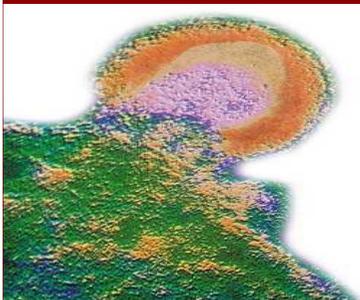




«La solidarité médicale en action»

Infection VIH

Dr Kara
Biologiste
CH Marc Jacquet
77000 Melun



I. Les rétroviridae

Famille des Rétroviridae : 3 sous-familles

Spumavirus

non pathogènes

Oncovirus

Leucémies/Lymphomes,
Cancers (sarcomes)

transforment CD4 in vitro

HTLV-1; HTLV-2

Lentivirus

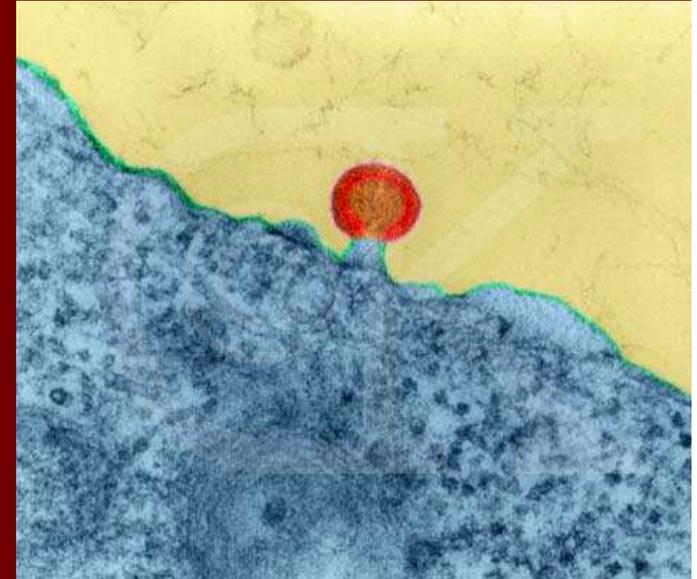
Infections progressives lentes
(pneumonies, atteintes SNC)

*Persistance du virus malgré la
réponse du système immunitaire*

VIH-1; VIH-2

1) Les rétroviridae

- Très répandu dans diverses espèces animales
- Particules sphériques 80-100 nm;
- enveloppe externe avec spicules; nucléocapside interne
- produits par bourgeonnement à la surface des cellules infectées



ARN haut poids moléculaire



*transcriptase inverse
ou reverse transcriptase (RT)*

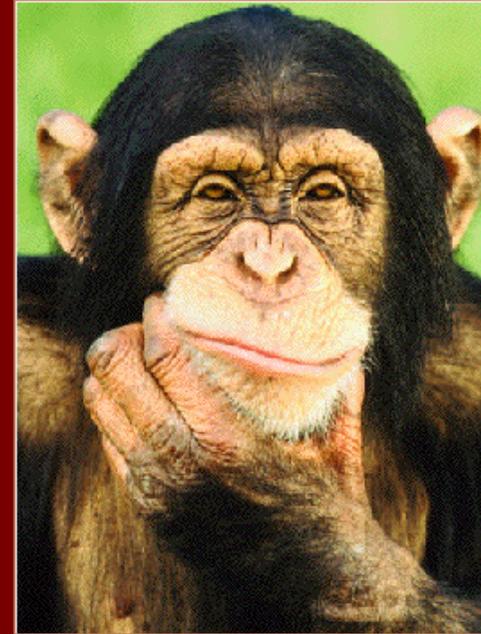
ADN proviral

2) Origine des virus VIH

VIH-1 : le chimpanzé

1er sérum **1959**

serait passé à l'homme en **1930**



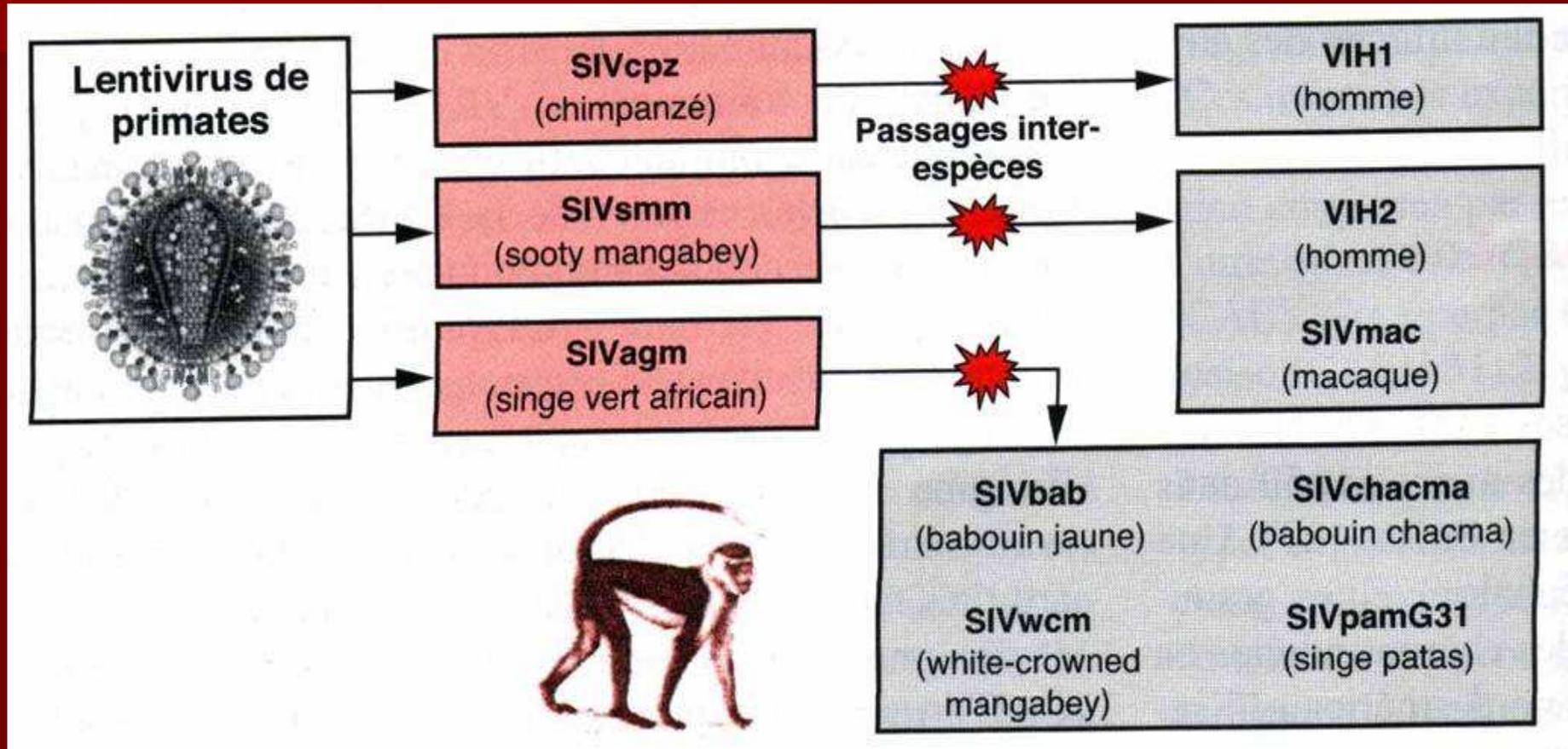
VIH-2 : le mangabey

1er sérum **1963**

serait passé à l'homme en **1940**

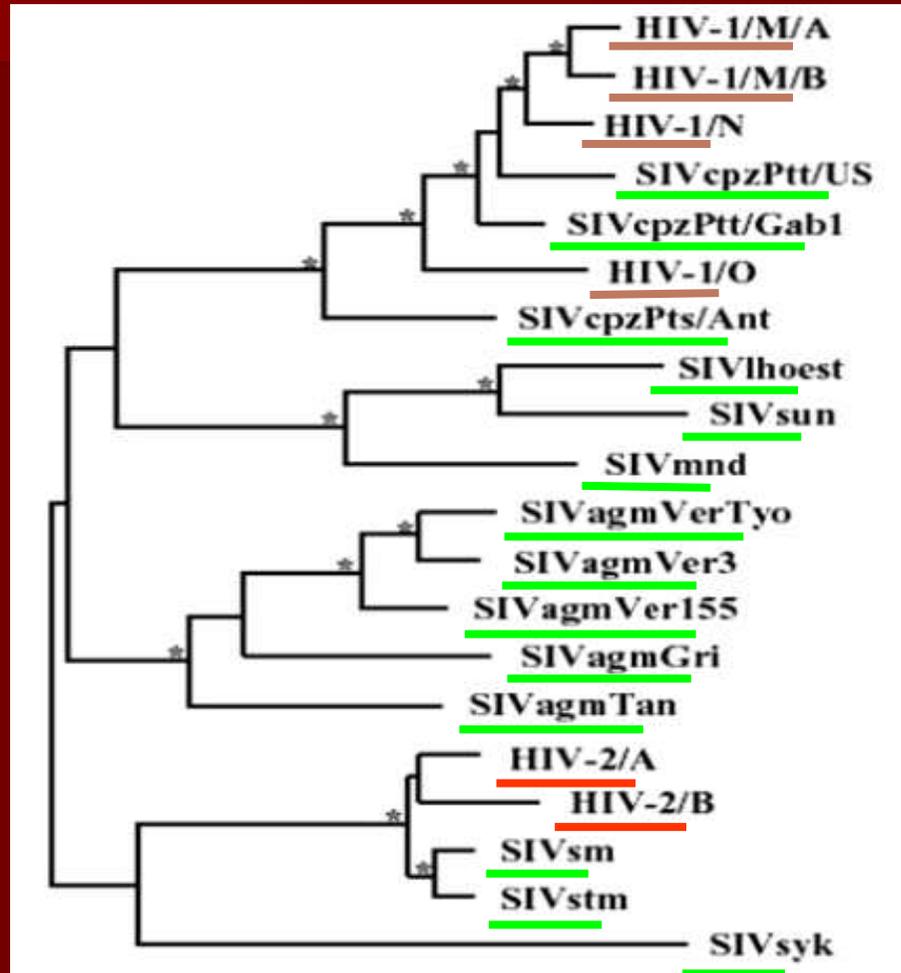


Les passages inter-espèces des lentivirus des primates



Proximité génétique *lentivirus* humains et primates
sur la base des distances génétiques, on distingue
3 groupes de VIH1 (M, N, O) et VIH2

Séquences protéiques Pol.



D'après Beer BE et al. Diversity and evolution of primate Lentiviruses. in Human Retroviruses and AIDS. Los Alamos, NM: Theoretical Biology and Biophysics Group. 1999.

3) Les différents types de virus VIH



Histoire naturelle différente :

pour VIH-2

- évolution lente,
- charge virale moindre,
- faible taux transmission mère-enfant

Genetic Diversity of HIV-1

- HIV-1 : 3 groups M, N, O

◆ group M (*major*)

• 9 subtypes: A B C D F G H J K

Nucleotide diversity in pol \cong 10-15%

Sub-subtypes: A1-A2, F1-F2, B-D

• >40 CRFs (Circulating Recombinant Forms)

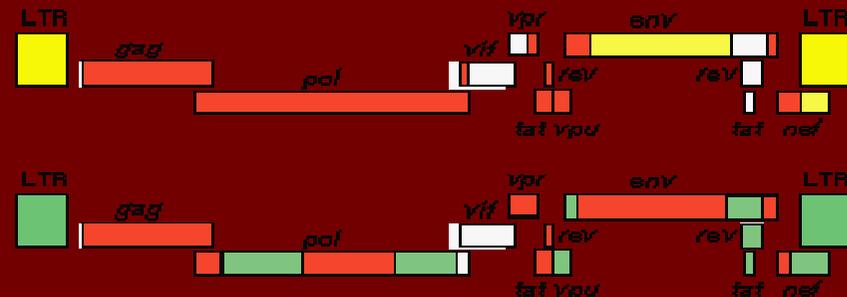
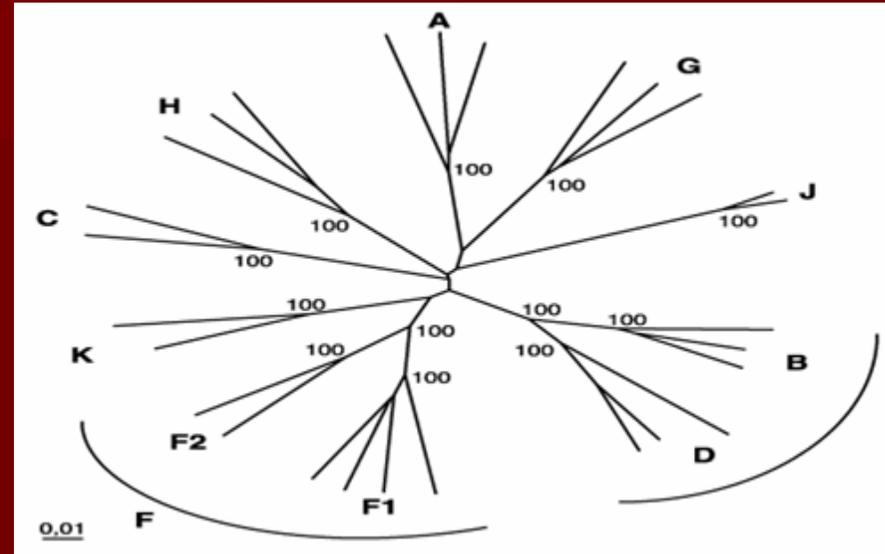
CRF01_AE = Southeast Asia

