



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



VIH :

**(VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE
HUMAINE)**

-Actualités et perspectives

**-Taux de positivité dans les populations
dépistées au CHU BLIDA**

(étude rétrospective : 2009-2013)

Mémoire de fin d'études

**Présenté en vue d'obtention du diplôme de
doctorat en pharmacie**

Session: Juin 2014

Présenté par :

-IMOUSSAINE IMANE.
-MESSAOUDI AMINA.

Devant le jury :

Présidente : Dr Berrouaken.S Maitre assistante en Microbiologie.
Examineur1 : Dr Mahfoud.M Maitre assistant en Microbiologie.
Examineur2 : Dr Azrou. S Maitre assistante en Microbiologie.
Promoteur : Dr Ghorab.T Maitre assistant en Microbiologie.

PROMOTION 2013-2014

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier DIEU le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

*En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur **Dr Ghorab**, pour l'orientation, la confiance, la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'il trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.*

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

Membre de jury, on vous remercie pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations.

On n'oublie pas nos parents pour leur contribution, leur soutien, leur patience et leurs encouragements au cours de la réalisation de ce mémoire

Merci à tous.

Dédicaces

*A cœur vaillant rien d'impossible
A conscience tranquille tout est accessible
Quand il y a la soif d'apprendre
Tout vient à point à qui sait attendre
Quand il y a le souci de réaliser un dessin
Tout devient facile pour arriver à nos fins
Malgré les obstacles qui s'opposent
En dépit des difficultés qui s'interposent
Les études sont avant tout
Notre unique et seul atout
Ils représentent la lumière de notre existence
L'étoile brillante de notre réjouissance
Espérant des lendemains épiques
Un avenir glorieux et magique
Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri*

*A mes parents,
Pour vos mains qui ont tant travaillées,
Pour votre cœur qui m'a tant donné
Pour votre sourire qui m'a tant réchauffé,
Pour vos yeux qui furent parfois mouillés,
Pour vous qui m'avez tant aimé, je vous aime....
Et mes très chers frères : Nassim et Lyes
A mes oncles et tantes ; mes cousins et cousines.
A et ma grand-mère et nana baya
A mon cher binôme imene.*

*A toute ma famille et mes amis et toutes personnes qui a aidées de près ou de
loin pour accomplir ce travail*

AMINA

Dédicaces

*Les études sont avant tout Notre unique et seul atout
Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys
Nous prions dieu que cette soutenance
Fera signe de persévérance
Et que nous serions enchantés
Par notre travail honoré
Je dédie cette thèse à ...*

*A ma très chère mère et grand-mère, vous représentez pour moi
La source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de
m'encourager et de prier pour moi.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et
Vous accordez santé, longue vie et bonheur.*

A mon cher père

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect
que j'ai toujours pour vous.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon
bien être.*

*Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as
Consentis pour mon éducation et ma formation.*

*A mon très cher mari Abdeslam mon âme
sœur et la lumière de mon chemin. Ton soutien, ta gentillesse sans
égal ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.*

*Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein
A mes très chers frères Ahmed et Abdelkader et ma petite sœur Feriel*

*A ma chère belle-mère et mon beau père
Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille.*

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de
l'affection que je porte pour vous.*

A mes chères belles sœur Asma, Ihsen et Wiaama (et leur adorable maman)

A ma chère binôme Amina

A mes chères amies : Karima , Sara, Meriem, Hanane , Karima 2 , Radia , Assia

IMENE

Table des matières :

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE : ACTUALITES ET PERSPECTIVES

Introduction générale.....1

CHAPITRE 1 : ORIGINE ET DIVERSITÉ GÉNÉTIQUE DU VIRUS.

1-1 Classification et structure du virus.....3

1-2 L'origine du VIH-1.....4

1-2-1 Les sous-groupes du VIH-1.....4

1-3 L'origine du VIH-2.....5

1-4 Diversité génétique et épidémiologie moléculaire du VIH-1 groupe M.....5

1-5 Organisation génomique.....6

CHAPITRE 2 : ÉPIDÉMIOLOGIE.

2-1 Les principaux modes de transmission.....8

2-1-1 Transmission par voie sexuelle.....9

2-1-2 Transmission par voie sanguine.....9

2-1-3 Transmission mère – enfant.....9

2-1-4 Autres modes de transmission.....9

2-2 Situation épidémique globale.....10

2-2-1 Distributions mondiales.....10

2-2-2 Situation en Afrique et Algérie.....12

CHAPITRE 3 : PHYSIOPATHOLOGIE : RELATIONS HOTE – CELLULE.

3-1 Cycle de multiplication.....	13
3-1-1 Fixation-pénétration.....	13
3-1-2 intégration.....	13
3-1-3 cycle productif.....	13
3-1-4 assemblage.....	14
3-2 Les facteurs cellulaires partenaires de la réplication du VIH: cycle de multiplication.....	14
3-1-1 Entrée du VIH dans les cellules cibles.....	15
3-1-2 Décapsidation et transcription inverse.....	16
3-1-3 Import nucléaire et intégration.....	16
3-1-4 Expression du génome viral et synthèse de protéines.....	17
3-1-5 Assemblage et production de particules virales.....	17
3-3L'immunité intrinsèque contre le VIH : les facteurs de restriction de la multiplication virale.....	19

CHAPITRE 4 : DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE.

4-1 Cinétique des marqueurs viraux.....	22
4-1.1 La primo-infection	22
4-1.2 La phase latente	22
4-1.3 Le stade sida.....	22
4-2 Les tests ELISA : de la première à la quatrième génération.....	23
4-2-1 Elisa de première génération	23
4-2-2 Elisa de deuxième - troisième génération	23
4-2-3 Elisa de quatrième génération (EIA 4G).....	25
4-3 Place des tests moléculaires : RT-PCR.....	25
4-4 Les tests de diagnostic rapide et d'orientation (TROD).....	26
4-5 Les tests de confirmation : western blot	26
4-6 Algorithmes.....	27

CHAPITRE 5 : CHIMIOETHERAPIE ANTIVIRALE ET MOYENS PREVENTIFS: AVANCEES ACTUELLES.

5-1 Chimiothérapie :

5-1-1	Antirétroviraux : cibles des antirétroviraux(ARV).....	28
5-1-2	Classification des antirétroviraux.....	29
2-1-2-1	Les inhibiteurs de la transcriptase inverse.....	29
a-	Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse(INTI).....	29
b-	Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).....	29
2-1-2-2	Les inhibiteurs de la protéase virale.....	29
2-1-2-3	Les inhibiteurs d'entrée.....	29
a-	Les inhibiteurs des corécepteurs CCR5.....	29
b-	Les inhibiteurs de fusion.....	29
5-1-2-4	Les inhibiteurs de l'intégrase.....	30
5-1-3	Stratégies du traitement	30
5-1-3-a	Infection symptomatique	30
5-1-3-b	Infection asymptomatique	30
5-1-3-c	<u>Cas particuliers :</u>	
-	Grossesse.....	30
-	Infection opportuniste.....	30
-	Hépatite chronique.....	30
-	VIH-2.....	30
5-1-4	Résistance du VIH aux antirétroviraux.....	31
5-1-5	Situation en Algérie	31
5-1-5-1	Données relatives à la file active des patients suivis dans les CDR (centres de références).....	31
5-1-6	situation mondiale.....	32
5-2	<u>Moyens de prévention : données actuelles</u>	
5-2-1	chimiothérapie antirétrovirale	33
5-2-2	La circoncision médicalisée de l'adulte séropositif et séronégatif.....	33
5-2-3	Les préservatifs masculins et féminins (microbicides).....	34
5-2-3	Essais de vaccination : vaccin thaïlandais	34

**PARTIE PRATIQUE : TAUX DE POSITIVITE DANS LES
POPULATIONS DEPISTÉES AU CHU BLIDA (ETUDE
RETROSPECTIVE 2009-2013)**

<u>Chapitre1</u> : Matériels et méthodes utilisés.	36
2-1 Populations testées.....	36
2-2 Prélèvement.....	36
2-3 Méthode utilisée.....	37
2-4 Algorithme du diagnostic.....	38
<u>Chapitre2</u>: Résumé de l'analyse rétrospective	39
<u>Chapitre3</u> : Résultats et discussion	40
Discussion finale.....	44
Conclusion.....	45

Liste des tableaux

Tableau.1: les principaux modes de transmission.....	8
Tableau.2: Statistiques du VIH dans le monde (2006-2011).....	12
Tableau 3 Mécanisme d'action des facteurs partenaires.....	18
Tableau.4: Principales caractéristiques des facteurs de restriction anti-VIH.....	21
Tableau.5: Répartition des patients suivis au niveau des CDR.....	32
Tableau.6: Chiffres par année des taux de positivité de la population globale 2009- 2013.....	40
Tableau.7: Tableau comparatif des taux de positivité de la population générale et la population à risque 2009-2013.....	41

Liste des figures

Figure 1 : Organisation schématique du VIH-1.....	4
Figure 2 : Origine des lignées SIV et VIH.....	5
Figure 3 : Classification du VIH-1.....	5
Figure 4 : organisation génomique du virus.....	7
Figure 5 : Le sida dans le monde en 2011.....	10
Figure 6 : Estimations annuelles mondiales, 1990.2011.....	11
Figure 7 : Cycle de multiplication.....	14
Figure 8 : Les facteurs cellulaires partenaires de la réplication du VIH.....	15
Figure 9 : Les facteurs de restriction impliqués dans l'immunité anti-VIH.....	19
Figure 10 : Cinétique des marqueurs contribuant au dépistage de l'infection VIH.....	23
Figure 11 : Composition antigénique des tests de dépistage des anticorps anti-VIH.....	24
Figure 12 : Délais de détection de l'ARN virale, de l'antigène-VIH selon la génération de tests Elisa.	24
Figure 13 : Principe des tests Elisa mixtes combinés.....	25
Figure 14 : Image représentative des tests rapides d'orientation diagnostique.	26
Figure 15 : Cycle de réplication virale et cible des antirétroviraux...	28
Figure 16 : nombre cumulé de personnes recevant des antirétroviraux par région du monde.....	33
Figure 17 : Evolution du taux de positivité globale HIV 2009-2013..	42
Figure 18: Evolution du taux de positivité HIV 2009-2013 des personnes infectées de la population générale et à risque.....	43

Liste des abréviations

- **ARN** : acide ribonucléique
- **CPX** : complexe.
- **CNLS** : conseil national de lutte contre le sida.
- **CD4** : clusters de différenciation 4.
- **CD8** : clusters de différenciation 8.
- **CPA** : cellule présentatrice d'antigène.
- **CCR5** : récepteur à C-C chimiokine de type 5.
- **CRF** : formes circulantes recombinantes.
- **DGV** : diagnostic génomique viral.
- **DC** : cellules dendritiques
- **ELISA** : dosage d'immunoabsorption par enzyme liée.
- **ESCRT** : complexe tri endosomal requis pour le transport.
- **GP 120** : glycoprotéine 120.
- **IST** : infections sexuellement transmissibles.
- **IEC** : information, éducation, communication.
- **IKB** :
- **IFN-ALPHA** : interféron alpha.
- **IL 15** : interleukine 15.
- **IGG** : Immunoglobuline G.
- **IGM** : Immunoglobuline M.
- **INTI** : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcription inverse.
- **INNTI** : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcription inverse.
- **ID** : intradermique. **IM** : intra musculaire.
- **LNR** : laboratoire national de référence.
- **MRCA** : ancêtre commun le plus récent.
- **MURIN FV-1** : murin facteur V.
- **NF-KB** : facteur nucléaire-kappa B.
- **NFAT** : facteur nucléaire des lymphocytes T activés.
- **PNS** : plan stratégique national.
- **P-TEFB** : facteur positif de transcription d'allongement.
- **PIC** : complexe de pré intégration.
- **PROT CA** :
- **RTC** : complexe de rétrotranscription
- **RRE** : élément de réponse rev.
- **SIDA** : syndrome de l'immunodéficience acquise.
- **SIV** : Virus de l'immunodéficience simienne.
- **SIV CPZ** :
- **SIV SMM**
- **TNPO3** :
- **TAT** : Trans activateur de transcription.
- **TRIM 5 ALPHA** : Tripartite motif contenant protéine 5a.
- **TAK-1** : activated kinase-1
- **TRT** : tests de diagnostic rapide.
- **VIH** : virus de l'immunodéficience humaine.
- **VPS4** : protéine de tri vacuolaire 4.

Glossaire :

Actine filamenteuse : est une protéine bi-globulaire de 5,46 nm de diamètre importante pour l'architecture et les mouvements cellulaires. Elle est présente dans toute cellule du corps.

Analyse phylogénétique : est un système de classification des êtres vivants qui a pour objectif de compter des degrés de parenté entre les espèces et qui permet donc de comprendre leur histoire évolutive .

Anticorps : est une protéine complexe utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les agents pathogènes de manière spécifique .

Antigène : est une macromolécule naturelle ou synthétique qui, reconnue par des anticorps ou des cellules du système immunitaire d'un organisme.

Antirétrovirale : est une classe de médicaments utilisés pour le traitement des infections liées aux rétrovirus.

Apoptose : est le processus par lequel des cellules déclenchent leur auto destruction en réponse à un signal.

Capside : est la structure qui entoure le génome, l'acide nucléique (ADN ou ARN). Elle est constituée de très nombreuses unités protéiques qui se regroupent pour former des ensembles structuraux identiques appelés capsomères .

charge virale : concentration du virus dans le plasma.

cellule quiescente la **quiescence** est une phase de repos .

cellule NK cellules tueuses naturelles ou **lymphocytes nuls** : sont des cellules de l'immunité innée des mammifères.

Chitosan : est un polysaccharide composé de la distribution aléatoire de D-glucosamine liée en β -(1-4) (unité désacétylée) et de N-acétyl-D-glucosamine .

Cofiline : est une protéine déstabilisant l'actine sous forme filamentaire. Elle se fixe sur la partie comportant l'actine contenant l'ADP et réalise une torsion supérieure à l'angle normal de 166° .

complexe ubiquitine ligase sont une famille de protéines. Elles font partie du système de polyubiquitination, et sont responsables de la reconnaissance des protéines cibles.

cullin 5 : est une protéine qui est isolé par le gène *CUL5* gène

cytokine : sont des substances solubles de signalisation cellulaire synthétisées par les cellules du système immunitaire ou par d'autres cellules et/ou tissus, agissant à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction.

Monocyte : Les monocytes sont des leucocytes de la famille des agranulocytes qui évoluent en macrophages ou cellules dendritiques ou ostéoclastes.

Nucleoporine : Les pores nucléaires sont de grands complexes protéiques traversant l'enveloppe nucléaire, qui est une double membrane entourant le noyau des cellules eucaryotes.

Pathogénicité : un agent infectieux mesure sa capacité à provoquer une maladie chez un organisme hôte.

poly thérapie : est un traitement médicamenteux comprenant plusieurs médicaments différents.

Provirus : est un rétrovirus qui s'est infiltré dans l'ADN d'une cellule hôte. Pour ce faire, son ARN subit une transcription inverse (ou rétro transcription) grâce à la transcriptase inverse qui le retranscrit en ADN.

Réplication : est le processus au cours duquel l'ADN est synthétisé grâce à l'ADN polymérase. Ce mécanisme permet d'obtenir, à partir d'une molécule d'ADN, deux molécules identiques à la molécule initiale.

Séroconversion : désigne la phase au cours d'une maladie infectieuse où les anticorps apparaissent suffisamment dans le sang pour qu'on puisse les doser

Séropositif : signe une personne dont le sérum contient des anticorps spécifique a un agent infectieux.

toxine cholérique : est le facteur pathogène de la maladie du choléra.

Transcriptase inverse : est une enzyme utilisée par les rétrovirus et les rétro transposons qui transcrivent l'information génétique des virus ou rétro transposons de l'ARN en ADN.

virémie : désigne la présence de virus dans le sang, qui peut éventuellement permettre au virus de se disséminer dans d'autres tissus.

Virosome : est un mécanisme de distribution médicament ou d'un vaccin constitué d'une membrane de phospholipide unilamellaires des vésicules incorporant des protéines virales provenant de permettre aux virosomes à fusionner avec des cellules cible.

Wester blot est une méthode de biologie moléculaire permettant la détection et l'identification de protéines spécifiques dans un échantillon biologique. C'est un outil de diagnostic complémentaire.

cyclophiline A : sont une famille de protéines de vertébrés et d'autres organismes qui se lient à la cyclosporine , un immunosuppresseur qui est habituellement utilisé pour supprimer le rejet après internes des transplantations d'organes

cytidine : est une molécule formée lorsqu'une molécule de cytosine et une molécule de ribose cyclique (ribofuranose) sont attachées via une liaison β -N1-glycosidique.

Désamination : est un des effets de la dégradation de l'ADN en présence d'eau : il s'agit d'une hydrolyse dans laquelle une base azotée perd son groupement amine.

Etude épidémiologique : est l'étude des facteurs influant sur la santé et les maladies de populations. Il s'agit d'une discipline qui se rapporte à la répartition, à la fréquence et à la gravité des états pathologiques.

fenêtre sérologique : la période comprise entre la contamination par le VIH et l'apparition des anticorps anti-VIH plasmatiques (c'est-à-dire présents dans le sang) fabriqués par l'organisme.

Hépatite : désigne toute inflammation aiguë ou chronique du foie.les causes les plus connues étant les infections virales du foie (notées de A à G) et alcoolique.

Hémophilie : est une anomalie constitutionnelle de la coagulation sanguine en rapport avec un déficit d'un des facteurs de la coagulation.

Immuno-chromatographie : sur bandelettes qui font apparaître une coloration particulière permettant d'interpréter immédiatement le résultat. S'agissant d'une technique simple .

immunité innée : le système immunitaire inné comprend les cellules et les mécanismes permettant la défense de l'organisme contre les agents infectieux de façon immédiate¹, à l'inverse du système immunitaire adaptatif qui confère une protection plus tardive mais plus durable .

Intégrase virale : est une protéine enzymatique produite par les rétro éléments à ARN tels que les rétrovirus ou les retro transposons, et qui catalyse l'étape dite d'intégration du cycle réplcatif de ces agents infectieux.

