

The background of the slide is a dark field filled with numerous spherical HIV particles. Each particle is covered in small, hair-like projections called glycoprotein spikes. The particles are rendered in a range of colors, including bright orange, red, and purple, with some appearing more sharply in focus than others, creating a sense of depth. The overall effect is a dense field of these microscopic organisms.

VIH

Cycle de réplication viral

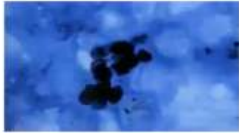
Le tutorat est gratuit et c'est la frappe. Toute reproduction ou vente est interdite

I- Introduction

1) Histoire et découverte du VIH

En 1981-1982 il y a une apparition des **pathologies opportunistes** chez des **patients immunodéprimés** tels que des pneumopathies pneumocystis carinii, sarcomes de Kaposi.

- Amas de Pneumocystis carinii (LBA)



-Sarcome de Kaposi :



prolifération vasculaire
angiomateuse
et fibroblastique

Et très vite, en regardant les études épidémiologiques, on se rend compte que, probablement, cette nouvelle pathologie est due à un **agent infectieux transmissible**.

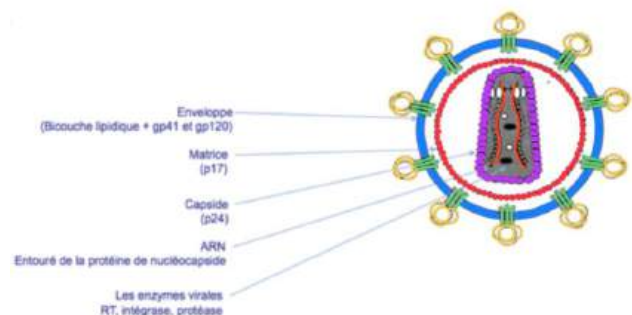
1983	A l'institut pasteur, l'équipe de Luc Montagnier qui va faire cette découverte, et c'est essentiellement Françoise Barré-Sinoussi (qui obtiendra le prix nobel de médecine) grâce à un ganglion d'un patient qui a ces pathologies opportunistes, donc beaucoup de polyadénopathie, et ils vont mettre en évidence un nouveau virus.	Ce virus est tout d'abord appelé LAV (pour Lymphadenopathy Associated Virus) qui, désormais, est appelé VIH (pour virus de l'immunodéficience humaine) en français, ou HIV en anglais.
1986	François Clavel, travaillant sous la direction de Françoise BRUN-VÉZINET à l'Institut Pasteur.	Il découvre un autre VIH qu'on va appeler VIH 2 , celui-ci, et il est un petit peu différent, mais surtout il a une diffusion moins grande dans la population (son épidémiologie est plus limitée à l'Afrique de l'Ouest).

2) A QUOI RESSEMBLE CE PTN DE VIH ?

Ce virus possède une particularité car il fait partie de la famille des **RETROVIRIDAE+++** car il présente une **étape de rétrotranscription** dans son cycle (on va y revenir tkt).

C'est une particule qui est sphérique de **110 nm** de diamètre avec de l'extérieur vers l'intérieur :

- Une **enveloppe** composée : d'une bicouche phospholipidique (morceau de membrane plasmique) dans laquelle sont enchâssées des glycoprotéines virales comme les tétramères de **GP41** et **GP120**
- La **matrice** : petite structure sous l'enveloppe, uniquement composée de protéines virales, la **protéine 17+++**



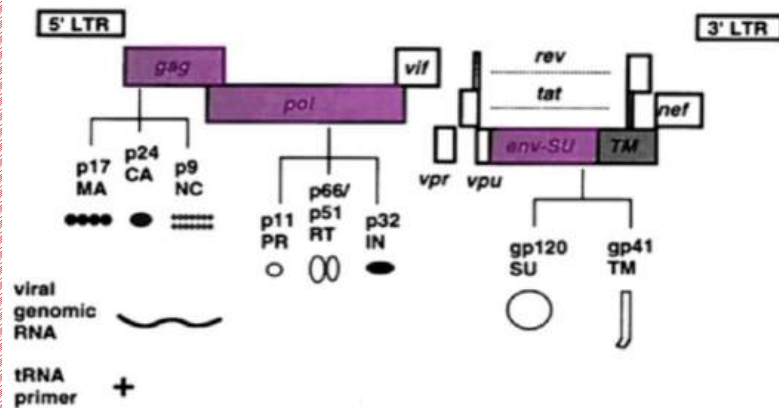
- La **capside virale** : faite de protéines P24, en forme de cône tronqué dans lequel on retrouve :
 - Le génome du virus à **ARN positif+++**, bien protégé par sa nucléocapside, composée de protéines qui protègent l'ARN et qui sont en **double exemplaire**
 - Des protéines à activité enzymatique qui sont : **la reverse transcriptase ou transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase +++**

Ces 3 enzymes sont des cibles potentielles pour la **chimiothérapie antirétrovirale. +++**

Mais comment le virus acquiert-il cette structure si bien définie ? En fait, il faut plusieurs étapes.

Pour synthétiser ces différentes protéines lors du **cycle de réplication**, une étape **préliminaire de synthèse des précurseurs polypeptidiques (ou polyprotéines) Gag, Gag-Pol et Env** est **indispensable**. Le **clivage protéolytique** de ces derniers est ensuite **nécessaire** à l'accomplissement du **cycle viral** et à la **synthèse des différentes protéines virales matures** (de structure et à activité enzymatique) : gp41, gp120, p24, p17 p9, RT, IN, PR ...

En plus de ces polyprotéines, des **protéines de régulations (tat, rev, vif, nef....)** contrôlant la synthèse des nouveaux virions, sont synthétisées.



Le clivage protéolytique des précurseurs Gag, Gag pol et env est **indispensable+++** à l'accomplissement du cycle viral. Il permet d'obtenir toutes les protéines de la structure du virus comme **gp120, gp41, p24, p17, p9**; ainsi que les enzymes impliquées dans son cycle réplcatif comme RT, IN, PR ... (on en reparle plus tard)

On voit là par ex qu'à partir de gag on va avoir les protéines p17, p24 et p9, de pol les enzymes (PR, RT, IN) et d'env gp120 et gp41

II- Cycle du VIH par étape

Étape 1 : entrée du VIH dans la cellule cible (lymphocytes T CD4+, macrophages, cellules dendritiques)

La première étape du cycle de réplication du VIH correspond à **l'entrée du virus** dans une **cellule cible** puisqu'un virus **ne sait pas vivre sans une cellule ++**, il a besoin de rentrer dans cette dernière pour se répliquer

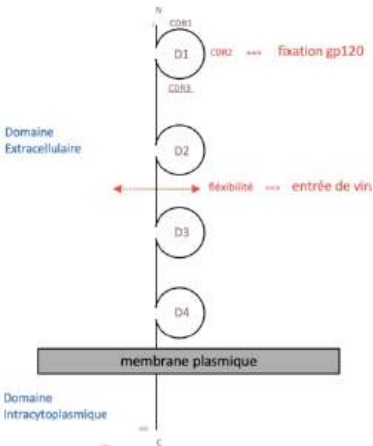
+++ L'étape 1 se fait en 2 temps +++

1. Liaison (ou attachement) aux récepteurs et corécepteurs cellulaires	2. Fusion
Cette étape est sous la dépendance d'interactions très fortes entre la gp120 virale et des protéines cellulaires	Entre l'enveloppe virale et la membrane plasmique.

