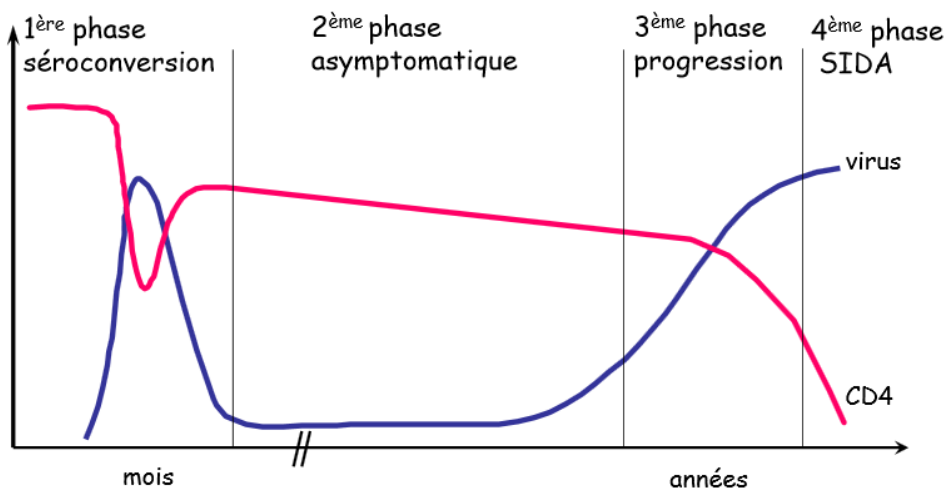


Physiopathologie du VIH

Caractérisation de l'infection VIH

- Infection muqueuse
- Virus rapidement pris en charge par les cellules surveillantes (GALT et MALT ++)
- Crée une réponse inflammatoire importante -> réponse innée initiale insuffisante -> cellules dendritiques -> présentation -> réponse adaptative (coucou les CD4 !) -> réplique dans les CD4 -> dissémination rapide à l'ensemble de l'organisme.
- Rappel : Tube digestif (muqueuse = 400m²) = 60% des lymphocytes T4 de l'ensemble du corps !
- Nécessité des co-R **CCR5 ou CXCR4** au VIH en complément du CD4 -> entrée du virus dans les ζ cibles (CD4, macrophages essentiellement)
- Comment la cellule est-elle infectée ? La dendritique présente des morceaux de virus aux CD4, en même temps elle transmet le virus au CD4 (c'est dommage). Il va s'intégrer dans le matériel de la ζ et utilise NR κ B (facteur de transcription) pour se répliquer -> utilise machinerie de la cellule. Si la ζ est active, il se réplique, sinon il entre en latence. Pb de la latence : **pas de présentation possible ! Donc infection invisible ++** et réservoir impossible à éradiquer.

La lymphopénie CD4



- Séroconversion : pas de réponse immune au début, puis mise en place de la réponse dans les organes lymphoïdes secondaires.
 - Asympto : baisse progressive et inéluctable des réponses immunes
 - Progression : pas de réponse immune dans l'organisme car plus de CD4 (donc plus de CD8, cytotox).
- ➔ Le taux de CD4 est très bien corrélé au déficit immunitaire (**meilleur marqueur pronostic**)

