

LA CARTE DU VIH

Une leçon de géographie

À l'heure du Durban, il est grand temps de parler de la diversité génétique croissante du VIH. La pandémie n'est pas, et n'a jamais été une épidémie homogène. L'immense diversité de l'évolution du VIH signifie que ce qui se passe dans le génome viral à l'autre bout du monde a un impact direct, fondamental, sur le VIH bien de chez nous. La plupart des infections ont lieu dans les pays en développement, et le plus souvent du fait d'un sous-type non B. Consacrer des fonds à la recherche sur l'évolution virale, la pathogénèse et les traitements contre les différents virus pourrait donc être une mesure à la fois opportune et rentable.

Mais cela n'arrivera pas sans un engagement du pouvoir et de l'industrie, et sans la curiosité intellectuelle des scientifiques. En tant qu'activistes, il nous faut continuer à apprendre et à bien faire comprendre à ceux qui disposent de ces ressources, matérielles et intellectuelles, que la pluralité du VIH au niveau mondial pose un défi qu'il s'agit de relever.

L'alphabet du VIH

Il semblerait qu'il n'y ait plus aujourd'hui que deux obstacles à relever pour dresser la carte génétique du VIH : celui des ressources, pour détailler la topographie du virus à travers le monde, et celui des mécanismes de diagnostic permettant de mettre de l'ordre dans ce chaos. Si les recherches restent très limitées, la conférence de Durban a bien témoigné des avancées scientifiques dans ce domaine, avec plus de cent exposés consacrés aux sous-types du VIH-1. Le présent compte rendu cherche à énumérer quelques-uns des faits nouveaux sur la diversité virale et envisager leurs répercussions sur l'épidémiologie, la prévention et les traitements. La mise au point des diagnostics et leur efficacité relative feront l'objet d'un prochain article.

La classification du VIH comprend différents types, groupes, sous-types et recombinants inter-sous-types, CRF (formes recombinantes circulantes), présentes au sein de populations, et formes recombinantes uniques, présentes chez un individu seulement. Le VIH-1 appartient dans la plupart des cas au groupe M, et plus rarement aux groupes N et O.

Au sein du groupe M, les sous-types sont désignés par les lettres de l'alphabet, de A à K. Parmi eux, la

A, C, A/G, D, F, G, H, J, A/E, B, recombinants	Afrique de l'Est, australe et sub-saharienne
C, A/E, B, B/C	Asie du Sud et du Sud-Est
B, F, C	Amérique latine
B, A/E, C, A/G, D	Amérique du Nord
B, A/B, A, A/E, C, D, F, G, H, J, A/GI	Europe
B	Australie

prévalence géographique des principaux sous-types a été établie comme le montre le tableau 1.

Le Dr Francine McCutchan (États-Unis) est une personnalité de premier ordre dans la surveillance épidémiologique du VIH. Ses importantes recherches ont débouché sur une banque de données unique en son genre, contenant plus de 150 séquences de génome entières tirées d'individus à travers le monde. L'établissement de ces séquences est un processus de laboratoire complexe et laborieux, mais indispensable pour détecter les mutations géniques. En séquençant de plus petits fragments de gènes, ce qui est plus facile, on risque de manquer des points de jonction permettant de distinguer les différents sous-types.

L'exposé du Dr McCutchan sur les techniques de topologie et la classification s'est révélé utile et nécessaire comme introduction aux débats qui ont eu lieu ensuite. La connaissance de l'évolution virale est un sujet de plus en plus important dans des domaines tels que la conception de vaccins, la pathogenèse comparée, l'évolution des résistances et le traitement des porteurs de VIH de clade non B. En extrayant l'ADN des PMBC et séquençant des génomes presque entiers de VIH-1, le Dr McCutchan a mis en évidence une grande variété de sous-types et de nombreux virus recombinants, notamment des virus « uniques », trouvés chez des patients isolés. Elle a insisté sur le fait que « la complexité génétique du VIH-1 est plus grande que prévu ».

