

Bases moléculaires des maladies liées aux lentivirus

Isabelle Legastelois, Caroline Leroux, Hélène Levrey, Jean-François Mornex

Les lentivirus constituent une famille de rétrovirus possédant une structure génétique commune, des mécanismes moléculaires de réplication et des interactions biologiques avec leur hôte qui leur sont propres. Ils provoquent, en général, des maladies à évolution lente, caractérisées par une longue période de latence aboutissant à la dégénérescence de multiples organes et à la mort (*tableau 1*). Ces maladies peuvent être associées à des infections opportunistes. L'hôte infecté présente alors une mosaïque de pathologies liées à l'infection virale. Les lentivirus ont comme cible *in vivo* les monocytes/macrophages et/ou les lymphocytes (*tableau 2*). Leur réplication est régulée par des gènes viraux non structuraux et des facteurs produits par les cellules de l'hôte [1]. Ces virus sont spécifiques de l'hôte et ont été décrits chez les ongulés, les primates et les carnivores. Les lentivirus des ongulés, comme le virus de l'anémie infectieuse équine (EIAV : *equine infectious anaemia virus*), ont été décrits au début du siècle. Le prototype du genre est le virus *visna-maedi* qui cause

I. Legastelois, C. Leroux, H. Levrey : Laboratoire d'immunologie et de biologie pulmonaire : Inserm CJF 93-08, Université Claude-Bernard et service de pneumologie, Hôpital Louis-Pradel ; Laboratoire de recherches sur les lentivirus chez les petits ruminants : Inra et École nationale vétérinaire ; Lyon, France.
J.-F. Mornex : Hôpital Louis-Pradel, BP Lyon Montchat, 69394 Lyon cedex 3, France.

Tirés à part : J.-F. Mornex

Tableau 1

Manifestations cliniques essentielles des infections lentivirales

Hôte	Virus	Maladie	
Ongulés Petits ruminants	<i>Visna-maedi</i> et CAEV	Pneumonie interstitielle diffuse Encéphalomyélite Amaigrissement Arthrite Mammite	
		Bovidés	BIV JDV
	Équidés	EIAV	Pneumonie interstitielle diffuse Encéphalite Fièvre Amaigrissement Anémie
	Primates Singe	SIV	Déficit immunitaire Infections opportunistes Syndrome neurologique Pneumonie interstitielle diffuse Arthrite
			Homme
	Carnivores Félidés	FIV	Déficit immunitaire Infections opportunistes Lymphadénopathie Syndrome neurologique Amaigrissement

Main clinical manifestations during lentiviral infections

Tableau 2

Infections lentivirales : cellules cibles *in vivo*

Hôte	Virus	Cellules cibles <i>in vivo</i>	
		Lymphocytes	Monocytes/ macrophages
<i>Ongulés</i>			
Petits ruminants	<i>Visna-maedi</i> et CAEV	-	+
Équidés	EIAV	-	+
Bovidés	BIV	+	?
	JDV	?	?
<i>Primates</i>			
Homme	VIH 1	+	+
Homme	VIH 2	+	+
Singe	SIV	+	+
<i>Carnivores</i>			
Félinés	FIV	+	+

+ : présence au cours de la maladie spontanée ; - : considérés comme absents ; ? : non déterminé.

Lentiviral infections : target cells *in vivo*

+: occur in spontaneous disease; **-**: considered as absent; **?**: not known.

une pneumonie progressive chronique (*maedi*) ainsi qu'une encéphalite (*visna*) chez le mouton [1, 2]. Le virus de l'encéphalite et de l'arthrite caprine (CAEV : *caprine arthritis encephalitis virus*) est très proche du virus *visna-maedi* et provoque chez la chèvre une arthrite [3]. Le virus de l'immunodéfi-

cience bovine (BIV : *bovine immunodeficiency virus*) a été isolé il y a une vingtaine d'années d'un troupeau présentant une lymphadénopathie [4] et a été étudié en détail plus récemment [5, 6]. Le *Jembrana* (JDV : *Jembrana disease virus*) est un virus bovin mis en évidence à Bali en 1964. Contrairement aux autres lentivi-

rus, il provoque une maladie fulgurante avec une période d'incubation très courte. Sa séquence génomique obtenue récemment confirme cependant son appartenance au groupe des lentivirus [7]. Le VIH 1, isolé pour la première fois en 1983, est la cause du syndrome d'immunodéficience acquise (Sida) chez l'homme [8, 9]. Peu de temps après l'isolement du VIH 1, plusieurs lentivirus de primates non humains ont été identifiés. Ces virus de l'immunodéficience simienne (SIV: *simian immunodeficiency virus*) comprennent le SIVMAC, isolé d'un singe rhésus présentant un lymphome [10], le SIVAGM, isolé d'un singe vert d'Afrique ne présentant pas de symptômes [11], le SIVSMM isolé d'un singe *sooty mangabe* [12], et le SIVMND, isolé d'un mandrill apparemment sain [13]. Les SIV sont normalement peu ou pas pathogènes mais, en revanche, une infection expérimentale peut provoquer une maladie fatale en quelques mois. Un autre lentivirus humain, le VIH 2, a été isolé à partir d'un patient d'Afrique de l'Ouest [14]. Ce virus, qui s'est révélé plus proche du SIVSMM et du SIVMAC que du VIH 1 [15], apparaît d'ailleurs moins pathogène que le VIH 1. Enfin, le virus de l'immunodéficience féline (FIV : *feline immunodeficiency virus*) a été mis en évidence à la même époque [16].

Structure des lentivirus

Structure des particules virales [17, 18]

Les particules lentivirales ont un diamètre de 80 à 100 nanomètres (*figure 1*). La capside, qui a un aspect de cône tronqué en microscopie électronique, est composée de protéines capsidiales codées par le gène *gag*. Elle contient le génome viral constitué de deux molécules identiques d'ARN positifs associées à la transcriptase inverse (RT : *reverse transcriptase*) et à des nucléoprotéines. Elle est entourée de l'enveloppe virale, formée de phospholipides (issus de la membrane plasmique), ainsi que des glycoprotéines de surface (SU) et transmembranaires (TM), associées de manière non covalente.

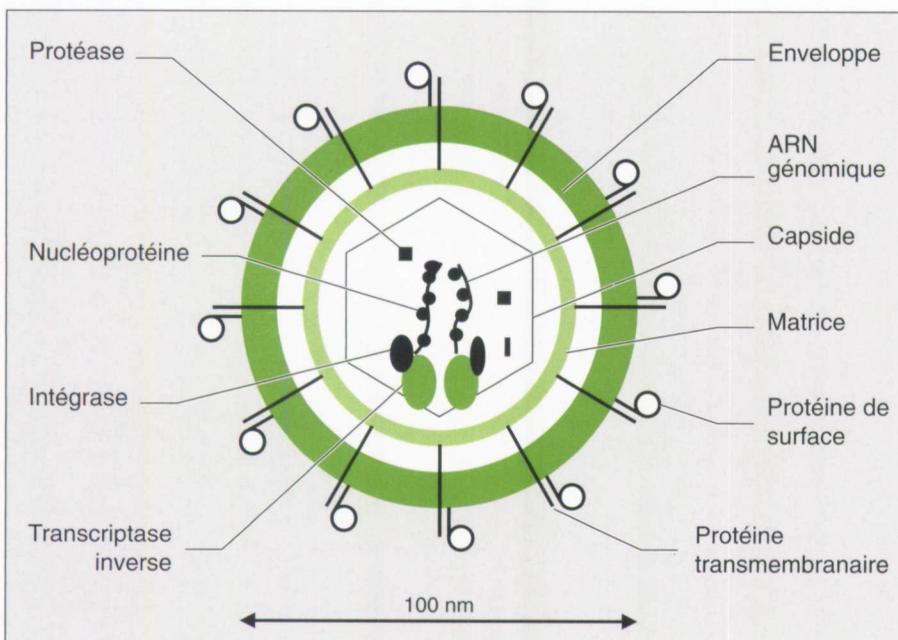


Figure 1. Représentation schématique d'une particule lentivirale.

