

14

Infections par les VIH-1 sous-types non-B, les VIH-1 groupe O et les VIH-2

Les VIH sont des virus extrêmement divers, ils sont classés en deux types : le VIH-1 et le VIH-2. Il y a trois groupes de VIH-1 : le groupe M (majeur), le groupe O (*outlier*) et le groupe N (non-M, non-O). Les VIH-1 du groupe M sont responsables de la pandémie du VIH/Sida : à ce jour, neuf sous-types ont été caractérisés (A, B, C, D, F, G, H, J et K) et plus de vingt formes recombinantes ont été identifiées, dont certaines très récemment. Parmi les sous-types du VIH-1 du groupe M, le sous-type B est à l'origine de l'épidémie dans les pays industrialisés. Les autres sous-types sont regroupés sous la dénomination de VIH-1 non-B. Ces VIH-1 de sous-types non-B sont à l'origine de plus de 90 p. 100 de la pandémie, notamment sur le continent africain [24] ; ils sont de plus en plus fréquemment responsables de nouvelles infections en France [46], particulièrement leurs formes recombinantes.

La diversité des VIH peut poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques à l'origine de défauts de prise en charge ; cela peut se produire en particulier pour les infections par le VIH-2 et les infections par le VIH-1 groupe O, du fait de la nécessité de techniques spécifiques de mesure de la charge virale et de la résistance naturelle à certains antirétroviraux.

Plusieurs systèmes de surveillance ont permis d'estimer la prévalence des différents VIH-1 et VIH-2 ces dernières années :

– la mise en place début 2003 de la notification obligatoire des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH⁽¹⁾, couplée à une surveillance virologique visant à identifier la part des infections récentes (< 6 mois) et la diversité des virus impliqués, permet désormais de disposer d'informations épidémiologiques relativement précises issues de l'analyse des 5 938 séropositivités VIH découvertes de mars 2003 à mars 2005, pour lesquelles le type de virus a pu être déterminé [6-8]. Ces données présentent des limites car elles ne s'appliquent qu'à la population découverte séropositive lors de cette période. La prévalence des différents types, groupes et sous-types de VIH-1 ainsi décrite est probablement un peu différente de celle de l'ensemble de la population infectée résidant en France. Cependant, ces données ont permis l'identification d'infections récentes par des virus non-B chez des patients homosexuels français ou d'infections par des virus B chez des patients originaires d'un pays d'Afrique subsaharienne ; elles montrent ainsi que la seule prise en compte des facteurs d'exposition au VIH ne permet pas de préjuger avec certitude du type de virus infectant un patient donné ;

(1) BEH n° 46-47/2005 du 22 novembre 2005.

– on dispose, par ailleurs, de données issues d'études de cohortes (cohortes ANRS : Primo, VIH-2, FHDH).

Il est nécessaire de bien différencier une infection par le VIH-1 ou par le VIH-2, du fait des différences de pathogénicité des deux virus, de la résistance naturelle du VIH-2 aux INNTI et à d'autres antirétroviraux et de la non-détection de la charge virale du VIH-2 en dehors de l'utilisation de techniques de mesure spécifiques. Cette différenciation est effectuée par la mise en évidence d'anticorps spécifiques anti-VIH2, par des tests utilisant des peptides synthétiques ou par un Western-blot du VIH-2.

En cas de profils de Western-blot atypiques, de dissociation immunovirologique ou de charge virale plasmatique VIH-1 et VIH-2 indétectable en l'absence de traitement, une infection par des variants plus rares ou par le VIH-1 groupe O doit être suspectée, pouvant être orientée par l'origine géographique du sujet ou le lieu de contamination. Le diagnostic de VIH-1 du groupe O et d'autres variants rares reste du ressort de laboratoires de virologie spécialisés.

INFECTIONS PAR LE VIH-1 DU GROUPE M DE SOUS-TYPES NON-B

Épidémiologie

De nombreux auteurs s'accordent sur une augmentation de la diversité génétique dans le monde. De plus, des estimations portant sur près de 5 millions de nouvelles infections en 2000 ont montré que la majorité était due aux VIH-1 de sous-types non-B, le sous-type B étant majoritaire uniquement sur le continent américain, en Europe de l'Ouest et en Australie. Ainsi, ce sont les VIH-1 de sous-type C qui sont responsables de plus de 50 p. 100 des infections dans le monde ; ces virus prédominent en Afrique du Sud alors que les sous-types A et D sont présents en Afrique de l'Est. Certains sous-types se recombinent entre eux pour donner des virus recombinants, les CRF (*circulating recombinant forms*), mosaïques des différents sous-types. Leur prévalence est croissante, y compris en Europe, passant de 17 p. 100 en 1996-1999 à 28 p. 100 en 2000-2003. La circulation des CRF est devenue majoritaire dans certaines régions du monde.

En France, parmi les découvertes de séropositivité notifiées de 2003 à 2005, 5 449 VIH-1 du groupe M ont pu être sous-typés : 47,8 p. 100 étaient des sous-types non-B. La proportion des sous-types non-B était significativement plus élevée chez les femmes (65,6 p. 100) que chez les hommes (34,1 p. 100), chez les moins de 40 ans (56,2 p. 100) que chez les plus de 40 ans (37,3 p. 100), chez les hétérosexuels (60,6 p. 100) que chez les homosexuels (12,7 p. 100) ou les usagers de drogues (16,8 p. 100). Elle était également plus élevée chez les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne (80,5 p. 100) que chez celles de nationalité française (22,4 p. 100).

