

IMMUNOLOGIE - DFGSM3

MÉCANISMES GÉNÉRAUX

DES ANOMALIES DU

DÉVELOPPEMENT DU

SYSTÈME IMMUNITAIRE

(M.ROSENZWAG)

Introduction	
Définition	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit immunitaire = tout dysfonctionnement du système immunitaire fragilisant l'organisme de façon passagère ou durable et favorisant la survenue d'infections graves. - Peuvent être congénitaux (primitifs) ou acquis (secondaires). - Acquis >> Congénitaux.
Déficit primitif	<ul style="list-style-type: none"> - Héritaires, dus à des anomalies génétiques affectant un ou plusieurs composants du système immunitaire (cellule ou molécule). - Les déficiences congénitales touchant des molécules impliquées dans la tolérance au soi se manifestent sous la forme de maladies auto-immunes. - <u>Surviennent principalement chez les nourrissons</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Déficit humoraux (B) ++ • Déficits cellulaires (T) ++ • Déficits combinés (B+T) • Déficits de la phagocytose • Déficit en complément
Déficit secondaire	<ul style="list-style-type: none"> - Peuvent être causés par des infections (VIH++), des carences nutritionnelles, des traitements responsables de la perte ou d'anomalies de la fonction de différents éléments du système immunitaire... - <u>Surviennent à tout âge</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Infection VIH/SIDA++ • Malnutrition. • Chimiothérapie, radiothérapie. • Hémopathies malignes. • Traitements immunosuppresseurs. • Splénectomie.

I. DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS

Déficits immunitaires primitifs (DIP)	
DIP	<ul style="list-style-type: none"> - Rares, se révèle souvent chez les jeunes enfants. - Nécessitent une prise en charge précoce : mise en jeu du pronostic vital possible en l'absence de traitement. - <u>Dus à des défauts intrinsèques des effecteurs immunitaires</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Mutations de gènes codant pour des protéines essentielles au fonctionnement du système immunitaire. • Le système immunitaire est redondant sur différents niveaux, ce qui permet souvent de pallier ces déficits. - Conséquence principale = susceptibilité accrue aux infections, variable selon deux grands critères : <ul style="list-style-type: none"> • Nature de l'éléments déficitaire du système immunitaire. • Âge de découverte (fonction de l'importance du déficit). - Survenue d'affections auto-immunes et de cancers (10 à 200 fois plus fréquents que dans la population générale).
Manifestations cliniques	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infections +++ 2. Néoplasies 3. Manifestations auto-immunes; 4. Hypoplasie des organes lymphoïdes.

Infections	<ul style="list-style-type: none"> - Variables selon deux grands critères : <ul style="list-style-type: none"> • Nature de l'éléments déficitaire du système immunitaire (définit la nature de l'infection). • Âge de découverte (fonction de l'importance du déficit). - Persistantes et/ou récidivantes, souvent sévères (mauvais réponse aux ATB). - Se caractérise souvent par des diarrhées chroniques (DI combiné++) avec un retard staturo-pondéral. - Identifier le type de germe (intra-/extra-cellulaire, encapsulé, pyogène, opportuniste...) et sa localisation (ORL-broncho-pulmonaire, diarrhées chroniques, abcès...) permet de s'orienter vers un déficit spécifique.
Quand suspecter un déficit immunitaire ?	<ul style="list-style-type: none"> - Signe d'appel : infections +++ <ul style="list-style-type: none"> • Infections récurrentes des voies respiratoires hautes et basses. <ul style="list-style-type: none"> ▸ > 8 otites/an (pendant automne et hiver) chez les moins de 4 ans. ▸ > 4 otites/an (pendant automne et hiver) chez les plus de 4 ans. ▸ > 2 pneumonies ou sinusites/an. • Infections sévères avec des germes encapsulés ou entérobactéries. • Pathogènes inattendu ou opportuniste. • Préseetation atypique. - Cassure de la carte staturo-pondérale et/ou diarrhée persistante. - ATCD familiaux de DI. - Manifestations auto-immunes ou néoplasie/lymphome.
Infections et DIP de l'immunité <u>humorale</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Infections récurrentes par des bactéries extracellulaires : <ul style="list-style-type: none"> • Germes encapsulés : streptocoques, méningocoques, haemophilus (opsonisation). • Entérobactéries (Salmonella, Campylobacter, Shigella). - Localisation ORL, bronche-pulmonaire et digestive. - Peuvent mettre en jeu le pronostic vital.
Infections et DIP de l'immunité <u>cellulaire</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Infections virales (Herpes Virus) et Virus JC. - Parasites à développement intracellulaire. - Infection fongique. - Bactéries à développement intracellulaire: mycobactéries, Salmonella, Listeria. - Germes opportunistes.
Infections et DIP du <u>complément</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit voie alterne et facteurs tardifs : <i>Neisseria meningitidis</i>. - Déficit en C3, voie classique, facteur H et I : bactéries encapsulées, pneumocoque, méningocoque, <i>Haemophilus influenzae</i>.

Mécanismes impliqués dans les DIP	
Classification	<ul style="list-style-type: none"> - Déficits immunitaires humoraux (Lc B). - Déficits immunitaires cellulaires : DICS pour Déficits Immunitaires Combinés Sévères (Lc T +/- B). - Déficit de la phagocytose et de la bactéricidie. - Déficit du compélement. - Défaut de l'homéostasie du système immunitaire. - Autre...
Mécanismes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Défaut de différenciation/maturation des lymphocytes T <ol style="list-style-type: none"> A. Déficit immunitaire combinés sévères (DICS) B. Défaut de différenciation/maturation des lymphocytes B : Agammaglobulinémies 2. Défaut d'activation et de fonction des lymphocytes 3. Déficit de l'immunité innée. 4. Défaut de l'homéostasie des lymphocytes.

1. Défaut de différenciation/maturation des Lc T	
Mécanismes	A. Déficit immunitaire combinés sévères (DICS) B. Défaut de différenciation/maturation des lymphocytes B.
1-A. Déficits immunitaires combinés sévères	
DICS	<ul style="list-style-type: none"> - Fréquence : 1/50 000 naissances. - Âge : premiers mois de vie. - Sexe : plus de la moitié son liés au chromosome X (garçons++). - Interrogatoire - clinique : <ul style="list-style-type: none"> • ATCD familiaux. • Infections graves (bactériennes, virales, fongiques, opportunistes). • Vaccinations par des germes vivants meêm atténués font apparaître des signes généralisés parfois mortels tel que la BCGite à l'occasion de l'administration du vaccin BCG. • Défaut de développement + hypoplasie du tissu lymphoïde. - Traitement : <ul style="list-style-type: none"> • Substitutif (si possible). • Greffe de CSH. • Thérapie génique au niveau des CSH (pour certains).
Schéma	<p>- L'expression du déficit immunitaire dépend du niveau d'atteinte du développement lymphocytaire.</p> <p>- Blocage de différenciation des lymphocytes T et/ou B voire des cellules NK.</p>
Types de DICS	<ul style="list-style-type: none"> - DICS T-B- (pas de lymphocytes T ni de lymphocytes B) <ul style="list-style-type: none"> • Dysgénésie <u>réticulaire</u> • Déficit en ADA (Adénosine Desaminase) ou en PNP (Purine nucleoside phosphorylase). • Mutation des gènes RAG et gènes impliqués dans la recombinaison des gènes Ig et du TCR. - DICS T-B+ (pas de lymphocyte T mais lymphocytes B ok) <ul style="list-style-type: none"> • Par défaut de signalisation cytokinique. - Autres syndromes : DiGeorge, Wiskott Aldrich.
Dysgénésie réticulaire	<ul style="list-style-type: none"> - 1/300 000 à 500 000 naissances. - Mutation du gène AK2 (1p34) : adénylate kinase 2. - Transmission autosomique récessive. - Arrêt de différenciation des CSH => pas de maturation des précurseurs lymphoïdes et myéloïdes => Pas d'immunité innée ni d'immunité adaptative. - Forme la plus grave de DICS : tableau infectieux+++ et surdité de perception associée. - Seul traitent curatif = greffe de CSH.

