

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة محمد بوضياف / المسيلة
UNIVERSITÉ MOHAMED BOUDIAF DE M'SILA



FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE ET BIOCHIMIE

MÉMOIRE : Master Académique
FILIÈRE : Sciences Biologiques
OPTION : Microbiologie Appliquée

Présenté par :
BENAZI Nabil
CHETTOUH Hanane
ZAIRI Safaa Nour Elimane

Thème :

**Origine et dynamique de l'infection par le
VIH-1 de sous-type CRF02_AG en Algérie**

DEVANT LE JURY :

Dr. Mohamed Lamine FREIDJA

MCA

Encadreur

Dr. Abderrahim BENSLAMA

MCB

Examineur

Mr. Abdenassar HARRAR

MAA

Examineur

Année universitaire: 2020/2021

Remerciement

*Avant toute chose, nous remercions « الله » qui nous a donné la patience,
le courage et la volonté pour réaliser ce mémoire.*

*Nous remercions Dr. M. L. FREIDJA
pour ses efforts et ses précieux conseils*

*Enfin, nous remercions toute personne qui a participé de près ou de loin pour accomplir ce
modeste travail*

*Nabil
Hanane
Safaa Nour Elimane*

Dédicace

A ma femme et mes enfants

Nabil

Dédicace

Des jours passent de notre vie qu'on a commencée par un pas et nous voilà aujourd'hui en train de récolter les fruits d'une marche des années où notre objectif était clair et nous sommes arrivés, grâce à Dieu, malgré les difficultés rencontrées.

Au cœur tendre, la bougie qui s'allume pour m'éclairer la voie, à maman l'origine de la patience et d'espoir qui a toujours été à mon côté et elle l'est encore. À mon père mon idole dans la vie que je porte fièrement son nom, que Dieu vous bénisse.

À mes sœurs Marwa, Amina

et mes frères Yahya, et Ahmed, Soufiane .

À mes copines Radia, Souria, Hanane, Omar

À tous les étudiants (sciences naturelles) de

la section 2021 et à tous nos professeurs, j'espère que ce travail aura un intérêt scientifique.

Je dédie le fruit de mes efforts et mes pensées.

Safaa Nour Elimane

Dédicace

A ma très Chère Mère KHLIFA Saliha

A mon cher Père Kheirani

Qu'ils trouvent en moi la source de leur fierté

A qui je dois tout

A mes très chers frères Mohammed, Yacine, Wahid et mes sœurs Abir et maram

Puisse Dieu vous donner santé, bonheur, courage et surtout réussite

A mes Amis

A tous ceux que j'aime.

Hanane

Table des matières

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

Introduction générale 1

PARTIE TEORIQUE

Chapitre I: généralité sur le VIH/SIDA

| | | |
|----|---|----|
| 1. | origine simienne des VIH..... | 4 |
| 2. | Découvert du VIH : circonstances et chronologie | 6 |
| 3. | Caractères virologiques du VIH | 7 |
| | La classification du VIH | 7 |
| | La structure du VIH..... | 10 |
| | Organisation génétique | 13 |
| 4. | Epidemiologie du VIH | 17 |
| 5. | Pysiopathologie | 17 |
| | Les modes de transmission du VIH | 17 |
| | Tropisme et récepteurs du VIH | 18 |
| | Cycle de réplication du VIH..... | 19 |
| | La classification des différentes manifestation de l'infection VIH..... | 20 |
| 6. | Le traitement de l'infection par le VIH / SIDA | 20 |
| | cibles thérapeutique..... | 20 |
| | Molécules disponibles..... | 21 |

Chapitre II : Variabilité et diversité génétique du VIH

| | | |
|----|--|----|
| 1. | La diversité génétique | 23 |
| | La diversité génétique du VIH -1 | 23 |
| 2. | Mécanisme de variabilité | 27 |

Chapitre III: La situation épidémiologique en Algérie

| | | |
|----|----------------------------------|----|
| 1. | Cas de séropositifs au VIH | 28 |
| 2. | Cas du SIDA | 30 |

Table des matières

PARTIE PRATIQUE

| | |
|--|----|
| 1. Introduction | 33 |
| 2. Patients et méthodes | 33 |
| Lieu d'étude | 33 |
| Patients..... | 33 |
| Méthodes..... | 35 |
| Choix des taxons | 35 |
| Base de données génomiques GenBank..... | 35 |
| Traitement des séquences..... | 37 |
| Alignement multiple des séquences | 37 |
| Analyse phylogénétique | 39 |
| 3. Résultat et discussion | 41 |
| Caractéristiques des patients | 41 |
| Caractéristiques anthropométriques | 41 |
| Répartition des patients selon le sexe..... | 41 |
| Artition des patients selon l'origine géographique | 41 |
| Résultats du géotypage | 42 |
| Fichier FASTA env | 42 |
| Capture des sorties de résultat fournie par logiciel BEAST-2 | 43 |
| La date du premier cas de sida en Algérie (tMRCA) avec le taux d'évolution | 43 |
| Réparation phylogénétique des cas de sida en Algérie | 43 |
| Conclusion Générale..... | 46 |
| Bibliographie | |
| Glossaries | |
| Résumé | |
| Les mots clés | |

LISTES DES ABREVIATIONS

LAV: Lymphadenopathy Associated Virus
HTLV III : Human T Lymphotropic Virus
HIV : Human Immunodeficiency Virus
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
SIV : virus de l'immunodéficience simienne
SIDA : Syndrome d'immunodéficience Acquise
CDC: Centers for Disease Control and Prevention
RT : rétrotranscriptase virale
IN : intégrase virale
ECP : effet cytopathique
PMBC : peripheral blood mononuclear cell
SIV : Simian immunodeficiency virus
PR : protéase
Gag: group-specific antigen
Pol: polymérase
Env : enveloppe
LTR : long terminal repeat
SU : protéine de surface, gp120
TM : protéine transmembranaire, gp41
MA : matrice, p17
CA : capsid, p24
NC : nucléocapsid, p7
Vif : Viral infectivity factor
Vpr : viral protein R
Vpu : Viral protein unique
Nef : Négative factor
IV : Intraveineuse

ADN: acide désoxyribonucléique
ARN: acide ribonucléique
ARNm: acide ribonucléique messenger
CD4: cluster of differentiation 4
gp120: glycoprotéine 120

Listes d'abréviations

gp41: glycoprotéine 41

FDC: follicular dendritic cell

CCR-5: C-C chemokine Receptor type 5

CXCR-4: C-X-C chemokine Receptor type 4

CVp : charge virale plasmatique

ARV : antirétroviral

INTI : Inhibiteurs nucléosiques de la transcriptase inverse

INNTI : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

IP : Inhibiteurs de l'aspartyl protéase

INI : Inhibiteurs de l'intégrase

IF : Inhibiteurs de fusion

M : Majeur

O : Outlier

N : non M non O

CRF : formes recombinantes circulantes

URF : formes uniques recombinantes

LNR : Laboratoire National de Référence

IPA : Institut Pasteur d'Algérie

LISTE DES TABLEAUX

| PARTIE THEORIQUE | | |
|-------------------------|--|-----------|
| Tableau 1 | Classification des lentivirus | 9 |
| Tableau 2 | Nombre de sérums VIH-1/O réactifs identifié parmi les patients séropositifs pour le VIH dans 12 pays d'Afrique | 24 |
| Tableau 3 | Répartition des cas de séropositivité pour le VIH selon l'âge et le sexe | 28 |
| Tableau 4 | Répartition des cas de séropositivité pour le VIH selon la région de résidence | 30 |
| Tableau 5 | Répartition des cas de Sida selon l'âge et le sexe | 30 |
| Tableau 6 | Répartition des cas de Sida selon la région de résidence | 31 |
| PARTIE PRATIQUE | | |
| Tableau 1 | Caractéristiques moléculaires et les répartitions géographiques de 34 échantillons algériens du VIH-1 sous-type CRF02_AG | 34 |

Liste des figures

LISTE DES FIGURES

| Figures | Titres | Page |
|------------------------|---|-----------|
| PARIE THEORIQUE | | |
| Figure 1 | Images des différents chimpanzés et les gorilles ancêtres et principaux réservoirs du VIH. | 4 |
| Figure 2 | l'origine simienne du VIH | 5 |
| Figure 3 | Représentation des principaux composants d'une particule virale (VIH) mature | 11 |
| Figure 4 | Structure et organisation du génome du VIH-1 | 14 |
| Figure 5 | structure de génome vira | 16 |
| Figure 6 | Cycle de réplication du VIH-1 | 18 |
| Figure 7 | Arbre phylogénétique à partir de 190 séquences de VIH-1/M . | 23 |
| Figure 8 | Arbre phylogénétique du VIH-1 et du VIH-2 mettant en évidence leur diversité génétique et leur origine commune à celle des SIV. | 25 |
| Figure 9 | Répartition des sous-types viraux du VIH-1 majoritaires dans le monde | 26 |
| Figure 10 | Représentation schématique de la diversité génomique du VIH-2. | 26 |
| PARTIE PRATIQUE | | |
| Figure 1 | l'étape d'entrée des séquences de AY828839 à AY828948 dans la GenBank | 35 |
| Figure 2 | l'étape de téléchargement des séquences en format FASTA. | 36 |
| Figure 3 | l'interface de Menu principal de logiciel MEGA version 5. | 37 |
| Figure 4 | Interface d'un exemple des séquences ajoutées dans le logiciel MEGA. | 38 |

Liste des figures

| | | |
|------------------|--|-----------|
| Figure 5 | Interface du logiciel BEAST2 | 40 |
| Figure 6 | Sortie de l'écran BEAST2 pour l'analyse. | 40 |
| Figure 7 | Répartition des patients selon le sexe | 41 |
| Figure 8 | Répartition des patients selon l'origine géographique | 42 |
| Figure 9 | Traceur montrant un résumé de la série BEAST2 de données des séquences ENV du VIH-1 sous-type CRF02_AG en Algérie avec une longueur de chaîne MCMC de 200*108. | 43 |
| Figure 10 | L'arbre phylogénétique obtenu à partir de l'alignement des gènes env | 43 |
| Figure 11 | carte indiquant la répartition géographique des échantillons [gènes env] | 45 |

INTRODUCTION GENERALE

Introduction

C'est en 1981 pour la première fois aux Etats-Unis que l'alerte concernant un syndrome nouveau fut donnée : plusieurs cas d'infections pulmonaires dues au *Pneumocystiscarinii*, furent signalés chez des hommes jeunes, homosexuels, sans antécédent de maladie immunodépressive. Très vite naquit la conviction d'un agent transmissible entre les individus, par voie sexuelle et par voie sanguine puisque rapidement dès 1982 furent reconnus des cas de cette même maladie chez les toxicomanes aux Etats-Unis et chez les hémophiles (**KATLAMA, 1989**).

En 1983, un agent responsable est isolé en France par des chercheurs de l'Institut Pasteur: il s'agit d'un virus appartenant à la famille des rétrovirus. Ce virus sera successivement dénommé LAV (Lymphadenopathy Associated Virus), HTLV III (Human T Lymphotropic Virus) puis finalement HIV (Human Immunodeficiency Virus) ou VIH pour la version française correspondant au Virus de l'Immunodéficience Humaine (**KATLAMA, 1989**).

Le virus détruit progressivement le système immunitaire, directement en infectant les cellules exprimant le CD4 et notamment les lymphocytes T (LT) CD4+, ou indirectement du fait de l'activation immunitaire continue et d'une induction apoptotique (**Blot et Piroth, 2012**).

Notre étude qui vient s'inscrire sous cette thématique dans un but de tracer l'histoire phylogénétique du VIH d'Algérie de type CRF02-AG. Ce travail qui est fait de deux parties :

- I. Partie théorique, composé de trois chapitres ;
 - Chapitre I : Généralités sur le VIH/ SIDA
 - Chapitre II : Variabilité et diversité génétique du VIH
 - Chapitre III : La situation épidémiologique en Algérie
- II. Partie pratique

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I: Généralités sur le VIH/ SIDA

I.1. Origine simienne du VIH

Le VIH vient des virus de singe – virus de l’immunodéficience simienne –, qui sont passés plusieurs fois à l’homme et ont produit des virus différents (Sophie Lhuillier, 2016).

Il existe deux principaux types de virus VIH : le VIH-1 répandu sur l’ensemble des continents et responsable de la pandémie mondiale et le VIH-2 présent principalement en Afrique de l’Ouest. Des virus apparentés appelés Simian Immunodeficiency Virus (SIV) ont été détectés chez plus d’une trentaine d’espèces de singes en Afrique. Les virus VIH-1 sont actuellement classés en trois groupes sur la base de leurs séquences nucléotidiques: le groupe M (Majoritaire), le groupe O (Outlier) et le groupe N (non-M–non-O). Les virus de l’immunodéficience humaine VIH-1 et VIH-2 sont le résultat de plusieurs transmissions interspèces de virus simiens à l’homme. (Roquebert et al., 2008).

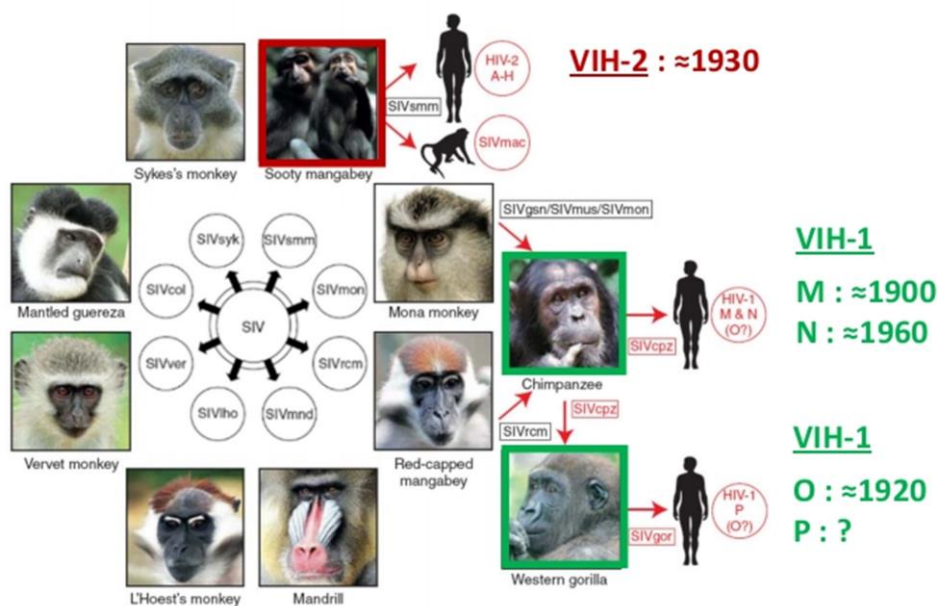
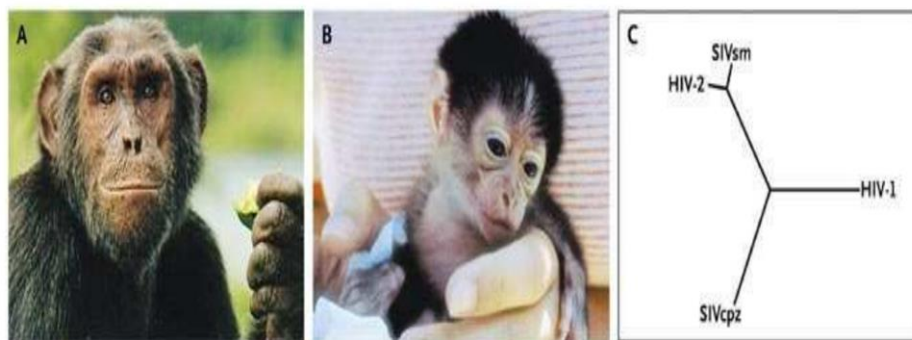


Figure 1: Images des différents chimpanzés et les gorilles ancêtres et principaux réservoirs du VIH. (Descamps, 2015)

Le virus SIVcpzPtt (chimpanzés *Pan troglodytes troglodytes*), infectant des chimpanzés vivant dans le sud et l'ouest du Cameroun en Afrique centrale, serait l'ancêtre des groupes M et N du VIH-1. Le groupe M serait présent dans la population humaine depuis les années 1908, IC 95% [1884-1924] notamment en République démocratique du Congo (RDC) et au Cameroun. Le groupe N, identifié en 1998 au Cameroun, aurait été présent dans la population humaine depuis l'année 1963, IC 95% [1948-1977] (**Kafando, 2019**).

