


Faculté de médecine d'Alger
Département de médecine
Cours de 3^{ème} année médecine

**Syndrome d'immunodéficience
acquise (SIDA)**

Année universitaire 2022 - 2023

Introduction

Le **S**yndrome d'**I**mmuno **D**éficiência **A**cquise (**SIDA**)
 déficit immunitaire secondaire causé
par le « virus de l'immuno-déficiência
humaine » (**VIH**).

C'est un **déficit immunitaire cellulaire** qui
concerne les

Les **LTCD4⁺** et
& Les cellules phagocytaires
(**monocytes** et **macrophages**).

- L'infection par le VIH passe par plusieurs stades.
- La déplétion des LTCD4+ est progressive.
- Le SIDA qui est le dernier stade de la maladie
 - Déplétion prononcée des LT
 - ↑ de la susceptibilité aux infections par les germes opportunistes.
- Développement des processus néoplasiques.

 **Décès.**

Historique

2020

1996

- 1^{er} cas SIDA

- Identification du Récepteur

1986

- CD4

- Identification

- VIH-1 & VIH-2

- Identification des Co-Récepteurs

- CCR5

- & CXCR4

- > 25 M décès

- > 38 M séro (+)

1984

1981

En Algérie

Selon le Laboratoire national de référence (LNR) à l'IPA

- **6303** cas séropositifs , **1395 cas de SIDA** en **2013**.
- **9499** cas séropositifs , **1836 cas de SIDA** en **2017**.

Chiffres sont sous-évalués (les donneurs de sang)

Principales propriétés du VIH

- Virus à **ARN** , il appartient à la famille des **lentivirus**.

- **Rétrovirus** :

Il a une enzyme: **la reverse transcriptase (RT)**,

Elle permet la transcription de l'ARN viral
en **ADN pro-viral**.

- **Provirus** s'intègre au génome de la cellule hôte.

- La **RT** fait beaucoup d'erreurs lors de la retro transcription → Production de nombreux variants



Problèmes thérapeutique et vaccinal

Classification

Il existe 2 types de virus :

- **VIH-1**: 98% des infection VIH dans le monde.
- **VIH-2**:
 - rencontré en Afrique centrale.
 - moins transmissible et moins pathogène
mais peut aboutir au SIDA
 - a une homologie **de 75% avec VIH1**

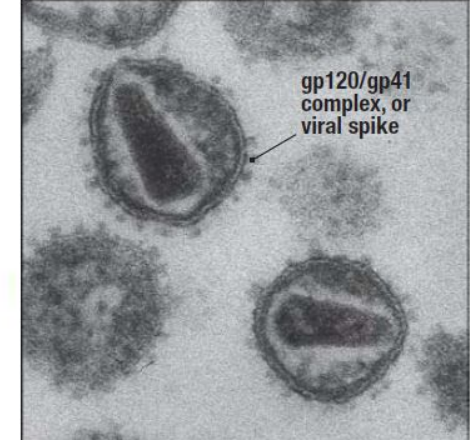
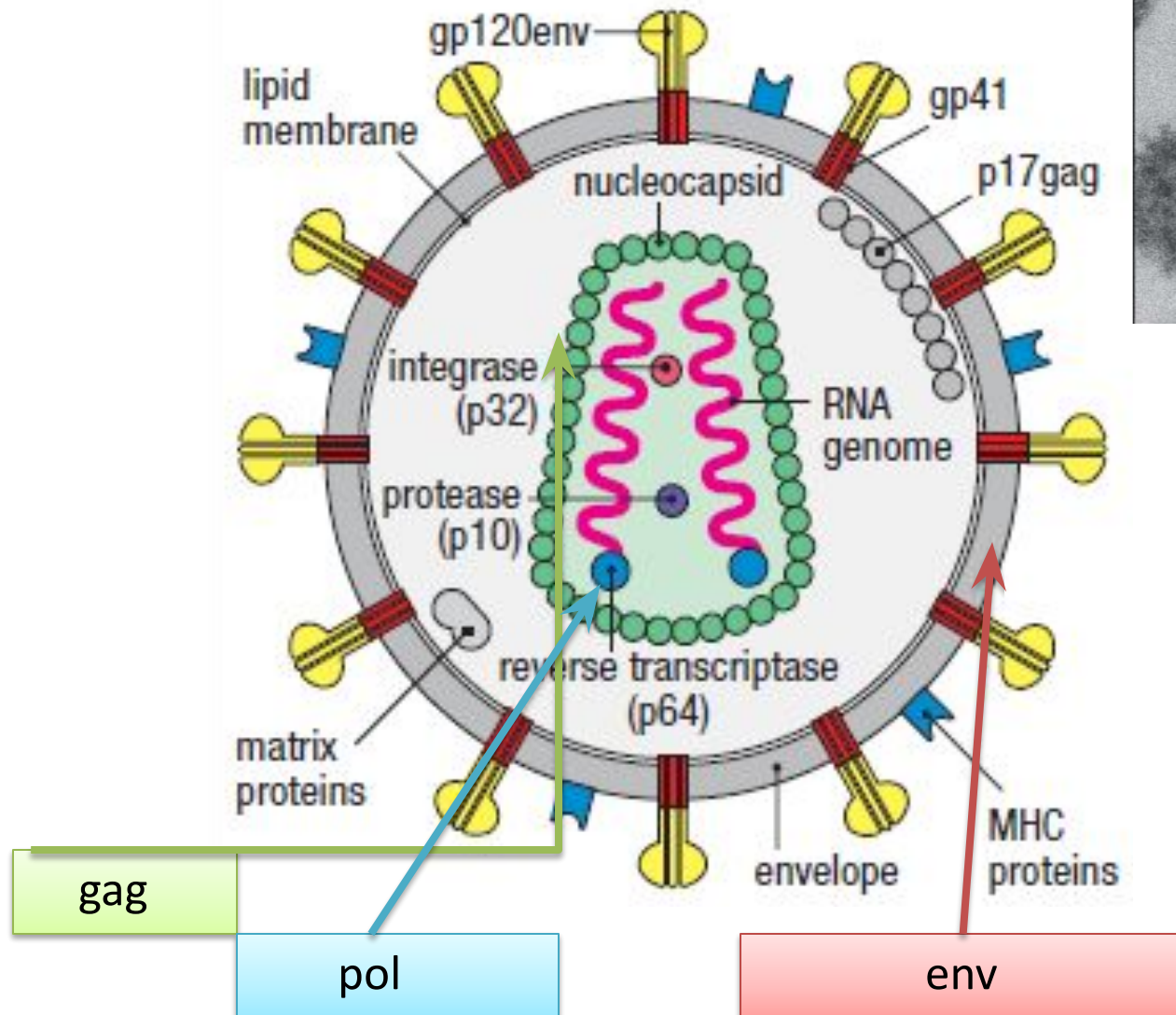
Rarement: possibilité de co-infection par **VIH1 et VIH2**

Structure du VIH

Le virus est constitué de:

- ❖ **une enveloppe**: formée de 2 gp codées par les **gènes env**:
 - gp120: permettant la liaison au CD4,
 - gp41: protéine transmembranaire associée à la gp120 nécessaire à la fusion.
- ❖ **un core**: codé par **les gènes gag** et comportant:
 - P17: couche protéique externe du core,
 - P24: couche protéique interne du core,
 - P7: se lie directement à l'ARN génomique.
- ❖ **enzymes** codées par les **gènes pol**:
 - intégrase, transcriptase inverse et protéase.
- ❖ **ARN** monocaténaire.

