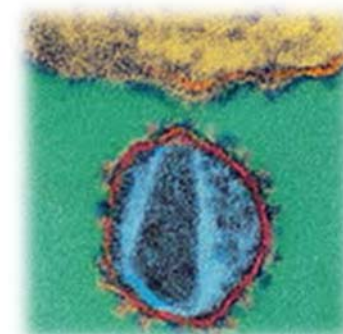
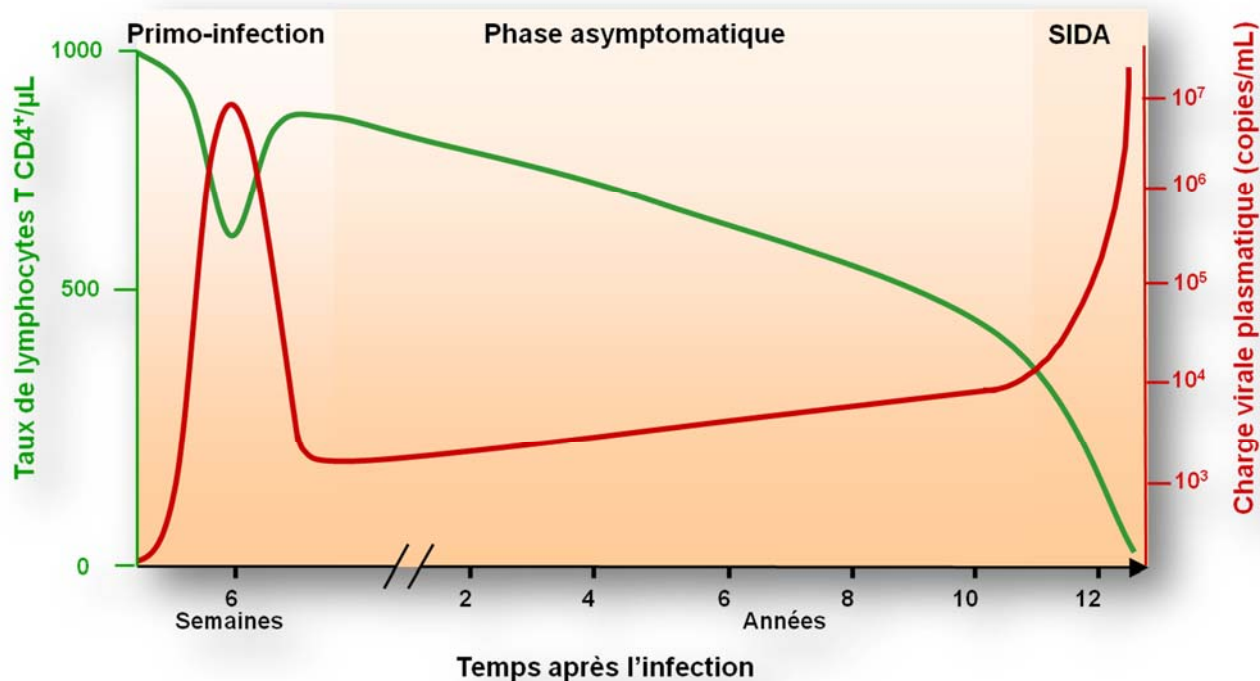


Département de Biologie

Sida et Virus VIH



Pr Uriel Hazan
(uriel.hazan@ens-paris-saclay.fr)



Montagnier et Barré-Sinoussi

Plan

2

1- Historique et Epidémiologie

2- Diversité génétique et Origine des VIH

3- Stratégies anti-VIH ?

-1-

Historique

Epidémiologie

Premiers signes alarmants d'une épidémie émergente

4

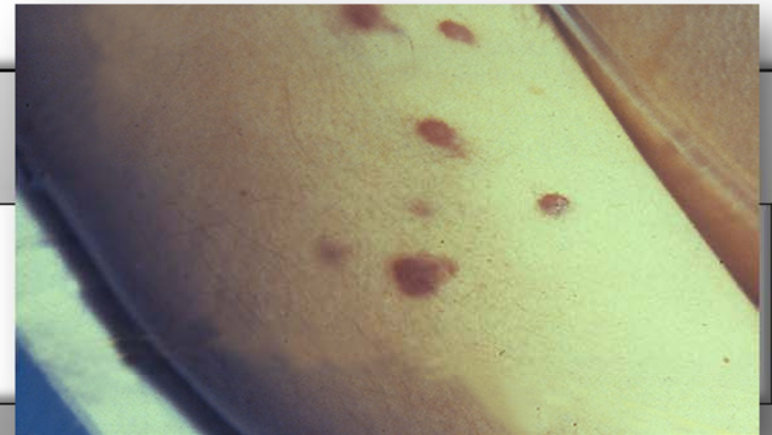
➤ USA 1981: 26 cas de sarcome de Kaposi

- ✓ Jeunes (26-51 ans)
- ✓ Hommes homosexuels
- ✓ 8 décès
- ✓ San Francisco et New York

➤ Plus : cas de pneumonie à *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jiroveci*)

➤ Sarcome de Kaposi:

- ✓ Type de tumeur cutanée maligne dûe à HHV8
- ✓ Rare, personnes immunocompromises ou âgées



➤ 2 maladies rares dans la communauté Gay liées à

✓ **Immunosuppression**

✓ Infections opportunistes/réactivation de pathogènes latents

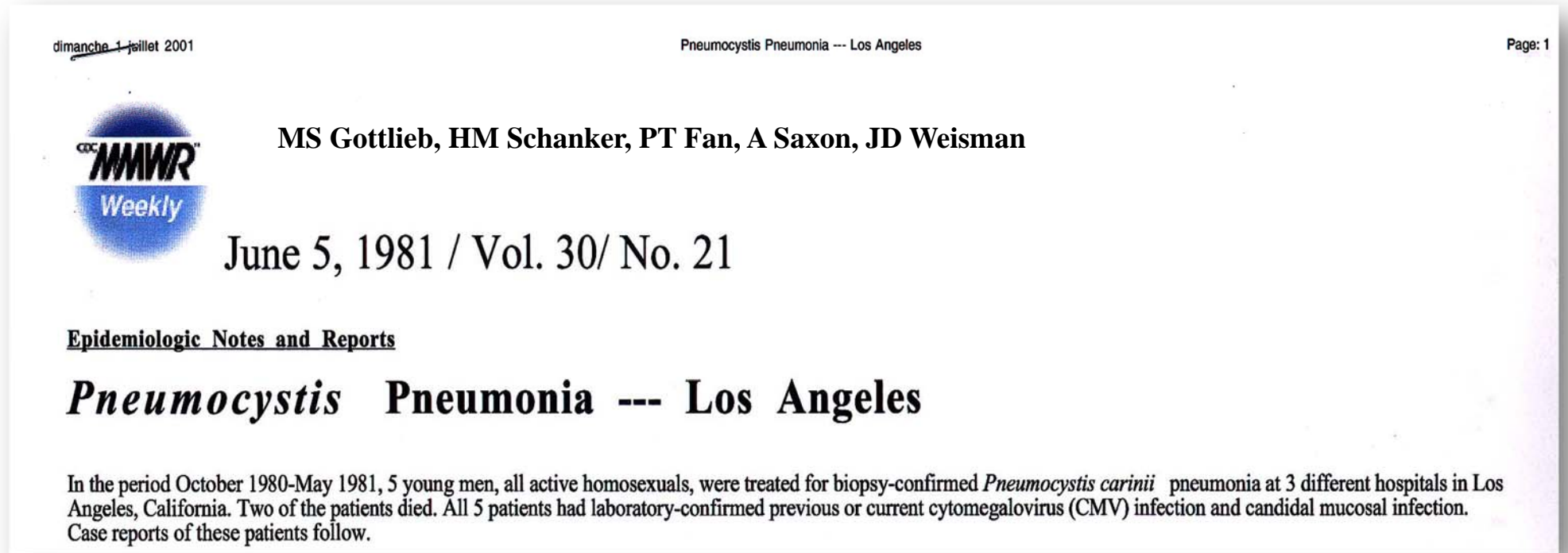
➤ **Gay-Related Immune Deficiency (GRID)**

➤ Lymphadénopathie (hypertrophie des ganglions lymphatiques)

Premiers signes d'une épidémie émergente ?

5

➤ Juin 1981 : Premiers cas groupés de pneumocystose chez des patients homosexuels aux USA



- **Juillet 1981: Mise en évidence d'un syndrome de déficit immunitaire touchant les homosexuels aux USA**
- **Juillet 1982: Description des premiers cas de SIDA chez des patients hémophiles**
- **Octobre 1982: Description des premiers cas de SIDA chez des femmes, infection hétérosexuelle**
- **Décembre 1982: Description des premiers cas d'enfants infectés**

Agent infectieux ??

Plus d'évidences pour un agent infectieux ?

