

Physiopathologie de l'infection par le VIH-2

Physiopathology of HIV-2 infection

Benoît Visseaux
Quentin Le Hingrat
Florence Damond
Charlotte Charpentier
Diane Descamps

Paris University, AP-HP,
Hôpital Bichat-Claude-Bernard,
IAME, Inserm,
Laboratoire de virologie,
46 rue Henri-Huchard
75018 Paris, France

Résumé. Le virus du VIH-2 est peu répandu dans le monde, avec seulement un à trois millions de personnes infectées principalement en Afrique de l'Ouest. Le VIH-2 est aussi responsable d'une infection atténuée comparée à l'infection par le VIH-1. L'infection VIH-2 se caractérise ainsi par des charges virales faibles et fréquemment indétectables, ainsi que par une évolution plus lente vers le stade sida. Décrire les différences dans l'histoire naturelle de l'infection observées chez les patients infectés par l'un de ces deux virus, puis déterminer les mécanismes expliquant la moindre pathogénicité du VIH-2, est essentiel pour mieux comprendre l'infection VIH. Les études menées jusqu'à aujourd'hui ont permis d'identifier à la fois des facteurs liés à l'hôte et d'autres liées au virus concourant à la fois à un meilleur contrôle immunitaire et à une réplication virale atténuée. Dans cette revue, nous passons en revue l'origine et l'épidémiologie du VIH-2, l'histoire naturelle de l'infection, les principaux outils virologiques du suivi de l'infection et les principaux mécanismes identifiés expliquant l'infection atténuée du VIH-2. Nous indiquons aussi certains points restant encore à explorer.

Mots clés : VIH-2, physiopathologie, virulence, épidémiologie

Abstract. The HIV-2 virus is not widely spread worldwide, with only one to three million infected people, mainly in West Africa. HIV-2 is responsible for an attenuated infection compared to HIV-1. Thus, HIV-2 infection is characterized by low and frequently undetectable viral loads and a slower course to AIDS. Describing the infection natural history differences between these two viruses, and then determining the mechanisms underlying the HIV-2 lower pathogenicity, is essential to identify the mechanisms underlying the immunopathogenicity of HIV infection. Studies conducted to date have identified both host-related and virus-related factors contributing to an improved immune control and the attenuated viral replication. In this review, we summarize the origins and epidemiology of HIV-2, the natural history of infection, the main virological tools for monitoring the infection course, and the main mechanisms explaining the attenuated infection of HIV-2. We also indicate the points remaining to be explored.

Key words: HIV-2, physiopathology, virulence, epidemiology

Introduction

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)-1 a été identifié à l'Institut Pasteur de Paris en 1983 [1]. L'existence d'un second virus VIH distinct, VIH-2, a été suspectée deux ans plus tard en 1985 avec l'observation de profils sérologiques inhabituels chez des patients sénégalais [2]. En 1986,

le VIH-2 a été isolé pour la première fois chez deux patients suivis au Portugal par la même équipe de l'Institut Pasteur que celle ayant isolé le VIH-1 [3].

Trente ans plus tard, en 2017, approximativement 36,9 millions de personnes étaient infectées par le VIH [4]. Depuis 1996, les nouvelles combinaisons de traitements antirétroviraux permettent de stopper la réplication virale, la progression de la maladie et le développement du *treatment as prevention* (TasP) contribue à diminuer le nombre de nouvelles personnes infectées. Le TasP ne peut cependant pas être appliqué partout et, malgré ces avancées, l'épidémie

Correspondance : B. Visseaux
<benoit.visseaux@aphp.fr>

progresses encore lentement. Il n'existe toujours pas de traitement permettant la guérison des patients qui doivent donc être traités à vie, conduisant à l'accumulation des effets indésirables, aux difficultés d'observances et à l'émergence de résistance.

Bien que la grande majorité des infections soient liées au VIH de type 1 (VIH-1), le VIH de type 2 (VIH-2) est estimé responsable d'un à trois millions d'infections principalement en Afrique de l'Ouest. Ce virus a une origine simienne très différente du VIH-1, qui émane des SIV infectant les chimpanzés et les gorilles, car il provient des SIV infectant les sooty mangabey. Ces origines simiennes diverses induisent de nombreuses différences de pathogénicité entre les deux infections malgré une structure virale et une organisation génomique similaires. Ainsi, l'infection par le VIH-2 est décrite comme atténuée et se caractérise par de plus faibles charges virales et taux de transmission, ainsi que par une évolution plus lente de la maladie, que le VIH-1.

Décrire et comprendre ces différences et les facteurs les expliquant est une opportunité importante pour la compréhension des mécanismes de l'infection par le VIH et le développement de nouvelles approches thérapeutiques. Aujourd'hui, un nombre important de recherches ont permis de mettre en lumière plusieurs de ces différences, même si beaucoup reste encore à faire.

Dans cette revue, nous décrivons les différences virologiques et physiopathologiques observées entre les infections VIH-1 et VIH-2 (*tableau 1*), ainsi que les principaux mécanismes expliquant en partie le caractère atténué de l'infection par le VIH-2.

Origine et épidémiologie des VIH

Quatre événements de transmission zoonotiques distincts ont été identifiés pour le VIH-1 : deux introductions de SIV_{cpz} (infectant les chimpanzés) dans la population humaine ayant conduit aux groupes M et N ; et deux événements d'introduction de SIV_{gor} (infectant les gorilles) ayant conduit aux groupes O et P [5]. Concernant les ancêtres simiens du VIH-2, ils ont été identifiés parmi les SIV_{smm} infectant les sooty mangabey (*Cercocebusatys*). À ce jour, dix événements de transmission zoonotiques ont été détectés et ont conduit à distinguer neuf groupes différents (A à I), le groupe F étant séparé en deux sous-types F1 et F2. Parmi les dix événements de transmission identifiés pour le VIH-2, seuls deux d'entre eux, les groupes A et B, sont des groupes épidémiques, tous les autres groupes ou sous-types, n'étant constitués que d'un patient unique qui sont tous originaires de la zone d'endémie, rapportent tous des contacts avec les sooty mangabey et présentent

des génomes proches des virus SIV_{smm} (*figure 1*) [6]. Les raisons qui expliquent l'absence de diffusion dans la population humaine de ces groupes viraux non A non B ne sont pas claires aujourd'hui. Soit ces souches ne possèdent pas certains mécanismes d'échappement aux facteurs de restrictions humains, soit ces patients n'ont pas eu l'occasion de transmettre ce virus compte tenu des faibles taux de transmission du VIH-2. Les patients infectés par ces souches viraux présentaient des charges virales faibles ou indétectables et de fort taux de CD4 au diagnostic. Nous manquons cependant de données sur l'évolution de leur maladie pour conclure de manière absolue sur une éventuelle moindre pathogénicité de ces souches et, de plus, les souches viraux ont rarement pu être cultivées pour poursuivre plus avant les explorations virologiques.

L'infection par le VIH-2 est restée largement confinée à l'Afrique de l'Ouest et à certains pays européens partageant des liens socioéconomiques avec les pays d'Afrique de l'Ouest, tels que le Portugal ou la France (*figure 2*) [7]. Le VIH-2 du groupe A est présent dans tous les pays d'Afrique de l'Ouest, contrairement au groupe B qui reste principalement concentré en Côte d'Ivoire [6]. Cette différence de distribution géographique semble principalement la conséquence de la guerre d'indépendance de la Guinée-Bissau à la fin des années 1960, qui a permis une large diffusion du groupe A dans ce pays, les pays voisins, le Portugal et d'autres anciennes colonies portugaises [8]. Les données épidémiologiques récentes sur l'infection par le VIH-2 sont rares et il est difficile de déterminer partout si l'incidence de l'infection stagne ou diminue. En Guinée-Bissau, la prévalence de l'infection par le VIH-2 s'élevait à environ 8 % de la population générale au début des années 1990 pour ensuite diminuer à 4,5 % en 2010. En revanche, dans la même étude, la prévalence de l'infection VIH-1 a fortement augmenté, passant de 0 à 4 % [9]. Cette forte diminution du VIH-2 et son quasi-remplacement par le VIH-1 doivent être confirmés dans d'autres pays d'Afrique de l'Ouest. Cependant, la forte réactivité croisée entre les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 pouvant fausser le diagnostic sérologique rend complexe l'étude de ces prévalences. En France, la prévalence de l'infection par le VIH-2 reste faible et relativement constante au fil des années, évoluant entre 1 et 2 % des infections nouvellement diagnostiquées soit entre 60 et 100 patients par an [10].

Histoire naturelle de l'infection VIH-2

Les personnes vivant avec le VIH-1 (PVVIH-1) et avec le VIH-2 (PVVIH-2) présentent des histoires naturelles de l'infection différentes et le VIH-2 se comporte comme un virus de virulence atténué à presque tous les stades de

Tableau 1 Tableau récapitulatif de quelques-unes des principales différences observées entre VIH-1 et -2 et leurs infections.

