

RECHERCHE

par Tiphaine Pierret

CONTACTS

Pr Vincent Calvez

service de virologie
hôpital de la Pitié-Salpêtrière
47, boulevard de l'Hôpital
75013 Paris
tél. : +33 (0)1 42 17 74 01
vincent.calvez@psl.ap-hop-paris.fr

Dr Martine Peeters

laboratoire des rétrovirus
IRD
911, avenue Agropolis
34090 Montpellier
tél. : +33 (0)4 67 41 61 61
Martine.Peeters@mpl.ird.fr

Dr Florence Damond

laboratoire de virologie
hôpital Bichat-Claude-Bernard
46, rue Henri-Huchard
75018 Paris
tél. : +33 (0)1 40 25 61 51
florence.damond@bch.ap-hop-paris.fr

Dr Jean-Christophe Plantier

CHU
1, rue Germont
76000 Rouen
tél. : +33 (0)2 32 88 82 36
jean-christophe.plantier@chu-rouen.fr

VIH : un virus en mutation permanente

LA TRÈS GRANDE VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE DU VIH

A DONNÉ LIEU À UNE CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES DIFFÉRENTS TYPES ET SOUS-TYPES DE CE VIRUS.

MARTINE PEETERS, CHERCHEUR AU LABORATOIRE DES RÉTROVIRUS DE L'INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DÉVELOPPEMENT (IRD – MONTPELLIER) ET VINCENT CALVEZ, VIROLOGUE À L'HÔPITAL DE LA PITIÉ-SALPÊTRIÈRE (PARIS), EN EXPLIQUENT L'HISTOIRE ET LES ENJEUX.

Multiples souches. Pour comprendre ce qu'est la variabilité du VIH, il faut d'abord s'intéresser à sa structure génétique, car c'est à ce niveau que les différences entre les souches virales ont été identifiées. D'une manière générale, le VIH est formé d'une molécule d'acide ribonucléique (ARN), contenue dans une matrice de protéines internes, le tout protégé par une enveloppe externe. Cette molécule d'ARN (voir figure 1) contient l'information génétique nécessaire à la réplication du virus, sous forme de 3 gènes principaux : le

gène *gag* (pour groupe antigène), qui code pour les protéines internes de la matrice, le gène *pol* (pour polymérase), qui code pour les enzymes nécessaires à la réplication du virus telles que la transcriptase inverse et l'intégrase et, enfin, le gène *env* (pour enveloppe) qui code pour des protéines de l'enveloppe du virus. Ces protéines sont notamment responsables de l'interaction et de la fusion du VIH avec ses cellules cibles (les lymphocytes T CD4 et les macrophages pour l'essentiel). Ajoutés à cela, d'autres gènes, tels que ceux de régulation, ont été identifiés dans l'ARN du VIH. En comparant la structure de ces gènes dans plusieurs souches de VIH, les chercheurs ont noté des différences, parfois importantes. « C'est le gène *env* qui varie le plus d'un VIH à l'autre », explique le Pr Calvez. Et d'ajouter : « Vient ensuite le gène *gag* et les gènes de régulation, dont les structures varient moyennement et enfin le gène *pol*, qui varie très peu. »

Erreur de transcription. Cette variabilité des gènes est due à la transcriptase inverse, une enzyme qui transforme l'ARN viral du VIH en acide désoxyribonucléique (ADN) afin d'enclencher la première étape de son cycle de répli-