6

- **Plusieurs modes acquisitions ou plusieurs populations aboutissant aux mêmes symptômes**
 - ✓ Transfusés de sang
 - ✓ Drogés par voie intra-veineuse
 - ✓ Hémophiles
 - ✓ Partenaires sexuelles féminines de drogués et d'hémophiles
 - ✓ Haïtiens
 - ✓ Donc..... Pas uniquement dans la communauté Gay
- **En conclusion,**
 - ✓ **Principale voie d'infection : Sexuelle et produits sanguins**
 - ✓ **Etiologie infectieuse**

1983: Les 4H

- **H**omosexualité masculine
- **H**émophilie
- **H**éroïne (utilisation de drogues impliquant un échange de seringues)
- **H**aïtien (origine)

- **Gay-Related Immune Deficiency (GRID) →**
- **Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) →**
- **Syndrome d'ImmunoDéfiance Acquise (SIDA)**

- **Perte d'un type cellulaire : Cellules CD4+/ T4 (un type de globules blancs), impliquées dans l'immunité**
- **Une chute des CD4 précède toujours la phase de SIDA avéré (< 200 mm³)**

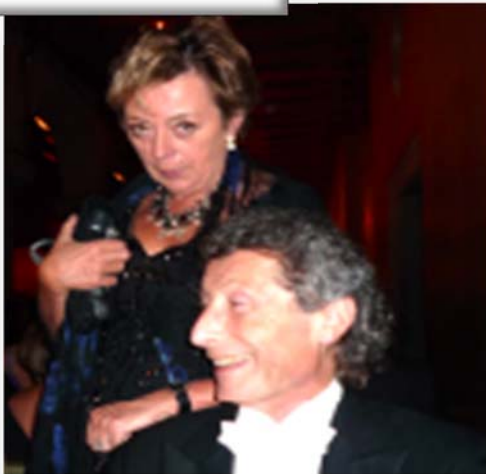
Les années 1980 : histoire d'une aventure partagée

7

Des cliniciens mobilisent les rétrovirologues de l'Institut Pasteur

- 1982 : premiers cas identifiés en France.
- Willy Rozenbaum (hôpital Bichat) veut inciter les chercheurs à étudier plus en avant le sida et à en trouver la cause.
- Avec Françoise Brun-Vézinet, et Christine Rouzioux il contacte Jean-Claude Chermann, Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier

F.Brun-Vezinet
W.Rozenbaum



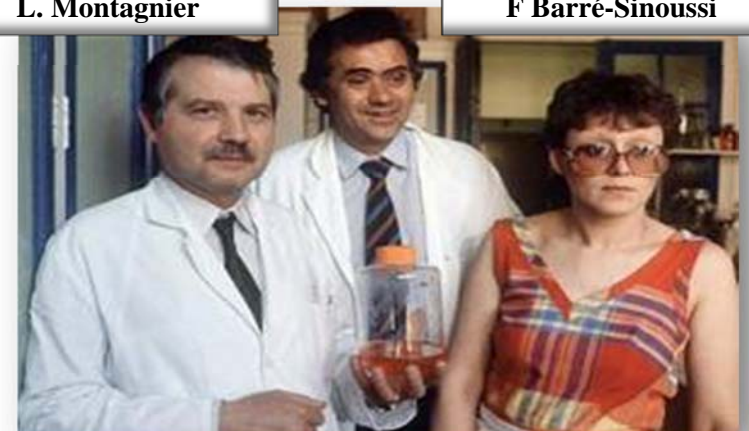
C. Rouzioux



JC. Chermann

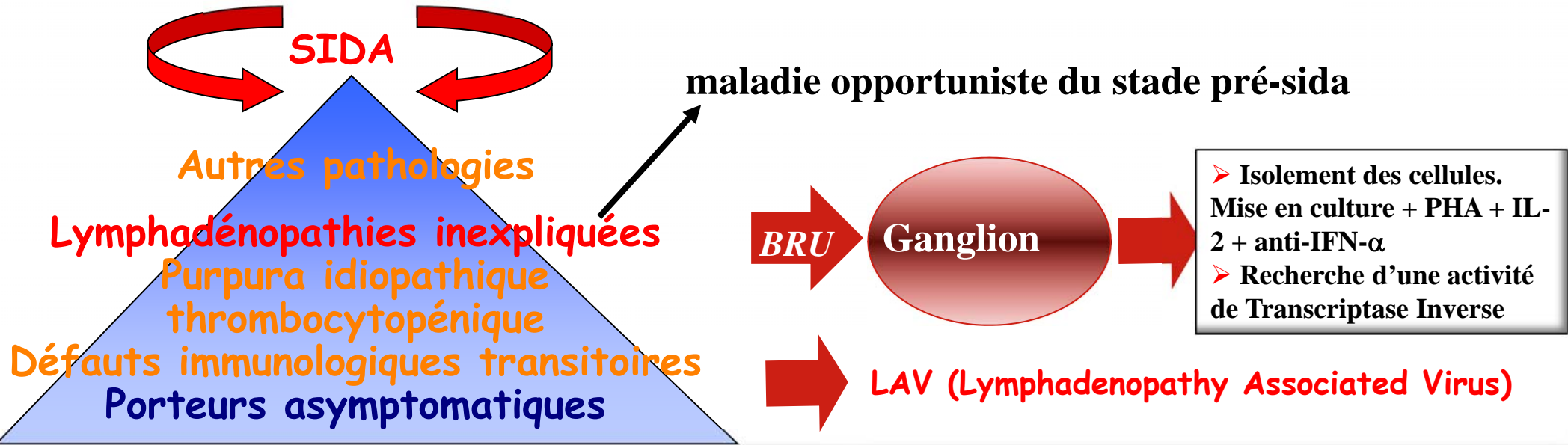
L. Montagnier

F Barré-Sinoussi



Décembre 1982-Janvier 1983

Sélection du premier échantillon selon les observations cliniques



Janvier - Février 1983

Détection d'une activité transcriptase inverse

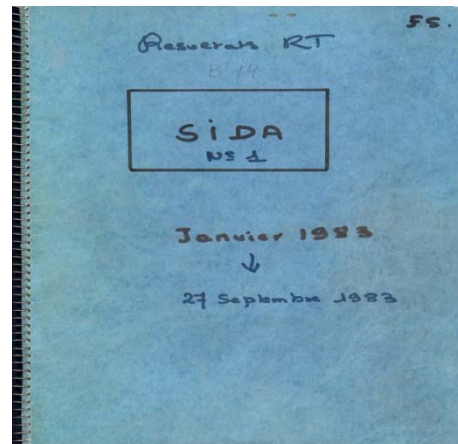


TABLE BRU

Recherche d'une activité de Transcriptase Inverse

Date de l'échantillon	Échantillon	Activité de Transcriptase Inverse (RT)	Activité de Transcriptase Inverse (RT)	Activité de Transcriptase Inverse (RT)	Activité de Transcriptase Inverse (RT)
27/1/83	BRU 1	447	1445		
	BRU 2	1430	2308		
	BRU 3	1606	5044		
	BRU sang	644	287		
	Temoin (+)	1.761.525	142.526		
	Temoin (-)	103	385		
7/2/83	BRU 1	1197	6274		
	BRU 2	4022	22300		
	BRU 3	4855	24443		
	BRU sang	1415	412		
	BRU 4	570	1820		
	BRU 5	2632	16452		
	BRU 6	1814	5335		
	BRU sang	587	242		
	Temoin (+)	2.044.761	208.242		
	Temoin (-)	727	727		

20 Mai 1983: Première publication dans Science

9

Science 1983 May 20;220(4599):868-71

Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L.

A retrovirus belonging to the family of recently discovered human T-cell leukemia viruses (HTLV), but clearly distinct from each previous isolate, has been isolated from a Caucasian patient with signs and symptoms that often precede the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). This virus is a typical type-C RNA tumor virus, buds from the cell membrane, prefers magnesium for reverse transcriptase activity, and has an internal antigen (p25) similar to HTLV p24. Antibodies from serum of this patient react with proteins from viruses of the HTLV-I subgroup, but type-specific antisera to HTLV-I do not precipitate proteins of the new isolate. The virus from this patient has been transmitted into cord blood lymphocytes, and the virus produced by these cells is similar to the original isolate. From these studies it is concluded that this virus as well as the previous HTLV isolates belong to a general family of T-lymphotropic retroviruses that are horizontally transmitted in humans and may be involved in several pathological syndromes, including AIDS.

- Propagation du virus, appelé **LAV : "Lymphadenopathy Associated Virus"** dans des lymphocytes T
- Activité RT détectée selon les conditions de la RT HTLV-1 (1^{er} rétrovirus humain, découvert par Gallo en 1981)

MAIS

- Pas de réaction croisée entre HTLV1p24 et HIV-1 p25
- Pas de réaction croisée non plus avec HTLV-1 p19
- Présence d'anticorps anti-VIH-1 chez un second patient atteint de SIDA → **Nouveau rétrovirus humain**

Syndrome de l'Immunodéficience Acquisée (SIDA)

10

➤ *Caractéristiques :*

- ✓ Syndrome d'apparition récente
- ✓ Déficience progressive et inéluctable du système immunitaire
- ✓ Dégénérescence neurologique dans 20 % des cas
- ✓ Son agent causal est un virus