<p>Déficit en ADA ou PNP</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mutation des gènes de 2 enzymes ubiquitaires responsables de l'élimination nucléosidique : <ul style="list-style-type: none"> • Adénosine DesAminase 2 (ADA). • Purine Nucleoside Phosphorylase (PNP). - Transmission autosomique récessive. - Accumulation intracellulaire de métabolites toxiques qui entraînent la mort des progénitures lymphoïdes. - Tableau infectieux++ dès les premiers mois de vie. - <u>Traitements</u> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement substitutif par administration de l'enzyme déficitaire couplée au polyéthylène-glycol. • Allogreffe de CSH. • Plusieurs tentatives de thérapies géniques ont montré correction durable du déficit pour quelques patients.
<p>Anomalie de la recombinaison (Ig et TCR)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Déficiences en lien avec l'absence d'un/d'enzymes impliqués dans les réarrangements géniques (V(D)J).. - <u>On distingue 2 types de déficits de cette sorte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Déficit de la ligne lymphoïde : <i>Rag1/Rag2</i>. • Déficit qui touche la lignée lymphoïde et d'autres tissus (expression ubiquitaire, voie impliquée dans la réparation de l'ADN) : <i>artemis, cernunos et ligase IV</i> <ul style="list-style-type: none"> ▸ Néoplasie fréquente. ▸ sensibilité cellulaire excessive aux radiations ionisantes. - Tableau infectieux++ dès les premiers mois de vie. - <u>Traitements</u> <ul style="list-style-type: none"> • Allogreffe de CSH. • Dans le futur : développement de protocoles de thérapie génique.
<p>DICS T-B+</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Par défaut de signalisation cytokinique. - Gène défectueux = chaîne γ commune, constant commun de plusieurs récepteurs cytokiniques (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15). - Défaut de signalisation de cytokines primordiales à la différenciation des Lc T. - Absence de différenciation des Lc T \pm des cellules NK (IL-7 et IL-15) - Anomalie de la réponse humorale face aux antigènes thymo-dépendants (nécessité d'une coopération T/B). - <u>Il existe 2 types de DICS T-B+</u> par défaut de signalisation cytokinique : <ul style="list-style-type: none"> • Lié à l'X : mutation de la chaîne γ (1er succès de thérapie génique). • Autosomique récessif : mutation de Jak3.
<p>Syndrome de DiGeorge</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Aussi un DICS T-B+. - Défaut du développement des 3ème et 4ème arcs branchiaux (qui gèrent le développement embryonnaire du thymus, de la thyroïde et des parathyroïdes, des gros vaisseaux du cou) due à une microdélétion du chromosome 22 (22q11.2). <ul style="list-style-type: none"> • Aplasie ou hypoplasie thymique. • Hypoparathyroïdie. • Syndrome cardio-vélo-facial = dysmorphie + anomalies cardiovasculaires. • Retard mental. - <u>Diagnostic</u> : convulsions hypocalcémies néonatales + malformations. - <u>Radio</u> : absence d'ombre thymique. - <u>Biologie</u> : Lymphopénie T+++, hypogammaglobulinémie, hypocalcémie.

<p>Syndrome de Wiskott Aldrich</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Touche les enfants de moins de 10 ans. - Transmission récessive liée à l'X (garçons). - Triade clinique associant : <ul style="list-style-type: none"> • Un DICS qui concerne les Lc T et B, responsable d'infections répétées • Un eczéma floride. • Une thrombopénie/throbopathie avec des plaquettes de faible volume (risque hémorragique+++). - Biologie : baisse du taux de Lc T, Lc B et plaquettes (thrombopénie). - Génétique : mutation du gène qui code pour la protéine WASP (protéine de régulation du cytosquelette impliquée dans la polymérisation de l'actine => rôle dans la migration cellulaire). - Parfois accompagné de manifestations auto-immunes et de syndromes lymphoprolifératifs.
<p>1-B. Défaut de différenciation/maturation des lymphocytes B</p>	
<p>Agamma-globulinémies</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Âge : entre 6 et 9 mois (protection par les anticorps maternels avant). - Infections bactériennes +++ <ul style="list-style-type: none"> • Bactéries encapsulées (pneumocoque++, streptococcus A, haemophilus). • Infections pulmonaires et ORL, récurrentes - Biologie : <ul style="list-style-type: none"> • IgG, IgA, IgM effondrées, anticorps vaccinaux absents quand recherchés. • Lc B circulants (CD19+) indétectables. - 2 modes de transmission : <ul style="list-style-type: none"> • Lié à l'X : 85% (garçons) • Autosomique récessif : 15% (contexte consanguin). - Traitement : immunoglobulines polyvalentes.
<p>Schéma</p>	
<p>Lié à l'X</p>	<ul style="list-style-type: none"> - XLA = maladie de Bruton. - 85% des agammaglobulinémies. - Gène défectueux = protéine tyrosine kinase (BTK pour Bruton's tyrosine kinase) impliquée dans la cascade de signalisation menant à l'expression du pré-BCR. • D'où le blocage de différenciation au stade pré-B. • Absence de Lc B matures.
<p>Autosomique récessif</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 15% des agammaglobulinémies. - Mutations de gènes codant pour des molécules indispensables au développement des Lc B telles que la chaîne μ (chaine lourde IgM) et la chaîne α (CD79a) responsable de la transduction du signal d'activation via le BCR.

<p>2. Défaut d'activation et de fonction des lymphocytes</p>	
<p>Déficits humoraux</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit immunitaire commun variable (DICV) <ul style="list-style-type: none"> • Déficit sélectif en IgA. • Déficit sélectif en sous-classe d'IgG. • Syndrome d'hyper-IgM par déficit de C40L ou CD40. - Syndrome des lymphocytes nus

<p>DICV</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fréquent+++ (1/25 000 naissances) - Ensemble hétérogène de maladies. - Révélation souvent tardive (> 15-20 ans). - Infection bactériennes récurrentes/graves selon le degré du déficit <ul style="list-style-type: none"> • Méningites, septicémies, arthrites, otites. • Pneumocoque++, strepto A, haemophilus. - Infections digestives : giardiose ++ - Auto-immunité (anémie/thrombopénie auto-immunes). - Lymphoprolifération. - Biologie : baisse des IgG, IgA +/- IgM.
<p>Déficit sélectif en IgA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Le plus fréquent des DIP (1/600). - Âge > 4ans, parfois méconnu. - Asymptomatique +++ découverte fortuite. <u>ou</u> - Infections récurrentes : ORI, bronchopulmonaires (DDB), digestives (giardiose, Campylobacter) - Biologie <ul style="list-style-type: none"> • IgA indétectables avec dans 20% des cas un déficit associé en IgG2 et/ou IgG4.
<p>Déficit sélectif en sous-classe d'IgG</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Chez l'enfant, <u>pas de diagnostic définitif avant 10-12 ans</u>, âge auquel les taux d'Ig se stabilisent. - Asymptomatique, découverte fortuite. <u>ou</u> - Infections récurrentes/graves : sensibilité aux germes extra cellulaires (rôle des IgG dans l'opsonisation). - Biologie <ul style="list-style-type: none"> • IgG2 (IgG4)+++ ou IgG3+++ • IgA parfois basses. • Réponses vaccinales anti-polysaccharidiques diminuées (IgG2).
<p>Syndrome d'hyper-IgM</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Gène défectueux : ligand de CD40 (CD40L, CD154) exprimé sur les Lc T ou CD40 sur les Lc B. - Défaut de coopération T/B => pas de commutation isotypique. - Défaut de fonction des T (interactions entre Lc T et CPA). - Clinique : <ul style="list-style-type: none"> • Infections bactériennes (B) +/- opportunistes (T). • Maladies auto-immunes. - Biologie : <ul style="list-style-type: none"> • Lc B normaux, • IgG, IgA, IgE absents. • IgM normales ou augmentées. • Pas ou peu de réponses anticorps-spécifique (sérologies négatives). • Neutropénie.
<p>Syndrome des lymphocytes nus</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Absence d'expression des molécules du HLA de classe II <ul style="list-style-type: none"> • Transmission autosomique récessive : RFX, CIITA • Anomalie de présentation antagonique au Lc T. • Défaut de maturation des Lc T CD4+ dans le thymus : lymphopénie CD4+ • Hypogammaglobulinémie profonde. 2. Déficit en TAP1 ou TAP2 <ul style="list-style-type: none"> • Transmission autosomique récessive. • Absence d'expression des molécules HLA de classe I. • Lymphopénie CD8+ • Déficit de cytotoxicité et fréquence élevée de manifestations auto-immunes.

