



Pôle de Biologie
Laboratoire de Virologie

Hôpital C. Nicolle
CHU Rouen

Groupe de Recherche Antimicrobiens et
Microorganismes (GRAM) / EA2656

Faculté de Médecine-Pharmacie
Université de Rouen



Origines et évolution de la diversité génétique des VIH

JC Plantier

jean-christophe.plantier@univ-rouen.fr

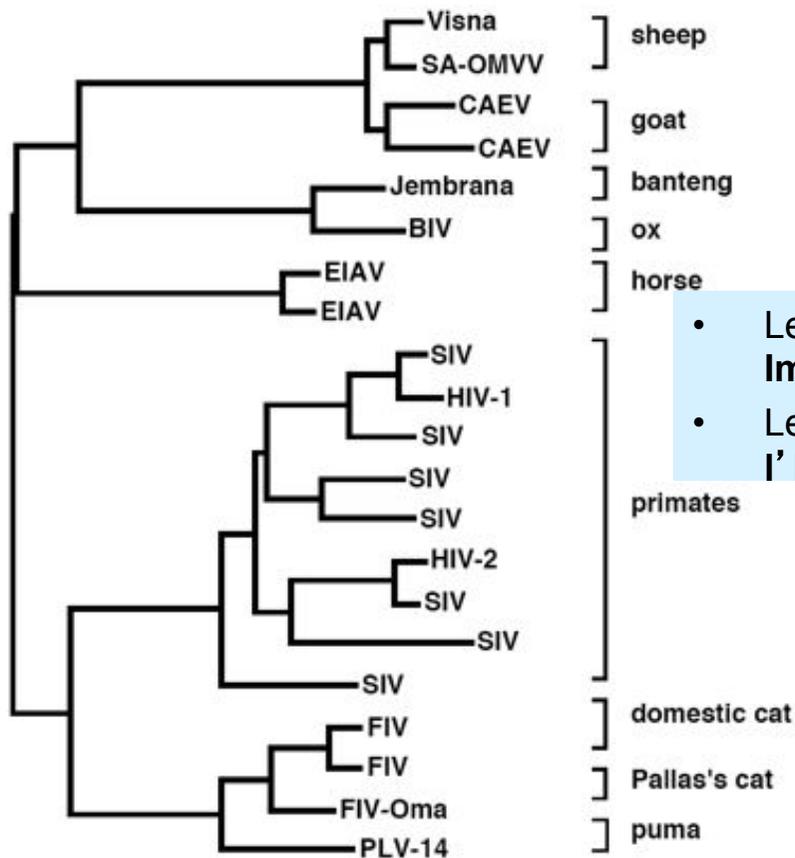


INSTITUT DE
VEILLE SANITAIRE

Laboratoire associé
au Centre National de Référence du VIH



Retroviridae - Lentivirus



- Lentivirus de primates non humains = **Simian Immunodeficiency Virus**
- Lentivirus de primates humains = **Virus de l'Immunodéficience Humaine**

Fig. 2. A phylogeny of lentivirus Pol protein sequences. The mammalian hosts of the viruses are indicated at the right.

D'après Bailes et al., The Evolution of Primate Lentiviruses and the Origins of AIDS The Molecular Epidemiology of Human Viruses. 2002. Thomas Leitner, ed. Kluwer Academic Publishers, Boston.

Les Virus de l' Immunodéficience Humaine

diversité génétique = caractéristique majeure des VIH

- **origines simiennes**
- importante **variabilité** génétique
 - erreurs de enzyme lors de la retro-transcription*
 - + multiplication intense (10 milliards de virions/J)*
- **recombinaison** génomique
 - liée à présence de 2 virus dans une même cellule*
- pression de **sélection de l' hôte**



multitude de souches virales (**variabilité**) **divergeant** ou **se recombinaient** au cours du temps (**diversité**)

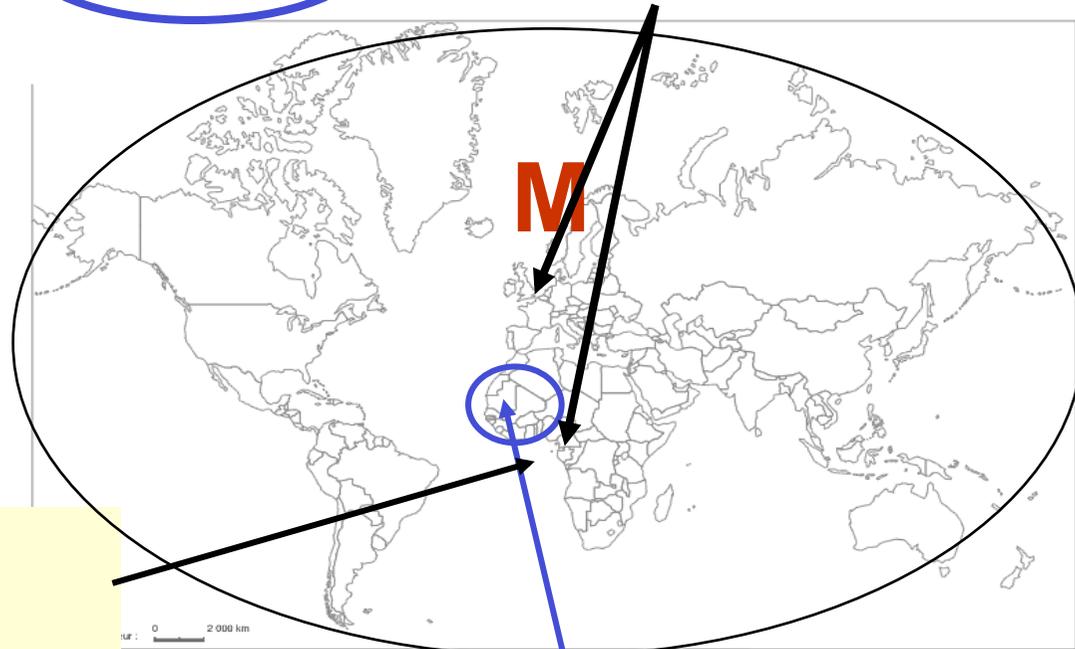
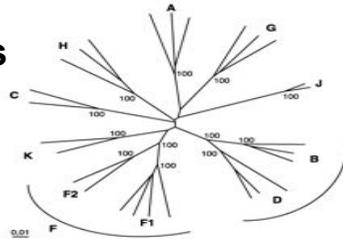
Diversité génétique actuelle

2 types

Groupe P

VIH-1 groupe M (*major*)

- sous-types et CRFs (Circulating Recombinant Form) (recombinants « épidémiques »)



VIH-1 groupe O (*outlier*)

groupe N (*non-M/non-O*)

VIH-2 : 8 groupes A-H

conséquences physiopathologiques,
épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques
& vaccinales

Découvertes des VIH

Découverte du VIH-1

1981 : tableau clinique inhabituel chez jeunes homosexuels américains =
infections opportunistes associées à immunodéficience sévère
=> SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficience humaine Acquise)

agent étiologique isolé en **1983** à l'Institut Pasteur par Barré-Sinoussi et coll. = **LAV** (Lymphadenopathy Associated Virus)

= prototype des VIH-1 groupe M

= pandémie (>33 Millions de personnes infectées)

Découverte du VIH-2

1985 : mise en évidence de profils sérologiques atypiques chez prostituées à Dakar (Barin et coll., 1985)

1986 : isolement par Clavel et coll.

divergence génétique importante (> 50 % dans l' enveloppe)
=> définition **LAV-2**

révision taxonomique **VIH ou HIV de type 1 et de type 2**

= épidémie en Afrique de l' Ouest

500 000 à 1 million de personnes infectées

Découverte des variants non-M du VIH-1

VIH-1 groupe O

1990 : souche prototype ANT70, isolée en Belgique chez un couple d'origine camerounaise

1994 : nouvelles souches isolées en Allemagne (MVP5180) chez un patient camerounais et en France (VAU) chez une patiente française sans lien avec l'Afrique

= caractéristiques **antigéniques et génétiques** très particulières

variants plus proche du VIH-1 que du VIH-2

similarité avec VIH-1 d'origine européenne ou africaine
gène *pol* 73 % gène *env* 50 %

≠ VIH-3

Nouvelle nomenclature :

- **groupe M (Major)**
- **groupe O (Outlier)**

= endémique au Cameroun (1% des infections VIH)

= diffusion dans les pays frontaliers et liés historiquement (ex. France)

Découverte des variants non-M du VIH-1

VIH-1 groupe N

1998 : souche YBF30 isolée chez une patiente camerounaise († sida 1995)

= sérum ++ sur Ag enveloppe d' un SIVcpz / Ag VIH-M et VIH-O

=> VIH-1 groupe N : « non-M, non-O »

= décrit au Cameroun, très rare et dernièrement en France

= 16 cas depuis 1998

VIH-1 groupe P

2009 : variant RBF168, isolée chez une patiente camerounaise asymptomatique, en France depuis 2004

= profil VIH-O, absence d' amplification génome par PCR groupe O spécifique

génom complet ≠ VIH-M, N et O

= lié au **SIVgor** (gorilles des plaines du Cameroun)

=> nouvelle lignée : VIH-1 groupe P

2^{ème} cas au Cameroun, chez un patient camerounais prélevé en 2006

Origines des VIH

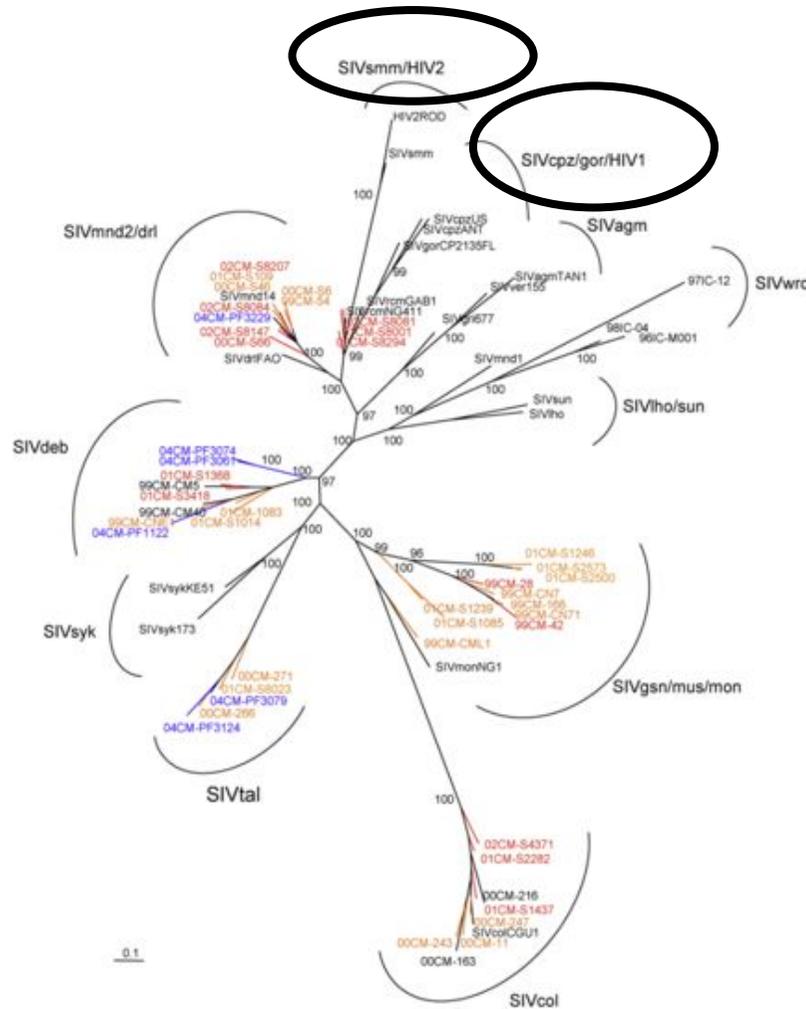
1989

description d'un SIV apparenté au VIH-1

SIVcpzGab : chimpanzé *Pan troglodytes troglodytes* (VIScpzPtt)

