

CLASSIFICATION DES VIH

■ Le VIH, un **rétrovirus** ...

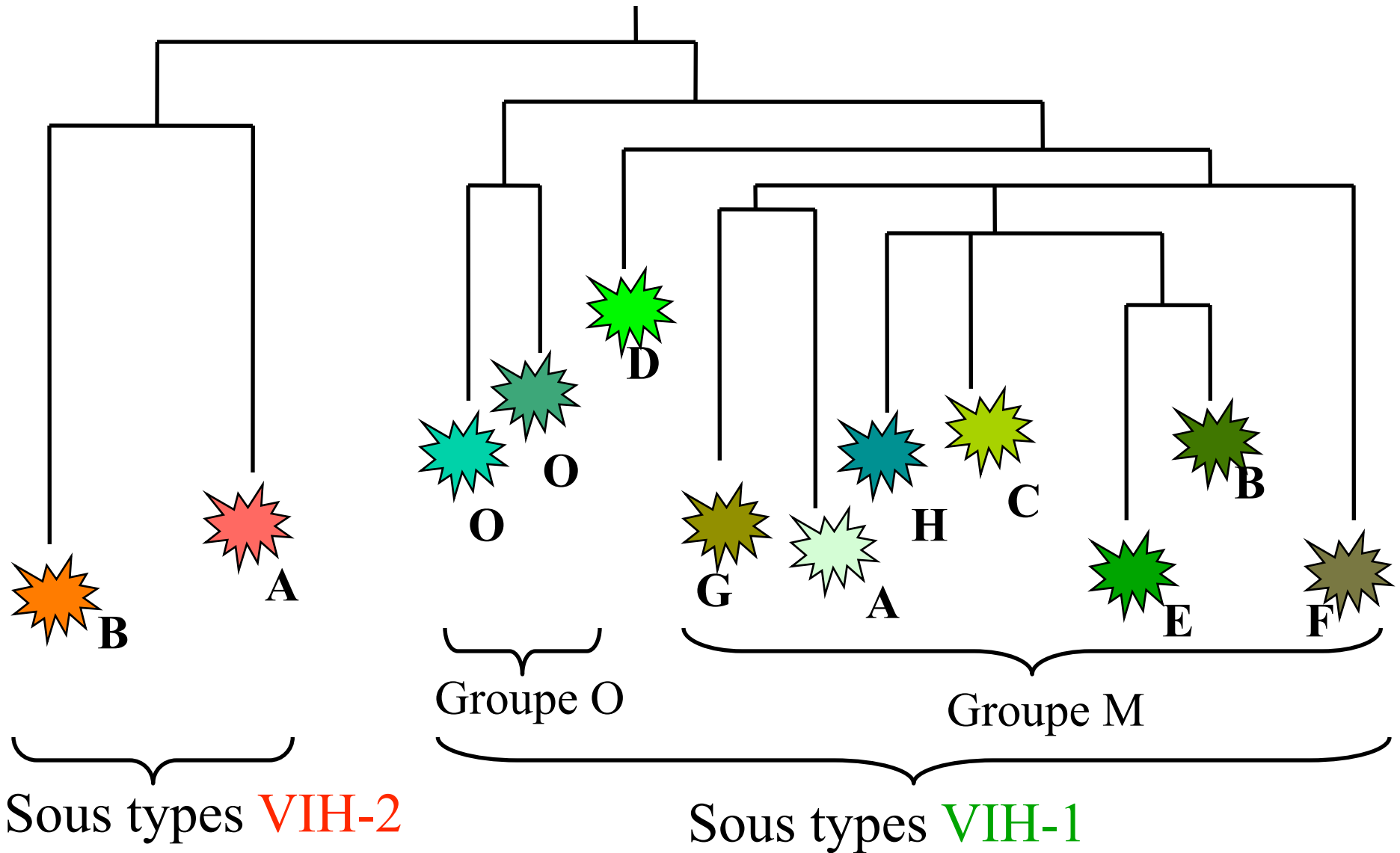
étape de rétrotranscription



■... de la catégorie des **lentivirus**

évolution **lente**

ARBRE GENEALOGIQUE DES VIH



LES VIRUS APPARENTES A VIH-1

■ **VIH-2** ➤ *hommes*

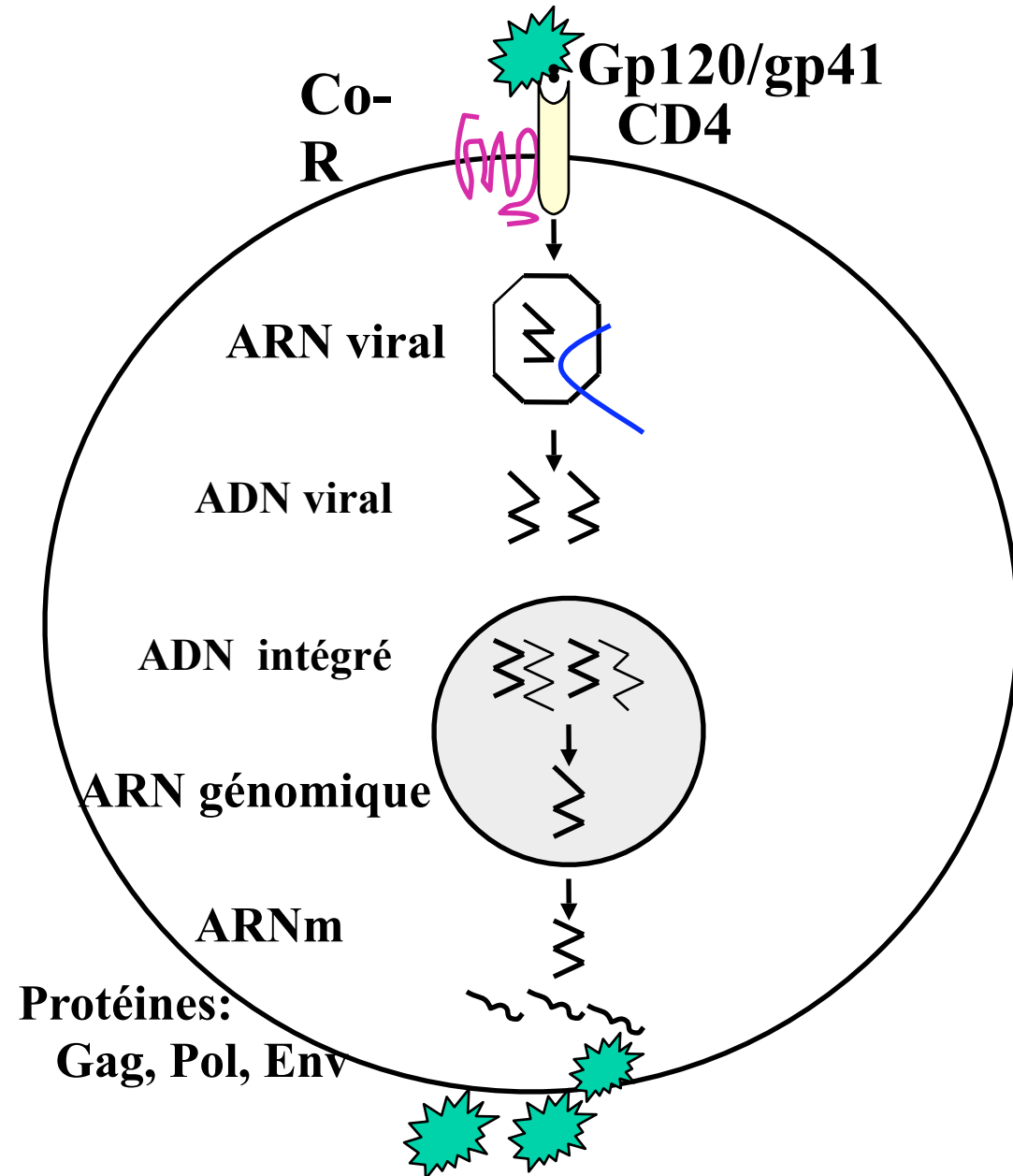
même tropisme = CD4
moins pathogène
ag d'enveloppe ≠