3. Déficiences de l'immunité innée

Neutropénies et anomalies de la phagocytose

Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> - Infections précoces et sévères. - Touchent les phagocytes : infections bactériennes (pyogènes=>abcès) ou mycosiques disséminées.
Types	<ol style="list-style-type: none"> 1. Déficiences quantitatives : neutropénies congénitales <ul style="list-style-type: none"> • Agranulomatose de Kostmann • Syndrome de Schwachman-Diamond... 2. Déficiences qualitatives : déficit d'adhésion leucocytaire <ul style="list-style-type: none"> • Gène défectueux = molécule d'adhésion (β2-intégrine, CD18) • Déficit de recrutement des phagocytes vers les sites infectés. 3. Déficiences qualitatives : granulomatose septique chronique <ul style="list-style-type: none"> • Gène défectueux = système NADPH oxydase. • Déficit de production des radicaux superoxyde. • Infections cutanées (pyodermite), des ganglions (adénites) et abcès. • Formation de granules tissulaires inflammatoires. 4. Déficiences qualitatives : syndrome de Chediak-Higashi <ul style="list-style-type: none"> • Gène défectueux = protéine impliquée dans la formation des vésicules intracellulaires. • Absence de fusion du phagosome avec le lysosome. • Pathologie complexe : albinisme, fonction plaquettaire anormale.
Déficiences en complément	
Types	<ol style="list-style-type: none"> 1. Déficiences en C1 inhibiteurs : œdèmes angio-neurotique héréditaire <ul style="list-style-type: none"> • Caractérisé par la survenue d'œdèmes sous-cutanés non prurigineux récidivants • L'atteinte de la muqueuse digestive entraîne des douleurs abdominales intenses. • L'atteinte des voies respiratoires met en jeu le pronostic vital. 2. Déficit de la voie classique ; alterne et en C3 <ul style="list-style-type: none"> • Infections à des bactéries encapsulées (voies aériennes/poumon-méningites) • Association à des maladies auto-immunes (déficit en C1, C2, C4) <ul style="list-style-type: none"> ▸ Lupus et pathologies à complexes immuns 3. Déficit des composants du complexe d'attaque membranaire (C5-C9) <ul style="list-style-type: none"> • Infections au méningocoque ++ (<i>Neisseria</i>)

4. Déficit de l'homéostasie des lymphocytes

Définition	<ul style="list-style-type: none"> - Touchent les gènes impliqués dans la régulation du système immunitaire. - Cliniquement : <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome d'activation lympho-histiocytaire • Manifestations auto-inflammatoires et Maladies auto-immunes • Lymphoproliférations ou néoplasies
-------------------	--

II. DÉFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES : VIH

Introduction															
Les différents DI secondaires	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Causes</th> <th>Mécanismes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infection VIH</td> <td>Déplétion des lymphocytes T CD4+</td> </tr> <tr> <td>Malnutrition</td> <td>Anomalies métabolique inhibe la maturation et la fonction lymphocytaire</td> </tr> <tr> <td>Chimiothérapie et Radiothérapie</td> <td>Diminution des précurseurs lymphoïdes dans la moelle</td> </tr> <tr> <td>Metastases osseuses et hémopathies malignes</td> <td>Réduction de l'hématopoïèse (⬇ de la différenciation des leucocytes)</td> </tr> <tr> <td>Traitements immunosuppresseurs en transplantation ou pour les maladies auto-immunes</td> <td>Réduction de l'activation lymphocytaire, de la sécrétion des cytokines et de la migration des leucocytes</td> </tr> <tr> <td>Splénectomie</td> <td>Diminution de la phagocytose</td> </tr> </tbody> </table>	Causes	Mécanismes	Infection VIH	Déplétion des lymphocytes T CD4+	Malnutrition	Anomalies métabolique inhibe la maturation et la fonction lymphocytaire	Chimiothérapie et Radiothérapie	Diminution des précurseurs lymphoïdes dans la moelle	Metastases osseuses et hémopathies malignes	Réduction de l'hématopoïèse (⬇ de la différenciation des leucocytes)	Traitements immunosuppresseurs en transplantation ou pour les maladies auto-immunes	Réduction de l'activation lymphocytaire, de la sécrétion des cytokines et de la migration des leucocytes	Splénectomie	Diminution de la phagocytose
	Causes	Mécanismes													
	Infection VIH	Déplétion des lymphocytes T CD4+													
	Malnutrition	Anomalies métabolique inhibe la maturation et la fonction lymphocytaire													
	Chimiothérapie et Radiothérapie	Diminution des précurseurs lymphoïdes dans la moelle													
	Metastases osseuses et hémopathies malignes	Réduction de l'hématopoïèse (⬇ de la différenciation des leucocytes)													
Traitements immunosuppresseurs en transplantation ou pour les maladies auto-immunes	Réduction de l'activation lymphocytaire, de la sécrétion des cytokines et de la migration des leucocytes														
Splénectomie	Diminution de la phagocytose														
VIH et SIDA	<ul style="list-style-type: none"> - Le SIDA est la pathologie causée par l'infection par le VIH et est caractérisée par une immunodépression profonde associant entre autres des infections opportunistes (candidoses..) et le développement de tumeurs malignes (Sarcome de Kaposi...). - Le VIH infecte différentes cellules du système immunitaire : <ul style="list-style-type: none"> • Lymphocytes T CD4+, macrophages et cellules dendritiques. • Les cellules mono-macrophagiques (ubiquitaires) constituent des réservoirs viraux. - Depuis sa découverte dans les années 80, on estime que le VIH a infecté 50-60 millions de personnes et a causé la mort de 25 millions d'adultes et enfants. 														
2 virus	<ul style="list-style-type: none"> - VIH pour Virus d'Immunodéficience humaine : <ul style="list-style-type: none"> • Virus à ARN. • Famille des lentivirus (rétrovirus). - 2 types de virus sont actuellement connus : <ul style="list-style-type: none"> • VIH-1, le plus commun (Europe, Amérique, Asie, Afrique) • VIH-2 (Afrique de l'Ouest). 														
Epidémiologie du VIH	<ul style="list-style-type: none"> - Il y a environ 35 millions de personnes infectées par le VIH dans le monde. <ul style="list-style-type: none"> • Dont 25 millions en Afrique sub-saharienne. • 21 millions sont sous traitement anti-rétroviral. • En France, 100 000 à 130 000 personnes sont infectées. - Depuis peu, on observe une certaine stabilisation de l'épidémie. <ul style="list-style-type: none"> • Accès de plus en plus fréquent aux traitements. • Diffusion des messages de prévention. - En France, on estime que 40-50 000 personnes ignorent leur séropositivité au VIH. - Mortalité <ul style="list-style-type: none"> • Environ 1 million de décès/an liés au SIDA dans le monde. • Ralentissement de la fréquence des décès liés au sida d'environ 50% depuis le pic de 2005. 														
3 Modes de transmissions	<ul style="list-style-type: none"> - Sexuelle +++ <ul style="list-style-type: none"> • Transmission hétérosexuelle majoritaire sur l'ensemble de la population contaminée. • Gradation selon le risque de la pratique sexuelle. • Risque majoré si rapport traumatique, sujet réceptif, charge virale élevée... - Materno-Foetale <ul style="list-style-type: none"> • Lors de la grossesse (3ème trimestre+++) • Lors de l'accouchement +++ • Lors de l'allaitement. - Sanguine (et liquides biologiques contenant du sang) <ul style="list-style-type: none"> • Usagers de drogues intraveineuses. • Professionnels de pantin en milieu de soins et labos, victimes d'AES <ul style="list-style-type: none"> ▸ Dépend du type d'accident (profondeur, type d'aiguille, IV/IA, temps de contact) et de la source. 														

