

# Le virus du SIDA



# Brève histoire du VIH

- **1981** : Aux Etats-Unis, des patients jeunes sont atteints par des maladies touchant habituellement des personnes âgées (sarcome de Kaposi, pneumopathies rares) et incapables de se défendre contre des infections opportunistes ordinairement bénignes. On appelle cet affaiblissement radical du système immunitaire le **Syndrome de l'Immuno-déficience Acquis** (SIDA). Les scientifiques suspectent un virus transmis par le sang et le sperme.
- **1983** : Le Virus de l'Immuno-déficience Humaine (VIH), est identifié et isolé par Luc Montagnier et Françoise Barré-Sinoussi, alors chercheurs en oncologie virale à l'Institut Pasteur de Paris.

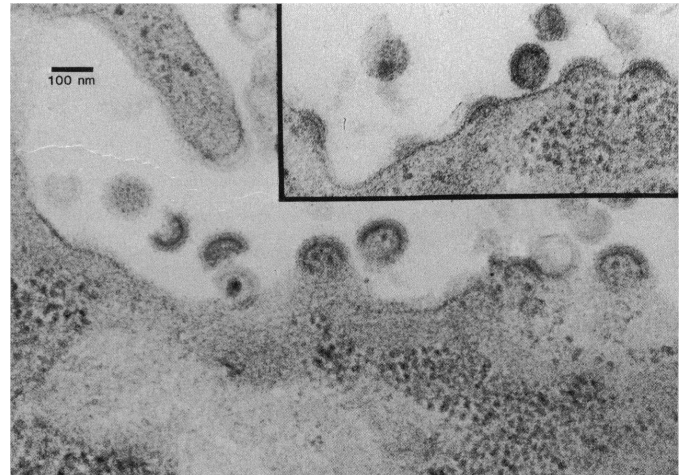


Françoise Barré-Sinoussi (© Deborah Jones/AFP )  
et Luc Montagnier (© UNESCO)

- **1984** : Découverte de la transmission du VIH par voie sexuelle.
- **1985** : Premier test diagnostique du VIH.

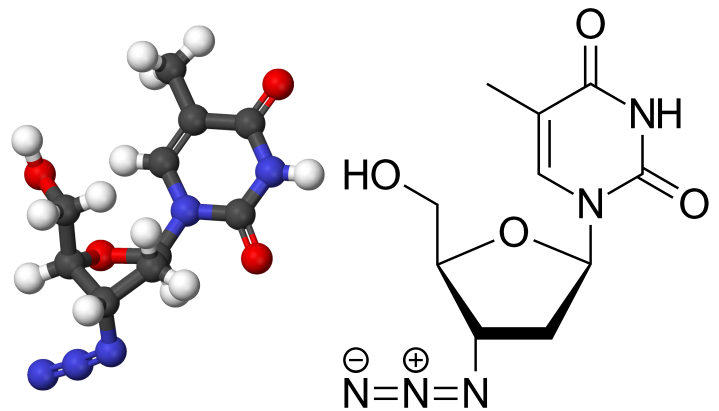


Test ELISA pour le VIH (© James Gathany)



Première photo du VIH (© F. Barré-Sinoussi et al.)

- **1987** : Mise au point du premier médicament contre le VIH, l'AZT, inhibiteur de l'enzyme clé du VIH, la transcriptase inverse.