Lectine : sont des protéines qui se lient spécifiquement et de façon réversible à certains glucides. Elles interviennent dans divers processus biologiques, au niveau de la reconnaissance entre les cellules.

Macrophage sont des cellules infiltrant les tissus, découvertes par Elie Metchnikoff en 1883. Ils proviennent de la différenciation de leucocytes sanguins, les monocytes .

Maillage hexamérique : méthodes directes partent de la géométrie 3D uniquement

Introduction générale :

La pandémie du HIV est toujours évolutive dans le monde.

De réels progrès dans les moyens de prévention et la chimiothérapie ARV (Anti Retro Virale) ont été réalisés.

Le diagnostic au laboratoire est devenu beaucoup plus fiable, très sensible, très spécifique, grâce aux progrès des techniques EIA et les techniques moléculaires (PCR).

En Algérie la prévalence reste faible dans la population générale et les populations à risque.

La recherche bibliographique réalisée dans notre travail repose essentiellement sur les points suivants :

- les données épidémiologiques récentes
- les avancées dans la compréhension du cycle de multiplication du virus.
- les nouvelles méthodes de diagnostic au laboratoire.
- les nouveaux moyens de prévention.

Un grand espoir est entrevu après la confirmation scientifique de la diminution de la transmission du virus par des stratégies thérapeutiques et vaccinales assez concluantes.

Notre travail rétrospectif réalisé sur les populations à risque et la population générale a confirmé le chiffre bas de l'Algérie.

Ce chiffre bas, encourageant est le résultat d'une surveillance très organisée dans tout le pays (nord, hauts plateaux et grand sud).

Il faut continuer à rehausser ces moyens de surveillance et améliorer la prise en charge thérapeutique.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE :

Actualités et perspectives

chapitre 1 :

origine et diversité génétique du VIH

1.1 Classification et structure du virus :

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) appartient à la famille des **Rétroviridae** qui constitue une grande famille de virus pouvant infecter pratiquement toutes les espèces animales. Il existe trois sous familles ou catégories de rétrovirus classés selon des critères de pathogénie et de divergences génétiques : les **Oncovirus**, les **lentivirus** et les **Spumavirus**.⁽¹⁾

Le VIH appartient à la catégorie des Lentivirus. Ces derniers n'ont pas de pouvoir transformant, sont lytiques, sont responsables de la destruction cellulaire et de la mort de la cellule infectée (effet cytopathogène) et sont responsables d'infection à évolution lente.⁽¹⁾

Il existe deux types :⁽²⁾

Type 1 : le plus fréquent.

Type 2 : rare groupes viraux de A à H.

Le virus est d'un aspect globalement sphérique pour un diamètre variant de 90 à 120 nm.

Il possède une enveloppe d'origine cellulaire dans laquelle sont ancrées les molécules de glycoprotéine d'enveloppe externe (gp120 pour le VIH1 et gp 125 pour le VIH2) et de glycoprotéines transmembranaires (gp 41 pour le VIH1 et gp 36 pour le VIH2).⁽³⁾

La nucléocapside virale, sous une forme de trapèze au centre de la particule virale.

Elle est constituée par une protéine interne majeure (car la plus abondante), p24 pour le VIH1 et la p26 pour le VIH2. C'est à l'intérieur de la capsid que sont présentes les protéines de la nucléocapside, les enzymes (reverse transcriptase et intégrase) et les deux molécules d'ARN (Fig.1).⁽³⁾

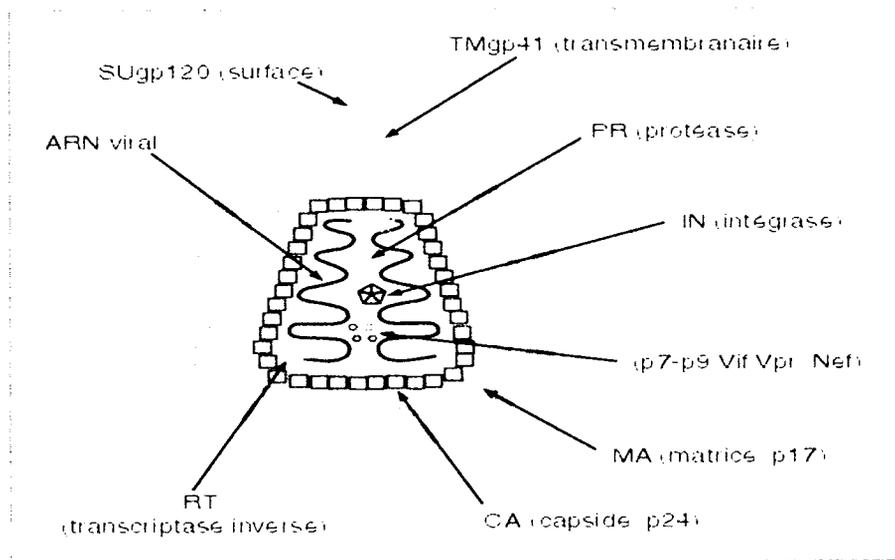


Figure.1 Organisation schématique du VIH-1⁽¹⁾
ONUSIDA 2013 guide nationale diagnostic HIV

1-2L'origines du VIH-1 :

Les SIV(virus d'immunodéficience simien)les plus proches du VIH-1 sont les SIV cpzqui infectent naturellement les chimpanzés et SIV gorqui infectent les gorillesde l'ouest de l'Afrique centrale.^(2,4)

Les SIVcpz dans l'arbre phylogénétique sont très proches du VIH-1 groupe O et P.⁽⁴⁾

1-2-1 Les sous-groupes du VIH-1 :

Il y a quatre groupes de VIH-1 (M, O, N, P) :

VIH-1 groupe M (major) a été découvert en 1983; il a diffusé à l'échelle mondiale.

Il constitue le principal responsable de la pandémie.⁽⁵⁾

Il y a quatre groupes de VIH-1 : le groupe M (Major), le groupe O le groupe N et le groupe P. Le groupe M constitue le groupe le plus prépondérant de la pandémie et compte 9 sous-types (A, B, C, D, F, G, H, J, K).

Les sous-types A et F contiennent des variants : A (A1 à A4) et F (F1 et F2).⁽⁹⁾ (fig.3)

Le sous-type B est responsable de l'épidémie aux États-Unis et en Europe. Les autres sous-types, regroupés sous la dénomination de VIH-1 non-B, sont à l'origine de plus de 90 % de la pandémie, notamment sur le continent africain.⁽¹⁰⁾

La classification des VIH-1 est rendue plus complexe par la présence de nombreux virus recombinants appelés "formes circulantes recombinantes" (CRF)⁽⁹⁾ (Aujourd'hui, 55 CRF sont décrits dans la classification).⁽¹⁰⁾

Les virus recombinants identifiés chez moins de trois personnes sont appelés formes recombinantes uniques (URF).⁽¹¹⁾

Le résultat d'une étude épidémiologique moléculaire de souches VIH-1 de patients Algériens a révélé la présence d'une grande diversité génétique des souches qui circulent dans notre pays. En effet, après le sous-type B (50%), on retrouve d'autres sous-types non-B (50%) tels que CRF 02-AG, CRF 06-cpx et les sous-types A, G et D.⁽¹²⁾

1-5 Organisation génomique:

Le génome viral est constitué d'au moins trois régions appelées gag, pol et env qui codent respectivement :

- pour les antigènes de la nucléocapside : gag= groupe antigène.
- pour les enzymes nécessaires à la réplication virale (protéases, reverse transcriptase et intégrase).
- et pour les protéines de l'enveloppe du virion.

Le génome comprend plus de 9200 nucléotides et une longueur de 9,6 kb. De plus, il possède six autres gènes de régulation (Vif, vpr, tat, rev, nef et vpx ou vpx).⁽¹³⁾

L'expression différentielle de tous ces gènes constitue l'une des clés de la régulation du cycle viral et de la pathogenèse du VIH⁽¹³⁾ (Fig 4).

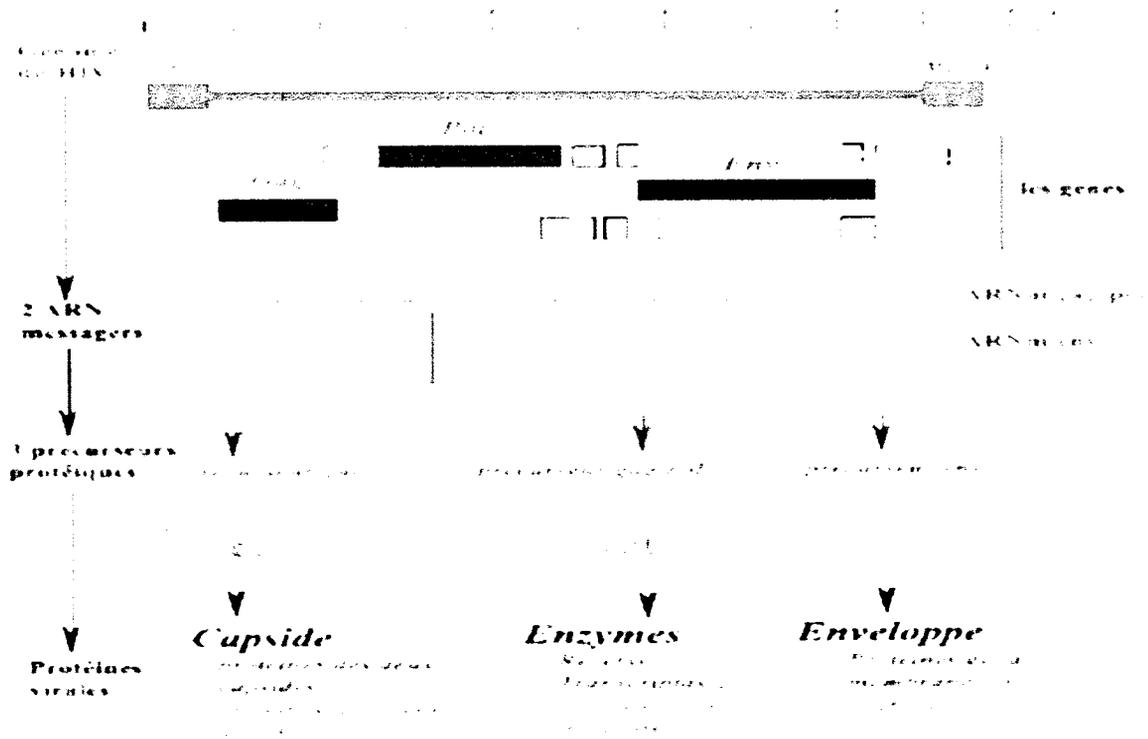


Figure.4 Organisation génomique du virus.

Furelaud G et Pavie B. Un exemple de variabilité du VIH-SIDA. Biologie, France 2002

chapitre 2 :

épidémiologie du virus HIV

2-1 Les modes de transmission du VIH :

Le virus VIH infecte principalement les cellules de l'immunité (Ly T CD4).

Le réservoir est essentiellement humain et la transmission se fait selon plusieurs modes. (cf. tab 1) ⁽¹⁴⁾

Voie sexuelle	<ul style="list-style-type: none">-Vaginale, anale ou buccale-Le mode le plus efficace-Le risque augmente en phase primo infection- Les infections génitales augmentent le risque de transmission.
Voie sanguine	<ul style="list-style-type: none">-Contact sang infecté / sang non infecté.-Les usagers de drogue.-les transfusés, les personnels de santé.-la grossesse et l'allaitement.
Mère-enfant	<ul style="list-style-type: none">-3ème trimestre et l'accouchement.-la césarienne programmée est la seule solution préventive associée à l'allaitement artificiel.
Autres transmissions	<p>liquide pleurale .Liquide amniotique .Liquide broncho alvéolaire ou céphalorachidien .La Salive .les larmes .les urines.</p>

Tableau.1 Les modes de transmission

2-1-1 Transmission par voie sexuelle :

La plupart des infections par le VIH sont acquise lors de rapports sexuels non protégés. La transmission se fait par contact entre les sécrétions sexuelles et les muqueuses génitales, rectales ou buccales.⁽¹⁴⁾

Le risque est élevé lors de la phase de primo-infection jusqu'à 12 fois plus dans les semaines ou mois qui suivent la contamination par rapport à la phase chronique de l'infection.⁽¹⁴⁾

Selon le bilan d'activités du LNR-IPA(2009) la voie sexuelle constitue le premier mode de transmission en Algérie avec un taux de 57,15%.⁽¹⁵⁾

2-1-2 Transmission par voie sanguine :

Le mode de contamination par voie sanguine concerne tout particulièrement les usagers de drogues injectables ; la population toxicomane reste toujours une population à haut risque dans la transmission du HIV.⁽¹⁴⁾

La transfusion des produits dérivés du sang, la greffe d'organes peuvent être contaminée par le HIV; cependant le taux de transmission pour ces catégories reste très faible à cause des contrôles très stricts des poches de sang et des greffons.⁽¹⁴⁾

Les accidents d'exposition au sang (AES) des professionnels de santé restent un mode de transmission très rare.

2.1.3 Transmission mère-enfant :

La transmission du HIV de la mère au fœtus est un risque qui est de plus en plus contrôlé :⁽¹⁶⁾

- dépistage de la femme enceinte séropositive.
- suivi de la grossesse et traitement par les ARV et accouchement par césarienne.
- empêcher l'allaitement périnatale.⁽¹⁷⁾

2-1-4 Autres modes de transmission :

Plusieurs autres voies de transmissions existent et sont beaucoup plus rares :

- liquide pleurale.
- Liquide amniotique.
- Liquide broncho alvéolaire ou céphalorachidien.
- Salive, larme et urines.⁽¹⁴⁾

2-2 Situation épidémique globale :

2-2-1 Distribution mondiale :

La croissance globale de l'épidémie mondiale de sida semble s'être stabilisée au cours des dernières années.

Fin 2010, on estimait à 34 millions [31,6-35,2 millions] le nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde, soit une hausse de 17% par rapport à 2001⁽¹⁸⁾.

En 2013, on estime la population totale infectée à 35 millions et 25 millions en Afrique (rapport ECCMID 2014).

La pandémie mondiale évolue donc toujours dans le sens positif.

Le nombre de nouvelles infections continue de diminuer, soit 2,5 millions de nouvelles infections VIH en 2011⁽¹⁸⁾. (cf. fig6 ; tab 3)

Le nombre de décès est également stabilisé et on l'estime entre 2-2,5 millions. (cf. fig.5; tab.2)

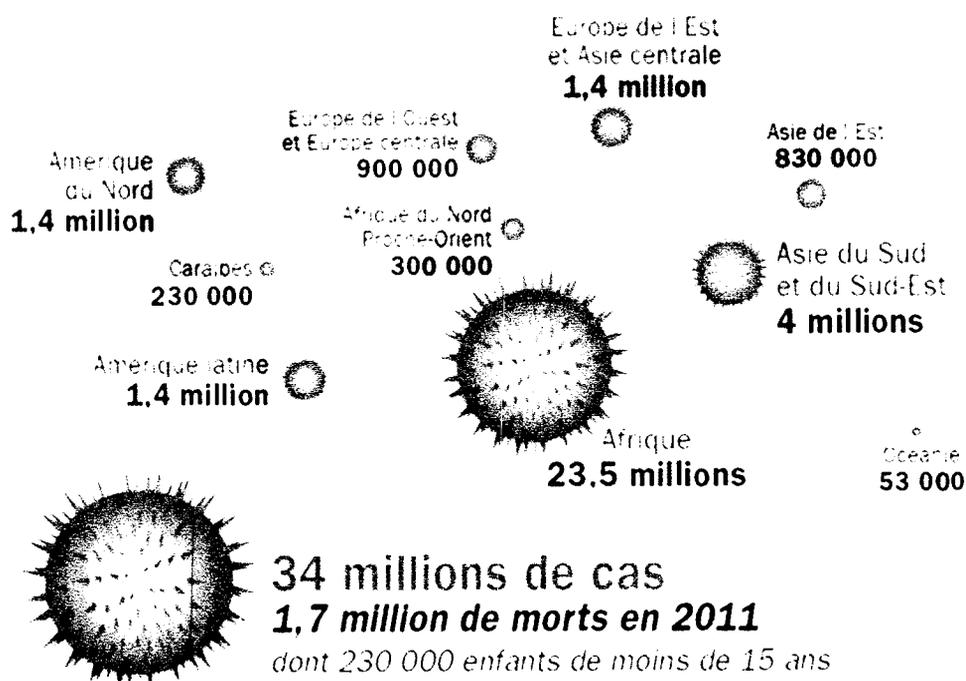


Figure.5 Le sida dans le monde en 2011

(Nombre d'adultes et d'enfants vivant avec le VIH) « Source : Onusida »

L'Afrique subsaharienne est la région la plus touchée ; près d'un adulte sur 20 vit avec le VIH. Elle représente 69% de l'ensemble des personnes vivant avec le VIH. L'Afrique du Sud est le pays le plus touché avec une prévalence supérieur à 10%.

En 2011, les nouvelles infections à VIH chez les enfants étaient inférieures de 43% par rapport à 2003, et inférieures de 24% par rapport à 2009.

Les deux régions qui ont connu une hausse significative des décès liés au sida: l'Europe orientale et l'Asie centrale (21%) et le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord (17%).

Les décès liés à la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH ont chuté de 25% depuis 2004. La tuberculose reste la principale cause de décès parmi les personnes vivant avec le VIH.

Près de 3 millions des 16 millions de personnes qui, selon les estimations, consomment des drogues vivent avec le VIH. Dans 49 pays disposant de données, la prévalence du VIH était 22 fois plus élevée parmi les consommateurs de drogues que dans la population générale⁽¹⁸⁾.



Figure.6 Estimations annuelles mondiales, 1990.2011

Revue de virologie vol.17-n 3 mai-juin 2013⁽¹⁹⁾

-Nombre de nouvelles infections VIH (graphique du haut).

-Nombre de personnes vivant avec le VIH (graphique du milieu).

-Nombre de décès dus au VIH (graphique du bas).

