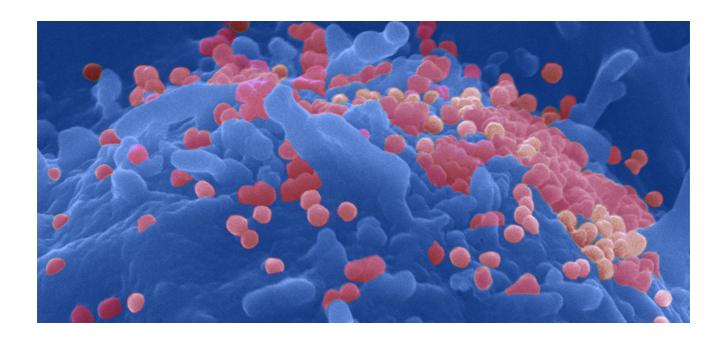


La recherche sur le **SIQ** à l'Institut Pasteur



JUILLET 2017

Dossier de **Presse**

contact

Service de presse de l'Institut Pasteur

AURELIE PERTHUISON 01 45 68 81 01

MARION DOUCET 01 45 68 89 28

Sommaire

I	Les recherches sur le sida, une priorité pour l'Institut Pasteur	4
II	La recherche sur le VIH/sida à l'Institut Pasteur	5
11	1 – Epidémiologie, évolution du virus et de la pandémie	5
	2 – Comprendre les mécanismes qui contrôlent naturellement l'infection	6
	Les « Controllers », ces patients qui ne développent pas la maladie	6
	 Les muqueuses, des sites clés pour la transmission du virus et son contrôle naturel 	7
	L'immunité innée, un mécanisme majeur dans le contrôle de la réplication du VIH	8
	3 – Physiopathologie de l'infection et mécanismes d'immunodéfiscience	9
	 Comprendre le passage de la séropositivité à la maladie déclarée 	9
	 Le virus perturbe les contacts entre les cellules du système immunitaire et leur fonction dans la réponse immune 	9
	Effets immunologiques à long terme d'une infection pendant l'enfance	10
	4 - Comment le virus entre, se mutliplie et se dissémine dans les cellules humaines, et comment ces dernières se défendent	11
	Suivre la dynamique de l'infection	11
	Bloquer la réplication du virus	12
	 L'imagerie super-résolutive pour comprendre comment le virus se réplique 	12
	 Un dialogue entre cellules de l'immunité favorable à la multiplication du virus ? 	13
	5 - L'amélioration des thérapies	13
	Un gel pour contrôler l'entrée du VIH dans les cellules cibles	13
	Modéliser de la rémission	14
	 Des anticorps neutralisants ultra-puissants pour bloquer le virus et éliminer son réservoir 	14
	 Un modèle murin humanisé pour tester de nouvelles thérapies 	15
	 L'utilisation du papier buvard pour mesurer la charge virale 	15
	6 – Les espoirs de la recherche vaccinale	16
	 Un candidat vaccin rougeole-VIH d'ores et déjà testé chez l'homme 	16
	7 - Consultations et projets de recherche clinique	16

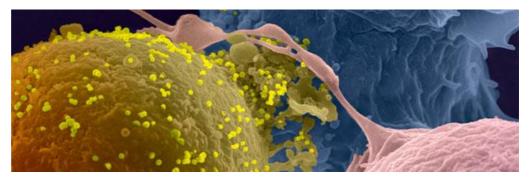
III	VIH et sida dans les Réseau international des instituts Pasteur	17
	 L'utilisation du papier buvard pour mesurer la charge virale Améliorer le diagnostic et le traitement précoces du VIH chez les nourrissons Améliorer le suivi à long terme des enfants infectés par le VIH traités précocement Comprendre la réponse humorale au vaccin contre la rougeole selon le statut VIH de l'enfant Améliorer du diagnostic de la tuberculose chez l'enfant infecté par le VIH 	17 17 18 18 18
	Cambodge • Une épidémie de VIH et VHC liées à de mauvaises pratiques médicales à Roka	19 19
	 Vietnam L'utilisation du papier buvard pour mesurer la charge virale 	20 20
	Côte d'Ivoire • Usage de médicaments autres que le traitement antirétroviral par des séropositifs	20 20
	République centrafricaine • Des analyses gratuites de mesure de la charge virale VIH par le Fonds mondial	21 21
IV	Le sida en chiffres	22
V	2008 : deux prix Nobel à l'Institut Pasteur pour la découverte du virus du sida	23
VI	La découverte du virus du sida en 1983	24

En couverture : particules du virus du sida (VIH) bourgeonnant à la surface d'un lymphocyte T CD4. Microscopie electronique à balayage. Image colorisée. © Institut Pasteur

I - Les recherches sur le sida, une priorité pour l'Institut Pasteur

Aujourd'hui, 34 ans après la découverte du VIH-1 par des chercheurs pasteuriens – découverte récompensée en 2008 par le Prix Nobel de médecine – le sida reste un problème majeur de santé publique qui affecte tout particulièrement les pays et les populations les plus démunis : 37 millions de personnes vivent avec le VIH/sida dans le monde, dont la moitié n'ont pas accès à un traitement, et plus de 2 millions de nouvelles contaminations ont lieu chaque année. Le VIH représente la première cause de décès chez les femmes en âge de procréer et la deuxième cause de décès chez les adolescents de par le monde. Par ailleurs, dans certaines régions, notamment en Europe, le nombre de nouvelles infections est en augmentation. En France, on déplore ainsi encore plus de 6000 nouvelles contaminations tous les ans sans aucun signe de diminution (voir « Le sida en chiffres »).

Transmission du VIH-1
de cellule à cellule.
Lymphocyte infecté par le
VIH-1 (jaune), en contact
avec des lymphocytes non
infectés (bleu et rose).
Les particules virales
sont en jaune clair.
Microscopie électronique
à balayage.



Parmi les progrès significatifs de ces dernières années, la tri-thérapie s'est montrée particulièrement efficace pour contrôler le virus et diminuer sa transmission. Les derniers résultats prouvent qu'il est crucial pour les patients de bénéficier du traitement le plus tôt possible après leur contamination. En effet, le virus provoque des atteintes du système immunitaire dès les premières semaines de l'infection; ces dernières ne sont pas réversibles si le traitement est initié trop tard. Malgré ces avancées, le VIH induit une inflammation chronique qui persiste, bien qu'à des niveaux plus faibles, chez les personnes traitées. Cette inflammation est associée à un risque plus élevé de maladies telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires et le diabète. Il reste donc urgent de développer un vaccin afin de bloquer l'épidémie.

Dans ce contexte, les recherches sur le VIH/sida constituent toujours, depuis sa découverte, l'un des objectifs majeurs de l'Institut Pasteur à Paris et du Réseau international des instituts Pasteur, dans les pays particulièrement affectés par l'épidémie.

À Paris, une dizaine d'équipes est mobilisée. Les axes de recherches couvrent la majorité des champs d'investigation prioritaires aujourd'hui. Ils concernent notamment l'étude de l'évolution de l'épidémie, les mécanismes d'entrée et de multiplication du VIH dans les cellules humaines, la transmission du virus, la physiopathologie de l'infection, la réponse immunitaire de l'homme contre le virus, la protection naturelle chez l'homme, l'implémentation des traitements dans les pays à ressources limitées, la recherche en vue d'une guérison du VIH, et bien sûr la recherche sur les candidats vaccins.

Ces travaux sont réalisés dans le cadre d'un partenariat très étroit avec l'Agence Nationale de Recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS), et en collaboration avec le Réseau international des instituts Pasteur, les hôpitaux en France ainsi que des laboratoires partenaires nationaux et internationaux.

II - La recherche sur le VIH/sidaà l'Institut Pasteur

Des avancées remarquables dans la recherche fondamentale et clinique, ainsi que dans le traitement et la prévention, ont permis d'enrayer, depuis 2012, la montée de la pandémie. Cependant, avec plus de 37 millions de personnes infectées dans le monde, le sida continue aujourd'hui d'être un problème majeur de santé publique, pour lequel l'effort de recherche doit être maintenu. Il est indispensable d'affiner les connaissances fondamentales sur l'infection par le VIH pour faire avancer, à terme, la recherche thérapeutique et vaccinale. À l'Institut Pasteur, de nombreux travaux sont menés sur les interactions virus-hôte, le traitement de l'infection ou encore l'étude de candidats-vaccins.

1 – Epidémiologie, évolution du virus et de la pandémie

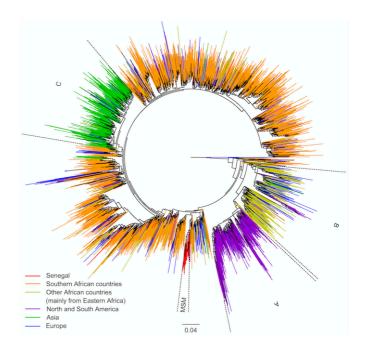


Olivier Gascuel dirige l'unité de Bioinformatique évolutive ©Institut Pasteur

Le VIH a une évolution très rapide. Environ 0,5% de son génome mute chaque année. Cette flexibilité lui permet d'échapper au système immunitaire de son hôte et de développer des résistances aux traitements antirétroviraux. Elle est aussi à l'origine d'une variabilité qui permet aujourd'hui aux chercheurs de reconstruire son l'évolution. On sait ainsi que le VIH s'est d'abord développé chez les singes, avant de bénéficier de plusieurs introductions dans la population humaine, dont une seule est à l'origine de la pandémie mondiale : celle du groupe M du VIH-1. Parmi les grandes étapes de cette pandémie les scientifiques ont pu dater son origine au début du XXe siècle en Afrique centrale, son développement en République Démocratique du Congo à partir des années 50-60, et enfin sa propagation à travers le monde dans les années 1980.