Figure 1. Schematic lentiviral particle.

Organisation génomique

Le génome des lentivirus est constitué de deux molécules d'ARN positifs d'environ 10 000 paires de bases. Le génome proviral est composé de régions terminales non codantes, les LTR (*long terminal repeat*), et de régions internes codant pour les protéines virales de structure et les protéines de contrôle de l'expression virale (figure 2). La partie centrale du génome porte les gènes codant pour les protéines de structure (*gag* et *env*) et les enzymes virales (*pol*). Le gène *gag* (*group antigen*) code pour un précurseur protéique dont le clivage permet l'obtention des protéines de la matrice, de la capsid et des nucléoprotéines. Le gène *pol* code pour des protéines douées d'activités enzymatiques, c'est-à-dire la RT associée à l'activité RNase H, l'intégrase et la protéase. Le gène *env* code pour les glycoprotéines de l'enveloppe virale. Le génome lentiviral comprend également de petits cadres ouverts de lecture situés entre les gènes *pol* et *env* et dans le gène *env*, codant pour différentes protéines régulatrices Tat, Rev, Vif, Vpu, Vpr et Nef pour le VIH 1 (figure 2, tableau 3). Les gènes codant pour des protéines virales sont encadrés par deux régions terminales (U3-R-U5) jouant un rôle au cours de la réplication du génome et constituant le site d'action des produits des gènes transactivateurs [19]. Ces LTR sont responsables de la régulation de l'expression des gènes viraux et de l'intégration de l'ADN proviral dans le génome cellulaire (figure 3).

Interaction des lentivirus avec un récepteur cellulaire

La première étape de l'infection des cellules par un virus est la fixation des virions sur la membrane cellulaire. Lors de cette interaction, une glycoprotéine de surface du virus s'associe à une molécule (récepteur) de la membrane cellulaire, mais peu de récepteurs cellulaires ont été identifiés pour les lentivirus.

Récepteur du VIH 1

Le VIH 1 pénètre dans la cellule par l'intermédiaire de la molécule de CD4

présente à la surface des lymphocytes auxiliaires et des phagocytes mononucléés [20]. Néanmoins, le virus VIH 1 infecte *in vivo* (et est capable d'infecter *in vitro*) différentes cellules n'exprimant pas cette molécule, comme par exemple des cellules cardiaques [21] et des cellules du système nerveux [22]. Le galactosyl céramide (GalCer) a été identifié comme récepteur potentiel du VIH 1 dans les cellules du système nerveux [23]. En présence d'anticorps, le virus peut également entrer dans les cellules via le récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines ou le récepteur du complément [24].

Récepteurs des autres lentivirus

La molécule CD4 est également récepteur pour SIV. La nature précise du récepteur cellulaire des lentivirus des petits ruminants n'est pas encore déterminée ; cependant, certains travaux montrent des interactions spécifiques entre le virus et la cellule. L'infection de cellules de membranes synoviales de chèvre par CAEV est inhibée par la préincubation de ces cellules avec la glycoprotéine de surface gp135 recombinante [25]. L'infection des cellules met donc en jeu une interaction entre

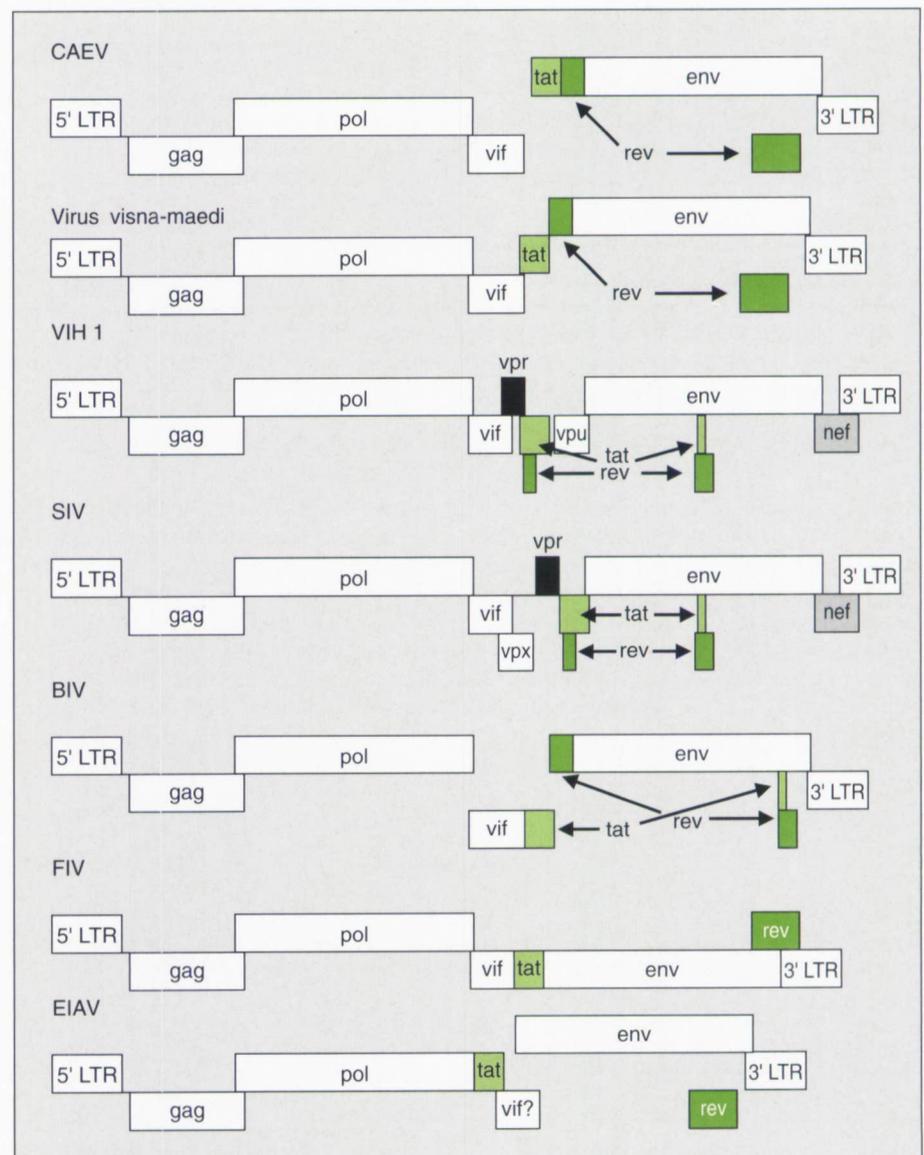


Figure 2. Organisation génomique des lentivirus (d'après Clements et Payne [34]).

Figure 2. Genomic organization of lentiviruses.

