

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 28 octobre 2022
Par Mr Mellado Théo**

Titre :

**ETAT DES LIEUX CONCERNANT LA RECHERCHE DE SUBSTANCES
D'ORIGINE NATURELLE À ACTIVITÉS ANTI-VIH ET RISQUES DE
L'AUTOMÉDICATION PAR LES PLANTES DANS LE CADRE DE LA PRISE EN
CHARGE DES COMPLICATIONS DU VIH ET DES EFFETS SECONDAIRES LIÉS AUX
TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX.**

Membres du jury :

Président : Aliouat-Denis, Cécile-Marie, Maître de conférences HDR en parasitologie

Directeur, conseiller de thèse : Rivière, Céline, Docteur en pharmacie et maître de conférences HDR en pharmacognosie

Assesseur(s) : Houze, Stéphanie, Docteur en Pharmacie, Pharmacien adjoint à Dourges

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26

Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87

M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86

M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85
----	---------	--------	------------------	----

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements :

Madame le Professeur Aliouat,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour votre enseignement de grande qualité tout au long de mes études.

Madame le Professeur Rivière,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Durant mes années d'étude dans cette université, j'ai eu la chance de bénéficier de vos enseignements. Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour votre disponibilité et vos précieux conseils.

Stéphanie,

Je voulais te dire un grand merci pour m'avoir accompagné et aidé lors de mon stage de 6ème et dernière année. Je te suis sincèrement reconnaissant pour tes conseils et ta gentillesse ainsi qu'un grand merci pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Madame Douriez,

Je tenais à vous témoigner toute ma gratitude à vous et à votre équipe, pour votre accueil et votre soutien pendant les 6 mois de mon stage de fin d'études. Merci pour tous vos conseils et votre gentillesse.

Mes parents,

Vous m'avez poussé à faire Pharmacie et je vous en remercie, j'aime mon métier et je suis heureux d'avoir enfin décroché mon doctorat. Merci de m'avoir autant épaulé et de m'avoir donné toutes les chances pour réussir.

Clara,

Merci de m'avoir toujours motivé et être venue à mon secours à chaque fois que j'en avais besoin. Tu vas devenir un médecin exceptionnel.

Hugo,

Merci d'avoir été là depuis toujours. Tu vas assurer pour ta thèse. On pourra bientôt se faire appeler les Docteurs Mellado. Ce sera mieux que les Jumeaux Mellado qu'on entend depuis la naissance.

Mes grands-parents,

Je vous remercie du plus profond de mon coeur. J'aurais aimé que vous soyez tous là pour lire ces quelques mots, vous êtes à jamais dans mon coeur. Je vous aime.

Corentin,

La mise en page a toujours été le plus compliqué, merci beaucoup de m'avoir aidé.

A Tous mes amis, Ces années de faculté ont été incroyables grâce à vous. Et plus particulièrement: **Cassandra, Syriane.**

Vous avez été mes tous premiers amis en pharmacie et je n'aurais pas pu être plus chanceux. Notre trio improbable n'a pas fini de nous surprendre! Et surtout n'oublions pas notre pacte.

Dahlia et Syrine

Plus que des binômes de tp, plus que des amis, je vous considère comme de la famille. J ai hâte de voir ce que la vie nous réserve.

Je ne peux pas tous vous citer mais merci à tous mes amis: Célie, hadja, jeanne... Vous avez tous participé à celui que je suis aujourd'hui. Je vous adore.

50 points en plus pour la maison
Serdaigle!



Table des matières

TABLE DES MATIÈRES.....	13
INTRODUCTION.....	16
I) LE VIRUS DE L'IMMUNO-DÉFICIENCE HUMAINE.....	18
A) LE VIRUS DE L'IMMUNO-DÉFICIENCE HUMAINE.....	18
B) LA STRUCTURE.....	18
C) LE CYCLE VIRAL.....	19
D) TRANSMISSION.....	21
E) PRÉVENTION.....	22
F) LES SYMPTÔMES.....	23
G) LES TRAITEMENTS.....	25
1) <i>Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) :</i>	25
2) <i>Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :</i>	27
3) <i>Schéma thérapeutique :</i>	28
4) <i>Inhibiteurs de protéase :</i>	29
5) <i>Les inhibiteurs de fusion :</i>	30
6) <i>Les inhibiteurs du CCR5 :</i>	31
7) <i>Les inhibiteurs de l'intégrase :</i>	32
H) DIAGNOSTIC DU VIH :.....	36
1) <i>Les tests de dépistage</i>	36
2) <i>TROD: test rapide d'orientation diagnostic.</i>	37
3) <i>Les autotests :</i>	38
I) EPIDÉMIOLOGIE :.....	39
J) SUIVI :.....	41
K) COMPLICATIONS :.....	43
1) <i>Lipodystrophies ou anomalies des graisses liées au traitement</i>	43
2) <i>Risques cardiovasculaires et métaboliques : HTA</i>	43
3) <i>Anomalies lipidiques :</i>	44
4) <i>Anomalies glucidiques :</i>	45
5) <i>Syndrome métabolique :</i>	45
6) <i>Complications hépatiques :</i>	45
7) <i>Complications osseuses :</i>	46
8) <i>Complications neurologiques :</i>	46
9) <i>Complications rénales :</i>	47
10) <i>HTAP = hypertension artérielle pulmonaire :</i>	47
11) <i>Vieillesse prématuré :</i>	47
12) <i>La toxicité mitochondriale :</i>	48
13) <i>Perte de poids :</i>	48
14) <i>Problèmes de peau récurrents :</i>	48
15) <i>Le syndrome inflammatoire de restauration immunitaire :</i>	49
L) LA GUÉRISON :.....	49
M) LE RÔLE DU PHARMACIEN :.....	51
N) LE DÉMANTÈLEMENT DU MYTHE DU PATIENT ZÉRO :.....	53
1) <i>LES DEUX PLUS VIEUX ISOLATS DE VIH 1 :</i>	53
2) <i>LA THÉORIE DE L'AFRIQUE CENTRALE :</i>	53
3) <i>LES CHIMPANZÉS :</i>	54
4) <i>« LE PATIENT ZÉRO » :</i>	55
5) <i>LA PROPAGATION DU VIRUS :</i>	55
6) <i>SUITE DU « PATIENT ZÉRO » :</i>	56
7) <i>SUITE SUR LA TRANSMISSION PANDÉMIQUE DU VIRUS :</i>	57
8) <i>LA PROSTITUTION :</i>	57
9) <i>LES INJECTIONS :</i>	58
10) <i>LA MALADIE DU SOMMEIL :</i>	59
11) <i>LES AUTRES SOUS-TYPES :</i>	60
12) <i>LE VIH 2 :</i>	60
13) <i>TRANSMISSION DU VIRUS DE L'AFRIQUE AUX AMÉRIQUES :</i>	61
II) PLANTES ET LEURS MÉTABOLITES SECONDAIRES ÉTUDIÉS COMME TRAITEMENT POTENTIEL ANTIRÉTROVIRAL ANTI-VIH.....	63

A)	LES DIFFÉRENTES FAMILLES DE MÉTABOLITES PRÉSENTANT UNE ACTIVITÉ ANTI-VIH:	63
1)	<i>Les terpènes</i> :	63
a)	Esters de phorbol :.....	63
b)	Triterpènes :	64
c)	Saponosides :.....	67
2)	<i>Les composés phénoliques</i>	68
a)	Les flavonoïdes :.....	68
b)	Les xanthones :	71
c)	Les quinones :.....	72
d)	Les lignanes :.....	74
e)	Acides phénols et dérivés :.....	76
f)	Tanins et dérivés :	77
g)	Autres composés phénoliques :	80
3)	<i>Les Alcaloïdes</i>	81
B)	LES PLANTES ET LEURS MÉTABOLITES SECONDAIRES LES PLUS PROMETTEURS	85
1)	<i>Calophyllum lanigerum</i> Miq. (<i>Calophyllaceae</i>) et le (+)-calanolide A.....	85
a)	Généralités.....	85
b)	Le calanolide A:.....	85
2)	<i>Ancistrocladus korupensis</i> D.W.Thomas & Gereau (<i>Ancistrocladaceae</i>) et la michellamine B	89
3)	<i>Momordica charantia</i> L. (<i>Curcubitaceae</i>) et la MAP 30	90
a)	<i>Momordica charantia</i> L.....	90
b)	ACTIVITE ANTI-VIH DE LA MAP-30.....	91
c)	AUTRES ACTIVITÉS DU BITTER MELON	94
4)	<i>Papaver somniferum</i> L. (<i>Papaveraceae</i>) et la papavérine	96
5)	<i>Conclusion des études</i> :.....	98

III) L'ÉTAT DE LA RECHERCHE SUR CERTAINES PLANTES POUVANT AVOIR UN INTÉRÊT DANS LA PRISE EN CHARGE DE CERTAINES COMPLICATIONS OU D'EFFETS SECONDAIRES LIÉS AU VIH 100

A)	PHYTOTHÉRAPIE IMMUNOSTIMULANTE	100
B)	LUTTER CONTRE CERTAINES COMPLICATIONS DE LA MALADIE EN COMPLÉMENT DU TRAITEMENT ANTIVIRAL	107
a)	Lutter contre les troubles de la mémoire et les dépressions	107
b)	Lutter contre le sarcome de Kaposi	110
c)	Lutter contre l'amaigrissement.....	110
d)	Lutter contre les problèmes de peau	111
e)	Lutter contre d'autres infections microbiennes.....	111
C)	LUTTER CONTRE LES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AUX TRAITEMENTS ANTIVIRAUX.....	114
1)	<i>Prise en charge des nausées</i>	114
2)	<i>Prise en charge des diarrhées</i>	114
3)	<i>Prise en charge des maux de tête</i>	115
4)	<i>Conseils</i>	115
5)	<i>Les interactions médicamenteuses</i>	116
6)	<i>Pour conclure</i> :.....	123
	CONCLUSION	124

INTRODUCTION

Le SIDA ou syndrome d'immunodéficience acquise est une pathologie chronique à laquelle nous devons faire face aujourd'hui. Elle est due au VIH (virus de l'immunodéficience humaine) ou en anglais HIV (*human immunodeficiency virus*). Il existe plusieurs théories sur l'origine du VIH. La plus commune repose sur une mutation d'un virus nommé VIS (virus de l'immunodéficience simienne). Il est surtout présent chez les singes vivant sur le continent africain. La contamination se serait faite via la consommation de viandes de primates infectés, d'accidents au cours de la chasse dans les années 1940. Les phénomènes d'urbanisation et de mondialisation ont entraîné la propagation du virus muté et ce dans le monde entier.

Cependant, l'histoire commence réellement en 1959 dans une ville du Congo Belge. C'est à cette époque qu'est relevé le premier patient atteint d'une maladie inconnue diminuant les défenses immunitaires. Mais, ce sont dans les années 1970, aux Etats Unis, que le grand public prend conscience de cette nouvelle maladie. À l'époque la population homosexuelle s'avère être la plus touchée. Les médecins se retrouvent face à une pathologie mystérieuse pour laquelle on ne connaît aucun traitement. Le nombre de morts ne cessera d'augmenter¹. En 1981, le CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) basé à Atlanta, observe une augmentation très inquiétante du nombre de sarcomes de Kaposi. Ce sarcome est une forme de cancer très rare. La population ainsi que la communauté scientifique vont le surnommer « le cancer gay ». En effet, il touche en majorité la communauté homosexuelle. Cependant, ce nom va très vite être modifié, les cas se multipliant et touchant aussi bien les homosexuels que les femmes et les enfants. C'est en 1982, que cette pathologie sera dénommée SIDA, abréviation de syndrome d'immunodéficience acquise. Un an plus tard, l'Institut Pasteur, et plus précisément les biologistes virologues français Luc Montagnier et Françoise Barré-Sinoussi découvrent le virus responsable de cette maladie mystérieuse. Cette avancée leur vaudra le Prix Nobel avec le virologue allemand Harald zur Hausen. La recherche avance doucement. Malheureusement, la propagation du virus s'accélère et crée une véritable épidémie touchant le monde entier. En 1987, les chercheurs mettent au point le premier médicament permettant de retarder l'avancée du SIDA. La molécule est la zidovudine, ou AZR, un anticancéreux. La trithérapie antirétrovirale n'arrive que dans les années 1990, elle s'attaque directement au VIH. Grâce à ce traitement, huit patients sur dix survivent. De nos jours, le HIV est une maladie chronique que l'on soigne avec des antirétroviraux. Dépistée et avec une prise en charge très rapide, la charge virale peut être ainsi contrôlée et l'espérance de vie des patients n'est plus impactée.²

En 2020, trente-sept millions et demi de personnes vivaient avec le VIH dans le monde.³ La mortalité liée à la maladie diminue grâce à deux facteurs importants : l'accès au traitement et la prévention. Nous pouvons prendre l'exemple de l'Afrique. En 2002, seulement 300 000 personnes avaient accès aux antirétroviraux contre neuf millions sept cent mille patients en 2016. Malgré cette situation, l'Afrique reste le pays le plus touché par le VIH, cumulant à lui seul vingt-sept millions de personnes atteintes.⁴ Les pays en voie de développement sont les plus impactés à cause de la précarité. Le Brésil, le Mexique, la République dominicaine et Cuba sont les pays les plus touchés par cette épidémie, après l'Afrique⁵.

Malgré les molécules mises sur le marché, ainsi que les campagnes de prévention et de dépistage, le nombre de patients contaminés par ce rétrovirus a augmenté de deux cent cinquante pour cent entre 2001 et 2010, et ce en Europe Centrale et en Asie. En Russie, entre 2006 et 2012, la proportion de cas positifs a été multipliée par deux. Au Moyen Orient, la répression de la communauté Gay diminue l'accès au traitement. Celui-ci ne s'élève qu'à un taux faible de 18%. De plus, les femmes sont les plus vulnérables. En effet, elles sont complètement absentes des quelques campagnes de prévention organisées dans cette partie du Monde. La proportion de femmes touchées y est plus élevée que celle des hommes. Concernant la contamination mère-enfant, le risque de transmission est aujourd'hui de 2%. Ce faible taux est obtenu grâce

aux nombreuses campagnes de prévention et de dépistage. Aujourd'hui, en France, on compte 172 700 personnes vivant avec le VIH. ⁶

Au cours de cette thèse, nous ferons tout d'abord un rappel du virus, en particulier du VIH de type 1, virus responsable de la pandémie. Nous évoquerons également la symptomatologie du SIDA, sa prise en charge actuelle, son épidémiologie.

Dans un second temps, nous évoquerons le potentiel antiviral et/ou immunostimulant de certaines plantes et notamment de certains métabolites spécialisés qu'elles contiennent. Ces molécules peuvent être des pistes pour de futurs traitements ou servir de pharmacophores.

Enfin, nous nous interrogerons sur la place de la phytothérapie dans la prise en charge de cette infection. Nous nous intéresserons aux plantes qui peuvent être utilisées par les patients infectés pour lutter contre les effets indésirables et/ou prévenir de futures complications suite à la prise de leurs traitements. Ces plantes ne doivent pas être à l'origine d'une automédication mais être prises sur les conseils d'un professionnel de santé comme le pharmacien ou le médecin. En effet, de nombreuses interactions médicamenteuses peuvent être observées entre certaines plantes et les antiviraux.

I) LE VIRUS DE L'IMMUNO-DÉFICIENCE HUMAINE

A) Le virus de l'immuno-déficience humaine

Le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) fait partie d'une très grande famille de virus appelée les rétrovirus. Dans cette famille, on retrouve deux virus impactant l'homme. On peut citer le HTLV (*Human T-lymphotropic virus*) et le VIH. Cette grande famille est caractérisée par un ARN monocaténaire de polarité positive. Très sommairement et en simplifiant, ils sont capables de transformer leur ARN grâce à une enzyme, nommée la transcriptase inverse, en de l'ADN. Celui-ci va s'incorporer dans le génome de la cellule infectée et ce via une seconde enzyme appelée l'intégrase.

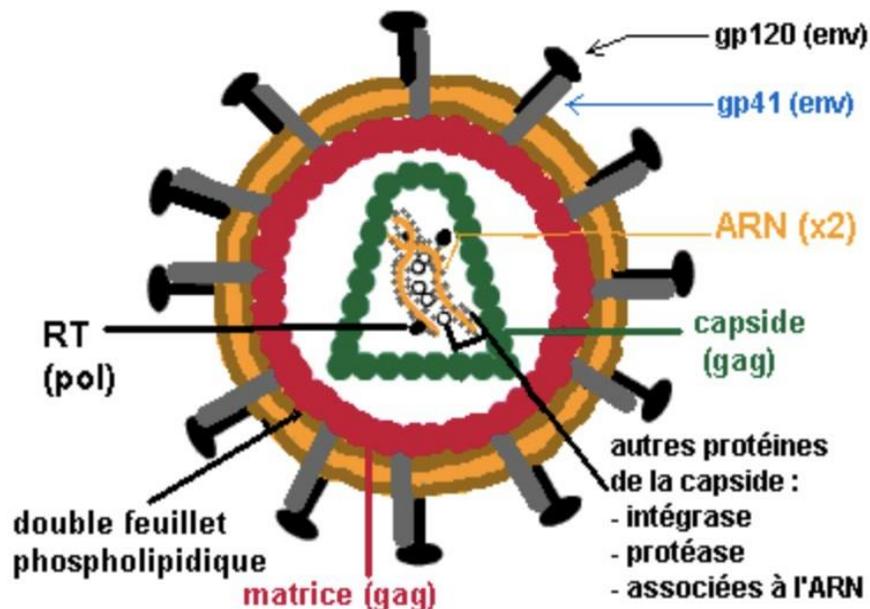
Les rétrovirus sont un sous-groupe des lentivirus.

Il existe plusieurs types de VIH différents mais génétiquement proches. Cette thèse parlera surtout du type 1, souche la plus courante et présente dans le monde entier, responsable de la pandémie. Le VIH 1 se divise en quatre grands groupes : M (pour main virus), N (pour non M non O), O (pour outlier) et P. Dans le groupe M, on trouve neuf sous-types : A/B/C/D/F/G/H/J/K. Les sous-types E et I ont dû être renommés après avoir découvert qu'il ne s'agissait pas de sous-types distincts.⁷⁸

Parlons brièvement du virus de l'immuno-déficience acquise de type 2 (VIH-2). Le VIH-1 et VIH-2 sont deux virus distincts car ce sont deux isolats du même virus différant de plus de 50%. Ce ne sont que des variants à l'intérieur d'une même espèce. Dans cette étude, nous allons nous concentrer sur le type 1.¹

B) La structure

Figure 1 Schéma de la structure du VIH-1⁹



Le Virion est formé de trois parties. Dans la capsid, on va retrouver trois enzymes et deux copies identiques d'ARN. Celles-ci constituent le matériel génétique du virus, nommé le génome.

Cette capsid est surplombée de protéines de la matrice : MA ou P17. On peut voir la capsid comme le corps viral du VIH, il protège le noyau.

Ce virus se compose aussi d'une enveloppe externe composée de deux couches lipidiques et de deux types de glycoprotéines :

- la Gp120 (dont la cible va être les CD4 des cellules infectées)
- et la Gp41

Le génome du VIH-1 est composé de 10 000 nucléotides. Ils codent neuf gènes produisant neuf protéines, toutes indispensables pour le cycle de réplication.

C) Le cycle viral

Le but premier du virus est d'infecter les cellules du système immunitaire pour se reproduire.

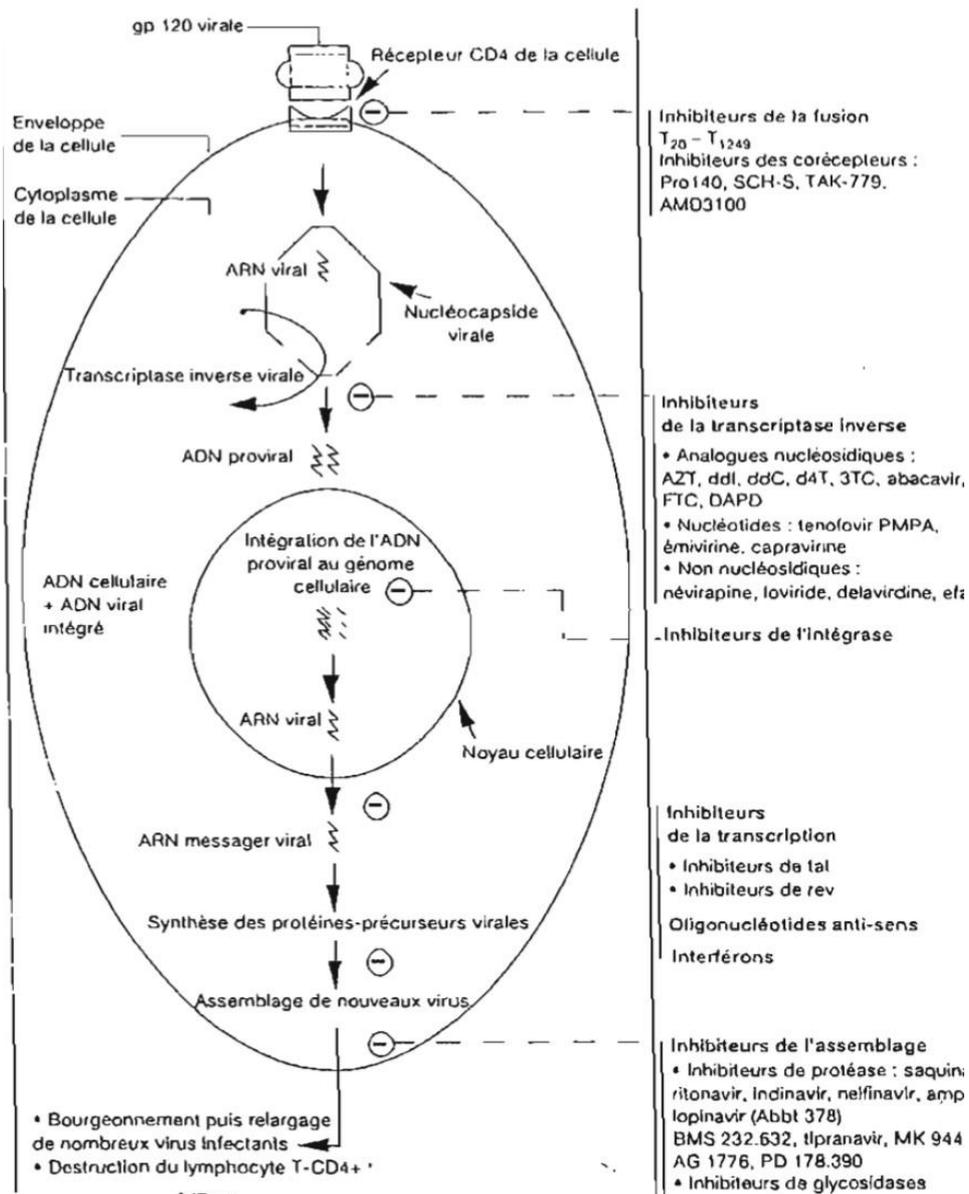
Sa réplication se compose de grandes étapes aboutissant à la modification de notre patrimoine génétique.

- Initialement, on parle de l'attachement des cellules cibles par le virus. Les cellules cibles sont en priorité les lymphocytes, cellules de notre immunité. Les lymphocytes ont pour mission la défense de notre organisme quand un virus ou une bactérie nous attaque. Ils les reconnaissent grâce à un récepteur se trouvant à leur surface, le récepteur CD4. Le LTCD4 (lymphocyte CD4) n'est cependant pas la seule cellule infectée, le macrophage peut aussi être touché.
- La Gp120 (glycoprotéine située sur la capsid virale) va tout d'abord se lier au récepteur CD4.
- La réplication se poursuit par la création d'un complexe Gp120-CD4, qui change alors de conformation et s'attache aux co-récepteurs. Le VIH a en effet des co-récepteurs sur son enveloppe externe, ce sont les CXCR4/ CCR5.
- On parle ensuite de fusion. L'enveloppe du VIH fusionne avec la membrane cellulaire de la cellule hôte via une modification de sa structure et un arrimage de la Gp41 située sur la capsid.
- La fusion va créer une lyse de la membrane cellulaire créant un pore (sorte de porte d'entrée pour le virus).
- Le VIH libère alors sa capsid virale dans le LT ou dans le macrophage. Puis, la capsid se désagrège libérant à son tour trois enzymes ainsi que son génome.
- Le génome viral est sous forme d'ARN. La transcriptase inverse va permettre de traduire l'ARN en ADN double brin. Celui-ci va s'incorporer dans les génomes des lymphocytes CD4 et des macrophages. Cette action est possible grâce à une seconde enzyme, l'intégrase.
- Une fois les deux génomes mélangés, la cellule infectée va produire elle-même les protéines du VIH.
- La troisième enzyme intervient pour l'assemblage. Il s'agit de la protéase. Elle découpe de longues chaînes pour former les protéines du virus. Elle participe à la création d'une particule virale.
- La réplication se poursuit par le bourgeonnement, la particule virale est libérée du lymphocyte.
- Enfin, ces particules deviennent matures pour reformer une capsid et un noyau. À leur tour, elles infectent d'autres cellules de notre immunité.

Le VIH se reproduit très rapidement en faisant de nombreuses erreurs. Ces mutations entraînent des résistances aux traitements antirétroviraux. Toutes ces mutations expliquent également le grand nombre de VIH existants.

En une journée, le corps infecté peut fabriquer des milliers de copies du virus !¹⁰

Figure 2 cycle de réplication du VIH-1⁸



D) Transmission

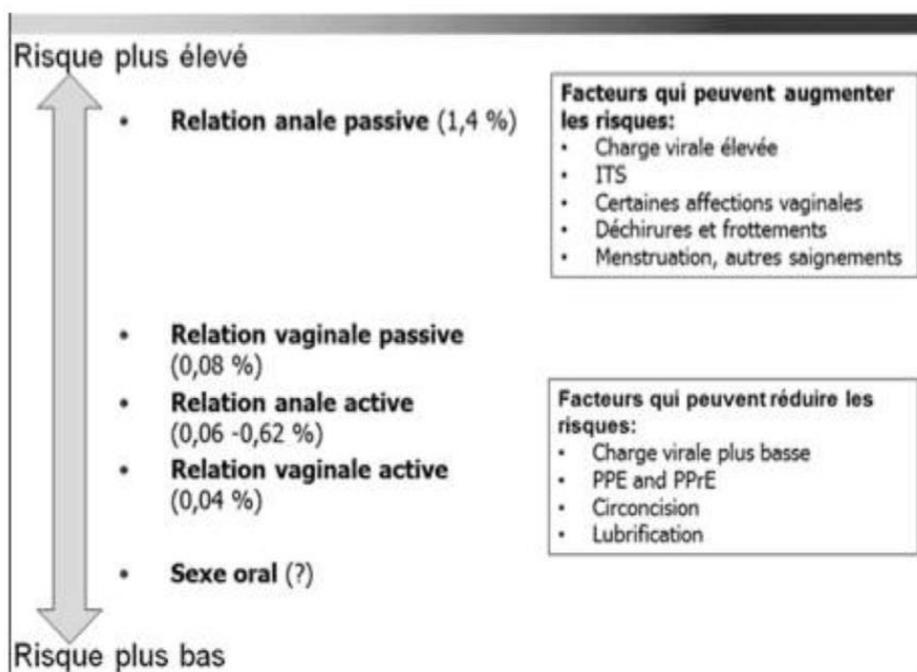
Le VIH-1 peut se transmettre de 4 moyens différents :

- un rapport sexuel non protégé par un préservatif, avec pénétration anale/vaginale/buccale (si coupure dans la bouche), c'est une maladie sexuellement transmissible. Les rapports anaux sont les plus à risques.
- un accident d'exposition au sang (soignants).
- seringues infectées non stérilisées.
- transmission mère/enfant lors de l'accouchement, lors de l'allaitement maternel ou lors de la grossesse (au cours du dernier trimestre).¹¹

En fonction du type de rapport sexuel, le risque de transmission n'est pas le même. Les rapports anaux passifs représentent le risque le plus élevé avec 1,4% de risques. La relation vaginale passive représente un risque beaucoup plus élevé, de l'ordre de 0,08%, par rapport à une relation vaginale active (0,04%). C'est le rapport oral qui présente le moins de risques, en sachant que le risque nul n'existe pas.⁸

Certains facteurs augmentent le risque de contracter cette infection telle que la présence d'une autre IST (syphilis, l'herpès^{12 13}...).

Figure 3 Niveau de risque de contracter le VIH selon la pratique sexuelle lors d'une seule exposition au VIH.



E) Prévention

La prévention passe en priorité par l'utilisation du préservatif qu'il soit masculin ou féminin. Il permet d'éviter le contact des muqueuses entre elles mais surtout il recueille le sperme l'empêchant de rentrer en contact avec la muqueuse du partenaire.

Très peu utilisé dans les campagnes de prévention, le préservatif féminin est tout aussi efficace et présente plusieurs intérêts. En effet, il peut être posé et enlevé plusieurs heures avant et après le rapport sexuel. Il est également plus résistant que le masculin.¹⁴

La prévention se compose aussi de nouveaux moyens de dépistage plus rapides et plus accessibles. On peut citer les TROD pour des diagnostics rapides (en dix minutes) et disponibles en pharmacie. Ils doivent être utilisés au minimum trois mois après le rapport non protégé. Comme autre moyen de diagnostic, il existe les tests sanguins en laboratoire, efficaces à 100%, six semaines minimum après le rapport non protégé.¹²

De plus en plus d'écoles et de lycées font intervenir des structures spécialisées dans l'éducation sexuelle pour pouvoir répondre aux questions des plus jeunes et prévenir ce risque.

De nombreux sites ont également été créés pour rassurer et indiquer la bonne conduite à adopter si une personne se retrouve dans une situation inquiétante. On peut citer, par exemple, certains sites comme <https://preventionsida.org>. On peut également appeler Sida info service au 0 800 840 800 disponible sept jours sur sept et vingt-quatre heures sur vingt-quatre. C'est une organisation confidentielle et anonyme spécialisée dans cette maladie sexuellement transmissible¹⁵. Ces sites internet permettent également à des patients séropositifs de témoigner pour parler de leur expérience.

Figure 4 Page d'accueil du site AIDES¹⁶



En plus des sites, de très nombreuses associations de patients sont disponibles pour un support aussi bien médical que psychologique. La plus connue et la plus vieille est AIDES (Membre de la coalition internationale Sida). Créée en 1984, cette association agit auprès des plus vulnérables, accompagne les nouveaux infectés, défend leurs droits.

Pour prévenir les contaminations par des aiguilles infectées et réutilisées, on peut trouver en pharmacie des seringues stériles disponibles sans ordonnance. Les traitements de substitution des opioïdes permettent également de diminuer le risque de transmission et d'infection par le VIH.

Dans la prévention, on peut y classer la circoncision médicale volontaire de l'homme. En effet, selon l'organisation mondiale de la santé, cet acte médical réduit de 50 à 60% le risque de se faire infecter par voie hétérosexuelle. C'est pourquoi en 2020, l'OMS a mis la circoncision masculine médicale volontaire chez les plus de quinze ans dans ses recommandations. C'est un moyen efficace et utilisé surtout dans les pays d'Afrique orientale et australe. Fin 2019, on dénombrait plus de 27 millions de patients ayant eu recours à cette pratique.¹²

F) Les symptômes

Durant la première phase appelée primo-infection des symptômes peuvent apparaître quinze jours après l'infection. On les confond souvent avec une grippe car ils sont caractérisés par une fièvre, fatigue, éruption cutanée, diarrhées. Le système immunitaire n'a pas encore eu le temps de réagir face à cette agression. D'autres patients seront asymptomatiques. 25% des patients vont présenter un exanthème caractérisé par un érythème maculo-papulaire au niveau plantaire. Il peut se présenter sous la forme d'une petite érosion ou pétéchie du palais.

Une fois que l'infection est repérée, une armée de globules blancs attaque le virus. Celui-ci se réplique beaucoup plus lentement. C'est ce qu'on appelle la phase de latence. Elle dure entre sept à huit ans. Le patient a peu ou même aucun symptôme. Les capacités immunitaires restent fonctionnelles.

Passé ces quelques années, le système immunitaire est épuisé par cette lutte. La charge virale augmente énormément et très rapidement, notre système immunitaire flanche. La quantité de lymphocytes CD4 diminue fortement. Le patient devient fragile et sensible aux maladies opportunistes comme la tuberculose. C'est le stade ultime de l'infection appelé SIDA.

Les enfants vont réagir de manière différente. Le système immunitaire est en devenir. Ils sont donc impuissants face au virus. Ils vont développer des symptômes dès la contraction du VIH et tombent malades très rapidement. Sans diagnostic précoce et mise en place d'un traitement le plus rapide possible, un enfant sur deux meurt avant deux ans.

Figure 5 Tableau récapitulatif des différents symptômes en fonction des stades cliniques du VIH-1⁸

<p><u>Stade clinique 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient asymptomatique • Adénopathies persistantes généralisées • Degré d'activité 1 : activité normale
<p><u>Stade clinique 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids <10% du poids corporel • Zona (au cours des 5 années précédentes) • Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, onyxis mycosique, ulcérations buccales récidivantes, chéilite angulaire) • Infections récidivantes des voies aériennes supérieures • Et/ou degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale
<p><u>Stade clinique 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids >10% du poids corporel • Diarrhée inexpliquée >1 mois • Fièvre prolongée >1 mois • Candidose orale • Leucoplasie chevelue buccale • Tuberculose pulmonaire dans l'année précédente • Infection bactérienne sévère • Et/ou degré d'activité 3: patient alité au moins 50% du temps au cours du mois précédent
<p><u>Stade clinique 4</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome cachectisant dû au VIH • Pneumocystose pulmonaire • Toxoplasmose cérébrale • Cryptosporidiose avec diarrhée >1 mois • Cryptococcose extra-pulmonaire • Cytomégalovirose autre que hépatique, splénique ou ganglionnaire • Herpès virose cutanéomuqueuse >1 mois ou viscérale • Leuco-encéphalite multifocale progressive • Mycose endémique généralisée (histoplasmosse, coccidioïdomycose) • Candidose oesophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire • Mycobactériose atypique disséminée • Septicémie à salmonelles mineures • Tuberculose extra-pulmonaire • Lymphome malin • Sarcome de KAPOSI • Encéphalopathie à VIH • Et/ou degré d'activité 4 : patient alité plus de 50% du temps au cours du mois précédent (diagnostics certains ou présomptifs)

G) Les traitements

a) Les traitements chroniques :

De nos jours, aucun traitement ne peut éliminer le SIDA de l'organisme. Les molécules trouvées permettent de bloquer la multiplication du virus, de rendre la charge virale indétectable et de garder un système immunitaire opérationnel avec un taux de LT CD4 au-dessus de 500/mm³ de sang. On parle le plus souvent de trithérapie pour que le virus ne développe pas des résistances à une molécule. Il est recommandé de traiter le plus tôt possible pour diminuer l'impact sur le système immunitaire et réduire l'inflammation chronique induite par l'infection¹⁷.

Si au bout d'un an de thérapie, la charge virale n'est pas indétectable, le traitement est insuffisant. Il faudra changer de molécule.

Le suivi est également très important. Des prises de sang sont effectuées au bout d'un mois, puis tous les trois mois la première année. Si tout va bien, les visites de suivi ne sont effectuées que deux fois par an.

Les traitements combinent différentes molécules agissant sur des cibles diverses. Il y a les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse appelés INTI, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse surnommées les INNTI, les inhibiteurs de protéase IP. La base du traitement est une trithérapie associant deux INTI et un INNTI. On peut également retrouver une molécule, le ritonavir. Celle-ci va servir de booster.¹⁷

Les antirétroviraux sont tous remboursés à 100% par la sécurité sociale.

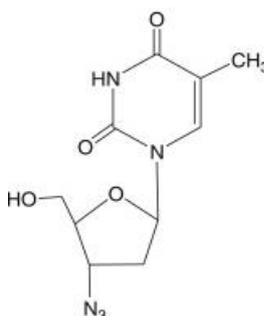
1) Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) :

Les plus connus sont le ténofovir, la lamivudine et l'emtricitabine. Ils vont permettre de bloquer l'enzyme responsable de la transcription de l'ARN viral en ADN double brin, bloquant la réplication du virus. Ils agissent par compétition avec les nucléosides naturels en bloquant l'élongation de la chaîne d'ADN virale.

Pour suivre un tel traitement, la réglementation est stricte : d'abord une prescription restreinte initiale hospitalière puis un renouvellement par un médecin généraliste tous les trois mois et pendant un an. Ces classes de molécules sont connues pour donner de très nombreux effets indésirables, comme des diarrhées, des nausées, des vertiges, de la faiblesse, avant de trouver la posologie minimale efficace.

Ces traitements sont contraignants, ils nécessitent une observance maximale avec une prise quotidienne et à la même heure, des contraintes alimentaires, un suivi médical et biologique régulier.¹⁸

Figure 6: Zidovudine



DCI	SIGLE	Présentation	Posologie	Influence des repas
Zidovudine	AZT	gélules, comprimés ou suspension buvable	250 à 300 mg 2 fois par jour	Aucune
Lamivudine	3TC	Comprimés, sus buvable	150 mg 2 fois par jour en une ou deux prises	Aucune
Abacavir	ABC	Comprimés, sus buvable	600 mg	Aucune
Emtricitabine	FTC	Comprimés, sus buvable	200 mg	Aucune
Ténofovir disoproxyl	TDF	comprimés, granulés	245 mg	Favorise l'absorption, à prendre au cours du repas
Ténofovir alafenamide	TAF	comprimés, granulés	10 à 25 mg	Favorise l'absorption, à prendre au cours du repas

Figure 7 Tableau récapitulatif des principaux INTI

La zidovudine n'est plus utilisée en première intention.

La 3TC est la moins toxique, les autres présentes des toxicités très diverses.

Molécules	Effets secondaires
AZT	Atteinte hépatique / Dépigmentation de la rétine/ Insuffisance rénale
D4T	Neuropathies périphériques / Acidose lactique
3TC	Atteinte hépatique/ Pancréatite
ABC	Acidose lactique / Atteinte hépatique
FTC	Atteinte rénale et hépatique
TDF	Atteinte hépatique/ rénale/ osseuse (si association avec des coricides, obésité...)

Figure 8 Tableau des principaux effets indésirables connus des INTI

Ces molécules présentent peu de risques d'interactions médicamenteuses car elles ne sont pas métabolisées par les cytochromes P450.

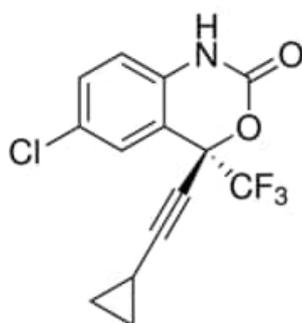
Tous les INTI vont présenter une toxicité mitochondriale parfois grave.¹⁹

2) Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :

Ils constituent une famille d'antirétroviraux structurellement et chimiquement différents des analogues nucléosidiques.

Ils vont bloquer la réplication du VIH en bloquant la transcription de l'ARN viral en double brin d'ADN en se fixant au site catalytique de la transcriptase inverse. Ils agissent sélectivement et inhibent la TI de façon non compétitive. Ces molécules présentent de grands risques d'interactions médicamenteuses car elles sont métabolisées par les cytochromes CYP 450 hépatiques. De plus, elles possèdent des activités inductrices enzymatiques.

Figure 9 Efavirenz



DCI	Sigle	Présentation	Posologie	Influence des repas
Efavirenz	EFV	Gélules	600 mg le soir au coucher	À prendre au cours des repas
Etravirine	ETV	Comprimés	200 mg fois deux	A prendre après un repas
Névirapine	NVP	Comprimés, sus buvable	400 mg	Pas d'influence
Rilpivirine	RPV	Comprimés	25 mg	À prendre au cours des repas

Figure 10 Tableau récapitulatif des principaux INNTI¹⁹

Les effets indésirables les plus graves et les plus fréquents sont une hypertriglycéridémie avec risque de pancréatite et d'hypercholestérolémie. Ces troubles du métabolisme sont probablement dûs aux inhibiteurs de la transcriptase inverse.

3) *Schéma thérapeutique :*

Le traitement du virus de l'immuno-déficience humaine est basé sur un mélange de différents types molécules. Plusieurs combinaisons existent. Nous allons nous concentrer sur les schémas les plus fréquents en France.

1^{ère} intention : 2 INTI et 1 INNTI

- FTC-TDF- EFV ou NVP
- FTC-TAF - ABC-3TC

Afin d'améliorer l'adhérence et l'observance, certains schémas sont simplifiés en une seule prise par jour et l'efficacité commence dès les 24 premières heures après la première prise.

2^{ème} intention :

- ODEFSEY®: emtricitabine, ténofovir alafenamide, rilpivirine

Nous allons détailler un exemple en particulier, l'ODEFSEY®, une association d'antirétroviraux, un INNTI (la rilpivirine RPV) et deux INTI (l'emtricitabine FTC et le ténofovir alafénamide TAF). Cette association a une très grande similitude avec la combinaison du EVIPLERA® (rilpivirine + emtribicine + ténofovir disoproxil) mais avec une toxicité rénale réduite. Ce n'est pas un médicament de première intention. Son indication est selon le RCP : « Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH 1) dépourvu de mutation connue pour être associé à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine et présentant une charge virale $\leq 100\,000$ copies/mL d'ARN du VIH 1 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP) »

La posologie est d'un comprimé par jour au moment des repas.

Quelques conseils sont importants à donner aux patients sous traitement :

- si oublié dans les douze heures, prendre le comprimé oublié immédiatement. Sinon, prendre sa prise habituelle le jour suivant et ne surtout pas doubler la prise.
- si vomissements dans les quatre heures après la prise, reprise d'un comprimé toujours au repas²⁰.

Ce médicament présente une toxicité rénale, d'où une contre-indication lors d'une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min.

Au niveau des contre-indications médicamenteuses, on peut citer : carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, IPP, millepertuis.

Le but de ce traitement est d'obtenir une charge virale indétectable inférieure à 50 copies/ml et un système immunitaire efficace avec un taux de LTCD4 supérieur à 500/mm³.

Pour l'obtenir, le patient aura besoin d'une prescription initiale hospitalière annuelle, renouvelable pendant un an par un médecin traitant.²¹

Ces types molécules et de mélanges entraînent de nombreux effets indésirables possibles comme nausées, insomnies, vertiges, augmentation des ASAT et ALAT, mais aussi des diarrhées, éruption cutanée, fatigue,

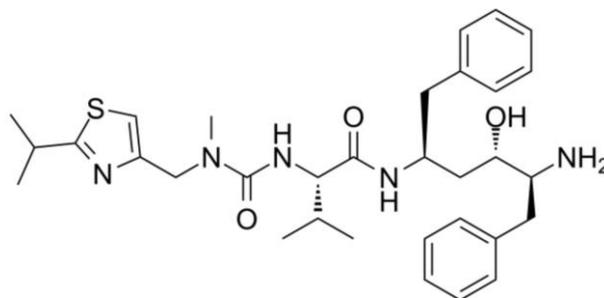
diminution des globules blancs/ plaquettes et taux d'hémoglobine. Les patients observent aussi très souvent une prise de poids due à une augmentation des graisses et du taux de glucose dans le sang.

4) *Inhibiteurs de protéase :*

Dans le traitement du VIH, parmi les inhibiteurs de protéase, on va surtout parler du ritonavir qui va servir de booster. Cette molécule est un inhibiteur peptidomimétique des protéases aspartyl du virus du VIH de types 1 et 2, elle va se lier de manière compétitive au site actif de la protéase virale. Il rend l'enzyme incapable de synthétiser le précurseur polyprotéique gag-pol, ce qui aboutit à la production de particules du VIH morphologiquement immatures et incapables d'initier de nouveaux cycles infectieux. Elles permettent de bloquer une des étapes de réplication virale mais ne permettent pas d'éliminer le virus. Le but étant de protéger le système immunitaire du patient pour qu'il se défende contre des infections opportunistes.

Il est déconseillé de prendre le ritonavir avec le birodogil, les benzodiazépines, les statines, les inhibiteurs de phosphodiesterase. En effet, il va interagir avec de nombreuses molécules car il est un puissant inhibiteur du métabolisme induit par le cytochrome CYP3A4. La conséquence est l'augmentation de la concentration sanguine de ces médicaments augmentant le risque de toxicité. A l'inverse, on peut prendre l'exemple du millepertuis, inducteur du CYP 3A4. Si le patient prend les deux traitements, la concentration en ritonavir va diminuer. Le risque est surtout à l'arrêt du millepertuis provoquant une soudaine augmentation de la concentration sanguine de l'inhibiteur de protéase. C'est pourquoi le médecin peut demander à doser la concentration d'inhibiteurs de protéase dans le sang.

Figure 11: Ritonavir²²



Les inhibiteurs de protéase sont utilisés soit pour leurs propriétés antivirales à forte dose ou à faible dose pour jouer le rôle de booster. En effet, en inhibant le CYP3A, la concentration sanguine des autres molécules antirétrovirales augmentent permettant une diminution de la dose et une diminution du nombre de prises.

Le traitement est très complexe. Des effets indésirables peuvent se produire. Mais on ne peut arrêter la molécule pour déterminer laquelle en particulier est responsable des effets indésirables. Les plus communs étant :

- des troubles du métabolisme des lipides entraînant des hypertriglycéridémies pouvant amener à des pancréatites
- des troubles du métabolisme entraînant des hypercholestérolémies pouvant amener à des troubles cardiovasculaires

- des anomalies du métabolisme des lipides provoquant des lipohypertrophies avec risque cardiovasculaire.
- des troubles du métabolisme des glucides avec une incidence sur le diabète de type 2 et sur l'insulinorésistance.

Le suivi est tout aussi important que l'observance dans ce type de traitement. Elle repose sur un suivi immunovirologique le premier mois, le troisième mois puis tous les trois mois. On va doser la charge virale et le taux de CD4. ²³

5) *Les inhibiteurs de fusion :*

Ils vont bloquer l'entrée du virus dans les lymphocytes CD4 ou dans les macrophages. Les inhibiteurs de fusion vont se lier au gp41. Leurs structures ressemblent au domaine HR2 de la gp41 virale et vont se lier au domaine voisin appelé HR1. Grâce à cette action, l'entrée du virus ne peut se faire.

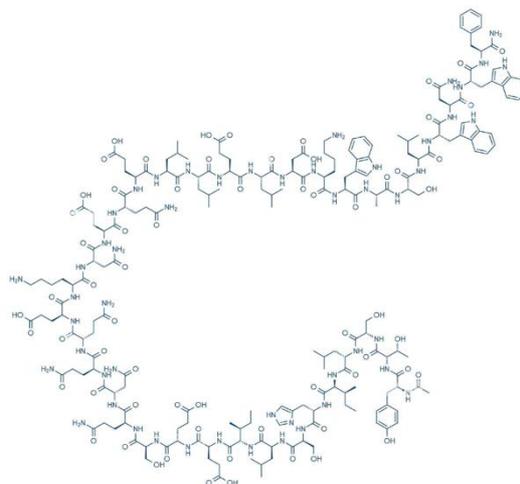
Une seule molécule fait partie de cette famille, l'enfuvirtide (FUZEON®). C'est une molécule injectable en sous cutanée deux fois par jour. Elle n'est pas utilisée en première intention mais en association avec une trithérapie jugée insuffisante.

La molécule entraîne pour 98% des patients des réactions au point d'injection et expose à un risque accru d'infections bactériennes surtout pulmonaires.

L'observance est majeure dans ce traitement, il doit être pris tous les jours sans exception. La solution doit être injectée tout de suite après reconstitution. Si le patient n'est pas observant, un risque accru de résistances contre les molécules précédentes apparaît.

L'enfuvirtide doit être prescrit initialement à l'hôpital et annuellement. La prescription peut être alors renouvelée par un médecin généraliste pour un an.

