

VIH-IMMUNOGENETIQUE

Polymorphismes génétiques et risque de transmission et de progression du VIH

Antoine Messiah

service de Santé Publique et Epidémiologie Hôpital de Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)

**Chemokine
RANTES
promoter
polymorphism
affects risk of
both infection
and disease
progression in
the
Multicenter
AIDS Cohort
Study**
McDermott
D.H., Beecroft
M.J.,
Kleeberger
C.A., Al-Sharif
F.M., Ollier
W.E.R.,
Zimmerman
P.A., Boatman
B.A., Leitman
S.F., Detels R.,
Hajeer A.H.,
Murphy P.M.
AIDS, 2000,
14, 2671-2378

Un polymorphisme dans la région du promoteur de RANTES (la mutation 403A) a été identifié comme potentiel facteur génétique dans l'infection VIH. Mais, faute d'études de fonctionnalité et de résultats provenant d'autres cohortes, ceci reste à confirmer...

Le récepteur CCR5, récepteur "naturel" des bêta-chémokines MIP1-alpha, MIP1-beta et RANTES, est le principal corécepteur pour l'entrée dans les cellules des souches VIH de type R5

(appelées aussi souches M-tropiques, ou Non Syncytium-Inducing, en opposition aux souches X4, ou T-tropiques, ou Syncytium-Inducing). Ces souches R5 sont majoritairement retrouvées lors de la contamination et au début de la maladie VIH, alors que les souches X4, utilisant préférentiellement le corécepteur CXCR4, apparaissent (ou sont détectées) en général plus tard dans le cours de la maladie.

Les recherches effectuées ces dernières années en immunogénétique, et leurs applications dans le cadre des cohortes de patients VIH où ont été réalisées des congélations de cellules, ont permis d'identifier des polymorphismes génétiques liés au risque de transmission ou de progression. Ces mutations génétiques concernent principalement des gènes codant pour des corécepteurs du VIH-1 (CCR5, CCR2, CX3CR1).

In vitro, la réplication des souches VIH de type R5 est bloquée par la présence de bêta-chémokines MIP1-alpha, MIP1-beta et RANTES.

Une équipe japonaise a décrit en 1999 plusieurs polymorphismes dans la région du promoteur de RANTES, un de ces ligands naturels de CCR5, substitution G en A en position 403 et substitution C en G en position 28¹. La mutation 28G s'avérait liée à une baisse moins grande des CD4 chez des sujets infectés, principalement des hémophiles, mais leur date de contamination était inconnue. L'article présenté ici par une équipe américaine explore le rôle de ces polymorphismes dans la région du promoteur de RANTES dans le risque de contamination et dans le risque de progression de la maladie, à partir de donneurs de sang et de sujets non infectés et infectés à comptage daté, suivis dans la cohorte nord-américaine MACS.

Les deux mutations décrites par l'équipe japonaise, 403A et 28G, ont été retrouvées dans cette étude, quoique à des fréquences assez différentes de celles observées en population japonaise, la mutation 28G étant beaucoup plus rare ici. Les deux polymorphismes sont ici aussi en complet déséquilibre de liaison, la mutation 28G n'étant jamais retrouvée chez des sujets non porteurs de la mutation 403A.

A la différence de l'étude japonaise, la répartition des génotypes différait entre sujets de la MACS infectés par le VIH et des sujets de la MACS exposés mais non infectés, les sujets à la fois de type sauvage en 403 et en 28 (groupe G1 dans l'article) étant moins fréquemment retrouvés chez les infectés que chez les non-infectés (59,9% vs 72,4%) ; à l'inverse, les sujets hétérozygotes pour la mutation 403A et de type sauvage en position 28 (groupe G4) étaient plus nombreux chez les infectés que chez les non-infectés (30% vs 21%). Ces différences étaient légèrement plus grandes quand les comparaisons ne portaient que sur les sujets indemnes de la délétion delta 32 sur le gène du CCR5, délétion qui conduit à une moins grande expression de

CCR5 à la surface des cellules. Les fréquences observées chez des donneurs de sang, non infectés mais à moindre risque d'infection que les non-infectés de la MACS, étaient intermédiaires, ce qui est cohérent avec l'hypothèse du rôle de l'allèle 403 dans le risque de transmission du VIH.