	VIH-1	VIH-2
Origines simiennes	SIV _{cpz} (chimpanzés) pour les groupes M et N SIV _{gor} (gorilles) pour les groupes O et P [5]	SIV _{smm} (sooty mangabey) [6]
Épidémiologie	36,9 millions de personnes infectées dans le monde [4]	Entre 1 et 3 millions de personnes infectées, selon les estimations, en Afrique de l'Ouest [7]
Diversité et gènes accessoires	4 groupes (M, N, O et P) Au sein du groupe pandémique (M), 9 sous-types sont couramment retenus Plus de 90 formes recombinantes circulantes sont décrites [5, 119]	10 groupes (A, B, C, D, E, F1, F2, G, H, I) Seuls A et B sont endémiques Une seule forme recombinante circulante décrite [6]
Réplication virale	Primo-infection : charges virales plasmatiques pouvant dépasser les 6 log ₁₀ copies/mL Infection chronique : – CV à l'équilibre : 4 à 5 log ₁₀ copies/mL	Primo-infection : peu de cas décrits, charges virales probablement plus faibles [13, 14] Infection chronique : – CV plasmatiques 30 fois inférieures au VIH-1 [16] – 40 à 70 % de patients avec des CV plasmatiques indétectables [6, 16] – Si CV positive : médiane à 3 log ₁₀ copies/mL [31]
Évolution des patients en l'absence de traitement antirétroviral	Délai médian jusqu'au stade sida : 6,2 ans Médiane de survie : 8,2 ans [19]	Délai médian jusqu'au stade sida : 14,3 ans Médiane de survie : 15,6 ans [19]
Taux de transmission en l'absence de mesures de prévention et de traitement	TME : 20-25 % [27]	Taux de transmission par voie sexuelle 5 à 9 fois plus faible que pour le VIH-1 [26] TME : < 5 % [14, 27, 28]
Taux de lymphocytes T CD4 à la découverte de l'infection par le VIH	Fréquemment inférieure à 500 CD4/mm ³ même lorsque l'infection est diagnostiquée précocement [19]	Fréquemment supérieure à 500 CD4/mm ³ même si le diagnostic a lieu à distance de l'infection [19]
Évolution des lymphocytes T CD4 au cours de l'infection	En l'absence de traitement [35] : – Baisse de 50 CD4/mm ³ /an Sous traitement : reconstitution immunitaire importante (+150 CD4/mm ³ /an)	En l'absence de traitement [35] : – Baisse de 10 CD4/mm ³ /an – Baisse équivalente au VIH-1 quand CV appariées Sous traitement [15] : reconstitution immunitaire limitée (+40 CD4/mm ³ /an)
Fréquence des NPLT ^a et VIH contrôleurs au sein des cohortes françaises	NPLT ^a : 0,43 % VIH contrôleurs ^b : 0,22 % [120]	NPLT ^a : 6,1 % VIH contrôleurs ^b : 9,1 % [17]

^a Non-progresseurs à long terme (NPLT) : patients asymptomatiques, infectés il y a plus de huit ans, avec un nadir de lymphocytes T CD4 > 500/mm³, en l'absence de traitement antirétroviral.

^b VIH contrôleurs : patients asymptomatiques, infectés il y a plus de dix ans, avec > 90 % de leurs charges virales plasmatiques inférieures à 500 copies/mL.

l'infection, à l'exception du stade terminal de l'infection, le syndrome de l'immunodéficience acquise (sida).

Primo-infection

Les observations de primo-infection par le VIH-2 sont rares et seulement trois cas ont été rapportés dans la littérature [11-14]. Parmi eux, un seul présente quelques données de

biologie moléculaire en plus des seuls statuts sérologiques [13]. Même si l'observation doit donc être confirmée, ce dernier cas montre qu'à ce stade de l'infection la réplique virale (13 000 copies/mL) semble plus limitée que pour le VIH-1 tout comme le niveau du réservoir proviral (inférieur à 40 copies/10⁶ leucocytes circulants). De même, le nadir de CD4 à la découverte de l'infection semble très élevé (> 1000/mm³). Malheureusement, la

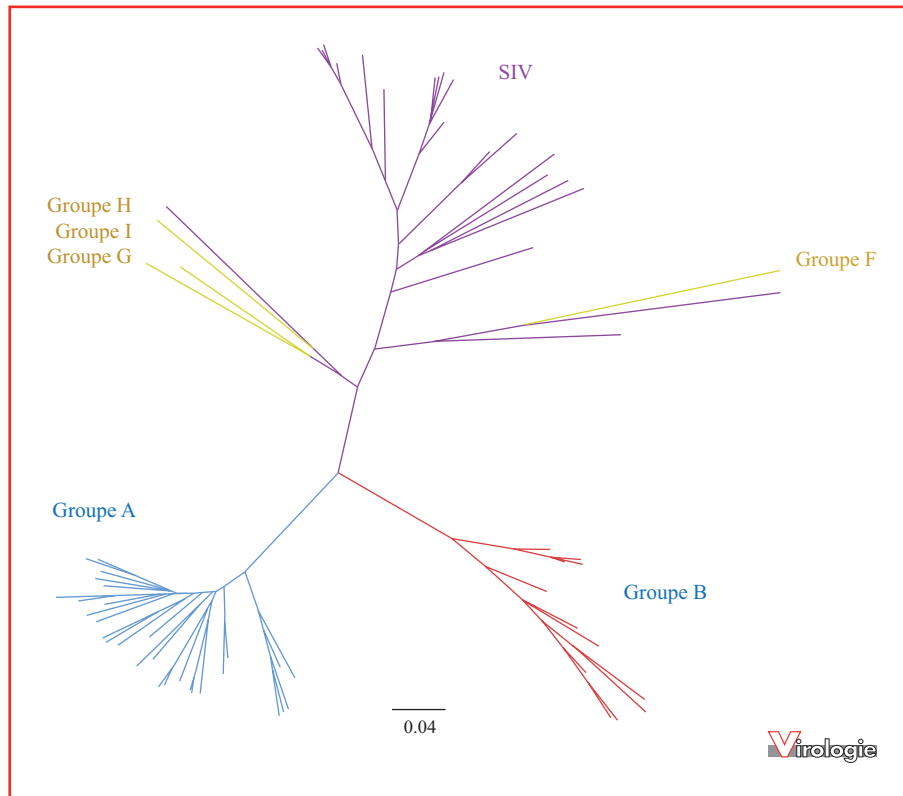


Figure 1. Arbre phylogénétique des principales souches du VIH-2, SIVsmm et SIVmac. Cet arbre phylogénétique a été obtenu à l'aide des séquences de génome complet du compendium du Los Alamos National Laboratory extraites le 15 avril 2019. La reconstruction phylogénétique a été effectuée par maximum de vraisemblances approchée à l'aide du logiciel FastTree 2.1 sous un modèle de substitution nucléotidique GTR-G. Les groupes du VIH-2 C, D et E ne disposent pas de séquence du génome complet et ne sont pas représentés dans cet arbre.



Figure 2. Distribution du VIH-2 dans le monde. Les pays ayant une forte prévalence (> 1 % de la population générale dans les années 1990) sont indiqués en rouge foncé. Les pays ayant rapporté une prévalence modérée sont indiqués en rouge et les pays ayant une faible prévalence sont indiqués en jaune. La forêt Taï, où vivent les sooty mangabey infectés par les SIV les plus proches des VIH-2 du groupe A et B, est indiquée par les cercles concentriques.

réponse immunitaire lors de la primo-infection n'a pas pu être documentée en dehors des immunophénotypes CD4 et CD8. Ce cas semble cependant montrer un bénéfice potentiel d'un traitement précoce des primo-infections VIH-2, comme dans le cas du VIH-1, en réduisant très rapidement l'activation immunitaire mise en évidence par le rapport CD4/CD8 et en permettant une très bonne restauration immunitaire (gain de 250 CD4 en neuf mois) alors même que la restauration lente du nombre de lymphocytes T CD4 chez les PVVIH-2 sous traitement antirétroviral est un des problèmes majeurs de l'infection par le VIH-2 [15].

Histoire naturelle de l'infection par le VIH-2

L'infection par le VIH-2 se caractérise par une progression de la maladie plus lente que dans le cas du VIH-1. Cela est corrélé à une proportion élevée de patients conservant spontanément des charges virales indétectables en l'absence d'antirétroviraux ainsi qu'en conservant un nombre élevé de lymphocytes T (LT) CD4 sur de plus longues périodes. Ainsi, dans une cohorte sénégalaise, 44 % des patients présentaient une charge virale indétectable sans traitement [16], cette proportion étant de 70 % dans la cohorte française ANRS CO5 VIH-2 [6]. Dans cette cohorte française, incluant tous les patients diagnostiqués en France avec une infection VIH-2 et représentant plus d'un millier de patients, 9,1 % des patients étaient des patients contrôleurs (*i.e.* indétectabilité de la charge virale VIH-2 en l'absence de traitement antirétroviral pendant au moins dix ans) et 6,1 % des patients non progresseurs à long terme (NPLT) (*i.e.* asymptomatiques pendant au moins huit ans avec un nombre de CD4 > 500/mm³) [17]. Plusieurs études conduites en Guinée-Bissau ont montré que les patients infectés par le VIH-2 avaient un meilleur pronostic, un délai plus long avant le stade sida et une durée de vie plus longue que les patients infectés par le VIH-1 [18, 19]. Ce meilleur pronostic doit cependant être nuancé chez les patients évoluant vers le sida et présentant moins de 200 CD4/mm³ pour lesquels les taux de mortalité et l'évolution clinique sont similaires à ceux observés dans l'infection VIH-1 [20]. Les principales causes de décès sont la tuberculose pulmonaire et la méningite tuberculeuse, quel que soit le type d'infection VIH [21]. Les bactériémies, les toxoplasmoses cérébrales ou les syndromes neurologiques sont présents dans des proportions similaires entre les deux infections [12, 13]. Le sarcome de Kaposi, la candidose orale ou les fièvres chroniques semblent cependant plus fréquents dans l'infection VIH-1, tandis que les diarrhées bactériennes, infections CMV, encéphalites et cholangites semblent plus fréquentes dans l'infection VIH-2 [21-24].

Enfin, une étude récente en Guinée-Bissau a montré que, malgré un délai effectivement long pour atteindre le stade sida (14,3 ans en médiane pour le VIH-2 *versus* 6,2 ans

pour le VIH-1), la quasi-totalité des PVVIH-2 progressent malgré tout vers ce stade et le décès en absence de traitement antirétroviral.

Taux de transmission

On sait depuis longtemps que le risque de transmission du VIH est fortement corrélé à la charge virale plasmatique. Ainsi, il n'est pas surprenant que l'infection par le VIH-2 présente des taux de transmission inférieurs à ceux de l'infection VIH-1. Ainsi, le taux de transmission par voie hétérosexuelle est de cinq à neuf fois plus faible pour le VIH-2 que pour le VIH-1 [25, 26]. Le taux de transmission maternofoetale du VIH-2 en absence de traitement est très faible et estimé entre 0 et 4 %, contre 15 à 40 % pour le VIH-1 [14, 27, 28]. Les enfants infectés à la naissance par le VIH-2 présentent, comme les adultes, une évolution clinique plus lente mais similaire à celle des enfants infectés par le VIH-1 [29].

