

## La biologie du VIH

Le Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH) est le virus causant la maladie du SIDA, fatale pour le système immunitaire. Au moins 28 millions de personnes y ont succombé de par le monde, après que le système de défense de leur corps se soit affaibli au point de rendre la moindre infection fatale.

Le SIDA a pour la première fois été identifié en tant que maladie en 1981. La découverte du VIH comme cause du SIDA fut faite en 1983. Plus de vingt ans plus tard, il n'existe toujours pas de vaccin contre le VIH ni de traitement pour le SIDA, bien que de nouveaux traitements aient été mis au point, permettant d'allonger considérablement l'espérance de vie des personnes atteintes du VIH.

On sait aujourd'hui que le VIH est de source simienne. La transmission à l'humain a probablement été causée par des animaux qui, cherchant de la nourriture en Afrique sub-saharienne, se sont attaqués à l'homme. Le sang animal a alors pu contaminer des blessures humaines. La transmission est restée indétectée pendant une longue période, jusqu'à ce que les bouleversements sociaux de la seconde moitié du vingtième siècle mènent à l'explosion du SIDA.

La transmission en Afrique a été favorisée, premièrement, par le fait que le virus s'y est répandu en premier. D'autres facteurs sont à prendre en compte, tels que: les migrations massives depuis les aires rurales vers les zones urbaines, la séparation des familles due aux migrations humaines, les conflits, et les inégalités de genre.

De nouvelles données suggèrent que, chez les chimpanzés, le virus a résulté de la recombinaison de deux virus d'immunodéficience simiens, le  $VIS_{rcm}$  des mangabeyes à tête rouge et le  $SIV_{gsn}$  de plus grands singes à nez tacheté. Les chimpanzés comptent ces deux espèces parmi leurs proies.

### Le système immunitaire

Le VIH est un type particulier de virus; un rétrovirus. Alors qu'ils sont plus simples que les virus ordinaires, les rétrovirus ont tendance à être plus difficile à combattre. Ils incorporent leurs gènes dans l'ADN des cellules ciblées. De ce fait, les nouvelles cellules produites par la cellule contaminée sont également porteuses des gènes viraux. De plus, les rétrovirus copient leurs gènes dans la cellule cible avec un niveau élevé d'erreurs. Ce facteur, combiné au taux élevé de réplication du VIH, fait que le virus subit de nombreuses mutations en se répandant.

Les tissus enveloppant les particules du virus VIH sont constitués d'une matière semblable à celle de certaines cellules humaines. Ceci rend la distinction entre les éléments viraux et les cellules saines difficile pour le système immunitaire.

Il est dès lors fondamental de connaître la dynamique du système immunitaire pour comprendre l'action et les difficultés liées à la présence du VIH dans le corps humain. Le système immunitaire protège le corps des attaques d'organismes contagieux ou pathogènes. Les organismes pathogènes et autres molécules étrangères sont des antigènes – molécules extérieures à l'organisme reconnues par le système immunitaire, stimulant une réponse immunitaire. Des défenses spécifiques et non spécifiques sont mises en place pour aider à empêcher l'invasion de pathogènes. Les défenses non spécifiques agissent rapidement et de manière non différenciée afin d'exclure les microbes de l'organisme ou d'éliminer les intrus. Les barrières mécaniques – comme le mucus, les cheveux, ainsi que **la cilia** dans la trachée et l'écoulement d'urine dans le conduit urinaire, font partie de ces défenses non spécifiques. La majorité des infections par un pathogène se produisent dans les membranes muqueuses du corps.

Les huiles de l'épiderme ainsi que les substances chimiques et les fluides gastriques servent également de barrières spécifiques. Les larmes, sécrétions nasales et salive contiennent des enzymes anti-bactériennes. Des mécanismes utilisant des signaux chimiques complexes, comme la fièvre ou l'inflammation, agissent également contre une large gamme de pathogènes. L'une des défenses non spécifiques fait appel aux phagocytes, un type particulier de leucocyte (cellules sanguines blanches), qui engloutissent et digèrent les microbes et autres irritants, comme la poussière et le pollen.