Figure 12: Enfuvirtide²⁴



Effets indésirables :

DCI	Nature de l'EI	Conséquences
Enfuvirtide	<ul style="list-style-type: none">- Troubles infectieux- Troubles cutanés	<ul style="list-style-type: none">- Infections bactériennes- Nodules au point d'injection

Figure 13 Tableau des principaux effets indésirables de l'Enfuvirtide

Suivi : dosage immunovirologique régulier de la charge virale et du taux de CD4 à M1, M3 puis tous les trois mois. ²⁵

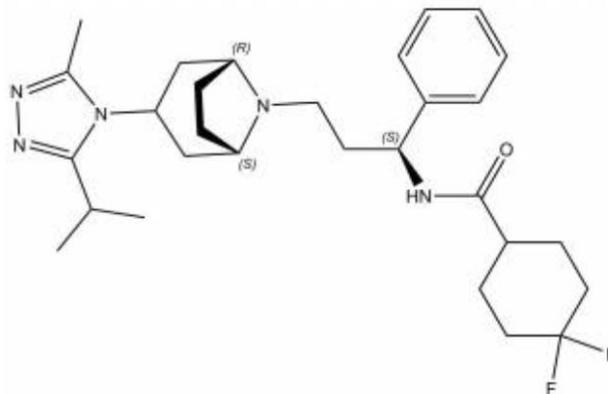
6) Les inhibiteurs du CCR5 :

Ils vont bloquer l'entrée du virus dans les cellules de notre immunité. Ce sont des antagonistes sélectifs et réversibles du CCR5. Ils agissent directement sur le VIH. La liaison entre le GP120 virale et les co récepteurs est bloquée et ne permet donc pas au virus de passer dans la cellule cible.

Cette cible est le CCR5 uniquement. Ce type d'inhibiteur n'agit pas sur le deuxième co-récepteur, le CXCR4. Il n'est donc pas actif sur les virus utilisant le CXCR4. Les médecins s'assurent d'abord que ce soit bien un virus à tropisme uniquement CCR5 avant de prescrire cette molécule.

Une seule molécule fait partie de cette famille, le maraviroc (CELSENTRI®). Ce n'est pas un médicament de première intention.

Figure 14: Maraviroc²⁶



Effets indésirables :

DCI	Nature de l'EI	Conséquences
Maraviroc	<ul style="list-style-type: none">- Troubles gastro-intestinaux- Troubles de la nutrition et du métabolisme- Troubles généraux- Affections psychiatriques- Anomalie hépato-biliaire	<ul style="list-style-type: none">- Diarrhées, nausées- Anorexie- Fatigue, céphalées, toux- Dépression, insomnie- ASAT et ALAT élevées, hyperbilirubinémie

Figure 15 Principaux effets indésirables du Maraviroc, inhibiteur du CCR5

Suivi : dosage immunovirologique régulier de la charge virale et du taux de CD4 à M1, M3 puis dosage trimestriel²⁷.

7) Les inhibiteurs de l'intégrase :

Ces inhibiteurs vont inhiber l'enzyme responsable de l'intégration du double brin viral dans le génome de la cellule cible. Cette intégration se fait en trois étapes :

- 3'processing, étape permettant l'élimination de deux dinucléotides à chaque extrémité du brin d'ADN viral, étape majeure pour l'intégration de l'information génétique du virus dans celle de la cellule infectée.
- formation d'un complexe de réintégration
- une étape de transfert de brin.

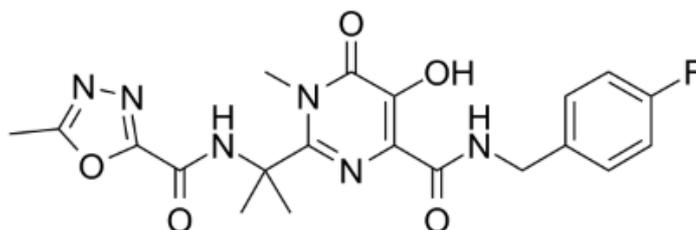
En bloquant cette troisième étape, le génome viral se dégrade.

Deux molécules font partie de cette famille, le raltégravir (ISENRESS®) et le dolutégravir (TIVICAY®). Elles ne sont pas utilisées en première intention.

DCI	Nature de l'EI	Conséquences
Raltégravir	<ul style="list-style-type: none">- Perturbations hépatiques- Atteinte musculaire- Atteintes cutanées- Affections du système nerveux	<ul style="list-style-type: none">- Augmentation ASAT et ALAT- Augmentation des CPK- Rash cutané- Vertiges, céphalées

Figure 16 Principaux effets indésirables du raltégravir, inhibiteur de l'intégrase

Figure 17: Raltégravir²⁸



Suivi : dosage immunovirologique régulier de la charge virale et du taux de CD4 à M1, M3 puis trimestriellement.²⁷

b) Traitement préventif PREP

Il existe un **traitement préventif nommé PREP** (pre exposure prophylaxis). Il est destiné aux populations à risque élevé de contamination via les rapports sexuels ou via l'usage des drogues injectables, à partir de 15 ans. Le plus connu est le TRUVADA[®].

Ce médicament est connu pour entraîner souvent des effets secondaires tels que des diarrhées, des nausées, de la fatigue et des douleurs abdominales.

Ce traitement préventif permet de réduire de 99% le risque de contamination via les rapports sexuels et de 74% via des seringues non stériles. L'observance est la clef.

La protection est maximale au bout de sept jours pour les rapports anaux et vingt et un jour pour les autres.

Pour débiter le TRUVADA[®], une visite médicale est nécessaire incluant un test de dépistage. Puis tous les trois mois, une visite sera nécessaire. Il est important de faire des tests régulièrement pour vérifier la sérologie. En effet, ce médicament ne doit pas être pris seul par les patients infectés mais en association avec d'autres molécules agissant à d'autres étapes de la réplication.^{29 30}

Les causes d'arrêt du traitement sont :

- une diminution du risque de contamination dû à un changement de mode de vie ;
- une mauvaise observance ;
- des effets indésirables trop fréquents et handicapants.

Le TRUVADA[®] est un antirétroviral composé de deux antirétroviraux, ténofovir et emtricitabine, actifs sur le VIH. Ils appartiennent à la famille des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). En bloquant cette enzyme, ils permettent de bloquer la rétrotranscription de l'ARN en ADN viral. Cette étape bloquée, le virus ne peut plus se répliquer. Cependant ces molécules ne permettent pas l'élimination du virus de l'immunodéficience humaine.

Il est utilisé aussi bien dans les traitements de première intention pour les patients séropositifs qu'en prévention.³¹

Cette association d'antirétroviraux n'est pas anodine. En effet, des études ont montré de possibles effets toxiques sur les reins. Le suivi se fera par des dosages sanguins de créatinine et des phosphates régulièrement. Il est donc contre indiqué si le patient souffre d'une insuffisance rénale. Des atteintes

osseuses ont également été rapportées si le patient présente certains facteurs comme un alcoolisme, une obésité...

³²Le TRUVADA® est pris pendant les repas à hauteur d'un comprimé par jour. Si besoin, on peut disperser le comprimé dans un liquide.

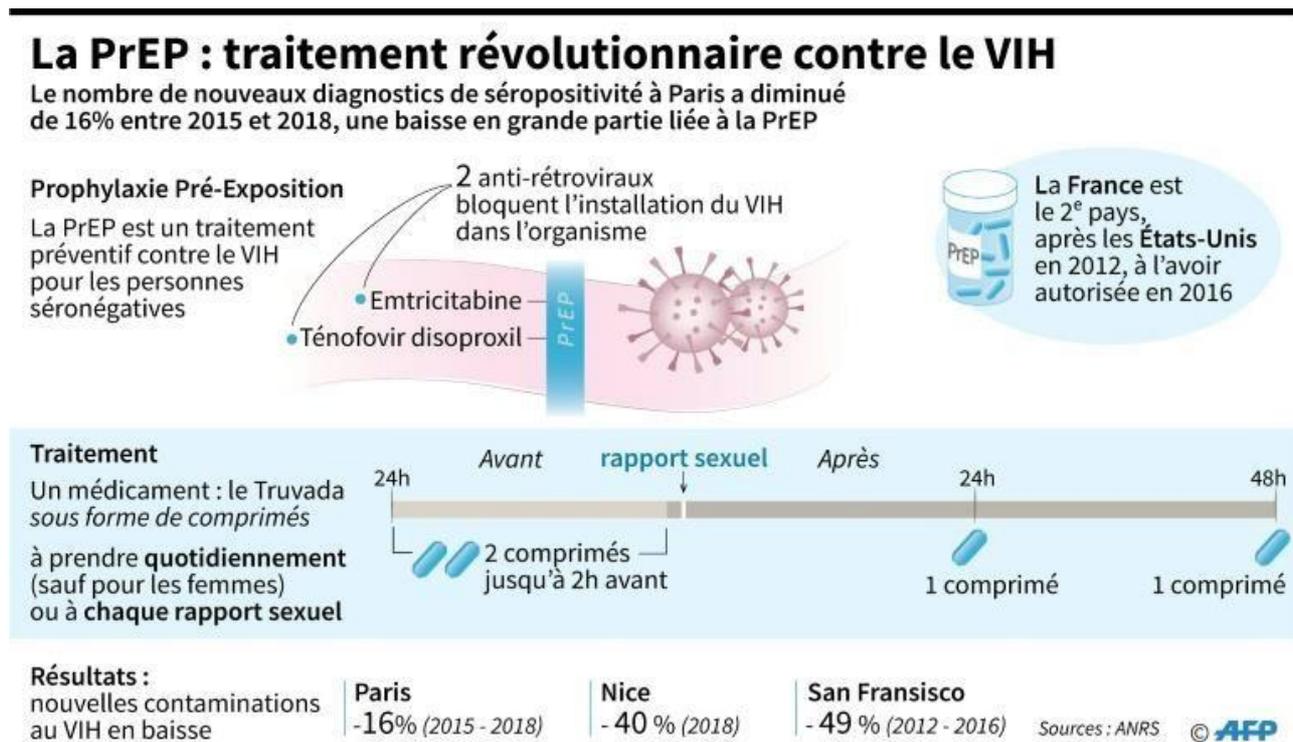
Le rôle du pharmacien est important, il doit répondre à toutes les questions du patient, le rassurer et lui donner tous les conseils nécessaires à la bonne observance :

- si oublié dans les moins de douze heures après la prise normale, le patient doit prendre son comprimé immédiatement avec un peu de nourriture.
- si l'oubli dépasse les douze heures, ne pas doubler la prise.
- en cas de vomissements dans l'heure suivant la prise, reprendre un comprimé.
- Le TRUVADA® doit être pris tous les jours, à une heure fixe.
- Prévoir une réserve pour ne jamais tomber à cours.
- Le suivi est très important.¹³

Depuis 2021, la PrEP peut être initié et renouvelé par tout médecin en présence des résultats biologiques du patient. Le protocole de prescription a été simplifié pour faciliter l'accès à ce médicament en ville. Une formation n'est pas obligatoire, les médecins sont accompagnés dans cette démarche grâce à des documents facilitant le dialogue et le suivi des patients.³³

Il est inscrit sur la liste 1 et est remboursable à 100 % par la sécurité sociale. On peut aussi avoir accès au PrEP via les CEGIDD, « Centres Gratuits d'information, de Dépistage et de Diagnostic »³⁴. Ils permettent de se faire dépister de manière anonyme et gratuitement pour l'infection au VIH mais également d'autres infections sexuellement transmissibles.

Figure 18 Frise chronologique de la prise du Truvada



Il peut être pris quotidiennement ou à la demande et en fonction de l'activité sexuelle. Il s'agit alors de prendre deux comprimés 24h à 2h avant un acte sexuel puis un comprimé 24h puis 48h après.³⁵

Comme traitement préventif, l'agence européenne a émis un avis favorable à l'utilisation de l'anneau vaginal à base de dapivirine pour les pays en développement qui n'auraient pas accès facilement au PrEP.^{13 12}

c) Traitements post exposition (TPE)

Le traitement post-exposition est prescrit en cas d'accident d'exposition au VIH par voie sanguine ou sexuelle (AES). Dans le cas d'une exposition sanguine dans un contexte professionnel (soignants), il s'agit d'une piqûre profonde, avec une aiguille creuse et intravasculaire (artérielle ou veineuse). Ce traitement doit être pris le plus tôt possible (de préférence moins de 4 heures) et au plus tard dans les 48 heures maximum après une possible exposition au VIH³⁶. Il est composé d'antirétroviraux. Le patient doit aller aux urgences pour pouvoir en bénéficier avec des conseils, des propositions de dépistage et l'administration d'un traitement antiviral pendant un mois ainsi qu'une surveillance post thérapeutique au

cours du mois. Ce traitement est efficace mais ne garantit pas à 100% la séronégativité. Il est d'autant plus efficace que son délai d'initiation est court. La personne sera traitée d'abord pour une durée initiale de deux à quatre jours si elle va aux urgences puis une seconde consultation avec un médecin spécialisé aura lieu. En fonction de son avis médical, le traitement pourra ou non être poursuivi pour une durée totale de vingt-huit jours. Mais si le patient commence tout de suite par une consultation avec le médecin référent, le TPE est prescrit directement pour vingt-huit jours.³⁶

Le TPE est une combinaison de trois médicaments antirétroviraux : deux INTI (zidovudine et lamivudine) et un inhibiteur de protéase (ritonavir par exemple). L'association COMBIVIR® (zidovudine et lamivudine) ou bien le TRUVADA® (ténofovir et emtricitabine) sont utilisés en première intention concernant les INTI utilisés. Comme association d'inhibiteurs de protéase souvent utilisée, on retrouve le KALETRA® (lopinavir et ritonavir).¹²

L'observance est très importante.

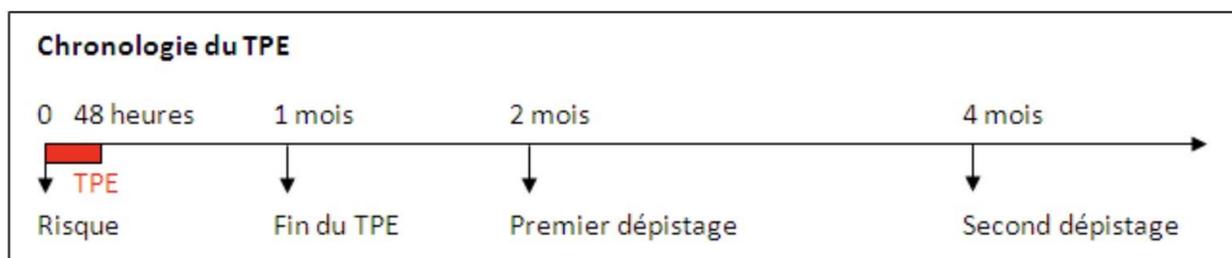
Ces molécules vont bloquer la répllication du virus et l'empêcher de coloniser les cellules de notre immunité. Ce type de molécules entraîne souvent des effets indésirables les premiers jours comme des nausées, des maux de ventre, de la fatigue, des diarrhées...

Tout ceci est pris en charge à 100% par la sécurité sociale.

Un test de dépistage au VIH est organisé un mois après la fin du TPE. S'il est négatif, un ultime test est prévu trois mois après pour diagnostiquer la séronégativité.

Malheureusement ce traitement est très peu connu du grand public.^{37 38}

Figure 19 Chronologie du TPE



H) Diagnostic du VIH :

1) Les tests de dépistage

Ils reposent sur la détection simultanée d'anticorps et d'antigènes. Cette production d'anticorps par le système immunitaire peut prendre plusieurs semaines. C'est la raison pour laquelle un dépistage par prise de sang ne peut être réalisé seulement six semaines minimums après la prise de risque. Si ce test se révèle positif, un second test sera effectué.

Ces tests sont appelés classiques et sont réalisés dans des laboratoires (ordonnance requise) ou dans des CEGIDD gratuitement, dans des CPEF (centre de planification ou d'éducation familiale) et des PMI (protection maternelle et infantile).

Dans le premier test, on recherche des marqueurs biologiques de l'infection :

- ARN du VIH par des techniques de biologie moléculaire via des techniques de PCR en temps réel. Celui-ci apparaît en premier lors de la primo-infection. Il apparaît entre le septième et le quatorzième jour. C'est ce qu'on appelle la charge virale. Celle-ci décroît à cause du système immunitaire encore bien actif pour se stabiliser vers le cinquième mois. Il est surtout recherché chez les patients infectés par le VIH pour évaluer la charge virale plasmatique.
- l'antigène p24 par des techniques immuno-enzymatiques nommées ELISA d'immunocaptures dans le sérum ou dans le plasma. Il est détectable entre le dixième et les vingt sixièmes jours. Elle devient négative au bout d'un mois.
- les anticorps anti-VIH1 et 2 via des tests ELISA entre le quinzième et le quarante cinquième jour et restent à des concentrations élevées tout au long de l'infection.

La recherche des anticorps est la méthode de choix. Aujourd'hui, les tests ont bien évolué et les laboratoires utilisent les méthodes Elisa de quatrième génération. Ils permettent de détecter en même temps l'antigène p24 et les deux types d'anticorps. Selon l'arrêté du 28 mai 2010, la norme est un seul test avec un seuil de détection de l'antigène p24 au moins égal à 2 UI/ml et marqué CE. Si ce test est positif, alors un second dépistage doit être effectué. Ce test de confirmation utilise la méthode du Western blot et est réalisé par les biologistes pour préciser les types d'AC.

Si ce second dépistage de confirmation est positif, un troisième prélèvement sera effectué. L'infection au VIH sera affirmée seulement si les trois révèlent la présence de marqueurs.

La majorité des patients infectés développent des anticorps dans les 28 jours mais en quantité insuffisante pour qu'on puisse les détecter. On appelle cette période « la fenêtre sérologique ».

Cette démarche de diagnostic est remboursée à 100% par la sécurité sociale si prescription. Elle est néanmoins gratuite dans les CEGIDD.

Tous les services de dépistage doivent respecter cinq principes, recommandés par l'OMS :

- consentement éclairé
- confidentialité
- conseil
- exactitude des résultats
- mise en relation avec les services de soins, les traitements...³⁹

2) TROD: test rapide d'orientation diagnostic.

Ce sont des tests unitaires réalisés sur du sang, sang capillaire, fluide gingival, sérum, plasma... Ils sont basés sur la détection rapide de la présence d'anticorps anti- VIH1 et anti-VIH2⁴⁰. Ils peuvent être utilisés après un rapport sexuel à risque, un accident d'exposition au sang, un statut inconnu chez une femme enceinte sur le point d'accoucher...

Leurs avantages sont l'absence de prise de sang, rapidité (en 15 minutes), faible coût, résultat fiable, équipements de laboratoire non requis

Cependant ce test doit être réalisé minimum trois mois après le comportement à risque pour être fiable à 100%.

Si le TROD s'avère positif, une confirmation par sérologie est nécessaire pour confirmer l'infection.

Ce genre de test ne peut être réalisé et interprété que par un médecin ou un personnel soignant formé. On peut aussi en trouver gratuitement dans certaines associations.^{41 42}

	INSTI	IVIKIA® HIV 1/2	DETERMINE	DETERMINE 4G	ORASURE Sang
Technologie	Immuno-filtration Recherche des anticorps HIV1-HIV2	Immuno-chromatographie Recherche des anticorps HIV1-HIV2	Immuno-chromatographie Recherche des anticorps HIV1-HIV2	Immuno-chromatographie Recherche des anticorps HIV1-HIV2 + Ag p24	Recherche des anticorps HIV1-HIV2
Temps de lecture du résultat	60 secondes	30 minutes	15 minutes	20 minutes	20 minutes
Utilisation possible sur sang capillaire	OUI	OUI	OUI si utilisation d'un capillaire EDTA	OUI si utilisation d'un capillaire EDTA	OUI
Volume de prélèvement:	50 µl	75 µl	50 µl	50 µl	5 µl
Contenu du kit	Kit complet : lancettes, pipettes, tampon de migration unitaire et lingettes alcoolisées	Pipettes, tampon de migration commun	AUCUN capillaire EDTA obligatoire + Tampon migration commun	AUCUN capillaire EDTA obligatoire + Tampon migration commun	
Nature du contrôle	Prot A (fixe IgG)	Contrôle de migration	Contrôle de migration	Contrôle de migration	Anti IgG humaine de chèvre
Sensibilité sur sang capillaire*	T99,0%	T98,5%	T94,9%	T94,9%	T94,9%
T° de conservation	4- 30°C	4- 30°C	2- 30°C	2- 30°C	

Figure 20 Tableau comparatif des TROD utilisés sur sang capillaire⁴³

3) Les autotests :

Ils sont vendus librement en pharmacie pour une utilisation simple, accessible à tout le monde. Le patient n'a pas besoin d'une formation médicale pour s'en servir, ni pour lire le résultat de manière certaine. Les prélèvements et l'interprétation sont effectués directement par l'intéressé. Ils sont marqués CE.

Il ne peut être réalisé, comme les TROD, que si le rapport à risque date de plus de trois mois.

Les autotests sont des TROD de troisième génération. Ils peuvent être réalisés sur le sang capillaire, le fluide gingival... Ils permettent la détection des anticorps anti-VIH1 et 2. Les AC vont se fixer sur les antigènes VIH 1 et 2 présents sur le test. Ils vont former un complexe qui sera révélé par l'apparition d'une deuxième bande colorée en plus de la bande contrôle déjà présente. Cette méthode se nomme immunochromatographie et ne dure qu'une quinzaine de minutes.

Si le résultat est positif, une sérologie via Elisa de quatrième génération sera nécessaire pour confirmer le diagnostic.⁴⁴

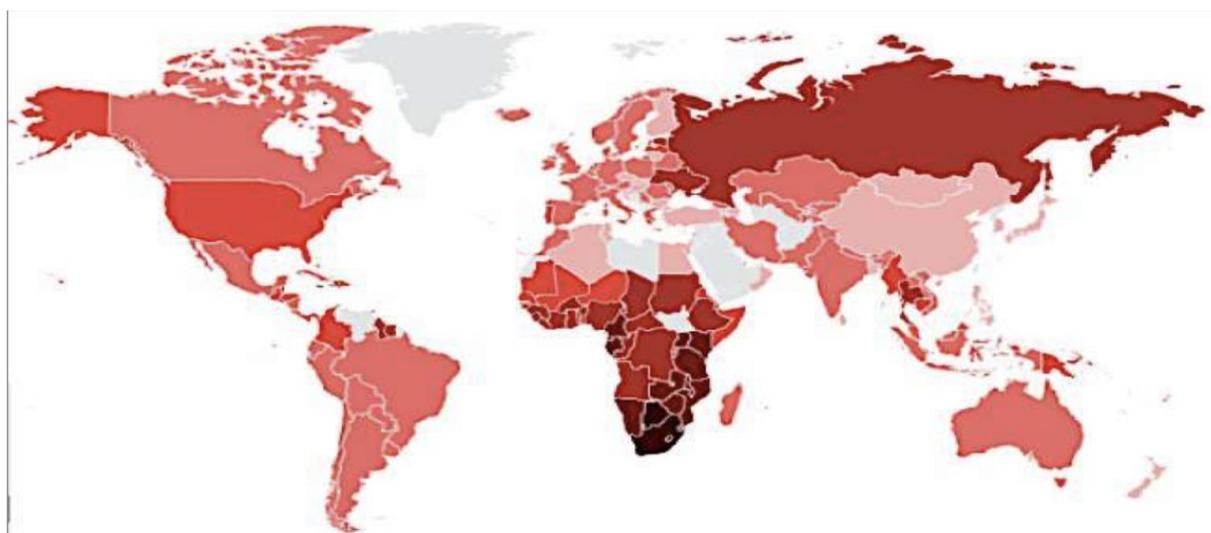
La fiabilité n'est pas de l'ordre de 100%. Cependant, on peut le considérer comme fiable s'il n'y a pas eu de prise de risque au cours des trois derniers mois.

C'est un outil complémentaire au dispositif de dépistage actuel, il ne doit pas s'y substituer.⁴⁵

I) Epidémiologie :

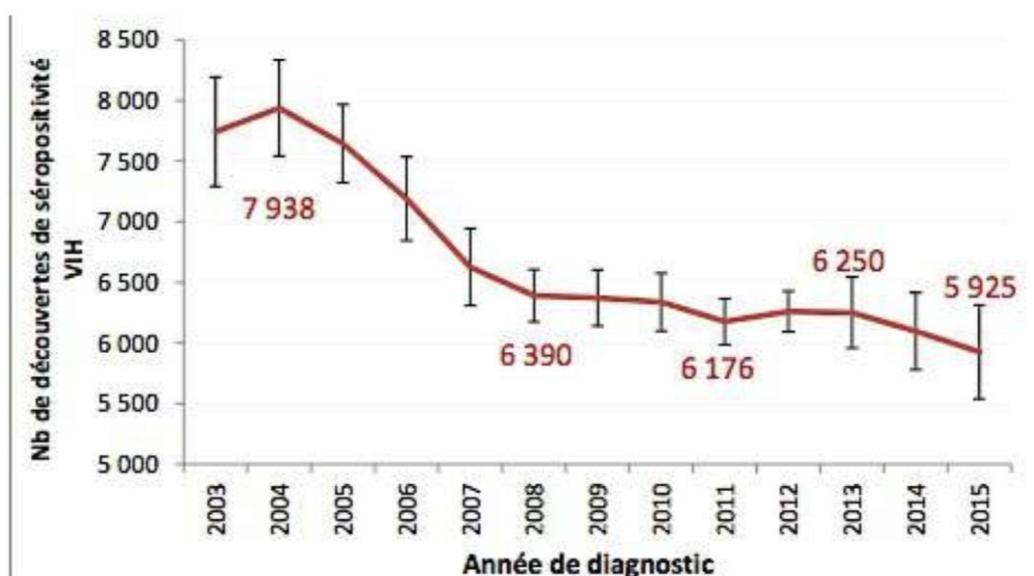
En 2016, on estime à 36,7 millions les patients vivants avec le VIH dans le monde, ce qui équivaut à 0,6% de la population mondiale. On parle de répartition inégale dans le monde avec des zones plus touchées, l'Afrique par exemple. Plus des deux tiers des personnes infectées vivent sur le continent africain. En 2019, on estimait ce chiffre à 38 millions.¹³

Figure 21 Le Sida dans le Monde (source:Nations Unies)



Concernant cette carte, plus la couleur rouge est sombre, plus le pays est touché par le VIH-1. Le virus est responsable de la mort de 1,1 millions de patients en 2015, deux fois moins qu'il y a dix ans. Depuis les années 80, on estime que plus de trente-cinq millions de personnes en sont mortes. Selon la santé publique française, 6200 personnes ont découvert leur séropositivité pour le VIH en 2018. Ce nombre se stabilise depuis 2011.

Figure 22 Nombre de découvertes de séropositivité au VIH en France, de 2003 à 2015



26% des personnes diagnostiquées en 2019 étaient à un stade trop avancé pour pouvoir bénéficier d'un traitement efficace. ⁴⁶

Selon l'OMS, l'accessibilité au traitement a bien été élargie. En effet, en 2019, 68% des adultes et 53% des enfants ont eu accès à une trithérapie à vie. Et en juin 2020, 26 millions de patients ont eu accès à un traitement antiviral. C'est 2,4% de plus par rapport aux 25,4 millions de 2019. On estime que ces molécules ont permis de sauver la vie de 15,3 millions de personnes.

En 2019, les autorités compétentes ont compté 690 000 décès et 1,7 millions de nouveaux diagnostiqués positifs. Parmi ces nouvelles infections, plus de 62% sont liées à une transmission sexuelle.

Selon les données de l'OMS, les populations les plus à risques sont : les homosexuels, les transgenres, les travailleurs du sexe et leurs clients, les détenus de prison, les personnes consommant de la drogue injectable. De plus, les facteurs socio-économiques sont à prendre en compte également. Les populations les plus précaires ont moins accès à la prévention, aux dépistages et aux traitements.¹²

Pendant le confinement, selon le site officiel EPI-PHARE, une chute de près de 80 % de nouvelles initiations de PREP a été observée. De 2017 à 2019, ce chiffre avait augmenté de manière drastique. Malheureusement, la pandémie et le confinement ont diminué l'accessibilité aux dépistages et aux traitements. Il en est de même pour le taux de maintien de prescriptions de PREP d'un semestre à un autre. Ce qui laisse envisager une diminution de l'observance de la part des patients déjà sous traitement. On peut émettre une hypothèse, pour initier le traitement préventif, un examen de la fonction rénale est obligatoire. Cependant avec l'engorgement des laboratoires pendant la pandémie, ces contrôles n'ont pas pu être faits. ⁴⁷

Les études mises en place dans l'hôpital central gynécologique de Yaoundé a mis en évidence une proportion plus élevée de femmes atteintes du virus que d'hommes. Environ deux hommes (37%) pour trois femmes séropositives (63%). L'hypothèse est que les femmes sont plus présentes dans le domaine médical et sont donc plus exposées.

Les tranches d'âges les plus représentées sont celles entre 21 à 50 ans avec un pic important entre 21 et 30 ans. C'est en effet la tranche d'âge la plus active sexuellement. ¹

Sous-types	Proportion dans le monde en %
A	11 %
B	12 %
CRFO2-AG	8 %
CRF01-AE	5 %
G	5 %
F	2,5 %
Autres	1 %

Figure 23: Différents sous-types de VIH de type 1 en fonction de leur occurrence dans le Monde⁷

Pays	Sous-type le plus présent
Europe de l'ouest	B (88%)
Europe de l'est et Asie	A (79%)
Amérique latine	B (80%)
Antilles	B (95%)
USA	B (98%)

Figure 24: Sous-types de VIH 1 les plus présents dans certaines parties du Monde ¹.

Ces deux tableaux ci-dessus permettent de mettre en évidence que le variant le plus présent dans le Monde est le VIH-1, groupe M, sous groupe B. Celui-ci est responsable de la majorité des infections du côté Ouest du globe.

J) Suivi :

On commence par une éducation thérapeutique et des modifications du mode de vie.

Ces séances d'éducation permettent aux patients d'acquérir les compétences nécessaires pour gérer la maladie et leurs traitements dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients. Elle se base sur trois points :

- l'observance ainsi que les mesures hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, activité physique adaptée, mesure régulière du poids, lipoatrophie, éviter le pamplemousse/patate douce/millepertuis)
- la prévention de la transmission
- la prévention des complications

L'activité physique chez les patients atteints du VIH permet d'améliorer les paramètres glycémiques et lipidiques et réduit donc les risques de lipodystrophies.

Une nutritionniste peut intervenir en cas d'obésité pour permettre la mise en place d'une nutrition adaptée. Un dosage de la vitamine D est conseillé pour prévenir les complications osseuses des traitements.

Le bilan biologique demandé est détaillé de la façon suivante : NFS, créatininémie, phosphore sérique, dosage du lactate, lipasémie en cas de pancréatite, glycosurie et protéinurie en cas de toxicité rénale, transaminases, gamma GT, cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides et glycémie à jeûn.

Concernant le suivi médical, dans l'équipe on peut retrouver des spécialistes de l'appareil digestif, des spécialistes de l'imagerie médicale et des gynécologues. Un bilan annuel avec le médecin suivant le dossier est indispensable pour un traitement efficace. Ce bilan comprendra des analyses critiques des molécules utilisées, en prenant en compte les effets indésirables. On demande un bilan gynécologique, proctologique, métabolique, cardiovasculaire, un bilan des hépatites virales, un sevrage tabagique si besoin, un dépistage des troubles cognitifs, un dépistage d'une ostéoporose, un bilan sur la vie sexuelle et les projets futurs du patient comme un désir d'enfant, un bilan sanguin avec une NFS...

La communication interprofessionnelle est essentielle. Un médecin généraliste peut aussi entrer dans cette coopération mais il faut qu'il soit formé à gérer des échappements virologiques, et à adapter les doses des antirétroviraux.

Concernant le suivi biologique suite aux traitements antirétroviraux, les bilans sont effectués à 1 mois, puis à 3 mois puis tous les trois mois la première année. Ensuite si le taux de LT CD4 est inférieur à 500/mm³, le bilan est réalisé tous les trois à quatre mois. Cependant si la charge virale est indétectable et que le taux de LT CD4 est supérieur au 500/mm³, le bilan sera réalisé tous les quatre à six mois.

La surveillance de l'hépatotoxicité est systématique.

Les visites avec le médecin dépendent de l'état du patient : diagnostic tardif, infections opportunistes...

Tout ceci est mis en place pour atteindre un des objectifs du traitement, à savoir une charge virale indétectable (inférieure à 50 copies/ml) au sixième mois. La charge virale se mesure via la quantité d'ARN VIH plasmatique, via des techniques de biologie moléculaire comme des PCR en temps réel.

Chez une personne où l'objectif du traitement est atteint après la première année, les visites seront espacées à tous les semestres. Inversement si un échappement thérapeutique ou de nouveaux effets indésirables surviennent, les visites seraient beaucoup plus rapprochées.⁴⁸

K) Complications :

Le VIH peut entraîner beaucoup de complications, conséquences de la maladie ou conséquences du traitement en lui-même.

Le virus va s'attaquer au système immunitaire induisant une diminution très importante des lymphocytes CD4. Le corps se retrouve dans l'incapacité de lutter contre des infections opportunistes.

1) Lipodystrophies ou anomalies des graisses liées au traitement.

Les graisses du corps se répartissent de manière anormale. Deux formes sont possibles :

- soit le patient peut présenter une fonte adipeuse encore appelée lipo-atrophie au niveau des jambes et du visage,

- soit le patient peut présenter une accumulation du tissu adipeux nommée lipohypertrophie surtout au niveau du tronc/ seins/ cou/ bosse de bison...

Ces deux formes coexistent souvent chez les patients sous traitements antirétroviraux. On retrouvait ces anomalies surtout avec la stavudine et la zidovudine. Ces molécules sont aujourd'hui beaucoup moins prescrites. Les lipodystrophies sont le résultat de l'activité des INTI sur la mitochondrie en inhibant la polymérase gamma. L'ADN mitochondrial diminuera en production ainsi que les protéines de la chaîne respiratoire. En parallèle, on pourra observer une augmentation des dérivés réactifs à l'oxygène. Ces molécules vont induire une lipolyse ainsi que l'apoptose des adipocytes. Elles vont également participer à la production de cytokines pro inflammatoires.

Pour y remédier, soit le médecin revoit le traitement antirétroviral, les INTI seront arrêtés et le traitement comportera un INNTI et un inhibiteur de protéase, soit une intervention au niveau du visage peut être nécessaire. En effet, les lipo-atrophies, en fonction de leurs localisations, peuvent avoir un retentissement psychologique chez les patients. Cette option sera proposée lorsque le visage sera fortement impacté. On va entre autre utiliser des injections d'acide polyactique, d'acide hyaluronique, de gel polyacrylamide... On peut aller jusqu'à une autogreffe de tissu adipeux. Ces actions médicales sont à la charge entièrement du patient et peuvent être très onéreuses.

Concernant le traitement des lipohypertrophies, on revoit les pratiques des règles hygiéno-diététiques avec une activité physique régulière adaptée. On revoit le traitement antirétroviral pour le rendre moins agressif sur le plan métabolique. La chirurgie plastique est une option de dernier recours.

2) Risques cardiovasculaires et métaboliques : HTA

Ce type de complication est la quatrième cause de décès chez les patients infectés. Le risque cardiovasculaire le plus documenté est l'infarctus. En effet, les patients atteints du VIH sont très souvent des fumeurs, souffrant d'obésité abdominale due au traitement ainsi que de dyslipidémie. Ce sont tous des facteurs de risque. De plus, le traitement antirétroviral joue aussi un rôle via ses effets métaboliques. Il a une incidence sur l'insulino-résistance et sur le diabète de type 2. Les molécules les plus concernées sont l'abacavir et la didanosine.

Un taux de CD4 bas aurait également un rôle dans le risque de développer une athérosclérose carotidienne. Tous les mécanismes ne sont pas encore bien élucidés.

C'est pour cette raison que les patients séropositifs doivent suivre quelques règles hygiéno-diététiques : arrêt du tabac pour les fumeurs, alimentation équilibrée en particulier en suivant un régime méditerranéen, lutte contre le surpoids, activité physique adaptée régulière...

L'Aspirine peut être prescrite à faible dose en prévention primaire pour les patients à haut risque d'infarctus ou d'accident vasculaire.

Concernant l'HTA, les recommandations sont identiques par rapport à celles de la population générale. L'objectif est le même, une pression artérielle inférieure à 140/90 mmHg.

Pour diminuer le sur-risque cardio-vasculaire, le taux de LDL doit être surveillé tout particulièrement pour atteindre un taux inférieur à 1,9 g/l. Le taux varie en fonction du cumul de facteurs de risques.

3) Anomalies lipidiques :

Elles sont principalement dues aux traitements antirétroviraux. Les patients peuvent avoir une **hypertriglycéridémie** (taux supérieur à 2 g/l) ou une hypercholestérolémie (taux de LDL cholestérol supérieur à 1,6 g/l).

Tout comme pour les risques cardio-vasculaires, tous les mécanismes ne sont pas encore connus. La molécule ritonavir a une toxicité hépatique directe sur la production de VLDL. L'atazanavir et le saquinavir sont les molécules présentant le moins de toxicité lipidique parmi les antirétroviraux.

Les dernières études ont mis en évidence que les inhibiteurs d'intégrase et les inhibiteurs de CCR5 n'auraient aucun effet métabolique et lipidique à court terme. Ils pourraient être utilisés donc en alternative.

Les patients vont y remédier en supprimant les erreurs alimentaires (alcool, graisses d'origine animale), en exerçant une activité physique adaptée régulière. Une autre solution est de changer de molécule antirétrovirale en faveur de l'atazanavir ou le saquinavir qui sont moins lipide-toxiques. Un traitement par un hypolipémiant (statine, fibrates, résine colestyramine, ézétimibe, acide nicotinique) peut aussi être instauré lorsque les règles hygiéno-diététiques s'avèrent inefficaces. Les CPK (créatine phosphokinase) seront alors surveillés à cause du risque de rhabdomyolyse induit par les statines ou encore les fibrates.

Triglycérides	Mesures
< 2 g/l (2,25 mmol/l)	Pas de traitement
< 4 g/l (2,25 à 4,5 mmol/l)	Mesures diététiques
> 4 g/l (4,5 mmol/l)	Fibrates (fénofibrate : Lipanthyl [®] , gemfibrozil : Lipur [®])

Figure 25: Seuils d'intervention pour l'hypertriglycéridémie

Pour traiter une **hypercholestérolémie**, la pravastatine est la molécule de choix, prescrite car elle présente peu d'interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux. Cependant, les études ont mis en évidence que la rosuvastatine est plus efficace à la dose de 10 mg/j (étude menée sur des patients infectés par le VIH sous IP). Les autres statines ne sont pas prescrites dans ce contexte particulier.

Statine	Métabolisme par le cytochrome P450	Utilisation dans l'infection par le VIH
Pravastatine (Elisor [®] , Vasten [®])	-	Oui
Simvastatine (Zocor [®] , Lodales [®])	3A4 (++)	Non
Lovastatine ⁽¹⁾	3A4 (++)	Non
Atorvastatine (Tahor [®])	3A4 (+)	Non
Fluvastatine (Fractal [®] , Lescol [®])	2C9 (++)	Oui
Rosuvastatine (Crestor [®])	2C9, 2C19	Oui

(1) Non commercialisée en France.

Figure 26: Métabolisation des statines par le cytochrome P450

4) Anomalies glucidiques :

Elles proviennent essentiellement des conséquences du traitement antirétroviral.

En cas d'hyperglycémie, le but est d'atteindre un seuil glycémique égale à 5,6 mmol/l soit 1g/l. La prise en charge est d'abord alimentaire. Un recours à une diététicienne est recommandé. De plus, une activité physique est très importante pour lutter contre la graisse périviscérale et sur la résistance à l'insuline. Le traitement doit également être revu. De nouvelles études ont permis de montrer que les inhibiteurs d'intégrase et les inhibiteurs de CCR5, à court terme, entraîneraient moins d'anomalies glucidiques que les INTI ou INNTI.

Dans ce type de complications, on peut citer également le diabète. Le recours à un diabétologue est nécessaire. Le traitement ainsi que les règles hygiéno-diététiques sont identiques à ceux d'un patient lambda. Le virus prédispose à une insulino-résistance. C'est pour cela que les molécules antidiabétiques insulinosensibilisatrices comme la metformine ou les glitazones sont prioritaires chez les patients infectés par rapport aux autres anti-diabétiques.

Dans ce contexte pathologique, le but est d'atteindre une hémoglobine glyquée HBA1C égale à 6,5%.

5) Syndrome métabolique :

Ce syndrome est une association d'anomalies comprenant une obésité abdominale, une augmentation de la pression artérielle, une hypertriglycémie, une insulino-résistance, un état pro inflammatoire et prothrombotique... La prévalence de cette complication augmente de manière drastique chez les femmes infectées.

Les médecins vont agir en collégiale pour traiter chacun de ces aspects.

6) Complications hépatiques :

Elles sont causées principalement par le traitement en lui-même.

Ces anomalies peuvent arriver dans les huit premières semaines de prise du traitement antirétroviral, on les appelle **les anomalies précoces**. Les molécules les plus incriminées sont les INNTI et les IP car elles sont métabolisées par le foie. Du côté des INTI, seul l'abacavir, métabolisé par le foie, peut avoir un impact direct sur cet organe. L'abacavir va induire une hépatotoxicité par un mécanisme immunoallergique. Cette réaction va entraîner une réaction d'hypersensibilité avec des signes cutanés et une forte fièvre. La seule solution est de changer immédiatement de médicament. Cela concerne les patients ayant un allèle particulier dans leur génome: le HLA-B57*01.

Ce sont les INNTI les plus hépatotoxiques.

Les patients ayant déjà des antécédents hépatiques tels que des hépatites chroniques ont un risque plus élevé d'hépatotoxicité médicamenteuse. De plus, les antirétroviraux peuvent voir leur efficacité être altérée.

Il existe également des **complications tardives :**

Une toxicité mitochondriale peut être induite par la stavudine et la didanosine.

Les stéatoses hépatiques sont également à craindre suite à une exposition directe et prolongée aux INTI. Ce sera la suite de la toxicité mitochondriale.

Enfin, on peut citer l'hyperplasie nodulaire régénérative comme anomalie hépatique tardive. Elle se caractérise par la présence de petits nodules hépatiques sans fibrose. Leurs mécanismes d'apparition ne sont pas bien compris à l'heure actuelle. Une des hypothèses est que les nodules sont provoqués par des anomalies vasculaires induites surtout par la didanosine.

Le dépistage de ces complications hépatiques passe par le dosage des transaminases. Si leur taux est supérieur à dix fois la normale, il convient d'arrêter le traitement. Cette pathologie concerne essentiellement les patients séropositifs à cause de l'association IP avec le ritonavir, un taux bas de CD4.

7) Complications osseuses :

Le VIH peut entraîner une **ostéoporose** ou diminution de la masse osseuse avec une détérioration de l'architecture osseuse. Le risque de fractures est alors élevé.

Des études ont mis en évidence une prévalence plus élevée pour l'ostéopénie chez les patients infectés par rapport aux patients sains. De plus, l'ostéopénie est aggravée par les antirétroviraux et en particulier les IP. Pour traiter l'ostéoporose, le choix sera porté sur une supplémentation en vitamine D et l'utilisation des biphosphonates. Des examens de contrôle sont régulièrement effectués chez les patients à risques : plus de 60 ans, IMC faible...

Pour traiter l'**ostéopénie**, on retrouvera la supplémentation en vitamine D et en calcium (100 mg/j), l'arrêt du tabac et de l'alcool et une alimentation équilibrée.

Dans les complications osseuses, un autre type d'anomalie est présent, l'**ostéonécrose**.

8) Complications neurologiques :

Troubles neuro cognitifs.

Les facteurs de risque sont : le taux bas de CD4, un âge supérieur à 50 ans, une insulino résistance, un abus de substances psychotropes comme l'alcool, un polymorphisme génétique, une co-infection au VHC, une infection au VIH non contrôlée.

Ces troubles sont classés en trois groupes : les déficits neuropsychologiques asymptomatiques, les troubles cognitifs légers puis les démences associées au VIH. Les molécules antirétrovirales ne sont pas efficaces à 100% contre la neurotoxicité due à la réplication du virus. A cela s'ajoute l'allongement de la survie des patients qui aggrave ces troubles. Chez les patients infectés, la charge virale est élevée dans le LCR comme dans le plasma, c'est la cause principale des troubles.

Leur dépistage est primordial car ils altèrent les capacités de tous les jours entre autre prendre son traitement de manière régulière.

Donc en cas de démences, le traitement repose sur une multithérapie antirétrovirale associant trois molécules agissant aussi bien sur la réplication du virus dans le plasma que dans le SNC.

Classe	1 (élevé)	0,5	0 (bas)
INTI	Abacavir, emtricitabine, zidovudine	Stavudine, lamivudine	Didanosine, ténofovir
INNTI	Névirapine	Efavirenz	
IP	Indinavir/r, lopinavir/r	Atazanavir/r, darunavir/r, fosamprénavir/r/r	Nelfinavir, saquinavir/r, tipranavir/r
			Enfuvirtide
Pas encore de données pour raltégravir et maraviroc			

Figure 27: Score CHARTER de pénétration-efficacité des antirétroviraux dans le SNC

Dans les complications neurologiques, on retrouve aussi **les neuropathies périphériques** comme des polyneuropathies sensitives distales. Ce sont les formes les plus fréquentes. Elles touchent symétriquement les extrémités des membres inférieurs. La cause n'est pas élucidée, l'hypothèse première est une cause multifactorielle, combinaison entre les cytokines, les protéines virales, certains antirétroviraux comme la didanosine et la stavudine...

Enfin, il y a **les troubles neuropsychiques**. La molécule la plus incriminée est l'efavirenz. Ses effets sont le plus souvent transitoires et disparaissent au bout de quelques semaines.

Les études montrent que jusqu'à un quart des patients séropositifs pourraient être touchés par des troubles légers. Cela concernerait essentiellement les patients âgés de plus de cinquante ans et les patients cumulant l'infection au VIH et au VHC.

9) **Complications rénales :**

Elles sont provoquées par les molécules mais aussi par l'augmentation de la survie des patients. L'antirétroviral le plus néphrotoxique est le ténofovir! En effet son utilisation va entraîner une diminution significative du DFG de 10 ml/min. A ceci s'ajoute un possible diabète associé, une fonction rénale altérée et déjà touchée par une association IP/ ritonavir. L'association ténofovir et didanosine est responsable de l'apparition du syndrome de Fanconi. Cette atteinte rénale est réversible après arrêt du ténofovir.

Chez les patients infectés, un syndrome néphrotique brutal avec insuffisance rénale rapidement progressive évoluant vers une insuffisance rénale terminale est à craindre. Les études ont montré que ce syndrome appelé HIVAN (*HIV associated nephropathy*) touchait exclusivement les sujets à peau noire. Ce syndrome est la conséquence de l'infection et non du traitement. La prise en charge est l'initiation rapide du traitement antirétroviral pour stopper la réplication du virus. Si ce n'est pas suffisant, le médecin ajoutera un IEC ou un sartan ainsi qu'une courte corticothérapie.

Type d'atteinte rénale	Médicaments en cause
IRA, nécrose tubulaire	Didanosine, ritonavir, ténofovir
IRA, néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique	Abacavir, atazanavir
Lithiases rénales	Atazanavir, indinavir, saquinavir
Tubulopathie proximale	Didanosine, lamivudine, stavudine, ténofovir

Figure 28: Atteintes rénales liées aux antirétroviraux

Les complications rénales et surtout l'insuffisance rénale chronique est un facteur de risque cardiovasculaire. Toutes les complications sont connectées.

10) **HTAP = hypertension artérielle pulmonaire :**

La cause est l'immunodépression est la conséquence de la diminution des LT CD4. Les traitements contre le VIH n'ont montré aucune amélioration sur cette complication. Le mécanisme n'a pas été élucidé. Dès qu'un patient séropositif présente une dyspnée, une radio des poumons est réalisée, ainsi qu'une échocardiographie, une analyse des gaz du sang. Le traitement est basé sur la prescription d'inhibiteurs calciques, de diurétiques, d'anticoagulants et d'analogues de la prostacycline. Le bosentan serait également une solution au regard des dernières études.