L'unité de Bioinformatique évolutive d'Olivier Gascuel s'intéresse aux méthodes permettant de comprendre cette évolution et d'en mesurer les effets, avec pour objectif d'accompagner la mise en place de politiques préventives. Cette unité est à l'origine de logiciels informatiques très diffusés, qui permettent de reconstruire les phylogénies virales, de les dater, et de suivre leur développement au sein des groupes à risques ainsi qu'à travers le monde. Ces chercheurs ont récemment formellement démontré, par des études évolutives, l'existence d'un dixième gène du VIH-1, proposée à la fin des années 80 mais dont les confirmations expérimentales restaient jusqu'alors peu convaincantes. Ce gène est corrélé à la diffusion du virus et n'est présent que dans le groupe M et ses sous-types les plus prévalents.

Visualisation des introductions du sous-type C du VIH-1 dans le monde. Réalisé grâce au logiciel PhyML, qui estime les phylogénies de probabilité maximale à partir des alignements de séquences de nucléotides ou d'acides amines, cet arbre phylogénétique montre que les introductions du sous-type C du VIH-1 ont été parfois (quasi) uniques, comme en Asie et en Amérique, ainsi qu'au Sénégal parmi les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, alors qu'en Europe, par exemple, il y a eu de multiples introductions. © M. Jung (CNRS), O. Gascuel (CNRS/Institut Pasteur), M. Peeter



Parallèlement, l'unité s'intéresse aux mutations de résistance, qui tendent à se développer et qui risquent de poser des problèmes majeurs, notamment en Afrique. Elle a notamment montré, grâce à l'analyse de données statistiques à large échelle ?, que ces mutations sont très largement transmises par les patients non-traités, d'où l'émergence de formes particulièrement dangereuses car difficilement traitables de l'épidémie, et la nécessité de politiques de prévention ciblées et énergiques dans les groupes affectés.

2 – Comprendre les mécanismes qui contrôlent naturellement l'infection

Les « Controllers », ces patients qui ne développent pas la maladie



Asier Saez-Cirion, chercheur au sein de l'unité VIH, inflammation et persistence. © Institut Pasteur

De rares individus infectés par le VIH-1 contrôlent la multiplication du virus. Ces « Controllers du VIH » (HIC) ont été identifiés et sont suivis au sein de la cohorte CO21 CODEX de l'ANRS. Ces patients séropositifs, infectés depuis plusieurs années, n'ont pas de virus détectable dans leur plasma et gardent un taux élevé de cellules T CD4, les cellules immunitaires cibles du virus. Ils ne développent donc pas de maladie, et contrôlent naturellement l'infection en l'absence de thérapie.

D'importantes avancées dans la compréhension de ce mécanisme de protection ont déjà été réalisées. L'équipe d'Asier Saez-Cirion, au sein de l'unité VIH, Inflammation et persistance, dirigée par Michaela Müller-Trutwin, a notamment mis en évidence de manière avérée deux facteurs impliqués dans le contrôle de l'infection : l'activité des cellules T CD8 qui reconnaissent les cellules infectées par le VIH-1 et les suppriment très efficacement, ainsi qu'un facteur conférant aux cellules cibles du virus une résistance, qui limite leur infection par le VIH. Les chercheurs poursuivent actuellement ces travaux pour identifier les mécanismes qui permettent d'induire ces cellules suppressives T CD8 capables de bloquer fortement la réplication du VIH.

D'autres recherches indiquent que les lymphocytes CD4 de la « mémoire centrale » jouent un rôle essentiel chez les HIC et expliquent les défenses exceptionnelles de ces patients qui se comportent comme s'ils étaient vaccinés. L'équipe de Lisa Chakrabarti - groupe Pathogénie virale - a en effet observé que les cellules immunitaires T CD4+ de ces patients ont la capacité de reconnaître des quantités minimes de virus. Cette détection particulièrement sensible dépend de l'expression de récepteurs T spécifiques situés à la surface des cellules immunitaires, ciblant avec une haute affinité la protéine de capside du VIH. L'expression préférentielle de ces récepteurs pourrait permettre le maintien du système immunitaire en état d'alerte constant et contribuer ainsi au contrôle du VIH.

Les travaux sur les patients HIC sont menés dans le cadre d'un consortium de laboratoires de recherche mis en place par l'ANRS. Pour la première fois, il est possible d'étudier le système immunitaire organisé pour lutter efficacement contre le virus. Ces travaux devraient influencer les futures stratégies vaccinales et thérapeutiques.

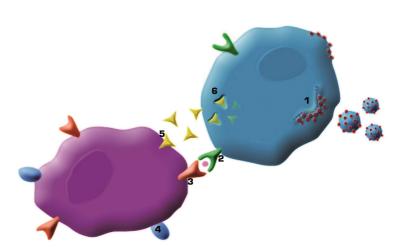
Les lymphocytes T CD8 cytotoxiques (ou CTL), chez les sujets dits "contrôleurs du VIH", ont préservés leurs fonctions et sont capables d'éliminer efficacement les lymphocytes T CD4 infectés par le VIH. © Institut Pasteur

1. Les lymphocytes T CD4 infectés produisent des particules du VIH

2. Des antigènes viraux sont exposés à leur surface... 3. et reconnus par les lymphocytes T CD8... 4. qui, chez les patients HIC, présentent un profil particulier des marqueurs d'activation à leur surface associé à leur capacité à contrôler l'infection.

a leur surface associe à leur capacite à controler l'infection. 5. Les lymphocytes T CD8 sécrètent alors des molécules cytotoxiques...

6. ...qui tuent les lymphocytes infectés.



Les muqueuses, des sites clés pour la transmission du virus et son contrôle naturel



Elisabeth Menu dirige le groupe MISTIC au sein de l'unité VIH, inflammation et persistence. © Institut Pasteur

Les muqueuses sont les sites privilégiés pour l'entrée du VIH dans l'organisme. La transmission hétérosexuelle homme-femme est la voie principale de transmission via les muqueuses du tractus reproducteur féminin. Par ailleurs, au cours de la grossesse, 90% des enfants de femmes VIH-1 positives sont naturellement protégés de l'infection par le VIH. Les chercheurs de l'Institut Pasteur ont montré que le placenta et son environnement jouent un rôle important dans cette protection. Ainsi, l'équipe d'Elisabeth Menu - groupe MISTIC, dans l'unité VIH, inflammation et persistance, dirigée par Michaela Müller-Trutwin -, a mis en évidence le rôle de l'immunité innée de la muqueuse à l'interface materno-fœtale dans la prévention naturelle de la transmission *in utero* du VIH-1.

Sur la base de leurs résultats, les chercheurs de cette équipe développent actuellement des études sur le contrôle de la transmission au niveau des muqueuses du tractus génital chez la femme non enceinte. Ils s'intéressent particulièrement à des récepteurs de l'immunité innée, les récepteurs Toll-Like (TLR), qui reconnaissent des motifs de pathogènes et qui enclenchent les réponses immunitaires.

Ils étudient également l'impact du liquide séminal lors d'expositions intra-vaginales sur les réponses immunitaires locales et notamment sur les réponses vaccinales et l'inflammation. Enfin, ils s'intéressent au rôle du microbiote vaginal sur la susceptibilité aux co-infections et sur les réponses immunitaires.

L'ensemble de ces travaux pourrait aboutir à l'identification de nouveaux mécanismes de défense contre des pathogènes au niveau des barrières que sont les muqueuses.

Vue en microscopie électronique d'une cellule présentatrice d'antigène (dAPC CD14+), cible principale du VIH-1 au sein de la décidua humaine (muqueuse utérine au cours de la grossesse). ©Institut Pasteur



L'immunité innée, un mécanisme majeur dans le contrôle de la réplication du VIH

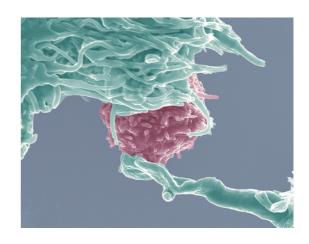


Michaela Müller-Trutwin dirige l'unité VIH, inflammation et persistence. © Institut Pasteur

On sait aujourd'hui qu'une activation des réponses immunes innées est essentielle pour l'induction des réponses spécifiquement dirigées contre le VIH, à savoir les réponses en anticorps et lymphocytes cytotoxiques. Cet axe de recherche concernant le rôle de l'immunité innée contre le VIH constitue un champ de recherche très actif à l'Institut Pasteur. Plusieurs

laboratoires travaillent sur le rôle des cellules dendritiques, des macrophages et des cellules naturelles tueuses dans l'induction des réponses immunes spécifiques, notamment dans le cadre de la recherche vaccinale.