■ **SIV** ➤ *singes*

pathogène chez le macaque

■ **FIV** ➤ *félins*

CYCLE REPLICATIF DU VIH



① Liaison, pénétration

② Rétro transcription: **RT**

③ Transport

④ Intégration: **intégrase**

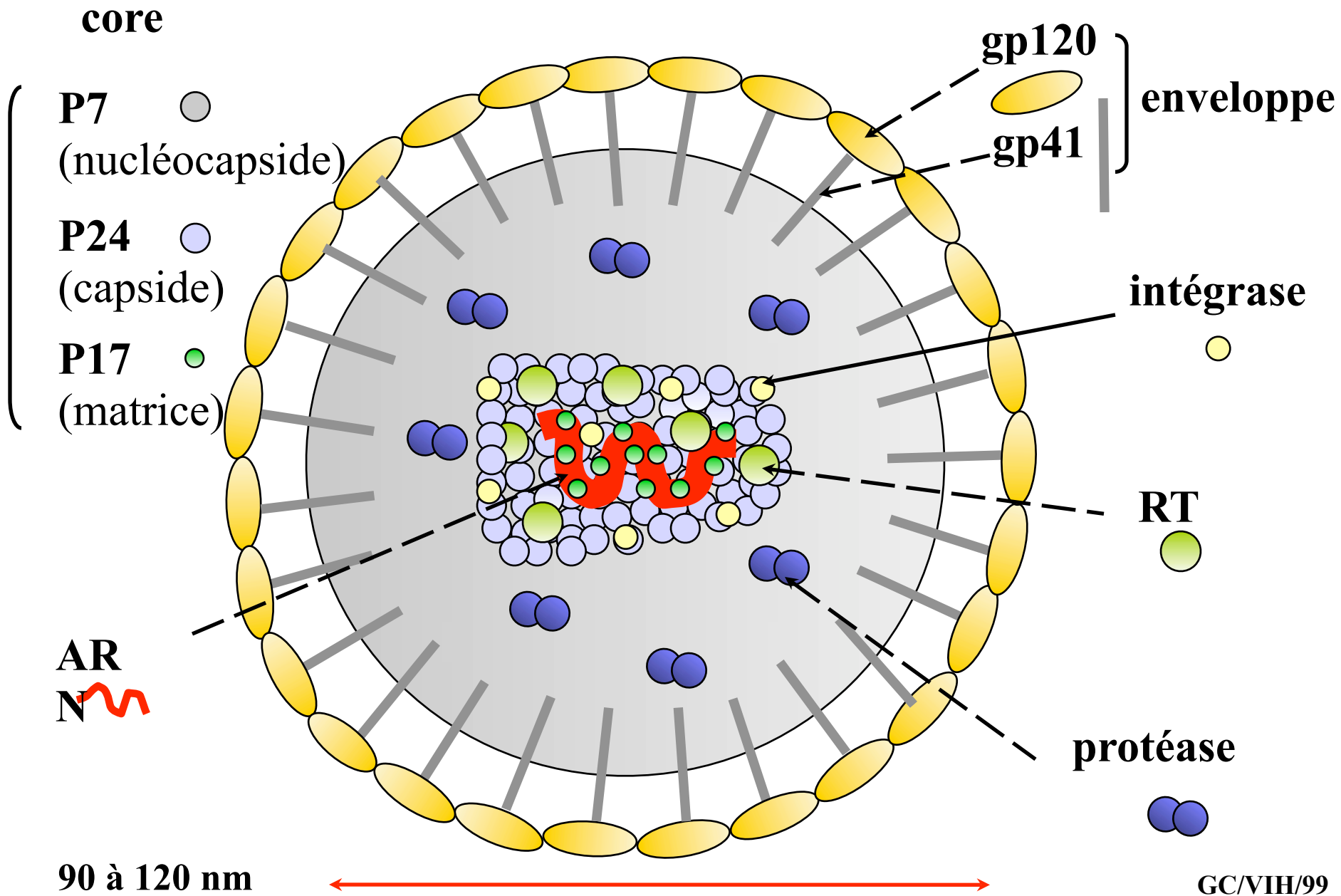
⑤ Transcription: **ARN pol**

⑥ épissage et transport

⑦ traduction

⑧ découpage, assemblage **protéase**

STRUCTURE DU VIH



LA VARIABILITE GENETIQUE

et ses conséquences

réplication



erreurs de copie



variations virales



1/1000 à 10000 nucléotides copiés

1 mutation/cycle répliatif

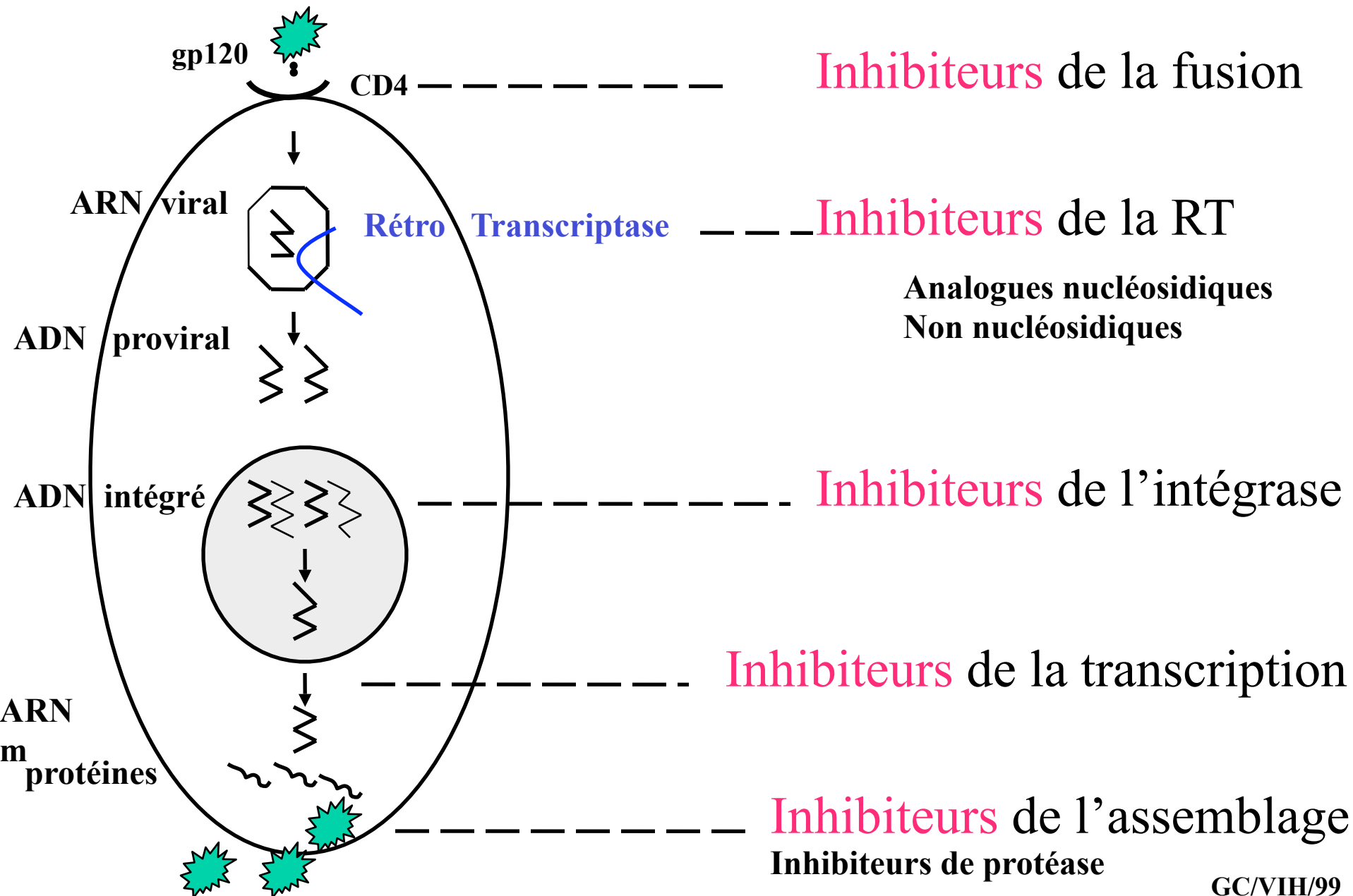
env +++ (régions Hypervariables/V3)