Des données épidémiologiques complémentaires, obtenues dans le cadre d'études continues [10, 11] ou ponctuelles répétées [17], confortent la tendance évolutive d'une fréquence croissante des souches VIH-1 non-B. Ainsi, chez les patients inclus dans la cohorte PRIMO, identifiés lors de la primo-infection ou d'une séroconversion très récente (< 6 mois), la prévalence de souches non-B a évolué de façon significative de 19 p. 100 (45/240) en 1999-2000 à 26 p. 100 (78/303) en 2001-2002, puis à 28 p. 100 (85/306) en 2003-2004. Une évolution de la fréquence des virus non-B est également retrouvée parmi les patients homosexuels de cette cohorte, puisque 11,7 p. 100 d'entre eux étaient infectés par une souche non-B en 2003-2004 alors qu'ils n'étaient que 6 p. 100 en 1999-2000. Une augmentation significative de la transmission de virus non-B résistants à au moins un antirétroviral est également constatée : 20 p. 100 des virus résistants isolés au moment de la

primo-infection étaient de sous-types non-B en 2003-2004 alors qu'ils n'étaient que 11 p. 100 en 2001-2002 et qu'aucun n'avait été identifié en 1999-2000 [11]. Dans l'étude Odysée incluant des patients à distance de la primo-infection et naïfs de traitement antirétroviral, la prévalence des souches non-B a significativement augmenté, de 10 p. 100 en 1998 à 33 p. 100 en 2001. Les patients infectés par des VIH-1 de sous-types non-B étaient plus fréquemment des femmes, ainsi que des patients au stade C de leur maladie. Les patients qui avaient connaissance de leur séropositivité depuis moins de 6 mois étaient plus fréquemment infectés par des virus de sous-types non-B que par des virus de sous-type B (43,2 versus 23,2 p. 100) [10].

La plupart des sous-types de VIH-1 décrits dans le monde sont retrouvés en France ; cependant, les variants apparentés à la forme CRF02-AG (prédominante en Afrique de l'Ouest) constituent environ la moitié des souches non-B. Le sous-type D, pour lequel un pouvoir pathogène important est suspecté (*voir plus loin*), représente actuellement moins de 5 p. 100 des souches non-B circulant en France.

Diagnostic et suivi virologiques

Le dépistage sérologique des infections par le VIH-1 du groupe M de sous-types non-B ne pose pas de problème avec les tests VIH enregistrés en France. On peut parfois noter une cinétique plus lente d'apparition des anticorps au cours de la primo-infection.

Le sérotypage permet de différencier les VIH-1 de sous-types B des virus non-B, mais il ne permet pas d'identifier spécifiquement chaque sous-type non-B. Cette technique est essentiellement réservée à la surveillance épidémiologique. L'identification d'une infection par le VIH-1 de sous-types non-B se fait sur les analyses de séquences nucléotidiques du génome viral. Il est ainsi possible d'utiliser la séquence obtenue lors de la réalisation des tests de génotype de résistance sur des échantillons prélevés lors du diagnostic ou lors de l'initiation du traitement de l'infection par le VIH, pour identifier le sous-type viral. Il existe différents sites pour réaliser ces analyses comme www.hiv.lanl.gov ou www.ncbi.gov. Dans l'état actuel des données épidémiologiques françaises, il est recommandé de déterminer le sous-type de VIH-1, particulièrement chez des sujets originaires d'Afrique de l'Ouest.

La mesure de la charge virale des VIH-1 de sous-types non-B du groupe M par les techniques usuelles est généralement fiable. Des cas de discordance entre la charge virale et la situation clinique et/ou immunologique sont toutefois observés (par exemple, charge virale basse ou indétectable en l'absence de traitement, associée à un taux de lymphocytes CD4 bas). Il est alors recommandé de contrôler les résultats par une autre technique de charge virale.

Histoire naturelle

L'impact des différents sous-types sur l'évolution de la maladie, en l'absence de traitement antirétroviral, a été évalué dans plusieurs études avec des résultats discordants [1, 2, 23, 30, 31, 35, 44]. L'évolution de l'infection chez les patients ayant des sous-types différents est rarement comparée. Par ailleurs, au-delà des sous-types, les groupes comparés ont très souvent des caractéristiques sociodémographiques, cliniques, immunologiques et virologiques différentes. Malgré ces limites, l'évolution de la maladie ne semble pas différente chez les patients infectés par le VIH-1 CRF02-AG (sous-type non-B le plus souvent mis en évidence dans les pays d'Afrique de l'Ouest) et chez les patients infectés par d'autres sous-types non-B [32]. En revanche, une évolution plus rapide de la maladie chez les patients infectés par un sous-type D ou des virus recombinants incluant le sous-type D a été récemment rapportée. Vasan et al., dans une étude menée en Tanzanie chez 428 femmes non traitées, ont montré que le délai de survenue d'un événement OMS de classe 4 et du décès était respectivement 3,3 et 2,5 fois plus court chez les patients infectés par un sous-type D que chez ceux infectés