Primo-infection

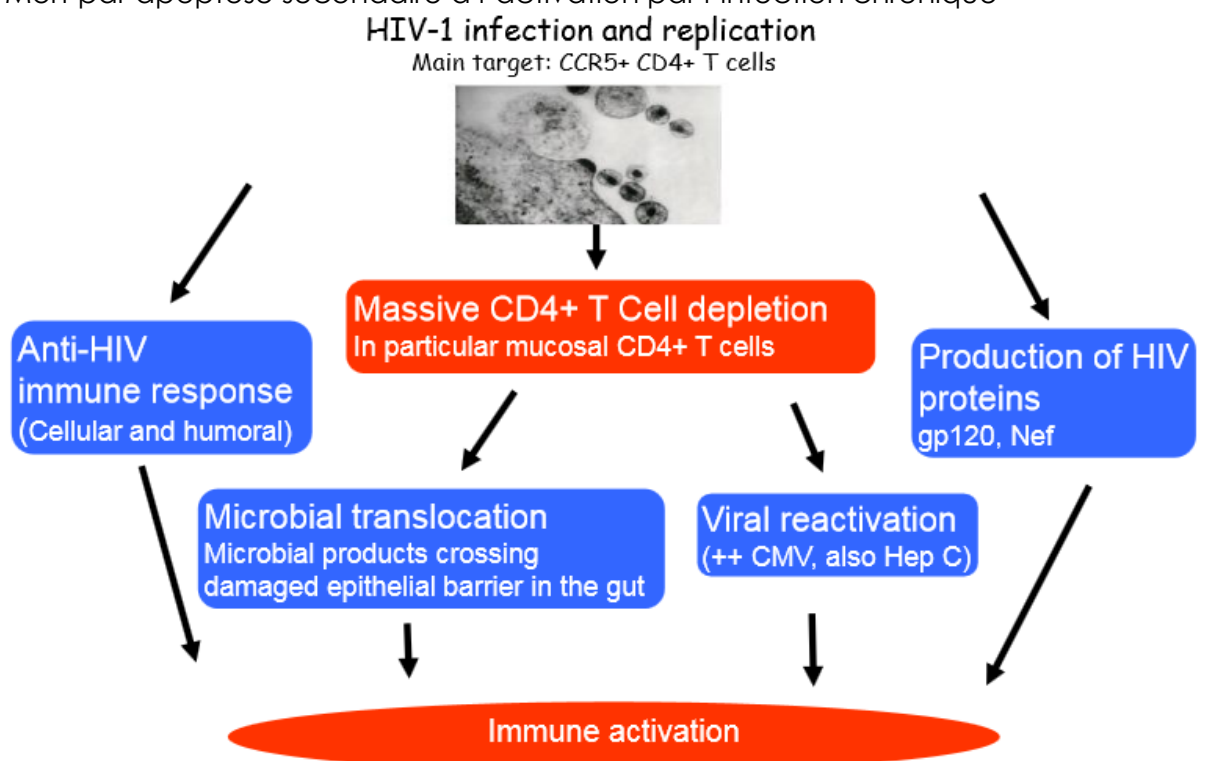
Polyadénopathie = séquestration des L4 car dissémination progressive à tout l'organisme, temps que la réponse immune se mette en place (transitoire ++) puis destruction par la réplication virale intense (apoptose des CD4). Plus le virus est agressif, moins les CD4 remontent -> facteur pronostique !

On perd >60% des CD4 du tube digestif pdt cette phase !! -> incapacité de la muqueuse digestive à se défendre. De plus, la muqueuse se **fibrose**.

Phase chronique

Plus douce mais inéluctable.

- 1- Destruction des CD4 par les CD8 anti VIH (cytotoxicité), très importante = hyperlympho CD8 majeure. Paramètre = **ratio LT4/LT8** (+ il est bas, +c'est grave) qui va **s'inverser**. Succession de différents CD8 car **VIH mute ++** = « course poursuite » des CD8 contre les variations. Quand il n'y a plus assez de CD4, il n'y a plus assez de help pour les CD8 -> virémie monte.
- 2- Destruction par la réplication virale (il existe des espèces de singes et quelques patients chez qui la virémie est bien supportée et les CD4 diminuent peu si ça vous intéresse, allez voir par là : <https://research.pasteur.fr/en/project/natural-control-of-hiv-1-infection/> c'est ultra cool comme projet !)
- 3- Mort par apoptose secondaire à l'activation par l'infection chronique



Multifactoriel ++ (connaître les facteurs)

- 4- Anomalie de l'homéostasie lymphocytaire : le thymus ne fonctionne plus normalement (incapable de compenser les pertes, mais la périphérie tente de relever le niveau. Ça reste insuffisant.

