

Le VIH

Table des matières

I. Introduction.....	1
A. Dans le monde.....	1
B. En France.....	2
II. Caractéristique du virus.....	2
A. Rétrovirus.....	2
B. Morphologie.....	2
C. Organisation génétique.....	3
III. Rétrovirus à tropisme immunologique.....	3
A. Les cellules cibles.....	3
B. L'étape de fixation.....	4
C. La cinétique d'infection.....	5
IV. L'évolution immunologique.....	5
A. La primo-infection.....	6
B. La phase asymptomatique.....	8
C. La phase symptomatique.....	9
V. Les traitements anti VIH.....	9
A. Les cibles.....	10
B. Les 3 classes de rétroviraux.....	10
C. La résistance : une des causes majeures de l'échec thérapeutique.....	11
VI. Conclusion.....	11

I. Introduction

Découverte récente en 1983. Apparition récente avec un premier cas en 1959. Le SIDA est une affection conduisant à la mort.

Le VIH (Virus d'Immunodéficience Humaine) est un virus s'attaquant au système immunitaire. Il cible principalement les LT4, mais en réalité, il ne s'agit que de sa cible finale. Il va en effet entrer et circuler dans l'organisme via les cellules de l'immunité innée. Le VIH est mortel, même si il est aujourd'hui bien traité. Il intéresse toutes les spécialités médicales (en particulier l'immunologie) car sa phase active correspond à une immunodéficience qui peut entraîner de nombreuses pathologies (infections +++). Il faut bien noter que l'on ne meurt pas du virus lui-même, mais d'infections opportunistes.

A. Dans le monde

Les chiffres sont constamment en augmentation. En 2014, l'OMS estimait à 36,2 millions le nombre de personnes infectées par le VIH, avec 1,6 million de mort en 2012.

L'Afrique subsaharienne est la région la plus affectée, avec 69% des personnes vivant avec le VIH (dont seulement 9 millions ont accès aux soins). Un gros problème est la transmission mère/enfant qui contribue à perpétuer l'infection (pas dans les pays industrialisés, où l'on a accès à des opérations pour prévenir cette transmission à la naissance).

B. En France

- Environ 8000 personnes ont découvert leur maladie en 2011.
- On estime que 50 000 personnes sont porteuses sans le savoir ou sans suivi médical
- Age moyen : 37 ans. Ce n'est donc pas "une maladie de jeunes" (en augmentation chez les femmes, stable chez les hommes)
- En 2008, les personnes diagnostiquées sont : à 60% des personnes contaminées suite à un rapport hétérosexuel, 37% par rapport homosexuel, et 2% par partage de seringue entre amis.

II. Caractéristique du virus

A. Rétrovirus

Le VIH est un **rétrovirus**, c'est à dire que son information génétique est portée par de l'ARN.

Il appartient à la sous famille des **lentivirus**, comme son nom l'indique il est lent, dormant et peut ainsi rester dans une phase de latence avant d'être réellement actif.

Il possède une enzyme : la **reverse transcriptase** qui transforme son ARN en ADN viral pour infiltrer l'ADN de la cellule hôte. Il peut donc prendre en main la machinerie cellulaire pour produire ses propres virions.

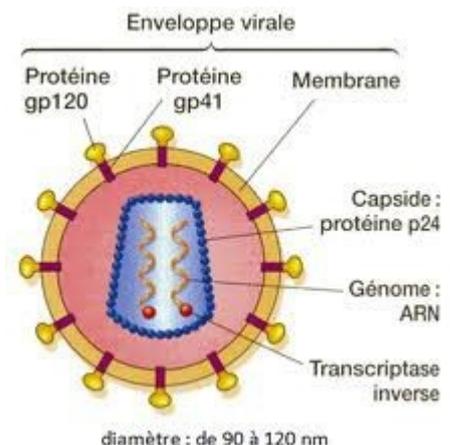
Il existe réellement 2 types de virus :

- **VIH1** : forme la plus répandue.
- **VIH2** : latence plus longue (évolution plus lente). Il ne diffère du VIH1 d'un seul gène.

