

# Diversité génétique, épidémiologie moléculaire et origine du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'agent responsable du SIDA

*Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) présente une grande diversité génétique. Deux types (VIH-1 et VIH-2), quatre groupes pour le VIH-1 (M, N, O et P) et huit pour le VIH-2 (A à H). Chaque groupe est le résultat d'une transmission inter-espèce d'un virus infectant les singes d'Afrique à l'homme. Les virus du groupe M du VIH-1 sont responsables de l'épidémie mondiale et sont sous-divisés en sous-types, sous-sous-types et de nombreux recombinaisons circulants ou uniques. Déjà neuf sous-types (A à D, F à H, J et K) sont décrits pour le groupe M du VIH-1 et un nombre croissant de variants recombinaisons. Cependant, tous ces variants génétiques n'ont pas la même implication dans l'épidémie mondiale, certains sont très prévalents, d'autres peu et leur distribution est hétérogène. Les facteurs biologiques (recombinaisons, sélection naturelle, etc.) ayant conduit à cette diversité ainsi que les facteurs sociologiques (guerres, migrations, etc.) liés à l'expansion sont décrits dans ce chapitre, tout comme ses conséquences. Enfin, les origines zoonotiques de ces virus sont aussi discutées.*

## Sommaire

---

3.1	Introduction.....	66
3.2	Virus de l'immunodéficience humaine (VIH).....	68
3.2.1	La classification taxonomique des VIH.....	68
3.2.2	Phylogénie et diversité génétique des VIH.....	69
3.3	Distribution géographique des différents variants génétiques du VIH.....	71
3.3.1	Les VIH de type 1.....	71
3.3.1.1	Le groupe M.....	72
3.3.1.2	Le groupe O.....	74

3.3.1.3	Le groupe N .....	75
3.3.1.4	Le groupe P.....	76
3.3.2	Les VIH de type 2 .....	76
3.4	L'origine africaine des VIH.....	77
3.5	Causes de la diversité génétique .....	81
3.6	Conséquences de cette diversité génétique .....	82
3.7	Facteurs sociologiques de la diffusion mondiale du VIH.....	84

### 3.1 Introduction

Au début des années quatre-vingt, des médecins américains s'aperçoivent que certains de leurs patients présentent des infections généralement observées chez les nouveau-nés ou chez les personnes ayant un système immunitaire affaibli (pneumonies dues à *Pneumocystis carinii*, sarcomes de Kaposi, etc.). Ces patients étaient tous des hommes jeunes, préalablement en parfaite santé mais avaient des rapports sexuels avec d'autres hommes. L'examen de leur sang a montré une baisse du nombre de lymphocytes, confirmant un dysfonctionnement de leur système immunitaire. Le 5 juin 1981, le *Center for Disease Control* (CDC) d'Atlanta publie dans son bulletin hebdomadaire *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) la description de ces cas qui ont été observés à Los Angeles entre octobre 1980 et mai 1981 (*Pneumocystis pneumonia--Los Angeles, 1981*). L'année suivante, le terme SIDA pour « syndrome de l'immunodéficience acquise » est pour la première fois employé dans la littérature afin de désigner cette nouvelle maladie (*Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States, 1982*). L'agent viral du SIDA, quant à lui, est identifié en 1983 à l'Institut Pasteur de Paris par l'équipe de Luc MONTAGNIER (Barré-Sinoussi *et al*, 1983), mais c'est seulement en 1986 que le terme HIV, acronyme de « *human immunodeficiency virus* », est proposé afin de désigner ce virus (Coffin *et al*, 1986).

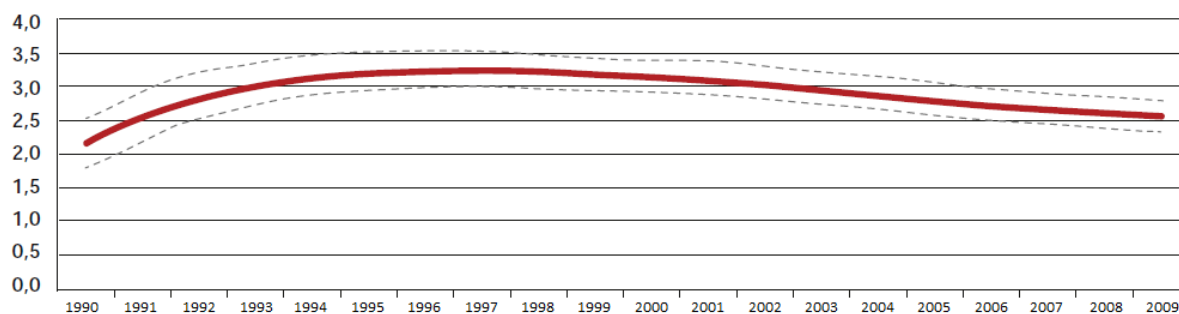
Depuis, et selon les estimations du programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA), le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a déjà causé plus de 27 millions de décès (ONUSIDA, 2010). Le nombre annuel de nouvelles infections au VIH a connu un pic en 1996 (3,5 millions de nouvelles infections au VIH) suivi d'une diminution régulière de ce chiffre (estimé à 2,6 millions en 2009) mais qui reste toujours alarmant (Figure 17). En raison de la latence du virus entre le moment de l'infection et celui de la phase symptomatique, le nombre annuel de décès liés au SIDA atteint son paroxysme en 2004 (2,2 millions de décès). Au total, le nombre de personnes vivant avec le VIH en 2009 est estimé à 33,3 millions (ONUSIDA, 2010), mais les régions du globe ne sont pas égales face à l'ampleur de cette épidémie (Tableau 2). Plus des deux-tiers des personnes infectées vivent en

Afrique subsaharienne (22,5 millions de personnes), suivie de loin par l'Asie (6,2 millions de personnes).

**Figure 17. Nombre de personnes nouvellement infectées par le VIH.**

La courbe en rouge représente l'évolution du nombre de personnes nouvellement infectées par le VIH (en millions) entre 1990 et 2009. Les courbes en pointillés indiquent l'intervalle de confiance de ces estimations.

Adaptation de ONUSIDA (2010).



**Tableau 2. Estimations de l'ONUSIDA du nombre de personnes vivant avec le VIH en 2009.**

Estimations de l'ONUSIDA du nombre de personnes vivant avec le VIH et de la prévalence chez les adultes (15-49 ans) en 2009 dans les différentes régions du globe.

Adaptation de ONUSIDA (2010).

	Nombre de personnes vivant avec le VIH	Prévalence des 15-49 ans (%)
<b>Afrique subsaharienne</b>	22,5 millions [20,9-24,2 millions]	5,0 [4,7-5,2]
<b>Moyen-Orient et Afrique du nord</b>	460 000 [400 000-530 000]	0,2 [0,2-0,3]
<b>Asie du sud et du sud-est</b>	4,1 millions [3,7-4,6 millions]	0,3 [0,3-0,3]
<b>Asie de l'est</b>	770 000 [560 000-1,0 million]	0,1 [0,1-0,1]
<b>Océanie</b>	57 000 [50 000-64 000]	0,3 [0,2-0,3]
<b>Amérique centrale et du sud</b>	1,4 millions [1,2-1,6 millions]	0,5 [0,4-0,6]
<b>Caraïbes</b>	240 000 [220 000-270 000]	1,0 [0,9-1,1]
<b>Europe orientale et Asie centrale</b>	1,4 millions [1,3-1,6 millions]	0,8 [0,7-0,9]
<b>Europe occidentale et centrale</b>	820 000 [720 000-910 000]	0,2 [0,2-0,2]
<b>Amérique du nord</b>	1,5 millions [1,2-2,0 millions]	0,5 [0,4-0,7]
<b>Total</b>	<b>33,3 millions</b> <b>[31,4-35,3 millions]</b>	<b>0,8</b> <b>[0,7-0,8]</b>

La prévalence des personnes vivant avec le VIH dans le monde entier ne cesse de croître en raison du succès des thérapies antirétrovirales hautement actives (HAART, *Highly Active Antiretroviral The-*

rapy) introduites en 1996. Elles permettent aux personnes infectées par le VIH de vivre plus longtemps et dans de meilleures conditions, de réduire les transmissions sexuelles et la transmission mère-enfant (ONUSIDA, 2009). Mais l'accès à ces thérapies est inégalement réparti entre les régions du monde. Les populations des pays à revenu faible ou intermédiaire peuvent difficilement accéder à ces traitements en raison de leur coût élevé et de l'absence d'infrastructures spécialisées nécessaires au suivi de l'infection. Dans ce contexte, plusieurs initiatives de la communauté internationale (ONUSIDA, Fondation Clinton, Fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme, etc.) permettent aux gouvernements des pays à revenu faible ou intermédiaire d'assurer au plus grand nombre l'accès gratuit à ces traitements, ainsi que l'apport d'infrastructures pour le suivi des patients. Toutefois, ces infrastructures sont principalement implantées dans des zones urbaines, d'accès difficile pour les populations des zones rurales dont le suivi des patients est souvent irrégulier. Des efforts doivent encore être faits afin de décentraliser ces centres de soin (Bouchaud *et al*, 2011). Rappelons que ces thérapies ne permettent pas d'éradiquer le virus, mais seulement de le contrôler, et qu'en raison de la diversité génétique du VIH, aucun vaccin efficace n'a encore été élaboré.