par un sous-type A [44]. La chute des lymphocytes CD4 était également plus rapide chez les patients infectés par le sous-type D. Layendecker et al. ont montré, dans une population ougandaise, une évolution plus rapide vers le décès parmi 340 cas incidents d'infection par un virus de sous-type D (8 p. 100 de décès à 3 ans) ou par un virus recombinant comportant le sous-type D (11 p. 100 de décès à 3 ans) que chez les patients infectés par un virus de sous-type A (pas de décès à 3 ans) [35]. Dans ce travail, la charge virale médiane des patients à l'inclusion n'était toutefois pas significativement différente selon les sous-types viraux. L'une des hypothèses de l'évolution plus rapide vers le décès des patients infectés par le sous-type D est le double tropisme CCR5 et CXCR4 de ce virus versus un tropisme préférentiel CCR5 des virus de sous-type A.

Il est donc recommandé de rapprocher la surveillance clinique et immunovirologique chez les patients infectés par un VIH-1 du sous-type D.

Traitement

Les VIH-1 du groupe M non-B sont sensibles in vitro à l'ensemble des antirétroviraux actuels, y compris aux inhibiteurs de fusion [45]. Les indications et le choix du traitement sont identiques à ceux recommandés pour les VIH-1 de sous-type B.

La réponse clinique, immunologique et virologique aux traitements antirétroviraux selon les sous-types viraux a été évaluée dans plusieurs études au stade de primo-infection [11] ou d'infection chronique [5, 9, 16, 22]. La plupart de ces études sont concordantes et montrent des résultats comparables pour des patients infectés par des VIH-1 de sous-type B ou non-B, notamment en termes de proportion de patients atteignant une charge virale indétectable après 24 et/ou 48 semaines de traitement. De même, le délai pour atteindre une charge virale indétectable après un premier traitement antirétroviral est similaire. Certains auteurs soulèvent l'hypothèse d'une augmentation plus lente des lymphocytes CD4 sous traitement antirétroviral chez les patients infectés par un virus de sous-type non-B, et surtout de sous-type A, par rapport aux patients infectés par des sous-types B [16]. D'une manière générale, les études ayant comparé l'efficacité du traitement en fonction du sous-type viral souffrent des mêmes limites que celles qui ont comparé l'évolution de la maladie en fonction des sous-types viraux. Ces études, souvent menées dans les pays du Nord, comparent notamment l'efficacité des traitements chez les patients infectés avec un virus de sous-type B à celle observée chez l'ensemble des sujets infectés par les sous-types non-B, et non pas à chaque sous-type en particulier (car les effectifs correspondants à chaque sous-type sont le plus souvent insuffisants).

Il faut, par ailleurs, noter que les études menées depuis quelques années dans les pays du Sud montrent une réponse comparable au traitement antirétroviral des patients vivant avec le VIH dans ces pays par rapport à celle des patients vivant avec le VIH dans les pays du Nord [12, 29, 33, 34]. Sachant que les patients vivant dans les pays du Sud sont le plus souvent infectés par les sous-types viraux non-B, c'est un argument indirect en faveur de l'absence de différence de réponse au traitement en fonction des sous-types du VIH-1.

Les aspects concernant le risque de développement d'une résistance aux antirétroviraux sont abordés dans le chapitre 9.

Transmission mère-enfant du VIH-1

Les premières études ont rapporté un risque élevé de transmission de certains VIH-1 de sous-types non-B de la mère à l'enfant. Cependant, il faut souligner que ces études, depuis controversées, avaient inclus peu de patients et ne prenaient pas toujours en compte les facteurs de confusion ayant un impact potentiel sur le risque de transmission [20, 40, 43]. Parmi les études de taille plus importante, une étude récente, menée au Kenya, a montré un risque de transmission plus élevé pour les femmes infectées par un virus de sous-type D ou par un virus recombinant A/D [48]. Toutefois, cette différence n'a pas été

retrouvée dans l'essai HIVNET 012 mené en Ouganda, dans lequel le seul facteur associé à un risque de transmission plus élevé était la charge virale maternelle. Concernant l'impact du sous-type viral sur le moment de la transmission, Renjuji et al. ont montré l'association du sous-type C à un risque de transmission in utero plus important [41]. Le sous-type viral C a par ailleurs été associé à une excrétion virale plus importante dans les sécrétions vaginales (RR : 3/virus A ou D) [28] et à une utilisation préférentielle du co-récepteur CCR5 [38, 39]. L'influence du sous-type viral sur le risque de transmission n'est donc pas clairement établie et d'autres travaux sont nécessaires, en particulier dans les pays où de nombreux sous-types ou formes recombinantes co-circulent.

La névirapine monodose est encore utilisée dans le cadre de la prévention de la transmission mère-enfant dans certains pays du Sud et l'une des questions qui restent posées est celle de l'influence du sous-type viral sur le risque de sélection de virus résistants à la névirapine. Dans l'étude HIVNET 012, la fréquence de virus résistants était plus élevée chez les femmes infectées par des virus de sous-type D que chez celles infectées par des virus de sous-type-A (35,7 versus 19 p. 100) [20]. Une étude plus récente menée au Malawi révèle une fréquence encore plus élevée de virus résistants chez les femmes infectées par des virus de sous-type C, comparées aux femmes infectées par des virus de sous-type D ou A (69 versus 36 versus 19 p. 100) [21].