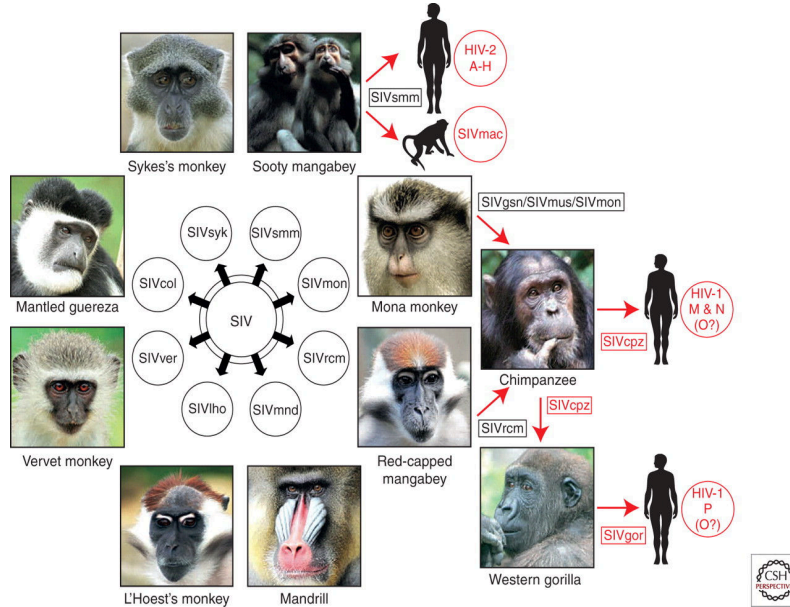


La molécule de zidovudine ou AZT

- **1995** : Mise au point de nouveaux médicaments (trithérapies) plus spécifiques que l'AZT, mais le SIDA demeure alors la première cause de mortalité chez les adultes de 25 à 44 ans aux Etats-Unis.
- **1999** : Le SIDA est la quatrième cause de mortalité dans le monde.
- **2017** : Un traitement anti-VIH coûte une centaine d'euros par personne et par mois, mais seules 2 personnes nouvellement infectées sur 5 débutent un traitement. Les ressources requises pour une trithérapie couvrant 80% des patients reviennent à 35 milliards de dollars par an. Même si la mise au point d'un vaccin contre le VIH demeure un objectif prioritaire, les efforts menés jusqu'à présent semblent décevants. Les difficultés tiennent à la nature même du virus et à son mode de réplication, ainsi qu'à ses cellules cibles qui sont un élément important du système immunitaire.

# L'origine du VIH

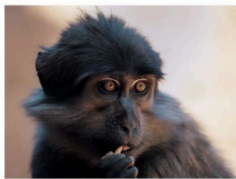
- Le VIH, véritable transformiste, modifie aisément son génome grâce à une enzyme, la **transcriptase inverse**, qui a la particularité d'introduire des erreurs dans son code génétique. C'est pourquoi il existe un grand nombre de souches dans la nature, dont les principales sont le VIH-1, issu d'un virus du chimpanzé, et le VIH-2, issu d'un virus du Sooty Mangabey, et qui est confiné dans l'Afrique de l'ouest.



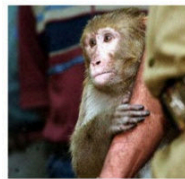
Les différentes formes de virus de l'immuno-déficience simienne (SIV) à l'origine du VIH.

- Le VIH-1, le plus répandu dans le monde, comprend 3 groupes : **M (Major Group)**, le plus fréquent (99% des infections par le VIH-1), **O (Outlier Group)**, moins de 1% des infections par le VIH-1, limité au Cameroun et au Gabon), et **N** (13 cas au Cameroun).

## An Important Clue from Nature



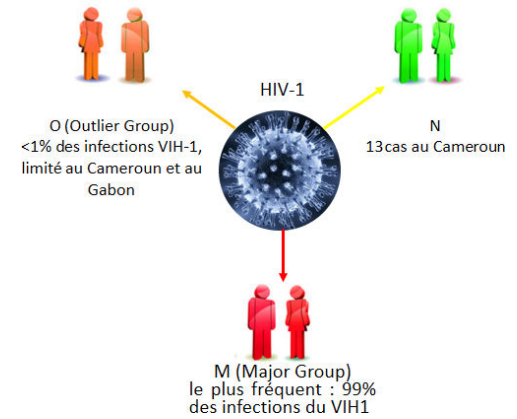
**Sooty Mangabey**  
 •Infect with SIV  
 •High Levels of Viral Replication  
 •No AIDS, normal lifespan  
 •Minimal Immune Activation



**Rhesus Macaque**  
 •Infect with SIV  
 •High Levels of Viral Replication  
 •AIDS and death  
 •Massive Immune Activation

Silvestri, Immunity, 2003

Réactions du Sooty Mangabey et du Macaque Rhesus au SIV



Principaux groupes de VIH-1 (© Aurélien Corneau)

- La grande variabilité génétique du VIH-1 en Afrique centrale indique que ce virus est originaire de cette région car l'infection a eu plus de temps pour s'y développer. Une équipe menée par Michael Worobey (Université de l'Arizona) a rapporté des fragments de VIH d'un échantillon de tissu conservé en 1960 provenant d'une habitante de Léopoldville (Kinshasa, RDC). Un arbre phylogénétique des VIH montre que des virus de 1959 et 1960 étaient déjà suffisamment différents pour avoir un ancêtre commun remontant au moins au début du XX<sup>e</sup> siècle ! Des chasseurs de chimpanzés ont probablement été infectés par le **Virus de l'Immuno-déficience Simienne (VIS)** qui a trouvé en l'Homme un nouvel hôte où accélérer ses mutations. Le virus s'est propagé lentement jusqu'en 1950, puis a proliféré rapidement. Le développement des villes et des transports a ensuite permis l'expansion de l'épidémie de VIH.