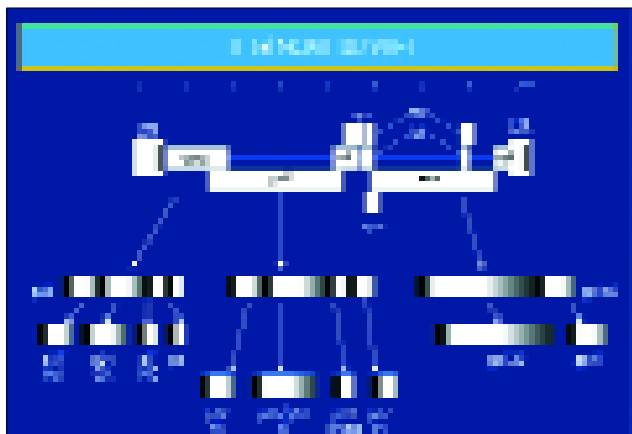


Figure 1 : Structure de l'ARN du VIH-1. Le matériel génétique du VIH se compose de 3 gènes principaux (*gag*, *pol* et *env*) codant pour les protéines de structure, et de gènes régulateurs de la réplication (*tat*, *nef*, *rev*, *vif*, *vpr* et *vpu* pour le VIH-1 qui est remplacé par *vpx* pour le VIH-2). C'est la structure du gène *env* qui varie le plus d'un sous-type viral à un autre.
 source : In Larder B et coll. *Hiv Resistance and Implication for therapy*, 1998 p. 113.

cation. En effectuant cette opération, dite « de rétrotranscription », la transcriptase inverse commet de nombreuses erreurs, qui se traduisent par l'apparition de mutations génétiques dans l'ADN viral. Selon le Pr Calvez, « cette enzyme du VIH produit au moins 1 mutation sur 10⁴ éléments de l'ADN viral, soit 100 000 fois plus que les cellules humaines quand elles se reproduisent. » En d'autres termes, le taux d'erreur de la transcriptase inverse entraîne 1 à 10 mutations par génome viral et par cycle de reproduction.

Par ailleurs, « avec une demi-vie de 48 heures en moyenne, le VIH possède une dynamique de réplication très élevée », explique le Dr Peeters, laquelle précise que « 1 à 10 milliards de virus sont produits chaque jour. » Un important renouvellement qui participe à l'augmentation de la diversité des souches virales.

Chez un seul et même individu, il existe ainsi une différence génétique d'au moins 2 % à 3 % entre deux souches de VIH. Se traduisant par une résistance du virus aux défenses immunitaires de l'organisme et/ou aux molécules thérapeutiques, la production de mutations par la transcriptase inverse reflète finalement l'adaptation du virus à son environnement.

VIH-1, VIH-2, types et sous-types. Établie en 1992, la classification des différentes souches virales a évolué progressivement avec les découvertes de nouvelles formes. Deux types de virus se distinguent tout d'abord : le VIH-1 et le VIH-2, dont les structures génétiques diffèrent de 58 %, essentiellement au niveau du gène *env* et des gènes de régulation. Dans chacun de ces types, des sous-types, qui diffèrent d'au moins 20 % les uns par rapport aux autres, ont été répertoriés.

Le VIH-1 est ainsi divisé en 3 groupes : le groupe M (pour majeur), qui est responsable de l'épidémie mondiale du sida et subdivisé en 10 sous-types environ (nommés de A à J) ; le groupe O (pour *outlier*), qu'on retrouve essentiel-

lement en Afrique centrale (Cameroun, Gabon, Guinée équatoriale) et qui n'a que 50 % d'homologie avec le groupe M ; et enfin, le groupe N (pour « non M-non O ») qui a été isolé en 1987 chez 6 personnes camerounaises. « Une quinzaine de formes recombinantes entre ces sous-types viraux ont été identifiées », explique, par ailleurs, le Dr Peeters. Ce qui complique la classification : les VIH-1 de sous-types E et I seraient en fait, par exemple, des formes recombinantes. Certains de ces virus recombinants sont à l'origine d'épidémies importantes en Asie du Sud-Est (avec la forme CRF01, issue d'une recombinaison entre les sous-types A et E) ou en Afrique de l'Ouest (avec la forme CRF02, issue d'une recombinaison entre les sous-types A et G).

Le VIH-1 de sous-type B représente, quant à lui, la souche virale majoritaire dans les pays industrialisés (Europe, États-Unis et Australie), en particulier au sein des populations homosexuelles et toxicomanes. Cependant, la prévalence des infections à sous-type non B augmente parmi les hétérosexuels de ces pays. Sur le continent africain, tous les types et sous-types de VIH sont représentés, avec une prédominance du VIH-1 de sous-type A. « L'Afrique centrale en particulier montre la plus grande diversité de virus », souligne le Dr Peeters. Ce qui reflète une circulation ancienne du virus dans cette région. Le sous-type VIH-1 C est, par ailleurs, très fréquent en Afrique de l'Est et du Sud, ainsi qu'en Inde, ce qui fait de cette souche la plus répandue dans le monde (voir figure 2).