11) **Vieillesse prématuré :**

Cette complication est le résultat des agressions multiples sur le métabolisme, sur les os, le rein, le foie provenant de la pathologie en elle-même mais aussi du traitement antirétroviral. Tout ceci cumulé entraînerait une immuno-sénescence amenant à une déplétion de la réponse immunitaire et à un état inflammatoire très bas.

Les INTI thymidiniques entraînent la production d'espèces réactives à l'oxygène induisant un vieillissement accéléré des cellules. Ces molécules vont aussi entraîner des mutations de l'ADN mitochondrial provoquant un vieillissement cellulaire accéléré. De plus elles vont impacter la télomérase qui est impliquée dans le maintien des chromosomes. La zidovudine, tout particulièrement, va provoquer un raccourcissement des télomères. Cela participerait au vieillissement prématuré.

D'autres traitements comme les IP vont agir directement sur le noyau avec une accumulation de prélatine A. C'est le même procédé qu'on va retrouver dans des pathologies responsables de vieillissement prématuré telles que la progeria. Les IP vont inhiber une enzyme qui permet de maturer la prélatine A en lamine A.

12) La toxicité mitochondriale :

Elle est due surtout aux INTI. Les formes les plus graves sont les acidoses lactiques. La seule prise en charge consiste en l'arrêt du traitement responsable.

Les associations les plus à risques sont : stavudine et didanosine/ ténofovir et didanosine/ ribavirine et didanosine ou stavudine. Il faut être très attentif aux patients de sexe féminin, aux femmes enceintes, aux patients obèses.

La toxicité mitochondriale va entraîner une hyperlactatémie se manifestant par une asthénie, une fatigue musculaire, une perte poids ainsi qu'une acidose lactique. Cette dernière va provoquer une dyspnée, des troubles digestifs et en dernier lieu une défaillance multiviscérale.

13) Perte de poids :

Elle est principalement due à une augmentation des besoins énergétiques et nutritifs lors des poussées de fièvre ou lors des infections opportunistes. Elle peut aussi être due à une diminution des apports alimentaires, à des troubles d'absorption, à des perturbations métaboliques provoquées par des troubles du système immunitaire/nerveux/gastrique, à des problèmes psychiques et sociaux (dépression, pauvreté, isolation...). Cette perte de poids se caractérise par une diminution de la masse musculaire corporelle entraînant une fatigue intense et une altération de l'état général diminuant l'espérance de vie du patient.⁴⁹

14) Problèmes de peau récurrents :

Les troubles cutanés sont les manifestations cliniques les plus connues et les plus visibles de l'infection. Le système immunitaire étant au plus bas, les infections opportunistes prolifèrent. Ces infections peuvent attaquer la peau et peuvent être d'origine mycosique, parasitaire, virale et/ou bactérienne.

90 % des patients séropositifs ont développé une ou plusieurs dermatoses selon plusieurs études.

Comme pathologies dermiques, on peut citer les dermatoses récidivantes comme le zona ophtalmique ou encore la teigne tondante.

Des études ont été menées à l'hôpital Central de Yaoundé. Le résultat a montré que 20,42% patients demandant un rendez-vous en dermatologie sont séropositifs.

Parmi ces dermatoses, 22,5% sont des prurigos, 16,2% des Kaposi, 13,4% des pyodermites et 10,7% des dermatophytes et dermites séborrhéiques. Ce sont les plus fréquentes.

Parmi leurs échantillons, 17,4% ont développé deux dermatoses.

Ils ont également recherché un lien entre le taux de CD4 et les dermatoses.

On peut voir que les dermites, les prurits, les onyxis, les zonas arrivent au début de la diminution du système immunitaire, lorsque le taux de CD4 se situe entre 500 à 300/mm³.

De 300 à 100 CD4/mm³, les kaposis, les xéroses, les prurigos se manifestent.

Lorsque le VIH est installé depuis plusieurs années et que l'immunodépression est aussi installée, les cheveux deviennent très fragiles, cassants. Une alopecie s'installe petit à petit avec une accentuation des plis des

paupières supérieures. Les ongles sont aussi impactés. Ils vont devenir fragiles, jaunâtres avec des stries ou ils vont s'aplatir à certains endroits. Des pigmentations vont aussi apparaître sur les ongles.

Les dermatoses sont souvent associées à un prurigo. Une des explications est que les cellules de Langerhans sont les premières touchées par le virus. De plus, la diminution des lymphocytes CD4 entraîne l'apparition d'infections et de néoplasmes de la peau.

Enfin, le prurigo, la dermite séborrhéique et les infections gynécologiques sont plus récurrents chez les patients de sexe féminin. Chez les hommes, on retrouve surtout le sarcome de Kaposi, les dermatophyties, les onychomycoses.⁵⁰

15) Le syndrome inflammatoire de restauration immunitaire :

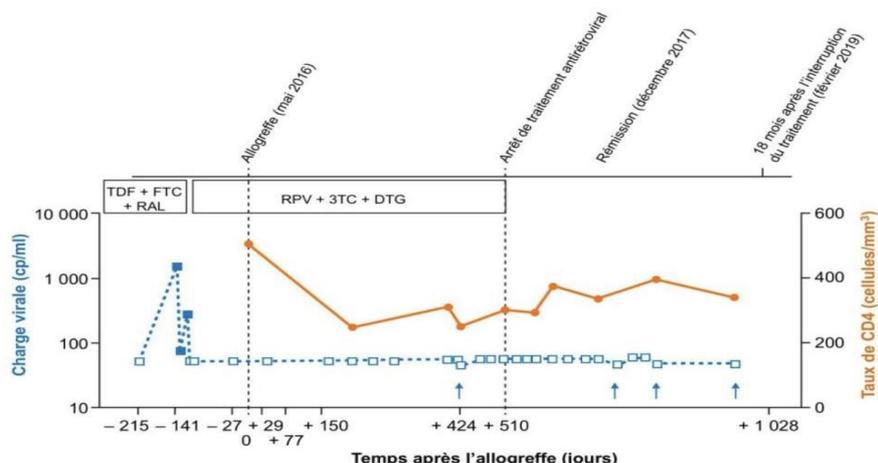
Chez les patients séropositifs diagnostiqués tardivement, la mise sous traitement peut entraîner une exacerbation des symptômes inflammatoires entraînant ensuite le réveil de certaines pathologies en dormance. On peut citer entre autre la tuberculose. Il faut alors traiter l'infection opportuniste.⁵¹

L) La guérison :

La guérison n'existe pas pour l'infection au VIH. Cependant, dans l'histoire, on estime que deux patients ont été guéris.

Nous allons parler du cas d'Adam Castillejo nommé « **le patient de Londres** ». Infecté par le VIH, le patient a subi une greffe de moelle osseuse d'un donneur porteur d'une mutation génétique sur le co-récepteur CCR5. C'est une mutation très rare retrouvée chez 1% de la population mondiale. Cette modification du co-récepteur garantit une résistance totale à l'infection par ce virus à tropisme CCR5. Le patient était traité pour un lymphome de Hodgkin au stade 4B résistant. Les médecins ont commencé la thérapie antirétrovirale en 2012 en sachant que le virus était résistant aux INTI. Les traitements ont été modifiés plusieurs fois pour pouvoir cumuler aussi bien la chimiothérapie et les antirétroviraux. La greffe était la dernière option. Six mois après celle-ci, le patient est officiellement déclaré en rémission complète. Tous les traitements ont été arrêtés dix-sept mois après cette lourde opération. Les résultats étaient surprenants, la charge virale était indétectable, l'ADN total viral dans les cellules de l'immunité était indétectable. De plus, les nouvelles cellules lymphocytes CD4 post greffes n'exprimaient plus le CCR5. Ils n'étaient donc plus sensibles au virus.⁵²

Figure 29: Mesure de la charge virale et du taux de CD4 en fonction du temps



Ce schéma montre que la charge virale n'a cessé de diminuer depuis l'allogreffe avec un taux de CD4 se maintenant à un taux convenable. On peut qualifier la charge virale d'indétectable.

Le tout premier cas de guérison totale est nommé « **le patient de Berlin** ». Il s'appelait Timothy Brown. Il a eu deux allogreffes consécutives de moelle osseuse d'un patient présentant la mutation CCR5, pour lutter contre une leucémie. Ce fut le premier cas d'éradication du VIH sans rebond virologique et sans traitement antirétroviral. Cependant, une récurrence du cancer a eu raison de lui il y a deux ans. Il est mort le 29 septembre 2020. D'autres cas ont eu le même parcours, seuls deux ont survécu.⁵³

Un troisième patient, un homme de trente-cinq ans vivant à Sao Paulo (« **patient de Sao Paulo** ») et séropositif depuis 2012, a lui connu une guérison fonctionnelle sans avoir recours à une greffe de cellules souches depuis octobre 2012. Ce nouveau cas a été présenté en 2020, pour la première fois, à la conférence virtuelle AIDS.

Son taux de CD4 était évalué à 372/mm³, avec une charge virale de plus de 20 000 copies/ml. Les médecins avaient opté pour une trithérapie à base d'éfavirenz, de zidovudine et de lamivudine. Puis en 2014, l'AZT (zidovudine) a été remplacée par le ténofovir TDF. Le patient participait à une étude clinique où on administrait en plus un inhibiteur d'intégrase (dolutégravir) et l'inhibiteur d'entrée maraviroc, deux fois par jour pendant quarante-huit semaines. L'étude délivrait également 500 mg de nicotinamide (de la vitamine B3). Cette molécule a des propriétés immunostimulantes.

Passé ces 48 mois, tout traitement a été interrompu sous étroite surveillance.

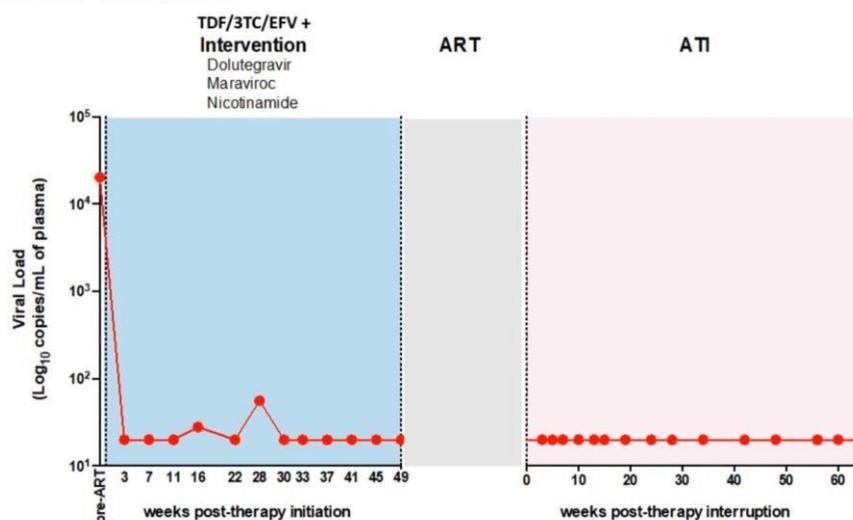
Cette étude clinique a été menée sur cinq personnes en 2015. Seul ce patient a connu une rémission fonctionnelle.

Les résultats étaient impressionnants, une charge virale indétectable et aucune trace d'ADN viral dans les cellules de l'immunité.

On ne peut encore parler de guérison totale car nous n'avons pas de recul suffisant, sachant que des récurrences ont été observées jusque deux ans après une rémission dans des cas comparables. Les mécanismes de rémission ne sont pas encore élucidés.

Figure 30: RESULTATS DE L'EXPERIENCE CONCERNANT LA CHARGE VIRALE

Results: HIV viral loads



Results: CD4+ T cell counts

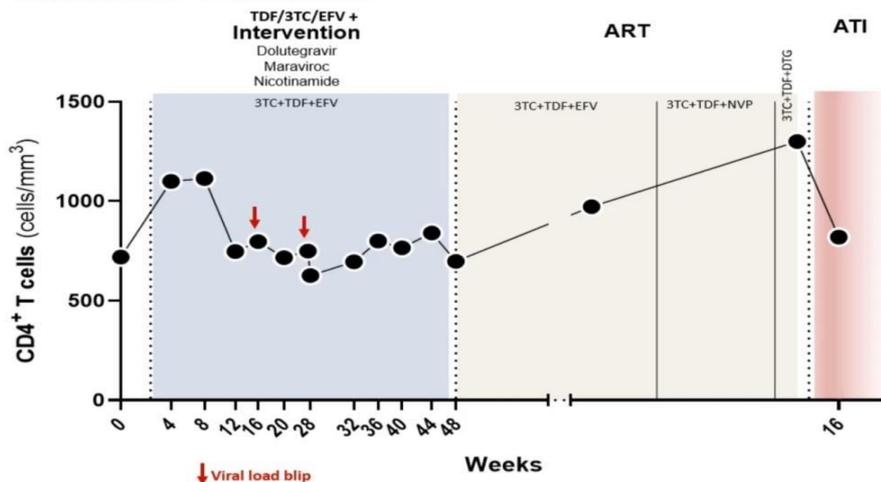


Figure 31: Résultats de l'expérience concernant le taux de LT CD4

Ces deux graphiques mettent en image les résultats des analyses pour ce troisième cas de « guérison ». La charge virale se stabilise et est indétectable. Quant au taux de LT CD4, il se trouve à un taux supérieur à 500/mm³, il est donc convenable.⁵⁴

M) Le rôle du pharmacien :

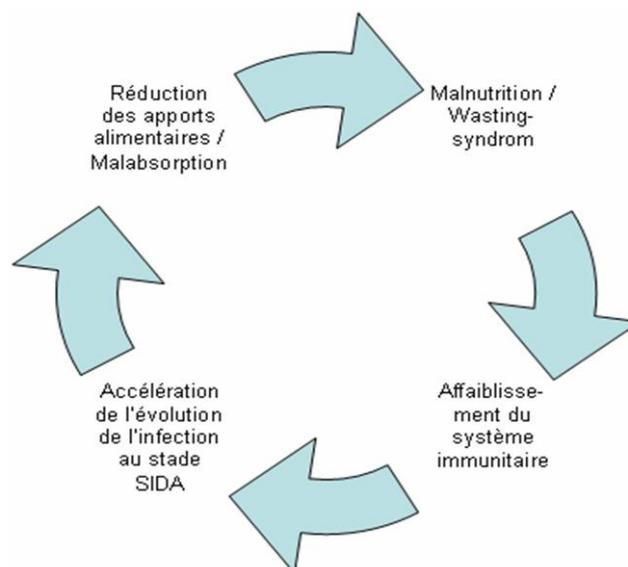
Le pharmacien a un rôle essentiel d'écoute. En effet les patients sont confrontés à un contexte très anxiogène. La perte de poids est à éviter. Certaines carences, comme une carence en vitamine A dans l'alimentation, favoriserait le passage du virus à travers les parois des muqueuses uro-génitales en modifiant l'intégrité des tissus épithéliaux.

Une nutrition saine et équilibrée permet de compenser les pertes énergétiques dues au virus et de maintenir les organes en bon fonctionnement.

Les micronutriments essentiels pour stimuler le système immunitaire sont la vitamine A, E, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, le zinc, le sélénium, le cuivre, le fer et le manganèse.

Les besoins énergétiques augmentent de 15% et les besoins protéiniques de 50 à 100% pendant la phase symptomatique.⁴⁹

Figure 32: Interaction entre nutrition et VIH/SIDA⁵⁵



Il est important, également, de faire comprendre aux patients séropositifs que la relation avec le médecin est très importante et même cruciale pour la réussite du traitement.

Les règles hygiéno-diététiques :

- conseiller une alimentation équilibrée et saine ;
- limiter les glucides à index glycémique élevée (confitures) et privilégier les glucides à index glycémique bas retrouvés dans le blé, le pain, les pâtes, le riz. Les glucides sont une des principales sources d'énergie, il est donc important d'en consommer à chaque repas. On peut citer : abricots secs, des pêches, des cerises, des prunes et du pamplemousse ;
- consommer des protéines : viande, poisson, œuf et produits laitiers ;
- éviter les acides gras saturés et en particulier les graisses animales (beurre, fromage, viande grasse, charcuterie) ;
- favoriser des acides gras polyinsaturés, omégas 3 et omégas 6. Ils sont tous importants pour le système cardio-vasculaire. On peut en trouver dans les céréales, les légumes secs, les oléagineux, les graines, les produits laitiers, la viande, les œufs ;
- favoriser un apport en calcium car les antirétroviraux peuvent provoquer des ostéoporoses. C'est pourquoi on conseille de consommer des produits laitiers, du fromage. Et si ce n'est pas suffisant, on pourra compléter avec de la vitamine D et du calcium ;
- maintenir un poids idéal ;
- pratiquer une activité sportive adaptée et régulière. Une activité physique permet de diminuer le stress, avoir un meilleur état d'esprit, stimuler la fonction cardiaque et pulmonaire, éviter la dépression... On peut conseiller la course, la marche rapide, le vélo, la natation ;
- avoir une bonne qualité de sommeil. Pour ce faire, il faut tout éteindre lorsque l'on va dormir, éviter les écrans le soir (et tout particulièrement la lumière bleue), il vaut mieux lire un livre. La caféine est à éviter, tout comme une activité physique après 17 heures ;
- tenir un cahier avec la survenue possible d'effets indésirable ;
- participer à des groupes d'entraides pour les personnes séropositives ;
- utiliser des piluliers avec des alarmes pour une bonne observance ;
- garder une vie sociale active, et ne pas s'isoler ;
- prévenir tout partenaire sexuel ;
- prendre des précautions en cas de coupures. - Ne pas partager sa brosse à dents ou son rasoir...⁵⁶

N) Le démantèlement du mythe du patient zéro :

Un médecin clinicien en infectiologie, spécialisé en épidémiologie, dénommé Jacques Pépin, a écrit un livre passionnant concernant le mythe du « patient zéro »¹. Ce terme n'existait pas avant la pandémie du virus de l'immuno-déficience acquise qui commença officiellement le 5 juin 1981. Ce médecin québécois, passionné de la maladie du sommeil, a travaillé dans les colonies françaises d'Afrique pendant des années et ce tout au long de sa carrière.

Tout commença donc en Afrique, plus précisément en RDC (République démocratique du Congo). Le virus au départ est appelé HTLV-III aux USA et LAV en Europe. Il sera plus tard dénommé VIH lors d'un compromis franco-américain. L'Afrique a été décrite très tôt par les scientifiques comme berceau de l'épidémie. En effet, la moitié des cas diagnostiqués en France et en Belgique était apparue chez des patients venant d'Afrique centrale, plus précisément du Zaïre. Le premier programme de recherche sera nommé « projet sida » et se déroula entre 1984 et 1991.

1) LES DEUX PLUS VIEUX ISOLATS DE VIH 1 :

L'hypothèse que l'Afrique soit le berceau du VIH était hasardeuse au départ. Les scientifiques étaient partis du principe que le continent où on retrouvait le plus de cas positifs au monde était la clef. C'était le continent Africain. Et ils avaient raison.

L'Afrique est subdivisée en plusieurs parties, la partie centrale, australe, la partie de l'est et du sud. C'est la partie centrale qui intéressa le plus les chercheurs. C'est dans cette zone que les deux plus vieux cas de Sida ont été identifiés. De nombreux prélèvements issus de patients décédés dans des circonstances non définies ont été congelés ou simplement oubliés dans des réfrigérateurs pendant des décennies, ce qui permis aux scientifiques de les tester et d'y rechercher des anticorps anti-VIH 1. Un des deux cas fut celui d'un patient vivant à Léopoldville en 1959. Cet individu avait participé à une étude portant sur les anomalies génétiques des globules rouges. Dans ce cadre, 672 tubes de sérum avaient été conservés dans un congélateur en Amérique pendant plus de vingt ans. Tous les tubes furent testés et un seul s'avéra être séropositif. Il s'agit du plus vieux isolat de VIH jamais isolé jusqu'à ce jour. Il fut baptisé **ZR59** (ZAIRE de 1959). Le deuxième cas le plus ancien documenté fut découvert de manière fortuite en analysant des biopsies d'organes conservées dans la paraffine à l'Université de Kinshasa. Un des bocal contenait une biopsie d'un ganglion lymphatique, réalisée chez une femme en 1960. Il s'avéra que cette femme était séropositive. On le nomma **DRC60** (*Democratic Republic of Congo*).⁵⁷

Les chercheurs ont analysé les deux échantillons du virus, ils différaient l'un de l'autre de 12%. Les calculs ont montré que ces deux virus VIH avaient partagé un ancêtre datant de 1921.

Grâce à ces deux échantillons et surtout au ZR59, on a pu montrer que le VIH 1 était déjà présent à Léopoldville dès 1959. On peut en conclure également que si deux cas étaient positifs à cette époque, il devait y en avoir beaucoup plus.

2) LA THÉORIE DE L'AFRIQUE CENTRALE :

Une des techniques pour connaître l'origine initiale du virus était de chercher l'endroit d'Afrique montrant le plus de mutations. En effet, le VIH, comme tous les organismes vivants a évolué petit à petit. A partir d'un modèle unique, le virus se dirige vers une différenciation de plus en plus complexe en divers sous-types recombinants. Le but est de remonter la progression de l'épidémie en regardant la distribution locale des sous- types du virus. Plus on en retrouve dans une région, plus le virus y sévit depuis longtemps.⁵⁸

Une exception existe par rapport à cette règle, Cuba. En effet, cette île présente la plus grande diversité génétique du VIH 1 au monde avec près de 50% du sous-type B. L'explication est simple. À Cette époque,

Castro a envoyé des soldats, nommés *internacionalistas*, pour combattre au côté des gauchistes MPLA durant la guerre civile en Angola. Disséminés à travers le monde entier, les soldats ont été infectés par les différents sous-types du virus de l'immuno-déficience acquise ainsi que par les recombinants. Revenus au pays, ils n'ont pas eu le temps de répandre le virus. En effet, dès leur retour, toute la population cubaine adulte a été dépistée de manière obligatoire entre 1986 et 1989. Les séropositifs ont été envoyés en quarantaine dans des

« sidatoriums », de véritables prisons. C'est pourquoi Cuba est l'île où on retrouve la plus grande diversité génétique du VIH 1 mais ça ne veut pas dire que le virus y est présent depuis plus longtemps qu'en Afrique.

Cette méthode de recherche a permis d'affirmer que l'Afrique centrale était le berceau du VIH 1. En effet, en Afrique australe, le sous-type C représente 98% de toutes les infections, cette homogénéité nous permet de conclure que le VIH 1 y est présent que de manière récente.

Du côté de l'Afrique de l'Ouest, c'est le recombinant CRF02-AG qui domine. Ce côté de l'Afrique n'a ainsi été touché par le virus qu'après la recombinaison des deux sous-types A et G.

En Afrique de l'Est, la diversité est bien plus présente.

Cependant, en Afrique centrale, les chercheurs ont mis en évidence tous les sous-types du VIH 1 de type M, ainsi qu'un bon nombre de recombinants, montrant qu'il s'agissait bien du berceau du virus⁵⁹.

3) LES CHIMPANZÉS :

Le but de la recherche ne s'est pas arrêté là. Au-delà de savoir d'où venait le virus, on a voulu savoir quelle espèce animale avait transmis cette maladie aux hommes. Tout naturellement, la recherche s'est tournée vers les chimpanzés, l'espèce la plus proche de l'homme avec un génome semblable au notre à hauteur de 98 à 99%. Ils sont considérés comme l'espèce non humaine la plus intelligente. Ces études ont été réalisées grâce au travail titanesque de la célèbre zoologiste Valérie Jane Morris-Goodall.

La recherche s'est intéressée particulièrement au chimpanzé d'Afrique centrale ou tchégo (*Pan troglodytes troglodytes*), une sous-espèce du chimpanzé. En 1989, le VIS (virus de l'immunodéficience simienne) fut découvert, une version animale du VIH. À partir de cette découverte, beaucoup de chimpanzés ont été testés *via* les tests de dépistages inventés dans les années 80.⁶⁰

Un des singes fut positif, elle s'appelait Amandine, originaire d'une zone frontalière entre le Gabon et le Cameroun. Elle a été recueillie par des missionnaires belges après le décès de sa mère. L'analyse de son infection a déterminé que le VIS cpz-gab était plus proche du VIH 1 que du VIH 2 et de tous les autres virus infectant les petits singes.

Un deuxième chimpanzé fut testé positif. Le profil du virus incriminé, baptisé VIS cpz-gab2, était très proche du VIS cpz-gab1. Les deux chimpanzés venaient de la même espèce et habitaient le même territoire. Plusieurs espèces de chimpanzés ont été testées et dans chaque espèce des séropositifs ont été identifiés. Les trois isolats de VIS venant des *P.t. troglodytes* étaient fort semblables les uns aux autres et surtout les plus apparentés aux souches humaines du VIH 1.

Les chimpanzés d'Afrique centrale étaient ainsi la source primitive de VIH 1 de sous type M pandémique, le réservoir naturel.

Ces isolats provenant essentiellement d'animaux ayant passé une grande partie de leur vie en captivité, la recherche se porta sur les animaux libres. D'un point de vue éthique, chasser et endormir des chimpanzés en liberté étaient trop dangereux. C'est pourquoi, les scientifiques ont recherché un moyen de trouver les anticorps du VIS dans les excréments récoltés dans les forêts. Ces excréments ont permis de tester un grand nombre de singes et surtout d'espèces.

C'est ainsi que les scientifiques ont réussi à confirmer leur diagnostic et à exclure la sous-espèce *Pan troglodytes schweinfurthii*, nommé communément le chimpanzé de Schweinfurth, comme réservoir naturel du VIH 1. En effet, leurs isolats de VIS divergeaient de plus de 30% du VIH humain et du VIS cpz-gab. Ils n'étaient donc pas à l'origine de la pandémie.

Les deux autres sous-espèces de chimpanzés n'ont révélé aucun singe infecté. On pourrait expliquer cette observation par le fait que les différentes espèces ne rentrent jamais en contact les unes avec les autres, ceci étant dû aux barrières géographiques, les grands fleuves d'Afrique principalement.

4) « LE PATIENT ZÉRO » :

Les chimpanzés identifiés comme infectés venaient principalement des forêts du sud du Cameroun. Les villages aux alentours étaient les plus à risque et constituaient les lieux de la première transmission du VIS d'un singe à l'homme. On peut en conclure que le « patient zéro » était probablement Camerounais même si l'épidémie s'est surtout répandue en RDC. Le commerce à cette époque passait par le fleuve Congo vers Léopoldville et Brazzaville. Ce serait ainsi que le virus s'est transmis à Léopoldville où le plus vieil isolat de VIH 1 de sous-type M a été documenté.

On peut se demander comment le VIS est apparu chez les singes. Une des hypothèses les plus plausibles est que le VIS provient de la recombinaison de deux virus distincts infectant diverses espèces de petits singes. La transmission se serait faite par prédation. Ce n'est qu'une possibilité parmi tant d'autres.

5) LA PROPAGATION DU VIRUS :

Comment le virus s'est transmis et a progressé de Léopoldville au reste de l'Afrique ?

En 1921, il y a eu la construction d'une voie ferrée entre la capitale du Moyen Congo et Pointe-Noire, surnommé le CFCO (chemin de fer Congo-Océan). Elle mesurait 511 kilomètres et sa construction se termina en 1934. Les personnes travaillant dans cette construction vivaient dans des conditions insalubres, surtout au niveau de Mayombe. Tout ceci rassemblait les conditions parfaites pour la transmission de divers agents infectieux. Le VIH en fait peut-être partie. Les personnes étaient « employées » de force par le pouvoir colonial. Beaucoup moururent de maladies non identifiées ou de pneumonies. Les autopsies n'étaient pas courantes à cette époque et allaient à l'encontre des croyances des habitants. C'est un médecin, Léon Pales, arrivant à Brazzaville en 1931, qui réussit à en pratiquer plus de cent quatre-vingt-seize. Les autopsies concernaient principalement les corps des étrangers.

Beaucoup des morts venant du CFCO mourraient d'un mystérieux syndrome. Ces patients perdaient énormément de poids pour ne peser qu'une trentaine de kilos. Ils étaient fatigués, ils ne se plaignaient pas d'autres symptômes à part une diarrhée chronique et non sanglante. La plupart de ces malades étaient envoyés à l'hôpital, leur corps vivait au ralenti. Les organes étaient tous altérés, les échanges étaient aussi ralentis. Aucun germe de la tuberculose n'était mis en évidence, ni des cancers facilement visibles lors des autopsies. De nos jours, on peut affirmer que ce syndrome ressemble beaucoup au sida.

De plus, le ratio homme-femme était alors de dix hommes pour une femme dans ces camps de travail. La prostitution était répandue facilitant la transmission des agents infectieux et probablement la propagation du VIH 1.

Les patients infectés à cette époque développaient et mourraient du sida en moins de dix ans. On peut émettre l'hypothèse que le virus était plus virulent et avait une période d'incubation moins longue. Par la suite, le virus aurait muté et se serait atténué.

Des chercheurs du *Los Alamos National Laboratory*, via la technique des horloges moléculaires, ont estimé que l'ancêtre de tous les isolats du VIH 1 du groupe M, soit le virus du fameux « patient zéro », date de 1931. Ce calcul a été effectué avec une marge d'erreur assez importante, entre 1915 et 1941. Pour vérifier leurs calculs, cette équipe de chercheurs a utilisé cette technique pour calculer la date du VIH ZR59 (le plus vieil isolat de VIH 1 de sous-type M jamais documenté). La date obtenue est bien 1959, ce qui correspond à la bonne date. L'hypothèse que le virus initial daterait de 1931 serait donc juste.

Après avoir émis une théorie plus que possible sur la première contamination entre le chimpanzé et l'homme, il faut comprendre comment ce virus s'est transmis de manière exponentielle provoquant une pandémie mondiale. Pour ce faire, le docteur Pépin a étudié l'expansion de l'Afrique, de sa colonisation européenne à son indépendance. La forte augmentation du nombre de personnes habitant des zones de plus en plus urbaines augmentait la prolifération des virus et des infections. En 1930, on estime qu'il y avait moins d'une centaine de séropositifs au Congo. À cette époque la croissance des villes était lente mais elle explosa après les années 40.

6) SUITE DU « PATIENT ZÉRO » :

Un autre calcul fut réalisé pour étayer la théorie de l'année 1921, sur les deux isolats les plus anciens jamais documentés. Tous deux étaient situés près de Léopoldville, mais différents de 12% au niveau phylogénétique. Ceci indique que le virus de l'immuno-déficience acquise se trouvait dans cette zone géographique bien avant 1960, lui laissant le temps de se recombinaison, d'évoluer, de muter pour donner les deux isolats : ZR59 et DRC60.

Avec les approximations et les marges d'erreur, on peut conclure que le VIH 1 de sous-type M a émergé dans les trois premières décennies du XX^e siècle et que cette pandémie a été provoquée par une seule transmission interspèce.

Pour cette transmission interspèce, une étude a été réalisée avec l'aide de quatre mille adultes répartis sur dix-sept villages camerounais. Seulement 10% d'entre eux avaient déjà chassé le gorille et 12% le chimpanzé. Seulement quatre des hommes rapporteront une exposition au sang de ces primates pendant la chasse, ou pendant le dépeçage, que ce soit par contact direct avec le sang ou la salive de l'animal. Aucune femme ne signala la moindre exposition. C'est pourquoi, on estime à 0,1% la proportion d'adultes ayant eu des contacts directs avec le sang ou la salive d'un chimpanzé. Ce chiffre a permis, via beaucoup de calculs très complexes, à déterminer que 1300 hommes ont été exposés au sang de chimpanzé au moins une fois dans leur vie, en 1921 dans cette zone d'Afrique centrale.

En parallèle, des études sur les chimpanzés d'Afrique centrale ont estimé que 6% des chimpanzés de cette sous-espèce était séropositif. Ainsi, sur les 1300 hommes, au moins une centaine aurait été en contact avec le VIScpz. Pour chiffrer le risque de transmission via une exposition, le docteur Pépin a fait le lien avec le nombre de professionnels soignants ayant été infecté fortuitement après une EAS (exposition accidentelle au sang). Ce chiffre monte à 0,3% à cette époque pour chaque accident, la profondeur de la blessure et l'état du patient ayant une importance capitale. Le risque de transmission pouvait monter jusqu'à 25% si le personnel soignant s'inoculait une forte quantité de sang de l'animal ou du patient en se coupant fortement et profondément.

Lors de la chasse aux chimpanzés, on peut imaginer que beaucoup de blessures étaient graves. En effet, les animaux se défendaient avec désespoir pour survivre, infligeant des plaies traumatiques. En prenant le risque à 3% sur les cent hommes exposés, on arrivait à trois personnes infectées en 1921

De plus, pour chaque sous-type de VIH 1 (M,N,O, P), les biologistes estimaient qu'il y a eu une transmission interspèce propre à chaque sous-type. Il y en aurait donc eu quatre au total.

De nombreuses théories ont vu le jour sur « le patient zéro ». Les vaccins anti-poliomyélite contaminés, ou encore la greffe de testicules de singes chez les hommes par le docteur Vornoff, seule la thèse du docteur Pépin est plausible.

61

7) SUITE SUR LA TRANSMISSION PANDÉMIQUE DU VIRUS :

La transmission du VIH 1 à un plus grand nombre d'hommes s'est faite lors de la colonisation de l'Afrique. Des liaisons commerciales aériennes furent créées en 1939 entre l'Europe et les colonies Françaises. Le premier aéroport a été créé en 1930 à Bangui. Les échanges étaient très nombreux entre les colonies, surtout avec Léopoldville et Brazzaville, deux grandes villes en expansion. Une ligne de chemin de fer MatadiLéopoldville a été inaugurée en 1898 permettant une nouvelle alternative au commerce fluvial.

La première guerre mondiale a entraîné des brassages de population bien supérieurs à ce qui se passait d'habitude en temps de paix. Lors de cette guerre, la Belgique envoya des troupes remonter le fleuve jusqu'à Moloundou, bourgade la plus proche du site présumé du passage du VIH 1 de l'animal à l'homme. Beaucoup de soldats et de militaires furent envoyés en Afrique pendant cette période. De nombreux récits parlent d'une augmentation de la prostitution dans ce contexte ainsi que de viols. Ceci pouvant expliquer la transmission de pathologies tel que le VIH 1. ⁶²

L'expansion de cette zone géographique a été exponentielle. En 1920, on dénombrait 0,2 habitants au km carré au Moloundou. Cependant la colonisation va tout changer. Le but des puissances européennes était d'attirer les hommes pour le travail dans les grandes villes, mais pas leurs familles. En effet, la migration des femmes était découragée. Le ratio homme/femme était déséquilibré ce qui entraîna une émergence de la prostitution au sein des villes en expansion. Ces propositions d'emplois attiraient des dizaines de milliers d'hommes, des migrants provenant des zones habitées par le chimpanzé d'Afrique centrale. On peut supposer qu'au moins un migrant était alors infecté par le virus.

Léopoldville et Brazzaville connurent beaucoup de péripéties pendant les guerres. Brazzaville fut nommée la capitale de la France libre par de Gaulle pendant deux ans. Des soldats et des résistants du monde entier venaient dans cette région du monde.

Léopoldville connut une explosion de sa croissance et de son nombre d'habitants après son indépendance atteignant alors, en 1960, 477 000 habitants. Le ratio homme/femme se normalisa petit à petit. Cependant, à cause de l'indépendance, beaucoup de sociétés privées fermèrent leurs portes pour rentrer dans leur pays. Ceci déclencha une grosse vague de chômage. En 1970, on y dénombrait 2,7 millions d'habitants et un taux de chômage culminant à 70%.

8) LA PROSTITUTION :

De plus entre Léopoldville et Brazzaville, deux grandes villes séparées par un grand fleuve, il y eut comme une cohésion. Des matchs de foot opposaient les deux villes, des concerts étaient donnés... Ceci a engendré des mouvements de populations, amplifiés par des querelles entre les gouvernements provoquant l'exode des ressortissants venant de la colonie ennemie. Ces mouvements peuvent accélérer la prolifération des virus.

Le docteur Pépin et son équipe en sont arrivés à la conclusion que la cause majeure de la prolifération du VIH en Afrique était la **prostitution**, donc une épidémie d'abord hétérosexuelle. « On passe d'une épidémie concentrée (les villages africains) à des épidémies généralisée » est une phrase pleine de sens. Les calculs ont

permis de calculer que les trois quarts des infections au VIH chez les hommes dans ces régions d'Afrique centrale étaient dus à la prostitution. Le travail du sexe est l'une des principales causes de l'émergence du VIH 1. À cette époque-là, ce n'était pas mal vu d'être une travailleuse du sexe dans ces régions. En effet, les femmes prenaient enfin leur liberté en main et pouvaient décider de leur sort, elles n'étaient plus sous la coupe de maris, mariées de force... L'augmentation du montant de la dot provoquant la diminution des mariages, l'arrivée de milliers de soldats venant d'Europe, augmenta la demande.⁶³

Les gouvernements Européens au pouvoir, voyant bien qu'il ne pouvait interdire de telles pratiques, décidèrent de parier sur la prévention. Toute travailleuse du sexe devait être répertoriée, avec des visites hebdomadaires dans des pensionnaires, pour s'assurer qu'elles ne véhiculaient aucune maladie sexuellement transmissible.

9) LES INJECTIONS :

Une autre voie a accéléré la transmission du virus du VIH 1 de manière exponentielle, les injections médicales. Cette hypothèse est aussi importante que celle concernant la prostitution, les deux ayant joué un rôle majeur. À cette époque, les équipes médicales n'étaient pas au courant des risques sanitaires liés à une réutilisation des seringues non stérilisées de manière adéquate. En effet, les colonies françaises possédaient un budget limité pour la santé, obligeant médecins et infirmiers à réutiliser le matériel. Ceci peut expliquer pourquoi le virus a diminué et est devenu moins virulent au cours du temps, avec une durée de latence augmentée. On parlera alors de dissémination parentérale du virus de l'immuno-déficiência acquise. Cette expression concerne aussi bien les transfusions sanguines que les infections en intraveineuses (les plus à risque) de médicaments. Les transfusions sanguines ont été surtout pratiquées dès le début des années 1980. Ce mécanisme de transmission est toujours très répandu *via* la drogue et les seringues souillées réutilisées. Ce mécanisme a pu être documenté en comparant la quantité de virus restant dans une seringue d'un toxicomane infecté. Cette quantité est quasi similaire à celle retrouvée dans les ustensiles utilisés lors d'injection en IV de médicaments. Cependant, le risque est plus élevé avec les transfusions. En effet, le volume de sang infectieux est beaucoup plus important ainsi que le nombre de particules virales injectées au patient. De plus, un toxicomane infecte un autre qui plus tard en infectera un autre. Malheureusement, avec les poches de sang, des dizaines de patients pouvaient être infectés simultanément avec le même lot contaminé, issu de la mise en commun du plasma provenant de milliers de donneurs.

Certains échantillons de sang de toxicomanes, conservés des années, ont pu être retrouvés et étudiés. À New York, plus de la moitié des drogués était déjà séropositifs en 1982, douze ans après l'arrivée du virus en Amérique. On peut citer d'autres nombreux exemples :

- Ecosse : 51% en 1980.
- Bari en Italie : on passa de 0% en 1979 à 76% en 1985.
- Valence en Espagne : on passa de 11% en 1983 à 48% en 1985.
- Bangkok : on passa de 1% en 1987 à 43% en 1988.

Ces exemples nous démontrent que la pandémie du VIH 1 *via* les injections chez les populations toxicomanes se répandait de manière fulgurante.

On parle de transmission « de veine à veine ».

Le risque d'infection via ce mode s'élève entre 0,7% et 1,1%, pourcentage dix fois plus élevé en comparaison du risque via une relation sexuelle hétérosexuelle (0,1%). La raison de cette différence est que lors d'une injection, les particules virales sont directement propulsées dans la circulation sanguine avec un accès direct à leurs cibles, les lymphocytes CD4. Lors d'un rapport sexuel, le virus doit d'abord traverser les tissus génitaux.

Le risque est majoré si le patient qui infecte l'autre se trouve au début de son infection, ils auront alors tous deux une virémie intense.

Pays	Prévalence du VIH 1 chez les toxicomanes de nos jours
Russie	37 %
Espagne	40 %
Indonésie/ Thaïlande	43 %
Estonie	72 %

Figure 33: Tableau récapitulatif de la prévalence du VIH-1 chez les toxicomanes à travers le monde.

Sur les 16 millions d'utilisateurs de drogues récréatives, on estime à 3 millions ceux infectés par le virus.

L'histoire est remplie de moments passés sous silence, l'un d'eux est un orphelinat en Roumanie, composé de 367 enfants séropositifs en 1989. Les raisons de cette présence du virus chez des jeunes enfants, dont seulement dix pour cent des mères étaient séropositives, est que les orphelins mal nourris étaient mis sous transfusion sanguine pour leur fournir plus de nutriments. À cette époque, les transfusions n'étaient pas contrôlées, il n'y avait pas de dépistage des donneurs. Etant des enfants, une même unité était souvent divisée et donnée à plusieurs d'entre eux. Ce fut un cas parmi tant d'autres...

Un autre exemple est un jeune homme condamné pour avoir infecté 242 patients *via* des injections contaminées en 2013. Ce jeune homme n'était pas médecin et a été condamné pour exercice illégal de la médecine en 2015 à Roka en Belgique.

En Afrique, le VIH a émergé en même temps qu'un autre virus, l'hépatite C. Or ce virus est principalement transmis *via* des injections, la transmission sexuelle étant très inefficace. Il ne peut s'agir d'une coïncidence.

10) LA MALADIE DU SOMMEIL :

Cette maladie est transmise *via* la mouche Tse Tse. Elle était endémique dans toute l'Afrique et fatale sans traitement. De très nombreux plans de traitements et de prévention ont été mis en place en Afrique, débutés par le docteur Jamot. On parle de médecine verticale, ce sont des équipes mobiles qui se déplacent de villages en villages pour diagnostiquer et traiter les patients infectés. Ces équipes n'avaient pas le matériel et très peu de possibilité pour stériliser le tout de manière adéquate. Entre 1917 à 1919, 5 347 cas ont été traités.

64

Les premières équipes ne disposaient que de trois microscopes pour le diagnostic et de six seringues. Ces actions ont permis de réduire le taux de contaminés et de contamination de manière exceptionnelle. Ces campagnes ont continué en Afrique pour lutter contre la syphilis, le pian...

On peut émettre l'hypothèse que le « patient zéro », infecté par le VIS cpz, dans les années 1920, avait la maladie du sommeil. Ce patient aurait été diagnostiqué, puis traité par une des équipes mobiles permettant

la transmission du VIH à une plus grande échelle. En effet, les dates coïncident entre les traitements contre la trypanosomiase (maladie du sommeil) et la date de l'ancêtre de tous les virus VIH 1 de sous-type M.

Les campagnes de santé ont continué et se sont tournées vers la tuberculose (très endémique en Afrique), la malaria, la lèpre...

Une des autres voies de transmission du VIH de manière exponentielle est la transmission du VIH 1 venant de deux centres de contrôle des maladies vénériennes situées à Léopoldville est et ouest, créés par la croix rouge Belge. Ces centres, principalement deux, étaient mis en place pour traiter les maladies sexuellement transmissibles des femmes libres et des migrants principalement. On y traitait surtout la gonorrhée et la syphilis. Malheureusement, les techniques n'étaient pas aussi développées qu'à notre époque. Beaucoup de patients traités pour la syphilis par voie IV étaient en fait des patients ayant eu une infection au Pian pendant l'enfance mais avaient ensuite guéris, le Pian étant très similaire au virus responsable de la syphilis. C'est dans cette région de l'Afrique, proche des chimpanzés d'Afrique centrale et dans le milieu de la prostitution, qu'on estime que le VIH 1 de sous-type M provient. Ce qui permet de penser que ces deux centres auraient participé à la pandémie du virus. ⁶⁵

11) LES AUTRES SOUS-TYPES :

Le VIH 1 de sous-type O a aussi été étudié. Il diffère, au niveau phylogénétique, d'environ 80% du sous-type M. Il a surtout été retrouvé au Cameroun. Lors de cultures avec des lymphocytes, le groupe O prolifère beaucoup moins que le M, ce qui explique en partie pourquoi il n'a pas réussi à participer à la pandémie, et à sortir d'Afrique centrale. Du fait de son faible réservoir humain, il y a moins de diversité génétique pour ce virus. Ce VIH-1 aurait pour origine également une transmission interspèce ayant eu lieu entre 1920 et 1930. Les études ont mis en évidence le fait que ce virus a été transmis à l'homme par les gorilles, on parle de VIS gor, dans la réserve faunique du Dja au Congo.

Le VIH 1 de sous type N a été identifié pour la première fois en 1998. Il n'a été diagnostiqué que chez une vingtaine de personnes, toutes camerounaises, sauf une. Les études ont mis en évidence que ce sous type a été transmis à l'homme par les chimpanzés d'Afrique centrale (*Pan troglodytes troglodytes*).

Le VIH 1 de sous type P n'a été diagnostiqué que très récemment chez deux personnes, toutes les deux venant du Cameroun. Sa génétique permet de dire que le virus provient du VIS gor près de la région de Bipindi.⁷

12) LE VIH 2 :

En utilisant les mêmes techniques, les chercheurs ont pu déterminer la source animale du virus de l'immunodéficience de type 2, un petit singe nommé le *Cercocebus atys atys*. Cette espèce vit dans les régions côtières de l'Afrique de l'Ouest. On parle de VIS smm. En France, nous appelons ces animaux, les mangabeys enfumés. Au Libéria et en Sierra Leone, on estime à 22% la proportion de mangabeys enfumés infectés par le virus.⁶⁶

13) TRANSMISSION DU VIRUS DE L'AFRIQUE AUX AMERIQUES :

On estime que l'étape qui a permis au virus d'être transféré de son pays d'origine aux Amériques est Haïti. Suite à la décolonisation, les nombreux Européens sont retournés dans leurs pays. Au Congo Belge, presque la totalité des enseignants et des médecins étaient belges à l'époque, de ce fait le pays se retrouva sans professionnels de l'éducation et de la santé du jour au lendemain. Alors un grand nombre de techniciens haïtiens y furent envoyés pour former la population locale à ces postes. Les scientifiques ont émis l'hypothèse qu'au moins un des 4500 coopérants a été infecté, puis est retourné dans son pays natal. Il a pu être infecté par voie sexuelle ou encore par voie parentérale. En retournant en Haïti, il a pu y déclencher une chaîne de transmission.

Aux Etats-Unis, très vite, les Haïtiens ont été catalogués comme un groupe à risque, comme les hémophiles, les homosexuels et les héroïnomanes. En effet, tous ces groupes avaient une prévalence de contamination très importante.

Lorsque la crise aux USA a débuté, il leur a été plus facile d'accuser les habitants de cette île et nier toute responsabilité. Au tout départ, on ne pouvait savoir quel pays avait infecté l'autre car les premières contaminations ont eu lieu à la même période aux USA et en Haïti. Les premiers cas, sur cette île, ont été diagnostiqués et documentés en 1978 et 1979. Le diagnostic était basé sur le cancer de Kaposi, une des conséquences du sida. On estime alors l'introduction du virus à dix ans plus tôt, le temps d'incubation du virus. On estime donc que le VIH a été introduit autant en Haïti qu'aux USA à la fin des années 60 ou au début des années 70. Pour résoudre ce problème, les scientifiques ont utilisé la technique de la phylogénétique. Les divers VIH 1 de sous-types B retrouvés sur l'île étaient plus nombreux et leurs séquences divergeaient davantage que ceux trouvés aux USA, nous poussant à affirmer que le VIH 1 est apparu avant sur cette petite île. Grâce à cette technique, on estime que l'ancêtre des VIH 1 en Haïti remonte à 1966 et en 1969 pour l'Amérique du Nord.

