

SYNDROME D'IMMUNODEFICIENCE ACQUISE ET INFECTION PAR LE VIH : ASPECTS IMMUNOLOGIQUES

I/ INTRODUCTION

SIDA (AIDS) et VIH ont émergés début des années 80

Meilleure compréhension de l'immunité cellulaire

Affection unique parmi les immunodéficiences acquises par la spécificité de l'atteinte biologique sous-jacente

II/ EPIDEMIOLOGIE

1989 : 200.000 cas de SIDA dans le monde avec 5.000.000 de séropositifs

1992 : 10.000.000 de séropositifs

2001 : 45.000.000 de séropositifs

Deux profils de dissémination du VIH prédominant dans la pandémie

Type I : Hommes homo et bisexuels , drogués par I.V., hémophiles et autres sujets transfusés +partenaires

hétérosexuelles et leurs enfants (USA , E.U. Ouest , Asie australe)

Type II : Population jeune hétérosexuelle , Transfusés , enfants de mères infectées (Pays en voie de développement Afrique Caraïbes)

Type III : VIH d'introduction récente avec des degrés de dissémination variés (E.U Est , AFN , Pays d'Asie et du Pacifique)

III/ TRANSMISSION : Conditions de transmission du VIH ?

L'infection par le VIH est une maladie transmissible mais on sait comment ne pas la contracter

Pour qu'une personne soit infectée et contaminée , il faut que le virus :

- 1) soit en quantité suffisante dans le liquide contaminé
- 2) ait pénétré dans l'organisme et entre en contact avec le sang

Les portes d'entrée du virus dans l'organisme sont :

- 1) les muqueuses génitales, anales , buccales
- 2) les lésions de la peau (plaies , piqûres).

Il existe 3 modes de transmission du virus :

- 1) par voie sexuelle
- 2) par voie sanguine
- 3) par voie materno-foetale

IV/ ASPECTS CLINIQUES

Après contamination , l'individu passe du stade séronégatif à celui de séropositif au VIH . Entre ces deux stades il peut s'écouler de **3 semaines à 3 mois**. C'est la période dite de séroconversion.

Premiers symptômes après contamination (*pourcentage indéterminé de la population contaminée*): ce sont ceux des infections virales.

*1 à 2 mois après contamination :

sorte de mauvaise grippe avec *fièvre et fatigue*, ganglions dans le cou, à la nuque ou sous le bras (*adénomégalies*) parfois des douleurs abdominales et des éruptions cutanées. Plus rarement des troubles neurologiques (*méningite*).

Chez l'immense majorité des sujets infectés, la primo-infection est suivie d'une *période asymptomatique* de durée variable (moins d'un an à plus de 12 ans chez certains sujets)

La séropositivité au VIH établie, 30 à 60% des personnes contaminées développeront le SIDA (la phase la plus grave de la maladie) au bout de 10 ans environ. Pendant ces années transitoires , les personnes infectées peuvent n'avoir aucun signe particulier de maladie.

Une étape intermédiaire entre la séropositivité et le SIDA cliniquement déclaré peut être reconnue et autrefois dénommée ARC (Aids Related Complex) . Le patient maigrit (jusqu'à 10% de son poids) , et subit de fréquents épisodes de diarrhée pouvant durer plus de trois semaines. Il est également victime de sueurs nocturnes et de fatigue intense.

Au stade SIDA 4 types d'atteintes principales sont alors identifiables ; elles peuvent être liées ou isolées.

- 1) **Les infections à germes opportunistes** . Essentiellement pulmonaires , cérébrales , digestives et parasitaires (candidoses, cryptococcose extra-pulmonaire, cryptosporidiose avec diarrhée persistante, pneumonie à pneumocystis carinii,,infections à mycobactéries atypiques (M. avium), toxoplasmose cérébrale, infections à CMV ou infections mucocutanées à HSV, histoplasmose disséminée, septicémie récidivante à salmonelles, infections à M tuberculosis, infections bactériennes multiples ou récurrentes à haemophilus, streptocoque ou autres pyogènes sous formes septicémique, méningée, pulmonaire , osseuse ou articulaire.
- 2) **Les tumeurs** : plusieurs sortes de cancers . Le plus connu , celui de Kaposi (tumeur des cellules endothéliales vasculaires donnant naissance à des indurations pourpres de la peau).
- 3) **La dénutrition** : les malades souffrent de malabsorption et « brûlent » trop vite leurs aliments.
- 4) **Les troubles neurologiques** : démences , altération des fonctions supérieures , paralysies faciales avec lymphomes cérébraux, toxoplasmose cérébrale, cryptococcose méningée, encéphalite herpétique, et surtout leucoencéphalites démyélinisante due à l'action directe du VIH