Le virus se mulitplie majoritairement au sein des organes, tels que l'intestin et ganglions les lymphatiques, notamment dans leurs follicules. Or. ces follicules sont des importants de production d'anticorps, et jouent par conséquent un rôle clé dans la réponse immune spécifique. La forte réplication virale au sein des follicules des ganglions lymphatiques pourrait donc perturber l'induction de bonnes réponses en anticorps, d'autant que les tri-thérapies actuelles ne réussissent pas à contrôler complètement la réplication du VIH



Interaction entre un lymphocyte (en rose) et une cellule dendritique (en bleu), deux cellules du système immunitaire, cibles du VIH. Les contacts étroits permettent aux cellules de "communiquer" entre elles. Le VIH profite de ces contacts pour se propager d'une cellule à une autre. © Institut Pasteur

dans ces follicules. Le modèle animal permet de quantifier la multiplication du virus dans les différents organes. Grâce à une technologie d'imagerie et de constructions d'images en 3D, l'équipe de Michaela Müller-Trutwin (unité VIH, inflammation et persistance) dissèque et suit dans ce cadre les réponses immunes innées au sein des follicules.

Ces études apportent une nouvelle compréhension sur les possibilités de contrôler la réplication virale. Elles sont menées en collaboration avec le Centre des modèles de maladies et thérapies innovantes (IDMIT) au CEA, et sont soutenues par l'Institut de recherche vaccinale (VRI) à Créteil.

Physiopathologie de l'infection mécanismes d'immunodéfiscience

De nombreuses analyses sont faites chez l'animal et chez l'homme (suivi de patients séropositifs) pour comprendre comment le virus dérègle le système immunitaire, qui est détruit en grande partie pendant l'infection.

Comprendre le passage de la séropositivité à la maladie déclarée

Le groupe de Michaela Muller-Trutwin, précédemment dans l'unité de Régulation des infections

Le virus SIV, agent causal du sida chez le singe, appartient à la famille des rétrovirus, sous famille des lentivirus (infection lente). Plus de 30 espèces de primates tous africains sont naturellement infectées par une souche de SIV. Ces souches sont classées en six lignées phylogénétiques distinctes. L'infection est asymptomatique chez l'hôte naturel malgré une séroprévalence importante. Image colorisée. © Institut Pasteur

rétrovirales, dirigée par Françoise Barré-Sinoussi, a démontré formellement que c'est l'inflammation chronique induite par l'infection VIH qui est responsable du passage de la séropositivité vers la maladie sida. Cette découverte a pu être réalisée en étudiant le réservoir animal du VIH, le SIV (virus de l'immunodéficience simienne) présent chez

les singes d'Afrique. Les singes verts d'Afrique sont porteurs chroniques du SIV, mais maintiennent leurs cellules T4 et n'évoluent pas vers la maladie. Contrairement aux hommes infectés par le VIH, les singes d'Afrique sont capables de résoudre rapidement l'inflammation induite par le virus et ne présentent pas d'inflammation chronique. Les résultats chez le modèle simien ont permis d'orienter les recherches sur l'inflammation chez l'homme. Des études chez l'homme sont en cours pour identifier les meilleurs marqueurs de l'inflammation associés à une mauvaise réponse antivirale ou un risque plus élevé de développer des maladies non-sida. D'autres projets de recherche visent à identifier le mécanisme qui permet de résoudre l'inflammation chez le singe d'Afrique, ce qui pourrait contribuer à développer et lou trouver des parades contre l'inflammation chronique chez l'homme.

Le virus perturbe les contacts entre les cellules du système immunitaire et leur fonction dans la réponse immune



Andrès Alcover ©Institut Pasteur

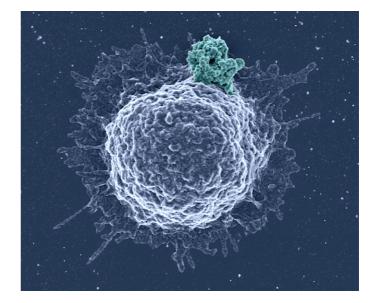
Des chercheurs de l'unité de Biologie cellulaire des lymphocytes, dirigée par Andrès Alcover, et de l'unité Virus et immunité, dirigée par Olivier Schwartz, ont découvert un mécanisme par lequel le virus du sida altère la réponse immunitaire. Les scientifiques ont ainsi démontré que l'infection des lymphocytes T par le virus perturbait des contacts cellulaires entre ces lymphocytes T et d'autres cellules du système immunitaire. Ces contacts, appelés « synapses immunes », sont indispensables au déclenchement des réponses immunitaires. Le virus modifie subtilement la localisation à l'intérieur des lymphocytes T de certaines protéines perturbant les fonctions de ces cellules.

Effets immunologiques à long terme d'une infection pendant l'enfance



Florence Buseyne
©Institut Pasteur

Les enfants peuvent être infectés par le VIH in utero, en fin de grossesse, ou lors de l'accouchement, si leur mère est séropositive. Le développement de leur maladie est très différent de celui de personnes infectées à l'age adulte. En effet, les défenses immunitaires de l'enfant sont moins fortes que celles des adultes, et donc moins efficaces face au virus. Elles se renouvellent en revanche mieux et le potentiel de reconstitution du système immunitaire de l'enfant est plus élevé que celui de l'adulte. Grace aux antirétroviraux, les enfants infectés à la naissance peuvent atteindre l'âge adulte. La première génération de ces enfants, nés avant l'ère des trithérapies, a ainsi quitté les services de pédiatrie pour les services de médecine adulte. La question revient maintenant à savoir si leur système immunitaire est semblable à celui de patients infectés à l'âge adulte. Florence Buseyne et son groupe Immunité des infections rétrovirales humaines, au sein de l'unité Epidémiologie et physiopathologie des virus oncogène, dirigée par Antoine Gessain, s'attachent à y répondre. S'appuyant sur l'étude de la cohorte nationale française d'enfants infectés, ces travaux ont montré que la reconstitution des lymphocytes T CD4 est restée efficace chez ces jeunes et compense bien l'effet délétère du virus sur le long terme. Les recherches en cours visent à savoir si le traitement très précoce du nourrisson - avant 6 mois - peut avoir un bénéfice à long terme.



Biofilm viral (en vert) produit par un lymphocyte T de patient infecté par le VIH-1, visualisé par microscopie électronique à balayage.

Ces agrégats de particules virales enchâssées dans un cocon de matrice extracellulaire sont produits à la surface des cellules infectées et permettent une transmission très efficace de ces virus par contact avec des cellules cibles.

© Institut Pasteur

4 - Comment le virus entre, se mutliplie et se dissémine dans les cellules humaines, et comment ces dernières se défendent

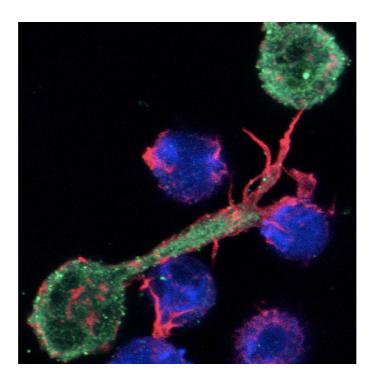
Plusieurs équipes de l'Institut Pasteur ont pour objectif de décrypter les mécanismes d'entrée du virus dans les cellules cibles, son intégration au patrimoine génétique de ces cellules, la façon dont il détourne la machinerie cellulaire pour « se faire produire » par la cellule qu'il infecte, les mécanismes de défense des cellules cibles contre l'infection, etc.

Suivre la dynamique de l'infection



Olivier Schwartz dirige l'unité Virus et immunité. © Institut Pasteur

Les mécanismes moléculaires impliqués dans l'infection et la dissémination du virus dans l'organisme, ainsi que dans la réponse du système immunitaire face à cette infection sont étudiés par l'unité Virus et immunité, dirigée par Olivier Schwartz. Ces travaux concernent notamment les mécanismes du passage du VIH d'une cellule à l'autre - mode privilégié de propagation du virus - ou encore les barrières de défense antivirale mises en place par la cellule elle-même. Le virus VIH se multiplie en effet de façon efficace en passant directement d'une cellule infectée à une cellule cible non infectée. L'unité étudie les mécanismes de formation des « synapses virologiques » qui assurent la transmission intercellulaire du virus et lui permettent probablement d'échapper en partie à la réponse du système immunitaire (anticorps et cellules cytotoxiques). Les chercheurs se penchent également sur le rôle de protéines cellulaires, appelées facteurs de restriction, qui bloquent la multiplication virale à différentes étapes du cycle de multiplication du virus.

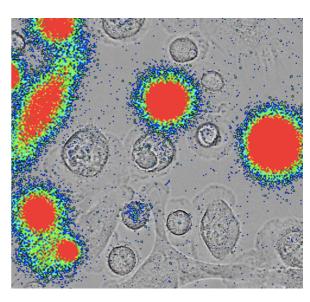


Des cellules Jurkat T infectées par le VIH transmettent l'infection à des cellules Jurkat cibles via une structure semblable à un pseudopodium. L'objectif est d'étudier le transfert du VIH de cellules à cellules © Institut Pasteur

Bloquer la réplication du virus

L'équipe précédemment Gianfranco Pancino, et désormais dirigée par Asier Saez-Cirion, dans l'unité inflammation VIH. persistance, a révélé que l'activation des macrophages, principales cellules cibles, avec les lymphocytes T CD4, de l'infection au VIH-1, bloque la multiplication du virus en l'empêchant d'établir une infection persistante. Les chercheurs ont identifié une molécule cellulaire, appelée p21, responsable de cette inhibition.

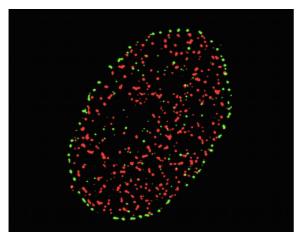
L'équipe d'Elisabeth Menu, dans la travaille même unité. sur mécanismes de restriction de l'infection dans les cellules trophoblastiques du placenta, des cellules humaines naturellement résistantes au VIH-1. Ces cellules pourraient contribuer au contrôle de la transmission du VIH-1 in utero de la mère à l'enfant (voir plus haut « Les muqueuses, des sites clés pour la transmission du virus et son contrôle naturel).



