

Renaud Piarroux

L'énigmatique répartition géographique des «variants» du VIH

Le sida n'est pas dû à un unique virus, mais à un ensemble de virus apparentés, appelés VIH₁ et VIH₂, qui tirent leur origine de virus circulant chez les singes en Afrique. Le plus répandu est VIH₁-M qui a donné lieu à des «variants», appelés «sous-types». En observant la distribution géographique de ces sous-types, on constate que l'un d'eux, le sous-type B domine largement dans les pays occidentaux (Amérique et Caraïbes, Europe occidentale, Australie) alors qu'il est très minoritaire dans le reste du monde, en particulier en Afrique centrale d'où le sida a émergé. Cette anomalie est le point de départ d'une investigation reposant sur l'étude des génomes des VIH collectés au début des années 80 lorsque le sida a été détecté aux Etats-Unis. Elle nous amène à faire un lien entre les premiers cas aux Etats-Unis et en Haïti et à s'interroger sur le rôle potentiel du commerce de produits sanguins entre les

deux pays, à côté des explications en rapport avec le tourisme sexuel.

Introduction

Il y a de cela quelques dizaines d'années, il aurait été difficile d'imaginer que les réflexions sur l'Histoire puissent être alimentées par une discipline scientifique particulièrement hermétique aux néophytes appelée "biologie moléculaire". Pourtant, la détection des acides nucléiques (ADN et ARN) et des protéines dans des échantillons recueillis sur des squelettes, et l'étude de leur évolution au cours du temps, nous livrent aujourd'hui de bien jolies clés de compréhension d'événements historiques passés. Parmi les exemples les plus marquants, on peut citer les travaux de biologie moléculaire qui ont permis de localiser l'origine de la Peste noire, ses liens avec les marmottes grises des montagnes de l'Altaï et son cheminement vers l'actuelle Crimée au travers des empires mongols avant de frapper l'Europe au XIV^e siècle¹. Dans d'autres cas, plutôt que de nous livrer la solution d'un problème, la biologie moléculaire en soumet d'autres à notre réflexion, sortes d'énigmes qu'il convient de résoudre en s'appuyant sur la démarche des historiens. Ainsi, en préambule à l'article de Catherine Ève Roupert sur Luckner Cambronne et sa "banque du sang noir", il nous a paru intéressant de vous soumettre une énigme découlant de travaux de phylogénétique (c'est-à-dire de reconstitution des parentés génétiques par la comparaison des génomes) entre les souches du virus du sida (VIH) qui circulent dans le monde. Pour le VIH on ne parle pas de "variants" comme pour les coronavirus, mais de "types" et de "sous-types". Or, justement, la distribution géographique des différents sous-types du sida nous renvoie vers une de ces énigmes. Pourquoi, alors que l'Afrique centrale est le berceau du sida, les souches du VIH qui circulent majoritairement dans les Amériques et en Europe occidentale sont-elles différentes de celles qui prédominent dans le reste du monde, Afrique centrale incluse? Nous commencerons par présenter les termes de l'énigme, puis nous étudierons

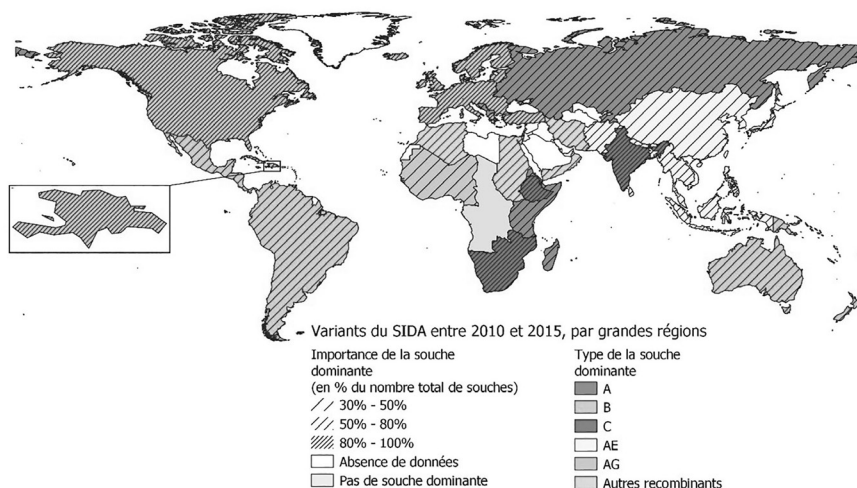
1 Maria A. Spyrou et al., "The source of the Black Death in fourteenth-century central Eurasia," *Nature*, June, 2022.

