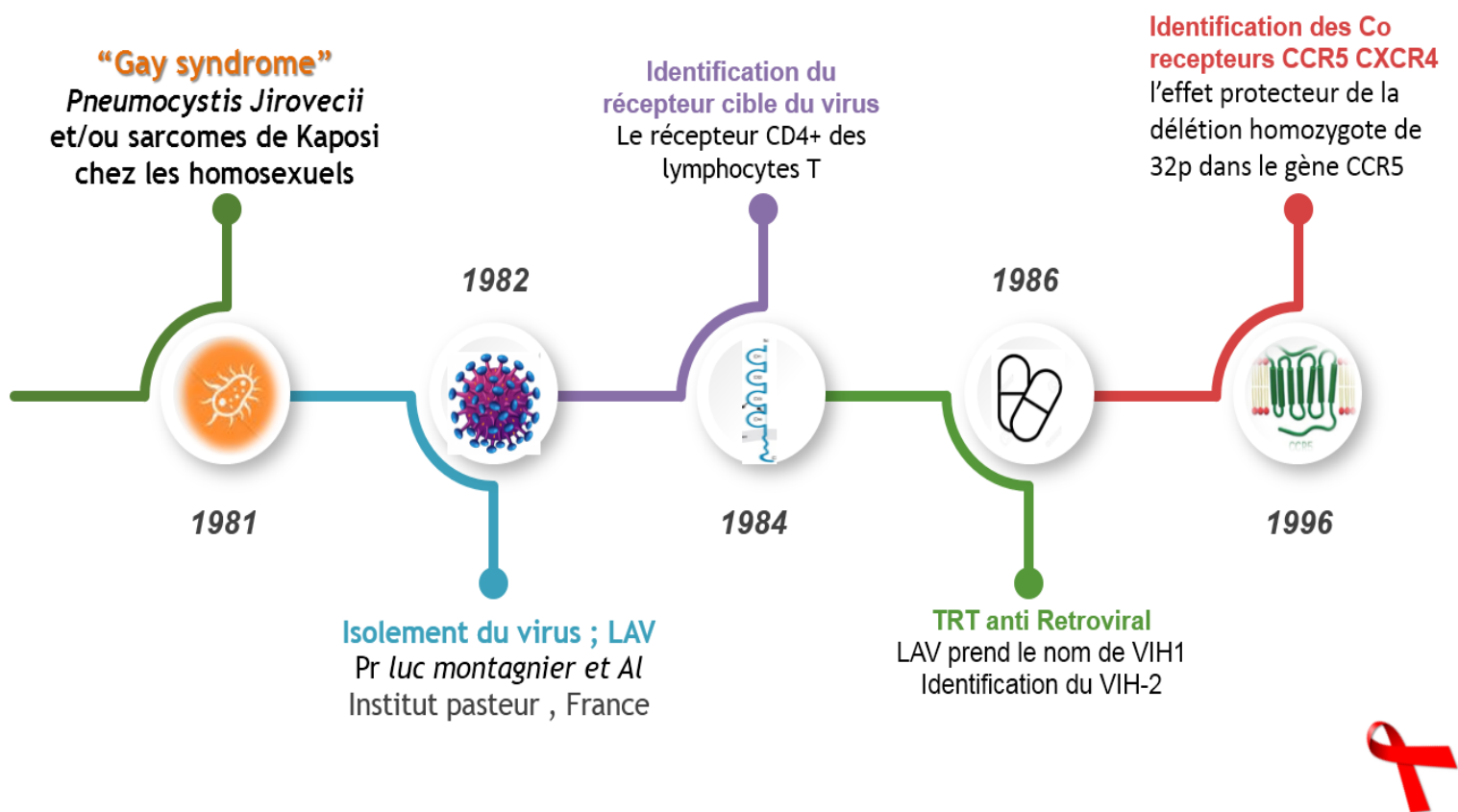


Syndrome d'Immunodéficience Acquis – SIDA-

I. INTRODUCTION : AIDS/ SIDA

- ❑ Le **SIDA** est le dernier stade d'évolution de l'infection par le **VIH**
- ❑ Il peut se déclarer au bout de **10 à 15 ans** après infection
- ❑ Le VIH est un **lentivirus** appartenant à la famille **d'Orthoretroviridae**
- ❑ Il s'attaque aux cellules du système immunitaire et les détruit ou les rend inefficaces
- ❑ Un Problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale: Plus de **32 millions de décès** depuis son apparition.
- ❑ L'introduction de la **trithérapie antirétrovirale** a révolutionné sa prise en charge et l'espérance de vie des sidéens

Historique :



Epidémiologie en Algérie :

Trend of increasing HIV prevalence among the three key populations in the Middle East and North Africa

❑ En 2020 , selon le laboratoire national de référence :

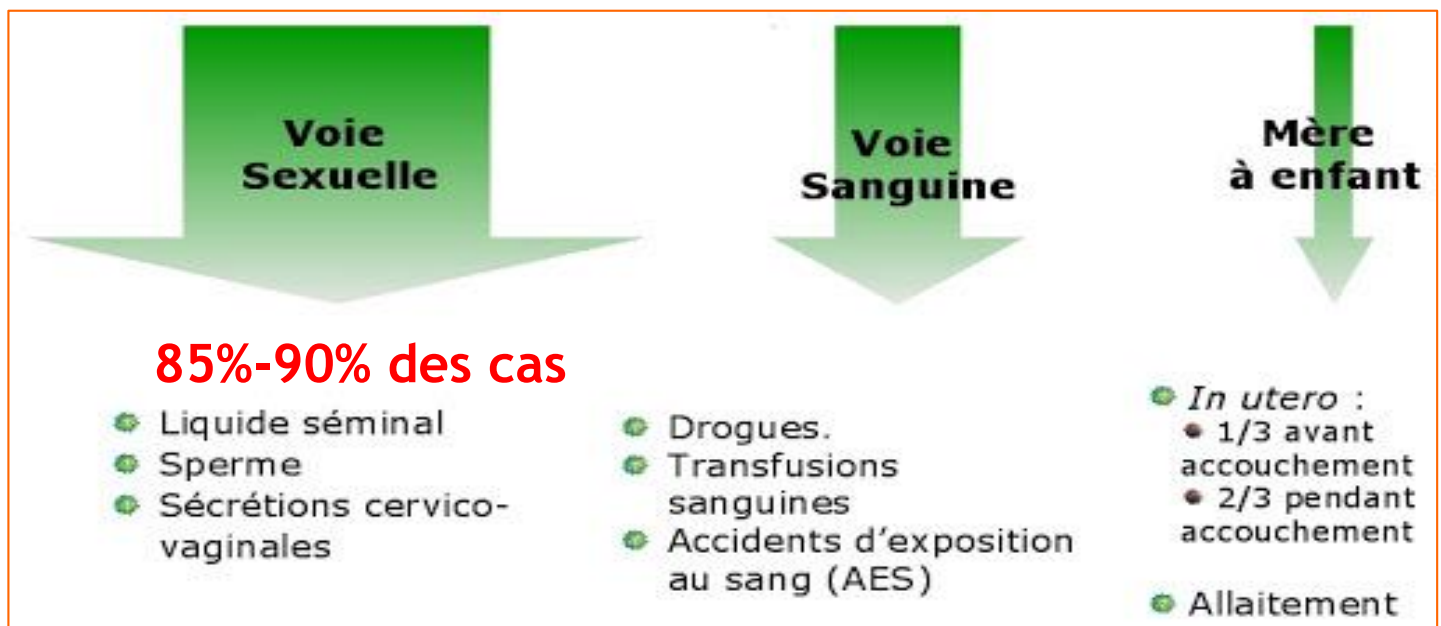
- 22000 Sujets vivant avec le VIH
- 2000 nouvelles infections
- 150 décès
- Prévalence à 0.1% dans la population générale

1. People who inject drugs
2. Men who have sex with men
3. Female sex workers

The sexual partners of all of these groups

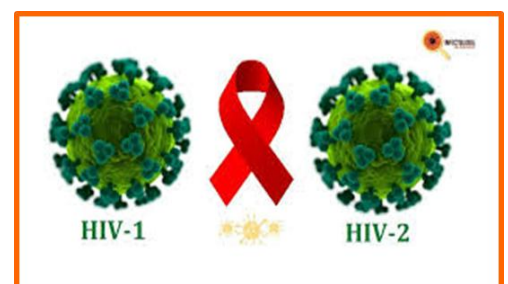


Modes de transmission :



VIH :