➤ *Conséquences :*

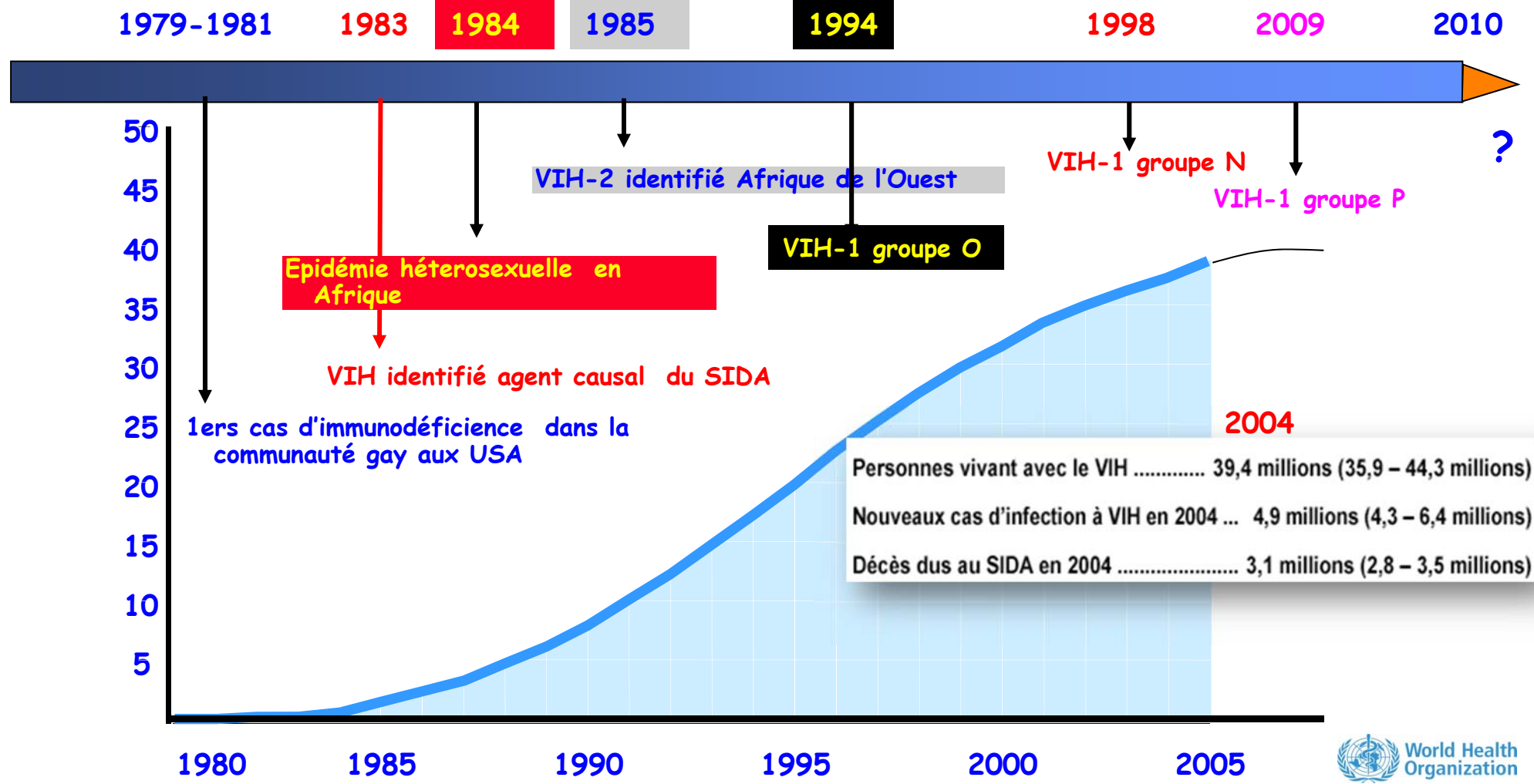
- ✓ **Infections opportunistes** répétées
- ✓ **Réactivations de pathogènes latents**
 - Virus : CMV, HHV8, EBV, HSV
 - Bactéries : *M tuberculosis*
 - Champignons : *C. albicans*, *P. carinii* (*P. jiroveci*)
 - Parasites unicellulaires : *T. gondii*
- ✓ **Apparition fréquente de cancers**

➤ *Cible principale du virus :*

- ✓ Cellules CD4+ du système immunitaire

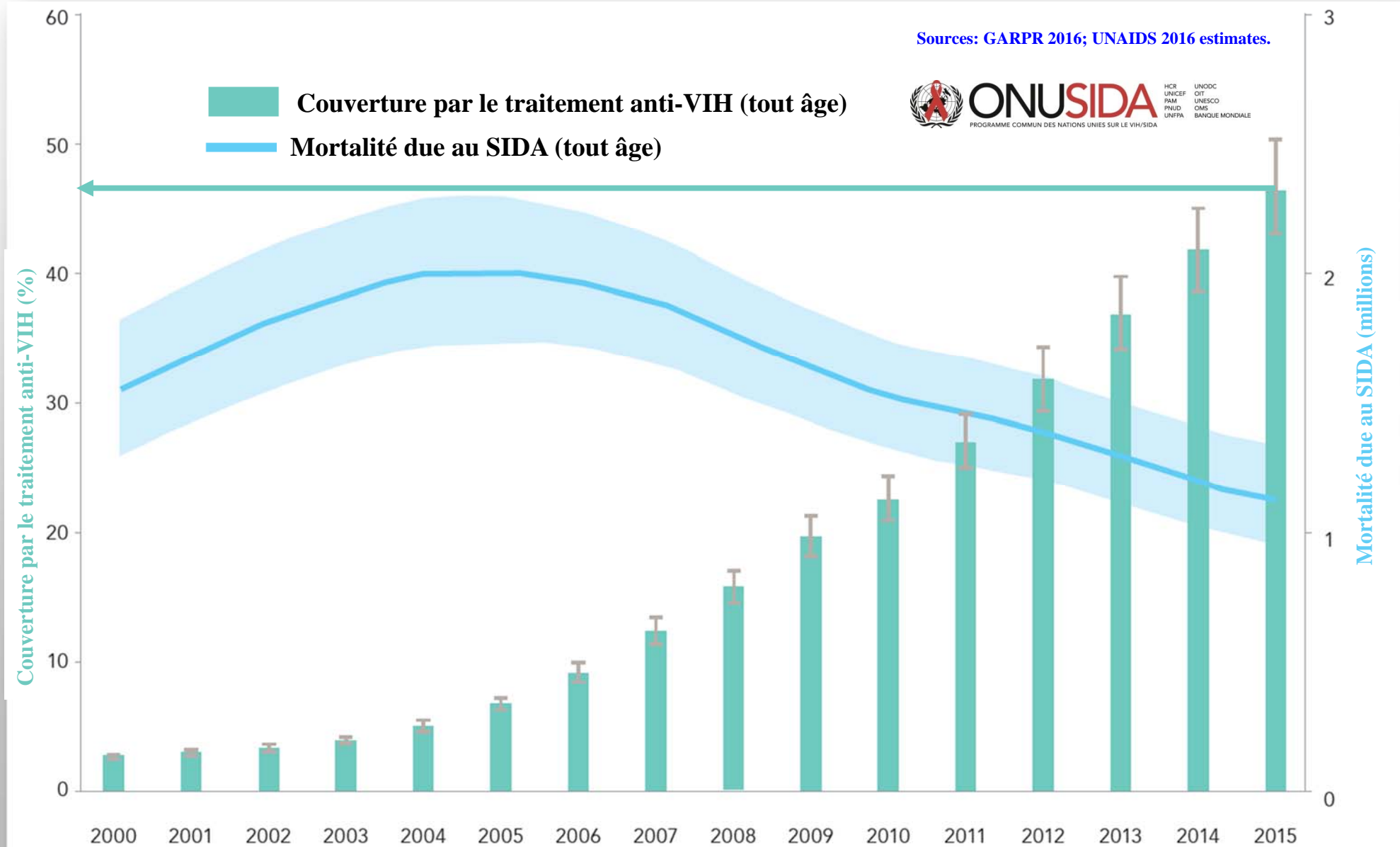
- R Gallo, 4 mai 1984, *Science*, **HTLV-3** (échantillon envoyé par l'Institut Pasteur !!).
- Jay A. Levy 24 août 1984, identifie un *AIDS-associated retroviruses* : **ARV**
- **1986 → HIV/VIH**

VIH-1/SIDA : une expansion pandémique



Incidence de la pandémie SIDA dans le monde, accès au traitement 2000 - 2015

12



Estimation pandémie SIDA, déc. 2015

Adultes + Enfants

13



North America and Western and Central Europe
2.4 million
[2.2 million – 2.7 million]

Eastern Europe & Central Asia
1.5 million
[1.4 – 1.7 million]

Middle East & North Africa
230 000
[160 000 – 330 000]

Latin America and the Caribbean
2.0 million
[1.7 million – 2.3 million]

Western and Central Africa
6.5 million
[5.3 million – 7.8 million]

Asia and the Pacific
5.1 million
[4.4 million – 5.8 million]

Eastern and Southern Africa
19.1 million
[17.7 million – 20.1 million]

30.7 million

www.unaids.org

Total: 36.7 million [34.0 million – 39.8 million]