Quelles protéines cellulaires sont impliquées dans la liaison ?

1- Le récepteur CD4

Protéine CD4 = Glycoprotéine transmembranaire (55kd)
(son rôle physiologique = fixation au CMH de classe II)



CD4 est une **protéine transmembranaire** retrouvée chez une sous population de lymphocytes T composée d'un **petit domaine intracytoplasmique** et d'un **énorme domaine extracellulaire**.

En fait, la protéine CD4 ou récepteur CD4 est **physiologiquement impliquée dans l'immunité** (fixation du CMH de classe II). Le virus l'utilise comme une serrure (dont la clé = gp120) permettant d'accéder à la cellule cible.

2- Les co-récepteurs

→ Ce sont des **récepteurs des chimiokines** (cytokines chimotactiques)

→ Ils possèdent **7 domaines transmembranaires** (couplés aux protéines G)



	Types de corécepteurs	Ligands naturels ++
Alpha chimiokines	CXCR4	SDF-1
Beta chimiokines	CCR5	RANTES, MIP-1a, MIP-1b

Si la cellule ne présente pas, au moins le CD4, et une de ces deux protéines cellulaires, le virus est incapable de l'infecter. +++

La liaison est une étape clé et très spécifique dépendant d'interaction très fortes entre des protéines cellulaires, le virus est incapable de l'infecter.

ATTENTION +++++ : SI LA CELLULE NE PRESENTE PAS, AU MOINS LE CD4, ET UNE DE CES DEUX PROTEINES CELLULAIRES, LE VIRUS EST INCAPABLE DE L'INFECTER !!

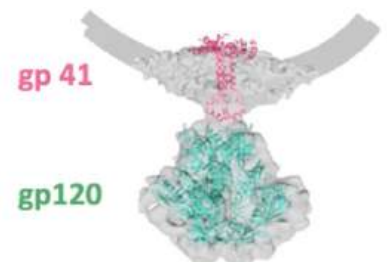
Quelles protéines virales interviennent dans l'étape d'entrée ?

La **gp120** (étape d'attachement) :

- Glycoprotéine de surface de l'enveloppe du VIH-1
- Très globulaire, repliée sur elle-même, avec des régions très variables
- Protéine flexible, fortement glycosylée (50%)

La **gp41**(étape de fusion) :

- Glycoprotéine transmembranaire
- Repliée dans la gp120 qui masque cette protéine au système immunitaire



Mais comment se fait plus précisément cette entrée du VIH dans la cellule ?

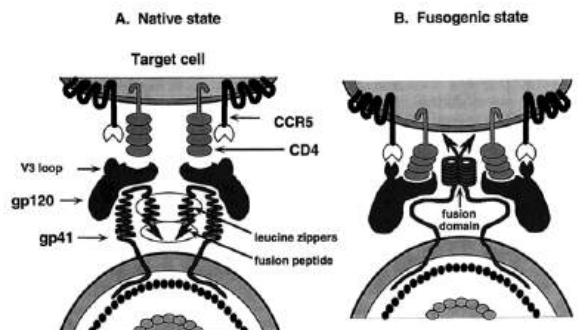
1. LIAISON :

➤ 1^{ère} interaction entre **gp120** et la protéine CD4 :

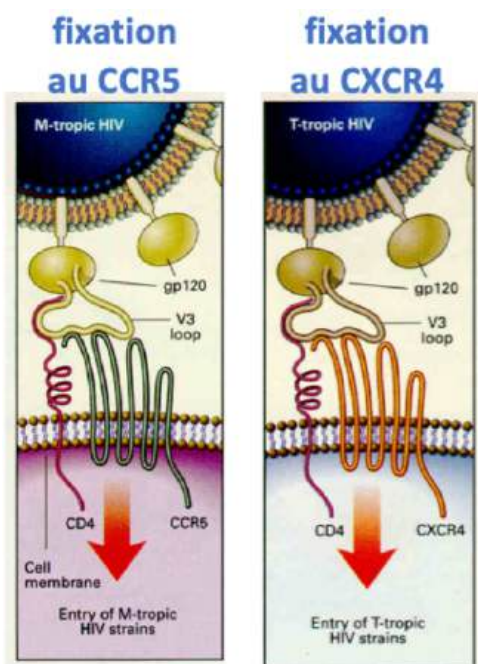
→ Mise en évidence par inhibition de l'entrée du virus en présence **d'anticorps anti-CD4** ‡

❖ **Gp120** se fixe au niveau du domaine **extracellulaire** de la protéine CD4 (le domaine Ig like D1= CDR2 sur le schéma du récepteur CD4 plus haut).

❖ Cela entraîne une **MODIFICATION CONFORMATIONNELLE +++++** de CD4, au niveau de sa région flexible (elle se plie). Gp 120 change également de conformation.



Ces changements conformationnels sont **INDISPENSABLES** à la liaison aux corécepteurs. +++++



➤ 2^{ème} interaction entre gp120 et les corécepteurs :

→ mise en évidence par inhibition de l'entrée du virus en présence de **Betachimiokines** ‡

❖ **Gp 120** se fixe sur la partie N-terminale d'un des corécepteurs (après s'être fixée à CD4 et avoir changé de conformation) : soit sur CCR5, soit sur CXCR4

❖ **Des MODIFICATION CONFORMATIONNELLES des 2 protéines permettent l'étape de fusion.** +++

Certains patients « long term non progressor » possèdent naturellement un taux de bêta-chimiokines circulant très élevé empêchant la fixation du virus sur le co-récepteur CCR5.