I. Introduction

L'infection par le VIH prédispose, de par le déficit immunitaire, qu'il induit à la survenue d'infections dites opportunistes. Celles-ci sont parfois caractéristiques de cette infection. Ainsi la survenue d'une pneumocystose pulmonaire chez un sujet non connu comme étant immunodéprimé (prise d'immunosuppresseurs par exemple) doit faire évoquer une infection par le VIH. Cependant la survenue d'infections plus banales comme une pneumopathie à pneumocoque doit également conduire à se poser la question d'une infection VIH sous-jacente. Un des enjeux majeurs de santé publique à l'échelle mondiale est – outre bien évidemment de prévenir la survenue de cette infection – de la dépister avant que les signes d'immunodépression ne surviennent.

II. Épidémiologie et clinique

Actuellement, 35 millions de personnes sont infectées par le VIH dans le monde dont près de 25 millions en Afrique subsaharienne. En France, entre 100 000 et 130 000 personnes seraient infectées. L'épidémie semble se stabiliser du fait de l'accès croissant aux traitements et de la diffusion des messages de prévention et de dépistage. Néanmoins, on estime que 40 000 à 50 000 personnes en France ignorent leur séropositivité VIH.

La transmission du VIH se fait par voies sexuelle, sanguine et par transmission verticale de la mère à l'enfant (au 3^e trimestre de la grossesse, à l'accouchement et pendant l'allaitement). Plus la quantité de virus (charge virale) est importante dans le liquide contaminant, plus le risque de transmission est élevé.

Les premières semaines qui suivent l'entrée du virus dans l'organisme correspondent à la phase de primo-infection (figure 26.1). Le virus se multiplie alors intensivement dans ses cellules cibles, les lymphocytes T CD4⁺ essentiellement, mais aussi les macrophages comme ceux présents dans les poumons et les cellules de la microglie du cerveau. Du fait de l'action du système immunitaire et notamment de la réponse lymphocytaire T CD8⁺, la réplication virale diminue ensuite pour se stabiliser à un niveau qui est prédictif du délai de progression de la maladie en l'absence de traitement. Plus la charge virale plasmatique (quantité d'ARN viral dans le plasma) est élevée, plus l'évolution de la maladie est rapide. À cette phase initiale fait suite une phase dite asymptomatique (ou d'infection chronique) car associée à très peu de manifestations cliniques durant laquelle le virus continue de se répliquer, tandis que le taux de lymphocytes T CD4⁺ circulants baisse régulièrement. Les lymphocytes T CD4⁺ coordonnant la réponse immunitaire, la lymphopénie CD4⁺ aboutit à un état d'immunodépression principalement cellulaire, mais également humoral. Ceci conduit à une susceptibilité accrue à certaines infections (pneumocystose par exemple) ou à la réactivation de pathogènes intra-cellulaires ayant déjà infectés l'individu et persistant de manière latente comme la tuberculose, la toxoplasmose ou les infections par les *herpes virus* comme par exemple le cytomégalovirus (CMV). Ceci explique que l'on cherchera au moment du diagnostic de l'infection VIH la présence de stigmates d'infections par ces pathogènes (sérologie toxoplasmose, CMV...) afin de prévenir leur réactivation chez un patient fortement immunodéprimé. Le risque de tumeurs viro-induites est également élevé (Sarcome de Kaposi, lymphome à Epstein-Barr virus [EBV]). La survenue de ces infections, appelées « opportunistes », définit le stade ultime de l'infection : le syndrome d'immunodéficience acquis (SIDA). Ce stade survient en

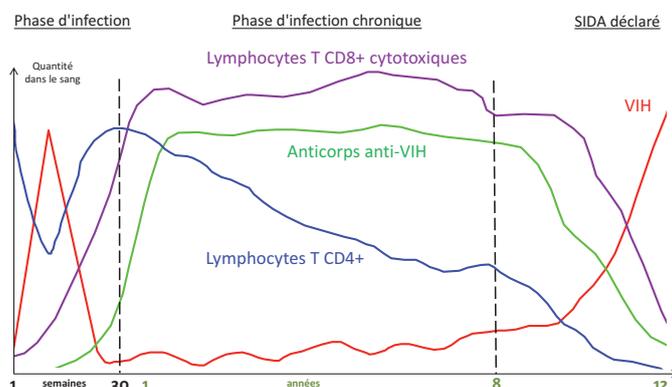


Figure 26.1

Évolution de la lymphopénie T CD4⁺ et des réponses immunitaires au cours de l'infection naturelle de l'infection par le VIH.

règle générale quand le chiffre de lymphocytes T CD4+ passe en dessous de 0,2 G/L (200/ μ L). En l'absence de traitement antirétroviral, l'évolution est fatale en moyenne 8 à 10 ans après la primo-infection. Cependant, la combinaison de plusieurs familles d'antirétroviraux permet de bloquer la réplication du virus et transforme l'infection par le VIH en infection chronique, dont les manifestations cliniques sont assez différentes de celles de l'infection en l'absence de traitement (voir ci-dessous).

III. Les acteurs en présence : le virus VIH et le système immunitaire

A. Le virus et le cycle viral

Le VIH est un rétrovirus. Il s'agit d'un virus à ARN enveloppé, qui appartient à la famille des lentivirus. Deux types de VIH ont été identifiés chez l'homme : le VIH-1 divisé lui-même en quatre groupes distincts, les groupes M, N, O et P- et le VIH-2. Le groupe M (*Major*) du VIH-1 est de très loin le groupe majoritaire dans le monde et comporte de nombreux sous-types.

Le VIH est un virus dont le génome comporte 9 gènes codant pour 15 protéines. Les plus importants sont les gènes *Env*, codant pour les protéines d'enveloppe du virus et en particulier les deux protéines gp120 et gp41, *Gag* qui code pour les protéines de la capsid virale, et *Pol* qui code pour les enzymes virales dont la transcriptase inverse et l'intégrase.

Le virus infecte des cellules cibles exprimant la molécule CD4 qui est le récepteur de la protéine gp120 de l'enveloppe virale. La première étape de l'infection est donc la liaison de gp120 sur la molécule CD4. Cette liaison entraîne un changement conformationnel de la gp120 qui démasque un site de liaison à un co-récepteur d'entrée. Deux co-récepteurs principaux ont été caractérisés, ce sont les récepteurs de chimiokines CCR5 et CXCR4. La liaison de gp120 avec le co-récepteur modifie la structure de l'enveloppe virale et conduit à l'exposition d'une région hydrophobe d'une autre protéine de l'enveloppe virale, gp41. Cette région est appelée « peptide de fusion ». Ce peptide s'insère dans la membrane de la cellule cible, la déstabilise, et conduit à la fusion de l'enveloppe du virus avec la membrane cellulaire et à l'entrée de la nucléocapsid virale dans le cytoplasme de la cellule cible. La nucléocapsid libère alors l'ARN viral et les enzymes virales dont la transcriptase inverse et l'intégrase.

