

VIH-ORIGINES

Le point sur l'origine du VIH et sa diffusion dans l'espèce humaine

François Simon

Laboratoire de virologie, Hôpital Charles Nicolle (Rouen)

Genetic analysis reveals epidemiological pattern in the spread of Human Immunodeficiency Virus
Kuiken C.,
Thakallapalli R.,
Eskild A., De
Ronde A.
American Journal
of Epidemiology,
2000, 152, 814-822

Une étude sur la transmission des sous-types viraux du VIH parue dans American Journal of Epidemiology est à replacer dans le contexte plus général de l'origine de ces virus et de leur diffusion.

La quête des origines n'épargne pas les virologues, particulièrement dans le domaine de l'infection VIH. De nombreux travaux d'épidémiologie moléculaire ont permis de mieux comprendre l'origine de ces virus mais aussi d'appréhender leur mode de diffusion dans l'espèce humaine. Cependant, pour comprendre l'intérêt actuel suscité outre-Atlantique par ce type de travaux, il faut se replacer dans le contexte particulier né de la publication du livre de E. Hooper *The River*¹. Hooper y soutient que les grandes campagnes de vaccination contre la poliomyélite par un vaccin à prise orale qui aurait été préparé sur des cellules de chimpanzés infectés seraient à l'origine de la diffusion du VIH-1 en Afrique Centrale. En Europe, cette hypothèse de relation entre des événements totalement indépendants n'avait guère mobilisé, et pour cause. Il est en effet difficile de comprendre comment une telle affirmation dénuée de tout fondement scientifique et opposée aux données virologiques, phylogénétiques et épidémiologiques a pu faire naître un tel battage médiatique aux Etats-Unis.

En réponse à cette thèse, amplifiée par les adversaires des vaccinations en général, une forte activité scientifique s'est développée ces trois dernières années outre-Atlantique sur les origines des virus du sida, la datation de leur pénétration dans l'espèce humaine et leur circulation dans les différentes populations. Pour les origines de ces virus, les Américains ont redécouvert ce qui avait été publié par les équipes françaises il y a déjà plus de douze ans, à savoir la très forte probabilité, en ce qui concerne l'origine du VIH-1, d'une transmission inter-espèces entre chimpanzés et hommes². La récente découverte d'un chimpanzé captif vivant aux Etats-Unis et, au Cameroun, de plusieurs chimpanzés infectés par des virus SIV (simian immunodeficiency virus) proches des VIH-1 a permis de confirmer l'étroite homologie entre les virus présents chez les chimpanzés et ceux impliqués dans la pandémie VIH (figure 1)³. Encore plus directement en réaction contre les thèses de Hooper, B. Korber a estimé

par modélisation mathématique, à partir des souches pour lesquelles la date de contamination est connue, que les VIH-1 auraient pu contaminer l'espèce humaine dès le début du XXe siècle, aux alentours des années 1930⁴. Enfin, de très nombreux travaux se sont attachés, dans le même registre, à décrire les différents sous-types VIH infectant telle ou telle population.

C'est dans ce type d'étude sur la transmission des sous-types viraux que s'inscrit le travail de Carla Kuiken publié dans *American Journal of Epidemiology*, et qui porte sur les souches VIH circulant dans les différentes populations homosexuelles et toxicomanes d'Europe du Nord. L'intérêt de ce type d'étude d'épidémiologie moléculaire sur la transmission n'apparaît pas évident, plus de vingt ans après la description des modes de transmission des VIH. Les conclusions que l'on pourrait tirer de ce type d'analyses moléculaires pouvant être pour le moins ambiguës, il est nécessaire de replacer ce travail dans le contexte plus général de l'origine de ces virus et de leur diffusion.