Figure 2 : Répartition mondiale des différentes souches de VIH-1.
 source : Dr M. Peeters

Le VIH-2 se divise, pour sa part, en 8 sous-types (nommés de A à H) et reste essentiellement localisé en Afrique de l'Ouest, bien qu'on le retrouve également dans d'autres parties d'Afrique, en Europe (Portugal et France), en Inde, aux États-Unis et en Amérique du Sud. Seuls les sous-types VIH-2 A et B ont une diffusion épidémique (lire p. 28 et figure 3).

Mais ces variations de prévalence des souches de VIH sont parfois difficiles à estimer, car il faut tenir compte des facteurs humains, sociaux et politiques. « En Afrique, par exemple, de nombreux pays sont en guerre, ce qui entraîne un déplacement des populations. L'augmentation d'un sous-type viral particulier peut n'être que le reflet de ces migrations, sans pour autant correspondre à une augmentation de virulence », explique le Dr Peeters.

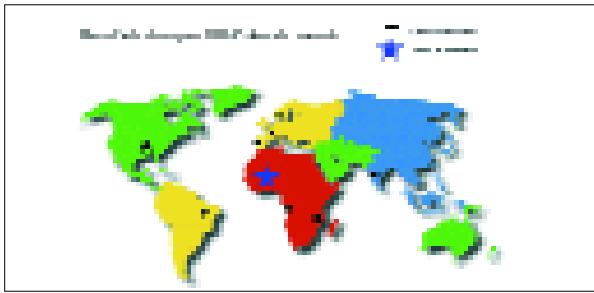


Figure 3 : Répartition mondiale des infections par le VIH-2. L'Afrique centrale et de l'Ouest sont les régions du monde les plus touchées par le VIH-2.

source : Dr F. Damond

Adapter les tests, les traitements et les vaccins. Alors que les chercheurs connaissent bien le VIH-1 de sous-type B, parce qu'il est majoritaire dans les pays industrialisés, trop peu d'études ont réellement concerné les caractéristiques des autres sous-types du VIH-1. « Il n'y a pas beaucoup de recherches sur les groupes O et N parce que les cas d'infection par ces souches virales sont peu nombreux », explique ainsi Martine Peeters. Même au sein du groupe M, la comparaison de virulence ou de transmission entre les différents sous-types de VIH-1 reste encore largement à explorer.

Quelques éléments de réponse émergent cependant : « Le VIH-1 du groupe O se propage moins vite dans la population que les sous-types du groupe M », explique-t-elle. De même, le sous-type E pourrait être associé à un risque de transmission hétérosexuelle plus élevé que le sous-type VIH-1 B. Pour Vincent Calvez, les différences entre les souches de VIH-1, au niveau de leur transmission ou de leur virulence, ne sont donc pas faciles à mettre en évidence.

Or la prise en charge thérapeutique des personnes infectées peut varier selon les souches. Le VIH-2 et le sous-type O du VIH-1 sont, par exemple, résistants aux médicaments non nucléosidiques qui inhibent l'activité de la transcriptase inverse. Les traitements anti-VIH doivent donc être adaptés au type viral responsable de l'infection. Mais les tests de génotypage, qui permettent de déterminer ces sous-types viraux, coûtent très cher (entre 150 et 200 euros) et ne sont évidemment pas accessibles à toutes les personnes qui en auraient besoin.

La diversité du VIH impose, d'autre part, une adaptabilité des tests de dépistage. Conçus pour détecter le VIH-1 de sous-type B et le VIH-2 de sous-type A, ces tests peuvent, en effet, s'avérer moins sensibles pour reconnaître les autres sous-types. « Actuellement, des tests ont été développés pour une variété de souches virales et ils sont efficaces », explique le Pr Calvez. Mais comme le souligne Martine Peeters, « il faut continuer à surveiller sans arrêt la variabilité du VIH, afin de pouvoir mettre au point rapidement des tests de dépistage et de mesure de la charge virale qui détectent d'éventuels nouveaux variants viraux. » Enfin, la variabilité du virus pose également problème au niveau de la recherche d'un vaccin anti-VIH. En effet, comment mettre au point un vaccin qui protège d'une

GLOSSAIRE

ADN (ou acide désoxyribonucléique)

Présente dans toutes les cellules, cette molécule constitue le support matériel des caractères héréditaires.