Nous présentons ici les informations concernant la diversité génétique et la classification du VIH. Puis nous présentons la répartition géographique de ces différents variants, ainsi que l'origine du VIH. Nous présentons ensuite, les causes et les conséquences d'une telle diversité génétique sur les aspects biologiques et médicaux et enfin les facteurs humains ayant contribué à l'expansion mondiale de ce virus.

## 3.2 Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

### 3.2.1 La classification taxonomique des VIH

Les VIH appartiennent à la famille *Retroviridae*. Les membres de cette famille s'appellent communément des rétrovirus. Ce sont des virus à acide ribonucléique (ARN) qui ont la particularité de posséder une enzyme, la transcriptase inverse ou rétrotranscriptase (RT du terme anglo-saxon *reverse transcriptase*), qui permet de transcrire leur ARN viral en molécule d'acide désoxyribonucléique (ADN) capable de s'intégrer à l'ADN de la cellule hôte. Les rétrovirus sont subdivisés en deux sous-familles et sept genres suivant leur pathogénicité et leur morphologie : *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Gammaretrovirus* et *Lentivirus* dans la sous-famille des *Orthoretrovirinae* et *Spumavirus* dans la sous-famille des *Spumaretrovirinae*. À l'exception des *Lentivirus*, les rétrovirus de la sous-famille des *Orthoretrovirinae* induisent des leucémies et des tumeurs chez leur hôte. Ces rétrovirus sont aussi appelés des oncovirus. Les virus T-lymphotropiques humains

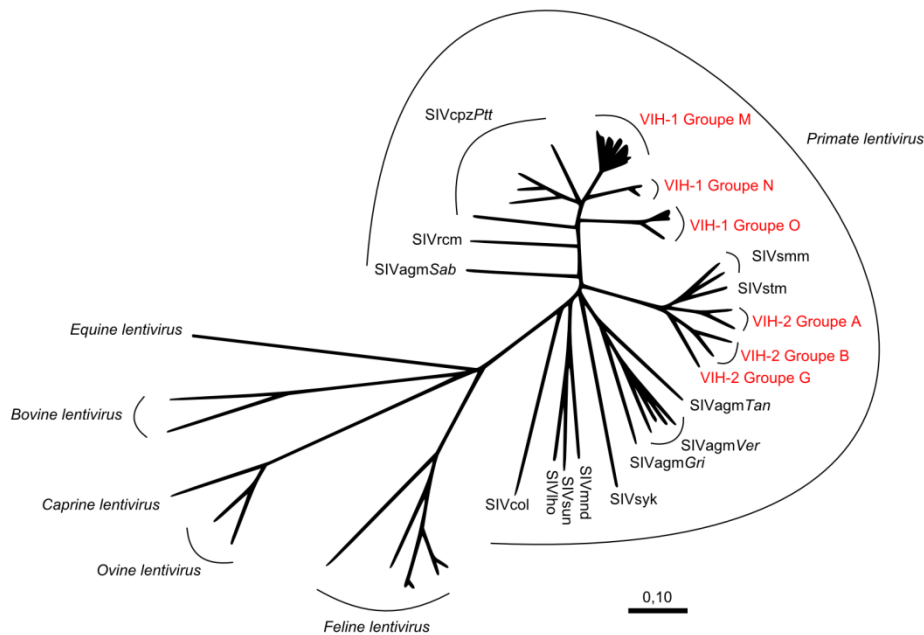
(HTLV) et leurs homologues chez les primates non humains (PNH), les virus T-lymphotropiques simiens (STLV) appartiennent au genre *Deltaretrovirus*. Quant aux *Spumavirus*, ils sont considérés comme non pathogènes pour leur hôte. Les *foamy virus* appartiennent à ce genre. Les *Lentivirus* sont responsables de maladies à évolution lente, caractérisées par une longue période de latence aboutissant à la mort. Ils ont la particularité d'être cytopathogènes, c'est-à-dire qu'ils tuent les cellules qu'ils infectent. Les virus de l'immunodéficience humaine mais également ceux d'autres espèces (féline, bovine, simienne, etc.) appartiennent à ce genre. Actuellement, il existe deux types de VIH : le VIH-1 et le VIH-2. Les différences entre ces deux virus se font principalement au niveau génétique : plus de 50% de leur génome est différent. Au niveau morphologique, seuls les poids moléculaires des protéines et des enzymes constitutives du virus changent. La réplication virale (Marlink *et al.*, 1994) et la transmission (Kanki *et al.*, 1994; De Cock *et al.*, 1993), aussi bien sexuelle que mère-enfant, sont moindres pour le VIH-2. Néanmoins, au stade final, le VIH-2 induit les mêmes symptômes que le VIH-1, malgré une phase asymptomatique plus longue (Ancelle *et al.*, 1987).

### 3.2.2 Phylogénie et diversité génétique des VIH

Dans l'arbre phylogénétique des lentivirus (Figure 18), les VIH se placent à proximité des SIV (*simian immunodeficiency virus*), virus infectant les primates non humains. Chaque espèce de primate est infectée avec une lignée monophylétique spécifique. Par exemple, les SIV infectant naturellement les mangabeys à collier blanc (*Cercocebus torquatus*), aussi dénommé mangabeys couronnés, SIVrcm, forment une lignée distincte des SIVcol, infectant les colobes guéréza (*Colobus guereza*). De ces observations, les virus SIV sont nommés en fonction de l'espèce dans laquelle ils sont observés. Pour cela, le sigle SIV est suivi par trois lettres minuscules qui réfèrent au nom commun anglais de l'espèce hôte considérée. Par exemple, SIVsyk réfère à l'espèce *Cercopithecus albogularis* (cercopithèque à diadème) dont le nom commun anglais est : « Sykes' monkey ». Si nécessaire, les initiales du nom latin de la sous-espèce peuvent être ajoutées (ex. SIVcpzPtt réfère aux SIV qui infectent naturellement les chimpanzés *Pan troglodytes troglodytes* et SIVcpzPts les *Pan troglodytes schweinfurthii*). À l'intérieur des clades correspondant aux VIH-1 et VIH-2, des lignées monophylétiques, que l'on nomme des groupes, sont observées. Chaque groupe correspond à une transmission inter-espèce d'un SIV à l'homme. À ce jour, le VIH-1 dénombre quatre groupes (M, N, O et P) et le VIH-2 huit (A à H). Parmi ces groupes, seuls les virus du groupe M sont responsables de la pandémie.

**Figure 18. Phylogénie des lentivirus.**

Phylogénie obtenue d'après un alignement du gène *pol* comprenant les régions codantes de la protéase, de la transcriptase inverse, de la RNase H et de l'intégrase. La phylogénie est calculée à l'aide des logiciels DNAdist et NEIGHBOR du package PHYLIP (Felsenstein, 1993), sous le modèle d'évolution F84. Adaptation de Foley (2000).