Macrophages humains primaires exposés à un pseudovirus VIH portant le gène de la luciférase. L'infection est détectée dans des cellules en mesurant l'émission de photons par imagerie en temps réel en direct. Seules les cellules infectées sont capables d'émettre des photons en présence d'un substrat de la luciférase. © Institut Pasteur

L'imagerie super-résolutive pour comprendre comment le virus se réplique

L'unité d'Imagerie et de modélisation, dirigée par Christophe Zimmer, utilise des techniques d'imagerie optique à haute résolution pour étudier des aspects encore obscurs de l'interaction du VIH avec la cellule hôte. En collaboration avec Francesca Di Nunzio, au sein du laboratoire de Virologie moléculaire et vaccinologie de Pierre Charneau, les chercheurs de l'unité ont développé une méthode de microscopie à fluorescence super-résolutive adaptée à l'étude de protéines virales. Ils ont ainsi obtenu des visualisations du VIH dans les cellules infectées avec une résolution d'environ 30nm... le diamètre d'une molécule d'ADN compactée. Leurs résultats indiquent que le virus reste majoritairement emprisonné dans une capside conique dans le cytoplasme des cellules infectées. Plus récemment, ils ont contribué à analyser le rôle de Tpr, une protéine des pores nucléaires, dans l'intégration chromosomique du génome viral. Avec



Francesca Di Nunzio, ils ont pu montrer que Tpr guide le génome viral vers des régions actives des chromosomes, ce qui facilite l'expression et la réplication du virus. Dans un projet en cours, les chercheurs utilisent des méthodes d'imagerie avancées pour étudier l'interaction du virus avec les pores nucléaires, les microtubules et les chromosomes. Ces travaux contribuent à une meilleure compréhension du cycle réplicatif du VIH et pourraient déboucher sur l'identification de nouvelles stratégies thérapeutiques.

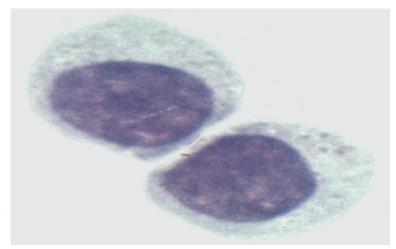
Image super-résolutive (obtenue par la technique STORM) de pores nucléaires (vert) et d'une chromatine active (rouge). Les chercheurs ont déterminé le rôle de l'environnement chromatinien et des pores nucléaires dans la réplication du VIH-1. © Institut Pasteur

Un dialogue entre cellules de l'immunité favorable à la multiplication du virus ?



Marie-Lise Gougeon dirige l'unité Immunité anti-vriale, biothérapie et vaccins. © Institut Pasteur

L'unité Immunité anti-virale, biothérapie et vaccins, dirigée par Marie-Lise Gougeon, s'est intéressée aux mécanismes développés par le VIH pour échapper à l'immunité innée, portée notamment par les cellules dendritiques (DC) et les cellules natural killer (NK). L'équipe a découvert différentes stratégies virales qui conduisent d'une part à l'incapacité des cellules NK à éradiquer les cellules DC infectées, et d'autre part à un processus d'augmentation de la réplication virale dans les DC. Ces stratégies virales impliquent une protéine, HMGB1, molécule inflammatoire indispensable au dialogue NK-DC, nécessaire à la maturation des DC et à l'activation des NK en cellules tueuses. Par ailleurs, la protéine HMGB1 contribuerait à la persistance virale dans le système nerveux central. Enfin, l'étude de l'impact du VIH sur les DC plasmacytoides (pDC) a mis en évidence la capacité du VIH à rendre les pDC tueuses. Ces pDC tueuses auraient un rôle protecteur en phase aiguë de l'infection (via leur capacité à détruire des T CD4 infectées), mais aussi un rôle délétère en phase chronique par la destruction de cellules non infectées exprimant un récepteur particulier. Ces résultats contribuent à une meilleure compréhension des mécanismes d'échappement à l'immunité développés par le VIH et ils ouvrent des voies vers des stratégies d'éradication virale.



Frotti de sang périphérique montrant des cellules tueuses naturelles (NK). Ces cellules sont capables de détruire des cellules infecées et pourraient secréter des molecules inhibitrices de l'infection par le VIH-1. © Institut Pasteur

5 – L'amélioration des thérapies

Un gel pour contrôler l'entrée du VIH dans les cellules cibles



Laurence Mulard dirige l'unité de Chimie des biomolécules © Institut Pasteur

En 2009, un travail collaboratif soutenu par l'ANRS, entre des équipes de l'Institut Pasteur (Françoise Baleux dans l'unité de Chimie des biomolécules, dirigée par Laurence Mulard, et Sylvie Pochet, CNRS-UMR3523, unité Chimie et biocatalyse), du CEA, du CNRS et des universités Joseph Fourier et Paris-Sud 11, a permis de développer une molécule capable de bloquer l'entrée du VIH dans ses cellules cibles. Initialement composée d'un fragment de protéine mime le CD4 et d'un fragment d'héparine synthétique, cette construction moléculaire originale a par la suite été optimisée en remplaçant avantageusement le fragment d'héparine par un peptide sulfaté. Ce composé a été évalué chez l'animal en tant que gel microbicide, approche préventive visant à protéger contre l'infection par le VIH. Suite à un challenge vaginal, 83% des animaux ont ainsi pu être été protégés. En plus de leurs capacités à inhiber l'infection

par les virus libres, cette famille de molécules inhibe également le passage du virus d'une cellule à l'autre. En complément de leur utilisation préventive, ces molécules devraient donc pouvoir être utilisées dans une approche thérapeutique.

Modéliser de la rémission

On ne peut pas interrompre la thérapie antirétrovirale chez des patients traités en phase chronique sous peine d'une réactivation du virus. Des patients traités très précocement après l'infection et qui continuent à contrôler le virus après interruption de la thérapie ont été récemment identifiés. Des recherches sur ces patients ont été entreprises dans le cadre de l'étude VISCONTI de l'ANRS afin de déterminer les paramètres qui peuvent conduire à une rémission permanente (équipe d'Asier Saez-Cirion dans l'unité VIH, inflammation et persistance, dirigée par Michaela Müller-Trutwin). Sur la base de ces découvertes, des essais pré-cliniques et cliniques sont aujourd'hui initiés afin de tester de nouvelles stratégies prometteuses. Un essai multicentrique de phase III, évaluant chez des patients en primoinfection VIH-1 l'impact sur le réservoir viral (par quantification de l'ADN VIH-1 dans les cellules du sang) d'une combinaison comprenant différentes combinaisons d'anti-retroviraux, est actuellement mené par l'ANRS en collaboration avec des chercheurs à/de l'Institut Pasteur.

Des anticorps neutralisants ultra-puissants pour bloquer le virus et éliminer son réservoir



Hugo Mouquet dirige le groupe Réponse humorale aux pathogènes. © Institut Pasteur

Certains malades développent des anticorps anti-VIH-1 neutralisants extrêmement puissants et à large spectre appelés bNAbs. Le groupe Réponse humorale aux pathogènes, mené par Hugo Mouquet, étudie actuellement les réponses des cellules B mémoires et des anticorps contre le VIH-1 chez ces individus, afin de comprendre comment ces rares anticorps se développent. Les chercheurs caractérisent leurs diverses propriétés antivirales telles que leur activité empêchant le passage du virus à travers des cellules épithéliales dans les tissus muqueux. Ils tentent également de disséquer les mécanismes moléculaires et structurels responsables de leur large activité neutralisante contre les souches divergentes du VIH-1. Enfin, le groupe s'intéresse à caractériser le rôle des médicaments antiviraux dans la restauration des réponses d'anticorps efficaces dans les sites muqueux.

Les chercheurs de l'équipe d'Olivier Schwartz de l'unité Virus et immunité (Institut Pasteur/CNRS), cofinancée par le Vaccine Research Institute (VRI), et du groupe dirigé par Hugo Mouquet, en collaboration avec l'équipe d'Olivier Lambotte (Hôpital Bicêtre), ont démontré que les bNAbs agissent de façon complémentaire. Tout d'abord, les bNAbs neutralisent la propagation du virus et notamment son passage de cellule à cellule. Par ailleurs, ils sont également capables, pour les plus efficaces d'entre eux, de reconnaître directement les cellules infectées et d'entraîner leur destruction par les cellules Natural Killer (NK), cellules du système immunitaire chargées d'éliminer les cellules anormales de l'organisme. Or, il persiste chez les patients sous traitement antirétroviral un « réservoir viral », responsable de la reprise rapide de la multiplication du virus en cas d'arrêt du traitement. Eliminer ou diminuer significativement ce réservoir représente une stratégie potentiellement intéressante pour arriver à une « rémission fonctionnelle » qui permettrait de diminuer ces traitements. Dans cette optique, l'utilisation des anticorps bNAbs constitue une piste prometteuse.

La caractérisation de ces anticorps bNAbs est importante à plusieurs titres. La façon dont ils reconnaissent l'enveloppe virale donne en effet des informations précieuses pour la conception de candidats vaccins. De plus, il a déjà été démontré que les bNAbs peuvent être utilisés chez l'homme. Les plus efficaces sont actuellement en cours d'essai clinique aux Etats-Unis pour leur faculté à abaisser significativement la charge virale pendant 28 jours. Ces immunothérapies représentent donc de nouvelles stratégies thérapeutiques ou préventives prometteuses.