Le chemin de la pandémie aurait continué aux Antilles en 1967 et à New York en 1971. Cette ville fut le point de départ de la pandémie aux USA. Le virus s'est répandu pendant plusieurs années dans la communauté homosexuelle pour arriver à San Francisco en 1976.

Une des théories, validée par la génétique, est qu'un seul Haïtien infecté a provoqué la contamination des Etats Unis. En effet, la souche du VIH B, seul type de VIH 1 retrouvé dans ces grandes villes et en Haïti, est rare en Afrique. Elle représente 0,5% de toutes les souches d'Afrique. Il est très peu probable que plus d'une personne venant d'Haïti sur les 4500 coopérants ait été infectée par ce sous-type rare au début des années 60 pour le ramener ensuite chez lui.

LA COURSE À L'OR ROUGE :

Une des possibles voies de prolifération et de l'avancée de l'épidémie est la course à « l'or rouge », à savoir le sang. Dans les centres de plasmaphérèse, les donneurs venaient donner leur plasma plusieurs fois par mois, les machines n'étaient malheureusement pas stérilisées comme aujourd'hui. Ce contexte conduisait, si le premier donneur était infecté, de contaminer les donneurs suivants. Ils avaient alors un haut taux de virémie et étaient donc très contagieux. Cette chaîne de transmission surpasse celle des toxicomanes. Les populations ciblées étaient les pauvres, car cette activité était rémunérée, ce qui attira beaucoup de monde n'ayant pas d'emploi ni même de quoi survivre.⁶⁷ On retrouvait de tels centres partout en Amérique du Nord. On documenta une première épidémie de VIH parmi les donneurs de plasma en 1986, dans un quartier pauvre de Mexico. 281 donneurs rémunérés étaient testés positifs au VIH 1, c'était le plus souvent les

donneurs les plus assidus (plus d'une dizaine de fois par mois). La réutilisation du matériel d'injections en est aussi la cause.

On peut prendre un autre exemple, à Pune en Inde, aucun des donneurs de plasma n'était séropositif en 1987 mais ce chiffre atteindra les 78% sept mois plus tard, en raison de négligence dans les protocoles de prélèvements.

Dans les régions les plus touchées de Chine, on estime que plus de 250 000 personnes ont été infectées par ce virus via ce mode de contamination.

L'avancée de la pandémie continua avec les transfusions chez les hémophiles pour lutter contre la carence en facteur VIII de la chaîne de coagulation. Dès les années 70, on utilisa les transfusions de concentrés de ce facteur pour traiter cette maladie et également de manière préventive chez les patients à haut risque de saignements. Pour faire ce concentré, on devait mélanger le plasma d'un très grand nombre de donneurs, entre 2000 et 25 000. Les patients traités étaient exposés à n'importe quel agent infectieux présent dans le plasma d'un des milliers de donneurs.

De plus un lot de facteur VIII était donné à une dizaine de patients hémophiles. Cette activité provoqua plusieurs accidents. En Ecosse, sur trente-deux hémophiles exposés à un lot contaminé par le VIH, dix-huit ont été infectés par le virus. ¹

Etant pharmacien, au cours de mon travail, je me suis focalisé sur les plantes contenant des molécules qui ont intéressé la communauté scientifique comme potentiels antirétroviraux. La deuxième partie de cette thèse se concentrera donc sur les molécules les plus documentées en fonction des grandes familles organiques.

II) Plantes et leurs métabolites secondaires étudiés comme traitement potentiel antirétroviral anti-VIH.

A) Les différentes familles de métabolites présentant une activité anti-VIH:

1) Les terpènes : ⁶⁸

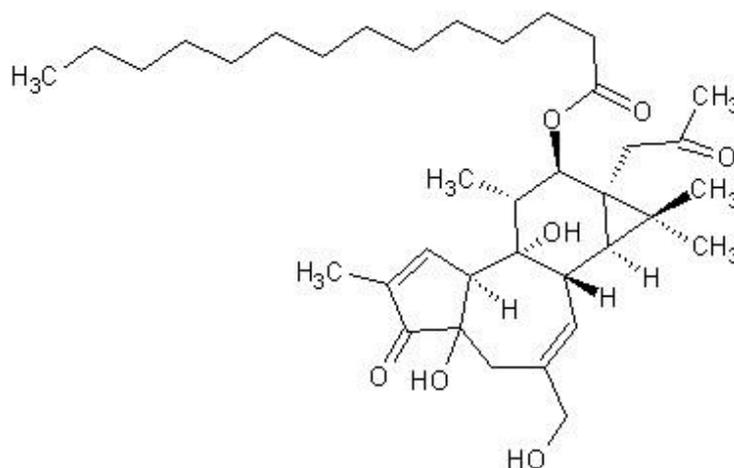
Les terpènes sont des hydrocarbures formés à partir d'une molécule d'isopentényl-pyrophosphate (IPP) qui réagit avec une molécule *starter* comme le diméthylallyl-pyrophosphate (DMAPP), le géranyl-pyrophosphate (GPP) ou encore le géranylgeranyl-pyrophosphate (GGPP). Ils ont pour formule de base $(C_5H_8)_n$, multiples de l'isoprène. Ils peuvent être représentés par de petites molécules comme les monoterpènes ($C_{10}H_{16}$) ou des molécules beaucoup plus complexes comme les triterpènes ($C_{30}H_{48}$) ou les tetraterpènes ($C_{40}H_{64}$). On les retrouve surtout dans le règne végétal. Les terpènes vont avoir un rôle dans la coloration, ou comme répulsif pour éloigner les insectes des plantes⁶⁹. Les monoterpènes et les sesquiterpènes sont des composés volatiles retrouvés dans les huiles essentielles et peuvent être utilisés en parfumerie ou en thérapie en aromathérapie.^{70,71}

Beaucoup de terpènes ont été évalués pour leur activité anti-VIH, en particulier des esters de phorbol, des triterpènes et des saponosides :

a) Esters de phorbol :

- Le **12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate**, un diester de phorbol extrait du *Croton tiglium* L. (situé en Asie du sud-est) appartenant à la famille des Euphorbiaceae. Il a la capacité d'inhiber les effets cytopathogéniques du virus VIH-1. Il est souvent utilisé dans les études pour activer le signal de la protéine kinase C dans un contexte de cancer du sang. Il permet aussi de stimuler la division des cellules B lors d'un diagnostic de certains cancers comme les leucémies. On retrouve cette plante en Egypte.

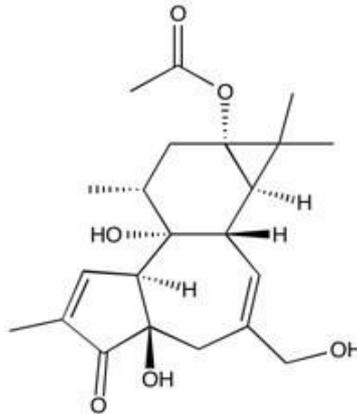
Figure 34: 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate⁷²



- Enfin la **prostratine**, un ester de phorbol, extrait de *Homalanthus nutans* (G. Forst.) Guill. Appartenant à la famille des Euphorbiaceae. Ce composé est étudié comme thérapie potentielle pour expulser les virus à latence de leur réservoir, en effet elle a la capacité de réactiver le VIH dans les lignées de cellule T infectées.

Le mécanisme d'action n'est pas encore déterminé mais il serait en lien avec l'activation du facteur NF-Kb⁷³. Cette activité a été découverte de manière fortuite par le Docteur Paul Cox, chercheur en ethnomédecine à Hawaii. Il découvre cette plante à travers un remède local utilisé par les guérisseurs des îles Samoa en Océanie pour lutter contre des maladies ressemblant à des hépatites virales.⁷⁴ La quantité la plus importante se trouve dans les tiges.⁷⁵⁻⁷⁶ Des expériences ont mis en évidence que ce composé inhibe également l'entrée du virus dans les cellules de l'immunité. Des essais cliniques ont débuté en 2006.

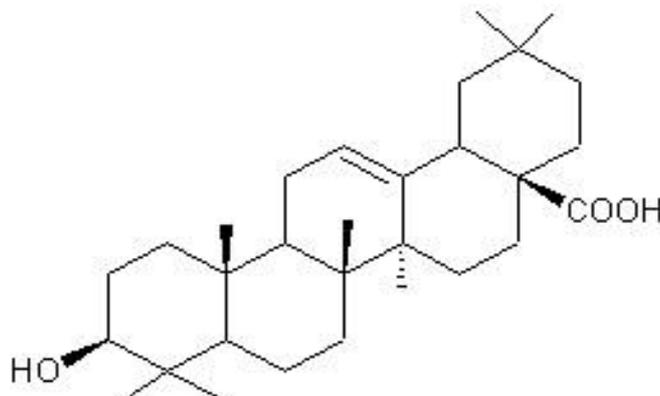
Figure 35: PROSTRATINE



b) Triterpènes :

- **L'acide oléanolique** est un triterpène pentacyclique naturel. Cette molécule a été isolée de plus de 1620 espèces végétales, y compris de nombreux aliments et plantes médicinales. Ce composé peut être retrouvé sous différentes formes comme un acide libre ou une aglycone de sapononides à squelette triterpénique. Il est extrait du *Xanthoceras sorbifolium* Bunge qui fait partie de la famille des Sapindaceae. Les études ont démontré une inhibition de la réplication virale par inhibition de la protéase virale du VIH-1⁷⁷.

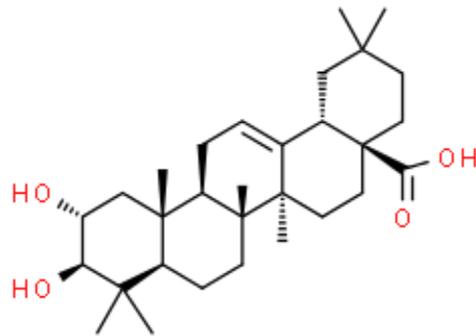
Figure 36: ACIDE OLEANOLIQUE⁷⁷



- **L'acide maslinique**, provenant de la feuille et de la cire de la peau de l'olive. C'est un triterpène pentacyclique avec des effets anti-cancérigènes, anti-inflammatoires et anti-oxydants. Il a comme activité antivirale une inhibition de la protéase virale du VIH-1. C'est un composé qui est toutefois principalement étudié pour son activité anticancéreuse. En effet, l'Université de Grenade a mis en évidence sa capacité à contrôler la croissance cellulaire, à contrôler l'apoptose dans les processus cancérogènes. Ce composé présente certains avantages par rapport aux autres anticancéreux utilisés sur le marché. Il est moins

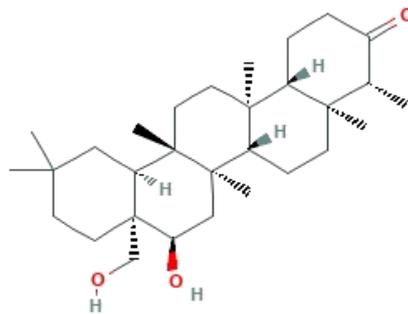
toxique, il est sélectif sur les cellules cancérigènes (leur pH est plus acide) et enfin il possède un caractère préventif. Il a été testé pour traiter le cancer du côlon chez des souris transgéniques.⁷⁸

Figure 37: ACIDE MASLINIQUE⁷⁹



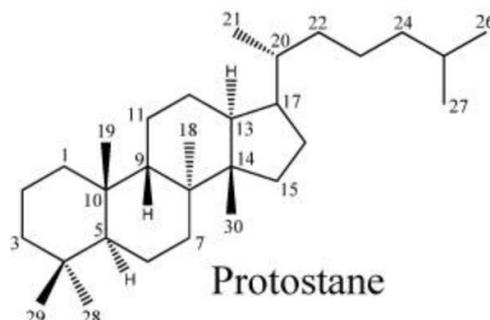
- **Le celasidine B** provenant du *Celastrus hindsii* Benth. Appartenant à la famille des Celastraceae. C'est un triterpène pentacyclique substitué par des fonctions hydroxyles sur les carbones 16 et 28. Ce composé présente une activité anti-VIH en bloquant la réplication virale dans les cellules lymphocytes H9.⁸⁰

Figure 38: CELASDINE B⁸¹



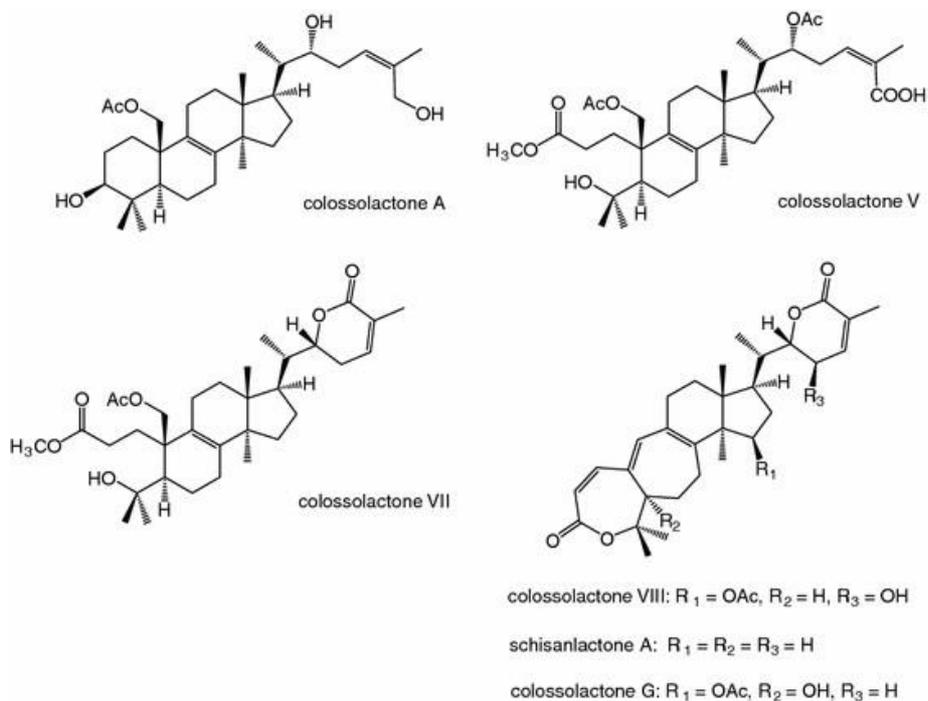
- **Les protostanes** venant du *Garcinia speciosa* Wall. (Clusiaceae), plus précisément les garciosaterpenes A/C. Ils peuvent inhiber la transcriptase inverse virale du VIH-1.⁸² Ce sont des triterpènes tétracycliques. Il existe cinquante-neuf structures différentes dans le groupe des protostanes, la majorité d'entre elles présentent des effets hépatoprotecteurs, une activité anti-virale contre le virus de l'immunodéficience acquise et contre les hépatites B, et ils sont aussi utilisés comme molécules anticancéreuses.⁷⁵ Dans ce groupe de composés, on peut y retrouver l'acide fusidique qui est un triterpène 29-nor-protostane d'origine fongique. Celui-ci présente une activité antibiotique contre les staphylocoques.⁸³

Figure 39: Protostane⁸⁴



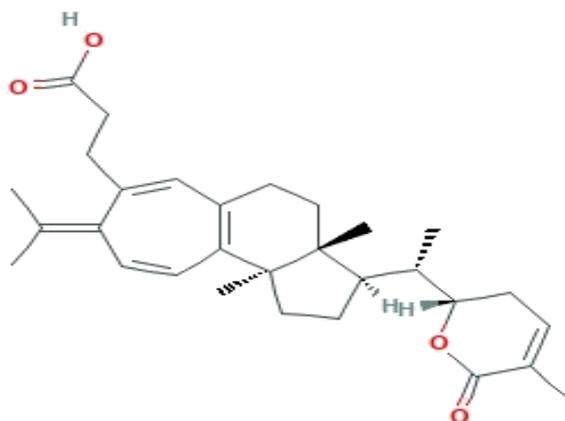
- **Les triterpènes** de type **lanostane** extraits du champignon vietnamien *Ganoderma colossus* (Fr.) CF Baker. Plus particulièrement, les composés colossolactones V, VI, VII, VIII, ont la capacité d'inhiber la protéase virale du VIH permettant alors de stopper la libération des virions.⁸⁵

Figure 40: COLOSSOLACTONES⁸⁶



- **Les triterpènes lactones**, comme les lancilactones A/B/C extraites du *Kadsura lancilimba* F.C. How (Schisandraceae). Ils ont la capacité de bloquer la réplication du virus VIH dans les cellules de notre immunité.⁸⁷

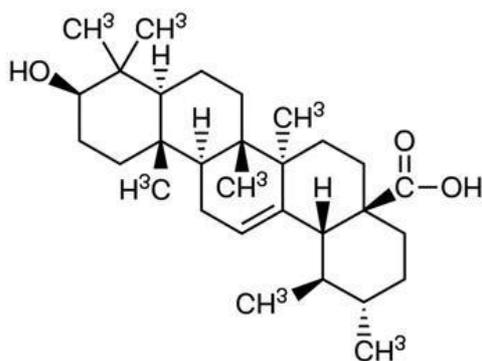
Figure 41: LANCILACTONES⁸⁸



- **L'acide ursolique**, de formule brute C₃₀H₄₈O₃, est un triterpène pentacyclique. Ce composé est isolé à partir du règne végétal, on peut en retrouver dans le jus de canneberge, la peau du raisin, *Salvia officinalis*, *Eriobotrya japonica*, *Asparagus racemosus*, *Ocimum gratissimum*, *Ziziphus jujubar*, *Boswellia serrata*, *Lagerstroemia speciosa*, *Gynostemma pentaphyllum*...

Il a été testé comme anticancéreux, et a démontré une activité anti-VIH-1 en inhibant une protéase virale du VIH-1, cible identique à celle de l'acide oléanolique.⁷²

Figure 42: ACIDE URSOLIQUE⁸⁹



c) Saponosides :

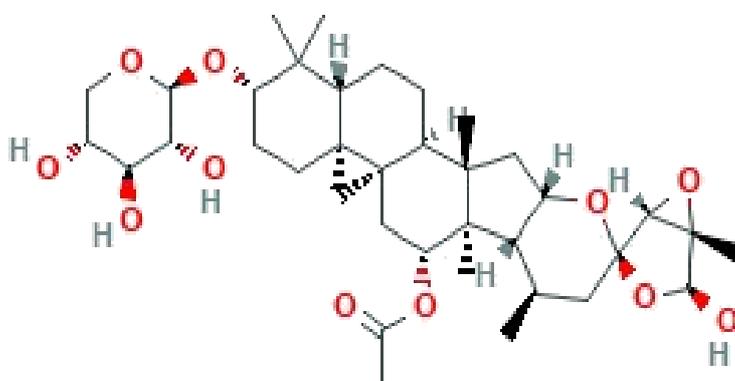
Les saponosides sont des hétérosides de stérols ou de triterpènes. Le plus souvent on les retrouve chez les végétaux. Une de leurs caractéristiques est qu'ils forment une mousse persistante dans l'eau après chauffage car ils présentent des propriétés tensio-actives. Beaucoup de plantes à saponosides sont utilisées de manière traditionnelle comme antitussifs, analgésiques, immunomodulateurs et cytoprotecteurs. Ils sont classés en deux groupes majeurs, les saponosides à génine stéroïde et ceux à génine triterpénique.

Une seule molécule appartenant à ce groupe a démontré une activité anti-virale intéressante sur le VIH. La molécule en question est **l'Actéine** qui est extraite du rhizome du *Actaea racemosa* L. (= *Cimicifuga racemosa*). L'actéine est un saponoside utilisé pour inhiber la croissance des cellules tumorales du cancer du sein. Ce composé a la capacité de diminuer de manière significative la migration et la mobilité des cellules cancéreuses et peut supprimer l'expression des protéines VEGFR1, pJNK et pERK. Pour cela, la dose à administrer doit être de 10 mg/kg pendant sept jours.

D'autres études, avec des doses plus élevées allant jusque 15 mg/kg et pendant un mois, ont permis de mettre en évidence que ce saponoside pouvait diminuer la taille des tumeurs et des métastases au niveau du foie et des poumons.⁹⁰

Elle aurait également une forte action anti-VIH, cependant les études sont très rares et très peu documentées sur ce sujet.

Figure 43: Actéine⁹¹



2) Les composés phénoliques

Les composés phénoliques sont une grande famille de molécules aromatiques, composées d'au moins une fonction hydroxyle OH fixée sur un carbone d'un cycle benzénique⁹². Les composés phénoliques peuvent être classés en différents groupes : flavonoïdes, acides-phénols, tanins, stilbènes, quinones, lignanes, etc... Ces composés sont importants et répandus dans le règne végétal.

a) Les flavonoïdes :

Ils sont connus principalement pour leurs propriétés anti-oxydantes et sont aujourd'hui étudiés pour une possible capacité antivirale. Les flavonoïdes sont une partie importante du régime alimentaire animal et humain. Ils se composent de deux cycles aromatiques connectés par un pyrane hétérocyclique. Les deux benzènes sont connectés par une courte chaîne de trois carbones. La base est un squelette de quinze carbones. On les trouve le plus souvent sous forme d'hétérosides. Ils sont composés d'une partie osidique et d'une génine.

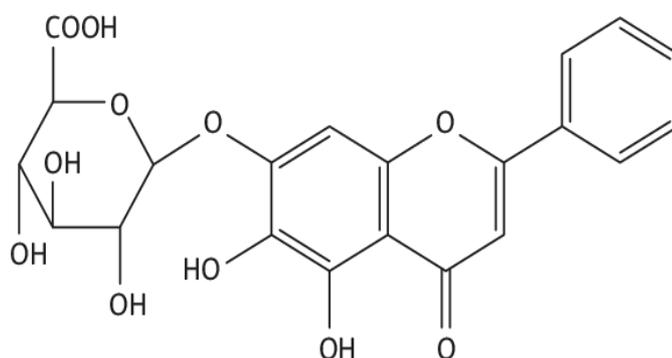
Dans cette grande famille, on peut classer les flavones, les flavanones, les flavonols, les chalcones, les isoflavones, les xanthones et les aurones. Les flavonoïdes protègent les plantes des bactéries et des champignons grâce à leurs activités antimicrobiennes.^{93, 94}

Voici les plus documentés concernant le sujet de cette thèse :

- **La Baicaline** inhibe la réplication du virus du VIH. Cet hétéroside de flavone et plus particulièrement ce glucuronide de la baicaléine, provient des racines du *Scutellaria baicalensis* Georgi principalement retrouvée en Sibérie, appartenant à la famille des Lamiaceae. Elle est utilisée en compléments alimentaires comme puissant anti-oxydant. Elle est très soluble dans l'eau et montre une bonne absorption à travers la muqueuse digestive. Ce composé n'a pas d'allégation de santé validée par l'EFSA. Selon des études, ce composé servirait à stimuler notre immunité, le système cardio-vasculaire et la fonction cognitive.

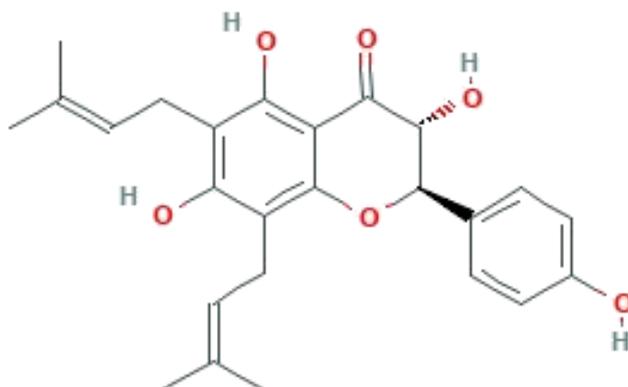
Des études ont montré que la baicaline inhibait la réplication du virus VIH-1 dans les cellules mononuclées du sang périphérique avec une Cl_{50} de 0,5 $\mu\text{g/ml}$.⁹⁵

Figure 44: BAICALINE⁹⁴



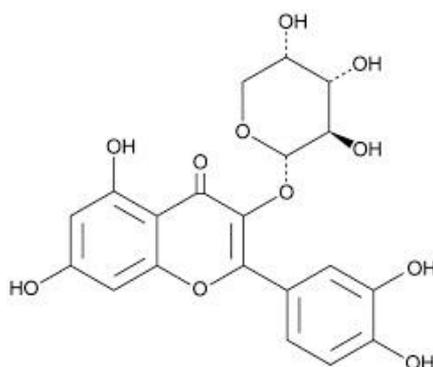
- **La 6,8-diprenylaromadendrine**, un flavanonol prénylé, et le **6,8-diprenylkaempferol**, un flavonol prénylé, sont extraits du *Monotes africanus* A.DC (Dipterocarpaceae). Ce genre ne comporte pas loin de trente-six espèces en Tanzanie et à Madagascar. L'activité anti-VIH de ces deux composés repose sur la présence de groupes prényls⁹⁶.

Figure 45: 6,8-diprenylaromadendrine⁹⁷



- **La quercétine 3-O-(2-galloyl) α -L-arabinopyranose** est capable d'inhiber l'intégrase virale. Elle est extraite à partir de l'*Acer okamotoanum* Nakai (= *Acer pictum* subsp. *mono* (Maxim.) H. Ohashi) appartenant à la famille des Aceraceae.

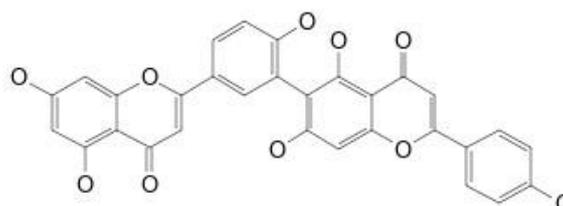
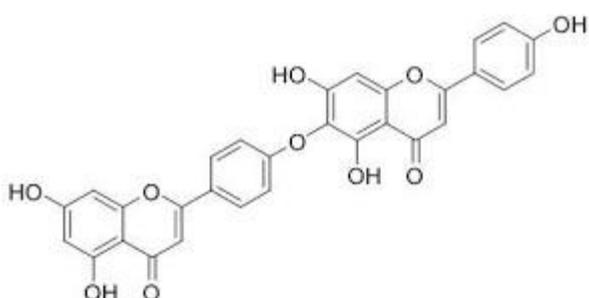
Figure 46: quercétine 3-O-(2-galloyl) α -L-arabinopyranose⁹⁸



- **L'hinokiflavone et la robustaflavone** sont des biflavonoides extraits du *Rhus succedanea* L. (= *Toxicodendron succedaneum* (L.) Kuntze), appartenant à la famille des Anacardiaceae. Ces deux molécules ont démontré la capacité à inhiber la transcriptase inverse et la protéase du VIH-1 dans des tests *in-vitro*. Elles ont surtout été étudiées pour traiter des troubles neurologiques comme l'anxiété ou encore les insomnies.

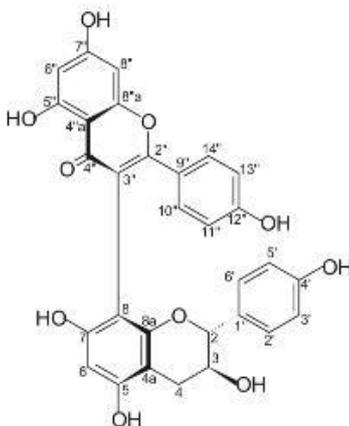
Figure 47: HINOKIFLAVONE

ROBUSTAFLAVONE



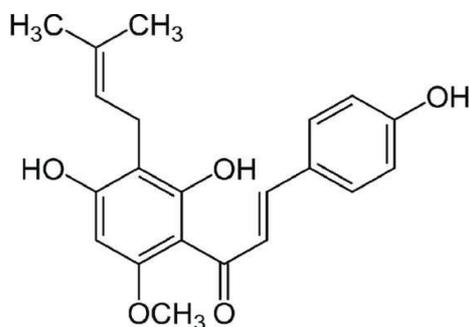
- Le **wikstrol B**, un autre biflavonoïde aux activités antivirales, est extrait du *Wikstroemia indica* (L.) C.A.Mey. appartenant à la famille des Thymelaeaceae.⁹⁹

Figure 48: Wikstrol B¹⁰⁰



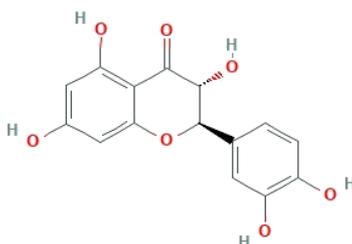
- Le **xanthohumol** est extrait du houblon (*Humulus lupulus* L., Cannabaceae). Cette molécule inhibe les effets cytopathiques du VIH-1, inhibe la production de l'antigène p24 ainsi que la transcriptase inverse dans les lymphocytes.

Figure 49: XANTHOTHUMOL¹⁰¹



- La **taxifoline**, appelée aussi dihydroquercétine, est isolée à partir du *Juglans mandshurica* Maxim. (Juglandaceae). Des études ont montré que ce composé pouvait inhiber les effets du virus de l'immunodéficience acquise dans les cellules MT4.

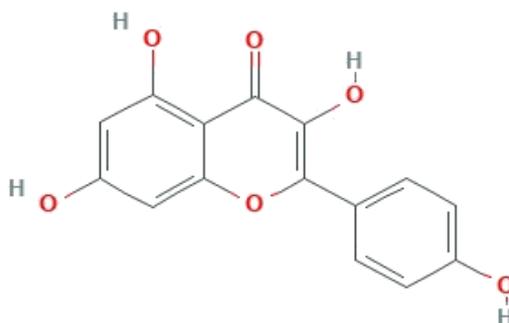
Figure 50: TAXIFOLINE¹⁰²



- **Le kaempférol** est un flavonol très répandu dans le règne végétal. Isolé à partir de *Rosa x damascena* Mill., il bloquerait la liaison entre le gp120 viral et le CD4 du lymphocyte empêchant l'entrée du virus dans la cellule de l'immunité.

Un dérivé de cette molécule, un flavanonol, le dihydrokaempférol, appelé aussi aromadendrine, est extrait du bois du *Pinus sibirica* Du Tour (Pinaceae). Il a démontré une capacité similaire d'inhibition de l'interaction entre le CD4 et le gp120.

Figure 51: KAEMPFEROL¹⁰³



b) Les xanthones :

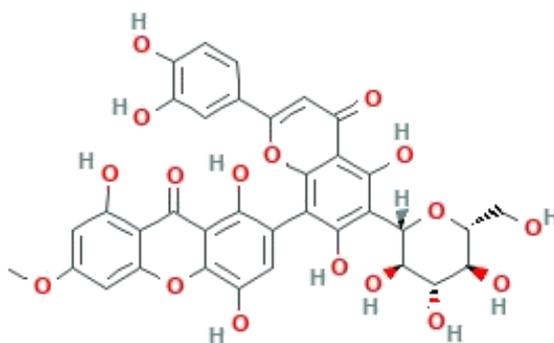
Les xanthones sont des pigments polyphénoliques végétaux de couleur jaune existant à l'état libre sous forme d'hétérosides. La formule brute de base est $C_{13}H_8O_2$. Ils présentent un squelette dibenzo- γ -pyrone.

Les xanthones sont classées en six groupes principaux : les xanthones, les hétérosides de xanthone, les xanthones prenylées, les xanthonolignoides, les bisxanthones et autres.¹⁰⁴

Seulement deux molécules de cette grande famille ont démontré une activité antivirale :

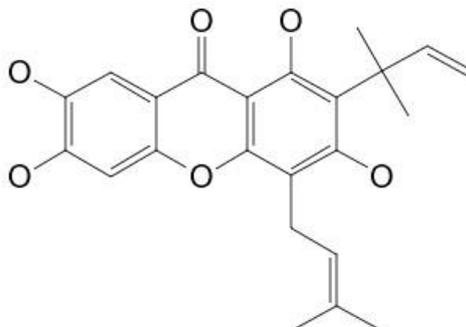
- **Le swertifrancheside** fait partie de deux familles: flavonone-xanthone. Il est extrait à partir du *Swertia franchetiana* Harry Sm. (Gentaniaceae). Selon les études, ce composé permet une inhibition de la transcriptase inverse du VIH-1 bloquant le cycle de réplication du virus. Son mode d'action est principalement lié à son affinité avec l'ADN (il inhibe aussi l'ADN polymérase).

Figure 52: SWERTIFRANCHESIDE¹⁰⁵



- **Le macluraxanthone B** est extrait du *Maclura tinctoria* (L.) Steud., appartenant à la famille des Moraceae. Il est capable d'inhiber le cycle de réplication du virus de l'immunodéficience acquise et est utilisé comme anti-néoplasique pour prévenir la prolifération des néoplasmes.¹⁰⁶

Figure 53: MACLURAXANTHONE B¹⁰⁷



c) Les quinones :

Les naphthoquinones sont les composés majeurs de ce groupe ayant démontré une activité anti-HIV au cours des études. Les quinones en général sont des pigments jaunes, rouges ou violets retrouvés dans le règne animal et végétal. Dans la grande classe des quinones, on peut classer les benzoquinones, les naphthoquinones, les anthraquinones. Les naphthoquinones sont connues pour avoir des propriétés antibactériennes et fongicides.

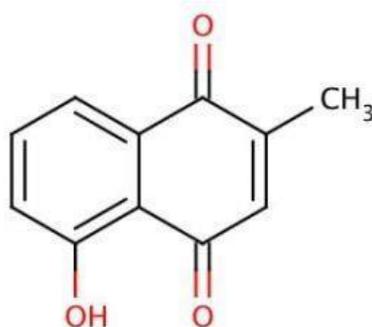
Le squelette de base est constitué d'un noyau benzène sur lequel quatre atomes d'hydrogène ont été échangés par deux atomes d'oxygène le tout formant deux liaisons carbonyles.¹⁰⁸

On peut citer :

- **La plumbagine** est un composé extrait du *Plumbago zeylanica* L. (Plumbaginaceae). Son nom complet est le 5-hydroxy-2-méthyl-1,4-naphthoquinone. Sa formule chimique est $C_{11}H_8O_3$. Ce composé a démontré une activité sur la suppression de l'activation du NF-kappaB dans les cellules cancéreuses ; c'est un facteur ubiquitaire qui joue un rôle dans la prolifération cellulaire, dans l'expression de gènes immunorégulateurs et dans l'apoptose lors d'une réponse immunitaire innée ou adaptative. Ce facteur modifie le fonctionnement des leucocytes.

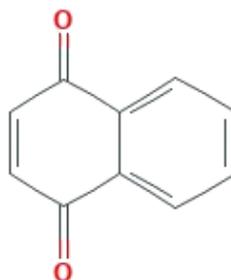
Concernant le VIH, les études ont montré que ce composé avait une faible inhibition de la ribonucléase H virale qui est le domaine de la transcriptase inverse virale.¹⁰⁹

Figure 54: PLUMBAGINE¹¹⁰



- **Le 1,4-naphthoquinone** est un composé organique dérivé du naphthalène. Sa formule chimique est le $C_{10}H_6O_2$. Il possède une activité anti-VIH en inhibant la ribonucléase virale bloquant ainsi le cycle de réplication du virus. Cette molécule est aussi connue comme cytotoxique, antibactérienne, antimycosique, insecticide et anti-inflammatoire. Très peu d'études ont été réalisées sur ce composé.

Figure 55: 1,4-naphthoquinone¹¹¹



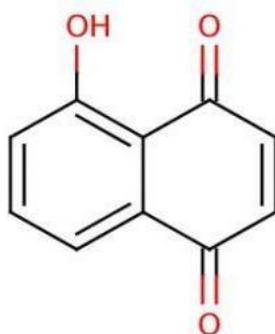
- **La juglone** est un composé aromatique extrait des feuilles, racines et écorces des végétaux de la famille des Juglandaceae et tout particulièrement dans le noyer noir. On peut aussi en retrouver dans le *Caesalpinia sappan* L. de la famille des Fabaceae. Sa formule chimique est $C_{10}H_6O_3$. Cette molécule est très cytotoxique. Son utilisation remonte à la Grèce antique. Les grecs l'utilisaient pour pêcher par empoisonnement. Son extraction ne remonte qu'en 1850.

C'est un composé allélopathique (substance produite pour ralentir la croissance d'une plante voisine). En effet, la juglone est un métabolite secondaire avec des effets phytotoxiques. C'est pourquoi, ce composé est parfois utilisé comme herbicide. Cette molécule n'est pas seulement dangereuse pour les plantes mais elle l'est aussi pour certains herbivores qui n'ont pas les enzymes nécessaires pour la dégrader.

Une autre utilisation est celle d'un colorant naturel pour les vêtements, les cosmétiques, les aliments...

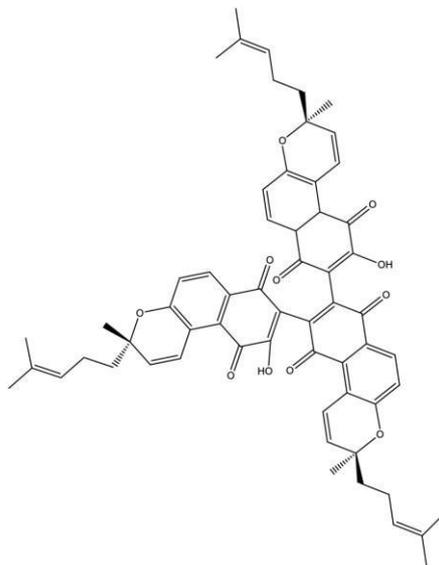
Une équipe de chercheurs (Hopkins) dirigée par le docteur Yang a pour objectif de détruire le réservoir de latence du virus de l'immunodéficience acquise. Une de leurs hypothèses est qu'il faut activer le virus en dormance pour pouvoir le détecter en premier lieu. Malheureusement, « réveiller le virus » est risqué et pourrait accroître le risque de complications. C'est pourquoi, leur but aujourd'hui est de trouver un composé pouvant activer le virus en dormance sans activer les lymphocytes. Ils ont testé pas loin de 2400 composés et 2000 drogues végétales. Seulement neuf composés ont présenté cette capacité. La juglone était la molécule la plus prometteuse. Suivant le raisonnement de l'équipe Hopkins, la juglone pourrait réactiver le virus en latence sans déclencher la production de nouveaux lymphocytes infectés ou de nouveaux virions. Malgré la réussite des essais in-vitro, cette quinone pourrait être trop toxique pour l'homme selon les dernières études.¹¹²

Figure 56: JUGLONE¹¹³



- **La conocurovone**, extrait du *Conospermum incurvum* Lindl. appartenant à la famille des Proteaceae, est une naphthoquinone trimérique. Le *Conospermum incurvum* est principalement retrouvé en Australie. Ce composé a démontré une capacité à inhiber l'intégrase virale du VIH-1. Cependant, c'est un composé très lipophile, conduisant à des problèmes de solubilité et surtout de biodisponibilité. C'est pourquoi la recherche s'est tournée vers des analogues du conocurovone en gardant la partie principale de son squelette à savoir le motif pyrane, le degré d'insaturation, les alcoyles. Ces analogues ont montré une capacité d'inhibition de l'intégrase virale supérieure à la molécule naturelle.¹¹⁴⁻¹¹⁵

Figure 57: CONOCUROVONE



d) Les lignanes :

Les lignanes sont des composés phénoliques, dérivés de la phénylalanine, composés de deux unités monolignols. Cette base sert au règne végétal pour produire la lignine, molécule présente dans les vaisseaux conducteurs.

Certains lignanes ont une structure proche des hormones sexuelles humaines. Ce qui permet à certains d'entre eux de se lier aux récepteurs aux oestrogènes. On les appelle des phytoestrogènes.

Ces composés sont utilisés par les plantes comme défense chimique contre les herbivores en plus d'avoir des activités antifongiques, antibactériennes et anti-oxydantes. Ils sont connus également pour être des antimitotiques.

D'un point de vue chimique, on parle d'un squelette en C18. Cette base repose sur une liaison entre les carbones β des chaînes latérales et de deux unités du 1-phénylpropane.

Ils peuvent être répartis en six groupes : les néolignanes (aux propriétés anti-allergiques, anti-rhumatismales), les lignanes furanofuraniques, les cyclolignanes, les butyrolactones, les flavonolignanes (aux propriétés hépatoprotectrices) et les lignanes monofuraniques.¹¹⁶

Cette classe de molécules est utilisée aujourd'hui pour prévenir et traiter certains cancers.¹¹⁷

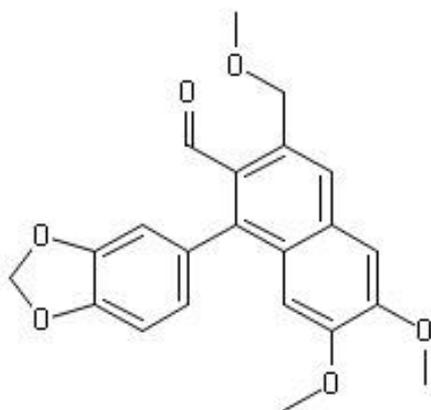
On peut citer :

- **La phyllamyricine B** et son dérivé lactonique, la **retrojusticine B**, extraits du *Phyllanthus myrtifolius* (Wight.) Muell. Arg. ou encore *P. urinaria* L. appartenant à la famille des Euphorbiaceae, espèces surtout présentes en Malaisie. Ces deux lignanes ont présenté une activité anti-VIH-1 par inhibition de la transcriptase inverse virale. Ces deux espèces de *Phyllanthus* ont été utilisées dans de nombreux pays pour leurs propriétés antimicrobiennes et anti-oxydantes pour lutter entre autres contre la jaunisse, la gonorrhée, les migraines,

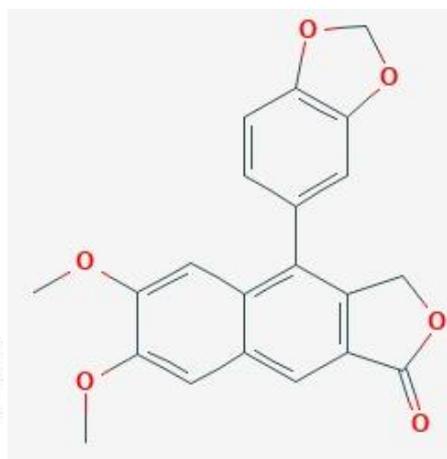
les troubles digestifs... En plus de s'attaquer au virus de l'immunodéficience acquise, ces composés inhibent aussi la croissance de *Pseudomonas stutzeri*.

Concernant le VIH, des études ont été menées par une équipe du *Roche Molecular Biochemicals*. Ils ont utilisé l'AZT151TP comme contrôle positif. Le résultat montre que les deux lignanes ont bien une activité anti-VIH-1. La recherche continue pour extraire des molécules plus puissantes dans cette catégorie¹¹⁸.

Figure 58: PHYLLAMYRICINE B



RETROJUSTICIDINE B

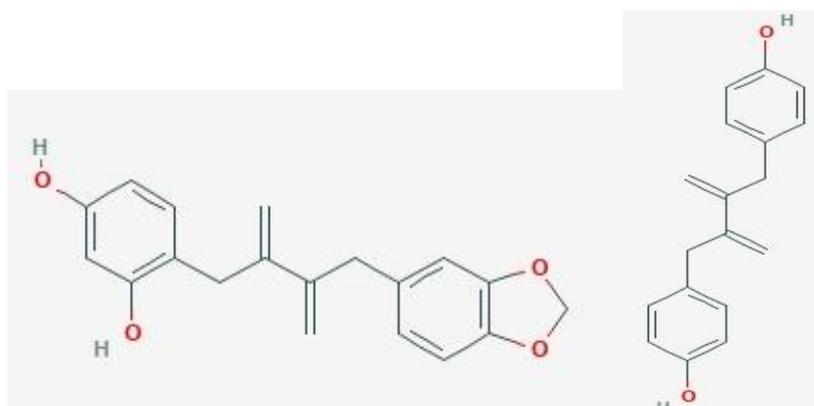


- **L'anolignane A, l'anolignane B, et les dibenzylbutadiene lignanes** sont extraits de l'*Anogeissus acuminata* (Roxb. ex DC.) Wall. ex Guill. & Perr. (+ *Terminalia phillyreifolia* (Van Heurck & Müll.Arg.) Gere & Boatwr. (Combretaceae). Les études ont montré une capacité à inhiber la transcriptase inverse virale du virus de l'immuno-déficience acquise. On retrouve cette plante en Inde, au Cambodge, en Thaïlande et au Vietnam. Les études ont été menées principalement en Thaïlande en 1994. Avant cette découverte, l'*Anogeissus acuminata* n'était pas utilisée dans la médecine traditionnelle ou dans la vie de tous les jours. Les études ont montré que l'anolignane B était très peu actif, testé seul. Cependant son activité est décuplée lorsqu'il est combiné à l'anolignane A. On parle donc de synergie d'action. Les deux composés étaient soit très faiblement cytotoxiques, soit non toxiques du tout lors de l'essai sur des lignées de cellules cancéreuses.¹¹⁹

Figure 59:

ANOLIGNANE B

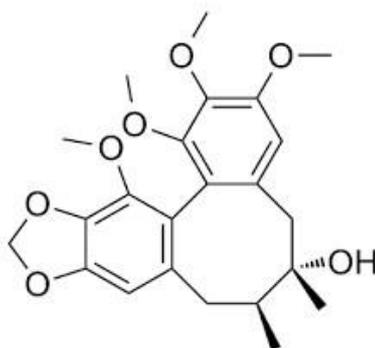
ANOLIGNANE A¹²⁰



- **La gomisine**, extrait du *Kadsura interior* A.C. Smith (Schizandraceae), est un des composés présentant l'une des plus grandes capacités à inhiber le cycle de réplication du VIH-1. Plusieurs composés isolés du *K. interior*

ont révélé une telle activité mais c'est la gomisine-G qui a démontré la plus forte inhibition du virus. La recherche a mis en évidence que la position et le type de substituants sur les groupements phénols ou la fonction biphenyle étaient importants pour cette activité antivirale tout comme la position des fonctions hydroxyles.¹²¹

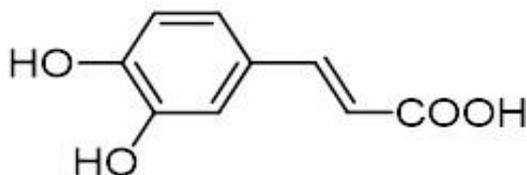
Figure 60: GOMISINE¹²²



e) Acides phénols et dérivés :

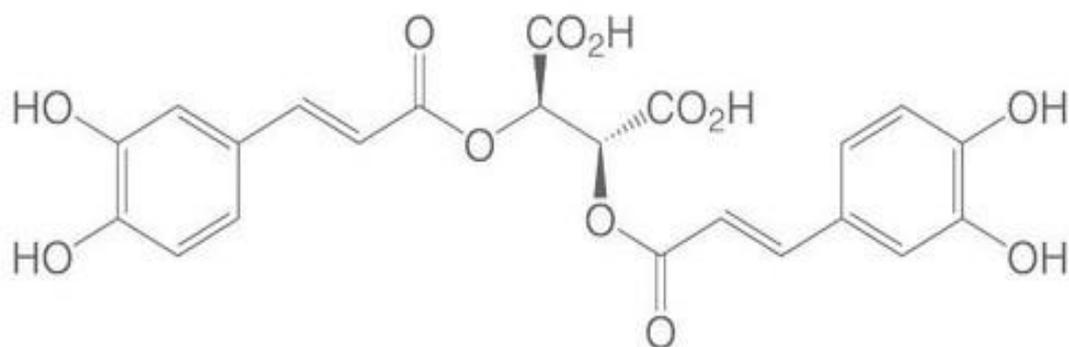
- **L'acide caféique**, sous forme de sels de potassium et de sodium, extrait d'*Arnebia euchroma* (Royle) I.M. Johnston (famille des Boraginaceae), présente des effets inhibiteurs du cycle de réplication du virus de l'immunodéficience acquise par inhibition de la transcriptase inverse virale dans les lymphocytes H9 infectés. Ce composé est déjà utilisé depuis longtemps en médecine chinoise comme anti-inflammatoire, antipyrétique, antibactérien. Il a également été utilisé pour traiter l'épidémie d'hépatite en Chine.¹²³

Figure 61: ACIDE CAFEIQUE¹²⁴



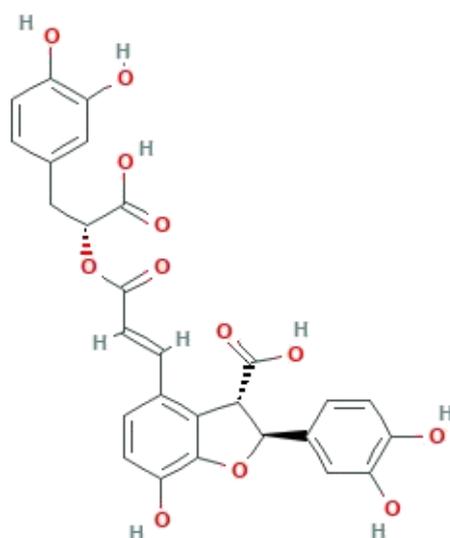
- **L'acide L-chicorique**, est un acide hydroxycinnamique de formule chimique C₂₂H₁₈O₁₂.¹²⁵ C'est un dérivé de l'acide caféique et de l'acide tartarique. On le retrouve dans des espèces du genre *Echinacea* et plus particulièrement dans *Echinacea purpurea* (L.) Moench. Ce composé a été isolé en premier à partir du *Cichorium intybus* L. (la chicorée). Les études ont démontré que l'acide L-chicorique stimule la phagocytose, inhibe l'enzyme hyaluronidase, et peut aussi inhiber l'intégrase virale du VIH-1¹²⁶. Cet acide présente des difficultés pour entrer dans les cellules de l'immunité infectées par le virus mais présente une forte inhibition non-compétitive et réversible de l'enzyme virale. L'expérience a été réalisée en combinant l'acide L-chicorique avec la zidovudine *in-vitro*. Les résultats ont montré une synergie d'action entre les deux molécules, augmentant leur potentiel d'action. Cette association pourrait permettre de réduire les doses de zidovudine de plus de 33% pour un même effet. Ce composé est donc très prometteur.¹²⁷

Figure 62: ACIDE L-CHICORIQUE¹²⁸



- **L'acide lithospermique**, dihydrobenzofurane formé par trois molécules d'acide caféique, extrait de *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Lamiaceae), présente une forte inhibition de la réplication du virus dans les cellules lymphocytes H9¹²⁹. Ce composé est connu pour avoir des propriétés antihormonales (antigonadotropes, antithyréotropes, antiprolactines) par inhibition de la LH. Il est aussi utilisé comme adjuvant dans les traitements médicamenteux urinaires car il a un effet sur la fonction rénale ; il diminue l'urémie, il augmente la vitesse de filtration glomérulaire ainsi que l'excrétion d'urée et de créatinine. Enfin, l'acide lithospermique a un effet hypotenseur par effet vasodilatateur et inhibiteur de l'angiotensine. La recherche a montré que ce composé a un effet sur les protéines de la nucléocapside virale du VIH-1 comme inhibiteur stable non covalent. Les études semblent prometteuses.