Tableau 3

Nature et fonctions des protéines lentivirales (d'après Levy, 1993)

Protéines	Taille (kDa)*	Fonction
Gag	p25 (p24) p17 p9 p6	Protéine structurale de la capside Protéine de la matrice Protéine se fixant à l'ARN Protéine se fixant à l'ARN
Polymérase	p51 p66	Transcriptase inverse, RNase H
Protéase	p15	Modification post-traductionnelle des protéines virales
Intégrase	p11	Intégration de l'ADNc viral
Enveloppe	gp120 gp41	Glycoprotéine de surface Glycoprotéine transmembranaire
Tat	p14	Transactivation des gènes viraux
Rev	p19	Régulation du transport des ARNm viraux épissés
Nef	p27	Facteur négatif, diminue l'expression virale
Vif	p23	Augmente l'infectiosité des virions et la transmission cellule/cellule
Vpr	p18	Aide la réplication virale
Vpu***	p15	Aide à la libération des virions
Vpx**	p15	Aide l'infectivité

* Les tailles indiquées sont celles des protéines de VIH 1 ou VIH 2,

** uniquement dans les génomes de VIH 2 et SIV,

*** uniquement dans le génome de VIH 1.

Nature and functions of lentiviral proteins (Levy, 1993)

* The protein sizes are those from HIV 1 or HIV 2, ** only seen in HIV 2 and SIV genomes, *** only seen in HIV 1 genome

la gp135 et un récepteur ou un complexe membranaire. Par ailleurs, des anticorps dirigés contre une molécule de 50 kDa, de fonction inconnue, présente à la surface des cellules de plexus choroïde de mouton, bloquent l'infection de ces cellules par le virus *visna-maedi* [26]. Des polypeptides de la molécule du complexe majeur d'histo-

compatibilité (CMH) de classe II interviennent vraisemblablement dans la fixation du virus sur la cellule cible [27]. Enfin, le virus *visna-maedi* peut infecter les macrophages, en présence d'anticorps, par l'intermédiaire du récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines [28]. Les récepteurs de FIV, EIAV et BIV sont inconnus.

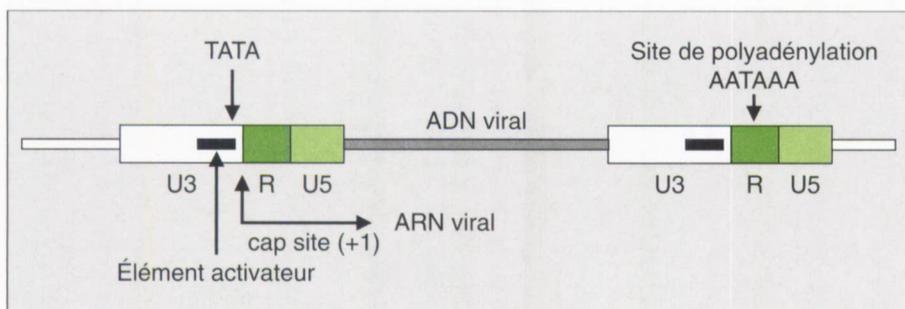


Figure 3. Structure des Long terminal repeat (LTR) des lentivirus (d'après Clements et Payne [34]).

Figure 3. Structure of Long terminal repeat (LTR) of lentiviruses.

Le cycle lentiviral

Le cycle lentiviral a surtout été étudié dans le cas du VIH 1. L'interaction entre le virion et le récepteur cellulaire entraîne un changement de conformation de la glycoprotéine de surface, suivi de sa coupure protéolytique et du démasquage du domaine de fusion situé à l'extrémité amino-terminale de la protéine membranaire. Après la fixation de la glycoprotéine de surface sur le récepteur cellulaire et la fusion des lipides membranaires viraux et cellulaires, la capsid est injectée dans la cellule, puis dégradée, libérant l'ARN viral. L'ARN est rétrotranscrit en partie dans le cytoplasme et dupliqué en ADN bicaténaire, qui est ensuite transporté vers le noyau et s'intègre dans l'ADN de l'hôte. Les lentivirus, à la différence des autres genres de rétrovirus, peuvent s'intégrer dans des cellules qui ne sont pas en division. L'ADN proviral dirige la formation d'ARN génomiques non épissés, identiques aux ARNm codant pour les protéines Gag et Pol, et la formation d'ARNm épissés, codant pour les protéines régulatrices et les protéines d'enveloppe. Après l'assemblage de la capsid et l'encapsidation de l'ARN génomique, les virions sont libérés par bourgeonnement et incorporation des protéines de l'enveloppe virale assemblées au niveau de la membrane cellulaire (figure 4).

Induction de l'expression virale

La transcription du génome viral se déroule en deux phases ; la phase précoce, aboutissant à la production des protéines régulatrices, et la phase tardive, produisant des protéines de structure et des enzymes viraux [29]. L'expression du génome viral est sous la dépendance de protéines viraux de régulation, mais également du stade de différenciation de la cellule cible, ainsi que de différentes protéines qu'elle est susceptible de produire tels que des facteurs de transcription cellulaires ou des cytokines.

Rôle des protéines viraux régulatrices

Le génome des lentivirus comprend des cadres ouverts de lecture codant pour

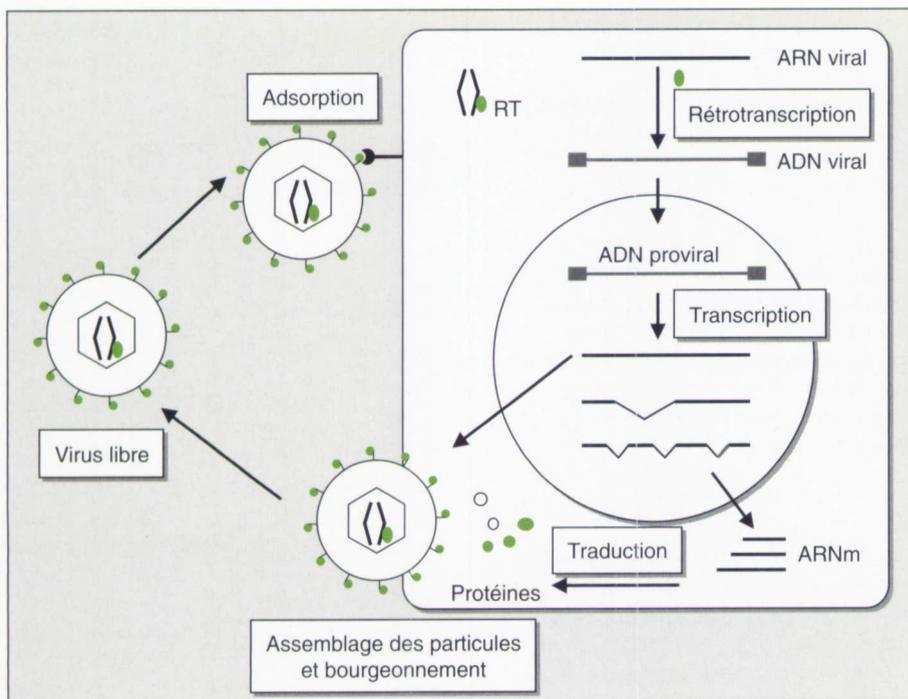


Figure 4. Cycle lentiviral.