Les phagocytes ("phago"=manger, "cyte"=cellule) migrant vers les régions affectées et engloutissent les pathogènes. Cette migration de cellules sanguines blanches produit rougeurs et inflammations associées avec une infection. Certaines cellules d'immunité innée, appelées cellules dendritiques ou de Langerhans, ont une importance particulière pour la régulation de notre réponse immunitaire. Ces cellules se déplacent dans notre corps, et sont particulièrement présentes dans la peau et les membranes muqueuses (ceci comprend le système digestif, les voies respiratoires, et l'appareil génital), qui sont exposés à des matières extérieures. Lorsque les cellules dendritiques rencontrent une matière étrangère, elles sont phagocytes (mangent le corps étranger), mais ont aussi des récepteurs spéciaux qui leur permet de reconnaître les organismes inoffensifs des pathogènes (causant des maladies). Ces cellules portent des fragments de pathogènes aux nœuds lymphatiques, les prévenant et stimulant une réponse immunitaire adaptée. La décision de répondre par une voie ou l'autre dépend du matériel étranger détecté (les pathogènes dangereux causent une réponse dramatique) et de si les cellules corporelles envoient des signaux de danger ou non. L'importance des cellules dendritiques est qu'elles peuvent prévenir une réponse contre nos propres tissus, contre la nourriture ingérée ou les matières inoffensives de notre environnement. Elles peuvent également commander au système immunitaire une réponse adaptée.

Si des intrus traversent les défenses non spécifiques, le système immunitaire utilisera une variété de leucocytes afin de diriger des défenses spécifiques aux intrus. Les lymphocytes se lient et répondent aux molécules étrangères spécifiques que sont les antigènes. Une catégorie de lymphocytes, les cellules B, évoluent en cellules sécrétrices d'anticorps. Une autre catégorie, les cellules T, comportent des cellules immunitaires qui éliminent directement les cellules cancéreuses ou virales. Certaines cellules T ont une fonction régulatrice et libèrent des signaux chimiques qui stimulent ou suppriment certaines fonctions immunitaires. Le VIH infecte surtout ces cellules régulatrices T, appelées cellules T (TH) aidantes. Ceci permet de renverser et décimer le système immunitaire, menant au SIDA.

En résumé, si les cellules immunitaires innées (cellules dendritiques) décident qu'un matériel est dangereux (comme partie d'un virus ou d'une bactérie), elles stimulent un groupe spécifique de cellules sanguines blanches, causant l'activation des cellules CD4+ aidantes. CD4+ se réfère aux protéines de surface des cellules B. Les cellules T aidantes peuvent stimuler les cellules B afin de produire des anticorps liant les antigènes spécifiques et les immobilisant, empêchant l'infection. Les cellules B doivent interagir avec les cellules T aidantes afin de démarrer la production d'anticorps. Les signaux chimiques de ces cellules stimulent la production de cellules B spécifiques à un pathogène infectieux, et stimulent ensuite les cellules B à se muter en cellules plasmiques. Les cellules plasmiques fabriquent les anticorps, qui

sont spécifiques à certains pathogènes circulant dans le sang ou la lymphe. Les anticorps sont spécifiques à un seul antigène. Ils travaillent à bloquer les récepteurs permettant aux pathogènes d'attacher les cellules ciblées, ou de créer des "bouquets" de bactéries. Ceci facilite la tâche des phagocytes, qui seront prêts à engloutir les bactéries en bouquet.

Les anticorps peuvent se lier pour former des ensembles appelés Oponins, qui peuvent servir d'étiquette et qui augmentent la phagocytose. Ceci peut également initier une des réactions biochimiques en chaîne. Une série de substances chimiques sont activées en complément, et peuvent alors percer les membranes bactériennes et augmenter l'inflammation.

Un phénomène important est, une fois ce processus activé, la création de cellules mémoire afin d'assurer une réponse plus forte et rapide du système immunitaire en cas de réexposition au même pathogène. C'est pourquoi la vaccination, mettant le corps en contact avec la structure virale, fournit une protection durable contre la maladie.

Les cellules t (TH)-aidantes sont d'une importance critique pour la coordination de l'activité de la réponse immunitaire. Le message chimique qu'ils sécrètent (cytokines) stimulent une réponse immunitaire non spécifique afin de continuer, et de renforcer les réponses spécifiques appropriées. En fait, les cellules T aidantes sont les conductrices du système immunitaire.