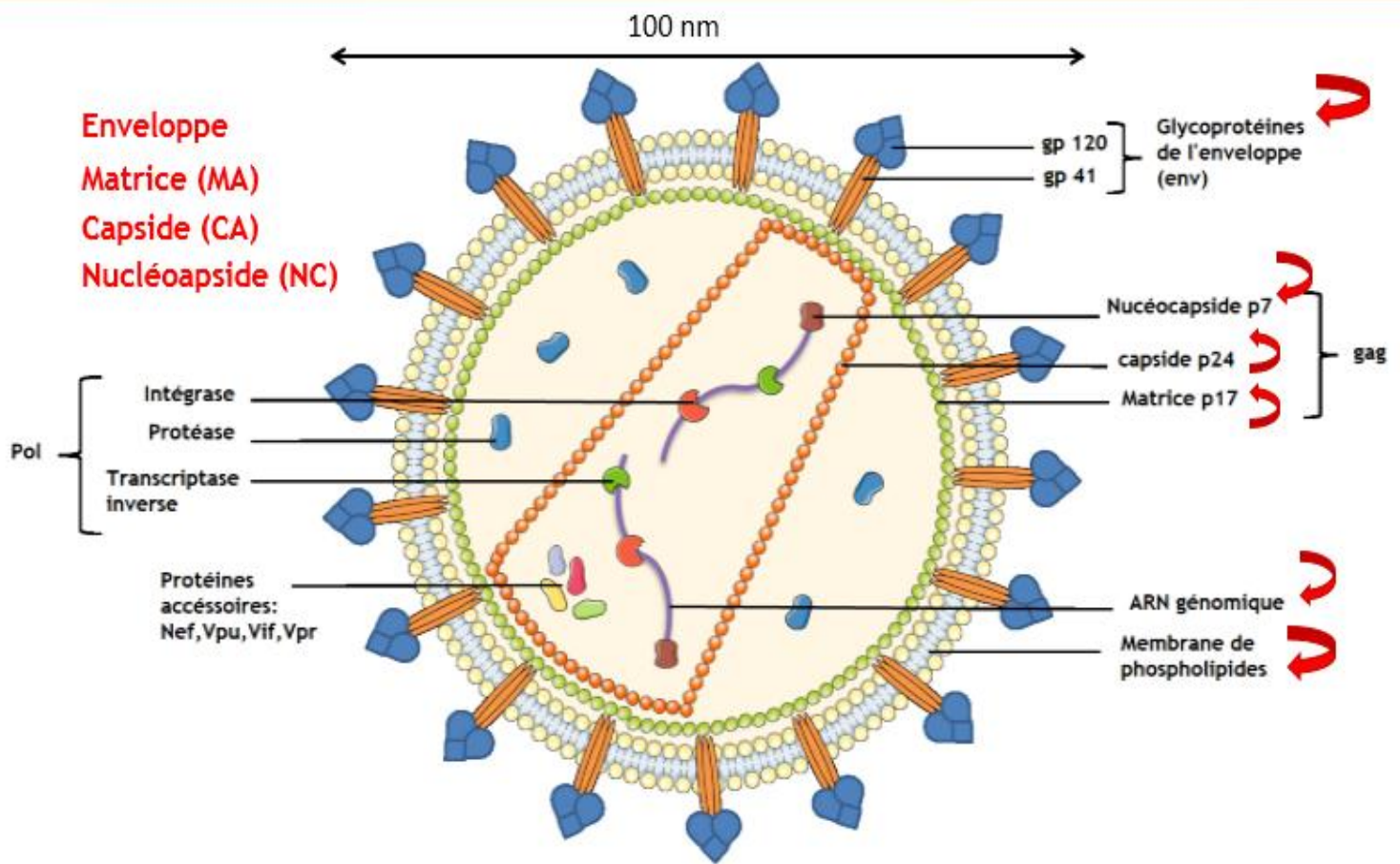
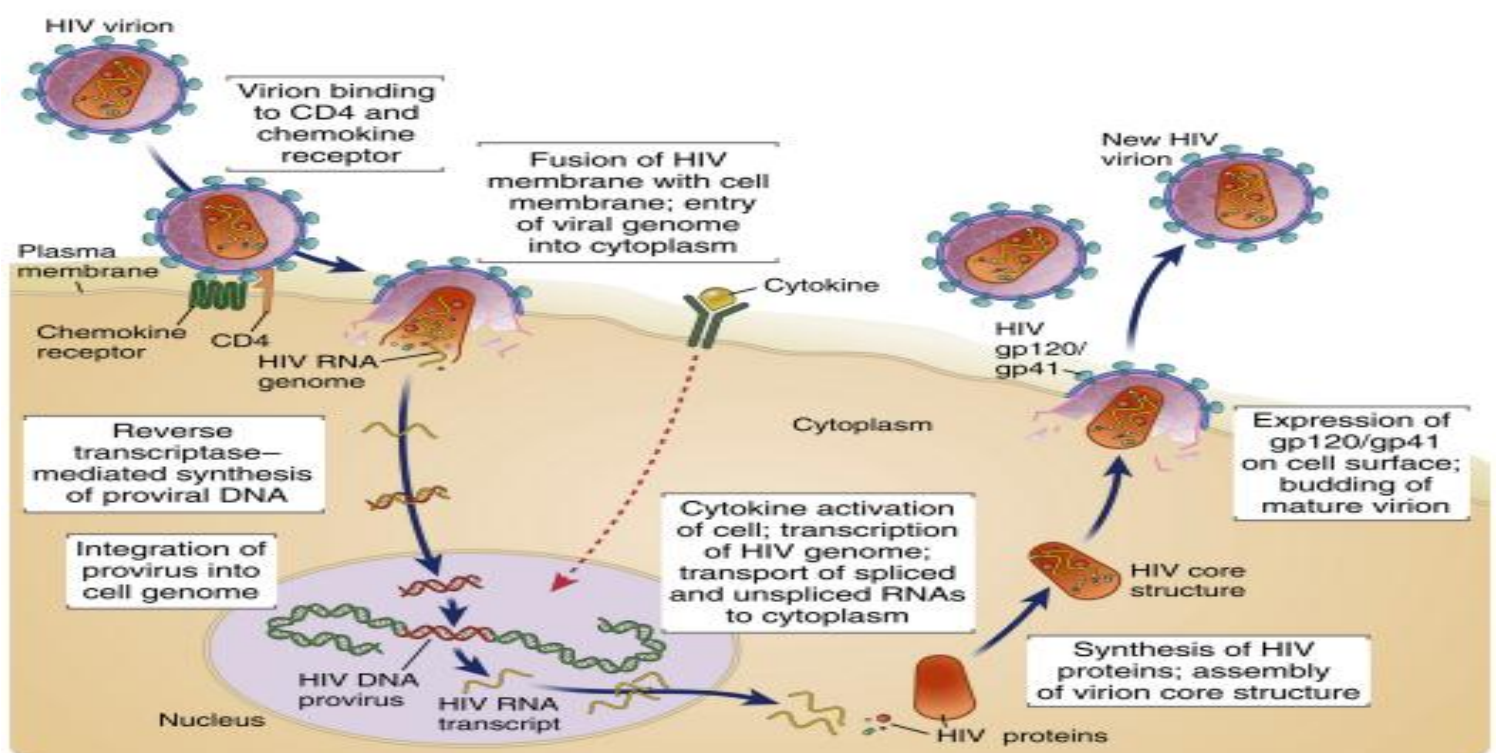
- Famille : Rétroviridae
- Rétrovirus à ARN : présence d'une transcriptase inverse qui, permet la transcription de l'ARN viral en ADN pro-viral
- Genre : Lentivirus 3 groupes :
 - M = Majeur : responsable de l'épidémie mondiale du SIDA
 - N = Non-majeur
 - O = Outlier



➤ Il existe 2 types de virus :

o VIH1 (le plus répandu)

o VIH2 retrouvé plus en Afrique de l'ouest

Structure du VIH :I. Cycle de réplication du VIH :

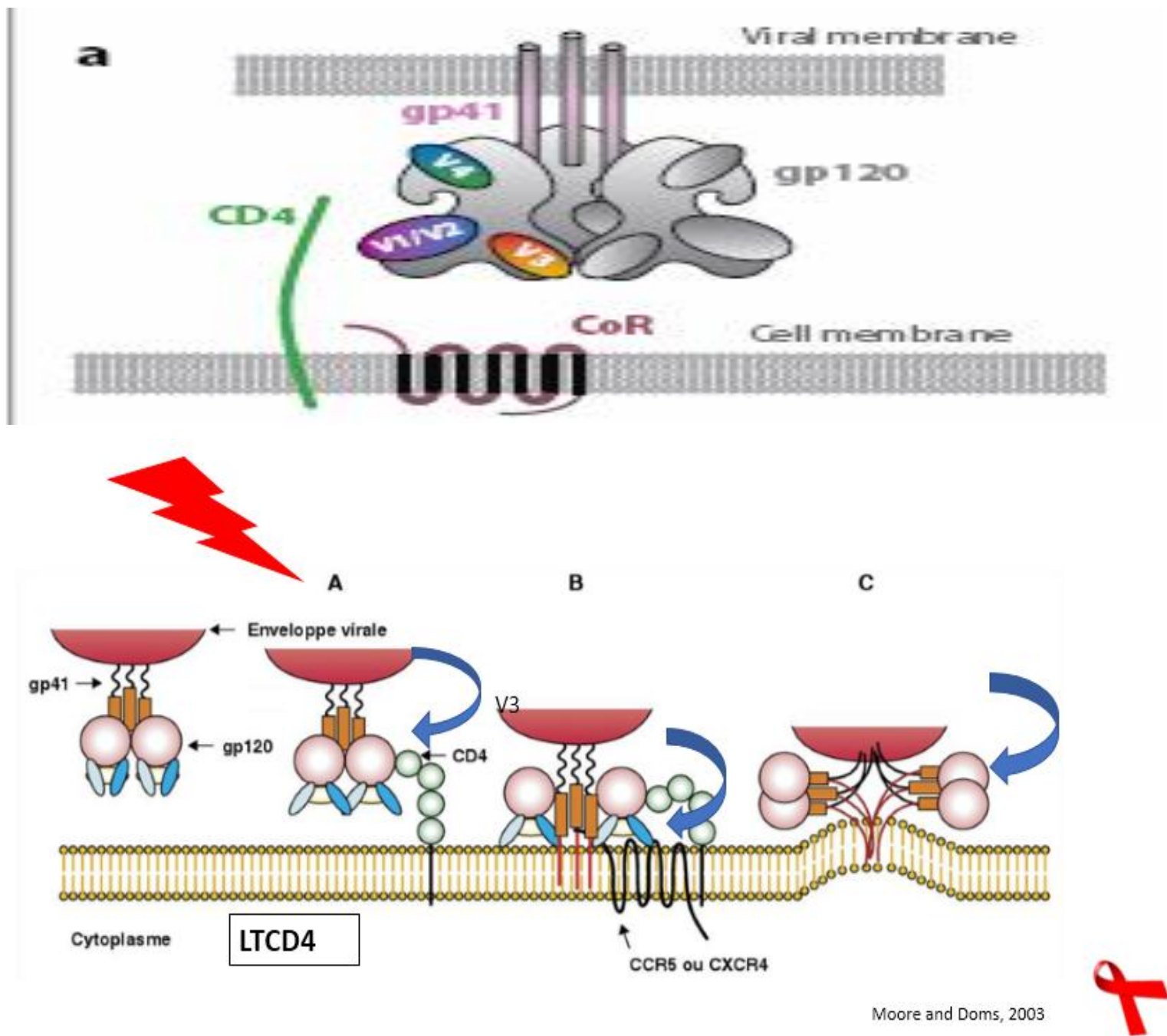
3-1- Attachement / Fusion

L'infection peut être médiée par des PRR comme: DC-SIGN R), R du complément, RFc
Indépendante du CD4

Mouvement des boucles V1 et V2, libérant la boucle V3 → liaison avec co-récepteur déclenche un réarrangement de la gp41 (peptide de fusion)

Interaction de haute affinité de CD4 et le gp120 avec liaison du récepteur CD4 à son site entre les boucles V2 et V4 de la gp 120

