

# DIVERSITE GENETIQUE DE L'INFECTION A VIH DANS LE MONDE ET SES CONSEQUENCES

*alyne*  
M. PEETERS, E. DELAPORTE

Fonds Documentaire IRD  
Cote : B x 22 778 Ex : 1

**RESUME** • L'analyse phylogénétique de nombreuses souches du VIH-1 d'origine géographique diverse, a révélé trois grands groupes distincts de virus nommés M, N et O. La grande majorité des souches responsables de la pandémie appartiennent au groupe M, dans lequel on distingue plusieurs sous-types et près de 20 p. 100 des isolats sont recombinants, avec des parties du génome appartenant à des sous-types différents. Certains virus mosaïques sont uniques ou limités à des petits groupes de transmission, d'autres jouent un rôle majeur dans l'épidémie globale du sida. Ils sont actuellement appelés *Circulating Recombinant Forms* ou CRFs. Les sous-types ou CRFs doivent se ressembler entre eux sur le génome entier. Sur cette base, il y aurait seulement 9 sous-types au sein du groupe M (A, B, C, D, F, G, H, J et K) puisque les virus des prototypes E et I dans l'enveloppe sont recombinants. La désignation des sous-types est un marqueur moléculaire puissant pour suivre l'évolution de l'épidémie du VIH-1. Globalement, les formes virales qui prédominent dans le monde sont les sous-types A et C, suivis des recombinants CRF01-AE (initialement sous-type E) et CRF02-AG (identique à la souche prototype IBNG du Nigeria) et le sous-type B. La plus grande diversité génétique du VIH-1 est observée en Afrique où tous les sous-types et groupes circulent. La répartition géographique des sous-types est évolutive, l'apparition des virus recombinants continuera d'augmenter tant que les différents sous-types du VIH-1 se propageront à travers tous les continents et que les virus recombinants continueront à recombiner.

**MOTS-CLES** • Epidémiologie moléculaire - Virus de l'immunodéficience simienne - Virus de l'immunodéficience humaine - Virus recombinant.

## GENETIC DIVERSITY OF HIV INFECTION IN THE WORLD AND ITS CONSEQUENCES

**ABSTRACT** • Phylogenetic study of HIV-1 strains from different geographical locations has revealed the existence of three separate groups that have been named M, N, and O. Most strains involved in the pandemic belong to group M which contains several subtypes. Nearly 20 p. 100 of isolates in group M are recombinant with genomic components from different subtypes. Some mosaic virus are one-of-a-kind or limited to small transmission groups while others are major players in the worldwide AIDS epidemic. They are currently called circulating recombinant forms (CRFs). Since subtypes or CRFs must be similar over the whole genome, only 9 subtypes are possible within group M (A, B, C, D, F, G, H, J and K). Viruses E and I in the envelope are recombinant. Subtyping is a powerful molecular tool for monitoring the evolution of the HIV-1 epidemic. Overall the predominant viral forms in the world are subtypes A and C followed by recombinant CRF01-AE (formerly subtype E) and CRF02-AG (identical to the IBNG prototype strain in Nigeria) and subtype B. The highest degree of genetic diversity in HIV-1 is observed in Africa where all subtypes and groups can be observed. The geographic distribution of subtypes is subject to constant change. Recombinant forms of the virus will continue to appear as long as the different subtypes of HIV-1 continue to circulate between continents and recombination continues to occur.

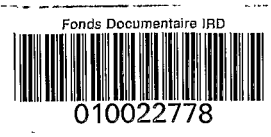
**KEY-WORDS** • Molecular epidemiology - Simian immunodeficiency virus - Human immunodeficiency virus - Recombinant virus.

Med. Trop. • 1999 • 59 • 449-455

L'une des caractéristiques essentielles des VIH est leur extrême diversité génétique. Cette importante hétérogénéité est la résultante à la fois d'une rapide réplication virale chez une personne infectée et d'un taux élevé d'erreurs

dans la substitution nucléotidique lors de l'étape de reverse transcription (1). On a pu estimer que le taux est d'environ une erreur pour 100 nucléotides et qu'en moyenne 50 p. 100 des virus sont renouvelés toutes les 60 heures (2, 3). De plus, les différentes souches de VIH-1 peuvent également se recombiner entre elles, phénomènes à l'origine d'importantes modifications génétiques (4). Actuellement, on distingue toujours deux types viraux majeurs, les VIH-1 et VIH-2, résultats de deux transmissions zoonotiques différentes, à partir de chimpanzés pour le VIH-1(5) et de sooty mangabeys pour le VIH-2 (6,7). D'autres rétrovirus proches correspondant à

• Travail du Laboratoire des Rétrovirus (M.P., Directeur de Recherche ; E.D., Professeur, Directeur) de l'Institut de Recherche pour le Développement, Montpellier, France.  
• Correspondance : M. PEETERS, Laboratoire des Rétrovirus, IRD, 911 avenue Acropolis, BP 5045, Montpellier cedex 1, France • Fax : 04 67 61 54 90 • e-mail : Eric.delaporte@mpl.ird.fr •



