

TD2 : Les rétrovirus : Cas du virus de l'immunodéficience humaine

Le VIH est un rétrovirus lent, non oncogène, qui intègre son ADN dans le génome hôte. Il attaque principalement les lymphocytes CD4+, entraînant une immunodéficience progressive.

I. Historique et découverte

1981 : Les premiers cas de SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficience Acquisée) sont décrits aux États-Unis. Les patients présentent des infections opportunistes rares (ex. *Pneumocystis jirovecii*, *Candida albicans*) et certains cancers comme le sarcome de Kaposi — signes d'un système immunitaire gravement affaibli.

1983 : Les chercheurs français Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier isolent le virus à l'Institut Pasteur à partir d'un patient atteint de lymphadénopathie, et le nomment LAV (Lymphadenopathy-Associated Virus).

1984 : Robert Gallo et son équipe aux États-Unis décrivent un virus similaire nommé HTLV-III, qui s'avère être le même agent.

1986 : Une seconde espèce, VIH-2, est identifiée en Afrique de l'Ouest (Sénégal, Guinée-Bissau). Ce virus, moins transmissible et moins pathogène, partage de fortes homologues avec le SIV (Simian Immunodeficiency Virus) des macaques.

2008 : Barré-Sinoussi et Montagnier reçoivent le Prix Nobel de Médecine pour la découverte du VIH.

Le VIH dérive probablement d'une transmission zoonotique de SIV de chimpanzés (*Pan troglodytes troglodytes*) et de mangabeys (*Cercocebus atys*) à l'humain, par contact sanguin (chasse, viande de brousse) dans les années 1920 au Congo.

II. Modes de transmission

Le VIH se transmet uniquement par contact direct avec des liquides biologiques infectieux contenant une charge virale suffisante :

- **Voie sexuelle** : rapports vaginaux, anaux ou oraux non protégés.
- **Voie sanguine** : partage de seringues, transfusions ou matériel contaminé.
- **Voie materno-fœtale** : pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement.
- **Autres cas rares** : piqûres accidentelles en milieu médical, objets tranchants contaminés.

III. Classification et caractéristiques biologiques

- *Famille* *Retroviridae*
- *Sous-famille* *Orthoretrovirinae*
- *Genre* *Lentivirus* (virus à évolution lente causant des infections chroniques)

Son génome est un ARN simple brin (ssRNA) de polarité positive, diploïde (deux copies identiques). Il comprend deux types VIH-1 (le plus répandu et le plus virulent) / VIH-2 (moins pathogène, confiné à l'Afrique de l'Ouest)/

IV. Organisation du génome du VIH

Le génome du VIH comprend des gènes structuraux, régulateurs **et** auxiliaires :

Catégorie	Gène	Fonction principale
Structuraux	gag	Protéines de la capsid et de la matrice (p17, p24)
	pol	Enzymes virales : transcriptase inverse, intégrase, protéase
	env	Glycoprotéines d'enveloppe (gp120 et gp41) impliquées dans l'attachement et la fusion
Régulateurs	tat	Active la transcription de l'ADN proviral
	rev	Régule l'export des ARNm non épissés vers le cytoplasme
Auxiliaires	vif, vpr, vpu, nef (ou vpx chez VIH-2)	Modulent la réplication, échappement immunitaire, dégradation de CD4, blocage des restrictions antivirales

Le gène Onc n'est pas présent chez le VIH, contrairement à certains rétrovirus oncogènes (comme le virus du sarcome de Rous), mais certaines de ses protéines (ex. **Nef**, **Tat**) peuvent favoriser la transformation cellulaire indirecte.

V. Structure du VIH

- Enveloppe lipidique : dérivée de la membrane cellulaire de l'hôte, incorporant :
 - gp120 : reconnaissance du récepteur CD4 et des corécepteurs CCR5 ou CXCR4.
 - gp41 : fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire.
- Capside conique : formée de p24 (antigène diagnostique important).
- Matrice interne : protéine p17.
- Génome : deux copies d'ARN simple brin +, associées à la nucléocapside (p7/p9) et à une tRNA Lys3 servant d'amorce à la transcription inverse.

- Enzymes virales : Transcriptase inverse (RT), Intégrase (IN), Protéase (PR) et une RNase H (activité intégrée à la RT) qui dégrade l'ARN matrice.