B. Morphologie

Ce virus est composé de 2 grandes structures :

- **L'enveloppe** sert à reconnaître les cellules cibles, elle est constituée de 2 glycoprotéines importantes :
 - la **Gp120** extra-membranaire (donne les "piquants" du virus) qui est immunogène, c'est le ligand des cellules immunitaires
 - la **Gp41** ancre la gp120 à la nucléocapside, transmembranaire
- **La nucléocapside**, analogue au noyau est constituée :
 - d'une **capside** qui contient la protéine 24 (p24)
 - d'une **matrice protéique** comprenant le matériel génétique soit les 2 brins d'ARNv ainsi que le matériel protéique dont la transcriptase inverse et l'intégrase (qui va permettre à l'ADNv de s'implanter dans l'ADNcellulaire).



C. Organisation génétique

Il y a 2 grands pools de gènes :

- **Les gènes de structure** : codant pour les structures internes et externes du virus → synthèse d'Ac
 - pol : code pour les gènes de la transcriptase inverse (****)
 - gag : code pour les protéines de la nucléocapside
 - env : code pour l'enveloppe externe du virus

- **Les gènes de régulation** : (moins important)
 - tat : gène enhancer, stimule la transcription et donc la production de très fortes quantités de virions.
 - rev
 - nef ?
 - vif
 - vpu (pour le VIH1)
 - vpx (pour le VIH2) : ce gène est également présent dans le SIV (Simian Immunodeficiency Virus). C'est un argument en faveur de l'évolution du virus du singe à l'Homme (théorie encore à prouver)

Ne pas retenir le nom des gènes de régulation hormis "vif" "vpu" "vpx"

III. Rétrovirus à tropisme immunologique

Le virus rentre dans les cellules cibles par une porte d'entrée (récepteur), et la cellule est contaminée suite à des étapes de fixation et d'infiltration du cycle de réplication de la cellule cible en question.

A. Les cellules cibles

La molécule CD4 est un récepteur au GP120 de l'enveloppe du virus. Les muqueuses constituent la véritable porte d'entrée du VIH. A ce niveau, on retrouve essentiellement des cellules de l'immunité innée (à savoir les monocytes et les polynucléaires) et assez peu de lymphocytes (B ou T).

- **Les LT CD4+**

90% des cellules infectées sont des LT CD4+ à la fin de la maladie. Elles portent à leur surface un marqueur membranaire : la molécule CD4 (récepteur à la GP 120 du VIH). La molécule CD4 va se lier à la surface du VIH par la présence de co-récepteurs : CCR5 et CXCR4, récepteurs aux chémokines.

- **Les monocytes/macrophages**

Ces cellules représentent 5 à 7 % des cellules infectées, elles expriment également CD4. Ce sont les premières cellules touchées par le virus car elles sont présentes au niveau des muqueuses (porte entrée du virus), c'est ce que l'on appelle l'immunité productrice. Les macrophages servent de foyer de reproduction au virus.

- **Les cellules dendritiques**

Elles sont infectées également au travers de CD4 (DS Sign/CD4).

Le virus est internalisé et transporté par ces cellules, mais elles ne participent à sa réplication car elles n'ont pas un appareil répliqueur très développé. Elles ont donc essentiellement un rôle de transport et transmission du virus à d'autres cellules.

En résumé, les macrophages permettent la prolifération du virus tandis que les cellules dendritiques participent à sa dissémination.

→ Ces 3 cellules ont en commun la porte d'entrée (CD4) et la clef (les co-récepteurs).