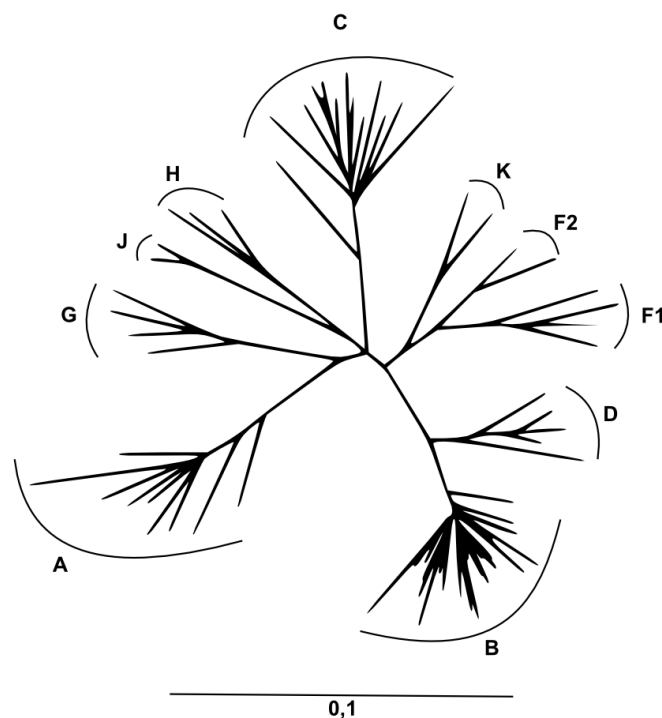
La phylogénie des virus appartenant au groupe M du VIH-1 (Figure 19) montre que certains variants génétiques forment des lignées monophylétiques que l'on appelle des sous-types. Actuellement 9 sous-types sont dénombrés (A à D, F à H, J et K). Les sous-types E et I ne sont plus considérés comme des sous-types « purs ». D'abord identifiés sur l'enveloppe, ils étaient reconnus comme « nouveaux », mais l'analyse de leur génome complet a révélé des virus recombinants, c'est-à-dire qu'ils sont formés de fragments appartenant à des sous-types différents, voire pas référencés. Les recombinants peuvent jouer un rôle important dans l'épidémie des VIH, ils sont alors appelés « formes recombinantes circulantes » (CRF, *Circulating Recombinant Forms*), dans le cas contraire le terme « formes recombinantes uniques » (URF, *Unique Recombinant Forms*) est utilisé pour les désigner. Des fragments du sous-type E peuvent être retrouvés sur les CRF01\_AE et CRF27\_cpx et des fragments du sous-type I sur le CRF04\_cpx. La nomenclature impose l'identification d'au moins trois souches virales séquencées sur la totalité du génome, sans lien épidémiologique proche (c.-à-d. hors couple, mère-enfant, etc.), afin de proposer un nouveau sous-type ou un nouveau CRF (Robertson *et al*, 2000).

En général, deux souches virales appartenant à deux sous-types différents diffèrent d'environ 25% à 30% au niveau de l'enveloppe (*env*), d'environ 15% pour le gène *gag* et d'environ 10% pour *pol* (Gao *et al*, 1998). La variabilité génétique de souches appartenant au même sous-type est inférieure à 20% au niveau de l'enveloppe (Robertson *et al*, 2000). Toutefois, la diversité génétique à l'intérieur d'un sous-type n'est pas identique pour tous les sous-types. Par exemple, on observe une plus

grande diversité pour le sous-type A (Gao *et al*, 2001), tandis que les sous-types B ou C sont plus homogènes. Cela suggère que l'épidémie du sous-type A est plus ancienne que celle des sous-types B et C. La nomenclature propose de nommer les lignées distinctes à l'intérieur d'un sous-type, des sous-sous-types. Actuellement, le sous-type A possède quatre sous-sous-types, identifiés A1 à A4 (Vidal *et al*, 2006), et le sous-type F deux, identifiés F1 et F2 (Triques *et al*, 1999). En considérant cette définition, le sous-type D peut alors être considéré comme un sous-sous-type du sous-type B, mais pour des raisons historiques la désignation D a été conservée.

**Figure 19. Phylogénie des virus du groupe M du VIH-1.**

Phylogénie de maximum de vraisemblance des virus appartenant au groupe M du VIH-1 obtenue sur le gène *pol* presque complet. La phylogénie est calculée avec fastDNAMl (Olsen *et al*, 1994) sous le modèle d'évolution F84. Adaptation de Robertson *et al*. (2000).



### 3.3 Distribution géographique des différents variants génétiques du VIH

#### 3.3.1 Les VIH de type 1

Les souches du VIH-1 sont phylogénétiquement classées en quatre groupes : M, N, O et P, résultat de quatre anthrozooses indépendantes. Seul le groupe M est pandémique, les autres sont surtout responsables d'infections en Afrique centrale (particulièrement au Cameroun). Les raisons pour lesquelles les virus du groupe M sont pandémiques sont inconnues. Peut-être ont-ils une propriété intrinsèque qui leur permettent de se transmettre (et donc de se répandre) plus facilement que ceux

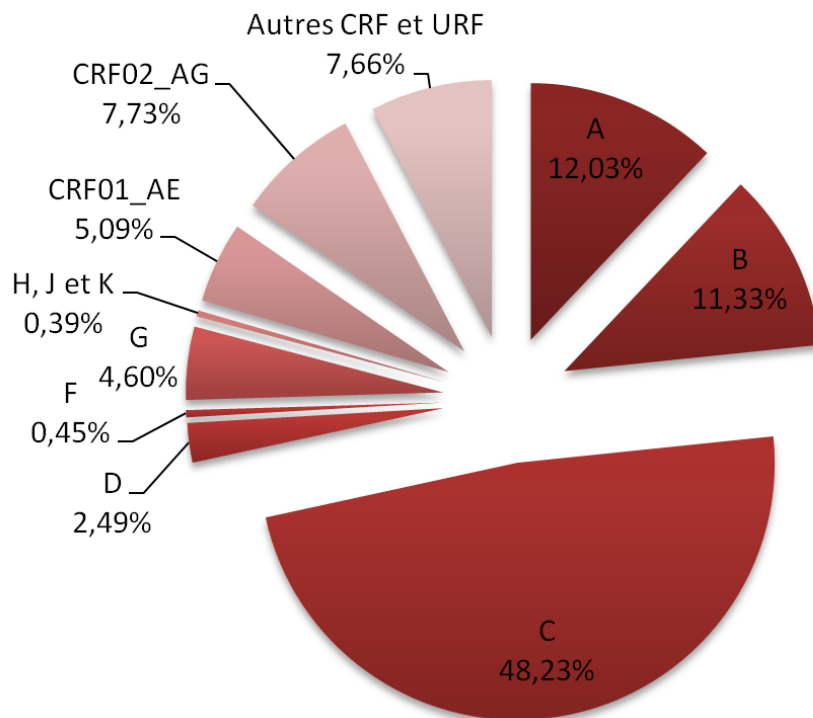
des autres groupes ou peut-être ont-ils eu plus de chance à se retrouver dans une population présentant des conditions épidémiologiques idéales pour se diffuser.

### 3.3.1.1 Le groupe M

La plus grande diversité génétique intragroupe est observée avec les souches virales du groupe M. Pour cette raison et sur l'appui d'arbres phylogénétiques, la nomenclature les subdivise en neuf sous-types (A à D, F à H, J et K) représentant les différentes lignées du groupe M du VIH-1, et en 51 CRF (<http://www.hiv.lanl.gov>) ; les URF ne sont pas répertoriées. Le sous-type C est responsable de presque 50% des infections mondiales au VIH-1 (Figure 20). Vient ensuite le sous-type A responsable d'environ 12% des infections, puis le sous-type B avec 11,33%. Face à ces trois sous-types, la proportion d'individus infectés par les sous-types restants (D, F, G, H, J et K) semble négligeable, elle vaut moins de 8%. Quant aux CRF et aux URF, ils sont responsables d'environ 20% des infections mondiales au VIH-1, mais seuls les CRF01\_AE (environ 5%) et CRF02\_AG (environ 8%) sont réellement pandémiques. Les autres sont responsables d'épidémies localisées (Hemelaar *et al*, 2011).

**Figure 20. Distribution globale des variants génétiques du groupe M du VIH-1 sur la période 2004-2007.**

Pourcentage des infections causées par les différents variants génétiques du groupe M du VIH-1 par rapport au nombre total d'individus infectés par ces variants (plus de 35 millions) (Hemelaar *et al*, 2011).



