

# CLASSIFICATION DES VIH

■ Le VIH, un **rétrovirus** ...

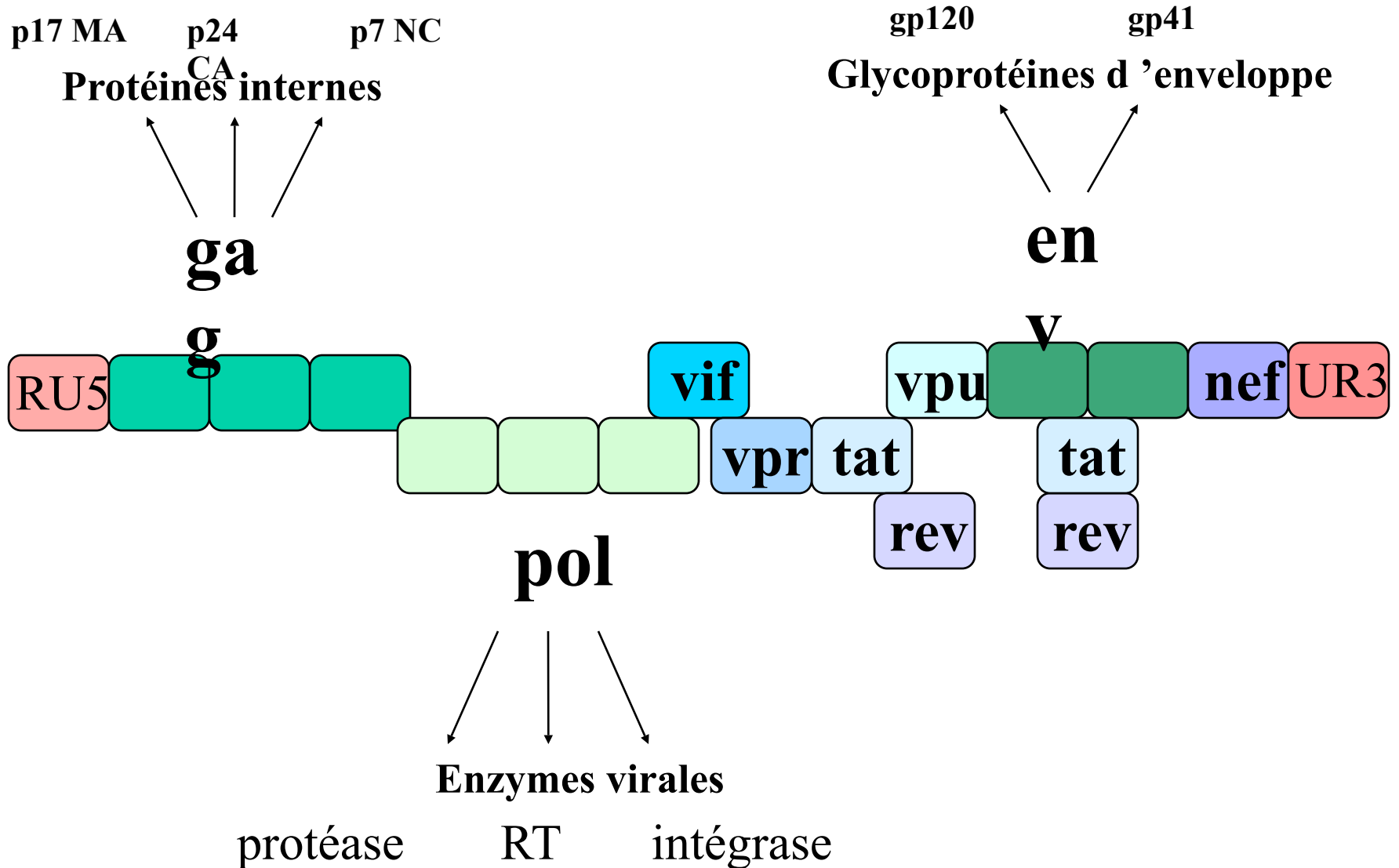
étape de rétrotranscription



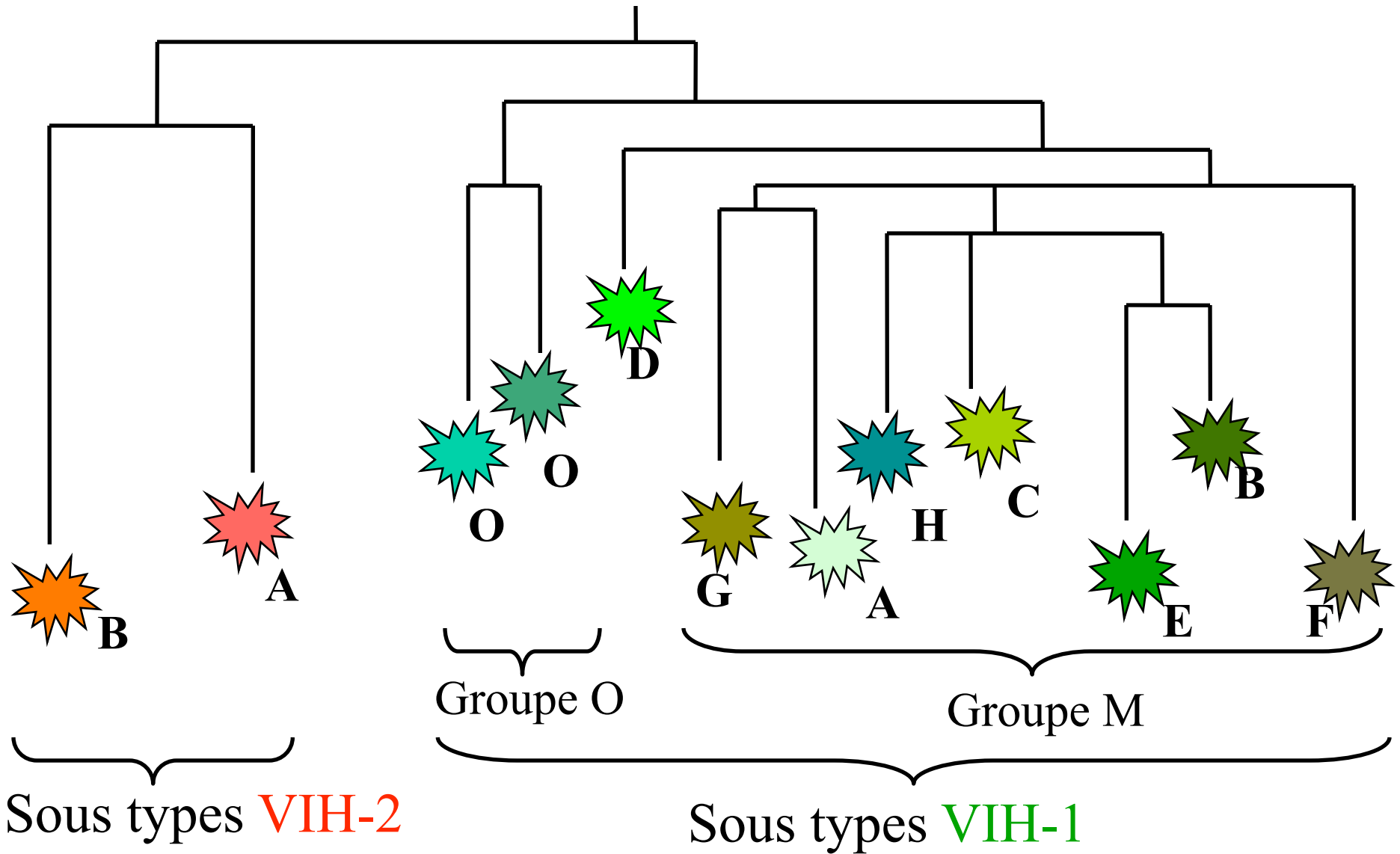
■... de la catégorie des **lentivirus**

évolution **lente**

# ORGANISATION GENOMIQUE DU VIH



# ARBRE GENEALOGIQUE DES VIH



# LES VIRUS APPARENTES A VIH-1

## ■ **VIH-2** ➤ *hommes*

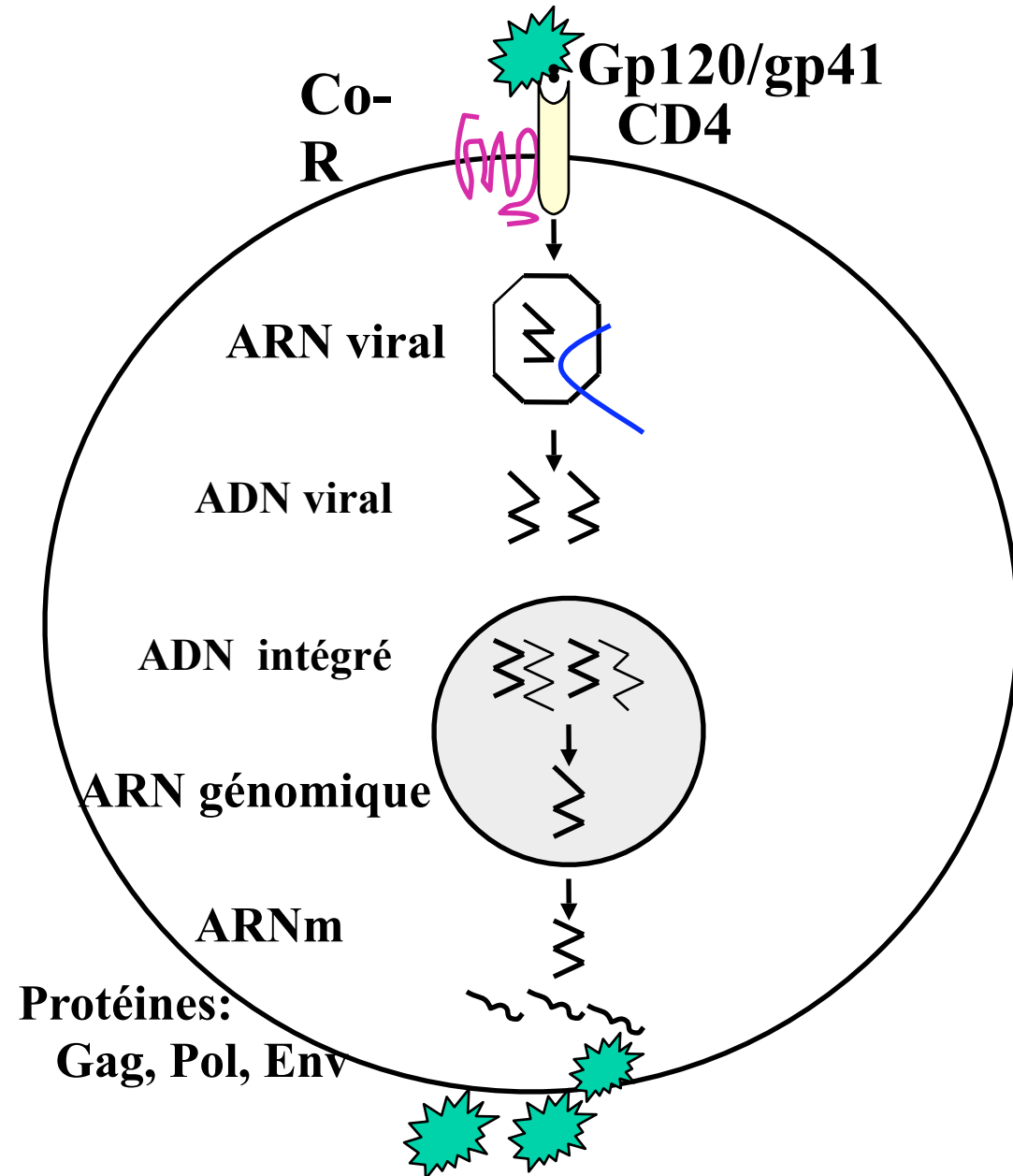
même tropisme = CD4  
moins pathogène  
ag d'enveloppe ≠