=> forte suspicion réservoir simien

Diversité SIV actuelle chez les Primates Non Humains (PNH)



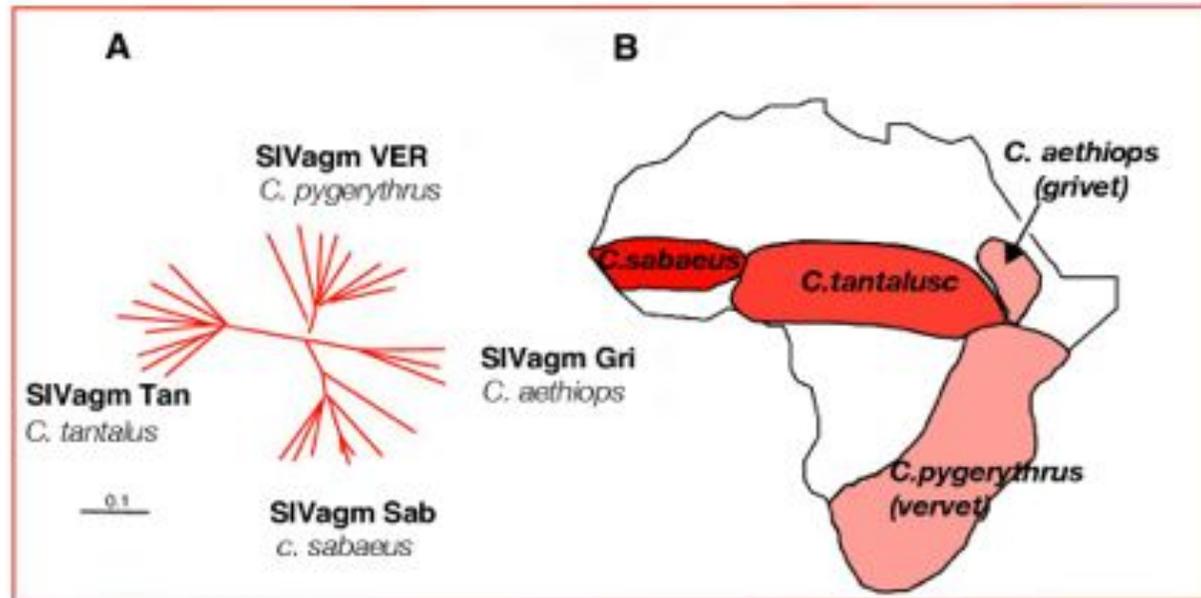
40 espèces séropositives SIV
 32 SIV caractérisés
 30 espèces non testées

- variabilité virale
- co-évolution virale avec l' hôte
- passage inter-espèces
- recombinaison

=> SIV spécifique d' espèce; lignée monophylétique
 => SIV chez plusieurs espèces; émergence de recombinants

Diversité SIV chez les PNH et co-évolution

Singes verts : African Green Monkeys (AGM)



Spéciation des espèces et séparation géographique

4 SIV spécifiques d'espèces



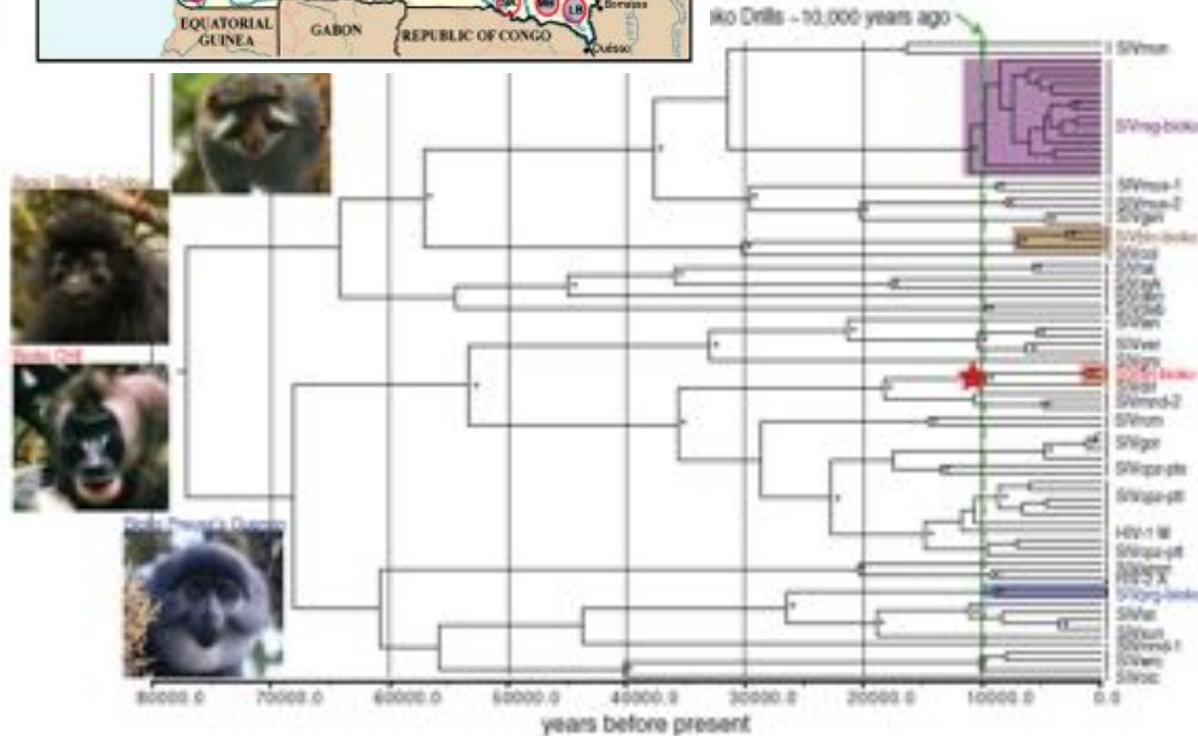
Evolution indépendante

Diversité SIV chez les PNH et co-évolution

Île de Bioko, Guinée équatoriale
isolée du continent africain
10 000 – 12 000 ans



présence de singes porteurs de SIV (4 des 6 espèces testées; prévalence 22-33%)
nouvelles « lignées », ancêtres communs avec SIV espèces continent



Diversité SIV chez PNH transmission inter-espèces et recombinaison



SIV cpz : origine hybride

SIV rcm (lignée gène vpx) (cercocebus, papionini)

SIV gsn (lignée gène vpu) (cercopithecus, cercopithecini)

5' SIV rcm - SIV gsn 3'

Cpz : chasseur de primates

transmission inter espèces des SIV rcm et SIV gsn



Émergence et adaptation d' un
recombinant

SIV cpz

Diversité SIV chez PNH co-évolution



Ancêtre SIV cpz / co-évolution hôte-virus

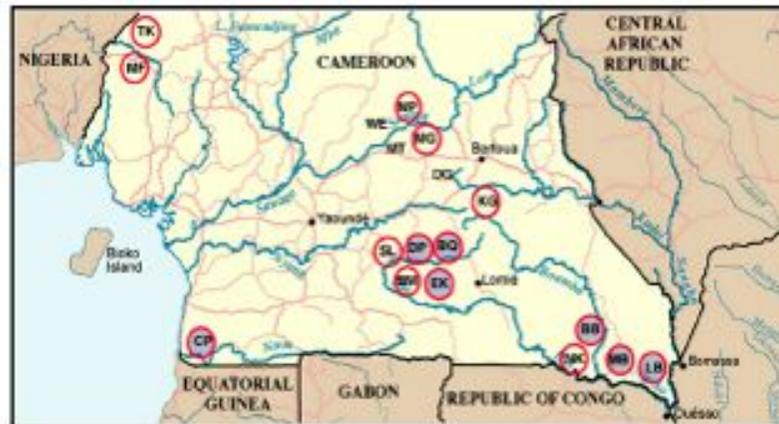
**SIV Pan
troglodytes**

SIV cpz troglo.

SIV cpz schwein.

**Clusters
géographiques**

SIVcpzPtt
Centre-Sud
Cameroun

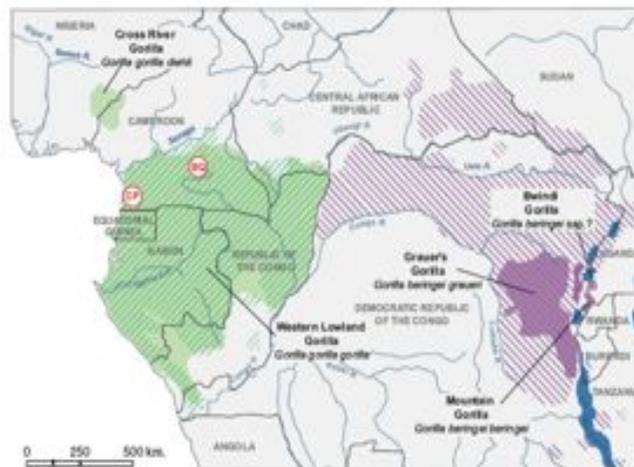


SIVcpzPtt
Sud-Est
Cameroun

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUSES

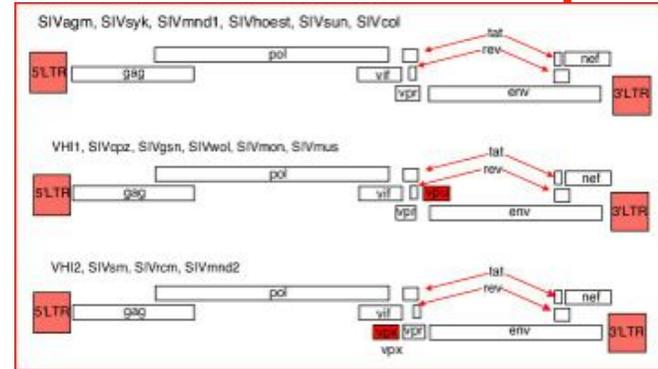
SIV infection in wild gorillas

- origine = lignée SIVcpzPtt
- SIVgor = **propriétés biologiques capables d'induire une infection chez l'homme** (co-récepteur, isolement sur cellules humaines) (Takehisa et coll., J Virol, 2009)
- infection endémique chez Gorille (2 pop. infectées à 400 km de distance / clusters géographiques / co-évolution)
- **réservoir potentiel** / transmissibilité à l'homme ?



