

## VIH et cofacteurs dans le SIDA



**Luc Montagnier\***  
Fondation Mondiale de Recherche  
et Prévention Sida

**L'**établissement du rôle causal d'un agent infectieux dans une maladie longue chronique est une tâche difficile. Le rôle d'un nouveau rétrovirus dans une nouvelle maladie, le SIDA, que nous avons suggéré dès son isolement en 1983 (1,2), semble maintenant bien établi et largement accepté par la communauté scientifique et médicale. On peut résumer les positions de ses quelques détracteurs en 3 catégories auxquelles nous répondrons brièvement : négation de la maladie, négation du virus ou négation du rôle du virus dans la maladie. L'hépatite chronique d'origine virale est la conséquence, le plus souvent immunomédiée, d'une infection virale chronique (1). L'arrêt durable de la multiplication virale permet de réduire puis d'annuler l'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie et à moyen terme d'espérer une régression de la fibrose, caractéristique des capacités régénératives du foie.

Négation du SIDA en tant que syndrome défini : très rapidement, après sa définition clinique par le CDC, le SIDA a pu être catégorisé biologiquement par une profonde dépression de l'immunité cellulaire d'origine non génétique, donc acquise. Cette dépression fut caractérisée par la perte de la réponse cellulaire aux antigènes de rappel et la chute du nombre de lymphocytes T exprimant le marqueur de surface CD4 dans le sang. Cette immunodépression biologique explique fort bien l'apparition d'infections opportunistes diverses et de cancers particulièrement sensibles à l'immuno-surveillance, qui avaient été vus auparavant chez des sujets immunodéprimés par une chimiothérapie lourde ou atteints de déficiences d'origine génétique. La prédominance de certaines infections opportunistes selon la localisation géographique du patient s'explique bien également par la prévalence préexistante de telles infections : ainsi tuberculose, cryptococcose, chez les patients africains, pneumocystose, toxoplasmose, infection à CMV chez les patients des pays nordiques. L'augmentation de la morbidité et de la mortalité liée à ces affections depuis 1980 dans le pays africains et chez les groupes à risques des pays occidentaux est un phénomène indéniable, d'autant qu'elle est corrélée, quand les examens sont possibles, avec une chute du nombre de lymphocytes CD4+ dans le sang.

### L'efficacité des inhibiteurs spécifiques du VIH est la meilleure démonstration du rôle de ce virus dans cette maladie

Négation du virus : le virus est une entité biologique distincte, bien caractérisée. Dès juin 1983 nous l'avons trouvé proche par sa morphologie en microscopie électronique de la sous-famille des rétro-lentivirus des animaux (Visna, anémie infectieuse du cheval), et ceci a été confirmé par le séquençage de son génome en 1984 et 1985 (3) (4). Les tests de dépistage des anticorps contre les protéines du virus sont maintenant basés sur des antigènes synthétiques, protéines recombinantes purifiées ou peptides fabriqués à partir de ces séquences, ce qui élimine tout contaminant. On connaît la structure en 3 dimensions de sa transcriptase inverse, ce qui a permis la synthèse à la carte d'inhibiteurs relativement spécifiques de cette enzyme, certains d'ailleurs si spécifiques qu'ils inhibent la transcriptase inverse du VIH1, et pas celle du VIH2 ! (Inhibiteurs non nucléosidiques). En centrifugation en gradient de saccharose à l'équilibre, le virus forme une bande étroite où l'on trouve toutes les protéines virales et notamment l'activité de cette transcriptase inverse. Certes, une telle bande contient aussi des vésicules membranaires d'origine cellulaire, et d'ailleurs le virus en bourgeonnant à la surface des cellules emporte avec lui des protéines cellulaires (dont des molécules HLA), et cela pouvait être un facteur de fausse séropositivité, mais je le répète, l'utilisation de protéines synthétiques a éliminé ce problème dans les testes de dépistage de la génération actuelle. Le virus est une entité infectieuse capable de se répliquer, identique à elle-même avec tous ses composants -protéines et acide nucléique- dans des lymphocytes T activés et des lignées cellulaires continues dérivées de lymphocytes T ou de

macrophages. L'isolement de cette entité infectieuse ex-vivo est hautement corrélé avec la séropositivité du patient.