Une fois l'ARN viral libéré dans le cytoplasme, il est rétro-transcrit par la transcriptase inverse et ensuite intégré dans l'ADN de la cellule hôte sous forme d'ADN proviral, constituant ce qu'on appelle alors le réservoir viral. Sous l'effet de différents stimuli, la cellule peut s'activer, l'ADN proviral sera alors transcrit en ARN viral puis traduit en protéines virales qui après maturation pourra permettre la production de nouveaux virions qui quitteront la cellule. En l'absence de traitement et notamment à la phase aiguë de l'infection, la réplication est intense : 1 à 10 milliards de virions sont produits chaque jour chez un patient non traité. Comme tous les virus, la réplication est sensible aux erreurs, cependant contrairement aux virus à ADN, les virus à ARN tels que le VIH ne possèdent pas les ADN polymérases permettant de détecter et corriger ces erreurs. L'enzyme à l'origine des erreurs est dans le cas du VIH la transcriptase inverse. La réplication du virus étant intense il s'en suit la génération d'un taux élevé de mutations sur l'ADN rétro-transcrit. Ces mutations peuvent toucher des gènes importants pour le virus et les mutations aboutiront alors à des ADN proviraux incapables de donner naissance à des particules virales infectieuses mais elles peuvent également induire des polymorphismes tout à fait viables, ceci notamment au niveau du gène *Env*. Ceci explique la survenue au cours de l'évolution de différents groupes puis sous types de virus (voir ci-dessus) mais a surtout une conséquence plus directe à l'échelon individuel. En effet la réponse immunitaire décalée par rapport à l'intense et très rapide réplication virale n'arrive pas à faire face à un taux de variants beaucoup trop nombreux.

B. Les cellules cibles

Les cellules cibles du VIH doivent donc à la fois exprimer la molécule CD4 et l'un des deux co-récepteurs d'entrée à leur membrane. Les souches de VIH qui utilisent CCR5 sont dites à tropisme « R5 » et sont majoritaires. Celles qui utilisent CXCR4 sont dites à tropisme « X4 ». Celles qui utilisent soit l'un soit l'autre de ces co-récepteurs sont dites à double tropisme. Lors de la primo-infection, tous les virus sont majoritairement R5 et l'apparition de souches X4 au cours de l'évolution traduit une accélération de la maladie.

Le virus VIH infecte principalement les lymphocytes T CD4+. Il peut aussi infecter d'autres cellules exprimant la molécule CD4 à une moindre intensité : les cellules de la lignée monocyttaire (monocytes mais surtout macrophages...), et dans une moindre mesure les cellules dendritiques, et certains thymocytes. L'infection de la microglie explique qu'outre un déficit immunitaire, l'infection VIH puisse induire – en l'absence de traitement – des encéphalites.

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

Les lymphocytes T CD4+ infectés de manière active ont une durée de vie très brève de 24 à 48 heures, mais les macrophages peuvent produire du virus de manière prolongée sans effet cytopathogène. Il est important de noter qu'une faible proportion de lymphocytes T CD4+ infectés survit à l'infection. Dans ce cas particulier, l'ADN viral intégré dans l'ADN cellulaire n'est pas transcrit et le VIH, qui infecte ces cellules mais ne se réplique pas, n'est donc pas détecté par le système immunitaire. Ces cellules sont principalement des lymphocytes T CD4+ mémoires, ont une durée de vie prolongée et représentent le réservoir principal du virus.

C. Les réponses immunitaires mises en place contre le VIH

Initialement, les barrières muqueuses jouent un rôle mécanique essentiel pour empêcher le virus de pénétrer dans l'organisme (figure 26.2).

Les muqueuses épithéliales possèdent des défenses innées qui s'opposent précocement à la réplication locale du virus, notamment par la sécrétion de peptides antimicrobiens, de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Initialement l'infection est le fait d'un seul ou quelques

virus qui vont répliquer localement puis diffuser dans l'organisme pour atteindre leurs cellules cibles localisées de façon préférentielle dans le tube digestif. Il s'en suit une réplication intense à laquelle l'organisme va répondre par une réponse cytokinique/chimiokinique de forte ampleur (orage cytokinique). Cette réponse permet le recrutement de nombreuses cellules immunocompétentes dont les cellules dendritiques plasmacytoïdes (*plasmacytoid Dendritic Cells*, pDC en anglais) qui ont un effet antiviral par la production d'Interférons de type I et de MIP-1 α et amplifient les réponses immunes innées et adaptatives (IFN- γ , IL-15, IL-18). Ces cellules qui sont présentes en nombre limité dans les muqueuses à l'état basal y migrent rapidement dans les premières semaines de l'infection. Cette migration de cellules immunes au site de l'infection facilite en même temps la dissémination du pathogène en augmentant localement la quantité de cellules cibles du virus et de fait le nombre de cellules infectées.

Comme dans la plupart des infections virales, les lymphocytes NK s'amplifient précocement et participent à la défense immunitaire en lysant des cibles infectées, en sécrétant des cytokines et chimiokines antivirales et en coopérant avec les cellules dendritiques pour la mise en place de réponses T spécifiques du virus.

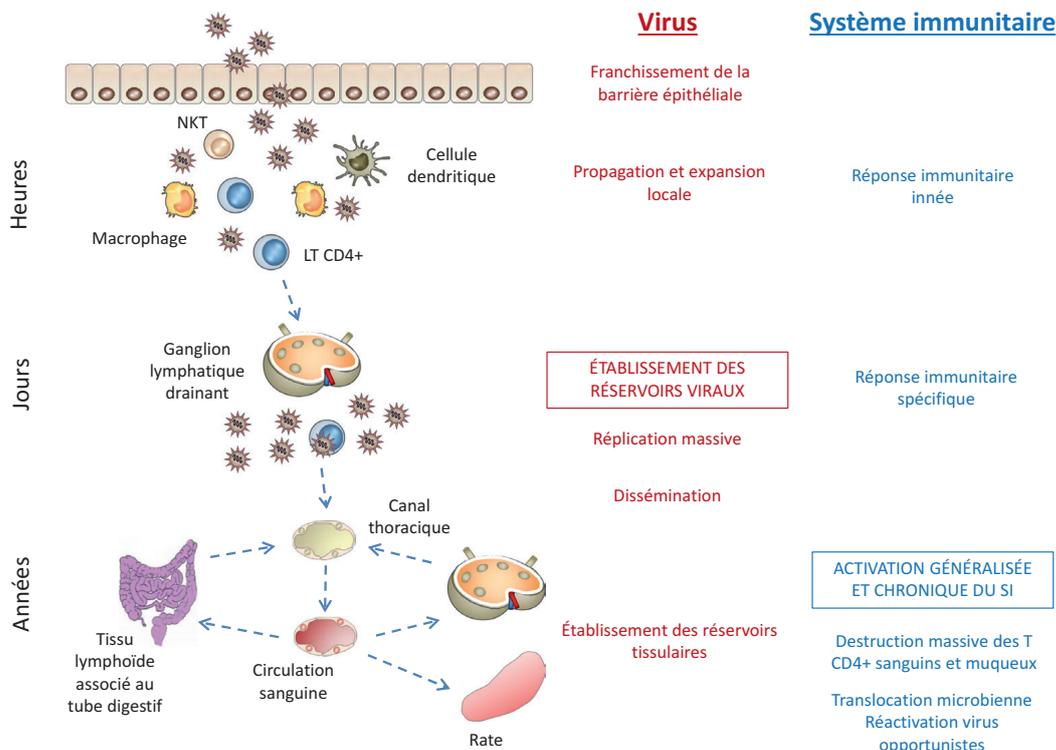


Figure 26.2

Interactions du virus et du système immunitaire en Primo-infection.

À ce stade, les réponses innées ne sont pas capables de contrôler le nombre de cellules infectées présentes et cela conduit à la mise en place dans les organes lymphoïdes secondaires de réponses spécifiques. Ainsi, la contamination par le VIH peut-elle conduire en 2 à 3 semaines environ à un tableau clinique aigu assez similaire à une infection grippale avec fréquemment de la fièvre et une lymphadénopathie. Pendant cette phase, le virus se réplique alors souvent de façon spectaculaire, avec un maximum vers 21–28 jours. Secondairement, les puissantes réponses immunes spécifiques permettent de contrôler la réplication du virus sans toutefois assurer son éradication.