INFECTIONS PAR LE VIH-1 GROUPE O

Épidémiologie

On estime à plus de 25 000 le nombre de patients infectés par le VIH-1 groupe O vivant au Cameroun. Il n'y a, ce jour, pas d'explication à la diffusion limitée des VIH-1 groupe O par rapport à celle des VIH-1 du groupe M, alors que l'histoire naturelle de l'infection paraît très proche, si ce n'est identique. Par ailleurs, les VIH-1 groupe O présentent une grande diversité génétique.

À ce jour, une centaine de patients infectés par ce variant ont été identifiés en France. Parmi les 5 845 infections par le VIH-1 découvertes et notifiées de 2003 à 2005, neuf infections par le VIH-1 groupe O et deux co-infections O + M méconnues ont été identifiées (soit une prévalence de 0,2 p. 100 infection impliquant le groupe O) ; elles restaient très liées à la zone d'endémie (Cameroun).

Diagnostic et suivi virologiques

L'usage obligatoire en France de deux tests de dépistage différents et l'amélioration des trousse de détection des anticorps anti-VIH ont rendu très faible le risque d'échec de dépistage sérologique d'une infection par un VIH-1 groupe O [49].

Le diagnostic différentiel des infections par le VIH-1 groupe O se fait par sérotypie dans des laboratoires spécialisés. La très grande diversité génétique de ce groupe peut parfois nécessiter de faire appel aux techniques de biologie moléculaire pour confirmer l'infection.

En pratique, un sérotypage VIH-1 groupe O est recommandé pour des patients originaires de zones d'endémie (essentiellement au Cameroun) et pour leurs partenaires. De même, ce sérotypage est également recommandé en cas de charge virale indétectable en l'absence de traitement, particulièrement si le nombre de lymphocytes CD4 est bas.

La mesure de l'ARN plasmatique des VIH-1 groupe O n'est pas possible avec la plupart des tests commerciaux. Elle nécessite, de même que la recherche d'ADN, de faire appel à des laboratoires spécialisés utilisant des techniques spécifiques [25].

Traitement

En pratique, et malgré le petit nombre de données disponibles, il semble que les indications thérapeutiques soient les mêmes que pour l'infection par les sous-types B du VIH-1. Aucun algorithme d'interprétation des mutations de résistance n'est validé pour les VIH-1 groupe O en cas d'échec thérapeutique.

Les VIH-1 groupe O sont naturellement résistants aux INNTI, en raison de la grande fréquence de la mutation 181C [18]. Les INNTI ne doivent donc pas être utilisés dans ces infections. Le polymorphisme du gène de la protéase de ces virus est très important, sans que l'on en connaisse l'impact sur la réponse aux IP. La sensibilité des VIH-1 groupe O à l'énfuvirtide n'est pas connue.

Transmission mère-enfant du VIH-1 groupe O

Plusieurs cas de transmission mère-enfant ont été rapportés en l'absence de prophylaxie antirétrovirale. Du fait d'une pathologie relativement similaire à celle observée pour les VIH-1 groupe M, les mêmes recommandations doivent être appliquées en cas de grossesse chez une femme infectée par un VIH-1 groupe O.

INFECTIONS PAR LE VIH-2

Épidémiologie

L'infection par le VIH-2 concerne majoritairement des patients originaires d'Afrique de l'Ouest et centrale, en particulier de Côte d'Ivoire, du Mali, de Guinée-Bissau, du Burkina Faso, mais aussi d'Angola et du Mozambique. Le Portugal dénombre, comme la France, un grand nombre de cas en raison de ses échanges historiques avec des pays de forte prévalence. Sept sous-types du VIH-2 ont été répertoriés à ce jour (de A à H), A et B représentant les sous-types majoritaires.

Parmi les nouveaux diagnostics d'infection par le VIH notifiés en France de 2003 à 2005, la proportion de VIH-2 était de 1,9 p. 100, dont 0,3 p. 100 co-infection VIH-1/VIH-2. La très grande majorité des infections par le VIH-2 étaient associées à une transmission hétérosexuelle et à un lien épidémiologique avec l'Afrique de l'Ouest.

D'après la base de données de la FHDH (anciennement DMI-2), l'infection par le VIH-2 concerne un faible nombre de patients en France (444 patients répertoriés au total au 2^e semestre 2002)

La cohorte multicentrique française ANRS C05 VIH-2 regroupe depuis 1994 la majorité des patients adultes vivants suivis en France (589 patients, dont 50 inclus en 2005) [37].

Diagnostic et suivi virologiques

Les tests sérologiques réalisés en France permettent la différenciation entre une infection par le VIH-1 et une infection par le VIH-2, indispensable à une prise en charge spécifique. Il n'existe pas, comme pour le VIH-1, de techniques commercialisées de mesure de la charge virale plasmatique du VIH-2.

La quantification de l'ARN VIH-2 plasmatique a été mise au point par une technique de PCR en temps réel (seuil de sensibilité de 100 copies/ml) : cette technique n'est disponible que dans quelques laboratoires de virologie spécialisés, en particulier dans le cadre de l'étude de cohorte ANRS C05 VIH-2 [14].