Par ailleurs, l'équipe de Monsef Benkirane (IGH, Montpellier) a récemment identifié des « biomarqueurs », des molécules cellulaires sélectivement présentes à la surface des cellules du réservoir. L'unité d'Olivier Schwartz teste également des stratégies visant à éliminer les cellules présentant ces biomarqueurs, afin de diminuer là encore la taille du réservoir viral chez les personnes infectées.

Un modèle murin humanisé pour tester de nouvelles thérapies



James Di Santo, chef de l'unité Immunité innée. © Institut Pasteur

Le recours à des modèles murins humanisés pour le système immunitaire (HIS) permet de modéliser la réplication du VIH-1 et les réponses immunes *in vivo*. Ces modèles aident entre autres à comprendre la physiopathologie induite par le virus et à tester des immunothérapies pour la prévention et le traitement du VIH-1, comme les anticorps neutralisants à large spectre (BNabs), ainsi que des vaccins stimulant le système immunitaire. Guillemette Masse-Ranson, dans l'unité Immunité innée dirigée par James Di Santo, a développé une série de nouveaux modèles murins HIS qui améliorent les réponses immunes humaines innées et adaptatives. En étudiant ces modèles, elle teste de nouvelles immunothérapies combinées qui peuvent potentiellement cibler le réservoir viral *in vivo*. Ces projets de « HIV cure » sont financés par le Vaccine Research Institute (Yves Lévy) et par Gilead Sciences, Inc (Olivier Schwartz).

L'utilisation du papier buvard pour mesurer la charge virale



Fabien Taieb travaille au sein du Centre de recherche translationnelle. © Institut Pasteur

La détection précoce de l'échec thérapeutique est un défi majeur pour la prise en charge des patients sous traitement antirétroviral (TARV) afin d'optimiser l'efficacité du traitement, de favoriser une bonne observance au traitement, de prévenir l'accumulation des résistances virales et de ne pas compromettre les options thérapeutiques futures. La technique de référence pour détecter l'échec thérapeutique repose sur la mesure de la charge virale VIH. Cependant, dans les pays en développement, les patients vivants en zone décentralisée, qui représentent plus de la moitié des patients, ont un accès très limité à cette mesure. La complexité de la technique, le cout élevé du matériel nécessaire et le manque de personnel centres urbains. La mesure de la charge virale s'effectue préférablement sur un échantillon de plasma, mais le transfert de tels échantillons est complexe du fait de la rapide détérioration de l'ARN viral à température ambiante, nécessitant donc une chaine de froid. Dans les pays en développement, la mise en place d'un système pérenne de transfert de plasma est coûteuse et difficile. L'utilisation du support de prélèvement par tâche de sang séchée (Dried Blood Spot - DBS), qui a été introduite dans les dernières recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé, permettrait de surmonter les difficultés de transfert des échantillons.

Afin de favoriser l'utilisation du DBS pour permettre l'accès à la charge virale, le projet MOVIDA (Monitoring Of Viral load In Decentralised Area) a été développé par des chercheurs de l'Institut Pasteur à Paris Fabien Taïeb, Centre de Recherche Translationnelle, et Yoann Madec, unité Epidémiologie des maladies émergentes, dirigée par Arnaud Fontanet). Au Vietnam, deux études ont été réalisées par les équipes de virologie et épidémiologie du National Institute of Hygiene Epidemiology (NIHE) et au sein de centres de soins pour le VIH à Hanoi, dans le but de former les équipes locales à la réalisation de la mesure de la charge virale sur papier buvard(DBS) et d'en évaluer différentes techniques. Une étude de plus grande ampleur dans six provinces du Nord Vietnam devrait démarrer prochainement grâce au soutien du Fonds mondial de lutte contre le sida en vue de l'utilisation de la technique à l'échelle du pays. Au Cameroun, une étude a été réalisée dans 12 centres décentralisés issus de trois régions (Centre, Est et Nord-Ouest). Cette étude a permis d'évaluer virologiquement près de 1000 patients et de mettre en évidence une proportion inquiétante de cas en échec virologique. Elle a fourni des informations précieuses tant au niveau individuel que collectif et programmatique. Les équipes participant au projet MOVIDA souhaitent maintenant évaluer la mise à l'échelle de l'utilisation du DBS au Cameroun.

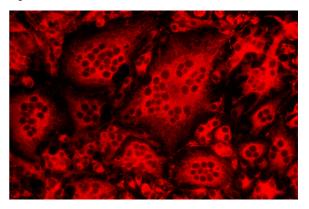
6 – Les espoirs de la recherche vaccinale

Un candidat vaccin rougeole-VIH d'ores et déjà testé chez l'homme



Frédéric Tangy dirige l'unité de Génomique virale et vaccination. © Institut Pasteur

Un candidat-vaccin « VIH-rougeole » a été mis au point dans le laboratoire de Génomique virale et vaccination dirigé par Frédéric Tangy à l'Institut Pasteur. Une première version de ce vaccin a été testée chez l'homme en 2011. Cet essai de phase I a permis de démontrer l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin chez des adultes ayant déjà été vaccinés contre la rougeole. L'efficacité d'une nouvelle version améliorée du vaccin vient d'être testée dans un modèle primate. Le vaccin a montré sa capacité à protéger 75% des animaux contre l'établissement de l'infection chronique. Il s'agit d'un vaccin « recombinant » basé sur le virus vaccinal atténué de la rougeole, qui a depuis 40 ans prouvé son innocuité et son efficacité sur plusieurs milliards de bébés vaccinés dans le monde. Les chercheurs ont introduit plusieurs gènes du VIH dans le génome du virus vaccinal pédiatrique. Un tel vaccin combiné permettrait de protéger à la fois contre le sida et la rougeole.



Cellules animales infectées par la souche vaccinale du virus de la rougeole exprimant les protéines d'envelope du VIH. Ces cellules forment des amas multinucléés. © Institut Pasteur

7 – Consultations et projets de recherche clinique



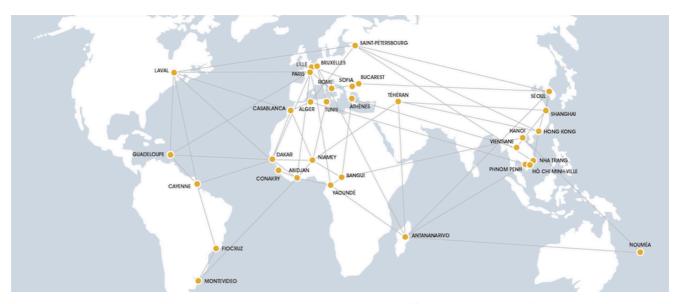
En plus de son activité de recherche fondamentale, l'Institut Pasteur héberge un centre médical avec une consultation de maladies infectieuses recevant une importante file active de patients infectés par le VIH et pouvant intégrer le cas échéant des projets de recherche cliniques. Le centre médical participe à l'inclusion et au suivi de patients dans les cohortes nationales coordonnées par l'ANRS. La consultation de maladies infectieuses travaille en étroite collaboration avec le service des maladies infectieuses de l'hôpital Necker (au travers d'une entité commune, le centre d'infectiologie Necker Pasteur) et peut également inclure des patients dans des essais cliniques à Necker.

--

Le Groupe de Réflexion Sida de l'Institut Pasteur a pour objectifs de mener une réflexion commune et d'organiser l'échange d'informations sur le thème VIH/sida au sein du campus pasteurien. Il assure une information, établit des interactions concrètes avec les cliniciens hospitaliers et les chercheurs du Réseau international des instituts Pasteur, et promeut des actions de recherche et de santé publique.

III – VIH et sida dans le Réseau international des instituts Pasteur

Les établissements du Réseau international des instituts Pasteur (RIIP) sont fortement impliqués dans les travaux sur le virus du sida et sur la maladie elle-même. L'implantation des instituts du Réseau, notamment en Afrique et en Asie du Sud-Est, est particulièrement stratégique, alors que plus de 90 % des cas de sida se trouvent au Sud. En outre, la vaste majorité des instituts Pasteur du réseau en Afrique et en Asie du Sud-Est réalise le diagnostic sérologique et moléculaire de l'infection VIH et le suivi immunologique (taux de lymphocytes T CD4+) et virologique (charge virale et résistance aux ARV) des patients traités ou non par des ARV.