CRF02_AG = West Africa

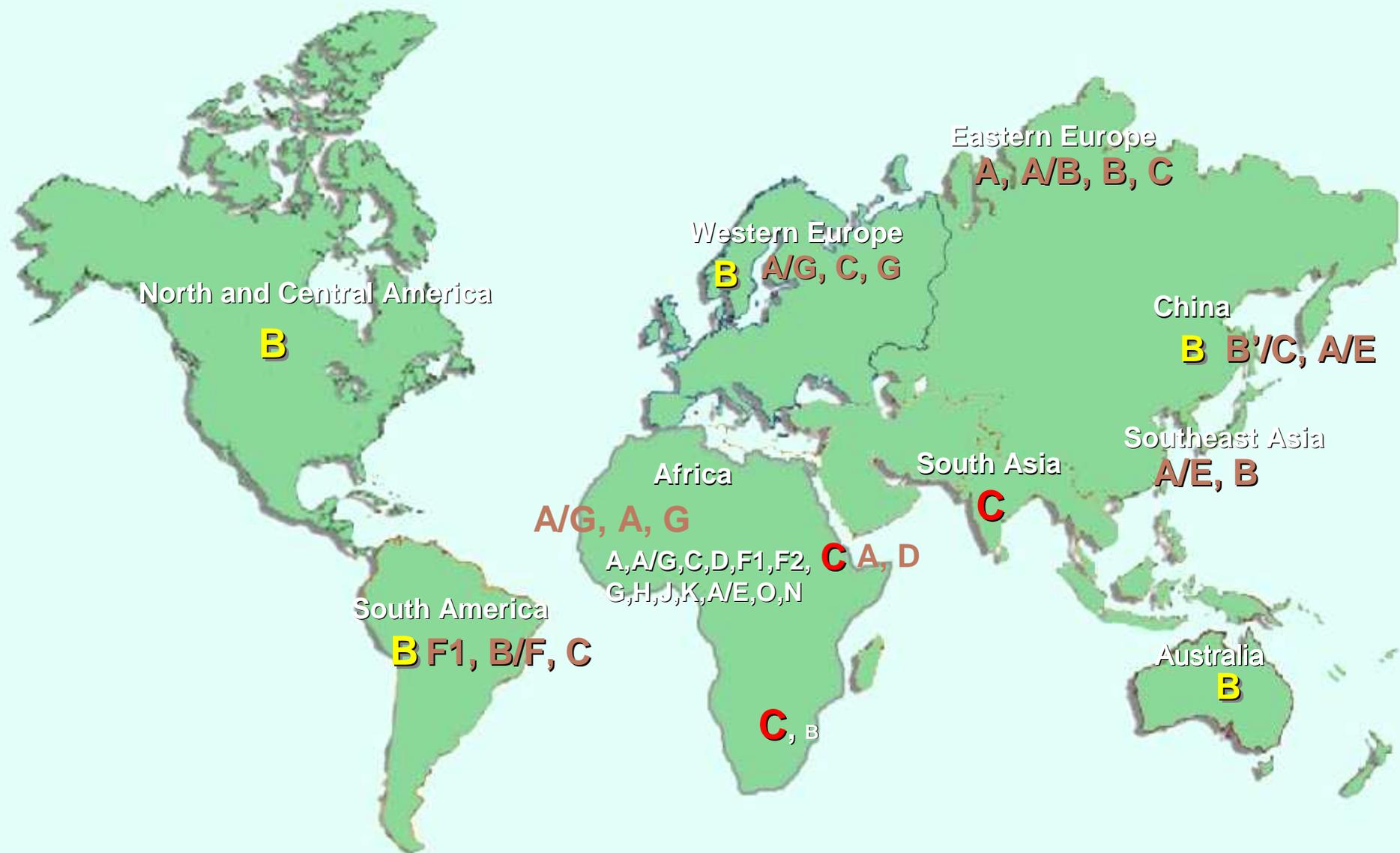
CRF03_AB, CRF04_cpx ...

◆ groups O (*outlier*) and N (*non-M/non-O*)

et P low prevalence (West Central Africa)

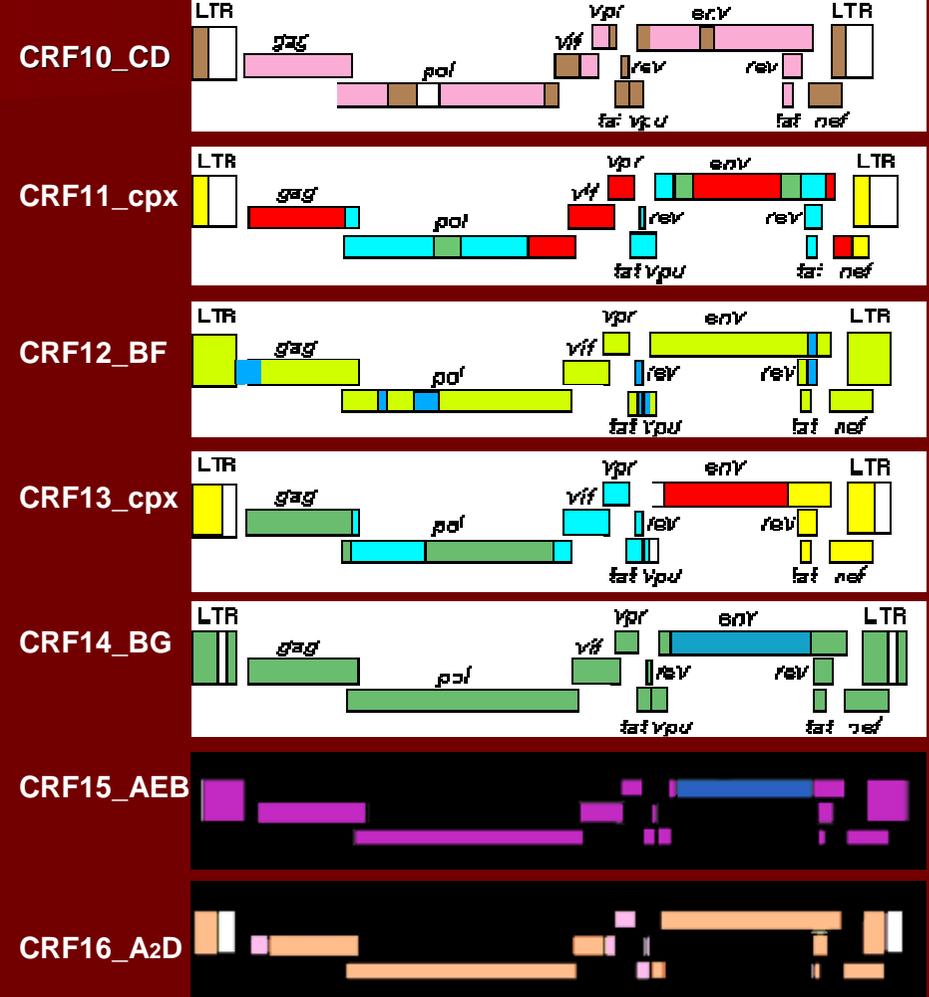
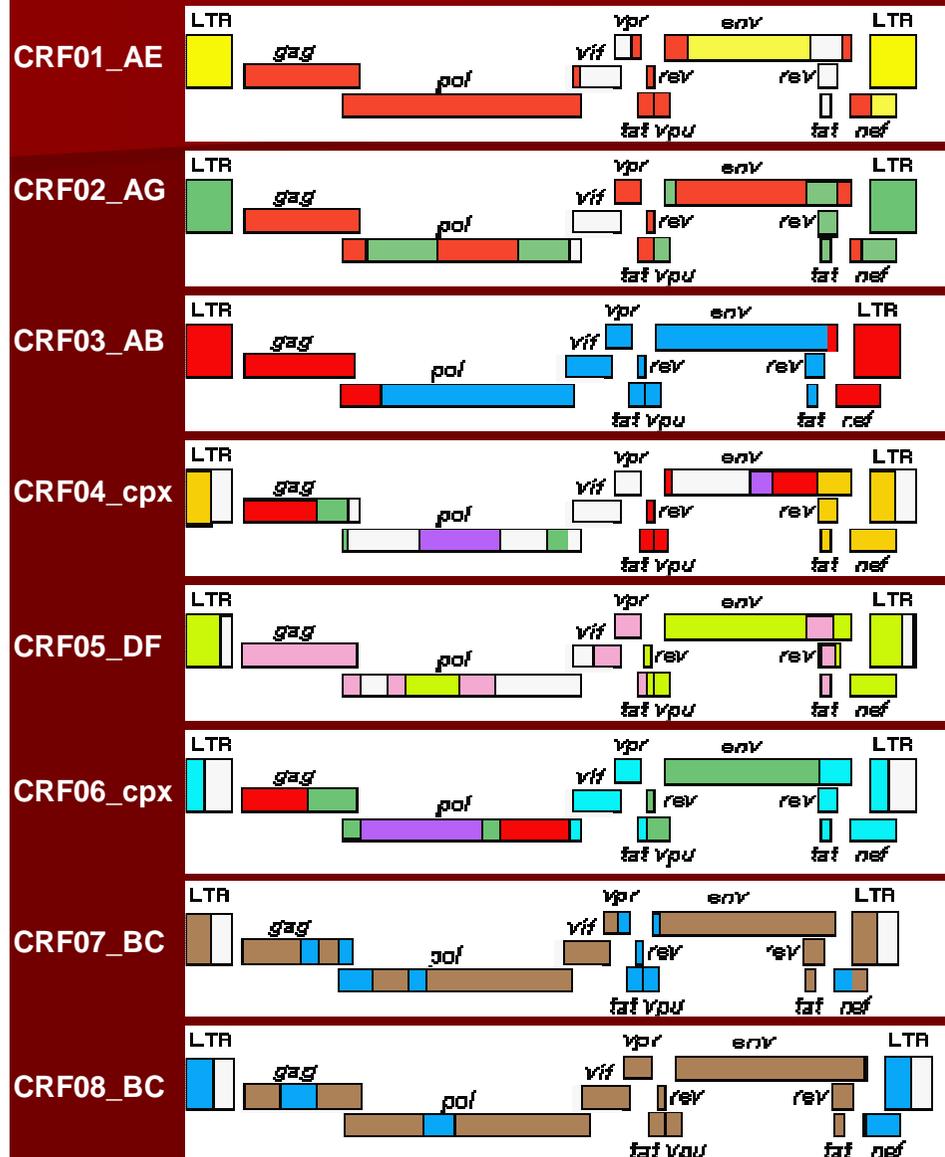


Worldwide the majority of HIV-1 are non-subtype B viruses



Recent studies have shown the increasing spreading of recombinant viruses

Mosaic structures of HIV-1: Circulating Recombinant Forms (CRFs)



- A
- B
- C
- D
- E
- F
- G
- H
- J
- K
- U
- B
- A2
- CRF01_AE

IV) TRANSMISSION

Transmission sexuelle (>90%)

par contact des muqueuses (buccales, génitales ou rectales) avec des sécrétions sexuelles ou du sang contenant du virus

Transmission sanguine

- Toxicomanie intraveineuse (partage seringue 0,7%)
- Transfusion sang et dérivés (traitement hémophilie)
- AES (accident d'exposition au sang)
- Iatrogène (aiguilles souillées)

Transmission materno-fœtale

- *In utero* pendant la grossesse (1/3 cas TMF)
- *Intrapartum* au moment de l'accouchement (2/3 cas)
- En période d'allaitement (risque supplémentaire)

Transmission par voie sexuelle

1) Transmission homme → **femme** > transmission femme → homme

Au cours d'1 seul rapport sexuel :

- . homme VIH+ → femme = 0,15%
- . femme VIH+ → homme = 0,09%

Avec un partenaire VIH+ :

- . homme → femme = 23%
- . femme → homme = 12%

2) Risque variable selon type de relations sexuelles

Rapport anal : risque ↗

- . **Passif** (réceptif) ++ : 0,5 – 3%
- . Actif (insertif) : < 0.2%

Rapport orogénitaux :

- risque très faible :
- risque surtout pour réceptif 0,04%

3) Risque à moduler en fonction de la réplication virale :

charge virale élevée augmente le risque

Transmission du VIH

virus

Cellule
hôte

Facteurs de risque de transmission du virus

Quantité de « l'inoculum »
= charge virale
(nombre particules virales)

Présence de cellules réceptrices
(lymphocytes, monocytes/
macrophages, cellules dendritiques)

Réplication virale élevée

- primo-infection
- SIDA maladie

Quantité sang > sécret. génitales > ...