gag, pol ---

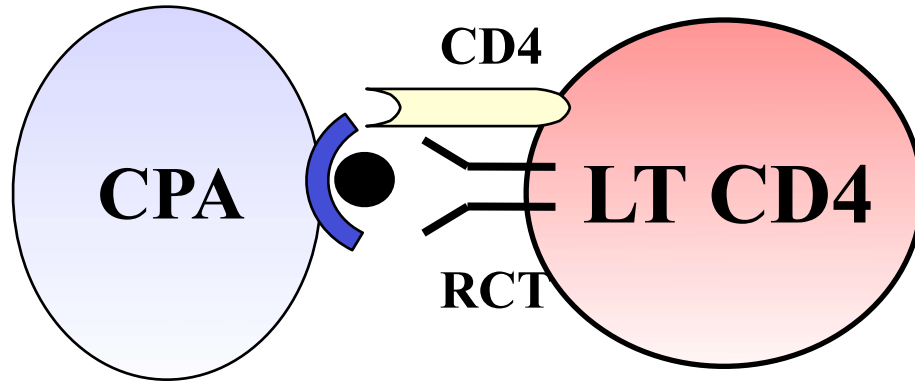
jamais 2 génomes viraux identiques

évolution par sélection naturelle

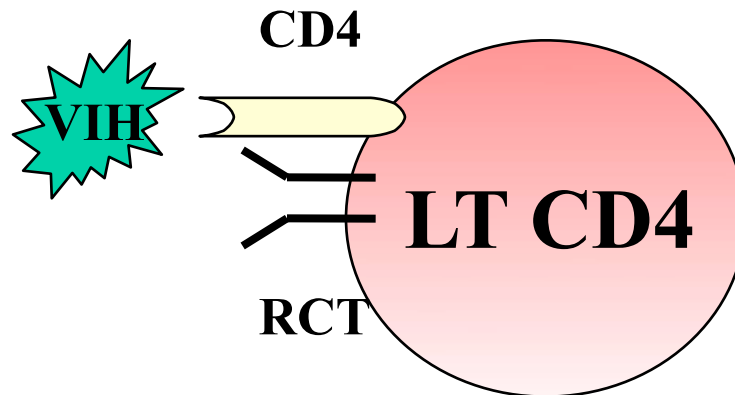
STRATEGIES ANTI-VIH : bloquer les étapes



LA MOLECULE CD4 : le récepteur principal



Ligand naturel des molécules CMH cl II



Récepteur de haute affinité de la gp120

Lymphocytes CD4

... mais aussi cellules de la famille monocytes/macrophages

LES CHIMIORECEPTEURS : les co-récepteurs

Chimiorécepteurs = récepteurs des chimiokines

CXCR4 (fusine)

CXC chimiokines (α)

SDF

CCR5

CC chimiokines (β)

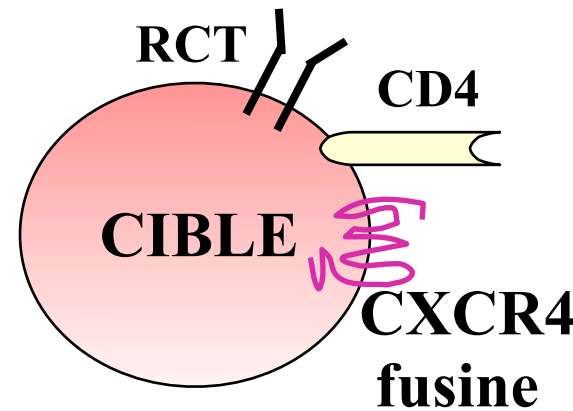
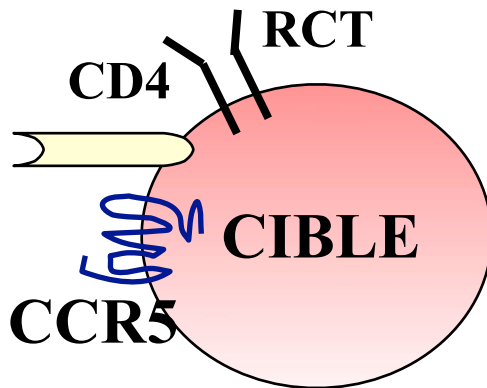
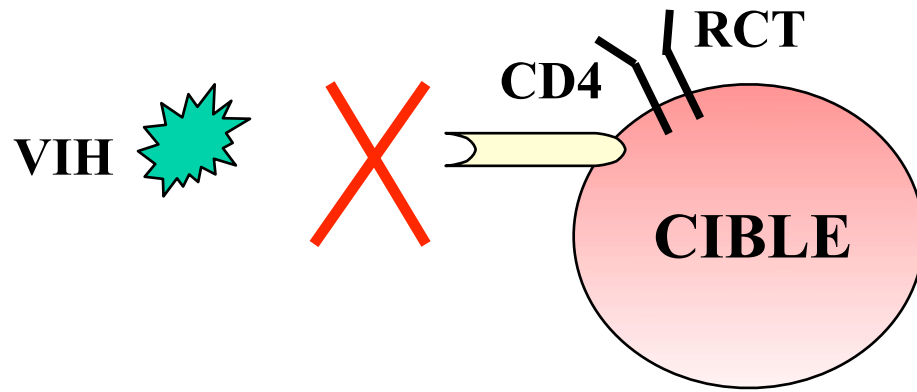
RANTES

MIP1 α

MIP1 β

... mais aussi = co-récepteurs du VIH

LES CHIMIORECEPTEURS : les co-récepteurs



**VIH-1
à tropisme M**

VIH à double tropisme

**VIH-1
à tropisme T**

CIBLES CELLULAIRES DU VIRUS

Tropisme préférentiel lié au choix du co-récepteur

■ souche **T-trope** **cellules T**

infection évoluée

SI

Co-R = **CXCR4**

■ souche **M-trope** **macrophages / monocytes**

début infection/asymptomatiques

transmission sexuelle

NSI

Co-R = **CCR5**

■ souche **dual-trope**

CIBLES CELLULAIRES DU VIRUS

■ souche **T-trope** cellules T CD4+

1/10² à 10³

activation cellulaire → **réplication** rapide (1/2 vie virus = 1,6 jours)

destruction directe LT CD4+ → **déficit immunitaire**

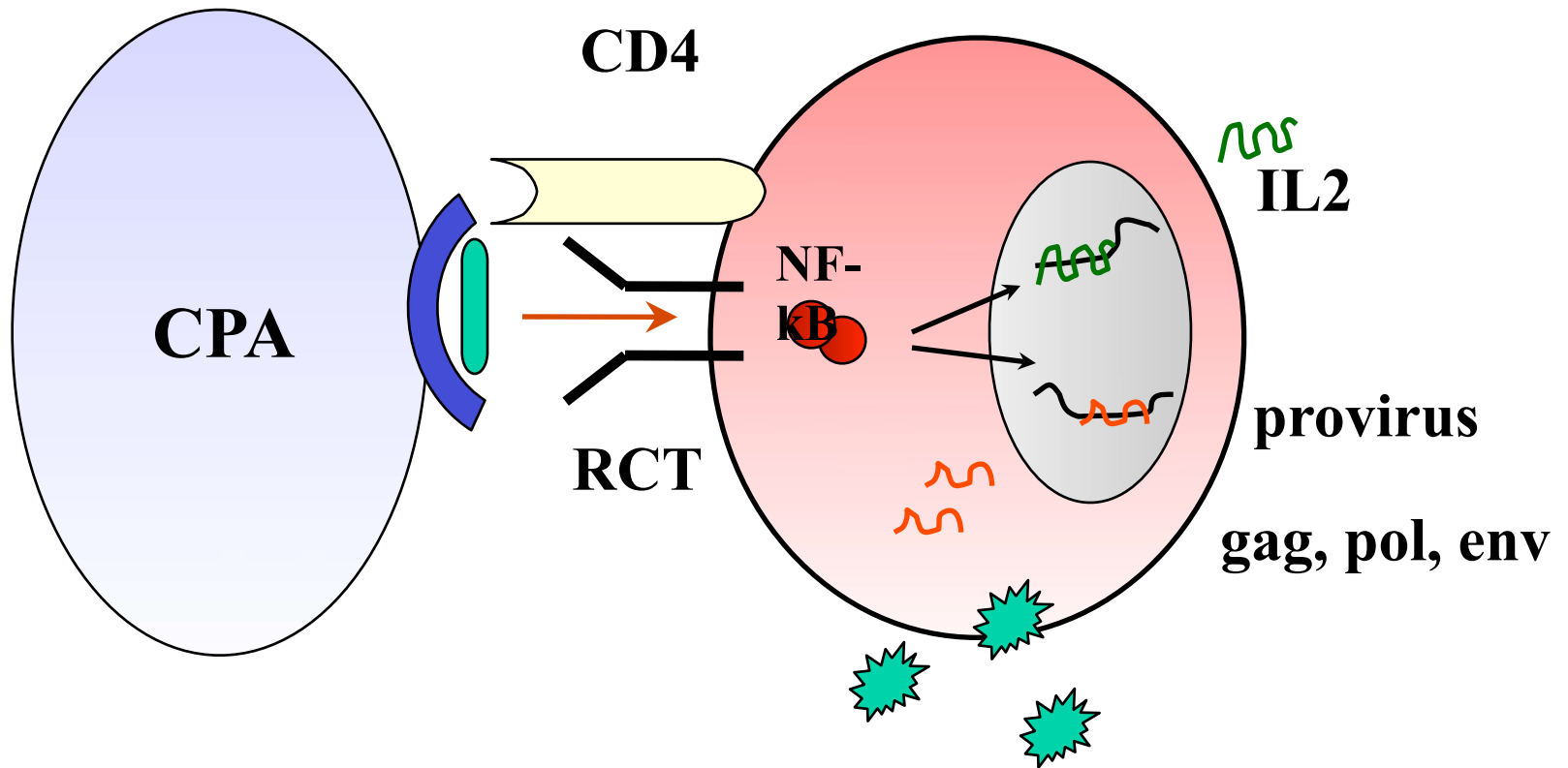
■ souche **M-trope** macrophages / monocytes CD4+