Deuxième réarrangement gp41 → la formation d'un complexe de six hélices.(fusion)



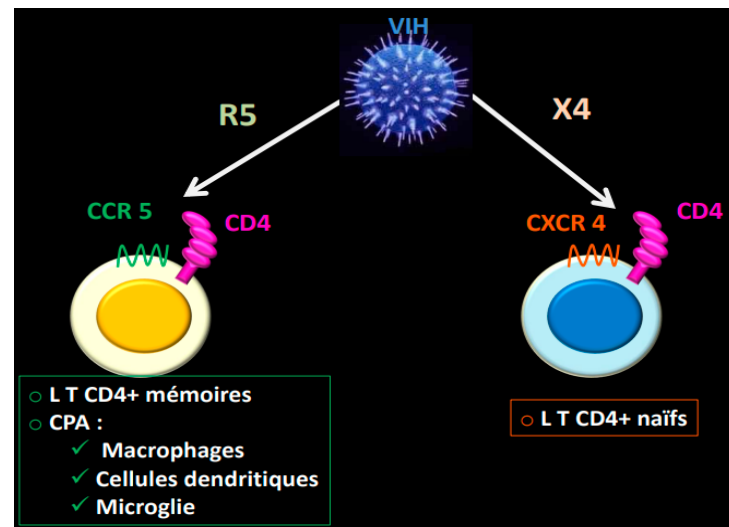
1- Attachement / Fusion

- Stade précoce de la maladie : ++++tropisme macrophagique
- Progression de la maladie, les souches virales sont plus lymphocytotropes, plus virulentes et utilisent comme co-récepteur la fusine

Les macrophages constituent des réservoirs importants des virus

2- Entrée – décapsidation :

Le virus perd son enveloppe et les 2 brins d'ARN sont libérés

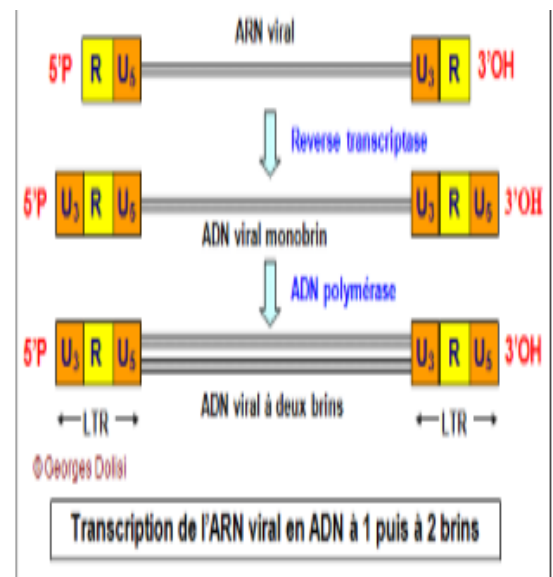


- Transcription de l'ARN viral en ADN proviral grâce à la transcriptase inverse

- Destruction du brin d'ARN par la RNase

- Synthèse du brin complémentaire d'ADN ce qui aboutit à un ADN double brin

- La molécule double brin néo synthétisée peut se circulariser ou migrer vers le noyau et s'intégrer à l'ADN de l'hôte



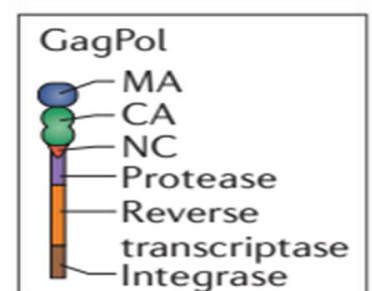
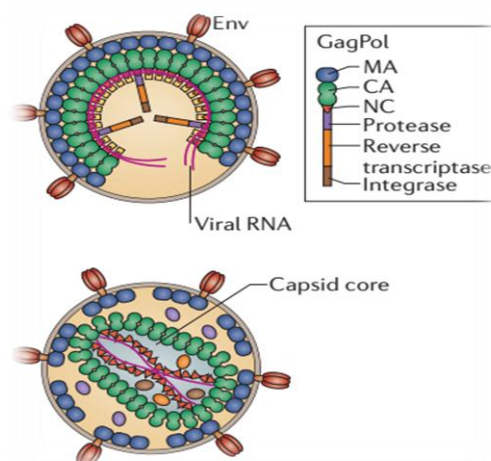
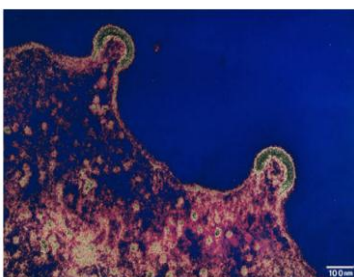
Transport et intégration de l'ADN proviral :

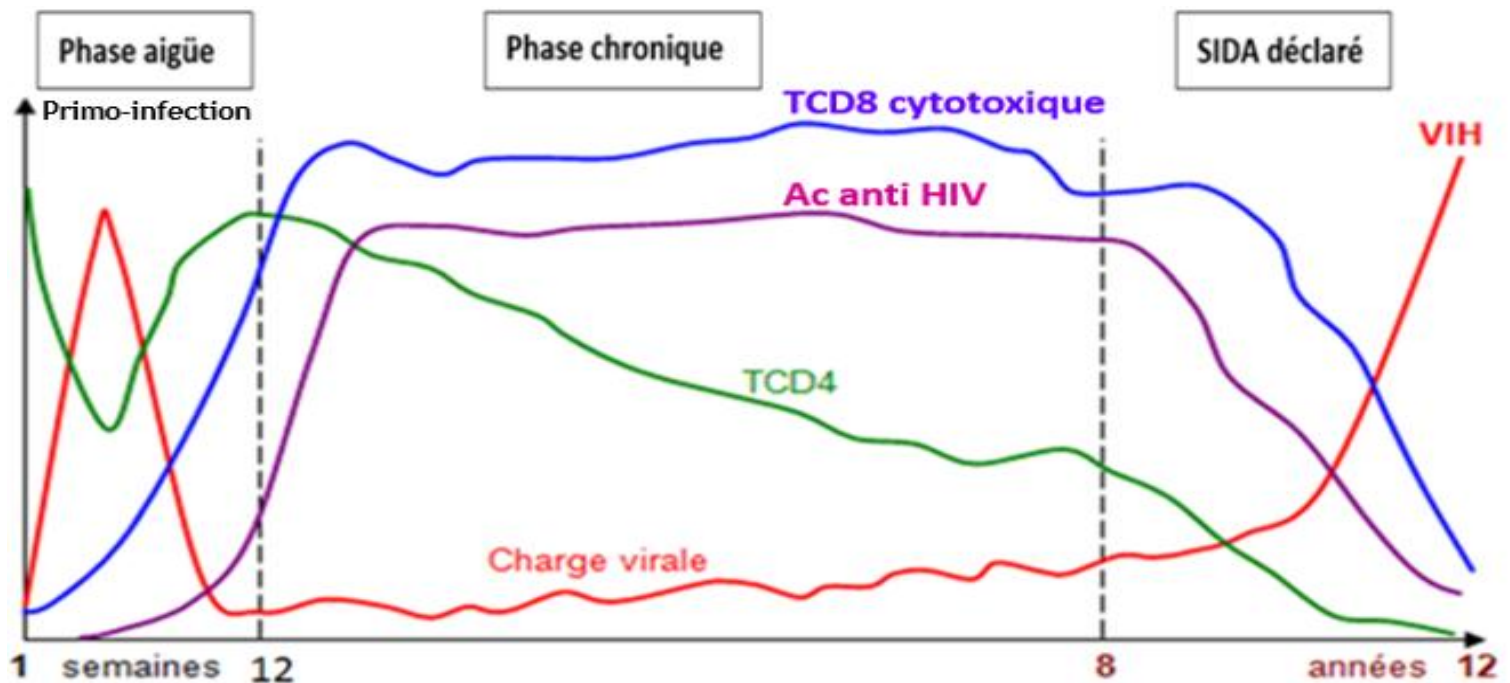
L'intégration de l'ADNv par l'intégrase : catalyse la liaison des ADN viral et cellulaire

5- Expression d'ADN viral et synthèse de protéines

6- Assemblage

7- Bourgeonnement



ASPECTS CLINIQUES :

1- Phase aiguë = primo-infection

■ Asymptomatique

■ 50 % : Syndrome de primo infection, pouvant passer inaperçue

➤ Souvent un syndrome pseudo grippale: 2- 4 semaines

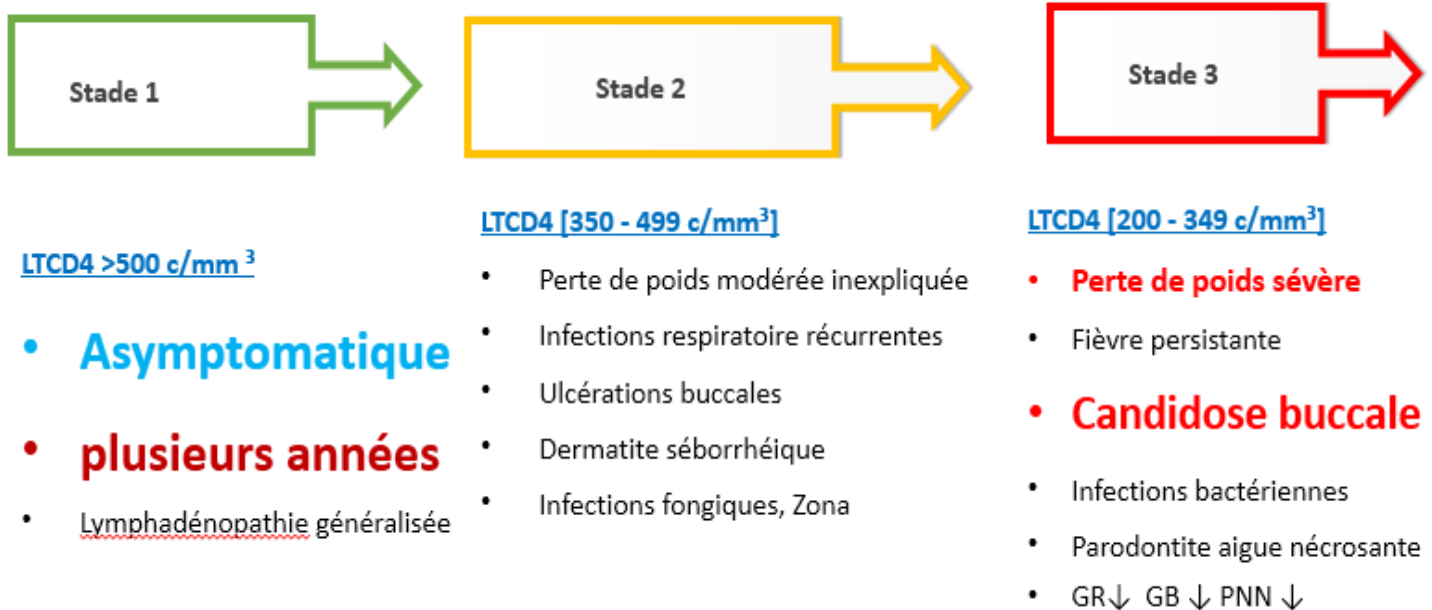
■ Charge virale importante+++++ (RT-PCR)

FREQUENCY OF SYMPTOMS AND FINDINGS ASSOCIATED WITH ACUTE HIV-1 INFECTION.