Le Réseau international des instituts Pasteur regroupe 33 instituts répartis dans 26 pays. © Institut Pasteur

Cameroun

L'utilisation du papier buvard pour mesurer la charge virale

Au Cameroun, l'étude MOVIDA, coordonnée en collaboration par l'Institut Pasteur de Paris, l'IRD et différents organismes publics et associatifs camerounais, a été réalisée dans 12 centres décentralisés issus 3 régions (Centre, Est et Nord-Ouest). Cette étude a permis d'évaluer virologiquement près de 1000 patients et de mettre en évidence une proportion inquiétante de patients en échec virologique. Elle a également fourni des informations précieuses tant au niveau individuel que collectif et programmatique. Les équipes participant au projet MOVIDA souhaitent maintenant évaluer l'utilisation du papier buvard DBS (Dry Blot Spot) à l'échelle du Cameroun. Une étude MOVIDA 2 en attente de financement devrait impliquer le Centre Pasteur du Cameroun. (voir détails du projet au châpitre II.5, L'amélioration des thérapies)

Améliorer le diagnostic et le traitement précoces du VIH chez les nourrissons



Mathurin Tejiokem dirige le service Epidémiologie et Santé publique du centre Pasteur Cameroun. Il est le principal investigateur des projets PEDIACAM. © Victor Yene

Le Centre Pasteur du Cameroun développe et coordonne depuis 2007, dans le cadre du projet ANRS 12140/12225-Pediacam, un programme visant à améliorer le diagnostic et la prise en charge précoces des nourrissons infectés par le VIH. Ce projet a montré que l'application des recommandations de l'OMS en matière de prévention de la transmission de la mère à l'enfant du VIH, dans le contexte d'un pays à ressources limitées, est faisable et efficace. Il a également mis en évidence que le traitement précoce par les antirétroviraux peut être réalisé en routine dans les pays en développement, car plus de 90% des enfants infectés par le VIH identifiés ont été traités avant l'âge de 7 mois. Cependant, le délai entre le test VIH et l'initiation des ARV reste long. Les raisons pour lesquelles les mères ne reviennent pas pour leurs visites médicales planifiées ont été décryptées et des actions ciblées sont aujourd'hui envisagées.

Le projet ANRS-Pediacam 1b, prévu entre 2014 et 2018 avec le soutien financier de la Fondation TOTAL, a quant à lui pour objectif de favoriser l'appropriation des acquis de la recherche par le développement d'outils simplifiés de collecte de données, afin de faciliter le diagnostic et la mise sous traitement ARV des enfants infectés par le VIH.

Grâce au financement de la Fondation GSK, le projet SIMECAM-FGSK, démarré en 2014, se terminera en début 2018. Son objectif est d'évaluer l'impact de l'intégration du conseil orienté vers le couple dans le paquet minimum de soins de la femme enceinte sur le dépistage prénatal du VIH, ainsi que la prise en charge dans les zones semi-urbaines et rurales au Cameroun.

Améliorer le suivi à long terme des enfants infectés par le VIH traités précocement

La cohorte Pediacam, l'une des rares cohorte d'enfants en Afrique subsaharienne, permet de mettre en place des études donnant accès à de nombreuses données dans les pays à ressources limitées sur la réponse immuno-virologique, la tolérance, et le développement neurocognitif (étude ANRS 12322-Pediacamdev) des enfants infectés par le VIH traités précocement. Elle a ainsi fourni des données épidémiocliniques et biologiques chez les enfants traités précocement et sur des groupes témoins.

Comprendre la réponse humorale au vaccin contre la rougeole selon le statut VIH de l'enfant

L'objectif de cette évaluation était de déterminer si les nourrissons infectés par le VIH traités précocement ou non infectés et exposés au VIH sont capables de développer et de maintenir une réponse immunitaire adéquate à la plupart des antigènes utilisés dans le Programme Elargi de Vaccination au Cameroun. A terme, ce type d'évaluation pourrait permettre d'identifier d'éventuels indicateurs d'échec de la vaccination chez ces enfants et de proposer si nécessaire une adaptation du calendrier vaccinal en vigueur. L'évaluation sur le vaccin contre la rougeole a montré une protection comparable entre les enfants infectés, les enfants non infectés mais nés de mères séropositives et les enfants non exposés, pourvu que les calendriers vaccinaux soient bien respectés. La suite du travail pour les autres antigènes est en cours.

Améliorer le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant infecté par le VIH

La difficulté à diagnostiquer la tuberculose chez l'enfant est accrue en cas d'infection par le VIH. Les nouveaux tests moléculaires automatisés Xpert MTB/RIF, ainsi que les méthodes alternatives de recueil d'échantillons bactériologiques (Aspiration nasopharyngée, Enterotest et selles), ont été évalués dans le cadre d'un projet multicentrique (ANRS 12229 – PAANTHER01) coordonné par l'Institut Pasteur du Cambodge et associant le Cameroun, le Burkina Faso et le Vietnam. Cette étude a démarré en avril 2011 et s'est terminée en mai 2015. L'exploitation d'une partie des données a permis de montrer que les méthodes alternatives de prélèvement sont faisables, opérationnelles et bien tolérées.

Cambodge

Une épidémie de VIH et VHC liées à de mauvaises pratiques médicales à Roka

Dans la commune de Roka (Nord-Est du Cambdoge), 242 sujets ont été infectés par le VIH en raison de pratiques d'injection dangereuses, avec réutilisation de seringues/aiguilles contaminées par un personnel de santé non qualifié. Ce dernier a été jugé et a été condamné à 25 ans de prison en décembre 2015. Le travail mené par l'équipe VIH/Hépatites de l'Institut Pasteur du Cambodge a permis de montrer que les individus étaient tous infectés par la même souche de VIH, confirmant le caractère iatrogénique - dû à une intervention médicale - de cette épidémie. Il a aussi montré qu'environ 80% de sujets étaient co-infectés par le virus de l'hépatite C (VHC), avec l'existence de 4 types viraux. Le projet de recherche ANRS 12352, portant sur les taux de prévalence lors de cette épidémie nosocomiale, les souches virales et les pratiques d'injection à risque devrait démarrer courant 2017.



Laboratoire de biosécurité de niveau 3 à l'Institut Pasteur du Cambodge, inauguré le 25 avril 2008, ce laboratoire de haute sécurité biologique P3 permet entre autre l'étude du VIH et des rétrovirus.

© Institut Pasteur

Vietnam

L'utilisation du papier buvard pour mesurer la charge virale

Au Vietnam, deux études ont été réalisées par les équipes de virologie et épidémiologie du National Institute of Hygiene Epidemiology (NIHE), membre du Réseau international des instituts Pasteur, et au sein de centres de soins pour le VIH à Hanoi, dans le but de former les équipes locales à la réalisation de la mesure de la charge virale sur DBS (tâche de sang séchée sur papier buvard) et d'évaluer différentes techniques de mesure de la charge virale sur buvard DBS (études MOVIDA Vietnam phase 1 et 1bis). Une étude de plus grande ampleur dans 6 provinces du Nord Vietnam devrait démarrer prochainement grâce au soutien du Fonds Mondial (étude MOVIDA Vietnam phase2) en vue de l'utilisation de la technique à l'échelle du pays.



Recherches au NIHE, à Hanoï, dans le cadre de l'étude MOVIDA, visant à mesurer la charge virale par simple utilisation de papier buvard. © Institut Pasteur/Yohan Madec

Côte d'Ivoire

Usage de médicaments autres que le traitement antirétroviral par des séropositifs

Mené en coopération avec l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, le projet ANRS 12335 - MOTUHS porte sur la description de la consommation des traitements issus de la médecine conventionnelle et de la médecine traditionnelle et complémentaire, ainsi que sur la consommation des traitements prescrits dans le cadre de l'infection à VIH. Cette étude comporte trois volets : pharmaco-épidémiologique, socio-anthropologique et ethnobotanique. Elle a été menée dans six centres de prise en charge du VIH en Côte d'Ivoire (trois centres à Abidjan et trois centres à l'intérieur du pays à savoir : Bouaké, San-Pedro, Korhogo). Les participants au projet étaient âgés de 18 ans et plus, et devaient être sous traitement antirétroviral depuis au moins un an. Cette étude s'est déroulée d'octobre 2015 à mars 2017. Au total, 1458 personnes ont participé à l'étude, 48 % avaient consommé au moins un médicament en dehors du cotrimoxazole et du traitement antirétroviral avec un nombre médian

de deux médicaments. Sur un total de 1519 médicaments consommés, les classes pharmacologiques les plus représentées étaient les médicaments du système nerveux, les médicaments du système alimentaire et métabolisme, les antiparasitaires et les médicaments du système respiratoire. Les facteurs associés à l'usage d'au moins un médicament en dehors des recommandations de la prise en charge VIH étaient : l'usage de la médecine traditionnelle et complémentaire au cours des 30 derniers jours, l'augmentation d'un comprimé de traitement antirétroviral, la mauvaise perception de l'état de santé, le niveau de scolarité élevé, le revenu financier élevé, et le stade clinique OMS avancé au diagnostic. Environ 31 % des participants étaient non observants en ce qui concerne le traitement antirétroviral.

République centrafricaine

Des analyses gratuites de mesure de la charge virale VIH par le Fonds mondial

La quantification de la charge virale VIH demeure à ce jour la technique la plus performante et la plus efficace pour évaluer le succès thérapeutique des traitements antirétroviraux et pour surveiller l'évolution des patients infectés par le VIH sous traitement. Malgré son intérêt, et bien



Bangui, RCA - Centre de Santé du 6ème arrondissement : un médecin effectue un test rapide VIH à un enfant © Institut Pasteur de Bangui/JM Zokoué

que celle-ci soit largement réalisée dans d'autres pays africains, la mesure de la charge virale VIH était jusqu'à récemment peu utilisée en République centrafricaine (RCA) du fait de son coût élevé, de la faiblesse des infrastructures des laboratoires disponibles dans le pays, de difficulté d'approvisionnement en réactifs et équipements, ainsi que de l'absence de personnels techniques formés.

Le Laboratoire d'Analyses Médicales (LAM) de l'Institut Pasteur de Bangui est à ce jour la seule structure du pays capable d'assurer la réalisation de cette analyse tout au long de l'année. Récemment, le LAM a même renforcé ses capacités techniques par la mise en place d'une plateforme de haute technologie, qui a bénéficié de l'aide financière du Fonds mondial apportée à la RCA pour le suivi des patients infectés par le VIH. Alors que les tests de diagnostic du VIH sont déjà gratuits depuis plusieurs années, la

quantification de la charge virale VIH a été rajoutée à la liste des analyses disponibles librement pour les patients infectés. Dans ce contexte, les premiers patients ont été reçus au LAM dès le 19 avril 2017.

