

210 ogie

Chapitre 7

Épidémiologie phylogénétique: comprendre les origines des virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'épidémie mondiale

M. PEETERS^(a), F. VAN HEUVERSWYN^(a) et E. DELAPORTE^(a)

1. Introduction 244
2. Taxonomie et phylogénie moléculaire 244
3. Phylogénie des HIV et SIV 248
4. Identifier l'ancêtre d'un agent étiologique 253
5. Phylogénie des lentivirus de primates: coévolution et recombinaison 256
6. Transmission inter-espèce du singe à l'homme 259
7. Risques de nouvelles transmissions inter-espèce et d'émergence de nouveaux HIV 262
8. Phylogéographie et épidémiologie moléculaire du HIV-1 264
9. Conclusion 267

^a UMR 145 VIH/SIDA et maladies associées, IRD et Université de Montpellier I, Montpellier, France.

1. Introduction

L'épidémie du HIV/Sida (*Human Immunodeficiency Virus*) s'est développée à la fin du XX^e siècle et représente sans conteste le prototype de la maladie émergente dont les conséquences sont dramatiques. Le Sida en tant qu'entité clinique fut décrit au début des années 1980 chez des homosexuels nord-américains puis, très rapidement ensuite, en Europe et en Afrique. L'infection par le HIV est devenue en 25 ans une pandémie mondiale qui infecte plus de 40 millions de personnes de par le monde parmi lesquelles plus de 70% vivent en Afrique sub-saharienne. D'ores et déjà, c'est plus de 25 millions de personnes qui sont mortes du Sida et le HIV/Sida continue au XXI^e siècle d'être l'une des premières causes de mortalité dans les pays en développement (UNAIDS/WHO 2006).

Dans ce chapitre nous décrivons comment la **phylogénie** moléculaire a permis d'apporter des réponses sur l'origine de ce virus, quand et comment il est passé de l'animal à l'homme, et nous discutons sur sa diffusion épidémique.

2. Taxonomie et phylogénie moléculaire

La **taxonomie** décrit les organismes vivants et les regroupe en entités appelées taxa (familles, genres, espèces, etc.) afin de pouvoir les nommer et les classer. Initialement, la **classification** n'était basée que sur les caractéristiques morphologiques, ainsi que sur des affinités supposées. Cependant, suite au développement de la théorie de l'évolution, la **systématique** phylogénétique qui associe les espèces entre elles selon leur degré d'apparentement s'est considérablement développée. La taxonomie moderne prend en compte tous les caractères héréditaires, depuis ce qui est visible (anatomie et morphologie, fondement de la classification traditionnelle, etc.) jusqu'aux séquences d'ADN et d'ARN, en passant par les protéines et les données de la paléontologie. Le séquençage de certaines parties du génome, comme l'ADN des mitochondries ou l'ARN des ribosomes a permis dans les dernières années du XX^e siècle de faire des progrès importants dans la classification des êtres vivants et de résoudre aussi plusieurs énigmes. La classification phylogénétique ne valide que des groupes monophylétiques, quelque soit le type de caractères utilisés, moléculaires, morphologiques, anatomiques ou génomiques.

La phylogénie moléculaire compare les séquences d'acides nucléiques ou protéiques pour reconstruire l'histoire évolutive des taxa. Elle est particulièrement utile pour classer les micro-organismes entre eux. Dans le domaine des maladies infec-

tieuses émergentes, qui représentent un enjeu majeur de santé publique, elle peut apporter des réponses sur l'origine d'un agent étiologique, la coévolution entre parasites/virus et hôtes, la recombinaison entre agents (virus, parasites) (ce qui implique des co- ou superinfections), l'identification des facteurs de virulence, la datation d'événements. Elle est particulièrement appropriée dans l'étude de la phylogéographie pour suivre la dissémination géographique d'agents pathogènes et retracer leurs origines géographiques (cf. Chapitre 13).

2.1 Phylogénie moléculaire

Afin de reconstruire l'histoire évolutive des organismes, la phylogénie moléculaire admet comme hypothèse de base que deux organismes ayant un ancêtre en commun posséderont des séquences moléculaires proches (Page et Holmès 1998). Les causes majeures de l'évolution moléculaire sont les changements dans les gènes qui interviennent dans les générations successives d'organismes, et qui se propagent et se fixent dans les populations (substitutions de nucléotides, insertions, délétions, recombinaison, etc.). L'objectif principal des analyses phylogénétiques est de reconstruire les liens d'ascendance-descendance entre les différents taxa et d'estimer le temps à partir duquel ils ont divergé de leur ancêtre le plus proche. Ces relations sont illustrées sur un **arbre phylogénétique** qui est une représentation schématique des relations de parenté entre toutes les entités taxonomiques supposées posséder un ancêtre commun. Chacun des nœuds, ou branchements, de l'arbre représente l'ancêtre commun de ses descendants. L'arbre peut être enraciné ou pas, selon que l'on soit parvenu à identifier l'ancêtre commun à toutes les feuilles.

2.2 Méthodes de reconstruction d'arbres phylogénétiques

Il existe deux grands types de méthodes permettant la reconstruction d'arbres phylogénétiques : les méthodes basées sur les mesures de distances entre séquences prises deux-à-deux et les méthodes qui se basent sur les caractères et qui s'intéressent au nombre de mutations (substitutions/insertions/délétions) affectant chacun des sites (positions) de la séquence (Felsenstein 2003).

a) Méthodes de distances

Les méthodes de distances reconstruisent des arbres en partant des ressemblances observées entre chaque paire d'unités évolutives. La méthode la plus simple pour comparer deux séquences est d'évaluer leur degré de similitude et de diffé-

rence. Par exemple, on peut choisir comme distance entre deux séquences nucléotidiques, le nombre de nucléotides qui diffèrent. Pour déterminer cette valeur, on est amené à effectuer un alignement. Plusieurs méthodes ont été développées pour construire un arbre phylogénétique à partir d'une matrice de distance. La méthode dite d'UPGMA (*Unweighted Pair Group Method with Arithmetic means*) est une méthode agglomérative (*cluster analysis*) qui regroupe les séquences les plus proches entre elles. Il s'agit d'une méthode très simple et qui impose que les distances soient ultramétriques, c'est-à-dire que les séquences évoluent à une vitesse constante (hypothèse d'horloge moléculaire). Étant donné que cette hypothèse est rarement confirmée, la méthode d'UPGMA n'est pratiquement plus utilisée. Une deuxième méthode est celle du *Neighbor Joining* (NJ) qui est aujourd'hui la méthode de distances la plus souvent utilisée. Elle fait l'hypothèse que les distances sont proches de l'additivité, mais elle n'implique pas l'existence d'une horloge moléculaire. La méthode NJ consiste tout d'abord à calculer les longueurs des branches, de sorte que les distances déduites de l'arbre phylogénétique soient les plus proches des distances mesurées entre les séquences, pour ensuite calculer la longueur de l'arbre qui est égale à la somme des longueurs de ses branches.

Les avantages des méthodes de distance sont leur rapidité et leur capacité d'analyser de grandes bases de données, ainsi que la possibilité de tester un grand nombre d'hypothèses alternatives. Cependant, le fait de réduire la matrice de caractères à une matrice de distance induit la perte d'information. De plus, les méthodes de distance ne permettent pas de combiner dans une même matrice des caractères de nature différente, comme des caractères morphologiques ou encore comportementaux, avec des séquences d'ADN.

b) Méthodes basées sur les caractères

Méthode de parcimonie (MP)

Les méthodes de parcimonie consistent à trouver l'arbre qui minimise le nombre de mutations, délétions, ou insertions ponctuelles pour passer d'une séquence à l'autre. Cette méthode recherche donc le réseau le plus économique en substitutions. L'arbre phylogénétique est conçu de manière à impliquer le minimum d'événements évolutifs. La parcimonie est une méthode de caractères qui fournit une information sur les séquences ancestrales et qui permet l'évaluation des différents arbres. Cependant, seulement une partie de l'information existante (sites informatifs, sites au niveau desquels on observe des nucléotides ou des acides aminés différents) est utilisée. De plus, les méthodes de parcimonie ne corrigent pas les substitutions multiples et ne calculent pas les longueurs de branches.

Maximum de vraisemblance (ML)

Les méthodes de vraisemblance sont elles plus probabilistes. En se fondant sur le taux de substitution pour chaque élément de base (nucléotide pour des séquences d'ADN) au cours du temps, on estime la vraisemblance de la position et de la longueur des branches de l'arbre. Le principe consiste à rechercher la vraisemblance des données sous différentes hypothèses évolutives d'un modèle, et à retenir la ou les hypothèses qui rendent cette vraisemblance maximale. Dans le cas d'analyse de séquences, les données sont des séquences comparées et l'hypothèse est l'arbre phylogénétique. L'objectif est de trouver l'arbre dont la vraisemblance, étant donné les séquences observées et le modèle d'évolution choisi, est maximale. Les méthodes de vraisemblance sont considérées comme les plus fiables de toutes les méthodes phylogénétiques et comme celles qui conduisent au résultat sensé être le plus proche de l'arbre évolutif réel. Ces méthodes permettent d'appliquer différents modèles d'évolution et d'estimer la longueur des branches en fonction de divers changements évolutifs. La puissance de ces méthodes réside dans le fait qu'elles utilisent un modèle d'évolution moléculaire, ce qui permet de limiter un certain nombre de biais, comme par exemple celui engendré par des substitutions multiples. Il s'agit de méthodes qui exigent la plus grosse puissance de calcul et qui sont aussi très consommatrices de temps-calcul.

Inférence bayésienne

L'approche bayésienne est d'introduction relativement récente dans le domaine de la reconstruction d'arbres phylogénétiques. Cette méthode probabiliste est fondée sur le calcul de probabilités postérieures (le théorème de Bayes) des arbres phylogénétiques par la combinaison d'une probabilité *a priori* avec la fonction de vraisemblance. Cette méthode permet l'implémentation de modèles d'évolution des séquences complexes, incorporant un nombre élevé de paramètres en un temps de calcul raisonnable. La méthode bayésienne est beaucoup plus rapide que le maximum de vraisemblance, mais les probabilités postérieures ont aussi tendance à surestimer la fiabilité des nœuds internes.

c) Reconstruction d'arbres phylogénétiques

Parmi les différentes topologies d'arbres possibles, la meilleure solution en fonction d'un critère donné sera choisie, mais la fiabilité de cet arbre doit être vérifiée. La méthode de bootstrap est la plus souvent utilisée pour tester la fiabilité des branches internes. Le bootstrap consiste à effectuer un tirage des sites au hasard avec remise. Dans chaque réplcation de bootstrap, certains sites peuvent être présents plusieurs fois, alors que d'autres en seront absents. Chaque réplcation produit un nouvel alignement « artificiel » qui est utilisé pour construire un arbre

« artificiel ». Pour chaque branche interne, on calcule alors le pourcentage des arbres « artificiels » contenant cette branche. On considère généralement que les branches définies par une valeur de bootstrap supérieure à 95 % sont fiables. Il faut au moins 1 000 réplifications de bootstrap pour que cette méthode soit statistiquement valable.