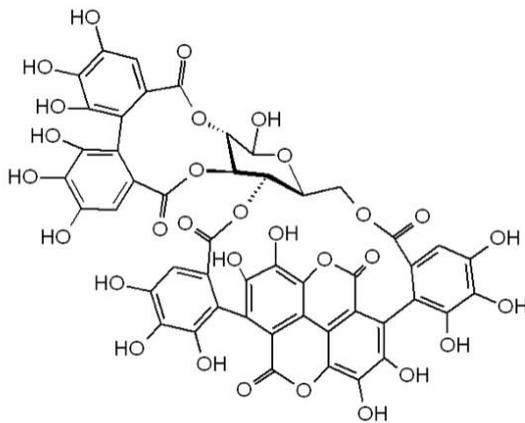
Figure 63: ACIDE LITHOSPERMIQUE¹³⁰



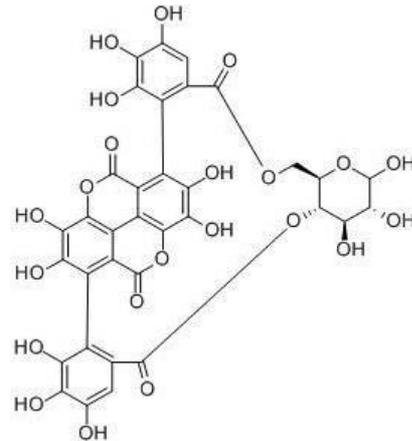
f) **Tanins et dérivés :**

- **La punicalagine, l'acide chebulagique, et la punicaline** sont des ellagitanins extraits de *Terminalia chebula* Retz (Combretaceae). Ils inhibent la transcriptase inverse virale du virus de l'immunodéficience acquise. La punicalagine serait responsable d'une activité anti-VIH-2 avec une inhibition de l'ordre de 100% à une concentration de 31.25 microgrammes/ml. ¹³¹ Sa formule chimique est C₄₈H₂₈O₃₀.

Figure 64: PUNICALAGINE



PUNICALINE¹³²



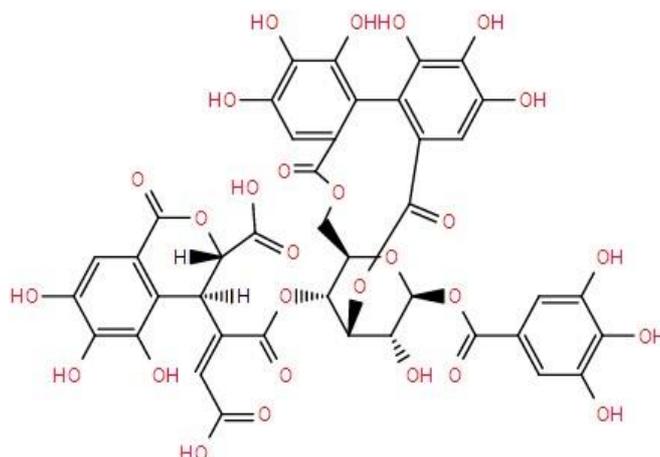
L'acide chebulagique a pour formule chimique $C_{41}H_{30}O_{27}$ ⁵⁰. Ce composé, en particulier, a démontré des effets immunosuppresseurs, hépatoprotecteurs, inhibiteurs d'alpha glucosidase.

Les études ont montré que ce composé était un bon candidat pour restaurer l'expression de la croissance du M2(S31N). Il inhibe également le virus influenza A. Cependant, les études ont montré que cette molécule n'inhibait pas directement le virus du VIH-1 mais permettait de soulager les symptômes provoqués par l'infection. Un essai clinique en double aveugle, avec l'utilisation d'un placebo pour comparaison, a été réalisé. Les résultats ont montré que l'acide chebulagique a permis de stabiliser le poids des séropositifs. Le poids n'étant pas le seul paramètre étudié, ce composé phénolique a démontré aussi un effet sur l'ensemble des symptômes du virus VIH-1.¹³³⁻⁷⁵⁻¹³⁴

La punicaline inhibe le cycle de réplication du virus VIH-1 dans les lymphocytes H9 avec une cytotoxicité faible en inhibant la transcriptase inverse virale. Sa formule chimique est $C_{34}H_{22}O_{22}$. D'autres études ont montré que ce composé n'inactive pas le virus directement¹³⁵.

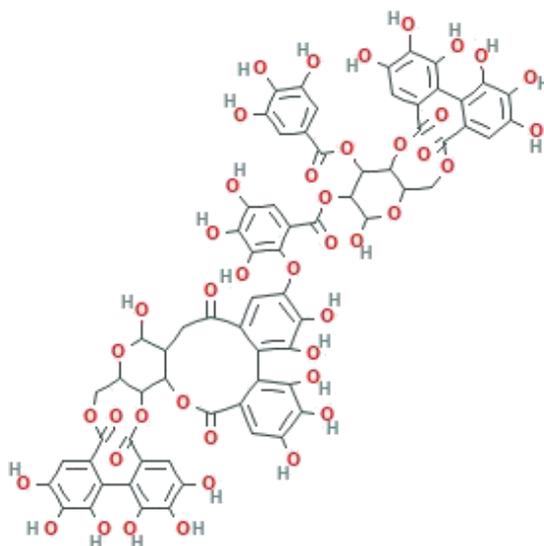
- **L'acide repandusinique**, un autre ellagitannin, est extrait du *Phyllanthus niruri* L. appartenant à la famille des Phyllanthaceae. Il a la capacité d'inhiber la transcriptase inverse du VIH-1. Les études ont permis de démontrer que ce composé pouvait également inhiber très fortement (à hauteur de 90%) l'antigène p24 dans les lymphocytes H9¹³⁶. L'acide repandusinique est dix fois plus actif sur la transcriptase inverse virale que sur l'ADN polymérase du VIH-1.¹³⁷

Figure 65: ACIDE REPANDUSINIQUE



- Le **camelliatanin H**, un tanin hydrolysable dimérique, extrait du fruit de *Camellia japonica* L.(Theaceae), espèce originaire de Corée, inhibe la protéase virale du VIH-1¹³⁸. Ce composé est utilisé à l'origine en cosmétique dans l'Est de l'Asie. Des études ont montré un potentiel effet hypotriglycéridémique.¹³⁹

Figure 66: Camelliatanin H¹⁴⁰

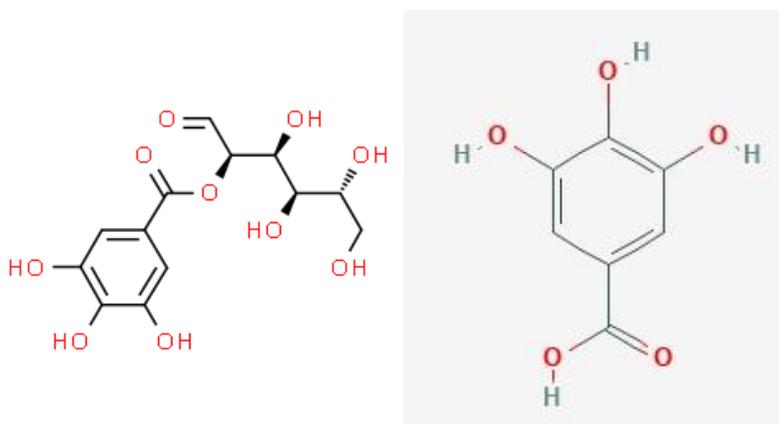


- **L'acide gallique et le galloylglucose**, tous les deux extraits du *Terminalia chebula* Retz (Combretaceae), présentent une activité inhibitrice de l'intégrase virale du VIH-1. Les études ont montré que l'activité anti-VIH-1 n'était pas très vraiment concentration-dépendante. De plus, l'acide gallique et son dérivé ont montré une cytotoxicité sur les cellules, supérieure à leur activité sur l'enzyme virale. Cette cytotoxicité augmente de manière proportionnelle avec le nombre de carbones avec un effet maximum quand la molécule contient onze carbones. L'étude a également mis en évidence que les gallates avec au maximum cinq carbones présentaient le plus haut pourcentage d'inhibition du cycle de réplication du virus de l'immunodéficience acquise (à hauteur de 78%). Ces expériences ont été menées, en 2008 par un laboratoire de virologie en lien avec le département des sciences pharmaceutiques situés en Amérique du Sud, pour déterminer les effets de ces composés aussi bien sur le VIH que sur le HSV.¹⁴¹

Une autre molécule dérivée de l'acide gallique et de l'épigallocatechine, nommée le (-)-épigallocatechine 3-O-gallate, est un polyphénol étudié dans ce contexte. Il a démontré des effets sur les particules virales, en bloquant le virus lors de son entrée dans les lymphocytes et en inhibant la transcriptase inverse virale ainsi que la protéase virale du VIH-1.

Figure 67: GALLOYLGLUCOSE

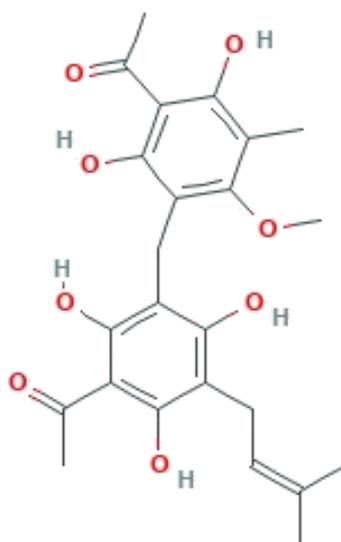
¹⁴²ACIDE GALLIQUE¹⁴³



g) **Autres composés phénoliques :**

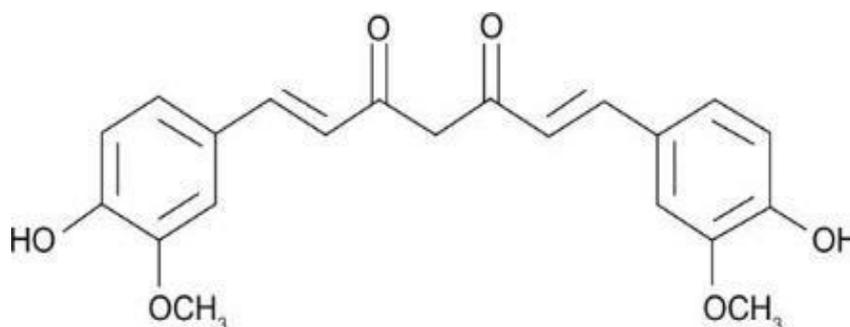
- **La mallotojaponine**, extrait du *Mallotus japonicus* (L.f.) Müll.Arg. (Euphorbiaceae), est un phloroglucinol dimérique. Les études ont montré une possible activité d'inhibition de la transcriptase inverse virale. Sa formule chimique est $C_{24}H_{28}O_8$ ¹⁴⁴. L'expérience a mis en évidence une inhibition de l'enzyme virale du VIH-1 à hauteur de 70% avec une dose de dix $\mu\text{g/ml}$ de mallotojaponine. L'inhibition est compétitive par rapport au (rA)n.(dT)12-18 et non compétitive par rapport au substrat triphosphate dTTP.¹⁴⁵

Figure 68: MALLOTOJAPONINE¹⁴⁴



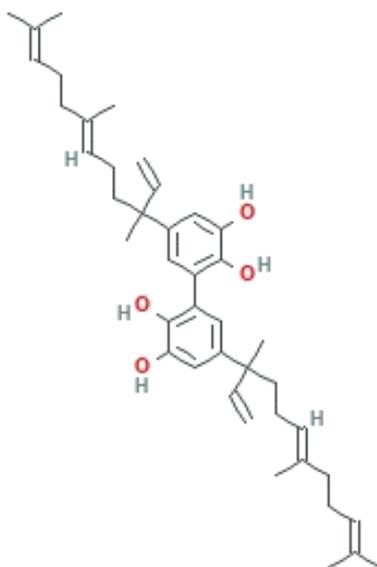
- **La curcumine**, dont la formule chimique est $C_{21}H_{20}O_6$, est extraite des rhizomes du *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae). Les études ont montré que la curcumine et ses dérivés (curcuminoïdes) présentaient une activité d'inhibition des protéases virales du VIH-1 et VIH-2 ainsi qu'une inhibition de la transcriptase inverse virale et de l'intégrase virale. Ces études n'ont été réalisées que sur des cellules in-vitro, et devraient être confirmés sur des virus vivants infectant des cultures cellulaires.¹⁴⁶

Figure 69: CURCUMINE¹⁴⁷



- Le **peltatol A**, dimère de catéchol prénylé de formule chimique $C_{42}H_{58}O_4$, est extrait du *Pothomorphe peltata* (L.) Miq. appartenant à la famille des Piperaceae. Ce composé a démontré des activités anti-VIH-1 et des propriétés anti-tumorales¹⁴⁸. Quatre composés ont été isolés à partir de cette plante mais seul le peltatol A présente de telles activités. Ce composé présente aussi des effets anti-oxydants, anti-malariques et anti-inflammatoires.¹⁴⁹

Figure 70: PELTATOL A¹⁴⁹



3) Les Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont une famille de composés très hétérogènes renfermant au moins un hétéroatome d'azote inclus dans un cycle. Ils sont le plus souvent hétérocycliques et de nature basique. Leurs utilisations remontent à l'Antiquité. Ils ont permis la découverte de nombreux médicaments comme la morphine, la quinine, l'atropine. Le premier alcaloïde découvert fut la morphine à partir de l'opium par F.W. Sertürner en 1817. Il n'était alors que commis de pharmacie et lui donna en premier lieu le nom de morphium en honneur des dieux des songes.¹⁵⁰

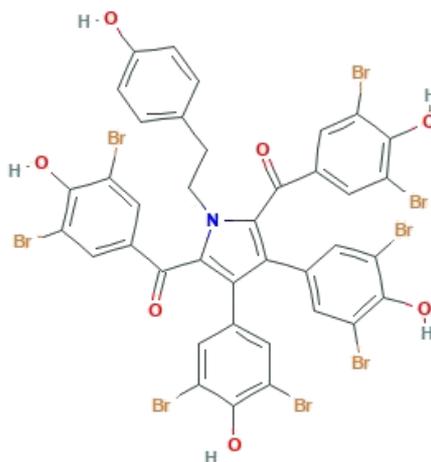
Ces composés peuvent présenter de nombreux effets pharmacologiques, comme sur le système cardiovasculaire ou sur le système nerveux central. Certains sont des anticancéreux ou des anti-parasitaires.

Ce groupe est tellement vaste et hétérogène qu'une classification est difficile, mais globalement elle s'appuie sur leur biogénèse.¹⁵¹

Nous allons nous pencher sur les molécules suivantes :

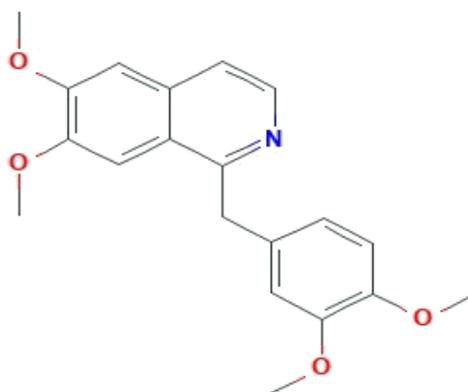
- **La polycitone A**, alcaloïde aromatique extrait d'un organisme marin (*Polycitor* sp.), présente une activité inhibitrice de la transcriptase inverse virale mais aussi sur l'ARN et l'ADN polymérase. Ce composé est étudié pour un effet sur le virus du VIH de manière allostérique mais aussi sur les leucémies et les tumeurs mammaires.¹⁵²

Figure 71: POLYCITONE A¹⁵³



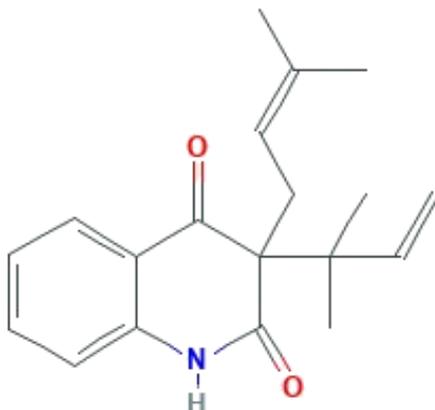
- **La papavérine**, extrait du *Papaver somniferum* L. appartenant à la famille des Papaveraceae, a la capacité d'inhiber la réplication du VIH-1 en bloquant l'activité de la transcriptase inverse. Sa formule chimique est $C_{20}H_{21}NO_4$. C'est un alcaloïde isoquinoléique. Son utilisation la plus connue est un spasmolytique musculotrope. Des études ont montré que ce composé inhibe la réplication virale dans les lymphocytes H9 et dans des échantillons de sang périphérique. L'étude consistait à exposer des cellules H9 infectées pendant une vingtaine de jours à une dose de dix $\mu\text{g/ml}$. A cette dose, les résultats ont montré que la papavérine n'affectait pas la prolifération cellulaire mais permettait d'inhiber la transcriptase inverse et l'expression de la P24¹⁵⁴⁻¹⁵⁵. C'est une molécule très prometteuse.

Figure 72: PAPAVERINE¹⁵⁶



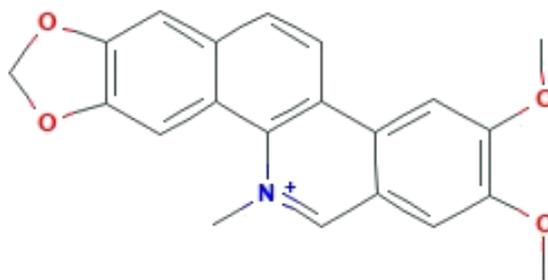
- La **buchapine**, extraite d'*Eodia roxburghiana* (Cham.) Benth. (Rutaceae) a démontré une inhibition des effets cytopathogéniques du VIH-1 dans les lymphocytes CD4. Sa formule chimique est $C_{19}H_{23}NO_2$ ³⁹. C'est un alcaloïde quinolinique. Les études réalisées par Nafees et al. ont mis en évidence que l'activité anti-VIH repose sur le noyau B non substitué ainsi que sur la longue chaîne de quatre carbones.¹⁵⁷

Figure 73: BUCHAPINE¹⁵⁸



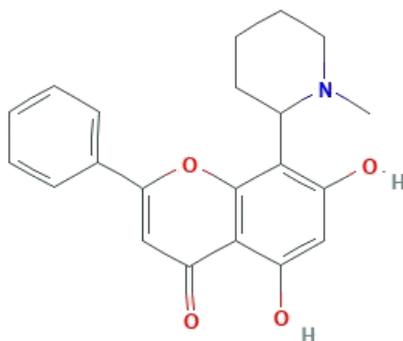
- La **nitidine**, extraite du *Toddalia asiatica* (L.) Lam. (= *Zanthoxylum asiaticum* (L.) Appelhans, Groppo & J.Wen) appartenant à la famille des Rutaceae, a pour formule chimique $C_{21}H_{18}NO_4^+$.¹⁵⁹ C'est un alcaloïde de type benzophenanthridine. Une de ses utilisations principales est la lutte contre le paludisme, mais il a montré également une activité anti-VIH *in-vitro*.¹⁶⁰

Figure 74: NITIDINE



- La **O-déméthylbuchenavianine**, extraite du *Buchenavia capitata* (Vahl) Eichl. appartenant à la famille des Combretaceae, a pour formule chimique $C_{21}H_{21}NO_4$. Trois composés de la même famille ont été testés : la O-déméthylbuchenavianine, la N,O-didéméthylbuchenavianine et la buchenavianine.¹⁶¹ La molécule la plus active sur le virus de l'immunodéficience acquise était la O-déméthylbuchenavianine. Cependant, elle présentait une forte cytotoxicité sur les cellules de l'essai. De plus, ses effets comme inhibiteur de la transcriptase inverse virale du VIH-1 et inhibiteur de la protéase virale n'ont pas été suffisamment significatifs pour que la recherche continue sur ce composé.¹⁶²

Figure 75: O-déméthylbuchenaviane¹⁶³



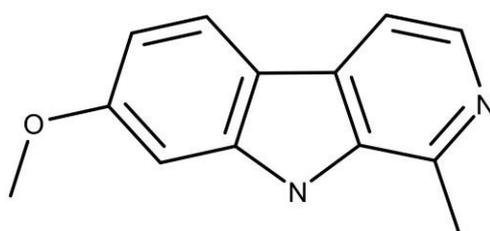
- **L'harmine**, alcaloïde de formule chimique est $C_{13}H_{12}N_2O$, extraite de *Symplocos setchuensis* Brand (Symplocaceae) inhibe la réplication du virus de l'immunodéficience acquise dans les lymphocytes H9. Sa forme composée est aussi appelée télépathine. C'est un alcaloïde végétal de la famille des harmanes. Il est connu pour avoir des propriétés d'antagonistes sérotoninergiques. D'autres espèces végétales contenant de l'harmine, comme *Banisteriopsis caapi*, sont utilisées par les indigènes d'Amérique du sud pour préparer l'ayahuasca, afin de potentialiser les effets hallucinogènes d'espèces du genre *Psychotria*. Aujourd'hui, l'harmine est étudiée pour de potentiels effets anticancéreux au niveau du cerveau, du côlon, du sein, des poumons, du foie, de l'œsophage et des tissus gastriques. Ce composé a montré une inhibition de la croissance tumorale.

Cette molécule est aussi un IMAO, ce qui explique des études faites par le laboratoire de chimie biologique structurale de l'Université de Namur pour une utilisation dans le traitement de la dépression et de la maladie de Parkinson.

Malgré toutes ses capacités, ce composé présente une neurotoxicité.¹⁶⁴

Figure 76: HARMINE

165



B) Les plantes et leurs métabolites secondaires les plus prometteurs

1) Calophyllum lanigerum Miq. (Calophyllaceae) et le (+)-calanolide A

a) Généralités

Le *Calophyllum lanigerum* est classé dans la famille des arbustes à feuilles persistantes ou arbres pouvant grandir de deux mètres à trente-huit mètres. La taille moyenne observée est de quinze mètres environ. Il fait partie de la famille des Calophyllaceae. Il est essentiellement retrouvé dans les sols sableux, dans des zones élevées de vingt à cent quarante mètres au-dessus du niveau de la mer. Les exploitations connues se trouvent en Asie du Sud-Est, dans le sud de la Malaisie et en Indonésie.

En Malaisie, ils sont connus pour pousser dans les forêts humides qui sont de grandes sources de remèdes naturels.¹⁶⁶

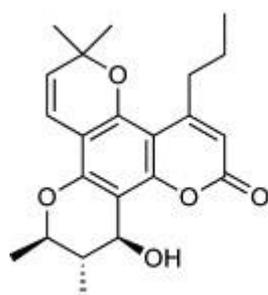
Figure 77: *Calophyllum lanigerum*



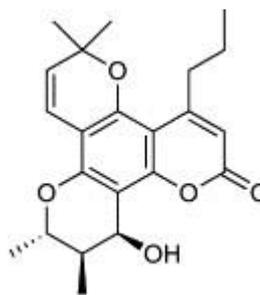
Cet arbre peut produire les calanolides A et B. Au cours de cette thèse, nous allons surtout nous intéresser au calanolide A qui présente une véritable activité antivirale contre le virus de l'immunodéficience acquise.

167

Figure 78: (+)-Calanolide A



(-)-Calanolide B



168

b) Le calanolide A:

Cette molécule a démontré des activités antivirales qui sont encore aujourd'hui en phase d'études cliniques. Elle est aussi étudiée pour une possible activité anti-tumorale depuis 2015, ainsi que pour des propriétés antimicrobiennes, notamment contre *Mycobacterium tuberculosis*.

Dans les essais cliniques, les doses administrées vont de 200 à 800 mg. Le but est de déterminer la sécurité et l'efficacité de cette molécule. Nous ne disposons pas encore d'information précise sur les contre-indications possibles, les effets indésirables et sur l'utilisation pendant la grossesse ou la lactation. C'est pourquoi nous allons nous intéresser surtout à la molécule en elle-même.

Ce composé est isolé à partir du latex provenant du tronc de l'arbre.

Ce latex contient de nombreuses molécules comme des stéroïdes, des triterpènes, des coumarines. Le (+)-calanolide A est une dipyrano-coumarine avec des propriétés inhibitrices de la transcriptase inverse non-nucléosidique du HIV-1.³

C'est en 1987 qu'on fait référence pour la première fois à l'activité antivirale de cet arbre. Une équipe de l'Université de l'Illinois Chicago prélève des centaines d'échantillons de plusieurs types d'arbres dont le *Calophyllum lanigerum* en Malaisie et plus précisément en Sarawak. Ce n'est que quatre ans plus tard que le NCI (*National Cancer Institute*) découvre que le latex présente une activité contre le HIV-1. Ils ont nommé la molécule responsable de cette propriété, le (+)-calanolide A. D'autres espèces d'arbres de la même famille présentent cette molécule mais seulement en faible quantité. On peut citer entre autres le *C. teysmannii* Miq. et le *C. brasiliense* Cambess.

Le composé actif isolé en premier fut le (-)-calanolide B, isolé à hauteur de vingt pour cent. Même si celui-ci est moins actif que le calanolide A, il est extrait plus facilement du latex en faisant de petites coupures dans l'écorce des arbres matures sans causer le moindre mal.

A partir de cette date, une petite compagnie pharmaceutique de Chicago a synthétisé le calanolide A en lien avec l'Institut médical et pharmaceutique de Sarawak. Ce développement a intéressé la FDA (*the US Food and Drug Administration*) pour des études pré-cliniques. Les résultats étant satisfaisants, la phase une des essais cliniques a commencé fin 1996 sur des volontaires sains. Les essais sur des patients séropositifs commencèrent en 1999. Le composé B est, quant à lui, toujours en phase de développement pré-clinique.

Des études ont permis de développer un analogue le 11-déméthyl-12-oxo calanolide A. Il présente des activités antirétrovirales similaires au calanolide A. D'autres analogues plus performants ont également été synthétisés.

Les avancées de ces travaux n'ont pas beaucoup évolué depuis. Le (+)-calanolide A est toujours en phase clinique de type 2 sur des patients séropositifs. Les résultats démontrent une diminution de la progression du virus ainsi qu'une extension de l'espérance de vie des patients.

De nombreuses études cliniques ont été menées. L'une d'elle fut une étude randomisée, réalisée en 2001, en double aveugle avec un placebo. Quarante-trois patients ont été traités avec soit le calanolide A, soit le placebo. L'expérience consistait à donner une dose de 600 mg deux fois par jour. Le groupe traité par la molécule antirétrovirale présentait une diminution de la charge virale de l'ordre de 0,81 log₁₀. La différence entre les deux groupes était très significative.

Les dicoumarols, dont font partie les molécules extraites du *Calophyllum*, ont des propriétés anticoagulantes, antipsoriasiques, anti-inflammatoires, inhibitrices de la lipoxigénase, inhibitrices de la topoisomérase, inhibitrices de l'activation des cellules T. Le calanolide A a en plus une activité anti-VIH-1 même sur les formes AZT résistantes et sur les formes pyridinones résistantes.

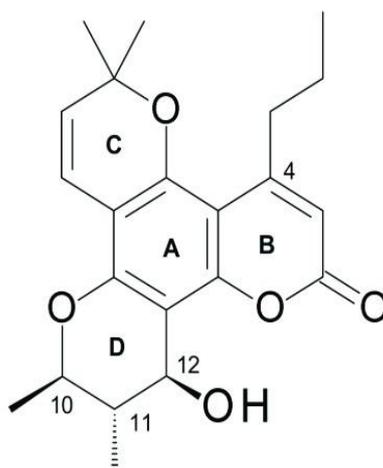
Une des difficultés rencontrées est l'obtention de cette molécule à partir des *Calophyllum*. Les zones humides où se trouvent ces espèces d'arbres sont inaccessibles la plupart de l'année et sont inhospitalières à cause de nombreux insectes. De plus, les quelques espèces ayant une valeur économique ont tendance à être très

peu distribuées. Les exploitations sont très rares et peu accessibles, d'où l'intérêt d'une synthèse totale de la molécule.¹⁶⁹

Le (+)-calanolide A est composé d'un squelette avec 3 motifs principaux :

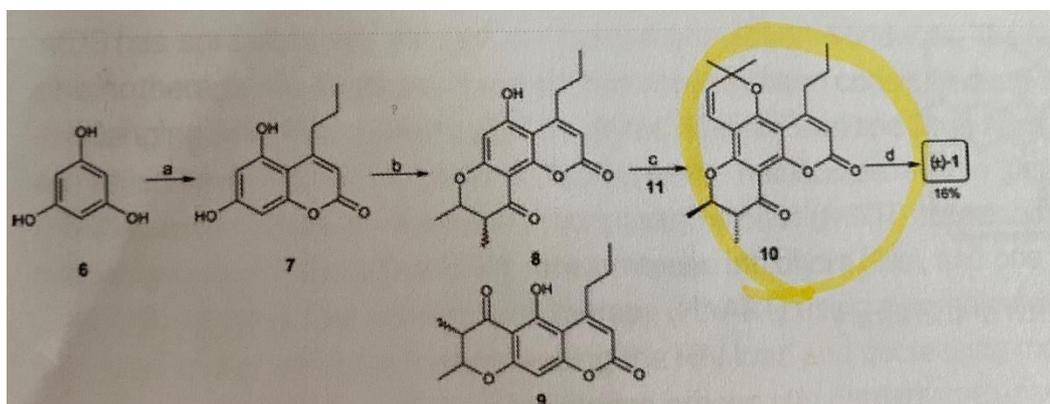
- le A et le B sont des coumarines ;
- le C est un 2,3-diméthylchromanone ;
- le D est un 2,2-diméthylchrome

Figure 79: (+)-Calanolide A¹⁷⁰



L'une des voies de synthèse est de partir du phloroglucinol¹⁷⁰. L'acétylation du 5,7-dihydroxy-propyl-2H-chromen-2-one cumulée simultanément à une fermeture de cycle permet de produire la molécule 8, via une réaction de Friedel-Crafts. Le composé 10 est ensuite obtenu par la condensation de la molécule 8 avec le 1,1-diéthoxy-3-méthyl-2-butène en utilisant une pyridine comme catalyseur. Le composé 10 obtenu est le calanolide A (Figure 80).

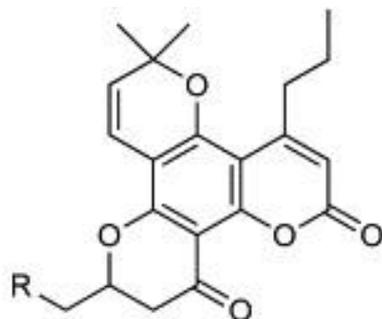
Figure 80: SCHEMA DE LA SYNTHESE DU CALANOLIDE A



De nombreuses études ont démontré que le composé 11-déméthyl calanolide A présentait également une activité anti-VIH-1. Le fait le plus intéressant est qu'il démontre une activité sur les formes résistantes aux inhibiteurs de la transcriptase inverse. De plus, ce composé montre une synergie d'action s'il est associé à

l'indinavir et à l'AZT. Le retrait du méthyle sur le carbone C11 fait de lui un candidat très prometteur car il est produit beaucoup plus facilement. En effet, cette action permet de ne pas être gêné par la configuration cis ou trans du cercle C. Malheureusement, les recherches ont été abandonnées à cause de la grande toxicité de la molécule.

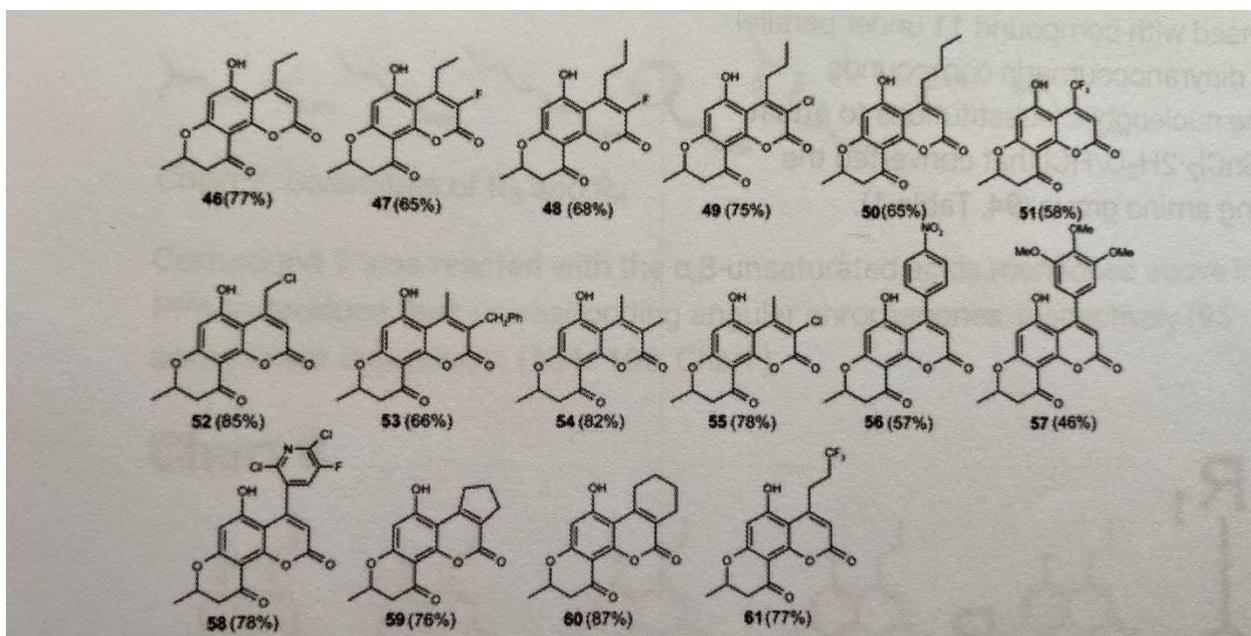
Figure 81: 11-déméthyl-12 oxo calanolide A¹⁷¹



Cette molécule n'est cependant pas à négliger. En effet, son précurseur, le 11-déméthyl-12-oxo calanolide A a une activité inhibitrice similaire et est moins toxique à dose thérapeutique. Un de ses atouts est son carbone chiral central qui se révélera inutile sur le carbone C11 et C12 pour une activité anti-VIH. La recherche a mis en évidence que ce composé a un index thérapeutique plus étendu que le (+)-calanolide A. Un très grand nombre de molécules et de combinaisons ont ainsi été évaluées pour leur activité antivirale (Figure 82).¹⁷²⁻

173

Figure 82: Ensemble des molécules testées lors des études sur le calanolide A



2) *Ancistrocladus korupensis* D.W.Thomas & Gereau (*Ancistrocladaceae*) et la michellamine B

Trois nouvelles molécules, des alcaloïdes atropisomériques naphthylisoquinoliniques, ont été isolées à partir d'une espèce de liane tropicale, l'*Ancistrocladus korupensis*¹⁷⁴.

Figure 83: *Ancistrocladus korupensis*¹⁷⁵

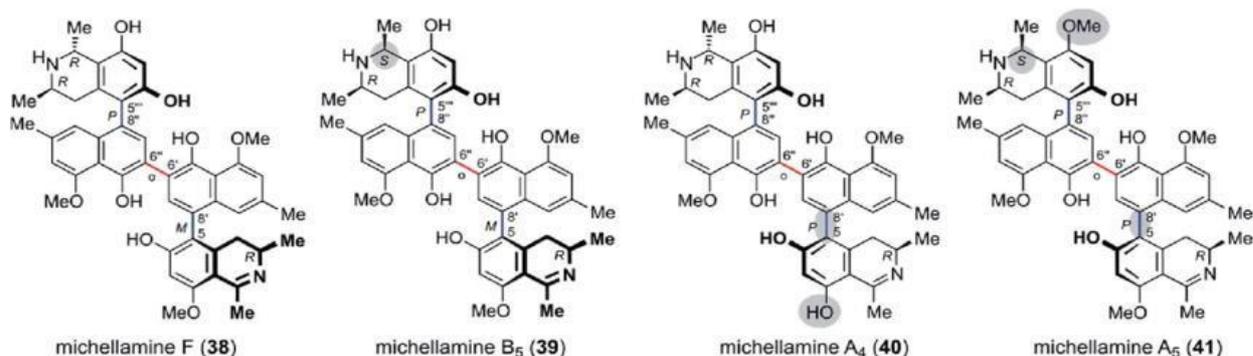


Ces molécules sont nommées, michellamines A, B, C. *Ancistrocladus korupensis* est surtout retrouvée dans les forêts humides du Cameroun. Cette liane fait partie de la famille des Ancistrocladaceae. Elle est en danger de disparition, répertoriée sur la liste rouge des espèces menacées de l'UICN (l'Union Internationale pour la Conservation de la Nature). C'est une liane ligneuse pouvant grimper jusqu'à 120 mètres grâce à des crampons situés sur toute sa longueur. Elle est recouverte d'une couche de cambium noir, rouge foncé ou encore violet. Les feuilles sont en forme de rosettes à la base, puis se regroupent en grappes en bout de tige grâce à l'accumulation d'auxine. Cette liane possède des fruits en forme de noix.

La michellamine B est extraite des feuilles matures le plus souvent et représente 2,1% du poids net de la feuille.

En 1993, s'appuyant sur la convention de Rio sur la biodiversité, le gouvernement Camerounais déclara cette espèce « trésor national » et interdit l'exportation de fruits et de plants...

Figure 84: Les michellamines extraites d'*Ancistrocladus korupensis*¹⁷⁶



Ces molécules ont la capacité de complètement inhiber les effets cytopathiques du VIH-1 et du VIH-2 sur les cellules de l'immunité. Celle qui nous intéresse le plus est la michellamine B, un alcaloïde qui a démontré une

activité dès les premiers essais. Elle inhibe le virus dès ses premiers cycles de réplication en inhibant la transcriptase inverse et en bloquant la fusion des cellules. Des études ont également montré une inhibition de l'antigène p24 ainsi que celle des virions infectieux.

Les essais *in-vivo* en phase préclinique menés par le NCI sur le chien n'ont malheureusement pas été positifs. Les doses administrées sous forme d'infusion, pour avoir une activité efficace contre le virus, s'approchent des doses neurotoxiques. C'est pourquoi le NCI a décidé de suspendre leurs recherches dans les années 90. Toutefois, cette espèce contient également une autre molécule très prometteuse, la korupensamine, s'avérant être antipaludique (contre *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium berghei*). Du fait de sa rareté, seules les feuilles tombées sur le sol peuvent être collectées et étudiées.¹⁷⁴

3) Momordica charantia L. (Cucurbitaceae) et la MAP 30

a) Momordica charantia L.

La protéine nommée la MAP 30 est extraite du *Momordica charantia* surnommée le *bitter melon*. Cette plante de la famille des Cucurbitaceae donne un fruit très connu et utilisé en Chine dans la médecine traditionnelle ou encore en Inde comme ingrédient dans la cuisine traditionnelle. On la retrouve également dans les zones tropicales comme la forêt amazonienne, l'est de l'Afrique, l'Asie, les Caraïbes. En Inde, le *bitter melon* est cultivé à des altitudes allant jusque 1500 mètres et seulement pendant la période chaude, entre avril et juillet. Les graines germent entre quatorze et vingt jours. La plante commence à donner le fruit entre soixante et quatre-vingts jours. Quant au fruit, il est réellement mature après quatre-vingt-dix jours.¹⁷⁷

Figure 85: *Momordica charantia*¹⁷⁸



Le fruit, la feuille et les graines sont comestibles et amers en raison de la présence de dérivés terpéniques nommés momordicines. Cette plante est très utilisée en médecine traditionnelle chinoise et son fruit est considéré comme un anti-émétique, un tonifiant, un laxatif, un anti-inflammatoire, un anti-tumoral, un anti-viral, un anti-helminthique, un antimicrobien, un anti-diabétique, un anti-oxydant, un aphrodisiaque puissant, un hypotriglycéridémiant, un hypocholestérolémiant, un stimulant de l'immunité... Il est souvent utilisé pour lutter contre la constipation, les douleurs abdominales, les petites inflammations. Il ne semble pas présenter d'effets indésirables. Il est un peu considéré comme une panacée dans la médecine traditionnelle chinoise :

- Le fruit est utilisé principalement pour purifier le sang et lutter contre la mélancolie, la dépression.
- Le jus du fruit est utilisé pour lutter contre le diabète, les coliques, les parasites intestinaux, la fièvre, les hépatites...
- La pulpe du fruit, les feuilles et les graines sont quant à eux anti-helminthiques.

- Les feuilles sont surtout connues pour être galactogènes.
- Enfin les racines sont astringentes¹⁷⁴

Toutes ces propriétés qui lui sont attribuées s'appuient sur la médecine traditionnelle. Mais en y regardant de plus près, cette plante contient une très grande quantité de molécules qui pourraient confirmer ses différentes utilisations. On peut citer entre autres, des acides galacturoniques, des protéines inhibitrices des ribosomes, de l'acide linoléique, de l'acide oléanique, des alcaloïdes, des cucurbitacines, des stéroïdes, des citrullines, des flavochromes... De plus les feuilles sont très sources riches en calcium, en magnésium, en potassium. La partie comestible du fruit ainsi que les feuilles sont de bonnes sources de vitamine B. Cependant, cette plante est abortive et est déconseillée pendant la grossesse et les extraits de graines sont tératogènes.

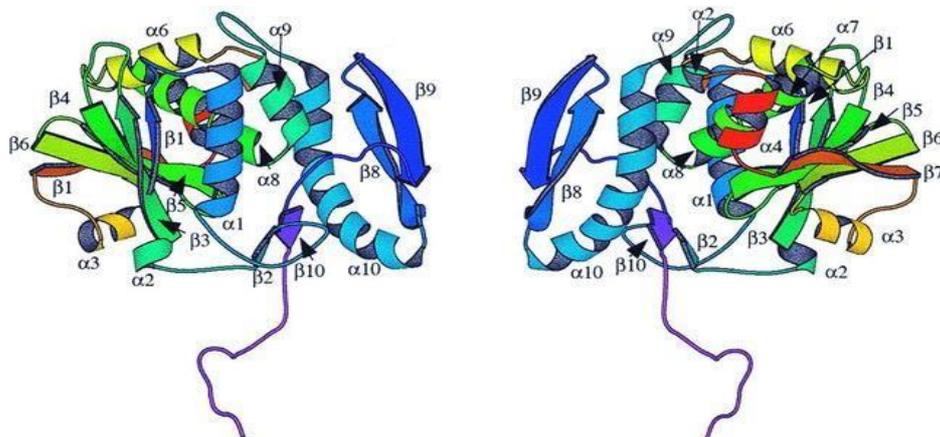
De nombreuses études ont été réalisées sur cette plante pour comprendre ses différents mécanismes d'action.

Au cours de cette thèse, nous allons surtout nous intéresser à ses effets anti-VIH et anti-cancéreux (principalement contre les leucémies).

b) ACTIVITE ANTI-VIH DE LA MAP-30

Les études *in-vitro* et *in-vivo* sur l'activité anti-VIH du *Momordica charantia* remontent aux années 80. Elles ont démontré que le bitter melon contient des protéines qui peuvent inhiber le VIH¹⁷⁹. Ces protéines sont, l'alpha-momorcharine, la bêta-momorcharine, et la MAP 30. Nous allons nous concentrer sur la dernière protéine, celle-ci est un inhibiteur des ribosomes.

Figure 86: LA PROTEINE MAP30¹⁸⁰



Ses propriétés antivirales ont été démontrées sur le VIH, le virus de l'herpès et sur le virus de l'Epstein-Barr. Les études ont démontré que le bitter melon avait la capacité de stimuler notre immunité en augmentant la production de l'interféron gamma et en activant les cellules tueuses de l'organisme que ce soit chez les animaux ou les humains. Cette action est due à une protéine appelée la MAP 30. Elle va permettre de bloquer les cycles de réplication du virus à différentes étapes.

Grâce à cette protéine, le bitter melon a été considéré comme un traitement possible contre le virus de l'immuno-déficienciae acquise. Lors des études, les chercheurs ont pu déceler que les éléments responsables de l'activité anti-VIH étaient uniquement des protéines ou des glycoprotéines. Malheureusement, elles ne sont pas très bien absorbées par voie orale. Elles présentent une très faible biodisponibilité par voie orale. Cependant, la prise par voie orale n'est pas abandonnée. En effet, même si très peu de protéines arrivent à

passer dans le sang à travers la muqueuse gastrique, cette faible quantité pourrait tout de même lutter et limiter les effets indésirables de la trithérapie antirétrovirale.

En 1990, plusieurs études ont été menées.

Pour ce faire, différentes parties de *Momordica charantia*, à différents stades de maturation, ont été prélevées. Les chercheurs ont au préalable mis en évidence que l'activité anti-VIH de la plante se trouvait principalement dans le fruit et les graines. De plus, cette capacité anti-virale augmente de manière proportionnelle avec la maturité. Pour cette étude, seulement des fruits mûres tombés de l'arbre ont été utilisés.