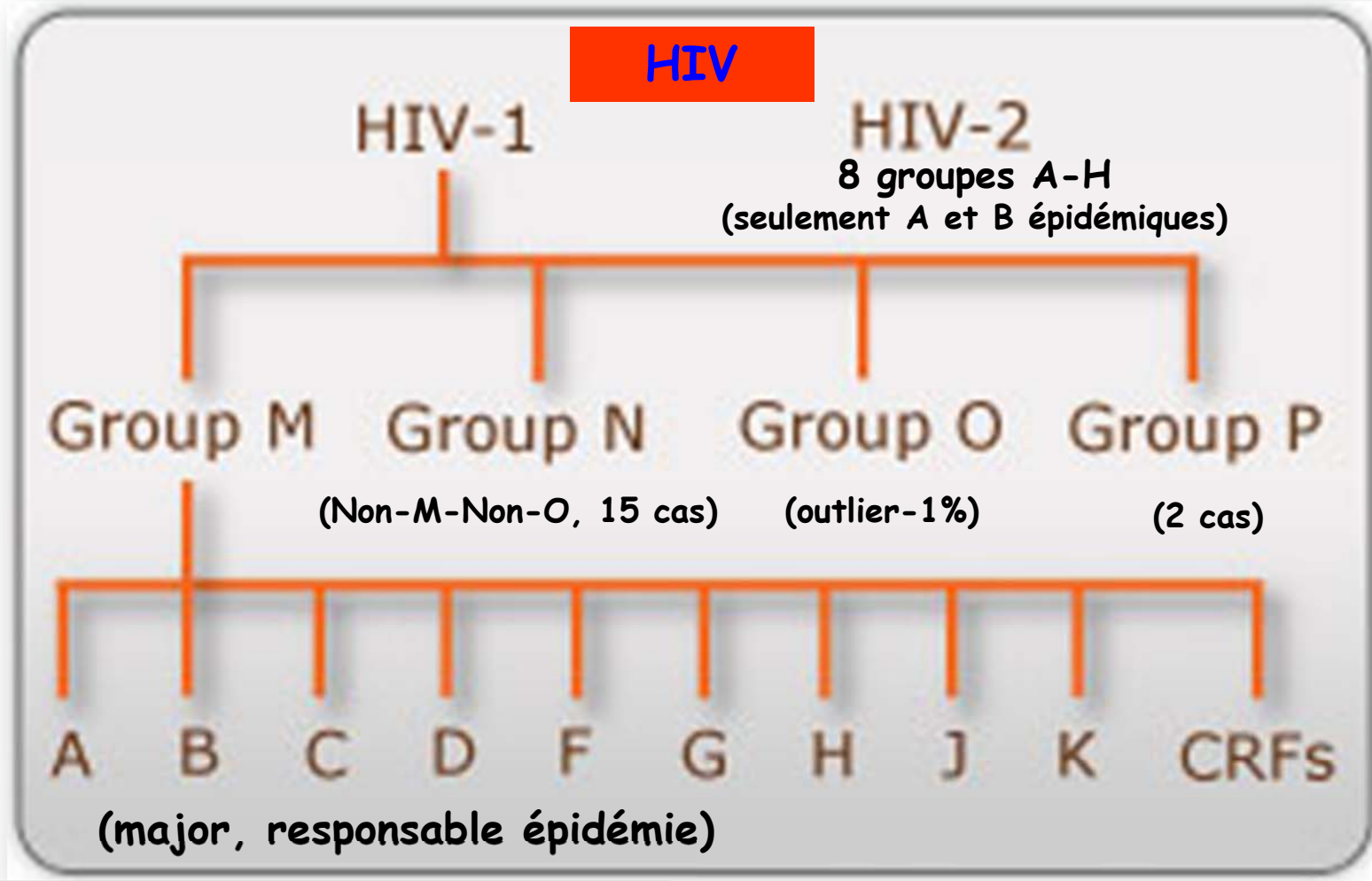
-2-

Variabilité

Origine des VIH

Diversité génétique des VIH

15



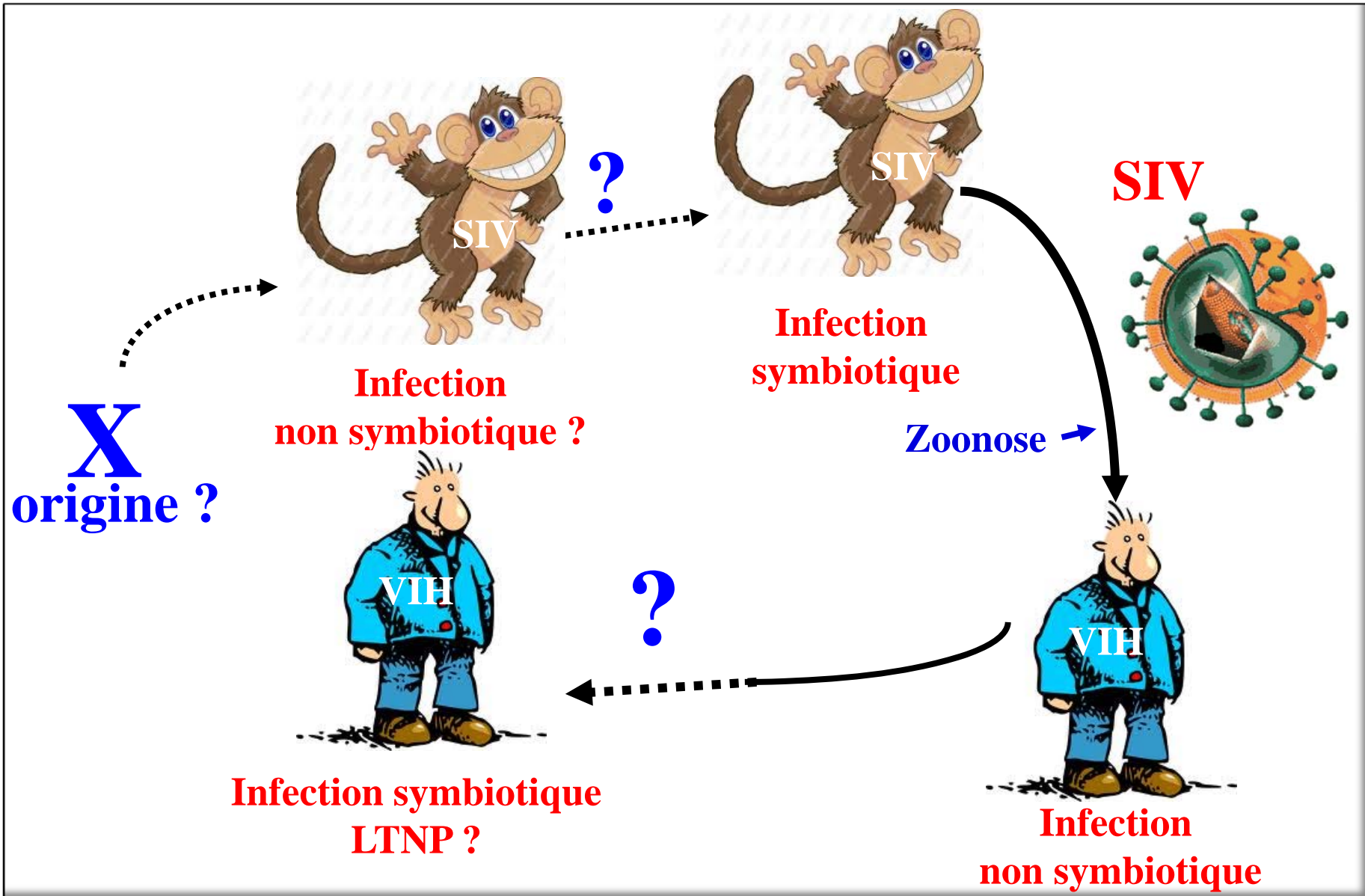
➤ Le VIH-1 est un pathogène humain très variable

- ✓ Taux rapide de réplication: $\sim 10^{10}$ virions par jour
- ✓ Taux d'erreur de la RT (transcription inverse)
- ✓ Taux d'erreur de Pol II: 1:2.000-10.000 (transcription génome virale)
- ✓ Recombinaison lors de la RT : $\sim 7-30$ par génome et par cycle
- ✓ **Fort taux de mutation: ~ 1 substitution par génome et par cycle**



➤ Les génomes VIH-1 de chaque individu infecté sont fortement apparentés mais ne sont pas identiques : "**quasi-espèces**"

Origine et évolution des VIH



Origine des VIH: Comment ? Pourquoi ?

17

➤ Facteurs facilitant la transmission inter-espèces

- ✓ Expositions des humains au sang infecté des primates (chasse, boucherie, animaux de compagnie)
- ✓ Plus de 40 espèces de singes infectées par SIV
- ✓ Forte prévalence SIV chez les primates : SIVsm: 50% chez les mangabeys; SIVcpz: 30% chez les chimpanzés)

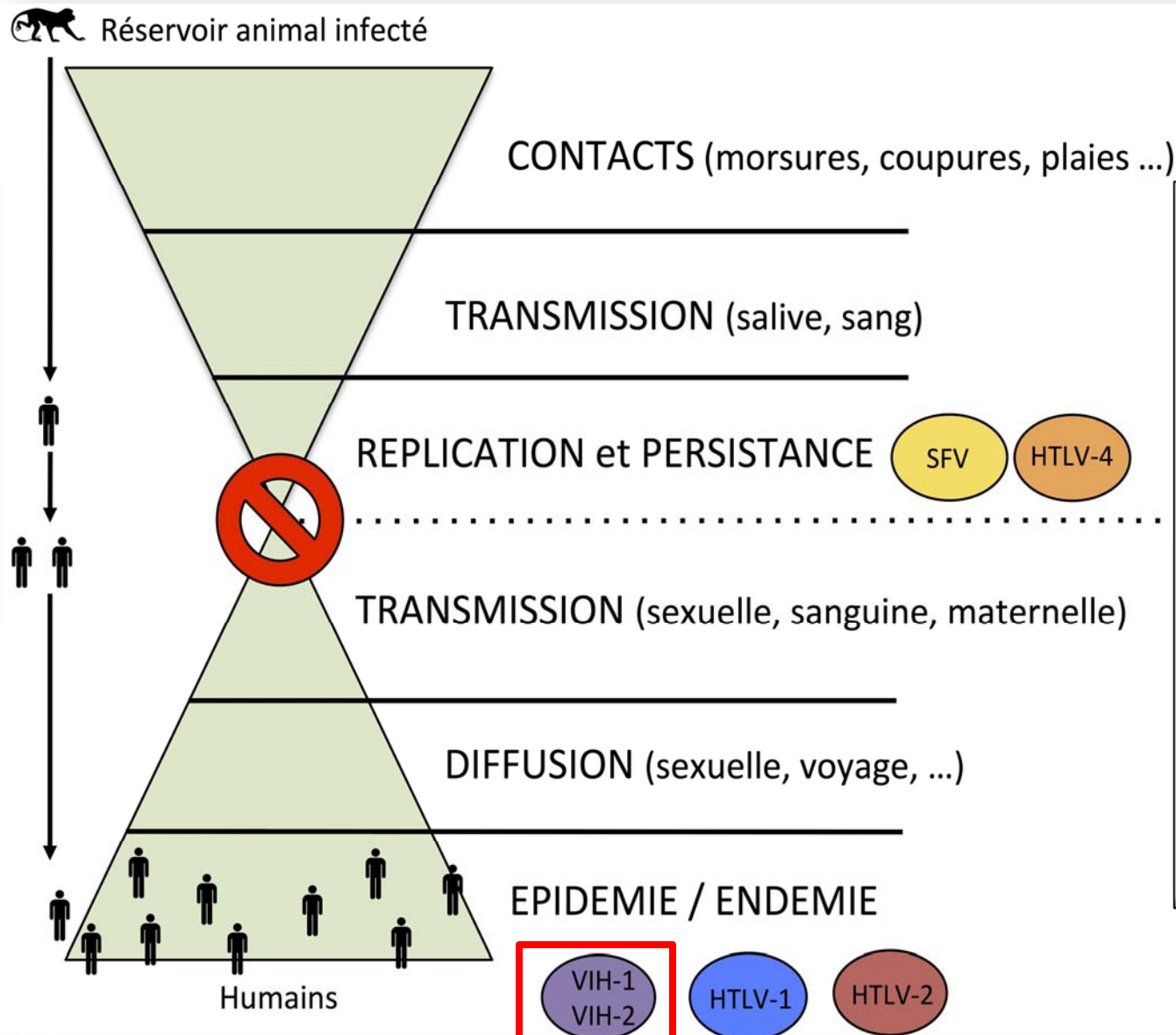


➤ Facteurs facilitant la dissémination chez l'homme

- ✓ Sociaux, économiques et comportementaux
- ✓ Combinaison de facteurs viraux, de l'hôte et de l'environnement
- ✓ Variabilité virale → adaptation rapide au nouvel hôte