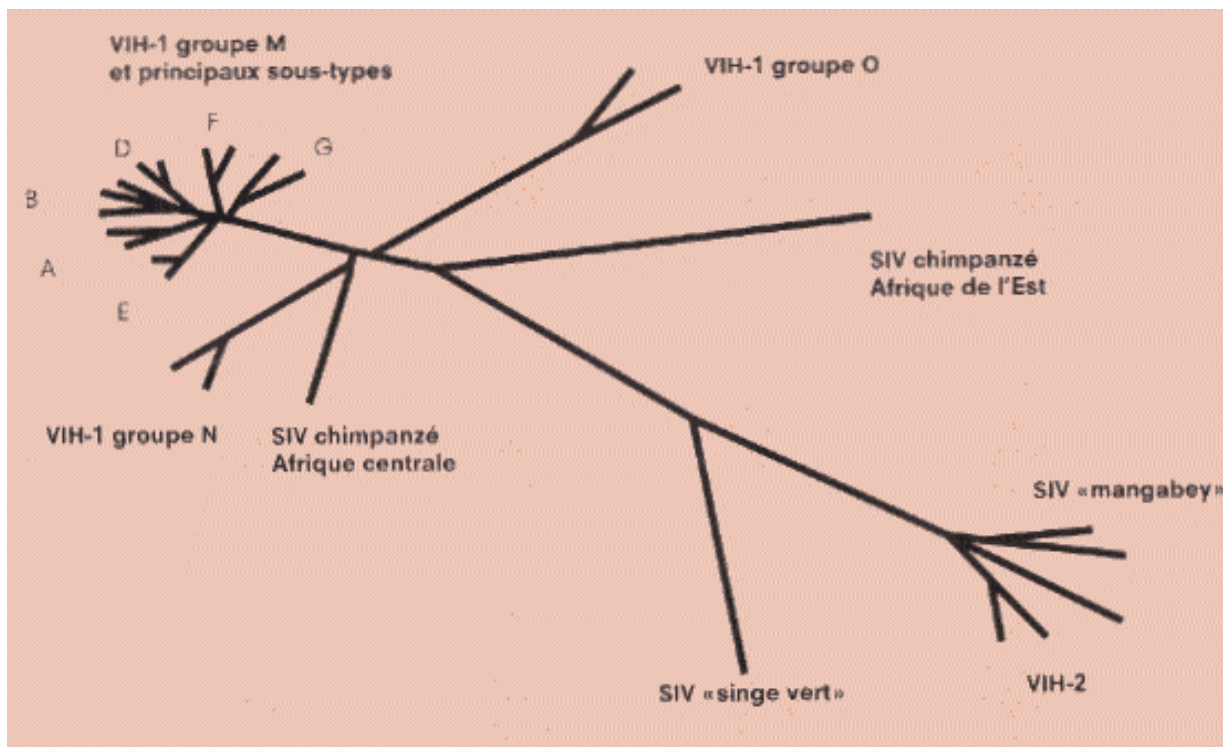


Figure 1. Représentation phylogénétique des positions des types VIH (VIH-1, VIH-2), des groupes VIH-1 (VIH-1 M, N et O) et des sous-types VIH-1 du groupe M le plus fréquents (de A à G) en rapport aux principales souches SIV
La longueur des branches est proportionnelle aux distances génétiques.

L'origine des VIH : deux types de VIH (VIH-1, VIH-2) infectent l'espèce humaine. L'origine de ces virus comme dérivant des virus SIV, contre-partie simienne des VIH, ne fait aucun doute³. Il est impossible de distinguer certaines souches de VIH-2 des souches SIV que l'on retrouve chez des petits singes de l'Ouest Africain, les mangabey (figure 1). Il existe également une superposition totale des zones d'épidémies humaines et simiennes, l'infection par VIH-2 étant endémique là où vivent les mangabey, où ils sont chassés et pris comme animaux de compagnie. L'origine de VIH-1 chez les chimpanzés a été suggérée par l'organisation identique entre les génomes des souches VIH-1 et celles des SIV retrouvées chez les chimpanzés². La mise en évidence, il y a deux ans, de souches isolées chez des patients camerounais extrêmement proches des SIV circulant chez les chimpanzés de la même région, confirme bien l'origine simienne des souches humaines (Figure 1). Les explications pour le passage de ces souches SIV à l'homme ne manquent pas et l'infection VIH doit être considérée comme une zoonose au même titre que de nombreuses autres maladies virales. Souvent pris comme animaux de compagnie ou chassés comme gibier, les contacts par morsures ou par blessures lors du dépeçage des animaux suffisent à expliquer comment ces virus peuvent infecter l'homme. Le réservoir de SIV est impressionnant puisqu'à ce jour, on compte plus de dix-huit espèces de singes infectés par ces SIV, virus présentant entre eux de nombreuses