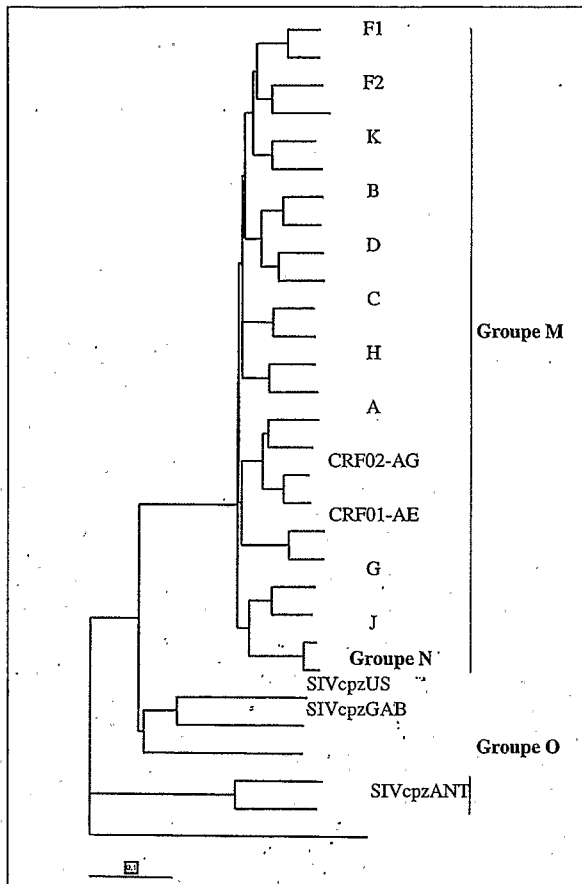


Figure 1 - Analyse phylogénétique des différents groupes et sous-types du VIH-1.

des lignées d'évolution différente ont été décrits dans différentes espèces de singes, mais sans contre-partie chez les humains comme c'est le cas pour le VIH-1 et le VIH-2.

Le VIH-1 est très largement prédominant à travers le monde. L'analyse moléculaire de nombreuses souches a permis de définir des groupes au sein de ce type et des sous-types génétiques au sein de certains de ces groupes. Le VIH-2 a une diffusion beaucoup plus limitée. Il est essentiellement présent en Afrique de l'ouest.

Dans cet article, nous ferons le point des connaissances sur les sous-types VIH-1, leur distribution géographique, ainsi que sur les conséquences de cette diversité génétique sur le diagnostic, le traitement et la mise au point d'un vaccin.

### CLASSIFICATION DES SOUCHES VIH-1

#### Les groupes VIH-1.

Depuis 1992, l'analyse de séquences d'une partie de l'enveloppe a été généralement utilisée pour classer les différentes souches VIH-1 responsables de la pandémie mondiale. L'analyse phylogénétique de ces séquences a permis

de décrire trois groupes, M pour *Major*, N pour *Nouveau* ou *Non O Non M*, et O pour *Outlier* (Fig. 1).

Les souches du groupe M représentent de très loin la plus grande majorité des souches circulantes.

Les virus du groupe O ont seulement 50 p. 100 d'homologie au niveau de l'enveloppe avec les souches VIH-1 des autres groupes (8). Ces virus ne représentent qu'une minorité des souches circulantes. Ils sont retrouvés principalement en Afrique centrale et plus spécifiquement au Cameroun où ils représentent de 2 à 5 p. 100 des VIH-1 et, à moindre degré, circulent dans les pays limitrophes (9). L'existence de sous-types au sein du groupe O reste controversée.

Le groupe N a très récemment été identifié chez deux (et seulement deux) patients camerounais (10). L'analyse phylogénétique de la souche complètement séquencée appartenant à ce groupe (YBF30) montre que, pour les gènes gag, pol et la moitié de vif, YBF30 représente une lignée indépendante quoique proche du groupe M. Par contre, pour l'autre moitié de vif, pour env et nef, YBF30 est proche d'une souche isolée chez un chimpanzé (SIVcpzUS). YBF30 apparaît ainsi comme un virus recombinant entre lignées virales divergentes du groupe VIH-1/SIVcpz.

#### Les sous-types du groupe VIH-1.

A partir de l'analyse de séquences de l'enveloppe, le groupe M a été sous-divisé en 11 sous-types désignés de A à K. Il est probable que d'autres sous-types puissent être décrits, le sous-type K ayant été décrit cette année (11). Les sous-types présentent une divergence au niveau de l'enveloppe inférieure à 20 p. 100 à l'intérieur du même sous-type et comprise entre 25 et 35 p. 100 entre des sous-types différents.

De plus, il a été montré que, pour un nombre relativement important d'isolats du groupe M, le sous-type est différent selon la partie du génome étudiée. Ceci traduit le plus probablement le résultat d'une recombinaison entre souches différentes. Ainsi, l'analyse de génomes complets a montré que tous les sous-types initialement identifiés dans la région gag ou env ne correspondaient pas à des virus purs non recombinants. Il est important de distinguer les virus purs des virus recombinants qui jouent eux aussi un rôle majeur dans la pandémie VIH.

Les critères permettant de définir un (nouveau) sous-type sont devenus très stricts : le génome complet d'au moins 3 isolats sans lien épidémiologique doit être séquencé. Ces isolats doivent se ressembler entre eux sur l'ensemble du génome dans l'analyse avec d'autres sous-types existants. Avec ces critères, on distingue actuellement 9 sous-types purs du VIH-1 : A, B, C, D, F, G, H, J, K. Il faut cependant noter que, pour le sous-type G, la région des gènes accessoires présente une forte homologie avec le sous-type A.