90 à 120 nm

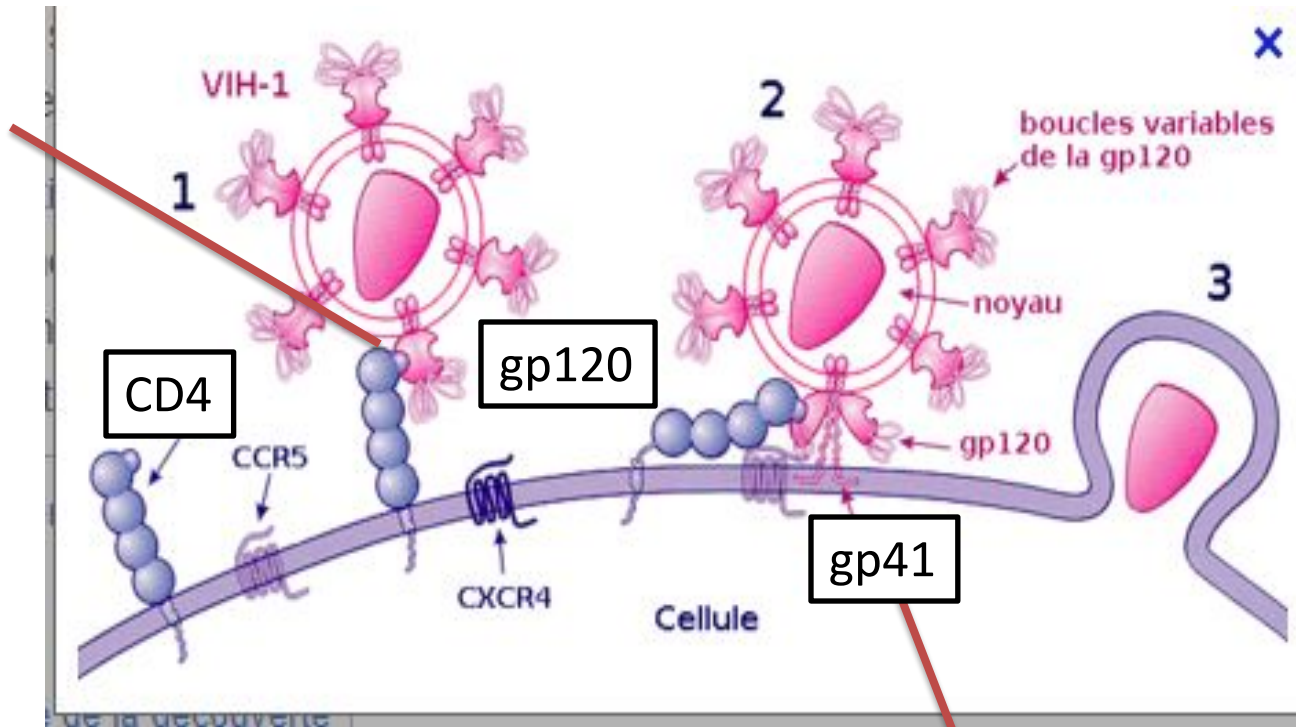


Structure du VIH

Interactions du VIH avec les cellules du système immunitaire

Le Récepteur spécifique du VIH

- R de haute affinité = **CD4**
- Interaction implique la **gp120** (VIH) & **le CD4**(LT)



Fixation
de gp120
sur CD4

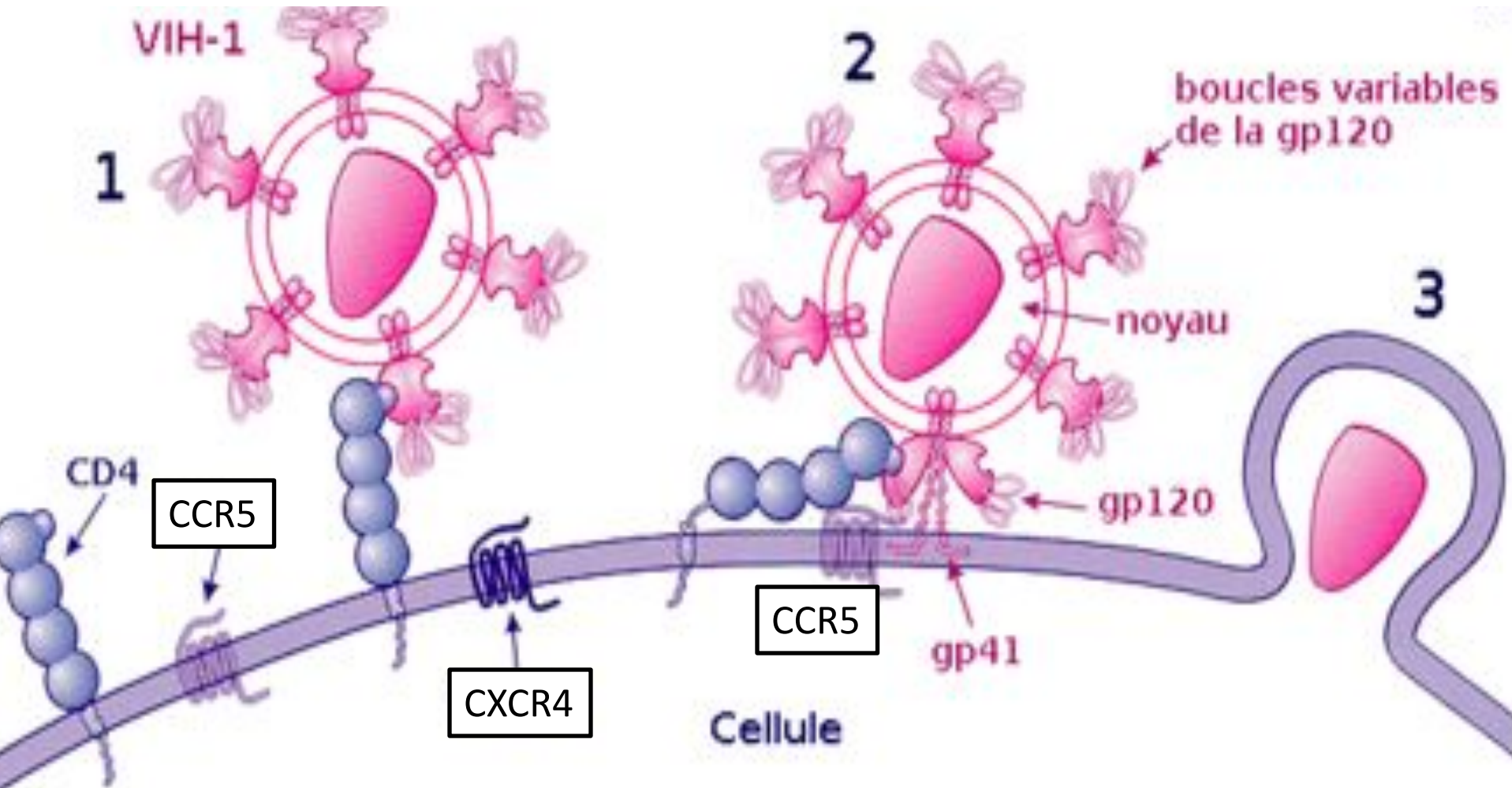
Intervention
de la gp41 et
fusion des mb

Les Co-récepteurs du VIH

ligands naturels pour les chimiokines

- **CCR-5** : récepteur des RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β
sur **Mono/Macrophages**, **CD**, et
les **LTh1 mémoires**.
- **CXCR-4** (fusine): récepteur SDF-1
sur les **LTCD4⁺ naïfs et mémoires**.