Négation du rôle du virus dans le SIDA : si toutes les immunodépresseions ne sont pas associées avec l'infection par le VIH, en revanche la transmission épidémique du syndrome d'immuno-dépresseion acquise est bien hautement corrélée avec la présence du VIH, qu'elle soit détectée par la présence d'anticorps contre le virus ou de son acide nucléique par PCR. Cette transmission a été observée chez les couples donateurs de sang-transfusés et les partenaires sexuels, et ce, dans tous les continents.

Le virus a une grande spécificité d'infection pour les lymphocytes CD4+ et les macrophages, et certaines souches (pas toutes) sont hautement cytopathogènes pour ces cellules. Comme dans le cas des autres lentivirus des animaux, les effets cliniques de la maladie peuvent apparaître des années après l'infection, mais on peut détecter le virus dans ses sanctuaires, les ganglions lymphatiques, durant la période asymptomatique.

Un virus très proche du VIH2, le SIV, cause une maladie analogue au SIDA après avoir été injecté au macaque, ce qui satisfait totalement un des postulats de Koch.

Enfin, la régression spectaculaire de la morbidité et de la mortalité par SIDA chez les patients traités par des inhibiteurs spécifiques du virus (en particulier inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et inhibiteurs de la protéase) est la meilleure démonstration récente du rôle du virus dans cette maladie.

### Cofacteurs de la transmission sexuelle ou de la progression de la maladie

Si donc le virus est un facteur nécessaire de l'épidémie du SIDA, en est-il un facteur suffisant par lui-même ?

Là est la véritable question et il est étonnant que les détracteurs de la théorie infectieuse du « tout viral » du SIDA n'aient pas sauté sur l'occasion d'en souligner ses faiblesses et ses insuffisances.

Rappelons les principales :

L'épidémie est plus récente que le virus : les études phylogénétiques effectuées à partir des séquences de différents isolats suggèrent que le virus était présent en Afrique bien avant l'épidémie, des dizaines, voire des centaines d'années déjà dans les populations humaines, elles-mêmes infectées probablement à partir de virus présents chez des primates non humains. Or les études sérologiques rétrospectives montrent que l'infection virale était encore extrêmement rare en Afrique avant 1970 (5). Et les populations africaines qui sont le plus en contact avec les singes pour les chasser et aussi les plus isolées des autres ethnies humaines -les Pygmées- sont complètement séro-négatives ! Dans les autres populations africaines, la séropositivité n'a pas gagné à partir de villages -comme d'autres infections endémiques- mais à partir de grandes villes en contact avec les touristes d'autres continents. La séropositivité a brusquement augmenté entre 1970 et 1980, dates de l'expansion de ce tourisme, et cette augmentation a été concomitante de l'apparition du SIDA chez les toxicomanes et

homosexuels à partenaires multiples des grandes villes nord-américaines. Un facteur nouveau -peut-être biologique- doit donc être invoqué pour expliquer le début de l'épidémie.

La physiopathologie de la maladie est complexe : les souches de VIH infectantes sont peu ou pas cytopathogènes, et le nombre de cellules infectées est trop faible -tenant compte de leur renouvellement continu par les cellules souche- pour expliquer leur disparition massive dans le SIDA. En fait, beaucoup de lymphocytes CD4+ non infectés sont prédisposés à mourir d'apoptose chez les patients infectés par le VIH, même en phase asymptomatique, et il existe un stress oxydant important, un déficit précoce en Interleukine 2 qui touchent toutes les populations lymphocytaires, mais peut-être davantage les lymphocytes CD4+. D'autre part, la corrélation entre multiplication virale et maladie n'est pas absolue. Une faible fraction d'individus infectés par le virus n'évolue jamais vers le SIDA. Cette exception devient la règle chez les chimpanzés inoculés avec les souches les plus virulentes de VIH1 ou chez les singes africains infectés naturellement ou en captivité par le SIV. Chez ces derniers la charge virale (nombre de molécules de RNA viral dans le plasma) est aussi élevée que celle du VIH1 chez les patients, apparemment sans dommage pour le système immunitaire (6).