Stades d'émergence de différents rétrovirus Humains

18

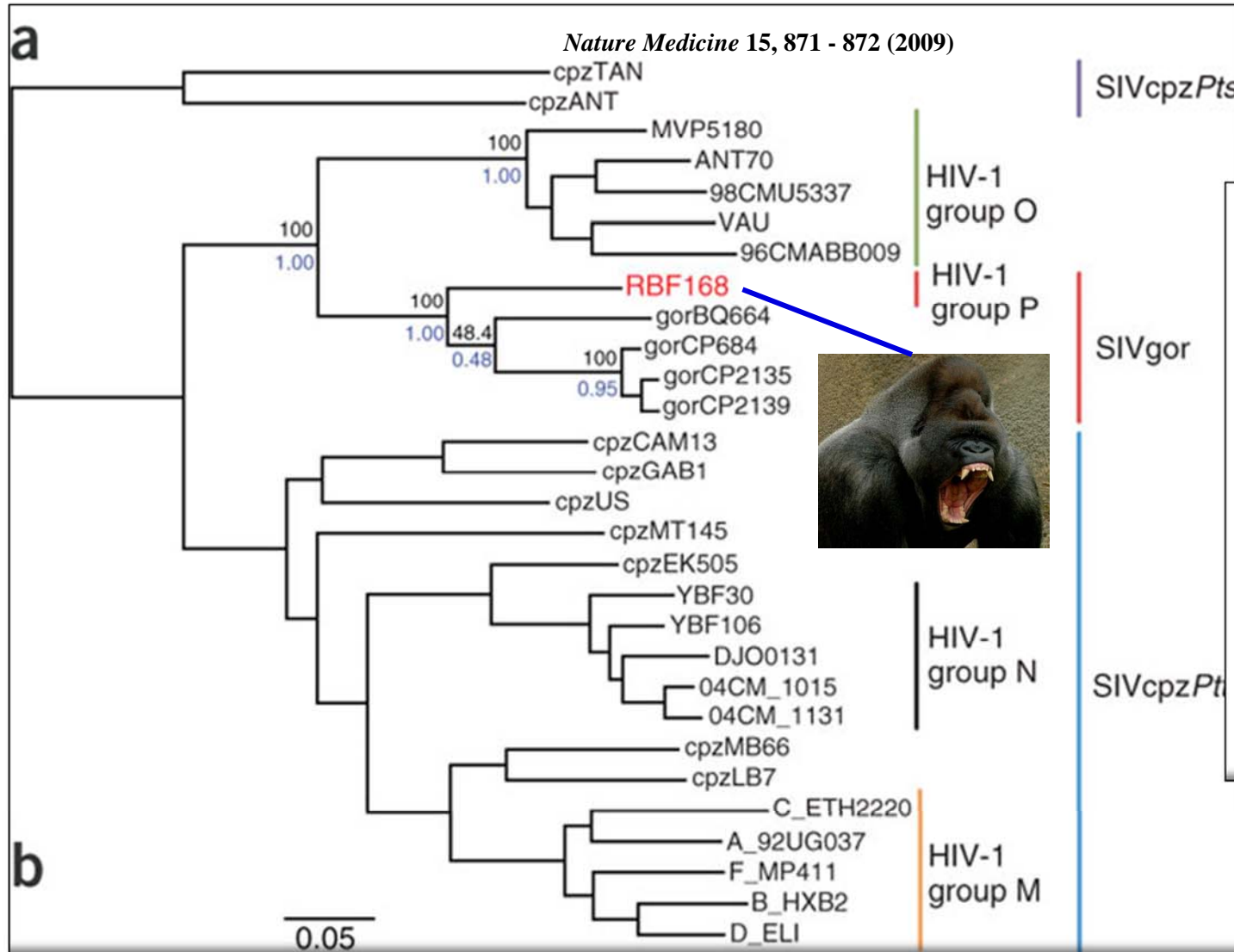


➤ Les différents types de rétrovirus ne sont pas tous au même stade d'émergence dans l'espèce humaine.

➤ L'une des étapes les plus restrictives pour la réussite de l'émergence semble être la transmission inter-humaine plus que la transmission inter-espèce initiale et la persistance du virus dans l'organisme.

Adapté de ([Gessain et al., 2013](#)).

Evolution phylogénétique des lentivirus de primates

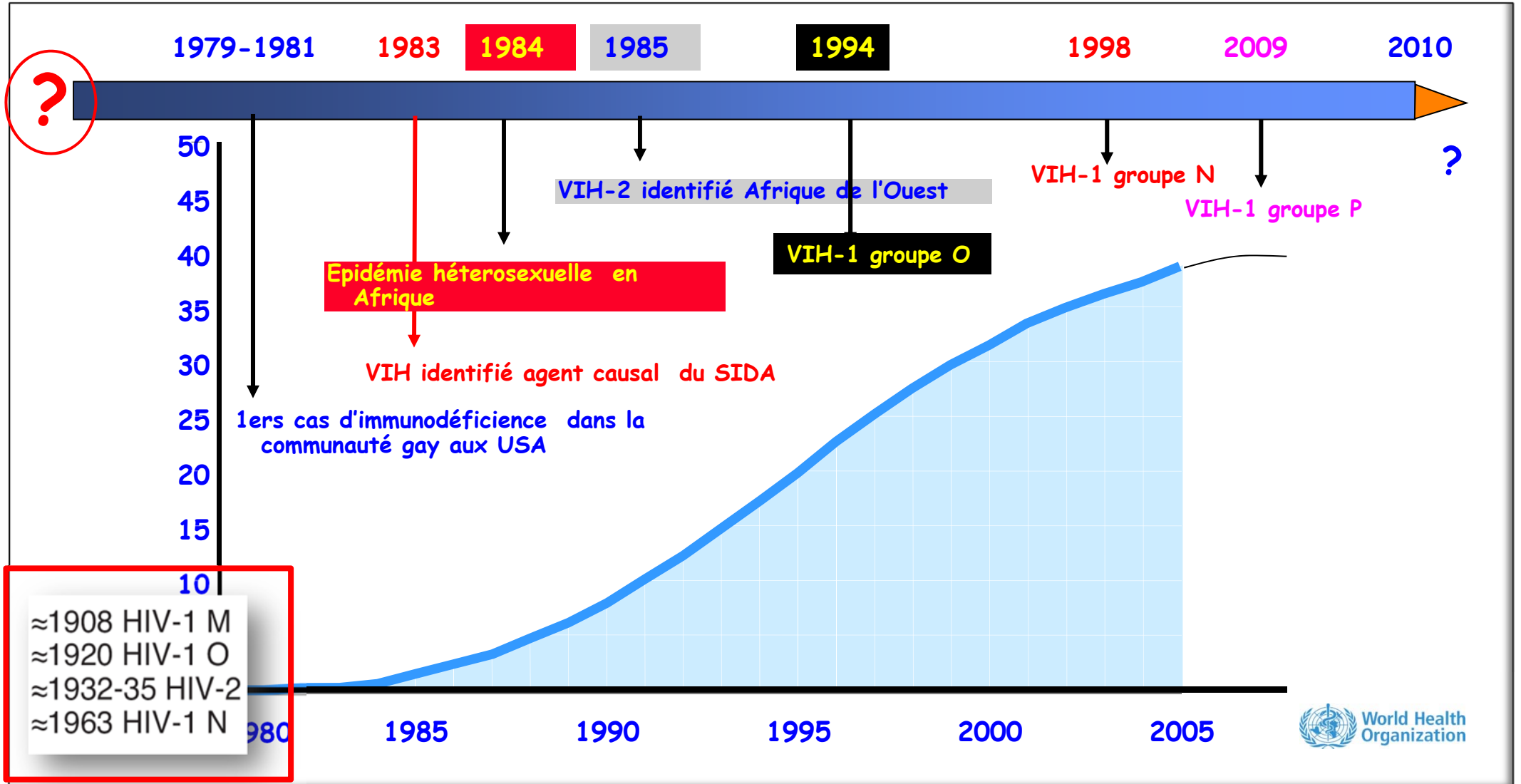


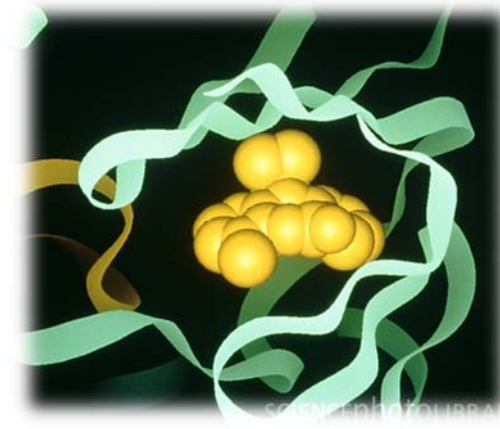
- Actuellement, au moins 12 transmissions du singe à l'Homme ont été décrites,
 - ✓ quatre à l'origine du VIH-1
 - ✓ huit pour le VIH-2.
- Cependant, il est très probable que d'autres ont eu lieu dans le passé mais sont restés inaperçus, le virus n'ayant pu s'adapter au nouvel hôte