différences à la fois du point de vue génomique et du point de vue antigénique. Il existe donc un potentiel théorique de passage de nouvelles souches dans l'espèce humaine.

Les origines de l'épidémie VIH : sachant que ces singes sont porteurs de SIV depuis plusieurs centaines de milliers d'années, (voire de millions d'années), se pose la question de l'émergence de cette épidémie VIH au XXe siècle. On peut proposer la théorie suivante : les SIV ne seraient pas particulièrement bien adaptés à l'espèce humaine et les contaminations éventuelles survenues dans le passé n'ont pas rencontré les conditions épidémiologiques nécessaires à la diffusion de ces virus dans notre espèce. Par contre, au XXe siècle, l'introduction de procédures médicales comme les injections, les transfusions sanguines ont favorisé la pénétration et la diffusion de ces virus chez l'homme. Quant aux origines de cette épidémie, bien différentes des origines des virus, elles ont déjà été largement décrites : urbanisation, paupérisation, prostitution, déplacements de populations.

La grande variabilité des VIH : une des caractéristiques des VIH est leur grande variabilité : on parle à leur propos de " quasi-espèce ". On peut illustrer ce terme en comparant les virus à des flocons de neige, ayant tous une même structure cristalloïde à six branches mais tous un peu différents les uns des autres. Cette variabilité tient au processus même de réplication de ces virus qui sont obligés de transformer leur ARN génomique en ADN pour s'intégrer dans le matériel génétique de la cellule hôte. Lors de cette transformation, de nombreuses erreurs sont commises et l'on peut considérer qu'une mutation survient à chaque cycle de réplication. Cette même variabilité est à l'origine de l'apparition des résistances aux antirétroviraux et explique également les situations épidémiologiques qui varient en fonction des populations atteintes.

Une répartition épidémiologique différente en fonction des types, des groupes et des sous-types : si le VIH-2 est principalement localisé à l'Afrique de l'Ouest, le VIH-1 est retrouvé sur tous les continents. Au sein de ce VIH-1, la diversité est maximale. On divise le VIH-1 en trois groupes M pour Majeur, le responsable de la pandémie actuelle, O pour Outlier et N pour Non O-Non M. Ces deux derniers groupes sont rares et retrouvés quasi exclusivement chez les patients originaires d'Afrique Centrale.

Au sein du groupe M, il est classique de définir des sous-types, classés de A à K. Un sous-type rassemble des souches ayant plus de 80 % d'homologie génétique entre elles. Ces sous-types ont une importance épidémiologique dans la mesure où ils reflètent un " effet fondateur ". En effet, si les souches disposent d'une très grande variabilité individuelle, la pénétration d'une souche dans un milieu humain donné va permettre une diffusion relativement homogène au sein de ce même milieu. Ainsi, le sous-type B est le plus répandu en Occident, le sous-type C en Afrique de l'Est et en Inde, le sous-type E dans le Sud-Est Asiatique ; quant à l'Afrique, tous les sous-types y sont représentés.

Au sein d'une même population, les souches introduites dans une population donnée vont diverger les unes des autres de manière relativement lente en pouvant garder entre elles des " signatures " au niveau de leur génome attestant de leur origine commune. Aussi Carla Kuiken et coll. ont voulu rechercher des " marques -génétiques " sur les souches VIH infectant des patients du nord de l'Europe. Ces mutations spécifiques seraient des signatures différenciant les souches infectant les différentes populations exposées au VIH.