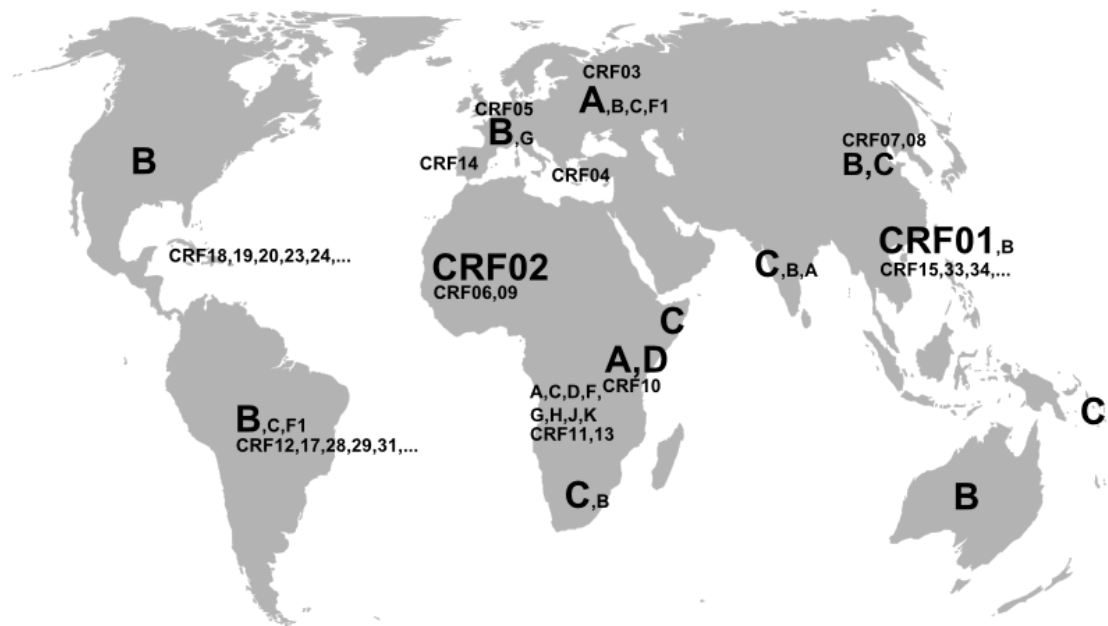
La distribution géographique des sous-types et des CRF est hétérogène et en perpétuelle évolution (Figure 21). En Amérique, en Europe de l'ouest et en Australie le sous-type B est prédominant. Toutefois, en Amérique Latine les sous-types B, C et F sont aussi observés, ainsi que de nombreux recombinants B/F ou B/C qui y circulent. En Europe de l'est ce sont les sous-types A et B, ainsi que des virus recombinants A/B qui prédominent. L'essentiel des variants qui circulent en Asie sont les



sous-types B, C et le CRF01\_AE (Lau *et al*, 2007). Néanmoins, le sous-type quasi-omniprésent en Inde est le C, il est presque responsable de 98% des infections (Hemelaar *et al*, 2011). Le CRF01\_AE est surtout épidémique en Asie du sud-est tandis que les sous-types B et C sont prédominants en Chine où les recombinants CRF07\_BC et CRF08\_BC ont émergé. Les souches B qui circulent en Asie sont génétiquement différentes de celles qui circulent en Europe ou en Amérique. De ce fait, elles sont parfois nommées B' ou Thai B afin de les distinguer du variant occidental.

**Figure 21. Distribution géographique des principaux variants génétiques du groupe M du VIH-1.**

Ce planisphère indique l'emplacement géographique des principaux variants génétiques du VIH-1. Les variants prédominants dans une zone géographique donnée sont représentés en caractère plus grand.



C'est en Afrique, et particulièrement au centre, qu'est observée la plus grande diversité génétique du VIH-1 en terme de sous-types et de recombinants (Peeters *et al*, 2003; Toure-Kane *et al*, 2000; Vidal *et al*, 2000). Le sous-type C est responsable de la quasi-totalité des infections en Afrique australe et dans la Corne de l'Afrique, ainsi qu'au Burundi. L'Afrique du Sud est le seul pays de la région où le sous-type B est observé, mais uniquement chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (van Harmelen *et al*, 1997). Les pays de l'Afrique de l'est sont touchés par les sous-types A et D, tandis que les pays de l'Afrique de l'ouest par le CRF02\_AG. La plus grande diversité génétique des souches du groupe M est observée dans les pays du centre de l'Afrique (Cameroun, Centrafrique, Gabon, République Démocratique du Congo et le Congo) (Marechal *et al*, 2006; Niama *et al*, 2006; Vidal *et al*, 2005, 2000; Fonjungo *et al*, 2000; Delaporte *et al*, 1996). Tous les sous-types y ont été identifiés, de nombreuses CRF, URF, ainsi que des souches virales non encore classifiées. Ces résultats suggèrent que l'épidémie en Afrique centrale est ancienne et que l'Afrique centrale serait probablement l'épicentre des virus du groupe M, en particulier la République Démocratique du Congo qui montre un degré nettement supérieur de diversité génétique (Vidal *et al*, 2000).

### 3.3.1.2 Le groupe O

En 1990, De Leys *et al.* (1990) observent deux cas d'infection au VIH chez un couple d'origine camerounaise mais installé en Belgique. Les comparaisons génétiques de l'isolat ANT70, isolé chez la femme et séquencé sur la région LTR (*long terminal repeat*), montre des différences significatives avec les autres isolats connus de l'époque. Quatre ans plus tard, le génome complet de cet isolat est rendu disponible (Vanden Haesevelde *et al.*, 1994) et simultanément un nouvel isolat MVP-5180, similaire à ANT70 sur LTR, est isolé chez une patiente camerounaise atteinte du SIDA (Gürtler *et al.*, 1994). Dès lors, l'appellation sous-type O est proposée par les auteurs pour désigner les virus génétiquement proches de ces deux variants. Ce n'est qu'avec l'identification d'un troisième isolat (VAU), chez une patiente séropositive française, et sur la base d'analyses phylogénétiques, que ces variants génétiques sont désormais classés dans un nouveau groupe, le groupe O (*outgroup* ou *outlier*) (Charneau *et al.*, 1994).

Depuis, d'autres cas d'infections par le groupe O du VIH-1, principalement au Cameroun ou chez des patients Camerounais vivant en Europe sont observés. Plusieurs études en Afrique montrent que l'épicentre de cette infection se situe dans la partie ouest de l'Afrique centrale, plus particulièrement au Cameroun et dans les pays voisins comme la Guinée Équatoriale où ce variant représente 1% des infections au VIH-1 (Ayoub *et al.*, 2000). Des infections VIH-1 groupe O sont aussi documentées dans plusieurs pays de l'Afrique de l'ouest (Figure 22), comme le Tchad, le Nigéria (Peeters *et al.*, 1997), le Bénin (Heyndrickx *et al.*, 1996), la Côte d'Ivoire (Nkengasong *et al.*, 1998), le Togo, le Sénégal et le Niger (Peeters *et al.*, 1996), mais aussi au Kenya (Songok *et al.*, 1996), un pays de l'Afrique de l'est, et en Zambie, un pays de l'Afrique australe (Peeters *et al.*, 1997). Des cas sporadiques sont retrouvés en Europe (France (Loussert-Ajaka *et al.*, 1995), Allemagne (Hampl *et al.*, 1995), Belgique (Peeters *et al.*, 1995), Espagne (Quiñones-Mateu *et al.*, 1998; Soriano *et al.*, 1996) et Norvège (Jonassen *et al.*, 1997)) et aux États-Unis (Sullivan *et al.*, 2000; « Identification of HIV-1 group O infection--Los Angeles county, California, 1996 », 1996). Néanmoins, les investigateurs ont à chaque fois démontré l'existence d'un lien épidémiologique fort avec les pays de l'Afrique centrale, surtout avec le Cameroun et la Guinée Équatoriale. L'isolat VAU est le seul qui y fait exception. Des virus recombinants intergroupes O/M sont également identifiés au Cameroun (Yamaguchi *et al.*, 2004; Peeters *et al.*, 1999; Takehisa *et al.*, 1999).

Du fait du peu de cas observés, la prévalence des infections au VIH-1 groupe O reste faible. La plus forte prévalence est documentée au Cameroun (2,1%), suivi du Nigéria (1,1%) et du Gabon (0,9%) (Peeters *et al.*, 1997), deux pays limitrophes au Cameroun. Ces résultats suggèrent que le foyer épidémique de ce variant génétique semble être le Cameroun où la prévalence reste stable et très faible (1,1%) (Vessière *et al.*, 2010; Ayoub *et al.*, 2001).

**Figure 22. Répartition géographique des différents cas d'infection au VIH-1 groupe O.**

Cette figure montre la dispersion géographique des différents cas d'infection reportés du VIH-1 groupe O. L'intensité du gris est proportionnelle au nombre d'infections au groupe O de chaque pays (quelques cas à plusieurs dizaines). Aucun cas n'est documenté pour les pays coloriés en blanc. L'Afrique centrale, plus particulièrement le Cameroun et ses proches voisins, concentre l'essentiel de l'épidémie du VIH-1 groupe O. Des cas sont tout de même observés à l'ouest, à l'est et au sud de l'Afrique. En dehors de l'Afrique, seuls les États-Unis et quelques pays d'Europe ont observé des infections au groupe O, mais chez des patients ayant des liens épidémiologiques forts avec l'Afrique centrale.