#### Les formes recombinantes circulantes du VIH-1.

La propriété des souches VIH-1 de se recombiner et de générer ainsi des génomes mosaïques est un paramètre important de l'évolution virale. De nombreux génomes mosaïques ont été décrits. Certains sont uniques ou limités à un foyer

Figure :

(cluster) majeur nantes tinger sans li Recom CRF ou type A du sud Grèce, même propos épidémolog recom

recom région et pol régula génom nante

env, la a initié du sou souche trer qu présen été rei Djibou

la sou recom

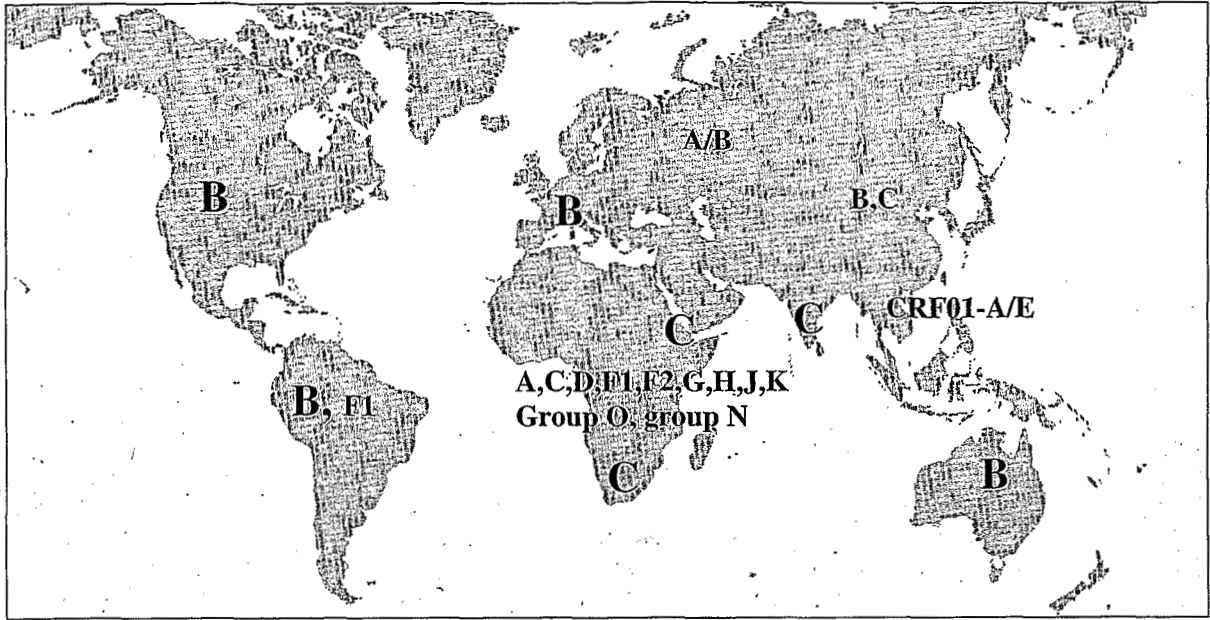


Figure 2 - Distribution géographique des différents groupes et sous-types du VIH-1 dans le Monde.

(cluster) épidémiologique, d'autres au contraire jouent un rôle majeur dans l'épidémie et représentent des formes recombinantes circulantes majeures. Il a récemment été proposé de distinguer ces virus recombinants retrouvés chez des personnes sans lien épidémiologique sous le vocable de *Circulating Recombinant Forms* ou CRF (12). Actuellement, différents CRF ont été décrits : AE-CM240 (recombinant entre le sous-type A et E et identification de la souche prototype) en Asie du sud-est, AG-IBNG en Afrique, AGI-CY032 à Chypre et en Grèce, AB-KAL153 en Russie chez les toxicomanes. De la même façon que pour les virus purs, des critères stricts ont été proposés pour définir les CRF : au moins 3 isolats, sans lien épidémiologique, entièrement séquencés, ne présentant d'homologies qu'entre eux avec de plus les mêmes points de recombinaisons entre sous-types.

Toutes les souches E séquencées sont ainsi des virus recombinants. Ces virus sont E dans l'enveloppe, mais la région cytoplasmique de la gp 41 est A ; les séquences gag et pol sont principalement A, alors qu'au niveau des gènes régulateurs et du LTR (*long term repeat*), il s'agit d'un génome mosaïque A/E. La souche parentale non recombinante E n'a pas encore été décrite.

A partir de l'analyse de séquences des régions gag et env, la souche VIH-1 IBNG provenant d'Ibadan au Nigeria a initialement été décrite comme un sous-groupe à l'intérieur du sous-type A (13). La séquence du génome complet de souches appartenant aux sous-types A et G a permis de montrer que ce virus était en fait un virus mosaïque très complexe présentant des séquences A et G (12). Ce virus particulier a été retrouvé non seulement au Nigeria mais également à Djibouti et en Afrique de l'est.

De la même façon, l'analyse du génome complet de la souche I prototype a montré qu'il s'agit en fait d'un virus recombinant dans des parties du génomes autres que

l'enveloppe impliquant des séquences A et G. De la même façon que pour le sous-type E, la souche parentale I n'a pas encore été retrouvée. Enfin, un virus recombinant impliquant 4 sous-types différents A, G, I, et J a récemment été décrit au Burkina Faso (BFP90), au Mali (95 ML84) ainsi qu'au Nigeria et au Sénégal (14).

