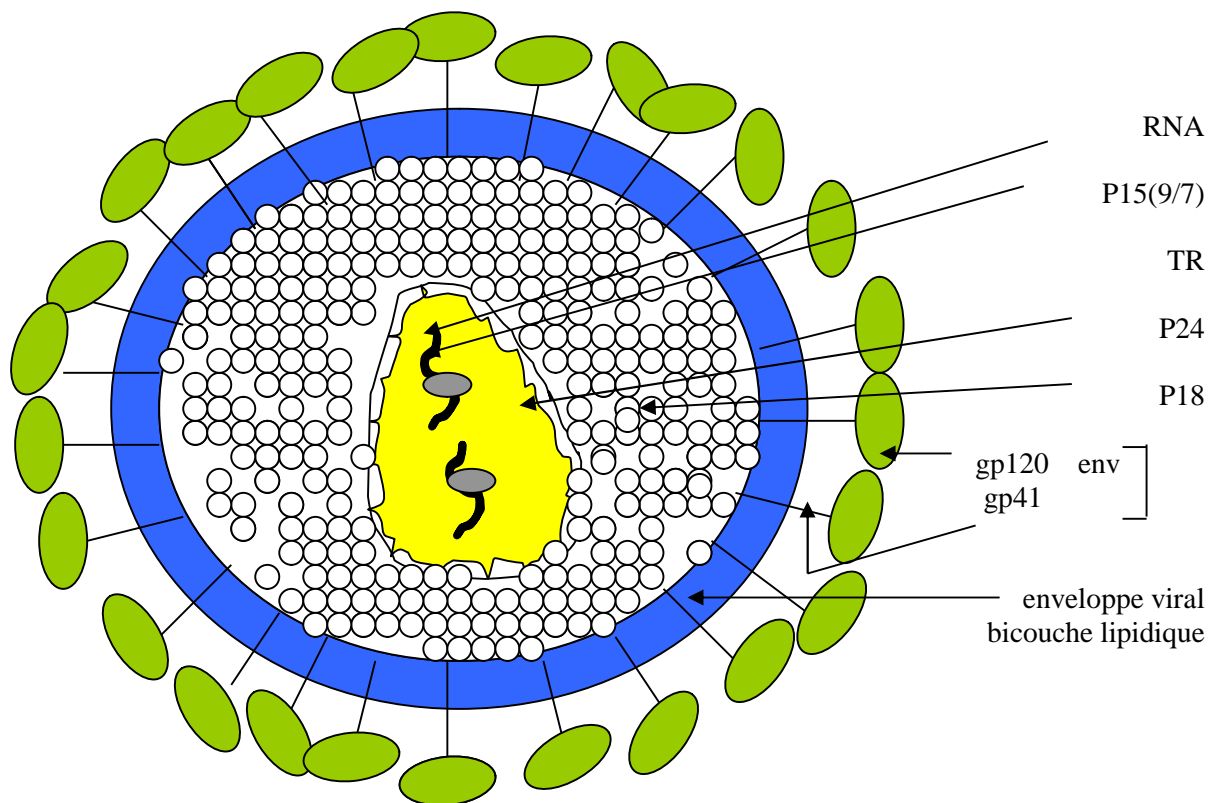


## SYNDROME D'IMMUNODEFISCIENCE ACQUIS

**I- INTRODUCTION :** toute anomalie touchant l'un des éléments du système immunitaire se traduit par une altération de sa fonction. Cette altération fonctionnelle est observée secondairement à des situations qui ne dépendent pas des éléments du système de défense et qui est appelée déficit immunitaire secondaire. Ce dernier est provoqué par des médicaments utilisés en chimiothérapie, des cancers et notamment les hémopathies et des différentes infections et en particulier le SIDA. Cette infection est caractérisée par une altération des deux types d'immunités et surtout l'immunité cellulaire. L'agent pathogène causal est l'HIV qui a la faculté d'infecter la cellule cruciale du système immunitaire, le lymphocyte CD4+.

### II - CARATERESTIQUES VIRAUX :

#### 1 – STRUCTURE :



#### 2 – Génome viral :

Le génome viral possède deux molécules d'ARN simple brin identiques de longueur d'environ de 9200



LTR

LTR

Le virus a trois gènes codant pour les protéines de structure et autres codent pour des protéines de régulation.

1. **Le gène Gag** code pour un polypeptide de 55 Kd, après son clivage par la protéase virale donne les protéines de la nucléocapside.

- P15 (9/7), s'associe à l'ARN
- P18, c'est une protéine de la matrice, située sous l'enveloppe.
- P24, c'est la protéine majeure.

2. **Le gène Pol** code pour les enzymes nécessaires à la réplication virale dans la cellule hôte.