ARN (ou acide ribonucléique)

Molécule qui contient l'information génétique du VIH.

Charge virale plasmatique

Nombre de molécules d'ARN du VIH contenu dans un millilitre de sang.

Demi-vie du VIH

Temps nécessaire pour que l'activité virale ou sa réplication soit diminuée de moitié par rapport à sa valeur initiale.

Immunogène

Composé qui induit une immunité, c'est-à-dire une protection par le système immunitaire. Un vaccin doit être un bon immunogène. Autrement dit, il doit pouvoir suffisamment stimuler le système immunitaire pour que celui-ci produise des molécules anti-VIH, avant même l'entrée du virus dans l'organisme.

Mutation génétique

Modification d'une partie de la structure du matériel génétique. Dans le cas du VIH, la transcriptase inverse fait des erreurs lors de la transcription, et ces erreurs se traduisent par des modifications dans le matériel génétique viral.

PCR (pour « Polymerase Chain Reaction »)

Technique sensible d'amplification de l'ARN du VIH, qui permet de détecter et de quantifier ce virus dans le sang des personnes contaminées.

Transcription

Étape obligatoire pour la reproduction du VIH, caractérisée par la synthèse d'un brin d'ADN à partir de son brin d'ARN.

infection par tous les sous-types de VIH ? « Il faudra probablement utiliser un mélange de plusieurs souches virales dans la composition d'un vaccin potentiel », rétorque Vincent Calvez. Autre possibilité : utiliser des parties constantes, qui ne varient jamais d'une souche à l'autre de virus, « mais ces parties conservées ne sont pas toutes immunogènes », rappelle le Dr Peeters.

Vers un VIH de type 3 ? Les recherches sur la variabilité génétique du VIH ont permis de construire l'arbre généalogique du virus, basé sur la distance génétique entre les souches virales (voir figure 4). Différentes origines simiennes du VIH ont ainsi été mises en évidence : le VIH-1 proviendrait d'un virus de chimpanzé alors que le VIH-2 trouverait son origine dans un virus de singe mangabey d'Afrique centrale et de l'Ouest.

En plus de surveiller la variabilité génétique en Afrique de l'Ouest et d'étudier ses implications en termes de traitement chez l'homme, le Dr Peeters s'est intéressée à ces virus de l'immunodéficience chez les singes (VIS, ou SIV en anglais). « Actuellement, trente espèces simiennes pouvant être infectées par un VIS différent ont été répertoriées ».

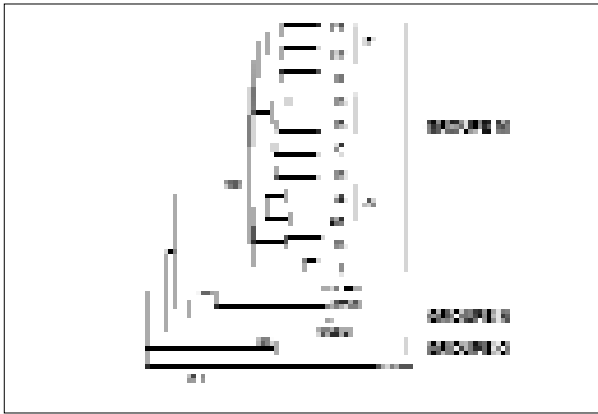


Figure 4 : Arbre généalogique du VIH-1. CPZCAN3, CPZ.US. et CPZGAB sont les noms donnés aux souches simiennes.
source : D^r M. Peeters

riées », explique-t-elle. D'autre part, les populations d'Afrique sont fréquemment en contact avec les singes et l'on estime à 10 % la proportion de viande de brousse infectée par le VIS en Afrique centrale (Cameroun). Ainsi, le risque de transmission d'un nouveau VIS du singe à l'homme reste possible et pourrait entraîner l'apparition de nouvelles souches virales de type VIH-3. « *Cependant, même si un nouveau VIS est transmis à l'homme, il faut que son caractère pathogène arrive à franchir la barrière des espèces pour pouvoir développer une infection grave pour l'homme* », explique le D^r Peeters. Et de conclure : « *La probabilité d'une émergence de nouveaux types de VIH est faible à court terme, mais n'est pas exclue. Il faut donc rester vigilant et surveiller la diversité génétique.* »