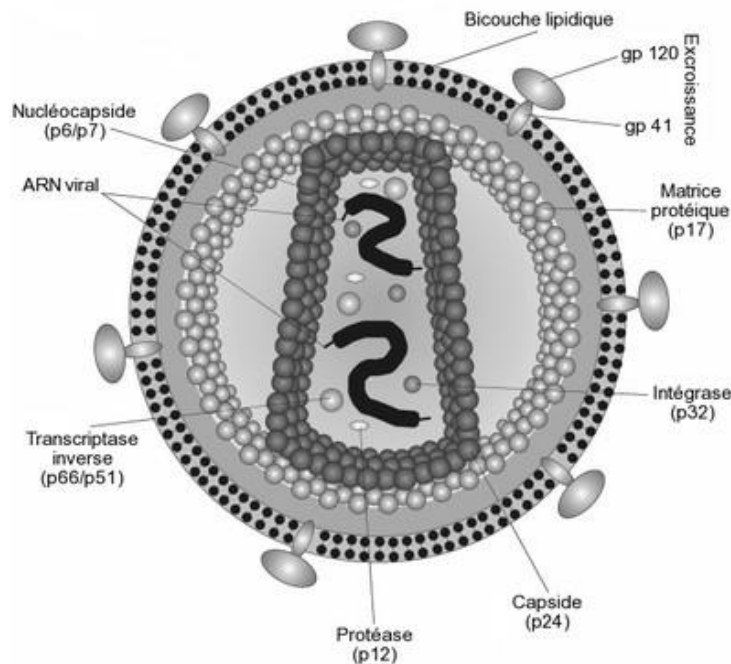


Figure 1 : Structure et composition de la particule virale du VIH-1

VII. Structure et rôle de la glycoprotéine d'enveloppe du VIH

La glycoprotéine d'enveloppe joue un rôle clé dans la reconnaissance des cellules cibles, la fusion des membranes et la réponse immunitaire. Elle est synthétisée sous forme d'un précurseur inactif, gp160, qui est ensuite clivé en gp120 et gp41 par la furine dans l'appareil de Golgi.

La gp120 : sous-unité de reconnaissance

C'est la partie exposée à la surface du virus, elle se compose de :

- **Régions constantes (C1 à C5) :** structures internes conservées, impliquées dans le repliement et la liaison à gp41.
- **Régions variables (V1 à V5) :** très polymorphes, responsables de la diversité antigénique et de l'échappement immunitaire.
- La gp120 contient les sites de liaison au récepteur CD4 (principalement dans les domaines C3 et C4) et au corécepteur CCR5 ou CXCR4 (dans la boucle V3).

La gp41 : sous-unité de fusion

La gp41 est une protéine transmembranaire ancrée dans l'enveloppe lipidique, responsable de la fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule hôte. Elle comprend :

- Peptide de fusion : PF
- Hélices répétées 1 et 2 : HR1 et HR2
- Région proximale de la membrane MPER
- Domaine transmembranaire
- Queue cytoplasmique

VIII. Mécanisme d'entrée du VIH

Ce mécanisme se déroule en plusieurs étapes clés.

VI. Cycle viral

Le cycle de réplication du VIH est complexe et s'effectue à la fois dans le cytoplasme et dans le noyau de la cellule hôte. Il dure environ 24 à 48 heures et conduit à la production de nouveaux virions infectieux.

a. Attachement

À l'état natif, la glycoprotéine d'enveloppe (Env) est sous une forme fermée et compacte et les domaines internes de gp120 et la boucle V3 (site de liaison au corécepteur) sont masqués par les boucles V1/V2, empêchant toute interaction prématurée. La première étape de l'entrée est la reconnaissance du récepteur CD4 présent à la surface des lymphocytes T CD4⁺, macrophages et cellules dendritiques.

- L'interaction entre gp120 et CD4 provoque :
 - une réorganisation majeure de la structure tridimensionnelle de gp120 ;
 - un déplacement des boucles variables V1/V2,
 - et une rotation du domaine interne de gp120, exposant ainsi le site de liaison au corécepteur situé dans la boucle V3.
- Cette étape transforme le trimère Env en une conformation "CD4-bound open state", désormais apte à engager le corécepteur.
- La fixation du site exposé de gp120 à CCR5 (macrophages) ou CXCR4 (lymphocytes T) entraîne un nouveau réarrangement qui se transmet à la gp41.
- Le peptide de fusion (PF) hydrophobe de la gp41 devient alors exposé et s'insère directement dans la membrane cellulaire.
- Les domaines HR1 et HR2 de gp41 s'enroulent l'un autour de l'autre, formant une structure en épingle à cheveux à six hélices (six-helix bundle)