Adaptation de Quiñones-Mateu *et al.* (2000).

**3.3.1.3 Le groupe N**

Le premier cas d'infection au VIH-1 groupe N est identifié chez une patiente d'une trentaine d'années qui s'est présentée à l'hôpital de Yaoundé (Cameroun) en mai 1995 avec des signes cliniques de SIDA (Simon *et al.*, 1998). La souche virale isolée à cette occasion est désignée sous le terme YBF30. Les études phylogénétiques montrent qu'elle n'est semblable à aucune autre souche de référence du VIH-1, mais qu'elle est proche des SIV de chimpanzés. Un autre cas de transmission inter-espèce est à l'origine de cette souche virale et un nouveau groupe est proposé afin de la classer : N pour « new » ou « non-M, non-O ». Afin de confirmer la circulation de ce variant génétique au sein de la population, Simon *et al.* (1998) ont caractérisé 700 échantillons VIH-1 entre 1988 et 1997 parmi lesquels seulement un autre échantillon VIH-1 groupe N est identifié. Par la suite, plusieurs autres infections anecdotiques furent décrites et uniquement au Cameroun (Vallari *et al.*, 2010; Yamaguchi *et al.*, 2006b, 2006a; Bodelle *et al.*, 2004; Roques *et al.*, 2004; Vergne *et al.*, 2003; Ayouba *et al.*, 2000). Au total, moins d'une vingtaine de cas sont reportés dans la littérature et la prévalence du groupe N au Cameroun est donc de 0,1% (Vallari *et al.*, 2010).

Bien que l'observation de souches appartenant au groupe N est rare, les modes de transmissions et la pathogénicité de ce variant sont comparables à ceux du groupe M. Par exemple, l'identification d'un enfant âgé de 7 ans porteur d'un virus du groupe N suggère qu'une transmission verticale (mère-enfant) peut se produire (Ayoub *et al*, 2000). La transmission horizontale (par contacts sexuels) est attestée lors d'une étude sur un couple (Yamaguchi *et al*, 2006a) et la mort par le SIDA de la patiente porteuse de la souche YBF30 confirme la pathogénicité de ce variant. Récemment, un cas identifié en France chez un patient revenant d'un voyage au Togo (pays de contamination) confirme la circulation de ce virus en-dehors du Cameroun (Delaugerre *et al*, 2011).

#### 3.3.1.4 Le groupe P

A ce jour, seulement deux individus porteurs du VIH-1 groupe P sont identifiés. Le premier est une femme originaire du Cameroun mais résidant en France depuis 2004 (Plantier *et al*, 2009). Avant son arrivée, elle a vécu dans plusieurs villes semi-urbaines situées aux alentours de Yaoundé, la capitale du Cameroun et lieu probable de contamination. En ayant connaissance de cette information, Vallari *et al*. (2011) ont effectué une enquête épidémiologique afin d'estimer la prévalence du groupe P au Cameroun. Sur 1 736 échantillons VIH-1 positifs examinés (collectés entre 2006 et 2009), seule une autre souche virale appartenant au groupe P est identifiée. Ainsi, la prévalence du groupe P au Cameroun est de 0,06%. L'identification de cette dernière souche virale valide la circulation de ce variant au sein de la population humaine.

### 3.3.2 Les VIH de type 2

Contrairement à son homologue le VIH-1, le VIH-2 n'a pas connu une expansion épidémique mondiale. Il est aujourd'hui caractérisé par huit groupes (A à H) (de Silva *et al*, 2008; Damond *et al*, 2004), mais seuls les groupes A et B sont épidémiques en Afrique de l'ouest. De rares cas sont aussi retrouvés dans les autres pays africains et dans le reste du monde. Le groupe A circule principalement en Guinée-Bissau et au Sénégal, tandis que le groupe B est particulièrement présent au Mali et en Côte d'Ivoire. Néanmoins, les prévalences VIH-2 sont peu élevées et vont en décroissance. Par exemple, en Guinée-Bissau, la prévalence du VIH-2 est de 10,1% en 1989 alors qu'en 2008 elle est de 4,4% (da Silva *et al*, 2008; Poulsen *et al*, 1993). Parallèlement une augmentation de la prévalence du VIH-1 est observée. Un phénomène similaire est remarqué dans les autres pays où le VIH-2 est épidémique (Hamel *et al*, 2007). Ces informations suggèrent que l'épidémie du VIH-2 tend à diminuer, voire à disparaître.

Les autres groupes du VIH-2 ne sont pas du tout épidémiques. Chacun des groupes restant est seulement observé chez un seul patient. Les groupes C et D sont identifiés en 1989 chez deux patients vivant au Libéria (Gao *et al*, 1994) et les groupes E et F en 1992 et 1991 respectivement chez

deux patients originaires de Sierra Leone (Chen *et al.*, 1997; Gao *et al.*, 1994). Le groupe G est identifié en 1992 chez un patient vivant en Côte d'Ivoire (Brennan *et al.*, 1997) et le groupe H en 1996 chez un patient originaire de l'Afrique de l'ouest, mais vivant en France (Damond *et al.*, 2004). Récemment, un autre cas d'infection par un virus VIH-2 appartenant au groupe F est identifié aux États-Unis chez un patient aussi originaire de Sierra Leone (Smith *et al.*, 2008).

À l'instar du VIH-1, des phénomènes de recombinaisons intergroupes (A/B) sont aussi observés pour le VIH-2 (Yamaguchi *et al.*, 2008; Gao *et al.*, 1994). Mais ce n'est qu'avec l'identification récente de trois isolats de patients vivant au Japon (dont deux originaires du Nigéria) et leur correspondance génomique avec un isolat de 1990 collecté en Côte d'Ivoire (Gao *et al.*, 1994) que la première CRF du VIH-2 est proposée par la nomenclature : CRF01\_AB (Ibe *et al.*, 2010). Même si des cas d'infections double aux VIH-1 et VIH-2 sont reportés (Gottlieb *et al.*, 2003), aucune souche recombinante entre ces deux types n'est observée.

### 3.4 L'origine africaine des VIH

C'est avec l'observation de symptômes similaires au SIDA chez l'homme dans une colonie de 64 macaques rhésus (*Macaca mulatta*) du centre de primatologie de Californie (*California Primate Research Center*) (Henrickson *et al.*, 1983), et l'isolation de trois SIV sur ces animaux malades au centre de primatologie *New England Regional Primate Research Center* (Daniel *et al.*, 1985) que l'hypothèse d'une origine simienne au VIH fut suspectée dès 1985. L'isolation de souches SIV phylogénétiquement proches du VIH-1 sur deux chimpanzés (*Pan troglodytes troglodytes*) du Gabon vers la fin des années quatre-vingt a considérablement favorisé l'hypothèse de chimpanzés comme réservoir direct du VIH-1 (Huet *et al.*, 1990; Peeters *et al.*, 1989). Mais des doutes subsistaient encore à cause du peu d'animaux infectés retrouvés. L'hypothèse d'une troisième espèce de primate non humain comme réservoir était toujours ouverte. Mais où, quand et comment cette transmission inter-espèce a eu lieu étaient encore des questions ouvertes.