B. L'étape de fixation

Les 3 acteurs de la fixation :

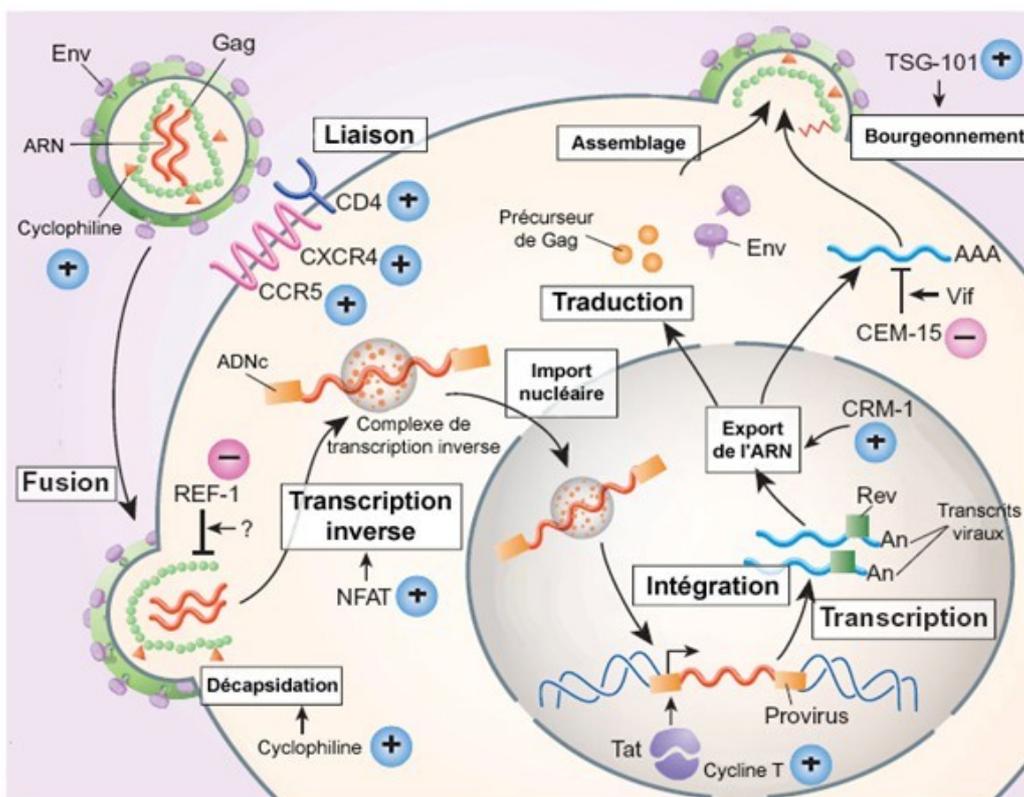
- Les **protéines virales** de l'enveloppe : Gp120
- Un **récepteur** cellulaire de haute affinité : CD4
- Les **co-récepteurs** : R des chémokines
 - CCR5 : Macrophages et cellules dendritiques
 - CXCR4 : LT

Sans les Co-récepteurs, la liaison entre GP 120 et CD4 est possible mais elle ne produira pas d'effets, c'est à dire que l'interaction ligand-récepteur ne conduira pas à l'internalisation du virus dans la cellule.

Ces co-récepteurs sont indispensables à la fusion et donc à l'intégration du virus. Ils font donc l'objet de cibles thérapeutique. En saturant ces récepteurs in vitro, on bloque la fusion et l'internalisation du virus.

Une étude a pu mettre en évidence une délétion de 32 bases dans le gène codant pour CCR5 chez des personnes qui sont naturellement protégées contre l'infection. 10% des personnes sont hétérozygotes pour cette mutation et 1% sont homozygotes dans la population caucasienne. Autrement dit, la mutation sur le co-récepteur est immunisante vis-à-vis du VIH (piste thérapeutique potentielle en prévention de la maladie).