- similarité de l'organisation du génome viral
- lien phylogénétique
- prévalence chez l'hôte naturel
- superposition géographique
- existence de voies potentielles de transmission (chasse, dépeçage, animaux domestiques)

= arguments en faveur d'une origine simienne



Bushmeat / viande de brousse

Origines des VIH

Tebit et Arts, The Lancet Infectious Diseases, 2010

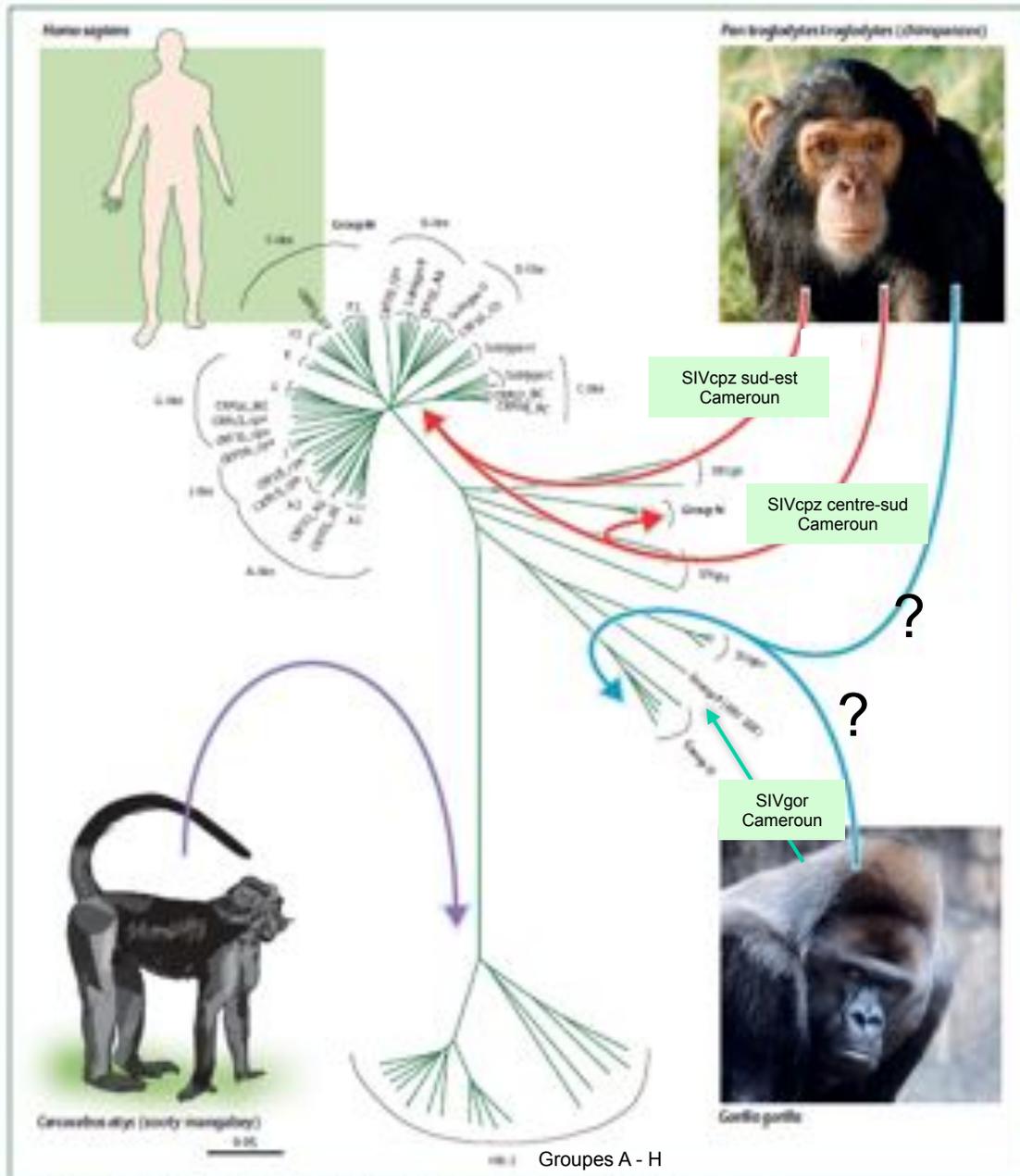
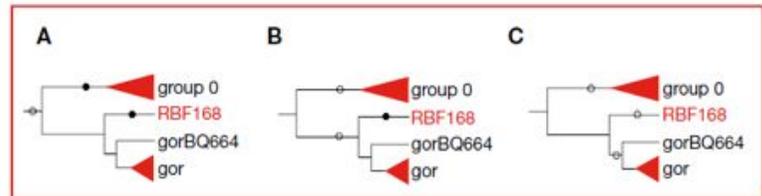


Figure 1. Relations between and genetic diversity of HIV-1 groups M, N, O, and E, SIV-1, and SIV-2, and patterns of cross-species transmission (CP - circulating/combined form; cp - chimpanzee; gor - gorilla; cpr - complex; SIV - simian immunodeficiency virus).

- 2 lignées SIVs liées aux VIH, présentes chez 3 espèces de PNH
 - Chimpanzé *Ptt et Pts*
 - Gorille
 - Mangabé enfumé
- Transmission à l'Homme par au moins 12 événements de passages inter-espèces



Plantier et coll., Nat Med, 2009

- responsable de :
 - pandémie (VIH-1 M)
 - épidémie régionale (VIH-2 A & B)
 - endémie (VIH-1 O, N et P)
 - impasse épidémiologique (VIH-2 C-H)
- **Ouest de Afrique Centrale : berceau de tous les groupes de VIH-1**

Adaptation des SIV à l'Homme

Comparaison séquences des génomes entiers
VIH-1 et VIScpz

VIH-1 M, N et O
30R (Arg, basique)

VIScpzPtt, VISgor et VIH-P RBF168
30M (Met, hydrophobe)

M30R = changement **adaptatif** spécifique du passage
chez l'homme

mutagenèse dirigée et réplique *in vitro* cellules
humaines et chimpanzés

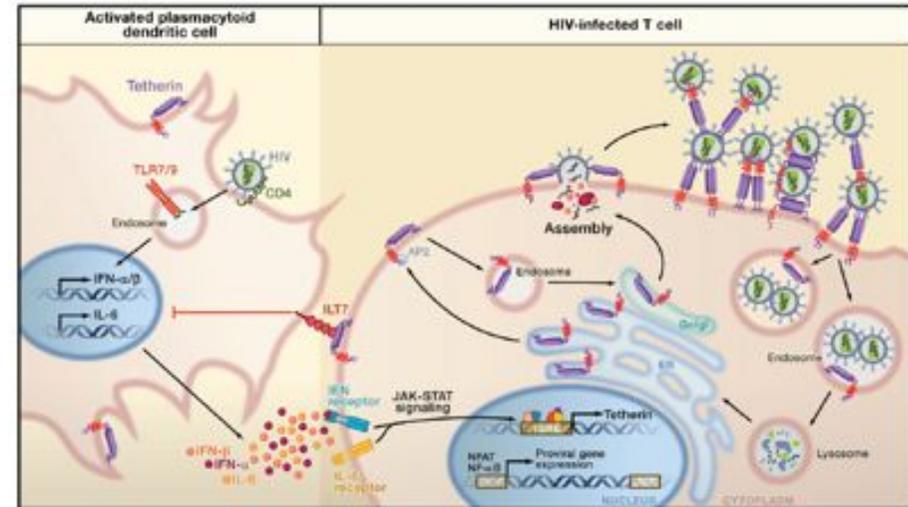
=> **réplication diminuée**

p17 Gag	26				30			34	
HIV-1 group M ancestor	K	K	K	Y	R	L	K	H	L
HIV-1 group N ancestor	-	-	-	-	-	M	-	-	-
HIV-1 group O ancestor	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SIVcpzPtt (MB66)	-	-	-	-	M	M	-	-	-
SIVcpzPtt (MB897)	-	-	-	-	M	M	-	-	-
SIVcpzPtt (LB7)	R	-	R	-	M	M	-	-	-
SIVcpzPtt (MT145)	-	-	-	-	M	M	-	-	-
SIVcpzPtt (EK505)	-	-	-	-	M	M	-	-	-
SIVcpzPtt (CAM13)	R	-	-	-	M	M	-	-	-
SIVcpzPtt (CAM3)	-	-	-	-	M	M	-	-	-
SIVcpzPtt (CAM5)	-	-	-	-	M	M	-	-	-
SIVcpzPtt (DP943)	-	-	-	-	M	M	-	-	-
SIVcpzPtt (GAB1)	R	-	R	-	M	M	-	-	-
SIVcpzPtt (GAB2)	R	-	R	-	M	M	-	-	I
SIVcpzPts (ANT)	-	-	-	-	M	I	-	-	-
SIVcpzPts (TAN1)	R	-	-	-	L	I	-	-	-
SIVcpzPts (TAN2)	R	-	-	-	L	I	-	-	-
SIVcpzPts (TAN3)	R	-	-	-	L	I	-	-	-
chimpanzee HIV-1 JC16	-	-	-	-	M	-	-	-	I
chimpanzee HIV-1 NC7	-	-	-	-	M	-	-	-	I

Adaptation des SIV à l'Homme

téthérine : facteur de restriction cellulaire à activité antivirale

= rôle majeur dans évolution adaptative des SIV
 = inhibe relargage des virus enveloppés en «attachant» les virions naissants à la membrane cellulaire.



action téthérine ~~contrecarrée~~

- Chimpanzé : Nef
- Homme :

Vpr
 Vpr
 Vpr

Malgré ces possibles limites d'adaptation, les variants non-M sont **pathogènes** pour l'Homme, et les **charges virales** plasmatiques de ces virus sont **importantes**.

Raisons de faible diffusion multi-factorielles.

⇒ **réinternalisation** des virus excrétés et **limitation** de **diffusion**

= diffusion importante VIH-M / variants non-M ?
 = autre protéine ?

Nef	Téthérine	+	+	-	-	-
	CD4	+	+	+	-	+
Vpu	Téthérine	-	-	+	+	-

Origines des épidémies VIH (quand?)

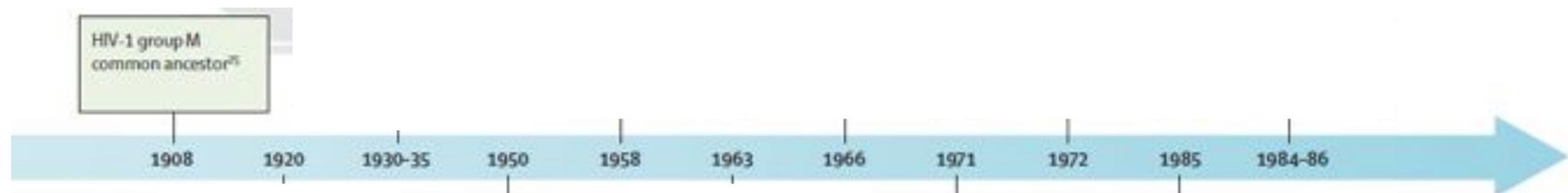
datation moléculaire : **ancêtre commun le plus récent (MRCA)**

VIH-M	début du XXe siècle (1884-1924)
VIH-O	années vingt (1890-1940)
VIH-N	1963 (1948-1977)
VIH-P	1971-1989
VIH-2	1930-1940 (☞ 15 ans)

échelle de temps évolution **VIH-O**
similaire à **VIH-M**

Plus ancien prélèvement **VIH-O** positif :
1960 (marin norvégien)

Plus ancien prélèvement **VIH-M** positif :
1959 (Zaïre)



