison AC-Ag donnant une coloration visible à l'œil nu
- Détection d'Ac anti HIV-1 et anti HIV-2 (pas de détection de P24)

Test rapide



9. Diagnostic biologique

9.1. Test de dépistage

9.2. Test rapide de détection (TDRs)

Tableau 1 Situations d'urgence pouvant justifier le recours à un test rapide d'orientation diagnostique de l'infection à VIH-1 et 2 [7].

Accident d'exposition au sang : le test rapide d'orientation diagnostique est proposé à la personne « source »

Accident d'exposition sexuelle : ce test est proposé aux partenaires

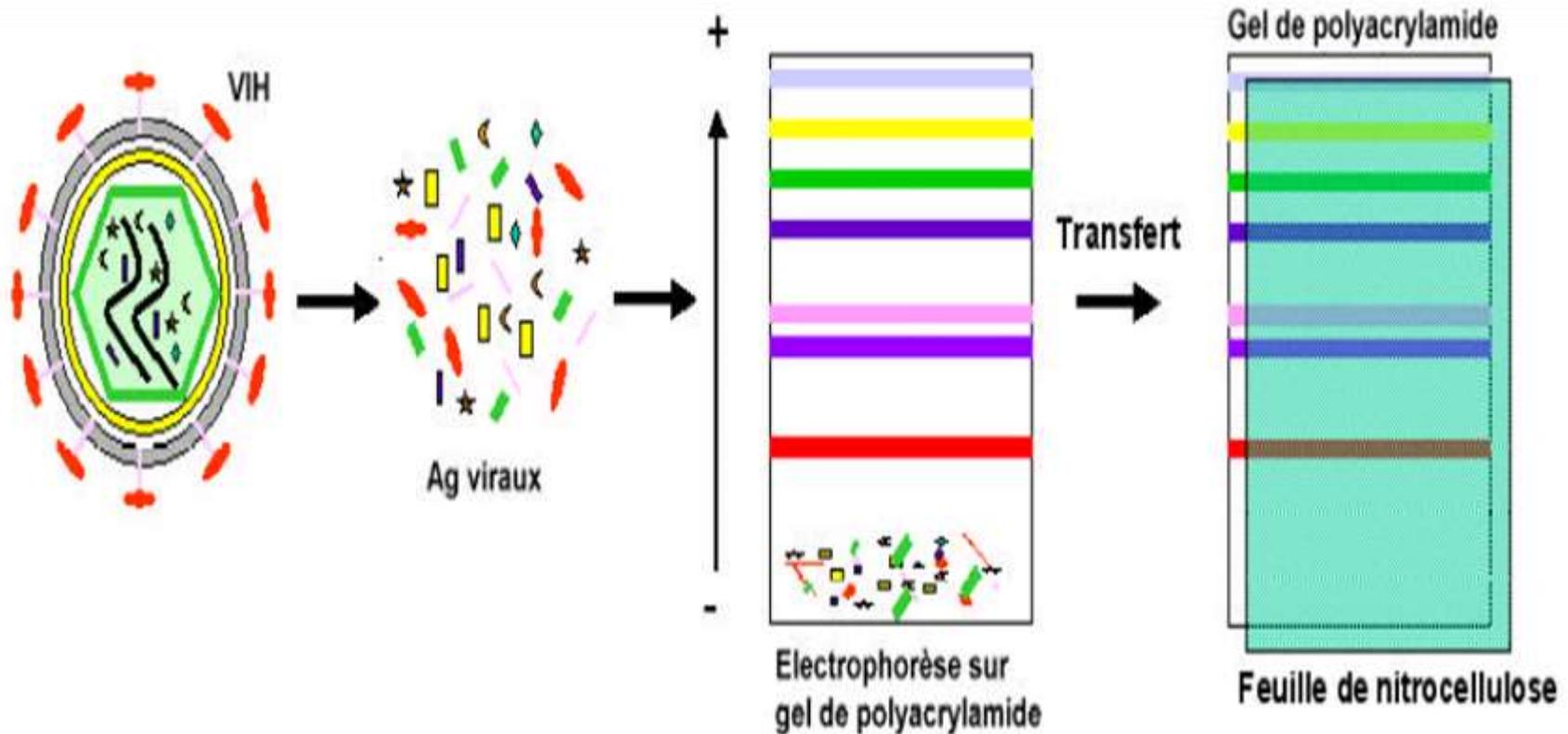
Au cours d'un accouchement : ce test est proposé à la femme enceinte de statut sérologique inconnu ou ayant été exposée depuis le dernier dépistage à un risque de transmission du VIH