Afin de construire des arbres phylogénétiques à partir de caractères moléculaires les plus fiables possibles, il faut (i) aligner les séquences très soigneusement, (ii) éliminer les régions ambiguës, (iii) utiliser plusieurs méthodes de reconstruction, (iv) évaluer la fiabilité de l'arbre et (v) examiner le plus grand nombre de gènes possible (cf. Chapitres 9 et 13).

3. Phylogénie des HIV et SIV

3.1 Classification des rétrovirus

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH ou HIV) fait partie de la famille des rétrovirus. Ces virus sont très répandus dans le monde animal. Ce qui caractérise ces virus à ARN est la présence d'une enzyme, la transcriptase inverse permettant la transcription de l'ARN en ADN proviral. Initialement, on distinguait trois sous-groupes dans la famille des rétrovirus, selon un découpage basé sur la morphologie et la pathogenèse : les oncovirus à ARN de type HTLV (*Human T-Lymphocyte Virus*), les spumavirus et enfin les lentivirus, caractérisés par une longue période d'incubation et dont fait partie le HIV. Cependant, une classification plus récente basée sur les relations phylogénétiques permet de classer tous ces virus dans 7 genres différents : les lentivirus, les spumavirus, les alpharétrovirus, les bêtarétrovirus, les deltarétrovirus, les gammarétrovirus et les epsilon-rétrovirus.

3.2 Les virus de l'immunodéficience humaine

Le Sida est une pathologie consécutive à deux types de virus HIV, mais alors que le HIV-1 a connu une diffusion mondiale, la répartition géographique du HIV-2 est restée principalement limitée à l'Afrique de l'Ouest. Les HIV-1 et HIV-2 sont apparentés aux lentivirus de primates (singes), appelés SIV (*Simian Immunodeficiency Virus*), et ils apparaissent ainsi comme le résultat de plusieurs transmissions inter-espèce (cf. Figure 7.1) (Hahn et coll. 2000). Les SIV les plus proches du HIV-1 sont le SIVcpz (cpz comme chimpanzé) et le SIVgor (gor comme

mangabey vers l'homme. Seuls les groupes A et B jouent un rôle dans l'épidémie du HIV-2 en Afrique de l'Ouest.

3.3 Les virus de l'immunodéficience simienne

Les SIV provenant de différentes espèces de primates sont désignés à l'aide d'un code de trois lettres faisant référence au nom commun en anglais de leur espèce d'origine (par exemple SIVcpz pour chimpanzé). Lorsque différentes sous-espèces d'une même espèce de primate sont infectées par un SIV spécifique, le nom de cette sous-espèce est alors ajouté; tel est le cas pour les SIVcpzPtt et SIVcpzPts qui infectent deux des quatre sous-espèces de chimpanzés, le *P. t. troglodytes* et le *P. t. schweinfurthii*.

Actuellement, ce sont 39 espèces de primates qui montrent une évidence sérologique d'infection par un SIV, et pour 32 d'entre elles une confirmation moléculaire a été obtenue. Cependant, un génome complet est disponible pour 19 espèces de ces primates (cf. Tableau VII.1). D'une façon générale, une grande diversité génétique est observée au sein des SIV. Chaque espèce de singe est cependant infectée par un SIV spécifique formant une lignée monophylétique au sein de l'espèce hôte (Van de Woude et Apetrei 2006, Aghokeng et Peeters 2005, Apetrei et Marx 2005). Il est important de souligner que sur les 69 espèces de **primates** présentes **dans l'ancien monde**, 30 espèces n'ont jamais été, ou ont été très peu étudiées, ce qui laisse suggérer que de nombreux SIV peuvent être encore découverts parmi les espèces de primates (Bibollet-Ruche et coll. 2004). De plus, l'approche sérologique, basée sur les réactions croisées vis-à-vis d'antigènes HIV-1 et HIV-2, est une cause probable de sous-estimation de la diversité virale en SIV (Aghokeng et coll. 2006). Enfin, seuls les primates africains sont porteurs de SIV, aucun de ces virus n'ayant été identifié chez les primates asiatiques ou américains.

Un dernier point important à souligner ici est le fait que, bien que ces virus SIV soient désignés comme virus de l'immunodéficience, ils n'entraînent pas de Sida chez les primates en conditions naturelles, suggérant ainsi la possibilité d'une adaptation évolutive sur le long terme entre ces espèces hôtes et leur virus.

TAB VII.1 Évidence sérologique et/ou moléculaire des infections à SIV chez les primates non-humains en Afrique				
Genre	Espèce	Nom commun	SIV	Distribution géographique
<i>Pan</i>	<i>trogodytes</i>	chimpanzé commun	SIVcpz	Ouest à Est: Sénégal à la Tanzanie
<i>Gorilla</i>	<i>gorilla</i>	gorille de l'ouest	SIVgor*	Centre: Cameroun, Gabon, Congo, République Centrafricaine (RCA)
<i>Colobus</i>	<i>guereza</i>	colobe guéréza	SIVcol	Centre: Nigéria – Éthiopie/Tanzanie
<i>Ptilocolobus</i>	<i>badius</i>	colobe bai d'Afrique occidentale	SIVwrc*	Ouest: Sénégal – Ghana
<i>Procolobus</i>	<i>verus</i>	colobe de Van Beneden, colobe vert	SIVolc*	Ouest: Sierra Leone – Ghana
<i>Lophocebus</i>	<i>albigena</i>	mangabey à joues grises/blanches	?	Centre: Nigéria – Ouganda/Burundi
	<i>atterimus</i>	mangabey huppé, cercocèbe noir	SIVbkm*	Centre: République démocratique du Congo (RDC)
<i>Papio</i>	<i>anubis</i>	babouin de Guinée/anubis	?	Ouest à Est: Mali – éthiopie
	<i>cynocephalus</i>	babouin cynocéphale/jaune	SIVagm-Ver*	Centre: Angola – Tanzanie
	<i>ursinus</i>	babouin chacma	SIVagm-Ver*	Sud: Sud Angola – Zambie
<i>Cercocebus</i>	<i>atys</i>	mangabey/cercocèbe enfumé	SIVsmm	Ouest: Sénégal – Ghana
	<i>torquatus</i>	mangabey/cercocèbe à collier blanc	SIVrcm	Centre ouest: Nigéria, Cameroun, Gabon
	<i>agilis</i>	mangabey/cercocèbe agile	SIVagi*	Centre: Nord-est Gabon – Nord-est Congo
<i>Mandrillus</i>	<i>sphinx</i>	mandrill	SIVmnd-1, SIVmnd-2	Centre ouest: Cameroun (sud Sanaga) – Gabon, Congo
	<i>leucophaeus</i>	drill	SIVdrl	Centre ouest: sud-est Nigéria – Cameroun (nord Sanaga)
<i>Allenopithecus</i>	<i>nigroviridis</i>	singe des marais, cercopithèque noir et vert	?	Centre: Congo
<i>Miopithecus</i>	<i>talapoin</i>	talapoin du sud, miopithèque talapoin	SIVtal*	Centre ouest: l'Angola côte est - Congo – RDC
	<i>ogouensis</i>	talapoin du nord, miopithèque de l'Ogooué	SIVtal	Centre ouest: Cameroun (sud Sanaga) – Gabon
<i>Erythrocebus</i>	<i>patas</i>	singe rouge/patas	SIVagm-sab*	Ouest – Est: Sénégal – Éthiopie, Tanzanie
<i>Chlorocebus</i>	<i>sabaeus</i>	sabeus	SIVagm-Sab	Ouest: Sénégal – rivière Volta au Burkina Faso
	<i>aethiops</i>	grivet d'Éthiopie	SIVagm-Gri	Est: Soudan, Érythrée, Éthiopie
	<i>tantalus</i>	cercopithèque tantale	SIVagm-Tan	Centre: Ghana – Ouganda

Genre	Espèce	Nom commun	SIV	Distribution géographique
	<i>pygerythrus</i>	vervet	SIVagm-Ver	De l'Est au Sud de l'Afrique – Somalie, Angola
<i>Cercopithecus</i>	<i>diana</i>	cercopithèque diane	?	Ouest: Sierra Leone – Côte d'Ivoire
	<i>nictitans</i>	singe hocheur, le pain à cacheter	SIVgsn	Centre: Forêts d'Afrique de l'Ouest – RDC
	<i>mitis</i>	singe bleu	SIVblu*	Centre est: Est Congo – vallée du Rift
	<i>albogularis</i>	cercopithèque à diadème	SIVsyk	Est: Somalie – Est du Cap
	<i>mona</i>	cercopithèque mona	SIVmon	Ouest: delta du Niger – Cameroun (nord Sanaga)
	<i>campbelli</i>	singe des palétuviers	?	Ouest: Gambie – Côte d'Ivoire
	<i>pogonias</i>	cercopithèque pogonias, mone couronnée	?	Centre-ouest: Cross River au Nigéria – Congo (est)
	<i>denti</i>	singe mona de Dent	SIVden	Centre: RDC sud de la rivière Congo
	<i>cephus</i>	moustac	SIVmus	Centre ouest: Cameroun (sud Sanaga) – RDC (est de la rivière Congo)
	<i>erythrotis</i>	moustac à oreilles rousses	SIVery*	Centre ouest: rivière Cross au Nigéria – Sanaga au Cameroun, île de Bioko
	<i>ascanius</i>	cercopithèque ascagne, l'ascagne	SIVasc*	Centre: Sud – Est Congo – Ouest Tanzanie
	<i>hoest</i>	cercopithèque de l'Hoest	SIVlho	Centre: Est Congo – RDC – Ouest Ouganda
	<i>solatus</i>	cercopithèque à queue de soleil	SIVsun	Centre ouest: Sud Gabon
	<i>preussi</i>	cercopithèque de Preuss	SIVpre*	Centre ouest: rivière Cross au Nigéria – Sanaga au Cameroun, île de Bioko
	<i>hamlyni</i>	cercopithèque de Hamlyn, singe de tête à hibou	?	Centre: Est Congo – RDC – Rwanda
	<i>neglectus</i>	cercopithèque de Brazza, singe de Brazza	SIVdeb	Centre: Angola, Cameroun, Gabon – Ouganda, Ouest Kenya

* virus partiellement séquencé
 ? évidence sérologique d'infection à SIV

4. Identifier l'ancêtre d'un agent étiologique

4.1 Origine du HIV-2

Peu de temps après la découverte en 1983 de l'agent du Sida, le HIV-1, le premier SIV, SIV_{mac}, fut isolé du macaque rhésus (*Macaca mulatta*) dans un centre de primatologie au États-Unis, le NERPRC (*New England Regional Primate Research Center*). Des études rétrospectives montrèrent que ce virus fut introduit au NERPRC, à la fin des années 1960, par d'autres singes rhésus provenant d'un centre de primatologie californien, et où s'était développée une épidémie caractérisée par la survenue d'une immunodépression avec l'apparition d'infections opportunistes. Une même infection fut également diagnostiquée chez d'autres macaques (« *stump tailed macaques* », *Macaca arctoides*). Dans les deux cas, les macaques infectés avaient été en contact avec des mangabeys enfumés (*C. atys*) qui furent rétrospectivement identifiés comme étant porteurs du SIV_{smm} (Apetrei et coll. 2005). Les liens phylogénétiques proches entre les SIV_{mac}, SIV_{stm} et SIV_{smm} suggèrent que le virus du mangabey enfumé était la source de contamination des SIV de macaques. Le changement d'espèce hôte avait entraîné chez le macaque le développement d'une maladie remarquablement proche du Sida. Dès lors, l'origine simienne du HIV fut suspectée.