⚠ Chez ces patients, l'infection au VIH va donc évoluer plus doucement. ⚠

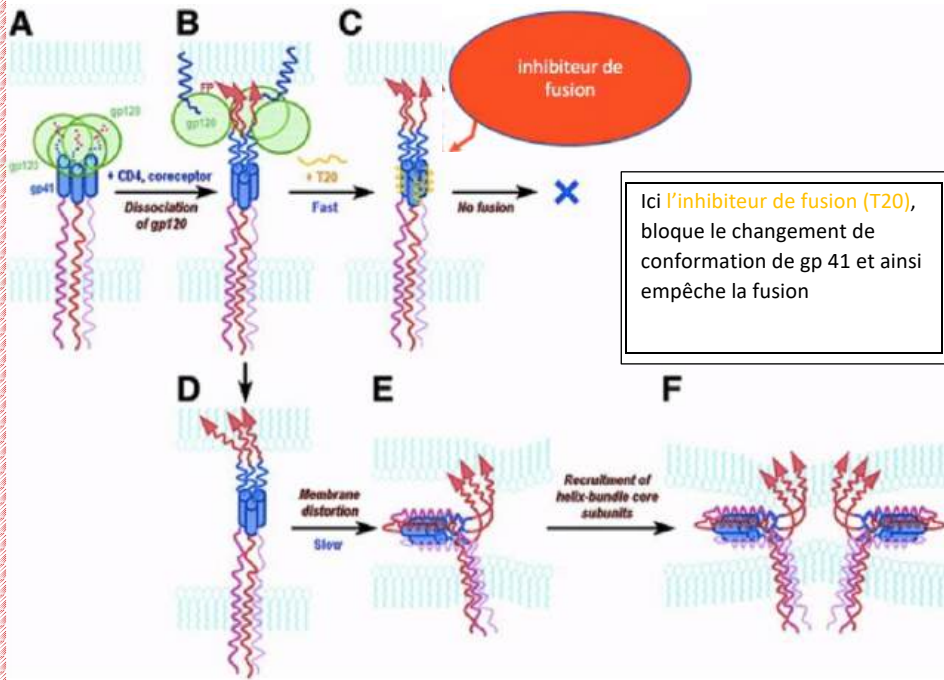
2. FUSION :

Après interaction de **gp120** et du corécepteur, on voit apparaître une protéine virale « cachée » à l'intérieur de celle-ci : **gp41** grâce à la **MODIFICATION CONFORMATIONNELLE de gp120++**

La région fusiogène (peptide fusiogène) N-terminale de la **gp41** déclenche dans un 2^{ème} temps la **fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire** car :

- Cette région s'ancre dans la membrane plasmique cellulaire (voir D dans la figure suivante) = transperce la membrane cellulaire (comme un harpon)

- Rapproche l'enveloppe du virus de la membrane cytoplasmique par **repliement de la gp41** sur elle-même. C'est ce qu'on appelle le **zipping ++**. (Ça fait un peu comme une ceinture éclair)
- Cela entraîne le **contact entre l'enveloppe virale et la membrane plasmique** puis, par un phénomène de **fusion-lyse**, la formation d'un **pore**
- La capsid virale peut alors **entrer dans la cellule**



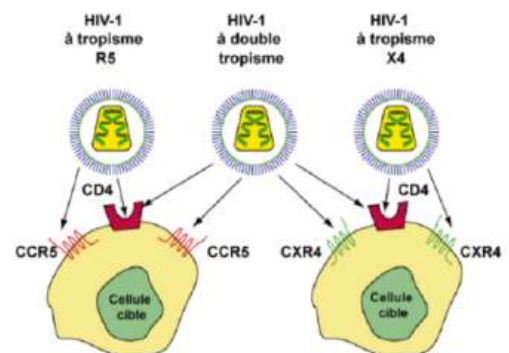
Ici l'inhibiteur de fusion (T20), bloque le changement de conformation de gp 41 et ainsi empêche la fusion



On va s'intéresser aux conséquences physiopathologiques et à la notion de tropisme :

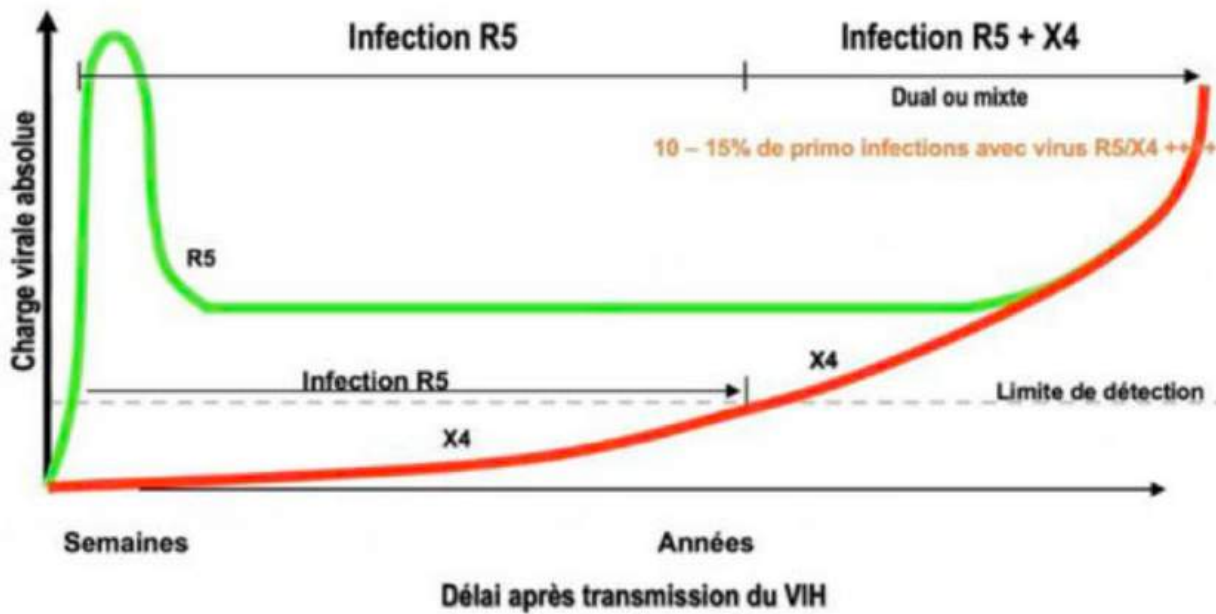
Les souches du virus vont cibler différents types cellulaires, on parle de **tropisme cellulaire**, définit par la voie d'entrée du virus.

Il y a ainsi des souches à tropisme :



R5 (macrophages, monocytes, cellules dendritiques)	X4 (lymphocytes T)	Double tropisme
Les protéines cellulaires permettant l'entrée du VIH sont les protéines CD4 et CCR5	Les protéines cellulaires permettant l'entrée du VIH sont les protéines CD4 et CXCR4	Les protéines cellulaires permettant l'entrée du VIH sont les protéines CD4 et CCR5 ou CXCR4

En général, les patients sont infectés par des souches à tropisme **R5** au **début** de l'infection et au cours de l'évolution de la maladie, les virus à tropisme **X4** vont apparaître et devenir majoritaires.