Figure 4. Lentiviral cycle.

des protéines qui soit régulent l'expression des gènes (Tat et Rev), soit contrôlent la production de particules virales infectieuses (Vif et Vpu) ou qui semblent impliquées dans les manifestations de la maladie *in vivo* (Vpr et Nef). Le nombre de ces cadres ouverts de lecture est différent selon les lentivirus. Le génome des lentivirus des animaux ne possède pas tous les gènes de régulation présents dans le génome du VIH 1, suggérant une régulation différente d'un lentivirus à l'autre. Cependant, les fonctions des protéines régulatrices sont analogues chez tous les lentivirus, lorsqu'elles ont été mises en évidence (figure 2, tableau 3). Les ARNm codant pour Tat, Rev et Nef sont produits précocement après le début de la transcription. La protéine Tat augmente l'expression des gènes lentiviraux aux niveaux transcriptionnel et post-transcriptionnel [30]. VIH 1, VIH 2, SIV, BIV et ELAV possèdent une région TAR (*Tat activating region*) en 3' des ARNm viraux formant une boucle sur laquelle se fixe la protéine Tat. *Visna-maedi*, CAEV et FIV ne possèdent pas cette région TAR. Tat du virus *visna-maedi* se fixerait au niveau du site AP1 le plus proche de la boîte TATA [31]. Un niveau critique de Rev est nécessaire au passage de la phase précoce de réplication à la phase tardive

de l'expression des gènes viraux. La protéine Rev facilite l'exportation des ARNm du noyau au cytoplasme en se fixant sur une région structurée des ARNm appelée RRE (*Rev-responsive element*) présente dans le gène *env* du génome [32, 33]. La protéine Nef pourrait inhiber l'activité *in trans* des LTR du VIH 1 et retarder la réplication du virus en culture. Cette protéine pourrait donc jouer un rôle dans l'établissement de la latence [18]. La protéine Vif (*viral infectivity factor*) facilite l'infectiosité et la propagation du virus dans les lymphocytes et les macrophages. La protéine Vpu a un rôle important dans la formation et la libération des particules virales. Elle peut également dégrader le CD4, le récepteur cellulaire d'HIV 1 et d'HIV 2. Chez les lentivirus des primates, la protéine Vpr semble influencer la capacité de réplication du virus dans des cellules qui ne se divisent pas [34].

Importance du stade de maturation cellulaire

Alors que, *in vitro*, le VIH peut infecter les lymphocytes T CD4⁺ au repos ou activés avec la même efficacité, sa capacité à se répliquer dans ces cellules est dépendante de leur stade d'activation

[35]. La lignée des monocytes/macrophages constitue les cellules hôtes des lentivirus de la chèvre et du mouton dans le système nerveux central, le poumon, la rate, les articulations et les autres tissus [36, 37]. Comme pour les primates, la réplication des lentivirus des petits ruminants est liée à la maturation des cellules : les promonocytes et les monocytes maintiennent le virus sous la forme d'ADN proviral alors que, dans les macrophages différenciés, l'expression virale peut avoir lieu [38].

Rôle des facteurs de transcription cellulaire

La transcription du génome des lentivirus est dépendante de la présence de facteurs de transcription cellulaire spécifiques des cellules infectées. Ainsi, un des facteurs qui active la transcription du VIH 1, du VIH 2 et de SIV est le facteur de transcription cellulaire NF-KB, protéine présente dans les lymphocytes T et les monocytes [39]. Les virus *visna-maedi*, CAEV et FIV utilisent les facteurs de transcription cellulaire *c-jun* et *c-fos* qui se fixent sur les séquences AP1 du LTR du génome viral [40]. À côté des facteurs de transcription cellulaire bien déterminés, il existe des sites de fixation potentiels pour d'autres facteurs dans la région U3 du génome lentiviral. Cette région étant hautement variable, ces facteurs pourraient permettre aux lentivirus d'être activés au niveau transcriptionnel dans des environnements cellulaires et des organes spécifiques. La région U3 du génome pourrait être à l'origine du tropisme cellulaire et jouer un rôle important dans les lésions associées aux lentivirus.

Rôle des cytokines

L'effet des cytokines sur l'activation de la réplication virale a été étudié, surtout, dans le cas de l'infection par le VIH 1. Certaines cytokines comme l'IL1, l'IL3, l'IL6, le TNF α , le TNF β , l'IFN γ (interféron gamma) et le GM-CSF (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*), sont capables d'activer l'expression virale dans des lignées de monocytes/macrophages infectées chroniquement par le VIH 1 et dans des cultures primaires de ces cellules. Le TNF α et le TNF β peuvent également induire l'expression du VIH dans les lymphocytes T infectés chroniquement. En revanche, l'IFN α et

Summary

Molecular basis of lentivirus induced diseases

I. Legastelois, C. Leroux, H. Levrey, J.-F. Mornex

Lentiviruses are a family of non oncogenic retroviruses that infect humans and animals. They induce chronic inflammatory and/or degenerative diseases of the lung, mammary gland, joints and central nervous system (table 1). In vivo, they can infect cells of the monocyte/macrophage lineage and/or lymphocytes (table 2). Some of them, for exemple HIV 1 in humans, are the agents of a severe immunodeficiency syndrome. Mature virions appear as spherical or ellipsoid particles, 80-100 nm in diameter. The cone-chaped core contains two identical molecules of genomic RNA associated with reverse transcriptase and is surrounded by a cell membrane-derived envelope (figure 1). Genomic RNA is positive-stranded and about 10 000 bases long. It contains the 5'-gag-pol-env- 3' genes encoding the structural and enzymatic proteins, flanked by the long terminal repeats containing regulatory elements (figures 2 and 3). The main difference between the genus Lentivirus and other retroviruses is the presence of additional genes encoding regulatory proteins (table 3) involved in gene expression (Tat and Rev), production of infectious particles (Vif and Vpu), and disease events (Vpr and Nef). The most important receptor for HIV 1 and SIV is the CD4 molecule. The receptors for other lentiviruses are not well known. The viral cycle is common to all lentiviruses (figure 4), while genome expression is dependent on viral regulatory proteins, cellular differentiation, transcription factors and cytokines. Infection of immune cells, particularly the macrophage, is the basis for the multi-organ disease seen in all lentiviral infections. Lentiviruses that cause immune deficiency disease also infect CD4-bearing T-lymphocytes. The sheep lentivirus (visna-maedi) and the goat lentivirus (CAEV) induce lymphocytic interstitial pneumonia like that seen in children infected with HIV 1. These viruses do not induce immunosuppression so opportunistic infections are avoidable, making them suitable models for investigation of the primary cause of interstitial pneumonia and the interactions between cells and lentiviruses (figure 5).

Cahiers Agricultures 1996 ; 5 : 89-98.

l'IFN β exercent une activité suppressive sur l'infection par le VIH, tout comme l'IL4 et le TGF β (*tumor growth factor beta*) [41]. Récemment, Cocchi a montré que des cytokines appartenant à la famille des β -chémokines, RANTES (*regulated upon activation, normal T expressed and presumably secreted*), MIP1 α (*macrophage inflammatory peptide 1 alpha*) et MIP1 β produites par les lymphocytes T CD8 $^+$, sont capables d'inhiber l'infection *in vitro* de cellules par plusieurs souches de VIH 1, VIH 2 et SIV [42].

Pathologies liées aux lentivirus

Les lentivirus sont responsables, en général, de maladies à développement lent. L'infection des cellules immunitaires, en particulier des macrophages, est la base du développement de maladies chroniques affectant de nombreux organes dont le système nerveux central, le poumon, l'articulation et la glande mammaire (*tableau 1*). Seuls les lentivirus qui

infectent en priorité les lymphocytes T CD4 $^+$ sont responsables d'un déficit immunitaire.