2006	2007	2008	2009	2010	2011
31.8 millions [29.6-33.8 millions]	32.1 millions [29.9-34 millions]	32.5 millions [30.2-34.3 millions]	32.9 millions [30.5-34.8 millions]	33.5 millions [31-35.4 millions]	34.0 millions [31.4-35.9 millions]
2.8 millions [2.6-3.0 millions]	2.7 millions [2.5-2.9 millions]	2.7 millions [2.4-2.9 millions]	2.6 millions [2.3-2.9 millions]	2.6 millions [2.3-2.8 millions]	2.5 millions [2.2-2.8 millions]
2.3 millions [2.1-2.5 millions]	2.3 millions [2-2.4 millions]	2.2 millions [2.0-2.4 millions]	2.2 millions [2.0-2.4 millions]	2.2 millions [1.9-2.5 millions]	2.2 millions [1.9-2.4 millions]
520000 [170000 590000]	490000 [110000 550000]	460000 [110000 520000]	430000 [137000 490000]	370000 [132000 430000]	330000 [128000 390000]
2.3 millions [2.1-2.5 millions]	2.2 millions [2.-2.4 millions]	2.1 millions [1.9-2.3 millions]	1.9 millions [1.8-2.2 millions]	1.8 millions [1.6-2.0 millions]	1.7 millions [1.5-1.9 millions]

Tableau.2 Statistiques du VIH dans le monde (2006-2011)⁽¹⁸⁾
(ONUSIDA)

2-2-2 Situation en Afrique et Algérie:

En Afrique, la pandémie connaît les taux de décès les plus élevés ; ce continent abrite près de 70% des adultes et 80% des enfants vivant avec le VIH dans le monde.⁽²⁰⁾ ; cette proportion est observée également dans le nombre de décès et le nombre de nouveaux nés infectés.

La situation de l'épidémie du VIH/sida en Algérie peut être appréciée à travers l'analyse des données recueillis à partir des quatre sources d'information suivantes:

- Bilans annuels du Laboratoire national de référence VIH/sida de l'Institut Pasteur d'Algérie (LNR) ;
- Résultats des enquêtes de séro-surveillance sentinelle réalisées dans certaines villes d'Algérie en 2000, 2004 et 2007; 2008
- Données relatives à la file active des patients suivis dans les CDR
- Estimations de l'ONUSIDA.

Selon les bilans annuels du LNR, à partir de la notification des cas d'infection à VIH depuis 1985, date de déclaration du premier cas de sida en Algérie, il ressort une augmentation constante du nombre de cas en Algérie. Au 31 Mars 2013, le nombre cumulé a atteint 7698 cas d'infections à VIH dont 1395 cas de sida et 6303 cas de séropositifs⁽¹¹⁾.

chapitre 3:

Physiopathologie : relations hôte-cellule

3-1 Le cycle de multiplication du virus :⁽²¹⁾

La connaissance des différentes étapes du cycle de réplication du VIH est essentielle à la compréhension de la physiopathologie de l'infection VIH. Chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale.(fig.7)

Les principales étapes sont les suivantes :

3-1-1 Fixation- Pénétration :

La fixation et l'entrée du virus à l'intérieur de la cellule sont basées sur la reconnaissance entre la molécule CD4 (lymphocyte CD4) et la gp120. Cette interaction aboutit à un changement conformationnel de la gp120 qui permet la reconnaissance d'autres domaines de cette même protéine par des protéines de surface appelées corécepteurs. Il s'agit des molécules CCR5 au niveau des macrophages et des molécules CXCR4 et CCR5 au niveau des lymphocytes.

La fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cytoplasmique des cellules cibles se fait grâce à la gp41. Les cellules(CD4) qui n'expriment pas le CCR5 a leur surface ne sont pas permissives à la multiplication du HIV.⁽²¹⁾

3-1-2 Intégration génomique :

A partir de l'ARN viral simple brin, la transcriptase inverse va synthétiser un ADN double brin adapté à l'intégration dans l'ADN cellulaire. Cette intégration a lieu grâce à une enzyme, l'intégrase. L'ADN viral intégré est appelé provirus, il peut rester latent sans donner des signes de sa présence pendant des mois voire des années. Les cellules contenant le provirus constituent le principal réservoir du HIV.⁽²¹⁾

3-1-3 Cycle productif :

Cette étape aboutit à la synthèse :

- d'ARN génomiques qui serviront de génomes pour les nouveaux virions.
- d'ARN messagers qui seront traduits en protéines de structure et protéines enzymatiques.

3-1-4 Assemblage et bourgeonnement :

L'assemblage des protéines synthétisées et de deux molécules d'ARN aboutit à la formation de nouveaux virus. Les nouveaux virus sont libérés par bourgeonnement et vont alors à leur tour infecter d'autres cellules cibles accélérant ainsi la dissémination. (21)

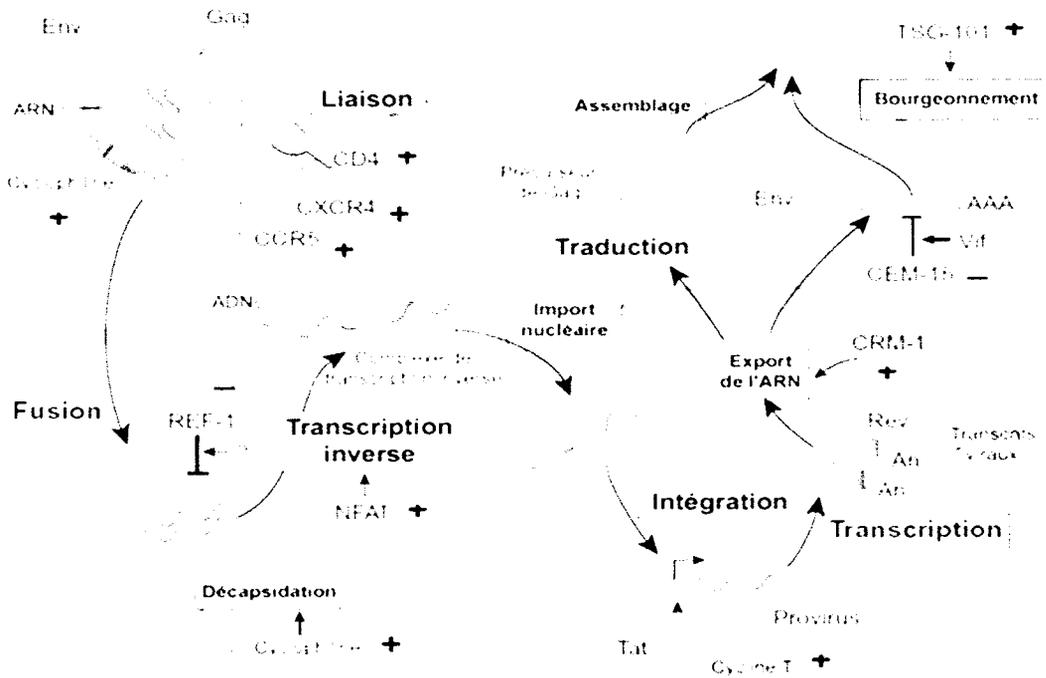


Figure.7 Cycle de multiplication. Stevenson, M. 2003. (HIV-1 pathogenesis)

3-2 Les facteurs cellulaires partenaires de la réplication du VIH :

La multiplication du virus à l'intérieur de la cellule est influencée par deux types de facteurs :

- les facteurs partenaires permettent la réalisation de toutes les étapes de multiplication. (fig.8)
- les facteurs restrictifs empêchent la reproduction virale à plusieurs niveaux.

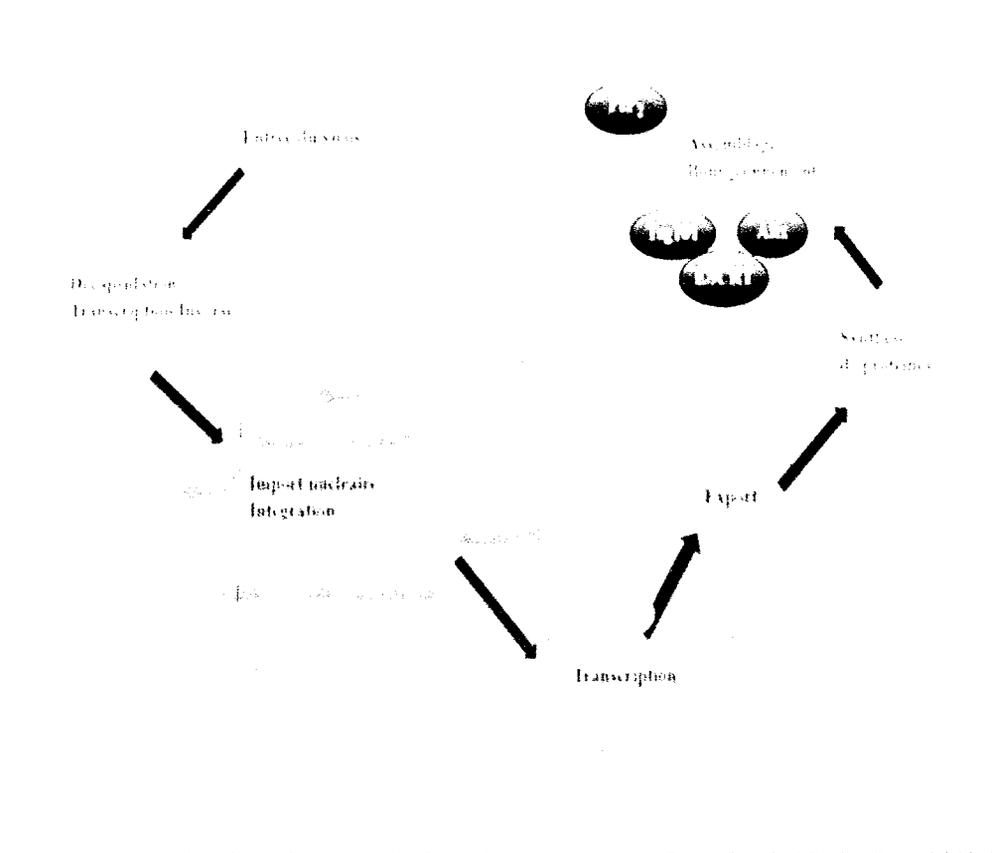


Figure.8 Les facteurs cellulaires partenaires de la réplication du VIH⁽²²⁾.
Revue de virologie Vol.17- n°3 Mai-Juin 2013.

3-2-1 Entrée du VIH dans les cellules cibles :

Le virus du sida présent dans le sang est capable de se fixer à des cellules particulières du système immunitaire qui sont les lymphocytes T CD4+ et les macrophages. Le CD4 exprimé à leur surface interagit avec les molécules HLA-2 exprimée à la surface des CPA. En ce qui concerne l'infection par le VIH, la glycoprotéine de surface du virus (*gp 120*) lie le CD4. Cette interaction se traduit par un changement de structure de gp120 (et de CD4) et l'exposition d'une surface protéique de gp120 capable d'interagir avec les « corécepteurs » (récepteurs de chimiokines qui orientent la migration des cellules) qui ont un rôle central dans la transmission du VIH ; le CCR5 (virus R5) et CXCR4 (virus X4) sont les deux membres de cette famille de récepteurs utilisés par le VIH. La liaison de gp120 à CXCR4 déclenche aussi une signalisation intracellulaire qui, par activation de la protéine cellulaire *cofiline*, induit la dépolymérisation de l'*actine filamenteuse* (F-actine), déstabilisant ainsi une barrière physique à la pénétration des virus dans le cytoplasme⁽²³⁾.

Les glycoprotéines d'enveloppe du VIH interagissent de façon moins spécifique avec plusieurs molécules exprimées à la surface des cellules.

Certaines de ces interactions facilitent l'adhésion de la particule virale à la surface cellulaire et d'autres participent à la signalisation intra cellulaire.

La *lectine DC SIGN* exposée à la surface des macrophages et les DC (trans-infection qui est l'internalisation des particules virales et leur transmission à des lymphocytes sans être elles-mêmes infectée), lie gp120 avec une forte affinité.

3-2-2 Décapsidation et transcription inverse :

Après l'adhésion et la pénétration de la particule virale dans le cytoplasme, la capsid se désagrège de façon progressive au cours du transport vers le noyau.

La transcription inverse se déclenche après exposition du RTC (complexe de rétrotranscription) aux déoxyribonucléotides ; l'ARN viral sera transcrit en ADN double brin.

Dans une structure capsidique intacte, l'ARN viral sera transporté à la surface du noyau ⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

3-2-3 Import nucléaire et intégration :

Après la transcription inverse, le complexe de pré-intégration(PIC) qui comprend l'ADN viral rétrotranscrit, des protéines virales et cellulaires, pénètre dans le noyau de la cellule par transport actif à travers les pores nucléaires.

BAF-1(barrier to auto-integration factor-1), est une protéine cellulaire indispensable à la structure et à la fonction du PIC ; elle lie l'ADN.

En son absence, l'insertion de l'ADN viral dans l'ADN cellulaire s'annule ce qui avorte le cycle de réplication.

SNF5/Ini1, est un facteur du complexe de remodelage de la chromatine SWI/SNF, qui régule l'expression de plusieurs gènes cellulaires par modification de l'interaction ADN-histones.

L'import de protéines virales pourvues de signaux de localisation nucléaire du PIC est assuré par les importines-alpha et beta au niveau des pores nucléaires.

L'*importine-7(Imp-7)* interagit directement avec l'intégrase du VIH. ⁽²⁸⁾

TNPO3 (transportin-SR2) est une importine-beta spécifique pour le transport de facteurs d'épissage riches en serine et arginine. En effet, elle conduit à l'accumulation nucléaire du facteur *CPSF6*(protéine riche en arginine et serine) qui lie la capsid virale et la stabilise, ce qui empêcherait le transport nucléaire du PIC et le déroulement des étapes successives du cycle viral. La TNPO3 est aussi un cofacteur de l'intégrase. ⁽²⁹⁾

Nup153 et *Nup385/RanBP2* sont des nucléoporines qui participent à l'import nucléaire du PIC, et leur déplétion inhibe la réplication du VIH.

L'intégration de l'ADN viral dans les chromosomes de la cellule hôte est assurée par le facteur *LEDGF* ⁽³⁰⁾ qui est une protéine nucléaire assurant la liaison entre l'intégrase et l'ADN cellulaire et influence le choix du site d'intégration.

Le VIH s'intègre dans les unités de transcription actives en présence de LEDGF, ce qui favorise l'expression du provirus. Il existe une nouvelle génération d'antirétroviraux qui inhibe l'interaction du LEDGF avec l'intégrase.

Des composants du système de réponse aux DNA-damage (*DNA-PK*, *Ku80*, *ATM*) sont aussi impliqués dans l'intégration du VIH par réparation de l'ADN aux sites d'intégration.

3-2-4 Expression du génome viral et synthèse de protéines :

Une fois le génome viral intégré dans l'ADN de la cellule hôte, son expression est régulée par le promoteur viral situé en 5' du LTR (séquence terminale longue répétée) qui comprend des sites de liaison pour des facteurs de transcription cellulaire, dont les principaux sont *NF-kB*, *Sp1* et *NFAT* nécessaire pour l'initiation de la transcription de l'ARN viral.⁽³¹⁾

La protéine virale *Tat* recrute le complexe *P-TEFb*, constitué de cycline T1 et de CDK9, sur l'extrémité 5' de l'ARN viral naissant. Ce complexe phosphoryle et active l'ARN polymérase II, qui poursuit l'élongation de l'ARN viral.

Après avoir subi les étapes d'épissage alternatif, l'ARN viral transcrit, complètement épissé et dépourvu d'introns, code pour les protéines virales *Tat*, *Rev* et *Nef*.

Rev, fonctionne comme un adaptateur entre les ARN viraux sur lesquels il reconnaît un élément structural appelé *Rev-responsive element (RRE)* et *chromosome maintenance region 1 (CRM1)* qui est une protéine cellulaire responsable de l'export des ARN ribosomiaux et petits ARN nucléaires.

3-2-5 Assemblage et production de particules virales :

Les protéines structurales internes et les enzymes virales sont codées au sein des précurseurs polyprotéiques Gag et Gag-Pol, qui migrent vers la membrane plasmique de la cellule sous l'influence de signaux présents dans l'extrémité N-terminal de ces précurseurs. Les précurseurs Env suivent le transport des glycoprotéines membranaires.

Les protéines du complexe *endosomal sorting complexe quired (ESCRT)*⁽³²⁾ sont requises pour la formation de vésicules à l'intérieur des endosomes et sont impliqués dans les événements de scissions au cours de la division cellulaire.

Le complexe est composé de quatre groupes de protéines :

- **ESCRT-0** : concentre les protéines ubiquitinées à la membrane des endosomes.
- **ESCRT-I et -II** : induisent la formation d'un bourgeon vers le lumen de l'endosome.
- **ESCRT-III** : induit la scission membranaire du côté cytosolique du bourgeon.
- **VPS4** : ATPase, impliquée dans la dissociation du complexe ESCRT-III, et le recyclage de ses composants.

<p>CD4 (cluster de différenciation4) CCR5 (récepteur à C-C chimiokine de type 5) CXCR4 (C-X-C chemokinereceptor type 4) DC-SIGN (DendriticCell-SpecificIntercellularadhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin)</p>	<p>Entrée du VIH dans la cellule cible</p>
<p>Pin1 (Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting1) cyclophilline A</p>	<p>Décapsidation et transcription inverse</p>
<p>TNPO3(Transportin 3) Nup153 (nucleoporin 153) RanBP2(Ran-binding protein) Imp-7(importin 7)</p>	<p>Import nucléaire, intégration.</p>
<p>CRMI (chromosome region maintenance 1) Cycline T1 CDK9 (Cyclin-dependent kinase 9) SP1(transcription factor 1) NF-KB (nuclear factor-kappa B) NFAT(Nuclear factor of activated T-cells)</p>	<p>Expression du génome virale et synthèse de protéines</p>
<p>ESCRT (The endosomal sorting complexes required for transport) ALIX Tsg101 (tumorsusceptibilitygene 101) PIP 2 (Phosphatidylinositol-4,5-diphosphate)</p>	<p>Assemblage et production des particules virales</p>

**Tableau 3 Mécanisme d'action des facteurs partenaires.
Revue de virologie vol.17-n°3 mai-juin 2013.**

3-3 L'immunité intrinsèque contre le VIH : les facteurs de restriction

Les facteurs de restriction sont des protéines cellulaires.