Urgence diagnostique d'une pathologie aiguë évocatrice du stade Sida

Diagnostic biologique

Test de confirmation sérologique

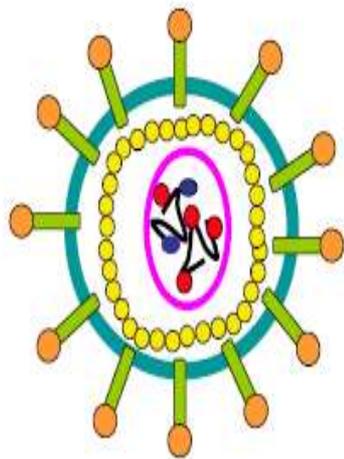
1-Western blot



Diagnostic biologique

Test de confirmation sérologique

1-Western blot

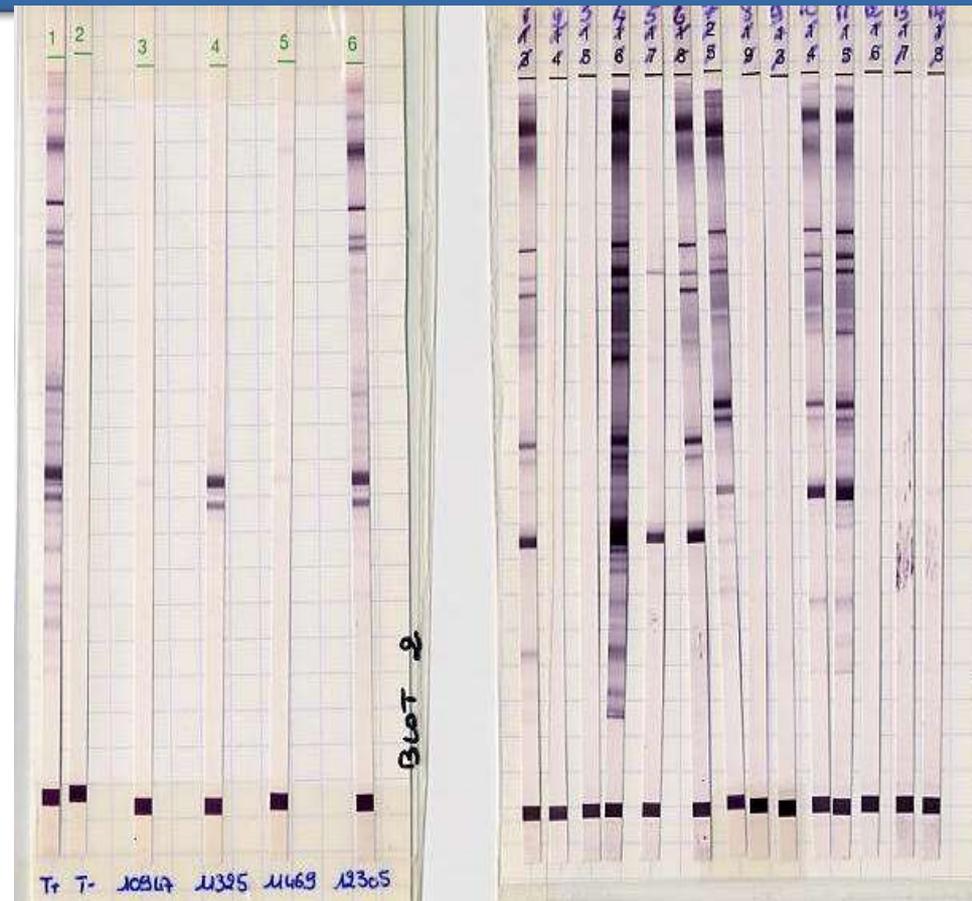
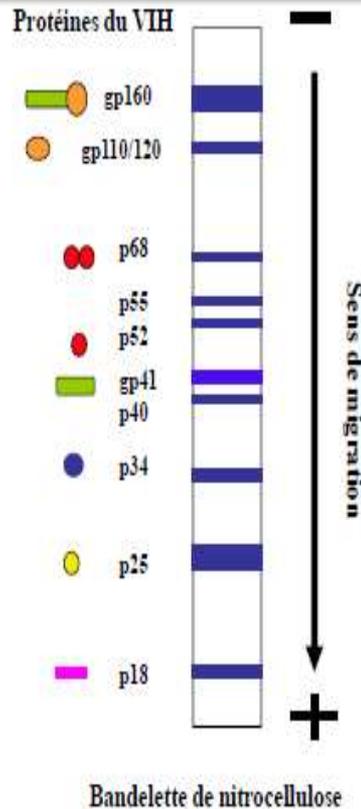