Ces différents stades cliniques de l'infection par le VIH , dont l'appellation est maintenant codifiée , s'accompagnent d'importantes altérations du système immunitaire qui atteignent leur maximum d'expression au stade SIDA . *Au cœur de ces altérations se situe la diminution du nombre de Lymphocytes T4 (porteurs du marqueur CD4)*. Cette diminution s'explique par le tropisme ,la très grande « affinité » ,du virus pour les cellules porteuses de la molécule CD4 et par l'effet destructeur que peut avoir le virus sur les cellules qu'il infecte. Les cellules infectées meurent ,soit par la formation de cellules géantes multinucléées (syncytia) issues de la fusion des cellules infectées avec des cellules saines soit par l'effet cytopathogène direct du virus sur les cellules soit peut-être par d'autres mécanismes encore inconnus.

Or , le lymphocyte TCD4+ est une cellule extrêmement importante du système immunitaire et la diminution très importante de cette sous-population va rendre les malades sensibles à des

infections dites opportunistes. Normalement rares ou bénignes , ces infections deviennent souvent gravissimes dans le contexte du SIDA . Parmi les plus fréquemment rencontrées, on trouve : des pneumonies à *Pneumocystis carinii* ,des toxoplasmoses avec atteintes cérébrales , des mycoses diverses (cryptococcoses, candidoses,...). On observe également des troubles neurologiques importants associés ou non à une immunodéficience.

V/ LE VIRUS

La désignation officielle depuis 1986 , du virus du SIDA est VIH ,pour Virus de l'Immuno-déficience Humaine (HIV en anglais). Il a connu antérieurement, diverse appellations : LAV (pour Lymphadénopathy Associated Virus ; France 1983) ; HTLV III (pour Human T Leukemia Virus ; Etats Unis, 1984) ; ARV (Aids Related Virus ; Etats Unis , 1984) . Ces noms désignent tous le même virus : le VIH 1. *Deux virus humains ont été isolés et incriminés dans le SIDA : le VIH 1 (identifié pour la première fois à l'Institut Pasteur de Paris en 1983) et le VIH 2 (identifié pour la première fois à l'Institut Pasteur en 1986).* On connaît maintenant, pour chacun des VIH , plusieurs sous-types isolés chez divers sujets (par exemple les isolats BRU, RF , MN pour le VIH 1 , ou les VIH2-ROD, VIH2-EHO...).

Les virus VIH sont des **rétrovirus à ARN** possédant une enzyme particulière, **la transcriptase inverse**, capable dans les cellules infectées par le virus de permettre la transcription de l'ARN viral en ADN. La famille des rétrovirus se compose de 3 sous-groupes : Oncovirus, Spumavirus et *Lentivirus auquel appartient le VIH.*

GENES ET PROTEINES :

Le VIH est un virus « sphérique » de 100 à 120 nanomètres de diamètre (1 nm = 1 milliardième de mètre). La partie centrale appelée nucléocapside ou « core », est constituée du génome entouré de protéines et est elle-même entourée de protéines constitutives de l'enveloppe du virus.

Comme pour tous les autres rétrovirus, le génome du VIH inclut 3 gènes codant respectivement pour :

- Les protéines internes de structure du core (gène **gag** : group antigens)
- La transcriptase inverse (gène **pol** : polymérase)
- Les protéines de surface , de l'enveloppe du virus (gène **env** : enveloppe).

Mais , l'organisation génique du VIH est extrêmement complexe.