Les auteurs ont ensuite examiné le rôle de ces polymorphismes dans la progression de la maladie VIH chez 404 séroconvertisseurs de la MACS dont la date de contamination pouvait être estimée dans un intervalle maximum de 9 mois entre un ELISA négatif et un ELISA positif. Le génotype G4 (porteurs hétérozygotes de la mutation 403A sans mutation en position 28, n = 114 séroconvertisseurs), lié à un risque plus élevé de transmission, s'avérait alors lié à un risque de progression moins élevé que celui observé chez les patients porteurs du génotype G1 (sujets de type sauvage pour les 2 positions, n = 184). Les différences n'étaient cependant statistiquement significatives que sur la progression vers des T CD4 inférieurs à 200/mm³ ou à 14% (RR = 0,55 ; p = 0,001), l'étude de la progression clinique vers le sida et vers le décès montrant des différences beaucoup moins importantes et non significatives (RR = 0,78 ; p = 0,17 et RR = 0,92 ; p = 0,68 respectivement).

L'article conclut sur le rôle du polymorphisme dans la région du promoteur de RANTES dans le risque de contamination et de progression. RANTES peut bloquer l'activité de CCR5 *in vitro*. La mutation 403A augmenterait l'activité du promoteur de RANTES, et pourrait jouer en modulant la transcription et la production de la protéine.

Le gène candidat choisi par les auteurs est pertinent du point de vue physiopathologique, la méthodologie statistique est classique, il n'y a pas de critique méthodologique majeure à apporter à cet article. On peut bien sûr regretter que les auteurs n'aient pas décrit les valeurs de l'âge, des CD4 et de la charge virale d'inclusion (marqueurs forts du risque de progression ultérieure de la maladie), et n'aient pas ajusté sur ces variables dans un modèle multivarié, dans une tentative explicative : le plus faible risque de progression vers des T4 < 200 s'explique-t-il par des CD4 plus élevés et/ou par une charge virale plus basse à l'inclusion ?

Les résultats sont néanmoins curieux sur plusieurs points. En général, un facteur de risque lié à la progression de la maladie VIH est retrouvé quel que soit le critère de jugement : CD4 < 200, sida clinique, décès. Ici, l'effet de la mutation 403A ne semble lié qu'à la chute des CD4, il n'y a pas de relation avec le risque de développer un sida clinique ou de mourir. De plus, la mutation 403A semble augmenter le risque de transmission, mais diminuer le risque de progression de la maladie, ce qui est peu banal, et entraîne les auteurs dans des recherches

d'explication un peu acrobatiques. Enfin, les auteurs japonais trouvaient, eux, un rôle de la mutation 28G, et non de la mutation 403A, mais il est vrai chez des patients à comptage non daté.

Les études cherchant à identifier des facteurs génétiques sont de plus en plus nombreuses dans le champ du VIH, et nécessitent, pour être vraiment convaincantes, les éléments suivants : un gène candidat pertinent du point de vue physiopathologique, un réel effet *in vivo* testé dans plusieurs cohortes différentes de sujets, et la mise en évidence d'un effet tangible de la mutation considérée sur la fonctionnalité des cellules ou la production de protéines. L'exemple classique est la délétion delta 32 sur le gène codant pour le corécepteur CCR5, où très vite ont été mises en évidence à la fois une progression de la maladie plus lente chez les porteurs hétérozygotes de la délétion, dans plusieurs cohortes, et une expression réduite de CCR5 à la surface des cellules chez ces hétérozygotes. Le contre-exemple, maintenant classique lui aussi, concerne la mutation 3'A sur le gène codant pour le SDF, ligand du corécepteur CXCR4 : la pertinence était bonne pour ce gène candidat, mais la première étude montrait une progression retardée chez les porteurs de la mutation, la deuxième une progression accélérée, la troisième pas d'effet. Une méta-analyse à grande échelle vient de confirmer l'absence d'effet de cette mutation 3'A². Il faut noter dans ce cas que jamais n'a été démontré un effet direct de cette mutation sur la fonctionnalité des cellules ou sur le niveau de production de la protéine SDF.

Dans le cas présent, qui porte sur le polymorphisme dans la région du promoteur du gène codant pour RANTES, il manque bien sûr les résultats d'autres cohortes (des résultats encore préliminaires issus de la cohorte française SEROCO ne retrouvent pas ce rôle de la mutation 403A dans la chute des CD4), et des études de fonctionnalité suggérant un effet direct de la mutation 403A sur la production de RANTES. On ne peut sans tous ces éléments éliminer l'hypothèse, soit d'un résultat dû au hasard, soit d'un déséquilibre de liaison avec une autre anomalie sur un gène restant à identifier.

1 - Chao H, Nakayama D et al.

" Polymorphism in RANTES chemokine promoter affects HIV-1 disease progression "

Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96,4581-5

2 - Ioannidis JPA, Rosenberg PS, Goedert JJ et al.

" Effects of CCR5-D32, CCR2-64I and SDF-1 3'A alleles on HIV-1 disease progression : an international meta-analysis of individual patient data "

Ann Int Med, 2001, in press