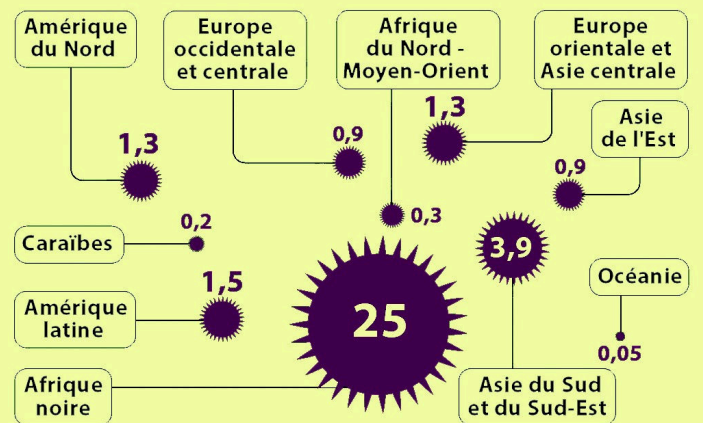
# Le VIH en chiffres

- 65 millions de personnes infectées depuis 1981.
- 25 millions de morts en 36 ans.
- 20,8 à 24,1 millions de personnes séropositives au VIH en Afrique subsaharienne.
- 3,4 à 4,3 millions en Asie du Sud et du Sud-Est.
- 1,8 à 2,2 millions en Amérique du Sud.
- 5600 nouvelles infections par jour dans le monde.
- En 2015, en France, environ 6000 personnes ont découvert leur séropositivité au VIH, dont 30% de femmes et 12 % de jeunes de moins de 25 ans.
- 54 % d'entre eux ont été contaminés lors de rapports hétérosexuels, 43 % par rapports sexuels entre hommes et 2 % par usage de drogues injectables.
- Le nombre de découvertes de séropositivité diminue chez les hétérosexuels, mais pas chez les homosexuels hommes. Il se stabilise chez les usagers de drogues injectables.
- En 2015, environ 1 200 nouveaux diagnostics de SIDA en France. Après avoir diminué, ce chiffre tend à se stabiliser sur 2015-2017.

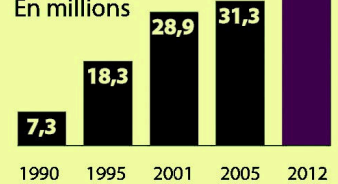
La pneumocystose reste, à l'échelle nationale, la première maladie opportuniste du SIDA (30% en 2015), suivie par la toxoplasmose cérébrale (13%), la tuberculose (13%), la candidose œsophagienne (10%) et le sarcome de Kaposi (9%).

## Le sida dans le monde...

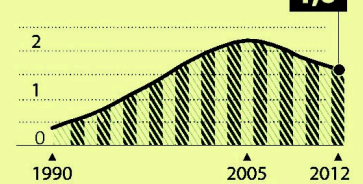
Adultes et enfants vivant avec le VIH (en 2012, en millions)



Personnes vivant avec le VIH  
En millions



Décès liés au sida  
En millions



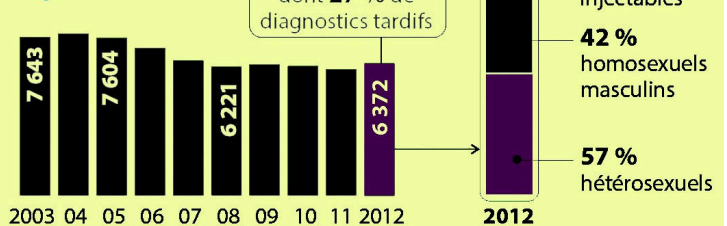
## ... et en France (en 2012)

Plus de **150 000 personnes** porteuses du VIH

**5,2 millions de sérologies VIH** réalisées (80 / 1 000 habitants)

Entre **7 000 et 8 000 contaminations** estimées

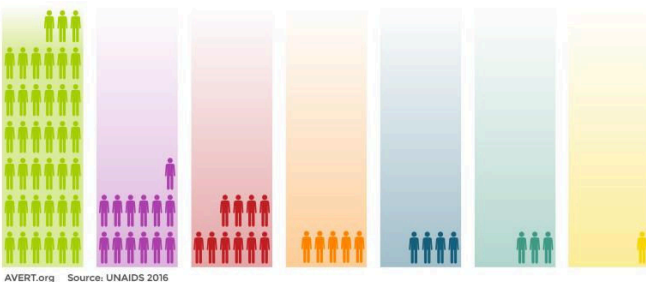
Nombre de personnes ayant découvert leur séropositivité depuis 2003