L'ancêtre du VIH-1 du groupe O est présent chez le gorille de l'Ouest (*Gorilla gorilla*) mais les chimpanzés sont le réservoir original du SIVgor et il reste à établir si le VIH-1 du groupe O a été transmis à l'homme par le gorille et/ou le chimpanzé. (**Heuverswyn et al., 2006**).

Le groupe O identifié en 1990 aurait déjà été présent dans la population humaine notamment au Cameroun entre les années 1905 et 1920, IC 95% [1890-1940]. Le VIH-1 du groupe P décrit en 2009 chez une patiente d'origine camerounaise immigrée en Belgique serait probablement apparu dans la population humaine entre les années 1845 et 1989 (Alexis Kafando, 2019). Concernant le VIH-2, au moins huit transmissions interspèces de SIVsm(sooty mangabey) ont eu lieu entre l'homme et le mangabey enfumé (*Cercocebus atys*), correspondant aux huit groupes HIV-2 (**Santiago et al., 2005**).



- A) Le VIH-1 est originaire d'un seul sous type de chimpanzés, *Pan troglodytes*.
- B) Le VIH-2 est originaire du sooty mangabey, *Cercocebus atys*.
- C) Le phénotype radial démontre l'étroite relation entre VIH et SIV. Les distances indiquent le degré relatif d'évolution.

Figure 2: l'origine simienne du VIH (**Stebbing, 2004**)

Cette diversification des sources de transmission du VIH à l'homme expliquerait, du moins en partie, les diverses propriétés génétiques, phénotypiques et cliniques observées, et la difficulté à concevoir un traitement ou un vaccin universel (**Kafando, 2019**).

Sur la base des études moléculaires et de la distribution des séquences génomiques, le VIH serait passé du chimpanzé à l'homme entre 1915 et 1941 (**Korber et al., 2000**).

Chez son hôte naturel, le SIV ne provoque ni le SIDA, ni une déplétion des cellules T CD4+ même en présence d'une forte charge virale (Hahn et al., 2000). En revanche, la transmission du SIV à une autre espèce telle que le macaque rhésus (*Macaca mulatta*) ou l'homme, engendre une perte progressive des cellules T CD4+ et une forte prédisposition aux infections opportunistes (**LEGHMARI, 2008**).

I.2. Découverte du VIH : circonstances et chronologie

Le 5 juin 1981, aux États-Unis, le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) décrivait ce qui allait être les cinq premiers cas de SIDA chez des homosexuels. Qualifié de «gay syndrome» à l'époque, la maladie se traduisait par une immunodéficience sévère accompagnée d'une pneumonie rare à *Pneumocystis carinii* (aujourd'hui *Pneumocystis jirovecii*). En France, le même symptôme est observé chez les patients hémophiles en 1982 (**KONATE, 2011**).

En 1982, les premiers cas français de cette infection désignée alors sous le terme de «gay syndrome» sont recensés, on en déduit que ce mal inconnu se transmet par voie sexuelle. Cependant, la même année on recense à travers le monde des cas de personnes contaminées à la fois chez des Haïtiens, des toxicomanes par voie intraveineuse, et des hémophiles ayant reçu des transfusions sanguines. La contamination se ferait donc aussi par voie sanguine et l'agent infectieux responsable serait un virus (**Marchandot, 2018**).

Le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) est un rétrovirus humain isolé en 1983 à l'Institut Pasteur de Paris [1], à partir d'une biopsie de ganglion lymphatique prélevé chez un patient qui présentait une lymphoadénopathie généralisée. Tout d'abord dénommé «Lymphoadenopathy Associated Virus» (LAV), puis Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), il est responsable du Syndrome de l'Immuno-Déficience Acquise (SIDA) qui entraîne une défaillance du système immunitaire chez des personnes n'ayant aucune autre cause pouvant expliquer cette défaillance (**Guillemette, 2018**).

En 1984, R. Gallo chercheur américain du National Cancer Institute, ayant décrit les

Chapitre I : généralité et diversité génétique du VIH

seuls rétrovirus humains connus à cette période (HTVL I et II) met en évidence ce même virus et le nomme HTLV III pour Human T-cell Lymphotropic virus type III.

Il revendique ainsi la découverte de cet agent infectieux qui sera rebaptisé plus tard HIV (Human Immunodeficiency Virus) par une commission de nomenclature internationale (**Marchandot, 2018**).

Le LAV-1 (Lymphadenopathy associated virus), renommé VIH-1 en 1986, est le premier virus isolé chez une française, observé au microscope électronique et associé au SIDA le 4 février 1983 par l'équipe du Professeur Luc MONTAGNIER, Françoise BARRE-SINOUSI, Jean-Claude CHERMANN (Institut Pasteur de Paris). Il fut nommé HIV-2 et semble moins agressif pour l'organisme que le HIV-1 (**KONATE, 2011**).

De nos jours, les multithérapies ont permis d'augmenter la survie de près de 85% des patients avec une virémie contrôlée. Mais cependant presque trente ans après la révélation de la maladie, les scientifiques sont toujours à la recherche d'un vaccin ou d'un traitement curatif (**Marchandot, 2018**).

I.3. Caractères virologiques du VIH

I.3.1. Classification du VIH

Sur le plan taxonomique, le VIH appartient à la famille des rétrovirus ou Rétroviridae et à la sous-famille des Orthoretrovirinae et au genre Lentivirus (**Moore et al ., 1994**).

Les rétrovirus sont caractérisés par leur mode de réplication médiée par la présence de la rétrotranscriptase virale (RT) et de l'intégrase virale (IN): la RT procède à la transcription inverse des deux brins d'ARN en ADN proviral et l'IN insère l'ADN proviral dans l'ADN de la cellule hôte. Les rétrovirus se subdivisent en trois (03) familles suivant leurs différences morphologiques et pathogéniques.

- Les spumavirus : isolés chez un bon nombre de mammifères, ils ne sont associés à aucune pathologie connue à ce jour.
- Les oncovirus : ce sont les plus anciennement caractérisés. Ils comprennent cinq (05) groupes en fonctions des espèces infectées et de l'existence ou non d'oncogène dans

leur séquence génomique. Appartiennent à cette sous-famille, les human TLymphotropic virus de type 1 (HTLV-1) et de type 2 (HTLV-2) qui furent identifiés chez l'homme en 1980.

- Les lentivirus : c'est la sous-famille à laquelle appartient le VIH.

Ce sont des rétrovirus non oncogéniques. Ils présentent un effet cytopathique (ECP) en culture cellulaire sur les cellules permissives dont les cellules mononuclées sanguines (PMBC : peripheral blood mononuclear cell) stimulées par la phytohéماغglutinine 1,20, et un cycle productif lytique (ou létal) in vivo sur les lymphocytes T CD4+ principalement (KONATE, 2011).

C'est un virus doté d'une grande variabilité génétique. On distingue deux grands groupes de virus en se basant sur l'antigénicité : le virus de type 1 (VIH-1) et le type 2 (VIH-2). D'autres virus apparentés du groupe des lentivirus infectent les primates non humains, il s'agit entre autres du virus de l'immunodéficience simien (VIS) ou Simian immunodeficiency virus (SIV) (Starcich et al., 1986).

Tableau I : Classification des lentivirus (Charpentier, 2011).

| Espèce de lentivirus | Espèce de hôte | Hôte | Pathologie |
|---|----------------|---------------|-------------------------|
| Visna maedivirus | Ongulés | Mouton | Pneumonie, Encéphalite |
| Caprine arthritis encephalitis virus (CAEV) | | Chèvre | Arthrites, Encéphalites |
| Equine infectious anemia virus (EAV) | | Cheval | Anémie |
| Bovine immunodeficiency virus(BIV) | | Bœuf | Immunodéficience |
| Feline immunodeficiency virus (FIV) | Félins | Chat | Immunodéficience |
| Simian immunodeficiency virus Macacus rhesus (SIVmac) | Primates | Singe Macaque | SIDA |
| SIVagm (African green monkey) | | Singe vert | Aucune |
| SIVsmm (sooty mangabey) | | Mangabey | Aucune |
| SIVmnd (mandrill) | | Mandrille | Aucune |
| SIVcpz (chimpanzé) | | Chimpanzé | Aucune |
| VIH-1, HIV-2 | | Homme | SIDA |

I.3.2. Structure du VIH mature

La structure du virion de VIH-1, établie par microscopie électronique, est caractéristique du groupe des lentivirus auquel il appartient. Ces particules présentent un diamètre de 100 à 130 nm. Elles sont constituées d'une enveloppe lipidique (la membrane externe) entourant une première capsid (la matrice) contenant un noyau interne dense (la nucléocapsid ou capsid).

La bicouche lipidique externe de VIH-1 contient des spicules composés par l'association de deux glycoprotéines : la glycoprotéine de surface SU gp120 contenant les déterminants viraux qui vont se fixer à la cellule hôte et la glycoprotéine transmembranaire TM gp41, liée à la gp120, responsable de la fusion de l'enveloppe avec la membrane cellulaire. La protéine MA p17 tapisse la face interne de l'enveloppe et constitue ainsi la matrice. La capsid est formée par la répétition de la protéine Ca p24 chaperonnée par la protéine de nucléocapsid NCp. Ces deux protéines sont issues du gène Gag. La capsid contient le génome viral et les enzymes. Le noyau nucléoprotéique comprend l'ARN génomique associé à des molécules d'ARNt servant d'amorce à la transcription inverse. Ces deux ARN sont eux-mêmes en association étroite avec des protéines NC (Darlix et al. 1990; Prats et al. 1990; Stewart et al. 1990) dont le rôle est de les réunir, de les protéger de l'activité des enzymes cellulaires et d'intervenir dans l'assemblage des virions. La protéine mature Pol compose un système enzymatique complexe réunissant la protéase (PR), la transcriptase inverse (RT) et l'intégrase (IN). D'autres protéines telles Tat, Nef, Vif, Vpr et Vpu sont également présentes dans le virion de VIH-1 (**Samia , 2005**).

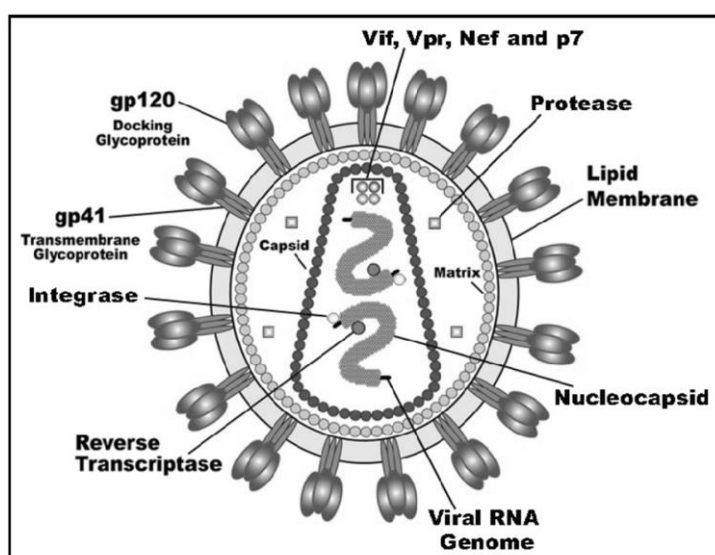


Figure 3: Représentation des principaux composants d'une particule virale (VIH) mature (**Henderson, 2005**)

La figure ci-dessus présente les principaux composants d'une particule virale. Y sont représentés les principales protéines structurales, régulatrices et les enzymes. Figure reproduite avec autorisation: US National Institute of Health (**Henderson, 2005**).

- L'enveloppe virale

Il dérive par bourgeonnement de la membrane cytoplasmique des cellules hôtes. Par conséquent, c'est une bicouche phospholipidique. Elle porte le complexe glycoprotéique transmembranaire (TM : gp41 ou gp36) et la boucle V3 portée par la gp120. La V3 sert à l'attachement simultané du virus au récepteur CD4⁺ et à ses corécepteurs CCR5 ou CXCR4.

La gp 41 quant à elle induit la fusion-lyse de l'enveloppe virale à la membrane cellulaire permettant ainsi l'entrée du contenu virale dans le cytoplasme cellulaire. En l'absence de l'enveloppe, les VIH ne sont plus infectieux. La recherche d'anticorps neutralisant la V3 est une approche convoitée en la conception de futurs vaccins anti-HIV. Elle semble être peu variable d'une souche VIH à l'autre (**Starcich et al., 1986**).

- La matrice

Faite de protéines oligomérisées p17 ou p16, elle tapisse le feuillet interne de l'enveloppe virale. Structuralement, la matrice sert à l'ancrage du complexe gp 41 /gp120 dans l'enveloppe des virions en maturation. Par ailleurs son rôle est associé à l'import nucléaire (Haffar et al, 2000), donc étroitement associé à l'infectivité du VIH.

- La capsid

Sa forme conique est relative aux lentivirus. C'est un antigène d'intérêt (antigénémie p24/p26) dans le diagnostic des infections à VIH.

- Les nucléocapsides (p8 ou p7)

Au nombre de deux (02), chacune contient un ARNsb⁺ et le protège des enzymes virales. Aussi, elle est essentielle dans l'assemblage des particules virales en fin de cycle.

- Les protéines encapsulées

Elles interviennent dans le cycle viral où leurs rôles seront décrits. Entre autres on peut citer :

- Les protéines virales : la Transcriptase inverse (p66 ou p51), l'intégrase (p32), la protéase (p11 ou p12), la protéine (p6), les peptides p1 et p2, les protéines régulatrices Vpr, Vif, Nef, Vpu pour VIH-1 et Vpx pour VIH-2.

- Les protéines d'origine cellulaire : ARNt synthétase, ARNt3lys, cyclophiline A, ubiquitine... (**KONATE, 2011**).