Outils virologiques du suivi

Après toute découverte d'un nouveau diagnostic d'infection VIH par un test ELISA mixte combiné de quatrième génération permettant la détection de deux virus VIH-1 et VIH-2, le diagnostic de l'infection VIH-2 peut être suspecté en cas d'aspect inhabituel des tests de confirmation de type *western blot* pour le VIH-1 et en particulier en cas de faible marquage des protéines de l'enveloppe virale. Un *western blot* spécifique du VIH-2 peut alors être utilisé pour confirmer ces suspicions. De plus, certaines souches virales VIH-2 provoquent des réactions anticorps croisées complètes avec les protéines du VIH-1, aboutissant à un *western blot* VIH-1 complet sans particularité. Il est donc aussi recommandé d'effectuer une différenciation entre les deux virus par des tests utilisant des peptides synthétiques spécifiques de chacun des deux virus [30]. Il est en effet essentiel de différencier à coup sûr le type de VIH, en raison des conséquences pronostiques et thérapeutiques, même en dépit de la relative rareté de l'infection par le VIH-2.

Schématiquement, les PVVIH-2 peuvent donc être divisés en deux catégories distinctes :

- ceux qui maintiennent une charge virale plasmatique faible ou indétectable, un nombre élevé de cellules CD4 et une durée sans événement sida plus longtemps que les patients infectés par le VIH-1 ;
- ceux ayant une charge virale élevée (> 10 000 copies/mL) ou un faible nombre de cellules CD4 (< 200/mm³) et pouvant présenter un taux de mortalité similaire aux patients infectés par le VIH-1.

Cette observation doit cependant être nuancée car il s'agit d'un continuum difficile à diviser de façon binaire et peu

évalué de façon séparée, faute d'effectifs suffisants et de définition univoque, dans les études populationnelles.

Charge virale plasmatique

Les techniques commerciales de charge virale VIH-1 ne permettent pas d'amplifier l'ARN VIH-2 et sont donc à proscrire pour le suivi des patients infectés par le VIH-2. Il n'existe, à ce jour, qu'une seule trousse commerciale spécifique pour déterminer la charge virale plasmatique VIH-2 (Generic HIV-2 charge virale, Biocentric, Bandol, France). Chez les patients virémiques, le VIH-2 présente globalement une charge virale plasmatique environ 30 fois inférieure à celle du VIH-1 à tous les stades de l'infection [16], avec une médiane, pour les patients virémiques, se situant à $3 \log_{10}$ copies/mL [31]. Si dans le cas de l'infection VIH-1 le niveau de charge virale plasmatique est corrélé à la vitesse de progression de la maladie et à la survie du patient [32], la situation diffère partiellement dans le cas de l'infection VIH-2. Comme pour le VIH-1, la présence de charges virales plasmatiques détectables ou élevées est associée à une diminution plus rapide du nombre de cellules CD4, des stades plus avancés de la maladie et des taux de mortalité accrus [18, 33, 34]. Cependant, les charges virales plasmatiques associées à un mauvais pronostic sont environ dix fois plus faibles que dans l'infection VIH-1 [18]. À l'inverse, et de manière similaire au VIH-1, les patients infectés par le VIH-2 ayant une charge virale plasmatique faible ou indétectable ne présentent aucun signe d'immunodéficience ou d'événements cliniques pendant de plus longues périodes [35]. Contrairement à l'infection VIH-1, des charges virales plasmatiques faibles ou indétectables peuvent être observées à tous les stades de l'infection VIH-2 et ne sont donc pas toujours associées ni nécessaires à une non-progression de la maladie [21, 33]. À ce jour, nous ne disposons d'aucun marqueur biologique ou clinique permettant de prédire la progression de la maladie rapide chez les patients ayant une charge virale plasmatique faible.

Réservoir ADN du VIH-2

Plusieurs études ont évalué les niveaux d'ADN viral total dans l'infection VIH-2. Une première étude française a montré des niveaux d'ADN VIH-2 plus faibles que les niveaux d'ADN VIH-1 pour les patients ayant des CD4 supérieurs à $300/\text{mm}^3$ [36]. Cette différence n'a pas été retrouvée dans une cohorte sénégalaise ; à noter que, dans cette dernière, les patients présentaient des niveaux d'ADN VIH-1 plus bas que ceux habituellement décrits [37]. Plus récemment, chez des patients naïfs d'antirétroviraux de la cohorte française ANRS CO5 VIH-2, 12 % des patients avaient un ADN VIH-2 détectable mais non quantifiable [38], en faveur d'un niveau d'ADN plus faible dans l'infection VIH-2 par rapport au VIH-1. Enfin, comme

décrit dans l'infection VIH-1, il a été montré une forte corrélation entre les niveaux d'ARN VIH-2 et d'ADN VIH-2 chez les patients virémiques VIH-2 [39].

Très récemment, la distribution du réservoir VIH-2 dans les différentes sous-populations lymphocytaires CD4 a été analysée chez des patients non traités de la cohorte ANRS CO5 VIH-2. Cette étude a montré que cette distribution différait de celle du réservoir VIH-1 par l'absence d'infection monocyttaire et la prédominance de l'infection dans les cellules T transitionnelles mémoires à l'instar des cellules T centrales mémoires, lieu de l'infection préférentielle habituelle par le VIH-1 [40]. Ainsi, les cellules T centrales mémoires, à longue demi-vie, semblent être protégées dans l'infection VIH-2, ce qui pourrait participer à la moindre pathogénicité et au plus faible niveau de réservoir total observé. Enfin, une seule étude à notre connaissance a évalué les niveaux d'ADN VIH-2 dans les ganglions lymphatiques et a révélé des niveaux similaires à ceux mesurés dans les cellules du sang périphérique [41].

Nombre de cellules CD4

La plupart des patients asymptomatiques infectés par le VIH-2 présentent longtemps un nombre de cellules CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$ puis, comme pour le VIH-1, une diminution de ce nombre de cellules CD4 lorsqu'ils évoluent vers le sida. Cependant, le nombre de cellules CD4 chez les patients au stade sida et infectés par le VIH-2 est plus élevé que chez ceux infectés par le VIH-1 [19]. Cette observation laisse à penser une moins bonne qualité de la réponse CD4 chez les patients à un stade avancé. À l'inverse, les patients infectés par le VIH-2 et ayant un nombre de cellules CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$ ont une meilleure survie que ceux infectés par le VIH-1 aux mêmes taux de CD4 [42]. Enfin, les taux de CD4 élevés sont associés à des charges virales plasmatiques indétectables ou faibles. Ainsi, dans une étude en Afrique de l'Ouest, parmi les patients naïfs de traitement et présentant plus de 500 CD4, 47 % seulement avaient une charge virale détectable, et très majoritairement inférieure à 100 copies/mL, contre 70 % des patients avec un taux de CD4 inférieur à $500/\text{mm}^3$ [43].

Virus, structures et organisation du génome

Les VIH-1 et VIH-2 appartiennent tous les deux à la famille des *Retroviridae*, à la sous-famille des *Orthoretrovirinae* et au genre *Lentivirus*. Ils partagent des caractéristiques structurales, antigéniques et génomiques communes. Leur structure est totalement similaire en dehors du fait que les protéines présentent des poids moléculaires différents

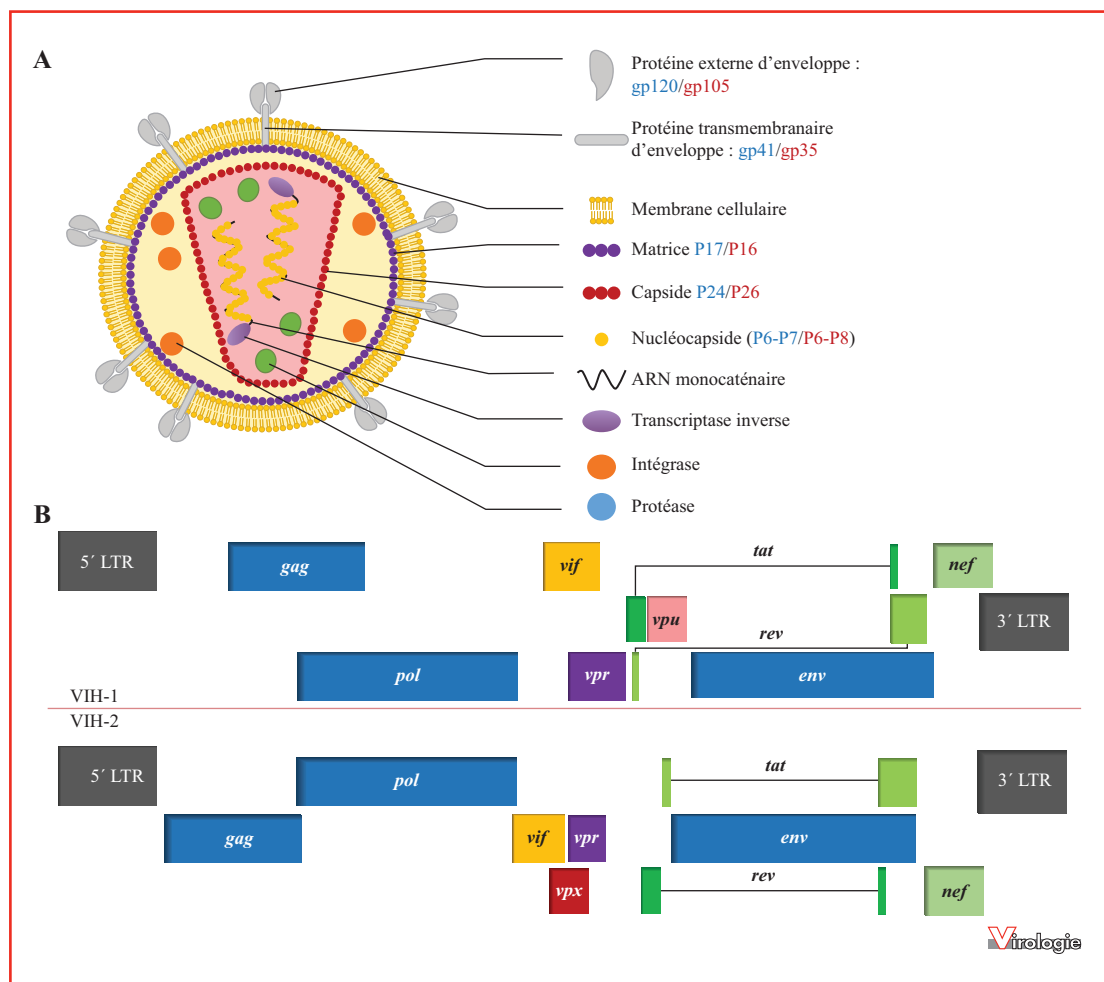


Figure 3. Structure de la particule virale (A) et du génome (B) des virus VIH-1 et VIH-2. Le nom lié au poids moléculaire des protéines du VIH-1 est indiqué en bleu et celui des protéines du VIH-2 en rouge.