Sources : Onusida, INVS (Institut de veille sanitaire)

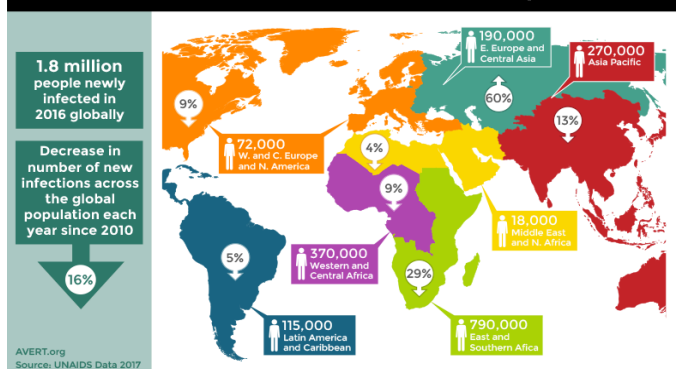
## Number of people living with HIV in 2015

Région	Nombre
Eastern and Southern Africa	19 million
Western and Central Africa	6.5 million
Asia and Pacific	5.1 million
W. and C. Europe and N. America	2.4 million
Latin America and Caribbean	2 million
East Europe and Central Asia	1.5 million
Middle East and North Africa	230,000



Nombre de personnes vivant avec le VIH en 2015 (© Avert.org)

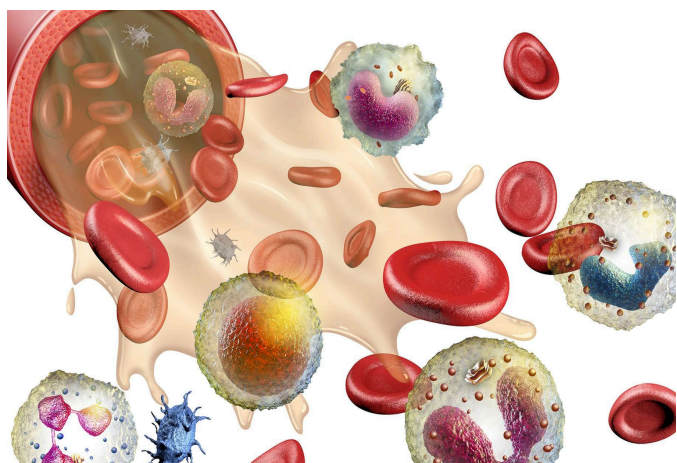
## Number of new HIV infections in 2016 and change since 2010



Nombre de nouvelles infections par le VIH en 2016 (© Avert.org)

# Transmission du virus

▪ **La voie sanguine**, par blessures, injections ou transfusions. Un dépistage systématique des dons du sang a permis de réduire ce dernier mode de transmission (risque résiduel estimé à 1/500 000).



Les principales cellules du sang

▪ **La voie mère-enfant** : Le virus peut traverser la barrière hémato-placentaire et contaminer le fœtus. **Le moment le plus risqué semble être lors de l'accouchement**. Le virus se trouve aussi dans le lait maternel, d'où une contamination possible lors de l'allaitement. Sans traitement, le VIH se transmet dans 15 à 20 % des cas de la mère à l'enfant (30 % en cas d'allaitement). Avec un traitement préventif, le taux de transmission du VIH baisse sous les 8 % (< 2 % en Europe).



▪ **La voie sexuelle**, représente la voie majoritaire, par contact au niveau des muqueuses. Le virus étant présent dans les sécrétions génitales, il peut être transmis lors d'un rapport sexuel. **Certaines maladies sexuellement transmissibles et la multiplication des partenaires et des rapports non protégés favorisent cette transmission.**



La **charge virale** du partenaire infecté par le VIH, est le facteur déterminant de la transmission, d'où un risque majeur en phase d'infection aiguë. Les autres facteurs qui augmentent le risque de transmission sont les infections sexuellement transmissibles, souvent asymptomatiques, la menstruation ou des saignements au cours des rapports sexuels. Un traitement antirétroviral diminue le risque de transmission, mais on ne peut déterminer de valeur seuil de la charge virale en dessous de laquelle le risque n'existe plus. Enfin, **la circoncision diminue de deux tiers le risque d'infection chez l'homme.**