Moins de 50 p. 100 environ des patients de la cohorte VIH-2 présentent une charge virale plasmatique détectable à l'inclusion ; la valeur médiane est de l'ordre de 3 log₁₀ copies/ml, soit 1 000 copies/ml) seulement ; l'interprétation de la valeur de la charge virale du VIH-2 est donc bien différente de celle du VIH-1.

En termes de suivi, il est recommandé de mesurer l'ARN VIH-2 plasmatique, si possible au début de la prise en charge, puis tous les 6 mois chez les patients asymptomatiques non traités. Chez les patients traités, la mesure sera faite un mois, puis 3 mois après l'initiation ou le changement d'un traitement antirétroviral, puis tous les 3 mois, afin de vérifier l'indétectabilité ou la réduction de la charge virale. Celle-ci doit également être mesurée en début et en cours de grossesse.

Histoire naturelle

En l'absence de traitement antirétroviral, le potentiel évolutif de l'infection par le VIH-2 est plus lent que celui du VIH-1, probablement en raison d'une réplication virale moins importante. De même, le risque de transmission du VIH-2 est plus faible que celui du VIH-1, que ce soit par voie sexuelle ou par voie materno-fœtale.

L'infection par le VIH-2 est donc considérée comme de meilleur pronostic. Les marqueurs prédictifs de progression sont les signes cliniques, le nombre de lymphocytes CD4 et la charge virale plasmatique [4, 26, 27, 37]. Chez les patients inclus dans la cohorte française VIH-2, la probabilité de développer un Sida est de 5 p. 100 à 3 ans ; les marqueurs associés à une évolutivité clinique sont : l'âge supérieur à 40 ans, l'existence de symptômes du groupe B du CDC, une charge virale du VIH-2 plasmatique détectable, un nombre de CD4 inférieur à 200/mm³ [37].

Cependant, toutes les manifestations cliniques observées au cours de l'infection par le VIH-1 ont été rapportées au cours de l'infection par le VIH-2 : primo-infection, infections opportunistes et néoplasies.

Traitement antirétroviral

Les choix thérapeutiques sont moindres que pour l'infection par le VIH-1. Les INNTI et l'enfuvirtide ne doivent pas être utilisés en raison d'une résistance naturelle des VIH-2. Les quelques études de sensibilité phénotypique disponibles à ce jour montrent une moindre sensibilité du VIH-2 in vitro à l'amprénavir, et peut-être aussi au tipranavir et à l'atazanavir [50].

Indication et choix du traitement

L'initiation d'un traitement antirétroviral est recommandée, comme chez les patients infectés par le VIH-1, en cas de signes cliniques du groupe B, de diagnostic de pathologie indicative de SIDA et si le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 350/mm³.

En l'absence de ces critères, si l'ARN VIH-2 plasmatique est détectable, il est recommandé de faire une surveillance clinique et immunologique trimestrielle. Une valeur d'ARN VIH-2 supérieure à 1 000 copies/ml est à considérer comme très élevée et prédictive d'un risque évolutif clinique. Elle doit faire discuter l'initiation d'un traitement en tenant compte, comme au cours de l'infection par le VIH-1, de l'évolution des lymphocytes CD4, particulièrement lorsque leur taux est inférieur à 350/mm³.

La majorité des patients infectés par le VIH-2 sont traités par un IP/r et deux INTI.

Réponse au traitement

Les données recueillies chez les patients traités par trithérapie (trois INTI ou deux INTI + un IP) dans la cohorte ANRS VIH-2 montrent que, si la réponse virologique est excellente

(CV indétectable à 3 mois) et durable, la réponse immunologique est moins importante que celle observée chez les patients traités pour une infection par VIH-1. Ainsi, le gain de lymphocytes CD4 observé est en médiane de 50/mm³ à 6 et 12 mois [36].

Les effets indésirables des antirétroviraux semblent identiques à ceux décrits dans l'infection par le VIH-1, notamment en termes d'anomalies métaboliques et de syndromes lipodystrophiques. Cela peut poser des difficultés dans la mesure où l'épargne des IP n'est pas possible (pas de substitution possible avec un INNTI).

Résistance du VIH-2 aux antirétroviraux

Peu de données concernant la résistance aux antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH-2 sont disponibles à ce jour, du fait de la très faible prévalence de ce virus dans le monde. Ces études portent sur un nombre limité de patients et suggèrent que la résistance aux antirétroviraux pourrait emprunter des voies différentes de celles du VIH-1.