Les Co-récepteurs du VIH



Interactions VIH avec les cellules du système immunitaire

1^{ère} étape:

- Attachement du VIH par l'interaction entre **gp120** et le **CD4** de la surface cellulaire mais cette interaction n'est pas suffisante, les co-récepteurs **CXCR4** et **CCR5** sont nécessaires.
- Puis entrée du virus dans la cellule cible.
- Les souches qui utilisent CCR5 sont dites à tropisme « **R5** » et celles qui utilisent CXCR4 sont dites à tropisme « **X4** ».

- Au stade de primo-infection,
Les virus sont majoritairement **R5**.

R!:

L'apparition de souches **X4** traduit l'accélération de la maladie.

- Les macrophages constituent les réservoirs du VIH.

R!:

Il existe des sujets déficitaires en **CCR-5** (délétion de **32 pb** au niveau du gène qui code pour le co-R).

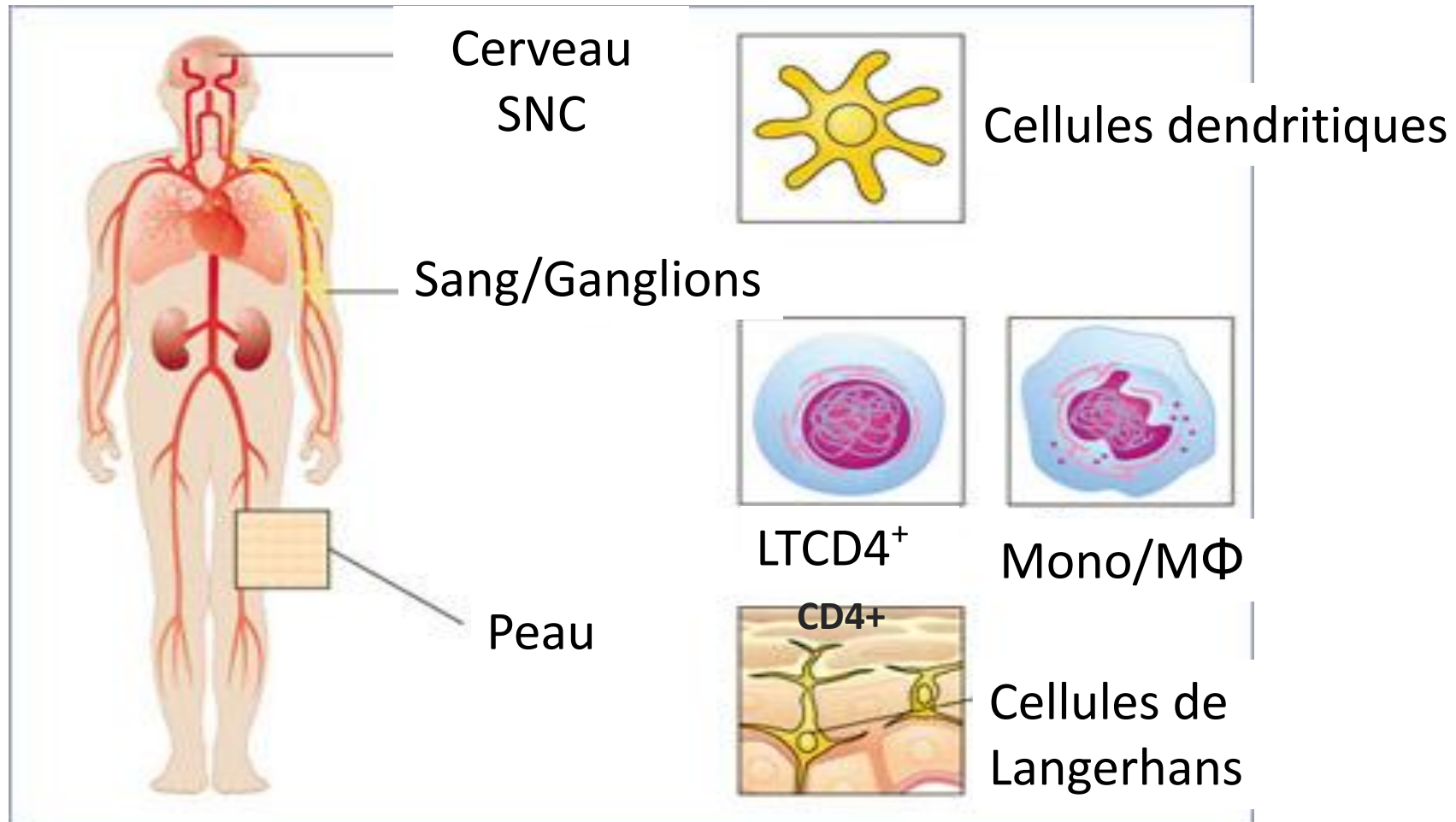
-Un déficit homozygote en CCR5

est associé à une **résistance** à l'infection par le VIH.

-Un déficit hétérozygote en CCR5

est associée à une **évolution plus lente** de la maladie.

Cellules infectées par le virus



Transmission du VIH

In utero

Accouchement +++

Allaitement ++

- Voie materno-foetale
- Voie sanguine
- Voie sexuelle 90 %

Transfusions sanguines

Toxicomanie

Remarque

- Transmission < 1 % si traitement préventif de la mère.
- **Le risque de transmission augmente en fonction de:**
 - La charge virale du contaminant
 - L'existence d'effractions des barrières cutanéomuqueuses du contaminé