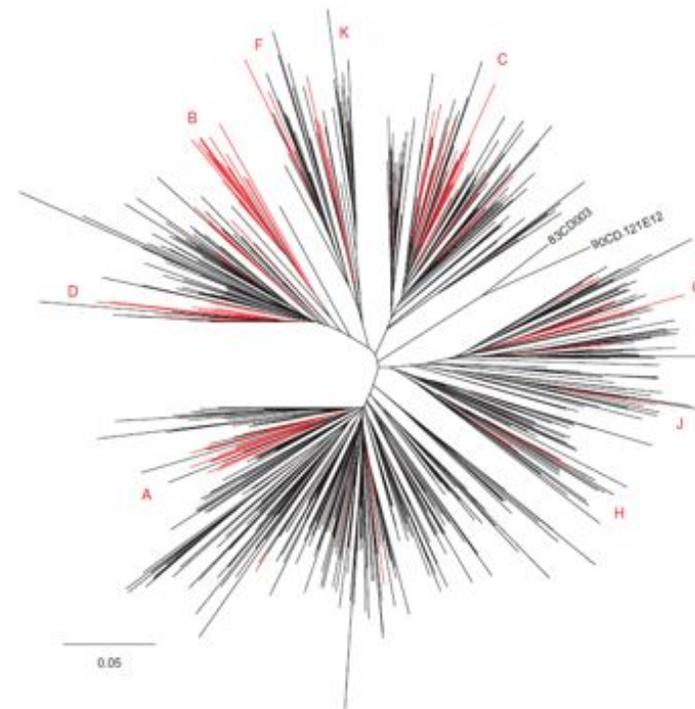
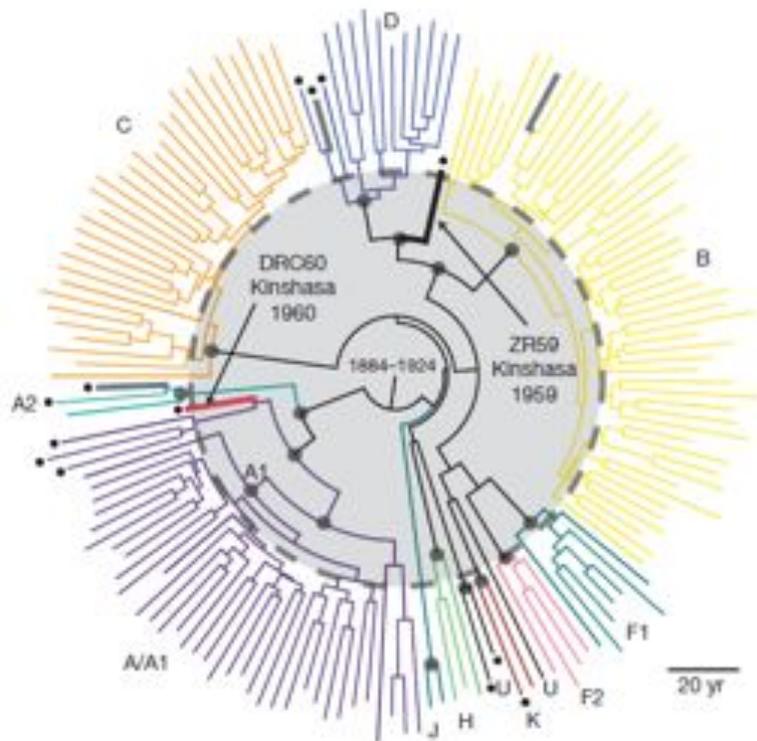
Origines des épidémies VIH-1 (où?)

Cameroun : épicode transmission cpz/gor – Homme

Zaïre : épicode épidémie VIH-1 M

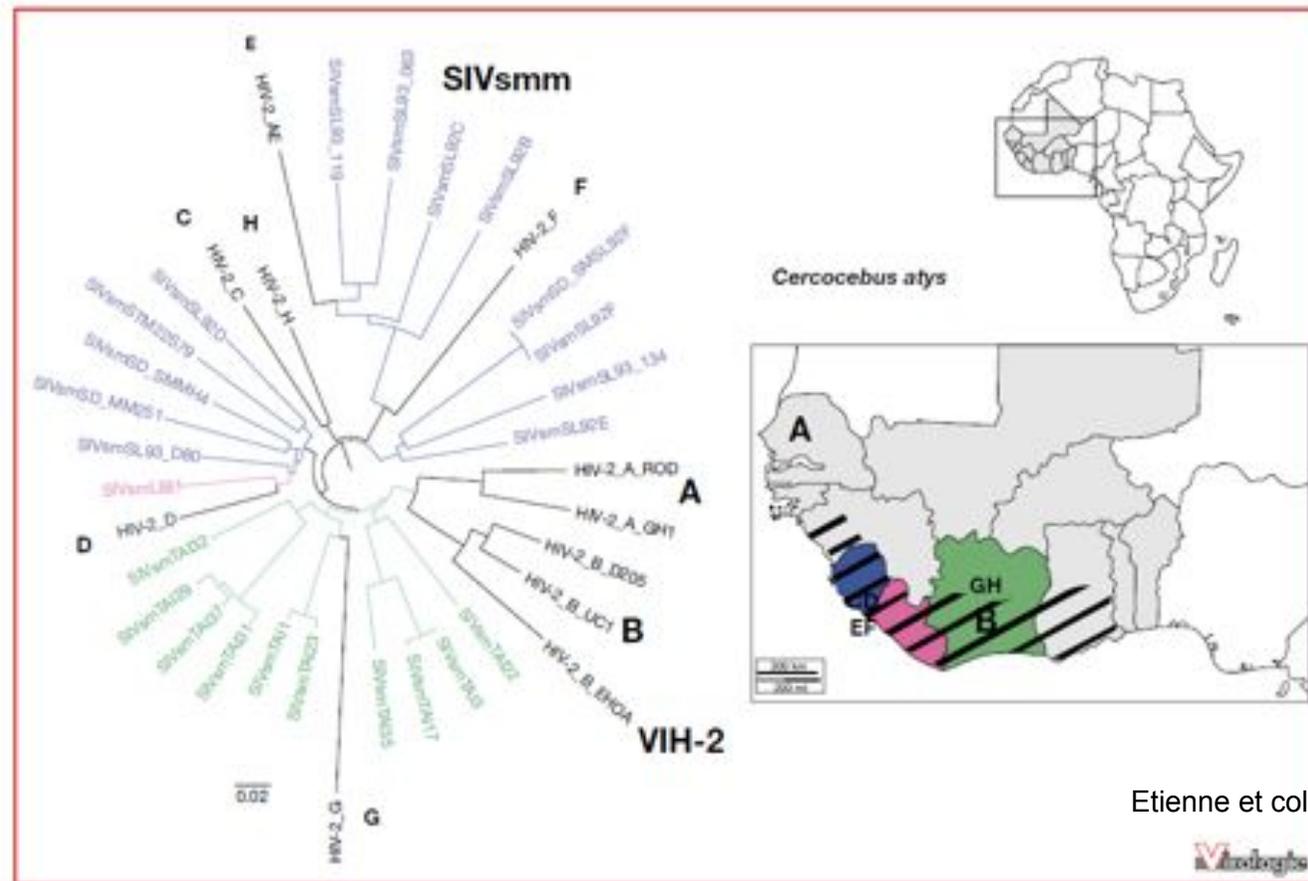
- diversité importante déjà en 1960 (Worobey et coll., Nature 2008)

- milieu des années 80 et fin 90 (Archer et Robertson, AIDS, 2007)



Origines des épidémies VIH-2 (où?)

Afrique de l' Ouest : épicode transmission smm – Homme



Etienne et coll., Virologie, 2011

épidémie VIH-2:

VIH-2 A épicode : Guinée - Bissau.

VIH-2 B épicode : Côte d' Ivoire

Évolution de la diversité génétique des VIH

Diversité génétique des VIH-1

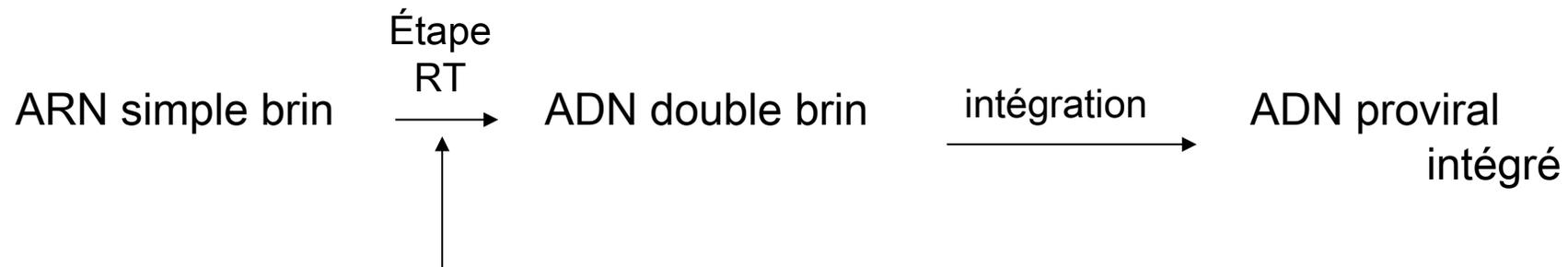
Groupe M (pandémique)

Groupes N & O (endémiques au Cameroun)

Variabilité génétique

principe général

- Source majeure de variation = processus de **réplication** au cours duquel des mutations peuvent se produire.
- Réplication sous l'action d'une **ARN polymérase ARN-dépendante** codée par leur propre génome → Faible fidélité de l'enzyme nécessaire à la RT



pas d'activité de correction → mutations
⇒ taux erreur : 1 à 10 mutations/génome/cycle

Variabilité génétique

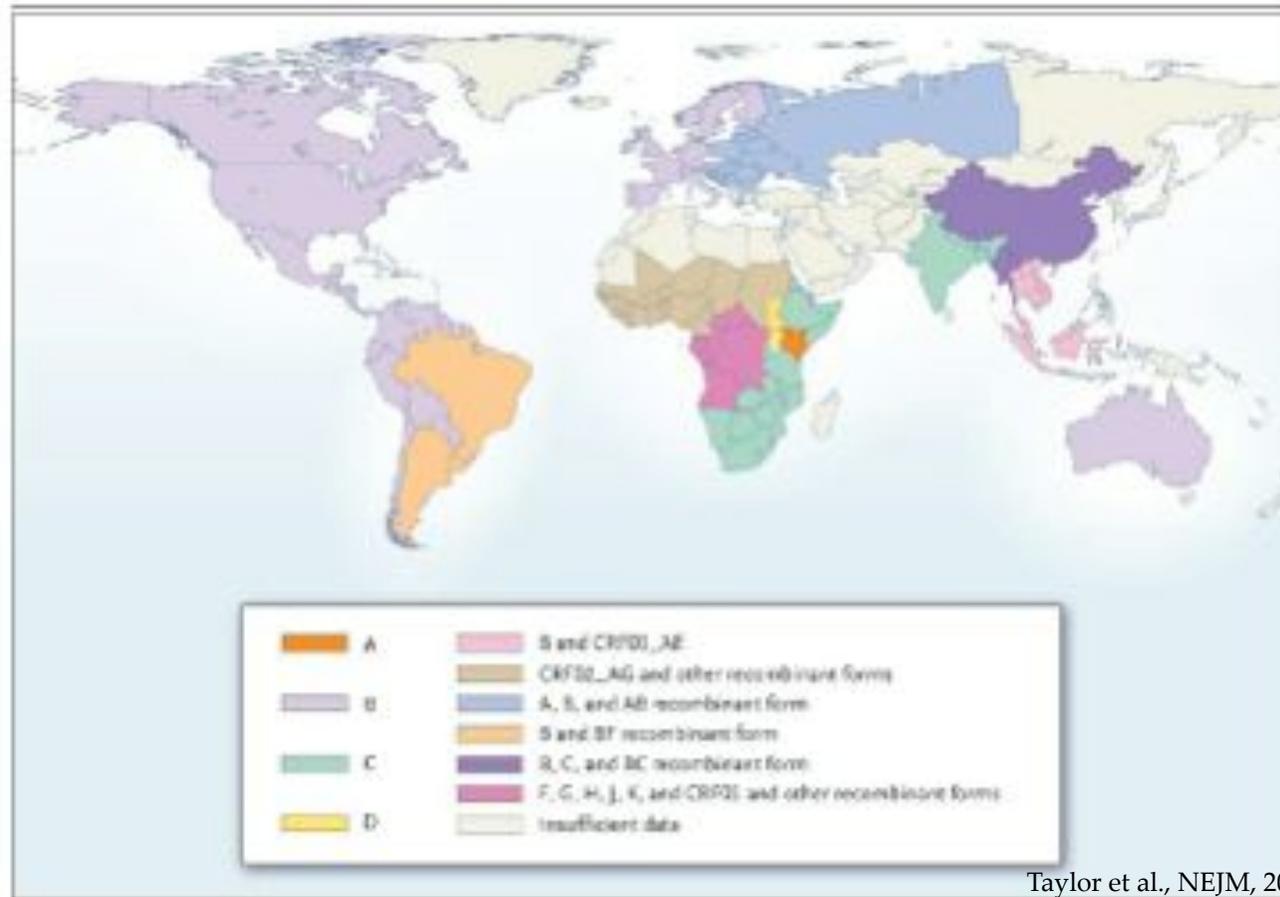
→ Forte réplication : 10^9 à 10^{10} virions/jour

⇒ Multitude de variants (quasi-espèces) = soupe virale

⇒ Accumulation des erreurs et sélection au cours du temps

→ **divergence** au cours du temps intra-patient.