et portent donc des appellations différentes (figure 3). Les VIH-1 et VIH-2 possèdent l'organisation classique du génome des *Retroviridae* avec trois gènes principaux : *gag* (*group specific antigen* codant les protéines de structure), *pol* (*polymerase* codant les enzymes impliquées dans le processus de réplication : protéase, transcriptase inverse et intégrase) et *env* (*envelope* codant les glycoprotéines de l'enveloppe de surface et transmembranaire). Le gène *pol* est le mieux conservé avec 40 % de différences nucléotidiques entre le VIH-1 et le VIH-2, *gag* est plus divergent avec 50 % de différences nucléotidiques et le gène *env* est le moins conservé avec 60 % de différences nucléotidiques [44]. Outre ces trois gènes principaux, plusieurs autres gènes, appelés gènes accessoires, sont également présents tels que *nef*, *tat*, *vif*, *vpr* et *rev*. Un gène accessoire n'est présent que dans le VIH-1 : *vpu* ; et un autre ne se

trouve que dans le VIH-2, appelé *vpx* (figure 3). L'existence d'un dixième gène a également été récemment suggérée dans le génome VIH-1 mais ne semble pas exister dans le génome VIH-2 ; cependant, le rôle de ce dixième gène doit encore être établi [45]. Nous discuterons plus tard des rôles des gènes accessoires connus concernant les différences de physiopathologie des infections VIH-1 et VIH-2.

Principaux mécanismes identifiés participant à l'atténuation de l'infection

Les variations observées dans la progression clinique et les marqueurs de l'infection des PVVIH-1 et PVVIH-2 démontrent l'existence de facteurs immunologiques et/ou

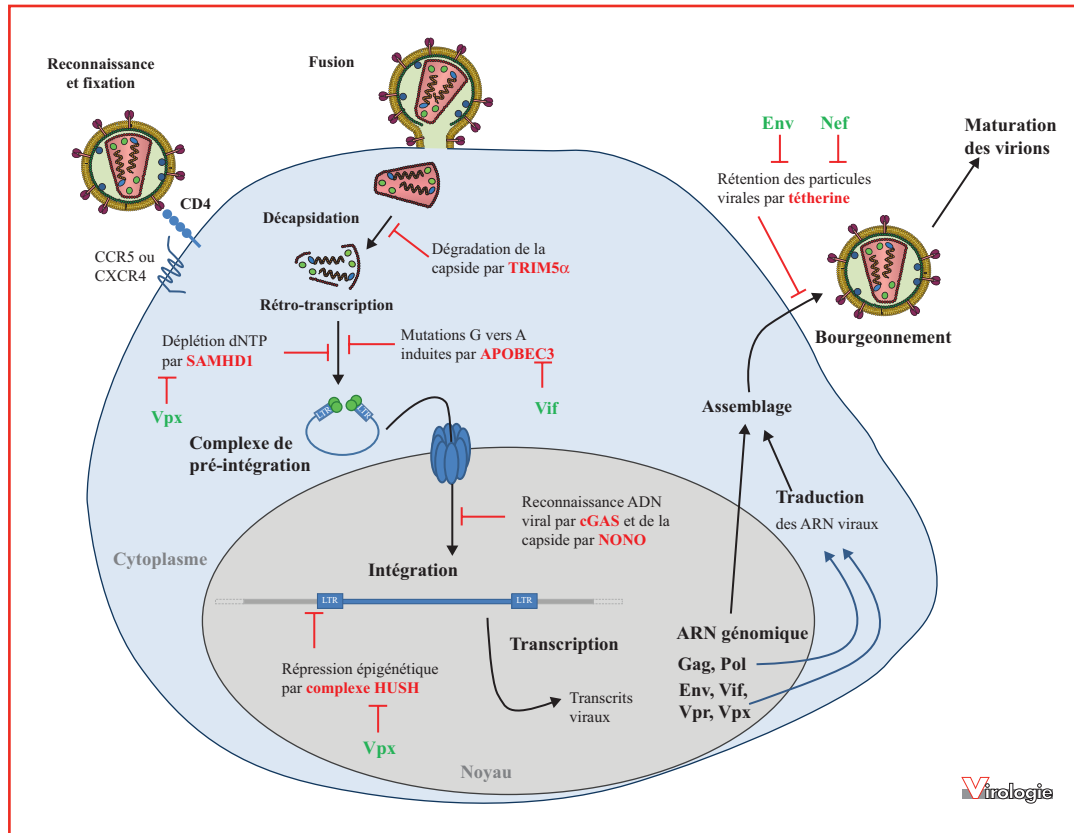


Figure 4. Synthèse des facteurs de restriction de la réplication virale du VIH-2 au niveau cellulaire. Les protéines cellulaires de restrictions sont indiquées en rouge et les protéines virales éventuellement impliquées dans leur contrôle sont indiquées en vert.

virologiques induisant des contrôles différents de ces deux infections. L'identification et la compréhension de l'impact de ces facteurs sont importants, car elles ont permis, et permettent encore, la découverte de nouveaux mécanismes de contrôle de l'infection VIH. L'importance relative de ces facteurs, tous probablement non encore identifiés, reste difficile à établir aujourd'hui en raison du faible nombre de patients infectés par le VIH-2, de nombreux facteurs confondants liés à l'immunité intrinsèque de l'hôte ou aux terrains génétiques des populations infectées, ainsi qu'aux définitions non standardisées des malades progressifs. Plusieurs différences immunovirologiques sont cependant clairement décrites et nous allons ici en présenter les principales (figure 4).

Récepteurs cellulaires et cellules cibles

Aujourd'hui, il reste plusieurs zones d'ombres quant aux interactions du VIH-2 avec les récepteurs des cellules présentatrices d'antigènes : DC-SIGN, DCIR, CD169, densité des récepteurs CD4, etc.

In vitro, les VIH-1 et VIH-2 présentent des degrés d'infectivité et de cytopathogénicité proches pour les lignées lymphocytaires [44]. Malgré des gènes d'enveloppe marqués par un haut niveau de divergence entre les deux virus, ceux-ci partagent le même mécanisme d'entrée, le même récepteur, le CD4, et les mêmes corécepteurs principaux, CCR5 et CXCR4 [46, 47]. De nombreux autres corécepteurs accessoires ont été décrit pour le VIH-1 [48] comme pour le VIH-2 [46, 49-52]. Cependant, l'utilisation de ces corécepteurs accessoires semble peu efficace ou rare pour le VIH-1 alors que les virions VIH-2 de tropisme R5 semblent *in vitro* pouvoir utiliser de façon importante les corécepteurs accessoires CXCR6 et GPR15 [53]. Le rôle exact de ces corécepteurs accessoires *in vivo* reste cependant incertain car il existe des discordances entre les lignées cellulaires [49, 53] et ils ne semblent pas compromettre l'activité des inhibiteurs de CCR5 ou CXCR4 *in vitro* [54-57] ou *in vivo* [58, 59]. Ils pourraient cependant jouer un rôle dans des compartiments particuliers, certains compartiments cellulaires ou anatomiques pouvant sélectionner des usages différents des corécepteurs [60]. Enfin, d'autres

facteurs intervenant dans le tropisme viral du VIH-1, comme la densité cellulaire en CD4 [61], n'ont encore jamais été étudiés dans le cas du VIH-2.

Réponse immunitaire innée et facteurs de restriction

Des niveaux élevés de cytotoxicité médiée par les cellules *natural killers* (NK) ont été rapportés dans l'infection par le VIH-2, ainsi qu'une production plus importante de plusieurs interleukines (IL) par les cellules NK telles que MIP-1- β , RANTES, TNF- α ou interféron (IFN)- γ [62]. Ces propriétés des cellules NK des PVVIH-2 permettent de rapprocher des observations faites chez les NPLT VIH-1 dont les cellules NK présentent une fonction cytotoxique plus importante et expriment davantage d'IFN- γ que dans le cas des patients progressant rapidement dans l'infection [63]. Si cette plus grande cytotoxicité des cellules NK des PVVIH-2 pourrait jouer un rôle dans le contrôle de l'infection virale, il a été récemment démontré que le VIH-2 pouvait échapper à l'immunité innée l'intermédiaire des cellules NK, en rendant ces cellules dysfonctionnelles [64]. En effet, lors d'une infection par le VIH-2, les cellules non infectées environnantes vont sur-exprimer les ligands de NKp30 à leur surface et entraîner une régulation négative du marqueur d'activation NKp30 à la surface des cellules NK. Ainsi, bien que produisant fortement l'IFN- γ , ces cellules NK ont une moindre capacité de dégranulation, ce qui pourrait limiter l'intensité de la réponse immunitaire innée contre le VIH-2.

De plus, de nombreux facteurs de restriction antirétrovirale exprimés par les cellules infectées ont été décrits et jouent un rôle prépondérant dans le contrôle de l'infection par le VIH-2. Nous allons détailler ci-dessous les principaux décrits à ce jour. La plupart d'entre eux présentent une activité plus importante contre le VIH-2 que contre le VIH-1 et contribuent à la plus faible capacité répliquative du VIH-2.

Protéine Vpx, SAMHD1 et complexe HUSH

Il a été récemment proposé que le VIH-2 puisse, contrairement au VIH-1, se répliquer efficacement dans les cellules dendritiques (DC). En effet, le VIH-2 possède le gène accessoire *vpx*, absent du VIH-1, et codant la protéine Vpx capable de bloquer l'action de la protéine cellulaire SAMHD1. Cette dernière est une exonucléase intracellulaire, fortement exprimée dans les cellules de lignées myéloïdes et les lymphocytes T4 quiescents, capable d'hydrolyser les désoxynucléotides triphosphates et d'inhiber ainsi la rétrotranscription de l'ARN viral dans les DC [65-67]. Grâce à Vpx, le VIH-2 est donc capable d'infecter *in vitro* les DC, de rétrotranscrire l'ARN viral puis d'introduire l'ADN viral associé à la capsid dans le

noyau cellulaire. La protéine nucléaire NONO reconnaît alors la capsid du VIH-2 et permet le rapprochement de l'ADN viral et de la protéine cGAS. Cette dernière va alors produire cGAMPS et entraîner *in fine* l'activation de l'immunité innée dans les DC *via* la production d'IFN de types I et III. Cette capacité du VIH-2 d'induire une réponse immunitaire innée dans les DC, dès les phases les plus précoces de l'infection, pourrait expliquer une partie des différences d'immunopathogénicité du VIH-2. Cette hypothèse semble aujourd'hui contredite par de nouvelles études montrant que le VIH-2 ne parvient pas à entrer efficacement dans les DC *in vitro* [68, 69].