Cycle du virus

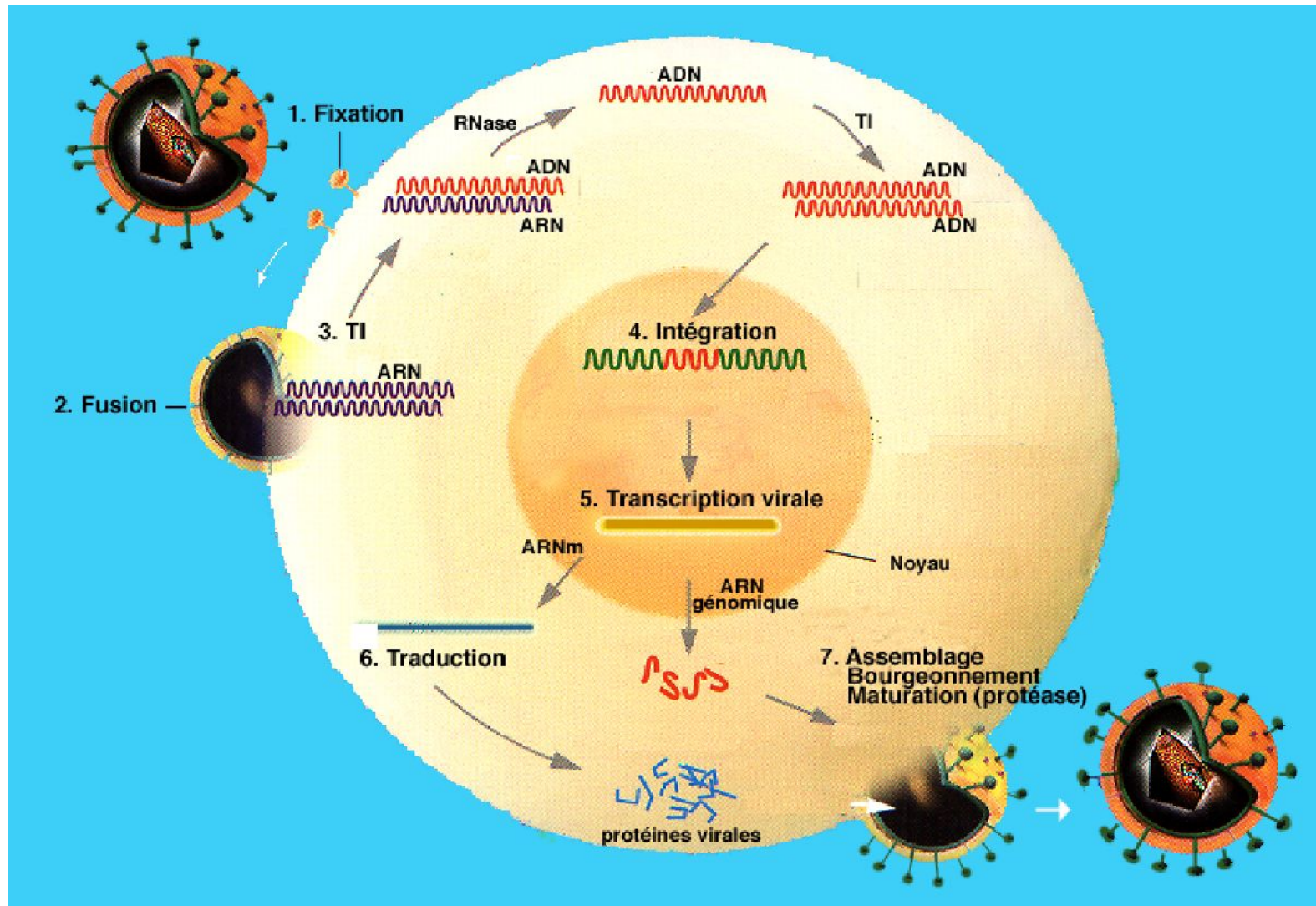
❖ Après pénétration du VIH dans la cellule:

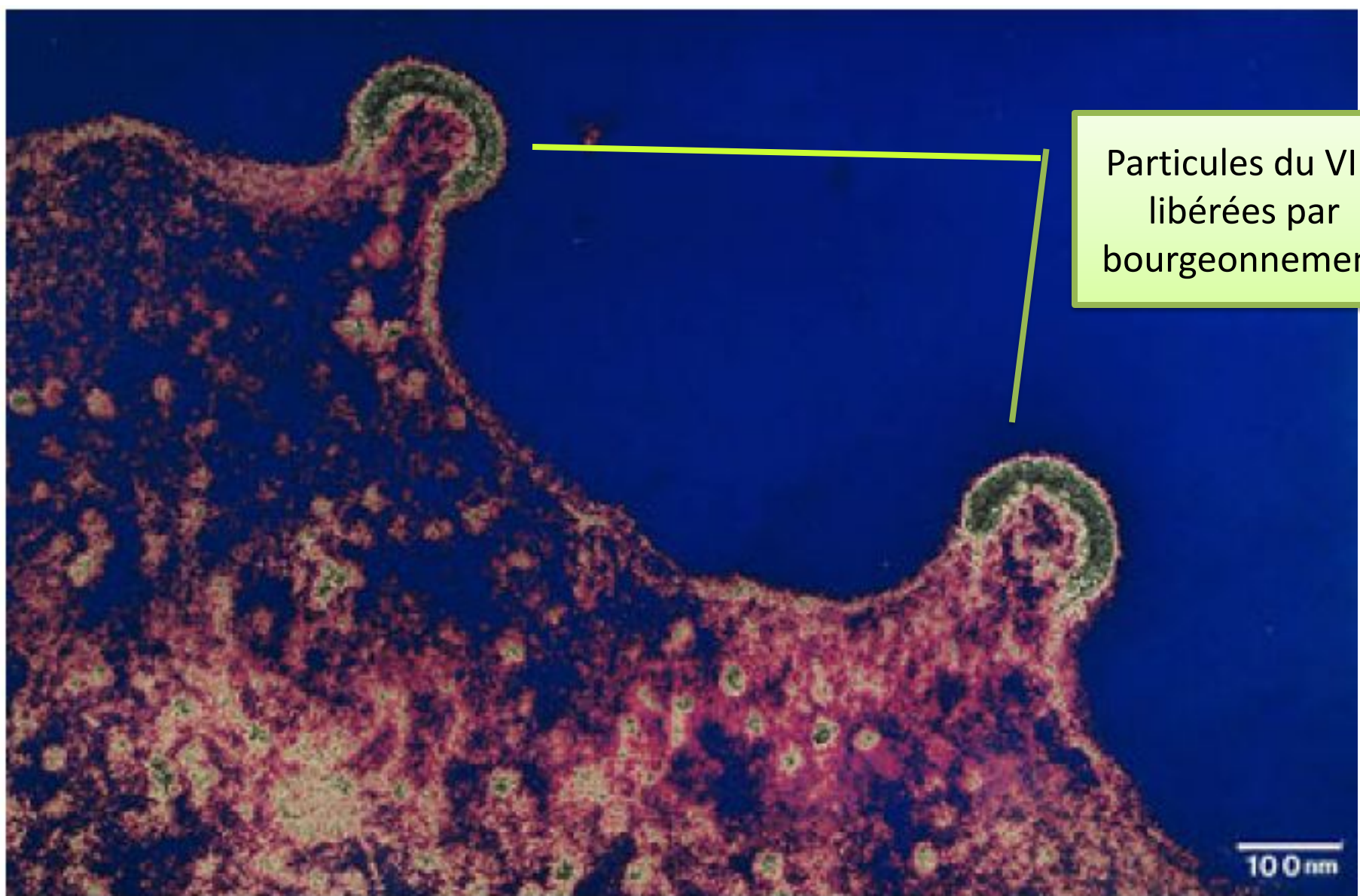
le RNA du VIH est transcrit en **cDNA** grâce à la **RT** (***provirus***) qui s'intègre dans le génome de la cellule hôte où il reste latent pour une durée variable.

❖ Lors de la réactivation, le **provirus intégré est transcrit en RNA**.

Les différents RNA viraux sont épissés puis **traduits en protéines**.
De nouvelles **copies complète du RNA du génome** sont produites.
Assemblage et formation de nouvelles particules virales.
Libération des virions par **bourgeonnement**.