## ■ **SIV** ➤ *singes*

pathogène chez le macaque

## ■ **FIV** ➤ *félins*

# CYCLE REPLICATIF DU VIH



① Liaison, pénétration

② Rétro transcription: **RT**

③ Transport

④ Intégration: **intégrase**

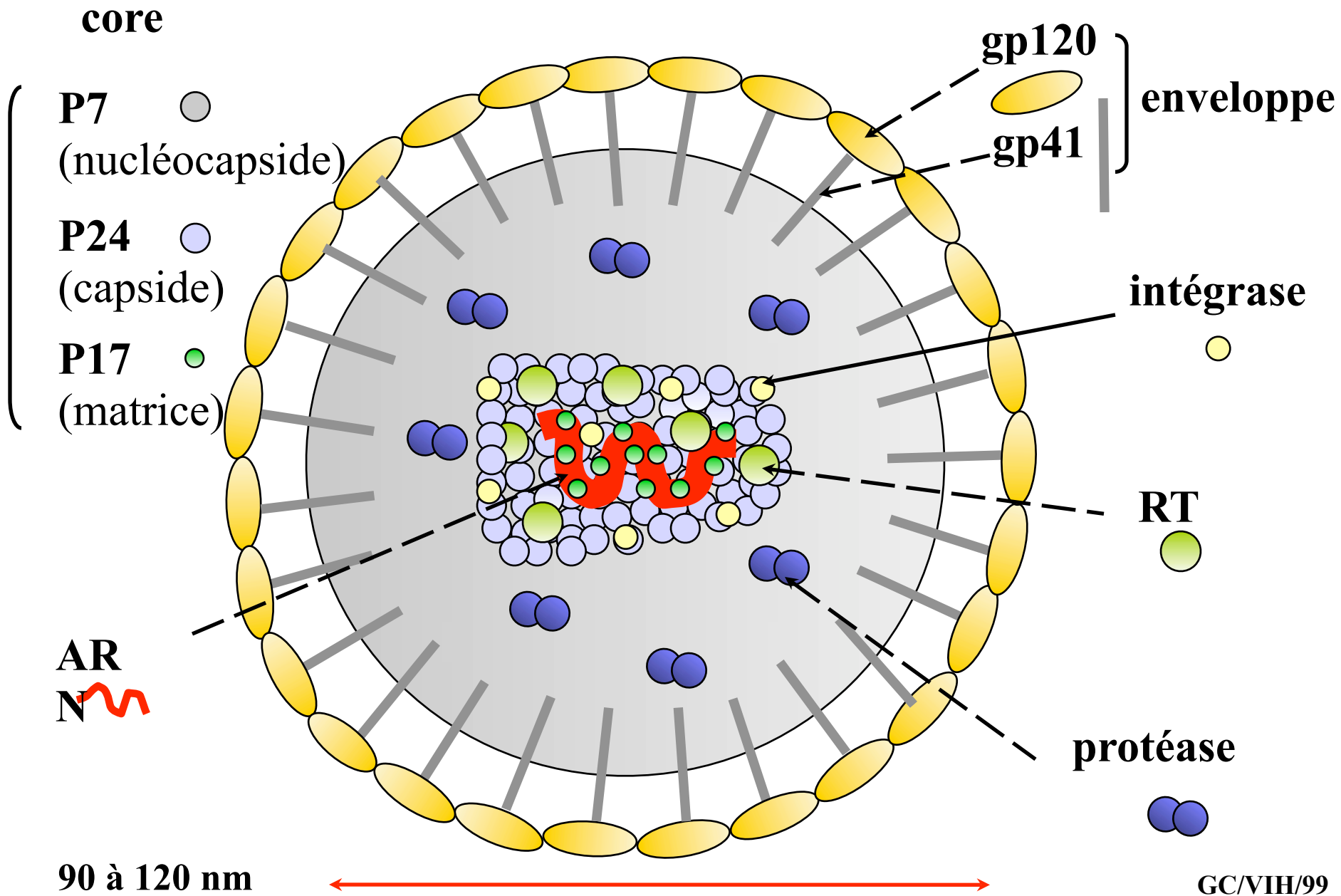
⑤ Transcription: **ARN pol**

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

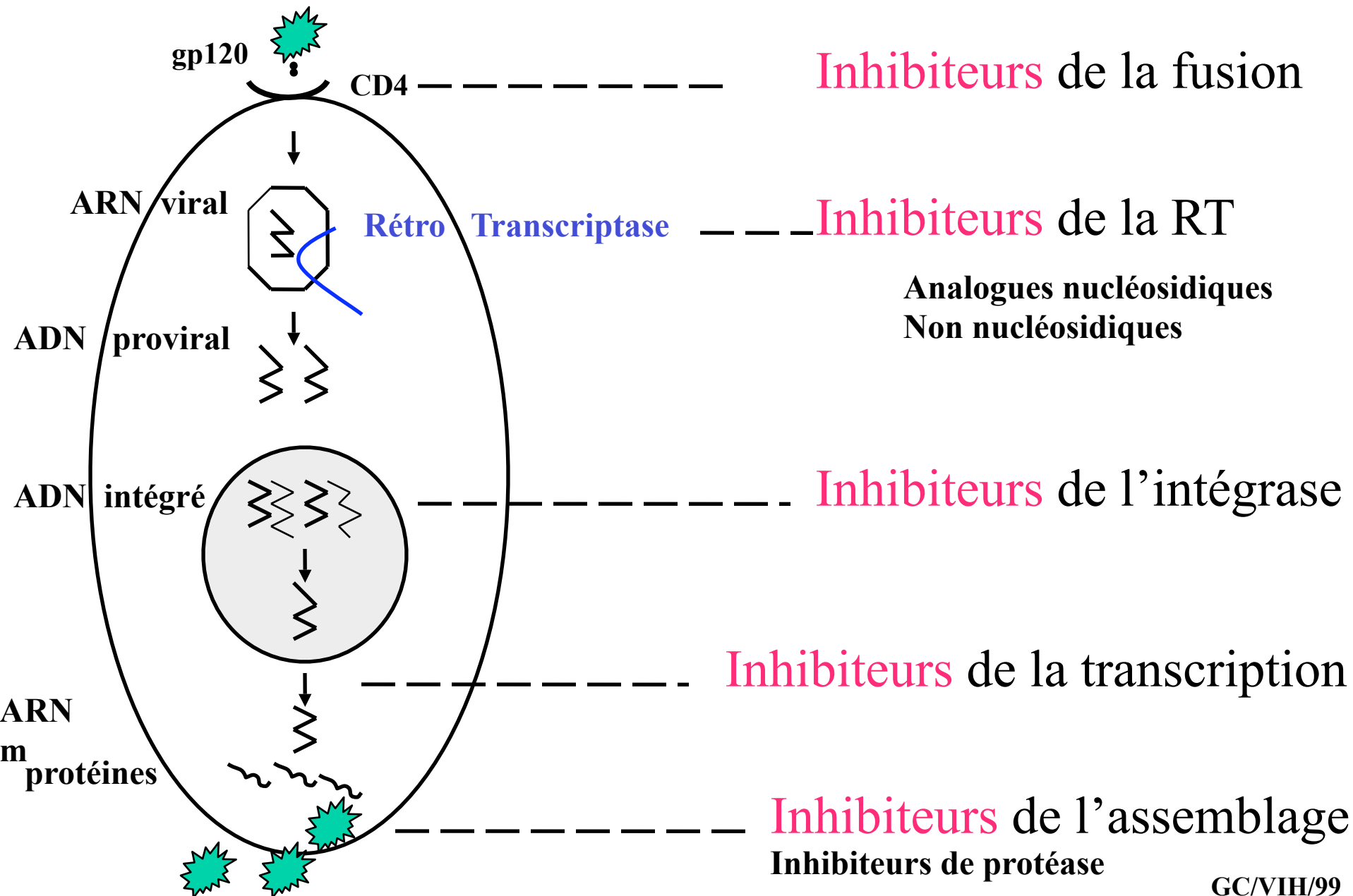
env +++ (régions Hypervariables/V3)

gag, pol ---

