

Revue critique
de l'actualité scientifique internationale
sur le VIH
et les virus des hépatites

n°74 - mai 1999

VIH - SOUS-TYPE

Impact du sous-type VIH-1 sur la progression de la maladie

Elisabeth Menu

Inserm U131, Hôpital Antoine Bécère (Clamart)

Françoise Barré-Sinoussi

Unité de Biologie des Rétrovirus, Institut Pasteur (Paris)

**Human
Immunodeficiency
Virus type 1
subtypes differ in
disease
progression**

Kanki P.J., Hamel
D.J., Sankalé J.-L.,
Hsieh C.-C., Thior
I., Barin F.,
Woodcock S.A.,
Guèye-Ndiaye A.,
Zhang E., Montano
M., Siby T.,
Marlink R., Ndoye
I., Essex M.E.,
Mboup S.

The Journal of
Infectious
Diseases, 1999,
179, 68-73

Cette étude prospective, réalisée à partir d'un suivi à 10 ans d'une population de prostituées à Dakar (Sénégal), suggère que la progression vers un sida est plus lente lors d'infections par des VIH-1 de sous-type A.

A l'heure actuelle, on peut classer les VIH-1 en 3 groupes (M, N et O). Dix sous-types (A-J) sont décrits au sein du groupe M qui est le plus représenté dans le monde.

L'Afrique sub-saharienne, où l'épidémie est la plus ancienne, est la région la plus atteinte du globe avec 70% des nouveaux cas survenus en 1998, et 80% des décès dus au sida. Dans cette région, des VIH-1 des 3 groupes ont été identifiés et parmi le groupe M, la présence des 10 sous-types a été mise en évidence avec des pourcentages de prévalence variables selon les pays. Ces observations peuvent s'expliquer par une introduction des sous-types à des périodes distinctes ou par une évolution distincte de leur distribution liée à des différences de transmissibilité et/ou de pathogénicité des différents sous-types.

Jusqu'à présent, l'histoire naturelle de l'infection VIH-1 a essentiellement été décrite chez des patients infectés par le sous-type B.

L'objectif du travail de P.J. Kanki et coll. était de déterminer la dynamique de l'infection par différents sous-types VIH-1 au sein d'une même population dans une même région. Ce travail s'inscrit dans la poursuite d'observations du même groupe qui a déjà décrit précédemment des potentiels pathogéniques différents pour VIH-1 et VIH-2. En effet, les patients infectés par VIH-2 évoluent plus lentement que ceux infectés par VIH-1.

Les données présentées dans cet article concernent une étude prospective réalisée dans une population de prostituées suivies à la clinique de l'Institut d'Hygiène Sociale à Dakar (Sénégal). 1683 femmes ont été suivies (visite biannuelle avec examen clinique complet, immunoblot pour les anticorps VIH-1 et VIH-2; numération des sous-populations lymphocytaires T CD4+ déterminée une fois par an) entre février 1985 et décembre 1995. 81 ont séroconvertis. Le sous-type *env* (région C2-V3) VIH-1 a pu être déterminé dans 54 cas: 37 sous-types A (68,5%), 5 sous-types C (9,3%), 5 sous-types D (5,3%), 6 sous-types G (11,1%) et un recombinant A/G. Parmi les 54 femmes infectées par un sous-type VIH-1 connu, 11 ont évolué vers un SIDA (selon les critères du CDC incluant le nombre de cellules T CD4+ < 200) pendant la

période de suivi. Sur une période de 5 années de suivi, 87 % des femmes infectées par du sous-type A n'ont pas évolué vers un sida contre 30% pour le sous-type C et 60% pour le sous-type D. Aucun cas de sida n'a été observé chez les femmes infectés par du sous-type G. Etant donné, le faible nombre de cas de femmes infectées par des VIH-1 de sous-types C, D ou G, les auteurs ont comparés les probabilités de survie sans développer de sida des sujets infectés par un sous-type A ou par un sous-type non A. La probabilité de survie sans SIDA sur une période de 5 ans est alors de 87% pour le sous-type A contre 52% pour les sous-types non A. Selon les auteurs, les femmes infectées par des sous-types non A ont 8,23 fois plus de risque de développer un sida que les femmes infectées par du sous-type A (estimé selon le modèle des hasards proportionnels de Cox). Afin d'évaluer l'incidence de la maladie chez les sujets inclus dans leur étude, les auteurs ont calculé le total cumulé d'années de suivi après la séroconversion sur l'ensemble des personnes (total de 199 ans). L'incidence des cas de SIDA estimée sur une base de 100 ans de suivi par sous-type est alors de 3,45 pour le sous-type A, 15,95 pour le sous-type C et 14,45 pour le sous-type D.

La conclusion des auteurs est que la maladie évolue plus lentement chez les femmes infectées par des VIH-1 de sous-type A que chez celles infectées par d'autres sous-types. Ainsi, selon les auteurs, il pourrait exister un lien entre la classification des VIH-1 en sous-types génétiques et leur pathogénicité.