I.3.3. organisation génétique

L'ADN viral ainsi synthétisé s'insère dans l'ADN cellulaire par ses deux extrémités appelées LTR (pour long terminal repeat, séquences terminales redondantes). L'information génétique virale se trouve ainsi intégrée sous forme d'un ADN dit « proviral » définitivement dans le génome cellulaire grâce à l'intégrase virale, d'où elle sera exprimée par l'action de la machinerie transcriptionnelle cellulaire, aboutissant à la synthèse de nouveaux génomes viraux et d'ARN messagers viraux qui seront traduits en protéines. Le génome de tous les rétrovirus suit la même organisation générale :

Gène gag (group antigen) codant les protéines de structure (capside, matrice, nucléocapside, ...);

Gène pol (polymérase) codant les enzymes nécessaires au cycle viral : TI, protéase et intégrase ;

Gène env (enveloppe) codant les glycoprotéines d'enveloppe (gp120 : surface ; gp41 : transmembranaire ou fusion).

Le génome viral comporte, en plus des gènes classiques (gag, pol et env), des gènes de régulation ayant un rôle essentiel dans le pouvoir pathogène du virus (tat, rev, vif, vpr, vpu ou vpx et nef) (**Avettand-Fenoel, 2017**).

Certains gènes expriment leur information sous forme de précurseurs polypeptidiques secondairement clivés. Il en est ainsi de Gag et Pol d'une part, et d'autre part de gp120 et gp41. Le clivage du précurseur Gag-Pol, assuré par la protéase virale, est nécessaire à l'accomplissement du cycle viral ; elle intervient en fin de cycle. En revanche, le clivage de la gp160, précurseur des deux glycoprotéines d'enveloppe, en gp41 et gp120, est assuré par des protéases cellulaires. Les 3 enzymes cibles du traitement antirétroviral actuel sont la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase ; l'on dispose par ailleurs d'anti-gp41, inhibiteurs de la fusion-lyse et d'inhibiteurs du corécepteur CCR5 (**upmc , 2017**).

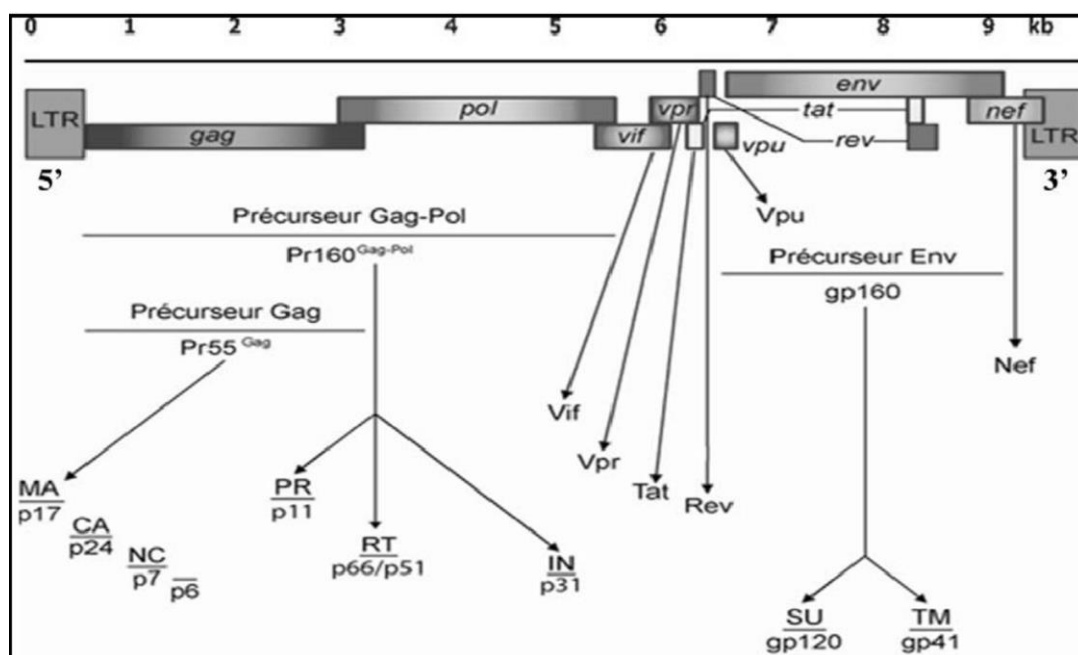


Figure 4: Structure et organisation du génome du VIH-1.(Vidricaire, 2006).

Le schéma ci-dessus illustre les cadres de lecture du génome du VIH-1 et les gènes codants pour les protéines de structures, régulatrices et accessoires flanqués à chaque extrémité par les longues séquences de répétitions terminales (LTR) identiques non traduites en protéines. La taille du génome du VIH-1 est d'environ 9700 paires de bases et approximativement de 9800 paires de bases pour le VIH-2. Abréviations: LTR (long terminal repeat); gag(groupspecific antigen); pol (polymérase); env (enveloppe), SU (protéine de surface, gp120), TM (protéine transmembranaire, gp41), MA (matrice, p17), CA (capside, p24), NC (nucléocapside, p7), PR (protéase), IN (intégrase), RT (transcriptase inverse), Vif (Viral infectivity factor), Vpr (viral protein R), Vpu (Viral protein unique), Nef (Négative factor). Schéma reproduit avec autorisation (Vidricaire, 2006).

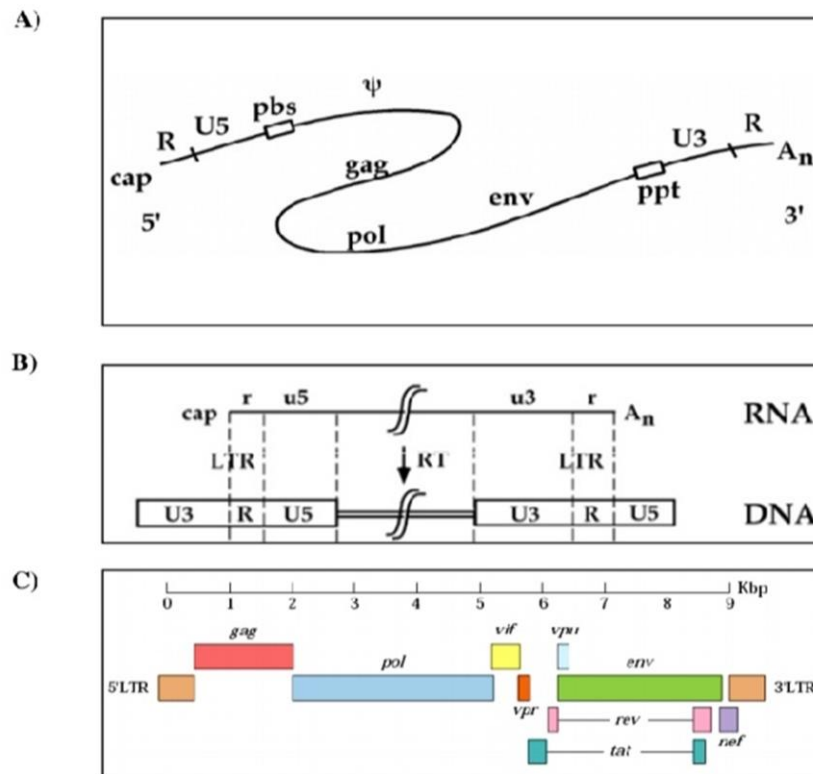


Figure 5: structure de génome vira (LEGMARI, 2008)

I.4. Epidémiologie du VIH

Depuis le début de l'épidémie, 78 millions de personnes (entre 69,5 et 87,6 millions) ont été infectées par le VIH et 35 millions de personnes (29,6-40,8) sont décédées de maladies liées au sida.

En 2015, environ 36,7 millions de personnes (34-39,8) vivaient avec le virus. Une baisse globale des nouvelles infections perdure depuis plusieurs années (6 % depuis 2010) : 2,1 millions de personnes (1,8-2,4) ont été nouvellement infectées par le VIH en 2015 contre 2,2 millions (2-2,5) en 2010.

La tendance est plus marquée chez les enfants puisque 150 000 (110 000-190 000) ont été infectés par le VIH en 2015 contre 290 000 (250 000-350 000) en 2010. Les décès liés au sida ont chuté de 45 % depuis le pic de 2005. Ainsi, en 2015, 1,1 million de personnes (940 000-1,3 million) sont décédées de causes liées au sida contre 2 millions (1,7-2,3) en 2005.

La prise en charge médicamenteuse s'est globalement améliorée ces dernières années. Tous âges et sexes confondus, l'accès aux traitements des personnes vivant avec le VIH s'est accru :

- 46 % (43-50 %) des adultes en 2015 contre 23 % (21-25 %) en 2010 ;
- 49 % (42-55 %) des enfants contre 21 % (18-23 %).

Enfin, 77 % (69-86 %) des femmes enceintes vivant avec le VIH ont accès aux médicaments antirétroviraux pour prévenir la transmission du VIH à leur enfant. En 2015, 17 millions de personnes infectées avaient ainsi accès à la thérapie antirétrovirale (**GERBOUIN et GRELLET, 2017**).

I.5. Physiopathologie

Le VIH parasite le système immunitaire en infectant les lymphocytes CD4 + et les cellules présentatrices d'antigène. Sa réplication persistant source d'activation immune majeure, induit un déficit profond de l'immunité cellulaire, d'apparition progressive, contrastant avec l'intensité des réponses dirigées contre ce virus. Depuis les premières descriptions de sida un nombre considérable d'informations se sont accumulées sur la physiopathologie de l'infection (**Thèze et Debré, 2000**).

I.5.1. Les modes de transmission du VIH

Les modes de transmission du VIH sont : contact sexuel ou exposition au sang (transmission materno-fœtale, toxicomanie IV, exposition professionnelle. . .).

Le risque de transmission dépend : de la charge virale du « contaminant » et de l'existence d'effractions des barrières cutanées et/ou muqueuses du « contaminé » (**CEDEF, 2018**).

- **Sécrétions sexuelles**

Le virus est présent dans le sperme et les sécrétions vaginales.

- **Le sang**

Le VIH est présent dans différentes cellules sanguines : lymphocytes, monophages ; il peut exister également sous forme de particules virales libres. La contamination du sang explique la transmission du virus :

- par transfusion de produits sanguins ou de dérivés
- par utilisation de matériel d'injection contaminé
- par piqûre accidentelle

- **Autres sécrétions**

Si dans certains cas, le virus a pu être isolé, dans la salive ou les larmes, aucun document de transmission par ces seules voies n'a été rapporté ; les différentes enquêtes épidémiologiques réalisées dans l'entourage proche de sujets VIH positifs n'ont jamais mis en évidence d'infection contractée en dehors des contacts sexuels.

Enfin, aucun vecteur animal (en particulier insectes, moustiques) n'a pu être incriminé dans la transmission à l'homme de ce virus.

- **Transmission materno-foetale**

C'est la transmission du virus d'une mère séropositive enceinte à son enfant.

- Contamination in utero
- Contamination lors du passage de l'enfant dans la filière génitale maternelle
- Transmission par le lait maternel (**KATLAMA, 1989**).

I.5.2. Tropisme et récepteurs du VIH

La sélectivité des tropismes du VIH et la sévérité du déficit immunitaire induit par l'infection sont en grande partie liées à l'interaction spécifique entre la glycoprotéine du VIH, la gp120 et la molécule CD4 récepteur de haute affinité au VIH. La molécule CD4 est une protéine membranaire exprimée en forte quantité à la surface des lymphocytes T auxiliaires. Le récepteur CD4 est également exprimé bien qu'à un moindre degré, sur les cellules présentatrices d'antigène: monocytes et macrophages, cellules dendritiques et de Langerhans, et sur la microglie dans le cerveau. Les cellules folliculaires dendritiques (FDC, follicular dendritic cell) quant à elles fixent le VIH à leur surface mais ne sont pas infectables. Le VIH, par son tropisme pour le récepteur CD4, infecte ainsi les cellules centrales du système immunitaire et peut infiltrer la totalité des tissus humains.

Si la molécule CD4 fonctionne comme un récepteur de haute affinité pour la gp120, des récepteurs accessoires sont nécessaires à la pénétration du virus dans la cellule hôte. Plusieurs

corécepteurs, notamment CCR-5 et CXCR4, ont été identifiés au cours de l'année 1996, au terme de longues années de recherches. Les corécepteurs CCR-5 et CXCR-4 utilisés par le VIH sont des récepteurs de chimiokines ou chimo-attractifs. Ces chimiorécepteurs sont exprimés sur les lymphocytes CD4 + et les macrophages et coopèrent avec la molécule CD4 pour permettre l'entrée du virus dans la cellule.

Les cellules T CD4 + représentent la quasi-totalité des cellules de l'organisme infectées par le VIH. Les cellules présentatrices d'antigène dont le taux d'infection par le VIH semble dix à cent fois plus faible, jouent une fonction de réservoir pour le VIH (Thèze et Debré, 2000).

I.5.3. Cycle de réplication du VIH

Si l'interaction entre la gp120 et le récepteur CD4 induit une adhésion entre les deux protagonistes, elle ne suffit pas pour que VIH pénètre dans la cellule. La mise en œuvre de la gp41 et de corécepteurs (récepteurs cellulaires des chimiokines CCR-5 et CXCR-4) est indispensable pour que la fusion des deux enveloppes (virale et cellulaire) aboutisse.

Une fois le génome viral dans la cellule, l'ARN viral est rétrotranscrit en ADN proviral grâce à la transcriptase inverse virale. L'intégrase virale permet alors l'intégration de l'ADN proviral dans le génome de la cellule hôte. Une fois intégré, ce génome se répliquera à l'occasion d'une stimulation cellulaire. L'ARN polymérase II de l'hôte va synthétiser de l'ARNm qui va migrer vers le cytoplasme. L'assemblage des protéines virales nécessite l'action de la protéase, puis l'encapsidation se fait lors du bourgeonnement de la particule infectante (Bonnard *et al.*, 2005).