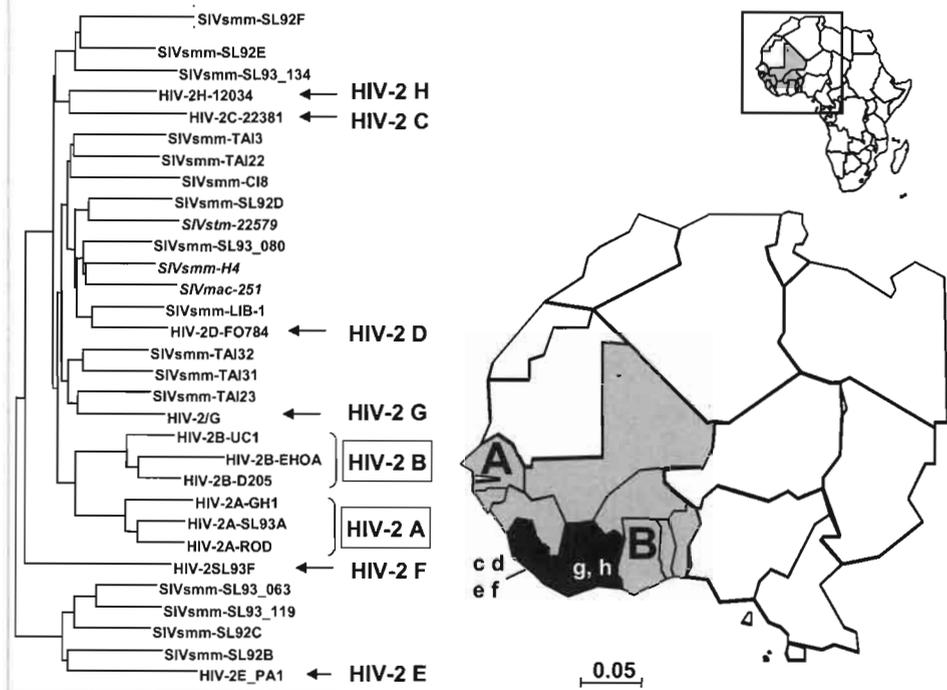
En 1986, la découverte du HIV-2 et sa remarquable homologie avec le SIV_{smm} infectant naturellement le mangabey enfumé en Afrique de l'Ouest renforça cette hypothèse. De plus, les similarités d'organisation de leur génome (avec la présence du gène *vpx*), la superposition biogéographique entre l'épicentre de l'épidémie du HIV-2 et l'aire de répartition des mangabeys enfumés et enfin le fait que ces singes soient régulièrement chassés ou gardés comme animaux domestiques, ont permis d'identifier le SIV_{smm} comme l'origine du HIV-2. Enfin, les relations phylogénétiques entre le HIV-2 et le SIV_{smm} étant très intriquées, de multiples épisodes de transmission inter-espèce indépendantes furent reconnues (Santiago et coll. 2005) (cf. Figure 7.2).

4.2 Origine du HIV-1

Les premières souches de SIV_{cpz} (GAB1 et GAB2) furent isolées il y a 20 ans chez deux chimpanzés captifs, nés dans la nature au Gabon. L'analyse génétique du génome du SIV_{cpz}GAB1 révéla la présence du gène accessoire *vpu* également présent dans le HIV-1. De plus, l'analyse phylogénétique de ce virus montra qu'il était apparenté au HIV-1 et non pas aux autres SIV connus à l'époque. L'étude de

FIG. 7.2 | Distribution géographique et relations phylogéniques entre HIV-2 et SIVsmm

Les pays dans lesquels HIV-2 est endémique (gris clair) et qui coïncident avec la distribution des singes mangabeys enfumés (*Cercocebus atys*) en Afrique de l'Ouest sont colorés en gris foncé. Les pays d'origine des souches SIVsmm dans l'arbre phylogénétique sont indiqués par les codes suivants dans les noms des souches: CI et TAI pour la Côte d'Ivoire et sa forêt de Taï, SL pour la Sierra Leone et LB pour le Libéria. Les SIVsmm provenant de mangabeys captifs ou de macaques des zoos ou centres de primatologie aux États-Unis sont en italique. L'arbre phylogénétique a été construit à partir de séquences partielles du gène *gag* (800 pb) par la méthode du neighbor joining. Les branches horizontales sont à l'échelle.



chimpanzés captifs permet alors la caractérisation partielle ou complète de plusieurs souches de SIVcpz; outre le GAB1 et le GAB2 du Gabon, trois autres SIVcpz furent isolés chez des chimpanzés au Cameroun. SIVcpzUS fut aussi identifié chez un chimpanzé vivant dans un zoo américain et SIVcpzANT, d'un chimpanzé importé illégalement en Belgique et provenant de la République démocratique du Congo (RDC). Cette dernière souche SIVcpzANT, issue de la sous-espèce de chimpanzé *P. t. schweinfurthii*, se montra très divergente des autres souches SIVcpz provenant quant à elles du *P. t. troglodytes*. Cette dernière observation suggéra qu'il pouvait exister deux lignées de SIVcpz, chacune spécifique de leur sous-espèce hôte: SIVcpzPtt et SIVcpzPts, respectivement présentes chez

P. t. troglodytes et chez *P. t. schweinfurthii*. Toutes les souches de HIV-1 se sont avérées être plus proches du SIVcpzPtt que du SIVcpzPts.

Si l'ensemble de ces données suggérait que les chimpanzés d'Afrique centrale de l'Ouest étaient la source du virus HIV-1, la mise en évidence certaine du **réservoir** imposait alors de pouvoir étudier des chimpanzés en conditions naturelles et non plus en captivité, et ce sur un échantillon plus conséquent d'individus (Sharp et coll. 2005). Le problème majeur, lorsque l'on veut effectuer ce genre d'étude, est qu'il s'agit d'une espèce de primate protégée et menacée de disparition. La mise au point d'une technique non invasive permettant la détection et la caractérisation de SIVcpz directement dans les fèces de chimpanzé s'est révélée formidable puisqu'elle ouvrait de nouvelles perspectives de recherche. Ainsi, de nouvelles souches de SIVcpz, provenant de chimpanzés issus de Tanzanie et de RDC de la sous-espèce *P. t. schweinfurthii*, ont pu être caractérisées. Toutes ces nouvelles souches SIVcpzPts forment une lignée bien séparée, proche du SIVcpzANT, montrant que cette lignée n'est pas à l'origine du HIV-1 (cf. Figure 7.3) (Santiago et coll. 2003, Worobey et coll. 2004).

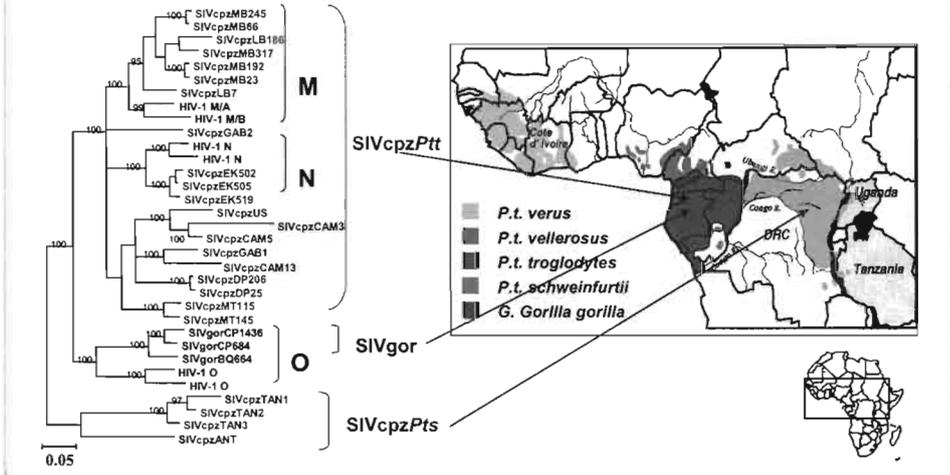
En Afrique centrale de l'Ouest, une étude plus récente réalisée dans différentes communautés de chimpanzés du sud-Cameroun a montré que la **prévalence** du SIVcpz variait de 4 à 35%, et ce en fonction des différents groupes de singes. De plus, plus de trente nouvelles souches de SIVcpz ont été identifiées, appartenant toutes au groupe monophylétique des SIVcpzPtt. Pour la première fois aussi, des souches très proches des SIVcpz du HIV-1, du groupe M et du groupe N, étaient identifiées. Aucune d'entre elles ne se révélait être proche du groupe O. L'analyse de ces nouvelles souches virales SIVcpzPtt nous dévoilait l'existence de groupements (clusters) biogéographiques nous permettant alors de retrouver les zones impliquées dans l'origine du virus du Sida (Keele et coll. 2006, Van Heuverswyn et coll. 2007).

4.3 L'infection SIV du gorille

Un virus SIV a récemment été décrit chez une seconde espèce de grand singe, le gorille des plaines de l'ouest (*Gorilla gorilla gorilla*) au Cameroun. De façon surprenante, tous les nouveaux virus provenant de gorilles, nommés SIVgor, forment un groupe monophylétique apparenté au HIV-1 du groupe O (cf. Figure 7.3). Cependant, les relations phylogénétiques entre les SIVcpz, les SIVgor et les HIV-1 indiquent que les chimpanzés représentent le réservoir originel des SIV que nous retrouvons chez les chimpanzés, les gorilles et l'homme. Les gorilles étant herbivores et n'étant pas connus pour avoir des contacts physiques rapprochés avec d'autres primates et en particulier avec les chimpanzés, la manière dont les gorilles ont pu être contaminés par ce SIV reste aujourd'hui encore un mystère (Van Heuverswyn et coll. 2006).