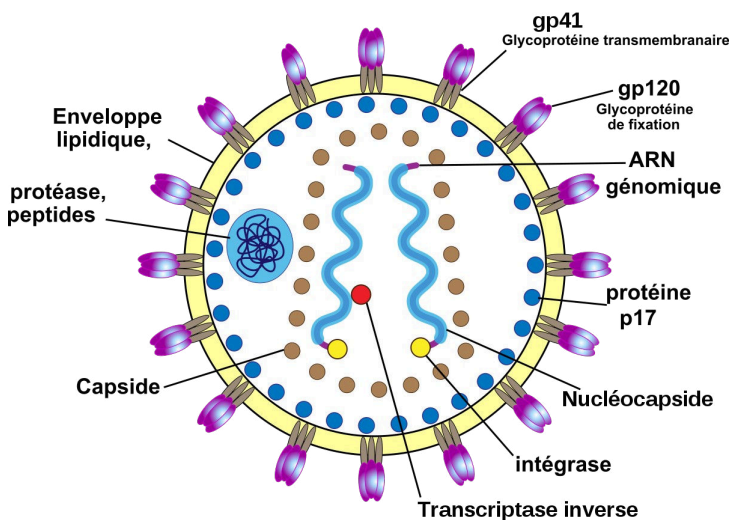
Dès les premières minutes de l'infection, la réponse immunitaire se met en place, sans pouvoir contrôler l'infection, amenant toujours plus de cellules cibles du virus. **La réplication virale au cours des premières semaines est donc très intense.**

# Le cycle de vie du VIH

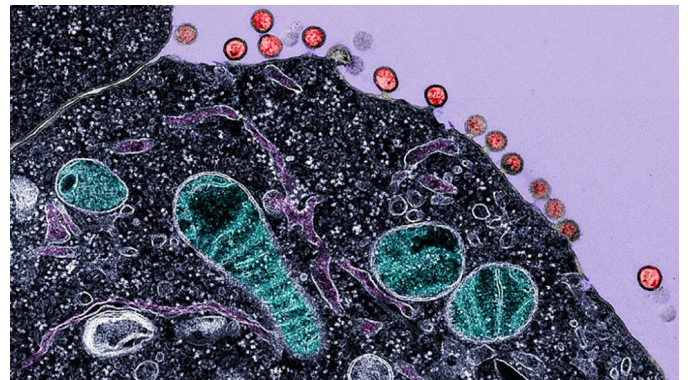
Tandis que le VIH peut être endigué dans l'organisme grâce à un traitement, le SIDA ne peut se soigner. On dit d'une personne qu'elle est séropositive (VIH+) lorsqu'elle a contracté le virus. On peut ainsi vivre avec le VIH en ayant une vie presque normale, mais une personne non prise en charge ou traitée trop tard, arrive à un stade plus avancé de l'infection. Sans traitement, l'issue demeure fatale.

## Structure du VIH

Le VIH appartient à la famille des **rétrovirus**. Son matériel génétique est formé de **deux molécules d'ARN identiques**. La transcriptase inverse assure la synthèse d'un ADN complémentaire qui permet au virus de s'intégrer dans l'ADN de la cellule humaine infectée : c'est la **rétrotranscription**. Le VIH forme une sphère de 150 nm de diamètre. Son enveloppe est constituée d'une membrane lipidique provenant de la cellule infectée, où sont ancrées deux glycoprotéines : la **gp120** et la **gp41**. La protéine de matrice (**p16**) est ancrée sur la face interne de l'enveloppe. Les protéines de capsides forment une structure conique (**p24**), coeur de la particule virale qui renferme des protéines à activité enzymatique : la **protéase**, l'**intégrase** et la **transcriptase inverse**, ainsi que les molécules d'ARN viral.



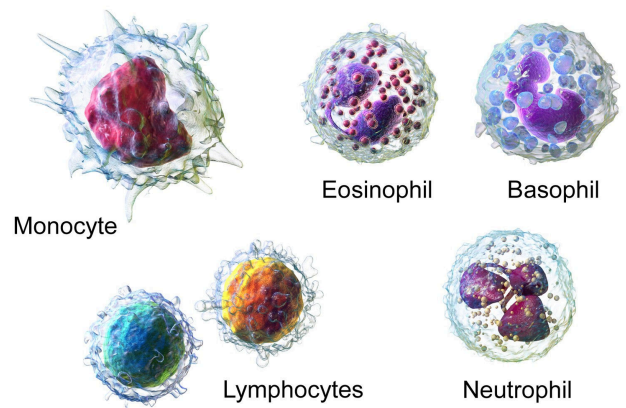
Anatomie simplifiée du VIH



Pénétration du VIH (en rouge) dans une cellule

## Cibles du virus

Le VIH a pour cibles principales les globules blancs du système immunitaire (leucocytes) :