Récepteur (du meilleur au moins bon)

- sang circulant
- rectum
- vagin
- verge
- bouche

Autres modes de transmission

- ▶ Le VIH est présent dans
 - le sang, les sécrétions génitales → ATTENTION
 - le LCR, le liquide pleural, le liquide bronchoalvéolaire → risque professionnel

- ▶ On le retrouve également dans la salive, les larmes, les urines
 - pas de risque
 - car virus en faible concentration et avec composants l'inactivant

donc transmission = SANG – SEXE - TMF

II. Le virus VIH

**structure et organisation
du génome viral**



Rappel 1 : un virus veut survivre et doit +/- se répliquer

- Il doit donc
- ▶ protéger l'information (génomé)
 - ▶ faire pénétrer l'information ds la cellule (besoin cellule)
 - ▶ répliquer l'information

Rappel 2: un virus emmène avec lui le strict minimum

▶ Le génome

ADN ou ARN; simple ou dble brin; segmenté
ou non

▶ La capsid (Καπσοσ = capsos = boîte)

répétition s/s U prot = capsomères

▶ +/- enveloppe

STRUCTURE DU VIH 1

Protéine d'enveloppe

Gp 120(env)

Gp 41 transmembranaire
(env)

Précurseur Gp 160

Protéine de nucléocapside

Protéine de matrice p18
(gag)

Protéine p13 liée à ARN
(gag)

Protéine de capsid p24
(gag)

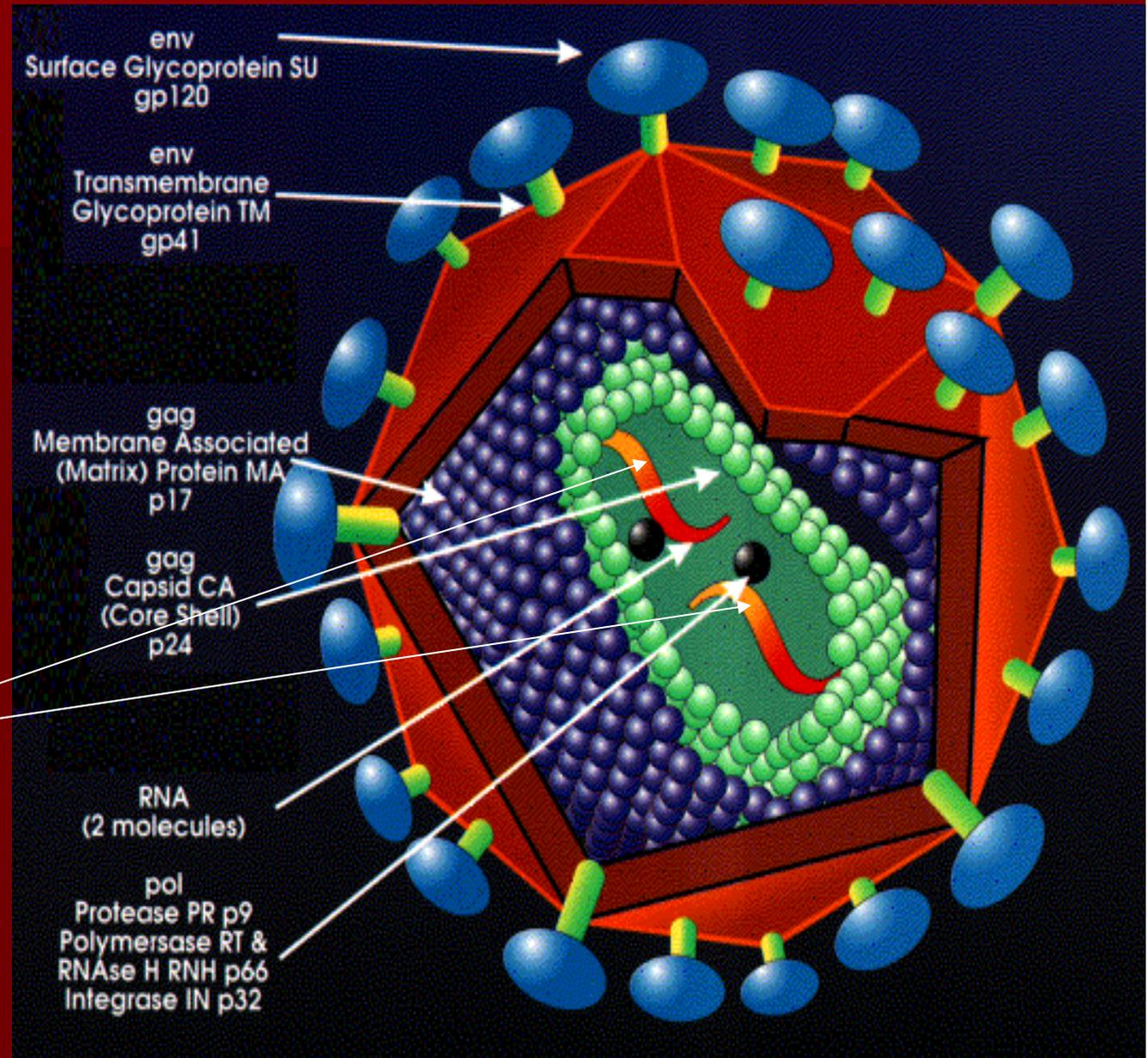
ARN (2 molécules)

Enzymes

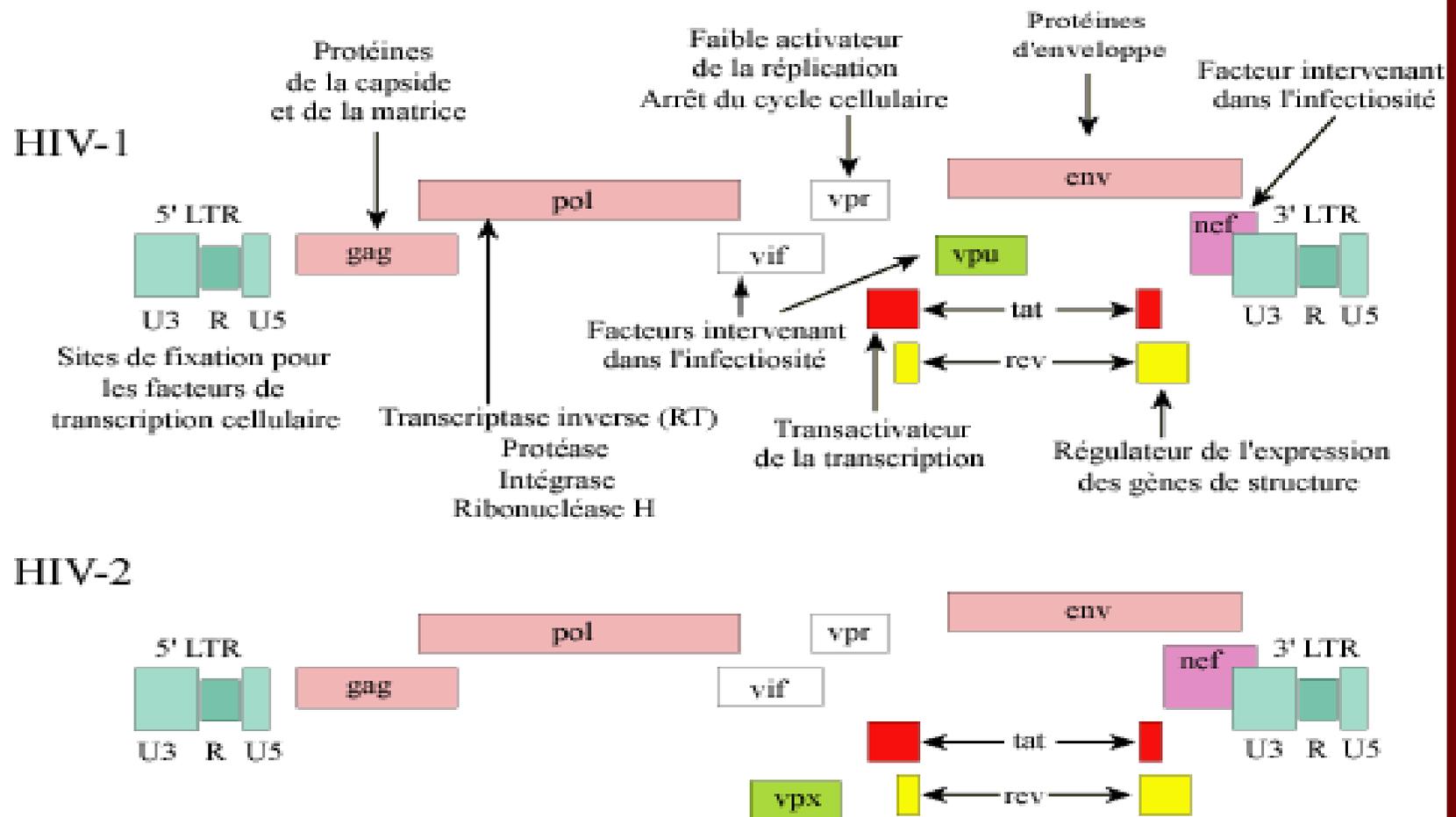
Protéase p12 (pol)

Reverse transcriptase +
polymérase + RNase H
p51/68 (pol)

Intégrase p 34 (pol)



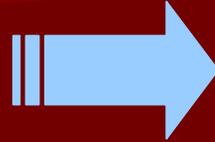
Structure génomique des VIH-1 et VIH-2



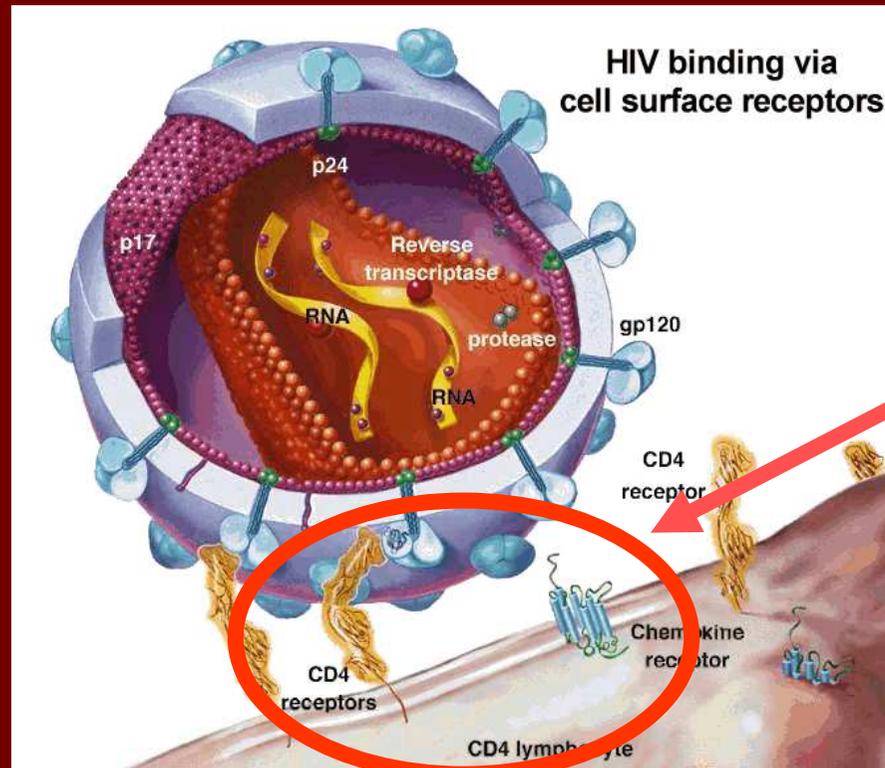
1) Multiplication et Physiopathogénèse de l'infection

La rencontre d'un virus avec son hôte ...

Virus :
2 GP d'enveloppe
GP120 et GP41



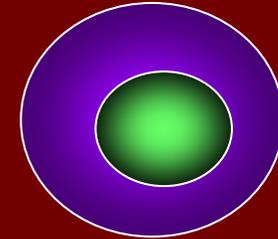
Cellule hôte :
2 récepteurs de pénétration
CD4 et récepteur chimiokine
(CCR5 - CXCR4,.....)



Les cellules cibles du VIH (1)

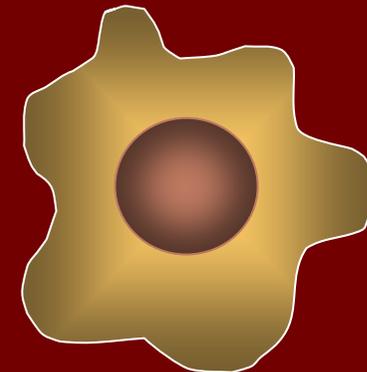
A) Les lymphocytes T CD4+

- représentent plus de 90% des cellules infectées
- infection très stable : virus intégré (provirus)
- infection productive
- activation des cellules infectées \Rightarrow \uparrow réplication virale
- CCR5 et CXCR 4



B) Les monocytes / macrophages

- représentent 5 à 7% des cellules infectées
- Infection productive
- CCR5



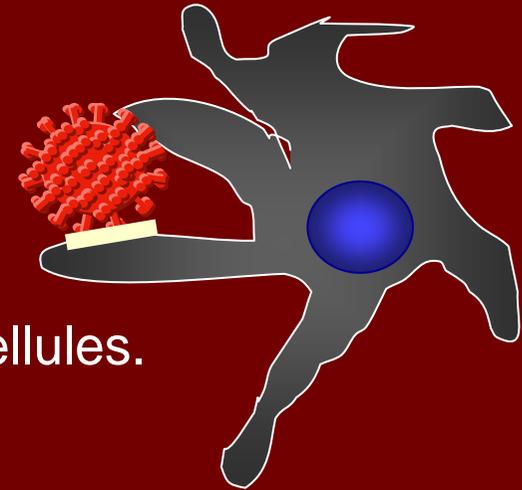
\rightarrow **CELLULES RÉSERVOIRS ET PRODUCTRICES**

Les cellules cibles du VIH (2)

C) Les cellules dendritiques :

- infection transitoire : non productrice
- internalisation du virus (sans réplication virale)
- transport et transmission du virus à d'autres cellules.