FIG. 7.3 Distribution géographique des différentes sous-espèces de chimpanzés et relations phylogéniques entre HIV-1, SIVcpz et SIVgor

La répartition géographique de chaque sous-espèce de chimpanzés est indiquée par une couleur spécifique. L'arbre phylogénétique a été construit à partir de séquences partielles des gènes *env/nef* (750 pb) par la méthode du *neighbor joining*. Les branches horizontales sont à l'échelle. Les séquences de SIVcpzPtt et SIVcpzPts sont indiquées en rouge et bleu respectivement, en accord avec la couleur de la sous-espèce de chimpanzé, montrant clairement que HIV-1 est plus proche de SIVcpzPtt. La répartition des gorilles des plaines de l'ouest (*Gorilla gorilla gorilla*) coïncide majoritairement avec celle des *P. t. troglodytes* en Afrique centrale de l'Ouest ; les séquences de SIVgor sont indiquées en gris. Les pays dans lesquels les différents SIVcpz ont été identifiés sont indiqués par un code à 3 lettres: CAM pour le Cameroun, GAB pour le Gabon, et TAN pour la Tanzanie, US pour un animal dans un centre de primatologie aux États-Unis et ANT pour un animal captif à Anvers, Belgique.



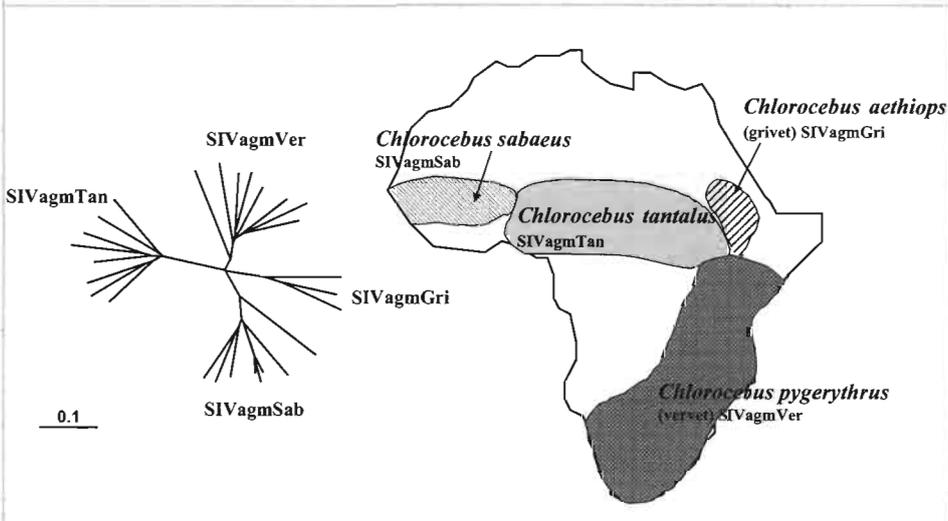
5. Phylogénie des lentivirus de primates : coévolution et recombinaison

La diversité génétique au sein des lentivirus de primates (non-humains) est extrêmement complexe. Il existe de très nombreux exemples de coévolution possible entre ces virus et leurs espèces hôtes, mais également la possibilité de recombinaison entre des SIV relativement distants. De plus, une même espèce de primate peut être porteuse de deux SIV de souches différentes. Toutes ces informations indiquent que des épisodes de transmission inter-espèce ainsi que des phénomènes

nes de super infection ont eu, et peuvent avoir, lieu de façon relativement fréquente. Ces SIV peuvent évoluer indépendamment dans leur nouvelle espèce hôte et être aussi à l'origine de nouveaux recombinants responsables de contaminations plus ou moins importantes (Aghokeng et Peeters 2005, Apetrei et Marx 2005, Bibollet-Ruche et coll. 2004).

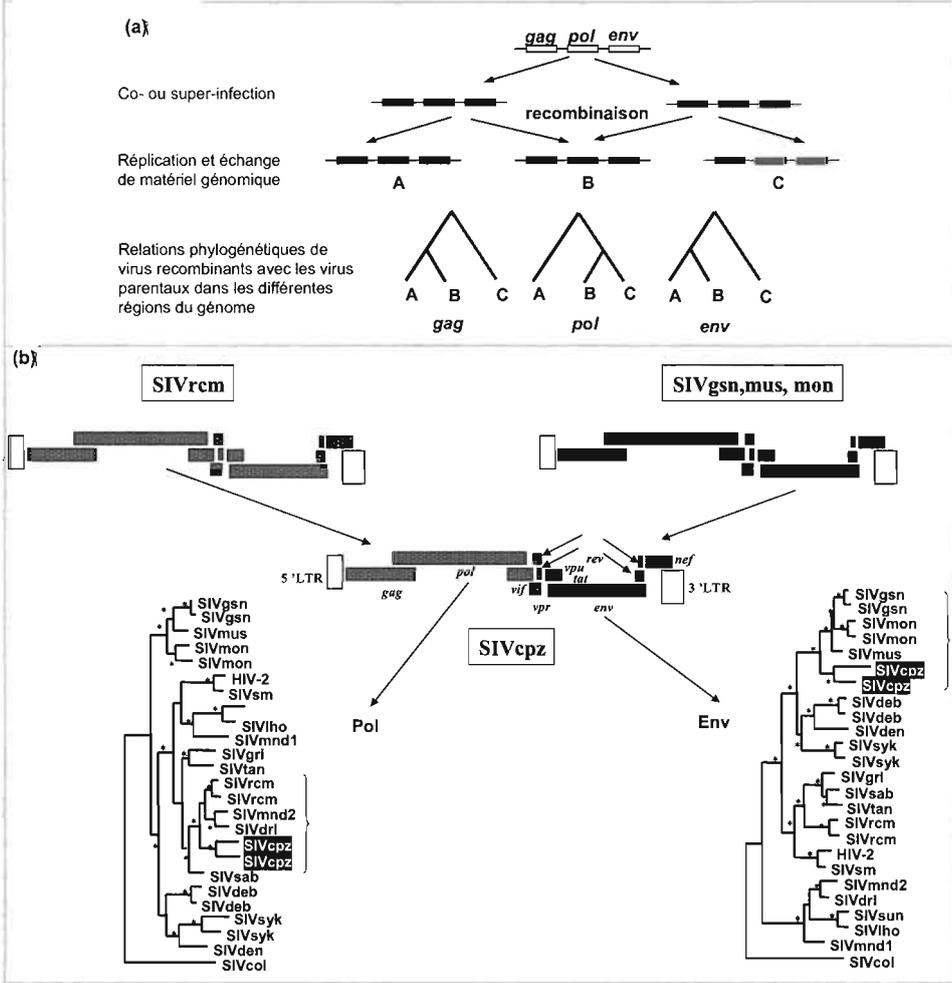
Un exemple de coévolution est celui du SIVagm présent chez les singes verts (*Chlorocebus* sp.) et dont on connaît quatre espèces principales identifiées selon des critères morphologiques, génétiques et de répartition géographique. Chacune de ces espèces de singe vert est porteuse d'un SIVagm spécifique, que l'on désigne par SIVagmVer, SIVagmGri, SIVagmTan et SIVagmSab en fonction de son espèce hôte d'appartenance (cf. Figure 7.4). Cependant, l'ancêtre commun des SIVagm étant considéré comme plus récent que celui des quatre espèces hôtes de singes verts, le principe même d'une coévolution entre ces primates et leurs virus est aujourd'hui remis en question (Wertheim et Worobey 2007).

FIG. 7.4 | Phylogénie des différents SIVagm et distribution géographique des différents espèces de singes verts (*Chlorocebus* spp.), montrant l'existence d'une possible coévolution virus-hôte.



Un exemple des plus emblématiques de transmission inter-espèce suivie d'une recombinaison est celui du SIVcpz du chimpanzé (cf. Figure 7.5). Les chimpanzés sont connus pour chasser et se nourrir d'autres primates, tels que les hocheurs (greater spot-nosed guenons, *Cercopithecus nictitans*) et différentes espèces de colobes. Il a été montré que la région 5' du génome de SIVcpz (*gag*, *pol*, *vif* et *vpr*) est très proche de celle du SIVrcm du mangabey à collier blanc (red capped mangabey,

FIG. 7.5 (a) Principe de la recombinaison et (b) illustration de la structure recombinante du virus SIVcpz, l'ancêtre du HIV-1



Cercocebus torquatus), tandis que la région 3' (*vpu*, *env* et *nef*) est, quant à elle, très voisine du SIVgsn du hocheur. Aussi, le scénario le plus vraisemblable actuellement admis est que la recombinaison entre ces virus ait eu lieu chez le chimpanzé, et que le virus recombinant ait été à l'origine de l'ancêtre commun de la lignée SIVcpz, lequel fut par la suite transmis à l'homme (Bailes et coll. 2003). Les chimpanzés peuvent être divisés en quatre sous-espèces sur la base des séquences de leur ADN mitochondrial (ADNmt). Ces quatre sous-espèces ont une répartition géographique précise : le *Pan troglodytes verus* en l'Afrique de l'Ouest, le *Pan troglodytes troglodytes* en Afrique centrale de l'Ouest, le *Pan troglodytes schweinfurthii* en Afrique centrale de l'Est et enfin le *Pan troglodytes vellerosus* dont la répar-

tion géographique limitée se situe entre la rivière Cross au Nigéria et la rivière Sanaga au Cameroun. Dans la mesure où aucun SIV n'a été retrouvé à ce jour chez le *P.t.verus* et le *P.t.vellerosus*, la transmission inter-espèce de ce virus recombinant ou de son ancêtre a pu se passer après la différenciation des deux sous-espèces *verus* et *vellerosus*, mais avant celle des *troglydytes* et des *schweinfurthii*, toutes deux infectées par un SIVcpz spécifique (Switzer et coll. 2005, Sharp et coll. 2005, Van Heuverswyn et coll. 2007).

6. Transmission inter-espèce du singe à l'homme

6.1 Où se sont produites les transmissions inter-espèce du singe à l'homme ?

a) HIV-1

Dans la mesure où tous les virus HIV-1 retrouvés chez l'homme s'intègrent dans la même radiation phylogénétique formée par HIV-1/SIVcpz/SIVgor, la transmission inter-espèce a eu lieu le plus probablement en Afrique équatoriale de l'Ouest, aire de répartition des gorilles de l'ouest et du chimpanzé *P. t. troglodytes*. En effet, aucune contrepartie humaine n'a été retrouvée pour le SIVcpzP_{ts} qui infecte naturellement le *P. t. schweinfurthii*, et les études les plus récentes chez les chimpanzés sauvages, ont montré également que les infections du groupe M et N provenaient de populations de chimpanzés géographiquement distinctes du sud-Cameroun (Keele et coll. 2006, Van Heuverswyn et coll. 2007). L'origine du HIV-1 du groupe O était restée incertaine jusqu'à ce que l'identification récente de virus qui lui sont apparentés dans deux populations différentes de gorilles sauvages du sud-Cameroun ait été réalisée (Van Heuverswyn et coll. 2006).