- Transcriptase reverse P66/P51
- Endonucléase ou intégrase P31
- Protéase virale

3. **Le gène env**, code pour un polypeptide de 90 Kd qui subit une glycosylation qui joue un rôle dans son clivage et son transport en formant la gp160 et l'oligomérisation de cette molécule est importante dans l'infection et la fusion du virus. le clivage de gp160 forme la gp120 et la gp41.

4. **Gènes de régulation :**

- Gène Tat : transactivator : protéine de 14 Kd

Augmente la réplication virale 1000 fois plus / mutant

Augmente la transcription virale

- Gène Rev : régulation de l'expression des virions :

Protéine de 20 Kd

Responsable de la régulation sélective des antigènes structuraux en inhibant le gène CRS qui est responsable de la production des protéines de régulation .

- Gène Nef : négative factor : protéine de 23 Kd

Se fixe sur la membrane cellulaire en inhibant la transcription à distance et l'internalisation virale

- Gène VPU ; Viral Protéin U : protéine de 16 Kd

Facilite le bourgeonnement et la maturation des particules virales

Augmente le clivage de gp 160 et sa dissociation

de CD4 intracellulaire

- Gène Vif ; Virion infectivity factor : protéine de 23 Kd

Présente dans le cytoplasme

- Gène VPR ; viral Protéin R : protéine de 12 Kd

Se lie aux acides nucléiques simple brin

**3 - CYCLE VIRAL :** l'infection des lymphocytes T CD4 par le virus d'immunodéficience se déroule en plusieurs étapes, dès la pénétration du virus dans la cellule hôte jusqu'à la libération des virions.

- Attachement du virus à la membrane cellulaire :** le virus de SIDA a un tropisme cellulaire pour les cellules qui expriment la molécule CD4 qui constitue un récepteur pour la gp 120. la fixation de la gp120 sur son récepteur provoque un changement allostérique de sa conformation, ce qui permet le détachement de la gp41 qui a une propriété hydrophobe et son insertion dans la membrane cytoplasmique.
- Retro transcription et intégration :** Une fois entré dans le cytoplasme, l'ARN viral se transcrit en ADN pro viral grâce à la transcriptase inverse. Qui va s'intégrer dans le génome de la cellule hôte sous l'effet de l'intégrase. l'ADN pro viral peut rester longtemps en forme de latence mais l'activation de cellule hôte l'active.
- Expression et régulation :** la protéine transactivatrice Tat stimule la transcription du RNA messenger qui va subir un epissage en produisant les enzymes virales ou les protéines de régulation. L'intervention de la protéine Rev inhibe l'epissage , ce qui permet la production de protéines structurales .
- Assemblage des virions :** les protéines de structure sont synthétisées sous forme de précurseurs qui vont être clivées par la protéase virale ( gag , pol ) ou par les enzymes cytoplasmique ( env). l'assemblage se fait sous la membrane cellulaire et la libération de virus se fait par bourgeonnement de particules virales à la surface de cellules.

### III- DESORDRES IMMUNOLOGIQUES :

- Primo infection :** elle se caractérise par des signes généraux ( fièvre, asthénie ...) même des fois avec des troubles neurologiques. immunologiquement, cette étape est marquée par :
  - Augmentation de la charge virale et par conséquent le nombre des lymphocytes T4 infecté est augmenté.
  - Diminution du taux des CD4 par la charge virale et par l'induction de la mort programmée.
  - Hyper activation des lymphocytes T8 ( HLADR, CD38 ) et diminution de leur nombre par l'induction de la mort programmée.
  - La réplication virale se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires et surtout quand la transmission est sexuelle ou transplacentaire
  - Apparition des anticorps antiviraux fait diminuer la virémie
  - Activation des lymphocytes par les super antigènes

#### b- phase asymptomatique

**1 - CPA :** durant cette phase les CPA et en particuliers les macrophages constituent le réservoir où se réplique le virus et surtout dans les organes lymphoïdes. elles disséminent le virus dans tous les tissus les organes et font contaminer les lymphocytes par contact direct lors de la présentation antigénique.

La contamination de ces cellules altère leur fonction :

- interférence avec la synthèse de cytokines :
  - Augmentation de l'IL1, IL6, TNF qui favorisent la réplication virale
  - Diminution de l'IL12 qui favorise le développement l'immunité cellulaire
  - Diminution de l'expression des molécules d'HLAII
  - Altération de la fonction de phagocytose en altérant la production des enzymes protéolytiques et les dérivés oxygénés.

## 2 – Lymphocytes B :

- Activation polyclonale des lymphocytes B par les cytokines (IL6 et IL10 ), la charge virale, et les autres microorganismes.
- Augmentation des immunoglobulines polyclonales
- Absence virtuelle de la réponse des lymphocytes B aux mitogènes.