les apports de la biologie moléculaire pour avancer dans sa résolution. Nous envisagerons ensuite comment ces résultats doivent être contextualisés dans une perspective historique. C'est ce contexte historique qui vous sera présenté dans l'excellent article de Catherine Ève Roupert.

L'énigme de la carte du sida

Depuis quelques décennies, les scientifiques disposent, grâce aux analyses moléculaires de plus en plus précises, d'un outil extraordinaire pour reconstituer les étapes de la propagation des épidémies. Nous l'avons bien vu avec la pandémie de covid-19, son émergence dans la ville de Wuhan, sa propagation à l'ensemble de la planète puis l'apparition de "variants" prenant progressivement le dessus sur leurs ancêtres immédiats pour provoquer de nouvelles vagues épidémiques. Appliquées à l'étude du sida, les mêmes méthodes, consistant à comparer les génomes d'un maximum de souches isolées chez l'homme et à reconstituer leurs liens de parenté, ont abouti à révéler des particularités que l'épidémiologie classique aurait été bien en peine de mettre à jour. Pour bien comprendre la suite, il faut préciser qu'il existe plusieurs virus du sida. Certains sont appelés VIH-1 et d'autres VIH-2. Il existe quatre virus VIH-1 et neuf virus VIH-2 différents chez l'homme. Chacun correspond au passage chez l'homme d'un virus simien, soit depuis les grands singes (chimpanzés et gorilles) pour les virus VIH-1, soit ou depuis d'autres singes (singes verts, mangabeys) pour les VIH-2. Mais de tous ces virus, un seul, VIH-1/M (M pour « main » ou « major » en anglais) est réellement pandémique. Lui-seul s'est propagé sur tous les continents. Il est à l'origine de plus de 98 % des cas de sida dans le monde. Le génome des virus du sida est composé d'une séquence d'ARN longue d'environ 9000 bases qui codent pour tous les gènes de ce virus. On peut l'envisager comme un texte constitué de 9000 lettres (A, C, U et G) qui contiendrait l'information nécessaire à la fabrication de toutes les protéines dont le virus a besoin pour se reproduire. Comme pour les coronavirus, les virus du sida ne se reproduisent pas toujours à l'identique et sont sujets à des mutations. Un peu comme des fautes d'orthographe qui s'accumuleraient au fil du temps à force de recopier un texte et donneraient lieu à des versions de plus en plus divergentes. L'analyse de ces séquences, appelée phylogénétique, permet de situer l'origine de

VIH-1/M au cœur de l'Afrique centrale. C'est là que l'on trouve la plus grande diversité de ce virus. C'est aussi là, plus spécifiquement à Kinshasa (anciennement Léopoldville jusqu'en 1960), qu'ont été obtenues les deux séquences virales les plus anciennes, isolées d'échantillons collectés chez



des patients en 1959 et en 1960. Comparant ces virus à ceux circulant chez les chimpanzés, les scientifiques ont même réussi à établir que le passage du principal virus du sida (VIH-1/M) avait dû survenir autour de 1920 dans le sud-est du Cameroun, là où se trouvent les groupes de chimpanzés qui hébergent les virus les plus proches.

Carte des sous-types de VIH-1/M dans le monde (période 2010-2015)

Carte construite par Martine Piarroux à partir de données de séquençage colligées par Joris Hemelaar et al (Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990–2015 : a systematic review, global survey, and trend analysis, www.thelancet.com/infection Vol 19 February 2019).