Outre la dégradation de SAMHD1, il a récemment été démontré que la protéine Vpx du VIH-2 pouvait jouer un autre rôle important. Ainsi, Vpx se fixe à TASOR, une protéine du complexe HUSH capable d'entraîner la répression épigénétique d'éléments exogènes par le recrutement d'une méthyltransférase, et induit la dégradation de TASOR et de MPP8 (une autre protéine du complexe protéique HUSH) par le protéasome. Ce complexe HUSH est alors déstabilisé, provoquant une dérégulation de certains gènes, notamment des provirus VIH-1 éventuellement présents [70]. L'étude de cette interaction de Vpx avec la régulation épigénétique est encore embryonnaire mais très prometteuse, et les implications physiopathologiques de cette dérégulation des gènes exogènes dans le cadre des mono-infections VIH-2 restent à déterminer.

TRIM5 α

Une autre différence identifiée entre VIH-1 et VIH-2 se rapporte au facteur de restriction cellulaire TRIM5 α . Cette protéine est un important inhibiteur intracellulaire non spécifique du VIH présent dans le cytoplasme. La protéine TRIM5 α reconnaît des motifs dans les protéines de la capsid et interfère avec le processus de désassemblage des protéines de capsid, empêchant ainsi la transcription inverse et le transport vers le noyau du génome viral [71]. De manière très intéressante, le VIH-2 est plus facilement restreint par cette protéine que le VIH-1 [72]. Certaines variations de l'activité de TRIM5 α ont été mises en évidence ; en effet, certains motifs de la capsid du VIH-2 ont été associés à une liaison accrue à TRIM5 α et à une plus faible charge virale [73].

Téthérine

De même, la protéine cellulaire téthérine, glycoprotéine membranaire de type II, qui limite la réplication du VIH en retenant les virions en cours de bourgeonnement sur la membrane des cellules infectées, interagit également de manière différentielle entre le VIH-1 et le VIH-2. En effet, plusieurs protéines virales du VIH-1 présentent une activité anti-téthérine : les protéines accessoires Vpu, Nef

et les protéines Env [74]. Au contraire, seules les protéines virales Nef et Env du VIH-2 assurent la fonction anti-tétherine, la protéine Vpu n'étant pas présente, entraînant un contrôle moins efficace de ce facteur de restriction [74].

Protéines Vif et APOBEC3

Les protéines cellulaires APOBEC3 sont des protéines de restriction induisant, par leur activité cytidine déaminase, des mutations G vers A dans le génome viral. Ces mutations génèrent des virus défectifs, dits hypermutés, car comprenant des codons stop ou d'autres mutations rendant les protéines correspondantes non fonctionnelles. Les deux virus VIH disposent d'une protéine, Vif, pouvant contrecarrer l'action de restriction des protéines APOBEC3F/3G en empêchant leur incorporation dans les virions. Or, les protéines Vif des VIH-1 et VIH-2 n'ont que 25 % d'homologie et il a été montré un niveau plus élevé d'édition des séquences virales par les protéines APOBEC3 dans les séquences VIH-2 que dans les séquences VIH-1 issues de patients naïfs d'antirétroviraux [38]. La protéine Vif du VIH-2 présente donc une moins bonne capacité à contrecarrer l'activité de restriction des protéines cellulaires et le réservoir viral du VIH-2, déjà plus faible que dans le cas du VIH-1, présente une plus forte proportion de génomes viraux défectifs [38].

Activation immunitaire

L'activation immunitaire est un médiateur essentiel de l'immunopathologie des infections par le VIH mais également un prédicteur de la progression des infections par le VIH-1 [75, 76]. Une étude de cohorte explorant la co-expression de HLA-DR et CD38 a montré un profil d'activation moindre chez les PVVIH-2 que chez les PVVIH-1, ce qui est en accord avec la progression plus lente vers le stade sida [77, 78]. En revanche, le niveau d'activation immunitaire chez les PVVIH-2 avec des charges virales élevées ne diffère pas de celui des PVVIH-1 [77, 79].

Rôle du lipopolysaccharide

De nombreux travaux ont été menés afin d'identifier les mécanismes de cette plus faible activation immunitaire chez les PVVIH-2. L'un des déterminants majeurs de l'activation immunitaire durant l'infection chronique par le VIH semble être la fragilisation du tractus gastro-intestinal, entraînant une translocation de lipopolysaccharides (LPS) bactériens [79, 80], agissant comme des activateurs des cellules immunitaires innées *via* les *Toll-like receptor* (TLR) 4. Chez les PVVIH-1, les concentrations de LPS dans le plasma sont corrélées au niveau d'activation des cellules T [81, 82]. Alors que les niveaux d'activation immunitaire sont plus faibles pour le VIH-2, les niveaux de LPS plasmatique sont

globalement similaires entre PVVIH-1 et PVVIH-2, à tous les stades de l'infection [83]. Une autre étude a même rapporté une corrélation inverse entre les niveaux de LPS dans le plasma et l'expression de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-12 et l'IFN- γ après stimulation des TLR chez les PVVIH-2, naïves d'antirétroviraux. Enfin, au stade sida, une corrélation positive entre les niveaux de LPS, la déplétion en cellules T CD4 et la charge virale plasmatique a été retrouvée chez les PVVIH-2, de manière identique aux PVVIH-1 [75].

Protéines virales accessoires

Les protéines virales Nef, Env et Tat joueraient également un rôle important dans l'activation immunitaire et pourraient expliquer certaines particularités de l'infection par le VIH-2. Ainsi, la protéine Nef du VIH-2 intracellulaire entraîne une régulation négative du complexe TCR dans les cellules T CD4 infectées, tandis que la protéine Nef du VIH-1 semble avoir perdu cette propriété [75, 84]. De ce fait, la protéine Nef du VIH-1 pourrait contribuer directement à l'activation immunitaire car, en maintenant l'expression du complexe TCR, les cellules T CD4 infectées demeurent alors sensibles à de nouvelles stimulations.

Conséquences de la faible activation immunitaire

Le plus faible niveau d'activation immunitaire chez les PVVIH-2 pourrait expliquer le maintien prolongé du taux de lymphocytes T au cours de l'infection VIH-2 [85]. Là aussi, la virémie est importante puisque, pour les PVVIH-2 avec des charges virales plasmatiques élevées, la proportion de cellules apoptotiques est proche de celle observée chez les PVVIH-1 [86-88]. La fonction thymique est davantage préservée chez les PVVIH-2 que les PVVIH-1, permettant de conserver une meilleure capacité répllicative et une moindre différenciation des lymphocytes T CD4, et d'induire des réponses plus polyfonctionnelles [89]. Le renouvellement des LT CD4 infectés est également plus efficace chez les PVVIH-2 [90]. Des travaux ont révélé le rôle central de l'IL-2 et de l'IFN- γ dans l'infection par le VIH-1, en tant que facteurs de survie et de prolifération [91, 92]. Au cours de l'infection par le VIH-1, la proportion de LT CD4 spécifiques du VIH et producteurs d'IL-2 diminue [93], ce qui est en lien avec la diminution de la capacité de renouvellement du pool lymphocytaire et avec la susceptibilité accrue de ces cellules à l'apoptose [91]. À l'inverse, lors de l'infection par le VIH-2, la proportion de ces LT CD4 producteurs d'IL-2 diminue plus faiblement [93]. Une plus grande fréquence chez les PVVIH-2 que chez les PVVIH-1 des LT CD4 exprimant à la fois l'IFN- γ et l'IL-2 après mise en contact avec des peptides de Gag a également été mise en évidence [87, 94]. Des études ont révélé que, lors de l'infection

par le VIH-2, les LT CD4 spécifiques du VIH exprimaient moins de CD57, marqueur de différenciation terminale des LT [95, 96], indiquant une meilleure capacité répliquative des LT CD4 chez les PVVIH-2 [96]. L'ensemble de ces phénomènes explique donc la moindre sensibilité des lymphocytes à l'apoptose et le plus faible taux de décroissance des LT CD4 chez les PVVIH-2 que chez les PVVIH-1.

Réponse lymphocytaire T

Des différences majeures dans la réponse immunitaire ont été observées lors des infections par le VIH-1 et par le VIH-2, les réponses immunitaires spécifiques semblant notamment mieux préservées lors des infections par le VIH-2. Des études sur l'abondance des cercles d'excision du récepteur des cellules T (TCR) dans les lymphocytes T CD4 ont montré des différences âge-dépendantes entre VIH-1 et VIH-2, suggérant une reconstitution plus efficace du pool de lymphocytes T CD4 et une préservation allongée de la fonction thymique lors d'une infection par le VIH-2 [97]. Cela concorde avec les observations sur différentes cohortes du plus faible taux de décroissance des CD4 chez les PVVIH-2 que chez les PVVIH-1. De plus, lors d'une infection par le VIH-2, les LT CD4 spécifiques du VIH sont moins différenciés, conservent une meilleure capacité répliquative et induisent davantage de réponses polyfonctionnelles avec une plus grande diversité de cytokines produites [97].

Si certaines études comparatives entre PVVIH-1 et PVVIH-2 asymptomatiques ont montré une similarité dans le niveau de réponse cellulaire T CD8 spécifique du VIH, évaluée par la sécrétion d'IFN- γ en réponse à une stimulation par des peptides de Gag [77, 98, 99], d'autres équipes ont identifié un niveau d'activation des lymphocytes T CD8 plus élevé chez les PVVIH-1 [85] ou des populations T CD8 spécifiques du VIH davantage oligoclonales chez les PVVIH-1 et polyclonales chez les PVVIH-2 [100]. La plus grande diversité dans les TCR exprimés à la surface des T CD8 chez les PVVIH-2 pourrait alors limiter l'échappement du virus à la réponse lymphocytaire T cytotoxique (CTL) tel que décrit dans les infections par le VIH-1. Cette plus grande variété des réponses T CD8 pourrait aussi être due au maintien prolongé des populations T CD4, et notamment des T CD4 helper, au début de l'infection chez les PVVIH-2 [95, 101]. Par ailleurs, le contrôle de la réplication virale ne semble pas associé à l'expression de perforines, ni à un potentiel cytotoxique particulier des cellules T spécifiques au VIH [101], mais bien à cette réponse immunitaire polyfonctionnelle et robuste impliquant la co-sécrétion de multiples cytokines [98, 101, 102] qui semble bien expliquer en partie la plus faible réplication observée *in vivo* pour le VIH-2.