La prof a parlé assez longuement du rôle prépondérant des co-récepteurs dans l'infection par le VIH



Scénario :

- Reconnaissance de CD4 par Gp120
- Changement conformationnel de Gp120
- Liaison avec le co-récepteur (CCR5 ou CXCR4)
- Fusion des bicouches lipidiques (enveloppe virale et membrane plasmique), c'est cela qui permet au virus d'entrer dans la cellule en gardant son intégrité cellulaire
- Libération de la capsid virale dans le cytoplasme de la cellule (transcription de l'ARN en ADN qui va intégrer le noyau)
- Infection

Cycle général :

- Internalisation du virus
- Transcription inverse : son ARNv devient de l'ADNv
- Intégration de cet ADNv à l'ADNc (cellulaire) via les intégrases
- Transcription et traduction : la cellule hôte va produire des protéines cellulaires mais aussi virales
- Reconstitution à l'intérieur de la cellule d'une centaine de virions (virus fils)
- Bourgeonnement de ces virions qui sortent de la cellule hôte pour aller en coloniser d'autres

→ Le virus exploite la machinerie cellulaire (notamment transcriptionnelle) pour synthétiser des protéines, les réassembler et proliférer. A partir d'un virus, on crée des dizaines de virions.

→ L'infection d'une cellule hôte par un virus conduit à sa mort car la cadence des transcriptions/traductions imposée par le virus a un coût métabolique par la cellule, elle meurt d'épuisement (virus = contremaître et cellule = salarié à la chaîne surexploité).

C. La cinétique d'infection

Tropisme = affinité particulière pour un organe/lieu/cellule donné.

→ **M tropisme :**

Le virus infecte les macrophages (CD4/CCR5). Car ce sont les premières cellules à se défendre dans les muqueuses. La demi-vie du virus est très courte dans les macrophages (quelques jours).

Les macrophages vont servir d'incubateur pour la réplication virale +++ (1 millions copies/jour). Mutation virale : acquisition de nouvelles caractéristiques comme des résistances aux traitements.

→ **M/T tropisme :**

Le VIH attaque à la fois des macrophages et des LT.

L'affinité du Gp120 au co-récepteur CXCR est augmentée.

Infection progressive des LT (CD4/CXCR4).

→ **T tropisme :**

Après la colonisation des organes lymphoïdes secondaires le virus infecte quasi-exclusivement les LT. L'immunité se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires (et non le sang). La durée de vie du virus y est grande (plusieurs années) car il entre en dormance (=quiescence)

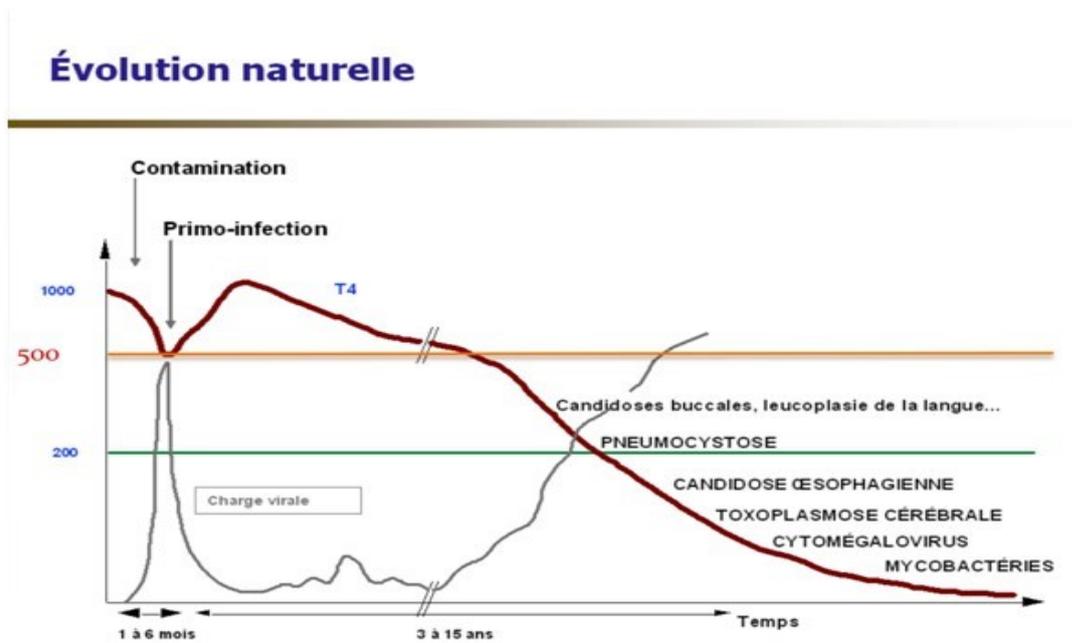
NB : chez l'enfant, le VIH attaque le thymus et donne des formes beaucoup plus virulentes (à cause d'une immunodéficience plus précoce).