Outre ces trois premiers gènes , communs aux rétrovirus, elle comprend au moins 7 autres gènes qui ont notamment des fonctions de régulation comme le gène **tat** (trans-activateur) qui code pour une protéine de 14 KDa indispensable à la réplication virale. Cette protéine agit au niveau de la séquence promotrice TAR située dans le **LTR** (long terminal repeats) en éliminant un blocage de transmission . Les LTR sont des **séquences répétitives** inversées se trouvant aux extrémités 3' et 5' du génome viral, et contenant l'ensemble des signaux nécessaires à la transcription du provirus et à son intégration aux gènes cellulaires. Le gène **rev** code une protéine de 20 kDa qui intervient dans la stabilisation et le transport des ARNm codant les protéines de structure. Le gène **nef** (negative regulator factor) code une protéine de 27 kDa phosphorylée et myristilée qui module l'expression de CD4 membranaire. Le gène **vif** (virion infectivity factor) code une protéine de 23 kDa participant à la maturation et à la morphogénèse du virus. Le gène **vpu** spécifique du VIH-1 code une protéine de 16 kDa jouant un rôle dans la libération des virions à partir des cellules infectées . Le gène **vpx** spécifique du virus VIH-2 et des SIV (virus du SIDA des singes) code une protéine de 14 kDa qui interviendrait au niveau de la spécificité d'hôte de l'infection. Enfin le gène **vpr** code une protéine de 15 kDa ayant pour rôle d'augmenter la vitesse de réplication du virus et son effet pathogène dans les cellules T. *L'expression différentielle de tous ces gènes constitue l'une des clés de la régulation du cycle viral et de la pathogénèse du VIH.*

Les **glycoprotéines d'enveloppe** (de surface) **du VIH1** , dénommées **gp 120** (*une protéine externe qui se lie à la molécule CD4*) et **gp 41** (*une protéine transmembranaire*) sont issues du clivage d'une protéine précurseur qui est un dimère : la **gp 160**.

Les glycoprotéines d'enveloppe du VIH2 , dénommées gp 125 (externe) et gp 36 (transmembranaire) , sont elles, issues d'une autre protéine précurseur , également un dimère : la gp 140. Par ailleurs, ont été mises en évidence , une protéine gp 80 (un dimère de deux protéines gp 36) et une protéine gp 300 (dimère de gp 140) retrouvées dans les cellules infectées par le VIH2.

Les protéines d'enveloppe sont codées par le gène **env** . Ce sont elles qui sont apparues d'emblée importantes , supposées « vaccinales » , car susceptibles d'être vue par le système immunitaire de l'organisme infecté. En fait, on s'est aperçu que, par ses propriétés structurales, le VIH échappe à l'action du système immunitaire.

Si l'on continue à s'intéresser à ces protéines, ou tout au moins à certaines régions précises de ces protéines pour envisager de préparer des vaccins ,on pense maintenant que d'autres protéines virales pourraient s'avérer intéressantes : protéines internes du virus voire même des protéines virales qui interviennent dans la régulation de l'expression du matériel génétique du virus. Et, bien évidemment la transcriptase inverse fait , elle aussi, l'objet de nombreuses recherches.

La capside du VIH contient deux molécules d'ARN génomique viral et trois enzymes :la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase. Elle comporte 4 protéines : p24, p17, p9 et p7. Ces 4 protéines sont clivées à partir d'un précurseur de 53 kDa (p53) codé par le gène gag du virus. Les personnes infectées par le VIH produisent des Ac contre gp 120, gp41 et **surtout contre les protéines gag en particulier p24**.

VI/ INTERACTION VIH - CELLULES CIBLES.

Dès sa découverte clinique , il était évident que le SIDA était dû à un défaut important de l'immunité cellulaire. Ces études ont révélé une **réduction marquée des lymphocytes T CD4+** à la fois dans le sang et les tissus. Après identification du VIH , on a montré son tropisme pour ces cellules , dont les molécules CD4 servent de récepteur pour VIH. La plupart des cellules infectées sont détruites , celles restantes , habituellement exemptes de signes de présence de virus latent , présentent des anomalies fonctionnelles.

Beaucoup d'autres altérations immunitaires observées peuvent être mises en relation directe ou indirecte avec l'attaque primordiale des cellules T CD4+ .

Cependant , il est apparu de plus en plus nettement que **les macrophages**, ainsi que d'autres cellules accessoires comme les cellules folliculaires dendritiques , **les cellules de Langerhans** mais aussi les cellules de la microglie ,les monocytes , les thymocytes peuvent être infectées par le VIH. Ceci peut provenir du faible taux d'expression de l'antigène CD4 par ces cellules ou par d'autres molécules comme les récepteurs pour Fc. Même si ces cellules paraissent moins fréquemment détruites, au début de l'infection, elles montrent certains changements fonctionnels et surtout semblent constituer **un réservoir** pour le VIH.