Les années passent et la charge virale **R5** très importante en début d'infection, avant que la réponse immunitaire se mettent en route. Les **souches R5** perdurent (charge virale constante) mais petit à petit, elles vont être remplacées par des **souches X4** ou continuer d'exister de manière concomitante.

Conséquences : définition des cellules infectables

Différentes catégories de cellules peuvent être infectées par le virus et **TOUTES expriment le CD4** à leur surface. ++++ (On se rappelle : **pas de CD4 → pas d'infection possible**)

Dans le **sang circulant**, sont infectés :

- ◇ Les **lymphocytes T CD4 +**, en particulier les cellules T CD4+ mémoires. Ces derniers peuvent garder le virus en mémoire pendant très longtemps. Cela est dû au fait que le virus est capable de s'intégrer dans le génome de la cellule
- ◇ Les **monocytes circulants**, exprimant la molécule CD4 à un niveau moindre que les lymphocytes T CD4+

Dans les **tissus**, sont infectés :

- ◆ Les cellules du système **monocyte-macrophage**
- ◆ Les **cellules dendritiques**
- ◆ Les **lymphocytes T CD4+** présent dans les tissus

Ces cellules sont des **réservoirs de l'infection virale** (dans les ganglions, le tube digestif, ...)

Dans les follicules lymphoïdes (qui sont le principal organe/tissus cible de l'infection virale), les cellules folliculaires dendritiques, élément architectural essentiel de ces follicules, capturent les particules virales et les présentent aux cellules lymphoïdes.

L'entrée du VIH dans une cellule est un phénomène **nécessitant énormément de changement conformationnels**.

SI ON BLOQUE CES CHANGEMENTS, ON BLOQUE L'ENTREE DU VIRUS DANS LA CELLULE.

☞ **Maintenant on va s'intéresser aux thérapeutiques contre l'entrée du VIH dans la cellule cible**

- ♣ **Les anti-gp120** sont des molécules inhibant l'attachement du virus à la cellule cible (Fostemsavir)
- ♣ **Les anti-gp41** sont des molécules qui se lient à gp41 afin d'inhiber le changement de conformation de cette protéine virale (par exemple, la polypeptide T20 bloque le repliement de gp41). Ils s'ancrent au niveau de gp41 empêchant l'empilement des boucles rouges sur les boucles bleues (Enfuvirtide)
- ♣ **Les inhibiteurs post attachement** (empêchent les modifications de conformation de CD4). Le gp120 s'est fixé mais on bloque le changement de conformation donc on bloque l'entrée du virus (Ibalizumab)
- ♣ **Les anti-CCR5** (Maraviroc) sont des molécules inhibant l'entrée du VIH en se fixant sur le corécepteur CCR5. ⚠ Il faut que le patient soit infecté avec des souches à tropisme R5 pour que cette thérapeutique ait un effet (donc généralement en début d'infection comme dit plus tôt)

Après cette première étape de liaison et fusion :

- 1- Par **endocytose**, le virus **entre dans la cellule** et la **décapsidation** a lieu (=disparition de la capsid virale afin de rendre **l'ARN accessible+++**)
- 2- Puis la **rétrotranscription**

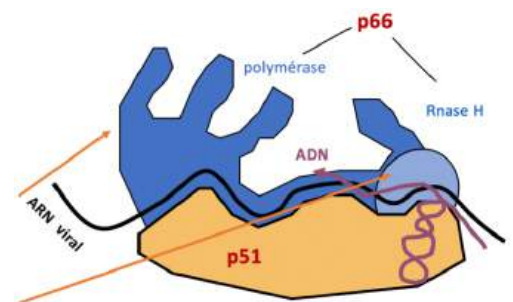
Étape 2 : rétrotranscription de l'ARN viral et formation du provirus

Seuls les rétrovirus sont capables de réaliser cette étape très particulière de **rétrotranscription**. ++ Ils synthétisent **à partir d'ARN, de l'ADN double brin**. Cette étape est **indispensable** pour que le virus continue d'exister dans la cellule.

Cette étape du cycle est réalisée par une enzyme virale : **la reverse transcriptase (RT)+++**

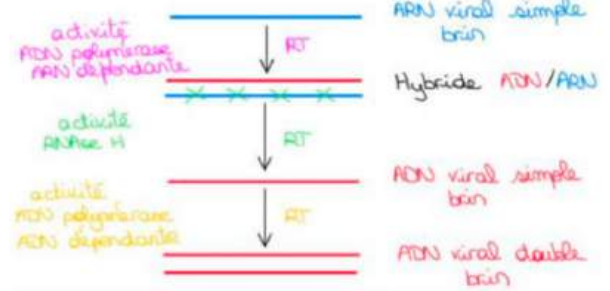
Cette enzyme est un **hétérodimère** (p66/p51) en forme de main droite. Elle reçoit l'ARN viral entre le « pouce » et la base des autres doigts (voir schéma sinon ça a aucun sens). C'est ici qu'est synthétisé l'ADN proviral, avec comme matrice, l'ARN génomique viral. Au niveau des **doigts** se déroule **l'activité polymérase**, qui va incorporer les nucléotides et permettre la synthèse d'ADN.

La paume de la main, à la différence des doigts, possède une activité enzymatique **RNase H**.



Les activités enzymatiques de la RT sont donc multiples :

- 1- **Synthèse** du premier brin d'ADN : **activité ADN-polymérase ARN dépendante**
- 2- **Hydrolyse** de la matrice ARN : **activité RNase H**
- 3- **Duplication** de cet ADN : **activité ADN-polymérase ADN-dépendante**



Rappel : la RNase H permet de dégrader une matrice ARN lorsqu'elle est hybridée à un brin d'ADN (cf biologie moléculaire)

Cinétique complexe pour obtenir un provirus :

- A- On part d'un premier brin, synthétisé à partir de l'ARN viral
- B- On le déplace à l'autre extrémité du brin d'ARN et on synthétise le premier brin d'ADN viral
- C- On va pouvoir continuer dans l'autre sens en synthétisant le deuxième brin d'ADN viral

On récapitule :

D'un **ARN viral**, on est passé à un **ADN double brin** appelé **PROVIRUS**.

En plus d'avoir un « recopiage » du génome viral, il y a une addition de deux régions essentielles : les **LTR** (Long Terminal Repeat), permettant l'étape d'intégration du provirus dans le génome de la cellule.