100 fois moins infectées

réplication faible → **réservoir**

transmission aux LT CD4+ → **vecteur de transmission immunopathogénie**

INDUCTION DE LA REPLICATION DU VIH DANS LA CELLULE T CD4+



PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION VIH

Pénétration du VIH dans les cellules cibles



Réplication massive continue (1 à 10 milliards/j)



Activation des CD4

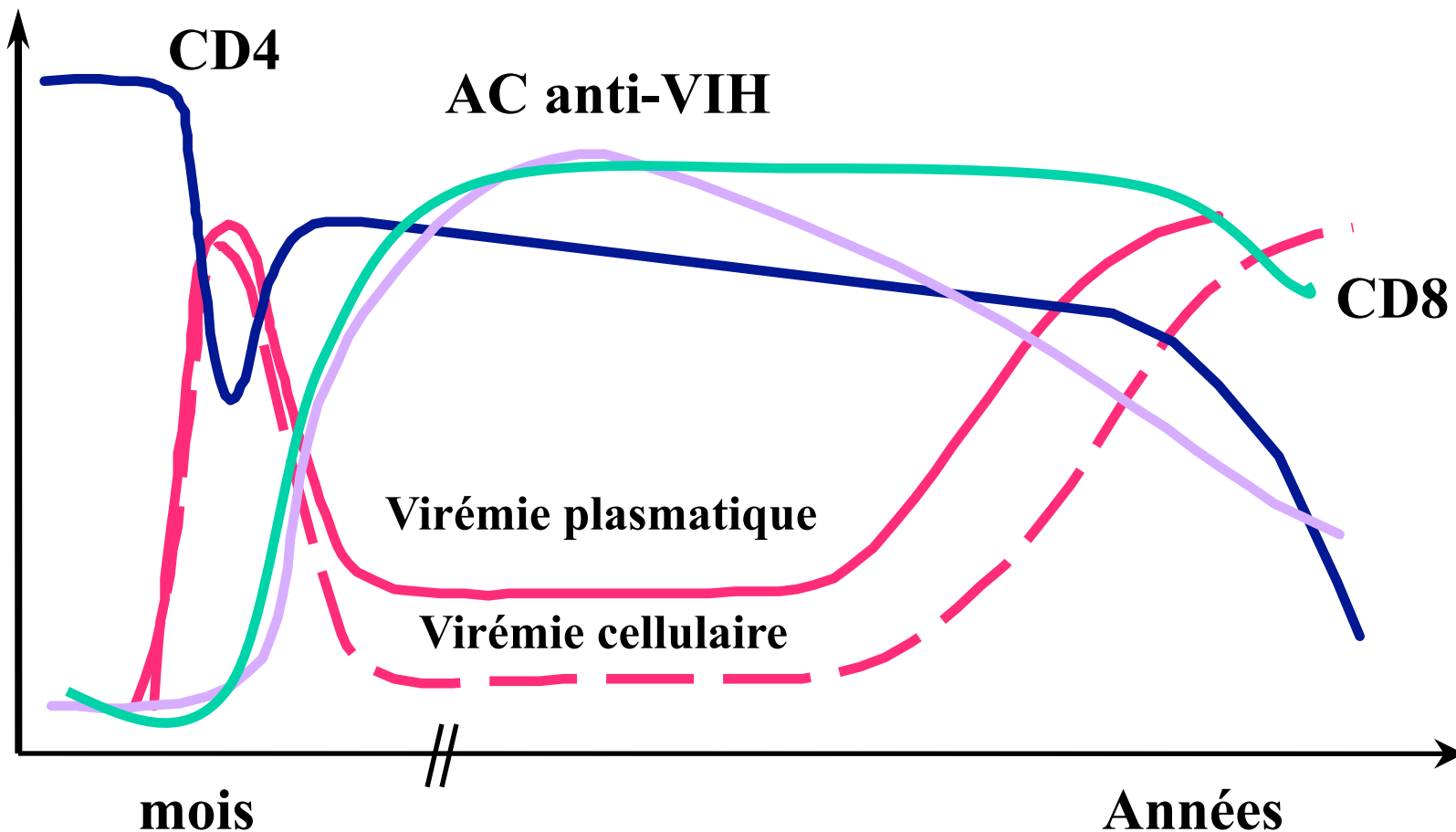
Activation CD8
cytotoxiques

Déficit de
Production
CD4

Réplication / dissémination

Destruction des lymphocytes

HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE

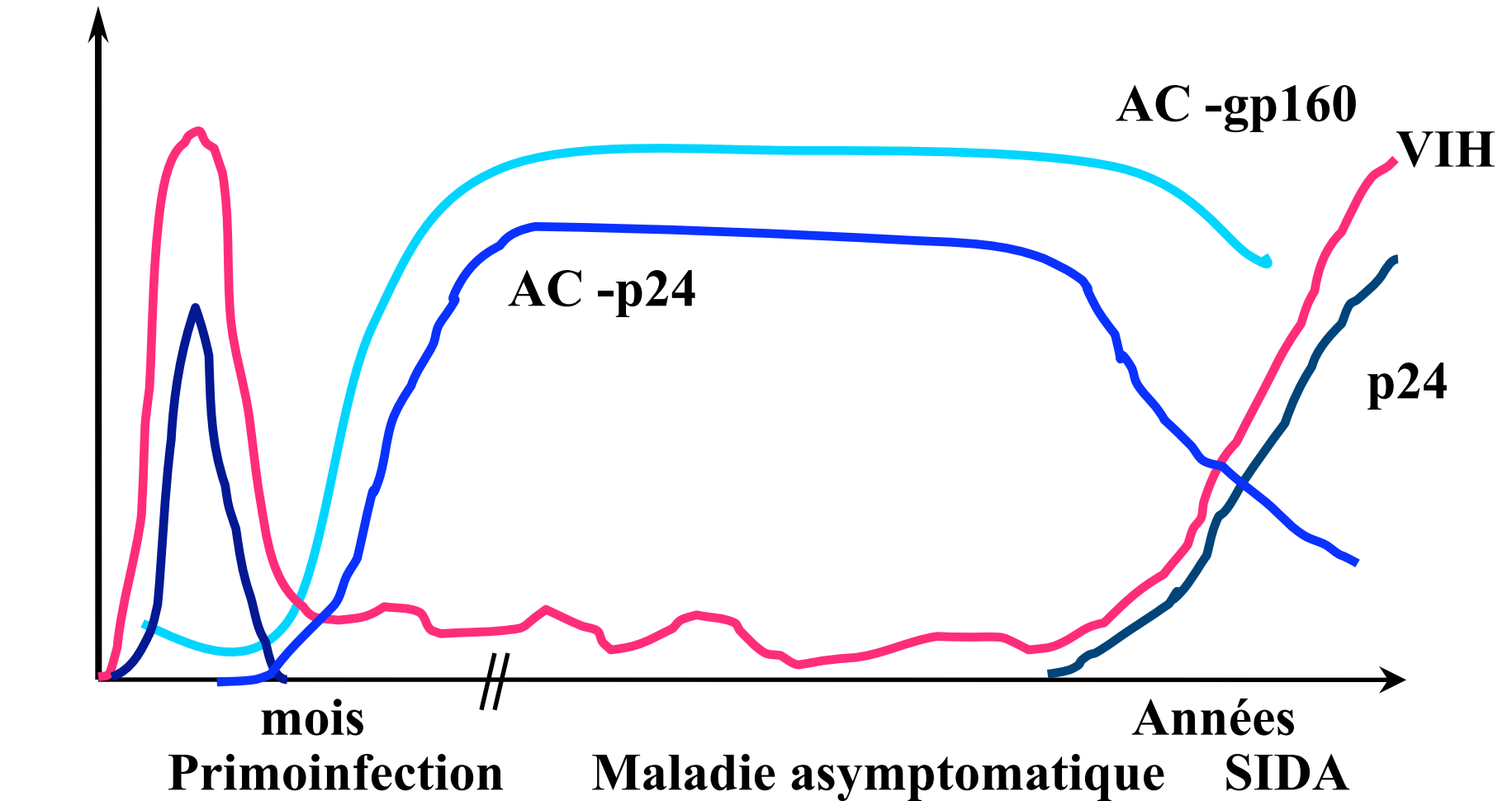


Primoïnfection

Maladie asymptomatique

SIDA

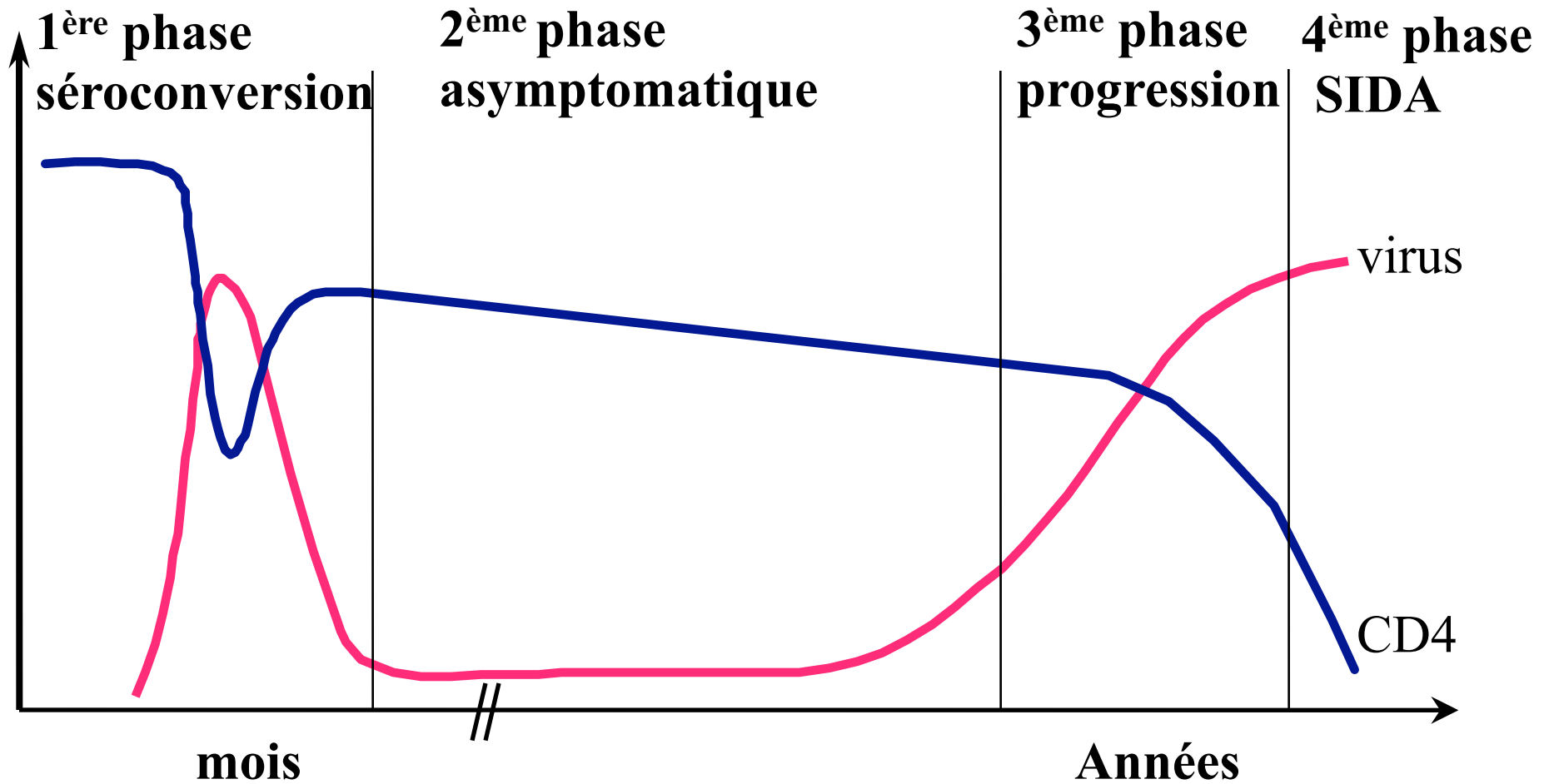
EVOLUTION DES ANTICORPS SPECIFIQUES DU VIH



Séroconversion: 3-12 semaines

toutes les spécificités anti virales, faiblement protecteur

LA LYMPHOPENIE CD4



MECANISMES DE LA LYMPHOPENIE CD4

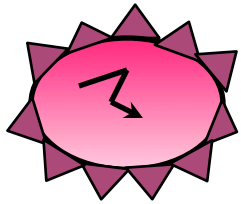
En moyenne 50 CD4/mm³/j → 10⁹ /j
1/2 vie CD4 infecté = 2 js

Mécanismes

- réplication virale
- effet cytopathogène?
- destruction par les CD8
- activation chronique/anergie/mort
- déficience de régénération