Ils sont différents des médiateurs de l'immunité innée.

Les facteurs de restrictions et les médiateurs de l'immunité innée constituent « l'immunité intrinsèque » antirétrovirale.

On compte aujourd'hui quatre principaux facteurs de restriction actifs sur le VIH : (cf. fig.9, tab 3)



Figure.9 Les facteurs de restriction impliqués dans l'immunité anti-VIH¹²³
Revue de virologie Vol.17- n°3 Mai-Juin 2013.

➤ APOBEC3G (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like 3G) :

C'est une enzyme humaine, qui joue un rôle important dans l'immunité antirétrovirale ; ce facteur a été identifié par l'équipe de Michael Malim comme étant une cytidine désaminase. ⁽³³⁾⁽³⁴⁾

APOBEC3G a aussi un effet inhibiteur direct de la reverse transcription dont le mécanisme n'est pas parfaitement élucidé.

➤ TRIM5 α (tripartite motif-containing protein 5 α) :

Sa synthèse est fortement induite par IFN. ⁽³⁵⁾

Il a deux types d'action : désagrège précocement la capsid et brouille le signal de la transduction. ⁽³⁶⁾

Le virus se défend contre l'action du TRIM5 en faisant varier la protéine de la capsid (variation de la cible); il augmente ainsi sa stabilité. ⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾

➤ BST-2/tetherin (bone marrow stromal cell antigen 2) : ⁽³⁹⁾

C'est un antigène des cellules souches de la moelle osseuse ; il est ubiquitaire et fortement induit par l'interféron.

Il agrège les particules virales a la surface de la cellule.

Le virus se défend contre cette restriction grâce à ses protéines, Vpu

Nef et Env ; il va créer une ubiquitinylation par le complexe cullin2 au niveau de l'endocytose.

➤ SAMHD1 (SAM and HD domain containing protein 1) : ⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾

On les trouve au niveau des monocytes, cellules dendritiques et des lymphocytes mémoires.

Il hydrolyse des d' NTP et brouille la transduction du signal. (Cf. fig.6 et tab3)

Le virus se défend par ses protéines Vpx et Vpr ; en créant une ubiquitinylation par complexe cullin 4 au niveau de l'endocytose. (cf. fig.6 et Tab3)

Facteur de restriction	Expression, induction par IFN	Mécanisme de restriction	Défense virale	Mécanisme de la défense virale
APOBEC3G (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like 3G)	Cellule primaire de la lignée lymphocytaire ou monocytaire IFN+/-	Hyper mutation de l'ADN Instabilité de l'ADN Reserve transcription abortive	Vif	Ubiquitylation par complexe cullin 5, dégradation dans le protéasome
TRIM5 (tripartite motif-containing protein 5a)	Ubiquitaire IFN++	Désagrégation précoce de la capsid Transduction du signal	Variation de la protéine de la capsid	Perte d'affinité Augmentation de la stabilité
BST-2/TETHEIN (bone marrow stromal cell antigen 2)	Ubiquitaire IFN++	Agrège les particules virales a la surface de la cellule	Vpu Nef Env	Endocytose Ubiquitylation par complexe cullin2
SamHD1 (SAM and HD domain containing protein1)	Monocyte, cellule dendritique, lymphocyte quiescent	Hydrolyse des d NTP Transduction de signal	Vpx Vpr	Ubiquitylation par complexe cullin2

Tableau.4 Principales caractéristiques des facteurs de restriction anti-VIH.

Revue de virologie vol.17-n° 3 Mai-Juin 2013.

chapitre 4 :

Diagnostic au laboratoire.

4-1 La cinétique des marqueurs viraux :

Les marqueurs biologiques recherchés en pratique courante à partir d'un prélèvement sanguin sont :

- les anticorps anti-VIH (Ac anti-VIH), recherchés par des techniques sérologiques de dépistage et de confirmation ;
- l'antigène p24 (Ag p24), recherché par des techniques immuno-enzymatiques (ELISA).
- l'ARN du VIH-1 (ARN-VIH), recherché par des techniques de biologie moléculaire.⁽⁴²⁾

L'évolution naturelle des marqueurs viraux au cours de l'infection VIH est triphasique: la primo-infection, la phase latente et le stade sida. (fig.10)

4-1-1 La primo-infection :

Après exposition au virus, la primo-infection s'accompagne d'un pic de réplication virale avec des titres élevés de virus plasmatique, d'une diminution du nombre de lymphocytes CD4⁺ et d'une augmentation du nombre de lymphocytes CD8⁺.

Cette virémie ne dure que trois à quatre semaines et disparaît lorsque les anticorps apparaissent, généralement à partir de la troisième – quatrième semaine.

L'apparition des anticorps constitue la phase de séroconversion.⁽⁴³⁾

4-1-2 La phase latente :

La phase de séroconversion est suivie par une phase de latence clinique asymptomatique ; cette phase latente peut durer plusieurs années selon la susceptibilité des personnes infectées.

La chimio thérapeutique actuelle peut encore allonger cette phase de latence ; pendant laquelle la réplication virale et le nombre de lymphocytes CD4⁺ restent plus ou moins stables.

Les patients, à ce stade, ont un taux d'anticorps persistant et élevé.⁽⁴³⁾

4-1-3 Le stade sida:

À ce stade, on observe une augmentation de la charge virale suivie d'une chute du nombre de lymphocytes CD4⁺.⁽⁴³⁾

La charge virale est exprimée en UI /ml ou en nombre de copies /ml ; pendant le stade sida cette charge virale peut être très augmentée.

Le nombre de CD4 est exprimé en nombre de Cell/mm³ ; ce chiffre peut descendre jusqu'à 50 Cell/mm³ dans le stade terminal de la maladie.

Les stratégies thérapeutiques actuelles recommandent le traitement à partir de 350-500 Cell/mm³.

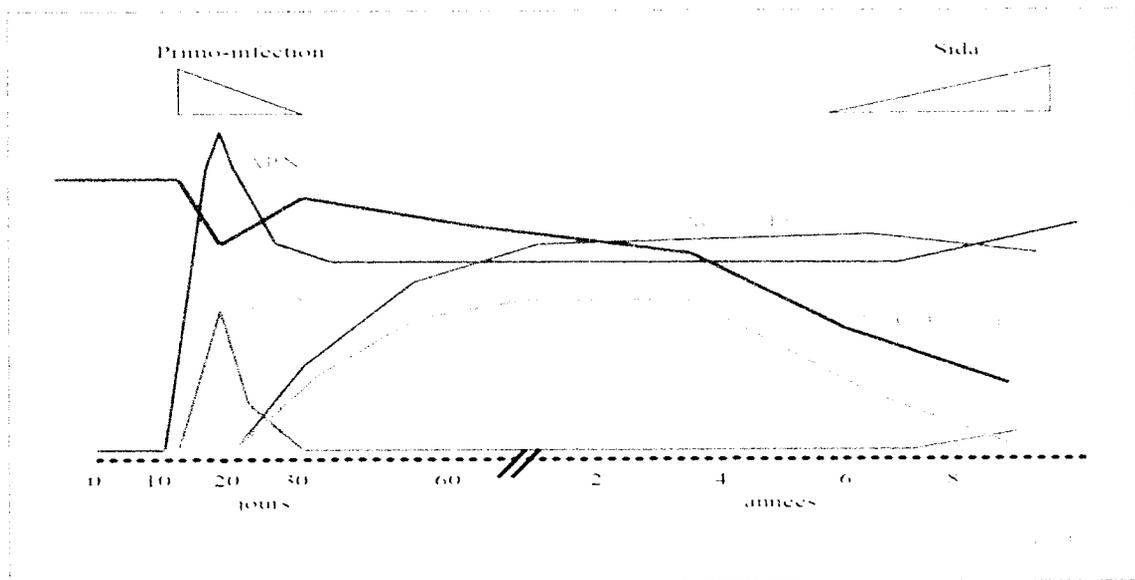


Figure.10 Cinétique des marqueurs contribuant au dépistage de l'infection VIH.
Revue de virologie Vol.17- n°3 Mai -Juin 2013

4-2 les tests Elisa : de la première à la quatrième génération :

4-2-1 Elisa de première génération :

L'antigène fixé sur la plaque Elisa est composé du virus total semi- purifié produit par des lignées de lymphocytes T CD4+ chroniquement infectées par des souches adaptées.⁽⁴⁴⁾

Ces tests de première génération manquent de sensibilité et de spécificité (fig.11).⁽⁴⁵⁾

4-2-2 Elisa de deuxième - troisième génération :

Les antigènes fixés sur la plaque Elisa sont constitués de glycoprotéine purifiés, de peptides synthétiques et de protéines recombinantes.

Les progrès de la biotechnologie permettent de fabriquer des antigènes beaucoup plus purifiés en synthétisant des épitopes bien définis (IDE). (fig.11)

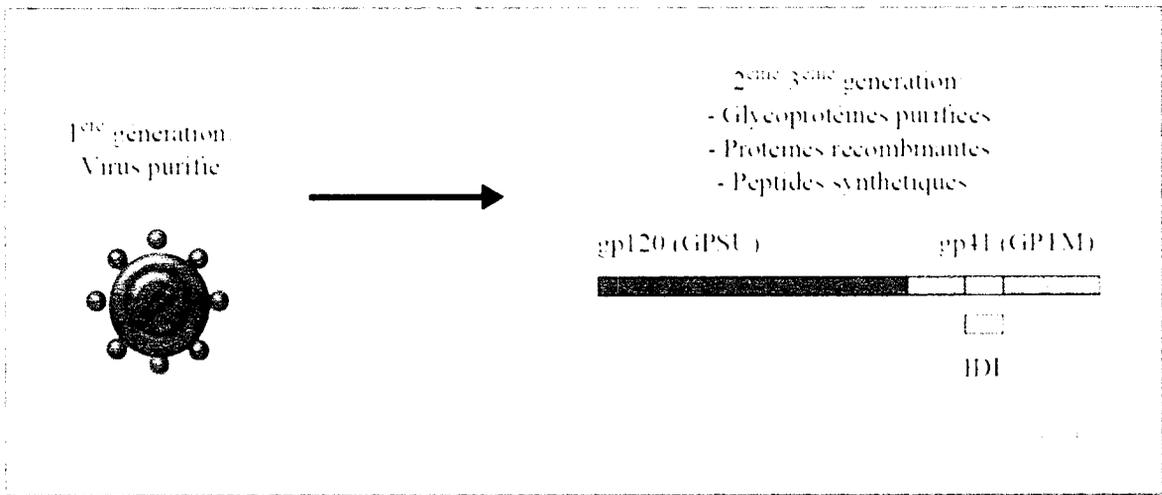


Figure.11 Composition antigénique des tests de dépistage des anticorps anti-VIH.

Revue de virologie Vol.17- n°3 MAI -Juin 2013

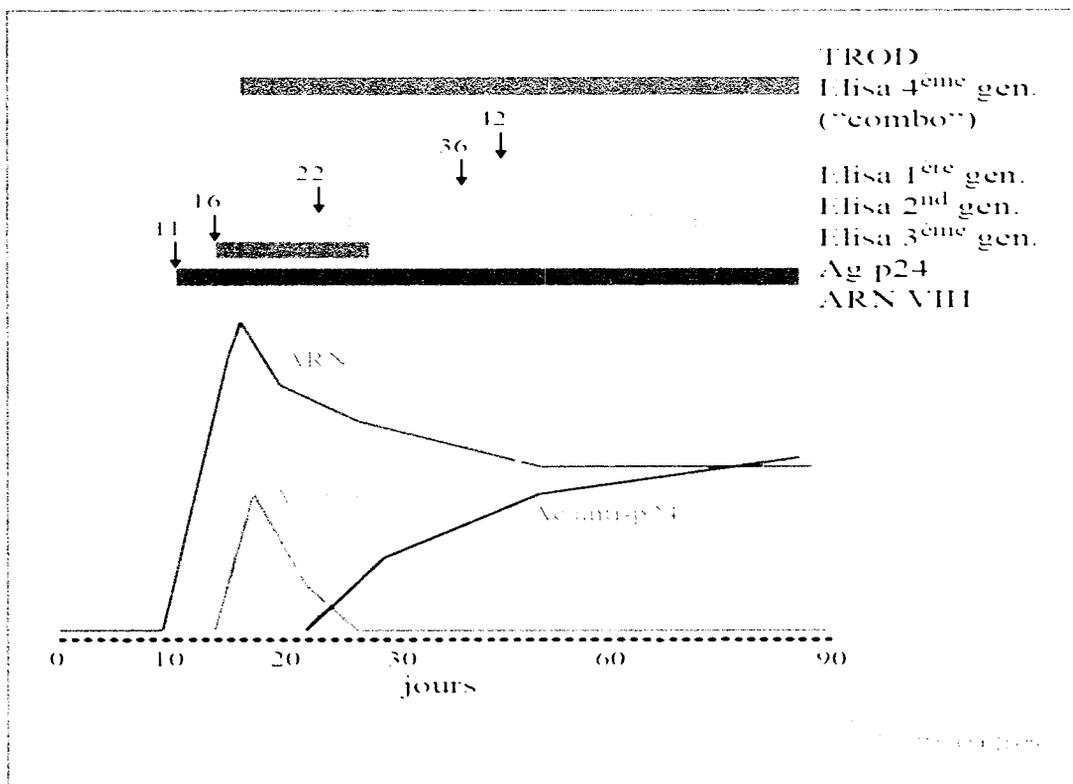


Figure.12 Délais de détection de l'ARN virale, de l'antigène-VIH selon la génération de tests Elisa.

Revue de virologie Vol.17- n°3 Mai-Juin 2013

4-2-3 Elisa de quatrième génération (EIA 4G)

Les EIA 4G utilisent des antigènes et des anticorps fixés sur la plaque.

Ils permettent la détection des anticorps anti-VIH-1 et anti VIH-2 et les antigènes p24. (fig.13)

Ils sont indiqués pour le diagnostic précoce de l'infection du VIH.

Ces tests sont très sensibles et très spécifiques.⁽⁴⁶⁾

Le principe de ce test est schématisé sur la figure.

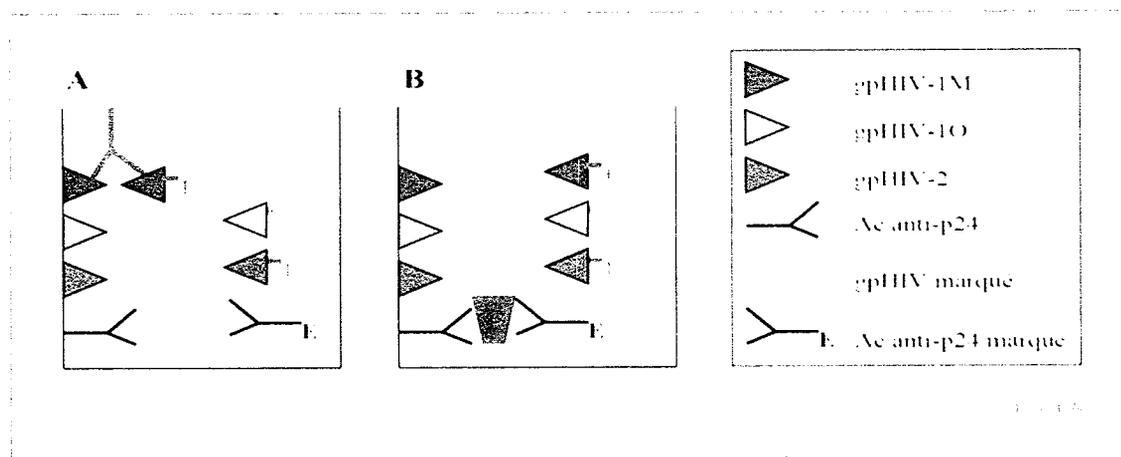


Figure.13 Principe des tests Elisa mixtes combinés.
Revue de virologie Vol.17- n°3 Mai-Juin 2013.

Figure A :La phase solide est composée des antigènes d'enveloppe du VIH-1(groupe Met O) et du VIH-2, et d'anticorps anti-p24.

La capture des anticorps ; si présents est révélée par des antigènes d'enveloppe marqués.

Figure B :La capture de l'antigèneP24, si présent, est révélée par des anticorps anti p24 marqués.

4-3 Place des tests moléculaires RT-PCR :(cf. Annexen°7)

L'amplification génique permet de détecter l'ADN proviral intégré dans l'ADN cellulaire .la PCR-ADN est actuellement utilisée pour le diagnostic de l'infection de l'enfant né de mère séropositive. Cette technique est réservée aux essais thérapeutiques, elle n'est pas encore disponible en routine.

La RT-PCR est une technique qui permet de détecter les ARN par rétrotranscription ; elle est utilisée pour évaluer la charge virale(UI/ml) et pour dépister des virus résistants.

4-4 Les tests de diagnostic rapide et d'orientation (TROD):

Les TROD sont des tests rapides d'orientation rapide qui utilisent la technique d'immunochromatographie.

Les anticorps de l'échantillon sont captés dans une colonne chromatographique par des antigènes marqués à l'or colloïdale ou des enzymes. (Cf. Annexe n°9)

Les TROD sont des tests très sensibles ; ils ont une valeur prédictive négative (VPN > 90%) ; cependant le test positif doit être obligatoirement confirmé par EIA 3G, 4G.