Le VIH utilise les macrophages comme incubateur et comme véhicule, ce qui lui permet d'aller dans le sang périphérique et de gagner les organes lymphoïdes secondaires.

Il est très rare que le virus entre par voie sanguine, il entre généralement par **voie muqueuse**, ce qui explique qu'il ait besoin des monocytes/macrophages pour aller dans la circulation sanguine.

A partir de là, le VIH peut gagner **tous les tissus**, en particulier dans la phase SIDA : *les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses, les poumons, le système nerveux central* (où il sera protégé par la barrière hémato-encéphalique, car les cellules immunitaires ne peuvent pas la traverser).

IV. L'évolution immunologique



Graphique taux de CD4 en fonction du temps

- Le dosage du taux de CD4 est le principal paramètre de suivi de la maladie (en moyenne, environ 1000 cellules/mm³ de sang pour une personne saine). Quand le patient passe en dessous du seuil de 200, il rentre dans la phase du Sida.
- Charge virale représente la quantité d'ARN du virus présente dans le sang. A la primo-infection, on peut doser le taux de virus dans le sang.
- A noter que cette charge virale s'effondre très rapidement, et la maladie n'est plus détectable car les virions sont dans les cellules et plus dans le sang. C'est la phase asymptomatique. Cette phase est également celle où le système immunitaire de l'individu se met en marche et supprime énormément de virus.
- La phase symptomatique se manifeste lorsque le virus a gagné sur le système immunitaire de l'individu.

A. La primo-infection

C'est l'entrée du virus dans l'organisme. Elle correspond à l'infection des macrophages, à la forte répllication virale dans les cellules et à la dissémination des virions dans l'organisme.

Symptômes :

- Chez 30 à 50% des sujets, 2 à 4 semaines après l'infection.
- Fièvre, myalgies, léthargie, maux de tête, maux de gorge, adénopathies, arthralgies : signes non spécifiques qui sont très semblables à ceux d'une "petite grippe".

Immunologie :

- Diminution des LT CD4 circulants
- Multiplication virale ++
- Apparition des **Ac Anti-VIH définissant la séropositivité** (entre 20 jours et un mois après la primo-infection)
- Apparition des AC neutralisant et LT cytotoxiques induisant une diminution de la charge virale. Cette phase correspond à la mise en place d'un équilibre entre la réponse immunitaire et l'infection : entrée dans la phase asymptomatique.

L'Ac anti-VIH permet la formation de complexe immun puis la lyse cytotoxique par le mécanisme d'ADCC. La lutte contre le virus nécessite de détruire les cellules hôtes. Or celles-ci sont des cellules immunitaires (LTCD4 en particulier). Donc la lutte contre le virus induit une autodestruction progressive du système immunitaire.

La destruction des LTCD4 est particulièrement gênante puisqu'ils constituent les chefs d'orchestre de la réponse immunitaire.

En particulier, il n'y a plus la possibilité de générer des plasmocytes car la maturation des LB est dépendante des LTfollicular helpers. Or, les LTfollicular helpers ne sont ni plus ni moins que des LTCD4 spécialisés et retrouvés dans les centres germinatifs où s'opèrent la prolifération, la différenciation et surtout la sélection des LB.

En résumé, Pas de LTCD4, pas de LTfollicular helper, pas de différenciation des LB, pas de plasmocytes, pas d'anticorps.

Diagnostic du VIH : plus on diagnostique tôt le VIH, plus l'espérance de vie est importante.