Pourtant, lorsqu'on regarde la carte actuelle des sous-types de VIH-1/M, on découvre une répartition géographique pour le moins énigmatique. Plutôt que d'avoir une répartition homogène des descendants du premier virus passé chez l'homme vers 1920, on observe que chacun d'eux semble avoir conquis un territoire spécifique, un peu comme les descendants d'un empereur se seraient partagé l'empire de leur ancêtre commun. Le principal sous-type en termes de nombre de cas, est le sous-type C. Il représente à lui seul près de la moitié des virus VIH-1/M séquencés dans le monde. Mais alors qu'il domine en Ethiopie, dans la partie sud de l'Afrique et en Inde, il est minoritaire en Afrique centrale et en Afrique de l'Est et pratiquement absent ailleurs. Un autre variant d'importance est le sous-type A qui domine en Afrique de l'Est, en Russie et en Asie centrale. Enfin, le troisième par ordre d'importance est le sous-type B. Ce sous-type domine largement dans les Amériques, y compris les Caraïbes, en Europe centrale, en Europe de l'Ouest ainsi qu'en Australie et en Nouvelle Zélande. Il est aussi présent en Afrique centrale d'où il est originaire, mais il y est très minoritaire. Il existe bien d'autres sous-types, désignés par les lettres D, E, F, G etc., et même des recombinaisons entre eux, comme le sous-type AG qui circule beaucoup en Afrique de l'Ouest ou le sous-type AE en Chine et en Asie du Sud. Pour cet article, nous allons nous concentrer sur le sous-type B, celui qui fut à l'origine de l'identification de la pandémie naissante lorsqu'il a été détecté aux Etats-Unis au début des années 80.

Les scientifiques se sont demandé pourquoi celui-là, et pas un autre, avait trouvé le chemin des Amériques depuis l'Afrique centrale, et comment il avait réussi à s'y propager alors même qu'il était relativement minoritaire ailleurs dans le monde, y compris là où avait émergé, dans le bassin du fleuve Congo. C'était d'autant plus intrigant qu'approfondissant l'analyse, certains chercheurs avaient montré que la proportion entre les différents sous-types s'était modifiée au cours du temps en Afrique centrale et que plus on remontait dans le temps, plus le sous-type B semblait peu représenté par rapport aux autres sous-types. Ainsi, durant les années 90, il ne représentait qu'environ 2 % des souches isolées en Afrique centrale (il n'est pas possible de remonter plus en arrière car le nombre de virus séquencés était trop faible avant 1990). Les biologistes en ont déduit une information essentielle pour la suite du raisonnement: s'il y

avait eu un grand nombre d'importations simultanées de virus VIH-1/M vers les Amériques, nous ferions face à une grande diversité de souches, la probabilité que toutes appartiennent à un même sous-type étant d'autant plus faible que celui-ci est rare. Ainsi l'importation, dans les années 60 ou au tout début des années 70, du virus VIH-1/M dans les Amériques tient très probablement à un seul événement, une seule personne, qui a acquis le virus en Afrique centrale et l'a ensuite transmis dans son lieu de destination. S'il y avait eu, par exemple, ne serait-ce que deux événements d'importation indépendants, il est très improbable qu'ils aient tous deux été dus à un sous-type aussi rare que ne l'était le sous-type B au point d'origine.

La polémique sur l'ancêtre du sous-type B

Pour appréhender la suite de l'histoire, il faut maintenant se focaliser sur les variations génétiques au sein de ce sous-type B et nous intéresser à une publication parue en 2007 dans les compte-rendu de l'académie des sciences des Etats-Unis². Dans cette publication, Gilbert et ses coauteurs sont partis d'échantillons de cellules sanguines prélevées en 1982 et 1983 chez six patients d'origine haïtienne atteints de sida. On est alors très tôt dans l'épidémie qui n'a été détecté qu'en 1981 aux Etats-Unis. Grâce à ces échantillons, les chercheurs obtinrent une partie importante de la séquence virale pour cinq des six patients. Durant les années 2000, le séquençage de masse n'est pas généralisé comme c'est le cas actuellement mais cela constitue déjà un moyen d'acquérir des informations intéressantes. En analysant ces séquences, les chercheurs observèrent qu'elles présentaient une diversité importante, plus importante que celle déjà constatée sur des échantillons prélevés sur les patients étatsuniens. Comme la diversité des génomes découlent de mutations qui s'accumulent au cours du temps, ils en déduisirent que le premier virus du sous-type B devait avoir émergé en Haïti autour de l'année 1966 (entre 1962 et 1970), tandis que les mêmes analyses pratiquées sur les patients étasuniens non reliés à Haïti faisaient