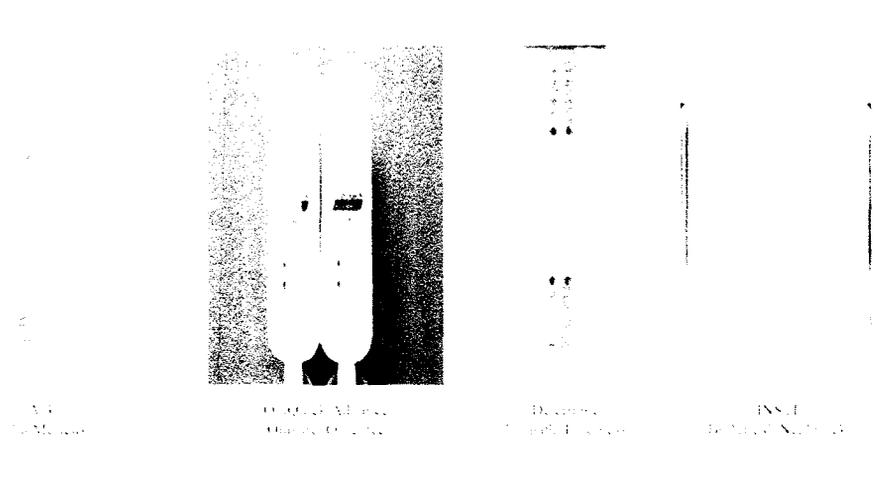


Figure.14 Image représentative des tests rapides d'orientation diagnostique.
Revue de virologie Vol.17- n°3 Mai-Juin 2013

4-5 Les tests de confirmation : western blot(cf. Annexes n°8)

Le Western blot est actuellement la méthode de référence ; il met en évidence des anticorps dirigés contre les différentes protéines constitutives du VIH1 ou du VIH2.

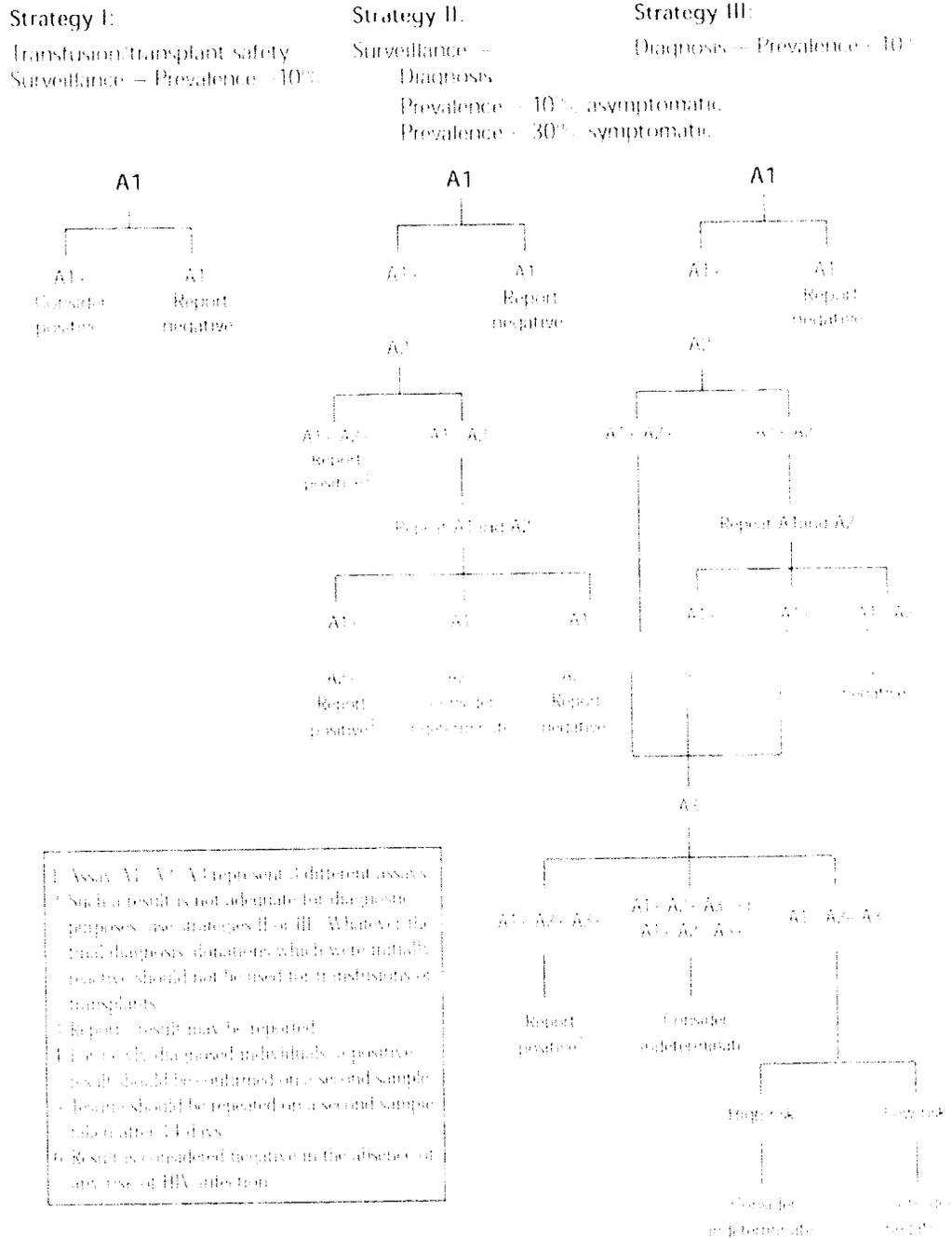
Les différentes protéines constitutives sont séparées et fixées sur une membrane de nitrocellulose.

Une réaction positive antigène –anticorps est révélée par une bande sur la membrane due à une réaction colorée d'ELISA.

Les critères d'interprétation sont proposés par divers organismes internationaux.

4-6 Algorithmes :

Figure 1. Schematic representation of the WHO/UNAIDS HIV testing strategies



CHAPITRE 5 :

CHIMIOThERAPIE ANTIVIRALE ET MOYENS PREVENTIFS AVANCEES ACTUELLES

5-1 Chimiothérapie :

5-1-1 Antirétroviraux : Cibles des antirétroviraux :

Les cibles des antirétroviraux sont multiples ; elles concernent tous les stades de la multiplication virale.

La cible la plus importante est l'enzyme de la transcription reverse.

Plusieurs autres protéines enzymatiques sont également ciblées dont la plus importante est la protéase virale. (fig. 15)

Actuellement l'industrie pharmaceutique porte de grands espoirs sur l'inhibition du corécepteur CCR5.

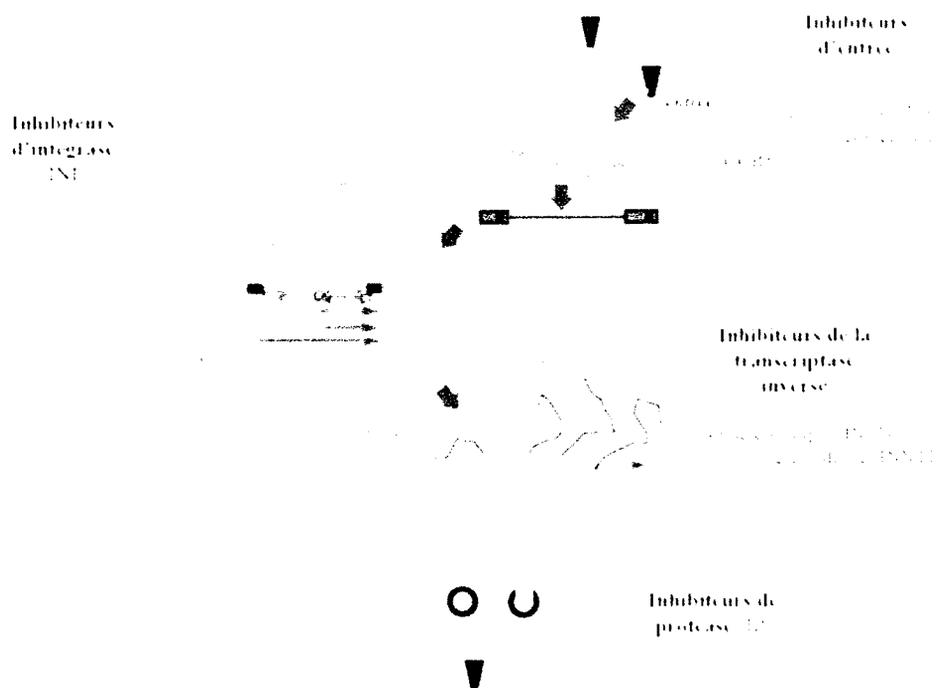


Figure.15 Cycle de répllication virale et cible des antirétroviraux^[17].

Revue de virologie Vol.17- n°3 Mai-Juin 2013.

5-1-2 Classification des antirétroviraux :⁽⁴⁸⁾

Ces médicaments inhibent la transcriptase inverse, enzyme clé qui permet à l'ARN viral de se retro-transcrire en ADN avant d'être intégré dans le génome cellulaire. On distingue deux classes :

a- Les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse : (INTI)

Les INTI sont des dérivées de nucléosides naturels ; ils deviennent actifs en subissant une phosphorylation intracellulaire ; ils agissent en empêchant l'élongation de la chaîne ADN.

Les INTI sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2.
Exemples : Zidovudine (AZT, ZDV), Didanosine (ddI), Stavudine (d4T).

b- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : (INNTI)

Les INNTI inhibent la transcriptase inverse de façon non compétitive, en se fixant sur le site catalytique de l'enzyme. Ils sont inactifs sur le VIH-2.

Exemples : Névirapine, Efavirenz, Etravirine (TMC125).

Les IP inhibent la protéase virale à la fin du cycle.

Ils sont tous actifs sur le VIH-1 et le VIH-2.

Exemples : Indinavir (IDV), Ritonavir (RTV), Saquinavir, Nelfinavir (NFV).

La pénétration du virus dans la cellule comporte plusieurs étapes qui font l'objet de cibles thérapeutiques :

a- Les inhibiteurs de fusion :

Ils inhibent la fusion du virus à travers la membrane cellulaire.

Exemple : Enfuvirtide (T20)

b- Les inhibiteurs des corécepteurs :

Ils bloquent la fixation des glycoprotéines aux corécepteurs CCR5 ou CXCR4.

C'est une famille de molécules actuellement en développement clinique ; La plus avancée est celle qui inhibe les corécepteurs CCR5.

Exemples : Maraviroc, Vicriviroc.

5-1-2 Les inhibiteurs de l'intégrase

Cette classe est en cours de développement. Elle agit au niveau d'une enzyme virale sur laquelle les antirétroviraux actuellement commercialisés n'ont pas d'action. Ils bloquent l'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire. Exemple : Raltegravir ou MK-0518.

5-1-3 Stratégies du traitement :⁽⁴⁸⁾

Le traitement est initié chez des patients ayant un taux de CD4 entre 200 et 350/mm³.

5-1-3-1 Indications pour l'initiation du traitement

Toute infection symptomatique (altération de l'état général, asthénie intense, fièvre prolongée, myalgie, infection opportuniste....) est une indication à l'instauration d'un traitement antirétroviral dans les meilleurs délais. En cas d'infections opportunistes, il est recommandé d'instaurer en urgence le traitement antirétroviral.

5-1-3-2 Indications pour l'initiation du traitement

- TCD4 supérieur à 350Cell/ mm³ :

On ne traite pas sauf si la charge virale est très élevée avec lymphopénie et CD4 bas.

- TCD4 inférieurs à 350Cell/mm³ :

La mise en route d'un traitement est la règle maintenant à partir de 350 CD4/mm³.

5-1-3-3 Contre-indications :

-Grossesse :

Le traitement antirétroviral est indiqué chez toutes les femmes afin de prévenir l'infection de l'enfant.

Après instauration du traitement, la femme est surveillée pendant toute la grossesse : intolérance au traitement et résistance du virus.

En cas d'intolérance et de résistance (charge virale élevée), on doit modifier le traitement.

-Infection opportuniste :

Le traitement doit être débuté dès que possible, ce qui permet de diminuer la morbidité et la mortalité.

Chez les HIV+ ayant une infection pulmonaire cryptococcique ou tuberculeuse, il est indispensable avant tout traitement ARV de stériliser le *Cryptococcus Spp* et /ou le BK.

-Hépatite chronique :

Chez les HIV+ ayant une co infection VHB ou VHC, il est recommandé d'associer les ARV avec des molécules actives contre les virus des hépatites (inhibiteurs INTI actifs sur les hépatites).

-VIH-2 :

L'infection à VIH-2 est moins prévalente et moins pathogène que l'infection à VIH-1 et elle est responsable de sida avec un temps d'incubation plus long que l'infection à VIH-1.

Le traitement de l'infection VIH-2 pose des problèmes du fait de la résistance naturelle aux INNTI et à l'inhibiteur de fusion et de sa moindre sensibilité à plusieurs inhibiteurs de protéase dont l'Atazanavir, l'Ampénavir et le Tipranavir. La charge virale plasmatique est moins détectée que dans l'infection à VIH-1.

5-1-4 Résistance du VIH aux antirétroviraux :⁽⁴⁹⁾

L'arrivée des nouvelles molécules et des nouvelles classes antirétrovirales a permis de construire des stratégies antirétrovirales à base de trois molécules: Darunavir, l'Etravirine et le Raltégravir (essai TRIO) avec une très bonne efficacité virologique.

En 2013, environ 85% des patients traités ont une charge virale plasmatique indétectable réduisant drastiquement le nombre de patients porteurs de virus multirésistants.

5-1-5 Situation en Algérie :⁽¹⁵⁾

5-1-5-1 Données relatives à la prise en charge des patients VIH/sida
Les données relatives à la prise en charge des patients VIH/sida

Les données de la file active permettent d'apprécier essentiellement l'évolution de la prise en charge thérapeutique et le pronostic de l'infection VIH/sida. L'effectif des patients suivis dans les Centres de référence de prise en charge de l'infection à VIH/sida (CDR) a évolué de 1015 en 2006 à 2343

en 2009 ; il a plus que doublé en trois ans. Cet effectif inclut les migrants sans discrimination.

La prise en charge thérapeutique et le pronostic de l'infection VIH/sida ont été améliorés par la mise à disposition gratuite des ARV depuis 1998, l'élaboration et la mise en œuvre de consensus thérapeutiques actualisés et la mise en place graduelle d'un suivi biologique, virologique et immunologique. Cela s'est traduit par une chute de la mortalité liée à la maladie.

Toutefois, il y a lieu de signaler que la plupart des patients consultent tardivement, ce qui rend compte de l'intérêt de l'intensification du dépistage précoce de l'infection à VIH.

	Patients suivis sous ARV (anti retro viraux)		Patients suivis Sans ARV		
2006	682	67.19	333	32.8	1015
2007	830	64.79	451	35.2	1281
2008	1111	60.54	724	39.45	1835
2009	1526	65.13	817	34.86	2343

Tableau.5 Répartition des patients suivis au niveau des CDR
(Bilan des activités des CDR, années 2006, 2007, 2008 et 2009)

5-1-6 Situation mondiale :

Le nombre de cas de séropositifs est arrivé à 34 millions dans le monde, 8 millions ont reçus le traitement antirétroviral donc objectif toujours non atteint.

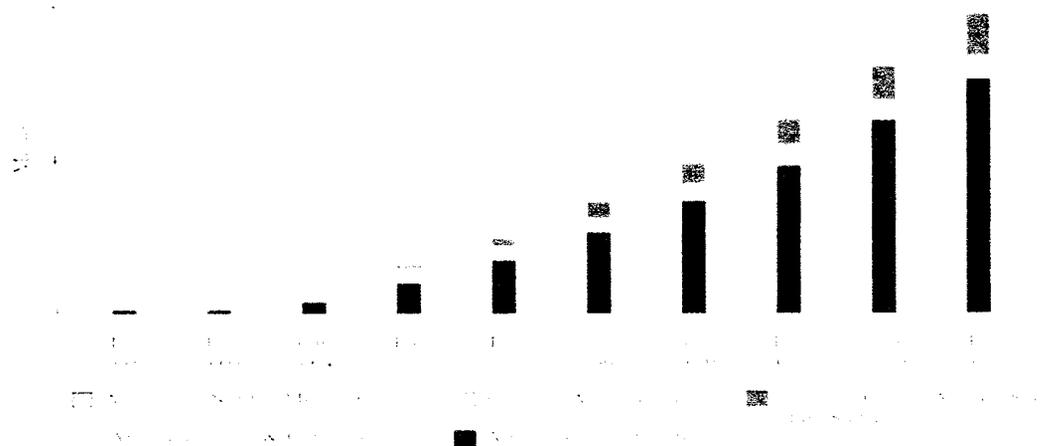


Figure.16 Nombre cumulé de personnes recevant des antirétroviraux par région du monde. 2002-2011
Revue virologie vol.17-n °3 mai-juin 2013

5-2 Moyens de prévention : données actuelles

5-2-1 Chimiothérapie antirétrovirale :

Il a été établi que l'administration d'ARV tôt dans l'infection diminue nettement la transmission du virus.

Le traitement à vie des femmes enceintes séropositives constitue une stratégie efficace contre la transmission chez les nouveaux-nés.

Les traitements ARV sont instaurés dans la plupart des pays développés à partir de $CD4 = 500 \text{ Cell/mm}^3$.

En Algérie, on continue à traiter selon les anciens consensus : $CD4 < 200 \text{ Cell/mm}^3$.^{(51) (52)}

5-2-2 La circoncision médicalisée de l'adulte séropositif et séronégatif :

La circoncision masculine médicalisée est une stratégie actuellement utilisée pour diminuer la transmission du HIV.

Plusieurs publications scientifiques ont établi son efficacité qui est estimée entre 51% et 60% de risque d'infection.⁽⁵³⁾

5-1-3 Les préservatifs masculins et féminins (microbicides) :

L'utilisation correcte et systématique de préservatifs (masculins et féminins) : crée une barrière à la transmission du virus entre partenaires sexuels. Elle réduit le risque de transmission de 80-90%. Les préservatifs restent toujours le seul moyen préventif avec une grande efficacité. ⁽²²⁾

5-1-4 Essais de vaccination : vaccin thaïlandais RV144:

Pas encore totalement efficace; le vaccin thaïlandais, le plus efficace ne protège qu'à 31%. ⁽²³⁾

Partie pratique:

*Taux de positivité dans les
populations dépistées au CHU
BLIDA
(Étude rétrospective 2009-
2013)*

Chapitre 1 : Matériels et méthodes utilisés

1. Populations testées: Il y a 2 types de populations testées :

❖ Population générale:

- malades hospitalisés (chirurgie et pathologies diverses).
- bilans de chirurgie.
- couples de mariage.
- population totale testée = 19030

❖ Population à risque:

- toxicomanes.
- psychiatriques.
- prisonniers.
- militaires.
- population totale testée = 3134

2. Prélèvement :

- On fait une antisepsie cutanée avec alcool mouillé à 70°.
- On prélève 5-10 ml de sang sur tube sec propre et stérile (sérum) ou sur tube hépariné (plasma).
- Travailler le jour même si non réfrigérer a +4° pendant 8-10 jours.
- On utilise une Aiguille épicroânienne pour prélever sur veine du pli de coude.