Cycle du virus





Particules du VIH
libérées par
bourgeonnement

**Particules du VIH bourgeonnant à la surface d'un LTCD4⁺ infecté
(microscope électronique)**

Réponse immunitaire anti-VIH

□ Immunité innée:

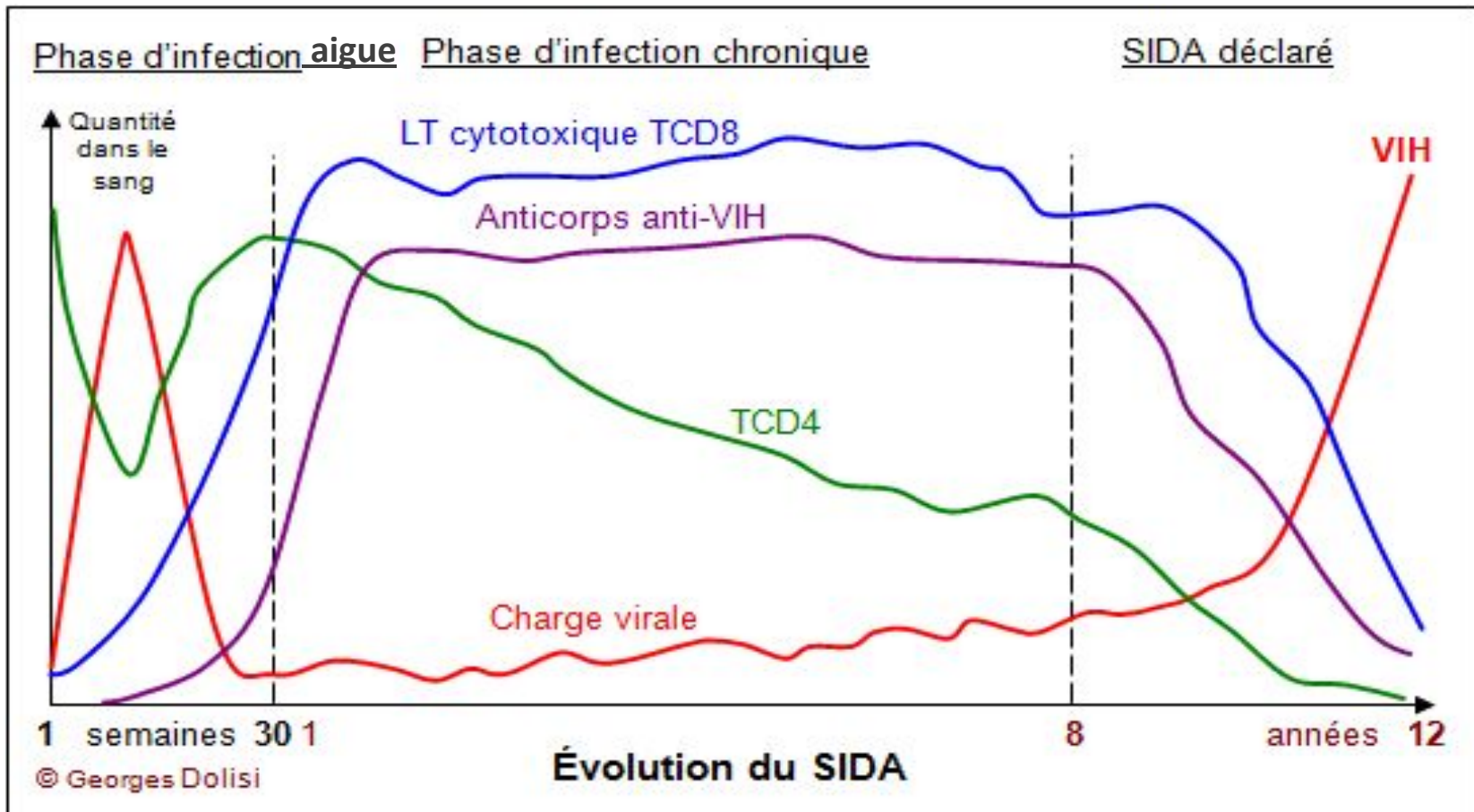
- Monocytes-macrophages
- Cellules dendritiques
- Cellules NK
- IFN de type I
- Complément

□ Immunité adaptative:

- LTCD4+ et CD8+ spécifiques : **réponse cellulaire** (CTL)
- LB spécifiques: réponse humorale (anticorps)

Réponse immunitaire anti-VIH

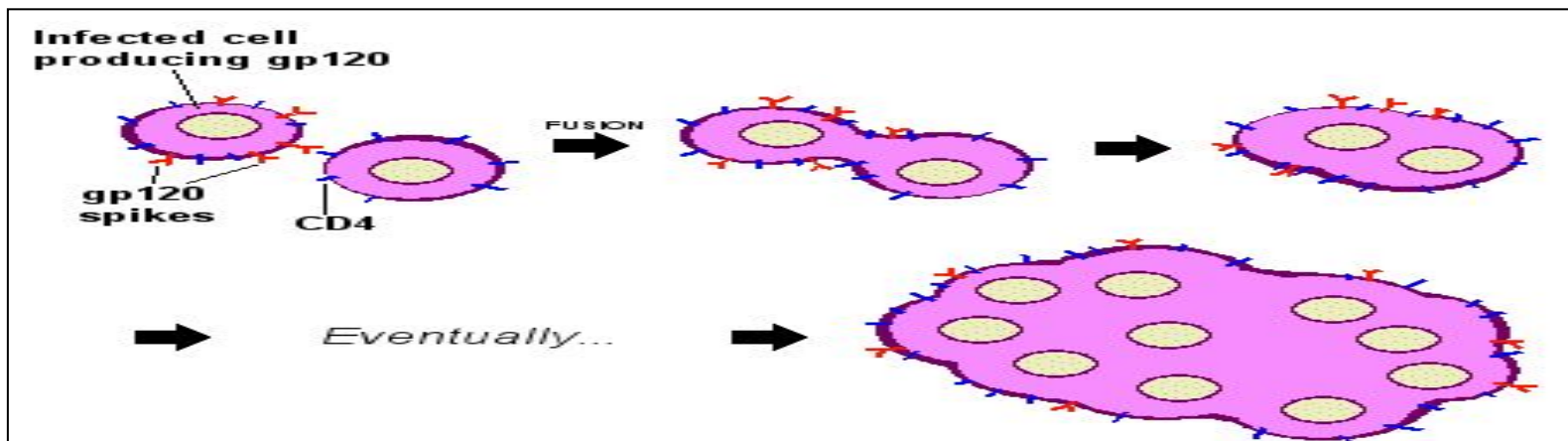
L'évolution de l'infection à VIH se déroule en plusieurs étapes



Mécanismes de déplétion des lymphocytes TCD4+

La diminution des LTCD4+ relève de plusieurs mécanismes :

- Effet cytopathogène direct du virus
- Formation de syncytia: cellules géantes multinucléées conséquence de la fusion de plusieurs LTCD4 après liaison entre la gp120 de la cellule infectée avec le CD4
- Des cellules infectées ou non
- Elimination par les LT cytotoxiques



Evolution de l'infection VIH

La durée d'évolution de l'infection varie d'un individu à un autre, mais généralement, elle est de 9 à 12 ans. Elle se déroule en 3 phases:

Phase de Primo-infection

- correspond à la stimulation du système immunitaire + virémie (+++)
- Syndrome grippal (fièvre, asthénie, courbatures, sueur, arthralgies)
- Antigénémie p24 peut être retrouvée.
- Le taux des LTCD4+ revient spontanément à la normale.
- Les Ac anti-HIV sont retrouvés 3 à 12 semaines après cette primo-infection. Le sujet est dit alors séropositif.
- La réponse cellulaire cytotoxique CD8+ freine la réplication virale.

Phase asymptomatique

Peut durer de 1 à 12 ans.

Les patients présentent des adénopathies.

Le virus est à l'état latent dans les organes lymphoïdes secondaires.

Le taux des LTCD4+ est maintenu

Présence d'Ac anti-HIV

Anomalies biologiques de type :

- Anémie, thrombopénie, leucopénie, lymphopénie,
- Hypergammaglobulinémie (IgG).

Phase symptomatique

❖ Stade prè-SIDA : ARC (AIDS related complex)

-Signes généraux: fièvre prolongée, amaigrissement important, sueurs nocturnes, infections banales (candidose pharyngée).