MODIFICATIONS QUALITATIVES

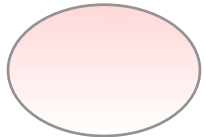
Les cellules CD4+ deviennent



Anormalement activées



Majoritairement mémoires

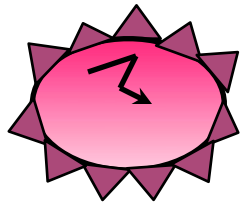


Moins fonctionnelles



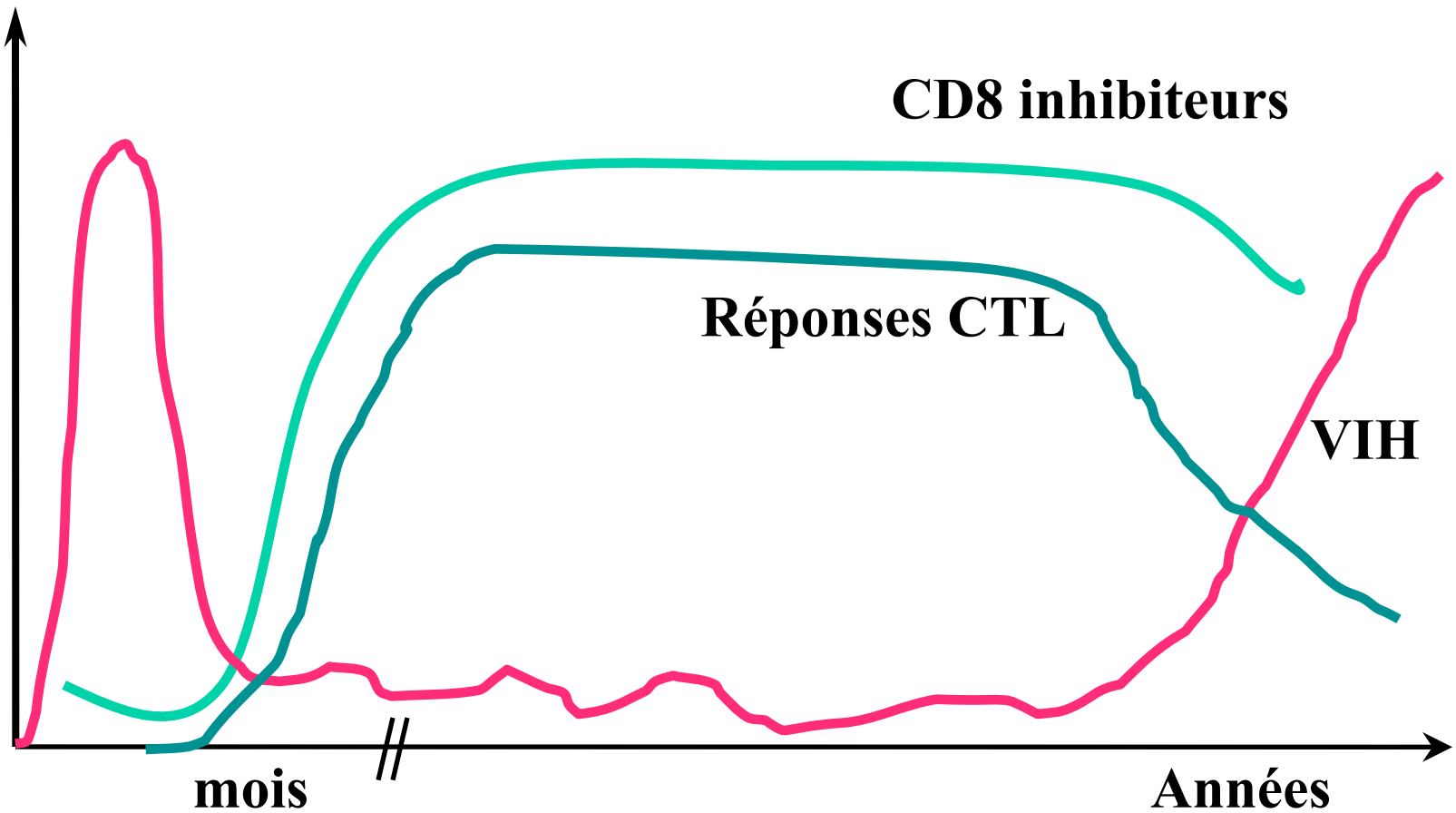
↳ cytokines
↳ prolifération

Les cellules CD8+ deviennent



Anormalement activées

LES REPONSES CD8 ANTI-VIH



Primoïnfection

Maladie asymptomatique

SIDA

CONSEQUENCES CLINIQUES

1) Taux CD4

déficit progressif, cibles principales du virus

Fonctions CD4+

dysfonctionnement progressif

→ Etat d 'immunodépression = SIDA

→ favorisant les IO et les processus tumoraux

2) réponses CD8

hyperstimulation / hyperactivation

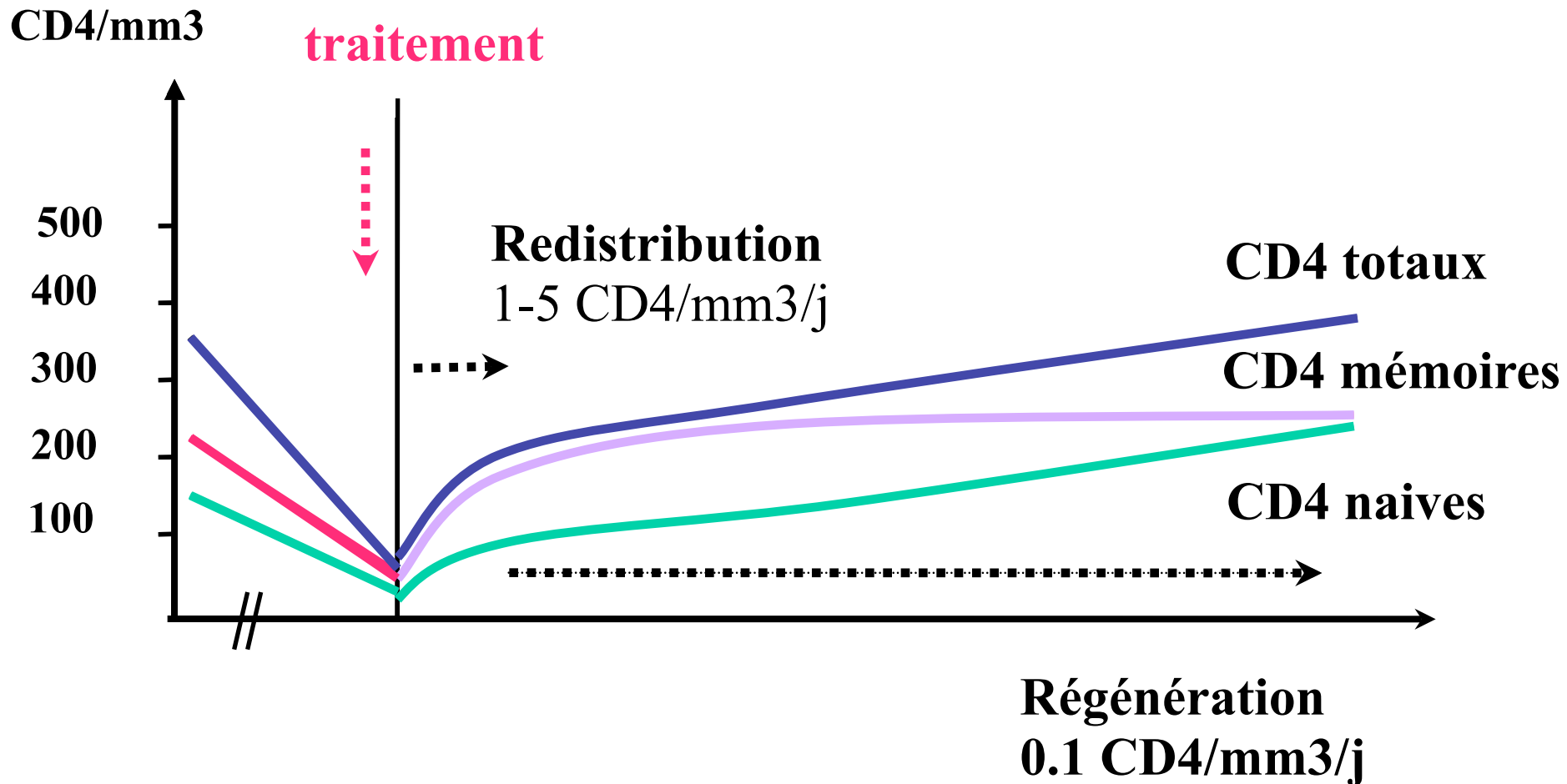
→ Phénomènes d 'immunopathologie

LE TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL PERMET-IL ?

- **une restauration quantitative des CD4?**
- **une restauration qualitative des CD4?**
- **une diminution de l'hyperactivité immune CD8?**
- **un arrêt de la prophylaxie des IO?**
- **une restauration de l'immunité spécifique anti-VIH?**