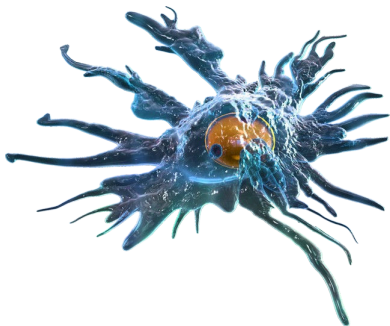


## White Blood Cells

Les globules blancs du sang

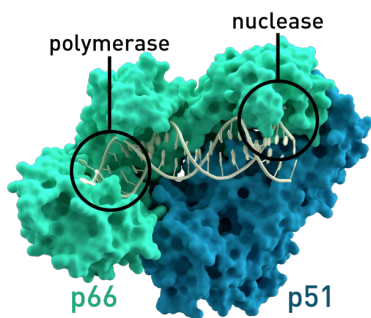
- Les **lymphocytes T-CD4** sont les «généraux» de l'armée mobilisée par le système immunitaire. Dès que les CD4 détectent la présence d'un ennemi, ils alertent les troupes immunitaires et les rangent en ordre de bataille. Les CD4 enregistrent les caractéristiques de l'intrus pour nous aider à l'identifier s'il se représente. Ils sont donc notre mémoire immunitaire. **La tactique du VIH est d'attaquer directement les généraux de l'armée immunitaire, en injectant son matériel génétique au coeur des CD4**, qui se trouvent alors à la merci de l'ennemi. La cellule infectée n'est plus capable d'identifier le virus et le général CD4 infecté se retrouve transformé en agent double !

- **Les monocytes et les macrophages.** Les monocytes patrouillent dans le sang et migrent dans les tissus en cas d'infection par un pathogène envahisseur. Ils vivent quelques jours dans le sang, mais jusqu'à plusieurs mois en cas de rencontre avec un ennemi. Les monocytes expriment le récepteur et le corécepteur du VIH mais reproduisent peu de virus lorsqu'ils sont infectés. Les monocytes peuvent se transformer en macrophages qui ont la capacité de produire beaucoup de virus. Ces macrophages protègent les muqueuses et sont facilement en contact avec le VIH et infectés par celui-ci. Ils ont une longue durée de vie.



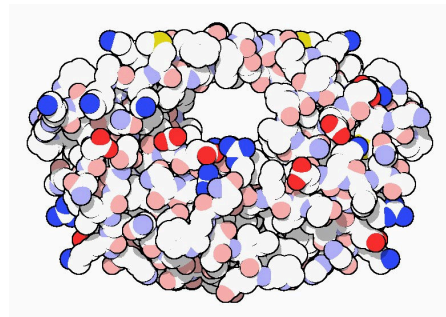
Cellule dendritique

- **Les cellules dendritiques (DC)** capturent les pathogènes et activent les lymphocytes T. Situées dans les muqueuses, elles captent les virus et migrent vers les ganglions lymphatiques et la rate où se trouvent la plupart des cellules T-CD4. Les cellules dendritiques sont donc les premières cellules immunitaires rencontrées par le VIH.

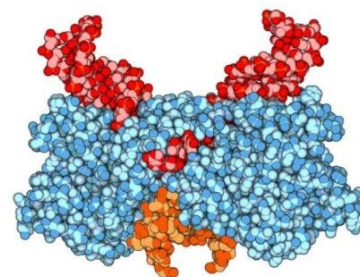


La transcriptase inverse du VIH (vert et bleu) fabriquant son ADN complémentaire (blanc)

- **Cycle viral :** Le VIH n'infecte que quelques cellules cibles de la muqueuse touchée. Il s'y multiplie dans les sept premiers jours suivant l'exposition au virus, pour ensuite infecter l'organisme. Le virus pénètre dans la cellule à l'aide des protéines gp120 et gp41. Il y injecte son contenu, puis transforme son ARN en ADN viral à l'aide de sa **transcriptase inverse**. L'ADN viral va alors être transporté dans le noyau de la cellule hôte pour intégrer son génome grâce à sa seconde enzyme, l'**intégrase**. Le virus va ainsi se comporter comme un gène de cette cellule. L'expression des gènes du virus permet alors la fabrication d'une grande protéine précurseur, transformée en protéines virales matures grâce à sa troisième enzyme : la **protéase**. Une fois assemblées, ces protéines forment de nouveaux virions qui bourgeonnent de la cellule, en s'entourant au passage de la membrane héritée de la cellule infectée. Ceci permet la libération de nouveaux virus prêts à infecter d'autres cellules.