2 M. T. Gilbert, A. Rambaut, G. Wlasiuk, T. J. Spira, A. E. Pitchenik et M. Worobey, "The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond," *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS) 104 (47), November 2007: 18566-70.

remonter l'émergence du virus vers 1969 aux Etats-Unis. Ainsi, en 1981, lorsque l'épidémie fut enfin repérée sur le territoire des Etats-Unis, cela faisait environ 11 ans que le virus y circulait, sans être détecté, et trois ans de plus qu'il était présent en Haïti. Cela n'a rien de choquant : le nombre de patients était encore limité et pour un clinicien faisant face à un des premiers malades il devait être difficile d'imaginer qu'une nouvelle maladie venait d'émerger. Quoi qu'il en soit, les scientifiques en avaient conclu que le sida avait d'abord commencé à se propager en Haïti avant de se transmettre à différentes communautés aux Etats-Unis, parmi les homosexuels masculins, chez les toxicomanes utilisant des drogues injectables et parmi les patients hémophiles dont le traitement nécessite des injections de produits dérivés du sang.

Il est nécessaire à ce stade d'indiquer que la parution de l'article suscita des réactions contrastées. Certaines étaient élogieuses, tel le commentaire de Edward Holmes, un universitaire américain grand spécialiste de l'évolution génétique des agents pathogènes. Dans une lettre publiée par le compte-rendu de l'académie des sciences des Etats-Unis³, Edward Holmes insiste d'abord sur le fait que cela coupe court à la polémique qui attribuait l'expansion pandémique du VIH à l'utilisation de cellules de reins de singe dans la fabrication de certains vaccins contre la poliomyélite. Puis il fait ce constat qui nous apporte une possible clé pour comprendre le cheminement de ce sous-type entre l'Afrique et les Amériques :

Plus intéressantes sont les tentatives de Gilbert et coll. de placer ces événements évolutifs dans un cadre temporel historique. [...] Ils ont estimé que la date de propagation du VIH-1 vers Haïti à partir de son ascendance en Afrique se situe entre 1962 et 1970 (avec une date moyenne autour de 1966). Fait important, cette échelle de temps correspond bien à une période où de nombreux Haïtiens sont retournés dans leur pays d'origine depuis le Zaïre, après l'indépendance de ce dernier et les crises politiques qui ont suivi. Parce qu'il a été démontré que la région du Congo joue un rôle central dans la genèse du VIH, la correspondance entre les données de voyage et l'échelle de temps épidémiologique déduite de Gilbert et al. fournit des preuves indirectes solides que l'échelle de temps est globalement correcte. Cette étude met donc en évidence le rôle joué

3 E. C. Holmes, "When HIV spread afar," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, (PNAS) 104 (47), November 2007: 18351-2.

par des facteurs socio-économiques tels que la migration humaine dans l'histoire des maladies infectieuses. De plus, la migration du VIH d'Haïti vers les États-Unis et au-delà est positionnée à la période 1966-1972, soit 30 à 40 ans après que le virus se soit établi pour la première fois dans la population humaine en Afrique.

Mais tous n'étaient pas de cet avis et un deuxième commentaire, publié lui, par des auteurs haïtiens et étasuniens emmenés par William Pape et Paul Farmer, réfutent l'argumentaire de Gilbert et coll., rappelant au passage, la polémique qui était survenue lorsqu'au début des années 80 lorsque les autorités de santé publique des États-Unis avaient inclus les Haïtiens parmi les personnes les plus à risque de sida⁴.

«En 1982, des scientifiques des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont déduit à tort que les Haïtiens couraient un risque accru de contracter le VIH, une généralisation qui a entraîné une stigmatisation nationale sans précédent. L'association a ensuite été abandonnée, mais l'économie d'Haïti ne s'est jamais rétablie. Gilbert et al. relie à nouveau les origines du VIH en Haïti, déclarant que «le sous-type B s'est probablement déplacé de l'Afrique vers Haïti vers 1966», puis vers les États-Unis.»