SYMPTOM OR FINDING	PERCENTAGE OF PATIENTS
Fever	>80–90
Fatigue	>70–90
Rash	>40–80
Headache	32–70
Lymphadenopathy	40–70
Pharyngitis	50–70
Myalgia or arthralgia	50–70
Nausea, vomiting, or diarrhea	30–60
Night sweats	50
Aseptic meningitis	24
Oral ulcers	10–20
Genital ulcers	5–15
Thrombocytopenia	45
Leukopenia	40
Elevated hepatic-enzyme levels	21

ASPECTS CLINIQUES :

2- Phase chronique asymptomatique



Mise en place CTL et AC neutralisant

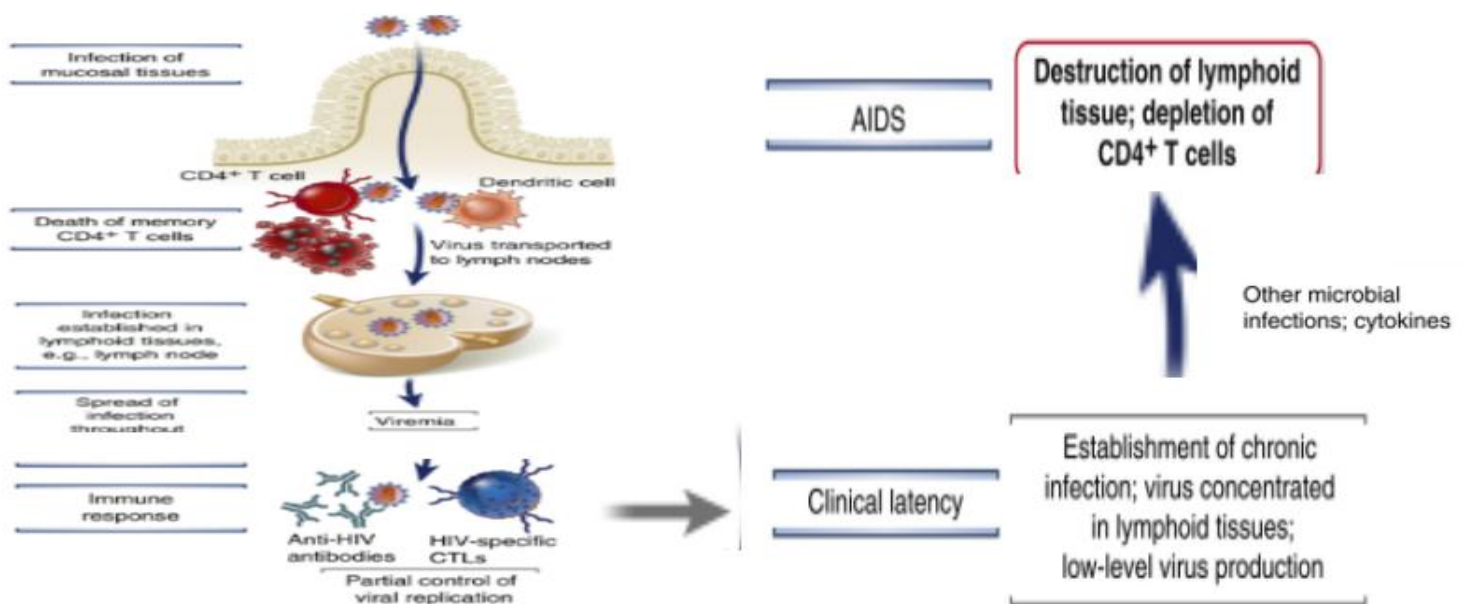
Ce quidiminue la charge virale neamoins le virus se réplique toujours

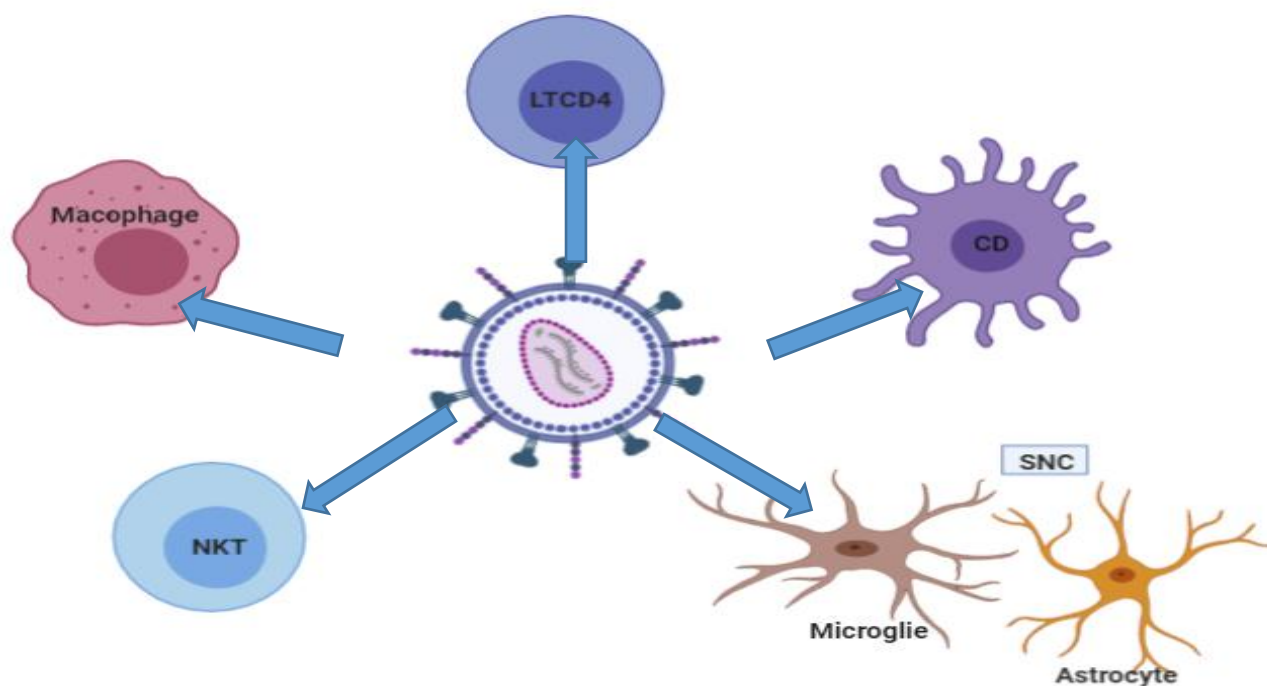
Perte d'architecture des T lymphoides progressive

3- SIDA

Stade 4 → TCD4 $<200 \text{ c/mm}^3$

- Infections opportunistes:** Cryptococcose, CMV disséminée, TBP
- Affections malignes:** sarcome de Kaposi ,LNH
- Manifestation neurologiques:**
 - ✓ Encéphalites à germes opportunistes ou dues à l'action du VIH
 - ✓ Neuropathies et Lymphomes cérébraux

PHYSIOPATHOLOGIE : Pénétration et propagation :

Cellules cibles :**Réponse immunitaire innée**

Barrières

Reponse infalamatoire

Cellulaire: NK/ MØ

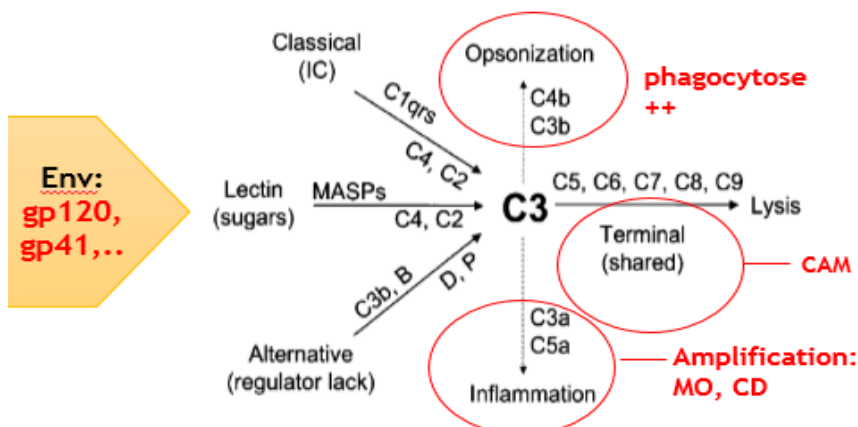
Humorale: complément, INF, CTK

Réponse immunitaire adaptative

Cellulaire

Humorale

RI innée anti-VIH : syst Complément

Effets sur les phases précoces et tardives de l'infection :▪ **Rôle protecteur**▪ **Rôle néfaste**

✓ Interaction facile avec les cellules immunitaires et les GR

✓ attraction des DCs: l'infection des DCs et des LT CD4+

Cytokines :