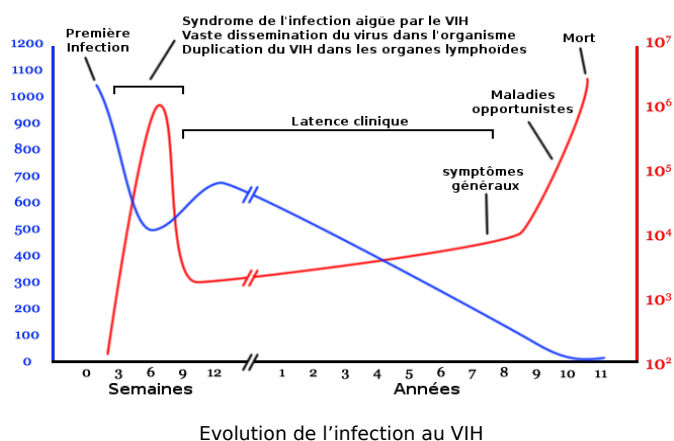
La structure de la protéase



L'intégrase (bleu) insère l'ADN viral (rouge) dans l'ADN humain (orange)

# Symptômes de l'infection par le VIH

L'histoire naturelle de l'infection au VIH peut être décomposée en **trois phases principales** :



Evolution de l'infection au VIH

▪ **La primo-infection** : Juste après la contamination, on observe une production continue de virus dans les cellules T-CD4+. Cette phase dure quelques semaines et provoque une chute brutale du nombre de lymphocytes T-CD4+. Pendant cette période le patient est encore séronégatif, mais **des symptômes se manifestent 5 à 30 jours après l'exposition** : fièvre, fatigue, malaise, arthralgies, céphalées, nausées, vomissements, diarrhées, lymphadénopathie, pharyngite, éruption cutanée, perte de poids, ulcérations cutanéomuqueuses, méningite aseptique, leucopénie, thrombopénie, élévation des enzymes hépatiques.

▪ **La phase asymptomatique** : Cette réplication va finir par se stabiliser. On détecte des anticorps anti-VIH, signant la réponse immunitaire humorale. L'individu atteint ne présente aucun symptôme de la maladie et le nombre de virus n'augmente que très légèrement. **Malgré le contrôle de la maladie par le système immunitaire, les lymphocytes T sont progressivement détruits par le virus.** Pour quantifier l'évolution de la maladie, on détermine plusieurs paramètres chez le patient :

- L'évolution de la charge virale plasmatique de l'ARN du VIH dans le sang.
- Le nombre de lymphocytes CD4+ et de CD8+ circulants.

▪ **Le stade SIDA** : On parlera de stade SIDA lorsque le nombre de CD4+ est inférieur à 200 cellules/ $\mu$ L de sang et que la charge virale plasmatique dépasse 10000 particules d'ARN viraux/mL de sang. On observe aussi une activation immunitaire induisant une meilleure réplication du VIH dans les cellules T. On ne meurt pas directement du SIDA mais des maladies associées :

- Protozoaires : *Pneumocystis*, *Toxoplasma*, *Isospora*, *Cryptosporidium*, *microsporidia*
- Bactériennes : *Mycobacterium*, *Treponema*
- Fongiques : *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*
- Virales : CMV, HSV
- Tumorales : VEB, lymphome, sarcome de Kaposi, carcinome anogénital.
- Symptômes neurologiques : méningite aseptique, myélopathies, neuropathies, complexe de démence du SIDA.

Il existe différents types de patients. Certains présentent une diminution progressive du nombre de T-CD4+ (patients **progressseurs**). En l'absence de traitement ils progressent vers le stade SIDA en 8 à 10 ans. Moins de 10% des patients appelés **asymptomatiques à long terme** (LTNP) ne développent pas la maladie 10 ans après leur infection. Parmi eux, certains sont infectés depuis plus de 20 ans et ne présentent toujours aucun symptôme lié au SIDA. Contrairement aux patients progressseurs, les LTNP ne présentent pas de déplétion massive des LT4. Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent ces variations sont peu connus. Parmi ces patients, il existe une catégorie particulière : les **élites contrôleurs** (correspondant à moins de 1/300 cas de séropositifs). Ceux-ci contrôlent spontanément la réplication du VIH et le virus est indétectable dans leur sang (< 50 copies/mL), même en l'absence de traitement. Les élites contrôleurs ont peu de risques de progresser vers le SIDA.



