



*Le but de SIDABLOG est d'exposer, par le biais de lettres d'informations bimensuelles accessibles à tous, le contenu d'articles scientifiques récemment publiés dans les plus importantes revues internationales.*

## Comment le VIH pénètre dans l'organisme.

Le franchissement de la barrière muqueuse est une étape décisive pour l'établissement d'une nouvelle infection. Cette étape est délicate et hasardeuse pour le virus qui doit se multiplier rapidement pour échapper à la réponse immunitaire alors qu'il est exposé à un environnement hostile<sup>1</sup>. On découvre aujourd'hui qu'il a développé une stratégie pour infecter efficacement l'organisme. Sitôt en contact avec la muqueuse vaginale, le VIH provoque la synthèse par certaines cellules saines d'une substance grâce à laquelle il pourra se disséminer dans l'organisme. Ce sont les cellules de la barrière muqueuse<sup>2</sup> elles-mêmes qui produisent, en présence du virus, le facteur TSLP<sup>3</sup> et permettront ainsi la réplication virale.

### Franchissement des muqueuses

La plupart du temps, le virus rentre dans l'organisme par des sécrétions contaminées. L'enveloppe qui entoure le VIH le rend cependant très fragile. Sa durée de vie avant d'avoir infecté ses cellules cibles n'est que de quelques heures<sup>4</sup>. Dans ces conditions, en tenant compte des faibles quantités de virus infectieux présentes dans ces sécrétions<sup>5</sup>, on comprend que sa survie dépende de la vitesse à laquelle il infecte l'une de ses cellules cibles.

Or, le virus doit pour cela traverser au préalable la barrière muqueuse vaginale. Ce phénomène reste assez mal connu car son étude *in vivo*, sur des modèles animaux et dans des conditions réelles d'infection, reste assez délicate. Le VIH pourrait franchir la barrière muqueuse soit au niveau des lésions ou de micro-lésions suffisantes pour permettre son entrée directe, soit en traversant les cellules de la muqueuse.

Le virus est ensuite au contact des cellules dendritiques qui le transportent alors vers les régions où elles transmettent l'infection aux lymphocytes T CD4+ (LT CD4+). La cellule dendritique est souvent qualifiée de cellule sentinelle car son rôle est de repérer les éléments pathogènes (bactéries, virus, etc..) s'introduisant dans l'organisme. Pour être acheminé, le virus profite de l'étroit contact entre les cellules dendritiques et les lymphocytes T qu'on appelle également « synapse virologique ». Ces cellules infectées participent finalement à sa dissémination en rejoignant la circulation générale.

Ainsi, le VIH détourne l'action des cellules dendritiques. Elles le transportent pour qu'il se multiplie dans les LT CD4+ (**Figure 1**). Dans le combat que se livre le virus et le système immunitaire, celui-ci se réplique rapidement et la réponse immunitaire apparaît trop faible et trop tardive. Le virus se sert donc de ses propres ennemis.