Ainsi, l'origine des trois groupes de virus HIV-1 est clairement établie en Afrique centrale de l'Ouest. Mais alors que ces virus du groupe M ont connu une diffusion mondiale, le HIV-1 du groupe O est resté localisé au Cameroun et aux pays limitrophes (Gabon, Nigéria, Guinée équatoriale). Quant au HIV-1 du groupe N, il n'a été retrouvé que chez quelques personnes vivant au Cameroun. Si le virus ancestral du HIV-1 a bien été identifié au Cameroun, il n'en demeure pas moins que la plus grande diversité génétique du HIV-1 en termes de nombre de sous-types et de diversité intra sous-types a été observée dans la partie occidentale de la République démocratique du Congo, suggérant ainsi que l'épicentre de l'épidémie du HIV-1 du groupe M est situé dans cette région du continent (Vidal et

coll. 2005, Kalish et coll. 2004). Nous recommandons le lecteur à se reporter à la section 8 de ce chapitre pour obtenir plus de détail sur ce sujet.

b) HIV-2

Une relation phylogénétique étroite est également observée entre le SIV_{smm} du mangabey enfumé (*Cercocebus atys*) et le virus HIV-2 d'Afrique de l'Ouest (cf. Figure 7.2). L'aire de répartition de cette espèce de singe s'étend du Sénégal à la Côte d'Ivoire et elle se superpose à l'épicentre de l'émergence du HIV-2. Huit groupes de HIV-2 (de A à H) ont été décrits à ce jour, mais seuls les groupes A et B ont connu une diffusion épidémique, le sous-type A circulant principalement en Guinée-Bissau et au Sénégal, tandis que le sous-type B est retrouvé en Côte d'Ivoire (Pieniazek et coll. 2004, Plantier et coll. 2004, Damond et coll. 2004). Les sous-types C, D, E et F ont été isolés chez des personnes vivant en zone rurale de Sierra-Leone et du Libéria; ils sont très proches des SIV_{smm} retrouvés chez les mangabeys de ces pays. Cela suggère que ces différents groupes de HIV-2 sont la résultante de plusieurs épisodes indépendants de transmissions inter-espèce.

6.2 Comment se sont-elles produites ?

Bien que nous ne connaissions pas les processus exacts de la transmission des SIV_{cpz} et SIV_{smm} à l'homme, l'exposition au sang ou à des sécrétions d'animaux infectés à l'occasion de la chasse ou de la préparation de la viande de brousse représente la cause la plus probable de contamination humaine. Les morsures de singes captifs peuvent également avoir été une autre cause possible de contamination. Ces facteurs, à l'origine de l'émergence du virus chez l'homme, sont bien sûr à différencier de ceux qui ont favorisé sa diffusion épidémique, ceux-ci étant par nature multifactoriels (comportementaux, environnementaux, etc.).

Des transmissions inter-espèce d'autres SIV n'ont, à ce jour, pas été mis en évidence, mais la présence d'anticorps vis-à-vis du SIV_{md} du mandrille et du SIV_{col} du colobe guéréza ont été décrits chez deux personnes vivant au Cameroun, sans toutefois qu'aucun virus n'ait pu être isolé (Kalish et coll. 2005, Souquière et coll. 2001).

La possibilité du passage du singe à l'homme d'autres rétrovirus a aussi été observée comme pour les *foamy virus* (SFV) ou les *Simian T-Lymphocyte Virus* (STLV) (Meertens et coll. 2001, Switzer et coll. 2004, Vandamme et coll. 1998, Wolfe et coll. 2004, 2005).

6.3 Quand ont-elles pu avoir lieu ?

La théorie de l'horloge moléculaire (Zuckerkandl et Pauling 1965) est basée sur l'observation du taux d'évolution des protéines. Au cours du temps, les séquences accumulent des mutations, substitutions, délétions et insertions. Pour les protéines ayant la même fonction, la vitesse d'évolution est du même ordre de grandeur, ce qui n'est pas le cas pour les protéines ayant des fonctions différentes. Cela suppose que les mutations se produisent à un rythme régulier (comme le battement d'une horloge) pour une protéine donnée, et ce pour différentes espèces. Selon cette théorie, il est donc possible de dater la divergence entre deux espèces en comparant leur séquence (d'ADN ou protéique) si le taux de mutation au locus considéré est connu. Il faut cependant bien calibrer l'horloge moléculaire avec des espèces pour lesquelles la date de divergence est connue (par des données fossiles, par exemple), ce qui n'est pas toujours facile. Bien que le débat subsiste concernant la validité d'une horloge moléculaire, il semble que cette théorie fonctionne relativement bien dans le cas d'études prenant en compte de longues périodes de temps et considérant des gènes ayant un taux de mutation relativement faible. Plusieurs modèles phylogénétiques ont été proposés afin d'assouplir cette approche considérant l'existence d'une horloge moléculaire; ces modèles statistiques plus sophistiqués (maximum de vraisemblance, méthodes bayésiennes) ont alors pour avantage de donner des temps de divergence plus précis entre des espèces.

Les études d'horloge moléculaire menées jusqu'à aujourd'hui estiment que la date de l'ancêtre commun à tous les HIV-1 du groupe M est de 1930 avec un intervalle de confiance allant de 1915 à 1941 (Korber et coll. 2000, Salemi et coll. 2001). Une période similaire est également estimée pour l'origine du HIV-1 du groupe O (1920 avec un intervalle de 1891 à 1940) (Lemey et coll. 2004). Depuis la première identification du groupe N en 1998, environ dix cas de cette infection ont été diagnostiqués chez des sujets camerounais (Yamaguchi et coll. 2006a,b). La diversité intra groupe du groupe N est significativement plus faible que pour les groupes M et O, suggérant une apparition plus récente de ce virus chez l'homme. Les études d'horloge moléculaire font remonter l'émergence du HIV-2 des groupes A et B aux années 1940 (avec un intervalle de confiance de 16 ans) pour le premier et 1945 (avec un intervalle de confiance de 14 ans) pour le second (Lemey et coll. 2003). Un élément important à souligner ici est que la prévalence du HIV-2 reste faible et a même tendance à décroître au profit du HIV-1 qui est aujourd'hui devenu prédominant en Afrique de l'Ouest (Schim van der Loeff et Aaby 1999).

Les études d'horloge moléculaire ont aussi permis de montrer que l'épidémie du HIV était déjà présente en Libye avant l'arrivée des infirmières bulgares et du médecin palestinien entre 1997 et 1998 (De Oliveira et coll. 2006).

7. Risques de nouvelles transmissions inter-espèce et d'émergence de nouveaux HIV

De nombreux éléments sont indispensables pour qu'une simple transmission virale de l'animal à l'homme soit à l'origine d'une nouvelle épidémie. Une première étape après le passage de la barrière d'espèce est l'adaptation de ce virus à son nouvel hôte, ce qui représente une étape indispensable pour que celui-ci puisse ultérieurement diffuser dans la population humaine. Les facteurs propres à l'hôte, associés aux facteurs environnementaux, sociaux et démographiques, sont parmi les principaux déterminants explicatifs d'une diffusion d'un nouveau virus (Heeney et coll. 2006).

7.1 Facteurs environnementaux, sociaux et démographiques

En Afrique centrale, la chasse pour la viande de brousse est loin de se limiter aux seuls chimpanzés ou aux mangabeys. Une étude au Cameroun a ainsi montré que les principaux singes chassés appartiennent aux multiples espèces de cercopithèques. Près de 10% de ces singes communément chassés sont infectés par des SIV, illustrant le risque d'exposition relativement important et continu de l'homme à une pléthore de SIV différents. De nouveaux épisodes de transmission inter-espèce par d'autres SIV, connus ou même inconnus, sont donc ainsi très probables (Aghokeng et coll. 2006, Peeters et coll. 2002).

Le trafic de la viande de brousse n'a cessé de croître au cours de ces dernières années en Afrique tropicale, conséquence directe de l'industrie forestière croissante et de la demande urbaine de plus en plus forte. Les concessions forestières ont créé de nouvelles routes pénétrant de plus en plus profondément dans les forêts tropicales, favorisant du même coup les migrations humaines et le développement de circuits économiques et sociaux autour de ces concessions, avec en particulier une prostitution importante. En peu de temps, de petits villages perdus ont vu leur population augmenter de façon considérable. Les conséquences sociales et environnementales de l'industrie forestière favorisent les conditions d'émergence et de diffusion de nouveaux épisodes d'infections zoonotiques. Malheureusement, les souches de SIV présentes naturellement chez les espèces de singes ne sont pas toujours reconnues par des tests commerciaux HIV-1/HIV-2 chez l'homme. L'implication majeure pour la santé publique est qu'une infection humaine par un variant du virus ne soit pas reconnue suffisamment tôt et qu'il puisse circuler pendant plusieurs années, engendrant alors une nouvelle épidémie.

7.2 L'adaptation du virus à son nouvel hôte

Une question importante en épidémiologie est de savoir pourquoi certains virus ne semblent pas pathogènes chez certains types d'hôtes et quels sont les déterminants à la base de la sévérité d'une maladie. Le lecteur peut se référer au chapitre 10 de cet ouvrage pour avoir de plus amples informations sur ce sujet précis.

Avec un taux élevé d'infection (séroprévalence allant de 20% à 60%) dans les populations adultes de singes sauvages, ces infections à SIV sont naturellement asymptomatiques chez leurs hôtes simiens. Cependant, dans certains cas, l'infection est pathogène, mais les rares cas décrits concernent toujours des animaux en captivité et très âgés, suggérant que la longue période d'incubation de ces virus ne laisserait pas le temps de développer la maladie (Van de Woude et Apetrei 2006). Le caractère accidentel et relativement récent de l'infection humaine à HIV est souvent mis en avant pour expliquer leur pathogénicité. De la même manière, l'infection expérimentale de macaques par des souches de SIV_{smm} se traduit presque toujours par l'apparition d'un Sida. Cependant, une situation quelque peu différente est celle engendrée suite à l'infection par le SIV_{agm} : asymptomatique chez son hôte naturel, le singe vert, elle reste également anodine après un transfert inter-espèce vers les macaques Rhésus ou *Cynomolgus*. Ainsi, le changement d'espèces de singes ne se traduit donc pas systématiquement par un caractère pathogène du SIV (Courgnaud et coll. 2004).