IV - Le sida en chiffres

Dans le monde

Source: Global AIDS Update, ONUSIDA, 2016

Nombre de personnes vivant avec le VIH/SIDA dans le monde en 2015 :

36,7 millions

Nombre de nouveaux cas d'infection à VIH en 2015 :

2,1 millions

Nombre de décès dus au sida en 2015 :

1,1 millions

	Nombres de personnes vivant avec le VIH/sida en 2015	Nombres de nouvelles contaminations par le VIH en 2015	Nombre de décès dus au VIH/sida en 2015
Asie et Pacifique	5,1 millions	300 000	180 000
Afrique de l'Est et du Sud	19 millions	960 000	470 000
Europe de l'Est et Asie Centrale	1,5 millions	190 000	47 000
Amérique Latine et Caraïbes	2 millions	100 000	50 000
Moyen-Orient et Afrique du Nord	230 000	21 000	12 000
Afrique de l'Ouest et Centrale	6,5 millions	410 000	330 000
Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord	2,4 millions	91 000	22 000
Total	36,7 millions	2,1 millions	1,1 millions

En France

En France, environ 150 000 personnes, dont 48 000 femmes, vivent avec le VIH. Près de 6000 personnes ont découvert leur séropositivité en 2015, un chiffre stable depuis 2011. Cependant, il est estimé qu'environ 25 000 personnes seraient porteuses du virus sans le savoir. La transmission au sein de la population homosexuelle masculine continue d'être particulièrement élevée, comme dans toute l'Europe et en Amérique du Nord.

• En savoir plus > Lire le rapport de l'Onusida

V – 2008 : deux prix Nobel à l'Institut Pasteur pour la découverte du virus du sida

En 2008, les Professeurs Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier ont reçu le prix Nobel de médecine 2008 pour leurs travaux portant sur la découverte du rétrovirus responsable du sida en 1983 à l'Institut Pasteur. Vingt-cinq ans après l'isolement du virus du sida, ce prix est venu reconnaître le travail des scientifiques, et à travers eux celui de leurs collaborateurs cliniciens et chercheurs. Cette distinction devra encourager les jeunes à répondre aux nombreuses questions non résolues, comme le vaccin, le contrôle du virus et les nouveaux outils de prévention.



Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier en 2008 © Institut Pasteur

FRANÇOISE BARRÉ-SINOUSSI

Membre de l'Académie des Sciences, Directrice de recherche émérite à l'Inserm, Françoise Barré-Sinoussi a dirigé l'unité Régulation des Infections Rétrovirales à l'Institut Pasteur jusqu'en 2015. Impliquée dans la recherche en rétrovirologie depuis le début des années 70, elle est reconnue pour ses contributions dans le domaine du VIH/sida, notamment en tant que premier auteur de la publication qui annonce en 1983 la découverte du virus responsable du sida, nommé plus tard VIH, découverte qui lui vaudra le prix Nobel de médecine en 2008. Auteur et co-auteur de plus de 300 publications, Françoise Barré-Sinoussi a été et est encore membre de nombreux comités de haut niveau en France et à l'étranger. Officiellement à la retraite, Françoise Barré-Sinoussi n'en reste pas moins active sur la scène internationale. Elle demeure membre du Conseil d'administration de Sidaction, préside le Conseil scientifique de l'ANRS et est toujours co-présidente de l'initiative de l'IAS « Towards an HIV Cure » (vers une guérison du VIH). Présidente d'honneur du Réseau International des Instituts Pasteur, elle continue à jouer un rôle majeur face aux défis de santé mondiale.

LUC MONTAGNIER

Luc Montagnier est Professeur Emérite à l'Institut Pasteur, où il a dirigé, de 1972 à 2000, l'Unité d'Oncologie Virale, Directeur de Recherches Emérite au CNRS et membre des Académies des Sciences et de Médecine. Il est actuellement Président de la Fondation Mondiale Recherche et Prévention SIDA, créé en 1993 avec Federico Mayor, ancien Directeur Général de l'UNESCO.

VI – La découverte du virus du sida en 1983

Les premiers cas de sida ont été décrits aux Etats-Unis, en 1981. On ne parlait alors pas encore de sida (syndrome d'immunodéficience acquise) pour décrire ce nouveau syndrome inexpliqué, mais plutôt de « gay syndrome », car il fut initialement identifié chez des homosexuels.

Courant 1982, les médecins français commencent à se mobiliser, avec l'apparition en France de cas similaires. Un certain nombre de recherches avaient été entreprises au niveau mondial depuis la



Jean-Claude Chermann, Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier en 1986. Co-découvreurs du premier virus à lorigine du sida (appelé LAV en 1983, VIH aujourd'hui) et du second VIH en 1985. © Institut Pasteur

première description de cette maladie chez des homosexuels, observée par la suite chez des hémophiles transfusés, ce qui laissait soupçonner que l'agent infectieux en cause était un virus.

En 1982, après avoir essayé en vain d'assimiler ce supposé virus à tous ceux connus jusqu'alors, Willy Rozenbaum, clinicien français travaillant à l'Hôpital Bichat, est certain de se trouver devant un virus d'un tout nouveau genre. À cette époque, il vient à l'Hôpital Pasteur donner une conférence sur ce nouveau syndrome d'immunodéficience, espérant par la même occasion convaincre des virologistes de l'Institut Pasteur de venir travailler avec lui sur cette infection d'origine inconnue. Mais personne ne répond à son appel.

Françoise Brun-Vezinet, qui travaille avec lui en tant que médecin-virologue, lui propose alors de contacter les enseignants du cours de rétrovirologie qu'elle a suivi à l'Institut Pasteur : Jean-Claude Chermann, avec lequel Françoise Barré-Sinoussi travaillait à l'époque comme chercheur Inserm, et Luc Montagnier. Leurs recherches au sein de l'unité d'Oncologie virale (Institut Pasteur – CNRS - Inserm) concernaient les relations rétrovirus-cancers. Luc Montagnier accepte d'aider Willy Rozenbaum et demande à Jean-Claude Chermann et à Françoise Barré-Sinoussi s'ils sont prêts à s'impliquer dans la recherche de l'agent responsable



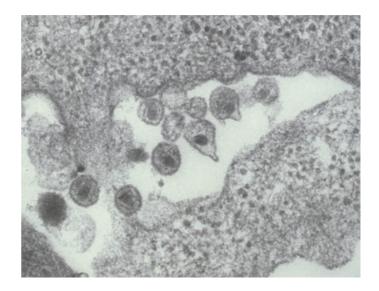
		Date de Sequence	Echaelillani	CPM AT			
	Marge BRU	20 gr		Couther C " chases of C chases of C (u2.5	Council 'WILK' '	Castrali Sant pall of aligner	consta redigado
	Restancia d'uma cretata Quara Francisipinas Pope attur dama dan durinafamila Ada Cultura	AS 4 48 (min thins = 1 to 1%) At 4 Communic Spec	San gra gra gra gra grange Tempolal Tempolal	9 24 6 5 74 7 6 4 8 5 75 4 9 36 5 2, 76 8 46 6 5 5 14	\$65 456 515 425 454 154 166 600 470	mT	TF
	Make de heritarile de Generale d'arrele SIT (a) (more rumbs des diese 1905 injection de des magnes I (heritaries de	24) A 43	Adu ing 8) Adu offic (ng d) Tempo(n) Tempo(n)	A43 641 A43	5140 515 116 133 163	MT	MT
	Catha sayon on term tolken of the	Style (#3 (mi Almais 19)	Rain a bala Rain b Rain b Rain beng Terrain (*) Terrain (*)	41 30 41 30 41 06 84 41 834 493	4115 5350 6481 485 483 516 385	350 511 357 357 357 316761	NT
	- man in the committee of the committee	TIN 150 (not than 10 00. Control of a standard of a description. No Elec 44 1041.	Store 10/5 Store 1 Store 1 Store 1 Store 1 Store 2 Store 2 Store 2 Store 2 Store 2 Store 2 Store 2 Store 2 Store 3 Store 3 Sto	AND	6500 20 005 20 005 005 4005 205 205 205 205 205	**** **** **** **** **** **** **** ****	554 366 366 369 441 555 504 654 546
SantraG B	- her he control and judgments classiff mes that or the er control and are less to assaults.	At 4 4 4 5 6 6 6 6 6 6 6 6 6	Bills spr n. no. 916 " spr h. " " spr h. " Spr brig n. n. 9/n Spr brig n. 8/n Spr brig n. 19/n Tamarin (n) Tamarin (n)	M.W.	764 2449 2449 2449 2449 2449 2449 2449 346	M.Y	**

Cahier de laboratoire de Françoise Barré-Sinoussi en 1983, premières expériences montrant une activité reverse-transcriptase (spécifique des rétrovirus) dans les surnageants de culture de cellules d'un patient © Institut Pasteur

cette maladie identifiée. nouvellement Comme ils disposaient alors d'un certain nombre de technologies pour travailler sur les rétrovirus et que certains de ces rétrovirus, chez le chat notamment, étaient connus pour provoquer immunodéficience, les deux scientifiques acceptent.