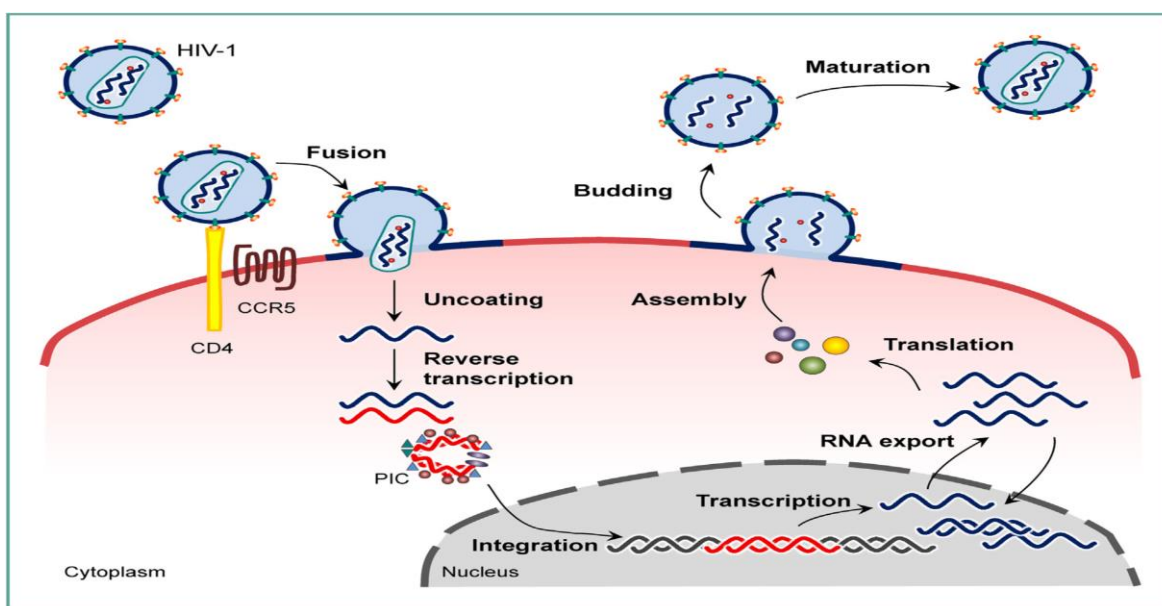


Figure 6 : Cycle de réplication du VIH-1 (Goede *et al.*, 2014)

I.5.4. Classification des différentes manifestations de l'infection VIH

Primo-infection

La primo-infection, période d'invasion de l'organisme par le virus, correspond aux premières semaines suivant la contamination. Le virus se loge tout d'abord dans les tissus muqueux et quelques jours après se répand dans les organes lymphoïdes. Au bout d'une dizaine de jours, le virus devient détectable dans le sang et continue de se multiplier exponentiellement dans l'organisme les jours suivants, avec un pic de charge virale plasmatique (CVp) un mois après la transmission. Pendant cette période, les réponses immunes antivirales apparaissent et le réservoir viral se constitue.

Phase cliniquement asymptomatique

Dans les six premiers mois suivant l'infection, un « équilibre » immuno-virologique se met en place, qui constitue la phase asymptomatique

Stade Sida

Cette phase survient en médiane entre 11 ans après la séroconversion chez les jeunes adultes ayant entre 15 et 24 ans, et 7,7 ans chez les patients de 45 à 54 ans au moment de la séroconversion. Elle est caractérisée par un niveau élevé d'inflammation, un nombre de CD4 inférieur à 200/mm³ et par l'apparition de pathologies opportunistes. En l'absence de traitement ARV, le décès survient entre 12,5 ans après la séroconversion chez les patients ayant entre 15 et 24 ans et 7,9 ans chez les patients de 45 à 54 ans (**UNAL, 2018**).

I.6. Le traitement de l'infection par le VIH/SIDA

I.6.1. Cibles thérapeutiques

Les principales cibles thérapeutiques sont :

1. inhibition de la fusion (IF) et de la pénétration du virus dans la cellule
2. inhibition de la reverse transcriptase (RT), enzyme virale impliquée dans la transformation de l'ARN viral en ADN proviral.
3. inhibition de l'intégrase virale; enzyme qui permet l'intégration de l'ADN proviral dans l'ADN nucléaire de la cellule infectée.
4. inhibition de l'assemblage des protéines virales par inhibition d'une enzyme appelée protéase (IP) (**Gerbouin et Grellet, 2008**).
5. les Antagonistes du CCR5 : co-récepteur indispensable à l'entrée du virus dans le compartiment intracellulaire (**Poizot-Martin, 2010**).

I.6.2. Molécules disponibles

- Inhibiteurs nucléosiques de la transcriptase inverse

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI) s'incorporent dans la chaîne d'ADN proviral du VIH et empêchent son élongation. Ils se comportent comme de faux analogues, entraînant une interruption du cycle de réplication virale et inhibant donc sa multiplication dans les cellules infectées.

- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Chimiquement très différents des INTI, les inhibiteurs non nucléosidiques INNTI ne s'incorporent pas dans la chaîne d'ADN proviral en formation, mais inhibent directement la transcriptase inverse en s'y liant de manière non compétitive, sur un site de liaison spécifique.

Une légère variation apportée par une simple mutation de la transcriptase inverse peut avoir un impact significatif sur la sensibilité du virus aux composants de cette classe, du fait de l'apparition rapide d'un haut niveau de résistance.

Les INNTI doivent donc toujours être utilisés au sein d'une multithérapie puissante, afin d'éviter l'émergence de résistances.

- Inhibiteurs de l'aspartyl protéase

Les IP se fixent sur le site actif de la protéase virale, l'empêchant de catalyser le clivage des polypeptides Gag et Pol du virus. La maturation protéique étant altérée, les virions formés sont inactifs et non infectieux. La protéase virale peut cependant muter, entraînant une forte résistance croisée à l'ensemble de la classe, mais moindre avec les molécules les plus récentes (darunavir, atazanavir).

- Inhibiteurs de l'intégrase

Les INI bloquent l'intégration de l'ADN proviral dans le génome de la cellule infectée.

- Inhibiteurs de fusion

Le seul représentant de la classe des IF est l'enfuvirtide (T-20). Il s'agit d'un peptide de synthèse comportant 36 acides aminés qui inhibe l'entrée du VIH dans les cellules T4.

- Inhibiteurs du récepteur CCR5

Le maraviroc est le seul représentant de la classe des anti-CCR5. Il s'agit d'un inhibiteur d'entrée du virus dans les cellules de l'hôte (**GERBOUIN et GRELLET, 2017**).

Chapitre II : Variabilité et diversité génétique du VIH

II. Variabilité et diversité génétique du VIH

II.1. la diversité génétique

Elle est la résultante des divers mécanismes de variations génomiques, des facteurs de pressions de l'hôte (susceptibilité génétique) et des facteurs pharmacologiques.

Il n'existe pas « un seul », mais une multitude de virus VIH très proches les uns des autres. l'une des caractéristiques essentielles des VIH est leur extrême diversité génétique. Il existe deux types de virus VIH : le VIH-1 présent sur tous les continents et le VIH-2 à localisation plus restreinte notamment en Afrique de l'Ouest.(**Marchandot, 2018**)

II.1.1. Diversité génétique du VIH-1

En Aout 2009, le VIH-1 comptait 4 groupes notés M(Majeur), O(Outlier), N (non M non O) et P.

Le VIH-1_M est composés de 9 sous-types A, B, C, D, F, G, H, J, K (qui divergent entre eux de 15 % en moyenne dans le gène gag et de 25 % dans le gène env) et plus de 45 formes recombinantes circulantes (CRF) (CRF01_AE à CRF45)

et plus de 200 formes uniques recombinantes (URF). Par ailleurs, le sous-type A est composé de quatre sous-sous-types A1, A2, A3, A4, et le sous-type F est du F1 et du F2 (**KONATE, 2011**).

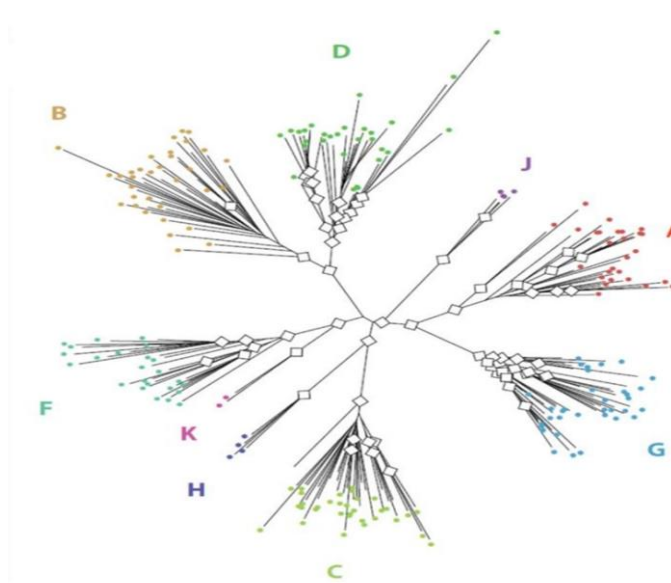


Figure 7 : Arbre phylogénétique à partir de 190 séquences de VIH-1/M (Guillemette, 2018)

Chapitre II : Variabilité et diversité génétique du VIH

Les virus du groupe O ont seulement 50 p. 100 d'homologie au niveau de l'enveloppe avec les souches VIH-1 des autres groupes. Ces virus ne représentent qu'une minorité des souches circulantes. Ils sont retrouvés principalement en Afrique centrale et plus spécifiquement au Cameroun où ils représentent de 2 à 5 p. 100 des VIH-1 et, à moindre degré, circulent dans les pays limitrophes. L'existence de sous-types au sein du groupe O reste controversée.

Tableau (2) : Nombre de sérums VIH-1/O réactifs identifié parmi les patients séropositifs pour le VIH dans 12 pays d'Afrique d'après (Guillemette , 2018)

| Pays | VIH-1 groupe O | |
|--------------|----------------|------|
| | n/N | % |
| Burkina Faso | 0/398 | 0.0 |
| Burundi | 0/97 | 0.0 |
| Cameroun | 7/332 | 2.1 |
| Tchad | 1/619 | 0.16 |
| Congo | 0/288 | 0.0 |
| Gabon | 2/213 | 0.9 |
| Mali | 0/816 | 0.0 |
| Niger | 5/1459 | 0.3 |
| Nigéria | 2/183 | 1.1 |
| Sénégal | 1/1283 | 0.07 |
| Togo | 1/670 | 0.14 |
| Zambie | 0/720 | 0.0 |

Chapitre II : Variabilité et diversité génétique du VIH

1. Le groupe N a très récemment été identifié chez deux (et seulement deux) patients camerounais (Io). L'analyse phylogénétique de la souche complètement séquencée appartenant à ce groupe (YBF30) montre que, pour les gènes gag, pol et la moitié de vif, YBF30 représente une lignée indépendante quoique proche du groupe M. Par contre, pour l'autre moitié de vif, pour env et nef, YBF30 est proche d'une souche isolée chez un chimpanzé (SIV cpz US). YBF30 apparaît ainsi comme un virus recombinant entre lignées virales divergentes du groupe VIH-1/SIV cpz. (Peeters, Delaporte, 1999)
2. Le VIH-1_P récemment découvert en Août 2009, est génétiquement unique à ce jour (KONATE, 2011).

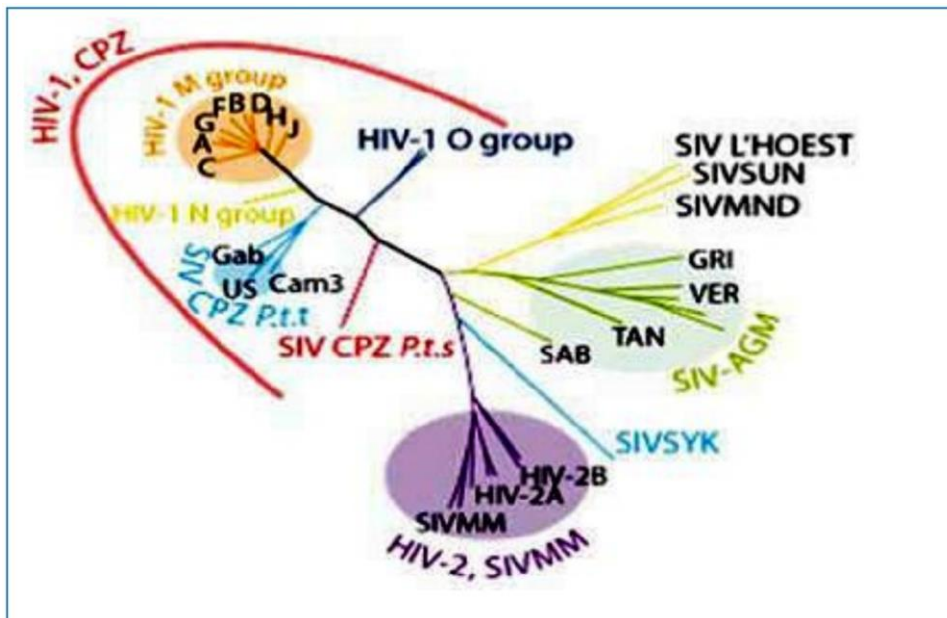


Figure 8: Arbre phylogénétique du VIH-1 et du VIH-2 mettant en évidence leur diversité génétique et leur origine commune à celle des SIV (KONATE, 2011)

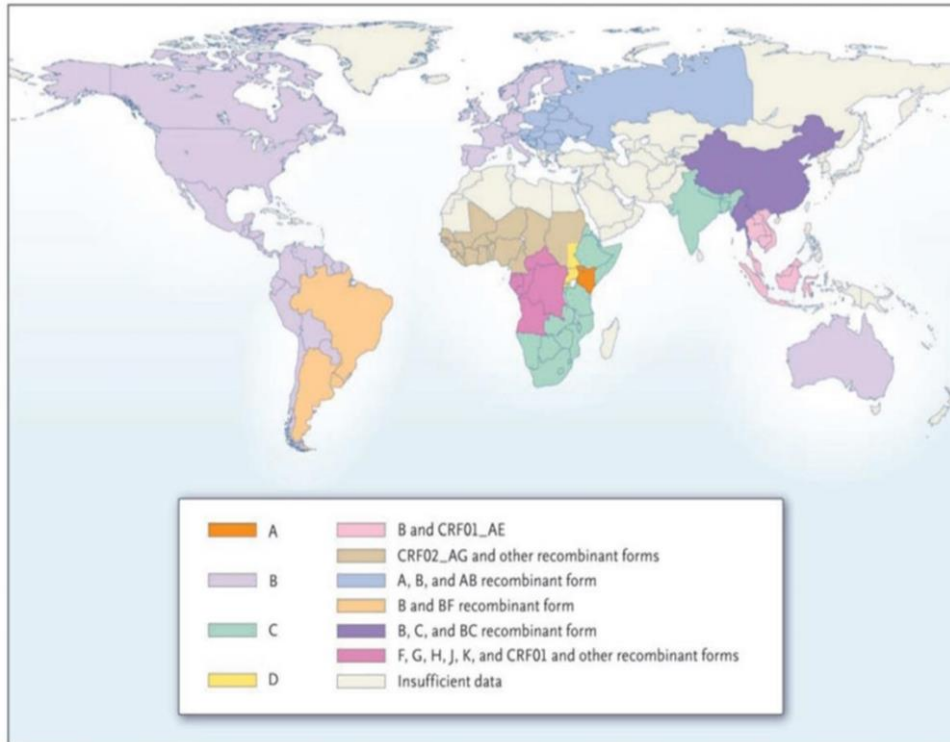
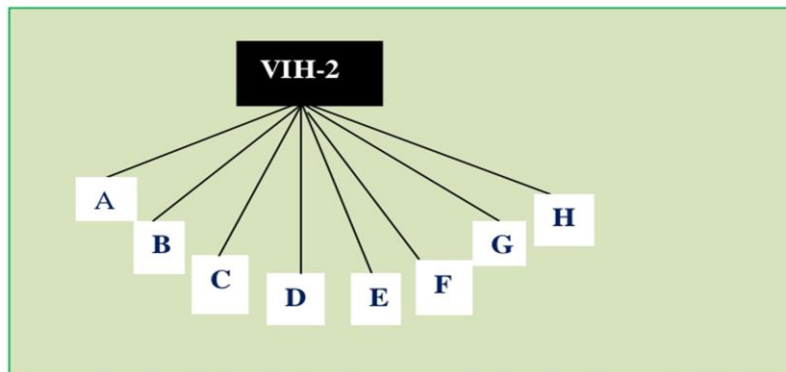


Figure 9 : Répartition des sous-types viraux du VIH-1 majoritaires dans le monde
(Tumiotto, 2018)

II.1.2. Diversité génétique du VIH-2:

Le VIH-2 est génétiquement divisé en huit sous-types A, B, C, D, E, F, G et H dont les sous-types A et B ont une plus grande diffusion épidémique en l'Afrique de l'Ouest. Le VIH-2 est aussi confiné en Asie du Sud (**KONATE, 2011**).