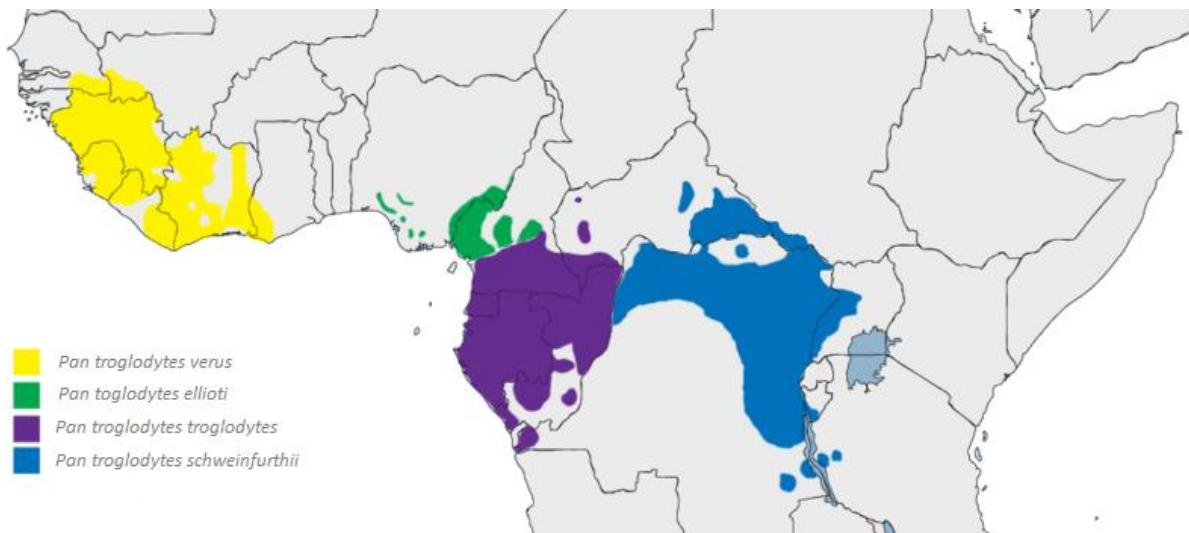
Les chimpanzés sont classés en quatre sous-espèces : *Pan troglodytes verus* vivant en Afrique de l'ouest, *Pan troglodytes ellioti* à l'ouest du Cameroun, *Pan troglodytes troglodytes* au sud du Cameroun, en Guinée Équatoriale, au Gabon et au nord du Congo, et *Pan troglodytes schweinfurthii* au nord de la République Démocratique du Congo, ainsi qu'à l'est de la République Centrafricaine, en Ouganda et Tanzanie (Figure 23). Toutefois, seules les sous-espèces *P. t. troglodytes* et *P. t. schweinfurthii* sont naturellement infectées par des SIV, respectivement dénommés SIVcpzPtt et SIVcpzPts (Leendertz *et al.*, 2011; Van Heuverswyn *et al.*, 2007; Switzer *et al.*, 2005). Les premières études phylogénétiques, incluant des souches virales VIH-1, SIVcpzPtt et SIVcpzPts ne permettaient pas

l'identification certaine du réservoir du VIH-1 car le nombre de souches SIV était limité et provenaient d'animaux captifs (Gao *et al.*, 1999). Néanmoins, elles montraient que les virus SIVcpzPtt sont phylogénétiquement plus proches du VIH-1 que SIVcpzPts. Le développement en 2002 d'une méthode non invasive (utilisant des échantillons fécaux) pour les espèces protégées a permis la caractérisation de nouvelles souches de SIV provenant de chimpanzés sauvages (Santiago *et al.*, 2003, 2002). À partir de ces nouvelles données, des études phylogénétiques confirment que SIVcpzPts n'est pas l'ancêtre du VIH-1 (Worobey *et al.*, 2004) et en 2006, les réservoirs exacts du VIH-1 groupe M, virus pandémique, et du VIH-1 groupe N, non pandémique, sont identifiés (Keele *et al.*, 2006). Les ancêtres des virus du groupe M prennent source dans une communauté de chimpanzés sauvages vivant à l'extrême sud-est du Cameroun et ceux du groupe N dans une autre communauté de chimpanzés sauvages située aux environs de la forêt du Dja au centre-sud du Cameroun (Figure 24). Les ancêtres des groupes O et P ne sont pas encore identifiés. Néanmoins, ces virus sont proches des SIV infectant les gorilles (*Gorilla gorilla gorilla*) vivant aussi au Cameroun. En ce qui concerne les virus du groupe M, il a été montré que l'épicentre de l'épidémie se situe en République Démocratique du Congo à des centaines de kilomètres du lieu de contamination initiale (Vidal *et al.*, 2000). Les raisons exactes entre ces différences de localisation ne sont pas connues, mais plusieurs hypothèses sont formulées (démographiques, sociologiques, économiques, etc.).

**Figure 23. Aires de répartition des différentes sous-espèces de chimpanzés en Afrique.**

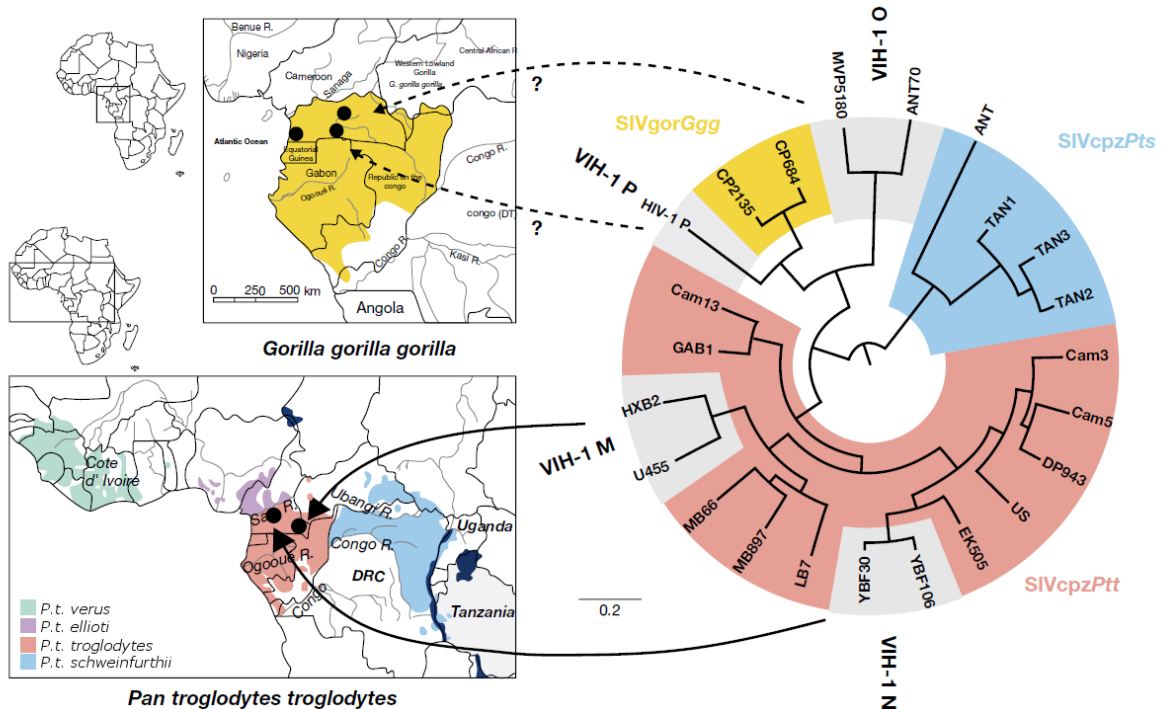
Les chimpanzés (*Pan troglodytes*) sont divisés en quatre sous-espèces. Les chimpanzés *Pan troglodytes verus* (en jaune) vivent à l'ouest de l'Afrique, les *Pan troglodytes ellioti* (en vert) à l'ouest du Cameroun, les *Pan troglodytes troglodytes* (en mauve) au sud du Cameroun, en Guinée Équatoriale, au Gabon et au nord du Congo et les *Pan troglodytes schweinfurthii* (en bleu) au nord de la République Démocratique du Congo, au sud-est de la République Centrafricaine, ainsi qu'à l'ouest de l'Ouganda et de la Tanzanie.

Adaptation d'une image de Wikipédia.



**Figure 24. Liens de parenté entre les virus VIH-1 et SIV.**

Phylogénie (inférée à partir d'une méthode de maximum de vraisemblance sur la région *env*) montrant que les ancêtres directs des groupes M et N du VIH-1 sont des chimpanzés (*Pan troglodytes*) de la sous-espèce *troglodytes* vivant respectivement au sud-est et au centre du Cameroun. Les ancêtres des groupes O et P ne sont pas encore identifiés, mais les virus SIV infectant les gorilles (*Gorilla gorilla gorilla*) du Cameroun sont de proches parents et peut être leur ancêtre. Adaptation de Etienne & Peeters (2010).



Dans la République Démocratique du Congo, particulièrement à Kinshasa (la capitale), une diversité génétique impressionnante des souches virales du groupe M du VIH-1 est actuellement observée (Vidal *et al*, 2005, 2000), suggérant que l'épidémie dans ce pays est ancienne et qu'il est l'épicentre de la pandémie actuelle. Deux souches virales, une provenant d'un sérum de 1959 (Zhu *et al*, 1998) et l'autre d'une biopsie de 1960 (Worobey *et al*, 2008), confirment l'ancienneté de l'épidémie dans ce pays car elles présentent une grande diversité génétique. Elles appartiennent respectivement aux sous-types D et A. Des études de datation moléculaire sont utilisées afin d'estimer la date de l'ancêtre commun aux souches des VIH-1. La date de l'ancêtre commun aux souches appartenant au groupe M est estimée au début du xx<sup>e</sup> siècle (1908 [1884-1924]), celle des souches appartenant au groupe N au début des années soixante (1963 [1948-1977]) et celle des souches appartenant au groupe O au début des années vingt (1920 [1890-1940]) (Wertheim & Worobey, 2009). Au vu du nombre insuffisant de souches appartenant au groupe P, aucune publication ne relate les estimations de la date de son ancêtre commun, car elle manquerait de crédibilité.