Réfutant les analyses de Gilbert, ils plaident pour un scénario inversé, où la population haïtienne aurait été contaminée par le tourisme sexuel en provenance des États-Unis.

«L'épidémiologie du SIDA en Haïti réfute également les affirmations des auteurs. Au début des années 1980, l'épidémie était majoritairement masculine et urbaine, suggérant ses origines dans le tourisme sexuel. L'épidémie s'est généralisée en 3 ans lorsque les hommes ont propagé le virus à leurs partenaires féminines, dans les zones rurales et par l'approvisionnement en sang.»

Ce dernier point reliant en partie la généralisation de l'épidémie de sida en Haïti à l'approvisionnement en sang est intéressant car la contribution des contaminations par les transfusions avait été soulignée dès

⁴ J. W. Pape, P. Farmer et coll., "The epidemiology of AIDS in Haiti refutes the claims of Gilbert et al.," *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS) 105 (10), March 2008: E13.

les premières années de l'épidémie dans ce pays. Ainsi, dans un article médical datant de 1988, Liautaud et Pape indiquaient que la transmission par les transfusions de sang ou de dérivés sanguins représentait le mode probable de contamination pour au moins 10 % des cas de sida en Haïti (c'est un chiffre minimum car dans la majorité des cas, l'origine de la contamination n'était pas indiquée dans les observations médicales) et que cette proportion avait eu tendance à diminuer au cours du temps⁵. Une figure de l'article montre d'ailleurs que cette proportion dépassait 20 % en 1983, première année où le phénomène avait été recherché. Ce point est d'autant plus intéressant que la comparaison avec les autres pays des Caraïbes et avec les Etats-Unis, indique qu'il s'agissait d'un phénomène propre à Haïti. Nulle part ailleurs, l'épidémie ne semble avoir frappé aussi fortement les personnes transfusées qu'en Haïti, surtout dans les années suivant immédiatement la découverte du sida.

Pour approfondir ce constat, une investigation avait été menée. Pape et ses co-auteurs en faisaient état dans leur commentaire sur l'article de Gilbert. «Les tests rétrospectifs d'échantillons de sang haïtiens des années 1970 n'ont pas permis d'identifier un seul cas de VIH». Cependant, sauf erreur de notre part, ces tests rétrospectifs avaient été pratiqués sur une échantillon limité (191 sérums) et l'échantillonnage ne ciblait pas le sida (les échantillons de sang avaient été prélevés pour étudier la fréquence de la dengue, une maladie virale transmise par les moustiques). Il était donc tout-à-fait possible de passer à côté d'une circulation du VIH à bas bruit dans la population générale haïtienne. Enfin, Pape et ses co-auteurs ajoutaient une dernière précision, particulièrement intéressante: «aucun cas n'a été retracé jusqu'aux milliers d'Haïtiens payés pour donner du sang aux Américains à cette époque.» Sachant combien les produits sanguins, et particulièrement les produits dérivés du plasma des donneurs, sont susceptibles de transmettre le virus du sida, l'information selon laquelle des milliers d'Haïtiens étaient payés pour “donner” leur sang était d'autant plus importante que celui-ci était ensuite commercialisé aux Etats-Unis, sous forme de plasma ou de produits dérivés du plasma. Notons, que durant les années 80, un scandale était survenu, impliquant le commerce

5 B. Liautaud, J. W. Pape et M. Pamphile, «Le sida dans les Caraïbes», *Médecine et maladies infectieuses*, décembre 1988.

de produits sanguins contaminés obtenus auprès de donateurs payés au Mexique⁶. A cette occasion, il avait été établi que le fait de donner son sang moyennant rétribution augmentait fortement le risque d'être contaminé, et en conséquence, de donner lieu à des produits sanguins contaminants⁷. La raison en était la « réutilisation fréquente du matériel de prélèvement sanguin jetable ».