Cytokines

Effets biologiques

IFN- α

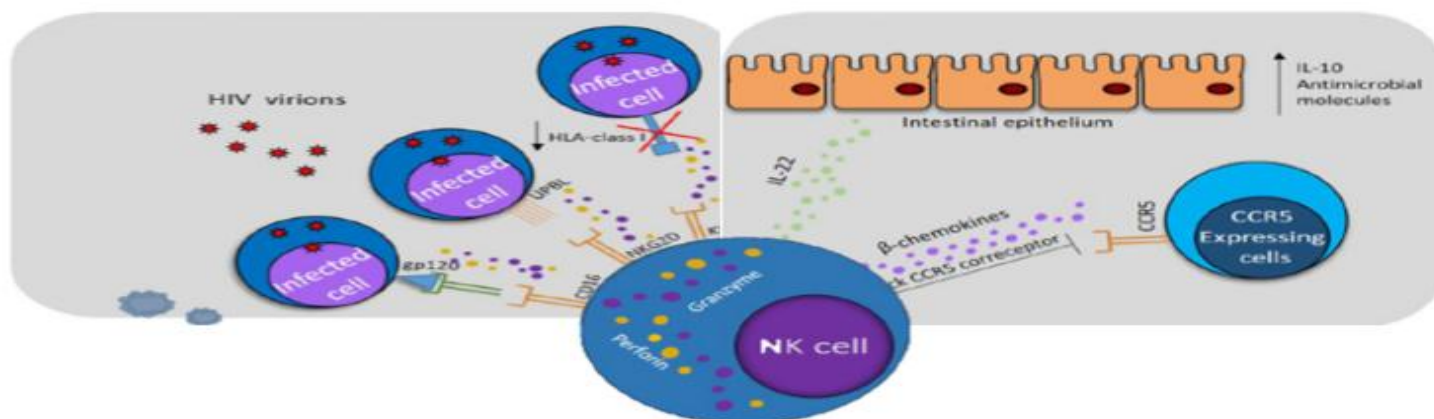
- Inhibition de la réplication virale
- **augmentation de l'expression des molécules HLA-II**

TNF- α

- Puissant médiateur de l'inflammation
- **Active les monocytes/macrophages**
- Induit l'apoptose des cellules infectées

IFN- γ

- Inhibition de la réplication virale
- **Augmentation de l'expression des molécules HLA-I et II**
- **Réponse TH1**

**Cytotoxicité accrue:**

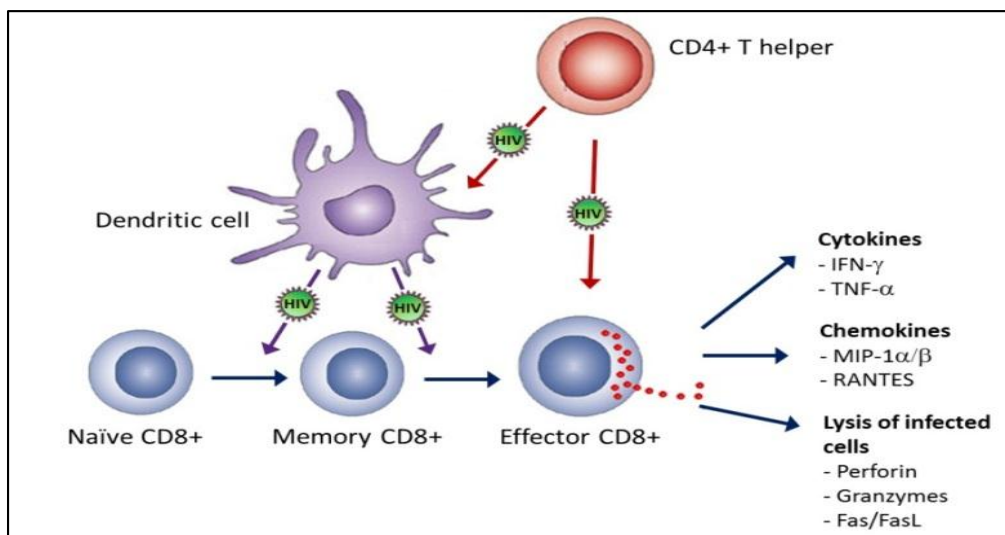
- ✓ Naturelle
- ✓ ADCC

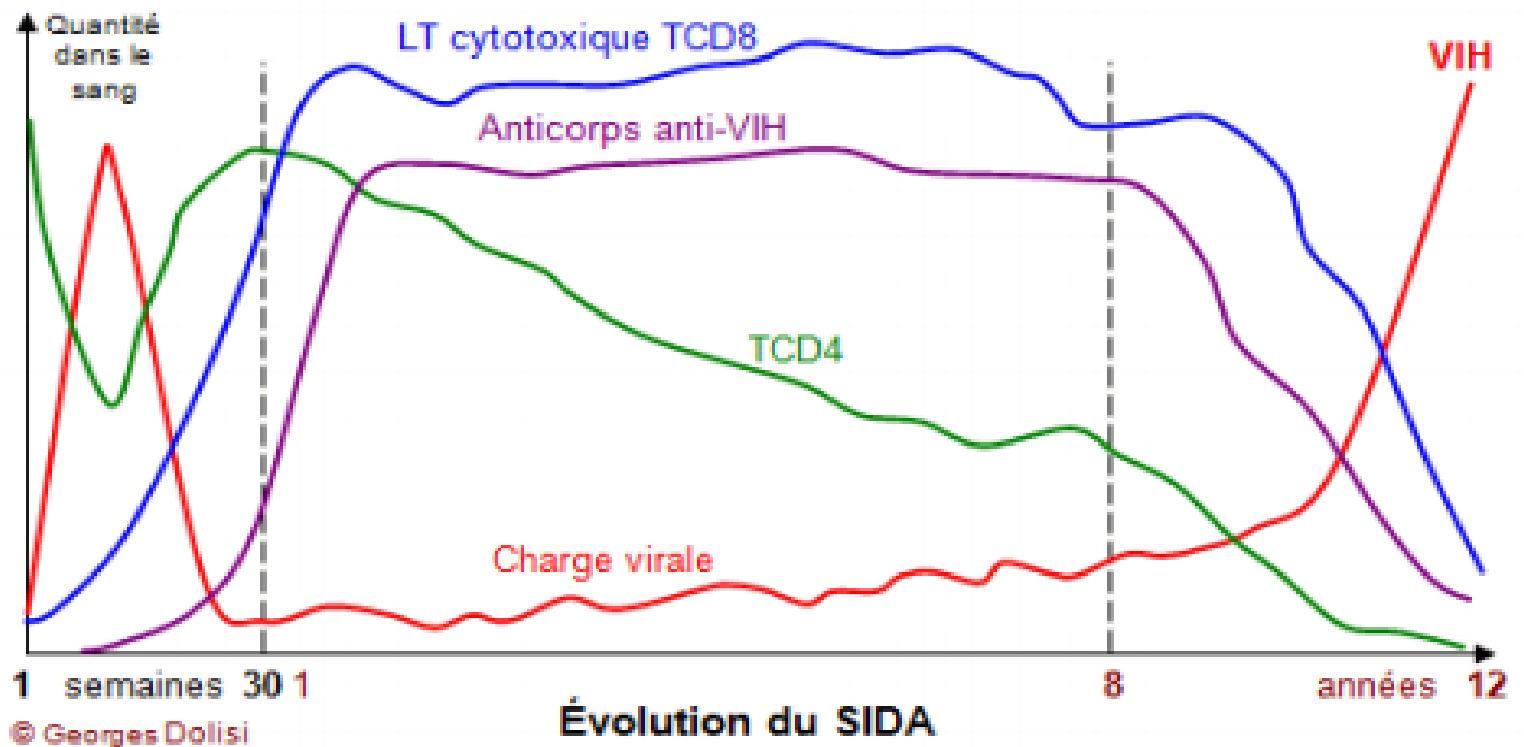
Forte production de médiateurs solublesRI adaptative Cellulaire anti-VIH

LT CD8+ sont - ils protectrice?!!

L'activité cytotoxique des TCD8+ chez **plus de 90%** des sujets infectés

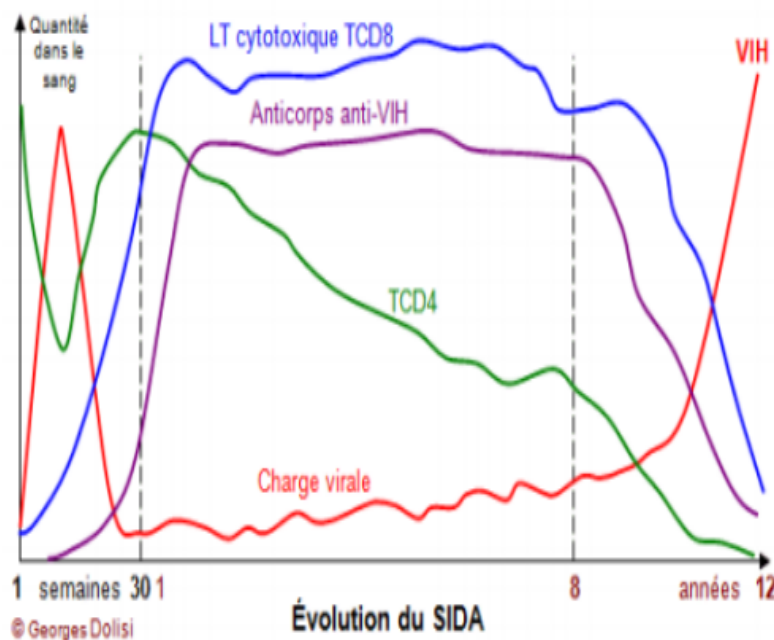
- Apparaît **tôt** après la **primo infection**



RI adaptative anti-VIH :**RI adaptative Cellulaire anti-VIH**

LT CD8+ sont - ils protectrice?!!