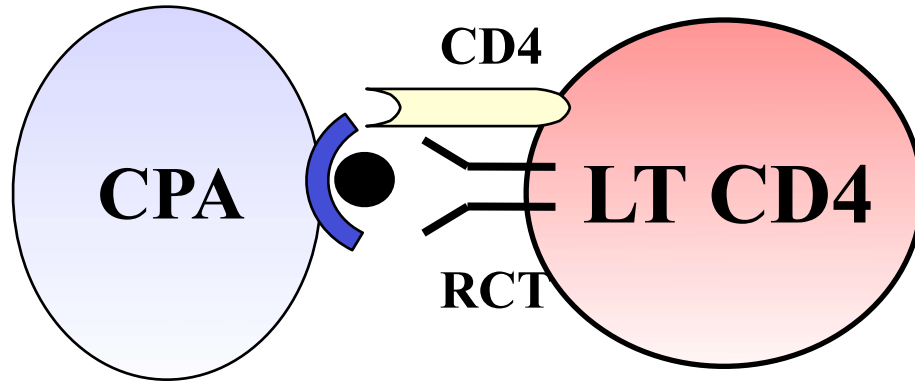
jamais 2 génomes viraux identiques

évolution par sélection naturelle

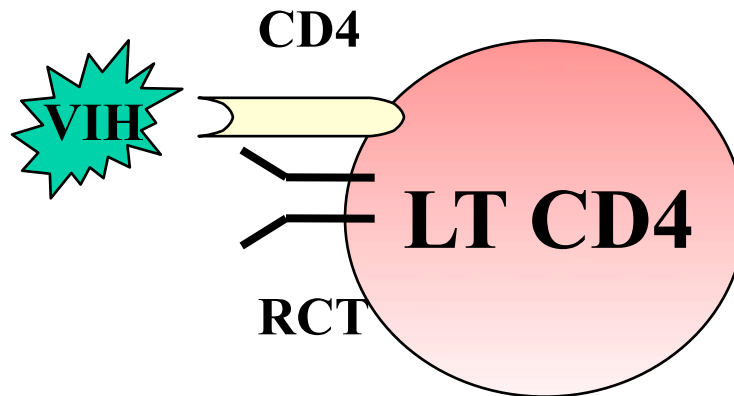
# STRATEGIES ANTI-VIH : bloquer les étapes



# 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 ( $\alpha$ )**

**SDF**

**CCR5**

**CC chimiokines ( $\beta$ )**

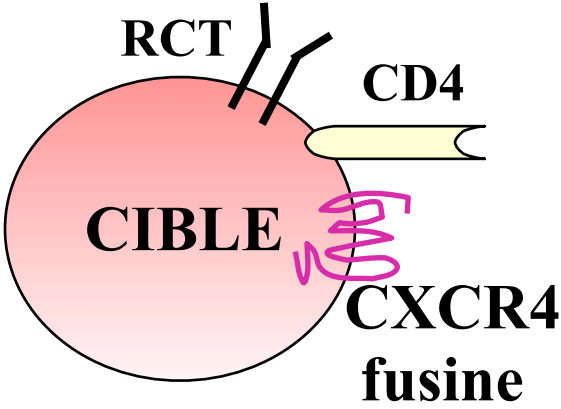
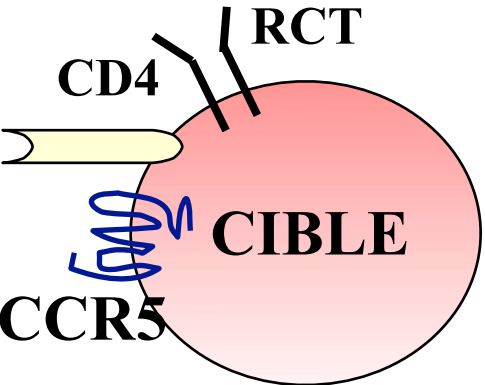
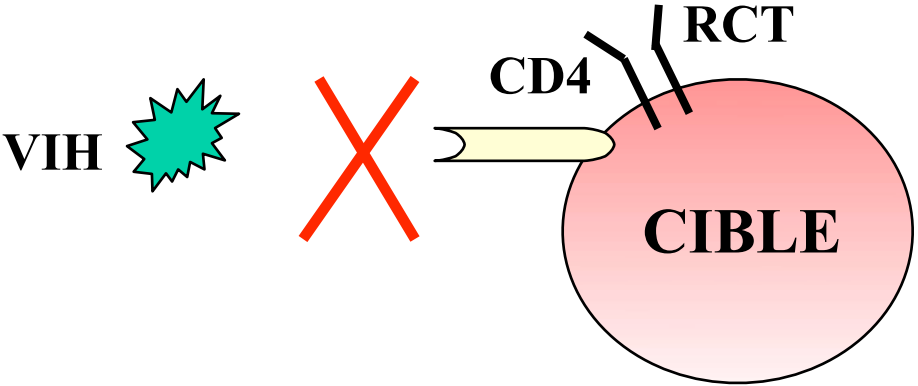
**RANTES**