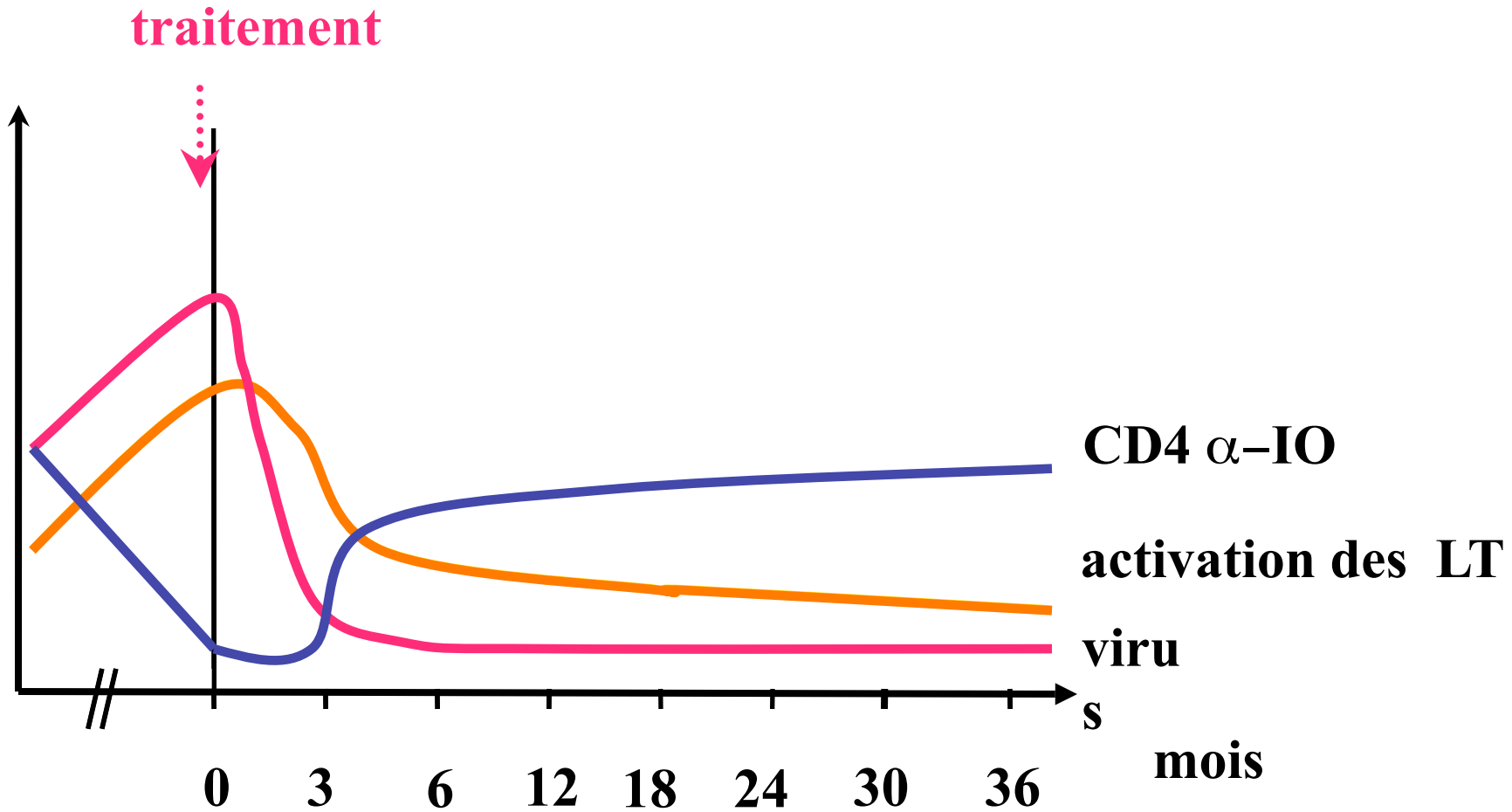
RESTAURATION IMMUNITAIRE

augmentation des CD4



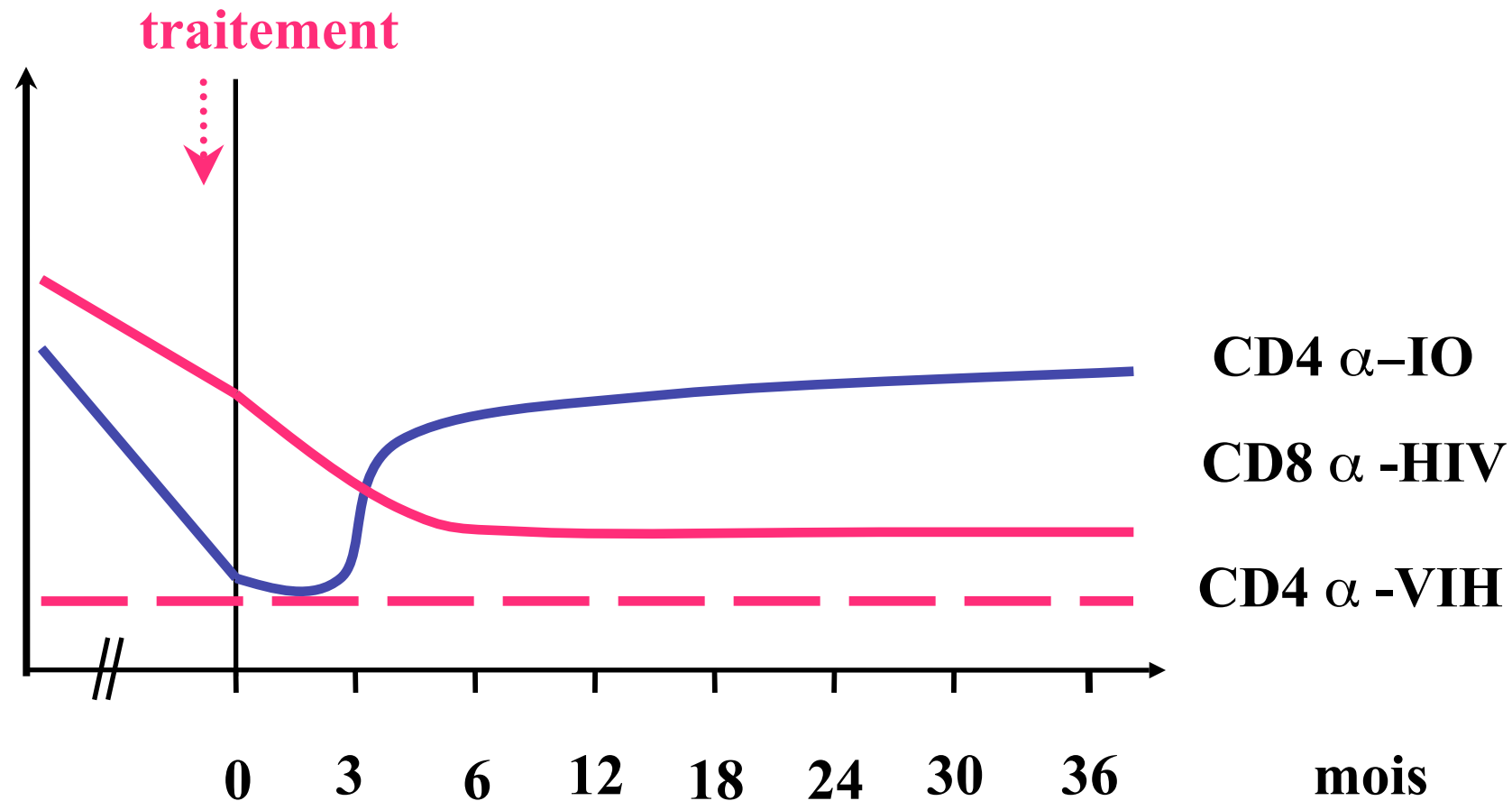
RESTAURATION IMMUNITAIRE

fonction des CD4



RESTAURATION IMMUNITAIRE

fonction des CD4: limites



RESTAURATION IMMUNITAIRE

protection clinique

■ **Déclin massif de la mortalité liée au VIH dans les pays industrialisés**

■ **diminution (France, 68 hôpitaux, 66200 patients):
1er sem 96 → 1er sem 97**

**50% tuberculoses, 64% toxoplasmoses, 68% pneumocystoses,
80% évènements liés au CMV**

■ **possibilité d 'arrêt des traitements préventifs contre:**

pneumocystose, CMV

LA PRIMOINFECTION AIGUE

**1-6 semaines après le contact contaminant
50-70%cas**

CLIN : syndrome mononucléosique non spécifique
fièvre, adénopathies, rash cutané, pharyngite
myalgies, diarrhée, troubles digestifs ou neurologiques

BIO : leucopénie, thrombopénie, BH
anomalies CD4/CD8
ag p24 dans les 2 semaines
Anticorps 2ème semaine → 3ème mois

**disparition spontanée au maximum en 1 mois
caractère pronostic**

SYNDROME DES LYMPHADENOPATHIES GENERALISEES PERSISTANTES

**[Au moins 2 adénopathies extra inguinales 1-2 cm
> 6mois
sans cause évidente**

50-70 % cas

BIOPSIE GG:

(dg différentiels : mycobactérie, Kaposi, lymphome)

→ Hyperplasie folliculaire / Lymphocytes B +/- T

ATTEINTES PULMONAIRES

Toux, dyspnée, fièvre

→ RP, scanner, fibroscopie, LBA, cultures

- **Pneumonie à pneumocystis carinii <200 CD4/mm³**
- **Tuberculose <400/mm³**
- **Mycobactéries atypiques: M. Avium <50/mm³**
- **Bactéries: pneumocoque, Haemophilus influenzae**
- **Mycoses: cryptococcose, aspergillose**
- **Virus: CMV**

ATTEINTES NEUROLOGIQUES

À tout moment de l'évolution de l'infection VIH+++
céphalées, troubles de conscience, atteinte motrice
→ scanner, IRM, PL, sérologie toxoplasmose, Biopsie

1) lésions focalisées manifestations localisées clin et scanner

■ Toxoplasmose +++, CD4<200/mm³

lésions cocardes, ttt présomptif

■ lymphome cérébral primitif CD4<100/mm³

lésions denses, EBV PCR LCR

■ Leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP)

cellules ballonnisées/inclusions nucl, Papovavirus PCR LCR

2) lésions non focalisées altérations prog fonctions sup

- encéphalite à CMV CD4 <10 /mm³, CMV PCR LCR
- encéphalopathie VIH
- syphilis

3) neuropathies périphériques

- | | |
|--------------------------------------|---------------------|
| ■ polynévrites sensibles et motrices | HIV? |
| ■ névrites, multinévrites | CMV? |
| ■ méningo-radiculonévrites | CMV, URGENCE |

4) méningites

+++ cryptocoques CD4 <50/mm³, cryptocoque LCR et sg

ATTEINTES DIGESTIVES

- **Candidoses buccale, oesophagienne**
- **Atteintes buccale:**
leucoplasie, ulcérations, gingivites, hypertrophie salivaire ...
- **Atteintes gastriques:** Fibroscopie
CMV, candida, Kaposi ...
- **Atteintes des voies biliaires:** échographie/cholangiographie
CMV, cryptosporidies, microsporidies ...
- **Entérocolites:** coproculture/ EPS
cryptosporidies, microsporidies, CMV, salmonelles ...