Réponses immunitaires humorales

Historiquement, la synthèse d'anticorps neutralisants hétérologues (ou anticorps neutralisants à large spectre, aussi appelés bnAbs), décrite notamment chez des PVVIH-1 NPLT, a été considérée comme l'un des facteurs contribuant au meilleur contrôle de l'infection par le VIH-1 [103-105]. Chez la majorité des PVVIH-1, des anticorps neutralisants de forte affinité dirigés uniquement contre les virus autologues sont synthétisés avec un échappement secondaire des virus à ces anticorps neutralisants [106-108]. Récemment, il a été montré que la synthèse de ces anticorps neutralisants était liée à une exposition prolongée aux antigènes, c'est-à-dire une charge virale plus élevée, une infection non traitée par antirétroviraux sur une longue durée et une plus grande diversité virale [109]. Curieusement, alors que l'infection par le VIH-2 ne semble pas répondre à ces critères, les anticorps neutralisants isolés chez les PVVIH-2 semblent capables de neutraliser une plus grande proportion de virus que chez les PVVIH-1 [110-112].

La plus grande sensibilité du VIH-2 à la neutralisation humorale peut être au moins partiellement expliquée par le plus faible nombre de sites de glycosylation dans la boucle V3 de la glycoprotéine d'enveloppe du VIH-2 par rapport au VIH-1 (2-3 *versus* 4-5) entraînant une accessibilité accrue aux anticorps neutralisants [113]. Différentes études ont tenté de relier cette plus forte neutralisation humorale du VIH-2 à une plus forte pression de sélection dans le gène *env* qui limiterait l'apparition de mutations d'échappement à la CTL. Cependant, si certains auteurs ont effectivement décrit une forte pression de sélection négative dans le gène *env* [114], d'autres ont identifié un plus fort taux d'évolution dans *env* pour le VIH-2 que pour le VIH-1 sans pour autant mettre en évidence d'échappement immunitaire à la CTL [49].

Co-infection VIH-1 et VIH-2

Certaines études ont évoqué la possibilité d'une immunité protectrice contre le VIH-1 induite par l'infection VIH-2. Ces travaux ont en effet montré une survie supérieure des patients co-infectés à celle des patients mono-infectés par le VIH-1 [115] et un rôle d'anticorps intertypes, reconnaissant aussi bien le VIH-1 que le VIH-2, a été récemment évoqué conjointement aux mécanismes de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps [116]. Il est cependant probable que les mécanismes expliquant ce meilleur contrôle de la maladie chez les patients co-infectés soient, là encore, multifactoriels. D'autres publications n'ont cependant pas confirmé une meilleure survie des patients co-infectés par rapport aux patients mono-infectés par le VIH-1 [117], y compris dans une méta-analyse [118]. Le devenir de ces patients co-infectés reste donc sujet à débat et il est

complexe à approfondir du fait du faible nombre de patients concernés.

Conclusion

Après plusieurs décennies de recherche, l'ensemble des mécanismes expliquant l'infection atténuée observée avec le VIH-2 ne sont toujours pas totalement compris à ce jour. Les données obtenues suggèrent que la plus faible pathogénicité du VIH-2 associe tout un ensemble de mécanismes liés à la fois à une meilleure réponse immunologique et à une moindre capacité répliquative virale. Il est cependant très difficile de déterminer la part relative de ces différents mécanismes car ils sont très étroitement liés et peuvent être à la fois causes et conséquences de l'évolution atténuée de la maladie.

Plusieurs observations ont cependant permis de grandes avancées dans notre compréhension de l'infection par le VIH-2 à l'instar du rôle de *vpx* et SAMHD-1. L'observation de distribution différente entre VIH-1 et -2 du réservoir viral au sein des différentes populations lymphocytaires est de mieux en mieux caractérisée, mais les causes et les conséquences physiopathologiques doivent continuer à être explorées. Plusieurs difficultés récurrentes ne sont pas encore aujourd'hui parfaitement prises en compte et, ainsi, l'hétérogénéité de la population infectée par le VIH-2 induit de grandes difficultés pour distinguer les « progresseurs » immunologiques des « non-progresseurs ». Il n'existe en effet toujours pas de consensus simple et parfaitement adapté pour en standardiser les définitions. Il faut donc associer les marqueurs virologiques, immunologiques et cliniques en fonction des questions posées et séparer ces populations est très souvent impossible en raison des faibles effectifs. Enfin, si beaucoup de données existent avec les SIVsmm ou SIVmac chez les macaques, peu de modèles spécifiques au VIH-2 ont été développés. Ces derniers pourraient pourtant peut-être permettre de nouveaux axes d'explorations de l'infection par le VIH-2.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983 ; 220 : 868-71.
2. Barin F, M'Boup S, Denis F, *et al.* Serological evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of West Africa. *Lancet* 1985 ; 2 : 1387-9.

3. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, *et al.* Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986 ; 233 : 343-6.
4. *Principaux repères sur le VIH/sida* [Internet]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> cited 2019 Apr 2].
5. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011 ; 1 : a006841.
6. Visseaux B, Damond F, Matheron S, Descamps D, Charpentier C. HIV-2 molecular epidemiology. *Infect Genet Evol* [Internet] 2016. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567134816303471> [cited 2016 Aug 22].
7. WHO. *AIDS epidemic update, December 2006* [Internet]. World Health Organization, 2007. Available from: https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=q2H0b-WY1pUC&oi=fnd&pg=PP7&dq=%22million%5D.+Overall+sub-Saharan%22+%22continues+to+grow,+as+does+the+number%22+%22many+regions+of+the+world,+new%22+%22Africa,+with+its+epicentre+in%22+%22enough+to+diminish+the%22+&ots=o9_rm6gKGG&sig=73KKIzVGUeH7ZLAV9WeGtaIaFM [cited 2016 Apr 8].
8. Lemey P, Pybus OG, Wang B, Saksena NK, Salemi M, Vandamme A-M. Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 ; 100 : 6588-92.
9. Fryer HR, Van Tienen C, Van Der Loeff MS, *et al.* Predicting the extinction of HIV-2 in rural Guinea-Bissau. *AIDS* 2015 ; 29 : 2479-86.
10. Cazein F, Pillonel J, Le Strat Y, *et al.* New HIV and AIDS diagnoses, France, 2003-2013. *Bull Epidemiol Hebd* 2015 ; 9-10 : 152-61.
11. Besnier JM, Barin F, Baillou A, Liard F, Choutet P, Goudeau A. Symptomatic HIV-2 primary infection. *Lancet* 1990 ; 335 : 798.
12. Christiansen CB, Jessen TE, Nielsen C, Staun-Olsen P. False negative anti-HIV-1/HIV-2 ELISAs in acute HIV-2 infection. *Vox Sang* 1996 ; 70 : 144-7.
13. Cazals N, Le Hingrat Q, Abraham B, *et al.* HIV-2 primary infection in a French 69-year-old bisexual man. *Open Forum Infect Dis* [Internet] 2018 ; 5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6174253/> [cited 2018 Nov 26].
14. Burgard M, Jasseron C, Matheron S, *et al.* Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *Clin Infect Dis* 2010 ; 51 : 833-43.
15. Matheron S, Damond F, Benard A, *et al.* CD4 cell recovery in treated HIV-2-infected adults is lower than expected: results from the French ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS* 2006 ; 20 : 459-62.
16. Popper SJ, Sarr AD, Travers KU, *et al.* Lower human immunodeficiency virus (HIV) type 2 viral load reflects the difference in pathogenicity of HIV-1 and HIV-2. *J Infect Dis* 1999 ; 180 : 1116-21.
17. Thiébaud R, Matheron S, Taieb A, Brun-Vézinet F, Chêne G, Autran B. Long-term nonprogressors and elite controllers in the ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS* 2011 ; 25 : 865-7.
18. Poulsen AG, Aaby P, Larsen O, *et al.* 9-year HIV-2-associated mortality in an urban community in Bissau, West Africa. *Lancet* 1997 ; 349 : 911-4.
19. Esbjörnsson J, Månsson F, Kvist A, *et al.* Long-term follow-up of HIV-2-related AIDS and mortality in Guinea-Bissau: a prospective open cohort study. *Lancet HIV* 2019 ; 6 : e25-e31.
20. Matheron S, Mendoza-Sassi G, Simon F, Olivares R, Coulaud JP, Brun-Vézinet F. HIV-1 and HIV-2 AIDS in African patients living in Paris. *AIDS* 1997 ; 11 : 934-6.
21. Ndour M, Sow PS, Coll-Seck AM, *et al.* AIDS caused by HIV1 and HIV2 infection: are there clinical differences? Results of AIDS surveillance 1986-97 at Fann Hospital in Dakar, Senegal. *Trop Med Int Health* 2000 ; 5 : 687-91.

22. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, *et al.* The mortality and pathology of HIV infection in a West African city. *AIDS* 1993 ; 7 : 1569-79.
23. Wood BR, Klein JP, Lyons JL, *et al.* HIV-2 encephalitis: case report and literature review. *AIDS Patient Care STDS* 2012 ; 26 : 383-7.
24. Ariyoshi K, Schim van der Loeff M, Cook P, *et al.* Kaposi's sarcoma in the Gambia, West Africa is less frequent in human immunodeficiency virus type 2 than in human immunodeficiency virus type 1 infection despite a high prevalence of human herpesvirus 8. *J Hum Virol* 1998 ; 1 : 193-9.
25. Gottlieb GS, Hawes SE, Agne HD, *et al.* Lower levels of HIV RNA in semen in HIV-2 compared with HIV-1 infection: implications for differences in transmission. *AIDS* 2006 ; 20 : 895-900.
26. Kanki PJ, Travers KU, MBoup S, *et al.* Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. *Lancet* 1994 ; 343 : 943-6.
27. Adjorlolo-Johnson G, De Cock KM, Ekpini E, *et al.* Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast. *JAMA* 1994 ; 272 : 462-6.
28. Matheron S, Courpotin C, Simon F, *et al.* Vertical transmission of HIV-2. *Lancet* 1990 ; 335 : 1103-4.
29. Schim van der Loeff MF, Hansmann A, Awasana AA, *et al.* Survival of HIV-1 and HIV-2 perinatally infected children in the Gambia. *AIDS* 2003 ; 17 : 2389-94.
30. Damond F, Apetrei C, Robertson DL, *et al.* Variability of human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) infecting patients living in France. *Virology* 2001 ; 280 : 19-30.
31. Matheron S, Pueyo S, Damond F, *et al.* Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected-patients: the French ANRS cohort. *AIDS* 2003 ; 17 : 2593-601.
32. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996 ; 272 : 1167-70.
33. Hansmann A, Schim van der Loeff MF, Kaye S, *et al.* Baseline plasma viral load and CD4 cell percentage predict survival in HIV-1- and HIV-2-infected women in a community-based cohort in the Gambia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 ; 38 : 335-41.
34. Tendeiro R, Foxall RB, Baptista AP, *et al.* PD-1 and its ligand PD-L1 are progressively up-regulated on CD4 and CD8 T-cells in HIV-2 infection irrespective of the presence of viremia. *AIDS* 2012 ; 26 : 1065-71.
35. Gottlieb GS, Sow PS, Hawes SE, *et al.* Equal plasma viral loads predict a similar rate of CD4+ T cell decline in human immunodeficiency virus (HIV) type 1- and HIV-2-infected individuals from Senegal, West Africa. *J Infect Dis* 2002 ; 185 : 905-14.
36. Gueudin M, Damond F, Braun J, *et al.* Differences in proviral DNA load between HIV-1- and HIV-2-infected patients. *AIDS* 2008 ; 22 : 211-5.
37. Gottlieb GS, Hawes SE, Kiviat NB, Sow PS. Differences in proviral DNA load between HIV-1-infected and HIV-2-infected patients. *AIDS* 2008 ; 22 : 1379-80.
38. Bertine M, Charpentier C, Visseaux B, *et al.* High level of APOBEC3F/3G editing in HIV-2 DNA vif and pol sequences from antiretroviral-naïve patients. *AIDS* 2015 ; 29 : 779-84.
39. Bertine M. Correlation between HIV-2 RNA and HIV-2 total DNA levels. *7th International Workshop on HIV Persistence, HIV Reservoirs and Strategies Towards HIV Cure*, Miami, FL, USA, 8-11 December 2015.
40. Chomont N, El-Far M, Ancuta P, *et al.* HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nat Med* 2009 ; 15 : 893-900.
41. Jobe O, Ariyoshi K, Marchant A, *et al.* Proviral load and immune function in blood and lymph node during HIV-1 and HIV-2 infection. *Clin Exp Immunol* 1999 ; 116 : 474-8.
42. Schim van der Loeff MF, Jaffar S, Aveika AA, *et al.* Mortality of HIV-1, HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually infected patients in a clinic-based cohort in the Gambia. *AIDS* 2002 ; 16 : 1775-83.
43. Ekouévi DK, Avettand-Fènoël V, Tchounga BK, *et al.* Plasma HIV-2 RNA according to CD4 count strata among HIV-2-infected adults in the IeDEA West Africa Collaboration. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0129886.
44. Guyader M, Emerman M, Sonigo P, Clavel F, Montagnier L, Alizon M. Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2. *Nature* 1987 ; 326 : 662-9.
45. Cassan E, Arigon-Chifolleau A-M, Mesnard J-M, Gross A, Gascuel O. Concomitant emergence of the antisense protein gene of HIV-1 and of the pandemic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016 ; 113 : 11537-42.
46. McKnight A, Dittmar MT, Moniz-Periera J, *et al.* A broad range of chemokine receptors are used by primary isolates of human immunodeficiency virus type 2 as coreceptors with CD4. *J Virol* 1998 ; 72 : 4065-71.
47. Mörner A, Björndal A, Leandersson A-C, Albert J, Björling E, Jansson M. CCR5 or CXCR4 is required for efficient infection of peripheral blood mononuclear cells by promiscuous human immunodeficiency virus type 2 primary isolates. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002 ; 18 : 193-200.
48. Pollakis G, Paxton WA. Use of (alternative) coreceptors for HIV entry. *Curr Opin HIV AIDS* 2012 ; 7 : 440-9.
49. Shi Y, Brandin E, Vincic E, *et al.* Evolution of human immunodeficiency virus type 2 coreceptor usage, autologous neutralization, envelope sequence and glycosylation. *J Gen Virol* 2005 ; 86 : 3385-96.
50. Guillon C, van der Ende ME, Boers PH, Gruters RA, Schutten M, Osterhaus AD. Coreceptor usage of human immunodeficiency virus type 2 primary isolates and biological clones is broad and does not correlate with their syncytium-inducing capacities. *J Virol* 1998 ; 72 : 6260-3.
51. Mörner A, Björndal A, Albert J, *et al.* Primary human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) isolates, like HIV-1 isolates, frequently use CCR5 but show promiscuity in coreceptor usage. *J Virol* 1999 ; 73 : 2343-9.
52. Owen SM, Ellenberger D, Rayfield M, *et al.* Genetically divergent strains of human immunodeficiency virus type 2 use multiple coreceptors for viral entry. *J Virol* 1998 ; 72 : 5425-32.
53. Blaak H, Boers PHM, Gruters RA, Schuitemaker H, van der Ende ME, Osterhaus ADME. CCR5, GPR15, and CXCR6 are major coreceptors of human immunodeficiency virus type 2 variants isolated from individuals with and without plasma viremia. *J Virol* 2005 ; 79 : 1686-700.
54. Zhang Y, Lou B, Lal RB, Gettie A, Marx PA, Moore JP. Use of inhibitors to evaluate coreceptor usage by simian and simian/human immunodeficiency viruses and human immunodeficiency virus type 2 in primary cells. *J Virol* 2000 ; 74 : 6893-910.
55. Borrego P, Calado R, Marcelino JM, *et al.* Baseline susceptibility of primary HIV-2 to entry inhibitors. *Antivir Ther* 2012 ; 17 : 565-70.
56. Visseaux B, Charpentier C, Hurtado-Nedelec M, *et al.* *In vitro* phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to CCR5 inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 ; 56 : 137-9.
57. Visseaux B, Charpentier C, Collin G, *et al.* Cenicriviroc, a novel CCR5 (R5) and CCR2 antagonist, shows *in vitro* activity against R5 tropic HIV-2 clinical isolates. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0134904.
58. Armstrong-James D, Stebbing J, Scourfield A, *et al.* Clinical outcome in resistant HIV-2 infection treated with raltegravir and maraviroc. *Antiviral Res* 2010 ; 86 : 224-6.
59. Caixas U, Ferreira J, Marinho AT, *et al.* Long-term maraviroc use as salvage therapy in HIV-2 infection. *J Antimicrob Chemother* [Internet] 2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22729923> [cited 2012 Aug 2].
60. Soulie C, Calvez V, Marcelin A-G. Coreceptor usage in different reservoirs. *Curr Opin HIV AIDS* 2012 ; 7 : 450-5.