Les effets neurologiques du VIH sont apparemment médiés par infection de la microglie ou d'autres cellules de la lignée des macrophages/monocytes du système nerveux avec libération subséquente du VIH ou de produits des macrophages altérant la fonction neurale. Toutefois , il est possible que ces cellules gliales ou nerveuses soient directement infectées.

INTERACTION VIH - CD4

Il a bien été démontré l'existence d'une grande affinité entre le récepteur CD4 et la gp 120 du VIH. Il s'agit d'une liaison réversible faisant intervenir des sites de fixation spécifiques bien déterminés. L'interaction de haute affinité s'effectue entre le *domaine N-terminal D1* (boucle V1 = CDR2 soit 8 Aa) de la molécule CD4 et une région formée de **parties conservées de gp 120** situées en des zones très éloignées de la structure primaire et rapprochées par le jeu de la conformation (domaines C3 = 333 - 334 ; C4 = 388 - 390 et C5 = 442 - 443 de gp 120). L'interaction gp 120 du VIH et CD4 entraîne des modifications conformationnelles des protéines de surface, un **clivage enzymatique de gp 160**, l'exposition de gp 41, une fusion membranaire avec libération de l'ARN viral dans le cytoplasme de la cellule cible.

Deux types de variants viraux selon le type de cellule-cible et de récepteur :

- Les variants MΦ-tropiques (virus infectant les macrophages) utilisent le *co-récepteur CC-R5*
- Les variants lymphotropiques (virus infectant les Ly T CD4+) utilisent le *co-récepteur CXC-R4*
- L'IL-2 est une cytokine extrêmement importante car elle favorise la génération de CTL et augmente l'expression de ces récepteurs de chimiokines sur les Ly T. **Ce sont donc les lymphocytes T stimulés qui sont la cible préférentielle du VIH** contrairement à ceux qui sont au repos.
- **La production de chimiokines** (RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β) par les Ly T CD8+ spécifiques du virus qui bloquent les récepteurs CC-R5 pourrait expliquer le tropisme du virus défavorisant les variants qui utilisent CC-R5 au profit de ceux empruntant le récepteur CXC-R4.
- Le virus introduit par voie génitale ou rectale va interagir avec les cellules de Langerhans (les cellules cibles initiales) qui vont lui faire gagner, par voie lymphatique, les ganglions régionaux puis une dissémination vers les cellules lymphoïdes avoisinantes (T CD4+). Les cellules T CD4+ activées assureront ensuite la réplication du virus, sa production et sa dissémination aux autres organes par voie sanguine (poumons, SNC, intestins)
- Initiation de la réponse immunitaire au VIH (CPA, T CD4+, T CD8+, Ly B)
- Durant la phase asymptomatique on isole des variants viraux monocytotropiques utilisant comme co-récepteur CC-R5, et capables d'infecter les Ly T
- En phase symptomatique, on isole des variants viraux, plus virulents et utilisant comme co-récepteur CXC-R4

DESTRUCTION DES LYMPHOCYTES T CD4+

Une question qui est loin de recevoir une réponse claire est de savoir comment les lymphocytes CD4+ sont détruits. Le VIH est certainement un virus cytopathique avec le pouvoir de provoquer la lyse ou la formation de syncytium, mais il est peu probable que cela puisse à soit seul causer la perte de la majorité des cellules CD4+.

Le taux fort bas de latence du VIH parmi les cellules survivantes est estimé de façon variable entre 1 pour 100 et 1 pour 10.000 et a fait germer des hypothèses pour expliquer l'élimination de cellules non infectées. Cependant, il n'est peut-être pas opportun de considérer les cellules restantes comme représentatives, en terme de fréquence d'infection par le VIH des cellules ayant été éliminées.

A part la cytotoxicité directe par le virus, il est probable que des mécanismes de l'hôte soient impliqués dans la destruction des cellules CD4+ exprimant l'antigène viral soit par ADCC, soit par cytotoxicité T restreinte par le CMH, ou par des mécanismes non spécifiques. Il est également plausible que des cellules CD4+ soient éliminées par fusion en

syncytium avec des cellules infectées ou par adhérence avec des glycoprotéines gp 120 du VIH à la molécule CD4 , amenant à une élimination par l'hôte. Probablement plusieurs mécanismes agissent en concert et aboutissent à cette déplétion de cellules CD4+.