Diversité génétique des VIH-1 M



Épidémiologie moléculaire

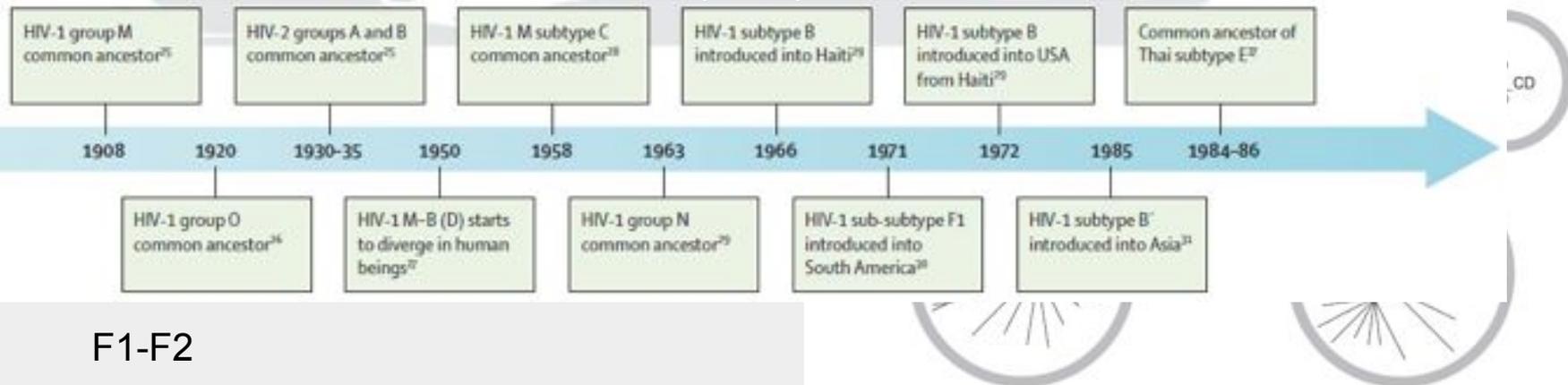
Diversité génétique des VIH-1 M

Archer et Robertson, AIDS, 2007

- sous-types non recombinants
A-BD-C-F-G-H-J-K
= reflet d'effets fondateurs d'épidémies
(évolution discontinue)

suivis d'une diversification

- accumulation mutations (erreur RT)



F1-F2

B & D

= clusters épidémiologiques

Recombinaison des VIH

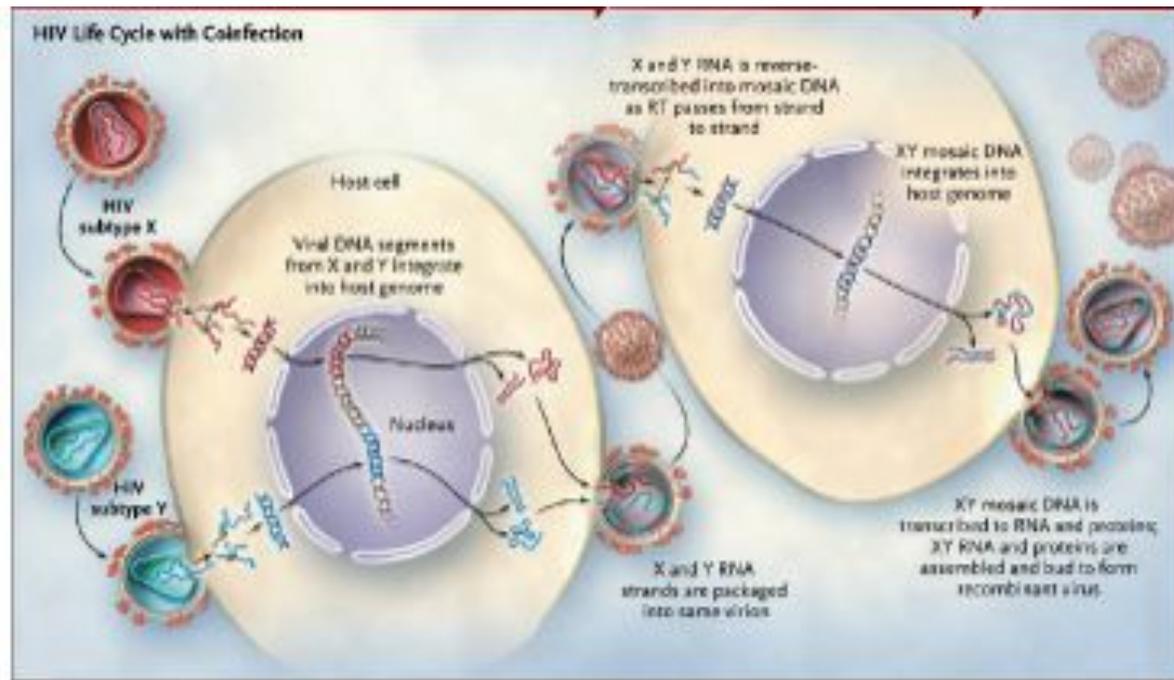
Infection par VIH = absence de protection

individu & cellules cibles

- surinfection
- co-infection



recombinaison



Taylor et al., NEJM, 2008

Principaux facteurs influençant la recombinaison

- **Formation de virions hétérozygotes** : implique la « compatibilité » des ARN (séquence DIS) et des protéines (assemblage des virions)
- **Homologie locale de séquence** : résultats contradictoires
- **Structures secondaires de l'ARN**
- **Pressions de sélection *in vivo*** : distribution des points de recombinaison le long du génome pas uniquement prédite par homologie de séquence
→ sélection négative liée à des contraintes fonctionnelles

→ Fréquence différente en fonction des gènes

35 % env

20 % pol

25 % gag

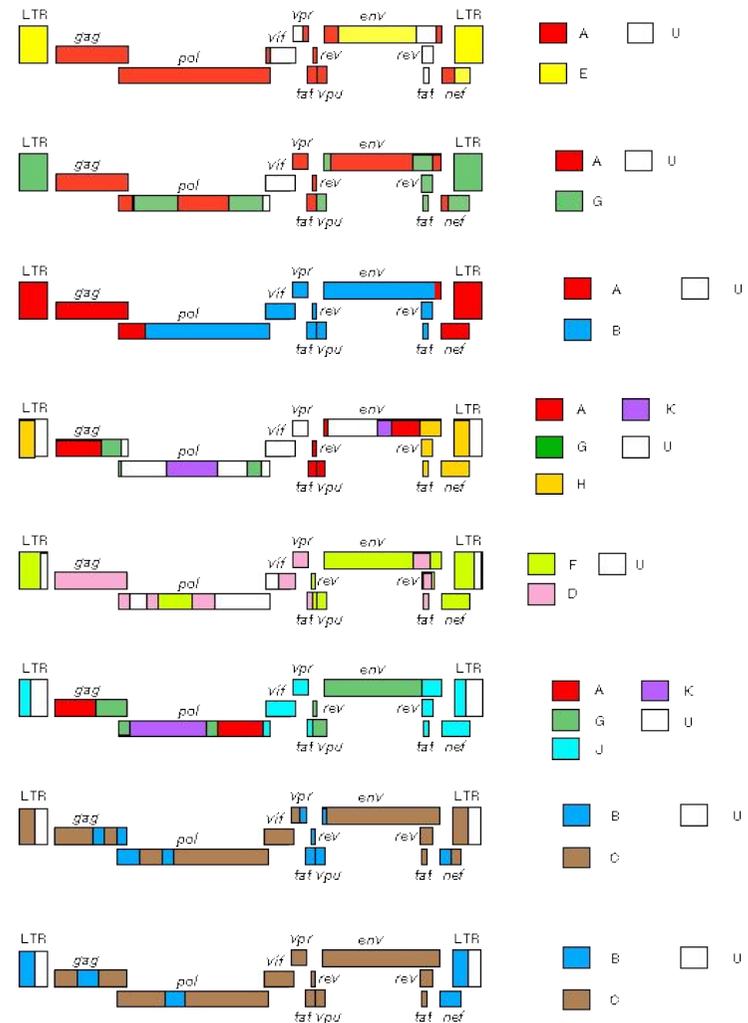
10 % gènes accessoires

Formes recombinantes des VIH-1 M

- CRF (Circulating Recombinant Form) = 3 génomes complets identiques à un même CRF
- formes **simples** (2 sous-types fortement prévalents) : *épidémies récentes* et/ou *pop particulières (UDI)*
- formes **complexes** (3 à 5 sous-types) : *épidémies plus anciennes (Afrique sub-saharienne ++)*

- 1996 2 CRFs - 2003 15 CRFs
 - 2009 43 CRFs - 2011 50 CRFs

- responsables d' épidémies +/- limitées (20% des infections actuelles)
- meilleure adaptation/**meilleur fitness** (capacité répliquative) ? (ex. Amérique du Sud)



Formes recombinantes des VIH-1 M

Surveillance émergence CRF en France

- sous-type B majoritaire
- augmentation des non-B (CRF02_AG)