- rôle du récepteur de surface **DC Sign**,
(lectine = véritable "colle" à virus)



→ ROLE DANS LA DISSÉMINATION DES PARTICULES VIRALES

Les réservoirs de VIH

Réservoirs cellulaires cellule infectée de façon latente

Lymphocytes CD4 (cellule mémoire)

Monocytes / macrophages

Cellules dendritiques

Réservoirs anatomiques : tissus à forte densité de cellules lymphocytaires

Ganglions lymphatiques, foie, rate

Tissu lymphoïde : tube digestif

Cerveau

Compartiments génitaux (masculin et féminin)

Kulkosky J et Bray S. Curr HIV Res 2006; 4: 199-208.

Blankson JN, Persaud D et Siliciano RF. Annu Rev Med 2002; 53: 557-93.

Pierson T, McArthur J et Siliciano RF. Annu Rev Immunol 2000; 18: 665-708

III) Tropisme au cours de l'infection

Les différents co-récepteurs de pénétration du VIH selon le stade l'infection

*Stade précoce de l'infection
(transmission)*



Stade tardif de l'infection

VIH R5



CCR5



Virus NSI (non syncytia inducing)

VIH X4



CXCR4

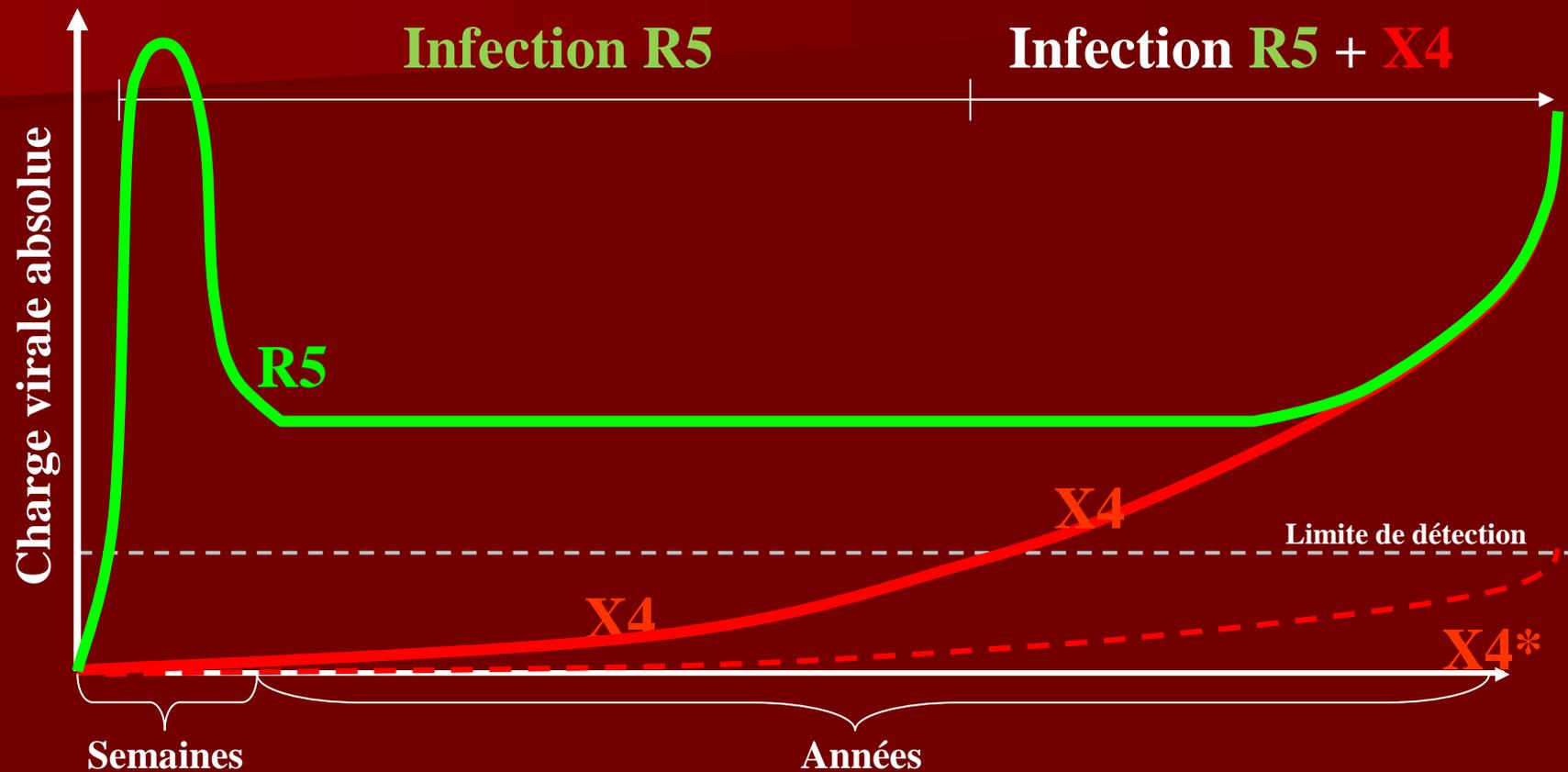


Virus SI (syncytia inducing)

Il existe des virus à double tropisme : T trope et M trope

Il existe des cellules avec expression des 2 co-recepteurs (CCR5 et CXCR4)

Les virus à tropisme R5 prédominent aux stades initiaux et persistent tout au long de la maladie



Délai après transmission du VIH

* Chez certains patients, la quantification des virus de tropisme X4 est difficile avec les techniques de détections habituelles, quel que soit le stade de progression de la maladie (infections majoritairement R5).

Prévalence des variants R5 et X4 au cours de l'infection à VIH-1

- **VIH à tropisme CCR5 (virus R5) :**
 - Responsables de presque tous les nouveaux cas de transmission par voie sexuelle de l'infection par VIH-1¹
 - **Prédominant au cours de l'infection, y compris aux stades avancés de la maladie^{1,2}**

- **VIH utilisant CXCR4 (virus X4 ou D/M)**
 - Emergent après plusieurs années d'infection par le VIH-1^{2,3}
 - Sont associés à des taux de lymphocytes CD4+ faibles, un déclin rapide des lymphocytes CD4+ et une progression rapide de la maladie^{3,4}
 - **Virus à tropisme X4 pur : ne seraient retrouvés que chez 0 à 5 % des patients^{4,5}**

1. Moore JP, et al. AIDS Res Hum Retroviruses 2004; 20:111-26.

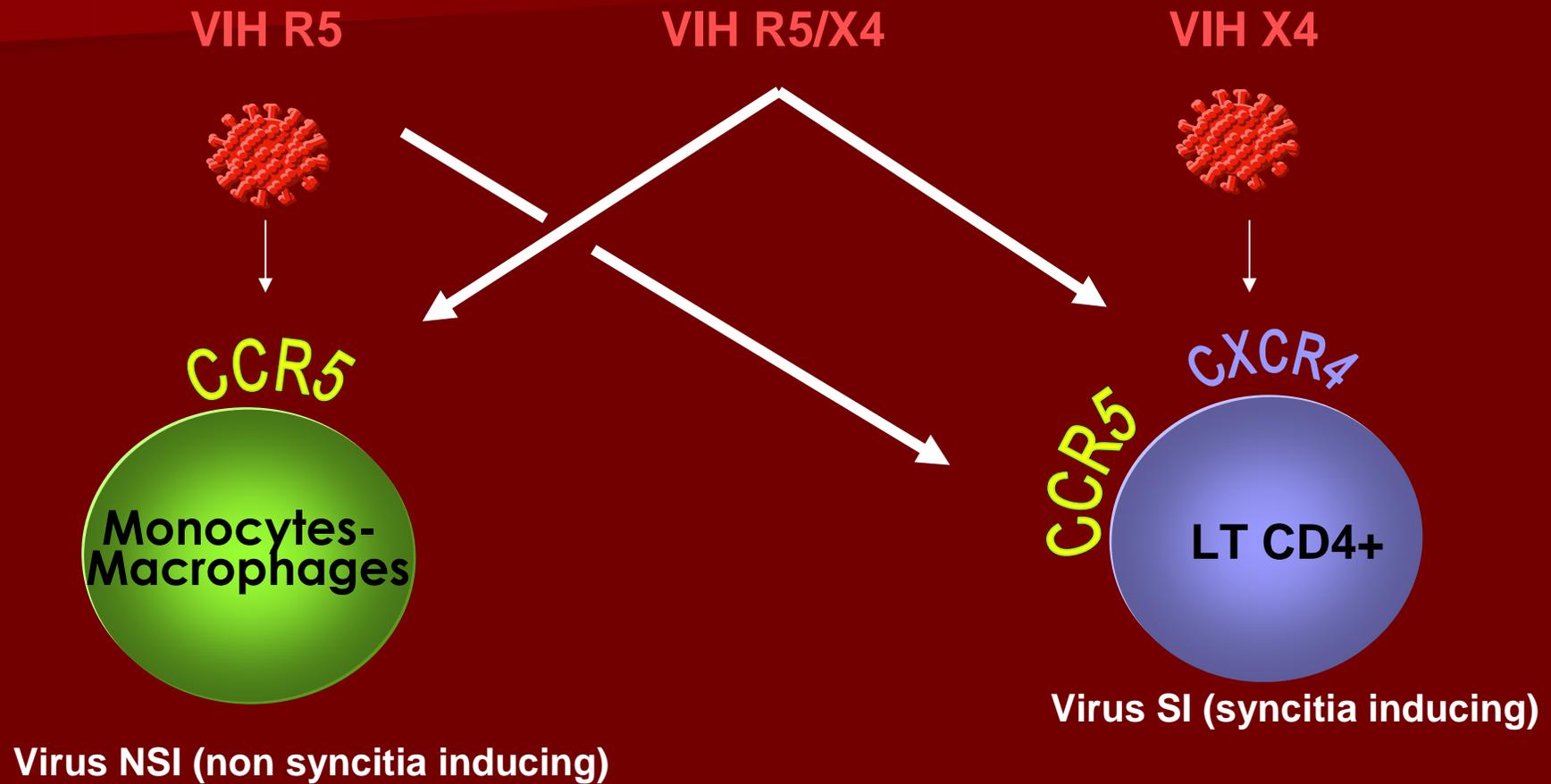
2. Shaheen F, et al. Curr Opin Infect Dis 2004; 17:7-16.

3. Richman DD, et al. J Infect Dis 1994; 169:968-74.

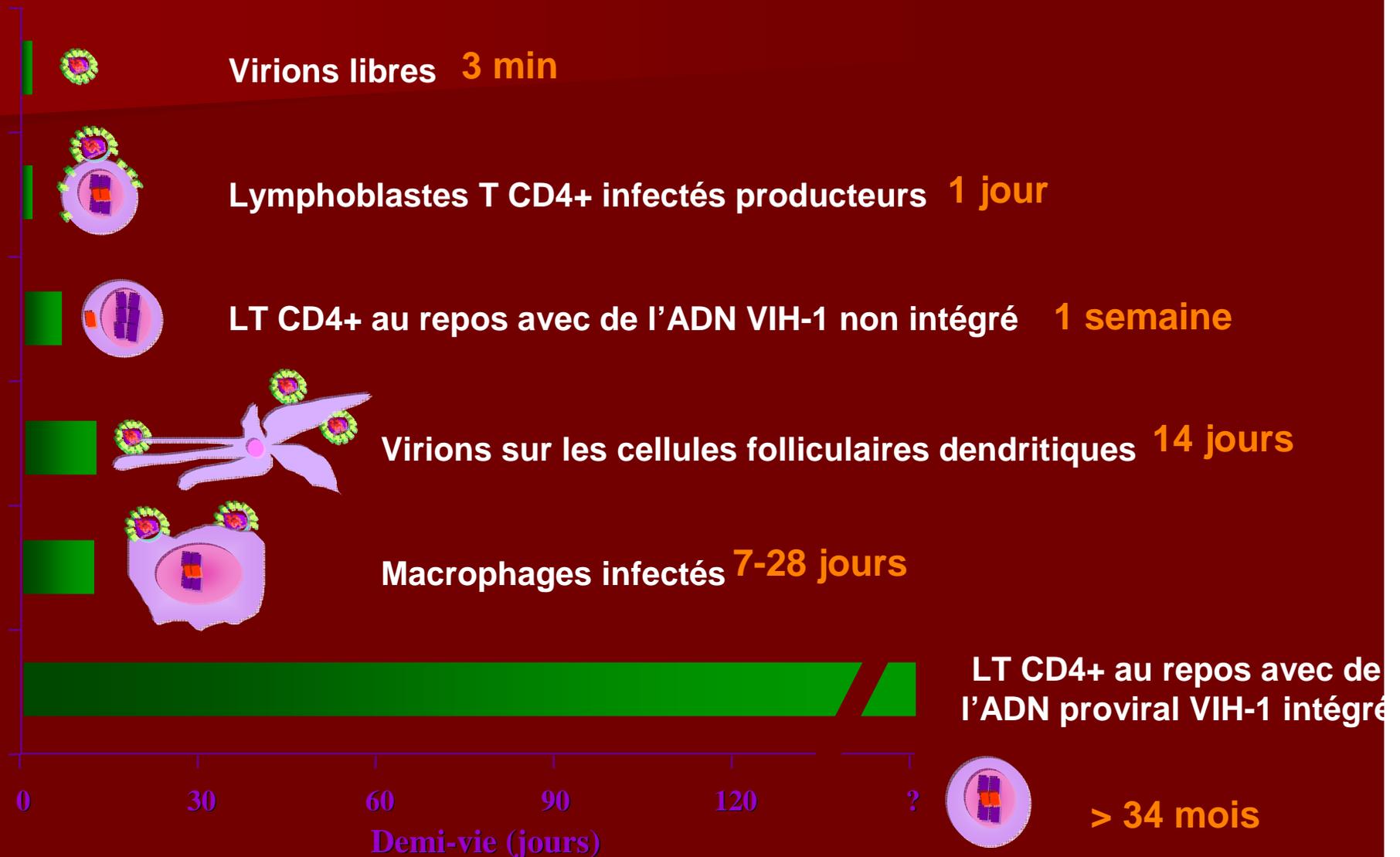
4. Moyle GJ, et al. J Infect Dis 2005; 191:866-72.