Évolution virale : au-delà de l'alphabet

Comment se passe l'évolution virale et pourquoi rencontrons-nous autant de variantes d'un même virus ? La réponse relève sans doute autant de l'étude des populations que de celle des individus. Des lignées virologiques distinctes ont été tracées pour remonter à des groupes identifiables là où des populations ont vu l'émergence de variants uniques du VIH. Le classement s'est fait non seulement en fonction de la localisation géographique, mais aussi par rapport à des comportements à risque spécifiques. On a notamment vu de nouvelles souches virales apparaître chez certains usagers de drogues injectables (UDI). Or on a observé qu'elles étaient moins variées du point de vue génétique que les virus transmis par voie sexuelle. Ces hybrides ont évolué pour former des variantes composées, distinctes et parfois uniques, en circulant au sein de groupes spécifiques. Ces hybrides résultent probablement des comportements à risque, des modes de transmission et des surinfections. Autre facteur de « composition », les mutations virales peuvent avoir lieu dans la cellule : la recombinaison virale peut faire partie du processus de transcription inverse. Lorsque l'ARN viral est intégré à l'ADN cellulaire, si un second virus est présent, il peut interférer dans l'opération et insérer son propre brin transcrit dans le génome à moitié formé.

Plusieurs exposés ont traité les formes recombinantes. Il est difficile d'en saisir la signification à long terme, mais ce qui est sûr, c'est que le VIH est une cible mouvante et polymorphe.

Voici quelques-uns des virus recombinants les plus récents présentés lors de la conférence :

- A/J (fragment de E) : Afrique centrale, Cameroun, Sénégal, France
Le sous-type J, d'abord considéré comme rare, semblerait désormais « connaître une expansion géographique plus grande par le biais de ces formes

recombinantes. »

- G/E : Congo
Jusqu'à aujourd'hui, toutes les séquences E ont été associées au sous-type A, et cette variante, décrite ici pour la première fois, pourrait devenir « la forme circulante majeure en raison de certains avantages sélectifs acquis. »
- AE/B recombinant : Thaïlande
Si les sous-types B et AE ont été considérés comme les formes les plus répandues en Thaïlande, un Thaïlandais de 40 ans avec nombreuses expositions au virus (UDI et voie hétérosexuelle) est porteur d'un virus recombinant « apparenté surtout au sous-type B, mais avec une gp120 du sous-type AE ».
- Sous-sous-type F2 : Cameroun
On a observé la migration des nouvelles formes virales de la campagne vers des populations plus larges, et les virus recueillis dans les grandes agglomérations camerounaises montrent « proportionnellement moins de nouvelles formes de VIH-1 (14 %) que ceux recueillis dans un très petit village (40 %) ».
- Variantes de B (B''), dont F/B, F/B/B, C/C/B, B''/C : Brésil
L'analyse phylogénétique et le séquençage des gp120, gp41 et p17 ont montré qu'au Brésil, 72 % étaient du sous-type B, 6 % du C, et 3 % du F. Mais en examinant 277 des isolats B, on en a trouvé 31 % appartenant à une variante appelée B''.

Enfin, pour venir à bout de toute complaisance, un compte rendu de Moscou a montré la rapidité avec laquelle le paysage épidémiologique évoluait au sein d'une même population. De 1996 à 97, les séropositifs moscovites étaient de sous-type B en majorité (62 %). Mais un an plus tard, on trouvait 85 % d'échantillons non B, répartis surtout dans le sous-type A. Pour les auteurs de cette étude, « jusqu'en 98, la principale voie de transmission était sexuelle, avec une majorité de B. L'explosion de l'épidémie à Moscou en 98 est due aux infections des UDI par le sous-type A. »

Le message est clair : il faut mettre en place une surveillance d'urgence pour observer les phénomènes au niveau de populations entières. Mais aussi investir dans la recherche comportementale et les programmes de prévention et d'intervention ciblés dans nos communautés.

Situation en Europe

La forte augmentation des voyages internationaux de ces dernières années et les flux migratoires se reflètent dans un profil viral en pleine expansion.

De nombreux centres européens ont donc mis en place des programmes de surveillance à l'échelon communautaire ou national pour établir la prévalence des virus non B dans leur population, de souche ou migrée.

Au Royaume-Uni, où plusieurs études d'épidémiologie ont été menées, le Centre de surveillance des maladies transmissibles (CDSC) et le Laboratoire de Santé publique (PHLS) ont estimé à 7500 le nombre de porteurs de virus non B en 1997. Sur 621 échantillons, 20 % étaient A ou C et 4 % D à G. Ils en concluent que « d'après les schémas migratoires, cette situation résulte surtout de l'épidémie en Afrique de l'Est

et australe ».