L'Institut Pasteur se lance donc dans l'aventure fin 1982. Une première réunion a lieu à l'Institut Pasteur en décembre 1982 avec, entre autres, Willy Rozenbaum et Françoise Brun-Vezinet, pour discuter des recherches à entreprendre. En janvier 1983, Willy Rozenbaum envoie la première biopsie ganglionnaire d'un patient atteint de « lymphadénopathie généralisée », c'est-à-dire au stade de « pré-sida » (avant l'apparition d'une immunodéficience profonde), prélevée à l'hôpital Pitié-Salpetrière.

C'était ce que l'équipe pasteurienne souhaitait car elle savait déjà que les patients qui développaient la maladie voyaient leur taux de lymphocytes CD4 tomber en flèche jusqu'à disparaître quasi complètement. L'équipe supposait donc que ces cellules CD4 étaient la cible du virus inconnu et qu'il fallait, pour l'isoler, qu'elles soient encore présentes dans le prélèvement ganglionnaire. Luc Montagnier mit alors en culture les cellules ganglionnaires issues de la biopsie, puis apporta régulièrement à Françoise Barré-Sinoussi et Jean-Claude Chermann le surnageant de culture pour rechercher la présence de rétrovirus, notamment par la détection d'une activité transcriptase inverse. Environ trois semaines plus tard, une telle activité fut effectivement détectée, mais un phénomène de mort cellulaire fut observé de façon concomitante. Ce fut un moment d'inquiétude, car il y avait un risque de perdre immédiatement le virus qui venait pour la première fois d'être détecté!



Une des premières photographies du virus VIH-1 (HIV-1) découvert par l'équipe de Luc Montagnier en 1983. © Institut Pasteur

Au cours d'une réunion organisée en toute urgence, l'équipe pasteurienne décida de prendre des globules blancs de donneurs de sang (l'Hôpital Pasteur disposait alors d'un centre de transfusion sanguine) pour les réinjecter immédiatement dans la culture : l'activité enzymatique rétrovirale fut à nouveau détectée et à nouveau encore cette détection fut suivie d'un phénomène de mort cellulaire... C'était, en fait, la première observation de l'effet cytopathogène du virus.

Charlie Dauguet, responsable à l'époque de la microscopie électronique au sein de l'unité d'Oncologie virale, se vit confier le soin de rechercher dans la culture de cellules dans laquelle une activité enzymatique rétrovirale était détectée, des particules virales de type rétrovirus. Il lui fallut beaucoup de patience, mais il finit, au bout de quelques jours, par observer ce virus sous son microscope.

Une fois le virus détecté, il fallait le caractériser. Les chercheurs de l'unité d'Oncologie virale ont alors fait appel à l'équipe américaine du Pr Gallo (National Cancer Institute, Etats-Unis) qui avait décrit le seul rétrovirus humain connu à l'époque, le HTLV 1. Le Pr Gallo les informa qu'il était lui aussi à la recherche du virus responsable de ce que l'on allait appeler sida et pensait qu'il s'agissait du HTLV 1 (Human T-Cell Leukemia Virus), virus associé à une maladie rare – une leucémie des lymphocytes T – qu'il avait découvert en 1980. Mais les premières comparaisons effectuées, notamment par immunofluorescence par Marie-Thérèse Nugeyre et confirmées par la suite, suggéraient qu'il n'en était rien.

C'est ainsi que fût publiée en mai 1983 dans la revue Science*, la première description du virus responsable du sida, que l'équipe à l'Institut Pasteur avait appelé à l'époque «Lymphadenopathy Associated Virus » ou LAV. Le lien de causalité entre ce virus et le sida restait encore en effet à démontrer.

Dès le début de l'année 1983, la recherche autour de ce virus nouvellement identifié s'intensifie. Commence une grande période de caractérisation du virus et de développement de tests sérologiques, parallèlement à une recherche visant à démontrer le lien entre le virus découvert et la maladie sida .

À l'Institut Pasteur, le laboratoire reçoit d'autres échantillons de patients au stade de pré-sida ou même de sida avéré. La collaboration avec les virologistes hospitaliers (Françoise Brun-Vezinet et Christine Rouzioux, Hôpital Bichat) se développe pour mettre au point des tests de diagnostic sérologique chez des patients infectés. Ce sont ces tests qui seront commercialisés en 1985.

La collaboration s'étend bientôt à des immunologistes hospitaliers (Jean-Claude Gluckman et David Klatzman, Pitié-Salpétrière) et des cliniciens, comme le Dr Vilmer (hôpital Necker), ce qui permet, au cours de l'année 1983, de démontrer que les lymphocytes T CD4 sont la cible majeure du virus, et qu'ils en meurent.



Equipe complète telle qu'elle était constituée en 1985. Elle réunit plusieurs unités dont les acteurs majeurs de la recherche sur le virus du sida à l'Institut Pasteur :

- le professeur Luc Montagnier, Françoise Barré-Sinoussi et Jean-Claude Chermann co-découvreurs des virus du sida (VIH-1 en 1983, VIH-2 en 1985)
- Marc Alizon, Simon Wain-Hobson, Pierre Sonigo, Olivier Danos qui ont effectué le séquençage du virus VIH-1 en 1985 (avec Stewart Cole qui n'apparaît pas sur cette photo)
- Charlie Dauguet, responsable de la microscopie électronique au sein de l'unité
- Ara Hovanessian
- François Clavel, co-auteur de l'article sur le séquençage du virus VIH-2 en 1987 avec Mireille Guyader, Mickael Emerman, Pierre Sonigo, François Clavel, Luc Montagnier et Marc Alizon.
 © Institut Pasteur

L'équipe prend également contact avec des biologistes moléculaires (Simon Wain-Hobson, Pierre Sonigo, Marc Alizon, entre autres) pour analyser le génome de ce virus : leurs travaux aboutiront, un peu plus tard, à la description de la séquence du virus. Plus tard dans l'année 1983, les scientifiques de l'unité d'Oncologie virale apportent la preuve qu'il s'agit bien d'un rétrovirus, ce que certains contestaient à l'époque.

La caractérisation des protéines constituant le virus est également entreprise dès 1983. L'analyse des protéines du virus montrera également que le LAV était totalement différent des « candidats » américains, les virus HTLV-1 et HTLV-2.

Enfin, au cours de cette même année, une collaboration entreprise avec le CDC à Atlanta, permit, par des études sur des sérums provenant de patients américains et français, de renforcer l'hypothèse du lien entre le virus et la maladie sida, en démontrant une corrélation entre la présence d'anticorps chez les malades et celle du virus.

C'est également avec le CDC que furent entrepris les premiers travaux démontrant la transmission possible du virus chez des chimpanzés.

Si toutes ces découvertes ont pu se faire si vite, c'est grâce à une interaction tout à fait exemplaire entre experts de disciplines distinctes et complémentaires - cliniciens, virologistes, immunologistes, biologistes moléculaires, épidémiologistes (Jean-Baptiste Brunet) - issus à la fois du monde de la recherche fondamentale et du milieu hospitalier.

- * Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), Science, 220, 868-871 (1983)
- F. Barré-Sinoussi1, J.C. Chermann1, F. Rey1, M.T. Nugeyre1, S. Chamaret1, J. Gruest1, C. Dauguet1, C. Axler-Blin1, F. Vézinet-Brun2, C. Rouzioux2, W. Rozenbaum3, L. Montagnier1.
- 1- Département de Virologie, Institut Pasteur
- 2- Laboratoire Central-Virologie, Hôpital Claude Bernard
- 3- Département de Santé publique et Médecine tropicale, Hôpital La Pitié-Salpétrière Fin 1983, la preuve était donc faite : le virus LAV (appelé par la suite VIH-1), rétrovirus humain, était bien l'agent du sida.

En janvier 1985, paraît dans la revue Cell un article sur le séquençage du virus LAV. Celui-ci a été effectué par :

- Simon Wain-Hobson, alors au sein de l'unité Recombinaison et expression génétique (Pasteur – Inserm – CNRS), responsable de l'équipe;
- Pierre Sonigo, dans la même unité;
- Olivier Danos, alors au sein de l'unité des Virus oncogènes (Pasteur CNRS) ;
- Stewart Cole, alors au sein du G3, Groupement Génie Génétique à l'Institut Pasteur ;
- Marc Alizon, alors au sein de l'unité d'Oncologie virale (Pasteur CNRS Inserm).

La même année, Diagnostics Pasteur, à la suite des travaux effectués par les équipes pasteuriennes, mettra au point un premier test de dépistage du VIH-1, Elavia.

En 1985 toujours, l'unité d'Oncologie virale isolera un second virus du sida, le LAV-2 (futur VIH-2), à partir d'un prélèvement effectué sur un malade originaire d'Afrique de l'Ouest, hospitalisé au Portugal (Luc Montagnier, Denise Guétard et François Clavel, à l'Institut Pasteur en collaboration avec des médecins portugais de l'hôpital Egas Moniz à Lisbonne, ainsi qu'avec des virologistes et des médecins de l'hôpital Claude Bernard).

La séquence de ce second virus sera publiée en 1987 dans Nature (collaboration à l'Institut Pasteur entre les unités d'Oncologie virale, de Recombinaison et Expression génétique, et le laboratoire de Biologie moléculaire et Immunologie des Rétrovirus ; auteurs : M. Guyader, M. Emerman, P. Sonigo, F. Clavel, L. Montagnier, M. Alizon).

En 1987, un test de dépistage spécifique au VIH-2, sera mis au point par Diagnostics Pasteur. Des collaborations seront entreprises notamment avec Genetic Systems.