Virologie, Vol. 14, no 3, mai-juin 2010

VIH-1/SIDA : une ancienne émergence au siècle dernier

20





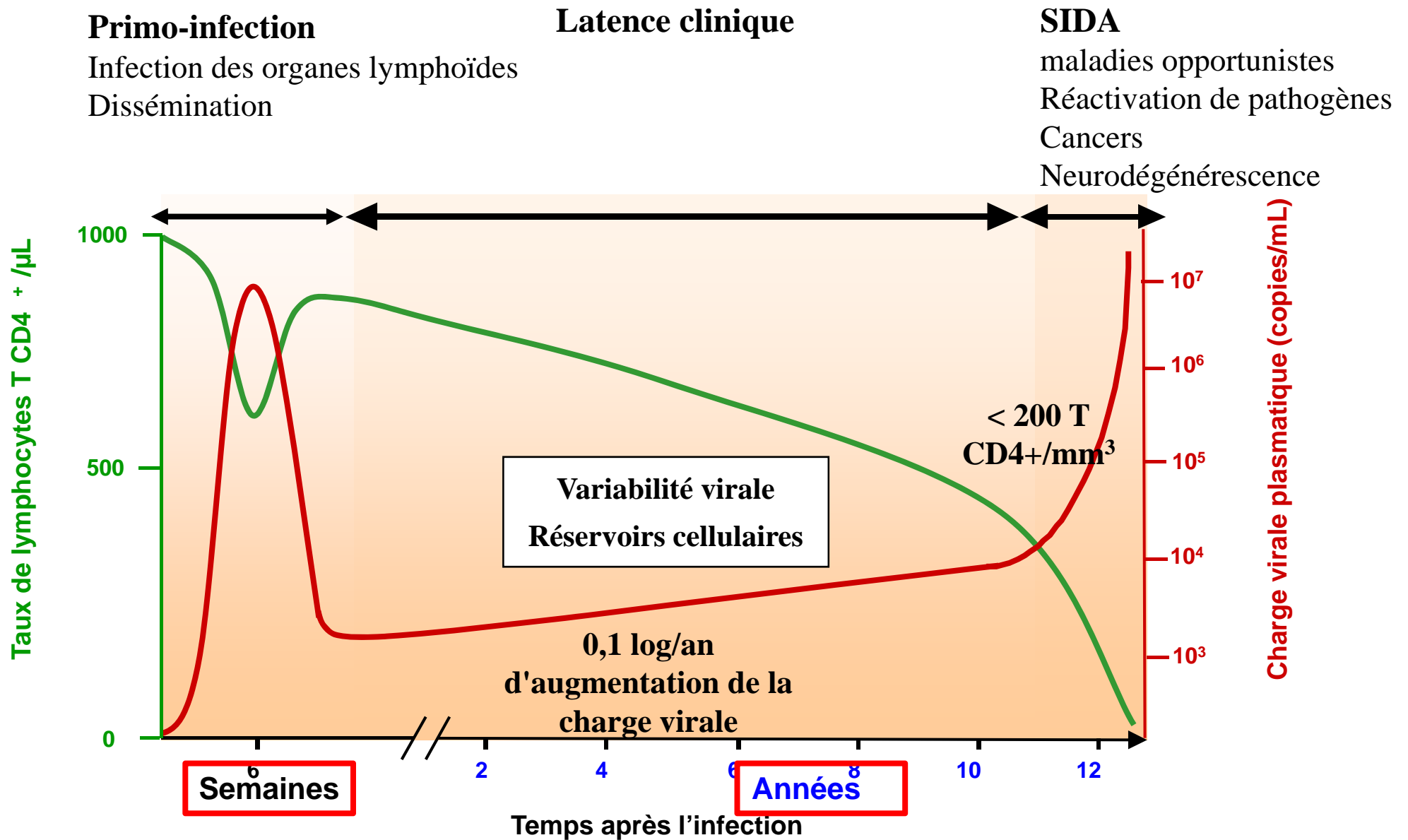
-7-

Lutte antivirale ?

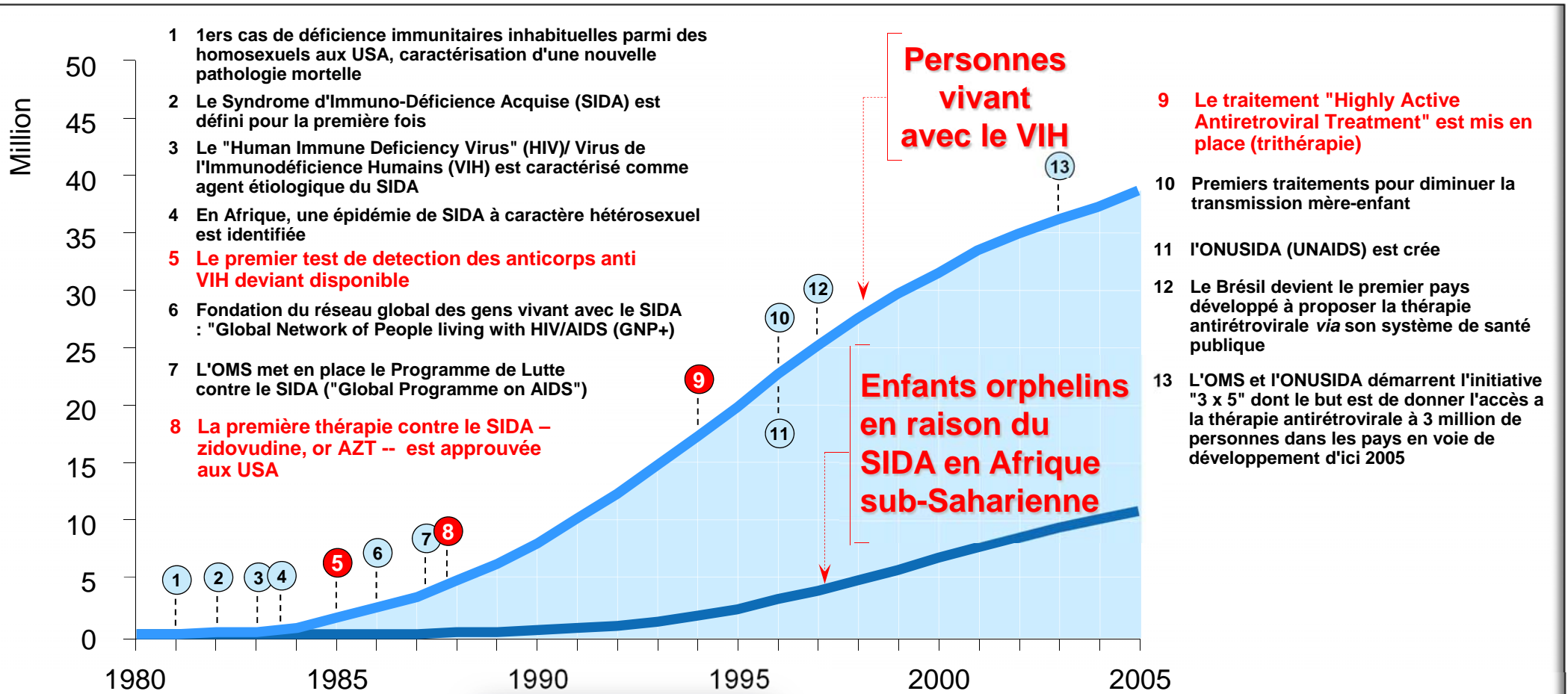


Physiopathologie de l'infection à VIH-1 : Les marqueurs d'évolution du SIDA

22



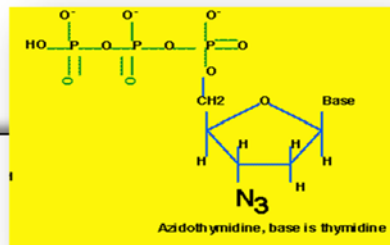
25 ans de SIDA



- 1 1ers cas de déficiences immunitaires inhabituelles parmi des homosexuels aux USA, caractérisation d'une nouvelle pathologie mortelle
- 2 Le Syndrome d'Immuno-Déficience Acquis (SIDA) est défini pour la première fois
- 3 Le "Human Immune Deficiency Virus" (HIV)/ Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est caractérisé comme agent étiologique du SIDA
- 4 En Afrique, une épidémie de SIDA à caractère hétérosexuel est identifiée
- 5 **Le premier test de détection des anticorps anti VIH devient disponible**
- 6 Fondation du réseau global des gens vivant avec le SIDA : "Global Network of People living with HIV/AIDS (GNP+)"
- 7 L'OMS met en place le Programme de Lutte contre le SIDA ("Global Programme on AIDS")
- 8 **La première thérapie contre le SIDA – zidovudine, or AZT -- est approuvée aux USA**

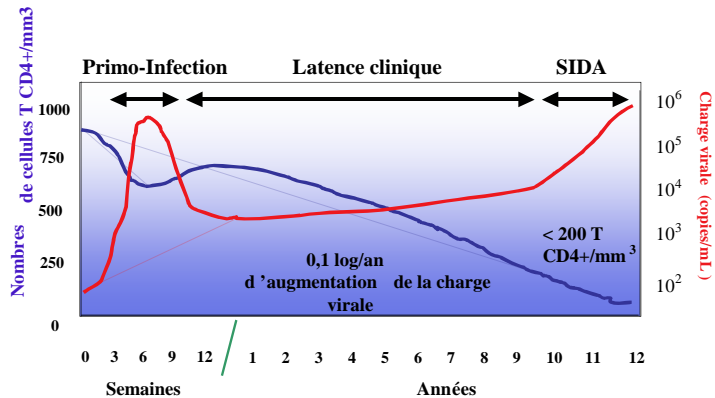
- 9 **Le traitement "Highly Active Antiretroviral Treatment" est mis en place (trithérapie)**
- 10 Premiers traitements pour diminuer la transmission mère-enfant
- 11 L'ONUSIDA (UNAIDS) est créée
- 12 Le Brésil devient le premier pays développé à proposer la thérapie antirétrovirale via son système de santé publique
- 13 L'OMS et l'ONUSIDA démarrent l'initiative "3 x 5" dont le but est de donner l'accès à la thérapie antirétrovirale à 3 millions de personnes dans les pays en voie de développement d'ici 2005

www.unaids.org



Stratégie de traitement anti-viral

24



→ **Variabilité virale**
Réservoirs → {
- Pas de vaccin
- Éradication impossible

Une ou deux molécule antivirales (anti-RT le plus souvent) :