Résistance génotypique aux IP [13, 42]

Il existe des différences importantes, entre le VIH-1 et le VIH-2, dans le polymorphisme du gène de la protéase. En effet, les différences en acides aminés entre la protéase des deux virus concernent 55 positions sur les 99 que comprend la protéase. Douze positions concernent des codons qui sont associés à la résistance dans le VIH-1. La caractérisation des profils de mutations associées à la résistance acquise aux IP a montré que les mutations sélectionnées par le VIH-2 apparaissaient aux mêmes positions que celles sélectionnées par le VIH-1, mais avec une fréquence importante des mutations aux codons 82 et 90. Chez les patients traités par une seconde ligne d'IP, la mutation I84V a également été retrouvée. Des substitutions d'acides aminés à des positions qui ne sont pas décrites pour être associées à la résistance de VIH-1 ont été observées. Les effets de ces mutations doivent être évalués par des expériences de sélection in vitro, ainsi que par l'étude de la sensibilité phénotypique des souches virales présentant ces mutations

Résistance génotypique aux INTI

La mutation au codon 151 (Q151M), associée en cas d'infection par le VIH-1 à une résistance croisée à tous les INTI, a été observée avec une fréquence particulièrement élevée, de l'ordre de 26 p. 100, en cas d'infection par le VIH-2 [19]. En revanche, la mutation au codon 215, très fréquemment sélectionnée par les souches VIH-1 chez les patients traités par des analogues de la thymidine, est détectée avec une fréquence de 15 p. 100 chez les patients infectés par le VIH-2, suggérant fortement un mécanisme de résistance différent pour cette classe de médicaments.

Transmission mère-enfant du VIH-2

La prévention de la transmission mère-enfant suit les mêmes principes et les mêmes recommandations que pour les infections par le VIH-1. Les INNTI ne doivent pas être utilisés (voir Chapitre 6).

Points forts

- Les *infections par le VIH-1 du groupe M non-B* :
 - sont en augmentation et représentent 47,8 p. 100 des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH notifiés de 2003 à 2005, dont environ la moitié de variants apparentés à la forme CRF02-AG (prédominante en Afrique de l'Ouest) ;
 - les infections par le VIH-1 de sous-type D semblent progresser plus rapidement vers le décès ;
 - sont sensibles in vitro à l'ensemble des antirétroviraux utilisés actuellement, y compris les inhibiteurs de fusion ;
 - semblent répondre au traitement, comme les infections par le sous-type B.
- Les *infections par le VIH-1 du groupe O* :
 - sont rares (0,2 p. 100 des découvertes de séropositivité notifiées de 2003 à 2005), retrouvées essentiellement chez les patients – ou leurs partenaires – originaires du Cameroun ;
 - ne peuvent être suivies par la plupart des tests commerciaux de charge virale du VIH-1. Il faut penser au groupe O lorsque la charge virale est indétectable ou en cas de discordance immunovirologique chez des patients non traités ;
 - ne peuvent être traitées par INNTI en raison d'une résistance naturelle ;
 - relèvent des mêmes indications thérapeutiques que les infections par le sous-type B du VIH-1.
- Les *infections par le VIH-2* :
 - représentent 1,9 p. 100 des découvertes de séropositivité notifiées de 2003 à 2005, dont la majorité est liée à l'Afrique de l'Ouest ;
 - ont une évolution naturelle plus lente que celle des infections par le VIH-1. La transmission sexuelle et maternofoetale est moins fréquente ;
 - ne peuvent être suivies que par des techniques spécifiques de charge virale du VIH-2 disponibles dans quelques laboratoires de virologie spécialisés, en particulier dans le cadre de l'étude de cohorte ANRS C05 VIH-2. Moins de 50 p. 100 des patients ont une charge virale plasmatique détectable (> 100 copies/ml), dont la valeur médiane est de l'ordre de 1 000 copies/ml ;
 - ne peuvent être traitées par INNTI ni par enfuvirtide, en raison d'une résistance naturelle. La sensibilité à l'amprénavir, au tipranavir et à l'atazanavir semble également diminuée ;
 - ont une évolution des CD4 sous traitement efficace moindre que celle des infections par le VIH-1.

Le groupe d'experts recommande :

- *en ce qui concerne les infections par le VIH-1 du groupe M de sous-types non-B* :
 - d'identifier les sous-types des virus du groupe M lors de la réalisation du premier test génotypique de résistance (AIII) ;
 - de surveiller attentivement les patients infectés par le sous-type D, compte tenu de l'évolution rapide de l'infection (AII) ;
 - d'appliquer aux patients infectés par un sous-type non-B les modalités de prise en charge, les indications et le choix du traitement recommandés pour le sous-type B (AI) ;
 - d'évaluer la réponse thérapeutique chez les patients infectés par des sous-types non-B dans le cadre d'essais cliniques (BIII) ;

- en ce qui concerne les infections par le VIH-1 de groupe O :
 - de rechercher par sérotypage une infection par un virus VIH-1 du groupe O lorsqu'existe une discordance immunovirologique (taux de lymphocytes CD4 bas et charge virale faible ou indétectable en l'absence de traitement), d'autant que le patient ou son partenaire est originaire du Cameroun (Alla) ;
 - de ne pas prescrire d'INNTI (Ala) ;
- en ce qui concerne les infections par le VIH-2 :
 - chez les patients asymptomatiques non traités, de contrôler la charge virale plasmatique tous les 6 mois si elle est indétectable et tous les trimestres si elle est détectable (AIII) ;
 - d'envisager le traitement antirétroviral dès que la lymphopénie CD4 approche 350/mm³, surtout si la charge virale est supérieure à 1 000 copies/ml (Alla), en sachant que la réponse immunologique peut être plus faible (AIII) ;
 - de ne pas prescrire d'INNTI et d'enfuvirtide (Ala) et d'utiliser avec prudence le fosamprénavir, l'atazanavir et le tipranavir (sensibilité possible-ment réduite) (BIIIb).