7.3 Fondements génétiques de l'adaptation virus-hôte

Une étude récente est particulièrement intéressante à développer ici (Wain et coll. 2007). Afin d'identifier les adaptations entre l'hôte et le virus, 12 séquences (génomés complets) de SIV_{cpzPtt} (chez *Pt. troglodytes*) et 4 séquences de SIV_{cpzPts} (chez *Pt. schweinfurthii*) ont été comparées avec les séquences de HIV-1 M, N et O. Cette analyse a montré la présence d'un seul site génomique conservé pour toutes les souches SIV_{cpzPtt}, en l'occurrence la position Gag-30 dans la région p17 de la protéine structurelle Gag. Chez tous les SIV_{cpzPtt}, on observe un acide aminé méthionine à cette position et chez tous les HIV-1 (M, N et O), elle est remplacée par une arginine ou une lysine. D'après des études rétrospectives au cours desquelles HIV-1 aura été inoculé à des chimpanzés, la lysine a muté en méthionine après le passage des virus chez les chimpanzés. Afin de confirmer, ou non, si cette substitution apporte un avantage sélectif, des mutagenèses ont été pratiquées sur ces virus HIV-1, après passage chez le chimpanzé, en remplaçant la méthionine par une lysine. Leur réplication a ensuite été testée *in vitro* sur des lymphocytes de chimpanzés et d'humains. De façon remarquable,

les virus présentant de la méthionine se répliquent mieux dans les cellules de chimpanzés, et ceux avec de la lysine le font plus efficacement dans les cellules humaines. Cette étude est une première illustration d'adaptation/sélection moléculaire du virus au spectre, ici expérimental, d'espèces hôtes qui lui est possible d'infecter.

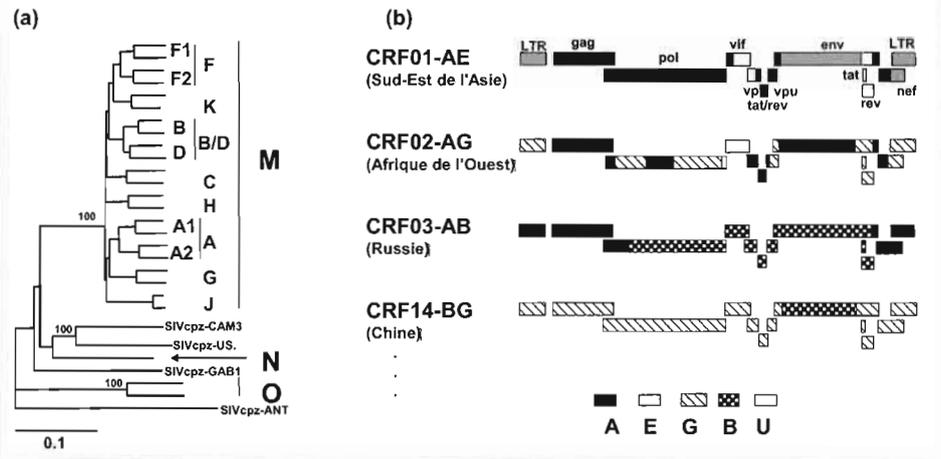
8. Phylogéographie et épidémiologie moléculaire du HIV-1

La phylogéographie est l'étude des principes et processus qui gouvernent la distribution des lignées généalogiques, incluant celle de niveau intraspécifique (voir le chapitre 13 pour une illustration). Elle permet d'avoir une vue d'ensemble des phénomènes historiques, autant au niveau génétique que démographique, qui ont conduit à la distribution et à la structuration actuelle des populations. Ainsi la reconstruction phylogénétique des HIV-1 et de leur biogéographie a constitué une étape importante dans la compréhension de l'évolution de l'épidémie du HIV-1.

Comme nous l'avons déjà souligné, les virus HIV-1 sont classés en trois groupes M (responsable de la **pandémie** de Sida), O et N. Le groupe M est actuellement subdivisé en 9 sous-types (A-D, F-H, J et K) et au moins 40 formes recombinantes circulantes sont actuellement connues (CRF01-CRF40) (voir <http://hiv-web.lanl.gov>; Figure 7.6). Au sein de certains sous-types, l'identification des structures phylogénétiques supplémentaires conduit à une classification en sous-sous-types comme les sous-sous-types A1 à A4 pour le sous-type A et les sous-sous-types F1 et F2 pour le sous-type F. Pour proposer un nouveau sous-type ou une nouvelle forme recombinante circulante (CRF), la nomenclature impose l'identification de trois virus séquencés sur la totalité du génome qui n'ont aucun lien épidémiologique entre eux. De très nombreuses formes recombinantes ne correspondant pas à ces critères de classification sont appelées URF (*Unique Recombinant Forms*). Ces formes recombinantes proviennent d'événements de recombinaison intervenus lors de la rétrotranscription de leurs ARN dans une cellule coinfectée par différents sous-types.

FIG. 7.6 | Arbre phylogénétique des isolats du HIV-1 et génomes viraux de formes recombinantes

(a) Arbre phylogénétique, basé sur les séquences des génomes complets, représentant les différents groupes HIV-1 et sous-types du groupe M. (b) Représentation schématique de la structure mosaïque des génomes viraux de quelques formes de recombinants circulants, *i.e.* CRF01-AE, CRF02-AG, CRF03-AB et CRF14-BG.



Des efforts considérables pour collecter et caractériser les isolats du HIV-1 dans le monde entier ont permis d'obtenir un bon aperçu de la distribution des sous-types et des CRF (cf. Figure 7.7). La répartition géographique des différents HIV-1 diffère selon l'ancienneté de l'épidémie dans le pays, l'effet fondateur dans le groupe d'individus considérés et aussi selon les migrations plus ou moins récentes des communautés humaines. Dans les pays occidentaux du Nord, le sous-type B est prédominant, et c'est lui qui est responsable de l'épidémie initiale de Sida dans les pays industrialisés, en particulier en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest, dont la France (Peeters et Sharp 2000, McCutchan 2006). Par contre, à l'échelle mondiale, les HIV-1 non-B représentent au moins 90 % des virus circulants. Les sous-types prédominants sont le sous-type C, responsable de 50 % des infections, principalement en Afrique du Sud et en Asie, le sous-type A et le sous-type D en Afrique de l'Est, le CRF02-AG en Afrique de l'Ouest et le sous-type B (12 %) en Amérique du Nord et en Europe (Hemelaar et coll. 2006). En Afrique centrale, circulent les différents groupes du HIV-1 (M, N et O), l'ensemble des sous-types du groupe M et la majorité des formes recombinantes. Ces observations tendent à suggérer que ce continent, et plus particulièrement l'Afrique centrale, représenterait l'épicentre de l'épidémie de Sida. En France, on constate aujourd'hui une évolution de l'épidémie puisque pour les patients diagnostiqués au moment de leur primo-infection, la fréquence de virus HIV-1 de sous-type non-B est passée de 10 % durant les années 1999-2000 à 28 % pour les

tion de la fréquence des virus non-B dans la population caucasienne, en raison de la mixité des populations. La moitié des virus non-B, isolés en France, sont des virus CRF02-AG, ce qui témoigne des échanges existant entre la France et l'Afrique de l'Ouest.

La répartition géographique des sous-types de HIV-1 est bien évidemment évolutive dans le temps et dans l'espace, et l'apparition de virus recombinants continuera d'augmenter tant que les différents sous-types de ce virus se propageront à l'échelle mondiale et que ses recombinants poursuivront leur évolution (Peeters 2000, McCutchan 2006).

9. Conclusion

Nous avons aujourd'hui une connaissance claire de l'origine du HIV et des différents facteurs impliqués dans la pandémie de HIV/Sida qui s'en est suivie. Le SIVcpz, à l'origine du HIV-1, est un virus recombinant entre des SIV provenant de petits singes vivant en Afrique centrale, alors que les virus HIV-1 du groupe M et O sont le résultat de plusieurs transmissions inter-espèce, survenues très probablement au début du XX^e siècle. Quant au SIVcpzPtt, à l'origine du HIV-1 des groupes M et N, il est toujours présent dans les populations de *Pan troglodytes troglodytes* du sud-Cameroun. Le HIV-1 du groupe O est pour sa part présent chez le gorille de l'ouest (*Gorilla gorilla*), mais les chimpanzés représentent le réservoir originel du SIVgor, et il reste toujours à établir si le HIV-1 du groupe O a été transmis à l'homme par le gorille ou par le chimpanzé.

De la même manière, seuls les virus HIV-2 des groupes A et B ont joué un rôle dans l'épidémie de HIV-2, alors que la plupart des autres groupes (de C à H) de ce virus ne sont en réalité connus que par une unique séquence trouvée chez un seul individu hôte. Une explication possible pourrait être que certaines de ces souches virales n'ont pu s'adapter à leurs nouveaux hôtes et/ou que l'environnement n'était pas favorable à la diffusion épidémique de ces souches.

Si des progrès importants ont été faits sur l'origine des HIV-1 et HIV-2, des questions importantes sur la **pathogénicité** et les facteurs de diffusion épidémique de certains variants HIV/SIV restent encore à être étudiées. Cependant, l'épidémie actuelle de Sida démontre l'extraordinaire importance que peut avoir un seul épisode de transmission de ces lentivirus. Dans la mesure où l'homme peut aujourd'hui être exposé à une pléthore de SIV, notamment lors de la découpe de viande de chasse ou la préparation de viande de brousse, la possibilité de nouveaux épisodes de transmission inter-espèce de lentivirus de primates vers notre espèce est une éventualité qu'il faut anticiper. L'identification des SIV chez les

singes sauvages en Afrique permet le développement des tests sérologiques ou moléculaires pour une orientation diagnostique et de veille sanitaire. Enfin, l'augmentation de la prévalence du HIV en zone rurale africaine aujourd'hui (Laurent et coll. 2004), pourrait favoriser la recombinaison entre des souches HIV et de nouvelles souches SIV, représentant un risque supplémentaire pour l'émergence d'une épidémie par un nouveau HIV.

➤ À RETENIR

- La phylogénie des lentivirus de primates (non-humains) est extrêmement complexe. Elle est caractérisée par des processus de coévolution, de recombinaison, de super infection et de transmissions inter-espèce.
- Le SIVsmm du mangabey enfumé (*Cercocebus atys*) en Afrique de l'Ouest est identifié comme étant à l'origine du HIV-2 .
- Le SIVcpzPtt est à l'origine du HIV-1 des groupes M et N, et ce virus simien est toujours présent dans les populations de chimpanzés d'Afrique centrale de l'Ouest (*Pan troglodytes troglodytes*) du sud-Cameroun.
- Le gorille des plaines de l'ouest (*Gorilla gorilla gorilla*) est infecté par un virus, SIVgor, proche du HIV-1 de groupe O.
- Les facteurs à l'origine de l'émergence du virus HIV chez l'homme sont à différencier de ceux qui ont favorisé sa diffusion épidémique.

➤ QUESTIONS DE DISCUSSION

- Pourquoi est-il important d'identifier le(s) réservoir(s) à l'origine du HIV ?
- Les facteurs à l'origine de l'émergence du virus HIV chez l'homme permettent-ils de tout comprendre sur la diffusion épidémique du HIV ?
- Combien d'épisodes de transmissions inter-espèce singe-homme sont à l'origine du HIV-1 et du HIV-2? Quelle est l'importance du risque d'émergence d'un HIV-3?
- Expliquez pourquoi les chimpanzés représentent le réservoir originel de SIVcpz/ SIVgor et de HIV-1, et pourquoi les SIVgor actuellement identifiés ne sont pas considérés comme étant les précurseurs du HIV-1 de groupe O ?