- Variabilité virale → apparition rapide de virus résistants

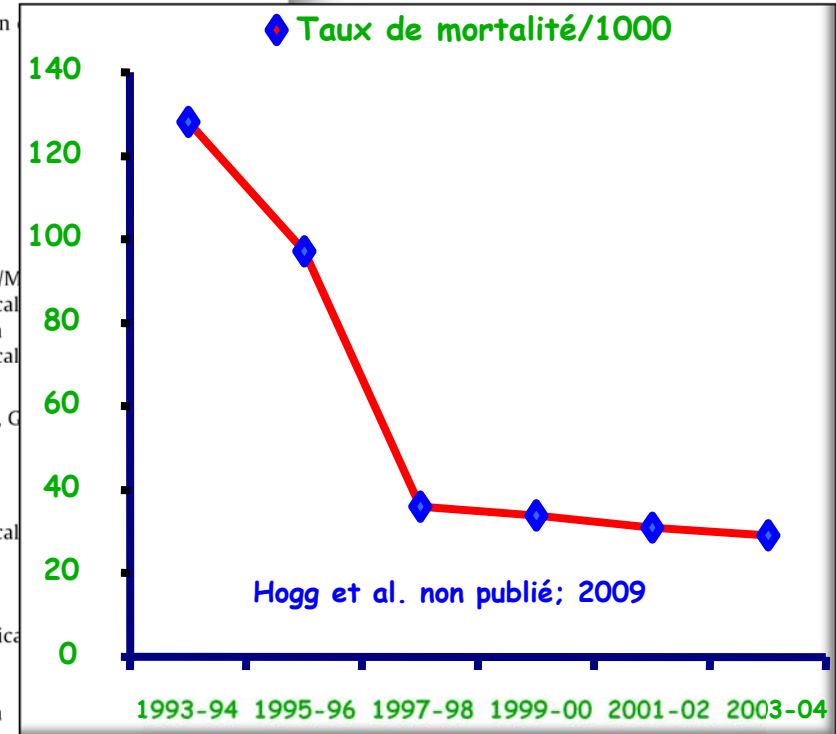


Trithérapie ou HAART : "Highly Active Antiretroviral Therapy" :

- Apparition à la fin des années 1990
- Réduction considérable de la mortalité associée à l'infection par le VIH-1
- Combinaison de 3 drogues antivirales

Molécules anti-VIH disponibles en 2013

Name	Brand name	Approval date (US)	Manufacturer
<i>Reverse transcriptase inhibitors [nucleos(t)ide analogues]</i>			
Abacavir	Ziagen	12/1998	GlaxoSmithKline
Didanosine	Videx	10/1991	Bristol-Myers Squibb
	Videx EC (enteric-coated)	10/2000	Bristol-Myers Squibb
Emtricitabine	Emtriva	07/2003	Gilead Sciences
Lamivudine	Epivir	11/1995	GlaxoSmithKline
Stavudine	Zerit	06/1994	Bristol-Myers Squibb
Tenofovir disoproxil fumarate (DF)	Viread	10/2001	Gilead Sciences
Zalcitabine	Hivid	06/1992	(sales and distribution)
Zidovudine	Retrovir	03/1987	GlaxoSmithKline
<i>Reverse transcriptase inhibitors [fixed-dose combinations of nucleos(t)ide analogues]</i>			
Abacavir/Lamivudine	Epzicom, Kivexa	08/2004	GlaxoSmithKline
Abacavir/Lamivudine/Zidovudine	Trizivir	11/2000	GlaxoSmithKline
Emtricitabine/Tenofovir DF	Truvada	08/2004	Gilead Sciences
Lamivudine/Zidovudine	Combivir	09/1997	GlaxoSmithKline
<i>Reverse transcriptase inhibitors (nonnucleosides)</i>			
Delavirdine	Rescriptor	04/1997	Pfizer
Efavirenz	Sustiva, Stocrin	09/1998	Bristol-Myers Squibb/M
Etravirine	Intelence	01/2008	Janssen Pharmaceutical
Nevirapine	Viramune	06/1996	Boehringer Ingelheim
Rilpivirine	Edurant	05/2011	Janssen Pharmaceutical
<i>Reverse transcriptase inhibitors (fixed-dose combinations of both types of inhibitors)</i>			
Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF	Atripla	07/2006	Bristol-Myers Squibb, G
Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir DF	Complera, Eviplera ^a	08/2011	Gilead Sciences
<i>Protease inhibitors</i>			
Atazanavir	Reyataz	06/2003	Bristol-Myers Squibb
Darunavir	Prezista	06/2006	Janssen Pharmaceutical
Fosamprenavir	Lexiva, Telzir	10/2003	GlaxoSmithKline
Indinavir	Crixivan	03/1996	Merck
Lopinavir/ritonavir ^b	Kaletra, Aluvia	09/2000	Abbott Laboratories
Nelfinavir	Viracept	03/1997	Agouron Pharmaceutica
Ritonavir	Norvir	03/1996	Abbott Laboratories
Saquinavir	Invirase	12/1995	Hoffmann-La Roche
Tipranavir	Aptivus	06/2005	Boehringer Ingelheim
<i>Integrase inhibitors</i>			
Raltegravir	Isentress	10/2007	Merck
<i>Fixed-dose combinations of reverse transcriptase and integrase inhibitors</i>			
Elvitegravir ^c /Cobicistat ^d /Emtricitabine/Tenofovir DF	Stribild	08/2012	Gilead Sciences
<i>Fusion inhibitors</i>			
Enfuvirtide	Fuzeon	03/2003	Hoffmann-La Roche, Trimeris
<i>CCR5 antagonists</i>			
Maraviroc	Selzentry, Celsentri	08/2007	Pfizer



Plus de 85% de diminution de la mortalité chez les patients traités

Aujourd'hui le VIH-1 provoque une infection "chronique" dans les pays ayant accès aux traitements

Brand names in italics are those used in Europe (Kivexa, Stocrin, Eviplera, Telzir, Celsentri) or in the developing world (Aluvia). Information on Food and Drug Administration approved anti-HIV medication was taken from http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/ApprovedMedstoTreatHIV_FS_en.pdf (last accessed on January 2013).

^a http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002312/WC500118802.pdf

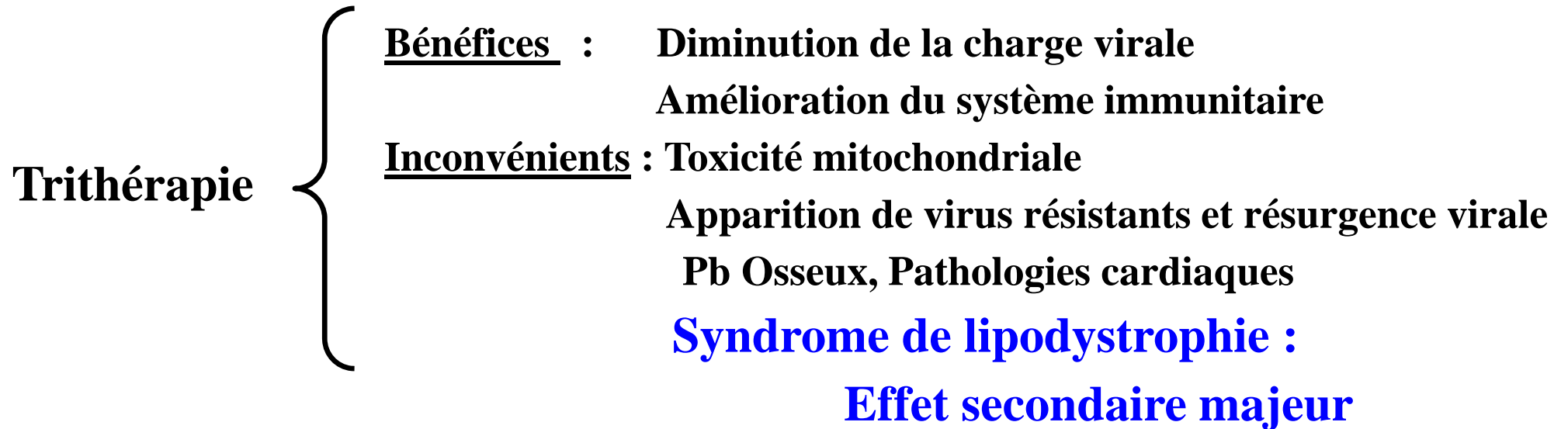
^b Contains a sub-therapeutic dose of ritonavir. This drug is a potent inhibitor of cytochrome P450 3A4 (Sham et al., 1998) and helps to maintain the blood level relatively high.

^c Elvitegravir has been approved only for use as a component of Stribild.

^d Cobicistat is a pharmacokinetic enhancer that is used to prolong the effect of elvitegravir.