La trithérapie n'entraîne pas de guérison : plus récemment, chez les patients traités par la trithérapie, on s'est aperçu que pour 20% d'entre eux la baisse considérable de la charge virale n'était pas corrélée avec une remontée du nombre des lymphocytes CD4+. Enfin, chez tous les patients ainsi traités, il persiste un réservoir de virus insensible à la trithérapie, prêt à redonner une explosion de multiplication virale, lorsque le traitement est interrompu. La nature rétrovirale de l'infection (intégration du génome viral dans l'ADN cellulaire et latence) n'explique pas à elle seule ce phénomène. Dans les infections hépatiques causées par un virus apparenté aux rétrovirus, le HBV, il est possible d'obtenir en quelques mois une guérison par un traitement antiviral combinant 3TC (inhibiteur de la transcriptase inverse) et interféron, sans retour de la multiplication virale active après interruption du traitement.

La transmission hétérosexuelle, faible au Nord, est prédominante au Sud : les données des modèles animaux (SIV/macaque) suggèrent que les doses nécessaires pour une infection par voie vaginale sont très supérieures à celles nécessaires par la voie rectale ou sanguine. Alors que dans les pays dits développés, les prostituées non toxicomanes restent un groupe peu infecté, il n'en va pas de même en Afrique où leur taux d'infection peut dépasser 50%, voire atteindre 90%. Certes des facteurs comportementaux, certaines pratiques (vagin sec, recherche par les hommes de femmes très jeunes aux muqueuses génitales fragiles), peuvent sans aucun doute jouer un rôle. Il reste cependant que le virus, présent dans le sperme, est plutôt intracellulaire, étant associé à des cellules inflammatoires, et qu'il n'a pas de tropisme particulier pour l'épithélium multicouche du vagin, où il doit se transmettre vite aux cellules cibles (cellules dendritiques, puis lymphocytes). Le mécanisme de passage du virus est enco-

re plus difficile à expliquer pour la transmission femme-homme, exceptionnelle en Europe, mais fréquente en Afrique.

Ces différentes inconnues nous conduisent nécessairement à la notion de cofacteurs, cofacteurs de la transmission sexuelle, cofacteurs de la progression dans la maladie.

### Le ou les cofacteurs ?

Certes, la notion de cofacteurs dans la transmission sexuelle du virus est établie : les ulcères causés par le virus de l'herpes génital (HSV2) augmente la transmission du VIH chez les femmes africaines et l'efficacité de traitements antibiotiques actifs sur les infections génitales d'origine bactérienne (chlamydiae) suggère que cette infection virale n'est pas seule en cause. Mais on peut aller beaucoup plus loin, en proposant l'hypothèse qu'un cofacteur plus spécifique explique à la fois l'origine de l'épidémie, la transmission hétérosexuelle du virus, et son pouvoir pathogène plus élevé. C'est ce que nous avons fait depuis plus de dix ans, à partir de données de laboratoire établies in vitro et ex-vivo.

Résumons-en les principaux arguments :

Au niveau épidémiologique : plusieurs espèces de mycoplasmes (*M. fermentans*, *M. pneumoniae*, *M. penetrans*) sont isolées fréquemment des lymphocytes ou des globules rouges de patients infectés par le VIH. Une forte proportion de ces patients possède des anticorps contre *M. penetrans*, alors que cette espèce est rare dans la population générale européenne ou américaine (mais plus fréquente en Afrique) (8) (9).

In vitro, de tels mycoplasmes augmentent l'effet cytopathogène du virus sur les lymphocytes T CD4+, et possèdent des protéines de surface capables d'activer ces lymphocytes puis d'induire leur apoptose, (10) peut-être par la génération de radicaux libres.

De nos travaux récents, il résulte qu'un couplage physique et fonctionnel se forme entre le virus et le mycoplasme, chacun aidant la multiplication de l'autre.

Des anticorps induits contre des protéines d'adhésion aux cellules des mycoplasmes bloquent la multiplication de souches virales (11), suggérant que des protéines de mycoplasmes sont incorporées dans l'enveloppe virale.