L'équipe du Dr Loveday (Royal Free Hosp.) a suivi la hausse de la prévalence des infections à virus non B sur une cohorte de plus de 300 patients et expérimente actuellement une série de techniques de sous-typage et de séquençage afin de déterminer les approches de classification les plus opportunes d'un point de vue clinique. Sur 1641 patient sous-typés, 58 % étaient B, 17 % non B, le résultat étant indéfini chez les 25 % restant.

On observe une situation similaire en France, où un programme de surveillance nationale des sous-types du VIH-1 a été mené de 1996 à 98. Le séquençage des régions gag et env et l'analyse phylogénétique ont montré une prévalence de 16 % des sous-types non B, surtout chez des patients d'origine africaine ou ayant un partenaire africain. La présence en France de tous les sous-types de A à H a pu être confirmée. Sur 63 patients non B connaissant le moment de leur infection et sous-typés comme A, 40 % se sont avérés A/G ibNG. Sept virus recombinants avec gag B et env non B ont également été identifiés, et deux qualifiés de « mosaïques complexes avec séquences pol inattendues », ce qui renforce l'idée de la « diversité des souches virales en France et l'émergence rapides de nouveaux sous-types ».

La situation en Belgique confirme aussi ce phénomène de virus « recombinants de deuxième génération ». Si la présence de souches non B a été établie il y a plusieurs années, l'Institut de médecine tropicale a cherché à déterminer dans quelle mesure les CRF, surtout AG ibNG, avaient été introduites dans la population locale depuis l'Afrique de l'Ouest et du centre ouest. On a recherché des infections à CRF AG ibNG chez des individus sous-typés comme A par hémagglutination de env et gag. Sur les 29 séquences, quatre ont été identifiées comme AG ibNG, tandis que deux génomes analysés en 1993 et 94 montraient des recombinaisons plus récentes de cette forme avec les sous-types C et G respectivement. L'équipe du Dr Janssen conclut que ces mutations « contribuent à rendre imprévisible l'évolution future du VIH-1 ».

La plus grande preuve de l'évolution virale semble être liée aux comportements à risque et aux modes de transmission. En Finlande par exemple, seuls 27 cas d'infection d'UDI ont été rapportés entre 1980 et 98. Mais les infections ont connu depuis une très forte hausse chez les UDI d'Helsinki. En testant les séquences virales chez un échantillon d'UDI nouvellement infectés, on a trouvé des corrélations entre cette explosion en Finlande et d'autres épidémies à travers le monde. Toutes les séquences de VIH-1 classées dans ce groupe ont été typées comme AECM240, une souche prévalente en Asie du Sud-Est, mais rare en Europe jusqu'à présent. On a pu en conclure qu'elle était « responsable de l'épidémie actuelle chez les UDI de Finlande (...). La variante trouvée suggère une explosion relativement récente, provenant d'un point d'introduction (...), d'où le caractère imprévisible de l'épidémie. »

Même les États-Unis prennent conscience de ce problème, où plusieurs initiatives ont été lancées, surtout en direction des militaires ou des communautés urbaines cosmopolites. À New York, le African Services Committee a mis en place un programme pédagogique destiné à « informer les médecins, patients, prestataires de services, associatifs et décideurs, de la spécificité des besoins thérapeutiques des migrants venus d'Afrique, Asie et Amérique latine ». En 1999, 17 patients migrant d'Afrique se sont portés volontaires pour un nouveau test. Sur les 13 échantillons

testés, 11 avaient un virus non B.

Des résistances en évolution

Nous savons encore très peu de choses sur l'émergence des résistances aux traitements dans les clades autres que B. Or définir ces résistances pourrait avoir un fort impact sur le diagnostic et le traitement des patients concernés. Le ministère israélien de la Santé et le groupe multicentrique de recherche sur le sida ont recueilli des échantillons dans des centres de soins pour dresser la carte épidémiologique des résistances des patients non B, et ce, afin de fournir des données exploitables et des recommandations thérapeutiques. Les sous-types B et C coexistent en Israël.

Une cohorte de 67 patients de sous-type B (dont huit naïfs et 59 sous multi-thérapie) a été comparée à 28 patients de sous-type C (neuf naïfs, 19 traités). Une forte corrélation a été observée entre les deux groupes traités, dans lesquels les patients des deux sous-types avaient connu l'échec thérapeutique. Mais les taux de résistances connues affichaient des différences, dont une particulièrement frappante : sur le gène de la protéase (PR), la mutation M36I apparaissait à 25 % pour le sous-type B, et 93 % pour la clade C.