❖ Stade SIDA :

-Survenue d'infections à **germes opportunistes** graves: tuberculose, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, néoplasies (syndrome de Kaposi) et manifestations neurologiques.

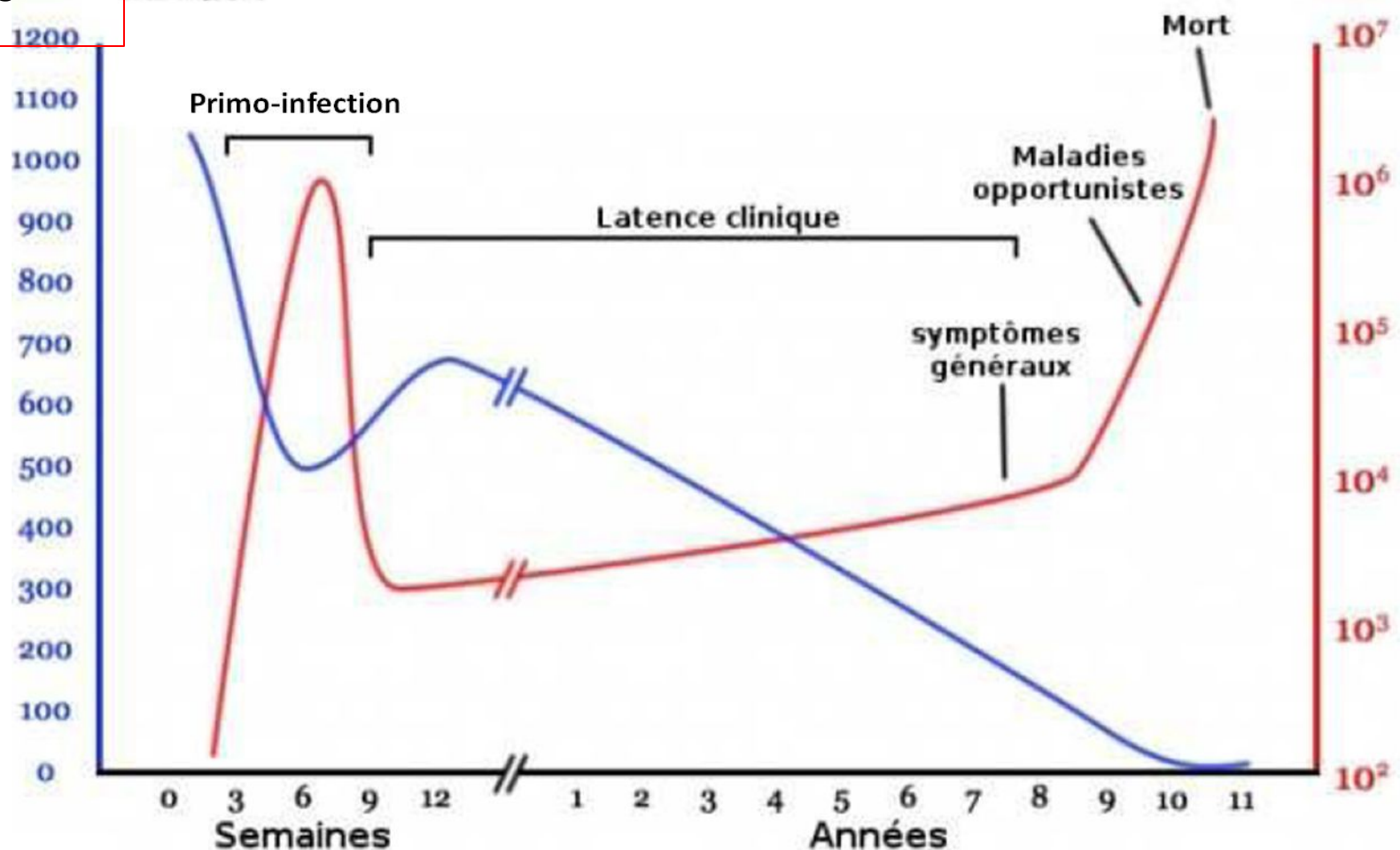
- ↑ charge virale ↓ des LTCD4+ (< 200 C/mm^3)
précédant l'apparition des symptômes.

Taux des LTCD4⁺ = méthode standard pour évaluer la sévérité de l'immunodéficience liée au VIH.

↓ LTCD4⁺ □ Progression de la maladie à VIH
Infections opportunistes

Tx LT CD4
c/mm³

Charge virale



Evolution de l'infection VIH

La phase chronique

Classification immunologique de l'infection à VIH (OMS)

valeurs de TCD4 liés à l'âge

Stades	Immunodéficience associée au VIH	valeurs de TCD4 liés à l'âge			
		<12mois (%CD4)	12 – 35 mois (%CD4)	36 – 59 mois (%CD4)	>5ans CD4/mm3
1	Aucune ou non significative	>35	>30	>25	> 500
2	Légère	30–35	25–30	20–25	350–499
3	Avancée	25–29	20–24	15–19	200–349
4	Sévère	<25	<20	<15	< 200

La phase chronique est classée en 4 stades

Les valeurs normales de **TCD4** (adolescents et adultes) varient de **500 à 1500 c/mm³**

Stade 1: LTCD4+ >500 c/mm³

- Asymptomatique
- Peut durer plusieurs années
- Lymphadénopathie généralisée persistante
- Sérologie VIH positive



Lymphadénopathie

Stade 2: LTCD4+ (350 – 499) c/mm³

- Perte de poids modérée inexpiquée
- Infections respiratoires récurrentes
- Zona
- Chéilite angulaire
- Ulcérations buccales récurrentes
- Eruption prurigineuse papulaire
- Dermatite séborrhéique
- Infections fongiques de l'ongle



Le zona



Ulcérations de langue
Chéilite angulaire

Stade 3: LTCD4+ (200 – 349) c/mm³

- Amaigrissement (+++)
- Fièvre persistante inexpliquée depuis plus d'un mois (intermittente ou constante)
- Candidose buccale persistante
- Leucoplasie chevelue de la langue
- Infections bactériennes graves
- Stomatite ou gingivite ou parodontite
- Anémie inexpliquée
- Neutropénie (polynucléaires neutrophiles <500 c/uL)
- Thrombocytopénie chronique <50.000 cellules/uL)



Candidose buccale



Leucoplasie chevelue de la langue

Stade 4 (SIDA): LTCD4 <200 c/mm³

Infections opportunistes

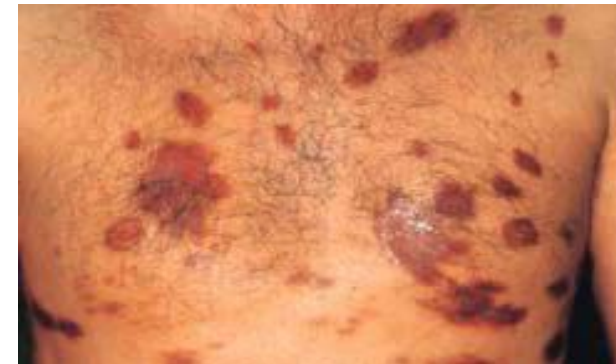
- Cryptococcose, Cytomégalovirose disséminée
- Tuberculose, Zona...
- Pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii*

Affections malignes

- Sarcome de Kaposi
- Lymphomes non Hodgkiniens
- Cancer invasif du col utérin

Manifestation neurologiques

- Toxoplasmose cérébrale, cryptococcose méningée
- Encéphalite à CMV
- Encéphalite due à l'action directe du VIH
- Neuropathie périphérique
- Lymphomes cérébraux