BIBLIOGRAPHIE

1. ALAEUS A. Significance of HIV-1 genetic subtypes. *Scand J Infect Dis*, 2000, 32 : 455-463.
2. AMORNKUL PN, TANSUPHASAWADIKUL S, LIMPAKARNJANARAT K et al. Clinical disease associated with HIV-1 subtype B' and E infection among 2104 patients in Thailand. *AIDS*, 1999, 13 : 1963-1969.
3. ANAES. Stratégies du diagnostic biologique de l'infection due au VIH chez les sujets âgés de plus de 18 mois (à l'exclusion du dépistage sur les dons de sang et chez les donneurs d'organe ou de tissus). Recommandations pour la pratique clinique, 2000.
4. ARIYOSHI K, JAFFAR S, ALABI AS et al. Plasma RNA viral load predicts the rate of CD4 T cell decline and death in HIV-2-infected patients in West Africa. *AIDS*, 2000, 14 : 339-344.
5. ATLAS A, GRANATH F, LINDSTROM A et al. Impact of HIV type 1 genetic subtype on the outcome of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2005, 21 : 221-227.
6. BARIN F. Personnel communication, 2006.
7. BARIN F, MEYER L, LANCAR R et al. Development and validation of an immunoassay for identification of recent human immunodeficiency virus type 1 infections and its use on dried serum spots. *J Clin Microbiol*, 2005, 43 : 4441-4447.
8. BARIN F, PLANTIER JC, BRAND D et al. Human immunodeficiency virus serotyping on dried serum spots as a screening tool for the surveillance of the AIDS epidemic. *J Med Virol*, 2006, 78 : S13-S18.
9. BOCKET L, CHERET A, DEUFFIC-BURBAN S et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 subtype on first-line antiretroviral therapy effectiveness. *Antivir Ther*, 2005, 10 : 247-254.
10. CHAIX ML, DESCAMPS D, HARZIC M et al. Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with primary HIV-1 infection in France. *AIDS*, 2003, 17 : 2635-2643.
11. CHAIX ML, DEVEAU C, GOUJARD C et al. Increase of the HIV-1 non-B subtypes frequency and response to HAART in patients enrolled in the French primo cohort study and treated at the time of primary infection. 13th CROI, Denver, Colorado, 2006, abstract 397.
12. COETZEE D, HILDEBRAND K, BOULLE A et al. Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *AIDS*, 2004, 18 : 887-895.
13. DAMOND F, BRUN-VEZINET F, MATHERON S et al. Polymorphism of the human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) protease gene and selection of drug resistance mutations in HIV-2-infected patients treated with protease inhibitors. *J Clin Microbiol*, 2005, 43 : 484-487.

14. DAMOND F, COLLIN G, DESCAMPS D et al. Improved sensitivity of human immunodeficiency virus type 2 subtype B plasma viral load assay. *J Clin Microbiol*, 2005, *43* : 4234-4236.
15. DAMOND F, COLLIN G, MATHERON S et al. Letter. In vitro phenotypic susceptibility to nucleoside reverse transcriptase inhibitors of HIV-2 isolates with the Q151M mutation in the reverse transcriptase gene. *Antivir Ther*, 2005, *10* : 861-865.
16. DE Wit S, BOULME R, POLL B et al. Viral load and CD4 cell response to protease inhibitor-containing regimens in subtype B versus non-B treatment-naïve HIV-1 patients. *AIDS*, 2004, *18* : 2330-2331.
17. DESCAMPS D, CHAIX ML, ANDRE P et al. French national sentinel survey of antiretroviral drug resistance in patients with HIV-1 primary infection and in antiretroviral-naïve chronically infected patients in 2001-2002. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, *38* : 545-552.
18. DESCAMPS D, COLLIN G, LETOURNEUR F et al. Susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 group O isolates to antiretroviral agents : in vitro phenotypic and genotypic analyses. *J Virol*, 1999, *71* : 8893-8898.
19. DESCAMPS D, DAMOND F, MATHERON S et al. High frequency of selection of K65R and Q151M mutations in HIV-2 infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors containing regimen. *J Med Virol*, 2004, *74* : 197-201.
20. ESHLEMAN SH, BECKER-PERGOLA G, DESEYVE M et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) subtype on women receiving single-dose nevirapine prophylaxis to prevent HIV-1 vertical transmission (hiv network for prevention trials 012 study). *J Infect Dis*, 2001, *184* : 914-917.
21. ESHLEMAN SH, HOOVER DR, CHEN S et al. Resistance after single-dose nevirapine prophylaxis emerges in a high proportion of Malawian newborns. *AIDS*, 2005, *19* : 2167-2169.
22. FRATER AJ, DUNN DT, BEARDALL AJ et al. Comparative response of African HIV-1-infected individuals to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, *16* : 1139-1146.
23. GALAI N, KALINKOVICH A, BURSTEIN R et al. African HIV-1 subtype C and rate of progression among Ethiopian immigrants in Israel. *Lancet*, 1997, *349* : 180-181.
24. GERETTI AM. HIV-1 subtypes : epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis*, 2006, *19* : 1-7.
25. GUEUDIN M, SIMON F. Plasma RNA viral load in HIV-1 group O infection by real-time PCR. *Methods Mol Biol* 2005, *304* : 221-228.
26. HANSMANN A, SCHIM VAN DER LOEFF MF, Kaye S et al. Baseline plasma viral load and CD4 cell percentage predict survival in HIV-1- and HIV-2-infected women in a community-based cohort in The Gambia. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, *38* : 335-341.
27. JAFFAR S, VAN DER LOEFF MS, EUGEN-OLSEN J et al. Immunological predictors of survival in HIV type 2-infected rural villagers in Guinea-Bissau. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2005, *21* : 560-564.
28. JOHN-STEWART GC, NDUATI RW, ROUSSEAU CM et al. Subtype C Is associated with increased vaginal shedding of HIV-1. *J Infect Dis*, 2005, *192* : 492-496.
29. KABUGO C, BAHENDEKA S, MWEBAZE R et al. Long-term experience providing antiretroviral drugs in a fee-for-service HIV clinic in Uganda : evidence of extended virologic and CD4+ cell count responses. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, *38* : 578-583.
30. KALEEBU P, FRENCH N, MAHE C et al. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 envelope subtypes A and D on disease progression in a large cohort of HIV-1-positive persons in Uganda. *J Infect Dis*, 2002, *185* : 1244-1250.
31. KANKI PJ, HAMEL DJ, SANKALE JL et al. Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression. *J Infect Dis*, 1999, *179* : 68-73.
32. LAURENT C, BOURGEOIS A, FAYE MA et al. No difference in clinical progression between patients infected with the predominant human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant form (CRF) 02_AG strain and patients not infected with CRF02_AG, in Western and West-Central Africa : a four-year prospective multicenter study. *J Infect Dis*, 2002, *186* : 486-492.
33. LAURENT C, KOUANFACK C, KOULLA-SHIRO S et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon : open-label multicentre trial. *Lancet*, 2004, *364* : 29-34.
34. LAURENT C, NGOM GUEYE NF, NDOUR CT et al. Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, *38* : 14-17.
35. LAYENDECKER O. The effect oh HIV subtype on rapide disease progression in Rakai, Uganda. 13th CROI, Denver. Colorado, 2006, abstract 44.
36. MATHERON S, DAMOND F, BENARD A et al. CD4 cell recovery in treated HIV-2-infected adults is lower than expected : results from the French ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS*, 2006, *20* : 459-462.
37. MATHERON S, PUEYO S, DAMOND F et al. Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected-patients : the French ANRS cohort. *AIDS*, 2003, *17* : 2593-2601.