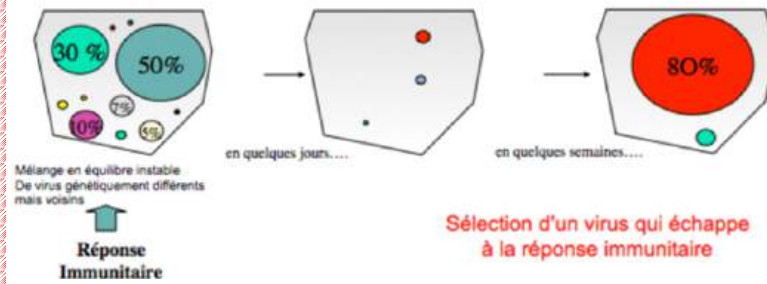
Ainsi, lors de cette synthèse de l'ADN proviral, la RT assure aussi des opérations de transfert de brins d'ADN, notamment pour produire les deux LTR présentes aux extrémités du Provirus.

Conséquences physiopathologiques liées à cette étape

La **reverse transcriptase** est une enzyme virale qui n'est **pas fidèle+++**, elle **n'a pas de mécanisme de correction**. Elle introduit donc des **erreurs lors de la phase de « recopiage » +++** (1 mutation toutes les 1000 ou 10000 bases synthétisées). De plus, s'attacher et se détacher de l'ADN et de l'ARN viral lors des opérations de transfert de brin entraîne aussi un **risque d'erreur par dérapage** (frameshift) à chaque ré-attachement. Il en résulte que la population virale chez un patient infecté est un **mélange en équilibre instable de virus génétiquement différent mais voisins**. Comme beaucoup de nouveaux virus sont produits chaque jour cela provoque une **grande diversité** : on parle de **QUASI-ESPECE +++**, d'où vont émerger les variants antigéniques et les mutants résistants aux antiviraux (la population virale peut échapper aux thérapeutiques antirétrovirales).

Le virus quand il voit que la cellule ne possède pas le récepteur CD4





Le patient est **infecté**, non pas par un seul virus, mais **par pleins de virus différents+++**, en proportions variables (certains sont majoritaires par rapport à d'autres)

La réponse immunitaire se déclenche (en réponse à l'infection) et en quelques jours, la réplication virale est en partie contrôlée.

Si certains virus ne sont pas éliminés, au bout de quelques semaines, on peut voir apparaître **un virus qui échappe totalement au système immunitaire** (et là c'est pas top...)

Et c'est cette situation que l'on souhaite contrer avec la mise en place d'une **thérapeutique**.

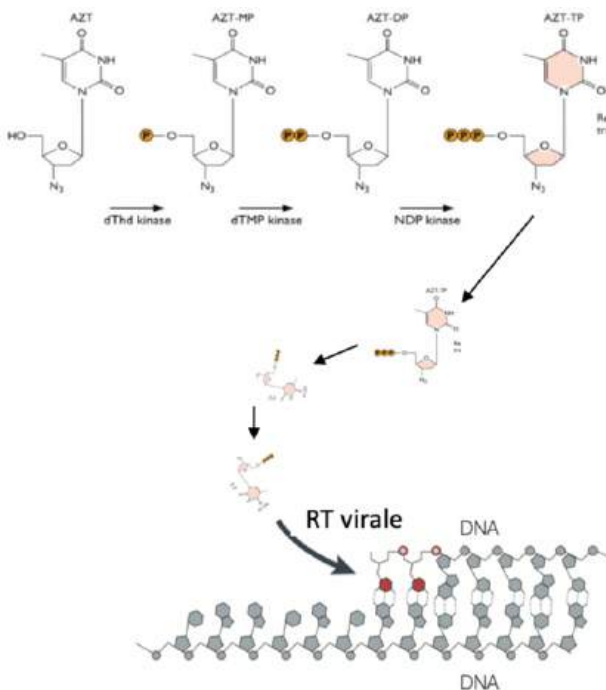
La réponse immune est une première étape importante mais l'ajout de médicaments permet d'éviter cette situation d'échappement au système immunitaire et de contrôler complètement la réplication virale.

⚡ Thérapeutiques contre le fonctionnement de la reverse transcriptase

Pour cette enzyme, il existe 2 types d'inhibiteurs :

- ♣ Les inhibiteurs **nucléosidiques** ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (**INTI**)
- ♣ Les inhibiteurs **non-nucléosidiques** de la transcriptase inverse (**INNTI**)

Mode d'action des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).



Les **INTI** sont des **analogues nucléosidiques** c'est à dire des molécules analogues des bases naturelles (= ressemblent à des bases naturelles) considérés comme des **prodrogues**.

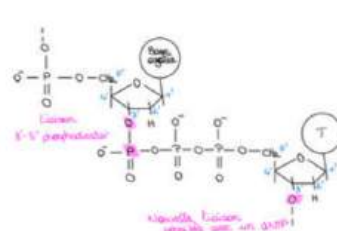
Le premier inhibiteur de la RT a été **l'azidothymidine** (AZT) ou zidovudine, **promédicament analogue de la thymidine**. On parle de prodrogue car l'AZT est initialement non phosphorylé

(Il ne peut pas être incorporé dans l'ADN par la RT s'il n'est pas triphosphorylé, à l'image de son analogue Thymidine). La forme triphosphate de le l'AZT (AZT-TP) est obtenue in vivo par l'action de kinases cellulaires.

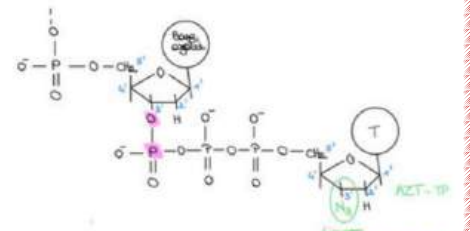
Cette molécule triphosphatée, **par compétition avec les nucléosides naturels**, est incorporée dans la chaîne d'ADN en cours de synthèse et **entraîne un arrêt de la chaîne d'élongation** au niveau de l'ADN viral naissant.

En effet, **l'AZT n'a pas de radical 3'OH**, indispensable pour accrocher de nouveaux nucléotides, mais un N3 en faisant un **terminateur de chaîne bloquant** ainsi la **transcriptase inverse**.

Car pour rappel L'ADN est une double hélice composée de déoxyribonucléotides phosphate (dNTP) reliés par des liaisons 3'-5' phosphodiester = liaison entre le OH en 3' du pentose du premier dNTP et le phosphate en 5' du second dNTP. Ainsi n'ayant pas de OH, aucun acide aminé ne pourra s'y fixer.



Introduction d'une Thymidine



Introduction d'AZT-TP

Le problème c'est qu'en monothérapie, **cet analogue n'est pas efficace sur le long terme** car : La RT du virus va **muter** et **n'incorporera plus l'AZT** lors de la synthèse du brin d'ADN. (elle va comprendre qu'elle se fait duper) Les **mutations de la RT** vont induire une nouvelle activité qui est la possibilité pour la RT **d'hydrolyser l'incorporation d'AZT sur la chaîne d'ADN néosynthétisée** et de la remplacer par une Thymidine naturelle.