#### Les sous-groupes à l'intérieur des sous-types VIH-1 du groupe M.

A cette classification déjà complexe, il convient d'ajouter qu'il est possible d'identifier des sous-groupes à l'intérieur des sous-types. Ainsi, à partir de l'analyse partielle du génome des régions gag et env, le sous-type F a été sous-divisé en trois sous-groupes appelés F1, F2 et F3 (15). Le sous-groupe F1 comprend les souches du sous-type F du Brésil, de Roumanie et d'Afrique centrale, le sous-groupe F2 ne comprend que des souches provenant du Cameroun, enfin le sous-groupe F3 comprend des souches provenant de différents pays d'Afrique centrale. L'analyse du génome complet de souches prototypes de ces trois sous-groupes a permis de montrer que les souches F3 correspondent à un nouveau sous-type non recombinant appelé K équidistant des sous-types précédemment décrits A à J. Les distances génétiques entre F1 et F2 étant faibles, proches de celles observées entre les sous-types B et D mais pas plus importante que la diversité observée à l'intérieur de certains sous-types comme le A en particulier, il est apparu préférable de garder la nomenclature F1 et F2 comme sous-groupe du sous-type F et non pas comme un nouveau sous-type proche. Cela veut dire que les sous-types B et D devraient être considérés comme des sous-groupes d'un même ancêtre commun mais, pour des raisons historiques, il est difficile de changer la nomenclature des souches précédemment décrites B et D.

## DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DES SOUS-TYPES DE VIH-1 ET DES FORMES RECOMBINANTES CIRCULANTES

L'étude de la distribution géographique des différents sous-types est avant tout un puissant marqueur épidémiologique. Un effort considérable a été fait à travers le monde pour collecter et caractériser les souches circulantes. Il faut cependant noter que ces échantillons n'ont pas souvent été obtenus dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques et qu'ils ne sont donc pas forcément représentatifs.

En dépit de cette limite, une distribution globale des sous-types à travers le monde peut-être proposée (16) (Fig. 2). Les différents sous-types ont une diffusion très hétérogène. D'une façon globale, les sous-types A et C suivies par A/E puis B sont prédominants. En Europe, en Amérique du nord et du sud, le sous-type B est prédominant. En Afrique de l'est et du sud et en Inde, le sous-type C diffuse très rapidement. Le sous-type A/E a quant à lui été largement documenté en Thaïlande et dans les autres pays du sud-est asiatique. Le sous-type A (dans l'enveloppe) est prédominant en Afrique de l'ouest et centrale avec cependant un gradient décroissant (80 p. 100 à 50 p. 100 des souches circulantes) de l'ouest vers le centre (République Démocratique du Congo).

La plus importante diversité génétique est observée dans les pays d'Afrique centrale où tous les sous-types connus ont été décrits. Le sous-type D est retrouvé en Afrique centrale et de l'est avec une prévalence allant de 5 p. 100 à plus de 40 p. 100 des souches circulantes. Le sous-type G a été retrouvé dans la plupart des pays d'Afrique centrale et de l'ouest, alors que la distribution des sous-types A/E, F, H, J et K semble plus limitée à l'Afrique centrale. Des études récentes basées sur l'analyse du génome complet de souches A provenant de différents pays d'Afrique ont montré une structure identique à celle du génome mosaïque de la souche AG-IBNG suggérant que ce virus particulier représenterait de 50 à 80 p. 100 des virus A retrouvés. Par contre, en Afrique de l'est, le sous-type A non recombinant est prédominant.

### Fréquence et distribution géographique des virus recombinants.

Des événements de recombinaison entre des séquences de différents sous-types génétiques du VIH-1 ont été souvent identifiés, mais il est difficile d'en apprécier la fréquence réelle. Différentes études suggèrent que cette fréquence puisse être élevée. Ainsi, plus de 20 p. 100 des génomes complètement séquencés montrent une structure mosaïque comprenant au moins deux sous-types génétiques. De même, il a été montré que plus de 20 p. 100 des virus présents dans un pays où co-circulent différents sous-types étaient des virus recombinants.

Le nombre le plus élevé et la plus grande variété de virus recombinants ont été documentés en Afrique. Toutefois, cette prévalence diffère d'un pays à un autre, de 10 à 25 p. 100 au Sénégal à près de 30 p. 100 des souches étudiées au Nigeria. En Inde où ont été décrits les sous-types A, B et C, un recombinant A/C est présent. Le recombinant B/F est présent quant à lui au Brésil et en Argentine. En Chine, suite à

l'introduction des sous-types B et C, un recombinant B/C a été identifié. De même, en Russie, la circulation des sous-types A et B a vu l'émergence d'un recombinant A/B (AB-KAL153) responsable d'une diffusion explosive parmi les toxicomanes intraveineux de Kaliningrad. Au Nigeria, seuls deux sous-types génétiques circulent majoritairement et de très nombreuses formes de recombinaison génétique A/G ont été décrites.

### La distribution géographique des sous-types est un phénomène dynamique.

La répartition géographique des sous-types évolue avec le temps. De plus, émergent de nombreux variants liés à des phénomènes de recombinaison. Les sous-types A, D, A/E et même le groupe O ont été introduits aux Etats-Unis. Une constatation similaire a été faite en Belgique, en France, en Angleterre, en Suède et en Allemagne (17,18). Ainsi, en France, une étude menée chez les donneurs de sang a montré une augmentation de 16 p. 100 des infections par des virus VIH-1 non B entre 1984 et 1995 (19). Avec la diffusion de différents sous-types, la probabilité de voir émerger de nouveaux virus recombinants est très élevée ce qui souligne la nécessité d'une surveillance épidémiologique régulière.