A savoir que la lymphopénie peut être rapide, standard ou contrôlée.

/ !\ Il y a aussi un déficit fonctionnel des CD4, même quand le taux est encore normal, à cause de l'hyperactivation.

- ➔ Le VIH atteint les CD4 qui sont au centre de la réponse immunitaire !! On touche donc **toutes les réponses immunes de l'organisme**.

Il existe de **fortes réponses** immunes dès la PI -> interférons type I, chimiokines, complément, ... ➔ active des cellules MAIS apporte donc des cibles pour le virus ! Elles sont **mises en place très tôt**, dès J3-J4, qui sont efficaces (insuffisantes mais utiles !)

Caractéristiques des réponses CD8

- CTL produisent cytokines et chimiokines dirigées contre tous les Ag du VIH (gag ++), + intenses et + diversifiées chez les « controllers » = non – progressseurs (Allez voir ici si ça vous intéresse : <https://research.pasteur.fr/en/member/lisa-chakrabarti/> en ce moment ils essaient de caractériser les CD4 des controllers et de voir si les LB des controllers sont différents, bref c'est cool)
- Anomalies phénotypiques et fonctionnelles (différenciation, capacité cytotox, prod d'INF gamma, profil fonctionnel non diversifié....)

Caractéristiques des CD4 chez le patient VIH

- PERTE ++
- Et anomalies de fonction (sécrètent moins de cytokines)

- ➔ Rôle protecteur des réponses T ?
- o OUI mais insuffisant
 - o Protection naturelle contre l'infection = sujets exposés non infectés ; HLA ?
 - o Protection naturelle contre la maladie = patients « controllers »

Réponses immunes humorales

- Séroconversion 3-12 semaines post-infection
- Haut titre d'Ac ++ (servent au diagnostic)
- Tout isotype
- Fonctions habituelles des Ac

Ne servent pas à contrôler car très peu d'Ac neutralisants (peu d'exposition due à un **pb conformationnel** = masquage des épitopes de surface par changement de conformation + remodelage du manteau) + **variabilité** énorme du virus.

- ➔ Réponses immunes quantitativement importantes mais insuffisantes (déficience fonctionnelle par manque de help CD4, et par hyperactivation), pas assez fortes, arrivant trop tard par rapport au virus, et dysfonctionnelles.

Restauration immune sous ARV

Trithérapie permet le blocage sur plusieurs sites -> contrôle prolongé de la réplication virale -> augmentation possible du taux de CD4 ! :D

Phase d'instauration du virus

Redistribution du virus CD4 des organes lymphoïdes vers le sang. / !\ cellules hyperactivées NON FONCTIONNELLES (pas de capacité mémoire protectrice), risque d'accidents opportunistes.

2^e partie

Augmentation des $\varnothing$ mémoires mais aussi des $\varnothing$ naïves. Le thymus produit de nouvelles cellules, youpidou !

Equilibre $\varnothing$ **mémoires** et $\varnothing$ **naïves**. Capables de répondre aux infections opportunistes / vaccins → restauration de l'immunité (capacités **fonctionnelles** et répertoire très **diversifié**)

- ➔ Déclin massif de mortalité et des comorbidités.
- ➔ Reconstitution durable si le ttt est bien conduit (y compris patients âgés, ou ayant eu un taux de CD4 très bas). Il réapparaît aussi des CD4 mémoire contre le HIV (rôle inconnu pour le moment).

Restauration de la muqueuse gastrique ?

- ➔ Si ttt pris très tôt
- ➔ Pourquoi ne se reconstitue-t-elle pas sinon ? Trop de fibrose ? Trop de réplication virale ?

Conclusion

TRAITER TOT +++

Relation entre l'activation des cellules T et le niveau d'ADN proviral (dû au virus latent ?)