5. Wilkin TJ, et al. Clin Infect Dis 2007; 44:5915.

Il existe des virus à double tropisme : T trope et M trope
Il existe des cellules avec expression des 2 co-recepteurs (CCR5 et CXCR4)



2) Demi-vies estimées des différentes formes du VIH.

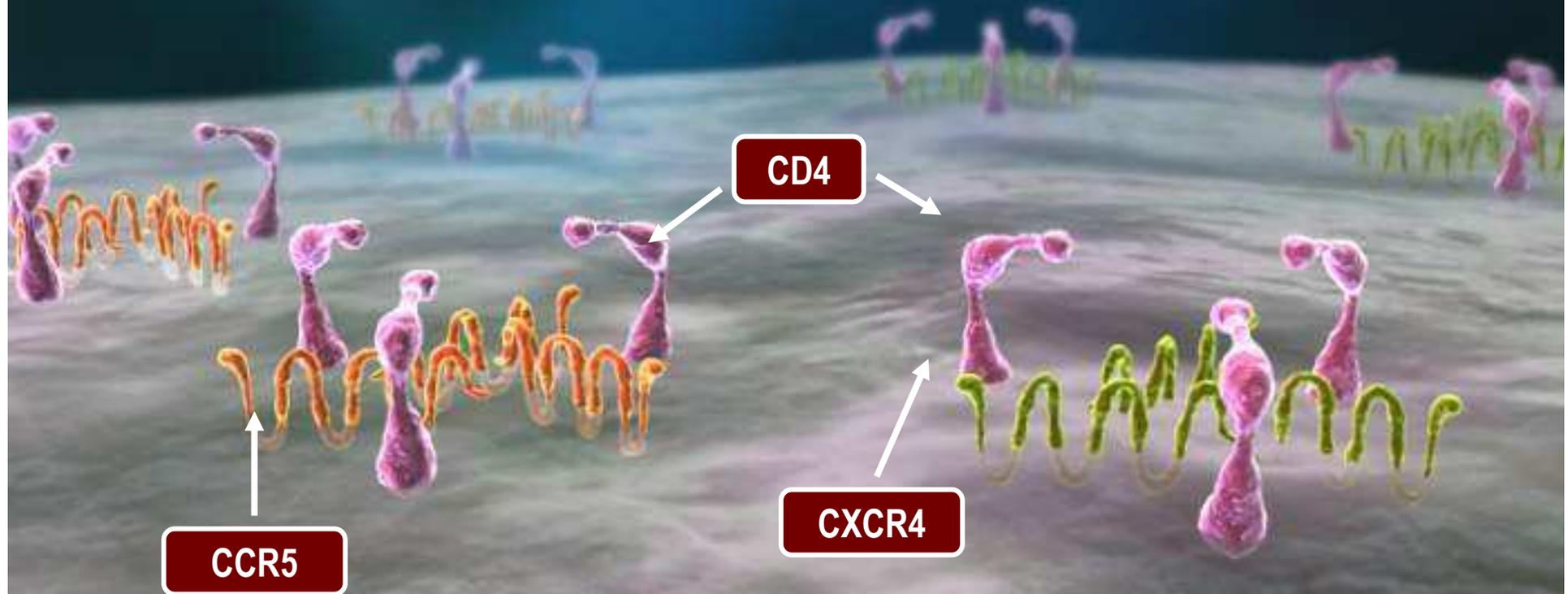


D'après Siliciano, AIDS 1999, 13 Suppl A:S49-58.

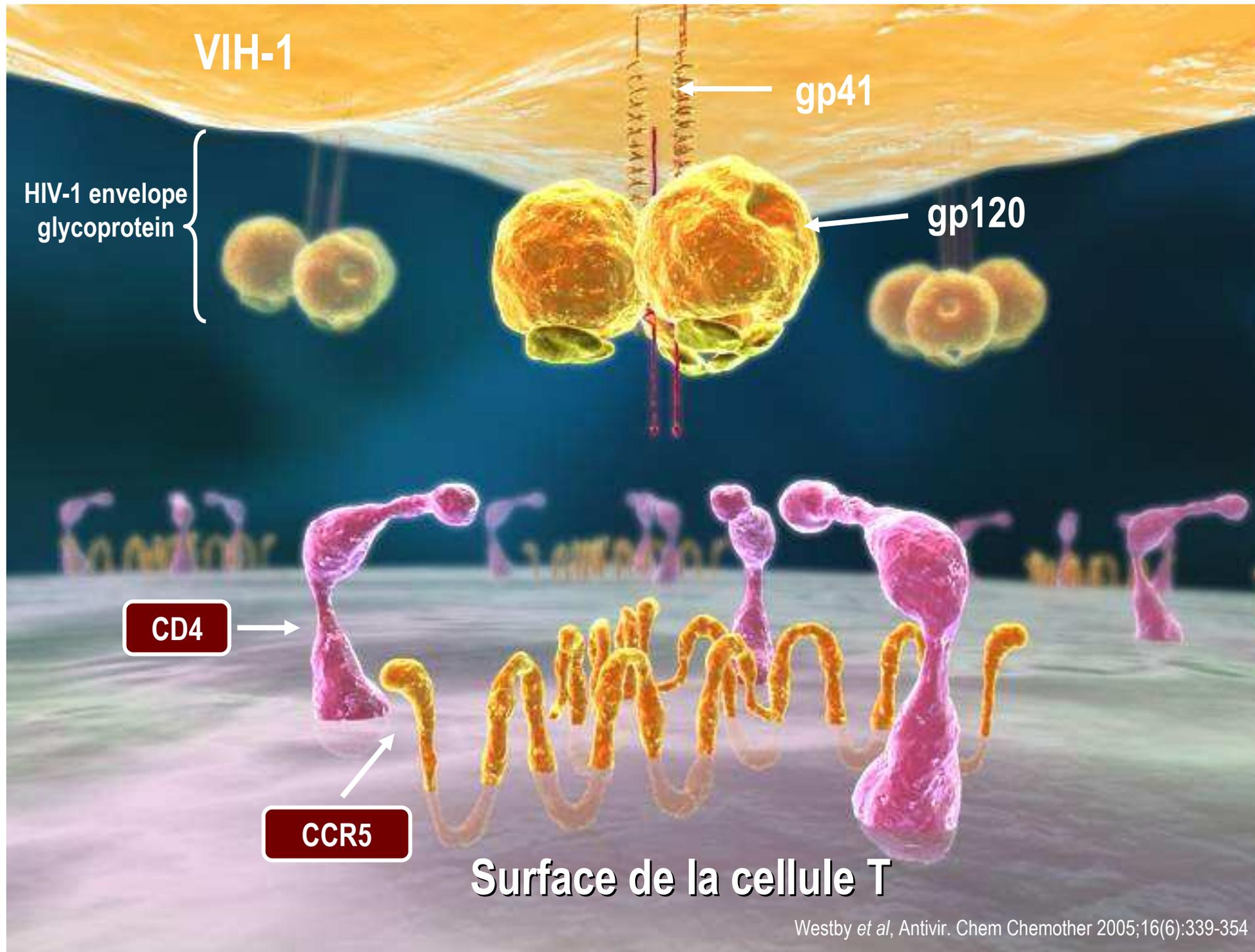
V) Virus

- récepteurs et co-récepteurs de pénétration
- Cellules cibles
- Cycle réplicatif
- Dynamique de réplication et conséquences sur variabilité du virus