**MIP1 $\alpha$**

**MIP1 $\beta$**

**... mais aussi = co-récepteurs du VIH**

# LES CHIMIORECEPTEURS : les co-récepteurs



**VIH-1  
à tropisme M**

**VIH-1  
à tropisme T**

**VIH à double tropisme**

# 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+

1/10<sup>2</sup> à 10<sup>3</sup>

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

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

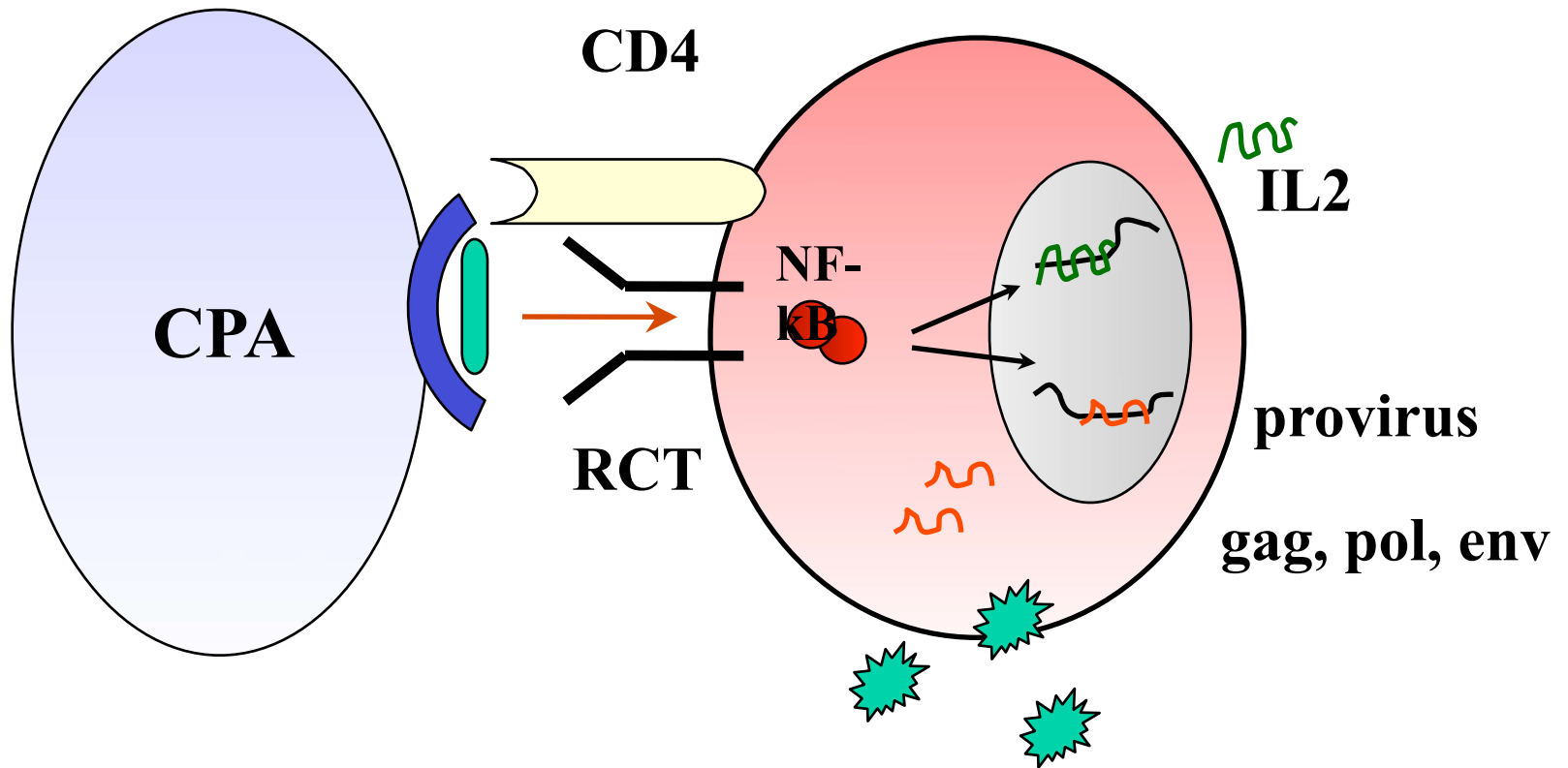
■ souche **M-trope**      macrophages / monocytes CD4+

