

TD2 : Rétrovirus VIH

I. Historique

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a une histoire complexe et tragique qui remonte aux années 1980.

- En 1981, les premiers cas de ce qui deviendra plus tard connu sous le nom de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) sont identifiés aux États-Unis. Les patients présentent des infections rares et des cancers qui sont généralement associés à un système immunitaire affaibli.
- En 1983, les scientifiques français Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier isolent pour la première fois le virus responsable, qu'ils nomment le "lymphadenopathy-associated virus" (LAV), plus tard renommé VIH.
- En 1984, les chercheurs américains Robert Gallo et ses collaborateurs isolent également un virus semblable qu'ils appellent le "human T-lymphotropic virus III" (HTLV-III), qui s'avère être le même que le VIH identifié par les chercheurs français.
- En 1986, une variante du VIH est identifiée en Afrique de l'Ouest, appelée VIH-2. Il est moins virulent que le VIH-1, la forme principale du virus, et est principalement confiné à certaines régions d'Afrique de l'Ouest.

II. Modes de transmission

Le VIH se transmet principalement par trois voies principales :

- Les rapports sexuels non protégés avec une personne infectée
- Le partage de seringues ou d'aiguilles contaminées lors de l'injection de drogues et de médicaments
- De la mère à l'enfant pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement.

Il peut également être transmis par le biais de transfusions sanguines avec du sang contaminé ainsi que par des contacts avec des objets coupants ou perforants contaminés.

III. Classification

Le VIH est classifié dans la famille des **rétrovirus**, de la sous famille des Orthorétrovirinae, et du genre Lentivirus qui sont des virus à ARN monocaténaire de polarité positive. Il est capable de convertir son ARN en ADN grâce à une enzyme appelée transcriptase inverse TI.

Le VIH est subdivisé en deux types : le VIH-1 et le VIH-2. Le VIH-1 est le type le plus répandu et le plus virulent, tandis que le VIH-2 est moins courant et moins agressif.

IV. Organisation du génome des rétrovirus

Les rétrovirus, dont le VIH fait partie, ont un génome organisé en trois principaux groupes de gènes : gag, pol et env.

- **Le gène gag** code pour les protéines de structure virale, notamment les capsides qui enveloppent le matériel génétique du virus. Il est essentiel à la formation de nouvelles particules virales.
- **Le gène pol** code pour les enzymes du virus, dont la transcriptase inverse, essentielle à la conversion de l'ARN viral en ADN qui s'intègre dans le génome de la cellule hôte.
- **Le gène env** code pour les glycoprotéines d'enveloppe qui permettent au virus de se lier et de pénétrer dans les cellules cibles.

Ils comportent aussi des gènes régulateurs (tat, rev, vif, vpr/vpx et nef). Le gène Onc se trouve facultativement.

V. Structure du VIH

Le VIH est un virus complexe composé d'une **enveloppe lipidique** contenant deux types de glycoprotéines (gp120 et gp41)

À l'intérieur, le virus renferme **deux capsides protéiques** : la première composée de protéines p17 et une autre plus profonde composée de la protéine p24.

Son matériel génétique consiste en deux copies d'ARN simple brin.

Il comporte aussi des enzymes virales : 2 TI, protéase et intégrase.