Méta-analyses et limites de la phylogénie : afin de comparer les subtiles différences entre les souches de sous-type B infectant ces populations, les auteurs ont réuni les différentes données disponibles en une méta-analyse reprenant, à côté des analyses phylogénétiques classiques, une méthode complexe dite PCOORD (Principal Coordinate Analysis). Il s'agit d'une méthode mathématique pour re-rechercher les signatures dans un alignement de séquences. Ce programme est disponible sur le Web (<http://www.hiv.lanl.gov>). Il ne s'agit pas à proprement parler d'une analyse phylogénétique, ce programme ne permettant pas de comparer les différences d'évolution entre les séquences. Le PCOORD est basé sur les variations des distances entre les séquences et permet de retrouver une organisation en " grappe " au sein d'un

sous-type donné.

Au terme de ces analyses, des marqueurs génétiques, ou mutations "signatures" de séquences ont été retrouvées au sein des VIH du sous-type B chez ces patients d'Europe du Nord. Aux Pays-Bas, une distinction avait déjà été rapportée entre les souches infectant les patients contaminés soit par voie sexuelle, soit par voie veineuse. En Ecosse et en Allemagne, la population homosexuelle est infectée avec un sous-type B légèrement divergent du sous-type B infectant la population toxicomane de ces pays. Cette même distinction entre populations infectées se retrouve en Norvège et en Suède, mais les mutations enregistrées sont différentes des mutations retrouvées en Allemagne et en Ecosse. D'où les conclusions des auteurs : chaque groupe de patients de ces pays est infecté par des variants VIH-1 du sous-type B spécifiques et relativement homogènes pour un groupe de transmission. Ceci est probablement le résultat d'une introduction d'une souche unique dans un groupe donné avec ensuite une diffusion au sein même de ce groupe.

Les auteurs essaient d'aller plus loin en proposant que certaines de ces souches se retrouvent dans un même groupe de pays différents, les souches sous-type B des patients homosexuels de Norvège et des Pays-Bas étant identiques sur les parties de génomes analysées dans cette étude. Il est beaucoup plus hasardeux de suivre ces auteurs sur cette proposition. En effet, le nombre de mutations identiques chez ces patients de pays différents est trop limité pour être vraiment significatif et, surtout, il est impossible de savoir si ces mutations ont pu être acquises secondairement à la circulation des souches dans ces différents milieux ou si elles préexistaient lors de leur introduction.

Si ce travail a un intérêt, c'est bien celui de mettre en éveil contre les risques de dérives potentielles comme celle de vouloir reconstruire l'histoire de l'introduction des souches de VIH dans le monde occidental à partir de ce type de données. Pour l'heure, la seule certitude concernant l'introduction des souches VIH en Europe est le cas du marin norvégien infecté dès 1966, sa famille et lui-même décédant dix ans plus tard. Ce patient était infecté par un des rares variants du groupe O, souche qui n'aura pas connu de diffusion épidémiologique à ce moment là.

De même, la première souche identifiée VIH-1 du groupe Majeur semble remonter aux années 1959 chez un patient originaire de la République démocratique du Congo⁴. Même si l'ensemble des données actuelles permettent de localiser l'émergence de ces virus VIH dans les populations d'Afrique Centrale, il est essentiel de rappeler que leur diffusion épidémiologique est directement sous-tendue par les facteurs socio-économiques et que l'origine des virus et l'origine des épidémies sont deux phénomènes bien distincts.

1 - Hooper E The river Boston, MA : Little, Brown and company, 1999

2 - Huet T, Cheynier R, Meyerhans A et al.

"Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1"

Nature, 1990, 345, 356-359

3 - Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp P M

"AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications"

Science, 2000, 287, 607-614

4 - Korber B, Theiler J, Wolinsky S

"Limitations of a molecular clock applied to considerations of the origin of HIV-1"

Science, 1998, 280, 1868-1871