ATTEINTES CUTANÉES

- **Herpes**
- **Zona**
- **Molluscum contagiosum**
- **Papillomavirus**
verrues, condylomes, végétations vénériennes
- **Mycoses, infections bactériennes**
- **Dermite séborrhéique**

TUMEURS MALIGNES

■ La maladie de Kaposi

- hommes++ , homosexuels ++
- agent transmissible?
- évolution lente ou rapidement évolutive
- lésions cutanées+++, muqueuses, gg, dig, pulm ...
- **Histologie: prolifération vasc angiomateuse et fibroblastique**
- **cryothérapie, laser, chimiothérapie/radiothérapie**

■ Lymphomes Malins non Hodgkiniens

- 2/3 CD4 < 200/mm³ EBV+
- 1/3 CD4 > 200/mm³ EBV 1/3

■ Autres : MDH, cancer du col

LE DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE : ELISA

① contact avec le serum dilué

AC anti-VIH

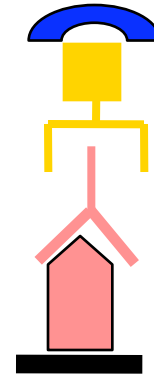
Ag = protéines virales purifiées, recombinantes, synthétiques



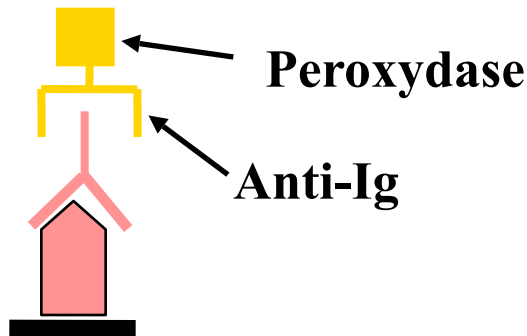
③ contact avec un chromogène

↓
Modification de couleur
↓

Lecture par spectrophotométrie



② détection des complexes ag-AC par une anti-Ig couplée à la peroxydase



INTERPRETATION DE CE TEST DE DEPISTAGE

Double test ELISA

2 méthodes différentes dont un de spécificité mixte VIH-1/2

Dissociation ou positifs



**2ème prélèvement
ELISA
WESTERN BLOT**

négatifs

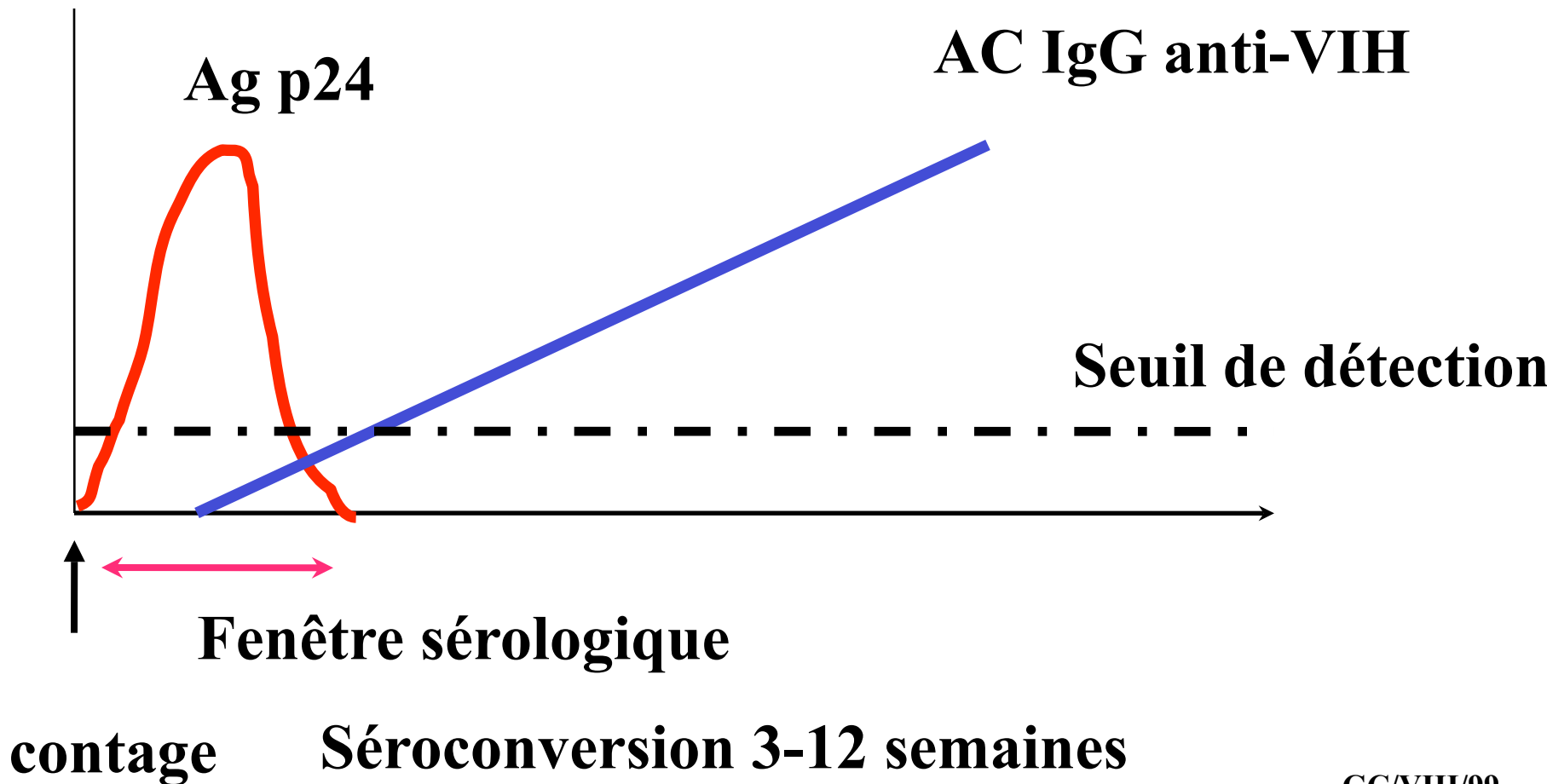


**rien
si doute ++ contage**



**ag p24
refaire ELISA 3mois**

CINETIQUE D'APPARITION DES ANTICORPS ANTI-VIH



ELISA: FAUX POSITIFS

**Avant de conclure à une réactivité non spécifique
rechercher +++**

- une séroconversion (ag p24)**
- une infection par VIH-2**
- une infection par un variant VIH-1**

**Les tests dits indéterminés le sont de façon stable
3 mois d'intervalle**

LE DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE : WESTERN BLOT

Culture de cellules infectées



purification de protéines virales



répartition sur gel amyloïde



transfert des protéines séparées sur une membrane



contact de la membrane avec serum de malade



détection des complexes Ag/AC par un conjugué couplé à une enzyme



réaction colorée directe

AUTRES METHODES DIAGNOSTIQUES

■ Ag p24

- immunocapture AC
- 5 à 10 premiers jours
- recherche sérologique 6 semaines plus tard

■ isolement viral

- culture
- identification de la souche

■ PCR

- lymphocytes ou plasma
- charge virus, enfant né mère +, séro confuses

MODES DE TRANSMISSION DU VIH

■ voie sanguine

- transfusion sang et dérivés sanguins
 - dépistage 85
 - risque = la séroconversion
 - 1,75/1 million dons France
- injection de drogues
- inoculation parentérale
 - 0,3% percutané
 - 0,04% contact lésions

MODES DE TRANSMISSION DU VIH

■ voie sexuelle

- nombre de partenaires

- pratiques sexuelles

rapports vaginaux, répétés: H → F 20% F → H 10%

rapports anaux +++, 5 fois sup

orogénitaux, + faible mais non exclu

- infectivité du partenaire

réplication virale (primo, évolution)

saignement (règles trauma muq, ulcération ...)

inflammation/irritations génitales ou anales

- degré de susceptibilité du partenaire non infecté

inflammation/irritations génitales ou anales

génétique

MODES DE TRANSMISSION DU VIH

■ transmission périnatale

- transplacentaire fin grossesse ou accouchement
- allaitement
- sans traitement = 20% France
- ↘ +++ sous traitement
- ↗ âge, degré d'immunodépression