II.2. Mécanisme de variabilité

Le VIH est caractérisé par sa grande variabilité qui est liée à plusieurs facteurs (**Bigaillon et al., 2010**) :

-La non-fidélité de la transcriptase inverse virale, dépourvue d'activité 3'-5' exonucléasique, incorporant ainsi une mutation tous les 10 000 nucléotides. La taille du génome du VIH étant d'environ 9,3 kb, cela signifie l'introduction d'une mutation par génome à chaque cycle de réplication (**Charpentier, 2012**).

- La production, dans l'organisme, d'un nombre important de virus, évaluée à 10^{10} virions par jour (**Bigaillon et al., 2010**).

- des phénomènes de recombinaison lors des cycles réplicatifs (**Tumiotto, 2018**).

Cette variabilité a pour conséquence une diversité génétique importante et l'existence de différents types de virus.

Chez le patient nouvellement infecté, la population initiale de virus est relativement homogène mais elle va rapidement évoluer au fur et à mesure de la multiplication virale pour aboutir à un mélange de souches ou quasi-espèces. La population virale qui a la meilleure capacité répliquative ou fitness va constituer la population majoritaire. Les populations peuvent évoluer de façon différente selon les compartiments (lymphocytes circulants, sperme, LCR...). La capacité d'adaptation du virus à son environnement va permettre au virus d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte ou aux thérapeutiques antirétrovirales par la sélection des souches comportant les mutations de résistance (**Bigaillon et al., 2010**).

chapitre III. La situation épidémiologique en Algérie

Chapitre III : La situation épidémiologique en Algérie

III.1. Cas de séropositifs au VIH

Depuis l'apparition du 1^{er} cas de SIDA en 1985 en Algérie, le nombre de cas d'infection au VIH ne cesse d'augmenter d'année en année. Entre 1985 et 2009, ce sont 4048 cas de séropositifs qui se sont déclarés et un peu plus de 500 nouveaux cas de séropositifs le sont annuellement depuis ces trois dernières années. Néanmoins, le nombre de séropositifs est largement sous-évalué à cause d'un dépistage passif (le plus souvent chez les donneurs de sang) et des seuls résultats de quelques enquêtes de sérosurveillance sentinelle ponctuelles sur certains groupes de la population (Abassi et Youssef, 2010)

Tableau 3 : Répartition des cas de séropositivité pour le VIH selon l'âge et le sexe (LNR/IPA) (Abassi et Youssef, 2010)

| | Période 1985 à 2009 | | | | Année 2009 | | | |
|--------------|---------------------|---------|------------------|--------|------------|---------|------------------|--------|
| | Masculin | Féminin | Sexe non précisé | Total | Masculin | Féminin | Sexe non précisé | Total |
| 0 – 14 ans | 87 | 65 | 6 | 158 | 6 | 9 | 0 | 15 |
| 15 ans et + | 1096 | 896 | 85 | 2077 | 174 | 153 | 19 | 346 |
| non précisé | 789 | 604 | 420 | 1873 | 65 | 88 | 39 | 192 |
| Total (Nbre) | 1972 | 1565 | 511 | 4048 | 245 | 250 | 58 | 553 |
| Total (%) | 48,71 | 38,66 | 12,62 | 100,00 | 44,30 | 45,20 | 10,48 | 100,00 |

Durant la période 1985-2009, la répartition selon le sexe des cas de séropositivité pour le VIH montre que le nombre d'hommes infectés (1972, soit 48,71 %), est légèrement supérieur à celui des femmes infectées (1565, soit 38,66%). En revanche, le nombre de personnes de sexe féminin (250 soit 45,20%) a dépassé le nombre des personnes de sexe masculin (245, soit 44,30%) durant l'année 2009. Les enfants de moins de 15 ans ne représentent que 3,90 % des cas pour la période 1985–2009 et 2,71 % pour l'année 2009 (Abassi et Youssef, 2010).

chapitre III. La situation épidémiologique en Algérie

Tableau 4 : Répartition des cas de séropositivité pour le VIH selon la région de résidence (LNR/IPA) (Abassi et Youssef, 2010)

| | Régions | | | | | | | | |
|----------------------|---------|-------|-------|---------|-------|-----------|----------|-------------|--------|
| | Centre | Est | Ouest | Sud est | Total | Sud ouest | Etranger | Non précisé | Total |
| Période 1985-2009 | Nb | 1 349 | 270 | 1 201 | 655 | 49 | 237 | 287 | 4 048 |
| | % | 33,32 | 6,66 | 29,66 | 16,18 | 1,21 | 5,85 | 7,08 | 100,00 |
| Année 2009 | Nb | 188 | 36 | 191 | 105 | 9 | 20 | 4 | 553 |
| | % | 33,99 | 6,50 | 34,53 | 18,98 | 1,62 | 3,61 | 0,72 | 100,00 |

La répartition des cas de séropositivité par région indique que celles au centre (dont Alger) et à l'ouest (dont Mascara, Saida, Sidi Bel Abbès et Tiaret) déclarent le plus de cas d'infection. S'il n'est pas alarmant dans les chiffres, le nombre de cas signalé ne reflète pas la situation réelle dans le pays (Abassi et Youssef, 2010).

III.2. Cas du SIDA

Tableau 5 : Répartition des cas de Sida selon l'âge et le sexe (LNR/IPA) (Abassi et Youssef, 2010)

| | Période 1985 à 2009 | | | | Année 2009 | | | |
|-----------------|---------------------|---------|------------------|--------|------------|---------|------------------|--------|
| | Masculin | Féminin | Sexe non précisé | Total | Masculin | Féminin | Sexe non précisé | Total |
| 0 - 14 ans | 17 | 14 | 1 | 32 | 1 | 2 | 1 | 4 |
| 15 ans et + | 591 | 341 | 16 | 916 | 53 | 47 | 6 | 106 |
| Age non précisé | 34 | 26 | 1 | 63 | 2 | 1 | 1 | 4 |
| Total (Nbre) | 642 | 381 | 18 | 1 011 | 56 | 50 | 8 | 114 |
| Total (%) | 65,32 | 35,56 | 01,11 | 100,00 | 48,33 | 46,66 | 5,00 | 100,00 |

chapitre III. La situation épidémiologique en Algérie

Si au début de l'épidémie, le sexe féminin représentait le tiers des cas, ces dernières années il représente près de 50% des cas (**Abassi et Youssef, 2010**).

Tableau 6 : Répartition des cas de Sida selon la région de résidence (LNR/IPA) (Abassi et Youssef, 2010)

| | | Régions | | | | | | | | |
|---------|----|---------|-------|-------|---------|-------|-----------|----------|-------------|-------|
| | | Centre | Est | Ouest | Sud est | Total | Sud ouest | Etranger | Non précisé | Total |
| Période | Nb | 240 | 139 | 308 | 145 | 30 | 134 | 15 | 1011 | |
| | % | 23,73 | 13,74 | 30,46 | 14,34 | 2,96 | 13,25 | 1,48 | 100 | |
| Année | Nb | 8 | 10 | 79 | 13 | 0 | 4 | 0 | 114 | |
| | % | 7,00 | 8,77 | 69,29 | 11,40 | 0,00 | 3,50 | 0 | 100 | |

La répartition géographique des cas de Sida, déclarés par le LNR/IPA, notamment pour 2008 et 2009, indique que certaines wilayas de l'ouest (Mascara, Tiaret et Sidi Bel Abbes) présentent les taux d'incidence les plus élevés du pays (**Abassi et Youssef, 2010**).

PARTIE PRATIQUE

1. Introduction

En Algérie, le VIH/SIDA reste un problème de santé publique. Jusqu'à ce jour-ci aucune étude phylogénétique qui clarifie son évolution n'a été réalisée en tenant compte de l'épidémiologie moléculaire du VIH-1 dans notre pays.

Notre objectif principal est alors, de mettre le point sur l'évolution du VIH, type CRF02_AG, en Algérie avec différentes méthodes d'analyses phylogénétiques. De plus d'autres objectifs ont été associés à savoir :

- Analyser les origines des différentes souches de VIH-1 que nous aurions identifiées,
- Déterminer le tMRCA (l'ancêtre commun le plus récent du VIH en Algérie),
- Estimer le taux d'évolution (de mutation) du VIH en Algérie.

2. Patients et méthodes

2.1 Lieu d'étude

L'Algérie peut se glorifier d'avoir les pourcentages les plus élevés consacrés aux dépenses de santé, parmi les pays en voie de développement (6 % de la PIB en 1990). Elle atteint même celui de certains pays développés. Or, nous avons une structure démographique jeune, et donc moins de problèmes de santé que les pays démographiquement vieux, ou tout au moins, des problèmes de santé plus facilement maîtrisables, surtout avec un programme de prévention redynamisé et plus performant. Mais cette caractéristique (population jeune) laisse l'Algérie en permanente veille surtout en matière des maladies sexuellement transmissible notamment le VIH.

2.2 Patients

Pour réaliser notre analyse phylogénétique, nous avons utilisé une population d'étude comptait 34 patients résidents en Algérie, et infectés par le VIH sous-type CRF02_AG originaires de différentes régions géographiques de l'Algérie (Tableau 1). Les patients n'étaient pas traités ou recevaient des médicaments antirétroviraux. Les séquences analysées sont pour des gènes de l'enveloppe (ENV).

Tableau 1 : Caractéristiques moléculaires et les répartitions géographiques de 34 échantillons algériens du VIH-1 sous-type CRF02_AG (Bouzeghoub et al., 2006).

| Patients | RT | Prot | Env | Subtype | Willaya |
|----------|----|------|-----|---------|-------------------|
| 52 01 | 02 | 02 | 02 | | Alger |
| 36 01 | ND | 02 | 02 | | Alger |
| 03 03 | ND | 02 | 02 | | Tiziouzhou |
| 12 02 | 02 | 02 | 02 | | Alger |
| 13 02 | 02 | 02 | 02 | | Alger |
| 48 02 | 02 | 02 | 02 | | Alger |
| 14 03 | 02 | 02 | ND | | Alger |
| 83 03 | 02 | 02 | 02 | | Constantine |
| 116 02 | 02 | 02 | 02 | | Tiaret |
| 93 01 | ND | 02 | 02 | | Chlef |
| 66 02 | 02 | 02 | 02 | | Chlef |
| 84 02 | 02 | 02 | 02 | | Bourdj- M'nail |
| 36 03 | ND | 02 | 02 | | Tamanrasset |
| 106 02 | ND | 02 | 02 | | Tamanrasset |
| 10 01 | 06 | 02 | 02 | | Alger |
| 12 01 | 06 | 02 | 02 | | Bejaia |
| 21 03 | 06 | 02 | 02 | | Oran |
| 114 02 | 06 | 02 | ND | | Alger |
| 70 01 | 06 | 02 | 02 | | Oran |
| 82 03 | 06 | 06 | 02 | | Saida |
| 03 02 | 06 | 06 | 02 | | Mascara |
| 72 03 | 06 | 06 | 02 | | Souk ahras |
| 04 03 | 06 | 06 | 02 | | M'sila |
| 68 01 | 06 | 02 | 02 | | Sidi-Belabes |
| 15 01 | 06 | 02 | ND | | Eloued |
| 39 02 | 06 | 06 | 02 | | Tougourt |
| 80 01 | 06 | 02 | ND | | Tamanrasset |
| 57 01 | 02 | 02 | B | | Ain salah |

| | | | | | |
|--------|----|----|----|--|-------------|
| 26 02 | 02 | B | ND | | Tamanrasset |
| 96 02 | ND | 02 | A | | Ain salah |
| 115 02 | 02 | 02 | A | | SidiBelabes |
| 71 01 | 02 | 02 | G | | Tamanrasset |
| 61 03 | B | 06 | 02 | | M'sila |
| 106 03 | B | 06 | 02 | | Maghnia |
| 77 03 | G | 02 | B | | M'sila |

2.3 Méthodes

2.3.1 Choix des taxons

On choisit de travailler avec les gènes d'enveloppe du VIH-1, ce choix n'est pas aléatoire, le gène env du VIH en générale est mis toujours sous pression de sélection génétique par conséquent la vitesse évolutive du VIH est plus élevée sur le gène env que sur les gènes gag et pol. En effet, le gène env code pour un précurseur des glycoprotéines gp120 et gp41 qui sont exposées à la surface du virion et mutent beaucoup afin de s'échapper au système immunitaire.

2.3.2 Base de données génomiques GenBank

GenBank est une base de données américaine « Nucléotide », en accès libre, qui a été créée au Centre national pour l'information biotechnologique (NCBI) dans le cadre de la collaboration internationale sur le séquençage des nucléotides (INSDC selon le sigle anglais). Cette banque est mise à jour régulièrement grâce à des échanges quotidiens de séquences avec la banque européenne EMBL et la banque japonaise DDBJ. Afin de réaliser une reconstruction phylogénétique du VIH, nous récupérons les séquences qui se trouvent au niveau de la base de données « GenBank ». Les numéros d'accès GenBank pour les séquences rapportées dans cette étude sont AY828839 à AY828948 pour les séquences env. Pour récupérer ces séquences nous passons par plusieurs étapes distinctes :

1. Ouvrir l'URL suivante : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/>
2. Entrer les numéros d'accessions des séquences de AY828839 à AY828948 (**Figure 1**).
3. Télécharger les séquences sous forme fichier FASTA (**Figure 2**).