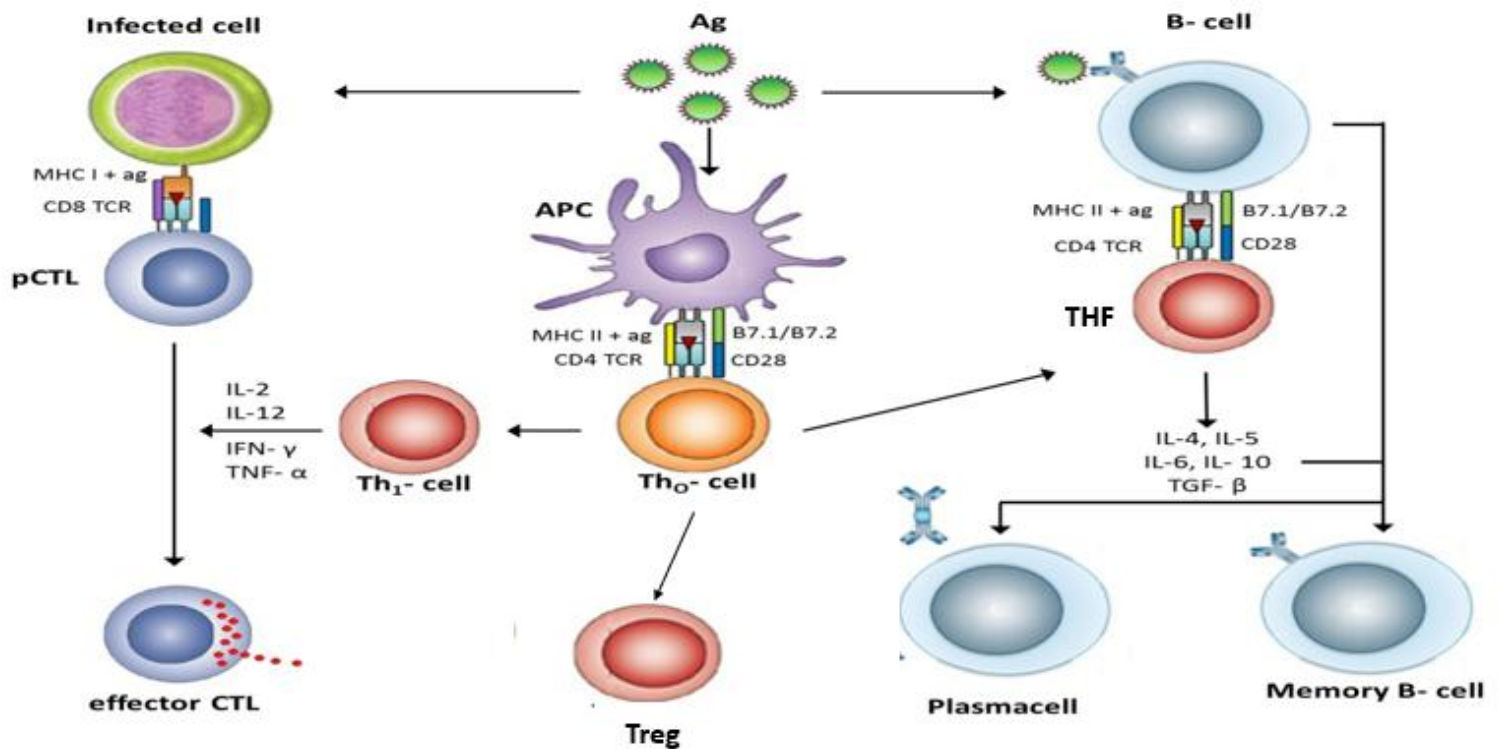
LT CD8+ sont - ils protectrice?!!

☐ **Corrélation entre:**


✓ l'émergence des CTL et la diminution de la charge virale en phase de primo-infectio

✓ Des taux importants de CTL spécifiques du VIH et la faible charge virale au cours de la phase asymptomatique de l'infection

LTCD 4: Helper

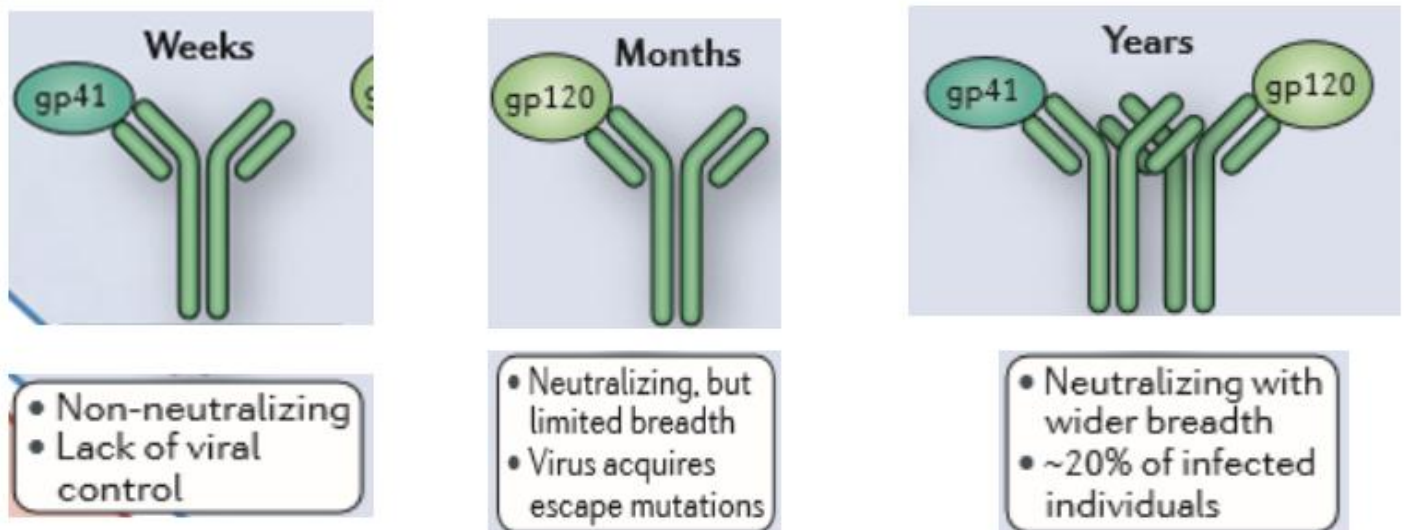


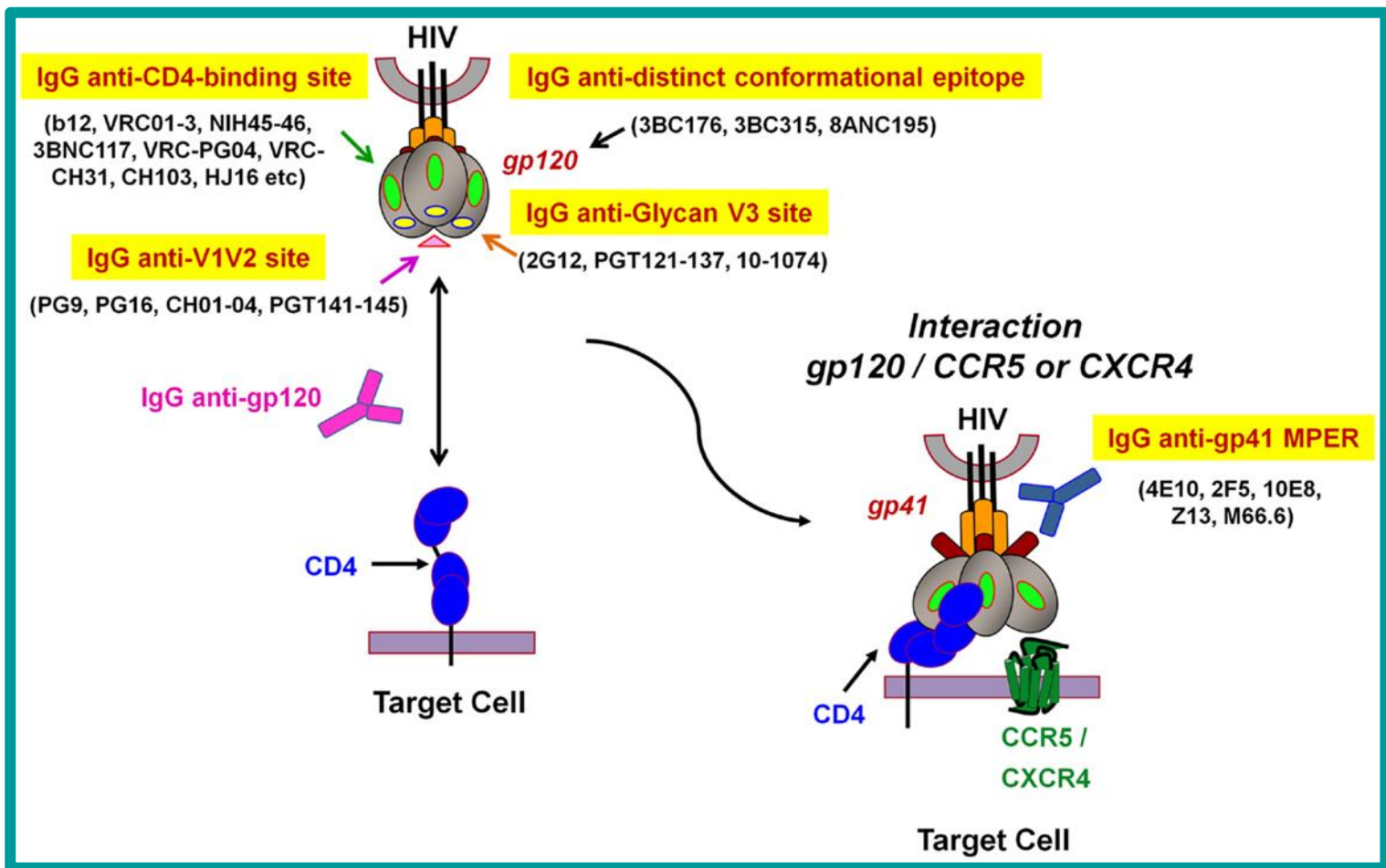
RI adaptative Humorale (Anticorps) anti-VIH

Primo infection

Séroconversion : 3 à 12 semaines après la primo-infection:

Séroconversion : 3 à 12 semaines après la primo-infection:





Neutralisation : Attachement et fusion

Complément: voie classique

ADCC : RFC

Phase chronique :

- Peut être asymptomatique et durer **jusqu'à 12 ans** (moins de 1% des patients progressent vers le stade SIDA en moins de deux ans)
 - Réplication virale continue
 - Déplétion des LT CD4 est constante
 - Course Poursuite LT CD8+ et VIH mutant
 - Epuisement du SI , par activation chronique accrue du SI