En Afrique, les chimpanzés (aussi bien que d'autres espèces de primates non humains) sont chassés et domestiqués. Ils sont une source de revenu et d'alimentation pour les populations locales. L'exposition directe avec le sang ou d'autres sécrétions corporelles lors de la chasse, lors de la préparation de la viande de brousse ou même lors de blessures infligées par des singes domestiqués (p. ex.

morsures) sont les explications les plus plausibles pour expliquer le franchissement de la barrière d'espèce (Peeters *et al*, 2002) (Figure 25). Mais le mode exact de contamination reste indéterminé.

**Figure 25. Illustrations de situation à risque.**

Illustrations de la proximité qu'ont les habitants de l'Afrique centrale avec des singes possiblement contaminés. Les photos du bas montrent un habitant préparant, à mains nues, de la viande de brousse. Une blessure lors du maniement de son ustensile l'exposerait directement au sang de l'animal.

Photos de Steve AHUKA MUNDEKE et Bernadette ABELA.



Contrairement au VIH-1, le VIH-2 a pour origine le SIVsm infectant le mangabey enfumé (*Cercocebus atys*) de l'Afrique de l'ouest qui est aussi chassé et consommé par les habitants locaux. Le réservoir des groupes épidémiques (A et B), ainsi que ceux des groupes C, G et H, infectant peu d'individus, est identifié. Il s'agit de mangabeys enfumés sauvages vivant dans la forêt de Taï en Côte d'Ivoire, limitrophe au Libéria (Santiago *et al*, 2005). Les souches des groupes E et F sont phylogénétiquement proches de souches SIVsmm de Sierra Leone et celle du groupe D de souches SIVsmm du Libéria (Chen *et al*, 1997, 1996). Les études de datation estiment la date de l'ancêtre commun des groupes A et B à 1932 [1906-1955] et 1935 [1907-1961] respectivement (Wertheim & Worobey, 2009).



### 3.5 Causes de la diversité génétique

Le VIH présente une grande diversité génétique. Plusieurs facteurs biologiques sont responsables de cette diversité.

Une caractéristique des virus appartenant à la famille des rétrovirus est de posséder la transcriptase inverse (ou rétrotranscriptase), une enzyme qui permet de synthétiser le matériel génétique viral (initialement en ARN) en ADN afin de l'intégrer dans le génome de la cellule hôte pour devenir un provirus. C'est une étape clef du cycle répliatif viral. Cependant, lors de la transcription de l'ARN viral en ADN, la transcriptase inverse commet un nombre important d'erreurs. Ce nombre est estimé *in vivo* à environ une substitution sur 10 000 bases par cycle répliatif viral (Preston & Dougherty, 1996). De plus, la transcriptase inverse ne possède pas d'activité exonucléasique permettant la correction des erreurs d'appariement (Roberts *et al*, 1988). Associer ce facteur avec une forte réplication virale, environ  $10^{10}$  à  $10^{12}$  nouveaux virions chaque jour (Perelson *et al*, 1996), implique qu'un individu est infecté par une pléthore de virus génétiquement différents et dont la population est appelée une « quasi-espèce ».

Outre le fait de commettre des erreurs, la transcriptase inverse est aussi connue pour sauter (« *switch* ») d'un brin d'ARN à un autre pendant la transcription (An & Telesnitsky, 2002). Lorsque les brins d'ARN sont identiques, ce phénomène peut créer des insertions ou des délétions (Zhang *et al*, 2000). Mais lorsque la cellule hôte est infectée par plusieurs variants génétiques différents (uniquement possible lors d'une surinfection ou co-infection), des virus recombinants peuvent émerger et donc participer à la diversification génétique du VIH. Le taux de recombinaison du VIH est estimé à trois événements de recombinaison par génome et par cycle de réplication virale (Zhuang *et al*, 2002). Ce phénomène pose problème dans le développement de vaccins à virus atténués, en effet ces virus peuvent recombiner avec les virus naturels et devenir infectieux. Les recombinaisons les plus souvent reportées sont ceux entre des virus de sous-type différent, mais des recombinaisons intra-sous-types (Rousseau *et al*, 2007) ou intergroupes (Peeters *et al.*, 1999; Takehisa *et al.*, 1999) sont aussi documentées. Malgré l'observation de nombreuses infections doubles VIH-1/VIH-2 (Gottlieb *et al*, 2003), aucun recombinant VIH-1/VIH-2 n'est référencé (Curlin *et al*, 2004) et peu d'études s'y attachent.

La sélection naturelle est aussi un acteur important de la diversité génétique des VIH (Kils-Hütten *et al*, 2001). Elle se joue sur deux fronts : les pressions de sélection du système immunitaire (commun à tout individu) et les pressions de sélection dues aux traitements antirétroviraux (uniquement pour les patients sous traitement). Ces pressions peuvent être de deux sortes soit positives, soit né-

gatives. Lorsque la pression est négative, les mutations se produisent essentiellement sur les parties non codantes du génome. Dans le cas contraire, elles ne doivent pas changer la structure et la fonctionnalité des protéines (en particulier celles nécessaires au cycle répliatif virale) sous peine de rendre inaptes les nouveaux virions. Ces mutations sont dites synonymes ou silencieuses. Les changements d'acides aminés sur les protéines sont la preuve d'une pression positive. Dans ce cas, les mutations sont dites non synonymes. En ce qui concerne le VIH, les mutations positives sur les protéines de l'enveloppe permettent au virus d'échapper au système immunitaire : des changements dans les déterminants antigéniques permettent à ces nouveaux variants de ne plus être reconnus par les anticorps et les cellules immunitaires. De même, un variant résistant à un traitement spécifique aura un avantage par rapport aux autres variants et sera sélectionné. De ce fait, la région gp120 de l'enveloppe possède une grande variabilité génétique (région en contact avec l'environnement extérieur). Les mutations de résistance aux traitements antirétroviraux peuvent apparaître dans les régions qui sont ciblées par les antirétroviraux, essentiellement *pol* (transcriptase inverse et protéase), mais aussi les gènes *gag* (site de clivage) et *env* (sur la gp41). Par ailleurs, des variants naturellement résistants aux traitements antirétroviraux sont aussi observés (Shafer *et al*, 1999).

### 3.6 Conséquences de cette diversité génétique

Les conséquences de cette diversité génétique sont nombreuses. Elles concernent la virulence, la transmission, les tests de dépistages, le suivi de l'infection par la quantification de la charge virale, les traitements antirétroviraux et l'élaboration d'un vaccin.

Plusieurs études indépendantes ont en effet montré que la progression vers le stade SIDA peut dépendre du variant génétique (Kaleebu *et al*, 2002; Kanki *et al*, 1999; Neilson *et al*, 1999). Par exemple, une étude sur 1 045 adultes vivant en Ouganda montre que les individus infectés par le sous-type D ont une progression vers la maladie plus rapide que ceux infectés par le sous-type A. Mais il ne semble pas y avoir de différence dans le taux de transmission de la mère à l'enfant entre ces deux variants (Eshleman *et al*, 2001). Une autre étude sur une cohorte de 320 femmes vivant à Nairobi (Kenya) montre que les femmes infectées par le sous-type C se retrouve plus tôt dans un état avancé d'immunodépression par rapport aux femmes infectées par les sous-types A ou D. Toutefois aucune règle générale ne peut être établie puisque selon les études les résultats peuvent différer (Alaeus *et al*, 1999) et les raisons biologiques ne sont pas encore connues (Wright *et al*, 2011).

Les tests de dépistage sont primordiaux dans le suivi de l'épidémie et de l'infection au VIH, ils doivent donc être d'une sensibilité extrême. Même si actuellement ces tests détectent tous les variants génétiques connus (type, sous-type ou groupe), ce n'était pas le cas au début de la pandémie. En effet, les premiers tests commercialisés étaient développés sur la base du sous-type B circulant dans

les pays à revenu élevé et ils ne permettaient pas de détecter les variants génétiques appartenant au groupe O (Loussert-Ajaka *et al*, 1994). Cela montre qu'une surveillance des variants génétiques est nécessaire, surtout dans les pays d'Afrique centrale où la diversité génétique est très importante et où de nouveaux variants peuvent facilement émerger suite à d'éventuelles autres transmissions zoonotiques. L'échec de la détection de l'émergence d'un nouveau variant aurait des conséquences dramatiques.