61. Arrildt KT, La Branche CC, Joseph SB, *et al.* Phenotypic correlates of HIV-1 macrophage tropism. *J Virol* 2015; 89: 11294-311.
62. Nuvor SV, van der Sande M, Rowland-Jones S, Whittle H, Jaye A. Natural killer cell function is well preserved in asymptomatic human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) infection but similar to that of HIV-1 infection when CD4 T-cell counts fall. *J Virol* 2006; 80: 2529-38.
63. Vieillard V, Fausther-Bovendo H, Samri A, Debré P, French Asymptomatics à Long Terme (ALT) ANRS-CO15 Study Group. Specific phenotypic and functional features of natural killer cells from HIV-infected long-term nonprogressors and HIV controllers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53: 564-73.
64. Lucar O, Sadjó Diallo M, Bayard C, *et al.* B7-H6-mediated downregulation of NKP30 in natural killer cells contributes to HIV-2 immune escape. *AIDS* 2019; 33: 23-32.
65. Schaller T, Goujon C, Malim MH. AIDS/HIV. HIV interplay with SAMHD1. *Science* 2012; 335: 1313-4.
66. Ahn J, Hao C, Yan J, *et al.* HIV/simian immunodeficiency virus (SIV) accessory virulence factor Vpx loads the host cell restriction factor SAMHD1 onto the E3 ubiquitin ligase complex CRL4DCAF1. *J Biol Chem* 2012; 287: 12550-8.
67. Laguette N, Sobhian B, Casartelli N, *et al.* SAMHD1 is the dendritic and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx. *Nature* 2011; 474: 654-7.
68. Chauveau L, Puigdomenech I, Ayinde D, *et al.* HIV-2 infects resting CD4+ T cells but not monocyte-derived dendritic cells. *Retrovirology* 2015; 12: 2.
69. Duvall MG, Loré K, Blaak H, *et al.* Dendritic cells are less susceptible to human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) infection than to HIV-1 infection. *J Virol* 2007; 81: 13486-98.
70. Chougui G, Munir-Matloob S, Matkovic R, *et al.* HIV-2/SIV viral protein X counteracts HUSH repressor complex. *Nat Microbiol* 2018; 3: 891.
71. Reymond A, Meroni G, Fantozzi A, *et al.* The tripartite motif family identifies cell compartments. *EMBO J* 2001; 20: 2140-51.
72. Ylinen LMJ, Keckesova Z, Wilson SJ, Ransinghe S, Towers GJ. Differential restriction of human immunodeficiency virus type 2 and simian immunodeficiency virus SIVmac by TRIM5alpha alleles. *J Virol* 2005; 79: 11580-7.
73. Onyango CO, Leligdowicz A, Yokoyama M, *et al.* HIV-2 capsids distinguish high and low virus load patients in a West African community cohort. *Vaccine* 2010; 28(Suppl. 2): B60-67.
74. Jia B, Serra-Moreno R, Neidermyer W, *et al.* Species-specific activity of SIV Nef and HIV-1 Vpu in overcoming restriction by tetherin/BST2. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000429.
75. Nowroozalizadeh S, Månsson F, da Silva Z, *et al.* Studies on toll-like receptor stimuli responsiveness in HIV-1 and HIV-2 infections. *Cytokine* 2009; 46: 325-31.
76. Miedema F, Hazenberg MD, Tesselaar K, van Baarle D, de Boer RJ, Borghans JAM. Immune activation and collateral damage in AIDS pathogenesis. *Front Immunol* 2013; 4: 298.
77. Zheng NN, Kiviat NB, Sow PS, *et al.* Comparison of human immunodeficiency virus (HIV)-specific T-cell responses in HIV-1- and HIV-2-infected individuals in Senegal. *J Virol* 2004; 78: 13934-42.
78. Sousa AE, Carneiro J, Meier-Schellersheim M, Grossman Z, Victorino RMM. CD4 T cell depletion is linked directly to immune activation in the pathogenesis of HIV-1 and HIV-2 but only indirectly to the viral load. *J Immunol* 2002; 169: 3400-6.
79. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, *et al.* Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis* 1999; 179: 859-70.
80. Deeks SG, Kitchen CMR, Liu L, *et al.* Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood* 2004; 104: 942-7.
81. Funderburg N, Luciano AA, Jiang W, Rodriguez B, Sieg SF, Lederman MM. Toll-like receptor ligands induce human T cell activation and death, a model for HIV pathogenesis. *PLoS One* 2008; 3: e1915.
82. Mogensen TH, Melchjorsen J, Larsen CS, Paludan SR. Innate immune recognition and activation during HIV infection. *Retrovirology* 2010; 7: 54.
83. Leligdowicz A, Feldmann J, Jaye A, *et al.* Direct relationship between virus load and systemic immune activation in HIV-2 infection. *J Infect Dis* 2010; 201: 114-22.
84. Johnson WE, Desrosiers RC. Viral persistence: HIV's strategies of immune system evasion. *Annu Rev Med* 2002; 53: 499-518.
85. Hanson A, Sarr AD, Shea A, *et al.* Distinct profile of T cell activation in HIV type 2 compared to HIV type 1 infection: differential mechanism for immunoprotection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21: 791-8.
86. Mohri H, Perelson AS, Tung K, *et al.* Increased turnover of T lymphocytes in HIV-1 infection and its reduction by antiretroviral therapy. *J Exp Med* 2001; 194: 1277-87.
87. Michel P, Balde AT, Roussillon C, Aribot G, Sarthou JL, Gougeon ML. Reduced immune activation and T cell apoptosis in human immunodeficiency virus type 2 compared with type 1: correlation of T cell apoptosis with beta2 microglobulin concentration and disease evolution. *J Infect Dis* 2000; 181: 64-75.
88. Machuca A, Ding L, Taffs R, *et al.* HIV type 2 primary isolates induce a lower degree of apoptosis "in vitro" compared with HIV type 1 primary isolates. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20: 507-12.
89. Alatrakchi N, Damond F, Matheron S, *et al.* Proliferative, IFN-gamma and IL-2-producing T-cell responses to HIV-2 in untreated HIV-2 infection. *AIDS* 2006; 20: 29-34.
90. Hamann D, Baars PA, Rep MH, *et al.* Phenotypic and functional separation of memory and effector human CD8+ T cells. *J Exp Med* 1997; 186: 1407-18.
91. Adachi Y, Oyaizu N, Than S, McCloskey TW, Pahwa S. IL-2 rescues *in vitro* lymphocyte apoptosis in patients with HIV infection: correlation with its ability to block culture-induced down-modulation of Bcl-2. *J Immunol* 1996; 157: 4184-93.
92. Sousa AE, Chaves AF, Loureiro A, Victorino RM. Comparison of the frequency of interleukin (IL)-2-, interferon-gamma-, and IL-4-producing T cells in 2 diseases, human immunodeficiency virus types 1 and 2, with distinct clinical outcomes. *J Infect Dis* 2001; 184: 552-9.
93. Younes S-A, Yassine-Diab B, Dumont AR, *et al.* HIV-1 viremia prevents the establishment of interleukin 2-producing HIV-specific memory CD4+ T cells endowed with proliferative capacity. *J Exp Med* 2003; 198: 1909-22.
94. Jaleco AC, Covas MJ, Victorino RM. Analysis of lymphocyte cell death and apoptosis in HIV-2-infected patients. *Clin Exp Immunol* 1994; 98: 185-9.
95. Duvall MG, Jaye A, Dong T, *et al.* Maintenance of HIV-specific CD4+ T cell help distinguishes HIV-2 from HIV-1 infection. *J Immunol* 2006; 176: 6973-81.
96. Kovacs JA, Lempicki RA, Sidorov IA, *et al.* Induction of prolonged survival of CD4+ T lymphocytes by intermittent IL-2 therapy in HIV-infected patients. *J Clin Invest* 2005; 115: 2139-48.

97. Gautier D, Beq S, Cortesão CS, Sousa AE, Cheyrier R. Efficient thymopoiesis contributes to the maintenance of peripheral CD4 T cells during chronic human immunodeficiency virus type 2 infection. *J Virol* 2007; 81 : 12685-8.
98. Duvall MG, Precopio ML, Ambrozak DA, *et al.* Polyfunctional T cell responses are a hallmark of HIV-2 infection. *Eur J Immunol* 2008; 38 : 350-63.
99. Ondondo BO, Rowland-Jones SL, Dorrell L, *et al.* Comprehensive analysis of HIV Gag-specific IFN-gamma response in HIV-1- and HIV-2-infected asymptomatic patients from a clinical cohort in the Gambia. *Eur J Immunol* 2008; 38 : 3549-60.
100. Lopes AR, Jaye A, Dorrell L, *et al.* Greater CD8+ TCR heterogeneity and functional flexibility in HIV-2 compared to HIV-1 infection. *J Immunol* 2003; 171 : 307-16.
101. Barroso H, Taveira N. Evidence for negative selective pressure in HIV-2 evolution *in vivo*. *Infect Genet Evol* 2005; 5 : 239-46.
102. Leligdowicz A, Onyango C, Yindom L-M, *et al.* Highly avid, oligoclonal, early-differentiated antigen-specific CD8+ T cells in chronic HIV-2 infection. *Eur J Immunol* 2010; 40 : 1963-72.
103. Cao Y, Qin L, Zhang L, Safrit J, Ho DD. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1995; 332 : 201-8.
104. Carotenuto P, Looij D, Keldermans L, de Wolf F, Goudsmit J. Neutralizing antibodies are positively associated with CD4+ T-cell counts and T-cell function in long-term AIDS-free infection. *AIDS* 1998; 12 : 1591-600.
105. Pilgrim AK, Pantaleo G, Cohen OJ, *et al.* Neutralizing antibody responses to human immunodeficiency virus type 1 in primary infection and long-term-nonprogressive infection. *J Infect Dis* 1997; 176 : 924-32.
106. Montefiori DC, Baba TW, Li A, Bilska M, Ruprecht RM. Neutralizing and infection-enhancing antibody responses do not correlate with the differential pathogenicity of SIVmac239delta3 in adult and infant rhesus monkeys. *J Immunol* 1996; 157 : 5528-35.
107. Arendrup M, Nielsen C, Hansen JE, Pedersen C, Mathiesen L, Nielsen JO. Autologous HIV-1 neutralizing antibodies: emergence of neutralization-resistant escape virus and subsequent development of escape virus neutralizing antibodies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5 : 303-7.
108. Albert J, Abrahamsson B, Nagy K, *et al.* Rapid development of isolate-specific neutralizing antibodies after primary HIV-1 infection and consequent emergence of virus variants which resist neutralization by autologous sera. *AIDS* 1990; 4 : 107-12.
109. Rusert P, Kouyos RD, Kadelka C, *et al.* Determinants of HIV-1 broadly neutralizing antibody induction. *Nat Med* 2016; 22 : 1260-7.
110. Wei X, Decker JM, Wang S, *et al.* Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature* 2003; 422 : 307-12.
111. Rodriguez SK, Sarr AD, MacNeil A, *et al.* Comparison of heterologous neutralizing antibody responses of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)- and HIV-2-infected Senegalese patients: distinct patterns of breadth and magnitude distinguish HIV-1 and HIV-2 infections. *J Virol* 2007; 81 : 5331-8.
112. OzkayaSahin G, Holmgren B, da Silva Z, *et al.* Potent intratype neutralizing activity distinguishes human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) from HIV-1. *J Virol* 2012; 86 : 961-71.
113. Popper SJ, Sarr AD, Guèye-Ndiaye A, Mboup S, Essex ME, Kanki PJ. Low plasma human immunodeficiency virus type 2 viral load is independent of proviral load: low virus production *in vivo*. *J Virol* 2000; 74 : 1554-7.
114. Skar H, Borrego P, Wallstrom TC, *et al.* HIV-2 genetic evolution in patients with advanced disease is faster than that in matched HIV-1 patients. *J Virol* 2010; 84 : 7412-5.
115. Esbjörnsson J, Månsson F, Kvist A, *et al.* Inhibition of HIV-1 disease progression by contemporaneous HIV-2 infection. *N Engl J Med* 2012; 367 : 224-32.
116. Karlsson I, Tingstedt JL, Sahin GÖ, *et al.* Cross-reactive antibodies with the capacity to mediate HIV-1 envelope glycoprotein-targeted antibody-dependent cellular cytotoxicity identified in HIV-2-infected individuals. *J Infect Dis* 2019; 219 : 1749-54.
117. Tchounga B, Ekouevi DK, Balestre E, Dabis F. Mortality and survival patterns of people living with HIV-2. *Curr Opin HIV AIDS* 2016; 11 : 537-44.
118. Prince PD, Matser A, van Tienen C, Whittle HC, Schim van der Loeff MF. Mortality rates in people dually infected with HIV-1/2 and those infected with either HIV-1 or HIV-2: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2014; 28 : 549-58.
119. Désiré N, Cerutti L, Le Hingrat Q, *et al.* Characterization update of HIV-1M subtypes diversity and proposal for subtypes A and D sub-subtypes reclassification. *Retrovirology* 2018; 15 : 80.
120. Grabar S, Selinger-Leneman H, Abgrall S, Pialoux G, Weiss L, Costagliola D. Prevalence and comparative characteristics of long-term nonprogressors and HIV controller patients in the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2009; 23 : 1163-9.