

Rapport du stage « Actualisation des connaissances en immunologie »

PLAN

- 1) Historique de l'apparition de la maladie
- 2) La diversité des V.I.H.
- 3) Les étapes de l'infection par le V.I.H.
- 4) L'échec de la réponse immunitaire
- 5) Les thérapies envisageables
- 6) L'espoir de la vaccination
- 7) Les enfants et le V.I.H.

Etant donné la richesse des informations apportées, seules les dernières recherches concernant le V.I.H. sont développées ci-dessous.

Comment le V.I.H. échappe-t-il à notre système immunitaire ?

- Il se réfugie dans nos sanctuaires immunitaires où les lymphocytes sont peu présents (ex. : le cerveau).
- Il se reproduit et se réfugie dans nos macrophages qui vont disséminer les virus produits dans tout notre organisme.
- Il réduit et retarde nos réactions immunitaires grâce à l'action immunosuppressive des protéines ENV libérées autour des cellules infectées.
- Il mute très rapidement, ce qui lui permet d'échapper aux anticorps et aux T_{CD8}, créés au moment de la contamination.
- Il peut s'associer à d'autres virus (ex. : herpès génital) pour former des chimères très résistantes.
- Il peut détruire les T_{CD8} sans y entrer en déclenchant l'apoptose (mort programmée des cellules).
- Il active le gène responsable de la production d'une protéine (P₇₅) qui empêche l'apoptose des cellules qu'il a infectées.
- Il provoque l'augmentation du nombre de concepteurs (CCR5 ET CXCR4) à la surface des cellules infectées, ce qui facilite sa fixation et son internalisation.

Quelles sont les différentes thérapies envisageables ?

- **Les antiviraux (« Pour la science – janvier 2002 »)**
 - Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (ITI et INTI) empêchent la production d'ADN viral et donc de provirus.

- Les antiprotéases entraînent la production de virions immatures et incapables d'infecter de nouvelles cellules.
- Les inhibiteurs de l'intégrase empêchent l'intégration du provirus.

□ Les thérapies géniques (voies de recherche !)

- L'immunisation intracellulaire consiste à modifier la structure génétique des cellules cibles du V.I.H. afin qu'elles produisent des leurres. Ces leurres bloqueront la réplication du V.I.H.
- La destruction sélective des cellules infectées consiste à introduire un gène suicide dans les lymphocytes. Leur suicide est déclenché par simple contact avec le V.I.H.
- La sécrétion de protéines inhibitrices. Les lymphocytes produisent des petites quantités d'une protéine anti V.I.H.. Pour augmenter les quantités produites, on injecte le gène responsable de cette protéine dans les cellules du foie.
- La pharmacomodulation génétique consiste à introduire dans nos cellules un gène qui accélère l'activation d'un médicament antiviral.
- L'immunothérapie génétique consiste à introduire dans notre organisme des cellules dendritiques génétiquement modifiées. En mimant le V.I.H., elles vont provoquer l'activation de notre système immunitaire.

□ Les autres approches

- Inhiber le gène NEF qui optimise la réplication virale.
- Empêcher l'infection des macrophages en utilisant des drogues.
- Utiliser des ARN_i (interférant) pour produire un complexe protéique (SIRC) qui va détruire l'ARNm viral.

Quelles sont les pistes permettant d'envisager une vaccination ?

- **Fabriquer des anticorps neutralisants efficaces.** Ces anticorps ont été découverts chez des sujets contaminés par le V.I.H. mais chez qui la maladie ne progresse pas. Ces anticorps ont des formes particulières qui leur permettent de se fixer sur des sites très constants mais malheureusement très protégés des GP₁₂₀ ET GP₄₁. (Les GP₁₂₀ et GP₄₁ sont des glycoprotéines virales nécessaires à la fixation et à la pénétration du virus dans la cellule infectée).
 - Acb₁₂ a une forme de « long doigt » qui lui permet d'atteindre une zone très protégée de la GP₁₂₀.
 - Ac_{447-52D}
 - AcG₁₂ a une forme très ramassée qui semblerait provenir d'un échange de ses régions V.H.. Cette forme particulière lui permet de se fixer sur les grappes de mannose caractéristiques d'une partie de la GP₁₂₀. « Nature n° 423 ».
- **Fabriquer des GP₁₂₀ mutantes pour favoriser la production des Acb₁₂.**
- **Le vaccin à ADN :** cette technique consiste à injecter dans une cellule un gène qui va entraîner la production d'un antigène. Cet antigène va ensuite être présenté suffisamment longtemps à la surface de la cellule pour permettre la production d'une grande quantité d'anticorps.