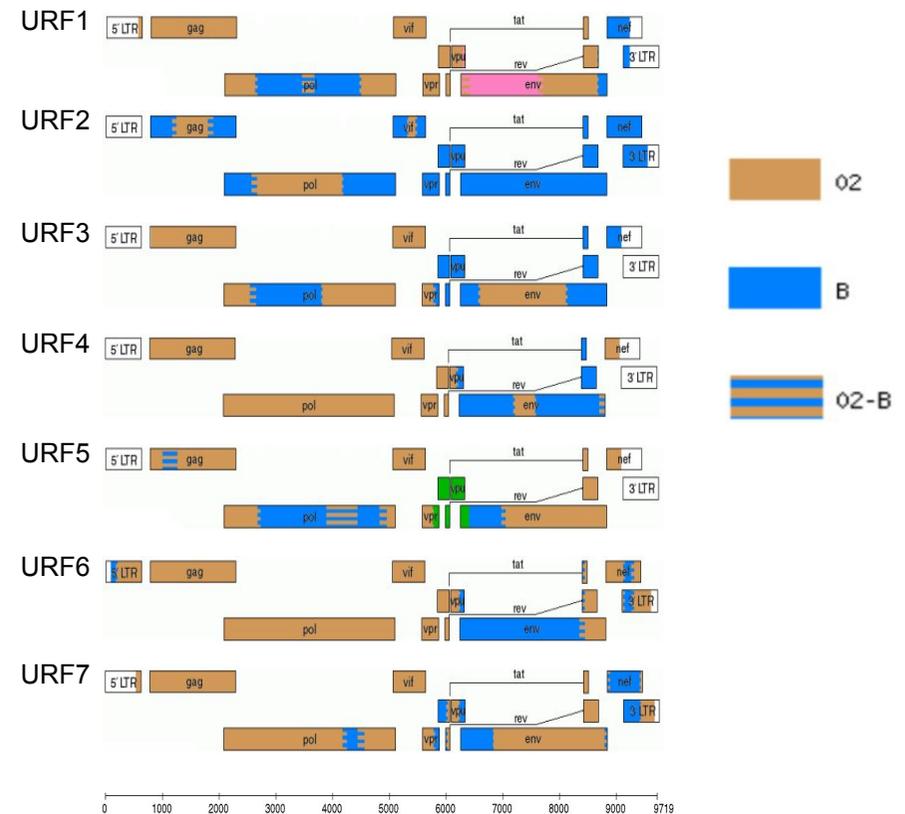
circulation dans la population MSM
 pratiques à risques
 incidence
 risque surinfections

**Signes précurseurs =
 7 URF B/02 (MSM +++)
 mieux adaptés que les formes
 parentales (meilleur fitness)?**

Circulation of multiple patterns of unique recombinant forms B/CRF02_AG in France: precursor signs of the emergence of an upcoming CRF B/02

Marie Leoz^{a,b}, Marie-Laure Chaix^c, Constance Delaugerre^d,
 Claire Rivoisy^c, Laurence Meyer^e, Christine Rouzioux^c,
 François Simon^d and Jean-Christophe Plantier^{a,b}

AIDS 2011, 25:1371–1377



Diversité génétique des VIH-1

Groupe M (pandémique)

Groupes N, O, P

Cameroun

= **endémicité** des infections non-M

= **berceau** des groupes de VIH-1 actuels

= **diversification** de l'épidémie

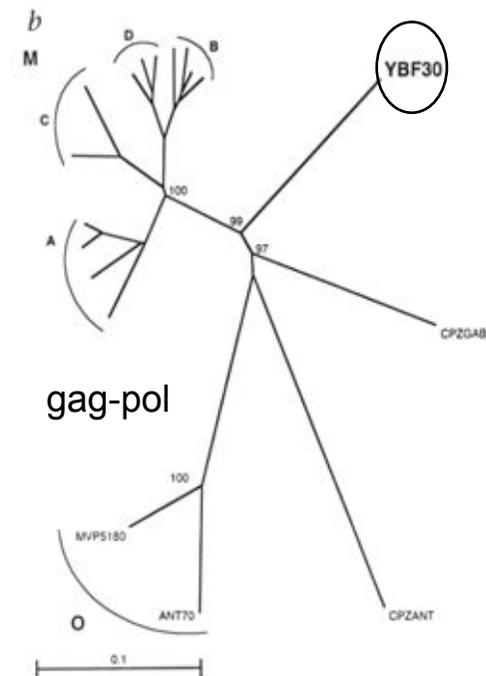
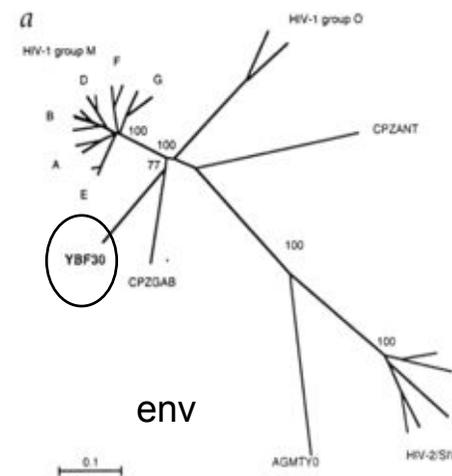
(existence de réservoirs simiens à proximité d'une population humaine importante)

VIH-1 groupe N (non M–non O)

16 cas décrits actuellement, 15 au Cameroun et 1 en France
8 génomes quasi complet

profil associant **Enveloppe SIVcpz** et région **Gag Pol** lignée **VIH-M**

<= événement antérieur de **double infection et de recombinaison** entre deux lignées de VIScpz chez un hôte chimpanzé



Simon et coll, Nat Med, 1998

forte homogénéité intragroupe + faible prévalence
= introduction relativement récente et
non-diffusion ? (MRCA: 1960)
= extinction du groupe N ?

VIH-1 groupe N (non M–non O)

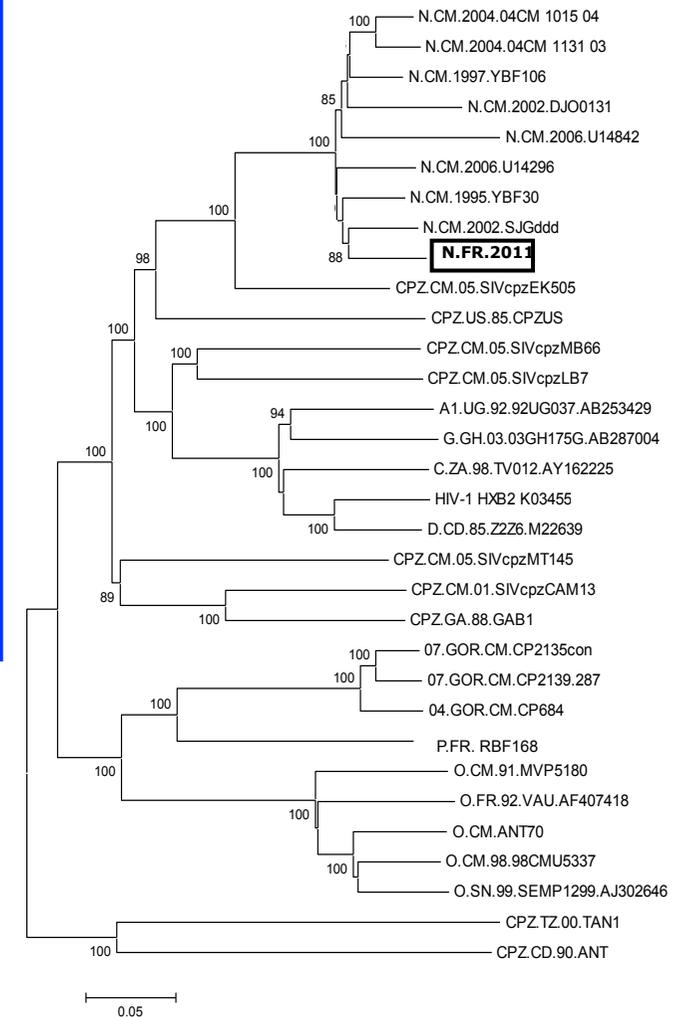
HIV-1 group N: travelling beyond Cameroon

www.thelancet.com Vol 378 November 26, 2011

Constance Delaugerre, Fabienne De Oliveira, Caroline Lascoux-Combe, Jean-Christophe Plantier, François Simon

- **1^{ere} description** de primo-infection HIV-N
- en **France** ! chez une personne d'origine togolaise
- circulation en dehors du Cameroun
- **pas de difficulté diagnostique majeure** :
 - sérologie positive
 - charge virale Cobas Taqman v2.0
= 4,2 Log copies/m (Abbott 3,2 Log!)
 - **mais non amplifiable** pour recherche **résistance** (ViroSeq ou ANRS)

Stratégie d'amplification non spécifique et
génomique complet



VIH-1 groupe O (outlier)

RES-O (Rouen)

134 patients (depuis 1992)

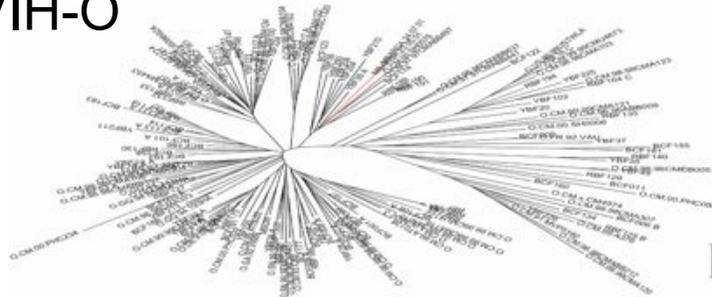


Cameroun : prévalence : 1 % PvVIH
(Vessière et coll., J AIDS, 2009)

importante **divergence** / VIH-M

- 50% **divergence** au niveau **enveloppe**
- diversité **VIH-O** > **VIH-M** (topologie distincte)

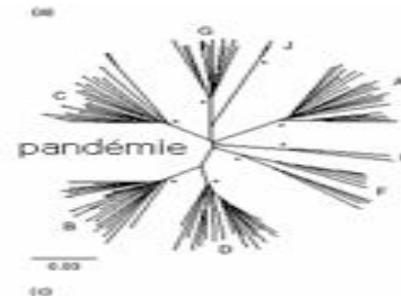
VIH-O



Rouen, CPC & database

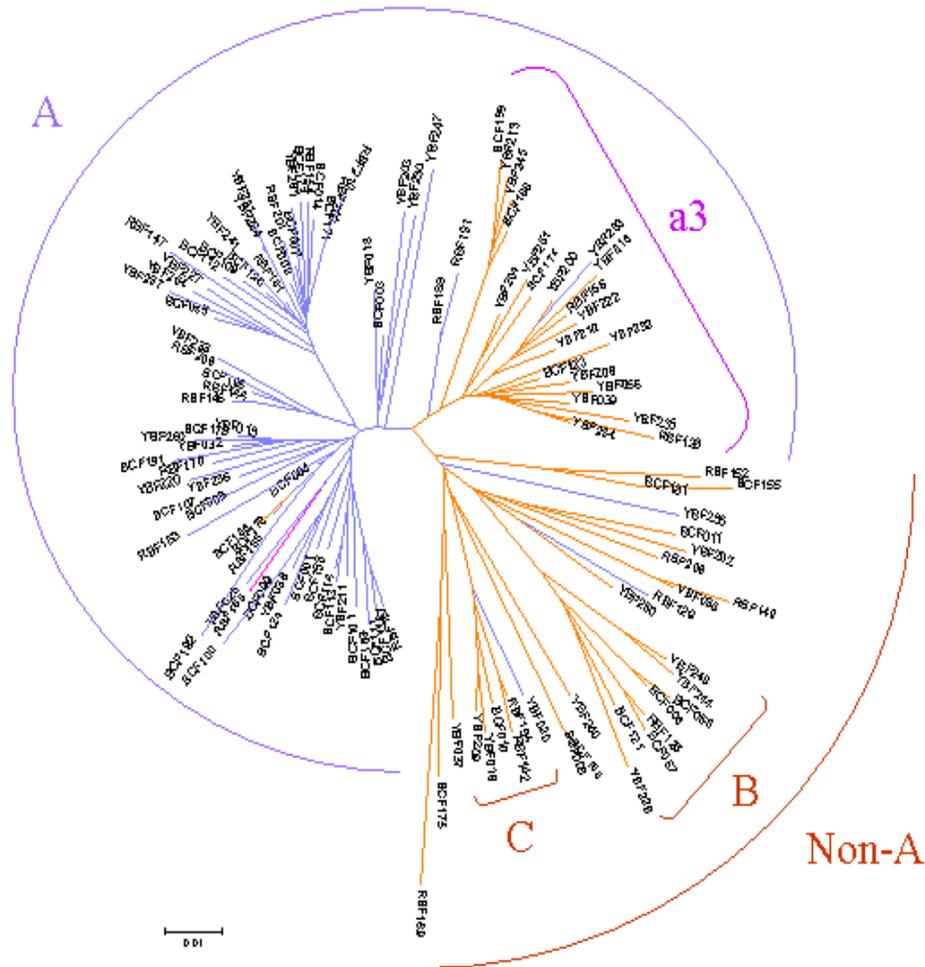
Leoz et coll., AIDS, 2008

VIH-M



Archer et coll., AIDS, 2007

VIH-1 groupe O (outlier)