Dès la fin de la première semaine de l'infection, les lymphocytes T CD8+, en particulier cytotoxiques, deviennent détectables et leur fréquence s'amplifie progressivement jusqu'à atteindre des fréquences de 5 à 10 % (figure 26.1). Cette réponse est cependant décalée par rapport au pic de réplication virale. Cette réponse T CD8 est dirigée initialement contre les protéines virales ENV et NEF (protéine régulatrice), et s'élargit après le contrôle du pic viral aux autres protéines virales. Ces lymphocytes T CD8+ jouent un rôle majeur en permettant une réduction considérable de la réplication virale pendant la primo-infection en détruisant les cellules dans lesquelles le virus se réplique. Ils jouent également un rôle important en concourant à la déplétion des lymphocytes T CD4+ infectés et à la désorganisation du tissu lymphoïde. Ces lymphocytes T CD8+ spécifiques assurent néanmoins leur fonction effectrice protectrice également par la production de chimiokines (RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β) qui vont effectuer leur action en interagissant avec leur co-récepteur CCR5 qui est un co-récepteur d'entrée du VIH et qui de fait sera bloqué.

Ces lymphocytes T CD8+ anti-VIH persistent en quantité importante tout au long de l'évolution de la maladie. Cependant, comme nous l'avons vu la réplication virale est rapide intense et source de mutations très fréquentes. Ainsi, très rapidement au moment de réplication virale la plus intense, apparaissent les premiers virus mutants échappant à la pression de sélection imposée par les lymphocytes T CD8+. Les lymphocytes T CD8+ correspondant aux épitopes viraux initialement présentés et reconnus décroissent rapidement, et de nouvelles réponses lymphocytaires T CD8+ dirigées vers les séquences mutées se mettent en place, induisant une nouvelle pression de sélection et favorisant ainsi de nouvelles mutations. Cette course-poursuite entre la réponse T CD8+ spécifique et le virus se déroule tout au long de la phase asymptomatique de l'infection, tant que

les cellules T CD4+ auxiliaires sont capables d'aider cette perpétuelle mise en place de nouveaux clones T CD8+. La réponse lymphocytaire B est encore plus décalée dans le temps que la réponse T CD8+ (figure 26.1). Elle est dirigée contre toutes les protéines du VIH d'enveloppe et de capsid dès sa mise en place et la séroconversion est détectée habituellement 3 à 4 semaines après la contamination avec les tests ELISA actuels de quatrième génération. C'est la détection des anticorps produits contre ces différentes protéines virales qui permet de poser le diagnostic de séropositivité par des tests appropriés. La forte réplication du virus avec un grand nombre de mutations, la conformation des protéines d'enveloppe empêchant l'accès de nombreuses régions à la reconnaissance par les BCR, le fait que l'enveloppe du virus se pare de nombreuses protéines cellulaires expliquent que cette réponse B soit de mauvaise qualité. Ainsi la production d'anticorps neutralisants est faible et détectée tardivement généralement après le 6^e mois post-infection et dans la plupart du temps ces anticorps neutralisants ne neutralisent que quelques variants viraux. L'induction naturelle d'anticorps très efficaces susceptible de neutraliser un très grand nombre de souches virales est cependant possible chez un petit nombre d'individus (< 1 %). Cette constatation récente a d'ailleurs revigoré de manière importante la recherche d'un vaccin anti VIH.

Les réponses CD4 auxiliaires spécifiques sont indispensables à la génération des réponses T CD8+ cytotoxiques et à la production d'anticorps. Ces lymphocytes prolifèrent précocement au stade de primo-infection où leur présence est indispensable à l'amplification rapide des réponses T CD8+ qui contrôlent la réplication virale. Leurs cibles antigéniques principales semblent être les protéines virales de capsid (p24), de matrice (p17) et d'enveloppe. Les LT CD4+ Th1 anti-VIH disparaissent rapidement au décours de la primo-infection, probablement du fait de leur infection très précoce et de leur forte activation conduisant à l'apoptose. Il est cependant possible de les détecter tout au long de la phase asymptomatique à de très faibles fréquences proches de 0,1 %, en mettant en évidence l'IFN- γ et l'IL-2 qu'elles produisent. Leur rôle déterminant est souligné par le fait que la persistance de cette réponse à de forts niveaux est associée à la non-progression ou à la progression lente de certains patients. La réponse T CD4+ Th1 anti-VIH devient cependant rapidement suboptimale au décours de la primo-infection, ce qui a des conséquences sur les réponses T CD8+ spécifiques au cours de la phase asymptomatique de l'infection. En effet, en l'absence de

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

réponses T CD4+ adéquates, la course-poursuite entre le virus et les lymphocytes T CD8+ anti-VIH épuise le système immunitaire par l'activation qu'elle induit. Ceci conduit à l'accumulation de lymphocytes T CD8+ anti-VIH mémoires très différenciés et activés, ayant perdu l'expression des molécules de costimulation et exprimant de façon très augmentée des molécules inhibitrices telles que la molécule PD1. Ces cellules T CD8+ spécifiques non fonctionnelles pourraient participer à l'incapacité du système immunitaire à contrôler le virus efficacement. En phase terminale, la destruction complète de la réponse auxiliaire anti-VIH aboutit à la disparition concomitante de l'ensemble des réponses immunes anti-VIH.

Ainsi, l'infection par le VIH sollicite donc tous les acteurs essentiels du système immunitaire, mais la destruction des lymphocytes T CD4+, la rapidité d'évolution du virus et l'activation généralisée du système immunitaire qui s'ensuit, conduisent les réponses immunes spécifiques anti-VIH à l'échec.

IV. L'infection par le VIH : physiopathologie et immunopathologie

A. La primo-infection

Les modèles simiens ont permis de bien comprendre la physiopathologie de cette phase de l'infection. Les premières semaines de l'infection sont très dynamiques et permettent la mise en place de réponses immunes qui contrôlent le virus mais dans le même temps engendrent des dommages considérables au système immunitaire et à son micro-environnement. Les réponses innées et adaptatives qui se mettent en place dans les phases très précoces de la primo-infection sont déterminantes pour l'évolution ultérieure de l'infection.

L'infection par voie muqueuse se fait au niveau de la muqueuse génitale ou rectale, là où l'épithélium est le plus mince, probablement facilitée par des brèches dans la muqueuse ou des co-infections génitales (figure 26.2). Le virus traverse l'épithélium en très faible quantité en quelques heures, ce qui conduit à la sélection d'une ou de quelques souches virales au départ. La migration du virus dans la muqueuse est facilitée par les cellules dendritiques myéloïdes résidentes qui peuvent être infectées mais surtout lier le virus par des récepteurs de type lectine comme DC-SIGN. À la suite de son entrée dans l'hôte, le VIH reste

indétectable une dizaine de jours. Ceci peut s'expliquer entre autres par le peu de cellules cibles disponibles dans la zone d'infection sous-épithéliale ou sous-muqueuse et par la mise en place de réponses immunes innées.