Enfin, à partir du plasma de patients placés sous trithérapie et à charge virale plasmatique indétectable, il est possible d'isoler des formes virales à haute infectivité spécifique et possédant la densité des mycoplasmes.

La confirmation d'une telle hypothèse aurait des conséquences très importantes sur le traitement du SIDA et la mise au point d'un vaccin. Si l'infection génitale est médiée par des protéines de mycoplasme, il est évident que ces dernières doivent être incluses dans toute préparation vaccinale. L'éradication de l'infection nécessiterait également, en addition à la trithérapie, un traitement antibiotique approprié prenant en compte l'extrême capacité de mutation de ces agents, donc de résistance à leurs inhibiteurs, à l'instar du virus vis-à-vis de ses propres inhibiteurs.

### Références

1. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).
2. A new human T-lymphotropic retrovirus : characterization and possible role in lymphadenopathy and acquired immune deficiency syndromes.
3. Nucleotide Sequence of the AIDS Virus, LAV SIMON WAIN-HOBSON, PIERRE SONIGO, OLIVIER DANOS, STEWART COLE, MARC ALIZON Cell, vol. 40, 8-17, January 1985
4. Nucleotide sequence of the visna lentivirus : relationship to the AIDS virus. P. SONIGO, M. ALIZON, K. STRASKUS., et al. Cell, 42, 369-382 (1985)
5. Lymphadenopathy-AIDS virus : from molecular biology to pathogenicity. L. MONTAGNIER Ann. Int. Med., 103, 689 (1985)
6. Simian Immunodeficiency Virus Replicates to High Levels in Sooty Mangabeys without Inducing Disease MARIE-ANNE REY-CUILLE, JEAN-LUC BERTHIER, MARIE-CLAUDE BOMSEL-DEMONTROY, YVES CHADUC, LUC MONTAGNIER, ARA G. HOVANESSIAN AND LISA A. CHAKRABARTI Journal of Virology, 72, N°6, p. 3872-3886, May 1998
7. AIDS-associated mycoplasmas A BLANCHARD & L. MONTAGNIER Ann. Rev. Microbiol. 48, 687-712 (1994)
8. Newly discovered mycoplasma isolated from patients infected with HIV Lo SC, Hayes MM, Wang RYH, Pierce PF, Kotani H, Shih JWK. Lancet 338 : 1415-16 1991
9. Association of Mycoplasma penetrans with human immunodeficiency virus infection. O.GRAU, B. SLIZEWICZ, P. TUPPIN, V. LAUNAY, E. BOURGEOIS, N. SAGOT, M. MOYNIER, A. LAFEUILLADE, H. BACHELEZ, J.P. CLAUVEL, A. BLANCHARD, E. BAHROUI & L. MONTAGNIER. J. of Infect. Dis. 172, 672-681 (1995) High prevalence of antibodies to Mycoplasma penetrans in human immunodeficiency virus-seronegative and -seropositive populations in Brazzaville, Congo. P. TUPPIN, O. DELAMARE, V. LAUNAY, M. GUEGUEN, M.C. SAMBA, L. PAMBOU, L. MONTAGNIER & O. GRAU. Clin. & Diagn. Lab. Immunol., 4, N°6, 787-788 (1997).
10. In vitro influence of Mycoplasma penetrans on activation of peripheral T lymphocytes from healthy donors or human immunodeficiency virus-infected individuals. Y. SASAKI, A. BLANCHARD, H.L. WATSON, S. GARCIA, A. DULIOUST, L. MONTAGNIER & M.L. GOUGEON Infect. Immun., 63, 4277-4283 (1995).
11. Inhibition de l'infectiosité de souches prototypes du VIH par des anticorps dirigés contre une séquence peptidique de mycoplasme. L. MONTAGNIER, D. BERNEMAN, D. GUETARD, A. BLANCHARD, S. CHAMARET, V. RAME, J. VAN RIETSCHOTEN, K. MABROUK & E. BAHRAOUI. C. R. Acad. Sci. Paris, t. 311, Série III, 425-430 (1990).

**Fondation Mondiale  
et Recherche  
Prévention Sida**

**1, rue Miollis 75732 Paris cedex 15**