Les pathogènes (virus et bactéries) qui ne sont pas détectés par les anticorps peuvent entrer et infecter les cellules. La surface des cellules infectées se modifie, et ce mouvement est identifié par les cellules T. Les cellules cytotoxiques T éliminent les cellules infectées, prévenant ces cellules de continuer à produire des pathogènes. Les cellules cytotoxiques T doivent interagir avec les cellules T aidantes afin de réguler la destruction des cellules infectées. Il faut également se rappeler que les cellules dendritiques doivent activer l'aidant CD4+ avant que le corps ne se mette à produire des anticorps spécifiques au pathogène, ou des cellules cytotoxiques T pour détruire les cellules infectées.

## La transmission du VIH

Le VIH est stoppé par les défenses innées, il ne peut pénétrer une peau en bon état. Le virus se transmet par l'échange direct de fluides corporels, et ne se transmet pas par voie fécale/orale, aérosol, insectes, ni par les contacts ordinaires, comme le partage de matériel où le fait de se prendre dans les bras. Le VIH est transmis principalement par trois voies; les rapports sexuels, le sang (par une transfusion, les produits sanguins, ou une aiguille contaminée), ainsi que la transmission de la mère à l'enfant, la voie sexuelle étant le mode de transmission le plus commun.

Trente à trente-cinq pourcent des femmes enceintes atteintes du VIH contamineront leur enfant. La transmission peut avoir lieu dans l'utérus, ainsi que lors de l'accouchement. Il a aussi été démontré que l'allaitement par une mère contaminée comportait de hauts risques de transmission. Le risque encouru par les travailleurs des soins de santé est d'abord celui de la transmission directe par une aiguille infectée. Même si la salive peut contenir de petites quantités du virus, il ne se transmet pas par les baisers. Les VIH transmis par l'activité sexuelle entre dans la circulation sanguine via les membranes muqueuses qui constituent le vagin, le rectum, et la bouche. Les macrophages et les cellules dendritiques à la surface du mucus lient le virus et le transportent dans les nœuds lymphatiques, qui comportent une concentration élevée de cellules T aidantes.

## L'action du VIH

Une fois que le VIH est entré dans le corps, le système immunitaire amorce la production d'anticorps anti-VIH et de cellules cytotoxiques T. Cela peut prendre un à six mois avant qu'un individu exposé au VIH ne produise une quantité suffisante d'anticorps. La destruction de cellules mémoire T ( $CD4^+ CCR5^+$ ) affaiblit la réponse immunitaire. Le VIH s'introduit dans le corps et lie des cellules dendritiques porteuses du virus à des cellules T  $CD4^+$  des tissus lymphoïdes, ce qui crée l'infection.

Le virus attaque les cellules  $CD4^+$  de la manière suivante: il envahit la cellule, insère son propre gène dans l'ADN de la cellule, et l'utilise ensuite pour reproduire plus de particules virales. Celles-ci infecteront à leur tour d'autres cellules. La cellule hôte  $CD4^+$ , quant à elle, meurt, mais les scientifiques n'ont pas encore établi la manière exacte dont cela se produit. La capacité du corps à lutter contre les maladies décroît lorsque le nombre de cellules  $CD4^+$  baisse, jusqu'à ce que le patient atteigne le stade critique du SIDA (Système d'Immunodéficience Acquise). La réplication du virus s'accélère, donnant lieu à une large dissémination du virus à travers les tissus lymphoïdes du corps. La réponse immunitaire protège l'organisme contre le virus pendant un temps, mais ne résiste pas à l'infection chronique persistante. La production de cytokines et la division cellulaire qui régulent la réponse immunitaire sont aussi ce qui permet au VIH de se répliquer. Un roulement rapide de cellules  $CD4^+$  se produit, conduisant finalement à leur destruction et à une modification des tissus lymphoïdes qui bloque les réponses immunitaires.

Une infection au VIH peut progresser pendant huit à dix ans avant que les syndromes cliniques n'apparaissent. Cette longue période latente du virus a contribué à créer de nombreux problèmes quant au diagnostic et au contrôle de la maladie. D'un autre côté, tous les cas ne présentent pas cette longue période latente, et des évolutions abruptes vers le stade du SIDA existent. De nombreux facteurs, notamment la génétique, déterminent la rapidité à laquelle la maladie va progresser chez un individu.