Une étude nationale sur le VIH-2

EN 1986, 3 ANS APRÈS L'IDENTIFICATION DU VIH-1, DES CHERCHEURS FRANÇAIS ISOLENT UN DEUXIÈME TYPE DE VIH (LE VIH-2) CHEZ DES PERSONNES ORIGINAIRES DES ÎLES DU CAP-VERT ET DE GUINÉE-BISSAU. EN FRANCE, PRÈS DE 460 PERSONNES CONTAMINÉES PAR CETTE SOUCHE SONT ACTUELLEMENT INCLUSES AU SEIN D'UNE COHORTE D'ENVERGURE NATIONALE, COORDONNÉE PAR L'AGENCE NATIONALE DE RECHERCHES SUR LE SIDA (ANRS). FLORENCE DAMOND, VIROLOGUE À L'HÔPITAL BICHAT-CLAUDE-BERNARD (PARIS), COMMENTE LES RÉSULTATS ENREGISTRÉS DANS CETTE COHORTE VIH-2.



Quelles sont les caractéristiques de la cohorte française VIH-2 ?

Cette cohorte, créée en 1994, rassemble aujourd'hui 458 personnes adultes consentantes, infectées uniquement par le VIH-2 et vivant en France. Les trois quarts d'entre elles sont originaires d'Afrique de l'Ouest et centrale, en particulier du Sénégal, du Mali et de Côte d'Ivoire. L'âge moyen

est de 39 ans et il y a une majorité de femmes. Le mode de contamination le plus fréquent est la voie hétérosexuelle. À l'heure actuelle, plus de 80 % de ces personnes sont asymptomatiques, malgré une durée d'infection de 8 ans en moyenne.

Comment se déroulent les études ?

À travers cette cohorte, nous étudions l'histoire naturelle de l'infection par le VIH-2. Nous tentons notamment d'iden-

tifier les facteurs associés à la progression clinique de l'infection et de définir la prévalence des différents sous-types viraux. Cent cinq centres hospitaliers répartis dans toute la France sont chargés de collecter les données cliniques, thérapeutiques et épidémiologiques des personnes, au moment de leur inclusion dans la cohorte. Des examens biologiques sont ensuite effectués tous les 3 à 6 mois, selon la progression de la maladie, l'initiation ou le changement de traitement. La mesure précise de la charge virale est possible depuis la mise au point, en 2001, d'une technique de PCR en temps réel adaptée au VIH-2. Nous mesurons aussi le taux de lymphocytes T CD4 et relevons tous les événements liés aux VIH (infections opportunistes) ou aux traitements (effets secondaires indésirables, résistances aux médicaments...). Finalement, nous rassemblons les résultats pour les analyser.

Que montrent ces résultats ?

Nos résultats confirment ceux de nombreuses autres études menées en Afrique de l'Ouest et révèlent notamment le caractère moins virulent du VIH-2 par rapport au VIH-1. En effet, même s'il est capable de développer les mêmes manifestations cliniques que le VIH-1 (y compris le stade sida), le VIH-2 est moins pathogène. Les personnes contaminées par le VIH-2 connaissent une période de latence clinique plus longue, et la progression vers le stade sida est plus lente que chez les personnes infectées par le VIH-1. Le temps de survie à ce stade est aussi plus long et le taux de mortalité dû au VIH-2 est plus faible. Ainsi, la probabilité de ne pas développer un sida au sein de la cohorte est de 95 % après 3 ans d'infection. Par ailleurs, les risques de transmission hétérosexuelle ou verticale (de la mère à l'enfant) du VIH-2 sont plus faibles que ceux du VIH-1.