Marqueurs sérologiques :

▪ **Test de la charge virale, PCR :**

Très peu détectable car fenêtre très courte. La charge virale plasmatique mesure de la quantité d'ARN du VIH dans le plasma. Elle donne un aperçu quantitatif de l'ampleur de la réplication du VIH responsable de la destruction des LT CD4. Elle s'exprime en nombre de copies/mL ou en log de 10 du nombre de copies d'ARN viral par mL. Le rôle n'est pas diagnostique mais pronostique et thérapeutique. Le diagnostic étant assuré non pas par la mesure de la charge virale mais bien par le dosage des Ac anti-VIH.

▪ **Test de dépistage : Test ELISA** permettant de détecter la présence d'Ac dirigés contre les protéines virales (p24). On utilise des tubes recouverts de protéines p24 ou gp120. On incube ces tubes avec le sérum du patient. Si le patient possède des Ac contre ces protéines, ils se fixent dessus. On réalise ensuite un lavage.

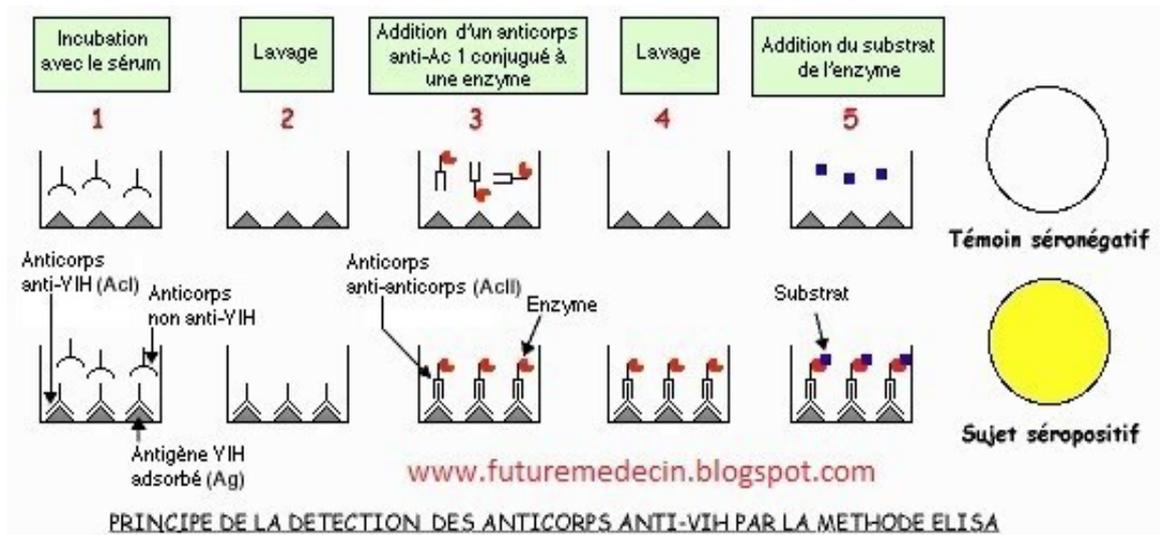
2 possibilités :

- Soit le patient est séropositif, et ses Ac restent dans le tube après lavage.
- Soit le patient est séronégatif et il ne reste plus que la protéine présente au départ.

On ajoute ensuite un deuxième anticorps qui détecte les anticorps humain, couplé à un marqueur (enzyme, fluorochrome...).

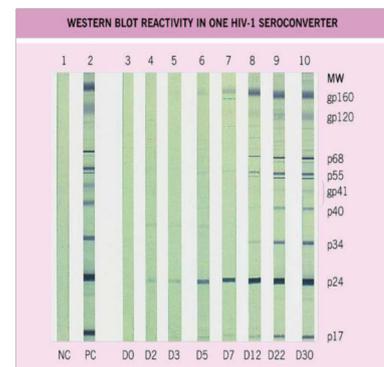
- Chez le patient séropositif, les Ac anti-VIH sont toujours dans le tube après lavage, on va pouvoir les détecter
- Chez le patient séronégatif, il n'y a plus d'anticorps, on n'aura donc pas de signal.