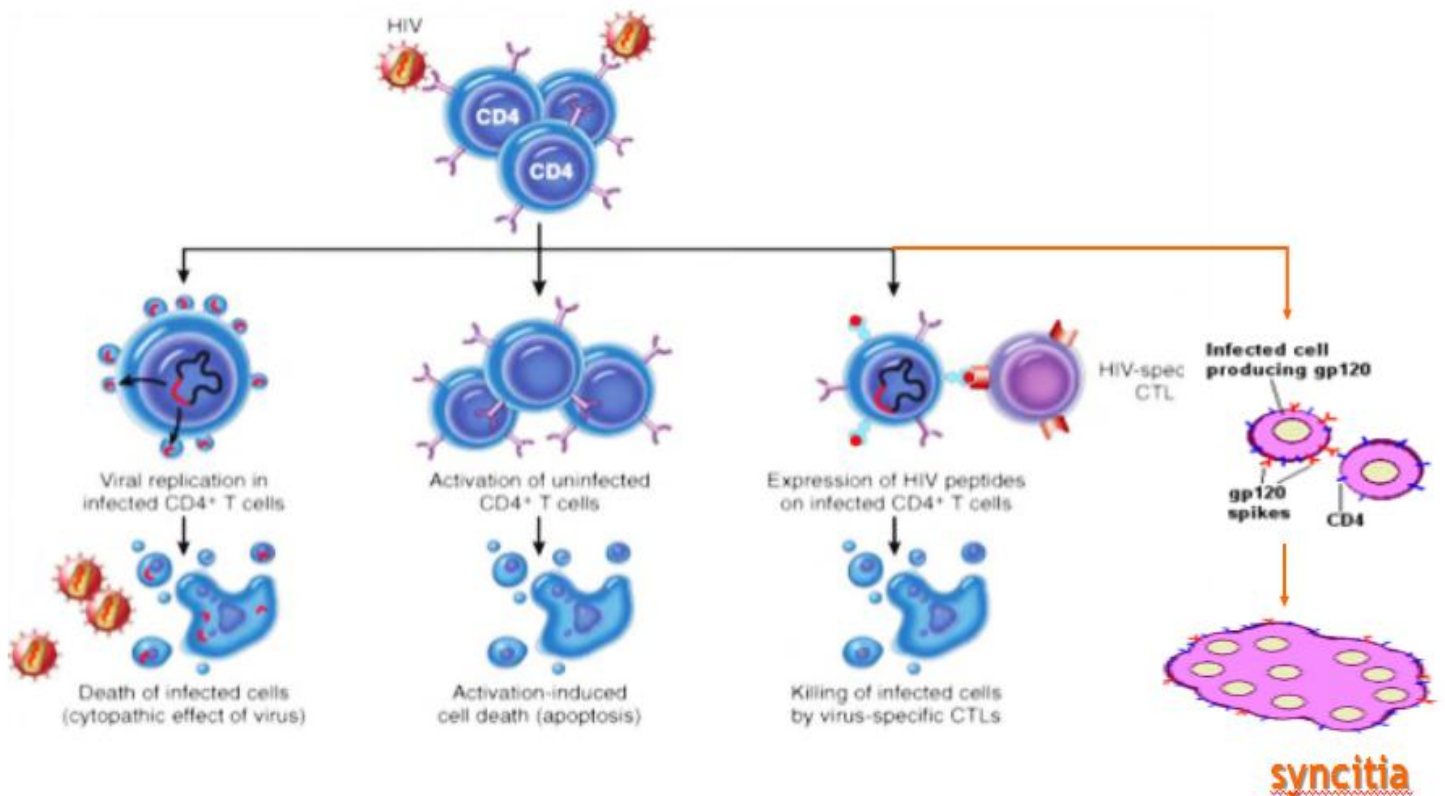
Réponse immunitaire adaptative anti VIH

Latence du virus = chronicité

- ✓ ADN proviral s'intègre dans le génome de la cellule hôte en l'absence de la production du virus
- ✓ Réservoir latent: LT naïfs ,monocytes-macrophage , astrocytes



Stade SIDA = Déplétion en T CD4+ < 200 c/mm³



- Défaut de production des cytokine Th1
- Diminution des réponses T CD4 spécifiques contre des antigènes de rappel (tuberculine, tétanos...) et réponses T CD4 spécifiques anti-VIH..
- Expression accrue des Rc inhibiteurs (CTLA4 , PD-1)
 - ❑ La diminution 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 CTL

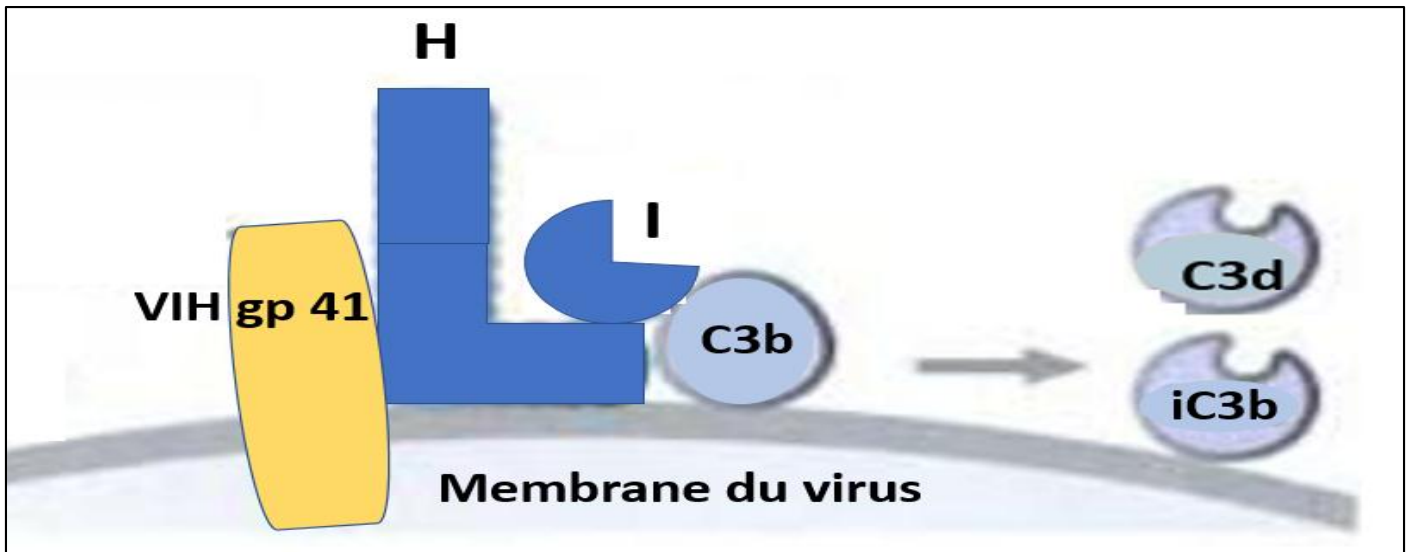
Réponse immunitaire adaptative humorale anti VIH

LB : ↑ IL6 ===== Hyper activation

- ✓ SLP induite par une prolifération anormale des LB
- ✓ Hyperglobulinémie polyclonale :
- ✓ Auto immunité
- ✓ Mécanismes d'échappement
- ✓ du VIH

Échappement au système du complément

- L'incorporation des **protéines régulatrices du complément** sur l'enveloppe virale
- Régulation négative du complément dépend de la quantité des protéines régulatrices recrutées

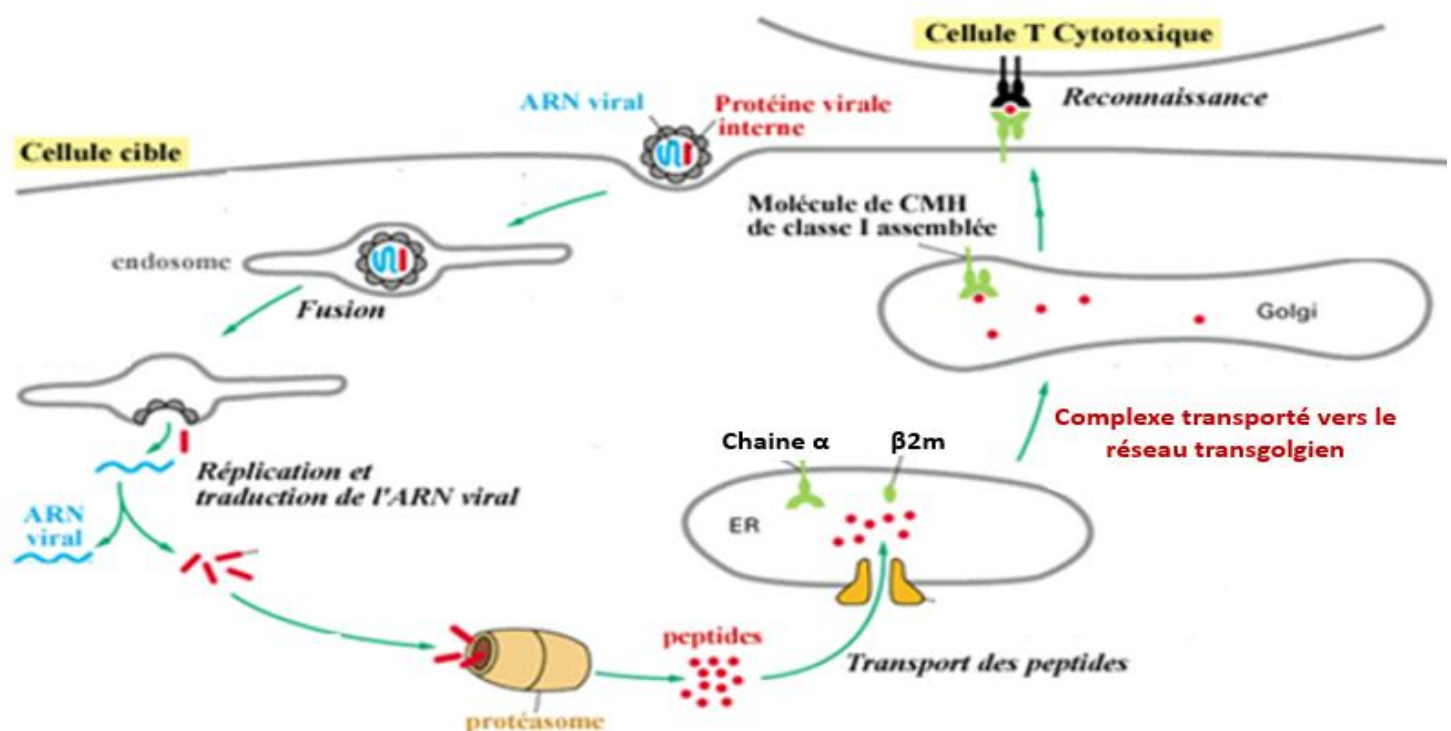


Échappement aux DCs

- Diminution de l'expression des molécules HLA I à la surface des DCs
- Internalisation des molécules HLA I: rétention puis dégradation

la protéine Nef

- Déroute les molécules néosynthétisées vers les endosomes
- la protéine Nef, dont l'expression modifie le trafic intracellulaire des molécules du CMH de classe I.
- le gène Nef pourrait les connecter aux machines cellulaires impliquées dans le transport vers les compartiments endocytaires de la membrane plasmique ainsi que de l'appareil de Golgi.
- Cela peut entraîner une perte et une diminution de l'efficacité de présentation par les molécules du CMHI.