# Vers un traitement

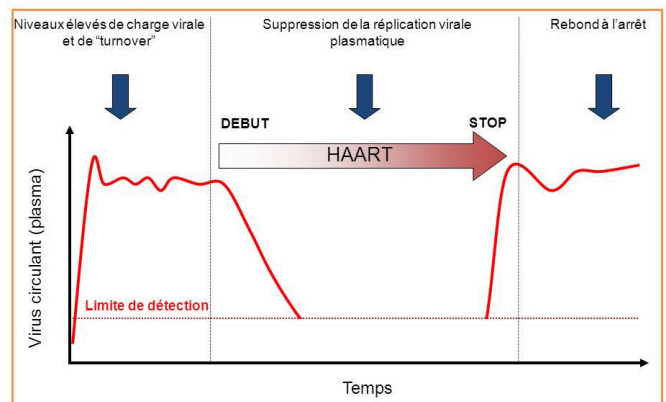
## ■ **Persistance du réservoir viral**

L'avènement, en 1995, de la multithérapie anti-VIH a entraîné une chute significative de la mortalité et de la morbidité des patients infectés. Ces traitements réduisent la virémie plasmatique en dessous du seuil de détection, apportant un premier espoir de guérison totale. On a alors cru que ces médicaments permettraient l'éradication totale du virus en moins de trois ans chez les patients infectés. Mais bien que le virus semble absent dans le sang, **l'arrêt de la multithérapie se traduit toujours par un rebond viral**. On a donc émis l'hypothèse d'une résistance aux médicaments ou d'une persistance du virus dans un autre compartiment de l'organisme. En 1997 on a suspecté l'existence de cellules dormantes de longue durée de vie intégrant le VIH dans leur ADN.

En 1999, Robert Silicano estima nécessaire une prise de médicaments pendant environ 60 ans pour éliminer le virus de l'organisme. Par ailleurs, bien que le virus soit mieux contrôlé, l'espérance de vie d'un patient VIH+ sous traitement est réduite de 10 ans car un traitement sur le long terme affaiblit l'organisme, induisant une augmentation des risques cardiovasculaires, un grand nombre de désordres métaboliques, des anomalies neurocognitives, des maladies du foie et des reins, des troubles osseux ou encore des cancers. De plus, **un patient séropositif est en constante inflammation causant de nombreux désordres immunitaires**.

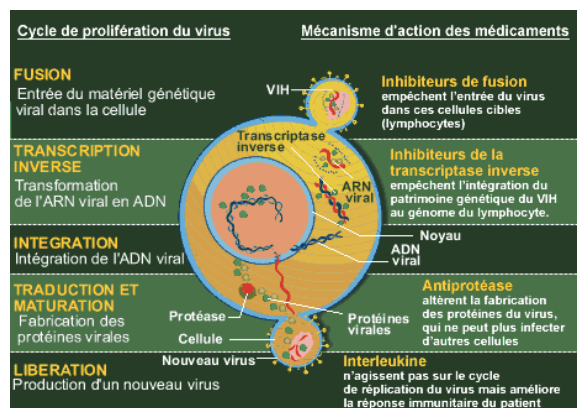
Après la découverte de nouvelles molécules anti-VIH (32 molécules ciblant le virus et au moins une douzaine de plus en voie de création), et une **amélioration de la tolérance de ces molécules**, on recherche aujourd'hui une **cure totale par éradication des réservoirs viraux**.

Les traitements anti-rétroviraux hautement actifs (HAART) visent la réplication du virus et diminuent la charge virale, mais un virus déjà intégré dans l'ADN ne peut pas être atteint par les antirétroviraux : il y a trouvé refuge et semble intouchable.



Persistance du réservoir viral pendant un traitement

## ■ **Les traitements**



Chaque médicament inhibe une étape précise de l'action du virus

Il existe plusieurs classes d'antirétroviraux :

- Les **inhibiteurs de la transcriptase inverse**, utilisés en première ligne contre le VIH.
- Les **inhibiteurs de la protéase** (IP).
- Les **inhibiteurs d'entrée** qui empêchent le VIH de pénétrer dans nos cellules.
- Les **inhibiteurs de l'intégrase**, qui empêchent le virus de s'intégrer dans l'ADN de nos cellules.

En général des médicaments de deux ou trois classes sont combinés pour assurer une attaque puissante contre le VIH. **En attendant la mise au point d'un vaccin, le meilleur traitement demeure la prévention**. On attend beaucoup également de la thérapie génique, mais pour l'instant ce type de traitement n'est pas encore appliqué.