NB: on peut faire le prélèvement avec une seringue stérile.

3. Méthodes utilisées:

EIA 3G : (ENZYME IMMUNO ASSAY 3EME GÉNÉRATION).

C'est une méthode immuno-enzymatique **ELISA**, utilisée pour détecter la présence d'un anticorps ou d'un antigène dans un échantillon.

Elle est couplée à une réaction catalysée par une enzyme qui libère un composant coloré suivi par une spectroscopie : réaction colorimétrique.

Elle repose le plus souvent sur une technologie de type « sandwich».

- Ag= peptide synthétique ou recombinant (glycoprotéine de surface ou transmembranaire).
- On utilise en général des Ag purifiés comme les « **IDE**» (épitope immuno dominant).

Nb: plusieurs kits sont commercialisés en Algérie.

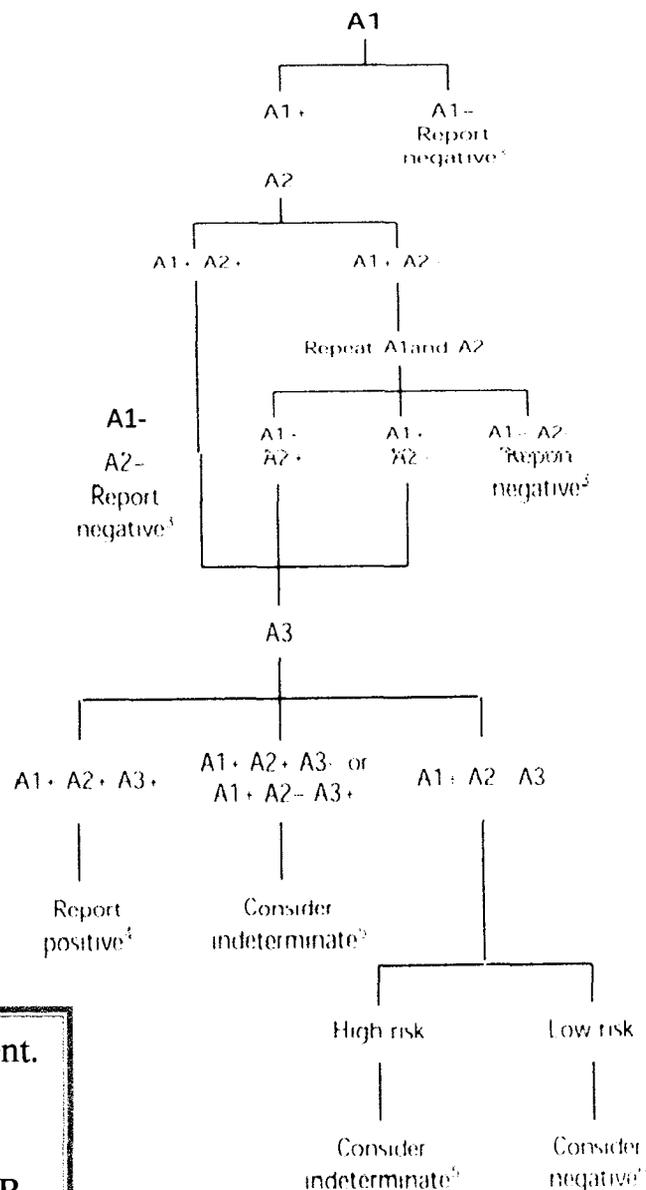
Elle permet de réduire la fenêtre sérologique.

Elle est sensible et fiable.

4. Algorithme de diagnostic utilisé :

La stratégie utilisée dans notre laboratoire pour notifier les séropositifs correspond à l'algorithme suivant :

Strategy III:
Diagnosis — Prevalence < 10%



-A1 et A2 \Rightarrow même prélèvement.
 -Si A1+ et A2+ \Rightarrow même prélèvement(A3)
 -Si A3+ \Rightarrow confirmation LNR.

La stratégie 3 est utilisée lors du diagnostic dans des pays ayant une prévalence < 10% (comme l'Algérie).

Chapitre 1 : Résumé de l'analyse rétrospective.

On a analysé rétrospectivement (2009-2013) 22164 tests EIA HIV.

Parmi ces tests figurent 3134 sujets à risque (psychiatrie, toxicomanes, militaires, prisonniers).

Le taux de positivité globale reste très faible de l'ordre de 0.35.

La comparaison des taux entre les deux types de populations n'a pas révélé de valeurs statistiques significatives; les taux restent très faibles: 0.27/0.76.

Chapitre 3 : Résultats et discussion (1)

Le taux de positivité est resté très faible pendant les cinq années ; ceci confirme que l'Algérie est très faiblement prévalente en VIH-1.

	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Personnes infectées	6	15	36	17	2	78
Population globale Testées	5254	5671	5108	3007	3124	22164
Taux de positivité	0, 11	0, 26	0,70	0,56	0,64	0,35

Tableau.6 Chiffres par année des taux de positivité de la population globale 2009- 2013.

Chapitre 3 : Résultats et discussion (2)

Le taux de la population a risque est plus élevé que celui de la population générale.

Les deux taux sont très faibles ; on ne peut pas déduire une différence significative statistique.

Population générale positive	05	09	27	11	01	53
Nombre totale de la population générale testée	4389	4695	4345	2593	3008	19030
Taux de positivité	0,113	0,191	0,621	0,424	0,033	0,278
Population a risque positive	01	06	09	06	01	24
Nombre totale de la population a risque testée	865	976	763	414	116	3134
Taux de positivité	0,115	0,614	1,179	1,449	0,862	0,76

Tableau.7 Tableau comparatif des taux de positivité de la population générale et la population a risque 2009-2013.

Chapitre 3 : Résultats et discussion (3)

Le pic de positivité observé en 2011 et en 2012 est expliqué par le fait que la population à risque testée ces deux années-là présentait un nombre relativement élevé d'infections.

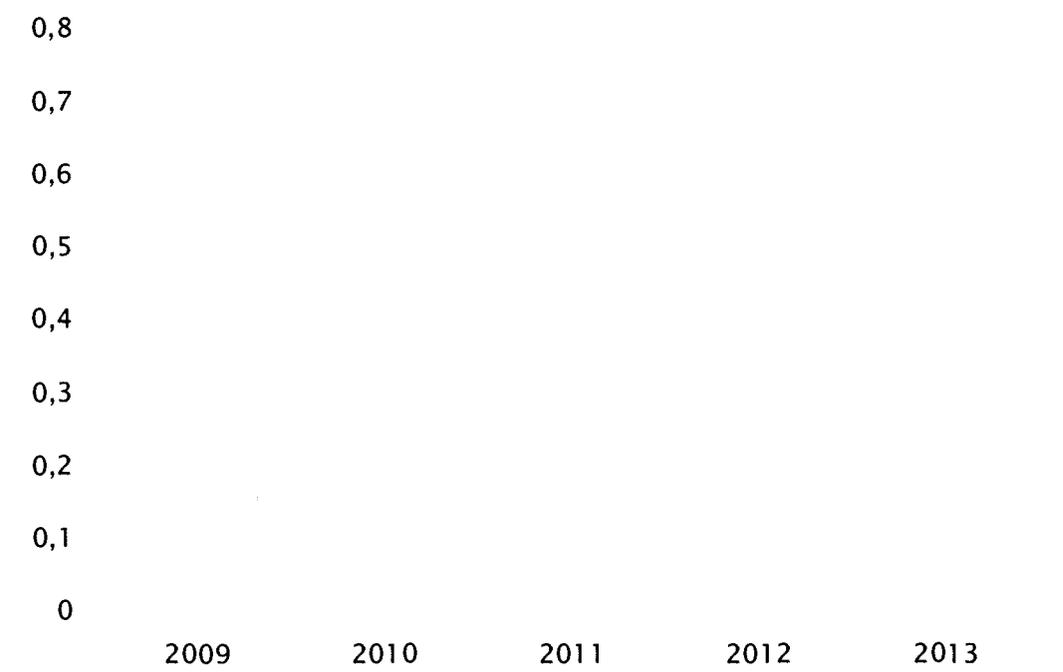


Figure 17: Evolution du taux de positivité globale HIV 2009-2013.

Chapitre 3 : Résultats et discussion (4)

La figure 2 montre qu'à partir de 2010, le taux de positivité de la population à risque est plus élevé que la population générale dans toutes les années ; cependant ces taux restent très faibles pour pouvoir analyser une différence significative.

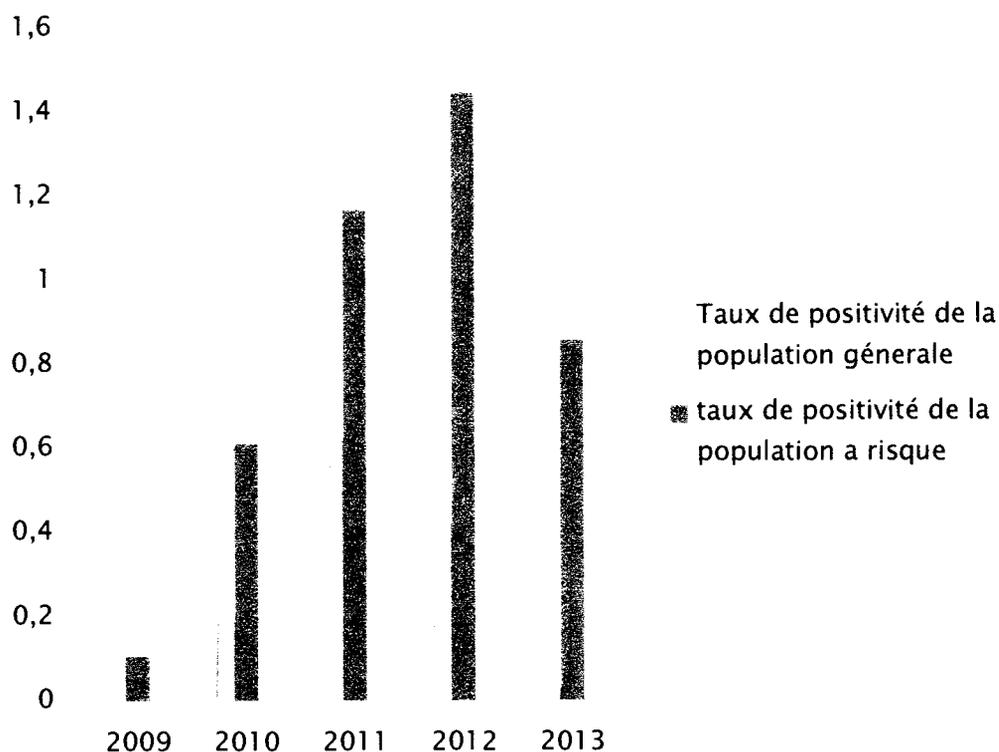


Figure 18: Evolution du taux de positivité HIV 2009-2013 des personnes infectées de la population générale et la population a risque.

DISCUSSION FINALE:

Le taux de positivité reste très faible dans la région de Blida qui contient beaucoup de population à risque; ce qui confirme que l'Algérie est très faiblement prévalente.

De 2011-2012, les taux de positivité de la population à risque sont significativement plus élevés que ceux de la population générale.

En 2013, ils reviennent aux mêmes moyennes que la population générale; ceci explique le pic observé dans la figure n°1.

Les taux de positivité de la population à risque sont plus élevés que ceux de la population générale (figure2); dans les deux cas les taux restent très faibles; on ne peut donc conclure sur le plan statistique à des différences significatives.

Conclusion :

La pandémie VIH n'est pas encore vaincue.

De grands espoirs dans la vaccination.

Les préservatifs, les ARV actuels, la circoncision médicalisée sont d'excellents moyens pour faire reculer la transmission.

Références bibliographiques

- 1- Guide national sur le diagnostic biologique de l'infection à vih/sida. ONUSIDA 2013.
- 2- Peeters.M, Chaix .M-L, Delaporte. E. Phylogénie des SIV et des VIH: mieux comprendre l'origine des VIH. *Medecine Sciences*.2008,N°6,Vol 24:621-28.
- 3- Huraux. J-M, Agut. H, Nicolas. J-C,Peigue-Lafeuille. H.Traité de Virologie Médicale. Edition Estem 2003.
- 4- Barre S, Finoussi F. ChermannJC , Rey F et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983, 220:868 -71.
- 5- Peeters.M, Chaix .M-L, Delaporte. E. Phylogénie des SIV et des VIH: mieux comprendre l'origine des VIH. *Médecine Sciences*.2008, N°6,Vol 24:621-28.
- 6- Wertheim JO, Worobey M. Dating the age of the SIV lineages that gave rise to HIV1 and HIV2. *Ploscomput boil* 2009 5 el e 1000377.
- 7- Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. *AIDS* 2011.
- 8- J-C. Plantier, F. Simon. Les variants rares du VIH-1 Original Research Article. *Journal des Anti-infectieux*, Sous presse, article disponible en ligne le 13 Mai 2011/Rapport Yeni 2010 : Infections par les sous-types non-B de VIH-1, VIH-1 groupe O et VIH-2 /M. Peeters, M.L. Chaix, E. Delaporte. *Phylogénie des SIV et des VIH : mieux comprendre l'origine des VIH. Médecine/Science, Numéro Double, 2008, vol.24*
- 9- Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, et al. HIV-1 nomenclature proposal. *science* 2000.
- 10-hiv.lanl.gov
- 11- RambautA,Robertson DL, Pybus OG, Peeters M, Holmes EC. Humanimmuno deficiency virus. *Phylogeny and the origin of HIV-1. Nature* 2001).
- 12- Bouzeghoub.S, Jauvin .V, Pinson-Recordon.P ,Garrigue.I ,Amrane.A , Belabbes.E , Fleury.HJ . High Diversity of HIV Type 1 in Algeria. *AIDS Research and Human retroviruses*, (2006).
- 13- Girard. P-M, Katlama. Ch, Pialoux.G. VIH. Edition 2011 doin *Epidemiology*.

- 14- semaille C LOT F casein F epidemiologie , transmission et prevention de l'infection a VIH EMC (elseivermasson SAS , paris , maladies infecteuses 8-050-B-20 .
- 15- Dr Kerbal H, Dr OUZRIAT B (Association de formation et d'information médicale-promotion de la santé, Wilaya de Boumerdes. Algérie). L'épidémiologie du VIH/SIDA en Algérie.
- 16-Odonovan D, Ariyoshi K, Milligan P et al .Maternal plasma virale RNA levels determine marked difference in mother to child transmission.
- 17-Centers for disease control and prevention .estimated HIV incidence in the united states ,2007 -2010 . hiv surveillance supplemental repportDiagnoct 2012.
- 18-Onusida, OMS Décembre 2012, Diapositives clés sur les données épidémiologiques.
- 19-UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012.
- 20-Rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale de sida 2012.
- 21-Huroux. J-M, Agut. H, Nicolas. J-C, Peigue-Lafeuille H. Traité de Virologie Médicale. Edition Estem .2003.
- 22-Mammano F, Clavel F ; revue de virologie Vol.17- n°3 Mai-Juin 2013.
- 23-Yoder A, Yu D, Dong L, et al. HIV envelope-CXCR4 signaling activates cofilin to overcome cortical actin restriction in resting CD4 T cells. Cell 2008.
- 24-Arhel N. revisiting HIV-1 uncoating. Retrovirology 2010.
- 25-Sokolskaja E, Berthoux L, LubanJ.Cyclophilin A and TRIM5alpha independently regulate human immunodeficiency virus type1 infectivity in human cells.JVirol 2006 / Stremlau M, PERRON M, Lee M, et al. Specific recognition and accelerated uncoating of retroviral capsids by the TRIM5alpha restriction factor.
- 26-Hatzioannou T, Perez-Caballero D, Cowman S, Bieniasz PD. Cyclophilin interactions with incoming human immunodeficiency virus type1 capsids with opposing effects on infectivity in human cells. J VIROL 2005 / Li Y, Kar AK, Sodroski J. Target cell type-dependent modulation of human immunodeficiency virus type 1 capsid disassembly by cyclophilin A.J Virol 2009.
- 27-Misumi S, Inou M, Dochi T, et al. Uncoating of human immunodeficiency virus type 1 requires prolyl isomerase Pin1. J BiolChem 2010.

- 28-Kalpana GV, Marmon S, Cracbtree GR, Goff SP. Binding and stimulation of HIV-1 integrase by a human homolog of yeast transcription factor SNF5. *Science* 1994.
- 29- Christ F, Thys w, De Rijck J, et al. Transportin-SR2 imports HIV into the nucleus. *CurrBiol* 2008.
- 30-Emiliani S, Mousnier A, Busschots K, et al. Integrase mutants defective for interaction with LEDGF/p75 are impaired in chromosome tethering and HIV-1 replication. *J BiolChem* 2005.
- 31-Nekhai S, Jeang KT. Transcriptional and post-transcriptional regulation of HIV-1 gene expression: role of cellular factors for Tal and Rev. *FuturMicrobiol*.
- 32-Martin Serrano J, Neil SJ. Host factors involved in retroviral budding and release. *Nat Rev Microbiol* 2011.
- 33-Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, Malim MH. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature* 2002.
- 34- Von Schwedler U, Song J, Aiken C, Trono D. Vif is crucial for human immunodeficiency virus type 1 proviral DNA synthesis in infected cells. *J Virol* 1993.
- 35-Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, Kissling M, Autissier P, Sodroski J. The cytoplasmic body component TRIM5 α restricts HIV-1 infection in old world monkeys. *Nature* 2004.
- 36-Sayah DM, Sokolskaja E, Berthoux L, Luban J. Cyclophilin A retrotransposition into TRIM5 explains owl monkey resistance to HIV-1. *Nature* 2004.
- 37-Stremlau M, Perron M, Lee M. Specific recognition and accelerated uncoating of retroviral capsids by the TRIM5 α restriction factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006.
- 38-Pertel T, Hausmann S, Morger D. TRIM5 is an innate immune sensor for the retrovirus capsid lattice. *Nature* 2011.
- 39-Kirchhoff F. Immune evasion and counteraction of restriction factors by HIV-1 and other primate lentiviruses. *Cell host Microbe* 2010.
- 40-Hrecka K, Hao C, Gierszewska M. Vpx relieves inhibition of HIV-1 infection of macrophages mediated by the SAMHD1 protein. *Nature* 2011/ Laguette N, Sobhian B, Casartelli N. SAMHD1 is the dendritic and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx. *Nature* 2011.
- 41- Lim ES, Fregoso OI, McCoy CO, Matsen FA, Malik HS, Emerman M. The ability of primate lentiviruses to degrade the monocyte restriction

factor SAMHD1 preceded the birth of the viral accessory protein Vpx.
Cell Host Microbe 2012.