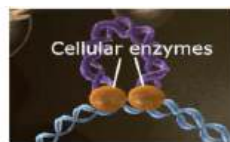
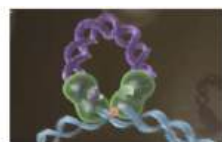
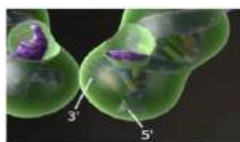


Étape 3 : Intégration du provirus VIH

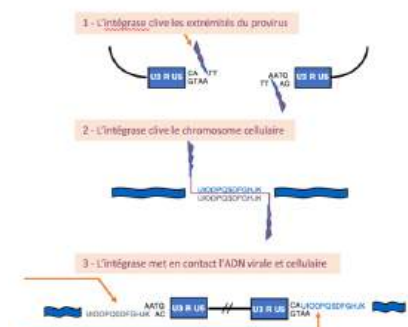
Après passage du pore nucléaire **le provirus (ADN double brin viral néosynthétisé) va pouvoir s'intégrer au génome cellulaire**. Cette étape est sous la dépendance d'une enzyme virale : **l'intégrase VIH**.

Cette dernière va :

- 1- **Cliver** les extrémités du **provirus** (les extrémités des LTR)
- 2- **Se fixer** sur le **provirus** et **migrer** avec lui à **travers le pore nucléaire**
- 3- **Cliver** aléatoirement **l'ADN cellulaire**
- 4- **Maintenir** le **provirus** au contact de **l'ADN cellulaire**



Les **enzymes cellulaires** vont alors **réparer l'ADN** (elles viennent combler les zones d'ADN simple brin). Le **provirus** est à partir de là, **intégré dans le génome cellulaire** et **pourra être maturé** comme tout **gène cellulaire** (transcription, traduction).



Thérapeutiques contre l'intégration du provirus du VIH à l'ADN

- Les **anti-intégrases** sont des molécules qui **se lient au site catalytique de l'enzyme et empêchent le clivage de l'ADN cellulaire**. Le **génomme viral** ne peut pas être intégré dans le génome cellulaire et il sera **progressivement hydrolysé et détruit** (pas de suite au cycle viral)

Étape 4 : Transcription et traduction des gènes viraux

L'**ADN viral** intégré est ensuite **transcrit et traduit** grâce à la **machinerie cellulaire** (comme si c'était un gène cellulaire classique). **Il n'y a donc pas de thérapeutiques pour cette étape+++**

◆ Transcription

L'ADN viral étant intégré dans l'ADN cellulaire cette étape de transcription va être réalisée grâce aux ARN polymérase cellulaire : **le virus "profite" de toute la machinerie cellulaire +++**.

Les ARNm viraux ont un seul site de déclenchement (LTR5') et de fin de la transcription (LTR3') mais **l'épissage (découpages et réassemblages) permet d'obtenir de nombreux ARNm codant pour différentes protéines virales**.

◆ Traduction et transport des protéines de structure

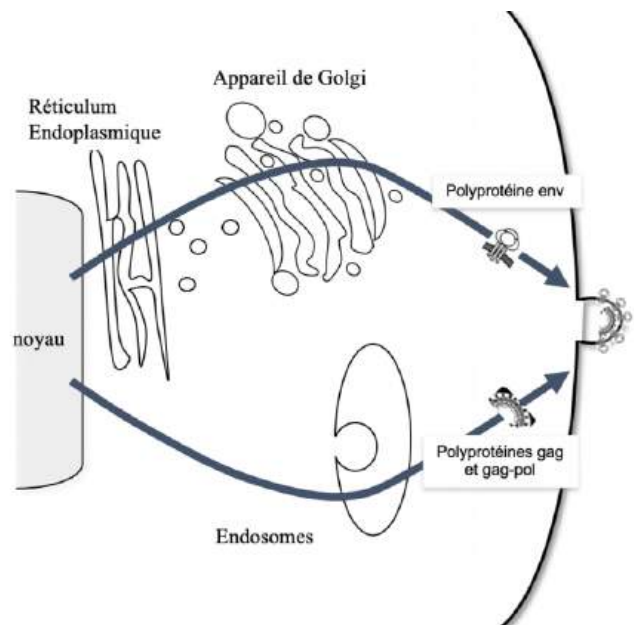
Il existe **2 voies distinctes de synthèse des précurseurs polypeptidiques** (ou polyprotéines) Gag, Gag-Pol et Env

→ Polyprotéine env :

Elle est traduite et routée **comme les autres protéines cellulaires** dans les différents compartiments cellulaires (RE et Golgi). Elle y subit les modifications post traductionnelles comme les autres protéines cellulaires (glycosylation et clivage par une protéase cellulaire pour obtenir gp120 et gp41). Les protéines matures gp120 et gp41 (issues de la traduction de la portion env : cf schéma), se localisent dans le bourgeon en cours de formation.

→ Polyprotéines gag et gag-pol :

Elles sont **traduites dans le cytoplasme**. Elles sont routées par des **protéines cellulaires cytoplasmiques** (= protéines endosomales d'adressage) **sans passer dans les différents compartiments cellulaires** (RE et Golgi)



Les polyprotéines immatures (toutes les protéines autres que les protéines d'enveloppe), couplées au génome viral, se localisent dans le bourgeon en cours de formation

➤ La maturation de ces polyprotéines par la protéase virale aura lieu après l'étape de bourgeonnement

Ainsi, nous avons créé un **nouveau virion immature**.

Étape 5 : Maturation du virion et clivage des précurseurs polypeptidiques gag et gag-pol et assemblage

Reprenons : après cette étape de transcription et traduction, les protéines virales vont être maturées par la protéase. Il y aura également création des structures internes du virus.

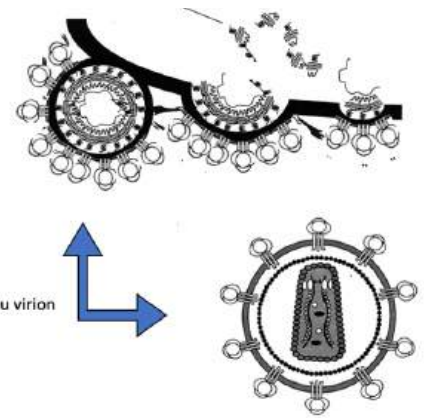
© Clivage

La **protéase virale**, active sous forme **dimérique**, est absolument **essentielle pour la maturation du virion**. Elle **clive les polyprotéines gag et gag-pol**.