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

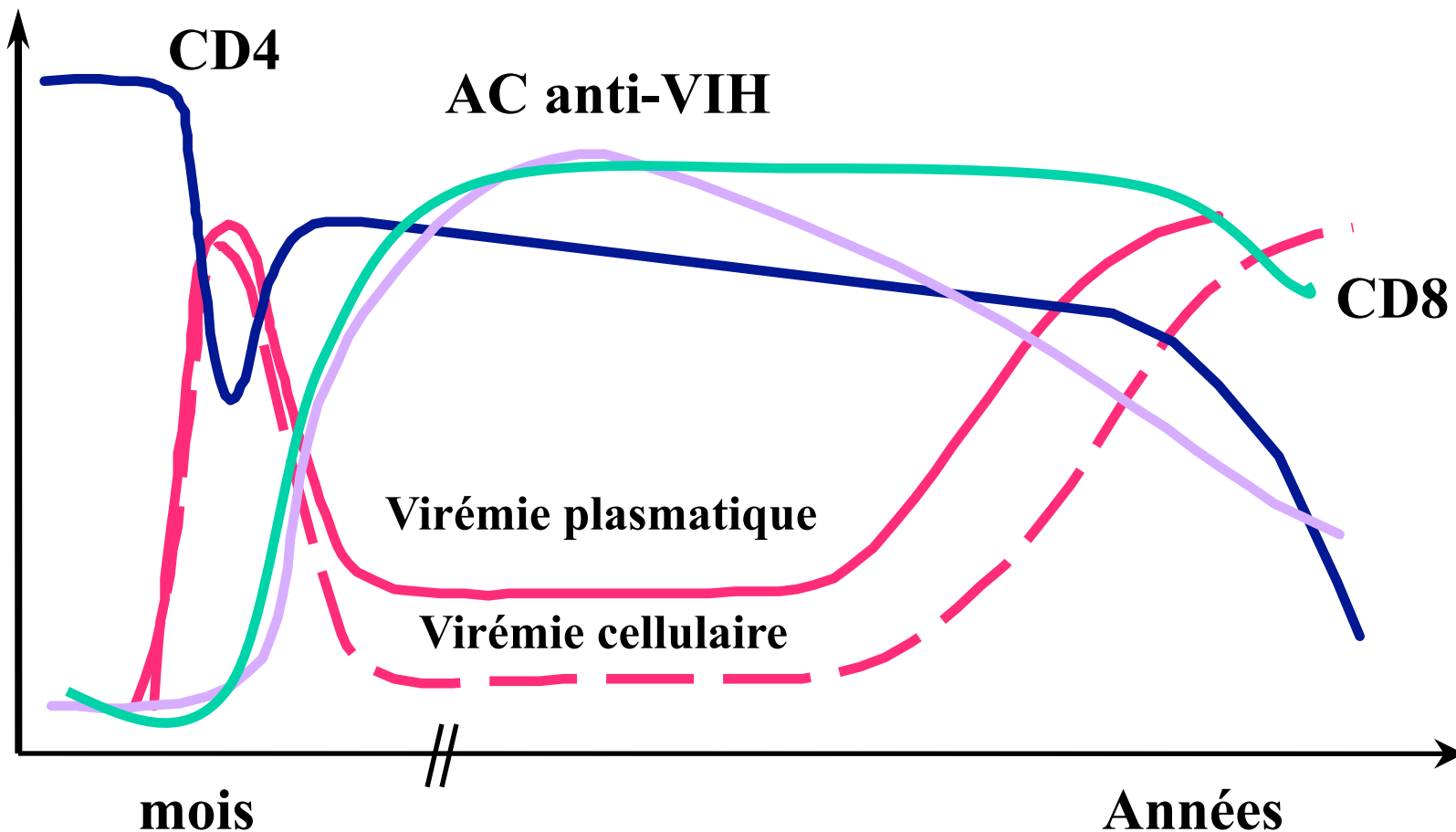
Activation CD8  
cytotoxiques

Déficit de  
Production  
CD4

Réplication / dissémination

Destruction des lymphocytes

# HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE

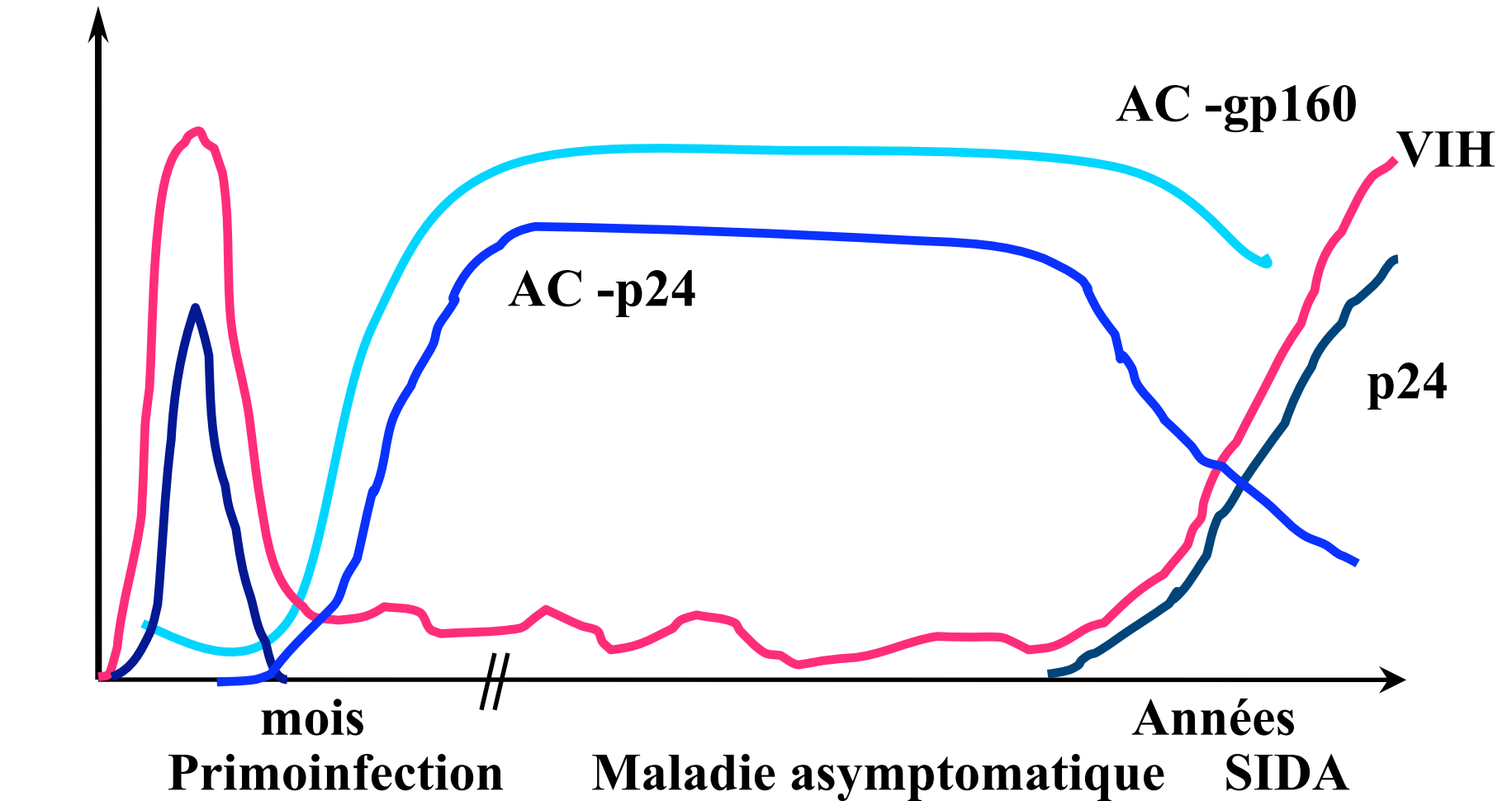


**Primoïnfection**

**Maladie asymptomatique**

**SIDA**

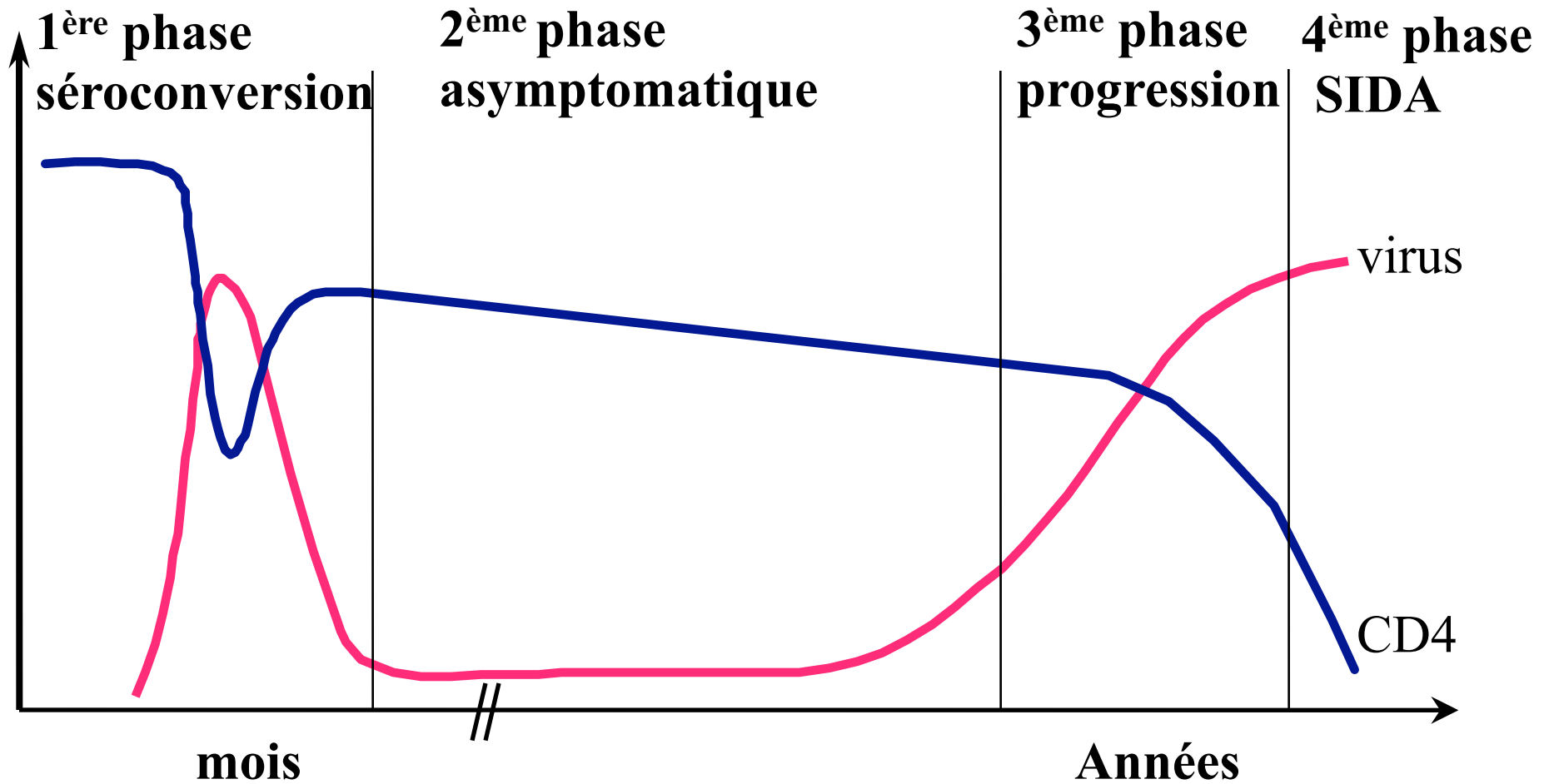
# EVOLUTION DES ANTICORPS SPECIFIQUES DU VIH