- 42-Fiebig E, Wright DJ, Rawal BD. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors implication for diagnosis and staging of primary infection AIDS 2003.
- 43-Bouzeghoub S, Jauvin V, Pinson-Recordon P, Garrigue I, Amrane.A, Belabbes E, Fleury HJ. Onusida 2013 guide national diagnostic HIV.
- 44-Changs SYP, Bowman BH, Weiss JB, Garcia RE, White TJ. The origin of HIV1 isolates HTLV-3B.
- 45-Schupbach J, Popovic M, Gilden RV. Serological analysis of a subgroup of human T lymphotropic retroviruses (HTLV-3) associated with AIDS science 1948.
- 46-Laperche S, Maniez Montreuil M, Couroucé AM. Screening tests combined with P24 antigen and anti HIV antibodies in early detection of HIV1. Transfusclin boil 2000.
- 47-Charpentier C, Joly V, Yeni P, Brun-Vézinet F. Revue de virologie Vol 17, n°3, mai-juin 2013
- 48-Ghosn J, Katlama C. Prise en charge du virus de l'immunodéficience humaine. EMC 2007.
- 49-Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D. ANRS 139 TRIO Trial Group. High rate of virologic suppression with raltegravir, zidovudine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. Clin Infect Dis 2009.
- 50-Tanser F, Barnighausen T, Grapsa E, Zaidi J, Newell ML. High coverage associated with decline in risk of HIV acquisition in rural kwazulunatal, south Africa ,science 2013.
- 51-Cohen MS, Chen YQ, Mc Cauley M. Prevention of HIV1 infection with early antiretroviral therapy N eng J med 2011.
- 52-Cohen MS, Chen YQ, Mc Cauley M. Prévention of HIV1 infection with early antiretrovirale therapy N eng J med.

PLAN DES ANNEXES

I-Annexe1: Algorithme1 : Dépistage de l'infection à VIH dans un centre de dépistage-sérosurveillance anonyme et gratuite.

II-Annexe2 : Algorithme2: Diagnostic sérologique de l'infection due au VIH chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 18 mois.

III-Annexe3 : Algorithme 3: Diagnostic sérologique de l'infection due au VIH chez le nourrisson âgé de moins de 18 mois né de mère séropositive au VIH.

IV-Annexe 4: Algorithme 4 : Diagnostic sérologique de l'infection due au VIH suite à un accident d'exposition au sang et/ou aux liquides biologiques (AES).

V-Annexe5 : Algorithme 5 : Dépistage de l'infection VIH dans le cadre de la sérosurveillance épidémiologique.

VI-Annexe6 : Algorithme 6 : Contrôle du don de sang.

VII-Annexe7 : RT-PCR (reverse transcriptase-Réaction en chaîne par polymérase).

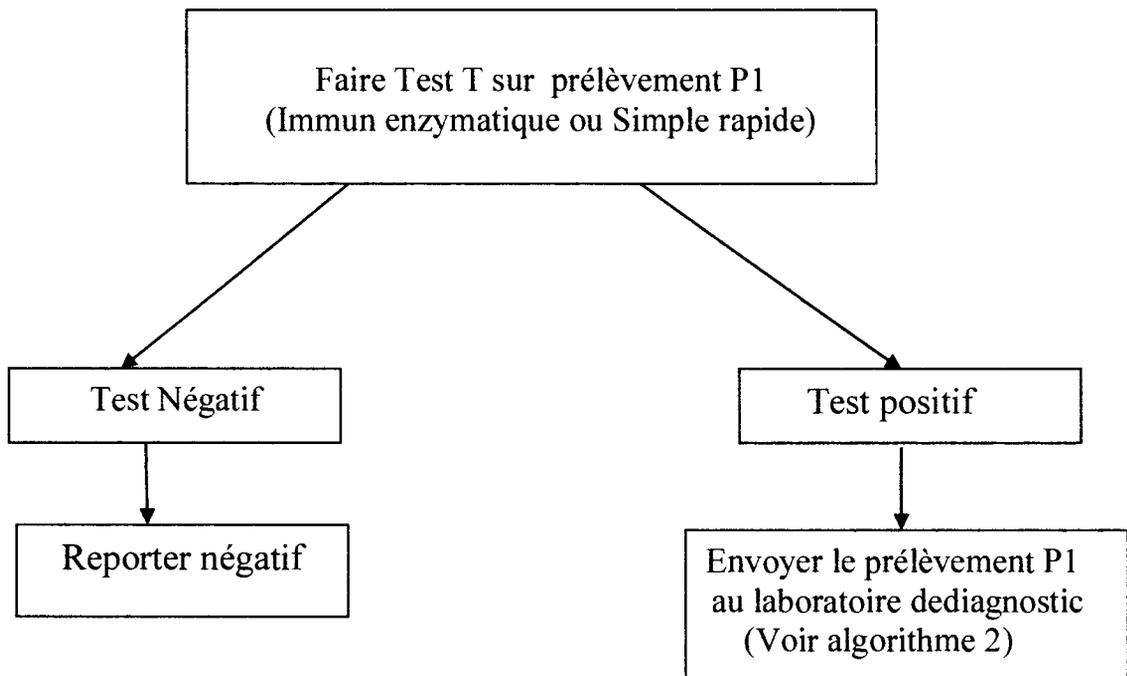
VIII-Annexe8 : Western blot.

IX Annexe9 : Technique d'immunochromatographie.

Annexe1

Algorithmel

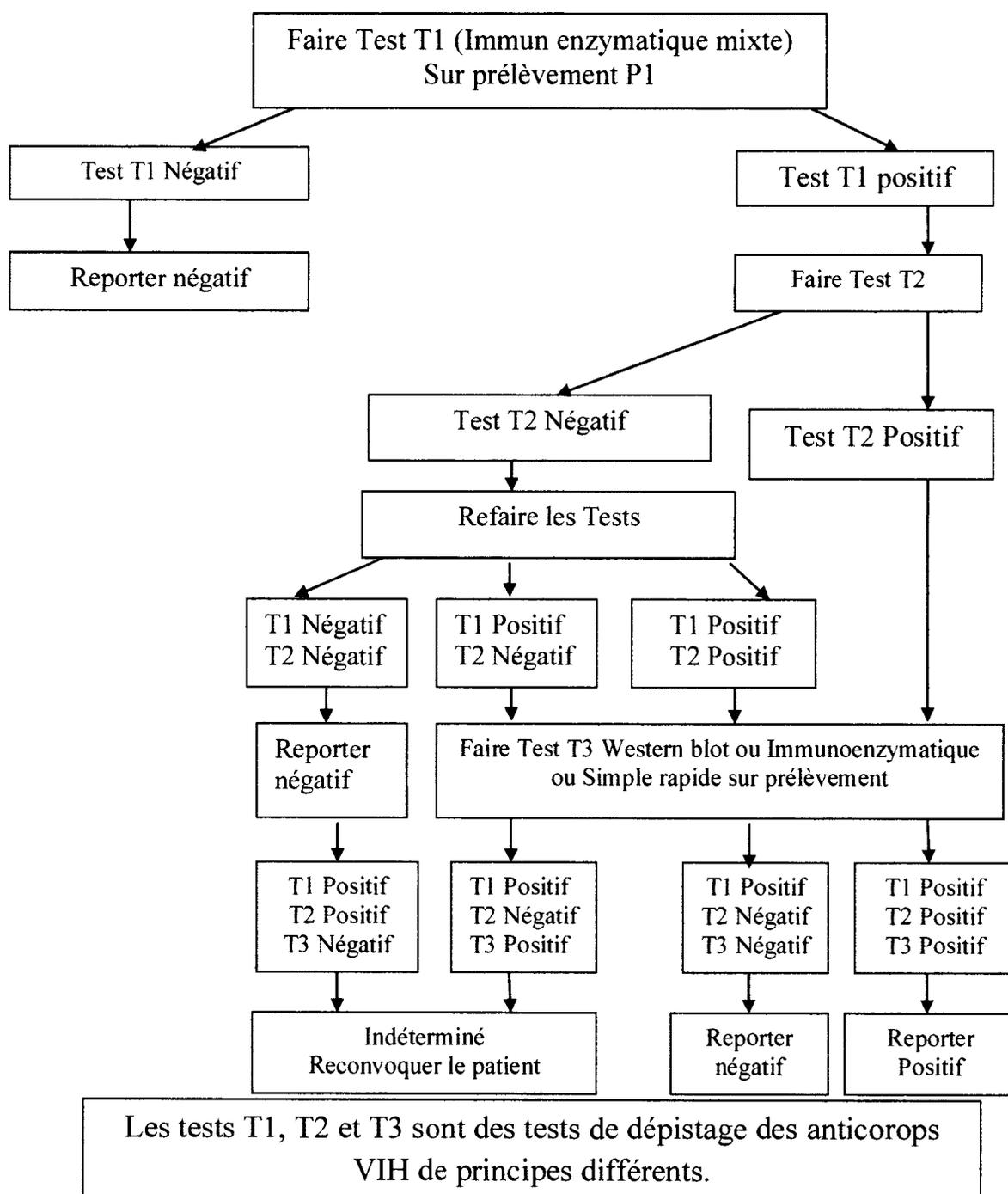
Dépistage de l'infection à VIH dans un centre de dépistage
-sérosurveillance anonyme et gratuite



Annexe2 :

Algorithme2 :

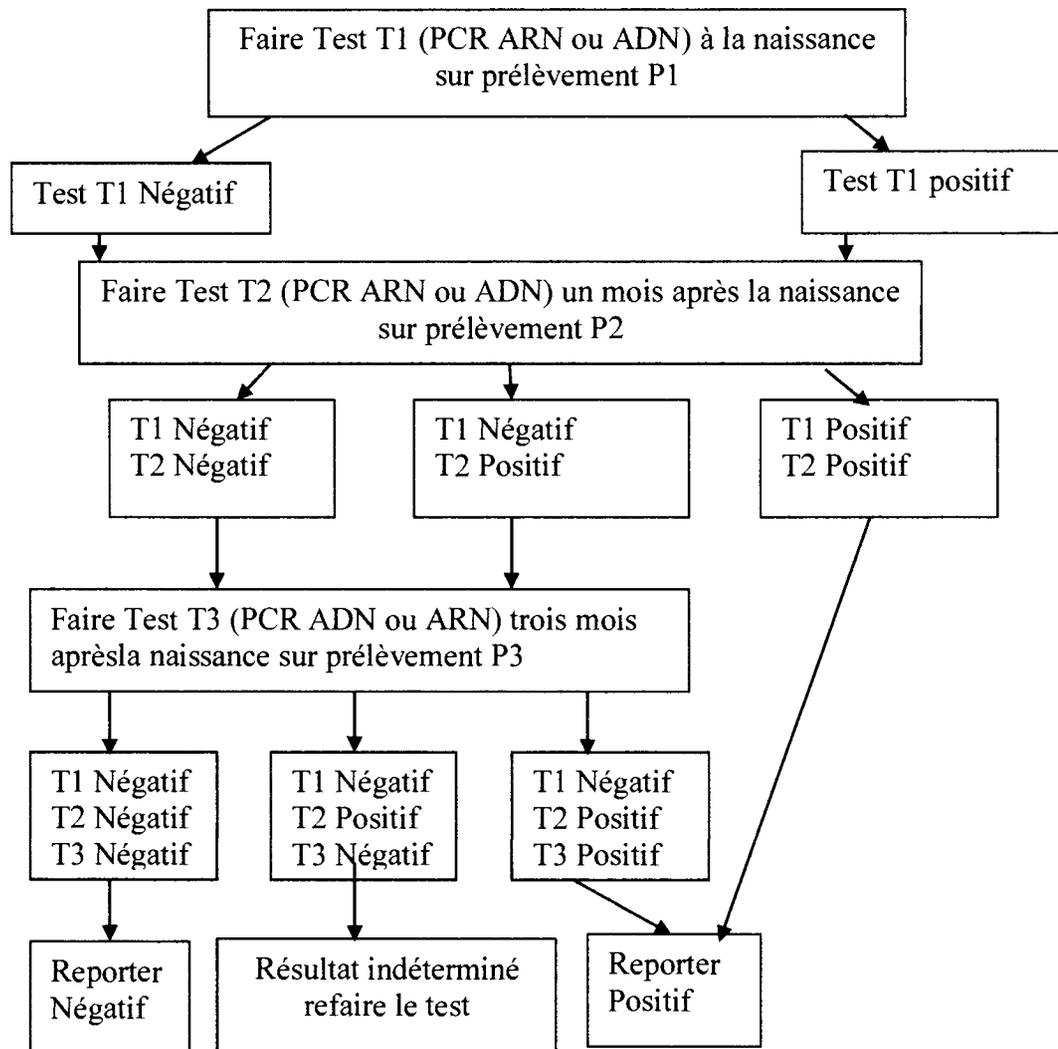
Diagnostic sérologique de l'infection due au VIH chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 18 mois.



Annexe3 :

Algorithme 3 :

Diagnostic sérologique de l'infection due au VIH chez le nourrisson âgé de moins de 18 mois né de mère séropositive au VIH



-le prélèvement P1 doit se faire le plus précocement possible après la naissance.

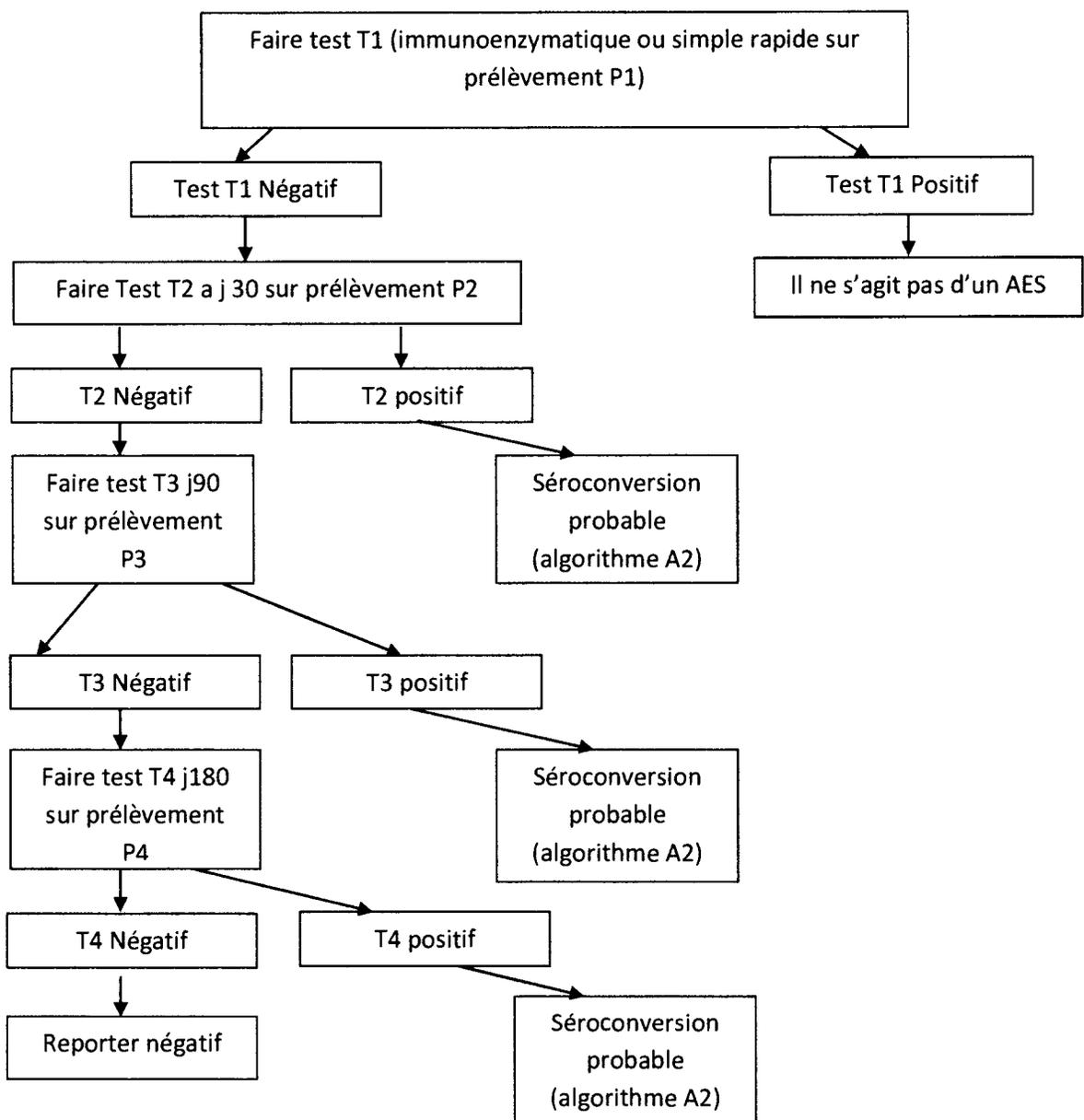
-pour affirmer qu'un enfant n'est pas infecté, il faut deux prélèvements négatifs après l'âge d'un mois en l'absence de traitement antirétroviral de l'enfant.

-en cas d'allaitement maternel, il faut rechercher l'infection dans les trois mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement.