La quantification de la charge virale est un outil indispensable au suivi de l'infection, mais aussi pour suivre l'impact des traitements antirétroviraux. Hélas, la diversité génétique influe aussi sur ce procédé qui est basé sur une détection moléculaire d'un fragment génomique des virus. À l'instar des tests de dépistage, les premiers tests de quantification de la charge virale étaient inadaptés à détecter des sous-types non-B car leur développement était basé sur le sous-type B (Gueudin *et al*, 2003). Depuis, la performance de ces tests a été accrue. Il en existe capables d'identifier de nombreux variants génétiques, mais aucun ne peut les identifier tous (Peeters *et al.*, 2010; Rouet & Rouzioux, 2007).

Les traitements antirétroviraux ont pour but de réduire le taux de répllication virale et de le maintenir à un niveau très bas. Cela permet au système immunitaire de se restaurer, réduisant ainsi la mortalité, la morbidité et l'impact du virus sur le patient pour améliorer sa qualité de vie (Palella *et al*, 1998). Néanmoins, la diversité génétique a une influence sur l'efficacité de ces traitements thérapeutiques. Par exemple, il existe des souches (VIH-2 et VIH-1 groupe O) naturellement résistantes aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (Lal *et al*, 2005; Quiñones-Mateu *et al*, 1998) et les souches virales appartenant au sous-type G semblent moins sensibles à certains inhibiteurs de protéase (IP) (Descamps *et al*, 1998). De plus, sous l'action de ces thérapies, des mutations de résistance peuvent apparaître, permettant au virus d'échapper à la pression médicamenteuse. La rapidité avec laquelle ces souches résistantes émergent peut varier pour certains sous-types. Par exemple, les virus du sous-type C développent plus rapidement des souches résistantes aux NNRTI que celles du sous-type B (Loemba *et al*, 2002).

L'extraordinaire diversité génétique du VIH, résultat de l'adaptation du virus à son environnement, est aussi un obstacle majeur à l'élaboration d'un vaccin (Gaschen *et al*, 2002). En effet, l'hypervariabilité antigénique produite par le virus ne permet pas d'élaborer un vaccin préventif contre tous les variants génétiques simultanément (Berman *et al*, 1999). Les premiers essais vaccinaux n'ont pas donné de résultats encourageants (Bolognesi & Matthews, 1998), mais les tests continuent toujours (Rerks-Ngarm *et al*, 2009).

### 3.7 Facteurs sociologiques de la diffusion mondiale du VIH

Les raisons pour lesquelles le VIH est devenu pandémie ne sont pas uniquement biologiques, elles sont aussi sociologiques. Une grande partie de la dissémination mondiale du VIH dépend du comportement humain, aidé par la latence de la maladie, sa capacité à échapper au système immunitaire et ses modes de transmissions.

Le VIH peut se transmettre d'un individu à un autre suivant deux voies horizontales et une voie verticale. Les deux transmissions horizontales sont les voies sexuelle et sanguine. La transmission par voie sexuelle s'effectue essentiellement par les muqueuses vaginales, vulvaires, péniennes ou rectales. Ces membranes sont des portes d'entrée efficaces pour le virus, en particulier pour le partenaire receveur. Toutefois, la probabilité de contamination n'est pas de 100%, elle est d'environ 1 cas sur 1 000 épisodes de rapports sexuels (Galvin & Cohen, 2004). Cela dépend notamment du type de rapport sexuel (vaginal/anal), de la durée et de la fréquence des expositions, de la charge virale présente dans les sécrétions, du stade de l'infection, de la présence de microlésions sur les muqueuses ou de la présence d'autres infections sexuellement transmissibles (Galvin & Cohen, 2004). Il semblerait que la circoncision diminuerait considérablement les probabilités de contamination des hommes lors de rapports hétérosexuels (Auvert *et al*, 2005) ; c'est pour cela que des campagnes de circoncision sont effectuées en Afrique comme acte de prévention (Bailey *et al*, 2007; Gray *et al*, 2007). La transmission par voie sanguine est maintenant éradiquée dans le milieu hospitalier (lors de transfusions), excepté dans les pays du Sud où le dépistage des dons de sang n'est pas toujours et partout disponible. Le dernier mode de transmission du VIH est celui de la mère à l'enfant. La transmission peut se produire pendant la grossesse, l'accouchement mais aussi durant l'allaitement. Le taux de transmissions de la mère à l'enfant est en nette diminution et, suite à l'avancée des traitements préventifs à ce mode de transmission, l'ONUSIDA envisage l'élimination quasi-totale des transmissions mères-enfants à l'horizon 2015 (ONUSIDA, 2010).

Selon les modes de transmission du VIH, il existe certaines personnes qui sont « statistiquement plus exposées à l'infection que le reste de la population » (Grmek, 1990). Pour les désigner, la littérature utilise le terme de « groupes à risque » ou « populations clés » (ONUSIDA, 2009). Ces groupes à risque ont joué un rôle dans la diffusion de l'épidémie de SIDA en Afrique et en-dehors de l'Afrique par le biais d'évènements fondateurs qui correspondent à la diffusion rapide d'un variant au sein d'un groupe, lequel peut après se répandre dans la population générale. Par exemple, en Russie le sous-type A s'est répandu parmi les consommateurs de drogues injectables (Bobkov *et al*, 1997). Le terme de consommateurs de drogues injectables (IDU pour *intravenous drug users*) désigne des individus qui se droguent à l'aide de seringues. Ces seringues peuvent être contaminées par le virus et

l'échange de seringues contaminées diffuse le virus au sein de cette population. Certains toxicomanes s'adonnent à la prostitution afin d'avoir des revenus supplémentaires qui leur permettent de se procurer de la drogue. Ils peuvent ainsi servir de pont envers la population générale. Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (désignés dans la littérature internationale sous le terme MSM pour « *men having sex with men* ») est un autre groupe à risque. Certains individus de cette population ont une activité sexuelle impliquant de nombreux partenaires (Grmek, 1990) favorisant la dispersion du virus lors de rapports non protégés. Ce dernier groupe a souvent été stigmatisé au début de l'épidémie du SIDA, parce que la maladie a été pour la première fois identifiée sur des individus appartenant à cette communauté. Le dernier groupe à risque couramment retrouvé dans la littérature, sont les professionnel(le)s du sexe (CSW pour *commercial sex workers* ou parfois FSW pour *female sex workers*). En Afrique, les premières études sur le VIH ont été faites sur des cohortes de professionnel(le)s du sexe où la prévalence observée était très élevée (Van de Perre *et al*, 1985). Dans de nombreux pays, l'utilisation de préservatifs pendant des rapports sexuels tarifés est peu fréquente ce qui participe ainsi à la diffusion du VIH. Depuis le début de la pandémie, des campagnes de prévention ont été mises en place et ont considérablement réduit les risques de transmission dans ces différents groupes.

L'état actuel de l'épidémie du VIH et la dispersion de ses variants génétiques ne peuvent s'expliquer uniquement sur la base de ces groupes à risque. D'autres acteurs ont joué un rôle plus ou moins important dans la diffusion de cette épidémie (Perrin *et al*, 2003). Les mouvements de populations, qu'ils soient liés au tourisme (notamment sexuel), à l'immigration ou à l'éloignement familial pour raisons économiques, mais aussi aux conséquences des conflits ou des guerres, participent à la diffusion de certains variants génétiques (Belda *et al*, 1998; Lasky *et al*, 1997; Kane *et al*, 1993; Bwayo *et al*, 1994). Par exemple, le déploiement de troupes militaires (éloignement du domicile, situations de stress dû aux conflits, etc.) peut favoriser l'exposition des soldats aux maladies sexuellement transmissibles, incluant le VIH, puis leur diffusion après rapatriement (Azuonwu *et al*, 2012; Djoko *et al*, 2011). Le développement économique massif de certains secteurs reculés (exploitations forestières et minières) induit de manière compréhensible la formation de réseaux sociaux et économiques (incluant la prostitution) autour de ces secteurs, pouvant ainsi participer à la diffusion de l'épidémie du VIH dans les zones rurales (Laurent *et al*, 2004).