L'équipe de chercheurs a cultivé une culture de lymphocytes CD4 non infectés par le virus. Le virus utilisé pour l'étude a été préparé et stocké, les cellules LT CD4 ont été conservées dans un milieu comprenant de la streptomycine pour assurer la normalité des cellules utilisées.

Deux cents grammes de graines mûres du *Momordica charantia* ont été nécessaires pour avoir assez de protéines MAP30.

Protocole 1 : les cellules LT CD4 ont été traitées au préalable avec cinquante microlitres de MAP 30 à différentes concentrations pour des durées allant de quinze secondes à quatre-vingt-dix minutes. Ensuite, cinquante microlitres de virus HIV congelé a été ajouté pour une durée de soixante minutes.

L'étape suivante a consisté à enlever les contenants dans lesquels on retrouvait la MAP 30 et le virus du VIH 1. Les cellules ont été lavées pour enlever tout résidu.

Les cellules CD4 de notre immunité ont par la suite été remises en contact avec la solution de MAP30 aux mêmes concentrations. Toute la culture a été incubée à 37 degrés avec une concentration en O₂ s'élevant à 5%. Les premiers virions du VIH, marquant l'infection, ont été découverts au bout de cinq jours.

Protocole 2 : un des objectifs était de déterminer l'activité de cette protéine MAP30 sur la réplication du virus, sa transmission *via* la mesure de l'expression de la protéine p24 virale ainsi que l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1. Des cellules de la lignée H9 ont été incubées avec le virus étudié à 37 degrés pendant soixante minutes. Les cellules testées ont ensuite été lavées pour supprimer toute trace du pathogène puis elles ont été remises en suspension. Des cultures ont été mises en contact avec la MAP30 à différentes concentrations sauf pour une culture témoin. Celle-ci a montré que la p24 ainsi que l'activité de la transcriptase inverse étaient décelées à partir du quatrième jour. Cependant, la culture mise contact avec une concentration de 0,334 nM de MAP30 a vu l'expression de la p24 diminuer de 29% par rapport à la culture témoin. Plus les concentrations étaient élevées, plus l'inhibition de la protéine virale augmentait. La disparition complète de son expression est arrivée à une concentration de MAP 30 de 33,4 nM. Cette diminution n'est pas due à un effet cytotoxique, en effet aucune diminution au niveau de l'ADN cellulaire ni au niveau de la synthèse de protéines n'a été observée.

Protocole 3 : il consiste en une incubation pendant quatre-vingt-dix minutes de cultures cellulaires infectées par le virus du VIH-1 avec la MAP30. La seule différence entre les cultures était la concentration de MAP30 utilisée. Les résultats ont été très intéressants :

- à une dose de 1,67 nM, la protéine a provoqué une inhibition du cycle de réplication virale à hauteur de 60%.
- à une dose de 1670 nM, l'inhibition s'élevait à 86%.

A des concentrations identiques, mais pour une durée d'incubation de quinze secondes, l'inhibition du cycle de vie du virus s'élevait à 23% et 25%, respectivement.

Il est important de noter qu'aucun effet cytologique ou cytostatique n'a été provoqué par la protéine issue de cette plante sur les cellules saines témoins.

À une dose de 167 nM, pour une incubation de 120 heures, on a pu observer une élimination complète de la formation de syncytium.

Les résultats suggèrent que la MAP30 affecte le VIH dès les stades initiaux (l'infection), lors de la transmission des gènes viraux dans les cellules hôtes, lors de la libération de virions.

Cette équipe a voulu prouver que tous ces effets mis en évidence n'étaient liés en rien à un effet toxique de la protéine étudiée sur les cellules testées. Ils ont émis l'hypothèse que la MAP30 était spécifique pour les virus (elle reconnaît des anomalies sur les membranes des cellules infectées). Que ce soit à une concentration faible de 0,334 nM ou à une concentration plus forte de 33,4 nM, le composé issu du bitter melon n'a entraîné aucun dommage autre que la diminution de l'expression de la p24 et de la transcriptase inverse. A une dose proche de 334 nM, ils ont décelé une diminution de 25% de l'ADN cellulaire et une diminution de 28% pour la synthèse protéique comparée à la disparition totale de la p24 par exemple.¹⁷⁷ Le MAP30 a donc un index thérapeutique élevé.

La structure de la MAP30 présente une homologie à celle du trichosanthin à hauteur de 43%. Ce composé a récemment été étudié pour une activité anti-VIH et a été renommé le GLQ 223. Cependant, celui-ci est beaucoup plus toxique et présente un index thérapeutique moins important.

Les dernières études ont montré que cette protéine extraite du *Momordica charantia* agit en synergie avec les traitements antirétroviraux comme l'AZT. De plus amples études devraient confirmer cette hypothèse. Mais, depuis 1990, très peu d'articles ou de données ont été publiés concernant cette molécule.

En conclusion, la MAP30 est une protéine à activité anti-VIH :

- l'inhibition de la formation de syncytium dans les cellules CD4 infectées démontre que la protéine étudiée affecte le virus de l'immuno-déficience acquise au moment de l'intégration du génome viral dans celui de la cellule de notre immunité, et lors de la libération des virions.
- l'inhibition de la p24 et de l'activité de la transcriptase inverse démontre que la protéine du bitter melon affecte le cycle de réplication dans son ensemble.

De plus amples recherches et essais cliniques sont nécessaires pour déterminer si ce composé peut être réellement utilisé comme antirétroviral.

D'autres études se sont intéressées à la voie injectable. Cependant les injections par voies intraveineuse et intrapéritonéale ont présenté une très forte toxicité sur les rats étudiés et a entraîné la mort de plusieurs des sujets. De plus, la graine a provoqué des effets abortifs chez les rats et les souris, la racine quant à elle stimule l'utérus. Le fruit et les feuilles ont entraîné des effets toxiques sur la fertilité, les femelles sont devenues infertiles et les mâles ont vu leur production de sperme diminuer de manière significative. Ce n'est pas surprenant, le bitter melon était en effet utilisé en Chine en médecine traditionnelle comme une plante abortive depuis très longtemps. De plus, des études ont prouvé que les molécules passaient dans le lait. C'est pourquoi le bitter melon est contre-indiqué chez la femme enceinte et la femme allaitante¹⁷⁹.

Autres études menées avec la MAP30 pour son activité anti-VIH :

L'Université de médecine de New York a réalisé une expérience intéressante dont les résultats sont éloquentes. Leur but était de mettre en évidence l'action de la protéine MAP 30 sur les lymphocytes et les monocytes infectés par le virus du VIH. Leur expérience a montré une disparition quasi totale de la charge virale dans les cellules infectées, sans aucun impact sur les cellules normales.

Dans un article paru dans *Planta Medica* en 2001, une diminution de l'ordre de 82% des protéines virales du virus de l'immuno-déficience acquise après exposition au bitter melon accompagnée d'une diminution de 50% du cycle de réplication virale a été observée.¹⁸¹

Une étude publiée en 1999 a émis l'hypothèse que l'activité anti-VIH de la MAP30 résulte de son activité ADN glycosylase. Une des théories est que la MAP30 coupe une base adénine située sur l'ADN, rendant la séquence inutilisable comme substrat par l'intégrase virale. Un complexe MAP30/ADN serait alors formé.¹⁸⁰

Pour conclure, la MAP 30 inhibe le virus du VIH-1 à différentes étapes de son cycle de réplication. Plus précisément, cette protéine interfère lors de l'entrée du virus dans la cellule de l'immunité cible, lors de l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule infectée, elle va également inhiber l'intégrase virale, et la transcriptase inverse.

c) AUTRES ACTIVITÉS DU BITTER MELON

Activités antimicrobiennes :

La MAP-30 a démontré aussi des effets antibactériens contre des souches d'*E. coli*, de *Staphylococcus*, de *Pseudomonas*, de *Salmonella*, de *Streptobacillus* ou de *Streptococcus*.

Le fruit est aussi utilisé pour lutter contre *Helicobacter pylori* responsable des ulcères gastro-duodénaux. Son utilisation prolongée peut, comme tout antimicrobien, détruire la flore intestinale provoquant des candidoses ou autres désagréments digestifs. Si le bitter melon est utilisé sur une durée supérieure de trente jours, il est recommandé de prendre des probiotiques.

Activités anti-diabétiques :

Le bitter melon présente aussi une activité anti-diabétique très importante et très documentée. Il permet de diminuer le taux de glucose sanguin sans provoquer d'hypoglycémie. Il permettrait de prévenir le diabète de type II. Plusieurs composés du fruit ont la capacité d'augmenter l'activation de l'adénosine 5-monophosphate kinase. Cette enzyme joue un grand rôle dans le métabolisme du glucose. Ces composés ont montré une capacité à diminuer la sécrétion d'apolipoprotéine B diminuant par conséquent le mauvais cholestérol, à diminuer l'apolipoprotéine C-III diminuant la production de LDL cholestérol. À l'inverse, cette plante permet d'augmenter l'expression de l'apolipoprotéine A1, participant au HDL cholestérol. Elle permet aussi de diminuer le taux de triglycérides.

Dans ce même contexte, une étude scientifique réalisée à JIPMER en Inde, a démontré que le bitter melon peut augmenter la sensibilité à l'insuline. En 2007, le département de la santé des Philippines s'est penché sur la question. L'étude a révélé qu'une dose de cent milligrammes par kilo par jour de cette plante équivaut à 2,5 milligrammes de glibenclamide deux fois par jour.

Le bitter melon contient un composé, une lectine, présentant une activité *insuline like*. Elle se nomme lectine *Momordica charantia* (MCL), c'est une lectine spécifique de la D-galactose.¹⁸² Cette lectine va se positionner sur des récepteurs à l'insuline. Ceci va permettre de diminuer le taux de glucose sanguin en agissant sur les tissus périphériques. Elle va agir également sur le cerveau en diminuant l'appétit. Ce composé n'est cependant pas sélectif, c'est ce qui explique son effet de stimulant de l'immunité. En effet la lectine est une protéine qui peut aussi se fixer sur les récepteurs qui modulent le système immunitaire.

D'autres études ont montré que le fruit de cette plante augmentait le nombre de cellules Béta pancréatiques augmentant la production d'insuline par le pancréas. Par contre, il n'y a aucun effet sur la sécrétion du glucagon.¹⁸³

De part cette activité sur le taux de glucose, les patients à risque d'hypoglycémie, les diabétiques entre autres, ne devraient pas avoir recours à cette plante lors d'une automédication par exemple. Le but de ces recherches est de déterminer un nouveau produit, une nouvelle molécule pouvant être retrouvée naturellement dans la nourriture ou pouvant être utilisé comme nouveau médicament antidiabétique.¹⁸⁴

Le bitter melon pourrait également stimuler l'expression du GLUT 4.

Les études cliniques concernant l'utilisation du bitter melon dans la prise en charge du diabète remonte aux années 90.

VIH et troubles métaboliques :

En lien avec le virus de l'immuno-déficience acquise, les patients sous trithérapie développent des troubles métaboliques, suite au traitement, incluant des hypertriglycéridémies et des hypercholestérolémies. Ces troubles augmentent de manière significative les risques de complications cardio-vasculaires comme des infarctus du myocarde, de l'athérosclérose...

Dans ce contexte, la prise en charge consiste en une meilleure hygiène de vie avec de l'exercice physique adapté et une alimentation équilibrée. Si ceci ne suffit pas, le patient sera sous statines ou fibrates. Cependant, la combinaison trithérapie antirétrovirale et les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase peuvent entraîner des réactions médicamenteuses conséquentes. Ces troubles diminuent la qualité de vie des patients séropositifs, entraînant une diminution de l'observance du traitement ce qui provoque un échec thérapeutique avec la propagation du virus du VIH-1.

Les hyperlipidémies touchent entre 28% et 80% des patients infectés, les hypertriglycéridémies entre 40 et 80%, et enfin les hypercholestérolémies entre 10 et 50% des séropositifs.

Le bitter melon diminue la sécrétion d'apoB provoquant une diminution de la production de VLDL et de HDL. En résumé, ce fruit permettrait de limiter les effets métaboliques chez les patients séropositifs.

De plus amples études sont nécessaires pour déterminer si le bitter melon est une alternative et/ou une molécule complémentaire pour les trithérapies antirétrovirales. La sécurité sur le long terme est à vérifier.

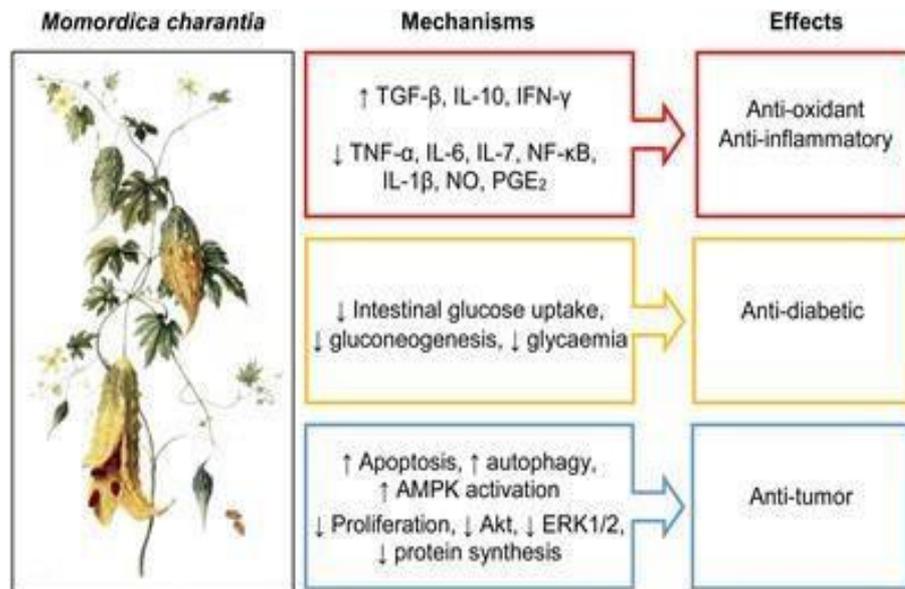
Activités anti-tumorales :

Au niveau anti-cancéreux, les études cliniques ont mis en évidence une inhibition de la guanylate cyclase. Cette enzyme est reliée au psoriasis et également aux cancers de type leucémies. La MAP-30, responsable de cette activité anti-tumorale, cible surtout les tumeurs de la prostate, le lymphome de Hodgkin, les tumeurs mammaires et les leucémies.¹⁷⁷

Autres activités :

Momordica charantia présenté aussi des effets anti-oxydants et anti-inflammatoires, en plus de ses activités antimicrobiennes, anti-diabétiques et anti-tumorales.

Figure 87: PRINCIPAUX EFFETS DU BITTER MELON¹⁸⁵



4) *Papaver somniferum* L. (Papaveraceae) et la papavérine¹⁸⁶

Une autre molécule très intéressante présente un potentiel dans la prise en charge du VIH-1. Elle provient de la plante nommée *Papaver somniferum* L. La papavérine est un alcaloïde ayant des propriétés vasodilatatrices ainsi que des propriétés antivirales. Cependant, cet effet a été surtout observé *in-vitro*.

ETUDES IN-VITRO

Les études effectuées, pour mettre en évidence l'activité anti-VIH de cette molécule, consistaient à exposer des cellules H9 infectées par le virus à différentes concentrations de papavérine pendant une durée de vingt jours. La finalité de l'expérience était de s'intéresser à l'activité de la transcriptase inverse et à l'expression de la protéine p24 virale dans le but de déterminer si la papavérine impactait le cycle de réplication du virus. La concentration du composé étudié la plus efficace était de dix microgrammes par millilitre. Cette dose n'a pas eu d'impact significatif sur la prolifération cellulaire. Cependant l'activité de l'enzyme du virus, ainsi que l'expression de la p24 étaient indétectables. La technique utilisée était la technique du Western blot. L'expérience a mis aussi en évidence que la molécule agissait sur l'expression du précurseur de la protéine gp160.

Comparées aux cultures témoins non traitées, les cultures traitées ont connu une diminution du pourcentage de cellules formant des syncytiums.

ETUDES CLINIQUES

Une seule étude clinique sur des humains a été effectuée. Cette étude consistait à donner de la papavérine par voie orale à deux patients séropositifs. Même si l'échantillon était faible quantitativement, les résultats ont mis en évidence que pour ces deux patients, le taux de lymphocytes CD4 a augmenté de manière significative. Cependant, peu d'études cliniques existent. Par ailleurs, la papavérine étant un puissant inhibiteur de phosphodiesterase non spécifique, des risques d'effets indésirables existent.

D'un point de vue traditionnel, la papavérine provenant du *Papaver somniferum* est utilisé comme antispasmodique pour lutter contre les spasmes et douleurs gastro-intestinales.¹⁷

Les études ont montrée que la papavérine pouvait être donnée par voie orale ou parentérale. La dose dépendrait de plusieurs facteurs dont le poids, l'âge, le sexe des patients... Généralement, on utilise des doses

allant de 50 à 500 milligrammes, cette posologie dépend aussi du sel utilisé. Le dosage peut être donné une à quatre fois par jour. Si un traitement était envisagé, le patient pourrait en prendre sur plusieurs mois car la molécule ne présente qu'une faible toxicité.¹⁸⁷

On peut donc en conclure que la papavérine est un composé non toxique prometteur, cependant trop peu d'études cliniques ont été réalisées pour aller plus loin dans cette direction.¹⁵⁵

Figure 88: Papavérine¹⁸⁸

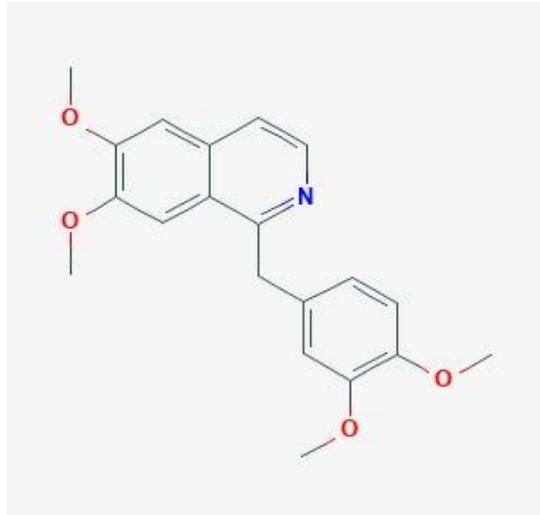
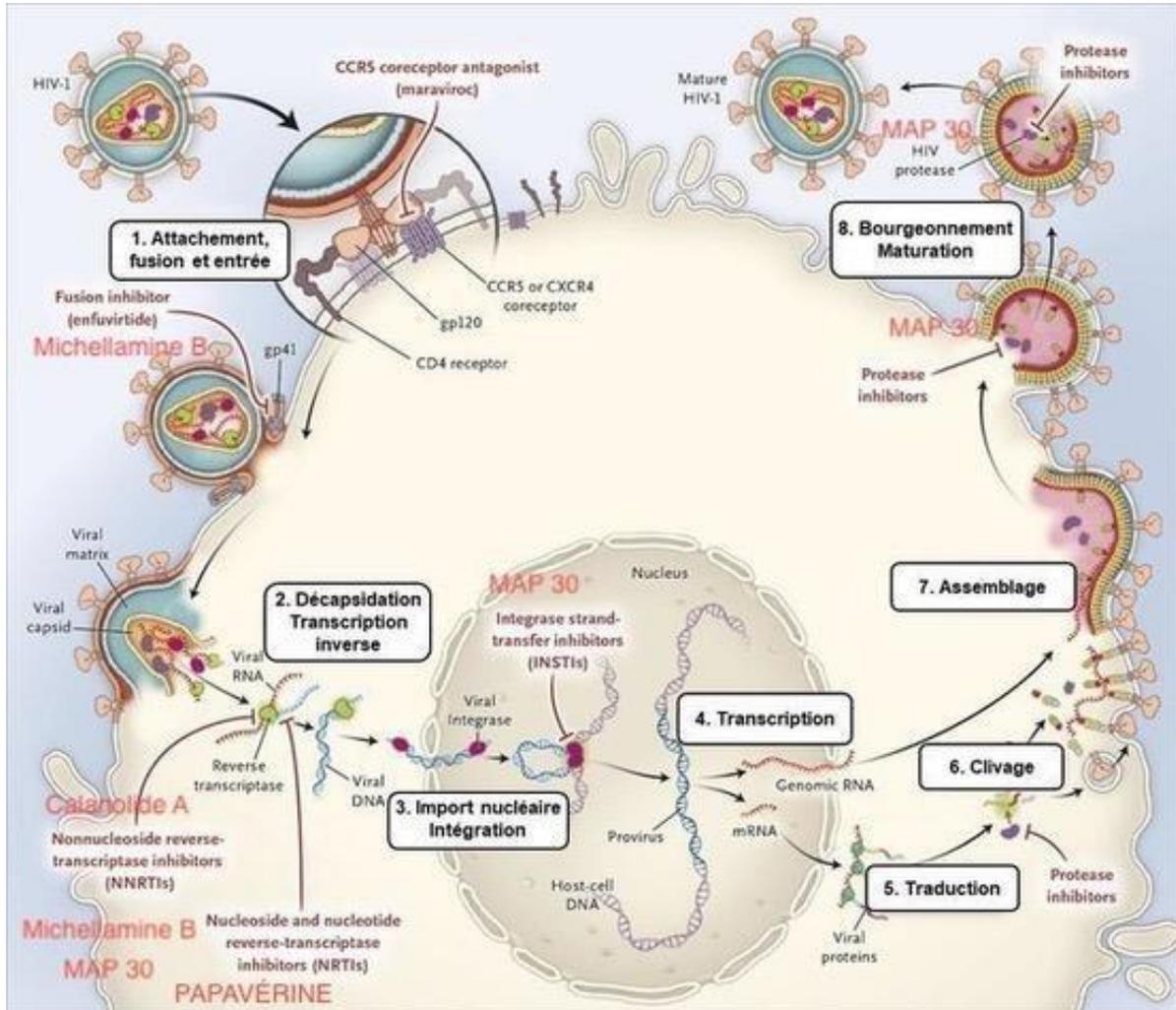


Figure 89: PAPAVER SOMNIFERUM¹⁸⁹



5) Conclusion des études :

Figure 90: SCHEMA DU CYCLE DE REPLICATION DU VIH 1 IMPACTE PAR LES MOLECULES ETUDIEES

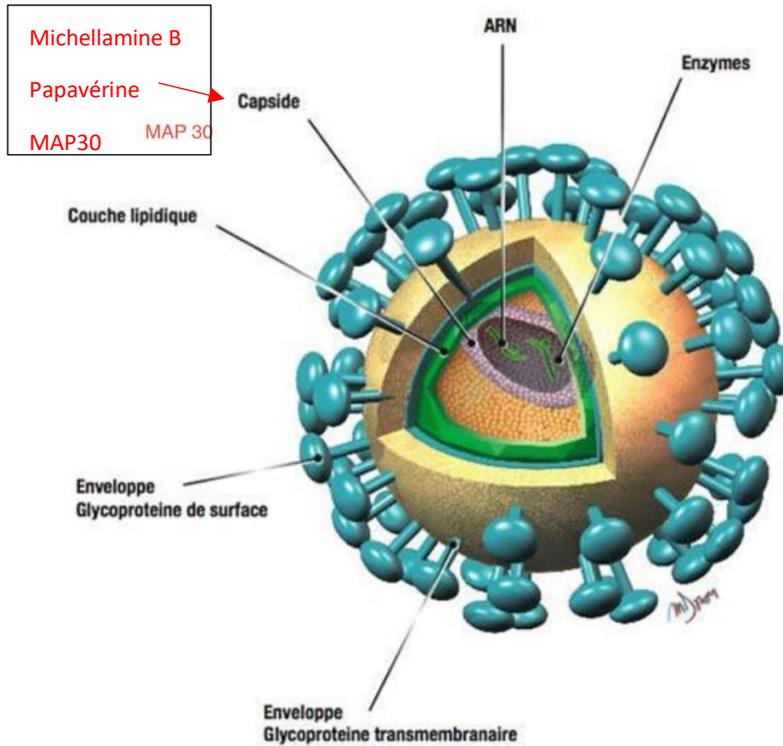


190

C'est un schéma du cycle de réplication du virus illustrant chaque étape avec détails. Cette illustration nous permet de mettre en évidence les différentes étapes ciblées par les diverses catégories de molécules antirétrovirales. Il nous permet ici de resituer les quatre molécules étudiées dans notre deuxième partie, les calanolides, la MAP 30, la papavérine et les michellamines :

- la MAP-30 impacte la transcriptase inverse, la formation de nouveaux virions infectieux, l'intégration du génome viral dans celui de la cellule hôte ainsi que la p24 (illustré sur le second schéma).
- le calanolide A impacte la transcriptase inverse non nucléosidique du VIH-1.
- la michellamine B impacte la transcriptase inverse, la fusion des cellules, la protéine virale p24.
- la papavérine impacte la transcriptase inverse ainsi que la protéine virale p24.

Figure 91: MODELISATION DE LA STRUCTURE DU VIH-1 IMPACTE PAR LA MAP30¹⁹¹



Ce schéma de la structure du virus de l'immuno-déficience acquise nous permet de situer l'impact de la MAP-30, de la michellamine B et de la papavérine sur une partie de la capsid virale, à savoir la protéine p24.

III) L'état de la recherche sur certaines plantes pouvant avoir un intérêt dans la prise en charge de certaines complications ou d'effets secondaires liés au VIH

La seconde partie de cette thèse était consacrée aux plantes et surtout à certains de leurs métabolites spécialisés comme potentiels principes actifs antirétroviraux étudiés en essais pré-cliniques ou cliniques. Certains semblent fonctionner comme des inhibiteurs de protéase, des INNTI et des INTI.

Cette troisième partie va plutôt être axée sur les plantes pouvant être utilisées, parfois en automédication dans le cadre de la phytothérapie. Ce sont des plantes le plus souvent en libre accès pouvant être retrouvées sous forme d'extraits dans des médicaments ou des compléments alimentaires à base de plantes. Ces plantes vont permettre de booster l'immunité en plus des thérapies antivirales, de lutter contre les effets indésirables provoqués par ces thérapies ou encore de prévenir des complications de la maladie.

La phytothérapie est une thérapie complémentaire très utilisée chez les patients séropositifs dans ce contexte. Les patients se sentent en effet libres de choisir les plantes pouvant avoir un effet sur leur maladie, par le biais de lectures ou de recherches sur internet.¹⁹²⁻¹⁹³ Cependant, cette automédication ne devrait pas se faire sans l'avis d'un médecin ou d'un autre professionnel de santé comme le pharmacien car certaines plantes peuvent conduire à des interactions médicamenteuses avec les traitements anti-VIH ou ne sont pas toujours adaptées. Les professionnels de santé doivent donc avoir une meilleure connaissance des plantes trouvées sur le marché afin de pouvoir conseiller les patients et les prévenir d'interactions médicamenteuses ou d'effets indésirables potentiels. Le marché du complément alimentaire à base de plantes s'est en effet développé de façon très importante ces dernières années et on manque de recul sur l'innocuité d'un grand nombre de plantes, notamment d'origine tropicale.

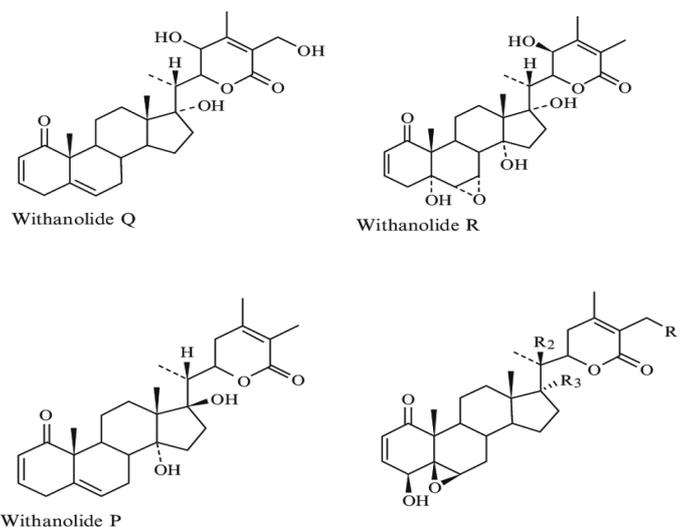
A) Phytothérapie immunostimulante

Les patients infectés par le VIH voient leurs défenses immunitaires fortement amoindries. Les infections virales ou bactériennes sans gravité pour un patient lambda peuvent alors prendre de graves proportions chez les patients atteints par ce virus. Les patients se tournent vers l'utilisation des plantes pour booster leurs défenses immunitaires. Cependant, l'utilisation de plantes touchant à l'immunité est risquée chez les personnes atteintes par le VIH ; en effet ces plantes pourraient tout aussi bien provoquer l'opposé de l'effet recherché, à savoir une augmentation du nombre de particules virales du VIH dans la circulation sanguine.

On pourra citer comme exemple :

- **l'ashwagandha ou ginseng indien** (*Withania somnifera* (L.) Dunal, Solanaceae), est un arbuste originaire d'Inde. Dans les racines de cette plante on retrouve comme principes actifs plus de quarante withanolides, des alcaloïdes, des flavonoïdes...

Figure 92: 4 principaux withanolides contenus dans l'ashwagandha¹⁹⁴



Withanolide G: 14 α -OH, 14=OH, R1=OH, R2=H; **Withanolide H:** 14 α -OH, R1=R2=OH; **Withanolide J:** 7 α -OH, R1=H, R2=OH

L'ashwagandha est aussi bien une plante tonique qu'adaptogène. Des études sur les animaux ont mis en évidence une puissante activité anxiolytique. Traditionnellement, elle n'est donnée qu'aux hommes. Pour les femmes, on utilise plutôt le shatvari. En plus de lutter contre le stress, cette plante est utilisée pour lutter contre l'épuisement, la vieillesse, le surmenage, la sclérose en plaque, la maladie d'Alzheimer, l'amaigrissement dû au VIH. Elle favoriserait aussi un sommeil réparateur.

D'un point de vue immunitaire, des études ont montré que la plante améliorerait la réponse immunitaire de souris traitées à base d'immunosuppresseurs. Son effet immunostimulant repose sur une provocation d'une réponse immune via des cellules TH1 et une élévation d'immunoglobuline IgG2a. Il a été prouvé que le ginseng indien réduisait le processus inflammatoire en inactivant le facteur nucléaire NF-KB en stimulant le processus d'apoptose. Ces résultats montrent que cette plante peut être utilisée comme potentiel inhibiteur du facteur Nf-KB ce qui correspondrait à une nouvelle thérapie anti-inflammatoire ou anti-cancéreuse. Les effets pharmacologiques des withanolides, à savoir anti-prolifératif, anti-métastatique, anti-arthritique, pro-apoptotique, anti-angiogénique, cardioprotecteur seraient dus à l'inhibition de ce facteur.¹⁹⁴

L'ashwagandha a été aussi étudiée pour lutter contre les troubles de la mémoire et les déficiences neurologiques non seulement dans le cadre du VIH, mais aussi dans la maladie d'Alzheimer. L'utilisation de drogues et d'alcool sont souvent associées à une aggravation des maladies et surtout des démences. Cependant, dans ce cas, cette plante a démontré des effets très bénéfiques. Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, les patients sont touchés par une dégénérescence, une inflammation neuronale, la formation de plaques β -amyloïdes et une diminution des neurotransmetteurs indispensables pour la transmission neuronale. Un stress oxydatif et des radicaux libres sont également responsables des démences. Ces études ont consisté à injecter des withanosides IV et A extraits des racines. Ces injections ont eu pour résultats une diminution des dégénérescences neuronales dues au stress oxydatif. Ces composés ont également démontré des capacités neuro-protectrices dans la maladie de Parkinson. Lors d'une infection par le VIH, la dégénérescence cérébrale est une complication possible. Les patients séropositifs connaissent une inflammation locale située dans la matière blanche provoquant une augmentation de la formation d'une protéine nommée APP provoquant alors des plaques β -amyloïdes toxiques pour les axones. Cette plante pourrait ainsi avoir un véritable impact dans les maladies neurologiques.¹⁹⁵

Il est conseillé de ne pas en prendre de manière continue mais par cycle. Il est souvent conseillé de faire une cure pendant un mois, puis de faire une pause d'un mois.

Il faut toutefois être vigilant, car cette plante est à l'heure actuelle très populaire mais on manque de recul quant à son innocuité. De plus, il existe différentes formes proposées et les graines crues sont toxiques.¹⁹⁶

Figure 93 : *Withania somnifera*¹⁹⁷



- **L'astragale**, *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge (= *Astragalus propinquus* Schischkin, Fabaceae), est utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour pallier à la baisse de l'immunité cellulaire suite à une chimiothérapie. C'est un support important dans les traitements de chimiothérapie pour les patients atteints de sarcome de Kaposi. On l'appelle le *huang-qi* en Chine. Elle est considérée comme une plante tonique, pour lutter contre un épuisement ou une fatigue chronique. En plus d'être tonique, elle est considérée comme plante adaptogène, anti-oxydante, anti-inflammatoire, antivirale, diurétique doux...¹⁹⁸. Cette plante était utilisée au début pour les patients souffrant d'hépatite B. Aucune étude n'a été menée concernant le virus du sida, cependant des études ont montré une stimulation des cellules immunitaires. L'astragale aide la moelle osseuse à récupérer et augmente la production de globules blancs. L'astragale contient des saponosides et des triterpènes. Ces derniers vont stimuler la production d'interleukine de type 2 venant d'une stimulation du système immunitaire et d'une activité anti-néoplasique¹⁹⁹.

Prise en automédication, les patients font souvent face à des effets indésirables comme des flatulences, des ballonnements, de fortes envies d'uriner, des hypotensions... Ce n'est pas une plante à prendre en automédication sans aucune précaution. De très fortes doses ont démontré une activité immunosuppressive. Le plus souvent l'astragale est utilisé en association avec d'autres plantes comme *Codonopsis pilosula* Franch.

Figure 94 : *Astragalus membranaceus*²⁰⁰



- **La griffe de chat**, *Uncaria tomentosa* DC. (Rubiaceae), est une plante grimpante venant du Pérou. On utilise l'écorce interne. Cette plante est utilisée depuis des siècles par les indigènes. Elle a la particularité de stimuler l'immunité en ciblant les macrophages en plus des lymphocytes CD4+. Certains essais cliniques montrent mêmes que les capacités immunitaires chez l'Homme pourraient être augmentées de l'ordre de 60% via cette plante.²⁰¹ De plus, elle possède une activité anti-oxydante.

Contrairement à un grand nombre de plantes, celle-ci a été testée lors d'un essai clinique chez des patients séropositifs traités par des antirétroviraux. Le résultat fut l'accroissement modeste du taux de CD4+ dans la circulation sanguine progressivement. Cependant, des études plus récentes ont émis des précautions car la griffe de chat pourrait au contraire perturber le système immunitaire à médiation cellulaire déjà détruit par le virus du VIH de type 1. Son utilisation chez les séropositifs est aujourd'hui très contestée par le monde scientifique.

Cette plante est aujourd'hui menacée, des restrictions pour sa cueillette ont été mises en place par certains pays.²⁰²

En médecine traditionnelle chinoise, *Uncaria tomentosa* est utilisée principalement comme contraceptif et pour traiter les infections urinaires.

Le risque d'interactions médicamenteuses entre cette plante et les inhibiteurs de protéase est réel.

Figure 95: *Uncaria tomentosa*²⁰³



- **Le chardon-marie**, *Silybum marianum* (L.) Gaertn (Asteraceae), est originaire d'Europe et contient principalement des flavonoïdes et des flavonolignanes. Très peu d'études ont été menées concernant le VIH. Cette plante est connue pour traiter les problèmes hépatiques comme la jaunisse. Le foie est un organe fortement touché par les infections provoquées par le virus de l'immuno-déficience acquise. De nombreux patients séropositifs sont co-infectés par une hépatite virale. Des études plus récentes ont mis en évidence une potentielle action protectrice sur les reins. D'autres études ont été menées et ont démontrées que le chardon-Marie jouait un rôle dans la prévention des photocarcinogènes (cancers de la peau).²⁰⁴

Cependant, cette plante provoque très vite des diarrhées chez les consommateurs. De plus, des interactions médicamenteuses avec les molécules antirétrovirales sont à craindre.

Figure 96 : *Silybum marianum*²⁰⁵



- **Le ginseng**, *Panax ginseng* C.A. Meyer (Araliaceae), et le ginseng de Sibérie, *Eleutherococcus senticosus* Maxim. (Araliaceae), sont considérées comme toniques. Ces plantes vont donner de l'énergie et stimuler la vigilance des patients. Cependant, toutes les préparations à base de ces plantes sont considérées comme adaptogènes.²⁰⁶ Elles vont permettre de lutter contre le stress, par exemple au moment des révisions chez les étudiants. Elles régularisent aussi les taux de cholestérol et de triglycérides sanguins²⁰⁷.

Une étude a émis l'hypothèse que le ginseng américain (*Panax quinquefolius* L.) pourrait être utilisé dans la prise en charge du diabète de type 2 et de l'hypertension artérielle.

Concernant l'immunité, le ginseng de Sibérie permet d'augmenter le taux de lymphocytes T chez des patients adultes séronégatifs. Des études *in-vitro* ont été réalisées sur des cellules infectées, les résultats sont encourageants.

Une étude réalisée par le Grand centre de recherche Coréen a montré que le Ginseng rouge de Corée permet de ralentir la dégradation et la diminution des lymphocytes CD4. Son mécanisme d'action est encore inconnu. Cependant une des hypothèses avancées par ce centre de recherche est que la stimulation du système immunitaire passe par une stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire dû aux capacités adaptogènes de la plante. Cet axe étant stimulé, une grande quantité de corticostéroïdes et de corticotropine est libérée dans le sang.²⁰⁸

De fortes doses ou une utilisation prolongée peuvent entraîner une hypertension, de l'anxiété et des insomnies. C'est pourquoi il faut éviter d'en prendre avant d'aller se coucher. A plus faibles doses, le *Panax ginseng* peut aussi être utilisé pour lutter contre l'anxiété. Une supervision par un professionnel de santé formé à la phytothérapie est indispensable dans ce contexte.

Figure 97 : Ginseng²⁰⁹



- **Le curcuma**, *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae), est originaire d'Inde. Il est anti-oxydant et anti-inflammatoire. C'est pourquoi, il est utilisé contre l'arthrite. A fortes doses, cette plante peut aller jusqu'à provoquer des ulcères.

Une des études cliniques réalisées sur ce composé, par le docteur M. Majeed, portait sur l'administration de 2000 milligrammes par jour de curcuminoïdes pendant 127 jours à 18 patients infectés par le VIH-1. Ces patients ont vu leur taux de lymphocytes CD4 et CD8 augmenter de manière significative par rapport au groupe placebo. Ces composés naturels auraient la capacité d'inhiber l'intégrase virale mais aussi de réguler voire d'inhiber la production de cytokines telles que l'interleukine 1 responsable du processus inflammatoire.²¹⁰ La curcumine a montré des interactions pharmacocinétiques avec la saquinavir dans des modèles *in-vivo*.²¹¹

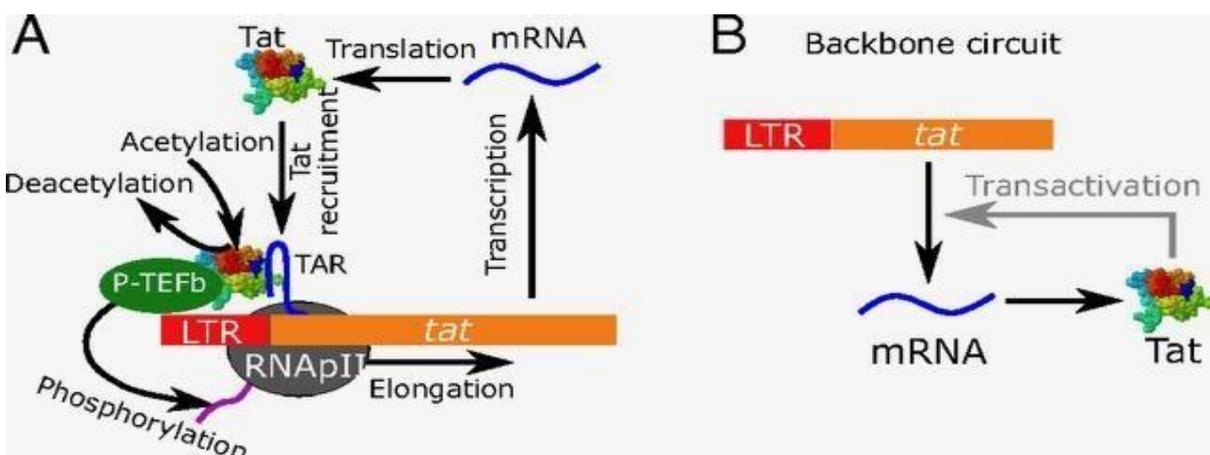
Figure 98 : *Curcuma longa*²¹²



- **Le ginkgo**, *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoaceae), est un arbre retrouvé en Asie et en Amérique du Nord. Il est utilisé de manière traditionnelle en Chine pour lutter contre les affections pulmonaires. En Europe, le ginkgo est très connu pour traiter des affections liées à l'athérosclérose, des pertes de mémoire chez les personnes âgées, des dépressions, des cas d'impuissance... C'est aussi un anti-oxydant puissant, il neutralise les radicaux libres.

Cette plante est utilisée traditionnellement par les personnes séropositives pour prévenir les démences liées au sida. Le ginkgo a été testée sur des souris séropositives. Lors des expériences, le ginkgo a démontré une inhibition de la protéine TAT¹⁹⁵. Cette protéine est sécrétée par les cellules infectées par le VIH-1 à travers la membrane plasmatique. Elle peut rentrer dans des cellules en jouant le rôle de toxine pouvant affecter les cellules saines et modifier leur physiologie. Elle se trouve en quantité nanomolaire dans le sang des patients et gagnent le cerveau. Elle va induire une altération du cycle d'exocytose et d'endocytose des catécholamines au niveau des vésicules synaptiques. Sur le long terme, l'accumulation de la protéine TAT peut entraîner la mort neuronale. L'inhibition de cette protéine permettrait de réduire les risques de toxicité cérébrale et donc de réduire le risque de développer une démence comme complication.²¹³

Figure 99 : schéma de l'activité de la protéine TAT²¹³



Par ailleurs, l'équipe du Dr Xion Wang a testé l'utilisation de cette plante sur plusieurs patients et plus particulièrement son effet sur le système immunitaire. Les résultats ont montré que le ginkgo accélérât les capacités immunitaires en boostant la production de lymphocytes CD3 et CD4 ainsi que la concentration sanguine en immunoglobulines IgG.²¹⁴

Les études ont montré que cette plante entraîne très peu d'effets indésirables. Des céphalées et de légers troubles digestifs sont le plus souvent signalés.

Cet arbre impacte également l'agglomération des plaquettes, rendant son utilisation dangereuse pour les patients souffrant de saignements abondants²¹⁵. Des cas de saignements spontanés ont été rapportés chez des personnes sous traitement. Les graines sont très toxiques.²¹⁶

Figure 100 : *Gingko biloba*²¹⁷



- **La réglisse**, *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae), est connue depuis des siècles dans les médecines alternatives. Le principe actif de sa racine est la glycyrrhizine, un saponoside. Elle représente un puissant antiviral qui est actif sur le virus de l'immuno-déficience acquise. On ne connaît pas exactement son mécanisme d'action ; cependant, il semblerait que la réglisse puisse réduire l'activation des cellules immunitaires infectées en dormance diminuant ainsi la production de virions. Des études, remontant aux années 1990, consistaient à injecter de la glycyrrhizine chez des patients séropositifs. Ces expériences ont donné comme résultat, un ralentissement de la progression de la pathologie avec une augmentation importante des lymphocytes T. Cette substance peut également avoir des effets bénéfiques sur le foie en contrebalançant les effets des antirétroviraux sur le long terme. D'autres actions ont été relevées : la réglisse provoque une diminution du taux de potassium circulant avec en parallèle une augmentation de celui du sodium. La tension artérielle est impactée par son utilisation. C'est pourquoi, les patients en consommant doivent suivre un régime pauvre en sel et riche en potassium (en consommant par exemple des bananes). Enfin, elle participe à réduire le stress oxydatif²¹⁸. Une utilisation à long terme de la réglisse pourrait également entraîner une impuissance sexuelle. Concernant le VIH, il est primordial que le patient en parle d'abord avec son médecin car cette drogue végétale peut aggraver d'autres symptômes de la maladie comme la perte de poids dû à la diminution de la testostérone.

Figure 101 : *Glycyrrhiza glabra*²¹⁹



- **Le shatvari**, *Asparagus racemosus* Willd. (Asparagaceae), est une plante commune en Inde et dans l'Himalaya, ainsi que dans le Nord de l'Australie. L'asperge à grappes est à la fois adaptogène et tonique. Cette plante, riche en saponosides stéroïdiques, est donc utilisée pour aider l'organisme à faire face au stress, lutter contre l'épuisement, stimuler le tonus physique, apporter une sensation de bien être également.²²⁰ Les patients séropositifs sont sujets à un stress accru pouvant entraîner un épuisement aussi bien psychologique qu'immunitaire. On manque également de recul concernant l'usage de cette plante. En médecine traditionnelle, cette plante est utilisée uniquement chez les femmes, à l'inverse de l'ashwagandha qui est réservé aux hommes. On estime que le shatvari permet de reformer ce qu'on appelle l'*oja*. C'est un terme qui désigne l'énergie de l'organisme. Une baisse d'*oja* serait la cause du VIH dans certaines croyances.

Figure 102: *Asparagus racemosus*²²¹.



- **Deux champignons**, le shiitake (*Lentinula edodes* (Berk.) Pegler) et le maitake (*Grifola frondosa* (Dicks.) Gray), sont aussi mentionnés comme immunostimulants et antiviraux.

B) Lutter contre certaines complications de la maladie en complément du traitement antiviral

a) Lutter contre les troubles de la mémoire et les dépressions

- **Le millepertuis**, *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae), a un usage bien établi comme antidépresseur dans le cadre des dépressions mineures à modérées²²², ce qui a été démontré par de nombreuses études cliniques.

Une automédication à base de millepertuis n'est pas à prendre à la légère. En effet, cette plante est un inducteur enzymatique, notamment en raison de la présence d'hyperforine. Elle peut interagir avec beaucoup de médicaments dont les anticoagulants, les inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5, les contraceptifs oraux, les stupéfiants. Ils peuvent également interagir avec les INNTI et les inhibiteurs de la protéase. Il est donc impératif d'en parler avec son médecin traitant ou son virologue avant d'envisager d'en consommer. Une prise concomitante de millepertuis et de médicaments antirétroviraux, notamment l'indinavir, peut entraîner un risque de baisse d'efficacité du traitement antirétroviral et un développement de résistances virales.²²³ De plus, elle présente une forte photosensibilité. Les patients sous traitement doivent être vigilants et se protéger du soleil avec des chapeaux ou des crèmes solaires.