## METHODES D'IDENTIFICATION

Bien que le séquençage reste la méthode de référence, il est clair qu'il est nécessaire de développer une méthode plus simple. Les méthodes sérologiques ainsi que celles basées sur l'amplification génique (PCR) ne sont pas la panacée et nécessitent d'être régulièrement réévaluées. Ces approches peuvent être utilisées pour indiquer le sous-type circulant dans une région précise du génome mais elles ne peuvent mettre en évidence d'autres régions du génome viral et donc l'existence de recombinaisons éventuelles.

### Les méthodes de sérotypage.

Du fait de sa simplicité, l'intérêt d'un test sérologique est évident. Des tests ELISA utilisant comme antigène la boucle V3 permettent de différencier des infections entre les groupes M. Ce test ELISA reste intéressant pour les régions où circule un nombre limité de sous-types comme le B et le E en Thaïlande (20). Cette technique est aussi intéressante en France pour discriminer entre infections de sous-type B et non B (21). Malheureusement, dans les régions où circulent de nombreux sous-types, la correspondance entre sérotypes et génotypes n'est pas bonne, avec en particulier de très importantes réactions croisées entre les sous-types A et C (22).

### Les tests basés sur la PCR.

La technique HMA (*Heteroduplex Mobility Assay*) permet un sous-typage rapide. Cette technique a été développée il y a plusieurs années pour identifier le sous-type génétique à partir du gène de l'enveloppe, principalement la région V3-V5 de la gp20 (23). Cette méthode a pour avantage de ne pas nécessiter d'équipement lourd comme pour le séquençage et est ainsi utilisée dans les pays en développe-

ment. Une importante limite est, qu'avec la grande diversité génétique du VIH, pour de nombreux échantillons, en particulier en Afrique centrale, les amorces PCR utilisées ne sont pas adaptées ce qui entraînent de nombreux résultats indéterminés. De plus, l'HMA env ne permet pas de faire la discrimination entre le sous-type A et les virus AG-IBNG ce qui en limite l'utilité en Afrique centrale et de l'ouest où ce virus recombinant prédomine. Récemment, un test HMA a été développé pour caractériser le génotype viral de la région gag (24). L'utilisation d'un HMA gag et env pour le même échantillon permettrait ainsi la mise en évidence de virus recombinants. Enfin, l'HMA gag permet le diagnostic des souches AG-IBNG.

D'autres méthodes PCR ont été développées, comme la technique RFLP pour la région de la protéase. Une PCR spécifique pour le sous-type A a également été développée pour les régions d'Afrique où ce sous-type est largement prédominant permettant ainsi un diagnostic plus rapide que par l'HMA (25).

### Séquençage, analyse phylogénétique et méthodes de détection des virus recombinants VIH-1.

Comme cela a été souligné, le séquençage reste la méthode de référence pour identifier les sous-types génétiques, la séquence complète du génome et son analyse phylogénétique permettant la mise en évidence ou non de recombinants. Différents programmes informatiques ont été développés afin de permettre leur identification et de préciser les sites de recombinaison (*boot scanning, simplot, Recombinant Identification Programm (RIP), Diversity Plotting (DIVERT), Blast subtyping, Informative site analyses*).

### CONSEQUENCES DE LA DIVERSITE GENETIQUE DU VIH

L'impact des différents sous-types génétiques du VIH sur la pathogénèse, la transmissibilité et l'efficacité d'un vaccin est encore imparfaitement connu. Les tests diagnostiques, les médicaments antirétroviraux et les vaccins VIH sont encore principalement développés à partir des virus du sous-type B.

### Conséquences sur les tests diagnostiques sérologiques et moléculaires.

Très clairement, la diversité génétique du VIH-1 a des conséquences sur la performance des tests diagnostiques.

Initialement, les infections par des virus VIH-1 du groupe O ont été identifiées chez des patients atteints de sida dont le test sérologique VIH-1 était négatif (26). Depuis, la très grande majorité des tests commerciaux ont intégré un antigène spécifique du groupe O permettant le diagnostic de ces virus. Cependant, une surveillance de l'efficacité des tests doit être maintenue dans la mesure où un changement minime de la structure antigénique de variants VIH peut altérer la sensibilité des tests. De plus, durant la séroconversion, la sensibilité des tests pour dépister une infection à VIH-1 non B est moindre que pour les souches B (27).

Concernant les tests de mesure de la charge virale, différentes études ont montré que la majorité des tests commercialisés initialement ne pouvaient pas détecter ou quantifier de façon correcte certains sous-types (28, 29). Ces tests ont été améliorés mais, jusqu'à présent, aucun test commercial ne peut diagnostiquer les infections par le VIH-2 ou les VIH-1 du groupe O.

### Conséquences sur les traitements antirétroviraux.

Des études *in vitro* ont montré que le VIH-2 et les VIH-1 du groupe O sont naturellement résistants aux inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (30). A l'intérieur du groupe M, certaines souches appartenant au sous-type G semblent moins sensibles aux inhibiteurs de protéase (31). Il en est de même du sous-type F et les dérivés des TIBO (32). Par ailleurs, l'existence de mutation naturelle considérée comme mineure pour la résistance aux inhibiteurs de la protéase sur des souches non B au niveau de la protéase a été décrite, mais la signification biologique de ces mutations reste à étudier.