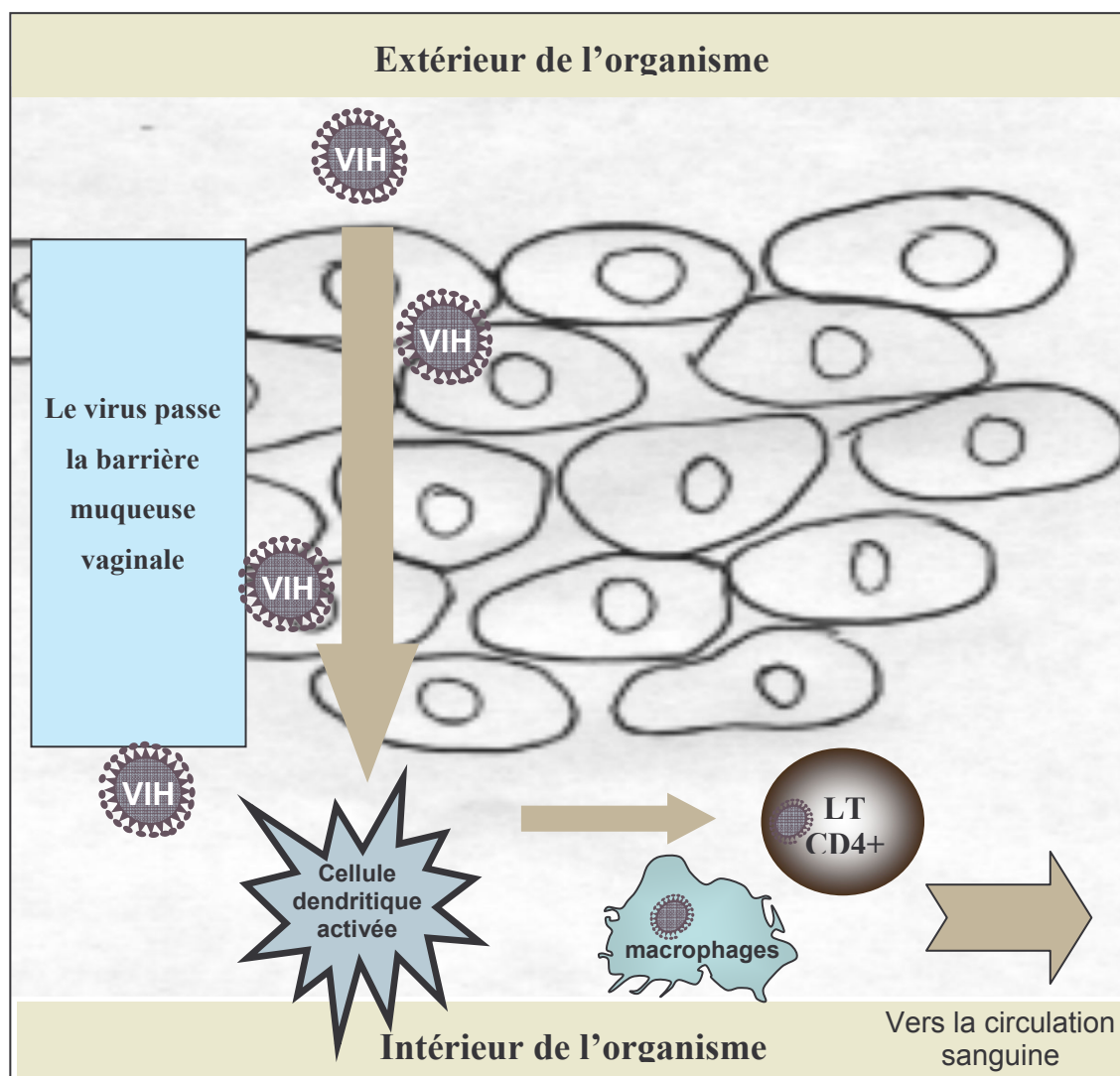
<sup>1</sup> La muqueuse vaginale présente un faible pH et contient différents facteurs solubles antiviraux.

<sup>2</sup> les cellules épithéliales.

<sup>3</sup> Pour lymphopoïétine stromale thymique. La TSLP est un analogue structural de l'interleukine-7 et appartient à la famille des cytokines hématopoïétiques à chaîne courte.

<sup>4</sup> La demi-vie du virus infectieux libre est de 6 heures environ.

<sup>5</sup> Si l'on s'intéresse à la voie de transmission vaginale, dans le sperme la quantité de virus libre est variable et peu corrélée au stade clinique de la maladie. On a pu mesurer un nombre de 10 à 50 particules virales infectieuses /mL. De plus, une estimation indique qu'environ 10<sup>4</sup> cellules infectées seraient présentes dans le volume correspondant à un éjaculat, et par conséquent susceptibles d'être transmis au partenaire au cours d'un rapport sexuel. Dans les fluides vaginaux, la situation est différente. Le virus n'est pas détecté sous une forme libre et rarement dans des cellules infectées.



**Figure 1** : Passage du VIH à travers la muqueuse et propagation dans l'organisme.

## Rôle de la TSLP

Des chercheurs américains viennent de découvrir le rôle d'un facteur cellulaire, la TSLP, dans ce processus<sup>6</sup>. Ils ont tout d'abord mis en évidence que le VIH provoque chez les cellules épithéliales, qui tapissent les muqueuses, la synthèse de TSLP<sup>7</sup>. Sous l'effet de la TSLP produite, l'activation des cellules dendritiques augmente.

Ces chercheurs ont aussi découvert que ces cellules dendritiques activées stimulent la prolifération de LT CD4+. Ceci est important car le VIH se multiplie dans les LT CD4+ activés.