Séroconversion: 3-12 semaines

toutes les spécificités anti virales, faiblement protecteur

# LA LYMPHOPENIE CD4



# MECANISMES DE LA LYMPHOPENIE CD4

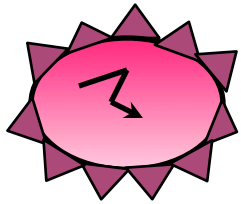
En moyenne 50 CD4/mm<sup>3</sup>/j → 10<sup>9</sup> /j  
1/2 vie CD4 infecté = 2 js

## Mécanismes

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

# MODIFICATIONS QUALITATIVES

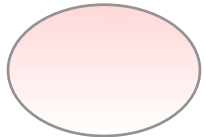
## Les cellules CD4+ deviennent



**Anormalement activées**



**Majoritairement mémoires**

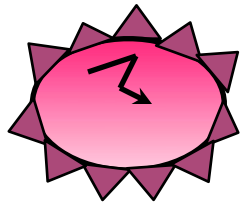


**Moins fonctionnelles**



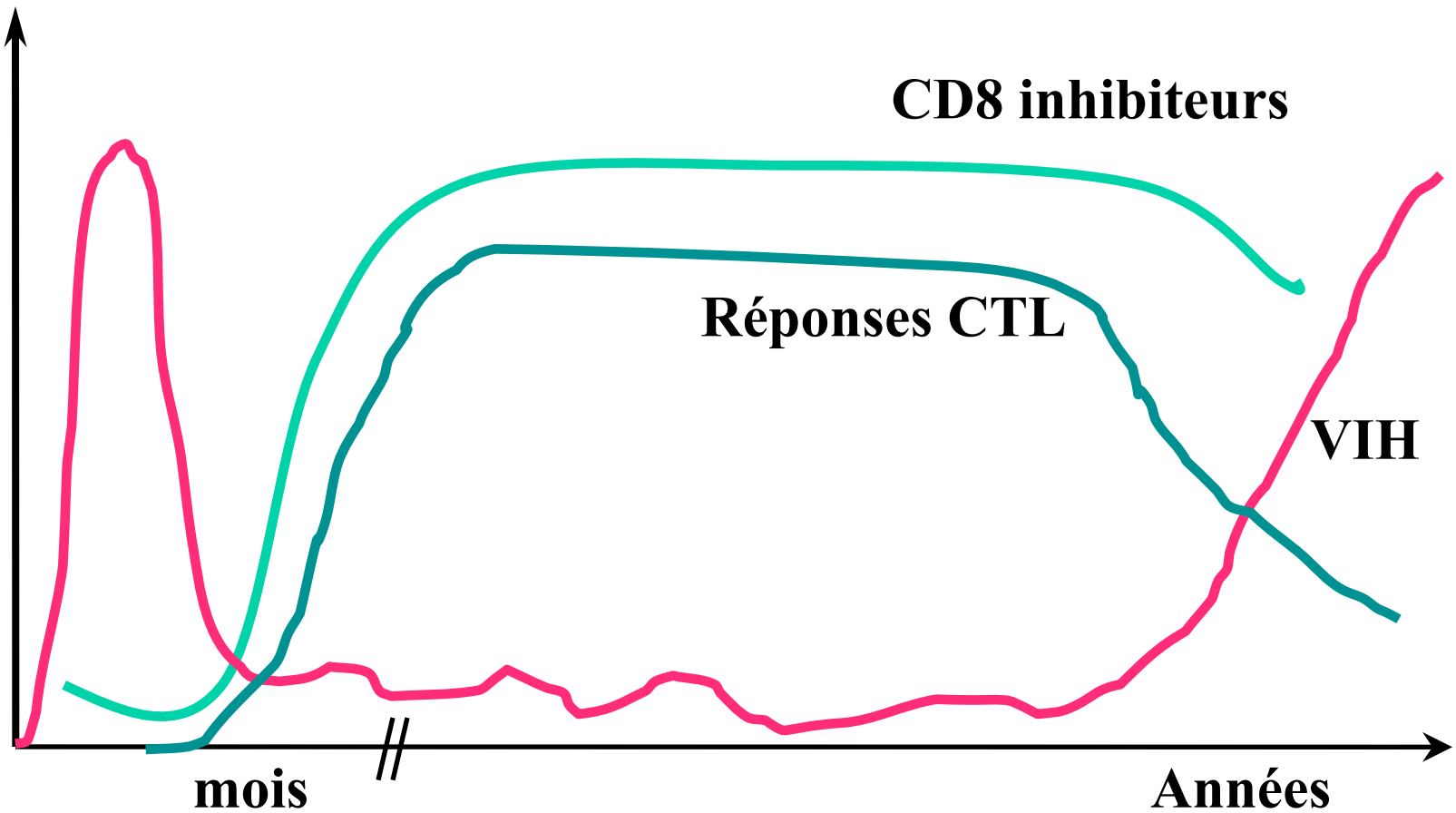
↳ cytokines  
↳ prolifération

## 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**

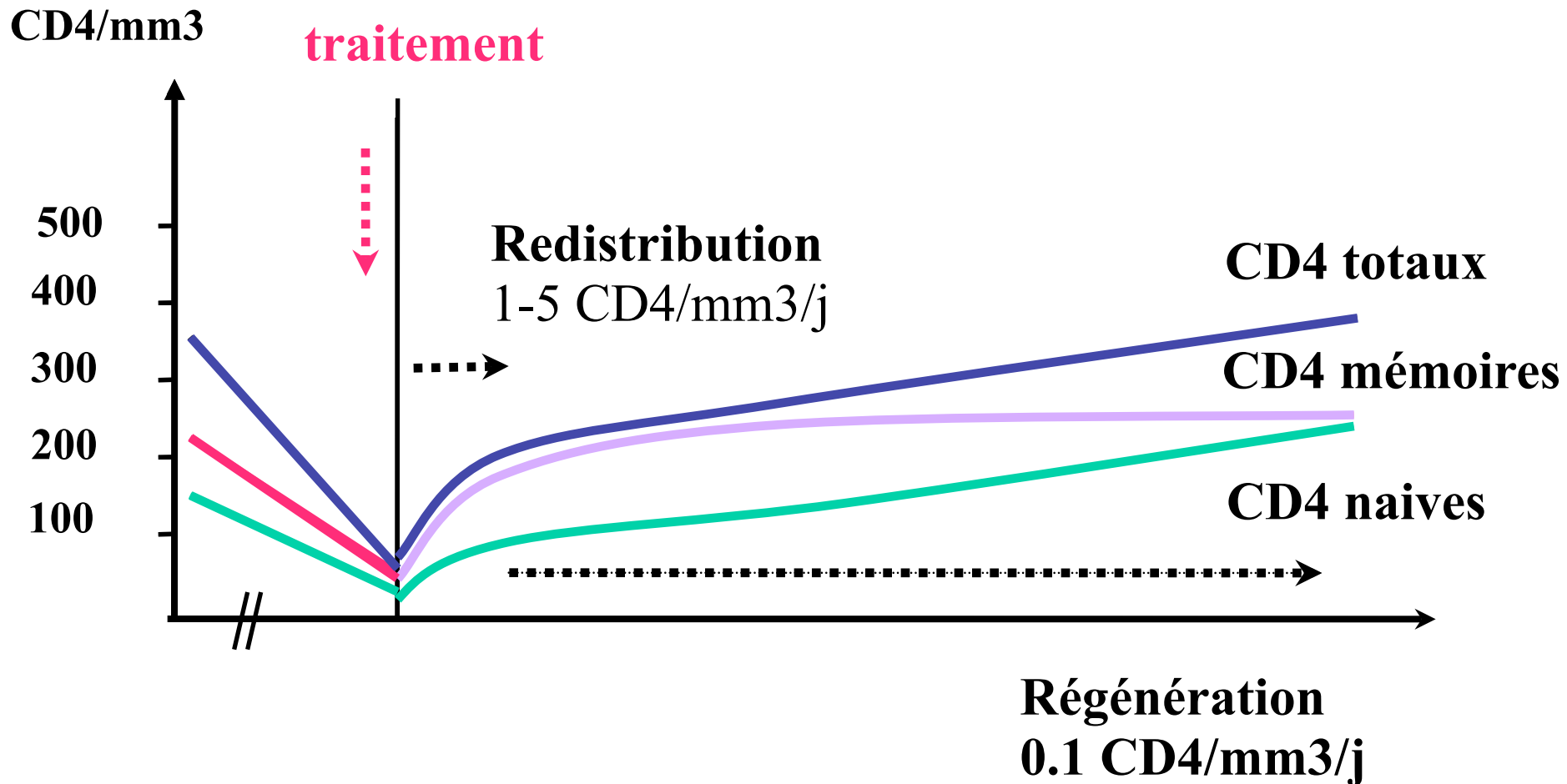