CONSEQUENCES FONCTIONNELLES DE LA DESTRUCTION DES CELLULES CD4+

Les cellules T CD 4+ assument des fonctions auxiliaires et d'induction et coopèrent avec les macrophages dans l'élimination d'agents pathogènes intracellulaires facultatifs et d'organismes reliés. Ainsi, il s'ensuit que la perte de cette sous-population lymphocytaire perturbe des fonctions souvent médiées par des cytokines comme IL2 , IFN γ ou d'autres activateurs de macrophages.

Certaines des déficiences fonctionnelles ne peuvent pas s'expliquer par simplement la perte de cellules CD4+ et donc de leurs cytokines. Il a été montré que des cellules infectées par le VIH libèrent la protéine gp 120 et probablement d'autres produits provoquant une suppression des réponses des cellules T. Ceci peut provenir d'une activation chronique de signaux de transduction (inositol polyphosphate) rendant ces cellules réfractaires à des stimulations subséquentes. De plus les CPA sont légèrement réduites en nombre mais leurs fonctions et l'expression des antigènes de classe II sont fortement réduites ; ces anomalies contribuent probablement en partie aux changements constatés des fonctions immunitaires.

EFFETS SUR LES LYMPHOCYTES B

Un autre aspect caractéristique de l'infection par le VIH et du SIDA est *l'activation polyclonale et l'immaturité plus fréquente des cellules B ainsi que l'hypergammaglobulinémie polyclonale conduisant à une forte augmentation des IgG* (sous-classe 1 et 3) d'IgA et IgD ; les IgM sont aussi accrues chez les enfants atteints de SIDA , de même que les IgE. Toutefois les IgG2 ,et parfois les IgG4 , sont diminuées . Ces derniers aspects , ainsi que la perte de la réponse aux néoantigènes ,expliquent probablement l'immunodéficience humorale observée chez des patients avec SIDA et ARC , surtout chez les enfants. Alors que le déficit des cellules B peut dans une certaine mesure refléter le manque de coopération de la part des cellules T, il peut aussi provenir de l'effet des protéines du VIH agissant comme activateurs polyclonaux sur des cellules B ; ceci est peut-être en partie T-dépendant. Durant l'évolution de l'infection par le VIH et du SIDA , les réponses immunitaires par anticorps subissent de profonds changements allant de l'hyperplasie des follicules lymphoïdes à leur effondrement total. L'hyperplasie touche surtout les centres germinatifs (phase d'hypergammaglobulinémie) . Les centres germinatifs sont ensuite progressivement peuplés de cellules T CD8+ (normalement les cellules T sont surtout de type CD4+) . A partir de ce stade ,les cellules folliculaires dendritiques dégèrent par plages , ce qui donne l'involution puis la disparition des centres germinatifs ; cela se manifeste notamment par une incapacité de réponse anticorps chez les patients atteints du SIDA.

VII/ FACTEURS MODULANT LE COURS NATUREL

Jusqu'à présent , de nombreuses études ont porté sur des cohortes d'hommes homosexuels infectés par le VIH. Comme la vitesse moyenne de progression du SIDA chez des sujets séropositifs asymptomatiques au moment du recrutement est d'environ 10 à 15% sur 3 ans , 20 à 25% sur 6 ans et 50% à 10 ans, il est apparu clairement que certains facteurs sont associés à une progression plus rapide dans certains sous-groupes VIH-positifs.

MALADIES TRANSMISES PAR VOIE SEXUELLES

Plusieurs études ont indiqué que les infections transmises sexuellement chez des hommes homosexuels accroissent le risque de progression. Toutefois, un groupe de sujets africains a donné la même vitesse de progression, ce qui indique que des co-facteurs touchant surtout des hommes homosexuels ont leurs équivalents chez des Africains infectés par le VIH, par exemples des parasites ou d'autres infections.

PRISE DE DROGUE PAR VOIE INTRA-VEINEUSE

Des prises de drogues répétées s'accompagnent de risques accrus de progression. Ceci peut provenir d'effets directs de la drogue sur le système immunitaire ou, plus probablement, par des infections intercurrentes liées aux injections.