Les stades d'un cas typique d'infection au VIH sont:

Au premier stade, Catégorie A, il peut être difficile de déterminer si l'individu est infecté sans faire de test sanguin. Alors qu'au moins la moitié des individus infectés développeront des symptômes proches d'une maladie telle que la mononucléose (maux de tête, de muscles, de gorge, fièvre, et nœuds lymphatiques gonflés) dans les trois semaines suivant l'infection, certains individus ne présentent pas ces symptômes. De plus, ces symptômes peuvent résulter de différentes autres infections. La présence d'une éruption peut aider à différencier une infection au VIH d'une autre infection, mais tous les individus infectés par le VIH ne souffrent pas d'une éruption. La plupart de ces signes subsistent, mais en particulier les malaises et le gonflement des nœuds lymphatiques peuvent persister pendant des années dans le cas d'un VIH de catégorie A.

Le nombre de particules virales qui circulent dans le circuit sanguin augmente habituellement peu de temps après l'infection. A ce stade, le nombre de cellules  $CD4$  diminue fortement (les cellules T aidantes font partie des cellules immunitaires qui émettent les récepteurs  $CD4$ , pouvant être utilisé comme marqueur pour le comptage des différents types de cellules). Lorsque les anticorps contre le VIH apparaissent, le nombre de cellules  $CD4$  augmente. Malgré tout, lorsque l'infection gagne du terrain, le nombre de ces cellules  $CD4$  diminue de nouveau. Cette diminution a lieu lentement, pendant des années. La catégorie C du VIH (SIDA clinique) se produit lorsque le nombre de cellules  $CD4$  a diminué substantiellement ( $200/mm^3$  alors que le niveau normal est de  $800$  à  $1200$  cellules/ $mm^3$ ).

Lors du stade B, les premiers signes de défaillance du système immunitaire apparaissent. Des infections persistantes (infections, zona, diarrhée, ainsi que des cancers du col de l'utérus) sont notamment à noter.

La catégorie C est le SIDA. A ce stade, des infections opportunistes propres au SIDA apparaissent. Selon le CDC, les personnes porteuses du SIDA peuvent souffrir de vingt-six conditions cliniques particulières, qui n'affectent en général pas les personnes en bonne santé. Ceci inclut l'infection de l'oesophage, des bronches et poumons, des cas de pneumonie Pneumocystis (infection fongique), la toxoplasmose (causée par un protozoaire dispersé par les chats), le sarcome de Kaposi (un type rare de cancer de la peau causé par un virus), des infections au cytomegalovirus (CMV), ainsi que la tuberculose. De plus, lors d'épidémies d'infections dans la population, comme le cryptosporidium (parasite apparaissant dans l'eau) et le coccidiomycosis (issu de la poussière), les individus contaminés par le VIH présentent plus de risques d'être infecté par la maladie et d'en mourir que d'autres membres de la population.

Certains individus ne sont jamais atteints de VIH même en y ayant été exposés. Ceux-ci bénéficient en général de cellules T aidantes particulières, avec un corécepteur CCR5, nécessaire pour l'entrée du virus dans la cellule, moins efficace. Il existe également des individus qui sont contaminés par le VIH mais ne progressent pas au stade du SIDA. Sont considérés comme des survivants à long terme des individus n'ayant pas développé le SIDA après dix-huit années d'infection au VIH. Ceci peut résulter d'une multitude de facteurs, par exemple, le fait d'avoir été infecté par une forme moins virulente du virus. Certains survivants à long terme semblent avoir des cellules CD8 qui sont particulièrement efficaces pour limiter l'infection au VIH. (Chez la plupart des patients atteints du SIDA, les cellules CD8 deviennent moins actives)

Il y a cinq sous-types majeurs de VIH, chacun d'entre eux prédomine dans une aire géographique différente. Par exemple, le sous-type B est plus répandu en Amérique du Nord. Le sous-type C est lui, prédominant en Afrique sub-Saharienne. Il existe également des variations considérables à l'intérieur d'un sous-type. Lors de l'intégration de son ARN à l'ADN du chromosome infecté, le virus peut commettre de nombreuses erreurs de réplication. Cette réplication négligée cause un taux élevé de mutation du VIH et donc une variabilité importante. Ceci rend le virus plus difficile à traiter et entrave le développement d'un vaccin. De plus, à cause de la rapidité de son évolution, même chez un seul individu, le VIH peut rapidement développer une résistance aux médicaments prises pour combattre le virus.