Ces données parcellaires montrent l'importance d'évaluer l'efficacité des traitements vis-à-vis des souches non B et également la nécessité de mettre en place des études de surveillance sur la résistance dans les pays en développement. D'autant plus que l'introduction des antirétroviraux bien qu'encore largement insuffisante dans les pays en développement, se fait parfois d'une façon anarchique (monothérapie, interruption de traitement...) favorisant de ce fait la survenue de mutation de résistance.

### Différences biologiques et conséquences sur la transmissibilité et la pathogénèse.

D'une façon très claire, il existe une différence de transmissibilité à la fois sexuelle et verticale mère-enfant entre les virus VIH-1 et VIH-2 (33, 34). De la même façon, l'histoire naturelle de l'infection à VIH est différente entre ces deux types viraux. La question qui reste en suspens est de savoir s'il existe des différences similaires entre les sous-types et groupes du VIH-1.

Des différences biologiques existent. Ainsi, les virus du groupe O n'ont pas de cyclophiline A pour produire des virions infectieux. Les souches de phénotype R4, utilisant le co-récepteur CXCR4 et induisant la production de syncytia, sont rares pour les sous-types C (35, 36). Dans la mesure où, pour le sous-type B, la présence de virus R4 traduit une évolution rapide vers le sida, il est important de savoir si, pour le sous-type C, la rareté du phénotype R4 traduit une virulence moindre de ce sous-type par rapport aux autres.

En Thaïlande, où ont été introduits les sous-types E et B, la proportion des nouvelles infections dues aux sous-types E a augmenté dans tous les groupes de population. De plus, le taux de transmission hétérosexuelle est 5 fois plus élevé pour le sous-type E en Thaïlande que pour le sous-type B aux Etats-Unis (37). Les observations épidémiologiques (jointes à des différences biologiques de tropisme pour les cellules de muqueuses entre sous-types qui n'ont pas été confirmées depuis) ont suggéré que la transmission hétérosexuelle

Diversité génétique de l'infection à VIH dans le Monde et ses conséquences.