Figure 103 : *Hypericum perforatum*²²⁴



- **La sauge**, *Salvia officinalis* L., appartient à la famille des Lamiaceae. Cette plante contient plus de 150 polyphénols incluant des acides phénols et des flavonoïdes. La majorité des composés contenus dans la sauge présentent des effets anti-oxydants, anxiolytiques et antidépresseurs, antiinflammatoires, cholinergiques...²²⁵. L'EMA reconnaît pour ses feuilles certaines propriétés comme la prise en charge des affections dyspeptiques légères telles que brûlures d'estomac et ballonnements ou encore le soulagement de la transpiration excessive.²²⁶

Figure 104: *Salvia officinalis*²²⁷

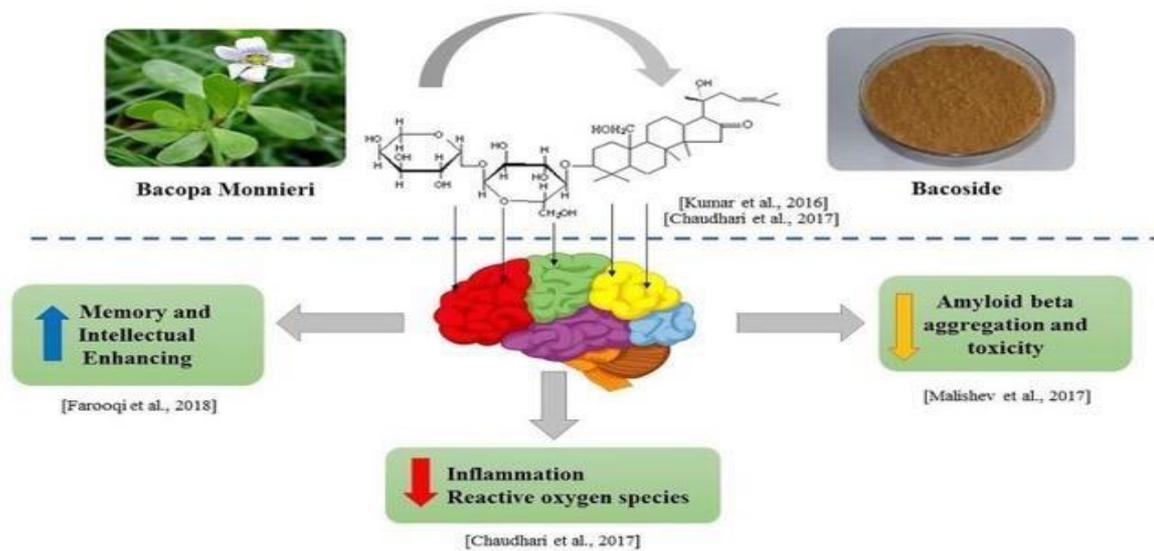


Dans le cas des troubles cognitifs, la sauge va cibler les peptides β -amyloïdes responsables de troubles neurologiques notamment dans la maladie d'Alzheimer. Cette plante va bloquer la toxicité de ces peptides en inhibant entre autres le facteur TNF-alpha et l'interleukine 6. Ceci permet de prévenir la neurodégénérescence. Seules des études sur la maladie d'Alzheimer ont été réalisées. Les résultats sont encourageants, ce qui laisse présager une possible utilisation pour prévenir les démences liées à d'autres pathologies comme le virus de l'immuno-déficience acquise²²⁸.

- **Le bacopa**, *Bacopa monnieri* (L.) Pennell., est une plante étudiée principalement pour lutter contre les troubles de la mémoire dû à la maladie d'Alzheimer. Elle appartient à la famille des Scrophulariaceae. Les molécules actives sont des saponosides triterpéniques nommées bacosides. L'ensemble des bacosides A²²⁹ protège le cerveau contre les dommages cérébraux dûs au stress oxydatif et dûs à l'âge. Il prévient aussi l'agrégation de peptides bêta-amyloïdes toxiques. Ce composé pourrait même interagir avec les neurotransmetteurs directement et augmenter la mémoire ainsi que la capacité d'apprentissage. Des

études cliniques ont montré que la mémoire était plus performante après utilisation d'un extrait de bacopa aussi bien chez des adultes que chez des enfants.

Figure 105: Peptides Béta amyloïdes et toxicité cérébrale²²⁹



Il a été démontré que le bacopa permet de réduire la toxicité cérébrale due à l'accumulation d'oxyde nitrique dans l'hypothalamus, le striatum, le cortex préfrontal. Cette plante permet également de bloquer la formation de peroxydes lipidiques ce qui réduit en partie le stress oxydatif intracellulaire.

Plusieurs études cliniques ont été réalisées chez l'adulte et l'enfant dans plusieurs pays, notamment en Inde. Elles ont donné des résultats très encourageants. Cependant, des essais cliniques réalisés hors de l'Inde ont donné des résultats contradictoires et ne justifient pas de l'employer à des fins thérapeutiques. Si l'extrait de bacopa ne semble pas toxique à court terme, il faut faire attention à son utilisation en automédication.²³⁰ En effet, il affecte le cytochrome CYP3A4 et la Pgp, ce qui modifie le métabolisme de beaucoup de médicaments, diminuant leur efficacité. C'est le rôle du pharmacien d'évaluer la balance bénéfique/risque avec l'aide du médecin pour évaluer si le patient peut en consommer.²²⁹

Figure 106: Bacopa monnieri²³¹



b) Lutter contre le sarcome de Kaposi

- **La chélidoine**, *Chelidonium majus* L. (Papaveraceae). C'est une plante venant d'Europe, d'Asie et du Canada. Elle est utilisée en médecine populaire pour soigner les verrues. Les racines contiennent des alcaloïdes de type benzophénanthridine cytotoxiques. Les fleurs ont montré un intérêt pour la lutte contre le sarcome de Kaposi retrouvé lors des stades terminaux du sida²³². Une seule étude clinique a été effectuée sur seulement deux patients atteints du sida. Chez ces deux patients, les lésions de ce cancer ont été réduites et le nombre de CD4⁺ a augmenté de manière significative après une injection de 5mg par jour pendant une période de dix jours.

Il faut tout de même faire attention, à fortes doses, la chélidoine peut entraîner des diarrhées sanguinolentes. De plus l'exposition au produit frais sur la peau peut provoquer des éruptions cutanées.²³³

Figure 107 : *Chelidonium majus*²³⁴



c) Lutter contre l'amaigrissement

- **Le cannabis**, *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae). La Faculté de médecine de Montréal s'est intéressée à cette plante. Ils ont noté une nette différence concernant l'utilisation de cette plante chez les hommes et les femmes. Les hommes seraient plus sensibles à la prise de poids car les cibles au niveau du cerveau qui nous intéressent sont modulées par des facteurs hormonaux.²³⁵

L'Université de Californie a mis en place une étude clinique avec un groupe séropositif traité avec des cannabinoïdes et un groupe placebo. À la fin de la durée de l'expérience, le groupe traité a gagné en moyenne 3,51 kg comparé à 1,3 kg pour le groupe placebo. Ces substances naturelles sont responsables d'une augmentation de l'appétit des patients tout au long de la journée.

On n'utilise pas uniquement le cannabis pour cet effet chez les patients touchés par le VIH, mais aussi chez des patients atteints de cancers, de maladie d'Alzheimer...

Physiologiquement, les cannabinoïdes ont des récepteurs nommés CB1 et CB2 localisés dans le cerveau (hypothalamus et partie limbique). Les récepteurs CB1 sont localisés également au niveau de l'estomac et des tissus intestinaux. Lorsque le patient va consommer du cannabis, les récepteurs CB1 vont être activés créant une sensation de faim et en parallèle un sentiment de joie.²³⁶

Des études ont été menées et ont montré que cette plante pouvait être à priori utilisée sur une courte durée sans danger avec les inhibiteurs de la protéase.²³⁶

Figure 108 : différentes molécules retrouvées dans le cannabis



- **L'ashwaganda**, *Withania somnifera* (L.) Dunal (Solanaceae) : les patients séropositifs connaissent une perte de poids en moyenne de 10% par rapport à leur poids total avant infection. Cette modification physiologique est due à une perte aussi bien musculaire qu'en graisses. Elle peut être aussi expliquée par des diarrhées, un épuisement provoquant une sédentarisation, des infections à répétition avec de la fièvre. Les whitanolides contenus dans l'ashwaganda vont lutter essentiellement contre la perte musculaire limitant et inversant parfois la perte de poids des patients.²³⁷

d) Lutter contre les problèmes de peau

La propolis est une substance résineuse venant des abeilles. Elles la fabriquent à partir de la sève recueillie autour des bourgeons des arbres et des plantes. La substance recueillie par ces insectes est naturellement bactéricide. Elle permet d'ailleurs de protéger les plantes contre les infections.

Dans le contexte de la séropositivité, la propolis est utilisée sous forme de pâte à appliquer sur les plaies ou autour des coupures pour prévenir ou traiter des infections cutanées liées au VIH. Elle peut aussi être utilisée en cas de zona et d'herpès. On peut également conseiller aux patients de la mâcher crue pour lutter contre les mugets légers.

e) Lutter contre d'autres infections microbiennes

- **La mélisse**, *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae), est une plante très répandue en Europe, dans nos jardins. Elle est classée dans les plantes vivaces. Elle présente des propriétés antivirales utilisées surtout pour lutter contre le virus de l'herpès simplex de type 1 et 2. Cette plante n'empêche pas le virus HSV d'entrer dans les cellules mais bloque une étape précédente qui est l'attachement aux cellules hôtes. Les patients atteints par le VIH, voyant leur immunité décroître, sont plus sensibles aux infections dont l'herpès. La mélisse pourrait donc être une automédication possible sans risque pour traiter cette infection virale, en complément d'un traitement médical spécifique. Certains praticiens l'utilisent sous forme de solution à appliquer dès les premiers signes de boutons de fièvre d'herpès.^{232 -238} La mélisse possède aussi des activités thérapeutiques pour lutter contre l'anxiété et l'insomnie. Elle présente des propriétés sédatives douces. En Allemagne, elle est le plus souvent utilisée en automédication pour les patients ayant des troubles gastriques dûs au stress.

Figure 109 : mélisse²³⁹



- **L'ail**, nommé *Allium sativum* L. (Amaryllidaceae), est utilisé pour traiter diverses infections en médecine traditionnelle chinoise. Il permettrait de lutter également contre les infections fongiques comme des mycoses par exemple. Utilisé le plus souvent comme traitement curatif, il peut aussi être pris en prévention conjointement avec les traitements.

Soit cru, soit transformé, l'ail ne doit pas être pris sans précaution. En effet, cette plante interagit avec les inhibiteurs de protéase et d'autres molécules antivirales. Cette interaction peut aggraver l'état de santé des patients en provoquant des effets indésirables, en réduisant l'efficacité des médicaments anti-VIH, en causant des résistances ou des échecs thérapeutiques.²⁴⁰

Le rôle du pharmacien est central, il doit informer les patients du risque lié à cette automédication. L'ail cru est la forme la plus active. Il faut également faire attention à la consommation d'ail en grande quantité pouvant irriter le tube digestif. Des études ont mis en exergue un danger pour les personnes souffrant d'une diminution des plaquettes ou de saignements abondants. En effet, l'ail bloquerait partiellement l'aggrégation des plaquettes.²⁴¹

Figure 110 : *Allium sativum*²⁴²



- **L'arbre à thé**, *Melaleuca alternifolia* Cheel (Myrtaceae), plante originaire d'Australie, est très utilisé pour lutter contre les petites infections et surtout les mycoses (le muguet) chez les patients atteints par le VIH. Cependant, l'huile essentielle de Tea tree peut provoquer des allergies cutanées. Il faut donc conseiller au patient d'essayer une application sur une petite surface de peau au début.

Des études cliniques ont permis de prouver cette efficacité contre les mycoses et champignons affectant aussi bien la peau que les ongles. L'étude principale portait sur treize hommes séropositifs atteints de muguet résistant au fluconazole. Près du tiers des cas ont connu une très nette amélioration de leur état suite à l'utilisation de l'arbre à thé.²⁴³

Figure 111 : *Melaleuca alternifolia*²⁴⁴



- **La sanguinaire**, *Sanguinaria canadensis* L. (Papaveraceae), vient de l'Amérique du Nord. Elle est utilisée pour traiter les infections respiratoires. Les herboristes l'emploient surtout en cas de pneumonie à *Pneumocystis carinii* ainsi que d'autres troubles pulmonaires comme la tuberculose.

Dans le contexte du VIH, la sanguinaire est employée sous forme de pâte à dentifrice pour prévenir les problèmes buccaux tels que les gingivites très courantes chez les patients séropositifs.

Un surdosage peut provoquer des vomissements, des diarrhées, des maux de tête et une irritation des muqueuses.²⁴⁵

Figure 112 : *Sanguinaria canadensis*²⁴⁶



l'infection au VIH-1. Cependant, il est très important de conseiller aux patients de prendre le psyllium à distance (au moins deux heures) d'autres médicaments.²³²

Figure 114 : *Plantago afra*²⁴⁹



3) Prise en charge des maux de tête

- **La menthe poivrée, *Mentha piperita* L.** (Lamiaceae), est très courante en Europe et en Amérique. On utilise surtout son huile essentielle et les feuilles séchées. Sa principale indication concerne les maux de tête, mais on peut aussi l'utiliser pour traiter les nausées, les diarrhées et le syndrome du côlon irritable.

On conseille aux patients de mettre deux gouttes d'huile essentielle de menthe poivrée sur les tempes, le front et de masser pour faire disparaître les migraines.²⁵⁰

Le recours à une infusion est possible également. Si on en ingère à fortes doses, il peut y avoir des retentissements sur l'estomac, un ralentissement du pouls, des tremblements musculaires et des éruptions cutanées.²⁵¹

Figure 115 : *Mentha piperita*²⁵²



4) Conseils

Beaucoup de ces plantes, notamment d'origine tropicale, sont utilisées sur la base de la tradition d'usage. Très peu d'essais cliniques, voir aucun, n'ont été réalisés pour déterminer la dose minimale efficace ou encore la sécurité. C'est pourquoi, il est important de conseiller, aux patients désireux de commencer une thérapie

complémentaire avec certaines plantes, d'utiliser un carnet pour tout consigner et d'en parler absolument avant son médecin ou son pharmacien en raison du risque important d'interactions médicamenteuses avec les traitements antiviraux. Si ce choix se confirme, il est important de privilégier les plantes pour lesquelles il existe des monographies médicalisées par l'EMA pour lesquelles nous avons plus de recul. Il est également important de conseiller aux patients de ne pas prendre certaines plantes en même temps que leur traitement et de respecter un délai d'au moins deux heures entre les prises. Ceci permettra de limiter la modification du transit intestinal ainsi qu'une diminution de la forme disponible du médicament provoqué par les plantes.¹⁹²

5) Les interactions médicamenteuses

Un des rôles du pharmacien est de s'assurer qu'il n'existe aucune d'interactions médicamenteuses entre les produits en vente libre, comme les médicaments à base de plantes ou les compléments alimentaires à base de plantes, et les thérapies antirétrovirales. Lorsqu'un patient au comptoir nous pose des questions, il est difficile de trouver des sources fiables rapidement, notamment avec les traitements anti-VIH.

Dans la plupart des cas, il ne faut pas hésiter à parler et à questionner le patient. Bon nombre d'entre eux ne pense pas à signaler à leur virologue ou à leur pharmacien qu'ils prennent des thérapies complémentaires. D'après une étude réalisée sur 285 patients, 41% des sujets utilisent au moins un produit en automédication.

²⁵³

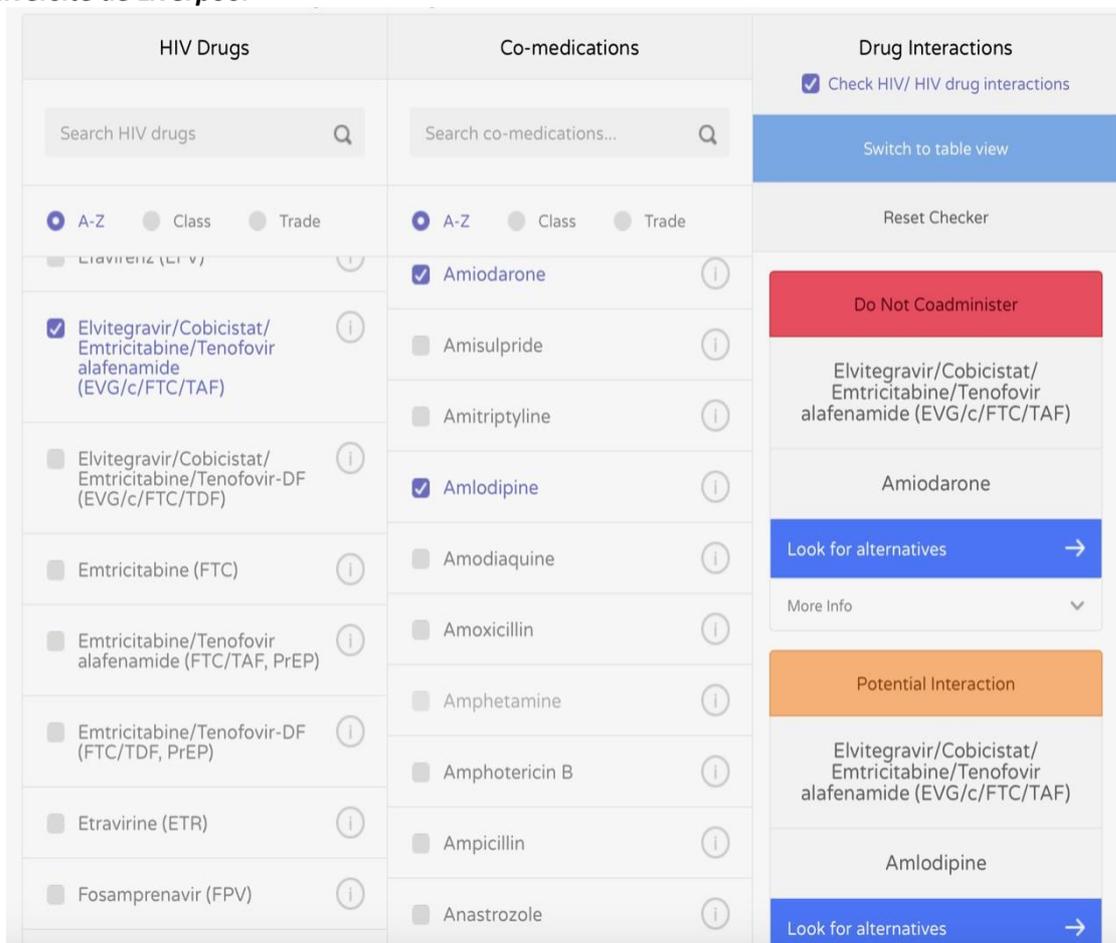
Quand on parle d'automédication, cela englobe les anti-inflammatoires, les compléments alimentaires, les anti-allergiques, l'ensemble des produits pouvant être obtenus sans ordonnance. Dans ce contexte, les plantes médicinales ne représentent pas loin de 20,2% de tous ces produits.²⁵³

Sur la base de l'utilisation de la phytothérapie, il existe un outil informatique à usage professionnel français, Hedrine, pour rechercher d'éventuelles interactions voire contre-indications entre des plantes médicinales et des médicaments allopathiques.²⁵⁴

L'Université de Liverpool a mis aussi au point un logiciel qui regroupe toutes les interactions possibles entre un médicament sur le marché et toutes les molécules antirétrovirales existantes. Il a pour nom « *HIV Drug Interactions* ». Il est disponible via internet, sur le téléphone sous forme d'une application téléchargeable gratuitement.



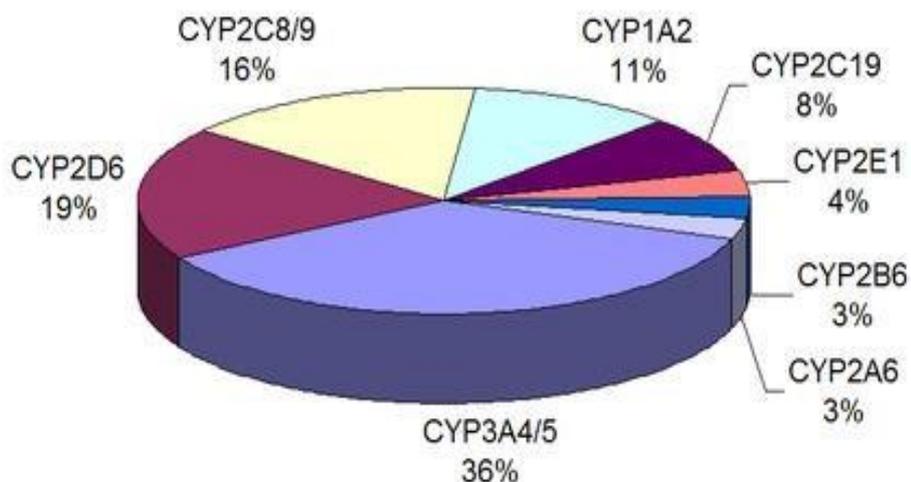
Figure 116 : interface de l'application des interactions des médicaments contre le VIH créée par l'Université de Liverpool²⁵⁵



Les interactions qui nous intéressent particulièrement dans le cadre de cette thèse sont situées au niveau du métabolisme hépatique et impliquent les cytochromes. On parle alors d'interactions pharmacocinétiques. Elles englobent toutes les phases dénommées par le sigle ADME : absorption, distribution, métabolisme, élimination. Les interactions vont être étudiées selon plusieurs facteurs à savoir la concentration maximale plasmatique après administration de la molécule, l'aire sous la courbe, le temps de demi-vie.

Le cytochrome P450 est une enzyme ubiquitaire impliquée dans le métabolisme de divers substances et médicaments. Il est divisé en plusieurs familles : les CYP 1, 2 et 3, et en sous-familles : CYP 1A, 2C, 2D et 3A. Le métabolisme des médicaments est majoritairement hépatique. Le CYP 3A4 est le plus important pour les hommes, il représente près de 50% du métabolisme hépatique. Il est aussi présent dans les intestins. Au niveau intestinal, l'absorption des médicaments est régulée par le 3A4 mais aussi via un transporteur, la protéine P-gp. L'enzyme 3A4 métabolise les substances médicamenteuses et la P-gp permet leur libération dans la lumière intestinale.²⁵⁶

Figure 117 : graphique représentant les principales enzymes hépatiques métabolisant les molécules antirétrovirales²⁵⁷



Interactions médicamenteuses

Très peu d'interactions ont été étudiées réellement entre les plantes et les molécules antirétrovirales utilisées dans la prise en charge du virus de l'immuno-déficience acquise. En effet, celles-ci peuvent être impactées par différents paramètres : espèce ou variété des plantes, teneur en certaines molécules actives dans les extraits, moment de la récolte, partie utilisée, forme galénique, etc. La majorité des données recueillies pour cette thèse provient d'études *in-vitro* et de très petites études *in-vivo*.

Nous avons essayé de synthétiser les interactions les plus documentées dans le tableau ci-dessous.

PLANTES	Antirétroviraux impactés par les plantes	Type d'interactions	Recommandations d'utilisation	Case-reports
<i>Allium sativum</i> L. (Amaryllidaceae), l'ail	Abacavir, tenofovir, Inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidique, maraviroc	<ul style="list-style-type: none"> - Induction de la protéine P-gp - Induction et inhibition du CYP 3A4 intestinal 	À utiliser avec précautions. Risque de diminution de la biodisponibilité des thérapies antirétrovirales provoquant des échecs thérapeutiques possibles.	Un cas d'échec thérapeutique a été répertorié chez un patient traité par du atazanavir boosté et une consommation de six gousses d'ail frais trois fois par semaine.
<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn (Asteraceae), le chardon marie	Etravirine	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition du CYP 3A4 - Inhibition du CYP 2C9 	Risque d'augmenter les concentrations plasmatiques des molécules antivirales provoquant plus d'effets indésirables. Les patients doivent être suivis plus fréquemment.	
<i>Hypericum perforatum</i> L. (Hypericaceae) ²⁵⁸ , le millepertuis	Inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidique, dolutegravir, bictegravir, elvitegravir, cobicistat, ritonavir, maraviroc, saquinavir, lopinavir, darunavir, Indinavir ²⁵⁷ , inhibiteurs de protéase	<ul style="list-style-type: none"> - Inducteur du CYP 3A4 - Inducteur de la protéine P-gp 	CONTRE-INDIQUÉ Risque de diminuer les concentrations sanguines des médicaments antiviraux provoquant un échec thérapeutique.	

<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench, l'échinacée	Éfavirenz, nevirapine, rilpivirine, doravirine, dolutegravir, elvitegravir, bictégravir, maraviroc	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition du CYP 3A4 intestinal - Induction du CYP 3A4 hépatique - Inhibition du CYP 2C9 - Inhibition du CYP 1A2 	NON RECOMMANDÉ. Effets non prévisibles avec un risque d'une augmentation de la charge virale due à la diminution de l'efficacité du traitement. Les patients doivent être surveillés de près.	
<i>Uncaria tomentosa</i> DC. (Rubiaceae), la liane du Pérou	Delavirdine, efavirenz, etravirine, nevirapine, elvitegravir, dolutegravir, ritonavir, saquinavir ²⁵⁷	Inhibition du CYP 3A4	Risque d'augmenter les concentrations plasmatiques des molécules antivirales augmentant le risque d'effets indésirables. Les patients doivent être suivis plus régulièrement.	
<i>Ginkgo biloba</i> L. (Ginkgoaceae), le gingko	Nevirapine, rilpivirine, doravirine, elvitegravir, abacavir, tenofovir, efavirenz, dolutegravir, bictégravir, maraviroc	<ul style="list-style-type: none"> - Effets inhibiteurs et/ou inducteur du CYP 3A4 - Effet sur la protéine P-gp. 	Effets non prévisibles, les patients doivent être surveillés avec des dosages de la charge virale plus fréquemment. Les études portant sur l'utilisation avec l'efavirenz portent à conclure qu'on peut utiliser les deux mais avec précautions.	Dans deux cas clinique, l'utilisation simultanée d'efavirenz et de Ginkgo a causée l'échec thérapeutique avec une augmentation de la charge virale.
<i>Panax ginseng</i> C.A.Mey (Araliaceae), le ginseng	Indinavir, Etravirine, maraviroc, dolutegravir, elvitegravir, bictégravir et autres inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidiques	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition/Induction du CYP 3A4 - Inhibition du CYP 2D6 et - Inhibition du CYP 2C9. 	Effets non prévisibles avec un risque d'une augmentation de la charge virale due à la diminution de l'efficacité du traitement. Les patients doivent être surveillés de près.	Un cas de cytolysse hépatique a été attribué à une consommation simultanée de <i>Panax ginseng</i> et de raltegravir sur une période de 39 jours.

<i>Hydrastis canadensis</i> L. (Ranunculaceae), l'hydraste du Canada	Inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidique, dolutegravir, elvitegravir, bictegravir, maraviroc, cobicistat, ritonavir, indinavir ²⁵⁷ , etravirine	- Inhibition du CYP 3A4 au niveau intestinal et au niveau hépatique - Inhibition du CYP 2D6 - Inhibition du CYP 2C9	Risque d'élévation du taux des antirétroviraux entraînant une augmentation des effets indésirables.
--	---	---	---

Table 1: Principales interactions entre des antirétroviraux et des plantes

- **Le millepertuis** : dans une étude portant sur l'interaction de cette plante avec l'indinavir, il a été décrit une diminution de près de 81% de la concentration plasmatique huit heures après l'administration du médicament antirétroviral.

Une augmentation de 35% de la clairance a été observée avec le nevirapine, ce qui indique une élimination beaucoup plus rapide du médicament qu'à l'accoutumée.

L'effet du *Hypericum perforatum* continue jusque deux semaines après la dernière consommation. Il est notamment important de ne pas dépasser un apport journalier en hyperforine de 1 mg/jour.²⁵⁸

Dûe à cette diminution de l'efficacité des thérapies, le millepertuis est contre-indiqué avec les inhibiteurs de protéase, les inhibiteurs de la transcriptase inverse nucléosidique et non nucléosidique.²⁵⁹

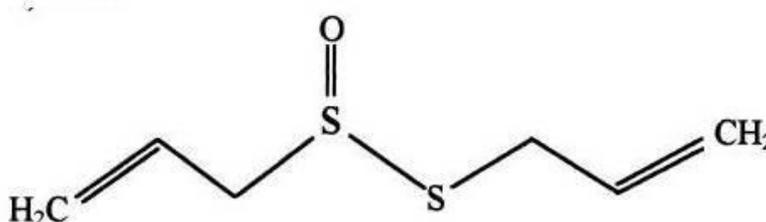
- **L'ail** : l'allicine est le principe actif responsable des effets de l'*Allium sativa* sur le cytochrome. Il a été prouvé qu'une consommation du bulbe à hauteur de 1200 milligrammes par jour entraînait une réduction de près de 50% de l'efficacité du saquinavir. De plus, cette substance naturelle a un effet résiduel qui persiste encore dix jours après la dernière prise.

Le mécanisme d'action n'a pas été entièrement élucidé. Il est lié à une diminution de la biodisponibilité du saquinavir due à l'induction du transporteur P-gp et ce même avec la présence du ritonavir jouant le rôle de booster.

Cependant, un essai a été réalisé seulement avec le ritonavir, il s'est avéré que 400 milligrammes de ce médicament avec dix milligrammes d'extrait d'*Allium sativa* sur une période de quatre jours n'a entraîné aucune interaction notable.

Certaines études semblent montrer que l'administration d'ail sur une courte période n'entraînerait pas d'effet pharmacocinétique majeur sur les molécules antirétrovirales.²⁵⁷ Cependant, l'EMA contre-indique la consommation concomitante de cette plante avec le médicament anti-rétroviral (saquinavir/ritonavir), en raison d'un risque de diminution des concentrations plasmatiques, une perte de la réponse virale et de la possible résistance à un ou plusieurs constituants du traitement antiviral.²⁶⁰

Figure 118 : allicine²⁶¹



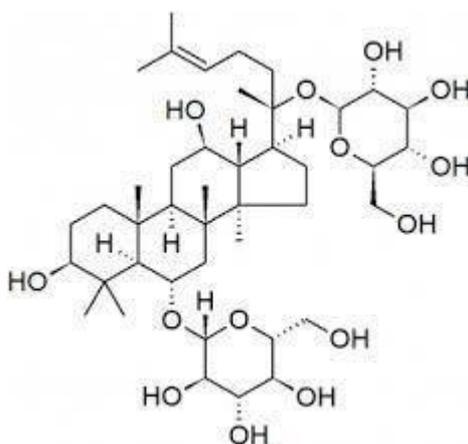
- **Le ginkgo** :e premier cas concerne un patient en échec thérapeutique avec une mutation entraînant une forme résistante du virus suite à l'administration de ginkgo. Avant cela, l'état du patient était stable depuis deux ans avec la combinaison de trois molécules : efavirenz, emtricitabine et tenofovir. Il a été noté que la première molécule était la plus touchée par l'induction des cytochromes.

Le deuxième cas clinique concerne un homme qui avait une charge virale indétectable depuis dix ans grâce à la combinaison : zidovudine, lamivudine et efavirenz. Deux mois après l'introduction de la substance naturelle, la charge virale est devenue détectable à hauteur de 1350 copies par millilitres. Les médecins ont décidé d'arrêter cette automédication et un mois plus tard la charge virale est redevenue indétectable.¹⁹²

L'EMA souligne que l'association ginkgo/efirenz n'est pas recommandée en raison de l'induction du CYP3A4 par le ginkgo.²⁶²

- **Le ginseng d'Inde** : les études se contredisent sur le sujet, certains chercheurs affirment qu'il n'y a aucune interaction, d'autres pensent le contraire. Ces différences dans les résultats pourraient être dues à la variation des concentrations en ginsenosides, principes actifs majoritaires de cette plante, qui dépend de la préparation des extraits.

Figure 119 : ginsenoside²⁶³



- **L'échinacée** : (*Echinacea purpurea* (L.) Moench appartenant à la famille des Asteraceae), une étude portant sur deux molécules, le darunavir et le ritonavir, a été réalisée. Une dose de 600 milligrammes de darunavir et 100 milligrammes de ritonavir ont été données à des patients séropositifs avec 500 milligrammes d'extrait de racines d'échinacée, toutes les six heures sur une courte période. Aucune modification pharmacocinétique n'a été relevée.¹⁹²

- **Le chardon-marie** : pendant deux semaines, plusieurs dosages de cette plante se situant entre 153 et 160 milligrammes/jour ont été testés sur des volontaires sains, avec 800 milligrammes d'indinavir par jour. Aucune altération de la cinétique du médicament n'a pu être mise en évidence.¹⁹²

6) Pour conclure:

L'automédication, notamment par le biais de la phytothérapie, pourrait apporter certains bénéfices aux patients séropositifs, notamment pour la prise en charge des effets indésirables des traitements antiviraux. Cependant, les interactions peuvent aggraver la situation. Elles peuvent entraîner une diminution de l'efficacité des thérapies antirétrovirales et conduire à des échecs thérapeutiques. Elles peuvent aussi dans d'autres cas augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments antiviraux provoquant plus d'effets indésirables conduisant le patient à penser que son traitement est plus toxique que bénéfique. L'observance serait alors compromise provoquant un échec thérapeutique. De nombreux scénarios sont possibles.

Il est très compliqué de prédire les interactions entre les substances naturelles utilisées en automédication et les thérapies antirétrovirales car la pharmacocinétique de ces molécules intègre de nombreuses enzymes et transporteurs différents. Il y a par ailleurs un manque de données *in-vivo* et en clinique sur ce sujet malheureusement. Enfin, il n'est pas rare que le patient associe plusieurs plantes à la fois, rendant la tâche encore plus difficile.

CONCLUSION

Le virus de l'immuno-déficience acquise est un problème de santé publique majeur. La vision du monde sur la maladie a toutefois changé ces dernières décennies. Le Docteur Daniel Vittecoq, infectiologue, mentionne que « Le sida n'existe plus, mais le VIH est toujours présent ». Cette phrase résume très bien la situation actuelle. La trithérapie antirétrovirale, les dépistages plus accessibles et les campagnes de prévention ont permis de faire reculer la propagation du virus ainsi que de mieux vivre la séropositivité. Certains médecins spécialistes considèrent que le sida n'est plus une maladie mortelle mais est devenue une pathologie chronique. Il n'en reste pas moins qu'une compétition existe entre les laboratoires pharmaceutiques, pour trouver de nouvelles molécules antivirales présentant le moins d'effets indésirables et la meilleure efficacité.

Cette année fut marquée par une avancée majeure dans la création d'un vaccin efficace contre le VIH-1. L'institut américain de recherche biomédicale Scripps a publié des résultats très intéressants concernant un essai clinique de phase 1. Ils ont pu constater une augmentation de la production de cellules immunitaires nécessaires pour produire les anticorps anti-VIH, encore appelés anticorps neutralisants.²⁶⁴ Une autre avancée clinique pourrait offrir un espoir de guérison aux patients séropositifs. Ce sont les nanoparticules. Aujourd'hui, elles sont surtout utilisées pour dépister le virus. Des travaux de recherche ont été menés par une équipe de l'Université de médecine de Saint Louis, avec ces nanoparticules comme vecteur de venin d'abeille. Lors de leurs essais, les cellules infectées par le virus de l'immuno-déficience humaine ont été détruites par le venin, les cellules voisines quant à elles n'ont pas subi de dégât. Leur idée est de créer un gel, facile à utiliser et présentant beaucoup moins d'effets indésirables que les thérapies antirétrovirales. Ce dispositif pourrait être utilisé pour bloquer la prolifération du virus du VIH de manière préventive. Le venin d'abeille utilisé contient de la mélittine qui est capable de créer des trous dans l'enveloppe protectrice des particules du VIH et d'autres virus. Des éléments techniques mis autour de la nanoparticule lui permettent de rebondir simplement sur une cellule si celle-ci se révèle plus grosse que la particule virale visée, permettant de ne pas impacter les cellules saines. Les particules virales sont très petites et encore plus que la nanoparticule elle-même, ce qui lui permet de se fixer entre les mécanismes de défense. Un des avantages de ce gel est qu'il bloquerait l'infection initiale du virus en comparaison des traitements antirétroviraux qui bloquent une partie du cycle de réplication du virus lorsque celui-ci a déjà infecté les cellules de l'immunité. Cette nouvelle technologie intéresse également les formes résistantes aux thérapies antivirales. Elle pourrait être alors injectée et détruire les particules virales directement dans la circulation sanguine. D'autres virus comme l'hépatite B et C sont également étudiés comme possibles cibles de la mélittine.²⁶⁵

Concernant de possibles traitements antirétroviraux futurs, de nombreuses molécules appartenant à de nombreuses classes chimiques sont très prometteuses non seulement contre le virus du VIH aussi contre de nombreux autres virus. Beaucoup d'études ont été menées, la course à l'antirétroviral le plus efficace et le moins toxique est lancée depuis plusieurs décennies. La majorité des principes actifs présente un puissant effet antiviral, cependant beaucoup sont trop toxiques pour pouvoir être utilisés sans danger chez l'homme. Certaines recherches, comme nous avons pu le voir, sont menées sur les substances d'origine naturelle, et certaines d'entre elles ont montré des activités antivirales prometteuses. Elles représentent l'espoir d'une meilleure qualité de vie pour les patients séropositifs, une possible échappatoire aux conséquences et complications de l'infection au VIH de type 1.

Nous avons vu également que la phytothérapie était une autre approche thérapeutique recherchée par certains patients séropositifs pour soulager certains symptômes de la maladie et pour traiter les effets indésirables liés aux molécules antirétrovirales. Cette approche faisant appel aux plantes pourrait laisser penser qu'il s'agit de produits naturels donc bénéfiques et sans danger. Cette thérapeutique doit en fait être utilisée sous le contrôle de professionnels de santé formés. Les nombreuses interactions médicamenteuses ne doivent pas être négligées, les conséquences pouvant être très graves. Il faut être très prudent et faire très attention. Le pharmacien a ici un rôle crucial pour éviter une automédication risquée et répondre aux inquiétudes et aux ressentis des patients qui ne cherchent au comptoir qu'une réponse pour améliorer leur qualité de vie. Ils veulent être accompagnés et cherchent des alternatives. Le pharmacien, parmi la multitude de plantes à disposition, peut s'y perdre. Il existe des outils pour faciliter leur tâche, comprendre et assimiler ces informations²⁶⁶.

Le combat n'est pas terminé. Il est primordial de continuer à faire avancer la recherche. Le vaccin pourrait permettre de classer le VIH-1 dans les maladies éradiquées. Est-ce possible ? En parallèle, l'important est de continuer à insister sur les dépistages mais aussi sur la sensibilisation des plus jeunes. C'est la clef pour lutter contre cette épidémie qui sévit déjà depuis de longues années.

BIBLIOGRAPHIE :

- ¹ Pépin, J., 2019. Aux Origines Du Sida. Enquete sur les racines coloniales d'une pandémie. Editions Seuil, 1ère édition, p 496.
- ² Gold, J., Dwyer, J., 1994. « A Short History of AIDS », *The Medical Journal of Australia* 160, n° 5. p 251-252.
- ³ Données épidémiologiques VIH/sida monde - 2020, <https://www.sidaction.org/donnees-epidemiologiques-vihsida-monde-2020>, site consulté en janvier 2022.
- ⁴ Global HIV & AIDS Statistics — Fact Sheet, UNAIDS, <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>, site janvier 2022.
- ⁵ Eboko F., Abé C., et Laurent C., 2007. Accès décentralisé au traitement du VIH/sida. Editions Sciences sociales, 1ere edition, Cameroun, p 345
- ⁶ Chiffres clés en France : les données en 2020, https://www.sida-info-service.org/chiffres_vih_ist_2020/, site consulté le 30 novembre 2021.
- ⁷ M.L. Chaix, C. Delaugerre, J. Ghosn. (2007). Les Sous-types de VIH-1. *La Lettre de l'Infectiologue*, Tome XXII - n° 2, p 5
- ⁸ Douloukou B., 2022. Les médicaments antirétroviraux et les molécules organiques antirétrovirales d'origine naturelle. Thèse de Pharmacie, First edition, Ouagadougou, p 154.
- ⁹ Retrovirus HIV par JF Perrin, http://www.perrin33.com/virologie/cycles/hiv_1.php, site consulté le 24/04/2022.
- ¹⁰ VIH/sida | virus | cycle viral | réplication | VIH | sous-type | multiplication | Crips Ile-de-France, <https://www.lecrips-idf.net/professionnels/dossiers-thematiques/vih-sida-bases-france/structure-VIH-cycle-replication.htm>, site consulté le 29/06/22 .
- ¹¹ Quels sont les modes de transmission du VIH ?, <https://www.sida-info-service.org/generalites-sur-la-transmission-du/>, site consulté le 19 juin 2020.
- ¹² Principaux repères sur le VIH/sida par l'OMS, <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>, site consulté le 27 juillet 2022.
- ¹³ Yin B., 2017. LE TRUVADA® DANS SA NOUVELLE INDICATION EN PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION AU VIH, CREATION D'UN OUTIL D'AIDE A LA DISPENSATION A L'OFFICINE. Thèse de Pharmacie, First édition, Nantes, p 135.
- ¹⁴ préservatif | prévention | VIH | CRIPS Ile-de-France, <https://www.lecrips-idf.net/professionnels/dossiers-thematiques/vih-sida-bases-france/dossier-bases-preservatifs-prevention-combinee-VIH.htm>, site consulté le 19 avril 2021,.
- ¹⁵ Sida Info Service, <https://www.sida-info-service.org/>, site consulté le 12 janvier 2022.
- ¹⁶ AIDES en France », <http://www.aides.org/dossier/aides-en-france>, site consulté le 15 février 2021.
- ¹⁷ Traitement du VIH par ONUSIDA, <https://www.unaids.org/fr/topic/treatment>, site consulté le 17 mars 2021.
- ¹⁸ J.K. Aronson, 2016. Zidovudine - an overview | ScienceDirect Topics. *Meyler's Side Effects of Drugs*, sixteenth Edition, p 52
- ¹⁹ Inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH », <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-transcriptase-inverse-du-vih>, site consulté le 19 juin 2021.
- ²⁰ ODEFSEY, <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/odefsey-78083.html>, site consulté le 29 avril 2021.
- ²¹ HAS, 2022. emtricitabine, rilpivirine, ténofovir alafenamide HAS. *Commission de la transparence*, p 28
- ²² Ritonavir métabolite Clinisciences, <https://www.clinisciences.com/en/other-products-186/ritonavir-metabolite-231014374.html>, site consulté le 12 septembre 2022.
- ²³ Inhibiteurs de la protéase du VIH, <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-protease-du-vih>, site consulté le 14 juillet 2022.
- ²⁴ L'enfuvirtide (DU VIH aux médicaments de la classe des inhibiteurs de fusion) molécule, <https://www.alamyimages.fr/l-enfuvirtide-du-vih-aux-medicaments-de-la-classe-des-inhibiteurs-de-fusion-molecule-formule-topologique-image185380681.html>, site consulté le 23 mai 2021
- ²⁵ FUZEON », <https://www.vidal.fr/>, site consulté le 1 mars 2021.
- ²⁶ Maraviroc | 376348-65-1 | Références standards », <https://www.alsachim.com%2Ffr%2Freferences-standards%2F554-154401-Maraviroc.html>, site consulté le 29 septembre 2022.
- ²⁷ Autres antirétroviraux, <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/autres-antiretroviraux>, site consulté le 25 avril 2021.
- ²⁸ Raltegravir (MK-0518) | HIV Intégrase Inhibitor | MedChemExpress », <https://www.medchemexpress.com/raltegravir.html>, site consulté le 12 août 2022.
- ²⁹ Continuing PrEP | PrEP | HIV Basics | HIV/AIDS | CDC, <https://www.cdc.gov/hiv/basics/prep/continuing-prep.html>, site consulté le 3 novembre 2020.
- ³⁰ Charlet D., 2019. La PrEP, le traitement révolutionnaire anti-VIH. *Sciences et Avenir*, v 1, p 2.
- ³¹ TRUVADA, <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/truvada-27128.html>, site consulté le 15 avril 2022.
- ³² HAS, avril 2019. La prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par ténofovir disoproxil/emtricitabine (TRUVADA® et ses génériques). *Bon usage du médicament*, p 5.
- ³³ De nouvelles recommandations de l'HAS pour accompagner la PrEP en ville, <https://vih.org/20210428/la-has-recommande-la-prep-en-ville/>, site consulté le 28 avril 2021.

- ³⁴ Qu'est ce que la PrEP: Prophylaxie pré-exposition ?, <https://vihclic.fr/fiches-conseils/medecins/prep-prophylaxie-pre-exposition/>, site consulté le 28 octobre 2021.
- ³⁵ Charlet D., 2019. La PrEP, le traitement révolutionnaire anti-VIH. *Sciences et Avenir*, n 1, p 2.
- ³⁶ Dossier : Tout savoir sur le TPE (PEP), <https://www.sida-info-service.org/dossier-tpe-pep/>, site consulté le 3 mars 2021.
- ³⁷ Traitement post-exposition : TPE | AtouSante », <https://www.atousante.com/risques-professionnels/risques-infectieux/accident-exposition-sang-aes/traitement-post-exposition/>, site consulté le 20 juin 2021.
- ³⁸ Arkell C., 2019. La prophylaxie post-exposition (PPE). *Catie*, n 1, p 6.
- ³⁹ Le traitement post-exposition au VIH | TPE | Crips Ile-de-France, <https://www.lecrips-idf.net/miscellaneous/decryptage-traitement-post-exposition-vih.htm>, site consulté le 18 novembre 2021.
- ⁴⁰ Biomnis, 2013. VIH biomnis. *Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées*, v 1, p 6.
- ⁴¹ Moudoulaud D., 2014. trod Vih et VHC. *Infectiologie*, Limoges, p 29.
- ⁴² Sérologie par VIH Clic, <https://vihclic.fr/fiches-conseils/medecins/serologie/>, consulté le 28 novembre 2020.
- ⁴³ TROD par VIH Clic, <https://vihclic.fr/fiches-conseils/medecins/trod/>, site consulté le 19 juin 2021.
- ⁴⁴ Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) du VIH – GERES, <https://www.geres.org/tests-rapides-dorientation-diagnostique-trod-du-vih/>, site consulté le 14 février 2021.
- ⁴⁵ Sérologie par VIH Clic, <https://vihclic.fr/fiches-conseils/medecins/serologie/>, site consulté le 28 novembre 2020.
- ⁴⁶ VIH/sida | virus | cycle viral | réplication | VIH | sous-type | multiplication | Crips Ile-de-France, <https://www.lecrips-idf.net/professionnels/dossiers-thematiques/vih-sida-bases-france/structure-VIH-cycle-replication.htm>, site consulté le 29/06/22 .
- ⁴⁷ Suivi de l'utilisation de la PrEP au VIH, <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/prep-vih-2020/>, site consulté le 1 décembre 2020.
- ⁴⁸ Suivi de l'adulte infecté par le VIH, https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/06_Suivi_de_1_adulte_infecte_par_le_VIH.pdf, site consulté le 13 novembre 2021.
- ⁴⁹ Nguewo, E. et Winkler, G., 2008. Recommandations nutritionnelles pratiques avec exemples de menus pour personnes vivant avec le VIH/SIDA en Afrique Noire. *The Pan African Medical Journal* 1, First edition, Afrique, p 32.
- ⁵⁰ Lando MJ., NMboua J., Tardy M., Noumsi N., Nzeuseu V., Kouanfack C., 2003. AFFECTIONS CUTANEO-MUQUEUSES AU COURS DE L'INFECTION A VIH/SIDA. *Medical education*, n 1, p 19.
- ⁵¹ solidarités-santé.gouv, 2008. Complications associées au VIH et aux traitements antirétroviraux. P 34.
- ⁵² Le «Patient de Londres», un second cas de rémission fonctionnelle du VIH », <https://vih.org/20190306/le-patient-de-londres-un-second-cas-de-remission-fonctionnelle-du-vih/>, site consulté le 6 mars 2021.
- ⁵³ «Cure» : Décès du patient de Berlin, <https://vih.org/20200924/cure-le-patient-de-berlin-en-soins-palliatifs/>, site consulté le 24 septembre 2021.
- ⁵⁴ Un cas supposé de rémission présenté à AIDS 2020, <https://vih.org/20200708/un-cas-suppose-de-remission-presente-a-aids-2020/>, site consulté le 2 mai 2021.
- ⁵⁵ Perron, A., 2014. Liens entre VIH, nutrition et sécurité alimentaire Module 4. *Catholic Relief Services*, p 19.
- ⁵⁶ Pothier, JB., mars 2016. Vivre avec le VIH. > La consultation médicale > Les règles hygiéno-diététiques > Bien vieillir avec le VIH. *Mag patients*, v 1, p 8.
- ⁵⁷ Peeters M., Chaix ML. et Delaporte E., juin 2008. Phylogénie des SIV et des VIH: Mieux comprendre l'origine des VIH. *Médecine/sciences*, n° 6-7, p 628.
- ⁵⁸ Amat-Roze JM., 2003. L'infection à VIH/sida en Afrique subsaharienne, propos géographiques. *Herodote*, n 4, p 155.
- ⁵⁹ Lachenal G., 2 juillet 2015. Searching for the Origins of AIDS. *Books & Ideas*, n 1, p 7.
- ⁶⁰ Gao, F., 4 février 1991. Origin of HIV-1 in the Chimpanzee Pan Troglodytes. *Nature* 397, n° 6718, p 436-41.
- ⁶¹ Pedinielli, M., 20 mars 2019. Le chirurgien de l'étrange : les singulières expériences du docteur Voronoff . *RetroNews - Le site de presse de la BnF*, n 1, p 1.
- ⁶² Vincent, I., 30 janvier 2021. Microbiologist Traces Possible Origin of AIDS Epidemic to WWI Soldier. *New York Post*, n 1, p 1.
- ⁶³ Akots, A., 26 avril 2021. The Colonization of Africa and the Propagation of HIV. *Linfield University Student Symposium: A Celebration of Scholarship and Creative Achievement*, n 1, p 4.
- ⁶⁴ La maladie du sommeil, <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-du-sommeil-0>, site consulté le 12 février 2022.
- ⁶⁵ Vidal, L., 2011. Sida et Tuberculose, la double peine?, *Espace Afrique*, n 9, p 381.
- ⁶⁶ Samri, A., 1 avril 2020. Le réservoir viral dans l'infection par le VIH-2, modèle d'une infection rétrovirale atténuée. *médecine/sciences*, n° 4, p 339.
- ⁶⁷ Le scandale du sang contaminé, <https://www.rts.ch/decouverte/sante-et-medecine/maladies-et-traitements/sida/4633908-le-scandale-du-sang-contamine.html>, site consulté le 13 février 2022.
- ⁶⁸ Kesava R., Kurapati V., 2016. Natural Products as Anti-HIV Agents and Role in HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND): A Brief Overview. *Frontiers in Microbiology*, n 6, p 14.
- ⁶⁹ Les terpènes et leurs propriétés thérapeutiques, <https://www.kalapa-clinic.com/fr/terpenes/>, consulté le 2 mai 2021.
- ⁷⁰ LES TERPENES, <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille/Terpenes.html>, consulté le 11 mars 2021.
- ⁷¹ WILLAND, N., 2017. Chimie organique - les terpènes. *StuDocu*, n 1, p 11.