Bilan de la trithérapie anti-virale

27



Lipodystrophie : redistribution du tissu adipeux, hyperlipidémie et résistance à l'insuline



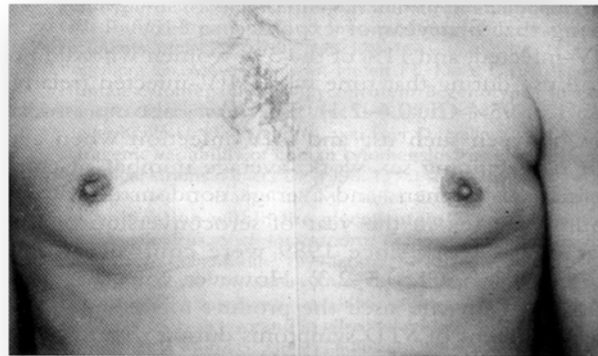
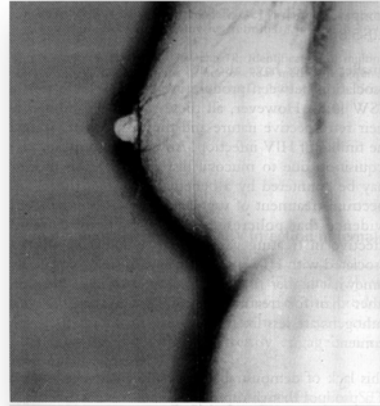
Influence des molécules antivirales dans le syndrome de lipodystrophie ??

Aspects cliniques de la lipodystrophie sous traitement antiviral actif

28



hypertrophie viscérale (3)



Gynécomastie (2)



Perte du tissu adipeux périphérique (3)



« Buffalo Hump » (1)

HYPOTHESE :

les IPs et/ou les anti-RT influencent la distribution de la masse adipeuse

Modifiés de (1) Carr et *al.*, N Engl J Med, **18** : 1296, 1; (2) Schürmann et *al.*, AIDS, **16** : 2232, 1998;

(3) Seng Khee Gan et *al.*, Diabetes and Metabolism Research program, 3, 2001, 67-71

Et le vaccin contre le VIH ...?

Database of AIDS Vaccine Candidates in Clinical Trials

30

The screenshot displays the IAVIReport website interface. At the top left, the logo "IAVIReport" is followed by the tagline "The Publication on AIDS Vaccine Research". A search bar with the placeholder "Enter search term..." is located in the top right. Below the header, a navigation menu contains links for "Back Issues", "Special Features", "Journal Highlights", "Blog", "Trials Database", and "Meetings". A large blue banner with a world map background features the text "Clinical Trials Database". Below this, the heading "Database of vaccine candidates in clinical trials" is shown, with a subtext "Last update November 22, 2013". A horizontal menu lists geographical regions: "All", "N. America", "Central America & Caribbean", "S. America", "Europe and Middle East", "Africa", "Asia", and "South Pacific". A world map is displayed at the bottom, with several countries highlighted in blue, indicating active clinical trials. The IAVI logo, consisting of a globe and the text "iavi International AIDS Vaccine Initiative", is overlaid on the right side of the screenshot.

<http://www.iavi.org/trials-database/>

Found 468 studies with search of:hiv vaccine
[Hide studies that are not seeking new volunteers.](#)

[+ Display Options](#)

Rank Status Study

- 1 **Recruiting** [HIV Testing & Womens Attitudes on HIV Vaccine Trials](#)
Condition:HIV
Intervention:Behavioral: Message Sidedness
- 2 **Active, not recruiting** [A Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of TBC-M4, an Env, Gag, Tat-Rev, and Nef-RT MVA HIV Vaccine and a Prime-Boost Regimen With ADVAX, an Env, Gag, Nef-Tat and Pol DNA HIV Vaccine and TBC-M4](#)
Condition:HIV Infections
Interventions: Biological: ADVAX; Biological: TBC-M4; Other: Placebo
- 3 **Completed** [Dose-ranging Study to Evaluate the Safety & Immunogenicity of a HIV Vaccine 732461 in Healthy HIV Seronegative Volunteers](#)
Condition:Acquired ImmunoDeficiency Syndrome (AIDS)
Intervention:Biological: HIV vaccine 732461
- 4 **Completed** [Safety and Immunogenicity Study of tgAAC09, a Gag-PR-RT AAV HIV Vaccine](#)
Condition:HIV Infections
Intervention:Biological: tgAAC09
- 5 **Completed** [An HIV Vaccine Preparedness Study](#)
Condition:HIV Infections
Intervention:Behavioral: Vaccine preparedness
- 6 **Active, not recruiting** [Safety of the HIV Vaccine 732461 in HIV Infected Subjects Aged 18 to 55 Years Old.](#)
Condition: HIV (Human Immunodeficiency Virus)-Infected Adults
Interventions: Biological: HIV Vaccine 732461; Biological: Placebo vaccine
- 7 **Completed** [A Study to Prepare for Future HIV Vaccine Studies](#)
Condition:HIV Infections
Intervention:
- 8 **Recruiting** [A Study of Patients Who Develop HIV Infection After Enrolling in HIV Vaccine Trials or HIV Vaccine Preparedness Trials](#)
Condition:HIV Infections
Intervention:Other: Observation

Base de données des essais cliniques

ClinicalTrials.gov

<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=hiv+vaccine>

Cependant...

Il y a des gens protégés du SIDA

- **Les mutants de récepteurs aux chimiokines**
- **Les progressseurs lents "Long term non-progressors"**
- **Les personnes hyper-exposées non-infectées**

Co-recepteurs et infection VIH

33

CCR5 est un récepteur aux chimiokines (impliquées dans l'inflammation)

➤ **Des personnes mutantes pour le gène CCR5 ne sont pas infectées par le VIH**

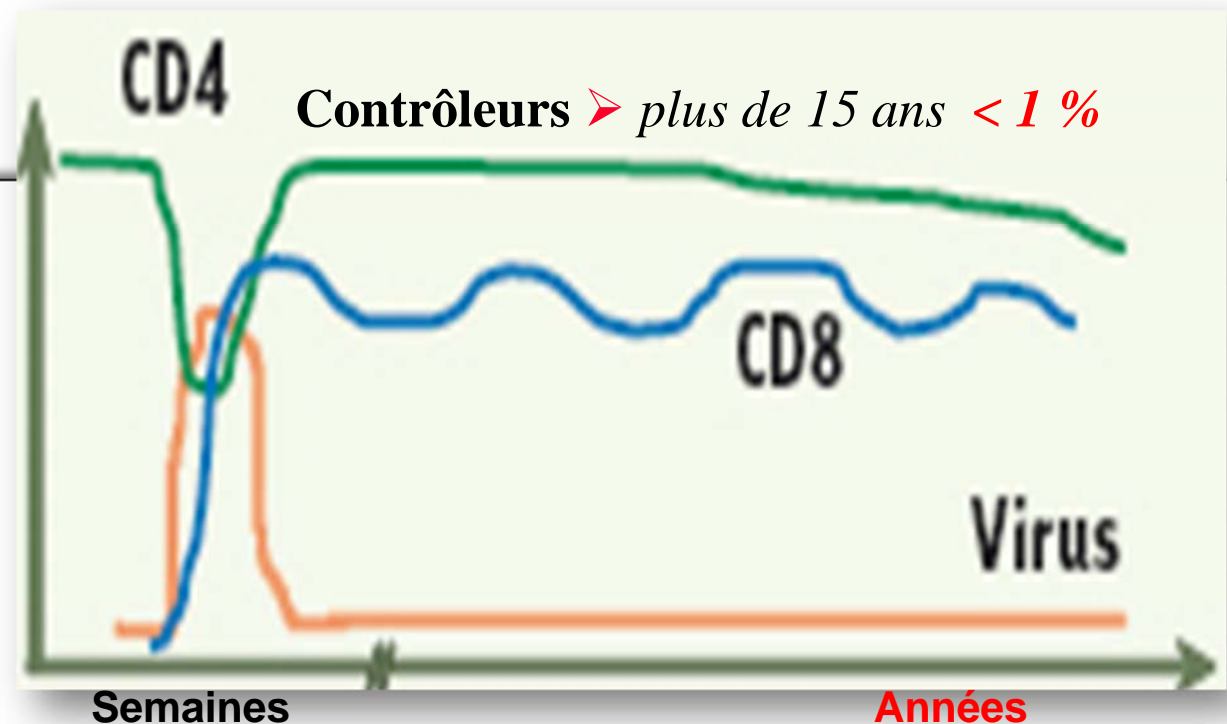
1 /100 dans les populations Caucasiennes

Non observée dans les populations Africaines

VIH et SIDA, les "Contrôleurs" ("Long term non-progressors")

34

- Personnes **infectées** par le VIH depuis **plus de 7 ans**, présentant un taux de cellules CD4 supérieur à $600 /\text{mm}^3$ **sans symptôme en absence de chimiothérapie**
- La plupart ont généré une **très bonne réponse immunitaire** antivirale
- Élimination très efficace des cellules infectées
- Fond génétique particulier



HEPS: Highly Exposed Persistently Seronegative

Ou... "Très exposées et constamment séronégatives"

➤ Prostituées de Nairobi

✓ Taux d'infection des "clients" supérieur à 25 %

➤ Rare antigens de groupe HLA

✓ Lien entre leur résistance à l'infection et leurs HLA classe I et II

✓ Production d'anticorps neutralisants au niveau de leurs muqueuses (anale, vaginale)

Conclusion

36

- Physiopathologie virale : une des plus grandes pandémies virales

- **Réservoirs cellulaires**
 - ✓ **Élimination du virus de l'organisme impossible**

- **Variabilité**
 - ✓ **Vaccination pour l'instant impossible**

- Moyens de lutte 1 ?

- **Molécules antivirales, trithérapie → très efficaces**
MAIS
 - ✓ **Émergence de virus résistants**
 - ✓ **Accès aux populations des pays en voie de développement (encore < 50%) ??**
- **Vaccin ? → très peu d'espoir à l'heure actuelle**

- Moyens de lutte 2 ?

- **Diagnostic → OK pays développés**
 - ✓ **Transfusions**
- **Éducation → Point à optimiser...**
 - ✓ **Prévention des MST**