CD4, CCR5 et CXCR4 nécessaires à la liaison et l'entrée du VIH



Surface de la cellule T



VIH-1

gp41

gp120

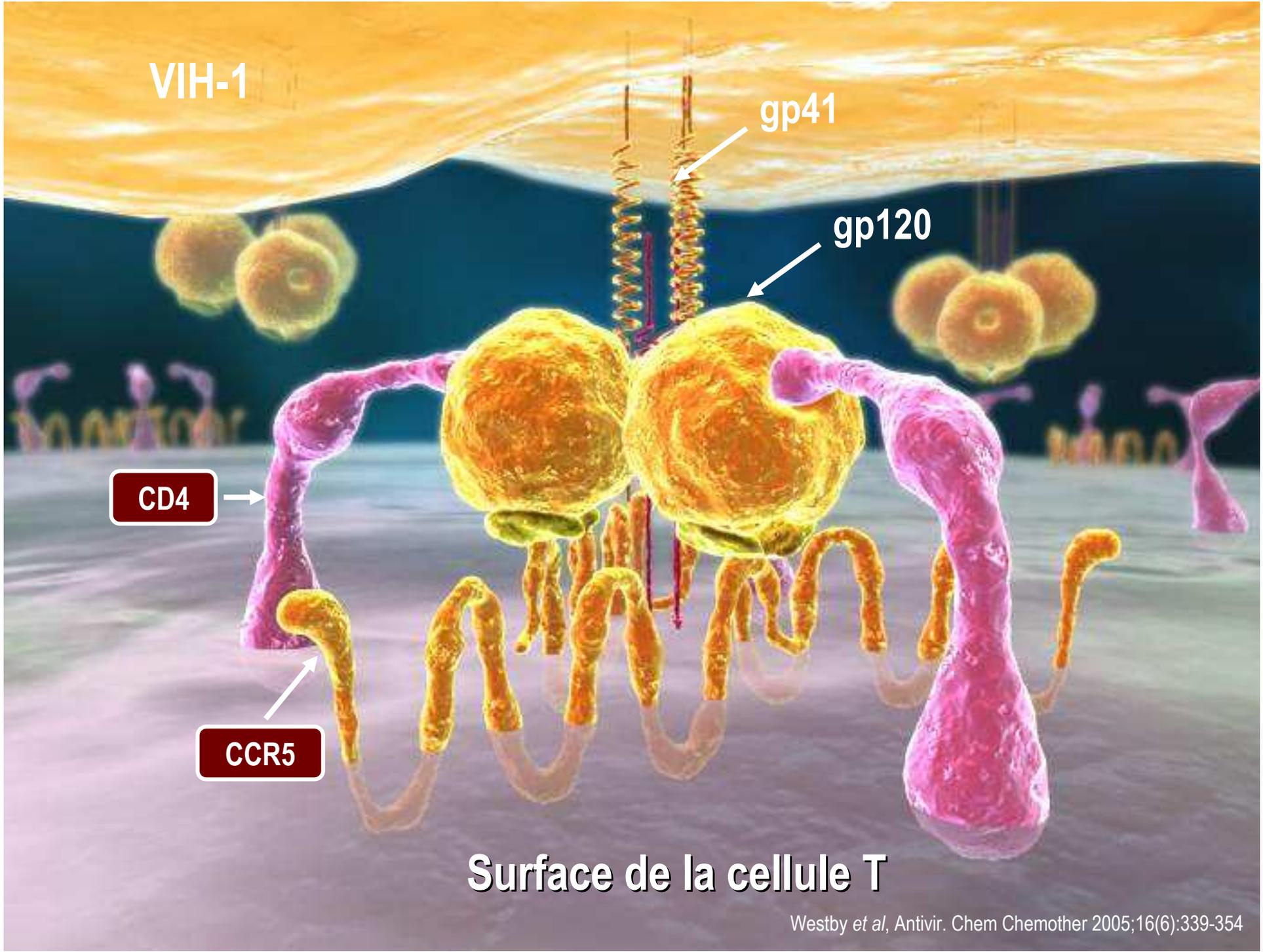
CD4



CCR5



Surface de la cellule T



VIH-1

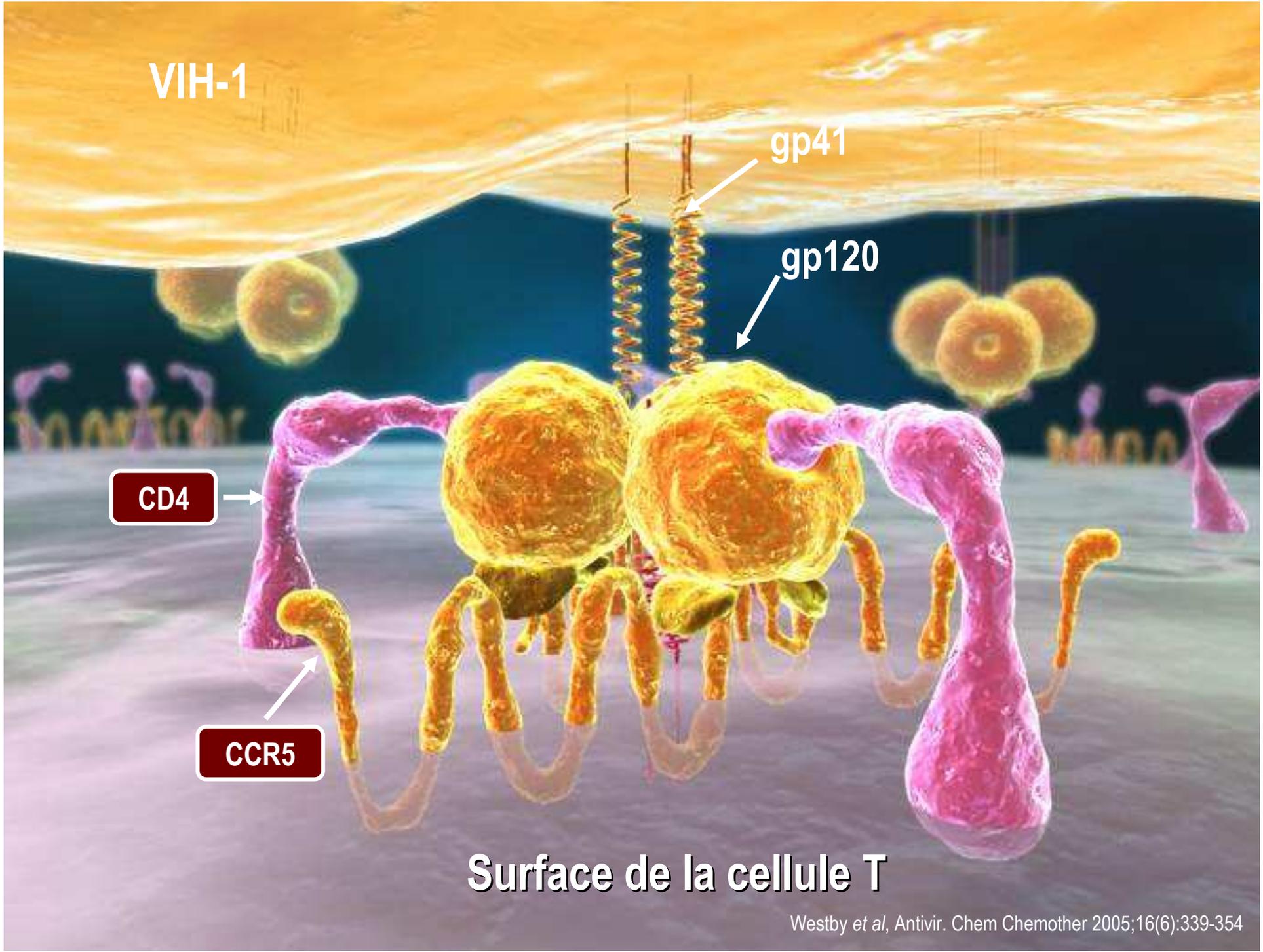
gp41

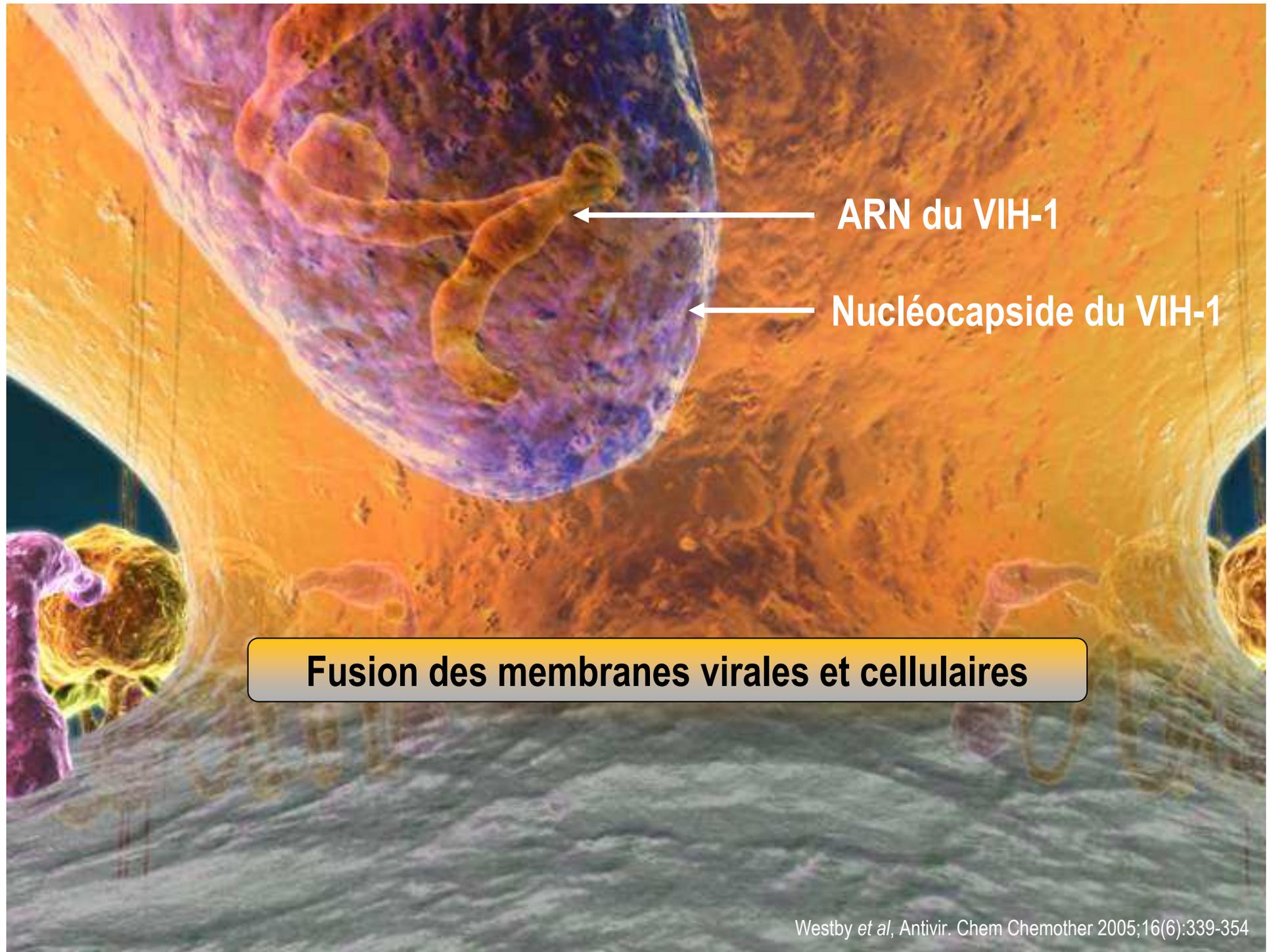
gp120

CD4

CCR5

Surface de la cellule T



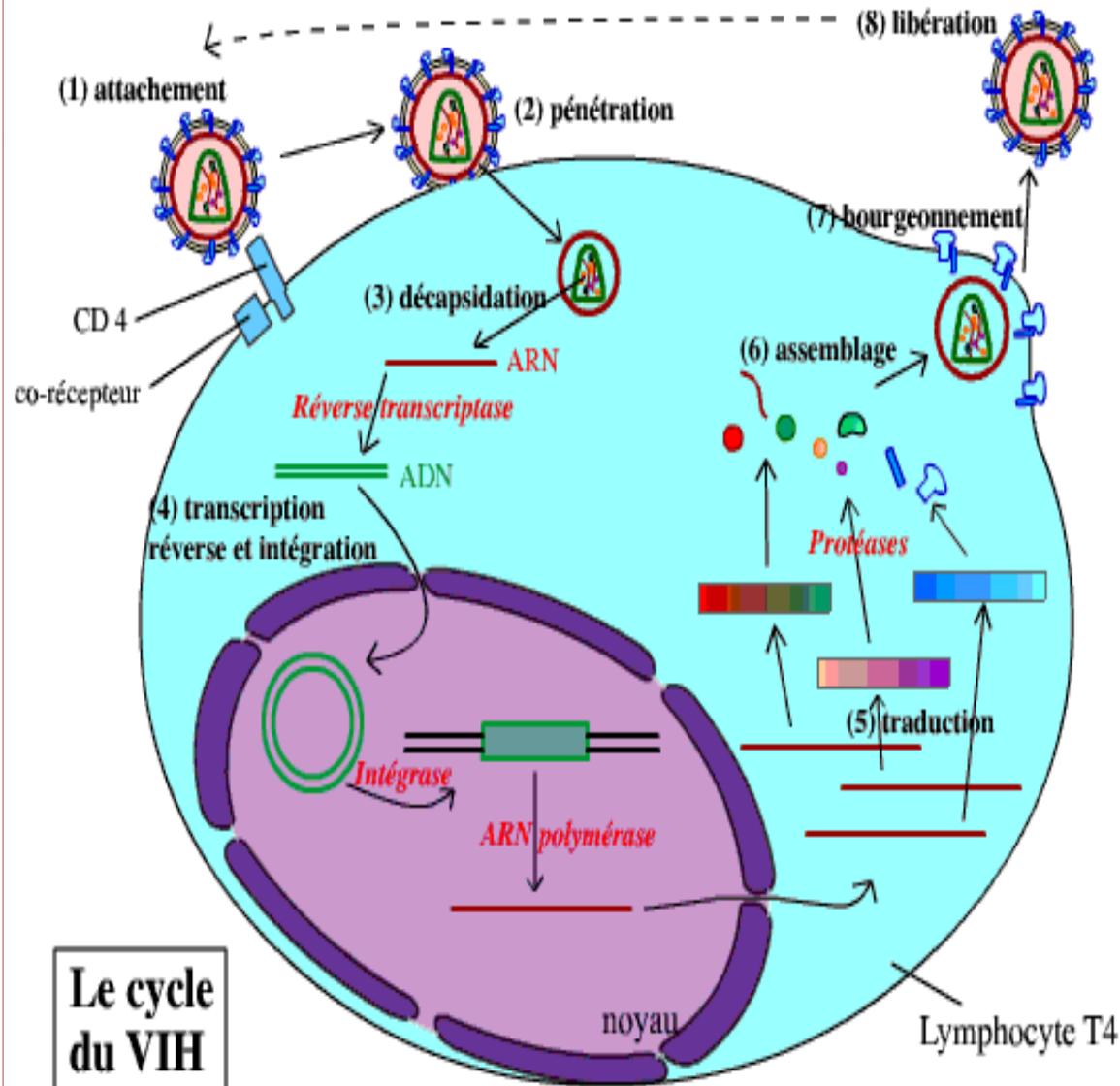


ARN du VIH-1

Nucléocapside du VIH-1

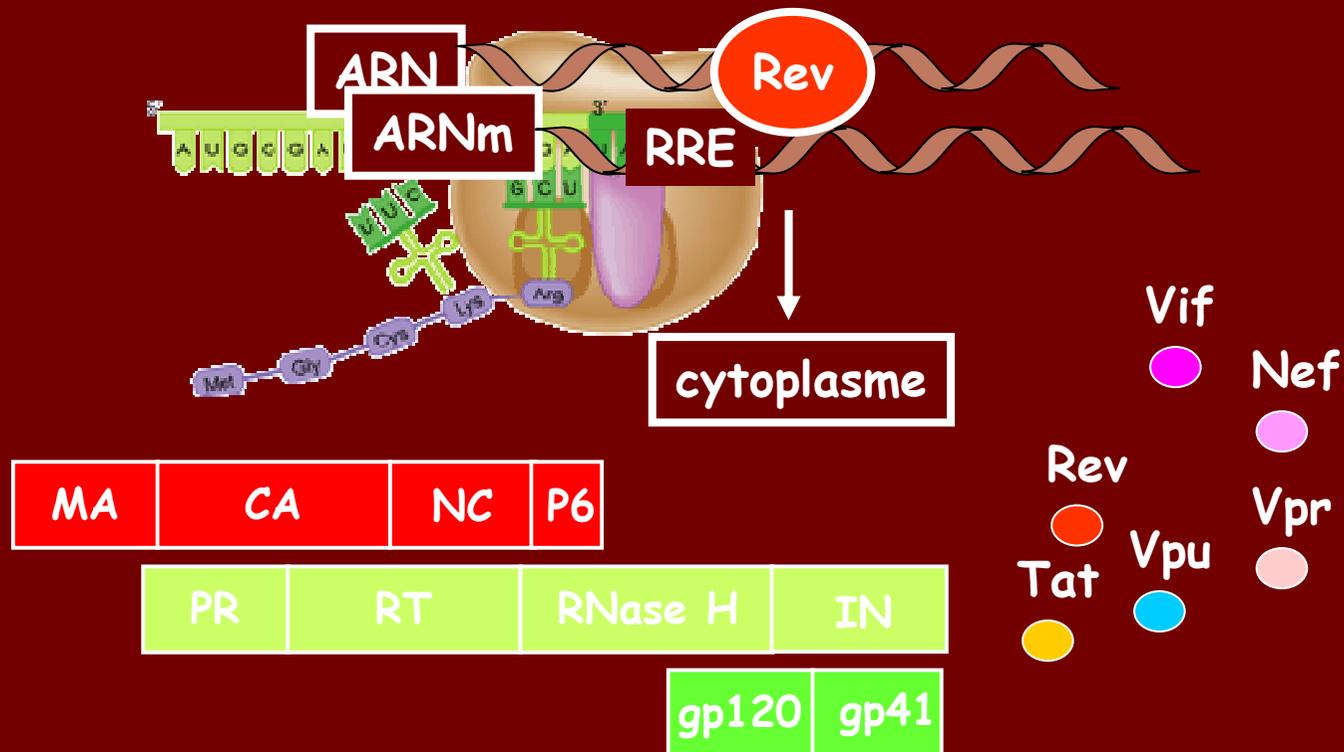
Fusion des membranes virales et cellulaires