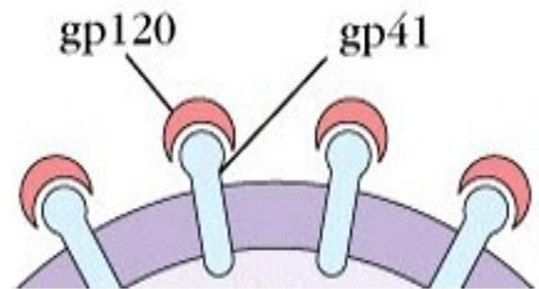
Échappement aux NK :

Les GP120 et GP41 à la surface des cellules infectées

- ➔ Cibles des Ac déclenchant l'ADCC par les NK
- ➔ Mécanismes d'échappement aux Ac anti enveloppe:
 - Perte des glycoprotéines de l'enveloppe
 - masquage d'épitopes par hyper glycosylation des GP

Perte des GP de l'enveloppe

Hyper glycosylation

**Échappement aux LT CD4+**

T CD4 Cible majeure du VIH-1 +++

- ➔ Son infection constitue en soi une stratégie efficace d'échappement
- ➔ Expression des gènes Tat et Vpu => sensibilisation à l'apoptose => Voie Fas – FasL;
- ➔ Perte de la fonction helper des LTCD4

**Échappement aux LT CD8+**

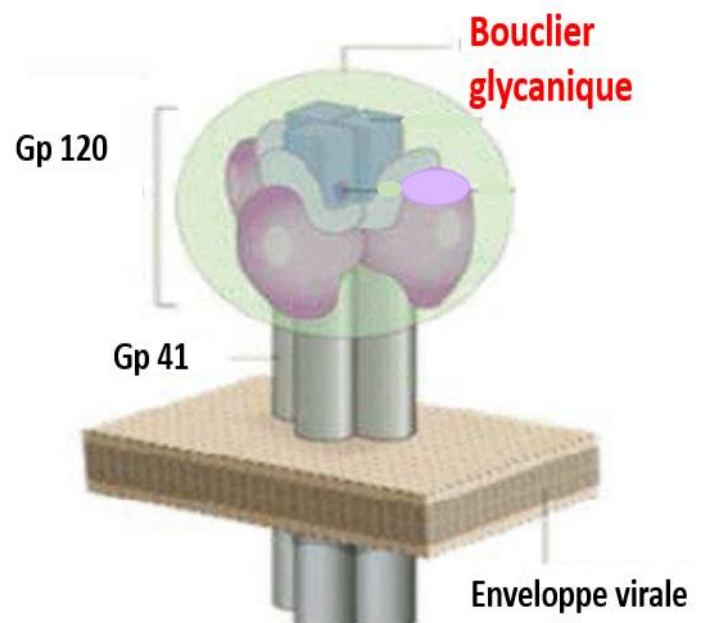
Réponses T CD8+ Spécifiques Ciblent les épitopes immunodominants

- ➔ Lors du processus de RT (erreurs de transcription)
- ➔ Emergence de souches résistantes

Échappement aux Ac neutralisants (Nab)

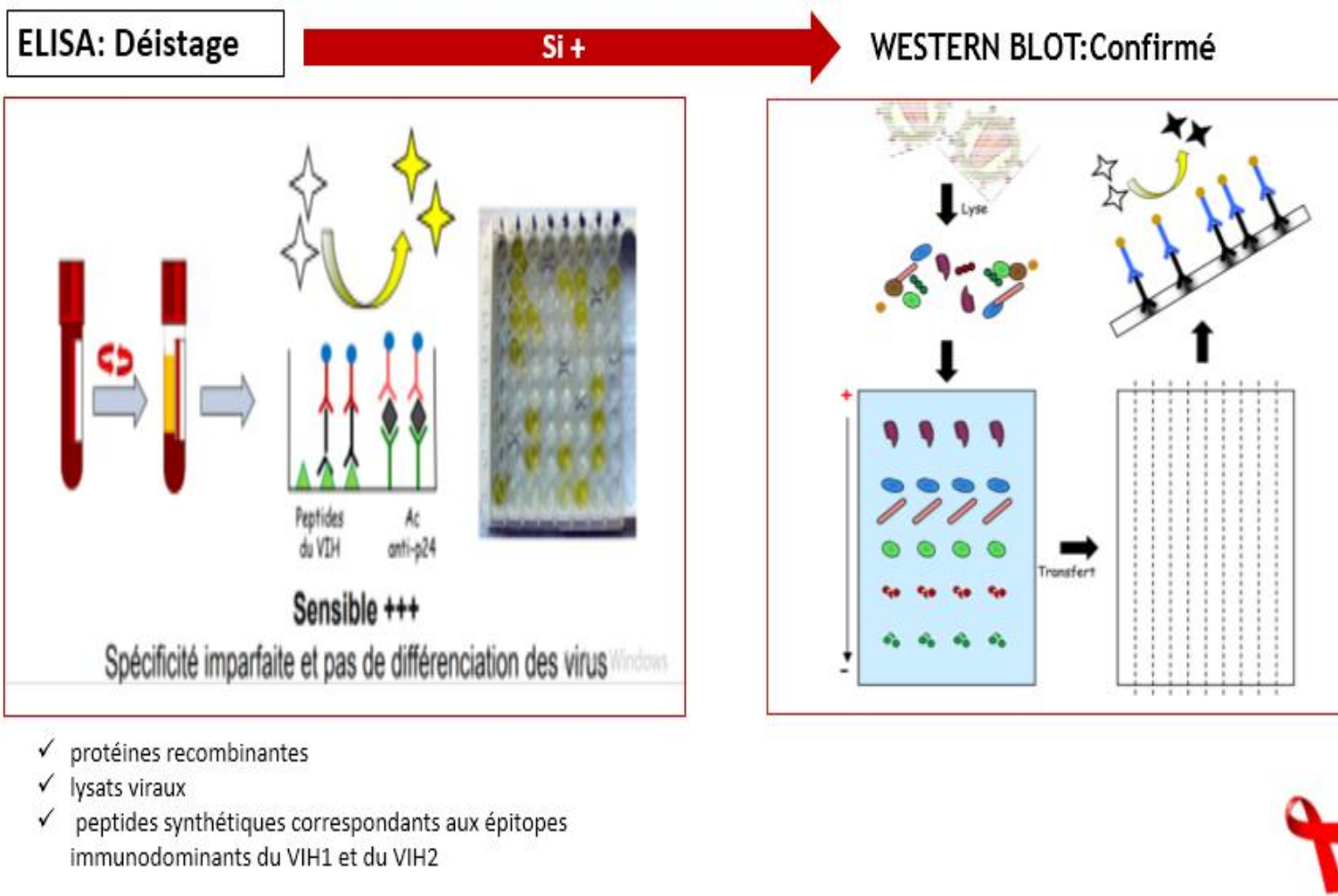
Les GP de l'enveloppe du virus sont protégées par un bouclier glycanique

- ➔ Nombreuses substitutions au niveau des séquences codant les épitopes des GP
- ➔ **Bouclier glycane évolutif**
- ➔ **Empêchant l'accès des Ac neutralisants à leurs épitopes apparentés**



DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :**Critères de diagnostic du SIDA**

- ❑ Évidence de l'infection au VIH (Ac/ARNv)
- ❑ LTC D4+≤200
- ❑ Altération ou absence des réactions d'HS type IV
- ❑ Infections opportunistes sévères

Dépistage et diagnostic positif de l'infection au VIH :

préconise le test Elisa (pour *enzyme-linked immunosorbent assay*) combiné en guise de méthode de détection. Il détecte à la fois la présence d'[anticorps anti-VIH](#) dans le sang du patient en plus de l'antigène p24, spécifique au [virus du Sida](#). Il permet de déceler les traces de l'infection environ six semaines après la [contamination](#), là où le test Elisa pratiqué sur les seuls anticorps exige au moins 12 semaines de présence

Sur sérum/plasma centrifugé, par série 20mn à 2h

Sensibilité=100% résultats positif

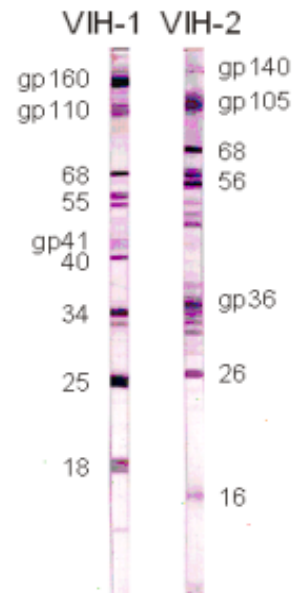
Spécificité ≥ 99%

2 tests ELISA

- Très bonne sensibilité ; spécificité > 99 %
- Temps de réalisation = 2-3 heures

Test de Western Blot = CONFIRMATION

- Positivité du test si présence d'au moins 3 anticorps dont au moins 2 anticorps anti-enveloppe
- Pratiqué si test(s) ELISA positif(s)
- Moins sensible



Diagnostic de l'infection par le VIH : présence d'anticorps anti-VIH dans 2 prélèvements successifs dépistés par ELISA et au moins sur un prélèvement par Western Blot

Amplification génique (PCR) indiquée pour:

- ✓ le diagnostic des **nouvés-nés** de mères séropositives
- ✓ le suivi des patients sous anti-rétroviraux

1- Suivi virologique de l'infection au VIH

Charge virale:

- La vitesse d'évolution;
- Efficacité thérapeutique et détection des échappements.

l'évaluation du rapport T4/T8

Test de biologie moléculaire

- Seuil de détection charge virale: 20-40 copies/ml selon les trousse, seuil ultrasensible 1-5 copies
- Charge virale spontanément indétectable:

1/ défaut de technique variant rare VIH2

2/ patient elite controllers

3/ dosage des ARV

TRAITEMENTS DU SIDA