Paradoxalement, la réponse immunitaire, en multipliant localement le nombre de cellules pour combattre le virus, lui fournit toutes les cibles possibles pour qu'il se multiplie. En effet, on constate alors un afflux de lymphocytes T CD4+ activés qui s'infectent et de cellules dendritiques myéloïdes qui capturent le virus toujours infectieux. Ces cellules migrent dans les ganglions, activent les lymphocytes T CD4+ qui s'y trouvent, ce qui conduit à leur infection par les virus « transportés » par les cellules dendritiques (figure 26.2). La transmission du virus se fait majoritairement par contacts intercellulaires. On estime que la dissémination entre le site de réplication locale intramuqueux et les ganglions lymphatiques prend une semaine. Ensuite, entre la 2^e et la 4^e semaine, le virus dissémine à l'ensemble des organes lymphoïdes secondaires. Cette phase est facilitée par une réplication intense du virus secondaire à l'infection des lymphocytes T CD4+ qui une fois activés vont permettre la réplication conjointe du virus qui utilise à cette fin les facteurs de transcription cellulaires. Le virus va en particulier, coloniser rapidement le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT pour *Mucosae-Associated Lymphoid Tissue*, voir chapitre 17) qui contient la plus grande partie des lymphocytes T CD4+ de l'organisme. Le VIH rencontre dans la muqueuse intestinale un grand nombre de lymphocytes T CD4+ CCR5+ mémoires activés qui constituent une cible idéale et qu'il détruit. Environ 20 % des cellules T CD4+ du MALT sont infectées en primo-infection, et plus de 60 % des cellules CD4+ de cette muqueuse sont détruites par apoptose au moment où la réplication virale atteint son maximum avec généralement 1 million de copies d'ARN par mL de sang (jours 21–28). De plus, l'inflammation locale importante est associée à l'inhibition du développement des cellules T CD4+ Th17. L'infection et la mort de ces dernières sont également facilitées par leur expression de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ (molécule de domiciliation dans la muqueuse digestive) qui facilite l'entrée du virus. Il faut noter qu'en plus de la perte du rôle protecteur immun des cellules CD4+ Th17, leur disparition conduit également à la perte de l'intégrité de l'épithélium intestinal. Au total, cet épithélium est donc non seulement immunologiquement altéré mais également physiquement altéré.

Ainsi, la primo-infection est marquée par une déplétion lymphocytaire T CD4+ très profonde et en particulier en cellules T CD4+ Th17 dans le compartiment

muqueux avec une destruction en quelques semaines de plus de 80 % des lymphocytes T CD4+ de l'organisme. La lymphopénie T CD4+ sanguine observée à cette période n'est donc qu'un faible reflet de la perte globale de lymphocytes T CD4+. Cette atteinte sévère de la muqueuse intestinale avec une déplétion lymphocytaire profonde est irréversible dans l'évolution naturelle et est la source d'une inflammation locale puis systémique. En effet, la perte des cellules T CD4+, avec en particulier l'atteinte des populations effectrices CD4+ Th17 qui jouent un rôle majeur au niveau de cette muqueuse (en termes de défense immune mais aussi d'intégrité de la muqueuse), conduit à la translocation de produits bactériens à travers les parois lésées du tube digestif. Cette translocation active les cellules du système immunitaire en périphérie. La réponse immunitaire très forte qui se met en place à cette période, tant innée qu'adaptative, avec une activation importante des lymphocytes T CD4+ et T CD8+ spécifiques du VIH (les lymphocytes T CD8+ spécifiques du VIH représentent jusqu'à 30 % des lymphocytes T CD8+ totaux) et la présence de protéines virales qui favorisent l'activation lymphocytaire T CD4+ (rôle des protéines Nef ou gp120, par exemple) renforcent cette activation systémique en primo-infection (figure 26.3). Il est, de plus, fort probable que les cellules T CD4+ régulatrices conventionnelles, qui font partie intégrante de la réponse immunitaire, ne soient pas capables de contrôler un tel niveau d'activation du système immunitaire. Cette déplétion lymphocytaire muqueuse et la notion d'une activation excessive du système immunitaire avec une inflammation dès la primo-infection sont des données majeures dans la compréhension de la physiopathologie

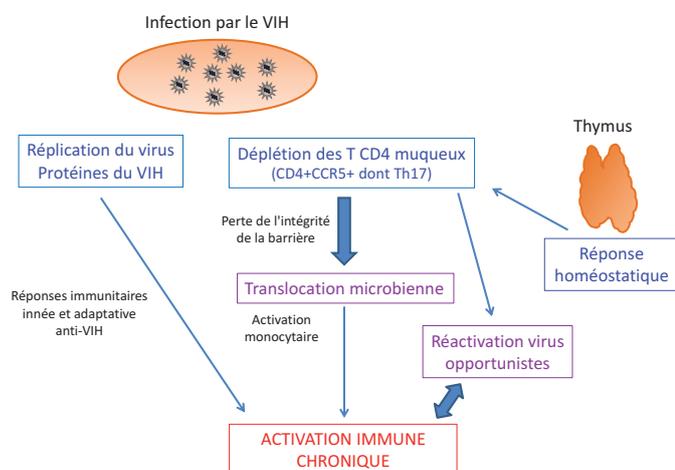
de l'infection par le VIH. L'activation du système immunitaire, détectée très précocement en primo-infection, diminue avec le contrôle virologique lié à la réponse T CD8+ mais persiste tout au long de l'infection.

B. L'infection en phase chronique

La phase dite chronique ou asymptomatique est caractérisée par un contrôle relatif de la réplication virale grâce à la mise en place de fortes réponses spécifiques T CD8+ cytotoxiques.

Cette phase s'accompagne d'une déplétion lymphocytaire T CD4+ progressivement croissante (évolution de la lymphopénie T CD4+ figure 26.1) qui conduit en l'absence de traitement antirétroviral au stade SIDA caractérisé par des réactivations d'infections opportunistes et/ou l'apparition de tumeurs, et conduisant au décès du patient. Plusieurs mécanismes participent à la déplétion T CD4+ progressive :

- infection directe avec effet lytique du virus : ce mécanisme est important dans les muqueuses lors de la primo-infection mais ne rend compte que d'une partie de la lymphopénie T CD4+. En effet, moins de 1 % des lymphocytes T CD4+ du sang d'un patient sont infectés par le VIH;
- lyse des lymphocytes T CD4+ infectés par les cellules T CD8+ cytotoxiques spécifiques;
- apoptose de lymphocytes T CD4+ non infectés liée à l'activation chronique. Cette cause de lymphopénie est majeure et médiée par l'induction des protéines de mort telles que TRAIL et Fas-Ligand exprimées à la surface des lymphocytes T CD4+ sous l'effet de l'Interféron- α produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes. Il y a une fratricidie des lymphocytes T CD4+ non infectés par les LT CD4+ infectés qui expriment DR5, le récepteur de TRAIL;
- perte de l'équilibre du compartiment des sous-populations T CD4+ naïves et mémoires. La différenciation des lymphocytes T CD4+ en lymphocytes mémoires effecteurs de courte durée de vie au détriment des lymphocytes mémoires centraux de longue durée de vie (voir chapitre 16) en réponse à différentes stimulations ou réactivations de pathogènes entraîne une consommation du compartiment de cellules T CD4+ mémoires qu'il faut réalimenter à partir du compartiment de lymphocytes T CD4+ naïfs. Le thymus tente de maintenir cette population de lymphocytes T CD4+ naïfs, mais ses capacités s'épuisent progressivement, d'autant que certains progéniteurs thymiques peuvent être infectés par le virus.



Figures 26.3

Différents mécanismes participant à l'activation généralisée du système immunitaire chez le patient infecté par le VIH.

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

Cette période, qui peut s'étaler sur 5 à 10 ans, est accompagnée de l'activation du système immunitaire qui vient d'être mentionnée et reste majeure. Des causes supplémentaires à celles citées ci-dessus renforcent cette activation, en particulier aux stades avancés de l'infection, comme la réactivation de certains pathogènes, tels que le CMV, quand la déplétion lymphocytaire T est majeure (figure 26.3). À plus ou moins long terme, l'activation chronique du système immunitaire a plusieurs conséquences majeures. L'hyperactivation du système immunitaire et des cellules T CD4+ semble le facteur principal conduisant à l'anergie des lymphocytes T CD4+. Des anomalies fonctionnelles des cellules T CD4+ auxiliaires apparaissent dès les stades précoces de l'infection, avant tout déficit quantitatif de ce compartiment cellulaire. Toutes les spécificités peuvent être concernées. Ce déficit fonctionnel est caractérisé par un défaut de production d'IL-2 et de prolifération, associé à une sensibilité accrue à l'apoptose. Les fonctions effectrices, comme la production d'IFN- γ , sont moins affectées. Un des éléments clés de l'activation du système immunitaire semble être la persistance de taux élevés de cytokines pro-inflammatoires. Celles-ci peuvent être en effet responsables d'un vieillissement viscéral accéléré (athérosclérose précoce, troubles cognitifs...), du vieillissement prématuré du système immunitaire (accélérant la lymphopénie T CD4+) et d'une progressive désorganisation des tissus lymphoïdes. Cette destruction de l'architecture du tissu lymphoïde qui apparaît progressivement au cours de l'infection participe à la déficience des réponses immunes anti-VIH ou d'autres spécificités.