Sarcome de Kaposi

Diagnostic biologique

□ Dépistage

par la technique ELISA
ou le test rapide

□ Confirmation

par la technique de Western-Blot
ou immunoblot

Dépistage de l'infection par le VIH

□ **ELISA** [Technique de référence]

- Technique sensible et spécifique
- Détection sérique des **Ac anti VIH** et/ou **Ag P24**

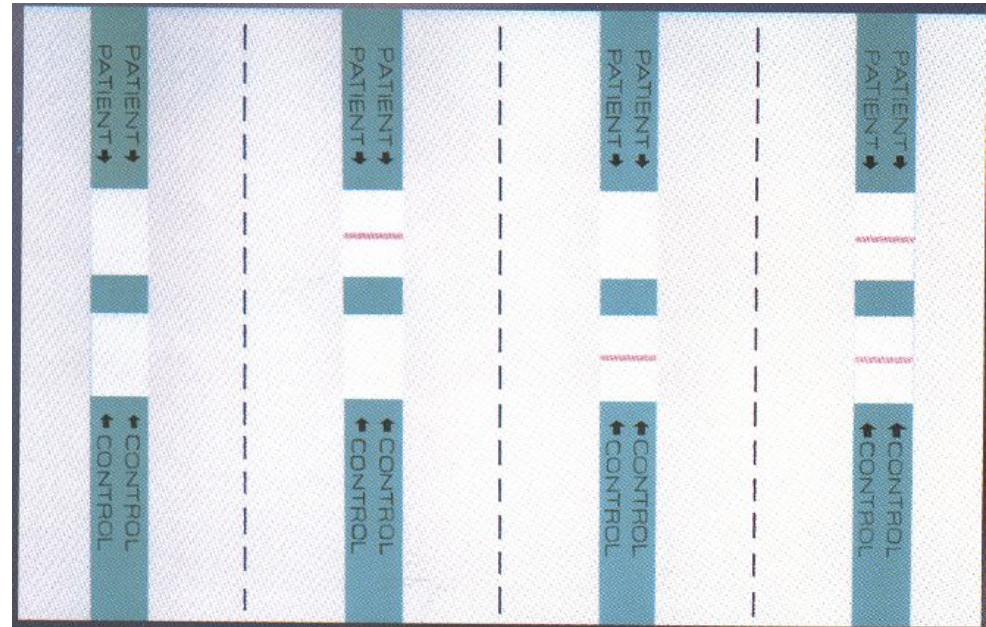
On distingue:

- Test Elisa 1^{ère} génération: lysats viraux purifiés
- Test Elisa 2^{ème} génération: Ags viraux recombinants
- Test Elisa 3^{ème} génération: peptides viraux synthétiques (IgG ou IgM dirigés contre VIH-1)
- Test Elisa 4^{ème} génération combinée Ag et Ac (Ac IgG ou IgM anti VIH-1, VIH-2 et Ag P24): **la plus utilisée.**

❑ Tests rapides de détection (TDRs)

- Principe proche de l'ELISA
- Se sont essentiellement des tests immunochromatographiques.
- Sérum ou plasma, salive déposés sur une membrane sensibilisée avec des Ags recombinants HIV-1 et HIV-2

- Lecture rapide < 30 mn
- Liaison Ag-Ac donnant une coloration visible à l'œil nu
- Détection d'Ac anti HIV-1 et anti HIV-2
(pas de détection de P24)

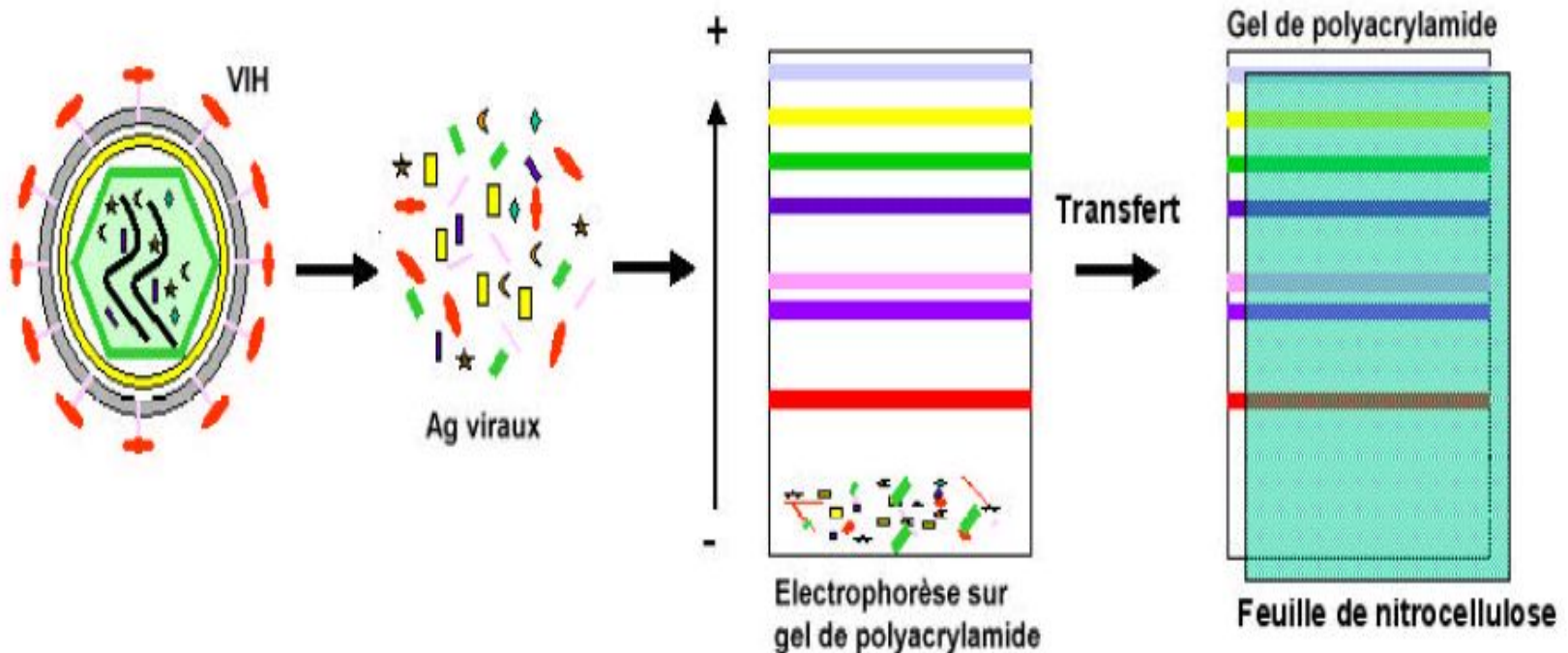


non valide non valide négatif **positif**

Test de confirmation

□ Western Blot

- Protéines virales séparées par électrophorèse sur gel de polyacrylamide
- Transfert sur membrane de nitrocellulose
- La réaction Ag-Ac est visualisée par une bande