Atteinte du système immunitaire

Un syndrome de déficit immunitaire est rencontré chez l'homme infecté par le VIH 1 ou le VIH 2, chez le chat infecté par le FIV et chez le singe infecté par le SIV. Chez l'homme infecté par le VIH 1, l'immunosuppression est due à la disparition progressive des lymphocytes T CD4 $^+$, ainsi qu'à un défaut de fonctionnement de ces cellules. Dans 50 à 70 % des cas, la primo-infection se traduit par un syndrome de mononucléose aiguë, trois à six semaines après la contamination. Cette période est associée à une virémie importante et on observe une réponse immunitaire en une semaine à trois mois. Cette réponse est apparemment insuffisante. En effet, elle permet de supprimer presque complètement la réplication virale, mais le virus persiste, en particulier dans les ganglions qui jouent le rôle de réservoir [41]. Les patients entrent dans la phase de latence clinique, qui peut durer plusieurs années, caractérisée par une diminution progressive des lymphocytes T CD4 $^+$ alors que la virémie est très basse ou absente ; ils ne développent en général pas de symptômes pendant cette phase de la maladie. Mais, lorsque le nombre de lymphocytes T CD4 $^+$ devient inférieur à 200 cellules/ml dans le sang, le risque de développer des maladies opportunistes et des tumeurs augmente considérablement [43]. Les mécanismes qui entraînent la chute du nombre de lymphocytes T CD4 $^+$ sont multiples. Le virus peut tuer ces cellules directement par un effet cytopathique. La réponse immunitaire de l'organisme contre le VIH 1 contribue à la déplétion des lymphocytes T CD4 $^+$ par le biais, par exemple, des lymphocytes T cytotoxiques dirigés contre le virus qui détruisent petit à petit les cellules infectées. Enfin, un mécanisme de mort cellulaire programmée, ou apoptose, a été proposé pour expliquer la mort des cellules non infectées [41]. Chez le chat infecté par le FIV, comme chez l'homme infecté par le VIH 1, on observe un syndrome d'immunodéficience caractérisé par une déplétion lymphoïde suivie d'une recrudescence des maladies opportunistes [44]. L'infection expérimentale de singes, avec des souches SIVMAC ou SIVSMM

par exemple, provoque un syndrome d'immunodéficience comparable à celui observé chez l'homme infecté par le VIH 1 [45].

Atteinte du système nerveux central

Une atteinte du système nerveux central est décrite au cours de l'infection par la plupart des lentivirus (tableau 1). Chez l'homme, les complications neurologiques sont particulièrement fréquentes au cours des infections par le VIH 1. Elles peuvent survenir à tous les stades de l'infection (depuis la séroconversion jusqu'au stade final de la maladie) et concerner tous les composants du système nerveux : encéphale, moelle épinière et système nerveux périphérique. La diversité de ces complications est très grande. L'encéphalopathie liée au VIH 1 est la plus fréquente des atteintes neurologiques au cours du Sida. Elle n'est pas liée à des infections opportunistes ou à un syndrome tumoral et se manifeste à un stade évolué de la maladie (moins de 100 lymphocytes T CD4⁺/ml). Macroscopiquement, il existe une atrophie cérébrale diffuse. Sur le plan microscopique, on note dans la substance blanche des foyers de démyélinisation associés à une gliose astrocytaire réactionnelle qui peut s'étendre aux structures grises sous-corticales et, pratiquement toujours, des multiples petits nodules constitués de macrophages, lymphocytes et cellules microgliales dispersés à travers la substance blanche profonde et la substance grise sous-corticale [46]. On rencontre également des cellules géantes multinucléées, et des infiltrats périvasculaires de lymphocytes et de monocytes/macrophages sont souvent observés. Des lésions similaires peuvent être trouvées dans la moelle épinière qui est cependant plus souvent le siège d'une myélopathie vacuolaire [47, 48]. Les cellules infectées par le VIH 1 dans le cerveau sont les phagocytes mononucléés (macrophages cérébraux, cellules microgliales) et les cellules géantes multinucléées [49]. Chez l'enfant, les astrocytes peuvent également être infectés [48]. Les lésions cérébrales observées se traduisent par des troubles cognitifs, moteurs et comportementaux [46]. Chez le mouton infecté par le virus *visna-maedi*, les lésions du système nerveux sont de type inflammatoire avec de nombreux macrophages, lymphocytes et plasmocytes dans les zones périvascu-

lares [37, 50, 51]. Elles se traduisent par des troubles de la marche, un tremblement des lèvres, une inclinaison anormale de la tête puis, à un stade plus avancé, on observe une paralysie et un amaigrissement. Des lésions du système nerveux, très proches de celles observées dans le cas d'une infection du mouton par le virus *visna-maedi*, sont observées chez la chèvre âgée de un à quatre mois infectée par le CAEV [37]. L'atteinte du système nerveux chez le chat infecté par le FIV est une conséquence de l'effet direct du virus sur les cellules cérébrales. Les lésions observées sont similaires à celles observées lors d'une infection de l'homme par le VIH 1 [44]. Les singes rhésus infectés expérimentalement par le SIVMAC développent une méningoencéphalomyélite aboutissant à des troubles cognitifs et moteurs [52].

Atteinte pulmonaire

Suite à une infection lentivirale, une atteinte pulmonaire a été observée chez le mouton, la chèvre, le cheval, l'homme et le singe.

Elle est fréquente chez les patients infectés par le VIH 1. La mortalité élevée fait souvent suite à des complications infectieuses et tumorales. Cependant, il a été démontré que la pneumopathie interstitielle lymphoïde résulte, elle, d'une atteinte spécifique du poumon suite à une infection par le VIH 1, et non de complications infectieuses ou tumorales. Décrite surtout chez l'enfant après une contamination périnatale par le virus et plus rarement chez l'adulte [53], elle est due à l'interaction du virus lui-même avec sa cible cellulaire et le tissu environnant. Elle consiste en une infiltration diffuse de lymphocytes T CD8⁺, de plasmocytes, d'immunoblastes et d'histiocytes dans l'interstitium, associée à des nodules dispersés de cellules mononucléées [54].

Au cours de l'infection du mouton par le virus *visna-maedi*, on observe une pneumopathie interstitielle diffuse, d'évolution clinique chronique, également appelée pneumonie progressive ovine ou *maedi* qui s'apparente à la pneumopathie interstitielle lymphoïde observée chez l'enfant. Celle-ci s'accom-