Les mutations clés K20R, M46I ou L90M ont été rele-vées chez 5 des patients C naïfs, alors que M184V et T215Y sur la transcriptase inverse (TI) n'apparaissent que chez un individu B naïf. Ces différences pourraient être dues à des « polymorphismes distincts selon les clades et la réponse au traitement (...), d'où l'intérêt de médicaments spécifiques pour les patients infectés par un virus non B. » Les auteurs concluent qu'« approfondir notre compréhension des résistances des virus non B sera de plus en plus important si nous voulons mondialiser notre approche du traitement antiviral ».

Ces résultats ont été renforcés par des observations similaires, cette fois chez des individus naïfs, issues d'une étude franco-africaine (Cameroun et Sénégal). Pour étudier la diversité génétique des séquences PR et TI dans des populations non B, 142 individus naïfs de traitement ont été testés (118 en Afrique, 24 en France) : quatre patients appartenaient au groupe O, les 138 restant relevant du groupe M, avec tous les grands sous-types de A à K. Tous les patients O et un du sous-type J présentaient des mutations majeures de résistance aux INNTI. Si les autres n'avaient aucune des grandes mutations associées aux INNTI ou IP, « de nombreuses mutations mineures ou accessoires ont été trouvées sur le gène PR (...). Seuls 5,6 % n'avaient aucune mutation, et tous étaient des sous-types B ou D. » Un schéma similaire avait été observé dans la cohorte israélienne.

Il ressort de ces études que les sous-types non B pourraient être génétiquement prédisposés à ouvrir la voie à des résistances spécifiques pouvant conduire à terme à un échec thérapeutique. Le Dr Pillay (PHLS) a travaillé en étroite collaboration avec de nombreux centres de soins londoniens pour étudier les sous-types viraux et leur impact sur les résistances aux INNTI. Sur 400 séquences issues de patients ne répondant plus à leur traitement, 87 patients se sont avérés non B, et surtout de clade C. Si la relation entre échec aux INNTI et mutations K103N, Y181C et G190A était la même pour tous, des différences nettes ont été observées pour V106A et V179I. Cette

dernière était plus représentée chez les patients non B, ce qui pourrait indiquer « un polymorphisme préexistant, prédisposant à l'échec aux INNTI. (...) Le sous-type de VIH devrait être examiné en routine au moment d'un test génotypique sur des populations d'origines différentes pour mieux évaluer l'impact génétique sur l'émergence des résistances, mais aussi pour faciliter l'interprétation des résultats des tests. »

Reste encore à vérifier les implications de toutes ces découvertes. Faut-il interpréter les résultats des tests de résistance différemment chez les sous-types non B ? Et si oui, qu'en est-il du traitement à suivre ?

Ces questions ne relèvent plus de la seule théorie. Avec l'entrée des antirétroviraux dans les pays en développement, même au compte-goutte, les résistances peuvent affecter grandement l'efficacité de la gamme actuelle de traitements. Faute de s'atteler au problème, on pourrait bien voir des initiatives aussi philanthropiques que le programme d'accès aux antiviraux d'ONUSIDA sapées dans leur fondement. En recourant au génotype comme au phénotype (Virco-GEN et Antivirogram), ce projet est en train d'établir un fichier de patients recevant 2 AN ou 2 AN + 1 INNTI/1 IP : 47 % suivent la bithérapie, 53 % la trithérapie. Des résistances phénotypiques au 3TC (78 %) et à l'AZT (20 %) ont été observées. La double résistance a été observée chez quatre patients, dont un présentait la mutation G333E, décrite précédemment comme un polymorphisme naturel. Une résistance phénotypique aux INNTI a été trouvée chez l'un des deux patients ayant K103N/K. Une résistance aux IP a été observée chez 13 patients, résistance à l'indinavir liée à la mutation M46I. Sans aller jusqu'à dessiner un schéma unique, il devient de plus en plus important d'établir « de nouveaux marqueurs génotypiques associés aux résistances des sous-types non B ». Faute de quoi on risque d'avoir des disparités encore plus grandes dans le traitement des personnes infectées par ces virus.

Tous les virus sont-ils égaux ?