**→ Phénomènes d 'immunopathologie**

# 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?**

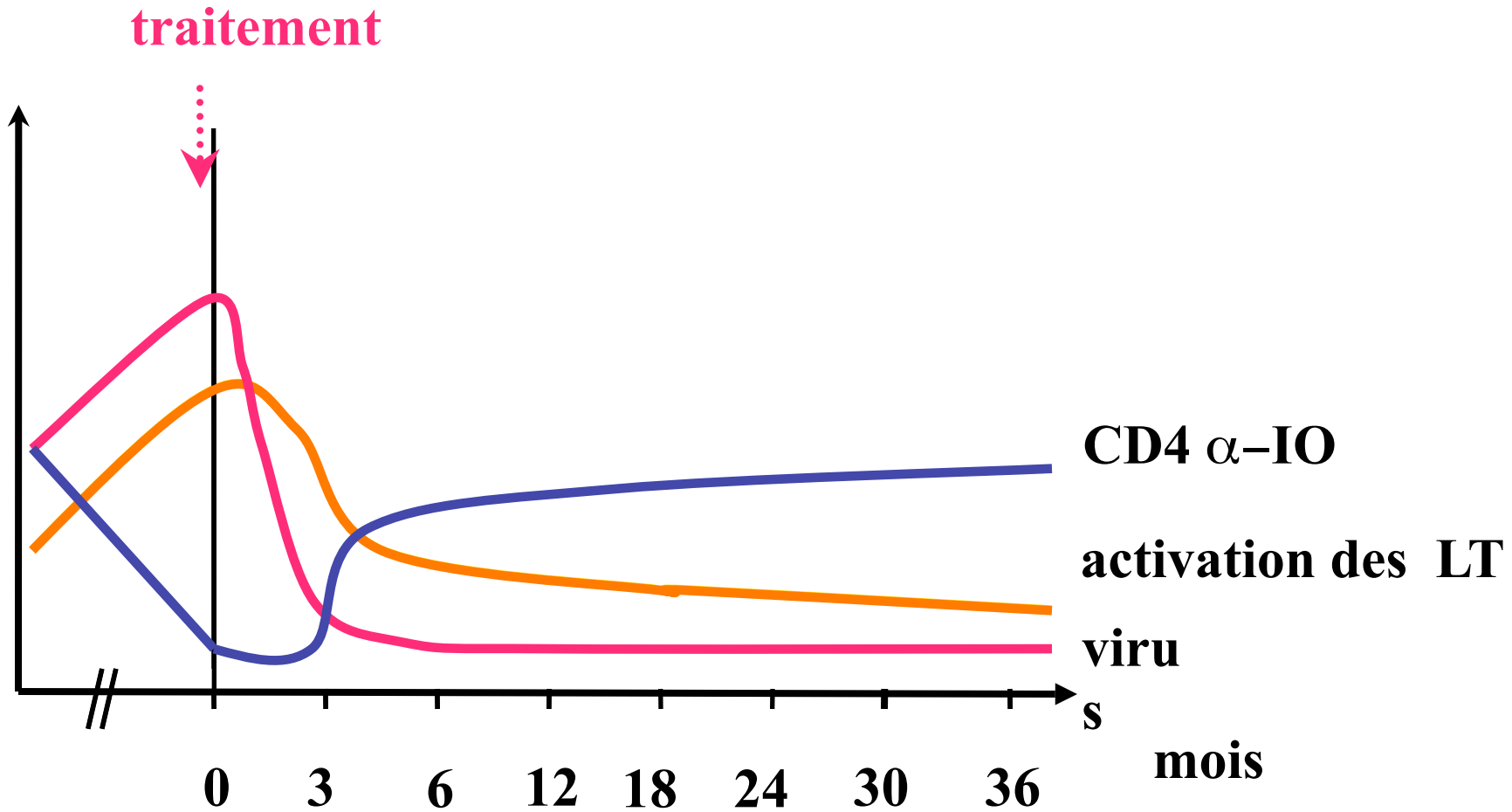
# RESTAURATION IMMUNITAIRE

augmentation des CD4



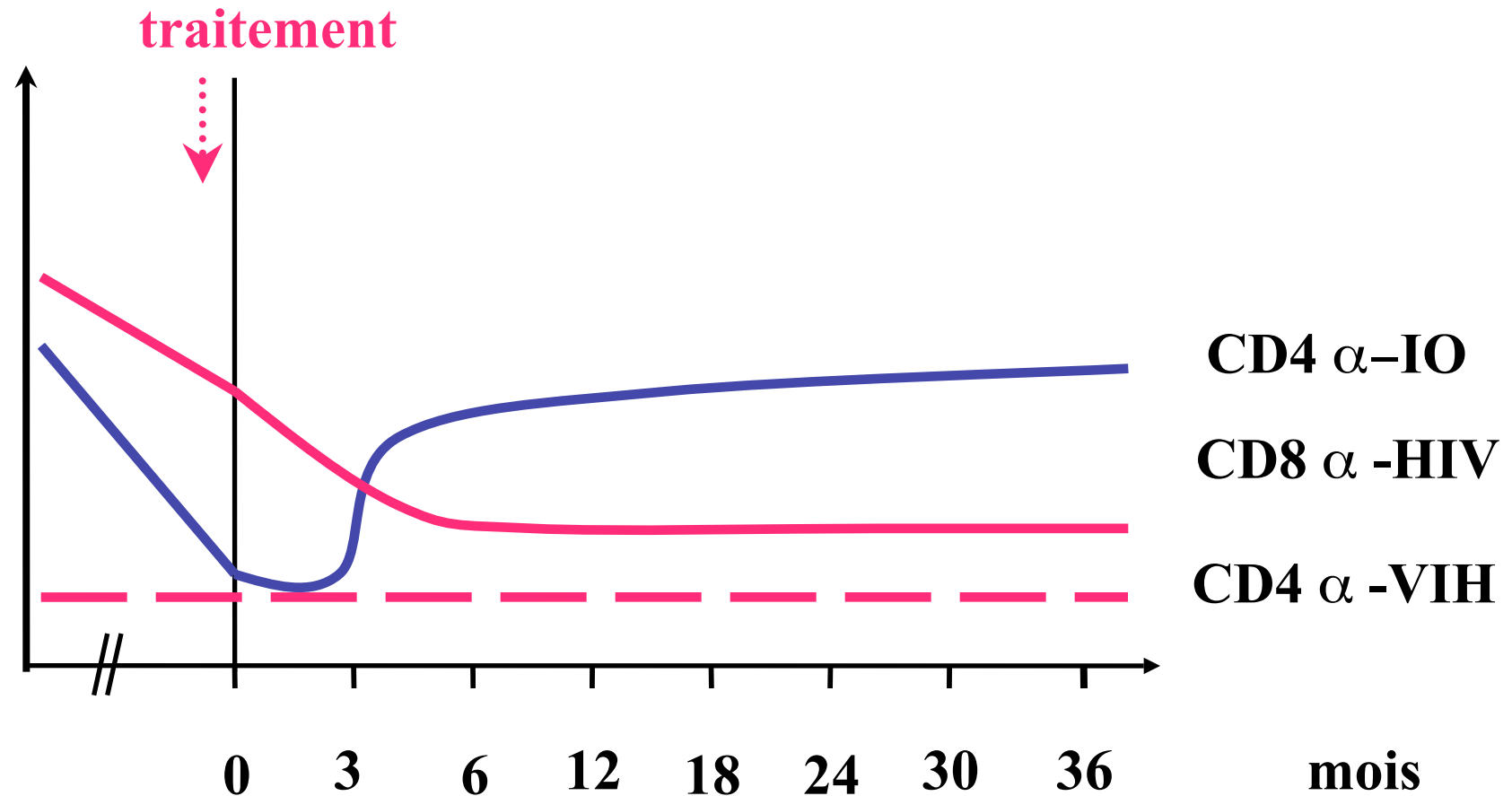
# RESTAURATION IMMUNITAIRE

## 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/mm<sup>3</sup>**
- **Tuberculose <400/mm<sup>3</sup>**
- **Mycobactéries atypiques: M. Avium <50/mm<sup>3</sup>**
- **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/mm<sup>3</sup>

lésions cocardes, ttt présomptif

### ■ lymphome cérébral primitif CD4<100/mm<sup>3</sup>

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 /mm<sup>3</sup>, CMV PCR LCR
- encéphalopathie VIH
- syphilis