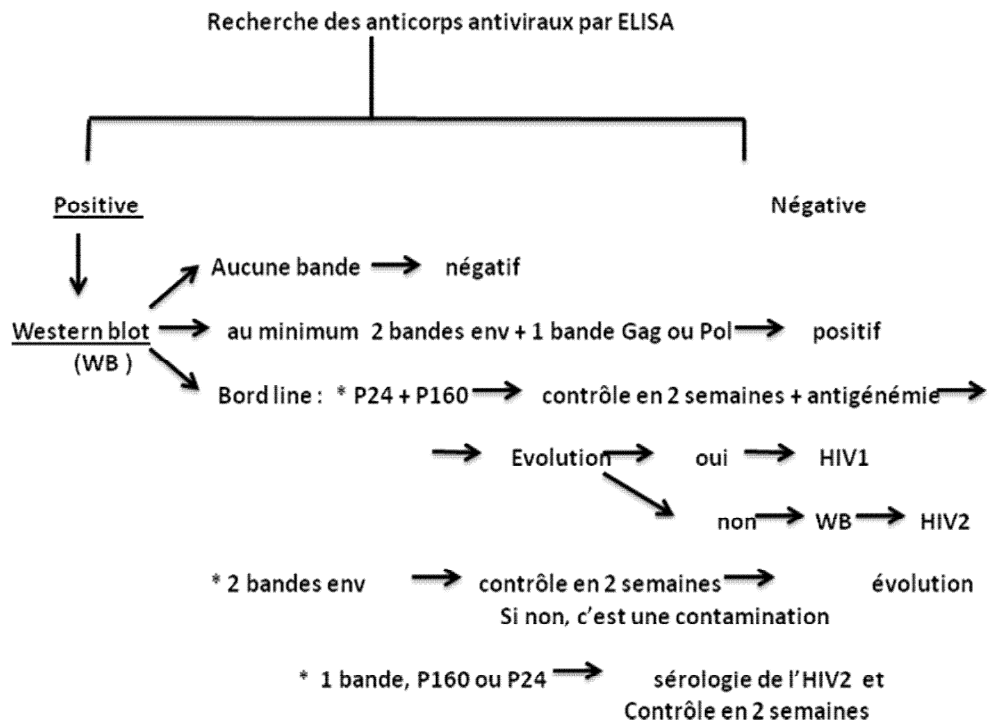
**3 – lymphocytes T :** après la séroconversion, le taux des CD4 est apparu normal mais on observe une diminution d la réponse aux antigènes de rappel cette phase est caractérisée par :

- Réplication virale en plus de  $10^{10}$  par jour ce qui augmente le nombre des cellules infecté mais le taux des CD4 apparus normal en stimulant la lymphopoïèse ce qui provoque un vieillissement précoce du système immunitaire
  - La souche virale est NSI qui infecte les cellules activées et les cellules mémoires en utilisant la molécule CD4 et le récepteur pour les chimokines CCR5
  - Perte sélective de lymphocytes T mémoires (CD29 /CD45RO)
  - Anergie des lymphocytes due à l'hyper activation
  - Induction de la mort programmée des CD' et CD8
  - altération de la production des cytokines en favorisant les TH2
- ↗ IL10, IL4, IL5 et IL6 et ↘ IL12, IL2 et IFN $\gamma$

**c- Progression vers SIDA :** Cette étape est caractérisée par :

- Changement de souche virale de NSI en SI qui infecte les lymphocytes quiescents en utilisant les molécules CD4 et les récepteurs pour les chimokines, CXCR4
- Diminution importante des lymphocytes CD4 et détérioration de leur fonction par plusieurs mécanismes :
  - Augmentation de la charge virale
  - Induction de l'apoptose ( FAS-FASL ; Bcl2 ...)
  - Formation de syncytium
  - Super antigènes
  - Destruction par les CTL
- Augmentation relative des CD8 supresseurs ( CD38/CD57)
- Chute dramatique des CTL

## IV – DIAGNOSTIC



- avant la séroconversion et pendant la phase SIDA, on recherche les antigènes viraux en particulier la P24
- chez un enfant d'une mère séropositive :
  - culture virale
  - PCR

#### V – SUIVI BIOLOGIQUE :

- P24
- Anticorps anti P24
- Taux de  $\beta 2$  micro globuline
- Taux de plaquettes
- Charge virale, titrage par dilution limite
- Détermination de la souche NSI ou SI

#### VI – TRAITEMENT : le traitement actuel se base sur la tri thérapie

Azidopyrine ou zidovudine ( AZT)

Didanoside

Un antiprotéase :

Saquinavir

Indinavir

Ritonavir