Virus HIV 1

ENV: gp160, gp110/120, gp41

POL: p68, p52, p34

GAG: p55, p40, p25, p18

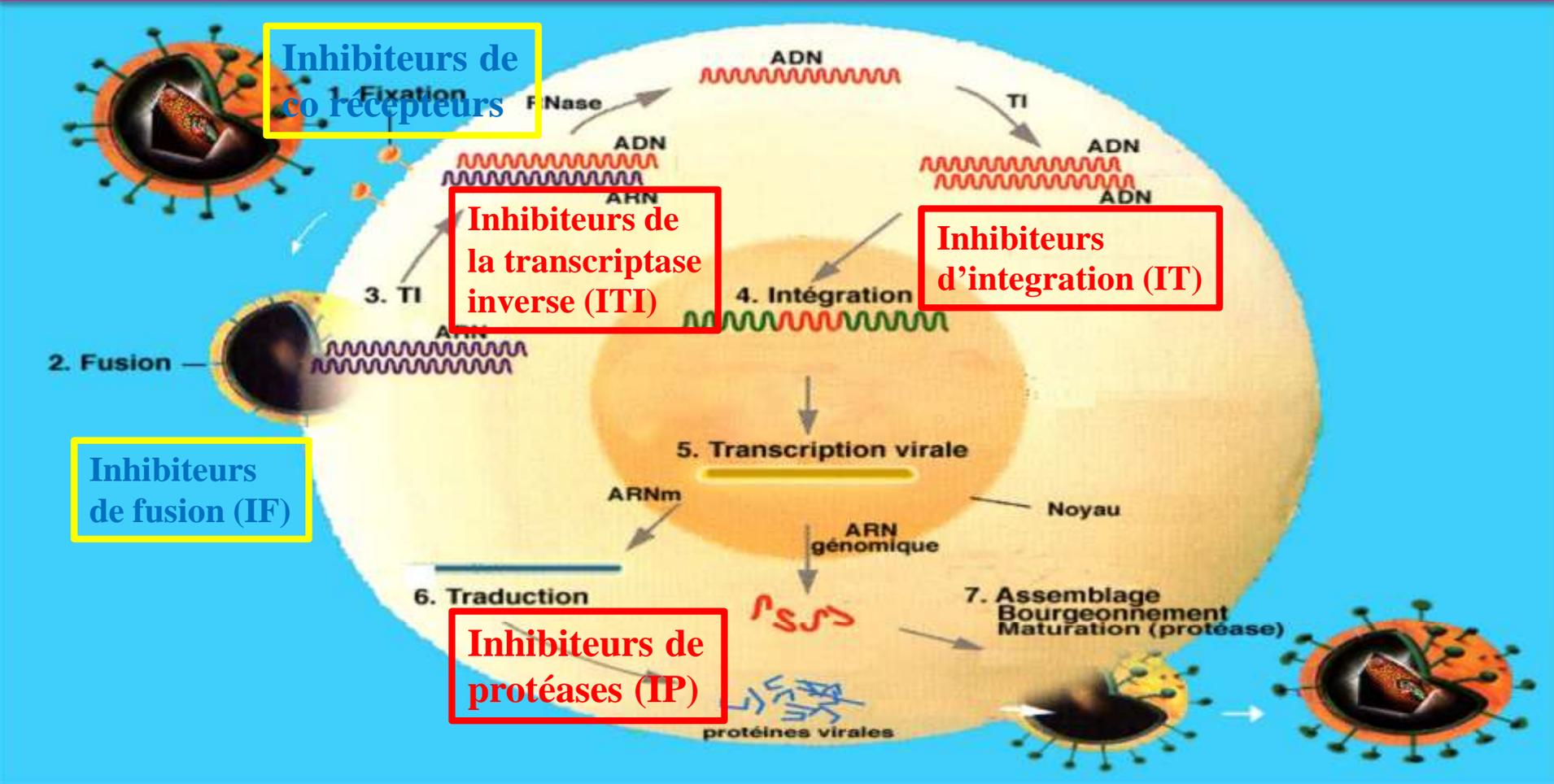


F.Boudard - 2010 © Université Montpellier 1

Test WB positif Ensemble de bandes correspondant aux glycoprotéines d'enveloppe (gp120, gp110, gp41) protéines codées par le gène Gag (p55, p25, p18) enzymes codées par le gène pol (p68, p52, p34) glycoprotéines (gp120, gp41, gp160) + 01 bande Gag ou Pol