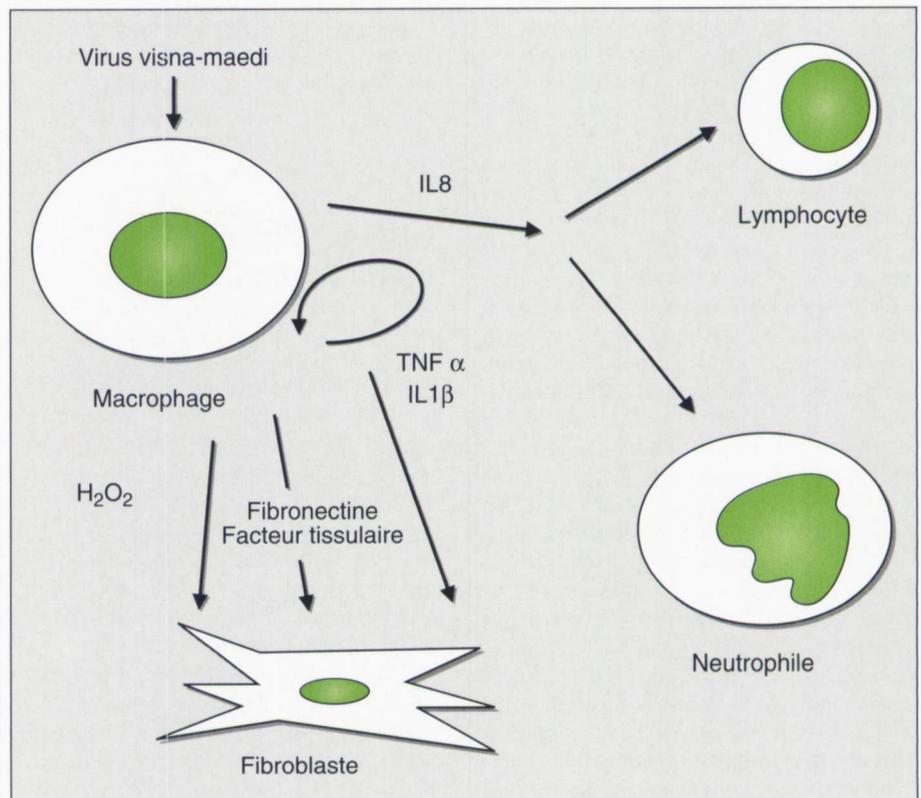


Figure 5. Interaction cellulaire après infection des macrophages alvéolaires par le virus *visna-maedi*.

Figure 5. Cellular interaction after *visna-maedi* infection of alveolar macrophages.

pagne d'une hyperplasie lymphoïde, d'une alvéolite murale et luminale, d'une myomatose et d'une fibrose [55, 56]. L'alvéolite luminale est caractérisée par la présence, en quantité très augmentée, de macrophages, lymphocytes et neutrophiles [57]. Les moutons adultes présentent une insuffisance respiratoire avec dyspnée d'effort et toux, qui s'aggrave progressivement et évolue inexorablement vers la mort [51, 58]. Au cours de l'infection spontanée du mouton par le virus *visna-maedi*, les macrophages alvéolaires sont activés et expriment de façon accrue des antigènes d'histocompatibilité de classe II, tout en libérant des médiateurs de l'établissement de la réaction inflammatoire. En particulier, ils produisent de la fibronectine, facteur stimulant la croissance des fibroblastes et intervenant dans le remodelage de l'interstitium pulmonaire [57]. L'infection expérimentale d'agneaux nouveau-nés et l'infection *in vitro* de macrophages alvéolaires par le virus *visna-maedi* sont responsables d'une induction des ARNm du facteur tissulaire, protéine transmembranaire activant la voie extrinsèque de la coagulation, à l'origine d'une augmentation de l'activité procoagulante de ces cellules [59]. Les macrophages alvéolaires de poumons naturellement infectés ou d'agneaux expérimentalement infectés libèrent des oxydants de façon accrue par rapport aux témoins. Enfin, les macrophages alvéolaires d'animaux expérimentalement infectés et les macrophages infectés *in vitro* par le virus *visna-maedi* sont capables de produire des quantités accrues d'ARNm d'IL8, une α -chémoquine capable d'attirer les neutrophiles et les lymphocytes et ainsi de participer à l'alvéolite [60]. *In vitro*, les macrophages infectés produisent également des quantités accrues d'ARNm d'IL1 β et de TNF α (*tumor necrosis factor α*), deux cytokines pro-inflammatoires dont la synthèse précède celle des messagers de l'IL8 (résultats non publiés). L'induction des ARNm de l'IL8 pourrait donc être due, au moins en partie, à l'activation du gène par l'IL1 β et le TNF α (figure 5). Une infection par CAEV provoque chez la chèvre une atteinte pulmonaire tout à fait semblable à celle observée chez le mouton infecté par le virus *visna-maedi* [37]. Une pneumopathie peut être observée chez le singe rhésus expérimentalement infecté par SIVMAC : elle se caractérise par une infiltration diffuse du parenchyme pulmonaire et des espaces alvéolaires

par un grand nombre de macrophages et de cellules géantes multinucléées. Une hyperplasie lymphoïde est également présente au niveau pulmonaire, semblable à celle observée chez l'enfant infecté par le VIH 1 [45].

Atteinte des articulations

Chez le mouton infecté par le virus *visna-maedi*, il peut exister une arthrite du carpe et du tarse [61] qui se traduit par un œdème des tissus périarticulaires, une minéralisation des tendons et de la capsule articulaire, une prolifération des membranes synoviales avec infiltration de cellules mononucléées et formation d'un pannus synovial. Ces mêmes lésions sont retrouvées avec une plus grande fréquence et une plus grande intensité lors de l'infection de la chèvre adulte par le CAEV [62]. Les singes infectés expérimentalement par certaines souches de SIV peuvent présenter une arthrite primaire [63]. Chez l'homme infecté par le VIH 1, une arthrite est observée dans 11,9 % des cas [64]. Des antigènes du VIH 1 retrouvés dans le tissu synovial de patients séropositifs pourraient être à l'origine d'une réponse immunitaire (une grande partie des lymphocytes T cytotoxiques est retrouvée à proximité des synoviocytes) entraînant une réaction inflammatoire et une destruction du tissu [65].

Atteinte des glandes mammaires

Les lésions du tissu mammaire chez la chèvre sont les mieux décrites parmi les lentiviruses animales [66]. Elles consistent en une infiltration plus ou moins intense de lymphocytes et de plasmocytes dans le tissu interstitiel, avec accumulation autour des canaux galactophores. La densité des infiltrations lymphocytaires varie et peut aller jusqu'à la formation de nodules lymphocytaires plus ou moins organisés. Ces lésions sont systématiquement retrouvées au cours de l'infection de la chèvre par le CAEV, mais également de façon moins systématique au cours de l'infection du mouton par le virus *visna-maedi*. Elles se traduisent soit par un syndrome aigu (le « pis de bois »), soit par une mammite subclinique à répercussion sanitaire et économique non négligeable.

Conclusion

L'étude de l'organisation génomique des différents lentivirus et du rôle de leurs gènes régulateurs, ainsi que la recherche des interactions existant entre le virus et sa cellule cible, en particulier la modulation d'expression du génome viral par des protéines cellulaires (facteurs de transcription, cytokines), ont permis de mieux comprendre les événements observés lors d'une infection lentivirale chez l'homme. La plupart des lésions tissulaires sont la conséquence d'interactions entre les lentivirus et leurs cellules cibles conduisant à la libération de messagers intercellulaires responsables du maintien d'une inflammation et de la désorganisation de l'architecture du tissu infecté. Les cellules de la réponse immunitaire peuvent à leur tour contrôler le niveau de réplication virale ■

Remerciements

Ce travail a été soutenu en partie par l'Agence nationale de recherche sur le Sida (ANRS), la Fondation pour la recherche médicale et Sidaction. I. Legastelois est boursière du MESR, C. Leroux de la Fondation pour la recherche médicale et H. Levrey de la Fondation Mérieux.