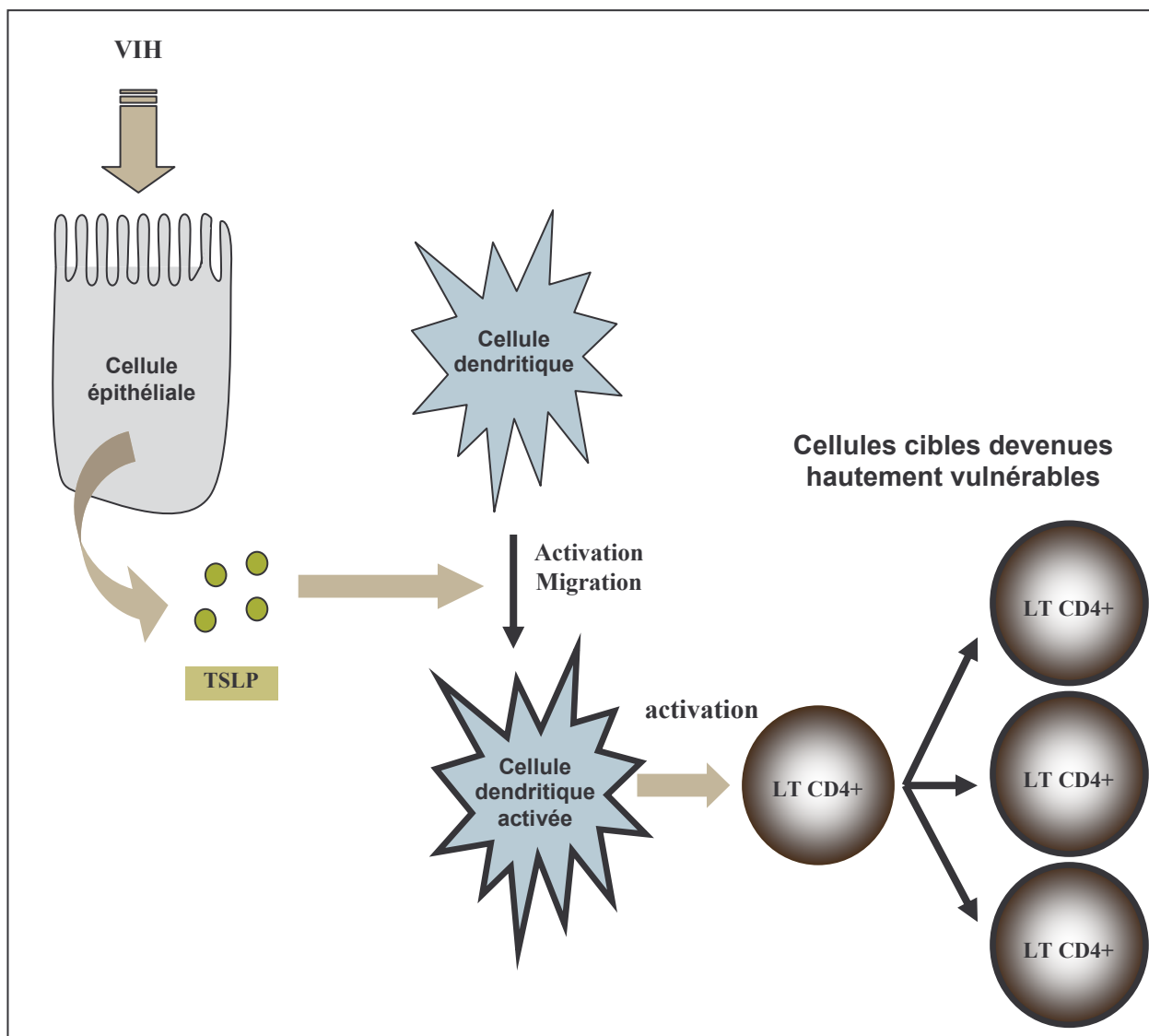
Ces résultats obtenus *in vitro* ont été confirmés *in vivo*. Chez le Macaque Rhésus<sup>8</sup>, les chercheurs observent, dans le contexte d'une inoculation du Virus de l'Immunodéficience Simienne par voie vaginale, une augmentation de l'expression de TSLP au niveau de ces muqueuses accompagnée d'une forte prolifération du virus.

<sup>6</sup> D. Fontenota, H. Hea, S. Hanabuchia, P. N. Neheteb, coll and K. J. Sastrya. **TSLP production by epithelial cells exposed to immunodeficiency virus triggers DC-mediated mucosal infection of CD4- T cells**, PNAS, 16776–16781, September 29, 2009, vol. 106- no. 39.

<sup>7</sup> Cette synthèse emprunte les voies de signalisation de NF-kB, un facteur cellulaire central dans les mécanismes de défense contre les maladies infectieuses et les stress cellulaires.

<sup>8</sup> Qui représente le meilleur modèle accessible de l'infection humaine.

Ces fonctions de la TSLP sont résumées dans **la Figure 2**.



**Figure 2 :** Schéma général du rôle de la TSLP.

Ces résultats semblent donc valider le scénario d'un recrutement très précoce des cellules de l'immunité qui faciliteront, par leur infection, la dissémination du virus dans l'organisme. Les rares virus qui auront réussi à surmonter l'obstacle de la barrière muqueuse pourront infecter rapidement et efficacement leurs cellules cibles déjà présentes sur le site de pénétration.

Ces résultats innovants, démontrant une action à distance du virus sur les cellules de l'immunité, permettraient d'expliquer l'efficacité d'infection du VIH dans des conditions pourtant hostiles. Ce nouvel acteur moléculaire, TSLP, parce qu'il facilite l'entrée du VIH, pourrait aider à mieux comprendre les différentes sensibilités individuelles à l'infection. A terme, il pourrait devenir une cible prophylactique permettant de réduire la multiplication virale dans les tout premiers temps de l'infection.