À la différence de cette activation chronique qui persiste au long cours et à haut niveau chez les singes et les hommes qui développent la maladie SIDA, une activation du système immunitaire transitoire est observée chez des singes dits « hôtes naturels » (infectés par le SIV mais ne développant pas la maladie), ainsi que chez certains humains. L'absence d'activation chronique dans le modèle non pathogène pourrait être liée à l'absence de déplétion persistante des lymphocytes T CD4+ Th17 muqueux.

C. Les effets du traitement antirétroviral efficace

Il s'agit d'une combinaison de molécules qui bloquent différentes étapes du cycle viral. L'effet de ce traitement est de contenir la réplication du virus et permet

d'obtenir en 3 à 6 mois une charge virale indétectable dans le plasma. Le traitement conduit à une augmentation du taux de lymphocytes T CD4+ dans le sang en deux phases. Dans les premières semaines, l'augmentation des lymphocytes T CD4+ en périphérie est liée à une redistribution des lymphocytes T CD4+ mémoires anergiques préalablement séquestrés dans les organes lymphoïdes secondaires. Dans un deuxième temps, on observe une augmentation des lymphocytes T CD4+ liée d'une part à une production thymique de lymphocytes T CD4+ naïfs permettant une reconstitution du répertoire immunitaire, et d'autre part à une prolifération de cellules mémoires effectrices sous l'effet des stimulations par les antigènes de l'environnement. La reconstitution immunitaire observée conduit à la récupération pour les patients d'un système immunitaire fonctionnel. De manière étonnante, les cinétiques de reconstitution des taux de cellules T CD4+ étudiées dans des grandes cohortes de patients sont les mêmes, quel que soit le taux de cellules T CD4+ initial. Cependant à l'échelon individuel, il existe des disparités et certains patients ont un défaut de reconstitution immunitaire. L'altération des organes lymphoïdes secondaires pourrait expliquer en partie ces réponses insuffisantes, mais d'autres causes sont également à prendre en compte comme une réplique persistante à bas bruit du virus, des co-infections agissant sur le système immunitaire ou un âge avancé. Les études de cohorte ont montré que le niveau de reconstitution souhaité était de 0,5 G/L (500/mm³), ce qui est très inférieur au taux physiologique (900/mm³) mais semblant suffisant en termes de contrôle des événements cliniques. Avec la restauration des lymphocytes T CD4, l'immunodéficience est contrôlée et les infections deviennent alors rares (on continue d'observer cependant une incidence plus élevée d'infections non opportunistes comme les pneumopathies à pneumocoque). Cependant le traitement antirétroviral lorsqu'il est introduit tardivement au cours de l'infection VIH ne permet pas de restaurer toutes les anomalies induites par l'infection virale (fibrose des organes lymphoïdes secondaires, atteinte digestive...). Il persiste alors une activation chronique du système immunitaire présente à bas bruit expliquant une augmentation de la morbidité cardiovasculaire et l'augmentation de la survenue de certains cancers viro-induits ou non. Un marqueur simple de cette activation persistante est la constatation d'une activation des lymphocytes T CD8+ conduisant à un ratio CD4/CD8 anormalement bas. Les taux de lymphocytes T CD4 et le ratio CD4/CD8 sont ainsi des marqueurs simples de

l'efficacité du traitement antirétroviral qui permettent de prédire la survenue d'événements cliniques chez un patient traité.

Le traitement antirétroviral efficace est par contre incapable d'éliminer le virus persistant sous forme de virus latent (ADN proviral intégré à l'ADN cellulaire) dans des réservoirs cellulaires (lymphocytes T CD4+ mémoires quiescents et macrophages). Si le traitement est interrompu, la réplication virale reprend et revient à son niveau prétraitement en quelques semaines. L'arrêt des traitements antirétroviraux est donc actuellement impossible et la diminution ou l'élimination des réservoirs de virus quiescent est un enjeu thérapeutique majeur.

D. Les perspectives pour un vaccin

La mise au point d'un vaccin contre le VIH est rendue très difficile du fait de la grande variabilité du virus. Il n'existe pas actuellement de vaccin capable de protéger un individu contre les différents sous-types du VIH. De nombreux essais sont en cours, chacun étudiant différents vecteurs et différents antigènes vaccinaux. L'utilisation de modèles simiens est ici d'une grande aide. Un vaccin « idéal » devrait probablement être capable d'induire des anticorps neutralisants dans les muqueuses (rôle probable des IgA) et d'induire des réponses T CD8+ cytotoxiques et T CD4+ anti-VIH durables. Un tel vaccin n'est pas encore disponible et plusieurs essais pour développer une réponse immunitaire cellulaire anti-VIH protectrice n'ont pas donné les résultats escomptés. Seul un essai vaccinal mené en Thaïlande semble avoir réduit le risque d'infection de 30 %, mais les mécanismes à l'origine de cette protection partielle sont encore mal compris. Le champ de la recherche vaccinale dans le domaine du VIH est donc encore largement ouvert (cf. [Pour aller plus loin 5](#))



À retenir

- La transmission du virus VIH se fait par voie sexuelle, sanguine et de la mère à l'enfant, proportionnellement à la charge virale du liquide contaminant.
- Le virus cible les cellules exprimant la molécule CD4 en utilisant cette molécule comme porte d'entrée.
- La lymphopénie T CD4+ aboutit à un état d'immunodépression cellulaire et humorale.

- Il existe une réponse lymphocytaire B contre le VIH qui conduit à la production d'anticorps utiles pour le diagnostic mais peu efficaces contre l'infection car peu neutralisants.
- La pression de sélection imposée par les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques conduit à l'apparition de virus mutants qui échappent aux réponses spécifiques T et B.
- Les réponses antivirales Th1 sont rapidement suboptimales ce qui conduit à un épuisement du système immunitaire.
- Les cellules dendritiques des muqueuses facilitent l'infection.
- La perte de lymphocytes T CD4+ au niveau intestinal joue un rôle majeur dans la pathogénèse de l'infection.
- Les capacités de production thymique diminuent progressivement au cours de l'infection naturelle.
- Les traitements antirétroviraux bloquent différentes étapes du cycle viral.
- Les tentatives de vaccination sont pour l'instant inefficaces.

Pour aller plus loin 4

Le cas particulier des patients *HIV controllers*

Il existe de rares patients infectés par le VIH chez lesquels la réplication virale est contrôlée de manière optimale sans traitement. Ces patients, appelés *HIV controllers*, représentent moins de 1 % des patients infectés par le virus. Ces patients pourraient représenter l'objectif à atteindre par de nouveaux traitements ou de nouvelles stratégies vaccinales, car une éradication complète du virus semble actuellement impossible. Ces patients ont une sérologie VIH positive mais des taux d'ARN viral très faibles. Les virus qui les infectent sont capables de se répliquer normalement, donc ce phénotype n'est pas lié à des virus défectifs. La sensibilité des lymphocytes T CD4+ de ces patients à l'infection par le VIH semble normale. Il existe dans cette population une surreprésentation de patients porteurs des spécificités HLA B27 et B57, ce qui suggère un rôle important des lymphocytes T CD8+ qui reconnaissent les peptides présentés par ces molécules. Ce rôle a été démontré car les lymphocytes T CD8+ spécifiques de ces patients sont, pour la plupart, fonctionnels, capables d'éliminer rapidement les lymphocytes T CD4+ infectés. Ce groupe de patients est homogène et propice à des études physiopathologiques plus poussées.