- ⁷² Kashiwada, Y., 1 décembre 2000. Anti-AIDS Agents 38. Anti-HIV Activity of 3-O-Acyl Ursolic Acid Derivatives. *Journal of Natural Products*, n° 12, p 1622.
- ⁷³ Kingston K., Cragg M., 2010. Prostratin - an overview. *Comprehensive Natural Products*, n 2, p 7.
- ⁷⁴ Hurtel, JM., 2001. Phytothérapie : le mamala, Homolanthus nutans, SIDA, VIH et la prostratine, magazine d'information sur les plantes médicinales et la phytothérapie. *Phytomania*, n 6, p 2.
- ⁷⁵ Europe PMC, <https://europepmc.org/article/pmc/pmc7356874>, site consulté le 1 décembre 2021.
- ⁷⁶ Johnson E., Banack S., Cox P., 26 décembre 2008. Variability in Content of the Anti-AIDS Drug Candidate Prostratin in Samoan Populations of Homolanthus nutans. *Journal of Natural Products*, n° 12, p 2044.
- ⁷⁷ Pollier J., Goossens A.. Oleanolic Acid. *Phytochemistry*, n 77, p 15.
- ⁷⁸ Un composé naturel extrait de l'olive évite la croissance des cellules cancérogènes et prévient leur apparition, <https://cordis.europa.eu/article/id/110979-un-composant-naturel-extrait-de-lolive-evite-la-croissance-des-cellules-cancerigenes-et-previ/fr>, site consulté le 22 août 2021.
- ⁷⁹ ACIDE MASLINIQUE SIGMA - 68594 - 5MG - Laboratoires Humeau, <https://www.humeau.com/acide-maslinique-sigma-68594-5mg-24306859401.html>, site consulté le 24 septembre 2022.
- ⁸⁰ Kuo Y., Kuo M., avril 1997. Antitumor and Anti-AIDS Triterpenes from Celastrus Hindsii. *Phytochemistry*, n° 7, p 1281.
- ⁸¹ Celestine Blue | Electroactive Indicator | MedChemExpress », <https://www.medchemexpress.com/celestine-blue.html>, site consulté le 25 septembre 2022.
- ⁸² Protostane, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9548716>, site consulté le 1 octobre 2021.
- ⁸³ Zhao, M., 5 avril 2013. Protostane and Fusidane Triterpenes: A Mini-Review. *Molecules*, n° 4, p 4080.
- ⁸⁴ Prostratin, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/454217>, site consulté le 2 août 2022.
- ⁸⁵ Salah El Dine, R. 1 juin 2008. Anti-HIV-1 Protease Activity of Lanostane Triterpenes from the Vietnamese Mushroom Ganoderma colossum. *Journal of Natural Products*, n° 6, p 1026.
- ⁸⁶ Cassels K., Asencio M., 1 décembre 2011. Anti-HIV Activity of Natural Triterpenoids and Hemisynthetic Derivatives 2004–2009. *Phytochemistry Reviews*, n° 4, p 564.
- ⁸⁷ Chen, D., 1 janvier 1999. Novel Anti-HIV Lancilactone C and Related Triterpenes from Kadsura Lancilimba. *Journal of Natural Products*, n° 1, p 97.
- ⁸⁸ Lancilactone B, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/451864>, site consulté le 12 juin 2022.
- ⁸⁹ Acide ursolique | owlapps, http://www.owlapps.net/owlapps_apps/articles?id=10619645, site consulté le 24 mars 2022.
- ⁹⁰ Gar-Lee Yue, G., 12 octobre 2016. New Potential Beneficial Effects of Actein, a Triterpene Glycoside Isolated from Cimicifuga Species, in Breast Cancer Treatment. *Scientific Reports*, n 6, p 352.
- ⁹¹ Actéine | Autres substances de référence pour CLHP| Carl Roth - Suisse, <https://www.carlroth.com/ch/fr/autres-substances-de-reference-pour-clhp/acteine/p/1080.1>, site consulté le 25 avril 2021.
- ⁹² LES PHENOLS, https://tice.acmontpellier.fr/ABCDORGA/Famille/Produit/LESPHENOLS.html#Propri%C3%A9t%C3%A9s_chimiques, site consulté le 30 mai 2021.
- ⁹³ Saravanan D., Thirumalai D., Viswambaran I., 2015. Anti-HIV flavonoids from natural products: A systematic review. *J. K. Welfare and Pharmascope Foundation*, n 6, p 255.
- ⁹⁴ Baicalin (NSC-661431), <https://www.selleckchem.com/products/Baicalin.html>, site consulté le 4 septembre 2021.
- ⁹⁵ Baicaline : sources, propriétés et vertus, <https://nutrixeal-info.fr/index/baicaline/>, site consulté le 27 décembre 2020.
- ⁹⁶ Sener, B., 2012. Biodiversity: Biomolecular Aspects of Biodiversity and Innovative Utilization. Third edition, p 397.
- ⁹⁷ Meragelman M., McKee C., Boyd R., 1 avril 2001. Anti-HIV Prenylated Flavonoids from *Monotes Africanus*. *Journal of Natural Products*, n° 4, p 548.
- ⁹⁸ Kim, Y., 25 août 2013. Quercetin-3-O-(2"-Galloyl)- α -l-Rhamnopyranoside Prevents TRAIL-Induced Apoptosis in Human Keratinocytes by Suppressing the Caspase-8- and Bid-Pathways and the Mitochondrial Pathway. *Chemico-Biological Interactions*, n° 3, p 152.
- ⁹⁹ Feng, B., 1 janvier 2003. Biflavonoids from *Stellera Chamaejasme*. *Pharmaceutical Biology*, n° 1, p 61.
- ¹⁰⁰ Lu, K., 11 septembre 2019. Total Synthesis of Wikstrol A and Wikstrol B. *Organic & Biomolecular Chemistry*, n° 35, p 8213.
- ¹⁰¹ Xanthohumol D | MedChemExpress, <https://www.medchemexpress.com/xanthohumol-d.html>, site consulté le 15 septembre 2021.
- ¹⁰² TAXIFOLINE FLUKA- Laboratoires Humeau, <https://www.humeau.com/taxifoline-fluka-78666-25mg-24307866600.html>, site consulté le 12 février 2021.
- ¹⁰³ Kaempferol, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280863>, site consulté le 23 juin 2022.
- ¹⁰⁴ Nahar, L., octobre 2020. Naturally Occurring Calanolides: Occurrence, Biosynthesis, and Pharmacological Properties Including Therapeutic Potential. *Molecules*, n 25, p 23.
- ¹⁰⁵ swertifrancheide | 155740-03-7, https://m.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_CN_CB81367348.htm, site consulté le 1 décembre 2021.
- ¹⁰⁶ macluraxanthone B (CHEBI:66649), <https://www.ebi.ac.uk/chebi/chebiOntology.do?chebiId=CHEBI:66649>, site consulté le 29 décembre 2021.
- ¹⁰⁷ MACLURAXANTHONE-B - Optional[MS] - Spectrum - SpectraBase, <https://spectrabase.com/spectrum/G1mb16fe3yy>, site consulté le 23 décembre 2021.

- ¹⁰⁸ Bashige Chiribagula, V., 2013. Etude ethnobotanique, biologique et chimique des plantes réputées antipaludéennes à lubumbashi en RD Congo - valentin Bashige Chiribagula. *thèse pharmacie*, p 128.
- ¹⁰⁹ Checker, R., juillet 2009. Anti-Inflammatory Effects of Plumbagin Are Mediated by Inhibition of NF-KappaB Activation in Lymphocytes. *International Immunopharmacology*, n° 8, p 958.
- ¹¹⁰ Plumbagin | CAS 481-42-5, <https://www.scbt.com/fr/p/plumbagin-481-42-5;jsessionid=bD>, site consulté le 12 février 2021.
- ¹¹¹ 1,4-Naphthoquinone, <https://www.tcichemicals.com/BE/fr/p/N0040>, site consulté le 12 avril 2022
- ¹¹² LAKHANPAL, A., 14 octobre 2009. Compound from black walnut tree fights HIV. *The Johns Hopkins News-Letter*, n 6, p 2.
- ¹¹³ Juglone, <https://fr-academic.com/dic.nsf/frwiki/896046>, site consulté le 29 septembre 2021.
- ¹¹⁴ Crosby D., Bourke E., septembre 2010. Antiviral agents 2 Synthesis of trimeric naphthoquinone analogues of conocurvone and their antiviral evaluation against HIV. *Bioorganic and Medicinal chemistry*, n 17, p 25.
- ¹¹⁵ Crosby, I., 27 octobre 2008. Antiviral Agents. I. Synthesis and Antiviral Evaluation of Trimeric Naphthoquinone Analogues of Conocurvone. *Australian Journal of Chemistry*, n° 10, p 784.
- ¹¹⁶ LES LIGNANES », 4, http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharm3an_pharmacognosie19-lignanes.pdf, site consulté le 25 février 2021.
- ¹¹⁷ Lamblin, F., 1 mai 2008. Intérêt des lignanes dans la prévention et le traitement de cancers. *médecine/sciences* 24, n° 5, p 520.
- ¹¹⁸ Sulaimana S.F, Abdullah R, Eldeen I.M.S, 1 janvier 2011. In Vitro Antibacterial, Antioxidant, Total Phenolic Contents and Anti-HIV-1 Reverse Transcriptase Activities of Extracts of Seven Phyllanthus Sp. *South African Journal of Botany*, n° 1, p 79.
- ¹¹⁹ Rimando, A., 5 novembre 2007. New Lignans from *Anogeissus acuminata* with HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitory Activity. *Journal of Natural Products*, n° 7, p 904.
- ¹²⁰ Shimizu, M., 5 novembre 2007. Facile Synthesis and Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of 2,3-Bis(Pinacolatoboryl)-1,3-Butadiene. *Chemistry – An Asian Journal* 2, n° 11, p 1408.
- ¹²¹ Chen, D.F., 1 août 1997. Anti-Aids Agents—XXVI. Structure-Activity Correlations of Gomisin-G-Related Anti-HIV Lignans from *Kadsura Interior* and of Related Synthetic Analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 5, n° 8, p 1723.
- ¹²² Monolignols-Lignanes-Flavolignanes-Lignine, <https://tice.ac-montpellier.fr/ABC/DORGA/Famille5/MONOLIGNOLS.htm>, site consulté le 12 janvier 2022.
- ¹²³ Kashiwada, Y., 1 mars 1995. Anti-AIDS Agents, 18. Sodium and Potassium Salts of Caffeic Acid Tetramers from *Arnebia euchroma* as Anti-HIV Agents. *Journal of Natural Products*, n° 3, p 400.
- ¹²⁴ Structure chimique de l'acide caféique, illustration vectorielle 2d et 3d, isolé sur fond blanc, https://fr.123rf.com/photo_64180643_structure-chimique-de-lacide-caféique-illustration-vectorielle-2d-et-3d-isolé-sur-fond-blanc.html, site consulté le 15 mai 2021.
- ¹²⁵ Showing dietary polyphenol Chicoric acid, <http://phenol-explorer.eu/compounds/506>, site consulté le 27 avril 2021.
- ¹²⁶ Reinke, R., 1 septembre 2004. L-Chicoric Acid Inhibits Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integration in Vivo and Is a Noncompetitive but Reversible Inhibitor of HIV-1 Integrase in Vitro. *Virology* 326, n° 2, p 219.
- ¹²⁷ Robinson, E., 1 août 1998. L-Chicoric Acid, an Inhibitor of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Integrase, Improves on the in Vitro Anti-HIV-1 Effect of Zidovudine plus a Protease Inhibitor (AG1350). *Antiviral Research* 39, n° 2, p 111.
- ¹²⁸ Base de données d'ingrédients, <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/nd-bdpsn/ingredReq.do?id=2982&lang=fra>, site consulté le 26 juin 2021.
- ¹²⁹ Mori, M., 20 novembre 2020. Inhibitory Effect of Lithospermic Acid on the HIV-1 Nucleocapsid Protein. *Molecules (Basel, Switzerland)*, n° 22, p 543.
- ¹³⁰ ACIDE LITHOSPERMIQUE B, <https://www.chemwhat.fr/acide-lithospermiq-b-cas-83415-79-6/>, site consulté le 30 décembre 2021.
- ¹³¹ Arunkumar J., Rajarajan S., 1 mai 2018. Study on Antiviral Activities, Drug-Likeness and Molecular Docking of Bioactive Compounds of *Punica Granatum L.* to Herpes Simplex Virus - 2 (HSV-2). *Microbial Pathogenesis*, n 118, p 309.
- ¹³² Seeram, P., 1 juin 2005. In Vitro Antiproliferative, Apoptotic and Antioxidant Activities of Punicalagin, Ellagic Acid and a Total Pomegranate Tannin Extract Are Enhanced in Combination with Other Polyphenols as Found in Pomegranate Juice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, n° 6, p 367.
- ¹³³ Yang, Y., mai 2013. Chebulagic Acid, a Hydrolyzable Tannin, Exhibited Antiviral Activity in Vitro and in Vivo against Human Enterovirus 71. *International Journal of Molecular Sciences*, n° 5, p 145.
- ¹³⁴ Nonaka, G., juin 1990. Anti-AIDS Agents, 2: Inhibitory Effects of Tannins on HIV Reverse Transcriptase and HIV Replication in H9 Lymphocyte Cells. *Journal of Natural Products* 53, n° 3, p 587-95.
- ¹³⁵ punicalin N ° CAS: 65995-64-4, <https://www.chemwhat.fr/punicalin-cas-65995-64-4/>, consulté le 25 novembre 2021.
- ¹³⁶ Ogata, T., novembre 1992. HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor from *Phyllanthus Niruri*. *AIDS Research and Human Retroviruses* 8, n° 11, p 1937-44.

- ¹³⁷ Chinsembu, C., 2 juin 2019. Chemical diversity and activity profiles of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors from plants. *Brazilian journal of pharmacognosy*, n 29 ,p 25.
- ¹³⁸ Cheol, J., aout 2022. Inhibitory Effects of Korean Medicinal Plants and Camelliatannin H from Camellia Japonica on Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease. *Phytotherapy Research: PTR* 16, n° 5, p 422-26.
- ¹³⁹ Lee, H.H., 31 mai 2016. Antiatherogenic Effect of Camellia Japonica Fruit Extract in High Fat Diet-Fed Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, n 1,p 15.
- ¹⁴⁰ Camelliatannin H », <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16132445>, site consulté le 12 mars 2022.
- ¹⁴¹ Müller Kratz J, aout 2008. Anti-HSV-1 and Anti-HIV-1 Activity of Gallic Acid and Pentyl Gallate. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz* 103, n° 5, p 437-442.
- ¹⁴² 1-Galloyl-Glucose | 13405-60-2 ,https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB51468510.htm, site consulté le 24 aout 2022.
- ¹⁴³ Gallique (acide) — acadpharm, [https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Gallique_\(acide\)](https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Gallique_(acide)), site consulté le 20 février 2021.
- ¹⁴⁴ Mallotojaponin », <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/122659>, site consulté le 8 février 2022.
- ¹⁴⁵ Nakane H, 29 juillet 1991. Inhibition of HIV-Reverse Transcriptase Activity by Some Phloroglucinol Derivatives. *FEBS Letters* 286, n° 1-2, p 83-85.
- ¹⁴⁶ Kumari N, 3 septembre 2015. Inhibition of HIV-1 by curcumin A, a novel curcumin analog. *Drug Design, Development and Therapy* 9, p 505-560.
- ¹⁴⁷ Curcumine : Analyse de ses propriétés et bienfaits santé, <https://www.santescience.fr/curcumine/>, site consulté le 4 octobre 2021.
- ¹⁴⁸ Gustafson R, mai 1992. HIV Inhibitory Natural Products. 6. The Peltatols, Novel HIV-Inhibitory Catechol Derivatives from Pothomorphe Peltata. *The Journal of Organic Chemistry* 57, n° 10, p 2809-2811.
- ¹⁴⁹ Peltatol A, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5467341>, site consulté le 3 mars 2021.
- ¹⁵⁰ Carte mentale : ALCALOÏDES - Encyclopædia Universalis, <https://www.universalis.fr/carte-mentale/alcaloides/>, site consulté le 8 janvier 20201.
- ¹⁵¹ GALCALOIDES, <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille2/ALCALOIDES.htm>, site consulté le 19 mars 2021.
- ¹⁵² Loya L., 15 novembre 1999. Polycitone A, a Novel and Potent General Inhibitor of Retroviral Reverse Transcriptases and Cellular DNA Polymerases. *The Biochemical Journal* 344, n 2, p 85-92.
- ¹⁵³ Polycitone A, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/475567>, site consulté le 10 mars 2021.
- ¹⁵⁴ Nokta M, Albrecht T, Pollard R, octobre 1993. Papaverine Hydrochloride: Effects on HIV Replication and T-Lymphocyte Cell Function. *Immunopharmacology* 26, n° 2, p 181-85.
- ¹⁵⁵ Turano A, 2 avril 1989. Inhibitory Effect of Papaverine on HIV Replication in Vitro. *AIDS Research and Human Retroviruses* 5, n° 2, p 183-192.
- ¹⁵⁶ Papavérine (chlorhydrate de) — acadpharm, [https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Papav%C3%A9rine_\(chlorhydrate_de\)](https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Papav%C3%A9rine_(chlorhydrate_de)), site consulté le 29 février 2021.
- ¹⁵⁷ Ahmed N, 15 avril 2010. Synthesis and Anti-HIV Activity of Alkylated Quinoline 2,4-Diols. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 18, n° 8, p 2872-2879.
- ¹⁵⁸ Buchapine, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/461150>, site consulté le 20 juillet 2021.
- ¹⁵⁹ Nitidine, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4501>, site consulté le 21 juillet 2021.
- ¹⁶⁰ Bouquet J, décembre 2012. Biological Activities of Nitidine, a Potential Anti-Malarial Lead Compound. *Malaria Journal* 11, n° 1, p 67.
- ¹⁶¹ Rahman A, 2000. Bioactive Natural Products. Editions Elsevier, 1ère édition v 21, p 826.
- ¹⁶² O-Demethylbuchenavianine, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5352072>, site consulté le 11 janvier 2022.
- ¹⁶³ Beutler J, février 1992. Anti-HIV and Cytotoxic Alkaloids from Buchenavia Capitata. *Journal of Natural Products* 55, n° 2, p 207-213.
- ¹⁶⁴ MEINGUET C, WOUTERS J, 2015. Les dérivés de l'harmine, Les dérivés de l'harmine, nouvelles molécules nouvelles molécules aux propriétés anticancéreuses : aux propriétés anticancéreuses : de la conception aux études in vivo. *Chimie nouvelle*, v 120, p 5.
- ¹⁶⁵ Harmine, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280953>, site consulté le 30 mai 2022.
- ¹⁶⁶ Calophyllum lanigerum - Useful Tropical Plants, <http://tropical.theferns.info/viewtropical.php?id=Calophyllum+lanigerum>, site consulté le 30 mai 2022.
- ¹⁶⁷ Cragg G, Newman D, 2022. Calophyllum - an overview | ScienceDirect Topics. *Advances in phytomedicine*, v 3, p 12.
- ¹⁶⁸ Two Potential Cures for HIV Were Found in Malaysian Forests. Here's How We Almost Lost Them, <https://cilisos.my/two-potential-cures-for-hiv-were-found-in-malaysian-forests-heres-how-we-almost-lost-them/>, site consulté le 14 janvier 2022.
- ¹⁶⁹ Calanolide A Uses, Benefits & Dosage - Drugs.Com Herbal Database, <https://www.drugs.com/npp/calanolide-a.html>, site consulté le 1 janvier 2022.
- ¹⁷⁰ Nahar L, octobre 2020. Naturally Occurring Calanolides: Occurrence, Biosynthesis, and Pharmacological Properties Including Therapeutic Potential. *Molecules*, v 25, p 13.
- ¹⁷¹ (+)-Calanolide A - an overview | ScienceDirect Topics, <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/calanolide-a>, site consulté le 12 février 2021.

- ¹⁷² Ma T, mars 2008. Chemical Library and Structure–Activity Relationships of 11-Demethyl-12-Oxo Calanolide A Analogues as Anti-HIV-1 Agents. *Journal of Medicinal Chemistry* 51, n° 5, p 1432-1446.
- ¹⁷³ Naithani R, 2010. Antiviral Activity of Phytochemicals: A Current Perspective. *Dietary Components and Immune Function*, v 1, p 421-468.
- ¹⁷⁴ Duncan W, Roy E, 1993. *Ancistrocladus korupensis* (Ancistrocladaceae): A New Species of Liana from Cameroon. *Novon* 3, n° 4, p 494-498.
- ¹⁷⁵ Nazrul Islam M, 25 avril 2017. AIDS Related Complexes (ARCs) Can Be Treated by Herbal Medicine: A Prospective Review. *Research & Reviews: Journal of Botanical Sciences* 6, n° 2, p12-15.
- ¹⁷⁶ Bringmann G, 1 aout 2016. HIV-Inhibitory Michellamine-Type Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloids from the Central African Liana *Ancistrocladus Congolensis*. *Phytochemistry*, v 128, p 71-81.
- ¹⁷⁷ Sathish Kumar D, Banji K, Sharathnath V, Harani A, Sudhakar K, Sudha P, 2010. A MEDICINAL POTENCY OF MOMORDICA CHARANTIA. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, v 1, p 6.
- ¹⁷⁸ La momordique (Momordica charantia) », <https://booksofdante.wordpress.com/2018/02/26/la-momordique-momordica-charantia/>, site consulté le 9 décembre 2021.
- ¹⁷⁹ Lee-Huangl S, Huang I, Nara L, Kung H, Huang P, Huar P, octobre 1990. MAP 30: a new inhibitor of HIV-1 infection and replication. *Science direct*, n 8, p 25.
- ¹⁸⁰ Wang Y, 12 novembre 1999. Solution Structure of Anti-HIV-1 and Anti-Tumor Protein MAP30: Structural Insights into Its Multiple Functions. *Cell* 99, n° 4, p 433-442.
- ¹⁸¹ Antiviral Effects of Bitter Melon (Momordica charantia), <http://www.superfoods-scientific-research.com/superfoods/antiviral-effects-of-bitter-melon.html>, site consulté le 13 octobre 2021.
- ¹⁸² Lectine Momordica charantia (melon poire amère) (MCL) Clinisciences; <https://www.clinisciences.com/achat/catectine-momordica-charantia-melon-5348.html>, site consulté le 15 février 2021.
- ¹⁸³ Lucas E, 2010. Chapter 35 - Health Benefits of Bitter Melon (Momordica Charantia). *Bioactive Foods in Promoting Health*, n 2, p 525-549.
- ¹⁸⁴ Nerurkar P, 2006. Lipid Lowering Effects of Momordica Charantia (Bitter Melon) in HIV-1-Protease Inhibitor-Treated Human Hepatoma Cells, HepG2. *British Journal of Pharmacology* 148, n° 8, p 156-164.
- ¹⁸⁵ Bortolotti M, Mercatelli D, Polito L, 2019. Momordica charantia, a Nutraceutical Approach for Inflammatory Related Diseases. *Frontiers in Pharmacology* 10, v 1, p 3.
- ¹⁸⁶ Papaverine, a vasodilator with antiviral activity », https://smw.ch/journalfile/view/article/ezm_smw/en/smw.2002.09951/8f8d995e3582cc0eaf0362847e8fff91f4c13fef/smw_2002_09951.pdf/rsrsc/jf, site consulté le 22 février 2021.
- ¹⁸⁷ Use of papaverine and its salts to fight AIDS, <https://patents.google.com/patent/DE3825397C2/en>, site consulté le 2 mars 2021.
- ¹⁸⁸ Hifnawy M, Muhtadi F, 1988. Analytical Profile of Papaverine Hydrochloride. *Analytical Profiles of Drug Substances*, vol. 17, p 367-447.
- ¹⁸⁹ Oeillette, Papaver Somniferum Illustration de vecteur , <https://fr.dreamstime.com/oeillette-papaver-somniferum-image125106035>, site consulté le 2 juin 2022.
- ¹⁹⁰ Rôle de la sumoylation dans les activités de SAMHD1, un facteur de restriction du VIH-1 dans les cellules non cyclantes », <https://www.researchgate.net/publication/342717370>, site consulté le 1 février 2021.
- ¹⁹¹ Je connais la structure du VIH, <http://vihmarseille-sainte-marguerite.docvitae.fr/2/post/2015/03/je-connaiss-la-structure-du-vih.html>, site consulté le 24 avril 2021.
- ¹⁹² Petit F, 1 octobre 2013. Interactions pharmacocinétiques entre préparations à base de plantes et médicaments : une revue des absences d'interactions démontrées cliniquement. *Phytothérapie* 11, n° 5, p 272-283.
- ¹⁹³ Hanna L, avril 1998. Herbs for HIV. *BETA: Bulletin of Experimental Treatments for AIDS: A Publication of the San Francisco AIDS Foundation*, v 1, p 36-42.
- ¹⁹⁴ Role of Ashwagandha (Withania Somnifera) in Immune Modulation: Proposed Influence in Immune-Regulation, https://opencommons.uconn.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1021&context=som_articles, site consulté le 22 juin 2021.
- ¹⁹⁵ Kesava R., Kurapati V., 2016. Natural Products as Anti-HIV Agents and Role in HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND): A Brief Overview. *Frontiers in Microbiology*, n 6, p 14.
- ¹⁹⁶ Farooqui A, 2018. « Ayurvedic Medicine for the Treatment of Dementia ». *Evid Based Complement Alternat Med*, v 1, p 8.
- ¹⁹⁷ L'ashwagandha, une merveille de la médecine ayurvédique, <https://www.onatera.com/FR/fr/conseils/stress/article-l-ashwagandha-une-merveille-de-la-medecine-ayurvedique>, site consulté le 1 mai 2021.
- ¹⁹⁸ Astragalus Root: Heart Benefits and Side Effects, <https://www.webmd.com/heart/astragalus-root-heart-benefits-side-effects>, site consulté le 14 mai 2021.
- ¹⁹⁹ Brush J, Mendenhall E, Guggenheim A, Chan T, Connelly E, Soumyanath A, Buresh R, Barrett R and Zwick H, 2019. The Effect of Echinacea purpurea, Astragalus membranaceus and Glycyrrhiza glabra on CD69 Expression and Immune Cell Activation in Humans. *PHYTOTHERAPY RESEARCH*, v 20, p 9.
- ²⁰⁰ L'Astragalus membranaceus, une plante médicinale légendaire - Anti-âge - Nutranews, <https://www.nutranews.org/fr--antiage--lastragalus-membranaceus-une-plante-medicinale-legendaire--1413>, site consulté le 29 avril 2021.
- ²⁰¹ The Cat's Claw, a Miracle Cure from the Jungle, <https://www.europeanscientist.com/en/features/the-cats-claw-a-miracle-cure-from-the-jungle/>, site consulté le 27 mars 2021.

- ²⁰² Müller A, Kanfer I, 2011. Potential Pharmacokinetic Interactions between Antiretrovirals and Medicinal Plants Used as Complementary and African Traditional Medicines. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 32, n° 8, p 458-470.
- ²⁰³ Life E, 28 février 2020. *Uncaria Tomentosa*. *Elisirlife: Blog and News about Supplements*, v 1, P 1.
- ²⁰⁴ Katiyar S, décembre 2002. Treatment of Silymarin, a Plant Flavonoid, Prevents Ultraviolet Light-Induced Immune Suppression and Oxidative Stress in Mouse Skin. *International Journal of Oncology* 21, n° 6, p 1213-1222.
- ²⁰⁵ Chardon-Marie (Silybum Marianum), https://www.picturethisai.com/fr/wiki/Silybum_marianum.html, site consulté le 3 janvier 2021.
- ²⁰⁶ Qu'est-ce qu'une plante [adaptogène] ? », <https://fr.arkopharma.com/blogs/nos-conseils-sante/quest-ce-quune-plante-adaptogene>, site consulté le 6 janvier 2021
- ²⁰⁷ Ginseng: What Is It, Benefits, Uses, Side Effects, <https://ro.co/health-guide/ginseng-what-is-it/>, site consulté le 1 mars 2021.
- ²⁰⁸ Sung H, avril 2005. Korean Red Ginseng Slows Depletion of CD4 T Cells in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Patients. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 12, n° 4, p 497-501.
- ²⁰⁹ Ginseng Américain (panax Quinquifolius), <https://www.graines-baumaux.fr/251952-ginseng-americaain-panax-quinquefolius.html>, site consulté le 3 mars 2022.
- ²¹⁰ Basnet P, Skalko-Basnet N, 2011. Curcumin: An Anti-Inflammatory Molecule from a Curry Spice on the Path to Cancer Treatment. *Molecules*, v 16, p 32.
- ²¹¹ AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail », <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2019SA0111.pdf>, site consulté le 1 décembre 2021.
- ²¹² Curcuma Longa, https://www.picturethisai.com/fr/wiki/Curcuma_longa.html, site consulté le 12 février 2021.
- ²¹³ Cao Y, 4 décembre 2018. Probabilistic Control of HIV Latency and Transactivation by the Tat Gene Circuit. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115, n° 49, p 12.
- ²¹⁴ Wang X., juillet 2014. Research on Effect of Ginkgo Aglucone Flavone to Human Body Organs and Immune Function. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 27, n° 4, p 1099-1102.
- ²¹⁵ Jung F, mai 1990. Effect of Ginkgo Biloba on Fluidity of Blood and Peripheral Microcirculation in Volunteers. *Arzneimittel-Forschung* 40, n° 5, p 589-93.
- ²¹⁶ Tryoen-Tóth P, 1 décembre 2013. Troubles cognitifs et infection par le VIH-1 - La protéine Tat altère la neurosécrétion. *médecine/sciences* 29, n° 12, 1069-70.
- ²¹⁷ Ginkgo biloba, <https://jardiner-en-ligne.fr/arbres-d-ornement/378-ginkgo-biloba.html>, site consulté le 9 mars 2021.
- ²¹⁸ Contribution à l'étude de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.), <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733705/document>, site consulté le 8 juin 2021.
- ²¹⁹ Glycyrrhiza Glabra (Licorice), <https://www.weleda.fr/ingredients/g/glycyrrhiza-glabra-licorice-root-extract>, site consulté le 2 août 2021.
- ²²⁰ Alok S, juin 2013. Plant profile, phytochemistry and pharmacology of *Asparagus racemosus* (Shatavari): A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 3, n° 3, p 242-51.
- ²²¹ *Asparagus racemosus* - Isagara, <https://lavierebelle.org/asparagus-racemosus-isagara>, site consulté le 24 octobre 2021.
- ²²² COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON HYPERICUM PERFORATUM L., HERBA (WELL-ESTABLISHED MEDICINAL USE), https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-well-established-medicinal-use_en.pdf, site consulté le 2 avril 2021.
- ²²³ Risques liés à l'utilisation du millepertuis - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Risques-liés-a-l-utilisation-du-millepertuis?> site consulté le 23 mai 2021.
- ²²⁴ Millepertuis (*Hypericum perforatum* L), <https://www.walaarzneimittel.ch/fr/qui-sommes-nous/substances-naturelles/lexique-des-plantes-medicinales-a-z/millepertuis.html>, site consulté le 1 décembre 2021.
- ²²⁵ Hamidpour M, 2014. Chemistry, Pharmacology, and Medicinal Property of Sage (*Salvia*) to Prevent and Cure Illnesses such as Obesity, Diabetes, Depression, Dementia, Lupus, Autism, Heart Disease, and Cancer. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 4, n° 2, p 82-88.
- ²²⁶ European Union herbal monograph on *Salvia officinalis* L., folium, https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-salvia-officinalis-l-folium-revision-1_en.pdf, site consulté le 4 octobre 2022.
- ²²⁷ *Salvia officinalis* L. - Préservons la Nature, <https://www.preservons-la-nature.fr/flore/taxon/4209.html>, site consulté le 3 septembre 2022.
- ²²⁸ Lopresti A, mars 2017. *Salvia* (Sage): A Review of its Potential Cognitive-Enhancing and Protective Effects. *Drugs in R&D* 17, n° 1, p 53-64.
- ²²⁹ Manap A, 31 juillet 2019. *Bacopa monnieri*, a Neuroprotective Lead in Alzheimer Disease: A Review on Its Properties, Mechanisms of Action, and Preclinical and Clinical Studies. *Drug Target Insights*, v 13, p 25.
- ²³⁰ Bruneton J, 1993. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Editions Tec&Doc, 1ère édition, 4 vol, p 1269.
- ²³¹ *Bacopa monnieri* Bacopa, Herb est une plante médicinale utilisée en médecine ayurvédique, aussi connu sous le nom de "Brahmi", <https://www.alamyimages.fr/bacopa-monnieri-bacopa-herb-est-une-plante-medicinale-utilisee-en-medecine-ayurvedique-aussi-connu-sous-le-nom-de-brahmi-un-memoire-de-fines-herbes-image248333939.html>, site consulté le 26 septembre 2021.
- ²³² Lyons L, Nambiar D, 2005. Un guide pratique des plantes médicinales pour les personnes vivant avec le VIH. Editions Sage Collection, 1ère édition, p 60.

- ²³³ Voltchek I, 1996. Potential Therapeutic Efficacy of Ukrain (NSC 631570) in AIDS Patients with Kaposi's Sarcoma. *Drugs Under Experimental and Clinical Research* 22, n° 3-5, p 283-86.
- ²³⁴ CHELIDONIUM MAJUS en homéopathie : indications et posologie, <https://homeophyto.topsante.com/medicaments/medicaments-homeopathiques/chelidonium-majus-1401.html>, site consulté le 2 décembre 2020.
- ²³⁵ Quel est l'effet réel de la marijuana sur la prise de poids? - Faculté de médecine - Université de Montréal, <https://medecine.umontreal.ca/2015/06/30/quel-est-le-vrai-effet-du-marijuana-sur-la-prise-de-poids/>, site consulté le 22 novembre 2021.
- ²³⁶ Sansone A, Sansone L, 2014. Marijuana and Body Weight. *Innovations in Clinical Neuroscience* 11, n° 7-8, p 50-54.
- ²³⁷ Does Ashwagandha Produce Weight Gain?, <https://www.livestrong.com/article/475428-does-ashwagandha-produce-weight-gain/>, site consulté le 8 novembre 2021.
- ²³⁸ Astani A, Reichling J, 2011. Melissa officinalis Extract Inhibits Attachment of Herpes Simplex Virus in vitro. *Chemotherapy*, v 10, p 8.
- ²³⁹ Mélisse officinale BIO, <https://www.aromatiquebio.fr/produit/melisse-officinale-bio/>, site consulté le 23 octobre 2021.
- ²⁴⁰ Janil A, Mehta A, 2006. Effect of Allium Sativum on Cytochrome P450 and Possible Drug Interactions. *Advances in Traditional Medicine* 6, n° 4, p 274-85.
- ²⁴¹ Abbas Hashemi S, 2019. Pharmacological Effect of Allium Sativum on Coagulation, Blood Pressure, Diabetic Nephropathy, Neurological Disorders, Spermatogenesis, Antibacterial Effects. *AIMS Agriculture and Food* 4, n° 2, p 386-398.
- ²⁴² Ail (allium sativum), <http://lejardinduchatnoir.over-blog.com/2017/02/ail-allium-sativum.html>, site consulté le 14 octobre 2021.
- ²⁴³ Nenoff P, Hausteil U, Brandt W, 1996. Antifungal Activity of the Essential Oil of Melaleuca Alternifolia (Tea Tree Oil) against Pathogenic Fungi in Vitro. *Skin Pharmacology: The Official Journal of the Skin Pharmacology Society* 9, n° 6, p 388-394.
- ²⁴⁴ Définition | Tea Tree - Melaleuca alternifolia, <https://www.futura-sciences.com/planete/definitions/arbre-tea-tree-17056/>, site consulté le 3 octobre 2021.
- ²⁴⁵ Croaker A, 27 aout 2016. Sanguinaria canadensis: Traditional Medicine, Phytochemical Composition, Biological Activities and Current Uses. *International Journal of Molecular Sciences* 17, n° 9, p 1414.
- ²⁴⁶ Sanguinaria canadensis, savoir que sanguinaire, est une herbacée vivace, plantes cultivées dans le jardin mais une plante qui est originaire de l'Est Photo Stock, <https://www.alamyimages.fr/photo-image-sanguinaria-canadensis-savoir-que-sanguinaire-est-une-herbacee-vivace-plantes-cultivees-dans-le-jardin-mais-une-plante-qui-est-originaire-de-l-est-131040366.html>, site consulté le 3 septembre 2022.
- ²⁴⁷ Zadeh B, Moradi Kor N, 2014. Physiological and pharmaceutical effects of Ginger (Zingiber officinale Roscoe) as a valuable medicinal plant. *Pelagia Research Library*, v 4, p 4.
- ²⁴⁸ Propriétés huile essentielle Gingembre / Zingiber officinalis, <https://www.myrteiformations.com/index.php?mod=aromatheque&act=fiche&ind=22>, site consulté le 12 septembre 2022.
- ²⁴⁹ Plantago ovata, <https://fr-academic.com/dic.nsf/frwiki/1344498>, site consulté le 13 février 2022.
- ²⁵⁰ Göbel H, juin 2016. Peppermint oil in the acute treatment of tension-type headache. *Schmerz (Berlin, Germany)*, n° 3, p 295-310.
- ²⁵¹ Menthe poivrée - Phytothérapie, <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/menthe-poivree-mentha-piperita.html>, site consulté le 23 avril 2022.
- ²⁵² Graines de Mentha x piperita - Menthe poivrée, <https://www.boutique-vegetale.com/p/menthe-poivree-mentha-x-piperita>, site consulté le 5 mars 2022.
- ²⁵³ Bordes C, 2008. EVALUATION DE LA CONSOMMATION DE PRODUITS EN AUTOMÉDICATION PAR DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE. *Hopipharm*, n 7, p 1.
- ²⁵⁴ Hedrine : Herb Drug Interaction Database: Enter, <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/>, site consulté le 26 septembre 2022.
- ²⁵⁵ Liverpool HIV Interactions, <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>, site consulté le 12 octobre 2021.
- ²⁵⁶ Bordes C, Leguelinel-Blache G, Lavigne J.P, Mauboussin J.M, Laureillard D, Faure H, Rouanet I, Sotto A, 2020. Interactions between antiretroviral therapy and complementary and alternative medicine: a narrative review. *CMI*, v 26, p 10.
- ²⁵⁷ Müller A, Kanfer I, 2011. Potential Pharmacokinetic Interactions between Antiretrovirals and Medicinal Plants Used as Complementary and African Traditional Medicines. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, v 8, p 470
- ²⁵⁸ Hyperici Herba, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/hyperici-herba>, site consulté le 13 octobre 2021.
- ²⁵⁹ Les interactions entre plantes et médicaments, <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00641779/document>, site consulté le 15 juillet 2021.
- ²⁶⁰ Allii Sativi Bulbus, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/allii-sativi-bulbus>, site consulté le 2 février 2022.
- ²⁶¹ Allicin, Antibacterial and antifungal agent, <https://www.abcam.com/allicin-antibacterial-and-antifungal-agent-ab141894.html>, site consulté le 3 septembre 2021.
- ²⁶² Ginkgo Folium, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/ginkgo-folium>, site consulté le 15 octobre 2022.
- ²⁶³ Ginsenoside Rh7, <https://www.medchemexpress.com/ginsenoside-rh7.html>, site consulté le 13 septembre 2022. 133

²⁶⁴ Un vaccin contre le VIH passe avec succès une première phase d'essai clinique », <https://www.pourquoidoctor.fr/Articles/Question-d-actu/35315-Un-vaccin-VIH-passe-succes-phase-d-essai-clinique>. Site consulté le 13 février 2021.

²⁶⁵ Using Nanotechnology in HIV Treatment, <https://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=3247>, site consulté le 3 mars 2021.

²⁶⁶Thésaurus des traitements VIH/sida, https://www.catie.ca/ga-pdf.php?file=pdf/Thesaurus/french_thesaurus.pdf, site consulté le 24 mai 2021.

Abréviations :

MA : matrice
Gp41 : glycoprotéine 41
Gp120 : glycoprotéine 120
LT CD4 : lymphocyte CD4
IST : infection sexuellement transmissible
P24 : protéine p24
TROD : test rapide d'orientation diagnostique
SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise
INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
IP : inhibiteur de la protéase
3TC : Lamivudine
FTC : Emtricitabine
TDF : Ténofovir disoproxyl
ABC : Abacavir
TAF : Ténofovir alafenamide
IPP : inhibiteur de la pompe à proton
M1 : au bout d'un mois
M3 : au bout de trois mois
PREP : pre exposure prophylaxis
CEGIDD : centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic
TPE : traitement post-exposition
AES : accident d'exposition au sang
CPEF : centre de planification ou d'éducation familiale
PMI : protection maternelle et infantile
PCR : Polymerase Chain Réaction
AC : anticorps
OMS : Organisme mondial de la santé
NFS : numération formule sanguine
HTA : hypertension artérielle
HBA1C : hémoglobine glyquée A1C
IMC : indice masse corporelle
VHC : hépatite C
LCR : liquide céphalo rachidien
SNC : système nerveux central
DFG : débit de filtration glomérulaire
HIVAN : HIV associated nephropathy
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
AZT : Zidovudine
RDC : République démocratique du Congo
VIS : virus de l'immunodéficience simienne
Cpz-gab : chimpanzé
CFCO : chemin de fer Congo-Océan
EAS : exposition accidentelle au sang
Gor : gorille
IPP : isopentényl-pyrophosphate

DMAPP : diméthylallyl-pyrophosphate
GGPP : géranylgéranyl-pyrophosphate
EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments
LH : Hormone lutéinisante
NCI : National Cancer Institute
HSV : virus Herpès simplex
IMAO : inhibiteurs de monoamine oxydase
FDA : the US Food and Drug Administration
UICN : l'Union Internationale pour la Conservation de la Nature
MCL : Momordica charantia
HMG-CoA réductase : hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase
IgG : immunoglobuline G
EMA : Agence européenne des médicaments
ADME : absorption, distribution, métabolisme, élimination

Nom : Mellado
Prénom : Théo

Titre de la thèse :

ETAT DES LIEUX CONCERNANT LA RECHERCHE DE SUBSTANCES D'ORIGINE NATURELLE À ACTIVITÉS ANTI-VIH ET RISQUES DE L'AUTOMÉDICATION PAR LES PLANTES DANS LE CADRE DE LA PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS DU VIH ET DES EFFETS SECONDAIRES LIÉS AUX TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX.

Mots-clés :

VIH, phytothérapie, pharmacognosie, traitement

Résumé :

Après une description du virus de l'immuno-déficience humaine et de sa prise en charge actuelle, ce travail a porté sur les plantes et leurs métabolites d'intérêt qui ont intéressé la communauté scientifique comme potentiels antirétroviraux contre l'infection au VIH-1. Certaines plantes trop toxiques, de biodisponibilité réduite ou peu efficaces ont été abandonnées. De bons résultats ont été observés entre autres avec le (+)-calanolide A isolé de *Calophyllum lanigerum*, la michellamine B issue d'*Ancistrocladus korupensis*, la papavérine isolée de *Papaver somniferum* et la MAP30 obtenue à partir de *Momordica charantia*. Différentes étapes du cycle de réplication du virus sont impactées par ces métabolites.

Dans un deuxième temps, cette thèse s'est intéressée à certaines plantes pouvant être retrouvées dans des produits de santé ou nutritionnels à base de plantes et utilisées parfois en automédication par les patients pour prendre en charge des complications liées au VIH-1 ou des effets indésirables liés aux antirétroviraux. Cette thèse souligne que le pharmacien a un rôle très important au comptoir pour sensibiliser les patients aux risques de l'automédication et notamment aux risques d'interactions entre certaines plantes et les antirétroviraux. Il devra les orienter vers les bonnes plantes, en concertation avec leur médecin, si les patients souhaitent vraiment utiliser la phytothérapie en complément de leur thérapeutique principale. Le pharmacien sera là pour répondre aux inquiétudes des patients et leur permettre d'améliorer leur qualité de vie.

After a description of the human immunodeficiency virus and its current treatment, this thesis focused on plant species and their metabolites that have interested the scientific community as potential antiretrovirals against HIV-1 infection. Some plants, that are too toxic, with reduced bioavailability or not very effective, have been abandoned. Good results have been observed, among others, with (+)-calanolide A isolated from *Calophyllum lanigerum*, michellamine B obtained from *Ancistrocladus*

korupensis, papaverine isolated from *Papaver somniferum* and MAP30 obtained from *Momordica charantia*. Different stages of the virus replication cycle are impacted by these metabolites.

Secondly, this thesis focused on some plants that can be found in herbal health or nutritional products, and sometimes used in self-medication by patients, to manage complications related to HIV-1 or side effects related to antiretrovirals. This thesis emphasizes that the pharmacist has a very important role to make patients aware of the risks of self-medication and in particular the risks of interactions between certain plants and antiretrovirals. The pharmacist will have to direct them towards the good plants, in consultation with their doctor, if the patients really wish to use phytotherapy in addition to their main therapy. The pharmacist will be there to respond to patients' concerns and help them improve their quality of life.

Membres du jury :

Président : Aliouat-Denis, Cécile-Marie, Maître de conférences HDR en parasitologie

Assesseur(s) : Rivière, Céline, Docteur en pharmacie et maître de conférences HDR en pharmacognosie

Membre(s) extérieur(s) : Houze, Stéphanie, Docteur en Pharmacie, Pharmacien adjoint à Dourges