GROSSESSE ET ENFANCE

La grossesse chez des femmes infectées par le VIH ayant eu un ou deux enfants après l'infection semble accroître le risque d'une progression, même si cela ne s'applique pas aux premières grossesses. Les nouveau-nés et les enfants montrent des progressions rapides avec, peut-être, jusqu'à 50% des enfants infectés durant la période périnatale, développant le SIDA en deux ans.

ACTIVATIONS CELLULAIRES

Des études in-vitro ont montré que l'activation de lymphocytes ou de macrophages hébergeant le VIH favorise la réplication virale par commutation du VIH-LTR. Les virus herpès et HTLV-1 semblent particulièrement efficaces dans la promotion de la réplication de la réplication virale parce que leurs propres mécanismes de transactivation peuvent agir directement sur le segment génique LTR du VIH. Des antigènes étrangers, qu'ils soient des agents infectieux, des greffes foetales ou une variété d'antigènes exogènes, peuvent aussi activer la réplication du VIH dans des cellules infectées de façon latente. Dans toutes ces conditions, une réplication virale accrue conduira à une plus grande infection des cellules immunocompétentes et donc à une progression plus rapide vers une situation de déficience immunitaire pour aboutir à une maladie déclarée.

Dans le même ordre d'idées, des infections opportunistes (et peut-être le VIH lui-même) stimulent la production de cytokines (IL-1, IL-6, TNF) qui peuvent à leur tour favoriser la réplication du VIH dans ces cellules.

AUTRES FACTEURS.

En ajoutant leurs effets immunosuppresseurs à ceux du VIH, des facteurs comme la malnutrition, des médicaments ou des micro-organismes immunosuppresseurs, comme le CMV, peuvent exacerber la susceptibilité clinique. Ainsi, chez les hôtes infectés par le VIH, l'activation comme la suppression des cellules CD4+ peut accélérer les mécanismes pathogènes handicapant le système immunitaire, ce qui met en lumière la fragilité de l'équilibre entre les individus infectés et le VIH.

FACTEURS GENETIQUES

La susceptibilité génétique à la maladie semble aussi importante comme pour les autres infections, mais peu d'indices existent à ce sujet. HLA-DR5 est associé avec le sarcome de Kaposi et de LGP dans certaines ethnies; HLA-B35 apparaît associé avec la progression de

LGP vers le SIDA. Le complexe HLA-A1,B8 (DR3) est lié avec un risque accru de progression de la maladie à VIH.

VIII/ MARQUEURS BIOLOGIQUES DE LA MALADIE VIH

ANTICORPS ANTI-VIH

Différents types de tests ont été établis pour détecter dans le sérum de sujets la présence d'anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2. On parle de séropositivité ou de séronégativité selon que ces tests montrent la présence ou l'absence d'anticorps anti-VIH.

Le test le plus courant est un test ELISA (anti-globuline ou par compétition), obligatoire pour les donneurs de sang, de sperme ou d'organes. En cas de positivité, on vérifie par « Western-blot », ce qui permet d'éviter des faux positifs. Le taux des faux positifs a été réduit par l'utilisation d'antigènes recombinants de l'enveloppe pour l'ELISA, plutôt que des lysats de cellules infectées. Le Western-blot est un test de confirmation reposant sur l'utilisation de protéines du virus fractionnées (et non plus sur l'ensemble des protéines virales), séparées par électrophorèse sur gel et transférées sur feuille de nitrocellulose, qui, une fois mis en contact avec le sérum d'un sujet met en évidence, encore grâce à des méthodes immunoenzymatiques, la présence ou non d'anticorps dirigés contre telle ou telle protéine du virus.

Au début, des faux négatifs ont été trouvés parmi des sujets avec SIDA, cependant, les tests actuels se révèlent plus sûrs. Le problème subsiste toutefois au niveau des tests décelant surtout les anticorps anti-nucléocapside (p24 ou p17), ceci du fait du déclin dans le titre de ces anticorps avec la progression de la maladie.