Thérapeutique

1. Traitement antirétroviral (ARV)



Objectifs : diminuer la mortalité et morbidité due à l'infection

Réduction max de la charge virale (ARN HIV plasmatique <40-50 copies /ml)

Taux de LTCD4+ > 500 c/mm³

Thérapeutique

1. Traitement antirétroviral (TAR)

Inhibiteur de transcriptase inverse (ITI)

ITI : inhibent la **TI**, et empêchent ainsi la transcription de l'ARN viral en ADN proviral ; qui s'intègre à l'ADN de la cellule hôte

❖ Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (INTI)

– Zidovudine, AZT (Retrovir®, 1987)

– Lamivudine, 3TC (Epivir®, 1995) } Les plus utilisés actuellement

– Abacavir, ABC (Ziagen®, 1998)

– Tenofovir, TDF (Viread®, 2001)

– Emtricitabine, FTC (Emtriva®, 2004)

❖ Inhibiteurs non-nucléosidiques (INNTI) :

– Nevirapine, NVP (Viramune®, 1996)

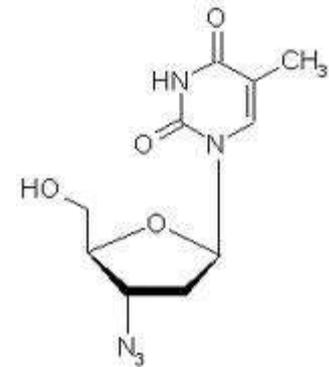
– Delavirdine, DLV (Rescriptor®, 1997) } Les plus utilisés actuellement

– Efavirenz, EFV (Sustiva®, 1998)

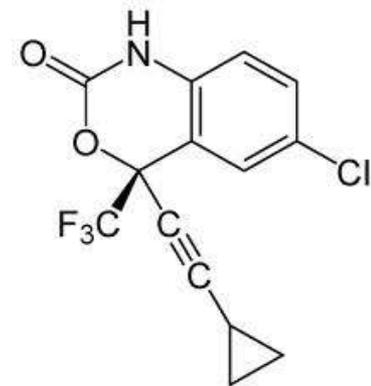
– Etravirine (Intelence®, ETV, 2008)

2-(3(2-chlorophenyl)pyrazin-2-ylthio)-N-arylacétamides : nouveau INNTI,

Modère l'activité HIV-1 in vitro



Zidovudine



Efavirenz

Thérapeutique

2.Stratégie du traitement ARV (OMS)

Stade 1: LTCD4+ < 350 c/mm³ (sujets asymptomatiques et femme enceinte)

Stade 2: LTCD4+ < 350 c/mm³ (sujets symptomatiques et femme enceinte)

Stade 3 et 4 :stade clinique de l'OMS quelque soit le taux de LTCD4+

Traitement ARV première intention

1 (INNTI) + 2 (INTI), dont l'un devrait être zidovudine (AZT) ou le ténofovir (TDF)

Si

- Charge virale : > 5000 copies/ml
- Chute des LTCD4 au niveau prétraitement
- LTCD4+ < 100 c/mm³ ou chute de < 50% du pic obtenu s/trt
- Pathologie stade 4



Traitement ARV 2eme intention

IP + 2 (INTI), dont l'un devrait être zidovudine (AZT) ou le ténofovir (TDF)

Si échec



Traitement de 3eme intention

Inhibiteurs de l'intégrase (IT) : RAL

INNTI :ETV

Inhibiteurs de protease (IP) : DRV, RTV

Thérapeutique

3.Suivi biologique avant et après le début d'un ARV (OMS)

	Tests recommandés	Tests souhaités
Lors du dépistage HIV	Numération LTCD4	Dépistage Hépatite B
Pré-ARV	Numération LTCD4	
Au début ARV	Numération LTCD4	Hb : AZT creatinine : TDF2
Pendant le ARV	Numération LTCD4	Hb : AZT creatinine : TDF2
En cas d'échec clinique	Numération LTCD4	Mesure de la charge virale
En cas d'échec immunologique	Numération LTCD4	