Références

1. Narayan O, Clements J. Biology and pathogenesis of lentiviruses. *J Gen Virol* 1989 ; 70 : 1617-39.
2. Haase AT. Pathogenesis of lentivirus infections. *Nature* 1986 ; 322 : 130-6.
3. Crawford T, Adams D, Cheevers W. Chronic arthritis in goats caused by a retrovirus. *Science* 1980 ; 207 : 997-9.
4. Van der Maaten MJ, Boothe AD, Seger CL. Isolation of a virus from cattle with persistent lymphocytosis. *J Natl Cancer Inst* 1972 ; 49 : 1649-57.
5. Gonda MA, Braun MJ, Carter SG, Kost TA, Arthur LO, Van der Maaten MJ. Characterisation and molecular cloning of a bovine lentivirus related to human immunodeficiency virus. *Nature* 1987 ; 330 : 388-91.
6. Suarez DL, Van der Maaten MJ, Wood C, Whetstone CA. Isolation and characterization of new wild-type isolates of bovine lentiviruses. *J Virol* 1993 ; 67 : 5051-5.
7. Chadwick BJ, Coelen RJ, Wilcox GE, Samuels LM, Kertayadnya G. Nucleotide sequence analysis of Jembrana disease virus : a bovine lentivirus associated with an acute disease syndrome. *J Gen Virol* 1995 ; 76 : 1637-50.

8. Barré-Sinoussi FC, Chermann JC, Rey F, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983 ; 220 : 868-71.
9. Gallo RC, Sallahuddin SZ, Popovic M, *et al.* Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984 ; 224 : 500-3.
10. Daniel MD, Letvin NL, King NW, *et al.* Isolation of T-cell tropic HTLV-III like retrovirus from macaques. *Science* 1985 ; 228 : 1201-14.
11. Kanki PJ, Alroy J, Essex M. Isolation of T-lymphotropic retrovirus related to HTLV-III/LAV from wild caught african green monkeys. *Science* 1985 ; 230 : 951-4.
12. Fultz PN, McClure HM, Anderson DC, Swenson RB, Anand R, Srinivasan A. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from naturally infected sooty mangabey monkeys (*Cercocebus atys*). *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 5286-90.
13. Tsujimoto H, Cooper RW, Kodoma RW, *et al.* Isolation and characterization of simian immunodeficiency virus from mandrills in Africa and its relationship to other human and simian immunodeficiency viruses. *J Virol* 1988 ; 62 : 4044-50.
14. Clavel F, Guetard D, Brun-Vesinet F, *et al.* Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986 ; 233 : 343-6.
15. Gao F, Yue L, White AT, *et al.* Human infection by genetically diverse SIVSM-related HIV 2 in West Africa. *Nature* 1992 ; 358 : 495-9.
16. Pedersen NC, Ho EW, Brown ML, Yamamoto JK. Isolation of T-lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome. *Science* 1987 ; 235 : 790-3.
17. Gelderblom HR. Assembly and morphology of HIV : potential effect of structure on viral function. *AIDS* 1991 ; 5 : 617-38.
18. Haseltine WA. Molecular biology of the human immunodeficiency virus type 1. *FASEB J* 1991 ; 5 : 2349-60.
19. Hess JL, Small JA, Clements JE. Sequences in the visna-virus long terminal repeat that control transcriptional activity and response to viral trans-activation : involvement of AP-1 sites in basal activity and trans-activation. *J Virol* 1989 ; 63 : 1325-31.
20. Collman R, Godfrey B, Cutilli J, *et al.* Macrophage-tropic strains of human immunodeficiency virus type 1 utilize the CD4 receptor. *J Virol* 1990 ; 64 : 4468-76.
21. Rodriguez ER, Nasim S, Hsia J, *et al.* Cardiac myocytes and dendritic cells harbor human immunodeficiency virus in infected patients with and without cardiac dysfunction : detection by multiplex, nested, polymerase chain reaction in individually microdissected cells from right ventricular endomyocardial biopsy tissue. *Am J Cardiol* 1991 ; 68 : 1511-20.
22. Harouse JM, Kunsch C, Hartle HT, *et al.* CD4-independent infection of human neural cells by human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1989 ; 63 : 2527-33.
23. Harouse JM, Bhat S, Spitalnik SL, *et al.* Inhibition of entry of HIV 1 in neural cell lines by antibodies against galactosyl ceramide. *Science* 1991 ; 253 : 320-3.
24. Trischmann H, Davis D, Lachmann PJ. Lymphocytotropic strains of HIV type 1 when complexed with enhancing antibodies can infect macrophages via FcRIII, independently of CD4. *AIDS Res Hum Retrovir* 1995 ; 11 : 343-52.
25. Hullinger GA, Knowles DP, McGuire TC, Cheevers WP. Caprine arthritis-encephalitis lentivirus SU is the ligand for infection of caprine synovial membrane cells. *Virology* 1993 ; 192 : 328-31.
26. Crane SE, Buzi J, Clements JE. Identification of cell membrane proteins that bind visna virus. *J Virol* 1991 ; 65 : 6137-43.
27. Dalziel RG, Hopkins J, Watt NJ, Dutia BM, Clarke HAK, Mc Connell I. Identification of a putative cellular receptor for the lentivirus visna virus. *J Gen Virol* 1991 ; 72 : 1905-11.
28. Jolly PE, Huso PL, Sheffer D, Narayan O. Modulation of lentivirus replication by antibodies : Fc portion of immunoglobulin molecule is essential for enhancement of binding, internalization and neutralization of visna virus in macrophages. *J Virol* 1989 ; 63 : 1811-3.
29. Subbramanian RA, Cohen EA. Molecular biology of the human immunodeficiency virus accessory proteins. *J Virol* 1994 ; 68 : 6831-5.
30. Clements JE, Wong-Staal F. Molecular biology of lentiviruses. *Sem Virol* 1992 ; 3 : 137-46.
31. Gdovin SL, Clements JE. Molecular mechanisms of visna virus tat : identification of the targets for transcriptional activation and evidence for a post-transcriptional effect. *Virology* 1992 ; 188 : 438-50.
32. Olsen H, Cochrane AW, Dillon PJ, Nalin CM, Rosen CA. Interaction of the human immunodeficiency virus type 1 Rev protein with a structured region in env mRNA is dependent on multimeric formation mediated through a basic stretch of amino acids. *Gene Dev* 1990 ; 4 : 1357-64.
33. Arrigo SJ, Chen ISY. Rev is necessary for translation but not cytoplasmic accumulation of HIV 1, vif, vpr, and env/vpu 2 RNAs. *Gene Dev* 1991 ; 5 : 808-19.
34. Clements JE, Payne SL. Molecular basis of the pathobiology of lentiviruses. *Virus Res* 1994 ; 32 : 97-109.
35. Meltzer MS, Skillman DR, Hoover DL, *et al.* Macrophages and the human immunodeficiency virus. *Immunol Today* 1990 ; 11 : 217-23.
36. Narayan O, Wolinski JS, Clements JE, Stangberg JD, Griffin DE, Cork LC. Slow virus replication. The role of macrophages in the persistence and expression of visna viruses in sheep and goats. *J Gen Virol* 1982 ; 59 : 345-56.
37. Zink MC, Johnson LK. Pathobiology of lentivirus infections of sheep and goats. *Virus Res* 1994 ; 32 : 139-54.
38. Narayan O, Kennedy-Stoskopf S, Sheffer D, Griffin DE, Clements JE. Activation of caprine arthritis-encephalitis virus expression during maturation of monocytes to macrophages. *Infect Immun* 1983 ; 41 : 67-73.
39. Gaynor R. Cellular transcription factors involved in the regulation of HIV 1 gene expression. *AIDS* 1992 ; 6 : 347-63.
40. Shih DS, Carruth LM, Anderson M, Clements JE. Involvement of *fos* and *jun* in the activation of visna virus gene expression in macrophages through an AP-1 site in the viral LTR. *Virology* 1992 ; 190 : 84-91.
41. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 327-35.
42. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya SK, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 α , and MIP-1 β as the major HIV-suppressive factors produced by CD8⁺ T cells. *Science* 1995 ; 270 : 1811-5.
43. Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV Infection. *AIDS* 1993 ; 6 : 655-62.
44. Egberink H, Horzinek MC. Animal immunodeficiency viruses. *Vet Microbiol* 1992 ; 33 : 311-31.
45. Letvin NL, King NW. Immunologic and pathologic manifestations of the infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus of macaques. *AIDS* 1990 ; 3 : 1023-40.
46. Lipton SA, Gendelman HE. Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 934-40.
47. Petit CK, Navia BA, Cho ES, *et al.* Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 874-9.
48. Nottet HSL, Gendelman HE. Unraveling the neuroimmune mechanisms for the HIV 1-associated cognitive/motor complex. *Immunol Today* 1995 ; 16 : 441-8.
49. Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, *et al.* Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science* 1986 ; 233 : 1089-93.
50. Cutlip RC, Jackson TA, Lehmkuhl HD. Lesions of ovine progressive pneumonia : interstitial pneumonitis and encephalitis. *Am J Vet Res* 1979 ; 40 : 1370-4.
51. Narayan O, Cork LC. Lentiviral diseases of sheep and goats : chronic pneumonia leukoencephalomyelitis and arthritis. *Rev Infect Dis* 1985 ; 7 : 89-97.
52. Murray EA, Ransch DM, Lendvay J, Dhare LR, Eiden LE. Cognitive and motor impairments associated with SIV infection in rhesus monkeys. *Science* 1992 ; 255 : 1246-9.
53. De Blic J. Manifestations respiratoires des infections VIH chez l'enfant. *Rev Mal Respir* 1990 ; 7 : 497-503.
54. Kattan MMD. Pulmonary disease in HIV-infected children. *Sem Respir Crit Care Med* 1995 ; 16 : 231-9.
55. Georgsson G, Palsson PA. The histopathology of maedi. *Vet Pathol* 1971 ; 8 : 63-80.
56. Mornex JF, Lena P, Loire R, *et al.* Lentivirus-induced interstitial lung disease : pulmonary pathology in sheep naturally infected by the visna-maedi virus. *Vet Res* 1994 ; 25 : 478-88.
57. Cordier G, Cozon G, Greenland T, *et al.* In vivo activation of alveolar macrophages in ovine lentivirus infection. *Clin Immunol Immunopathol* 1990 ; 55 : 355-67.
58. Mornex JF, Ecochard D, Greenland T, Patet J, Cadore JL, Crevon J. Pneumopathies interstitielles diffuses dues aux lentivirus chez l'homme (HIV 1) et chez l'animal. *Rev Mal Respir* 1990 ; 7 : 517-28.
59. Lena P, Freyria AM, Lyon M, *et al.* Increased expression of tissue factor mRNA and procoagulant activity in ovine lentivirus-infected alveolar macrophages. *Res Virol* 1994 ; 145 : 209-14.
60. Legastelois I, Cordier G., Cozon G, *et al.* Visna-maedi virus-induced expression of interleukin-8 gene in sheep alveolar cells following experimental *in vitro* and *in vivo* infection. *Res Virol* 1997 ; 147 : 191-7.
61. Dawson M. Lentivirus diseases of domesticated animals. *J Comp Pathol* 1988 ; 99 : 401-19.
62. Anderson AA, Harkiss GD, Watt NJ. Quantitative analysis of immunohistological changes in the synovial membrane of sheep infected with maedi-visna virus. *Clin Immunol Immunopathol* 1994 ; 72 : 21-9.