ANTIGENES VIH

L'utilisation d'anticorps pour identifier une infection a ses limites en raison du temps de latence requis pour la réponse anticorps; dans le cas du VIH, ceci peut prendre jusqu'à plusieurs mois. Le complément du test par anticorps par la recherche d'antigènes a aidé à reconnaître certaines infections précoces; **l'antigénémie précède l'apparition des anticorps de plusieurs semaines.**

IX/ MARQUEURS PRONOSTIQUES DE LA MALADIE

DENOMBREMENT DES CELLULES CD4+

Le test pronostique le plus valable pour repérer des sujets à haut risque de progression vers le SIDA est le dénombrement des cellules CD4+. Si celui-ci est un bon indicateur de déclin immunitaire chez les patients dont la maladie progresse, il y a une variabilité considérable chez les sujets à risque, en raison d'événements intercurrents, et la tendance à la baisse due au VIH n'est pas toujours évidente, d'autant que les évolutions sont hétérogènes dans le temps. Ainsi, il ressort de l'étude de cohortes de sujets séropositifs qu'une chute ou une diminution du nombre de cellules CD4+ a une valeur prédictive, mais elle est à interpréter avec prudence chez un individu donné, et à confirmer sur un deuxième prélèvement.

TESTS CUTANES ET DE FONCTION LYMPHOCYTAIRE

Les tests de fonction lymphocytaire comme l'anergie cutanée ou les réponses mitogènes/antigènes ont été utilisés. Il y a, cependant, une grande fréquence d'anergie chez les sujets VIH positifs qui ne progressent pas rapidement et chez des membres non infectés de groupes à risque. Des réponses prolifératives à l'antigène ou au mitogène du pokeweed ainsi

que la production d'IFN γ en réponse à de tels stimulus ont été proposées comme tests mais ne sont pas devenus d'utilisation courante ; ceci en raison de leur complexité relative pour des études extensives.

ANTIGENES ET ANTICORPS SOECIFIQUES POUR LE VIH

Le développement de tests par anticorps contre des antigènes du VIH et de tests de détection de certains de ses antigènes ont facilité l'approche de cette maladie. On a montré que la perte ou la chute des titres des anticorps anti-p24 ou p17 des protéines de la capsid sont des indices fiables d'une issue défavorable précoce dans les pays développés ; cette baisse n'est cependant pas constatée chez les Africains. On ne sait pas si cette baisse représente une perte sélective de la réponse protectrice contre ces antigènes (donnant un accroissement de l'activité virale) ou une augmentation initiale de la réplication virale et de la production d'antigène entraînant une consommation des anticorps anti-capsid. La persistance de l'antigénémie VIH après la phase initiale d'infection est associée avec un risque élevé de progression vers le SIDA. Dans des séries longitudinales, il semble que le titre de l'anticorps anti-p24 diminue avant que l'antigène ne devienne décelable. L'emploi simultané des deux tests sera un bon marqueur pronostique, peut-être en plus de la numération des cellules CD4+

Les tests du nombre et de la fonction des cellules CD4+, de l'antigène VIH et des réponses anti-capsid sont aussi des indications de la valeur thérapeutique de certains traitements. Les marqueurs utilisables in-vivo incluent des réponses par hypersensibilité retardée, des changements de stade de la maladie à VIH, l'incidence et la gravité des événements opportunistes, la progression des troubles neurologiques et la survie.

V/ LES SIGNES BIOLOGIQUES ET LEUR EVOLUTION

L'évolution de la maladie est suivie par des marqueurs du virus, le dosage de certains Ac anti-VIH, et la mesure de paramètres associés au déficit immunitaire.

La détection du virus se fait par la recherche de la protéine p24 circulante (protéine majeure de la capsid du VIH), l'isolement du virus à partir du plasma ou des lymphocytes circulants par co-culture et mesure de la p24 ou de l'activité reverse transcriptase dans les surnageants, et aussi par la détection du génome proviral ou d'ARN viral par amplification enzymatique directe ou indirecte (polymerase chain reaction PCR ou RT-PCR).

La recherche et le dosage des Ac anti-VIH se fait par technique ELISA utilisant différentes protéines du virus (*protéines d'enveloppe et protéines GAG*). Utilisée en routine pour le dépistage des sujets séropositifs, cette méthode doit être obligatoirement **confirmée par un western-blot** et répétée sur un deuxième prélèvement en cas de positivité.