diversité intragroupe importante

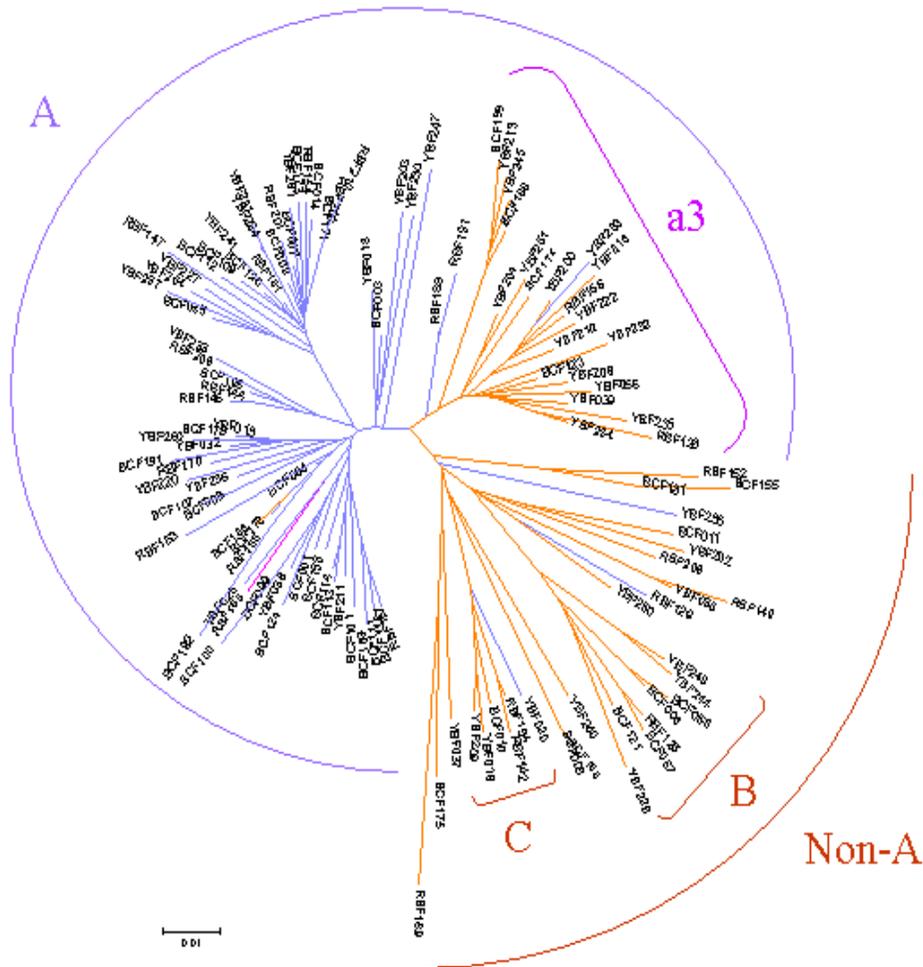
= **clades** (virus moins proches génétiquement que sous-types VIH-M)

3 clades (A, B et C)

202 virus (France + Cameroun)

- **79 % clade A**
- 4 % clade B
- 5 % clade C
- 12 % liés à aucun clade

VIH-1 groupe O (outlier)



diversité **intragroupe** importante

= **clades** (virus moins proches génétiquement que sous-types VIH-M)

3 clades (A, B et C)

202 virus (France + Cameroun)

- **79 % clade A**
- 4 % clade B
- 5 % clade C
- 12 % liés à aucun clade

- transmissions entre individus à une **échelle géographique restreinte (continuum diversité)**

- effets fondateurs de **microépidémies** représentés par les clades A, B et C

particularité unique aux VIH-O = **Y181C** (résistance naturelle aux INNTI) **clade dépendant**

Evolution de la diversité génétique VIH-M / VIH-O par recombinaison

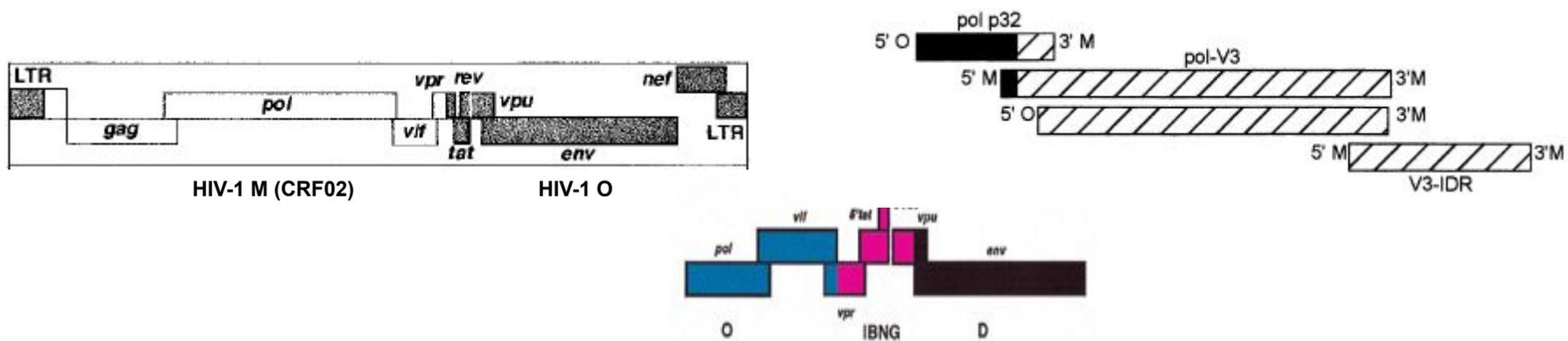
Cameroun : VIH-O : stable ces dix dernières années
 VIH-M : progression rapide

⇒ doubles infections M+O

⇒ **forme recombinante** malgré divergence génétique

3 formes décrites seulement (1999 et 2004)

= meilleur **fitness** *in vitro*

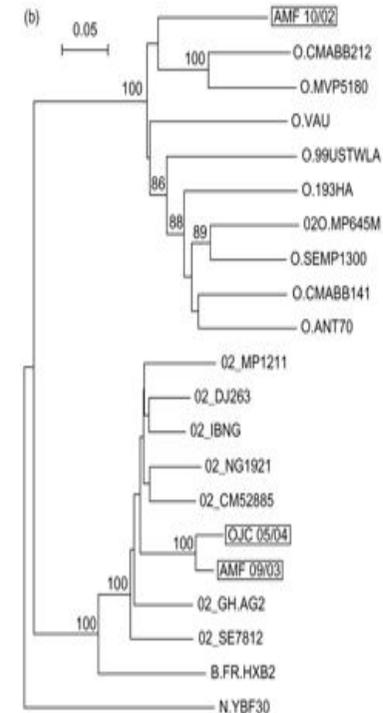
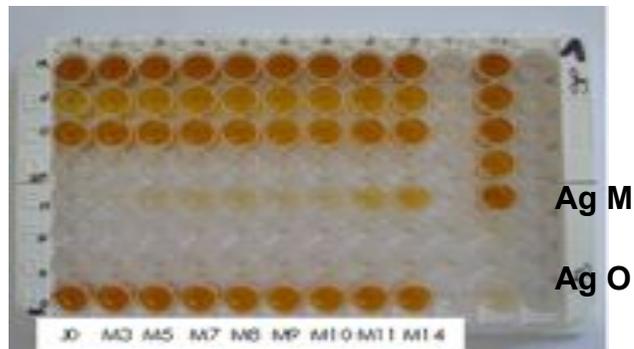


he method. (The results for 96CM61.2 and 96CM61.4 were quite similar

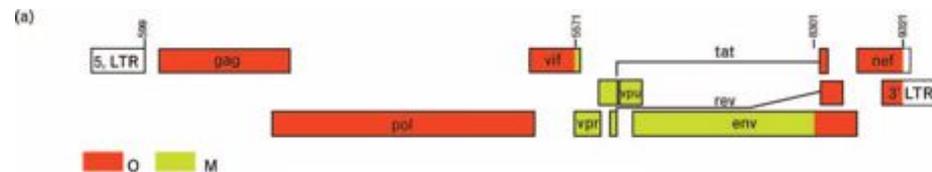
Evolution de la diversité génétique VIH-M / VIH-O par recombinaison

doubles infections O/M aussi en France

- 3 cas
- 1 **surinfection** VIH-M chez patiente camerounaise VIH-O (Plantier et coll. AIDS, 2004)



1 cas de **recombinant transmis** sans double infection chez patiente camerounaise vivant en France (Vessiere et coll. AIDS, 2010)



Evolution de la diversité génétique VIH-M / VIH-O par recombinaison

existence et circulation forme recombinante MO

- émergence d'un CRF MO ?
- profil particulier de recombinaison nécessaire ?
- « survie » VIH-O ?

Hot spot Vpr

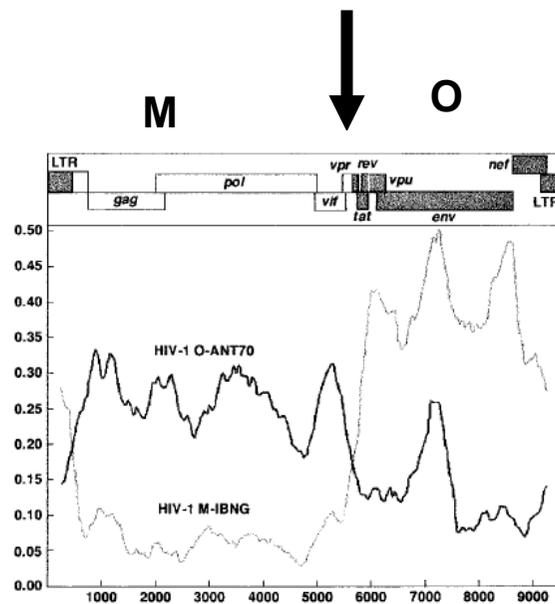
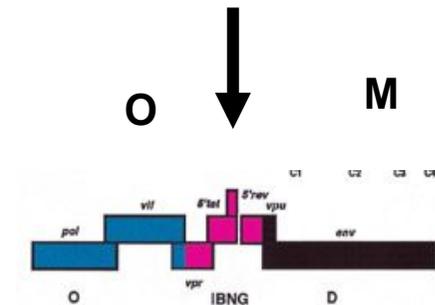
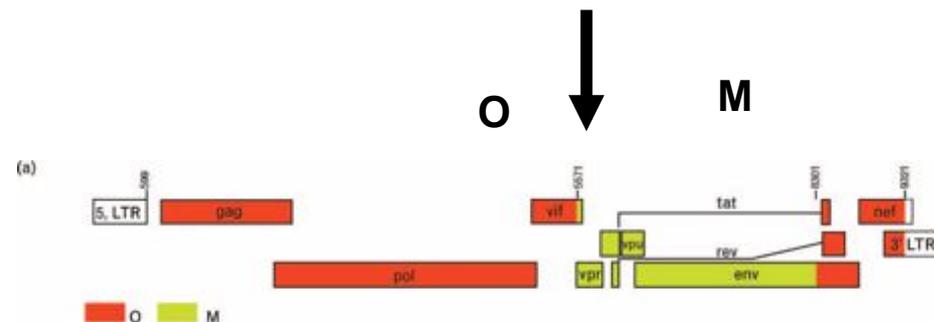