Arrivé à ce stade de notre histoire, il n'est pas dans mon propos de trancher définitivement. Faisons tout de même le point :

- Les sous-types du virus du sida sont répartis de manière très hétérogène sur notre planète ;
- L'un de ces sous-types, le sous-type B du VIH-1/M, a connu un essor particulièrement marquant dans les Amériques, durant les années précédant immédiatement la découverte de cette nouvelle maladie ;
- Pourtant, il était loin d'être dominant en Afrique centrale au début de la pandémie ;
- Il semble avoir été importé par un unique voyageur, parti d'Afrique centrale et arrivé soit en Haïti (hypothèse posée par Gilbert et coll.) soit vers les Etats-Unis (hypothèse de Pape et coll.) ;
- Parmi les facteurs de risque identifiés par les CDC aux Etats-Unis au tout début de l'épidémie figure le fait d'être homosexuel masculin, l'utilisation de drogues injectables, les traitements par les produits sanguins (hémophilie) et le fait d'être d'origine haïtienne ;
- En Haïti, le profil des premiers patients était différent de celui trouvé dans les autres pays, avec une minorité de patients homosexuels ou bisexuels, un nombre presque égal de patient ayant eu une transfusion sanguine et pratiquement aucun toxicomane ;

6 P. Volkow et C. Del Rio, "Paid donation and plasma trade: unrecognized forces that drive the AIDS epidemic in developing countries," *International Journal of STD and AIDS* 16 (1), January 2005: 5-8.

7 C. Avila, H. C. Stetler, J. Sepúlveda, E. Dickinson, K. G. Castro, J. W. Ward, G. Romero et J. L. Valdespino, "The epidemiology of HIV transmission among paid plasma donors, Mexico City, Mexico," *AIDS* 3 (10), October 1989: 631-3.

- Enfin, il apparaît que dans la période précédant l'émergence du sida aux Etats-Unis et en Haïti des «milliers d'Haïtiens» avaient été payés pour «donner du sang aux Américains».

À ce stade, on ne peut rien dire de plus si on ne repositionne pas le problème dans un contexte historique. Que se passait-il en Afrique centrale et plus particulièrement au Zaïre dans les années soixante? Quels échanges, quels flux de personnes existait-il avec les Etats-Unis? Et entre le Zaïre et Haïti? Par quelle voie, le sida a-t-il pu ensuite passer des Etats-Unis jusqu'en Haïti, ou d'Haïti jusqu'aux Etats-Unis? Qu'en était-il du commerce des produits sanguins à cette époque? Dans quelle mesure la population haïtienne a-t-elle servi de fournisseur de sang pour les Etats-Unis? Et dans quelles conditions? Ni la phylogénétique, ni l'épidémiologie classique ne sont en mesure de répondre seules à ces questions, il est temps de passer le relai et d'envisager ces événements sous leur angle historique. C'est à cet exercice que s'est livrée Catherine Ève Roupert dans l'article qui va suivre.

Renaud Piarroux est un médecin et pédiatre spécialisé dans les maladies infectieuses et la médecine tropicale, ainsi qu'un docteur en microbiologie et biologie cellulaire. Actuellement, il dirige le service de parasitologie et mycologie médicale à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Professeur à la faculté de médecine de Sorbonne Université et chercheur à l'Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique (Unité INSERM 1136), il joue un rôle central dans le domaine de la santé publique et des maladies infectieuses. Depuis près de 30 ans, Renaud Piarroux est engagé dans la lutte contre les épidémies, travaillant régulièrement à la demande d'organisations humanitaires, de l'UNICEF, de l'OMS et d'institutions françaises telles que l'AP-HP et les ARS. Son expertise s'est notamment illustrée dans la lutte contre le choléra en Haïti et en Afrique, ainsi que

dans la réponse de l'AP-HP face à la pandémie de COVID-19. L'un des faits marquants de sa carrière a été l'investigation qu'il a menée sur l'origine de l'épidémie de choléra en Haïti, où il a mis en lumière l'importation du choléra suite à une relève de casques bleus de l'ONU. Auteur et coauteur de plusieurs ouvrages, dont *Choléra, Haïti : histoire d'un désastre*, *La vague : l'épidémie vue du terrain* et *Pourquoi les pandémies?*, Renaud Piarroux a également signé plus de 300 publications scientifiques sur les épidémies, les maladies infectieuses et leur diagnostic.