## 3) neuropathies périphériques

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

## 4) méningites

+++ cryptocoques CD4 <50/mm<sup>3</sup>, 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/mm<sup>3</sup> EBV+
- 1/3 CD4 > 200/mm<sup>3</sup> EBV 1/3

## ■ Autres : MDH, cancer du col

# LE DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE : ELISA

## ① contact avec le serum dilué

AC anti-VIH

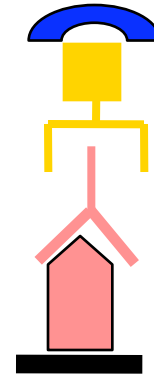
Ag = protéines virales purifiées, recombinantes, synthétiques



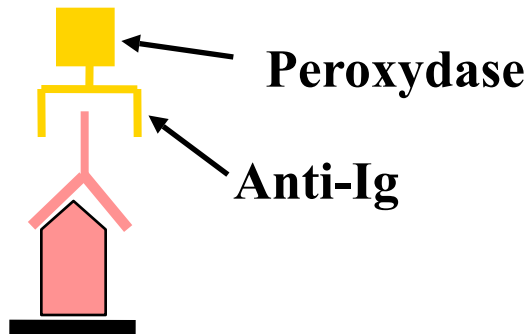
## ③ contact avec un chromogène

↓  
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**

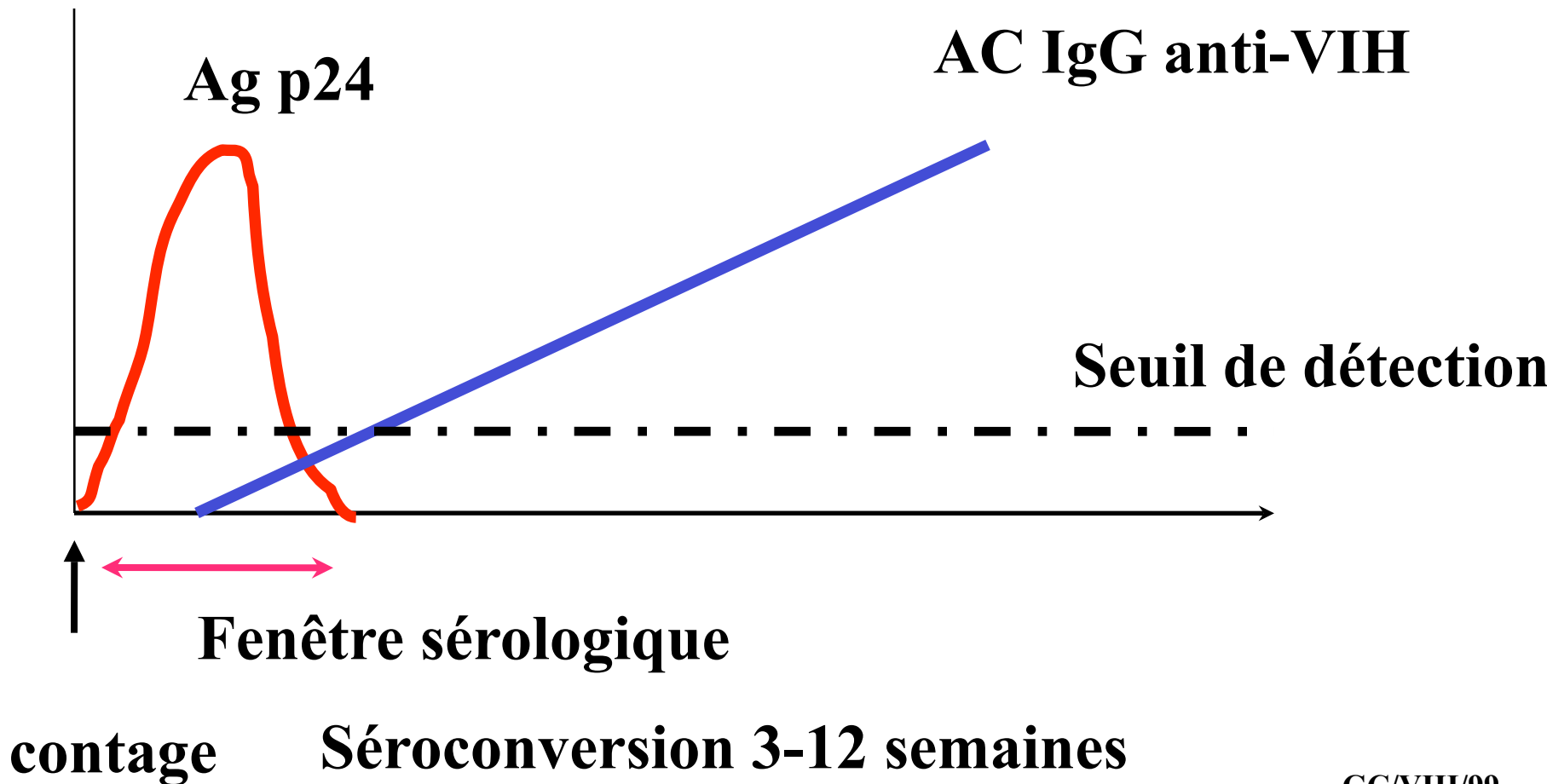


**rien  
si doute ++ contage**



**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