Annexe4 :

Algorithme 4 :

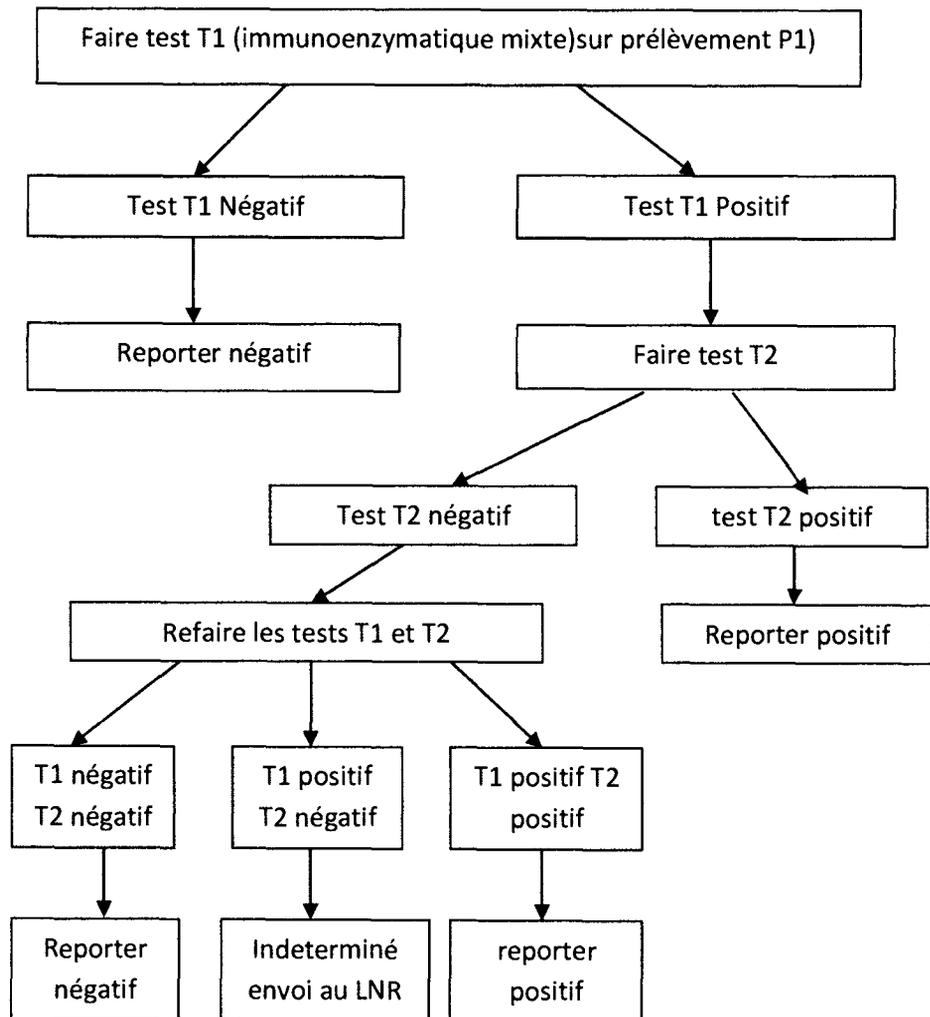
Diagnostic sérologique de l'infection due au VIH suite à un accident d'exposition au sang et/ou aux liquides biologiques (AES).



Annexe 5 :

Algorithme 5 :

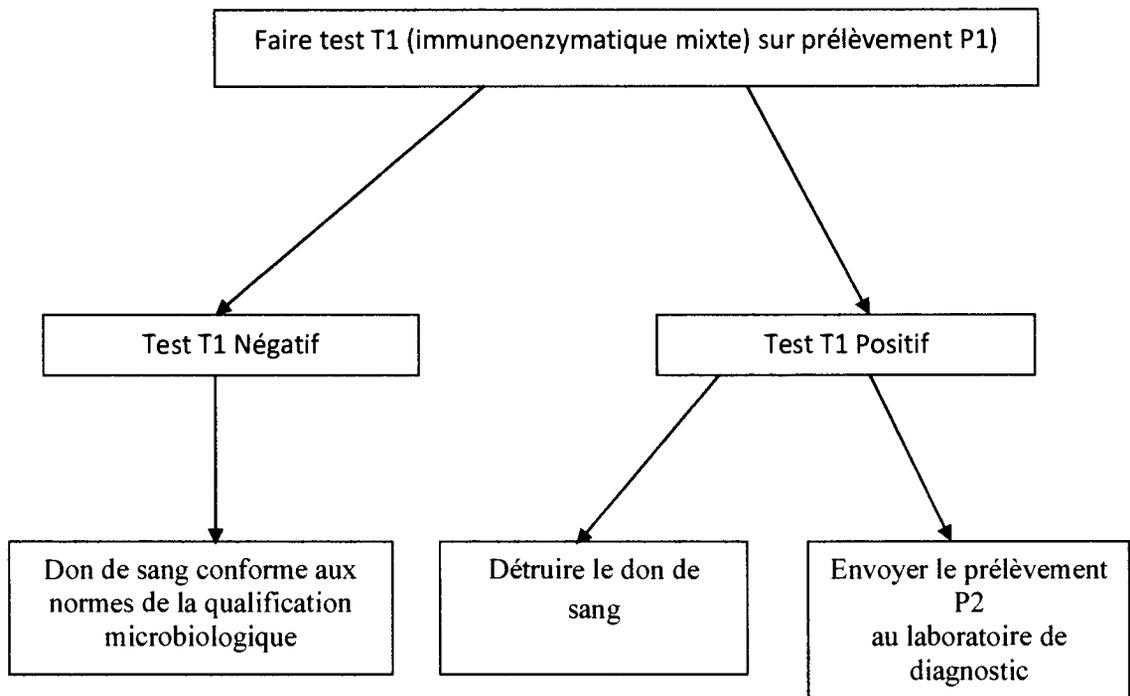
Dépistage de l'infection VIH dans le cadre de la sérosurveillance épidémiologique.



Annexe 6 :

Algorithme 6 :

CONTROLE DU DON DE SANG



Annexe 7 :

RT-PCR (reverse transcriptase-Réaction en chaîne par polymérase).

PCR :

Définition :

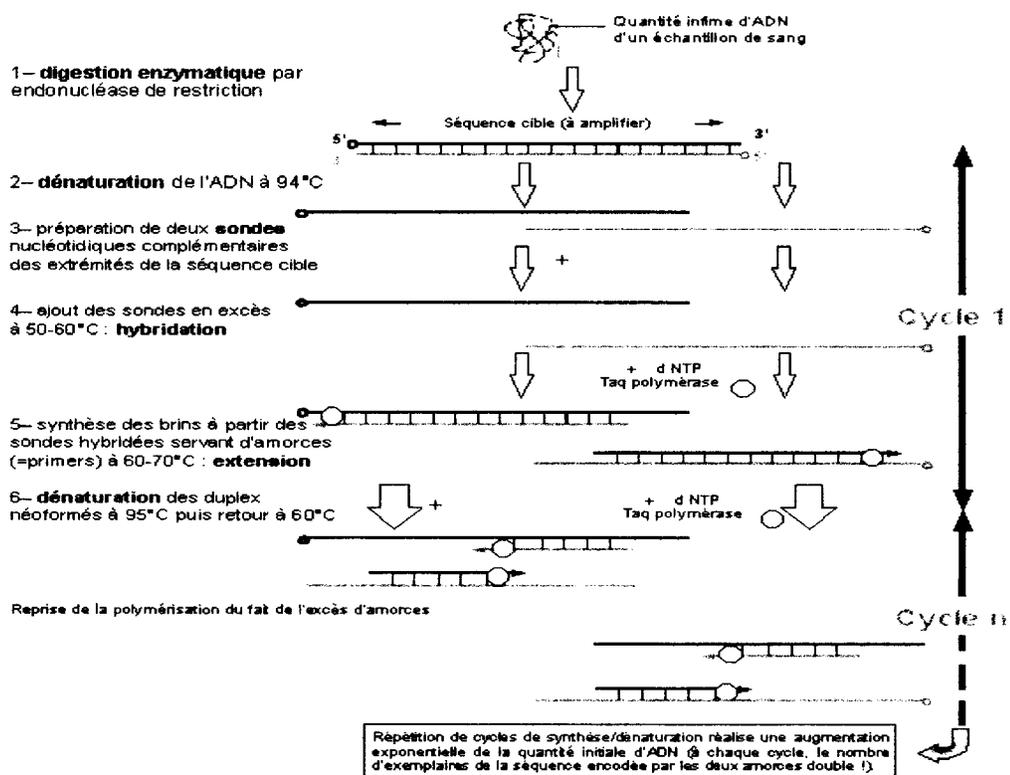
La PCR est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*.

A l'aide d'amorce spécifique (oligonucléotides de synthèse), on peut dupliquer une séquence d'ARN ou d'ADN connu à partir d'une faible quantité d'acides nucléiques.

Elle permet d'analyser d'une façon quantitative (charge virale) le nombre d'acides nucléiques contenus dans l'échantillon.

Principe :

La PCR est une technique basée sur une répétition de cycles de transition de température. Sauf pour certaines méthodologies (par exemple l'utilisation de sondes d'hydrolyse), chaque cycle contient trois étapes : dénaturation de l'ADN, hybridation des amorces, élongation grâce à l'action d'une ADN polymérase.



Principe de la technique de PCR
« Faire parler l'ADN des fossiles »
Orlando L2008

RT-PCR :

La RT-PCR est une technique qui permet de faire une PCR à partir d'un échantillon d'ARN. L'ARN est tout d'abord retranscrit grâce à une enzyme appelée transcriptase inverse, qui permet la synthèse de l'ADN complémentaire (ADNc). Ce dernier est ensuite utilisé pour réaliser une PCR.

Elle est utilisée pour évaluer la charge virale en UI/ml ou en nombre de copie RNA/ml (dépistage des virus résistants).

Elle est indiquée lors du: -dépistage précoce (détecte l'ARN virale environ 10 jours avant l'apparition des anticorps).

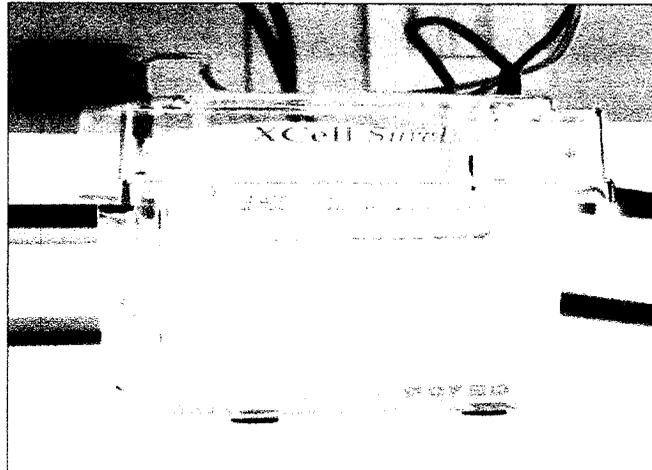
- dépistage de l'HIV périnatale.
- suivi de l'efficacité du traitement.
- suivi de l'évolution de la maladie

Annexe 8 : Western blot

Définition :

Un transfert de protéines est une méthode de biologie moléculaire permettant la détection et l'identification des protéines spécifiques dans un échantillon biologique (sérum ou autre extrait ou homogénat tissulaire)

Il constitue un outil de diagnostic complémentaire.



Principe de western blot :

1-Dépôt du sérum du patient :

Ce sérum contient 3 protéines différentes du virus HIV

2-Application d'un champ électrique :

Migration des protéines selon leur charge électrique et leur masse molaire (principe de l'électrophorèse).

3-Transferts sur nitrocellulose :

Les trois protéines virales HIV séparées sont transférées sur un buvard (blot) de nitrocellulose moins fragile que la bande d'électrophorèse.

4-Dépôt d'anticorps anti-VIH :

Ces anticorps sont produits au laboratoire.

5-Rinçage :

Seuls subsistent les anticorps ayant reconnu et fixé une protéine virale , en cas de non contamination il n'y a pas de telles protéines et aucun anticorps ne restera .

6-Dépôt d'anticorps dirigés contre les anticorps anti-VIH :

Ces seconds anticorps sont aussi produits en laboratoire, ils portent une enzyme .

7-Second rinçage :

Il élimine les seconds anticorps n'ayant pas reconnu et fixé d'anticorps anti-VIH, si le sang du patient ne contient pas des protéines virales les anticorps anti-VIH ont tous été emportés par le premier rinçage empêchant la fixation des seconds anticorps, à leur tour éliminés par ce second rinçage .

8-Apport du substrat de l'enzyme :

L'enzyme transforme le substrat en un produit coloré qui révèle la présence des trois protéines virales.

La coloration explique l'apparition des bandes dans la répartition signe la présence des trois protéines virales et donc une contamination.

Le western blot est donc une technique qui permet de rechercher dans le sérum sanguin des protéines anti-géniques et particulièrement des protéines issues d'un virus (avant même l'apparition des anticorps qui nécessitent de 3 à 4 semaines, ceci permet de sécuriser les dons de sang.

Il permet aussi de confirmer un résultat positif au test Elisa en recherchant dans le sérum les anticorps anti-VIH produits par le patient.

Annexe9 : Technique d'immunochromatographie

1. Principe de test

Les résultats des test apparaissent sur une ligne de contrôle (C) et une ligne de test (T) par la technique d'immunochromatographie.

- Le test est positif si une bande de couleur apparaît aussi bien au niveau de la ligne de test (T) qu'au niveau de la ligne de contrôle (C).
- Le test est négatif si une bande de couleur est uniquement présente au niveau de la ligne de contrôle (C).
- Le test est non valide lorsqu'aucune ligne n'apparaît ou lorsque seule la ligne de test (T) apparaît



2. Description de la plaquette :

Les lignes de contrôle (C) et de test (T) et le petit puits (S) recevant l'échantillon (S) sont marqués sur la plaquette de test. A l'intérieur, la bandelette est composée d'une partie échantillon, d'une partie conjuguée, d'une membrane de nitrocellulose (papier test) et d'une partie absorbante.

Les tests immunochromatiques rapides de détection et de différenciation des anticorps IgG, IgM, IgA dirigés contre les virus de l'immunodéficience humaine 1 et 2 permettent l'accès à la connaissance du statut sérologique pour les populations qui ne peuvent recourir au dispositif classique de dépistage. Le dépistage se fait sur sérum, plasma ou sang total. Il peut être fait à partir du sang séché sur sérobuvard pour les populations difficiles à atteindre. Un résultat négatif d'un premier TDR exclut une infection par le VIH, sauf en cas d'exposition récente datant de moins de 3 mois (primo-infection), un résultat

positif doit être confirmé par un deuxième TDR. L'algorithme comportant la combinaison de deux TDR, le premier de sensibilité la plus élevée, le deuxième de spécificité élevée, permet ainsi de poser le diagnostic de l'infection à VIH/Sida si les deux tests sont positifs. Les TDR pour le diagnostic de l'infection à VIH/Sida ont un intérêt majeur et évident dans les pays en développement où la disponibilité de matériel technique sophistiqué et nécessitant un entretien optimal n'est pas garantie en dehors des grands centres. Un TDR permet une détection simultanée de l'antigène p24 et des anticorps IgG, IgM, IgA spécifiques du VIH1 incluant le sous-type O et le VIH 2.

Résumé et mots clés

La diversité génétique ainsi que le nombre très important de recombinauts circulants du virus (CRF et URF) ; continue d'empêcher une vaccination efficace.

La pandémie du HIV est toujours évolutive dans le monde ; l'Afrique Sub Saharienne, principalement l'Afrique du sud, représente toujours le continent le plus prévalent en séropositifs, en femmes enceintes et nouveaux nés infectés.

Le diagnostic au laboratoire est devenu beaucoup plus fiable, très sensible, très spécifique, grâce aux progrès des techniques EIA et les techniques moléculaires (PCR).

De réels progrès dans les moyens de prévention dont la circoncision médicalisée, les préservatifs ainsi que la vaccination et la chimiothérapie ARV (Anti Retro Virale) ont été réalisés afin de réduire la transmission.

Une meilleure compréhension du cycle de multiplication du virus a permis des approches incessantes dans l'élaboration d'un vaccin préventif.

Mots clés

VIIH ; cycle de multiplication ; ARV ; diagnostic biologique.

MESSAOUDI AMINA

Adress mail : mina-188@hotmail.com

IMOUSSAINE IMANE.

Adress mail : imen-fifi@outlook.fr

Résumé et mots clés :

La diversité génétique ainsi que le nombre très important de recombinaux circulants du virus (CRF et URF) ; continue d'empêcher une vaccination efficace.

La pandémie du HIV est toujours évolutive dans le monde ; l'Afrique sub saharienne, principalement l'Afrique du sud, représente toujours le continent le plus prévalent en séropositifs, en femmes enceintes et nouveaux nés infectés.

Le diagnostic au laboratoire est devenu beaucoup plus fiable, très sensible, très spécifique, grâce aux progrès des techniques EIA et les techniques moléculaires (PCR).

De réels progrès dans les moyens de prévention dont la circoncision médicalisée, les préservatifs ainsi que la vaccination et la chimiothérapie ARV (Anti Retro Virale) ont été réalisés afin de réduire la transmission.

Une meilleure compréhension du cycle de multiplication du virus a permis des approches incessantes dans l'élaboration d'un vaccin préventif.

Mots clés :

VIH ; cycle de multiplication ; ARV ; diagnostic biologique.

Resume and Keywords:

Genetic diversity and the large number of circulating recombinant virus (CRF and URF); continues to hamper effective vaccination.

The pandemic of HIV is still evolving in the world; the sub-Saharan Africa, mainly South Africa, the continent is still the most prevalent in HIV in pregnant women and new born infected.

Laboratory diagnosis became much more reliable, highly sensitive, highly specific, thanks to technological progress EIA and molecular techniques (PCR).

Real progress in the means of prevention which musicalized, circumcision, condoms and vaccination and chemotherapy ARV (Anti Retro Viral) have been made to reduce transmission.

A better understanding of the multiplication cycle of the virus has incessant approaches in the development of a preventive vaccine

Keywords :

HIV ; multiplication cycle ; ARV ; biological diagnosis.