Le clivage des précurseurs est nécessaire à l'accomplissement du cycle viral et à la synthèse des différentes protéines virales matures (de structure et à activité enzymatique) : gp41, gp120, p24, p17, p9 RT, IN, PR. Cette maturation protéolytique aboutit après l'étape de bourgeonnement. Si cette étape de clivage n'est pas effectuée, les nouveaux virions formés ne seront jamais infectieux.

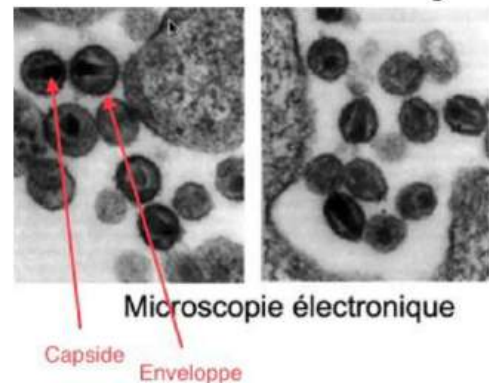
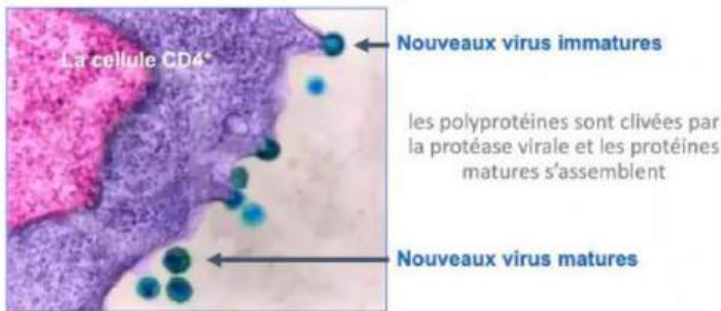
Après le clivage des polyprotéines immatures, les **protéines de structure s'assemblent** :

- ⊗ Les protéines p24 vont former la capsid virale (les protéines p24 s'auto-assemblent d'abord en capsomère)
- ⊗ Les protéines p17 vont former la matrice virale
- ⊗ Les protéines p9 sont d'autres protéines qui vont former la nucléocapsid virale (nucléocapsid = capsid + acides nucléiques)



⚡ Thérapeutiques contre la maturation des virions

Bourgeonnement VIH en microscopie électronique



Les **anti-protéases** sont des molécules qui se lient au site actif (catalytique) de l'enzyme virale et **empêchent le clivage des précurseurs polypeptidiques** (il n'y aura jamais de capsid dans le virion par exemple).

Les inhibiteurs de maturation bloquent la formation de la capsid, bien que l'étape de clivage ait bien eu lieu (pas d'assemblage en capsomère).

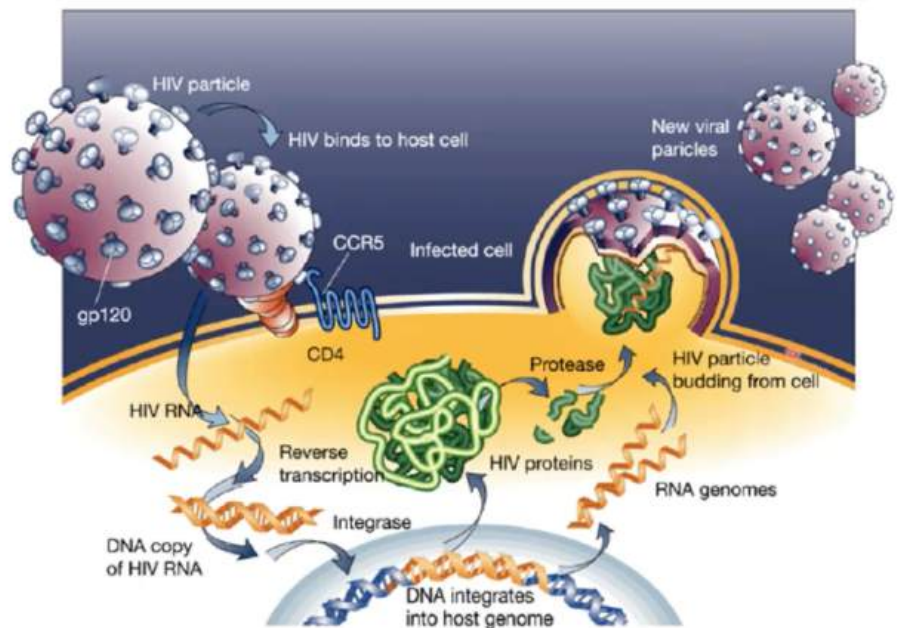
- On ne distingue pas les polyprotéines à l'intérieur des bourgeons en formation mais l'enveloppe est bien visible
- On distingue clairement l'enveloppe et la capsid des virions matures

Les virus matures sont **INFECTIEUX**.

Juste à côté je vous mets un petit aperçu, pour imager, du virus en Microscopie électronique sur lequel on distingue bien la capsid et l'enveloppe d'un virus ici mature.

RESUME DU CYCLE REPLICATIF DU VIH

- Production d'une grande quantité de virion
- Mais l'étape de rétrotranscription a introduit des mutations
- Les virus produits sont différents du virus qui a infecté la cellule



RESUME DES THERAPEUTIQUES ANTI RETROVIRALES

8 classes d'antirétroviraux se répartissent sur les 4 cibles que sont **l'enveloppe**, la **transcriptase inverse**, **l'intégrase (pour le provirus)** et la **protéase (pour la maturation du virions)** :

✕ Les inhibiteurs d'entrée sont de 4 sortes :

- ♣ Inhibiteurs d'attachement (anti-GP120)
- ♣ Inhibiteurs post attachement (stoppent les modifications de conformation de CD4)
- ♣ Antagonistes du corécepteur CCR5.
ATTENTION : il faut vérifier que la souche virale entre via le CCR5
- ♣ Inhibiteurs de la fusion, ciblés sur la gp41, comme le T-20 (se fixant sur la gp41, empêchant le repliement)

✕ Les inhibiteurs de la transcriptase inverse et intégrase :

- ♣ Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- ♣ Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- ♣ Les inhibiteurs d'intégrase (IN)

✕ Les inhibiteurs de la protéase (antiprotéases)