Le cycle réplcatif du virus



1. Attachement; fusion, pénétration, décapsidation
2. Retrotranscription par RT: ARN \rightarrow ADN (*inhib RT*)
3. Polymérisation par RT: ADN \rightarrow ADN dble brin
4. Intégration ADN proviral
5. Transcription provirus \rightarrow ARN génomique par ARN polymérase cell
6. Epissage \rightarrow ARNs messagers
 - * ARN génome
 - * synthèse protéines
7. Assemblage, encapsidation
8. Maturation protéines virales (*inhib protease*)

Cycle de vie du VIH (traduction)



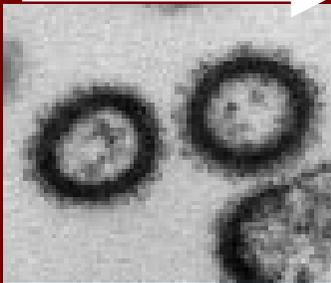
Cycle de vie du VIH (Maturation et sortie)



Précurseur Gag



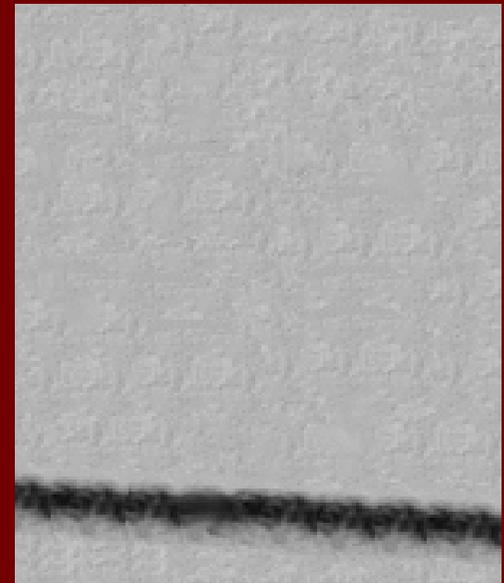
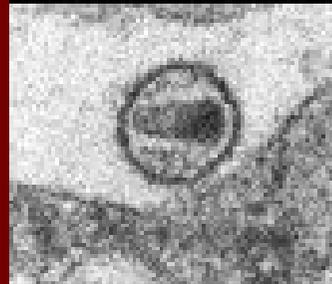
Virions immature
(non-infectieux)



Protéines



Virions mature
(infectieux)



Dynamique de la réplication virale du VIH-1

LES CELLULES

**Pool des cellules
à réplication rapide**

Lymphocytes CD4 activés $\frac{1}{2}$ vie = 1,6j
→ infection productive

**Pool des cellules
à réplication lente**

- Lymphocytes CD4 au repos $\frac{1}{2}$ vie = 10-21j
- Macrophages $\frac{1}{2}$ vie = 80j
→ infection latente

LE VIRUS

En 2,6j : cycle complet en 2,6j
*le virus quitte la cellule, infecte une autre cellule
et produit de nouvelles particules virales*

10X10⁹ virions produits/j

Variabilité élevée du VIH-1 causes et conséquences

- 1) **Réplication intense** : 10 milliards de virions produits par jour
- 2) **Erreurs de la Reverse Transcriptase (RT)**

1 erreur (mutation) à chaque cycle réplicatif ($1/10^4$ nucléotides)
= survenue de mutations au hasard (**quasiespèces**)

⇒ **Présence spontanée de mutations de résistance**

⇒ population hétérogène; mélange complexe et varié de nombreuses « **quasi-espèces** » (populations mutées minoritaires)

Variabilité élevée du VIH

Risque échappement
au système immunitaire
et aux antirétroviraux

- échappera aux **anticorps neutralisants**
(mutations gène env)
- échappera aux **cellules T cytotoxiques** (CTL CD8+)
(mutations au niveau épitopes qui sont les sites antigéniques de reconnaissance par les CD8)
- échappera aux **antirétroviraux +++**
(mutations sur les gènes codant pour les protéines cibles, en particulier RT et protéase virale)

Mécanisme du déficit immunitaire lié au VIH

❑ Déficit QUANTITATIF

- Lymphopénie progressive T CD4
- Déficit multifactoriel

❑ Déficit QUALITATIF

- Atteintes de fonctions des lymphocytes T CD4
- Anomalies immunitaires multiples

**Association des déficits qualitatif et quantitatif des lymphocytes T CD4 :
VARIABLE d'un sujet à l'autre
→ Expression variable de la maladie**

Histoire Naturelle de l'infection VIH

= rapport de force entre un virus et son hôte (CD4)

évolution péjorative si virus > lymphocytes CD4

Histoire naturelle de l'infection HIV

Contamination

**Pas de signe clinique
= asymptomatique**

**signe clinique
= symptomatique**



Diagnostic +/- tardif
parfois au stade SIDA

$\frac{3}{4}$ cas ; 1- 3 semaines après:
= infection aiguë HIV (primo-infection)

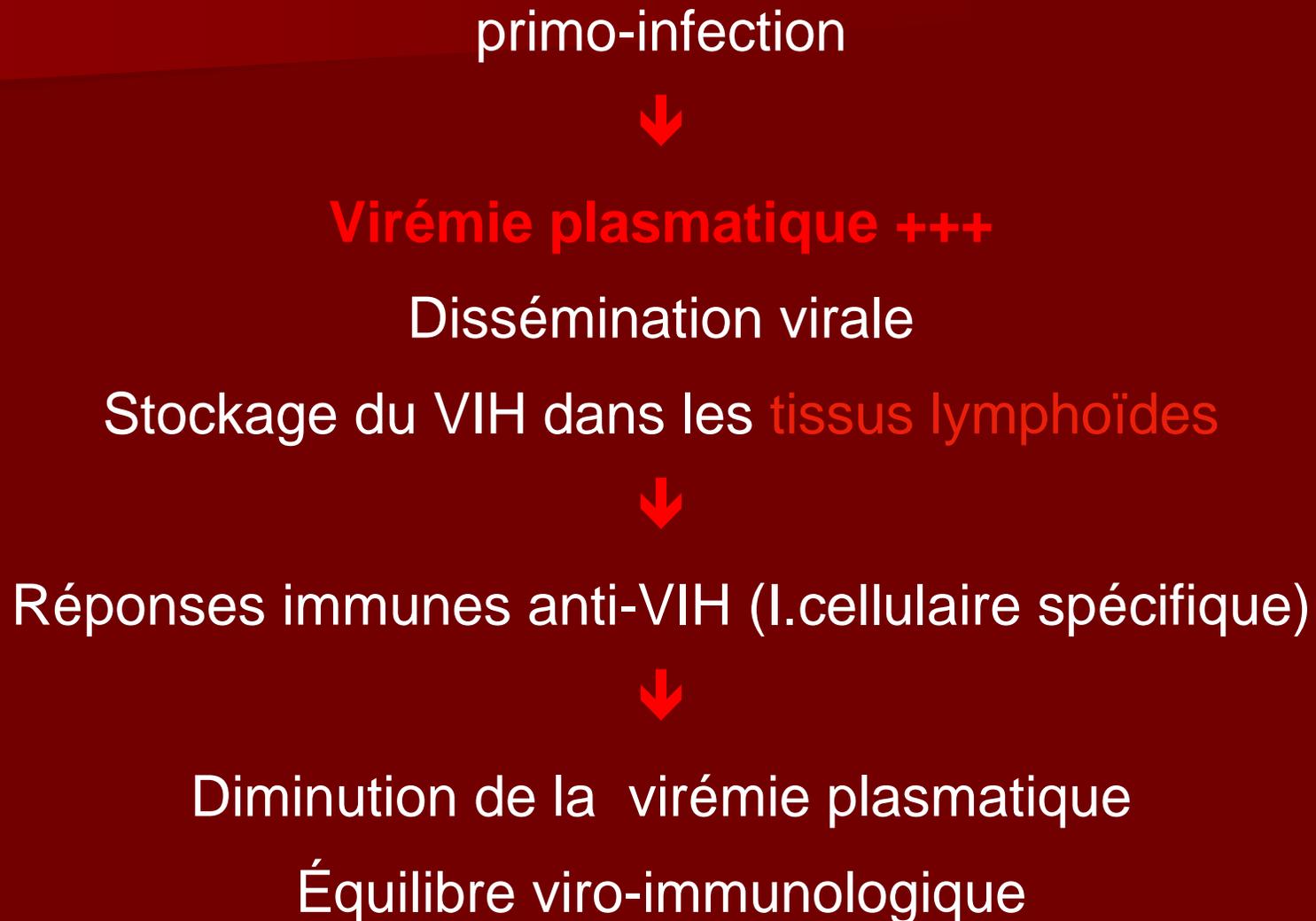
fièvre, angine, ganglions (adénopathies)
fatigue (asthénie), éruption, méningite...

*penser au risque
possible d'être
VIH+*

*Diagnostic et
prise en charge
immédiats*

Étapes initiales de l'infection VIH

de la primo-infection à la phase chronique de l'infection



Evolution spontanée

- 1. Phase aiguë ou primo-infection
 - durée : quelques semaines
 - réplication virale intense
 - infectiosité maximale

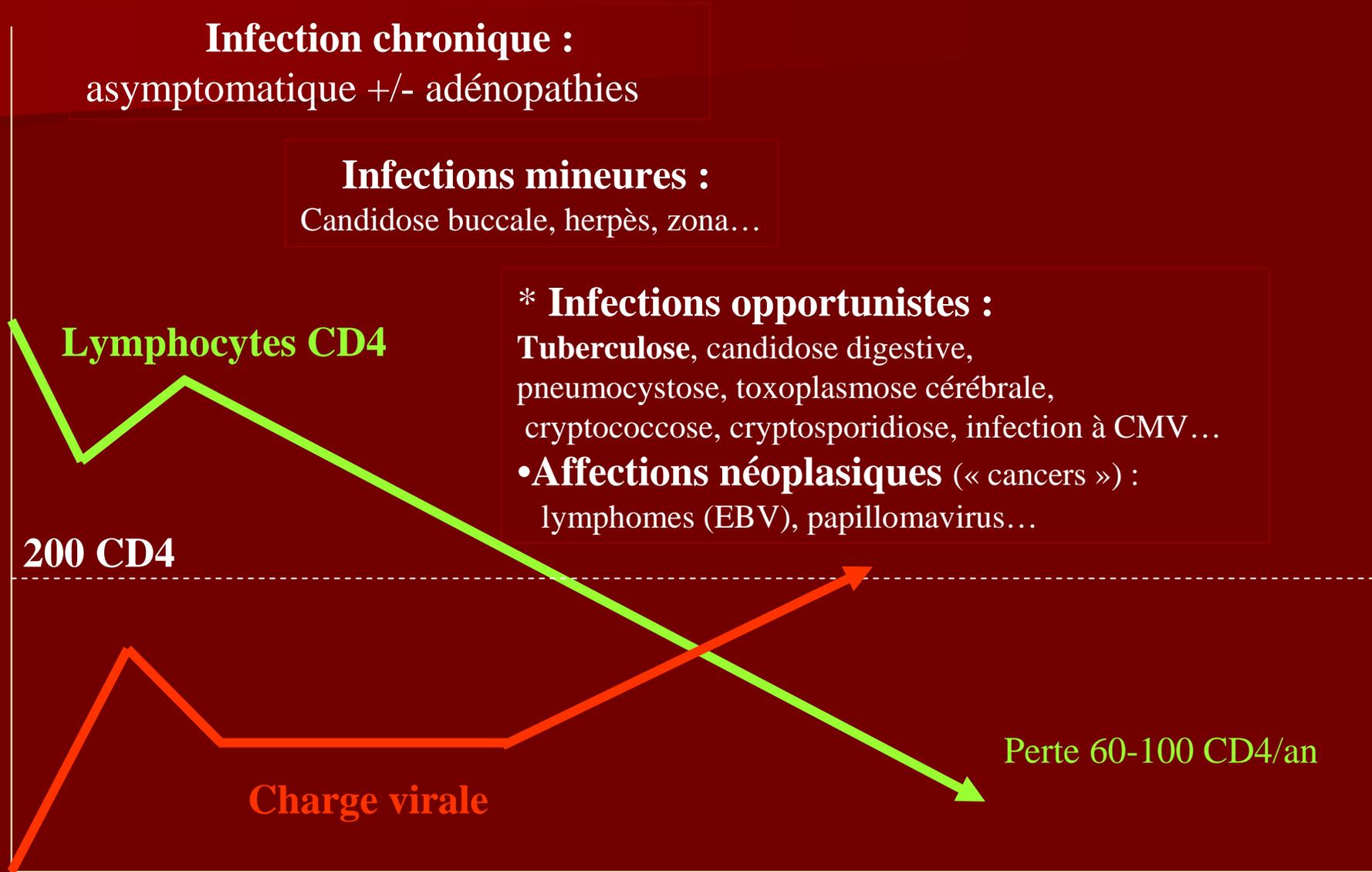
- 2. Phase chronique, de latence clinique
 - durée : quelques années
 - réplication virale faible mais continue (organes lymphoïdes)