Les anticorps anti-VIH n'existent pas naturellement, ils ne seront donc pas détectés chez un patient qui n'a jamais été en contact avec le VIH. C'est cette détection des Ac qui donne la séropositivité. Si le test est négatif, on le refait une ou deux fois pour vérifier qu'il n'y a pas eu d'erreur.



- Si test ELISA positif, vérification par un **Western Blot** :
 Il permet d'apprécier l'évolution de la quantité de protéines virales. On extrait les protéines du sang du patient, et les fait migrer sur un gel. On utilise ensuite un Ac qui va permettre de détecter la présence ou non des protéines virales (en particulier la p24).

On réalise ces tests 2 à 3 mois après la prise de risque pour diminuer au maximum les faux négatifs. Réaliser les tests rapidement permet de mettre en place un traitement le plus tôt possible. On peut poser le diagnostic de séropositivité lorsque le Western Blot et l'Elisa sont positifs.



B. La phase asymptomatique

Symptômes :

La maladie est détectable mais il existe très peu de signes cliniques.

Dynamique virologique et immunologique :

- Lymphocytes CD4 normaux mais diminution progressivement
- La charge virale chute et devient quasi indétectable (< 5000 copies/ml)
- Réplication virale intense (dans le tissu lymphoïde surtout)

Elle dure de 3 à 15 ans, parfois plus si le patient est traité. C'est la phase dormante du virus. Il ne se réplique presque pas, et ne tue pas les cellules

Analogie de l'évolution de la maladie avec le parcours d'un train :

Lors de la phase asymptomatique, le train roule sans problème sur ses rails, mais il se dirige vers un précipice = la phase SIDA.

Le taux de CD4 représente la distance qui sépare le véhicule du précipice. La charge virale représente la vitesse du train. La réponse immunitaire et le traitement antiviral sont les freins du véhicule.

=> Objectif : maintenir l'homéostasie immunologique.

C. La phase symptomatique

Elle apparaît quand le taux de LT CD4 est inférieur à 200 cellules/mm³. La charge virale augmente. Cette phase entraîne la mort causée par des maladies indicatrices dites opportunistes.

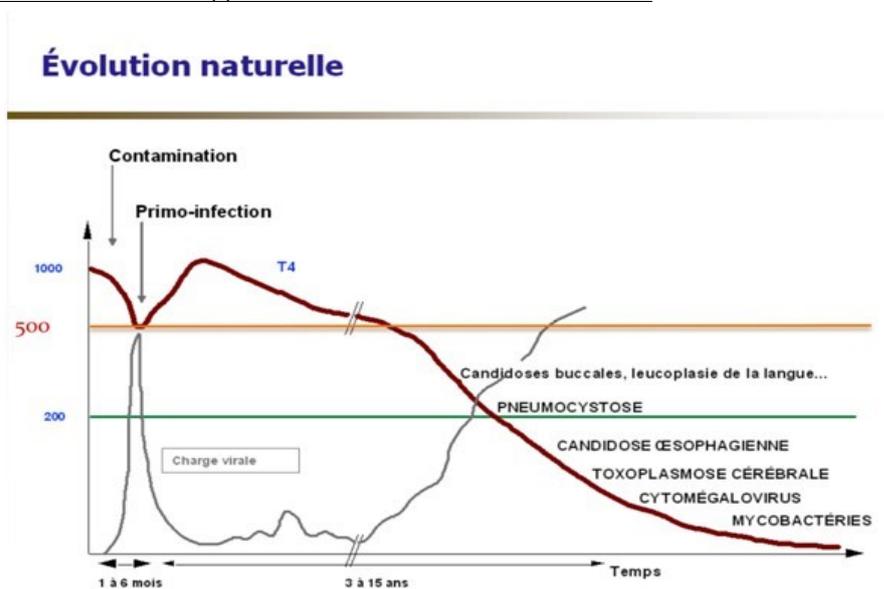
Maladies indicatrices :

- Pneumonies bactériennes récurrentes.
- Candidose oesophagienne.
- Rétinite à cytomégalovirus.
- Infections à mycobactérium.
- Carcome de Kaposi
- Herpès > 1mois.