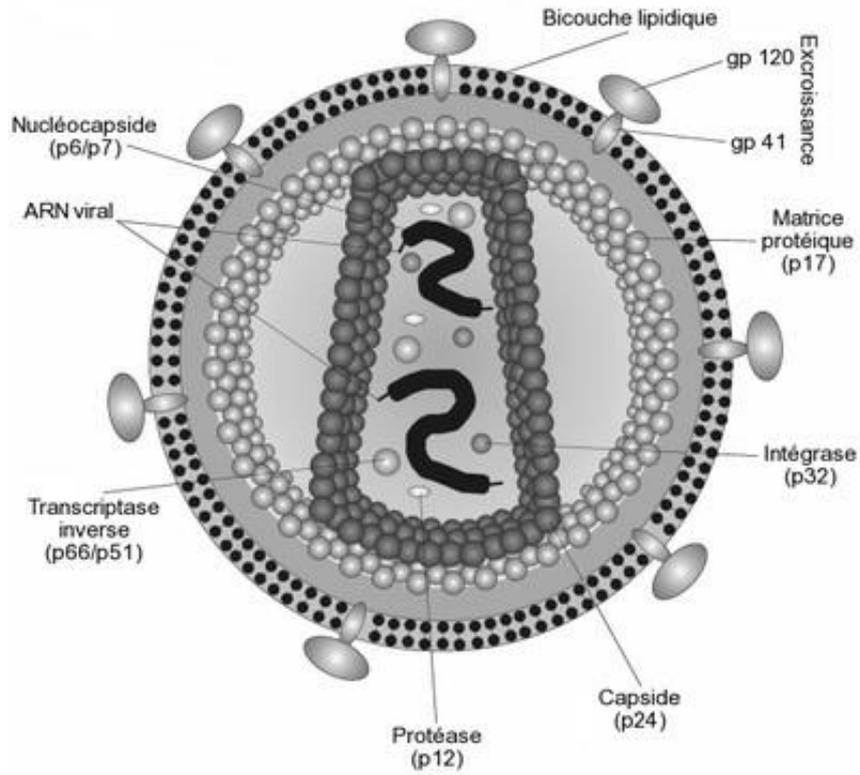


Figure 1 : Structure et composition de la particule virale du VIH-1

VI. Cycle viral du VIH

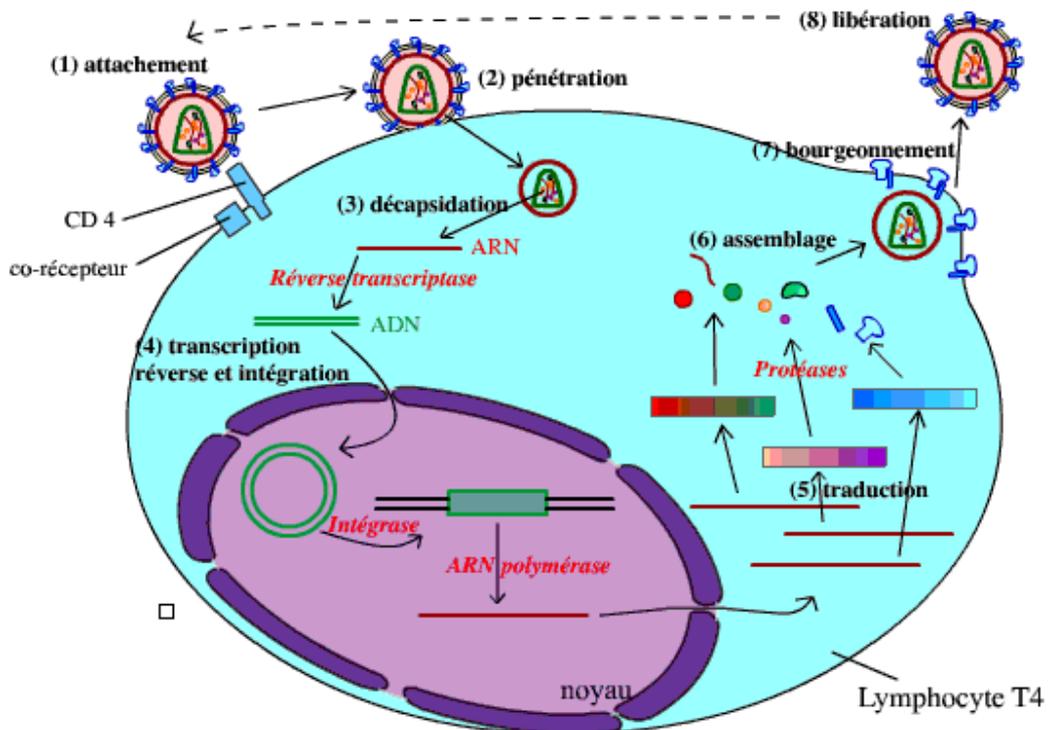


Figure 2 : Cycle viral du VIH

- a. Attachement : le virus se fixe sur le lymphocyte par reconnaissance entre la protéine gp120 et la protéine CD4 ainsi qu'un co-récepteur.
- b. Pénétration : les membranes du virus et de la cellule cible fusionnent, il y aura donc l'entrée de la nucléocapside dans le cytoplasme
- c. Décapsidation : les deux capsides se dissocient, libérant l'ARN dans le cytoplasme
- d. Transcription inverse et intégration : grâce à la TI virale, l'ARN est rétro-transcrit en ADN double brin qui pénètre dans le noyau et s'intègre dans le génome cellulaire grâce à l'intégrase, cet ADN sera ensuite transcrit en ARN par l'ARN poly cellulaire.
- e. Traduction : les ARNm viraux sont traduits en 3 précurseurs protéiques, qui vont par la suite être clivés par des protéases
- f. Assemblage : les protéines virales et l'ARN sont associés pour former des virus « sans membrane », et les protéines virales membranaires s'intègrent à la membrane des lymphocytes.
- g. Bourgeonnement : le virus sorte en emportant une partie de la membrane
- h. Libération : les nouveaux virions libérés infectent d'autres LT CD4+.

