

Déterminants virologiques et génétiques de la transmission mère-enfant

Anna Laura Ross

Unité de régulation des infections rétrovirales, Institut Pasteur (Paris)

La réduction des taux de transmission mère-enfant (TME) du VIH témoigne du succès des thérapies antirétrovirales de prévention et des stratégies d'intervention. Néanmoins, un risque résiduel de transmission subsiste. La recherche fondamentale continue à s'intéresser au problème de la TME, et de nouvelles données sur ses déterminants virologiques ont été dévoilées à Mexico.

TME et « goulet d'étranglement génétique »

Des résultats intéressants issus du Center for AIDS Research de l'Université de Caroline du Nord¹ proviennent de l'analyse de la transmission verticale dans une cohorte de femmes enceintes séropositives au Malawi. L'équipe a étudié la présence d'anticorps neutralisants chez les mères qui ont transmis l'infection (dans la transmission *in utero* et *intrapartum*) ainsi que chez les mères qui ne l'ont pas transmis. Le titre neutralisant des anticorps sériques des femmes est comparable, qu'elles aient transmis ou non le VIH, soutenant l'hypothèse actuelle qu'il n'y a pas de corrélation entre la TME et les anticorps neutralisants.

Russell et coll. ont aussi analysé la variabilité des gènes de l'enveloppe du virus

VIH-1 dans les couples mères-enfants dans 12 cas de transmission verticale. L'analyse a été faite par amplification du gène de la protéine gp120 de l'enveloppe virale à partir de l'ARN viral, en utilisant la technique de « *single genome amplification* ». L'alignement génétique montre que, tandis que l'enveloppe virale de la mère est caractérisée par un niveau élevé de variabilité, les gènes de l'enveloppe issus des enfants infectés sont rassemblés dans un seul groupe de l'arbre phylogénique avec très peu de diversité. Ce résultat suggère qu'il y a un goulet d'étranglement génétique (« *genetic bottleneck* ») dans les virus transmis de la mère à l'enfant.

Ces données sont en accord avec l'étude présentée par Eric Hunter (Emory University) qui démontre un goulet d'étranglement significatif dans la transmission hétérosexuelle dans une cohorte de couples sérodifférents pour le VIH en Zambie². Ensemble, ces études suggèrent que c'est probablement un seul variant génétique de l'enveloppe du VIH qui établit l'infection à travers les muqueuses intactes ; par conséquent, un vaccin

préventif devrait être efficace contre ce virus qui provoque l'infection par le VIH.

Etude des allèles des molécules HLA

Mackelprang et ses collègues de l'Université de Washington ont présenté des données issues de l'analyse des allèles du gène maternel Human Leukocyte

Antigen (HLA) et leur effet sur la TME dans une cohorte au Kenya³. Les molécules d'HLA classe I sont présentes sur tous les leucocytes humains, et sont codées par les gènes

L'allèle HLA-A*2301 est associé de manière significative à la transmission précoce du VIH de la mère à l'enfant.

HLA-A, B et C. La fonction des molécules HLA est la présentation de peptides dérivant de la dégradation des protéines intracellulaires (ainsi que des protéines virales, si elles sont présentes dans la cellule) aux lymphocytes T CD8+. Les molécules HLA sont connues pour être liées à la progression de la maladie VIH. Les gènes HLA sont parmi les gènes les plus polymorphiques du génome humain. Ils sont en effet caractérisés par un nombre élevé d'allèles différents.

L'étude présentée démontre que l'allèle HLA-A*2301 est associé de manière significative à la transmission précoce du VIH de la mère à l'enfant. L'équipe de Mackelprang a présenté des données montrant que 35 % des femmes VIH+ qui

portaient l'allèle HLA-A*2301 transmettaient le virus, tandis que seulement 15 % des femmes qui ne portaient pas cet allèle ont transmis le virus pendant la grossesse. Cette association reste significative même après ajustement sur la charge virale. Un deuxième allèle, HLA-A*0201, est également associé à la TME,

même si cette corrélation n'est plus significative après ajustement sur la charge virale.

Mackelprang et coll. avaient précédemment montré que la concordance des allèles HLA entre mère et enfant est associée à la transmission pendant la grossesse et l'allaitement.

Le rôle des polymorphismes génétiques

Deux posters d'une équipe de l'Hôpital national de pédiatrie de Buenos Aires ont présenté les résultats de l'analyse du rôle des polymorphismes génétiques dans la transmission verticale du VIH-1. On sait qu'un allèle mineur du gène CUL5 (qui code pour une protéine cellulaire capable de se lier à la protéine Vif du VIH) est impliqué dans une perte plus rapide des cellules T CD4+ chez les patients afro-américains infectés par le VIH.

De Maio et coll. ont analysé l'effet du polymorphisme CUL5 A/G sur la transmission verticale et la progression de la maladie dans une cohorte hispano-caucasienne⁴.

Les résultats présentés indiquent que, même si CUL5 G n'a pas d'effet direct sur les taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant, ce polymorphisme est lié à un effet protecteur sur la progression de la maladie chez les enfants infectés. En effet, les enfants infectés hétérozygotes pour CUL5 A/G présentent une progression vers le sida statistiquement plus lente.

Bellusci et coll. ont analysé le rôle de différents allèles du gène MDR1 dans la TME du VIH⁵. MDR1 code pour la P-glycopro-

téine, un transporteur ATP-dépendant de la membrane qui exporte différentes molécules à l'extérieur de la cellule. Les inhibiteurs de protéase sont parmi les substrats connus de la P-glycoprotéine. Les polymorphismes de MDR1 peuvent avoir un effet sur l'activité des antirétroviraux comme les inhibiteurs de protéase et par conséquent, modifier les taux de

transmission du VIH et la progression vers le sida des patients sous traitement antirétroviral.

Les résultats de l'étude montrent que bien que les polymorphismes de MDR1 n'aient pas d'effet sur les taux de TME, un polymorphisme de l'exon 26 du gène de MDR1 est associé à une progression plus lente chez les enfants infectés par le VIH-1.

1 - Russell E et al., « Role of neutralizing antibodies in the bottleneck of vertical transmission », MOAA0303

2 - Hunter E et al., « Determinants of HIV transmission », MOSY0602

3 - Mackelprang RD et al., « Maternal leukocyte antigen-A*2301 and A*0201 are associated with increased mother-to-child HIV-1 transmission », WEA0104

4 - De Maio F et al., « Influence of CUL5 genetic variants on HIV-1 vertical transmission and progression to AIDS in Argentinean infected children », WEPE0012

5 - Bellusci C et al., « Effect of MDR1 C3435T and C1236T polymorphisms on HIV-1 vertical transmission and AIDS progression in pediatric patients », WEPE0011