- 13 - HOWARD T.M., RASHEED S. - Genomic structure and nucleotide sequence analysis of a new HIV type 1 subtype A strain from Nigeria. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 1996; **12** : 1413-1425.
- 14 - MONTAVON C., BIBOLLET-RUCHE F., ROBERTSON D. et Coll. - The identification of a complex A/G/IIJ recombinant HIV-1 virus in different West African countries. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 1999 (in press).
- 15 - TRIQUES K., BOURGEOIS A., SARAGOSTI S. et Coll. - High diversity of HIV-1 subtype F strains in Central Africa. *Virology* 1999; **259** : 99-109
- 16 - Workshop report from the European Commission and the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. HIV-1 subtypes: implications for epidemiology, pathogenicity, vaccines and diagnostics. *AIDS* 1997; **11** : UNAIDS17-UNAIDS36.
- 17 - LASKY M., PERRET J-L., PEETERS M. et Coll. - Presence of non-B subtypes and divergent subtypes B strains of HIV-1 in individuals infected after overseas deployment. *AIDS* 1997; **11** : 43-51.
- 18 - ALAEUS A., LEITNER T., LIDMAN K., ALBERT J. - Most HIV-1 genetic subtypes have entered Sweden. *AIDS* 1997; **11** : 199-202.
- 19 - BARIN F., COUROUCE A.M., PILLONEL J., BUZELAY L. - The retrovirus study group of the French Society of blood transfusion : increasing diversity of HIV-1M serotypes in French blood donors over a 10-year period (1985-1995). *AIDS* 1997; **11** : 1503-1508.
- 20 - WASI C., HERING B., RATKAM S. et Coll. - Determination of HIV-1 subtypes in injecting drug users in Bangkok, Thailand, using peptide-binding enzyme immunoassay and heteroduplex mobility assay : evidence of increasing infection with HIV-1 subtype E. *AIDS* 1995; **9** : 843-849.
- 21 - SIMON F., LOUSSERT-AJAKA I., DAMOND F. et Coll. - HIV type 1 diversity in northern Paris, France. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 1996; **12** : 1427-1233.
- 22 - NKENGASONG J., WILLEMS B., JANSSENS W. et Coll. - Lack of correlation between V3-loop peptide enzyme immunoassay serologic subtyping and genetic sequencing. *AIDS* 1998; **12** : 1405-1412.
- 23 - DELWART E., SHPAER E., LOUWAGIE J. et Coll. - Genetic relationships determined by a DNA heteroduplex mobility assay : analysis of HIV-1 env genes. *Science* 1993; **262** : 1257-1261.
- 24 - HEYNDRICKX L., JANSSENS W., ZEKENG L. et Coll. - Simplified strategy for detection of recombinant human immunodeficiency virus type 1 group M isolates by gag/env heteroduplex mobility assay. *J. Virol.* 2000; **74** : 363-370.
- 25 - PEETERS M., LIEGEOIS F., BIBOLLET-RUCHE F. et Coll. - Subtype-specific polymerase chain reaction for the identification of HIV-1 genetic subtypes circulating in Africa. *AIDS* 1998; **12** : 671-686.
- 26 - LOUSSERT-AJAKA I., LY T., CHAIX M. et Coll. - HIV-1/HIV-2 seronegativity in HIV-1 subtype O infected patients. *Lancet* 1994; **343** : 1393-1394.
- 27 - APETREI C., LOUSSERT-AJAKA I., DESCAMPS D. et Coll. - Lack of screening test sensitivity during HIV-1 non-subtype B seroconversions. *AIDS* 1996; **10** : F57-F60.
- 28 - PAREKH B., PHILIPPS S., GRANADE T. et Coll. - Impact of HIV type 1 subtype variation on viral RNA quantitation. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 1999; **15** : 133-142.
- 29 - TRIQUES K., COSTE J., PERRET J-L. et Coll. - Efficiency of four versions of the Amplicor HIV-1 monitor test to quantify HIV-1 from different subtypes: 3 versions (1.0, 1.0+, 1.5) with different gag primers and a prototype automated test of version 1.5. *J. Clin. Microbiol.* 1999; **37** : 110-116.
- 30 - DESCAMPS D., COLLIN G., LOUSSERT-AJAKA I. et Coll. - HIV-1 group O sensitivity to antiretroviral drugs. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 1995; **9** : 977-978.
- 31 - DESCAMPS D., COLLIN G., LETOURNEUR F. et Coll. - Susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 group O isolates to antiretroviral agents: *in vitro* phenotypic and genotypic analyses. *J. Virol.* 1997; **71** : 8893-8898.
- 32 - APETREI C., DESCAMPS D., COLLIN G. et Coll. - Human immunodeficiency virus type 1 subtype F reverse transcriptase sequence and drug susceptibility. *J. Virol.* 1998; **72** : 3534-3538.
- 33 - KANKI P., TRAVERS K., MBOUP S. et Coll. - Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. *Lancet* 1994; **343** : 943-946.
- 34 - DE COCK K., ADJORLO G., EKPINIE E. et Coll. - Epidemiology and transmission of HIV-2. Why there is no HIV-2 pandemic. *JAMA* 1993; **270** : 2083-2086.
- 35 - AZEBE A., DEMISSIE D., GOUDSMIT J. et Coll. - HIV-1 subtype C syncytium and non-syncytium inducing phenotypes and coreceptor usage among Ethiopian patients with AIDS. *AIDS* 1999; **13** : 1305-1311.
- 36 - PEETERS M., VINCENT R., PERRET J-L. et Coll. - Evidence for differences in MT2 cell tropism according to genetic subtypes of HIV-1: the switch from non-syncytium to syncytium inducing variants seems rare in subtype C HIV-1 viruses. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1999; **20** : 115-121.
- 37 - NELSON K., RUNGRUENGTHANAKIT K., MARGOLICK J. et Coll. - High rates of transmission of subtype E human immunodeficiency virus type 1 among heterosexual couples in Northern Thailand : role of sexually transmitted diseases and immune compromise. *J. Infect. Dis.* 1999; **180** : 337-343.
- 38 - WEISMAN Z., KALINKOVICH A., BORKOW G. et Coll. - Infection by different HIV-1 subtypes (B and C) results in a similar immune activation profile despite distinct immune backgrounds. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1999; **21** : 157-163.
- 39 - NEILSON J., JOHN G., CARR J. et Coll. - Subtypes of human immunodeficiency virus type 1 and disease stage among women in Nairobi, Kenya. *J. Virol.* 1999; **73** : 4393-4403.
- 40 - KANKI P., HAMEL D., SANKALE J-L. et Coll. - Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression. *J. Infect. Dis.* 1999; **179** : 68-73.
- 41 - MASCOLA J., LOUWAGIE J., MAC CUTCHAN F. et Coll. - Two antigenically distinct subtypes of human-immunodeficiency virus type 1: viral genotype predicts neutralization serotype. *J. Infect. Dis.* 1993; **169** : 48-54.
- 42 - VAN DER GROEN G., NYAMBI P., BEIRNAERT E. et Coll. - Genetic variation of HIV type 1: relevance of interclade variation to vaccine development. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 1998; **14** : S211-S221.
- 43 - CAO H., KANKI P., SANKALE J-L. et Coll. - Cytotoxic T-lymphocyte cross-reactivity among different human immunodeficiency virus type 1 clades : implications for vaccine development. *J. Virol.* 1997; **71** : 8615-8623.
- 44 - DORREL L., DONG D., OGG G. et Coll. - Distinct recognition of non clade B human immunodeficiency virus type 1 epitopes by cytotoxic T lymphocytes generated from donors infected in Africa. *J. Virol.* 1999; **73** : 1708-1714.

du sous-type E pourrait être plus importante. Cependant, cela reste une hypothèse tant sont nombreux les facteurs pouvant influencer la transmission hétérosexuelle du VIH.

De la même façon, l'évolution de l'infection à VIH varie d'une personne à l'autre sous l'influence de multiples facteurs liés à l'hôte ou au virus. Ainsi, il est très difficile de répondre à cette question, ce qui explique en partie les résultats contradictoires observés dans différentes études. Une étude thaïlandaise récente n'a pas observé de différence de progression de l'infection à VIH entre 1829 personnes infectées par le sous-type E et 284 par le sous-type B sur une période de 3 ans (37). Un résultat identique entre les sous-types B et C a été rapporté en Israël (38). Une étude en Suède a montré également un taux d'évolution identique entre patients infectés par les sous-types A, B, C et D. Par contre, dans une cohorte au Kenya, une charge virale plus élevée et un taux de CD4 plus faible ont été observés chez les patients du sous-type C (n=22) comparés au sous-type A (n=225) et au sous-type D (n=65) (39). Enfin, une étude prospective d'une cohorte de prostituées à Dakar a montré que les femmes infectées par le VIH-1 du sous-type non A développeraient huit fois plus rapidement le sida que celles infectées par le sous-type A (40).