□ Western Blot

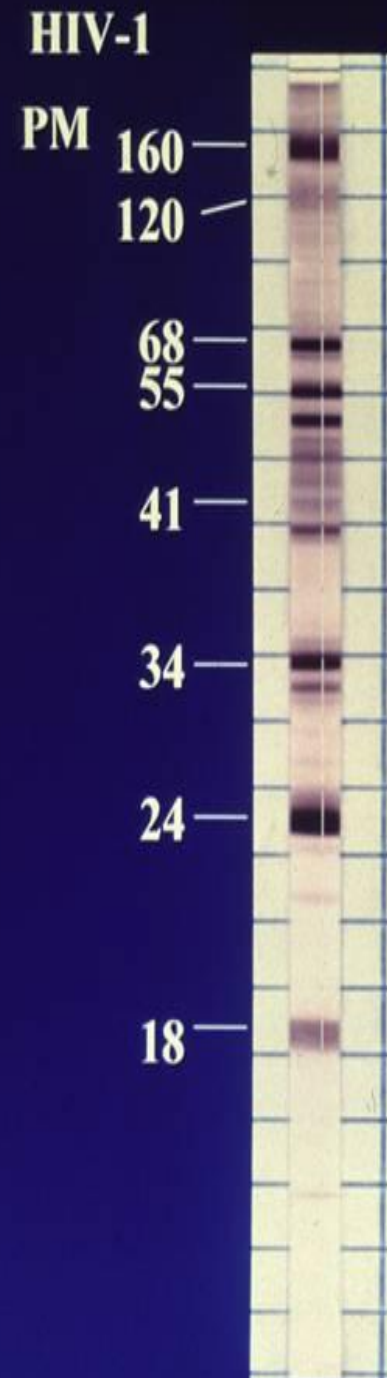
ENV: gp160, gp110/120, gp41

POL: p68, p52, p34

GAG: p55, p40, p25, p18

Test WB positif selon OMS

au moins 2 bandes glycoprotéines
(gp120, gp41, gp160) + 1 bande
Gag ou Pol)



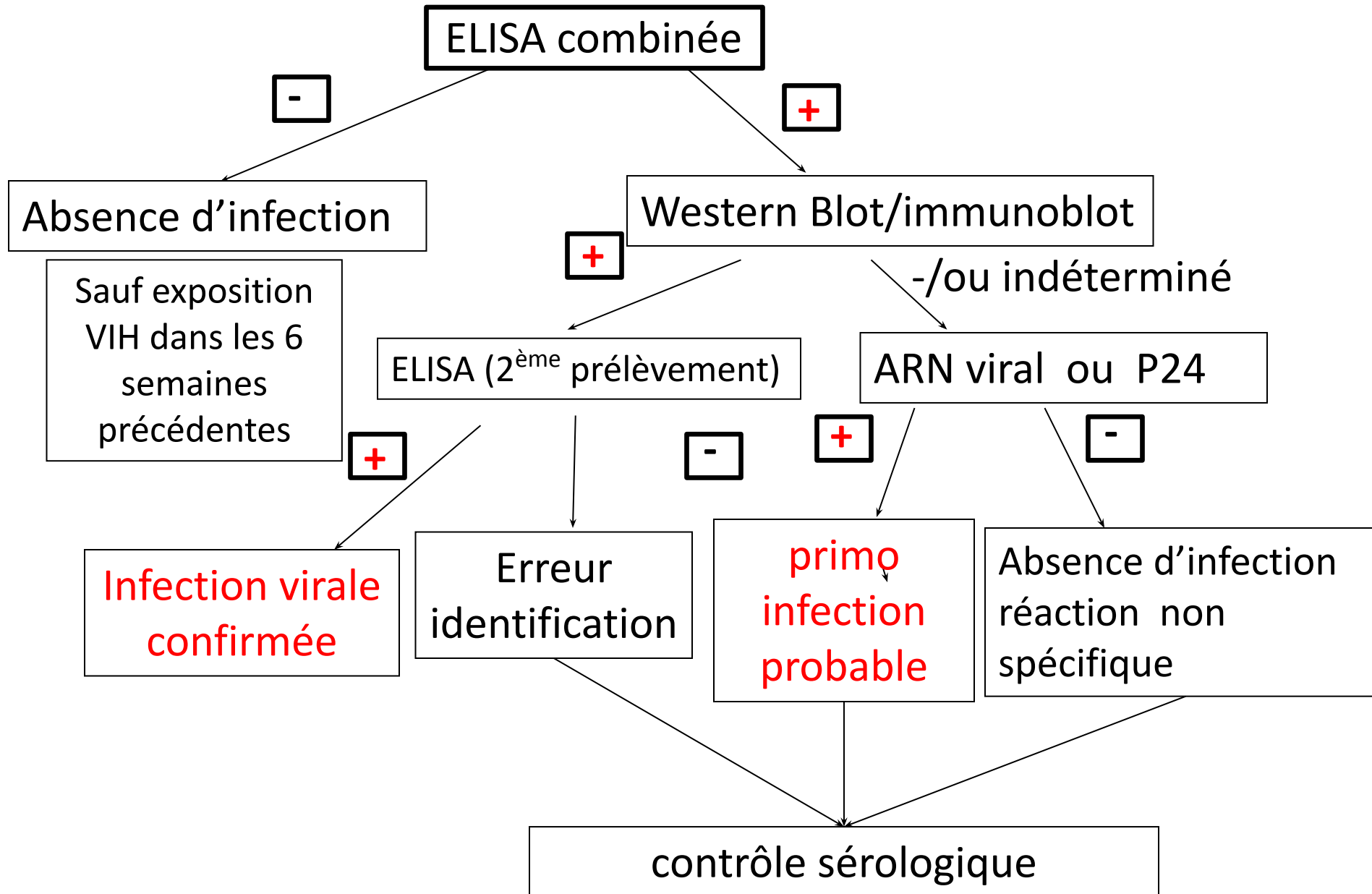
Charge virale par PCR en temps réel (RT-PCR)

□ Quantification ARN HIV-1 plasmatique

Indications :

- Nouveau-nés de mères séropositives
- Suivi thérapeutique
- Primo-infection

Algorithme décisionnel devant la suspicion d'une infection VIH



Suivi biologique

Il repose principalement sur :

- L'évaluation du **rapport CD4/CD8**
- L'évaluation de la **charge virale plasmatique** :
 - Dosage de l'Ag p24
 - Nombre de copies d'ARN viral/ml

Traitement

Objectifs du traitement antirétroviral

- Abaisser au maximum la charge virale
- Restaurer l'immunité (le taux des LTCD4+)
- Freiner (arrêter) la progression de la maladie
- Diminuer la contagiosité et donc réduire le risque de transmission horizontale ou verticale

Le traitement de l'infection par le VIH est basé sur l'utilisation d'antirétroviraux (ARV) qui agissent sur les différentes étapes du cycle de la réplication virale.

Traitement

- **Inhibiteurs de la transcriptase inverse :**

Empêchent la transcription de l'ARN viral en ADN pro-viral.

- **Inhibiteurs de la protéase :**

Empêchent la protéase de cliver les protéines qui interviennent dans la génération de nouveaux virions.

- **Inhibiteurs de fusion** entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire.

- **Inhibiteurs de l'intégrase:**

Inhibent l'ntégration du provirus dans le génome de la cellule.

Le traitement comporte en général, l'association de trois antirétroviraux différents (**trithérapie**).

Traitement

Cette trithérapie :

- Inhibe de façon efficace la réplication virale
- Restaure le taux des LTCD4+
- Evite le développement du sida

Remarque:

Une personne VIH positif qui débute un traitement, aura la même espérance de vie qu'une personne VIH négatif du même âge.

Le traitement antirétroviral donne de meilleurs résultats lorsqu'il est entamé très tôt après l'infection à VIH.

Le risque de transmission du VIH est $< 1 \%$ avec le traitement antirétroviral bien conduit.