38. NDUNG'U T, SEPAKO E, McLANE MF et al. HIV-1 subtype C in vitro growth and coreceptor utilization. *Virology*, 2006, *347* : 247-260.
39. RENJIFO B, CHUNG M, GILBERT P et al. In-utero transmission of quasispecies among human immunodeficiency virus type 1 genotypes. *Virology*, 2003, *307* : 278-282.
40. RENJIFO B, FAWZI W, MWAKAGILE D et al. Differences in perinatal transmission among human immunodeficiency virus type 1 genotypes. *J Hum Virol*, 2001, *4* : 16-25.
41. RENJUFI B, GILBERT P et al. Preferential in-utero transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A or D. *AIDS*, 2004, *18* : 1629-1636.
42. RODES B, SHELDON J, TORO C et al. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*, 2006, *57* : 709-713.
43. TAPIA N, FRANCO S, PUIG-BASAGOITI F et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 subtype on mother-to-child transmission. *J Gen Virol*, 2003, *84* : 607-613.
44. VASAN A, RENJIFO B, HERTZMARK E et al. Different rates of disease progression of HIV type 1 infection in Tanzania based on infecting subtype. *Clin Infect Dis*, 2006, *42* : 843-852.
45. VERGNE L, STUYVER L, VAN HOUTTE M et al. Natural polymorphism in protease and reverse transcriptase genes and in vitro antiretroviral drug susceptibilities of non-B HIV-1 strains from treatment-naive patients. *J Clin Virol*, 2006, *36* : 43-49.
46. WENSING AMJ, ASJO B et al. Prevalence of transmitted drug resistance in Europe is largely influenced by the presence of non-B sequences : analysis of 1400 patients from 16 countries : the CATCH-Study. XIIth International HIV drug resistance workshop : basic principles and clinical implications. Los Cabos, Mexico, 2003.
47. WITVROUW M, PANNECOUQUE C, SWITZER WM et al. Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various anti-HIV-1 compounds : implications for treatment and postexposure prophylaxis. *Antivir Ther*, 2004, *9* : 57-65.
48. YANG C, LI M, NEWMAN RD et al. Genetic diversity of HIV-1 in western Kenya : subtype-specific differences in mother-to-child transmission. *AIDS*, 2003, *17* : 1667-1674.
49. ZOUHAIR S, ROUSSIN-BRETAGNE S, MOREAU A et al. Group o human immunodeficiency virus type 1 infection that escaped detection in two immunoassays. *J Clin Microbiol*, 2006, *44* : 662-665.
50. DESCAMPS D, DESBOIS D, DAMOND F et al. In vitro phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to protease inhibitors : atazanavir, lopinavir, amprenavir and tipranavir. XVth International HIV drug resistance workshop, Sitges, 13-17 June 2006.