La progression de l'infection à VIH a été fortement corrélée avec la charge virale. Et pourtant, nous n'avons là encore qu'une connaissance limitée de la valeur pronostique de la CV chez les porteurs de VIH non B et de son impact éventuel sur la progression. La pathogénicité de ces sous-types n'est pas encore comparée en routine avec celle du VIH B. Mais les données d'une cohorte de 50 prostituées de Dakar, avec des infections à VIH A, B, C, D, G et A/G laissent penser que le sous-type est un marqueur plus significatif que la CV pour la progression vers le stade sida. On a observé que « l'infection par le VIH-1 C augmentait significativement le risque de sida, indépendamment de la charge virale. »

Dans la même étude, le sous-type C a été indépendamment associé à une probabilité plus faible de voir passer les T4 en dessous du seuil de 200. Conclusion quelque peu ambiguë : « ces résultats indiquent que la pathogénicité plus forte associée au VIH-1 C ne peut être entièrement attribuée à une charge virale accrue, et relève au moins en partie d'autres facteurs associés à ce sous-type. »

Une hypothèse a été avancée pour expliquer ces résultats : parallèlement à l'expansion de la diversité virale, nous pourrions assister à une concurrence entre quasi-espèces,

par le biais de double infection, ou surinfection. Témoin ce compte rendu alarmant du Brésil, où une famille (mari, femme et enfant) a été suivie : après séquençage de l'ADN en pol, gag et env, tous se sont avérés porteurs des clades B et C. Des échantillons prélevés au moment de l'infection comportaient B et C en même proportion, mais au bout de trois ans, le sous-type B avait presque disparu.

Encore plus étrange : les séquences du père contiennent maintenant le sous-type F. Pour le Dr Costa et son équipe, ces données « pourraient suggérer une concurrence entre B et C, au profit de C. Sachant que le scénario est le même dans toute la famille, on peut penser que le sous-type C a l'avantage. La présence de F chez le père pourrait indiquer une nouvelle infection, malgré la situation précédente de double infection. » Cette évolution s'expliquerait par un « comportement sexuel à haut risque ». C'est la première fois qu'on observe une triple infection par différents sous-types de VIH-1.

Messages à retenir

Difficile de conclure catégoriquement, mais compte tenu des données disponibles, on peut s'accorder pour dire que :

- la diversité génétique du VIH est peut-être plus grande que prévu.
- une surveillance des populations par séquençage et banque de données est indispensable au niveau mondial.
- la mutagenèse du VIH comprend les sous-types existant mais aussi des variantes nouvelles et uniques.
- l'évolution virale est un processus dynamique au sein de populations mais aussi des individus.
- la migration des sous-types peut être observée entre l'Europe et le reste du monde.
- comportements à risque et modes de transmissions contribuent à la diversité virale.
- il pourrait y avoir concurrence entre sous-types viraux.
- les sous-types pourraient se distinguer en termes de résistances ou de pathogénèse.
- les techniques de diagnostic évoluent, mais sont peut-être encore limitées par le seuil de détection.
- il faudra de nouvelles molécules pour tenir compte des différents sous-types.
- il faut mettre au point des vaccins préventifs ou thérapeutiques qui répondent à tous les sous-types.
- il faut faire un effort de dépistage, de prévention et de soutien vers les migrants et les groupes à risque.

Nous sommes encore en retard dans notre compréhension de l'expansion virale, face à un virus génétiquement de plus en plus complexe. Le VIH est sans aucun doute une cible chimérique au niveau mondial.

Les activistes n'ont cessé d'observer et de répondre aux avancées de la science et des soins cliniques. Mais le défi ne consiste peut-être déjà plus à apporter de nouveaux

produits sur un marché déjà engorgé. Rien ne permet d'affirmer que les médicaments disponibles ne conviennent pas au traitement des sous-types non B. Pour nous, pour l'industrie et les médecins, il s'agit peut-être plutôt de suivre les métamorphoses du VIH. Faute de quoi nous risquons de compromettre l'avenir des soins pour l'ensemble des patients séropositifs.

Peut-être qu'en dépit de notre gêne face aux disparités entre les peuples du monde, l'Occident riche ne s'émeut guère des modifications du génome viral en Inde ou en Afrique. Mais lorsqu'on verra près de chez nous les premières infections par ces virus « exotiques », on se mettra à réclamer une amélioration des expertises techniques ainsi que des médicaments à même de combattre le VIH sous toutes ses formes.

Ce scénario a déjà commencé.

Yasmin Halima, EATG, Royaume-Uni, Août 2000

Merci au Dr Deenan Pillay (Laboratoire de Santé publique, unité de référence de la sensibilité aux antiviraux, univ. de Birmingham) pour avoir relu et commenté cet article. Références sur demande.



© 2001 EATG - [Usage Terms](#)