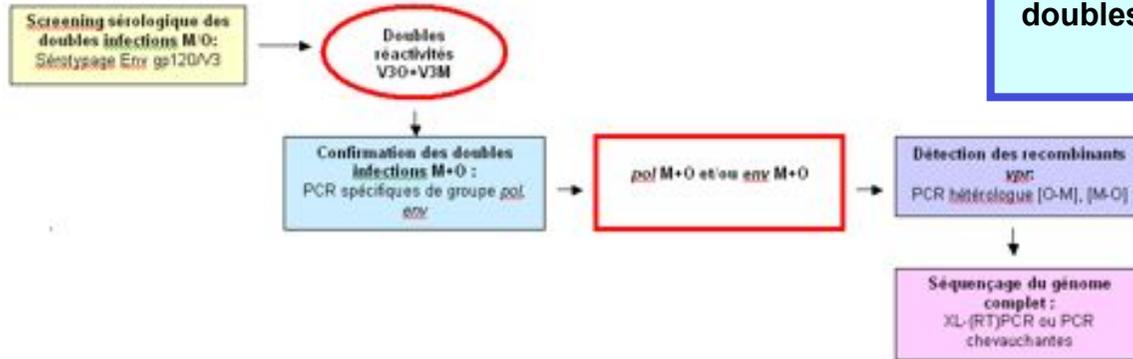
FIG. 1. Diversity plot analysis of the intergroup M/O recombinant HIV-1 strain (97CA-MP645) versus HIV-1_{IBNG} (an A/G intersubtype HIV-1 group M recombinant strain) and HIV-1_{ANT70}. By using the DIVERT program, which examines the extent of sequence divergence between a sequence and reference sequences, pairwise comparisons were done in an incremented window. A window size of 500 nucleotides with an increment of 50 was used. The vertical axis shows the genetic differences, expressed as percentages, between the 97CA-MP645 M/O recombinant strain and the two reference strains. The horizontal axis shows the genetic positions on the HIV-1 genome. This program is available online at the ANRS website (1).



the method. (The results for 96CM61.2 and 96CM61.4 were quite similar)



Evolution de la diversité génétique VIH-M / VIH-O par recombinaison



Algorithme de dépistage séro-moléculaire de doubles infections et formes recombinantes M/O (France –Cameroun)

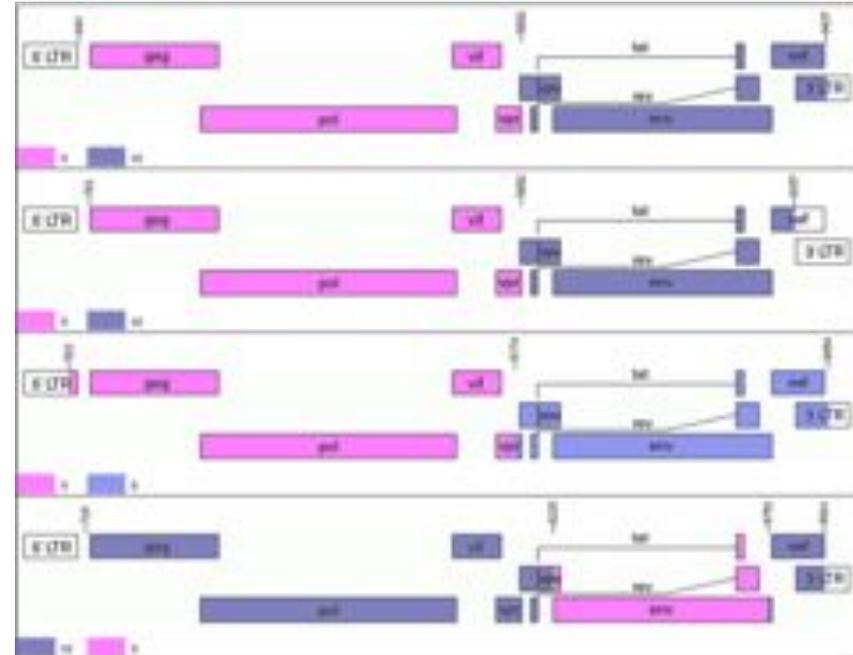
(Vessiere et coll. CROI, 2011)

10% double-infections sérologiques M+O
(VIH-O positifs)

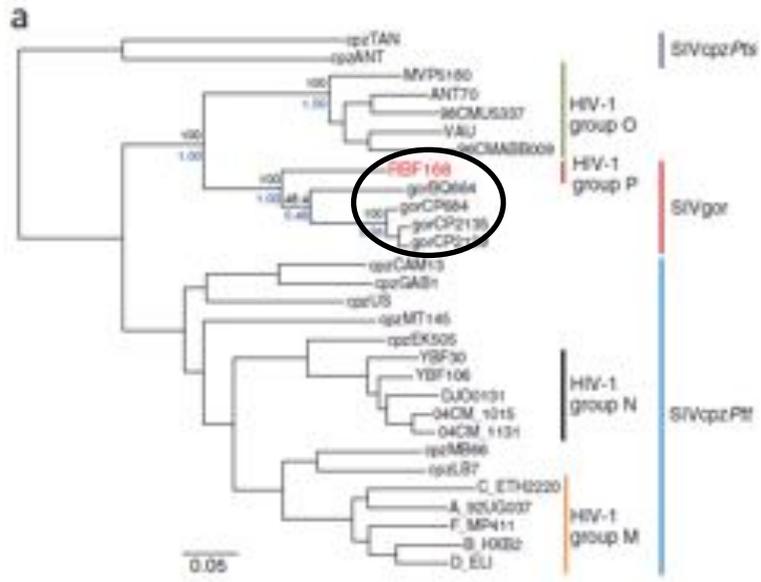
10 nouveaux recombinants M/O identifiés
(9 au moins un point de **recombinaison**
dans Vpr)

formes recombinantes **uniques M/O**
(pas de profil commun)

Conséquences potentielles des mosaïques
MO sur **dépistage et prise en charge**



VIH-1 groupe P



A new human immunodeficiency virus derived from gorillas

Jean-Christophe Plantier¹, Marie Leoz¹, Jonathan E Dickerson²,
 Fabienne De Oliveira¹, François Cordonnier³, Véronique Lemée¹,
 Florence Damond⁴, David L Robertson² & François Simon⁵

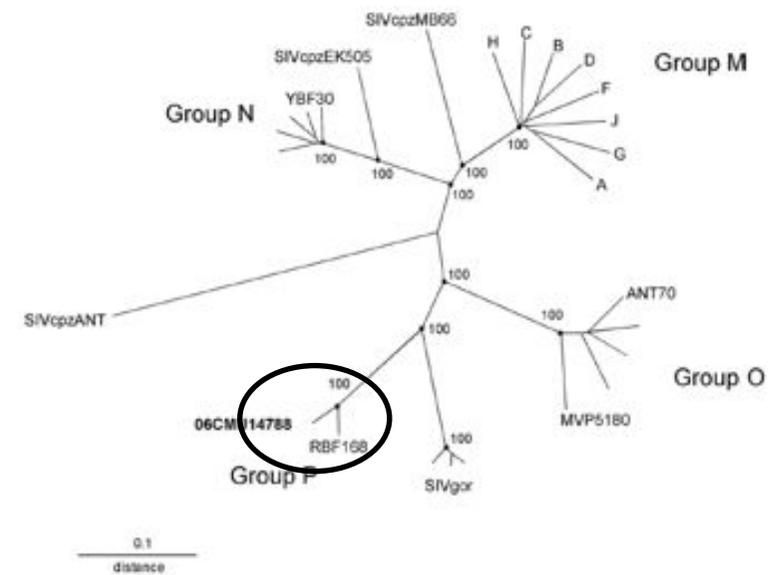
VOLUME 15 | NUMBER 8 | AUGUST 2009 **NATURE MEDICINE**

1^{er} cas VIH lié phylogénétiquement au SIVGorille

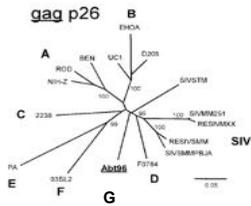
Pas de recombinaison avec SIV ou VIH

2^{ème} cas : un peu éloigné phylogénétiquement en faveur d'une **lignée humaine circulante** (récente ou en extinction ?)

En émergence ou en extinction ?



Diversité génétique VIH-2



- VIH-2 : 8 groupes A-H
- introduction par autant de SIVsm différents
- forme recombinante inter-groupe A et B (CRF01_AB)



A : côte atlantique de l'ouest Africain
 B : Mali, Côte d'Ivoire
 C-H : Liberia, Sierra Leone, Côte d'Ivoire
 (impasse épidémiologique)

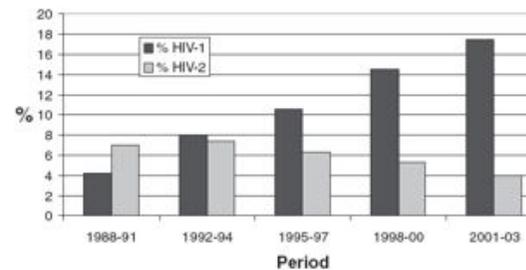


Baisse de prévalence depuis 20 ans
 (Gambie, Guinée-Bissau & Sénégal)

(da Silva, AIDS, 2008)

Extinction HIV-2 ?

Pas de recombinant HIV 1+2



1 Prevalence of HIV-1 and HIV-2 among patients attending MRC clinics The Gambia, 1988-2003 (Patients infected with both HIV-1 and are included in both HIV categories)

CONCLUSION

- Diversité génétique VIH/SIV = dynamique perpétuelle
 - Dynamique de transmission
 - Dynamique d' évolution (par recombinaison)
 - Encore plein d' inconnues
- Diversité génétique = complexification épidémie = pas de frontières
 - Émergence de nouvelles formes
 - Découverte de formes divergentes peu circulantes
 - Sélection de formes plus adaptées

Merci de votre attention

CONCLUSION

= **puissant marqueur épidémiologique**

- dynamique de l'infection
- diffusion des différents variants fonction des populations
- émergence de nouvelles formes

- 
- difficultés de dépistage sérologique de certains variants divergents
 - absence de détection génomique ou sous-quantification de certaines souches par certaines trousse

- 
- **résistance naturelle de souches divergentes à certains traitements anti-rétroviraux**
 - émergence de résistance différente en fonction des souches

importance de identification du variant pour prise en charge adaptée
(suivi, traitement, diagnostic mère-enfant)

Pression de sélection de hôte

➤ **PRESSION NEGATIVE**

ex. gène pol (enzymes)

→ mutations synonymes → propriétés fonctionnelles

➤ **PRESSION POSITIVE**

ex. gène env (protéines d'enveloppe)

→ mutations non synonymes → changement AA

→ modifications épitopes accessibles

= ECHAPPEMENT SYSTEME IMMUNITAIRE

→ GRADIENT

variabilité env > gag > pol