➤ LECTURES POUR ALLER PLUS LOIN

- La revue la plus récente qui discute du rôle des différentes sous-espèces de chimpanzés dans l'origine de HIV-1 : **Sharp P.M., Shaw G.M., and Hahn B.H. (2005).** Simian immunodeficiency virus infection of chimpanzees. *Journal of Virology* **79**: 3891-3902.
- Revue sur l'origine de HIV et les différents facteurs d'hôtes associés à la dissémination plausible d'un virus à l'homme: **Heeney J.L., Dalgleish A.G., and Weiss R.A. (2006).** Origins of HIV and the evolution of resistance to AIDS. *Science* **313**: 462-466.

Glossaire

Arbre phylogénétique: graphe (arbre) montrant les relations relatives de parenté entre différentes espèces biologiques ou autres entités (gènes, par exemple). Chacun des nœuds représente l'ancêtre commun de ses descendants. Les longueurs des branches représentent les changements (mutations) accumulés qui peuvent permettre dans certaines conditions d'estimer les temps de divergence entre lignées. L'arbre peut être enraciné ou pas, selon que l'on soit parvenu à identifier l'ancêtre commun à toutes les feuilles.

Classification: dans les sciences du vivant, le terme de classification au sens large est utilisé pour désigner la suite de rangs taxonomiques qui, du règne à l'espèce, forment les étages de la pyramide accueillant les taxons de la systématique d'un groupe donné.

Épidémie: désigne l'apparition, le développement ou la propagation rapide d'une maladie infectieuse aux effets significatifs, le plus souvent par contagion, augmentant l'incidence de la maladie au sein d'une population par rapport à la normale.

Pandémie: une épidémie qui s'étend à la quasi-totalité d'une population d'un ou de plusieurs continents, ou même partout dans le monde.

Pathogénicité: propriété d'un organisme qui détermine la mesure dans laquelle celui-ci peut produire une maladie clinique dans une population infectée, ou le pouvoir d'un organisme d'induire la maladie. La pathogénicité des agents infectieux est le rapport du nombre de personnes qui présentent la maladie clinique au nombre de personnes expo-

sées à l'agent infectieux. Le terme est souvent employé à tort comme synonyme de virulence. On parle encore de pouvoir pathogène.

Phylogénie: reconstruction de l'histoire évolutive des être vivants. La classification phylogénétique illustre les principes d'évolution et de parenté des espèces. Elle tente de remplacer la classification traditionnelle basée sur des traits multiples: biologiques, phénotypiques (anatomiques) et physiologiques (phénomènes physico-chimiques, nutrition).

Prévalence: en épidémiologie, la prévalence est une mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné. Pour une affection donnée, elle est calculée en rapportant à la population totale, le nombre de cas de maladies présents à un moment donné dans une population (que le diagnostic ait été porté anciennement ou récemment). La prévalence est une proportion qui s'exprime généralement en pourcentage. Il ne faut pas confondre prévalence et incidence. L'incidence ne tient compte que des nouveaux cas par an. Alors que la prévalence s'appuie sur le nombre total de cas présents c'est-à-dire ceux déjà présents, plus ceux incidents. Ainsi la prévalence est toujours supérieure à l'incidence.

Primates de l'ancien monde: les primates constituent un ordre au sein des mammifères placentaires, dont les hommes, les grands singes, les autres singes et les lémuriens. Les primates de l'ancien monde peuplent essentiellement l'Afrique et l'Asie, par opposition aux singes du nouveau monde, que l'on trouve en Amérique du Sud et en Amérique centrale.

Réservoir: tout être vivant, qu'il soit humain ou animal, ainsi que tout arthropode, plante, sol ou substance, ou toute combinaison de ceux-ci, dans lequel un agent infectieux vit et se multiplie normalement, dont cet agent dépend principalement pour sa survie et où il se reproduit de manière à pouvoir être transmis à un hôte réceptif.

Systématique: en sciences de la vie et en histoire naturelle, la systématique est la science qui a pour objet de dénombrer et de classer les taxons dans un certain ordre, basé sur des principes divers. La systématique n'est pas synonyme de taxonomie, qui s'attache à décrire et définir les taxons, mais plutôt son prolongement. Dans la pratique, le terme «systématique» désigne aussi bien la méthode utilisée (on dira par exemple

la «systématique phylogénétique») que le résultat obtenu avec cette méthode (la «systématique des *Agaricales*»). Dans le sens concret de résultat, les deux sciences sont peu distinctes et souvent confondues, car pratiquées simultanément par les mêmes personnes. Ceux qui utilisent surtout le sens de méthode, les phylogénéticiens notamment, nomment souvent le résultat classification ou encore «taxonomie».

Taxonomie: la taxonomie est la science qui a pour objet de décrire les organismes vivants et de les regrouper en entités appelées taxons (familles, genres, espèces, etc.) afin de pouvoir les nommer et les classer. C'est aussi la science des lois et règles qui déterminent l'établissement des méthodes et systèmes de classement (systématique).

Références

Aghokeng A., et Peeters M. (2005). Simian Immunodeficiency Viruses (SIVs) in Africa. *Journal of Neurovirology* 11: 27-32.

Aghokeng, A.F., Liu, W., Bibollet-Ruche, F., Loul, S., Mpoudi-Ngole, E., Laurent, C., Mwenda, J.M., Langat, D.K., Chege, G.K., McClure, H.M., Delaporte, E., Shaw, G.M., Hahn, B.H., et Peeters, M. (2006). Widely varying SIV prevalence rates in naturally infected primate species from Cameroon. *Virology* 345: 174-89.

Apetrei C., Kaur A., Lerche N.W., Metzger M., Pandrea I., Hardcastle J., Falkenstein S., Bohm R., Koehler J., Traina-Dorge V., Williams T., Staprans S., Plauche G., Veazey R.S., McClure H., Lackner A.A., Gormus B., Robertson D.L., et Marx P.A.

(2005). Molecular epidemiology of simian immunodeficiency virus SIVsm in U.S. primate centers unravels the origin of SIVmac and SIVstm. *Journal of Virology* 79: 8991-9005.

Apetrei C., et Marx P.A. (2005). African lentiviruses related to HIV. *Journal of Neurovirology* 11: 33-49.

Bailes, E., Gao, F., Bibollet-Ruche, F., Courgnaud, V., Peeters, M., Marx, P.A., Hahn, B.H., et Sharp, P.M. (2003). Hybrid origin of SIV in chimpanzees. *Science* 300: 1713.

Bibollet-Ruche, F., Bailes, E., Gao, F., Pourrut, X., Barlow, K.L., Clewley, J.P., Mwenda, J.M., Langat, D.K., Chege, G.K., McClure, H.M., Mpoudi-Ngole, E., Delaporte, E., Peeters, M., Shaw, G.M.,

- Sharp, P.M., et Hahn, B.H. (2004). New simian immunodeficiency virus infecting De Brazza's monkeys (*Cercopithecus neglectus*): evidence for a cercopithecus monkey virus clade. *Journal of Virology* 78: 7748-7762.
- Chaix, M.L., Descamps, D., Harzic, M., Schneider, V., Deveau, C., Tamalet, C., Pellegrin, I., Izopet, J., Ruffault, A., Masquelier, B., Meyer, L., Rouzioux, C., Brun-Vezinet, F., et Costagliola, D. (2003). Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with primary HIV-1 infection in France. *AIDS* 17: 2635-2643.
- Courgnaud, V., Müller-Trutwin, M., et Sonigo, P. (2004). Evolution and virulence of primate lentiviruses. *Médecine Sciences (Paris)* 20: 448-452.
- Damond, F., Worobey, M., Campa, P., Farfara, I., Colin, G., Matheron, S., Brun-Vezinet, F., Robertson, D.L., et Simon, F. (2004). Identification of a highly divergent HIV type 2 and proposal for a change in HIV type 2 classification. *AIDS Research Human Retroviruses* 20: 666-672.
- De Oliveira, T., Pybus, O.G., Rambaut, A., Salemi, M., Cassol, S., Ciccozzi, M., Rezza, G., Gattinara, G.C., D'Arrigo, R., Amicosante, M., Perrin, L., Colizzi, V., et Perno, C.F. (2006). Molecular epidemiology: HIV-1 and HCV sequences from Libyan outbreak. *Nature* 444: 836-837.
- Felsenstein, J. (2003). *Inferring Phylogenies*. Sinauer Associates.
- Hahn B.H., Shaw G.M., De Cock K.M., et Sharp P.M. (2000). AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 287: 607-14.
- Heeney J.L., Dagleish A.G., et Weiss R.A. (2006). Origins of HIV and the evolution of resistance to AIDS. *Science* 313: 462-466.
- Hemelaar J., Gouws E., Ghys P.D., et Osmanov S. (2006). Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. *AIDS* 20: W13-23.
- Kalish, M.L., Robbins, K.E., Pieniazek, D., Schaefer, A., Nzilambi, N., Quinn, T.C., St Louis, M.E., Youngpairoj, A.S., Phillips, J., Jaffe, H.W., et Folks, T.M. (2004). Recombinant viruses and early global HIV-1 epidemic. *Emerging Infectious Diseases* 10: 1227-1234.
- Kalish, M.L., Wolfe, N.D., Ndongmo, C.B., McNicholl, J., Robbins, K.E., Aidoo, M., Fonjungo, P.N., Alemnji, G., Zeh, C., Djoko, C.F., Mpoudi-Ngole, E., Burke, D.S., et Folks, T.M. (2005). Central African hunters exposed to simian immunodeficiency virus. *Emerging Infectious Diseases* 11: 1928-1930.
- Keele, B.F., Van Heuverswyn, F., Li, Y., Bailes, E., Takehisa, J., Santiago, M.L., Bibollet-Ruche, F., Chen, Y., Wain, L.V., Liegeois, F., Loul, S., Mpoudi-Ngole, E., Bienvenue, Y., Delaporte, E., Brookfield, J.F., Sharp, P.M., Shaw, G.M., Peeters, M., et Hahn, B.H. (2006). Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science* 313: 523-26.
- Korber, B., Muldoon, M., Theiler, J., Gao, F., Gupta, R., Lapedes, A., Hahn, B.H., Wolinsky, S., et Bhattacharya, T. (2000). Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 288: 1789-96.
- Laurent, C., Bourgeois, A., Mpoudi-Ngole, E., Butel, C., Peeters, M., et Delaporte, E. (2004). Commercial logging and HIV epidemic, rural Equatorial Africa. *Emerging Infectious Diseases* 10: 1953-1956.
- Lemey, P., Pybus, O.G., Rambaut, A., Drummond, A.J., Robertson, D.L., Roques, P., Worobey, M., et Vandamme, A.M. (2004). The molecular population genetics of HIV-1 group O. *Genetics* 167: 1059-68.
- Lemey, P., Pybus, O.G., Wang, B., Sak-sena, N.K., Salemi, M., et Vandamme, A.M. (2003). Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. *Proceedings*

of the National Academy of Sciences USA 100: 6588-6592.