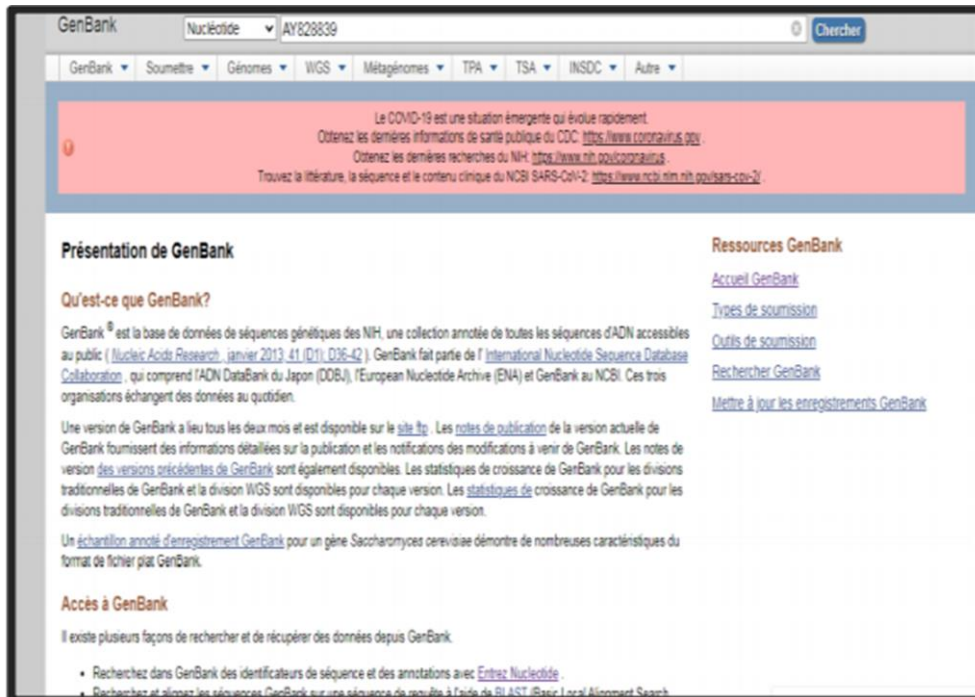


Figure 1: l'étape d'entrée des séquences de AY828839 à AY828948 dans la GenBank



Figure 2 : l'étape de téléchargement des séquences env sous format FASTA.

2.3.3 Traitement des séquences

Les séquences sans informations géographiques ont été écartées de l'analyse. Les séquences du VIH-1 en provenance d'Algérie ont été séparées et sélectionnées manuellement afin de maximiser la longueur du segment analysé ainsi que le nombre de séquences. Selon ces critères, 34 séquences virales algériennes du VIH-1, type CRF02_AG, couvrant environ 347 pb de l'enveloppe gp120, ont été sélectionnées. Les séquences ont été séparées, et importées dans le logiciel d'analyse moléculaire de la génétique évolutive version 5.0 (MEGA 5.0) individuellement (**Kumar *et al.*, 2018**).

2.3.4 Alignement multiple des séquences

Avant l'étape de l'alignement, les séquences nucléotidiques ont été vérifiées à l'aide du logiciel MEGA (MEGA 5.0) qui est un logiciel consacré pour la construction des alignements de séquence et des arbres phylogénétiques. Selon le principe du maximum de vraisemblance (ML) pour inférer des arbres évolutifs de meilleur ajustement des modèles de substitution (de nucléotides ou d'acides aminés), la déduction et les séquences ancestrales (avec de probabilités) et l'estimation des taux d'évolution des sites. Cette version de MEGA est destinée pour la plate-forme Windows, et il a été configuré pour une utilisation efficace sur Mac OS X et Linux (**Tamura, 2011**) (**Figures 3 et 4**).

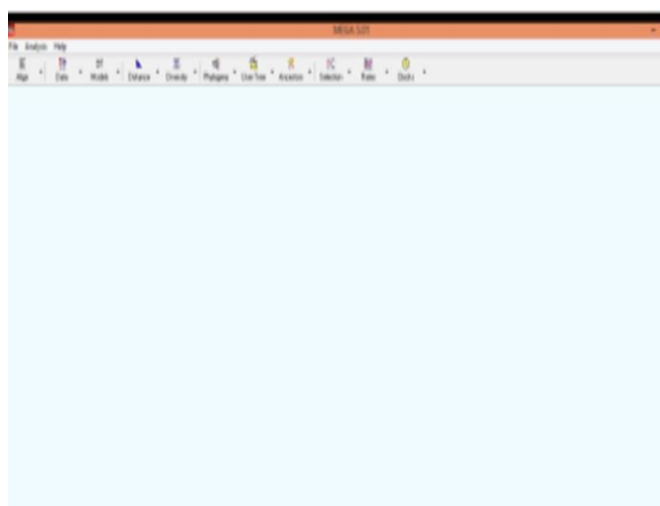


Figure 3 : l'interface de Menu principal de logiciel MEGA version 5.

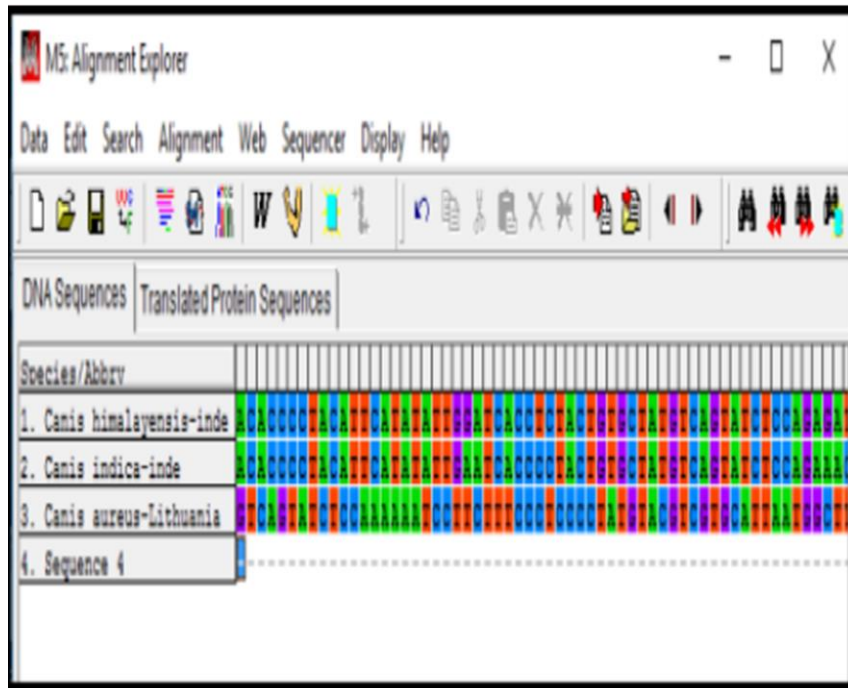


Figure 4 : Interface d'un exemple des séquences ajoutées dans le logiciel MEGA.

Après l'intégration de ces séquences dans le programme MEGA5, Toutes les séquences sélectionnées ont été alignées dans Clustal W, éditées manuellement si nécessaire. Nous avons choisi ce type d'alignement par ce qu'il est très utile et permet d'étudier les différences et les similitudes entre les séquences d'un même marqueur moléculaire (**Kumar *et al.*, 2018**).

Le logiciel ClustalW, comme les autres outils Clustal, est utilisé de manière efficace pour l'alignement multiple des séquences homologues. Il utilise des méthodes d'alignement progressif, qui alignent d'abord les séquences les plus similaires et descendent jusqu'aux séquences les moins similaires jusqu'à ce qu'un alignement global soit créé. ClustalW est un algorithme basé sur une matrice. L'alignement permettra de choisir les sites qui seront utilisés dans les analyses phylogénétiques.

Le programme JMODEL TEST a été utilisé pour sélectionner le modèle le mieux adapté à la substitution de nucléotide, ce qui a abouti au modèle HKY+4 de l'ensemble de données. Ce modèle est avec 4 paramètres : le temps, le taux d'évolution, tMRCA et l'horloge moléculaire (**Darriba *et al.*, 2012 ; Guindon et Gascuel, 2003**).

Le JMODEL TEST est un outil pour effectuer la sélection statistique des meilleurs modèles de substitution nucléotidique. Il met en œuvre cinq stratégies de sélection de modèles différentes : des tests de rapport de vraisemblance hiérarchique et dynamique, des critères d'information Akaike et bayésiens et une méthode de théorie de la décision. Il fournit

également des estimations de l'incertitude de sélection du modèle, des importances des paramètres et des estimations des paramètres moyennés par le modèle, y compris les topologies d'arbres moyennées par le modèle (Darriba *et al.*, 2012 ; Guindon et Gascuel, 2003).

2.3.5 Analyse phylogénétique

Il existe plusieurs méthodes pour construire un arbre phylogénétique, parmi lesquelles nous avons utilisées la méthode de maximum de vraisemblance. Cette méthode a été déterminé en termes de probabilités l'ordre des branchements et la longueur des branches d'un arbre sous un modèle évolutif donné. Elle construit un arbre en partant de l'alignement multiple de Clustalw sans passer par les matrices de distances. Un arbre de maximum de vraisemblance a été construit avec le modèle sélectionné, tel que mis en œuvre dans TRACER 1.7.1. Les valeurs de confiance des branches d'arbres ont été testées à l'aide du test Shimodaira- Hasegawa(SH), qui peut fournir des informations de précision suffisantes par rapport au bootstrap traditionnel et est très rapide pour les données volumineuses. L'arbre a été édité et affiché à l'aide d'Icy.Tree (Guindon *et al.*, 2010 ; Vaughan *et al.*, 2017).

Une approche bayésienne de Markov à chaîne de Markov (MCMC) mise en œuvre dans BEAST v1.6.1 a été utilisée pour estimer les caractéristiques d'évolution du VIH-1, type CRF02_AG. BEAST2 est un logiciel gratuit pour l'analyse bayésienne évolutive de séquences moléculaires à l'aide de MCMC et strictement orienté vers l'inférence utilisant des arbres phylogénétiques enracinés et mesurés dans le temps (JoëlleBarido-Sottani *et al.*, 2018) (Figures 5 et 6).



Figure 5 : Interface du logiciel BEAST2.

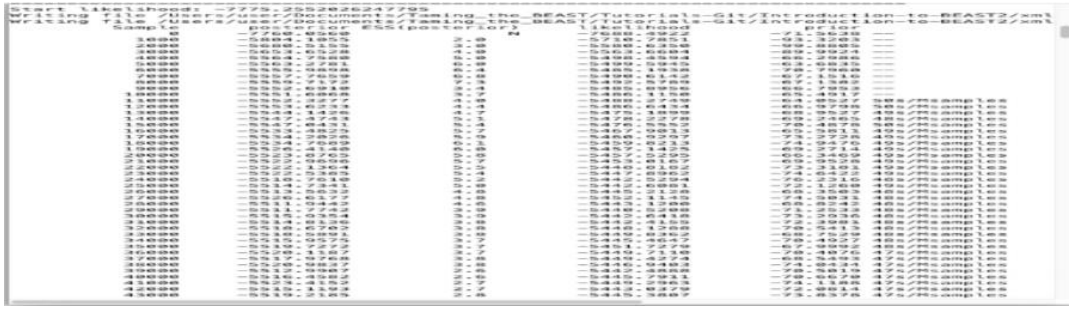


Figure 6 : Sortie de l'écran BEAST2 pour l'analyse.

Les paramètres évolutifs ont été estimés à l'aide de 34 séquences de données chronologiques (de 2000 à 2003) issues de patients algériens infectés par le VIH-1, CRF02_AG. L'estimation des paramètres du modèle de substitution de nucléotides, le taux d'évolution (μ , substitutions de nucléotides par site par an, sous-site / site par an) et le temps jusqu'au dernier ancêtre commun (tMRCA) ont été estimés avec un arbre coalescent bayésien de Skyline auparavant. Sous le modèle HKY+4 de substitution de nucléotide, et une horloge moléculaire stricte (modèle Log normal non corrélé). Deux chaînes MCMC distinctes ont été exploitées pendant 2×10^8 générations pour chaque jeu de données, avec un burn-in de 10%.

La sortie de BEAST a été analysée à l'aide de TRACER v1.4, l'incertitude dans les estimations des paramètres étant reflétée par les valeurs de densité de probabilité (HPD) de 95%. Les valeurs de la taille effective de l'échantillon (ESS) pour les estimations étaient supérieures à 200. Le programme Tracer est utilisé pour résumer les estimations postérieures des différents paramètres échantillonnés par la chaîne de Markov. Ce programme peut être utilisé pour l'inspection visuelle et pour évaluer la convergence. Il permet d'afficher rapidement les estimations médianes et les intervalles de densité postérieure les plus élevés à 95% des paramètres, et calcule les tailles d'échantillon effectives (ESS) des paramètres. Il peut également être utilisé pour étudier les corrélations potentielles des paramètres. Nous avons utilisé Tracer v1.7.0. (Joëlle Barido-Sottani *et al.*, 2018).

3. Résultat et discussion :

3.1 Caractéristiques des patients :

3.1.1 Caractéristiques anthropométriques :

3.1.1.1 Répartition des patients selon le sexe :

Sur un effectif de 34 patients, les femmes représentaient la grande majorité à 60% (20/34) alors que les hommes ne représentent que 40% (14/34) (Figure 7).

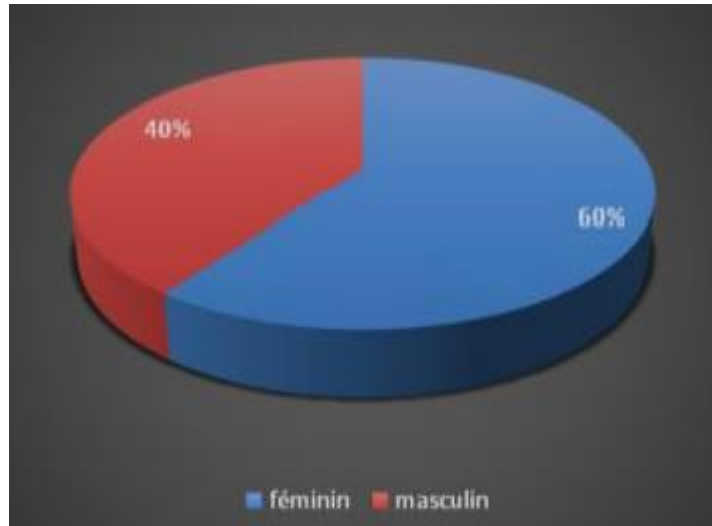


Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe

3.3.1.2. Répartition des patients selon l'origine géographique :

Le groupe de patients répartis sur le territoire algérien ont été regroupés selon leurs origines géographiques et sont représentées dans la figure ci-dessous.

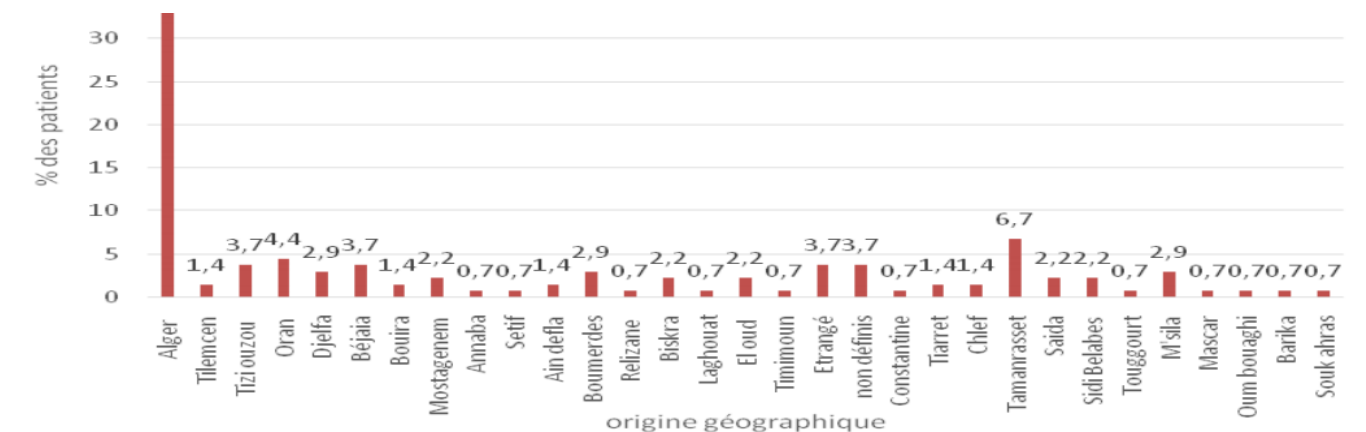


Figure 8 : Répartition des patients selon l'origine géographique.