63. Roberts ED, Martin LM. Arthritis in rhesus monkeys experimentally infected with simian immunodeficiency virus (SIV/DELTA). *Lab Invest* 1991 ; 65 : 637-43.

64. Withrington RH, Cornes P, Harris JRW, et al. Isolation of human immunodeficiency virus from synovial fluid of a patient with reactive arthritis. *Br Med J* 1987 ; 294 : 484.

65. Espinoza LR, Aguilar JL, Espinoza CG, et al. HIV associated arthropathy : HIV antigen demonstration in synovial membrane. *J Rheumatol* 1990 ; 17 : 1195-201.

66. Lerondelle C, Fleury C, Vialard J. La glande mammaire : organe cible de l'infection par le virus de l'arthrite et de l'encéphalite caprine. *Ann Rech Vet* 1989 ; 20 : 57-64.

Résumé

Les lentivirus sont des rétrovirus non oncogènes responsables chez l'homme et l'animal de maladies chroniques inflammatoires et/ou dégénératives du poumon, de la glande mammaire, des articulations et du système nerveux central ; certains d'entre eux, dont le virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1), provoquent un déficit immunitaire grave. Différents lentivirus ont été décrits chez l'homme et l'animal ; ils sont spécifiques de l'hôte et possèdent des caractéristiques biologiques et moléculaires typiques de cette famille d'agents pathogènes. La plupart des lentivirus ont en commun la persistance du virus dans l'organisme de l'hôte (malgré la présence d'une réponse immunitaire), une longue période de latence (de quelques mois à quelques années) avant l'apparition des lésions, une atteinte multiviscérale. Tous ont la capacité d'infecter les cellules du système immunitaire et de se multiplier dans des cellules ne se divisant pas ; ils possèdent une même organisation génomique, mais une grande variabilité génétique et antigénique.

VIENT DE PARAITRE

Sucres & Santé

Gérard Deby

OFFRE SPECIALE

Jusqu'au 31 juillet 1996

550 F

au lieu de 690 F

Gérard DEBRY

1993, broché
860 pages
ISBN : 2-7420-0070-4

La « somme » sur les glucides à saveur sucrée :
saccharose, glucose, fructose

- Beaucoup de fausses notions ont été diffusées à tort aux professions de santé et aux consommateurs.
- Il convenait donc de réaliser une étude critique des données scientifiques publiées afin de distinguer celles qui sont établies avec certitude de celles qui sont douteuses ou erronées.
- L'analyse de plus de 4 500 publications scientifiques présentées dans cet ouvrage devrait permettre aux différents publics de satisfaire leur plaisir sans mettre en danger leur santé.

Bon de commande

Éditions John Libbey Eurotext 127, avenue de la République
92120 Montrouge - FRANCE Tél : 33 (1) 46 73 06 60 Fax : 33 (1) 40 84 09 99

<p>Je désire recevoir :</p> <p><input type="checkbox"/> Sucres et Santé 550 FF</p> <p>Frais de port forfaitaires 30 FF</p> <p>Total : 580 FF</p> <p>NOM : _____</p> <p>Prénom : _____</p> <p>Adresse : _____</p> <p>CP : _____ Ville : _____</p> <p>Pays : _____</p>	<p>Ci-joint mon règlement d'un montant de : FF</p> <p><input type="checkbox"/> Par chèque, à l'ordre des Éditions John Libbey Eurotext</p> <p><input type="checkbox"/> Par carte bancaire :</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Visa <input type="checkbox"/> Eurocard/Mastercard <input type="checkbox"/> American Express</p> <p>Carte N° </p> <p>Date d'expiration : </p> <p>Signature : _____</p>
--	--