VII. Structure de la glycoprotéine du VIH

- La glycoprotéine d'enveloppe du VIH est synthétisée sous forme d'un précurseur inactif, gp160, qui est ensuite clivé en gp120 et gp41 par des protéases cellulaires.
- **La gp120** : elle se compose de régions constantes (C1-C5) séparées par des régions variables (V1-V5). Elle est responsable de l'attachement initial au CD4 et de l'interaction subséquente avec le corécepteur,
- **La gp41** : Elle est composée d'une région N-terminale hydrophobe : **MPER**: région externe membranaire-proximale, de régions d'hélices alpha hélicoïdales **HR1** et **HR2**, d'un peptide de fusion **PF**, d'un domaine transmembranaire **TM** et d'une queue cytoplasmique **QC**.
- L'entrée virale se produit à la surface de cellules exprimant les récepteurs CD4 et les corécepteurs CCR5/CXCR4, telles que les lymphocytes T, les macrophages et les cellules dendritiques.

VIII. Mécanisme d'entrée

- La glycoprotéine de l'enveloppe présente une forme fermée à l'état natif sans liaison à CD4. Dans cette conformation, les domaines internes de la gp120 et le site de liaison au co-récepteur (V3) ne sont pas exposés.
- L'interaction avec le récepteur CD4 induit des changements de conformation significatifs au niveau de la gp120, déplaçant les boucles variables V1/V2 et repositionnant le domaine interne d'où l'apparition du site de liaison au co-récepteur, (CCR5 ou CXCR4).
- La liaison de la gp120 aux co-récepteurs conduit à un changement de conformation de gp41 exposant le peptide de fusion vers la membrane cellulaire. Les HR1 et HR2 de forment une structure en épingle à cheveux à 6 hélices.
- Il en résulte un rapprochement des membranes virales et cellulaires, induisant la fusion. Un mélange des lipides des deux membranes conduit à la fusion complète des membranes et libération du génome viral dans le cytoplasme des cellules.

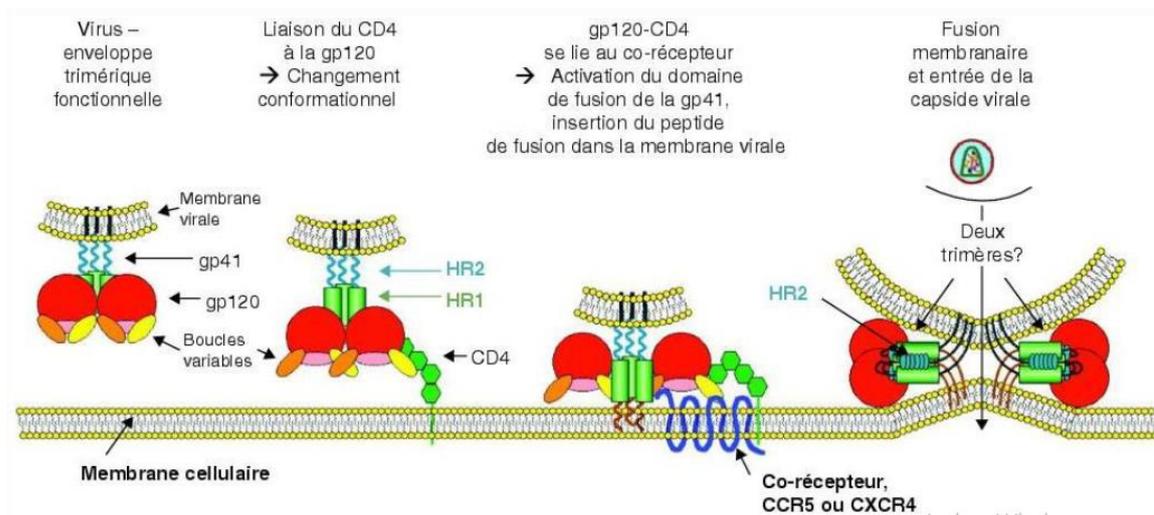


Figure 3 : Mécanisme d'entrée du VIH dans la cellule cible