3.2. Résultats du génotype :

Les séquences des gènes d'enveloppe (env) de 34 souches de VIH-1 sous-type CRF02_AG d'individus infecté ont donné les résultats suivants :

3.2.1. Fichier FASTA env :

Les séquences obtenues d'env sont consignées dans le fichier FASTA env ci-dessous :

```

02_AG.DZ.2002.8402en --AAATGGCAGTCTAGCAGAAGGAGAGATAGTGATAAGATCTGAAAATAT
02_AG.DZ.2001.7001en -----GAGATGCTGATCAGATCTGAAAATCT
02_AG.DZ.2001.3601en ----ATGGCAGTCTAGCAGAAGAAGAMATAGTGATTAGATCTGAAAATAT
02_AG.DZ.2003.3603en ---AATGGCAGTCTAGCAGAAGAAGACATAGTGATTAGATCTGAAAATAT
02_AG.DZ.2003.0403en ---AATGGCAGTCTAGCAGAAGGACAAATAGCGATCAGRTCTGAARATAT
02_AG.DZ.2003.6103en -----TGAAAATAT
02_AG.DZ.2002.11402e ---AATGGCAGTCTAGCAGAAGAAGAAATAGCGATCAGATCTGAAAATCT
02_AG.DZ.2003.7203en -----GGCAGTCTAGCAGAAGGAAAGATAGCGATCAGATCTGAAAATTT
02_AG.DZ.2002.9502en -----GGCAGTCTAGCAGAAGGAGAAATAAGGGTCAGATCTGAAATCT
02_AG.DZ.2001.1201en -----GAAGGAGAAATAGCGATCAGATCTGAAAATAT
02_AG.DZ.2001.6801en ----ATGGCAGTCTAGCAGAAGGAGAAATAGCAATCAGATCTGAAAATAT
02_AG.DZ.2001.1001en --AATGGCAGTCTAGCAGAAGGAGAAATAGCAATCAGATCTGAAAGTCT
02_AG.DZ.2002.6602en ---AATGGCAGTCTAGCAGAAGAAGAAATAGYGATCAGATCTGAAARACYT
02_AG.DZ.2003.2103en ----ATGGCAGTCTAGCAGAAGAAGGAATAGTGATCAGATCTGAAAATTT
02_AG.DZ.2003.10603e ---AATGGCAGTCTAGCAGAAGGAGAAATAGCGATCAGATCTGAAAATTT
02_AG.DZ.2002.3902en ---AATGGCAGTCTAGCAGAAGGAGACATAGCGATCAGATCTGAAAATAT
02_AG.DZ.2002.8203en ---AATGGCAGTCTAGCAGAAGGAGAAATAGCAATCAGATCTGAAAATCT
02_AG.DZ.2003.8303en -TAAATGGCAGTCTAGCAGAAGGAGAKGTAGTGATTAGATCTGAAAACCT
02_AG.DZ.2003.0803en ---AATGGCAGTCTAGCAGAAGAAGAAATAGTGATTAGATCTGAAAACAT
02_AG.DZ.2002.10602e --AAATGGCAGTCTAGCAGAAGGAAACATAACAATTAGATCTGAAAACAT
02_AG.DZ.2002.6602en -TAAATGGCAGTCTAGCAGAAGAAGGAGRTAATGRTTAGATCTGAAAATAT
02_AG.DZ.2002.4802en -TAAATGGCAGTCTAGCAGAAGAAGGGATAATGATTAGATCTGAAAATAT
02_AG.DZ.2003.0303en ---AATGGCAGTCTAGCAGAAGGAGAGTAGTAATTAGATCTGAAAATAT
02_AG.DZ.2001.5201en ---AATGGCAGTCTAGCAGAAGAAGAGATAGTGATYAGATCTAAAAATAT
02_AG.DZ.2003.5703en -----GAAAATAT
02_AG.DZ.2001.9301en ---AATGGCAGTCTAGCAGAAGACGAGGTAGTGATTAGATCTGAAAATAT
02_AG.DZ.2002.11602e ---AATGGCAGTCTAGCAGAAGACRAGGTAGTGATTAGATCTGAAAATAT
02_AG.DZ.2002.1202en TTAAATGGCAGTCTAGCAGAAGAAGATATAGTGATTAGATCTRAAAAATAT
02_AG.DZ.2002.1302en ---AATGGCAGTCTAGCAGAAGAAGATATAGTGATTAGATCTCAAAAATAT

```

3.2.2. Capture des sorties de résultat fournie par logiciel BEAST-2 :

Le Traceur montrant un résumé de la série BEAST2 de données des séquences ENV est présenté dans la figure 9.

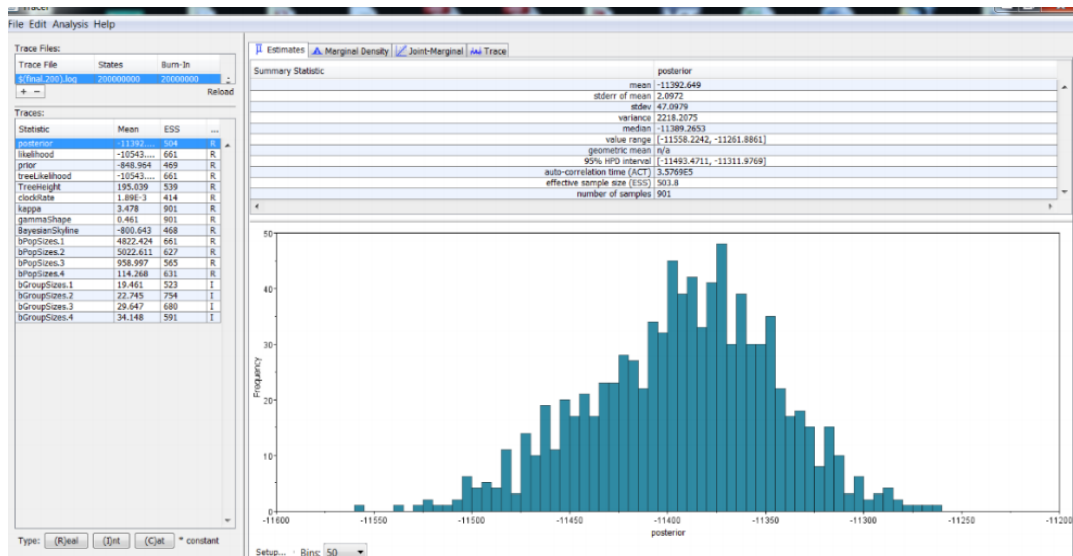


Figure 9 : Traceur montrant un résumé de la série BEAST2 de données des séquences ENV du VIH-1 sous-type CRF02_AG en Algérie avec une longueur de chaîne MCMC de 200*108.

3.1.2 La date du premier cas de sida en Algérie (tMRCA) avec le taux d'évolution :

Le tMRCA pour le VIH-1, sous-type CRF02_AG en Algérie est estimé à l'année 1986. Ce est en concordance avec la déclaration de L'ONUSIDA-ALGERIE qui stipule que le premier cas de SIDA en Algérie a été déclaré en 1985

(https://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/DZA_narrative_report_2015.pdf).

Nous avons aussi estimé le taux développement du SIDA en Algérie qui est $1,89 \times 10^{-3}$ /site/an.

3.1.3 Réparation phylogénétique des cas de sida en Algérie :

L'analyse phylogénétique de 34 échantillons de VIH-1 d'Algérie et de référence des sous-types de VIH-1 disponibles dans GenBank donne l'arbre phylogénétique représentée dans la figure 10, et la carte géographique représentée dans la figure 11

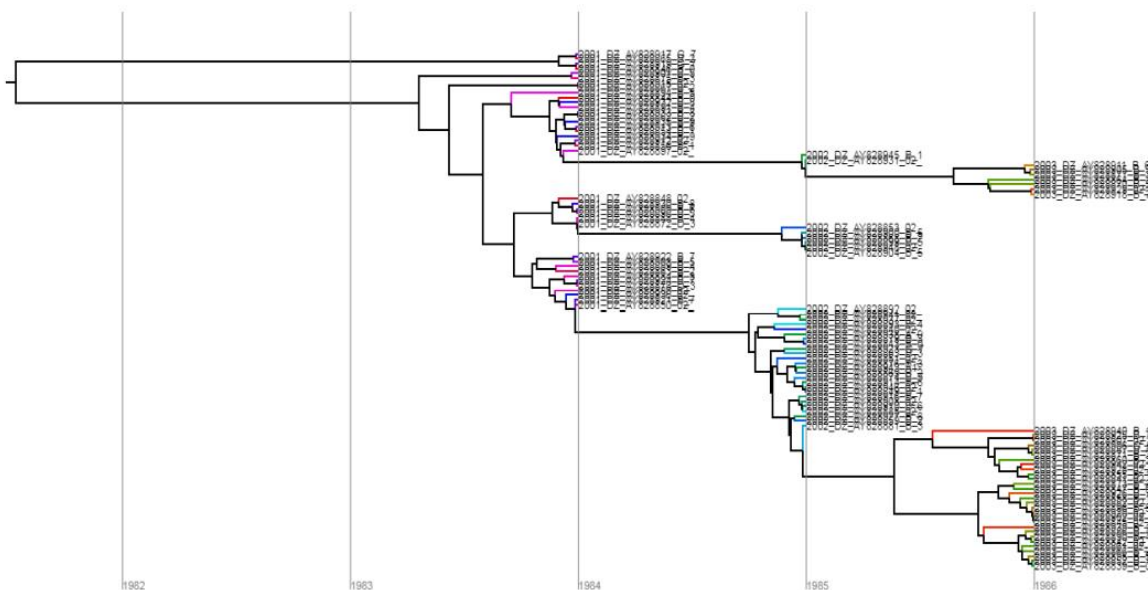


Figure 10 : L'arbre phylogénétique obtenu à partir de l'alignement des gènes env.

Il ressort clairement de l'arbre phylogénétique que le type B est prédominant. Par la suite, on note une grande diversité de VIH-1 : CRF02_AG et CRF06_cpx, qui ont été décrits dans d'autres pays d'Afrique subsaharienne et en particulier dans les pays limitrophes de l'Algérie.

Des recombinants entre CRF02_AG et CRF06_cpx sont fréquemment détectés au Niger. Les autres sous-types sont G, A et D. En raison de la grande diversité du VIH-1 dans cette partie du monde et de la recombinaison lors des co-infections, les recombinants inter sous-types et / ou CRF peuvent être enregistrés : B / CRF06, B / CRF03, B / CRF02, A / CRF02, G / CRF06, G / CRF02, D / CRF05, CRF09 / CRF02, B / F2, A / H, B / CRF06 / CRF02 et G / CRF02 / B.

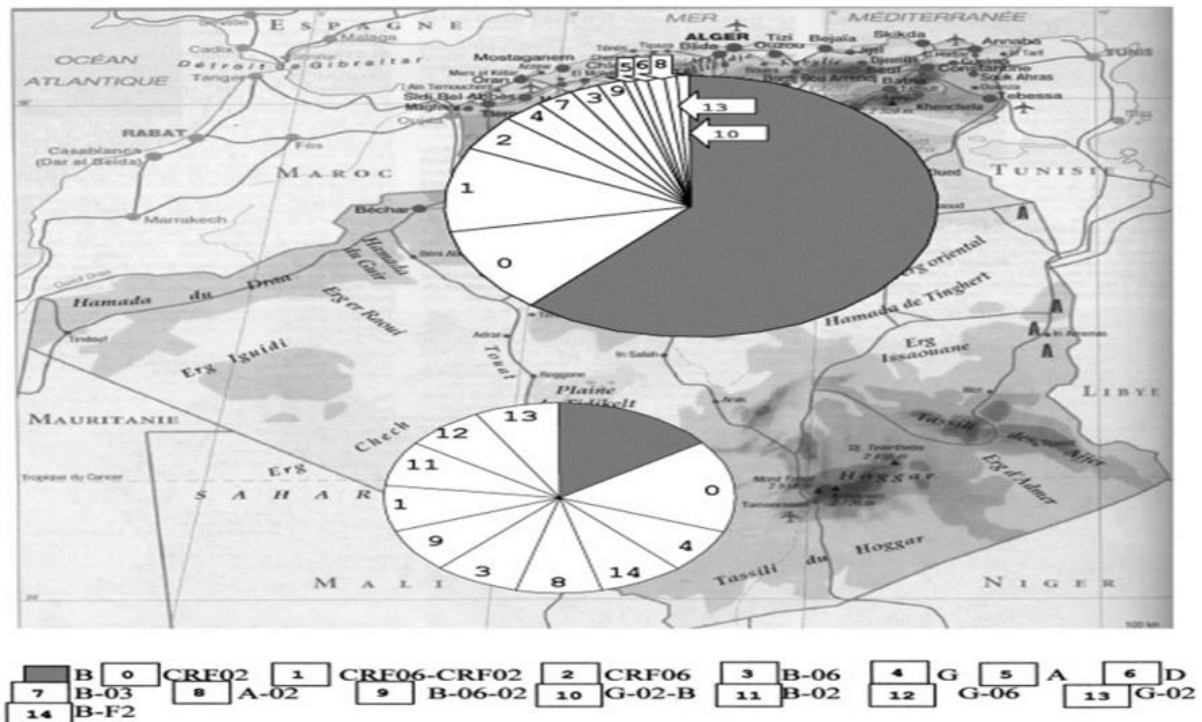


Figure 11 : Carte indiquant la répartition géographique des échantillons [gènes env] (bouzeghoub et al., 2006).

La figure 11 montre que dans le sud, le sous-type CRF02_AG, le CRF06_cpx et les recombinants entre ces CRF sont plus fréquents. Il est à noter que les pays subsahariens limitrophes de la partie sud de l'Algérie offrent une grande diversité de VIH-1, y compris les différents CRF mentionnés ci-dessus. L'introduction de ces virus en Algérie pourrait découler d'une activité d'échange entre les différentes populations de cette région d'Algérie. En outre, la partie sud de l'Algérie est un point de rencontre important pour de nombreux groupes qui migrent des pays subsahariens vers l'Europe.

CONCLUSION GENERALE

Bibliographie

Conclusion

Dans cette étude nous avons récupéré toutes les séquences env du VIH-1 disponibles dans la base de données sur le VIH du laboratoire national de Los Alamos, et pour lesquelles les origines de collecte sont connues. Puis nous avons filtrés uniquement le sous-type CRF02_AG du VIH chez lequel nous avons réalisé un arbre de maximum de vraisemblance (PhyML) afin de déterminer l'origine géographique de l'épidémie du VIH-1 puis l'origine temporelle est étudiée avec le logiciel BEAST.