- Cette configuration tire les deux membranes (virale et cellulaire) en proximité nanométrique, provoquant :
 - La déformation des bicouches lipidiques,
 - Le mélange des lipides (hemifusion),
 - La fusion complète (fusion pore) libérant le nucléocapside p24 et les ARN viraux dans le cytoplasme.
 - Entrée du nucléocapside conique (contenant les deux ARN viraux et les enzymes) dans le cytoplasme.

c. Décapsidation

- La capsid p24 se désassemble progressivement grâce à des signaux cellulaires et à la phosphorylation.
- L'ARN viral, les enzymes (transcriptase inverse, intégrase) et un tRNA Lys3 sont alors libérés dans le cytoplasme.

d. Rétrotranscription et intégration

- La transcriptase inverse (RT) synthétise un ADN complémentaire (ADNc) à partir de l'ARN viral.
 - Étape 1 : synthèse du brin d'ADNc.
 - Étape 2 : dégradation de l'ARN matrice par l'activité RNase H.
 - Étape 3 : synthèse du second brin d'ADN → formation d'un ADN double brin linéaire.
- Cet ADN double brin migre vers le noyau sous forme de complexe de pré-intégration.
- L'enzyme intégrase catalyse son insertion aléatoire dans le génome de la cellule hôte, créant un provirus stable.
- Ce provirus reste latent ou est activement transcrit par l'ARN polymérase II cellulaire.

e. Transcription et traduction

Une fois intégré, le provirus est transcrit en différents ARN viraux :

- ARNm complets (non épissés) → servent de génome pour les nouveaux virions.
- ARNm partiellement épissés → synthèse des protéines de structure (Gag, Gag-Pol).

- ARNm totalement épissés → synthèse des protéines régulatrices (Tat, Rev, Nef...).

Les ARNm sont traduits dans le cytoplasme en polyprotéines précurseurs :

- Gag → p17, p24, p7
- Pol → RT, IN, PR
- Env → gp160 (clivée en gp120 et gp41)

f. Assemblage

- Les protéines Gag, les enzymes virales et les deux copies d'ARN génomique s'assemblent à la face interne de la membrane plasmique.
- Les glycoprotéines gp120/gp41 sont insérées dans la membrane de la cellule hôte.
- Les particules immatures s'alignent sur les zones riches en lipides et cholestérol.

g. Bourgeonnement

Le virion en formation bourgeonne à travers la membrane plasmique, emportant une partie de celle-ci sous forme d'enveloppe lipidique.

h. Libération et maturation

- Les virions libérés sont initialement immatures.
- La protéase virale (PR) clive les polyprotéines Gag et Gag-Pol → réarrangement des composants internes → formation de la capside conique mature (p24).
- Le virus devient alors infectieux et peut envahir d'autres cellules.

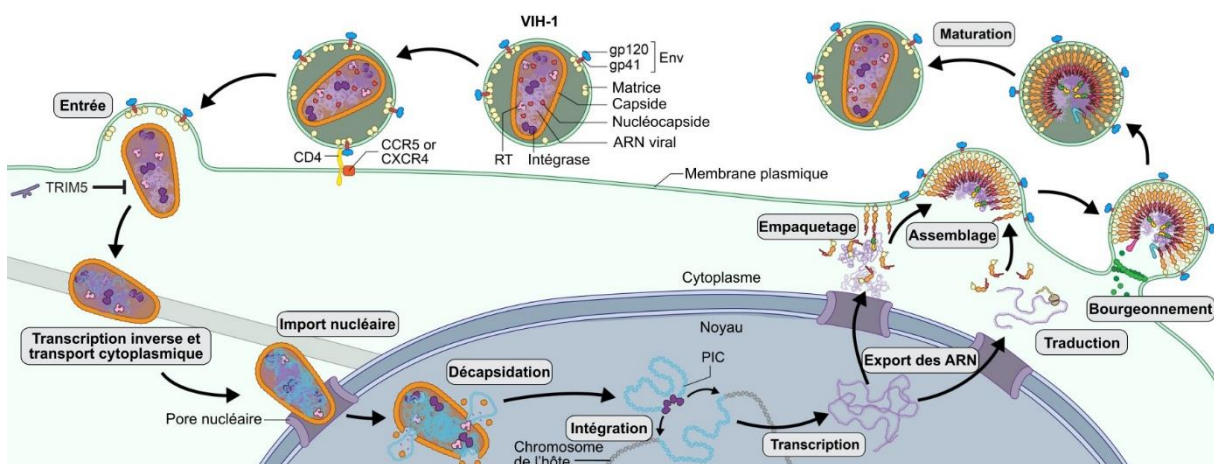


Figure 2 : Cycle viral du VIH