Retenir que les infections survenant en phase symptomatique sont essentiellement bactériennes. Le patient meurt le plus souvent d'aspergillose ou d'une défaillance multiviscérale.

L'entrée dans la phase symptomatique est irréversible. On peut traiter une à une les maladies indicatrices qui se déclarent mais jamais restaurer la plénitude des fonctions du système immunitaire.

Survenue des infections opportunistes en fonction du taux de CD4 :



A noter : la latence du virus est une de ses forces. Il a en effet besoin de la cellule pour proliférer. En agissant lentement, il la ménage, et la cellule survit plus longtemps. Il peut alors s'en servir pour circuler dans l'organisme, et peut rester hors de portée des AC.

C'est ce qui explique que, si l'on arrive quasiment à arrêter le virus, mais pas à l'éradiquer.

Une des pistes à l'étude est l'inhibition de la fusion. Si on arrive à empêcher le virus de se fixer aux récepteurs, on lui interdit l'entrée dans les cellules, et il devient vulnérable aux AC.

La maladie évolue plus ou moins vite. L'évolution peut être foudroyante et tuer l'individu en moins de trois ans. Chez les sujets dits "HIV-controllés", la progression de la maladie est beaucoup plus lente. Et l'espérance de vie à compter du diagnostic est supérieure à 15 ans.

V. Les traitements anti VIH

Le but des traitements est de diminuer la charge virale, restaurer l'immunité, freiner voire stopper la progression de la maladie en rallongeant le plus possible la phase asymptomatique. Le VIH ne peut être éliminé car c'est un virus latent, mutant qui le rend résistant.

A. Les cibles

- **Transcriptase inverse :**

C'est la cible essentielle des antirétroviraux qui agissent au niveau du cycle de réplication par le blocage de la transcriptase inverse.

- **Protéases :**

Sans les protéases, l'association des protéines n'est plus possible empêchant ainsi la formation de virions.

La meilleure thérapeutique serait d'empêcher le virus de rentrer dans la cellule.

B. Les 3 classes de rétroviraux

- **Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)**

- **Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)**

- Avantages :
 - Inhibiteurs puissants de la RT
 - Pas de métabolisme cellulaire : ils peuvent rester longtemps dans la cellule
 - Facilité de prise
- Inconvénients :
 - Résistance rapide à haut niveau après une mutation
 - Résistance croisée de classe
 - Hépatotoxicité notamment en cas d'atteinte hépatique préalable
 - Inactif sur le VIH2

- **Les anti-protéases**

- Avantages :
 - Antirétroviraux les plus actifs sur le VIH1 et le VIH2.
 - Synergie avec les nucléosides
 - Pas de métabolisme intracellulaire
 - Résistance lente à apparaître
- Inconvénient :
 - Résistance croisée

La prof a très peu détaillé les caractéristiques de ces traitements. Il s'agit de retenir qu'il existe trois grandes classes d'antirétroviraux et que ceux-ci ciblent les protéases ou la transcriptase inverse.

C. La résistance : une des causes majeures de l'échec thérapeutique

Le problème est que ces médicaments sont généraux. Il n'y a rien de spécifique au VIH. Il y a alors une sélection par la thérapie car certains virions vont muter et devenir résistants aux médicaments. On observe alors une ré-augmentation de la charge virale. Il faut donc sans cesse adapter le traitement.

C'est pour cela que l'on mise sur un inhibiteur de fusion, puisqu'il aurait l'avantage d'être spécifique au VIH ; le vaccin restant le Graal.

VI. Conclusion

Déficit immunitaire complexe touchant les LT CD4 mais aussi bien d'autres cellules.

Infection chronique latente.

Efficacité des ARV.

Mais risque +++ de résistance.

→ Protégez-vous !!!