Différents modèles d'horloges moléculaires (stricte, et en log-normal) sont utilisés pour estimer la date de l'ancêtre commun du SIDA sous-type CRF02_AG en Algérie.

Les différentes analyses révèlent que l'ancêtre commun aux souches du VIH-1 collectées en Algérie est daté -au 1986, et aussi permet d'identifier les différents génotypes de VIH-1 liés au sous-type CRF02_AG qui circulent en Algérie. De plus, nous avons estimé le taux d'évolution du SIDA en Algérie à $1,89 \times 10^{-3}$ /site/an.

Bibliographie

Bibliographie

Alexis Kafando (2019). Caractérisation moléculaire et phylogénétique de l'enveloppe du VIH-1 transmis/fondateur. 242p. Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.) en Virologie et Immunologie, Département de microbiologie, infectiologie et immunologie Faculté de médecine, Université de Montréal

Anderson et Hope. (2003). Recent Insights into HIV Accessory Proteins. *Current infectious disease reports*, no.5, p. 439-450.

Bigaillon.C, Mérens.A, Rapp.C (2010). Intérêt des tests génotypiques de résistance du VIH aux antirétroviraux en pratique clinique quotidienne. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES*, 2010(422) : 70-72

Blot.M, Piroth.L (2012). L'infection par le VIH en France en 2012 : réalité, risques et enjeux d'une polyopathie chronique. *Revue des Maladies Respiratoires*, 29(6) : 786

Bonnard.P, Guiard-Schmid. J.B, Pialoux.G (2005). Principes des traitements des patients infectés par le VIH. *Antibiotiques*, 7(2) : 77-78

Bouzeghoub et Belabbes (2007) . la diversité génétique de VIH-1 et données actuelles en Algérie. *Revue Francophone des laboratoires*, no.396, p17

Brown et al., (1991). Efficient polyadenylation within the human immunodeficiency-virus type-1 long terminal repeat requires flanking u3-specific sequences. *Journal of Virology*, vol 65, no.6, p.33-40.

Camille Tumiotto. Définition in silico d'épitopes induisant une réponse T cytotoxique en fonction de la variabilité virale du VIH-1 et de l'immunogénétique des patients. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2018. Français. NNT : 2018BORD0153. tel-01951600

Charpentier.C (2012). Variants résistants minoritaires VIH : détection, prévalence et impact sur la réponse virologique. *Journal des Anti-infectieux*, 14 (1) : 21

Darriba D, Taboada GL, Doallo R, Posada D. 2012. jModelTest 2: more models, new heuristics and parallel computing. *Nature Methods* 9(8), 772

De Goede AL, et al. Understanding HIV infection for the design of a therapeutic vaccine. Part I: Epidemiology and pathogenesis of HIV infection. *Ann Pharm Fr* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2014.11.002>

Bibliographie

- DFGSM3** (2017). virologie. p 182. Cours magistraux et Enseignements dirigés. Département de Virologie. faculté de médecine. Université Pierre et Marie Curie.
- Diane Descamps**. Infections VIH : Outils Virologiques Diagnostic de l'infection Quantification virale Résistance. consulté le 19 janvier 2015.
- GERBOUIN.O, GRELLET.J** (2008). Le point sur les traitements médicamenteux du sida. *Actualités pharmaceutiques*, 47(472) : 11
- GERBOUIN.O, GRELLET.J** (2017). Les antirétroviraux anti-VIH disponibles. *Actualités pharmaceutiques*, 56(564) : 3-15
- GERBOUIN.O, GRELLET.J** (2017). Virus de l'immunodéficience humaine : cycle viral et épidémiologie. *Actualités pharmaceutiques*, 56(564) : 2
- Guillemette Unal**. Infection par le VIH-1 groupe O : étude des caractéristiques épidémiologiques et de la réponse immuno-virologique aux antirétroviraux. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2018. Français. NNT : 2018SACLS131. tel-01877499
- Guindon,S and Gascuel,O** (2003). A simple, fast and accurate method to estimate large phylogenies by maximum-likelihood".*SystematicBiology* 52: 696-704
- Guindon S, Dufayard JF, Lefort V, Anisimova M, Hordijk W, et al.** (2010) New algorithms and methods to estimate maximum-likelihood phylogenies: assessing the performance of PhyML 3.0. *SystBiol* 59: 307–321
- Henderson.** (2005) Diagram of the HIV virus: US National Institute of Health. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HIV Virionen.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HIV_Virionen.png).(consulté le 3 June 2005)
- Klaver et Berkhout** .(1994). Comparison of 5' and 3' long terminal repeat promoter function in human-immunodeficiency-virus. *Journal of Virology*, vol. 68 no.6, p. 40.
- Item 165** — UE 6 Infection à VIH : manifestations cutané-muqueuses de la primo-infection à VIH. *Ann Dermatol Venereol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.01.021>

Bibliographie

Joëlle Barido-Sottani, Veronika Bošková, Louis du Plessis, Denise Kühnert, Carsten Magnus, Venelin Mitov, Nicola F. Müller, Jūlija Pečerska, David A. Rasmussen, Chi Zhang, Alexei J. Drummond, Tracy A. Heath, Oliver G. Pybus, Timothy G. Vaughan, Tanja Stadler (2018).

KATLAMA.C (1989). ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES DE L'INFECTION A VIH. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 19(1) : 234-235

Konate, B (2011). diversité génétique du VIH: les souches du VIH-1 circulantes au Maroc. 92 pages. présenté pour obtenir le grade de Docteur de pharmacie. faculté de médecine et de pharmacie. université Mohamed V, RABAT

La discrimination envers les personnes vivant avec le VIH en Algérie Contribution à une réponse du système éducatif (Août 2010)

LEGHMARI, K (2008). La protéine tat du virus d'immunodéficience humaine (VIH) induit la production de l'IL-10 et du TNF-alpha dans le monocyte/macrophage humain: étude des mécanismes d'activation de la voie NF-KappaB. thèse présentée pour obtenir le grade de Docteur. immunologie, l'université Toulouse, Paul Sabatier.

Levy JA.(1993). Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiological reviews*, vol.57, no.1, p. 183-289

Lhuillier (2016). Origine du VIH, origine de l'épidémie. *Transversa*, no.81, p.32.

Marchandot, A (1983). Le virus de l'immunodéficience humaine et ses traitements: évaluation des connaissances des pharmaciens d'officine de Lorraine. 144 pages. thèse présentée pour obtenir le grade de Docteur de pharmacie. faculté de pharmacie, L'université de Henri Poincaré, NANCY 1

Moore et al., (1994) Immunological evidence for interactions between the first, 2nd, and 5th conserved domains of the gp120 surface glycoprotein of human-immunodeficiency-virus type-1. *J. Virol*, no 68, p. 6836–6847.

MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across computing platforms Kumar S, Stecher G, Li M, Niyaz C, and Tamura K (2018). *Molecular Biology and Evolution* 35:1547-1549

Peeters, M et Delaporte, E (1999). diversité génétique de l'infection à VIH dans le monde et ses conséquences. *Médecine tropicale*, no 59, p.450- 451

Poizot-Martin, I (2010). Antagonistes du CCR5 : apport d'une nouvelle classe

Bibliographie

d'antirétroviraux dans la prise en charge de l'infection par le VIH. *Médecine et maladies infectieuses*, 40(5) : 246-247

Saleta Sierra et al., (2005). Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *Journal of Clinical Virology*, vol.34 , p.233–244

Samia,A (2004). Etude par simulation de dynamique moléculaire de la variabilité conformationnelle du dimère de la séquence SL1 du génome de VIH-1.172 p. thèse présenté pour obtenir le grade de Docteur de l'université d'orleans. Biophysique Moléculaire.l'université d'orleans. Paris.

Santiago et al., (2005). Simian immunodeficiency virus infection in free-ranging sooty mangabeys (*Cercocebus atys atys*) from the Tai Forest, Cote d'Ivoire: implications for the origin of epidemic human immunodeficiency virus type 2 , vol.79, p. 27.

Starcich et al., (1986).Identification and characterization of conserved and variable regions in the envelope gene of htlv-iii lav, the retrovirus of aids, no 45, p.637–648

Stebbing et., (2004). Where does HIV live?. *New grand journal of medecine*, vol.350, no.18, p.80

Takehisa et al., (2009). Origin and Biology of Simian Immunodeficiency Virus in Wild-Living Western Gorillas. *Journal of Virology*, vol. 83, no.4 , p. 1635-1648.

Taming the BEAST – A community teaching material resource for BEAST 2.*SystematicBiology*, 67(1), 170–174.doi: 10.1093/sysbio/syx060

Thèze,J, Debré.P (2000). L'infection à VIH Aspects physiopathologiques et génétiques. *Annales de l'Institut Pasteur / Actualités*, 11(3) : 3,4

Tumiotto,C (2018). Définition in silico d'épitopes induisant une réponse Tcytotoxique en fonction de la variabilité virale du VIH-1 et de l'immunogénétique des patients. 109 pages. these présenté pour obtenir le grade de Docteur, Ecole doctorale science de la vie et de la santé (SVS) spécialité Microbiologie-Immunologie, L'université de Bordeaux, Paris

Glossaires

Glossaires

| | |
|--|---|
| Monophylétique | Un groupe incluant un ancêtre commun et la totalité de ses descendants. |
| Taxon | Groupe d'êtres vivants ou fossiles qui ont des traits communs. |
| Robustesse | Capacité d'un estimateur statistique à ne pas être modifié par une petite modification dans les données ou dans les paramètres du modèle choisi pour l'estimation. |
| Méthodes Bayésiennes | Qualifie des méthodes d'inférences statistiques fondées sur une évaluation des probabilités des hypothèses, préalablement à l'observation d'un événement aléatoire (ou embranchement (ou phylum), classe, ordre, famille, genre et espèce. |
| Site | Une position relative « colonne » dans un alignement de séquences. |
| Horloge moléculaire | Hypothèse selon laquelle les protéines homologues évoluent à la même vitesse quelles que soient les contraintes exercées par l'environnement. |
| Processus de Markov | Processus probabiliste selon lequel un système passe d'un état à un autre (parmi un nombre fini ou infini) à intervalles de temps réguliers. L'évolution du processus ne dépend que de l'état dans lequel il se trouve présentement. Tout le passé de l'évolution du processus se trouve donc résumé dans son état au dernier instant où on le connaît. |
| Transition versus transversions : | On dit qu'une mutation nucléotidique est une transition lorsqu'elle transforme une purine (A ou G) en purine ou une pyrimidine (C ou T) en pyrimidine. Dans le cas contraire (purine vers pyrimidine ou pyrimidine vers purine), c'est une transversion. |
| Clade | L'ensemble des taxons qui descendent d'un même ancêtre commun. |
| FASTA | Algorithme proposé par Pearson basé sur l'identification rapide de fragments strictement identiques entre la séquence cible et les séquences de la banque. |
| UPGMA | Une méthode utilisée pour construire des arbres phylogénétiques si les séquences ne sont pas trop divergentes. |
| Bootstrap | Est une méthode souvent utilisée pour tester la fiabilité des |

Glossaires

| | |
|--|---|
| | branches internes des arbres phylogénétiques. |
|--|---|

Résumé

L'objectif de ce mémoire est d'étudier l'origine géographique et la dynamique de l'évolution de l'infection par le VIH-1, sous-type CRF02_AG en Algérie. 34 séquences CRF02_AG du VIH-1 env du gp120 de l'Algérie, ont été obtenues à partir de la base de données VIH de Los Alamos. Toutes les séquences du CRF02_AG env gp120 du VIH-1 en Algérie ont été utilisées pour l'analyse de l'origine géographique et 34 séquences du CRF02_AG env gp120 avec une année d'échantillonnage connue (de 2000 à 2003) ont été utilisées pour déterminer l'origine de l'infection par le VIH en Algérie. L'analyse phylogénétique des séquences env du VIH-1 a été utilisée pour rechercher l'origine géographique et le tMRCA du CRF02_AG algérien du VIH-1, y compris les profils d'évolution et les profils de croissance démographique du CRF02_AG algérien, en utilisant une approche bayésienne basée sur la coalescence modèles d'horloge.

L'analyse phylogénétique des souches identifiées a montré que le sous-type CRF02_AG est prédominant, alors que les sous-types non- CRF02_AG représentent une grande diversité qui provient principalement de l'Afrique subsaharienne, probablement par le biais de l'immigration et par l'activité d'échange entre les différentes populations.

Abstract

The aims of this study was to study the geographical origin and the dynamics of the evolution of infection with HIV-1 subtype CRF02_AG in Algeria. 34 sequences of the CRF02_AG HIV-1 env subtype of gp120 from Algeria, obtained from the Los Alamos HIV database. All the sequences of the CRF02_AG env gp120 subtype of HIV-1 in Algeria were used for the analysis of the geographical origin and 34 sequences of the CRF02_AG env gp120 subtype with a known sampling year (from 2000 to 2003) were used to determine the origin of HIV infection in Algeria. Phylogenetic analysis of the HIV-1 env sequences was used to search for the geographic origin and tMRCA of the Algerian HIV-1 subtype CRF02_AG, including the course patterns and population growth patterns of the sub- Algerian type CRF02_AG, using a Bayesian approach based on coalescing clock models.

Phylogenetic analysis of the identified strains showed that the CRF02_AG subtype is predominant, while the non-CRF02_AG subtypes represent a great diversity that originates mainly from sub-Saharan Africa through immigration and through the exchange activity between different populations.

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو دراسة الأصل الجغرافي وديناميكيات تطور الإصابة بفيروس HIV-1 من النوع الفرعي CRF02_AG في الجزائر. 34 تسلسلاً من النوع الفرعي HIV-1 env CRF02_AG gp120 من الجزائر، تم الحصول عليها من قاعدة بيانات Los Alamos HIV. تم استخدام جميع تسلسلات النوع الفرعي CRF02_AG env gp120 من HIV-1 في الجزائر لتحليل الأصل الجغرافي و 34 تسلسل من النوع الفرعي CRF02_AG env gp120 مع سنة أخذ عينات معروفة (من 2000 إلى 2003) تم استخدامها لتحديد الأصل الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية في الجزائر. تم استخدام التحليل الوراثي لمتواليات HIV-1 env للبحث عن الأصل الجغرافي و tMRCA للنوع الفرعي HIV-1 الجزائري CRF02_AG، بما في ذلك أنماط الدورة وأنماط النمو السكاني للنوع الجزائري الفرعي CRF02_AG، باستخدام نهج بايزي القائم على أساس نماذج ساعة الاندماج. أظهر التحليل الوراثي للسلاسل المحددة أن النوع الفرعي CRF02_AG هو السائد، في حين أن الأنواع الفرعية غير CRF02_AG تمثل تنوعاً كبيراً ينشأ بشكل رئيسي من أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى من خلال الهجرة ومن خلال نشاط التبادل بين مختلف السكان.

Mots clés : VIH-1, sous-types, diversité génétique, épidémiologie moléculaire, génotype, étude phylogénétique.