Au total, dans la mesure où de très nombreux facteurs autres que ceux liés intrinsèquement au virus affectent la transmissibilité et l'évolution de l'infection, la mise en évidence d'une différence causale entre sous-types s'avère très difficile.

### Conséquences sur les vaccins.

La plupart des prototypes vaccins en développement utilisent comme base antigénique le sous-type B alors que l'importance de ces candidats vaccins à engendrer des réactions croisées vis-à-vis des autres sous-types est encore peu connue. Une étude conduite en Thaïlande a montré que les anticorps de neutralisation étaient type spécifique (41). Par contre, d'autres études ont montré qu'il n'y avait pas de correspondance entre sérotypes de neutralisation et sous-types génétiques (42). De la même façon, plusieurs études ont montré qu'il existait une réponse CTL croisée entre sous-types (43) bien qu'une étude récente ait montré qu'il puisse y avoir des épitopes spécifiques à certains sous-types (44).

### CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Compte tenu de la répartition hétérogène des différents groupes et sous-types du VIH-1 et de la fréquence des voyages internationaux, la distribution géographique de ces virus évolue constamment avec de plus l'émergence de virus variants recombinants. Le fait que ces différences génétiques soient un puissant marqueur épidémiologique associé au fait que des différences biologiques puissent exister entre ces sous-types font qu'une surveillance épidémiologique est indispensable. La très grande majorité des infections à VIH surviennent dans les pays en développement où les infrastructures de laboratoire sont limitées et où le séquençage n'est pas possible. Un effort international dans ce domaine

est donc souhaitable pour encourager des études collaboratives entre laboratoires du Nord et du Sud.

Les virus recombinants représentent une part déjà substantielle de la pandémie mondiale et la probabilité que de nombreux recombinants émergent est importante. Cela souligne que la distribution génétique des virus VIH-1 est un phénomène dynamique imprévisible. Des études complémentaires restent indispensables pour comprendre les conséquences de ces phénomènes de recombinaison sur l'évolution globale de l'infection à VIH. Les études d'épidémiologie moléculaire doivent prendre en compte non seulement les sous-types purs mais également les formes recombinantes circulantes. Il est de plus crucial d'étudier plus en détail l'impact des multiples événements de recombinaison sur les propriétés de ces virus. Théoriquement, n'importe quel isolat, y compris les virus recombinants, peut entraîner une sélection positive vis-à-vis d'un génotype originellement présent dans un pays ou groupe de population en acquérant des propriétés particulières. Il est ainsi remarquable de souligner de quelles façons les virus recombinants diffusent rapidement à travers le monde, suggérant qu'ils puissent posséder des propriétés biologiques particulières supérieures (*viral fitness*) aux souches parentérales non recombinantes présentes préalablement.

### REFERENCES

- 1 - PRESTON B.D., POIESZ B.J., LOEB L.A. - Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. *Science* 1988; 242 : 1168-1171.
- 2 - WEI X., GHOSH S.K., TAYLOR M.E. et Coll. - Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373 : 117-122.
- 3 - HO D.D., NEUMANN A.U., PERELSON A.S. et Coll. - Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373 : 123-126.
- 4 - HU W.S., TEMIN H.M. - Retroviral recombination and reverse transcription. *Science* 1990; 250 : 1227-1233.
- 5 - GAO F., BAILES E., ROBERTSON D. et Coll. - Origin of HIV-1 in Pan troglodytes troglodytes. *Nature* 1999; 397 : 436-441.
- 6 - HIRSCH V., OLMSTED R., MURPHEY-CORB M. et Coll. - An African primate lentivirus (SIVsm) closely related of HIV-2. *Nature* 1989; 339 : 389-392.
- 7 - GAO F., YUE L., WHITE A.T. et Coll. - Human infection by genetically diverse SIVsm-related HIV-2 in West Africa. *Nature* 1992; 358 : 495-499.
- 8 - VAN DEN HAESEVELDE M., DECOURT J., DE LEYS R. et Coll. - Genomic cloning and complete sequence analysis of a highly divergent African human immunodeficiency virus isolate. *J. Virol.* 1994; 68 : 1586-1596.
- 9 - PEETERS M., GUEYE A., MBOUP S. et Coll. - Geographical distribution of HIV-1 group O viruses in Africa. *AIDS* 1997; 11 : 493-498.
- 10 - SIMON F., MAUCLERE P., ROQUES P. et Coll. - Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat. Med.* 1998; 4 : 1032-1037.
- 11 - TRIQUES K., BOURGEOIS A., VIDAL N. et Coll. - Near-full length genome sequencing of divergent African HIV-1 subtype F viruses leads to the identification of a new HIV-1 subtype designated K. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* (in press).
- 12 - CARR J.K., SALMINEN M.O., ALBERT J. et Coll. - Full genome sequences of human immunodeficiency virus type 1 subtypes G and A/G recombinants. *Virology* 1998; 247 : 22-31.

# MEDICINE



Année 1999

Volume 59

Numéro 4 bis

## *tropicale*

REVUE FRANÇAISE DE PATHOLOGIE ET DE SANTÉ PUBLIQUE TROPICALES



La virologie  
tropicale  
à l'aube  
du  
troisième  
millénaire

Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées - Le Pharo - Marseille

PM 300

Santé  
ISSN 0025-6525