McCutchan F.E. (2006). Global epidemiology of HIV. *Journal of Medical Virology* 78: S7-12.

Meertens L., Rigoulet J., Maucière P., Van Beveren M., Chen G.M., Diop O., Dubreuil G., Georges-Goubot M.C., Berthier J.L., Lewis J., et Gessain A. (2001). Molecular and phylogenetic analyses of 16 novel simian T cell leukemia virus type 1 from Africa: close relationship of STLV-1 from *Allenopithecus nigroviridis* to HTLV-1 subtype B strains. *Virology* 287: 275-85

Page, R.D.M. et Holmes E.C. (1998). *Molecular Evolution. A Phylogenetic Approach*. Blackwell Science.

Peeters, M. (2000). Recombinant HIV sequences: their role in the global epidemic. In: *The HIV sequence compendium 2000* (eds. Kuiken, C.L., Foley, B.T., Hahn, B., Korber, B., McCutchan, F.E., Marx, P., Mellors, J., Mullins, J., Sodroski, J., and Wolinsky, S.). Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos Laboratory, Los Alamos, NM. USA. pp. 39-54.

Peeters, M., et Sharp, P.M. (2000). Genetic diversity of HIV-1: the moving target. *AIDS* 14: S129-140.

Peeters, M., Courgnaud, V., Abela, B., Auzel, P., Pourrut, X., Bibollet-Ruche, F., Loul, S., Liegeois, F., Butel, C., Koulagna, D., Mpoudi-Ngole, E., Shaw, G.M., Hahn, B.H., et Delaporte, E. (2002). Risk to human health from a plethora of simian immunodeficiency viruses in primate bushmeat. *Emerging Infectious Diseases* 8: 451-457.

Pieniazek, D., Rayfield, M., Hu, D.J., Nkengasong, J.N., Soriano, V., Heneine, W., Zeh, C., Agwale, S.M., Wambebe, C., Odama, L., et Wiktor, S.Z. (2004). HIV-2 protease sequences of subtypes A and B harbor multiple mutations associated with protease inhibitor resistance in HIV-1. *AIDS* 18: 495-502.

Plantier, J.C., Gueudin, M., de Oliveira, F., Damond, F., Lemeé, V., Brun-Vezinet, F., et Simon, F. (2004). Rapid discrimination between human immunodeficiency virus type 2 groups A and B by real-time PCR. *Journal of Clinical Microbiology* 42: 5866-5870.

Salemi, M., Strimmer, K., Hall, W.W., Duffy, M., Delaporte, E., Mboup, S., Peeters, M., et Vandamme, A.M. (2001). Dating the common ancestor of SIVcpz and HIV-1 group M and the origin of HIV-1 subtypes using a new method to uncover clock-like molecular evolution. *FASEB Journal* 15: 276-278.

Santiago, M.L., Lukasik, M., Kamenya, S., Li, Y., Bibollet-Ruche, F., Bailes, E., Muller, M.N., Emery, M., Goldenberg, D.A., Lwanga, J.S., Ayoub, A., Nerrienet, E., McClure, H.M., Heeney, J.L., Watts, D.P., Pusey, A.E., Collins, D.A., Wrangham, R.W., Goodall, J., Brookfield, J.F., Sharp, P.M., Shaw, G.M., et Hahn, B.H. (2003). Foci of endemic simian immunodeficiency virus infection in wild-living eastern chimpanzees (*Pan troglodytes schweinfurthii*). *Journal of Virology* 77: 7545-7562.

Santiago, M.L., Range, F., Keele, B.F., Li, Y., Bailes, E., Bibollet-Ruche, F., Fruteau, C., Noe, R., Peeters, M., Brookfield, J.F., Shaw, G.M., Sharp, P.M., et Hahn, B.H. (2005). Simian immunodeficiency virus infection in free-ranging sooty mangabeys (*Cercocebus atys atys*) from the Tai Forest, Côte d'Ivoire: implications for the origin of epidemic human immunodeficiency virus type 2. *Journal of Virology* 79: 12515-12527.

Schim van der Loeff MF, et Aaby P. (1999). Towards a better understanding of the epidemiology of HIV-2. *AIDS* 13: S69-S84.

Semaille, C., Barin, F., Cazein, F., Pillonel, J., Lot, F., Brand, D., Plantier, J.C., Bernillon, P., Le Vu, S., Pinget, R., et Desclos, J.C. (2007). Monitoring the dynamics of the HIV epidemic using assays

- for recent infection and serotyping among new HIV diagnoses: experience after 2 years in France. *Journal of Infectious Diseases* 196:377-383.
- Sharp P.M., Shaw G.M., et Hahn B.H. (2005). Simian immunodeficiency virus infection of chimpanzees. *Journal of Virology* 79: 3891-3902.
- Souquiere S., Bibollet-Ruche F., Robertson D. L., Makuwa M., Apetrei C., Onanga R., Komfeld C., Plantier J. C., Gao F., Abemethy K., White L. J., Karesh W., Telfer P., Wickings E. J., Maucelere P., Marx P. A., Barre-Sinoussi F., Hahn B. H., Muller-Trutwin M. C., et Simon F. (2001). Wild *Mandrillus sphinx* are carriers of two types of lentivirus. *Journal of Virology* 75: 7086-7096.
- Switzer, W.M., Bhullar, V., Shanmugam, V., Cong, M.E., Parekh, B., Lerche, N.W., Yee, J.L., Ely, J.J., Boneva, R., Chapman, L.E., Folks, T.M., et Heneine, W. (2004). Frequent simian foamy virus infection in persons occupationally exposed to non-human primates. *Journal of Virology* 78: 2780-2789.
- Switzer, W.M., Parekh, B., Shanmugam, V., Bhullar, V., Phillips, S., Ely, J.J., et Heneine, W. (2005). The epidemiology of simian immunodeficiency virus infection in a large number of wild - and captive-born chimpanzees: evidence for a recent introduction following chimpanzee divergence. *AIDS Research Human Retroviruses* 21: 335-342.
- UNAIDS/WHO: AIDS epidemic update: December 2006. http://www.unaids.org/en/HIV_data/epi2006. Accessed February 8, 2007.
- Van Heuverswyn, F., Li, Y., Neel, C., Bailes, E., Keele, B. F., Liu, W., Loul, S., Butel, C., Liegeois, F., Bienvenue, Y., Ngolle, E. M., Sharp, P. M., Shaw, G. M., Delaporte, E., Hahn, B. H., et Peeters, M. (2006). Human immunodeficiency viruses: SIV infection in wild gorillas. *Nature* 444: 164.
- Van Heuverswyn F., Li Y., Bailes E., Neel C., Lafay B., Keele B.F., Shaw K.S., Takehisa J., H. Kraus M.H., Loul S., Butel C., Liegeois F., Yangda B., Sharp P.M., Mpoudi-Ngole E., Delaporte E., Hahn B.H., et Peeters M. (2007). Genetic diversity and phylogeographic clustering of SIVcpzPtt in wild chimpanzees in Cameroon. *Virology* 368: 155-171.
- Vandamme A.M., Salemi M., et Desmyter J. (1998). The simian origins of the pathogenic human T-cell lymphotropic virus type I. *Trends in Microbiology* 6: 477-483.
- Van de Woude S, et Apetrei C. (2006). Going wild: lessons from naturally occurring T-lymphotropic lentiviruses. *Clinical Microbiological Reviews* 19: 728-762.
- Vidal, N., Mulanga, C., Bazepeo, S.E., Mwamba, J.K., Tshimpaka, J.W., Kashi, M., Mama, N., Laurent, C., Lepira, F., Delaporte, E., et Peeters, M. (2005). Distribution of HIV-1 variants in the Democratic Republic of Congo suggests increase of subtype C in Kinshasa between 1997 and 2002. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 40: 456-462.
- Wain, L.V., Bailes, E., Bibollet-Ruche, F., Decker, J.M., Keele, B.F., Van Heuverswyn, F., Li, Y., Takehisa, J., Ngole, E.M., Shaw, G.M., Peeters, M., Hahn, B.H., et Sharp, P.M. (2007). Adaptation of HIV-1 to its human host. *Molecular Biology and Evolution* 24: 1853-1860.
- Wertheim, J.O., et Worobey, M. (2007). A Challenge to the Ancient Origin of SIVagm Based on African Green Monkey Mitochondrial Genomes. *PLoS Pathogens* 3: e95
- Wolfe, N.D., Switzer, W.M., Carr, J.K., Bhullar, V.B., Shanmugam, V., Tamoufe, U., Prosser, A.T., Torimiro, J.N., Wright, A., Mpoudi-Ngole, E., McCutchan, F.E., Birx, D.L., Folks, T.M., Burke, D.S., et Heneine, W. (2004). Naturally acquired

- simian retrovirus infections in central African hunters. *Lancet* 363: 932-937.
- Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, Tonimiro JN, Prosser AT, Lebreton M, Mpoudi-Ngole E, McCutchan FE, Birx DL, Folks TM, Burke DS, et Switzer WM. (2005). Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 102: 7994-7999.
- Worobey, M., Santiago, M.L., Keele, B.F., Ndjango, J.B., Joy, J.B., Labama, B.L., Dheda, B.D., Rambaut, A., Sharp, P.M., Shaw, G.M., et Hahn, B.H. (2004). Origin of AIDS: contaminated polio vaccine theory refuted. *Nature* 428: 820.
- Yamaguchi, J., Coffey, R., Vallari, A., Ngansop, C., Mbanya, D., Ndembi, N., Kaptue, L., Gurtler, L.G., Bodelle, P., Schochetman, G., Devare, S.G., et Brennan, C.A. (2006a). Identification of HIV type 1 group N infections in a husband and wife in Cameroon: viral genome sequences provide evidence for horizontal transmission. *AIDS Research Human Retroviruses* 22: 83-92.
- Yamaguchi, J., McArthur, C.P., Vallari, A., Coffey, R., Bodelle, P., Beyeme, M., Schochetman, G., Devare, S.G., et Brennan, C.A. (2006b). HIV-1 Group N: evidence of ongoing transmission in Cameroon. *AIDS Research Human Retroviruses* 22: 453-457.
- Zuckerkindl, E., et Pauling, L. (1965). Molecules as documents of evolutionary history. *Journal of Theoretical Biology* 8: 357-366.

Peeters Martine, Van Heuverswyn Fran,
Delaporte Eric.

Epidémiologie phylogénétique : comprendre
les origines des virus de l'immunodéficience
humaine (VIH) et l'épidémie mondiale.

In : Guégan Jean-François (ed.), Choisy Marc
(ed.). Introduction à l'épidémiologie
intégrative des maladies infectieuses et
parasitaires. Bruxelles : De Boeck, 2009, p.
243-275.

(LMD.Licence Maîtrise Doctorat.Cours
Biologie). ISBN 978-2-8041-5948-1