Les signes immunologiques associés au déficit immunitaire sont la **diminution des lymphocytes T CD4+** dans le sang et éventuellement différents marqueurs indirects de la progression de la maladie : augmentation de la β 2 microglobuline sérique, augmentation de la néoptérine sérique et urinaire, augmentation des concentrations sériques des IgG et IgA.

La contamination (**primo-infection**) par le virus est suivie d'une **phase de latence biologique** de quelques semaines, puis d'une montée de l'antigénémie (représentée par la quantité de la protéine virale p24) et d'un accroissement rapide du nombre de leucocytes infectés, passant par un maximum au moment où apparaissent les anticorps et les lymphocytes T cytotoxiques. L'antigénémie décroît alors rapidement et les lymphocytes T CD8+ augmentent en nombre absolu et en pourcentage, tandis que les lymphocytes T CD4+ décroissent transitoirement. Pendant la période asymptomatique qui fait suite à la primo-infection, le taux des Ac anti-HIV reste stable en plateau, l'Ag p24 est le plus souvent indétectable, mais le virus peut être mis en évidence par PCR ou RT-PCR dans les

lymphocytes du sang périphérique et des tissus lymphoïdes. L'événement biologique le plus important est la **diminution progressive du nombre de lymphocytes T CD4+** qui débute pendant la période asymptomatique. La diminution des lymphocytes T CD4+ au-dessous de 200/ μ indique en règle générale l'apparition de manifestations cliniques dans les mois qui suivent et qui précèdent le SIDA cliniquement confirmé. *Ce qui explique que la définition actuelle du SIDA inclut, maintenant, l'existence d'un taux de lymphocytes T CD4+ <200/ μ .* On peut noter alors une augmentation progressive de l'antigénémie p24 et du pourcentage de cellules sanguines infectées et parfois une baisse des taux d'Ac contre les protéines GAG (p24, p17) et une diminution globale du nombre de lymphocytes T.

X/ REPONSES IMMUNITAIRES ANTI-VIH

En général, les réponses anticorps contre le VIH ne semblent pas conférer une protection puisqu'elles se développent aussi chez ceux qui progressent ou non vers la maladie. Toutefois, on a postulé qu'une perte progressive des anticorps anti-capside représente la perte d'anticorps protecteurs impliqués dans l'ADCC.

Des anticorps neutralisants sont produits à des titres assez bas en comparaison avec les autres rétrovirus, il n'y a pas une association évidente entre leur présence, ou titre, et la progression de la maladie, même s'il peuvent, en théorie, empêcher, dans la phase liquide, la transmission d'une cellule à l'autre. Les lymphocytes cytotoxiques et l'ADCC devraient en principe offrir une protection contre le VIH et les maladies associées, mais ils peuvent tout aussi bien contribuer à la pathogénicité par l'élimination des cellules CD4+ infectées par VIH. Des études récentes sur des sujets infectés par VIH ont indiqué une cytotoxicité HLA-restreinte contre des cellules infectées par le VIH et aussi une ADCC. Toutefois, il doit encore être déterminé si de telles réponses jouent un rôle significatif dans la protection contre la maladie associée au VIH.

XI/ TRAITEMENT.

STRATEGIE

Il y a quatre stratégies de base pour traiter la maladie à VIH.

- . Prise en charge générale
- . Traitement et prophylaxie contre les infections opportunistes et les tumeurs
- . Thérapie antivirale
- . Tentatives d'immunorestauration.

Thérapie anti-rétrovirale

Analogues de nucléosides : la thérapie anti-rétrovirus est un point de mire actuellement, surtout en raison des bénéfices du prototype zidovudine (AZT). Celui-ci interfère avec la transcriptase inverse et donc inhibe la réplication virale et la dissémination de cellule à cellule in-vivo. Il réduit la vitesse de progression des symptômes lors de la maladie VIH déclarée, décroît la fréquence et la gravité des infections opportunistes, améliore ou retarde l'encéphalopathie par VIH et, en gros, double l'espérance de vie. Ses effets secondaires principaux sont la dépression médullaire et la myopathie

Autres agents anti-rétroviraux : Utilisation du CD4 soluble, d'inhibiteurs de protéases spécifiques comme l'aspartate protéase du VIH semblent prometteurs de point de vue clinique

Récemment utilisation d'une tri-thérapie qui semble donner de très bons résultats.

Enfin un vaccin est en cours d'essai aux USA