- 3. Phase finale, symptomatique
 - durée : quelques mois/années
 - recrudescence de la réplication virale

Contamination HIV

+/- primo-infection HIV

Survenue des pathologies en fonction du taux de CD4



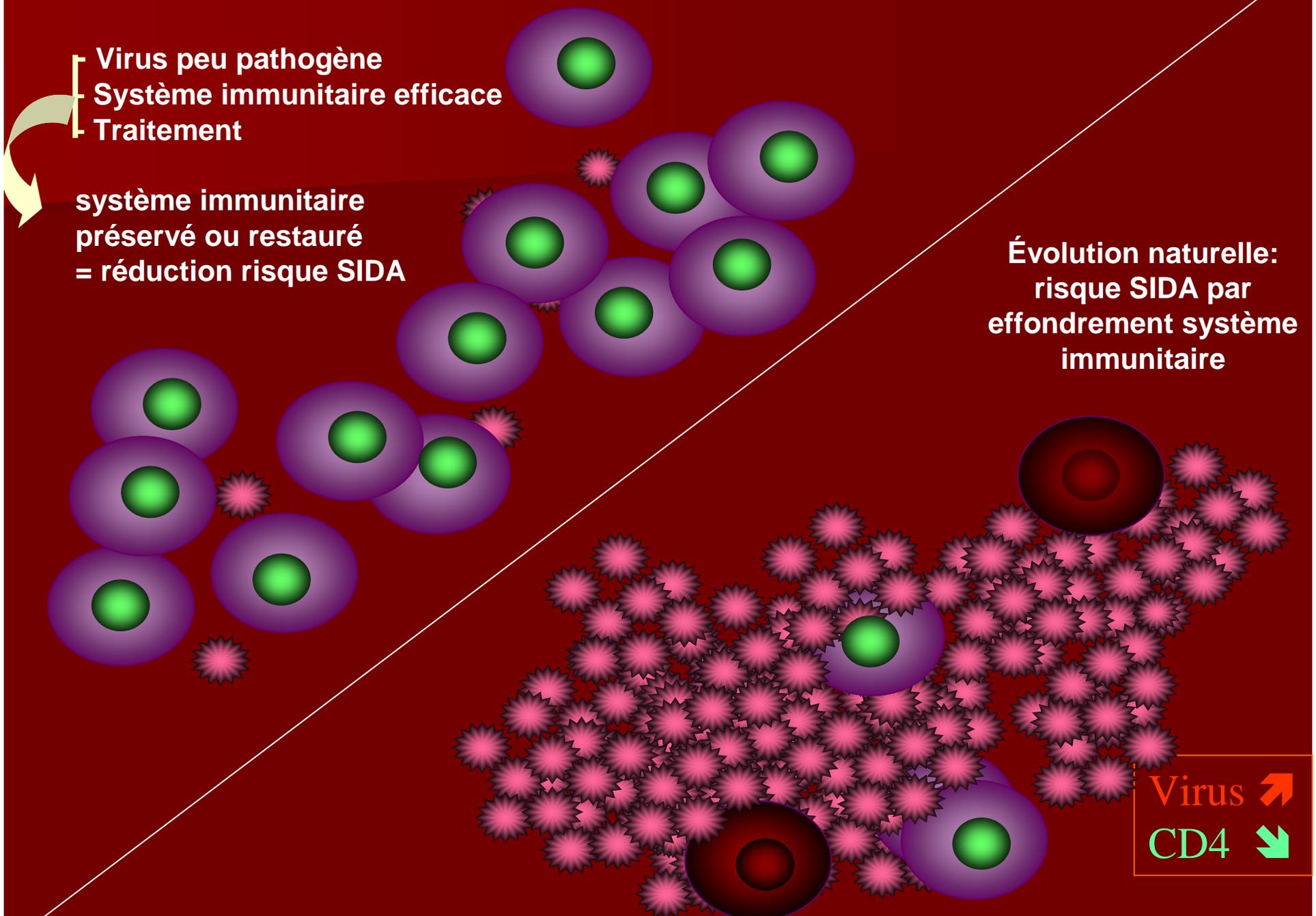
Histoire naturelle de l'infection HIV

Virus peu pathogène
Système immunitaire efficace
Traitement

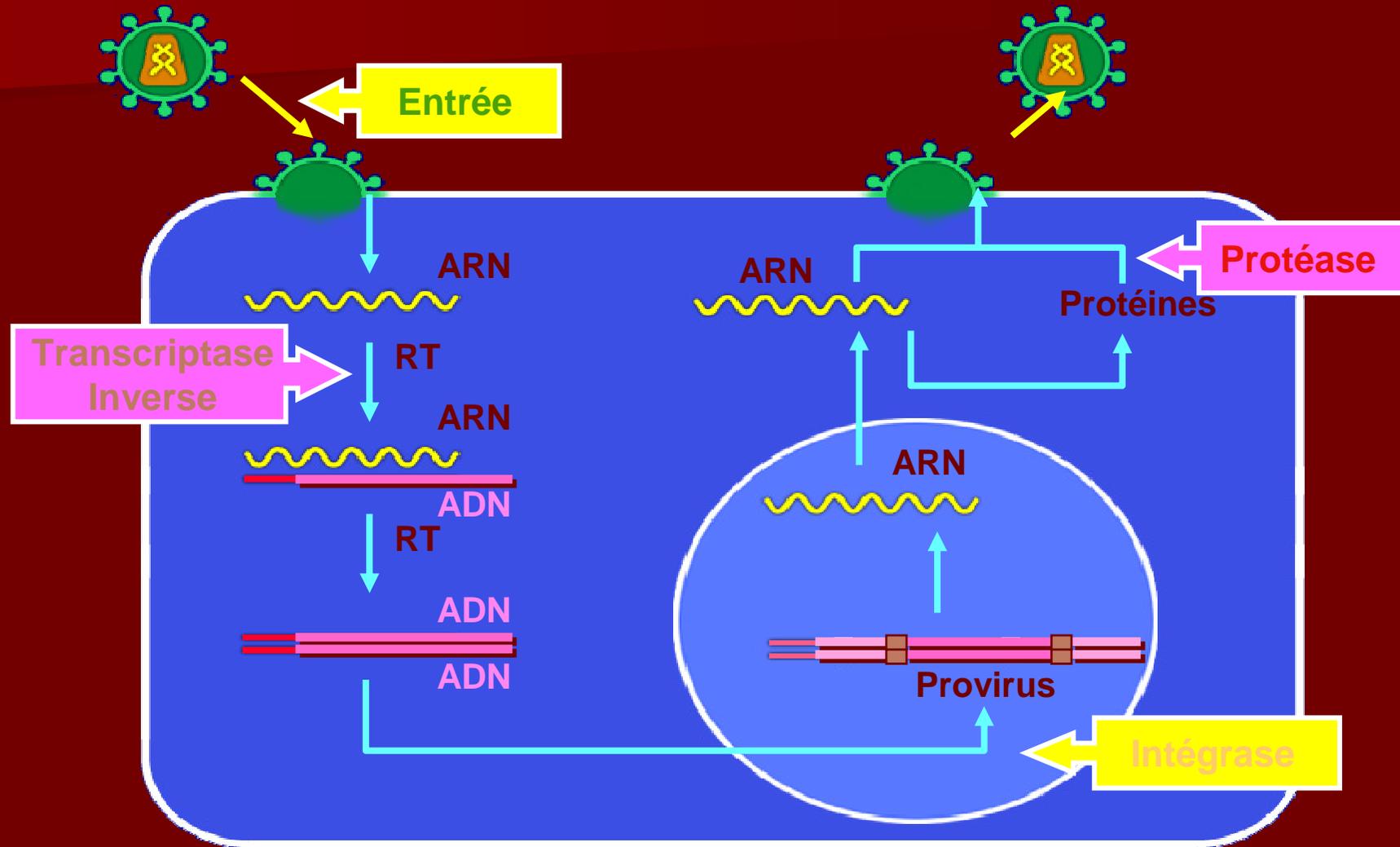
système immunitaire
préservé ou restauré
= réduction risque SIDA

Évolution naturelle:
risque SIDA par
effondrement système
immunitaire

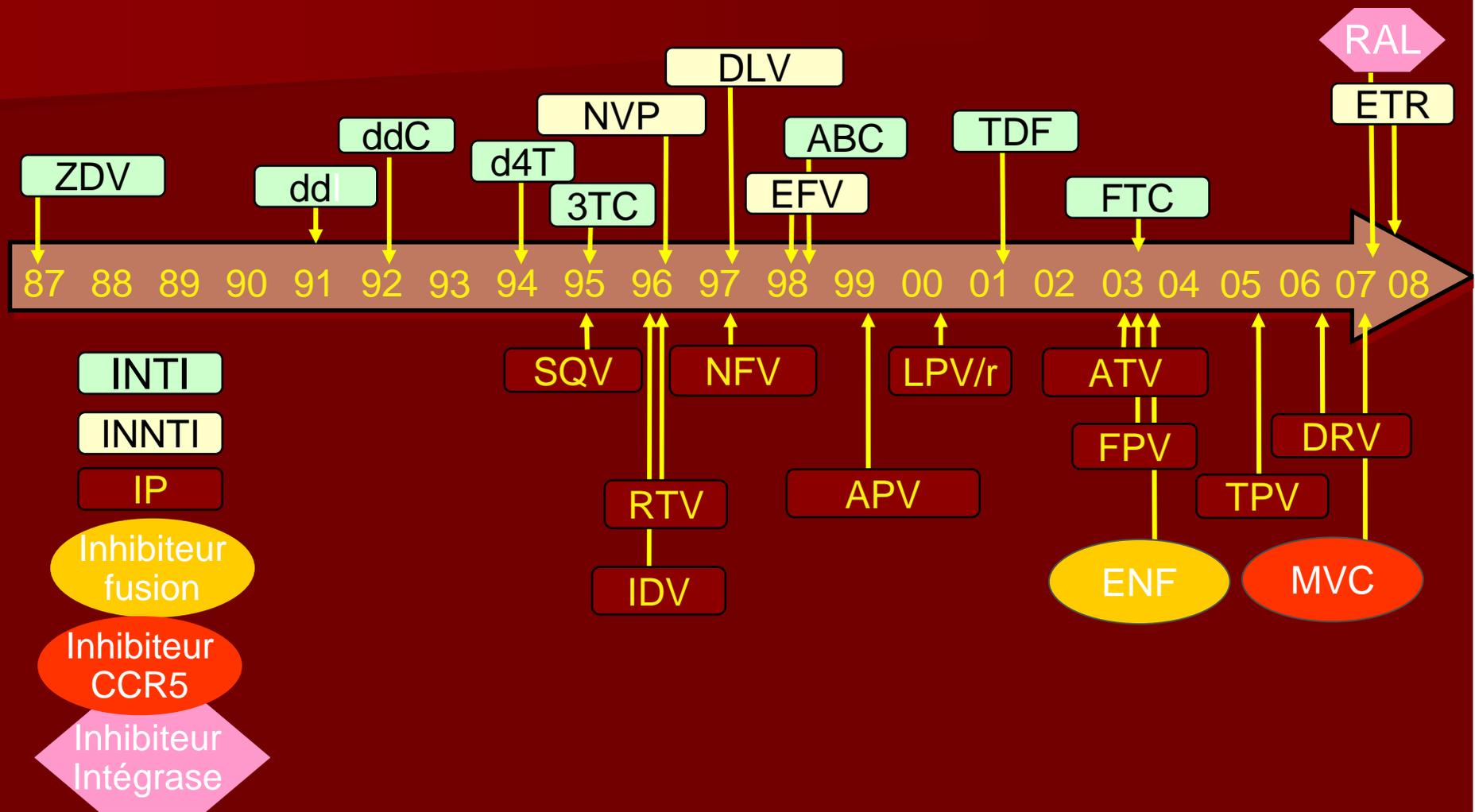
Virus ↗
CD4 ↘



HIV-1: Nombreuses Cibles thérapeutiques



Arsenal thérapeutique anti-VIH en 2008



25 ARV différents appartenant à 6 classes thérapeutiques

Merci pour votre attention