GROS RECAP DE LA PROF

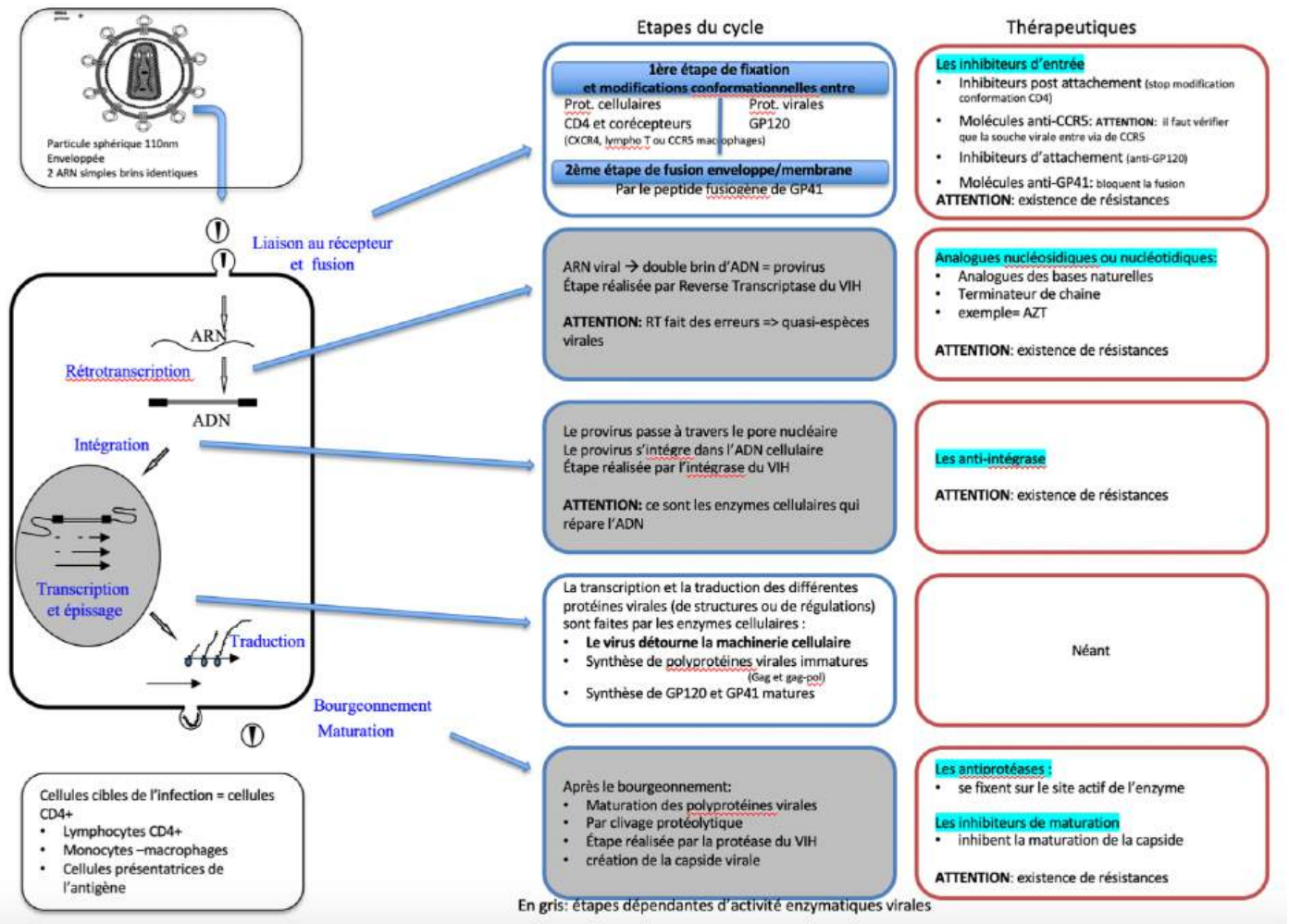


TABLEAU RECAP DU CYCLE ET DES THERAPEUTIQUES

Entrée du virus dans la cellule cible	<ul style="list-style-type: none"> o Inhibiteurs d'attachement (anti-GP120) o Inhibiteurs post attachement (stoppent CD4) o Antagonistes du corécepteur CCR5. o Inhibiteurs de la fusion stoppent gp41
Rétrotranscription de l'ARN viral et formation du provirus	<ul style="list-style-type: none"> o Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) o Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
Intégration du provirus VIH	<ul style="list-style-type: none"> o Inhibiteurs de l'intégrase
Traduction et transcription des gènes viraux	X
Clivage des précurseurs polypeptidiques gag et gag-pol et assemblage du virion	<ul style="list-style-type: none"> o Les inhibiteurs de la protéase (antiprotéases)

Dédicaces :

Dédi à ma copine, voilà t'es tout en haut soit contente
 Dédi à la famille dans son entièreté
 Dédi à mon père ce goat
 Dédi à ma mère cette goat
 Dédi à mon frère même s'il me clc à chanter sigma boy jsp quoi
 Dédi à ma sœur quand elle parle pas mal
 Dédi à Vicks qui met des remis en année lumière
 Dédi à Ethan qui est plus deter qu'Inoxtag quand il a gravit l'Everest
 Dédi à Gab même si c'est le seul mec qui ADORE la SNCF
 Dédi à Sach mon ptit cousin et au jeu auquel on a joué jusqu'à 3h du mat la veille de l'EB A WAY OUT
 Dédi à mon poulet même s'il est à Paris ce fou
 Dédi à Lenou mais anti dédi à son addiction à la star ac
 Dédi à Steph et Arthur qui douille en 2^{ème} année prépa Masséna mais heureusement ils sont bouillants
 Dédi à Côme et Edin
 Dédi à Leo qui est à la marine
 Dédi à LukAtlas le plus grand coureur de sa génération
 Dédi à Cytit' qui m'a abandonné pour prendre le train en cette douce matinée
 Dédi à Victoxine qui vous a agressé en amphi à la TTR
 Antidédi à Lison
 Dédi à Antoinezfront et à son pseudo autant à chier que son niveau à Brawl Star et en anglais
 Dédi à Féfé qui quant à lui est monstrueux à ce jeu
 Dédi à Greg l'ancien CT grâce à qui j'ai pu doubler une garde
 Dédi à Saïfibrose et à tous ses trajets de train
 Dédi à Ophélie qui me menace encore si je ne lui fais pas de dédi
 Dédi à tous mes fillot(e)s Nabil, Candice, Lilou, Ambre et Jihane, croyez en vous, vous êtes les boss que vous pensez être
 Dédi à Louis, donne tout mon gars ça va le faire
 Dédi à la BU de SJA, la meilleure BU de Nice
 Dédi au stand du CHU de Nice au studyrama
 Dédi à la prof de viro qui est la seule à avoir répondu à notre mail de présentation
 Dédi à Manon, qui va gérer pour son ECOS j'en suis sûr
 Dédi à Wejdene et à ses Hits 🙌

Dédi à toi 🧡 qui lit cette fiche, quels que soient tes résultats ne perds pas espoir, le plus gros reste à faire au S2, ta motivation va t'amener en p2, j't'envoie un max de force Et n'oublie jamais que

« Pierre qui roule n'amasse pas mousse »