Il s'agit de la première publication indiquant une progression distincte de la maladie chez des personnes infectées par différents sous-types. Cependant, comme l'indique les auteurs dans leur discussion, leurs résultats sont basés sur un petit échantillonnage: 37 sous-types A avec 5 cas d'évolution vers un SIDA, versus 17 sous-types non A avec 6 cas de SIDA déclarés. De plus, la période de suivi depuis la séroconversion n'est pas la même pour tous les sujets, elle varie de 2 à 10 ans.

D'autres études longitudinales sur un nombre plus important d'individus porteurs de différents sous-types VIH-1 sont nécessaires avant de pouvoir conclure sur le caractère pathogène distinct des sous-types VIH-1. Signalons

cependant, que dans une étude encore très préliminaire réalisée en collaboration avec l'Institut Pasteur à Bangui (RCA), nous observons déjà 6 cas d'évolution vers un SIDA (dont 3 très rapide de moins de 3 ans) chez 12 sujets infectés par des VIH-1 de sous-type A suivis régulièrement sur une période de 2 à 8 ans (1).

Néanmoins, si les résultats présentés dans l'article de P.J. Kanki et coll. se confirment, des différences de capacité répliquative *in vivo* et/ou d'immunogénicité entre les VIH-1 de sous-type A et les autres sous-types du groupe M devraient pouvoir être identifiées. Or, jusqu'à présent, aucune différence de ce type n'a jamais pu être mise en évidence (2). En effet, il existe au sein de chaque sous-type VIH-1 des virus à capacité répliquative et cytopathogène distincte (virus *slow/low versus* virus *rapid/high* et virus inducteur de syncytium, SI *versus* non inducteur de syncytium, NSI) et à tropisme préférentiel soit pour les lymphocytes T soit pour les macrophages. Plusieurs études ont clairement démontré que ces variations phénotypiques sont indépendantes du sous-type génétique. Ainsi, les principaux co-récepteurs viraux (CCR5 et CXCR4), qui définissent le tropisme du VIH-1 pour les cellules T ou les macrophages, sont utilisés aussi bien par les VIH-1 de sous-type A que par les sous-types non A. Des changements de phénotype sont observés au cours du temps chez environ 50% des patients, mais là encore le profil d'évolution phénotypique du VIH-1 est également indépendant du sous-type génétique.

Les études sur la susceptibilité des isolats VIH-1 à la neutralisation par des anticorps montrent des variations mais elles ne sont pas corrélées au sous-type génétique puisque des réactions de neutralisation croisées entre sous-types génétiques ont été clairement démontrées.

Enfin, dernier exemple, l'étude des réponses T cytotoxiques (CTL) chez des sujets porteurs de sous-types VIH-1 distincts montre elle aussi des réactions croisées.

Enfin, l'hypothèse d'une transmission préférentielle de certains sous-types VIH-1 basée sur des données épidémiologiques et sur le tropisme des sous-types VIH-1 pour les cellules T *versus* les cellules de Langerhans a été remise en question par un bon nombre d'articles publiés par

plusieurs équipes.

En conclusion, il n'existe toujours pas aujourd'hui d'arguments très solides en faveur d'un impact du sous-type génétique sur la transmission et la pathogénicité du VIH-1.

En revanche, de nombreux travaux indiquent que certains variants viraux, quel que soit leur sous-type génétique, présentent des caractéristiques biologiques particulières (3) (cytopathogénicité, tropisme préférentiel pour des cellules cibles spécifiques, utilisation des corécepteurs du VIH-1, pouvoir réplicatif, mutants d'échappement à la réponse immune T ou B). Il n'est donc pas exclu qu'au sein de chaque ou de certains sous-types VIH-1, il existe des formes virales plus ou moins virulentes responsables de profils d'évolution clinique distincts.

1- Bégaud E., Reynes JM., Müller-Trutwin MC., Menu E., Fleury H., Flye Sainte-Marie F., Morvan J. and Barré-Sinoussi F. Evolution of NSI/R5 isolates during HIV-1 A or HIV-1 A/E infections in Africa and Asia. Abstract #710, 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. January 31-February 4, 1999.

2- Barré-Sinoussi F., Bradac J., Burke DS., et al. Implications of HIV variability for transmission : scientific and policy issues. Expert Group of the Joint United Nations Programme on HIV-AIDS. AIDS, 1997, 11:1-15.

3- Dittmar MT., Simmons G., Hibbitts S., O'Hare M., Louisirothchanakul S., Beddows S., Weber J., Clapham PR. and Weiss R. Langerhans cell tropism of Human Immunodeficiency Virus Type 1 subtype A through F isolates derived from different transmission groups. Journal of Virology, 1997, 71:8008-8013.