

12

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

Les virus de l'immunodéficience humaine sont des virus extrêmement variables et sont classés en deux types : VIH-1 et VIH-2. Il y a trois groupes de VIH-1 : le groupe M (*major*), le groupe O (*outlier*) et le groupe N (non-M, non-O).

Les VIH-1 du groupe M sont responsables de la pandémie du Sida : à ce jour, neuf sous-types ont été caractérisés (A, B, C, D, F, G, H, J, K) et plus de quarante formes recombinantes entre ces sous-types (CRF, pour *circulating recombinant form*) ont été identifiées, dont certaines très récemment. Parmi les sous-types du VIH-1 groupe M, le sous-type B est à l'origine de l'épidémie dans les pays industrialisés. Par opposition, les autres sous-types sont regroupés sous la dénomination de VIH-1 non-B. Ces VIH-1 sous-types non-B sont à l'origine de plus de 90 p. 100 de la pandémie, notamment sur le continent africain [1] ; ils sont de plus en plus fréquemment responsables de nouvelles infections en Europe [2], particulièrement les formes recombinantes.

La diversité des VIH peut poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques ; cela peut se produire en particulier pour les infections à VIH-2 et les infections à VIH-1 groupe O, du fait de la nécessité de techniques moléculaires spécifiques pour la mesure de la charge virale et de leur 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, 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 séro-positivités VIH découvertes de 2003 à 2005 pour lesquelles le type de virus a pu être déterminé [3, 4]. 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 d'identifier des infections récentes à VIH-1 de sous-types non-B chez des patients homosexuels français et des infections à 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 ;

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

Il est nécessaire de différencier les infections par VIH-1 ou par 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 VIH-2 en dehors de l'utilisation de techniques VIH-2 spécifiques. Cette différenciation est effectuée par sérologie, avec la mise en évidence d'anticorps spécifiques anti-VIH-1 ou anti-VIH-2 par des

tests utilisant des peptides synthétiques. Il peut exister des doubles séropositivités à la fois sur les tests peptidiques et sur les Western-blot, lesquelles peuvent être liées à des réactions sérologiques croisées ou à d'authentiques doubles infections. Celles-ci ne seront affirmées qu'après la mise en évidence des deux génomes viraux par biologie moléculaire effectuée dans des laboratoires spécialisés.

En cas de profils de Western-blot VIH-1 atypiques, ou 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 un VIH-1 groupe O doit être suspectée. L'origine géographique du sujet ou le lieu de contamination peuvent orienter vers ce diagnostic qui reste du ressort de laboratoires de virologie spécialisés, de même que celui de variants rares.

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

Épidémiologie

De nombreux auteurs s'accordent sur l'augmentation de la diversité génétique du VIH-1 dans le monde. Des estimations portant sur près de 5 millions de nouvelles infections en 2000 ont montré que la majorité était due aux virus 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, composant de véritables mosaïques des différents sous-types. La prévalence des sous-types non-B 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 en 2006, 42 p. 100 étaient des sous-types non-B, en proportion significativement plus élevée chez les femmes (59 p. 100) que chez les hommes (32 p. 100), chez les hétérosexuels (56 p. 100) que chez les homosexuels (16 p. 100). Elle était également plus élevée chez les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne (75 p. 100) que chez celles de nationalité française (23 p. 100).

Des données épidémiologiques complémentaires obtenues dans le cadre d'études continues ou ponctuelles répétées [5-8] 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), on constate une évolution de l'épidémie puisque la fréquence de virus M de sous-types non-B est passée de 10 p. 100 en 1999-2000 à 28 p. 100 en 2004-2005. Cette augmentation résulte de deux phénomènes : une proportion plus importante de patients originaires d'Afrique subsaharienne et une augmentation de la fréquence des virus non-B dans la population caucasienne, en raison de la mixité des populations. La moitié des virus non-B isolés en France sont des virus CRF02_AG, ce qui témoigne des liens existant entre la France et l'Afrique de l'Ouest. Néanmoins, de nombreux autres sous-types ou CRF non-B circulent en France comme les virus A, C, D, F, G, H, CRF01_AE ainsi que des formes recombinantes très complexes [9] et des formes recombinantes uniques. Dans l'étude Odyssee incluant des patients naïfs de traitement et chroniquement infectés, 50 p. 100 l'étaient par des virus non-B en 2006 [7].

Le VIH-1 de sous-type D, pour lequel un pouvoir pathogène important est suspecté (*voir plus loin*), représente moins de 5 p. 100 des souches non-B circulant en France et moins de 1 p. 100 chez les patients nouvellement diagnostiqués [10].

Diagnostic et suivi virologiques

Le dépistage sérologique des infections par un VIH-1 groupe M non-B ne pose pas de problème avec les tests VIH enregistrés en France, lesquels contiennent des antigènes de VIH-1, de VIH-2 et du VIH-1 groupe O.

Le sérotypage permet de différencier les VIH-1 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 VIH-1 non-B se fait sur les analyses de séquences nucléotidiques du génome viral. Il est ainsi possible d'utiliser la séquence obtenue lors des réalisations des tests de génotype de résistance. Il est recommandé d'obtenir ce génotypage dès le diagnostic ou lors de l'initiation du traitement antirétroviral. Il existe différents sites pour réaliser ces analyses (www.hiv.lanl.gov, www.ncbi.gov).

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 charge virale et situation clinique et/ou immunologique ont été décrits (par exemple, charge virale basse ou indétectable en l'absence de traitement, associée à un taux de CD4 bas). Il est alors recommandé de contrôler les résultats par une autre technique de charge virale VIH-1. De même, des différences de charge virale supérieures à 0,5 log sont régulièrement observées entre deux techniques pour un même échantillon. Il convient donc de recommander d'effectuer le suivi de la charge virale chez un patient donné par la même technique.

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 [11-17]. Les caractéristiques socio-démographiques, cliniques, immunologiques et virologiques différentes des patients inclus dans les groupes comparés rendent souvent difficile l'interprétation des résultats de ces études. Malgré ces limites, l'évolution de la maladie ne semble pas différente chez les patients infectés par le VIH-1 CRF02_AG et chez les patients infectés par d'autres sous-types non-B [18]. 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, le plus souvent mis en évidence dans les pays d'Afrique de l'Est, a été rapportée. Une étude menée en Tanzanie chez 428 femmes non traitées a 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 [16]. La chute des lymphocytes CD4 était également plus rapide chez les patients infectés par le sous-type D. Une étude menée en Ouganda rapporte 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) [16]. Il est donc recommandé d'effectuer une surveillance clinique et immunovirologique rapprochée chez les patients infectés par un VIH-1 du sous-type D.

Traitement

La réponse clinique, immunologique et virologique aux traitements antirétroviraux selon les sous-types viraux a été évaluée dans plusieurs études au stade de la primo-infection [6] ou de l'infection chronique [19-22]. 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 ou de délai pour atteindre une charge virale indétectable après un premier traitement antirétroviral.

L'inconvénient majeur de toutes ces études est que la comparaison est toujours faite entre le sous-type B et les autres sous-types non-B regroupés ; or ce groupe de virus de sous-types non-B n'est pas homogène, ne serait-ce par la diversité des génomes et celle du polymorphisme des protéases.

Un argument indirect plaide toutefois en faveur d'une réponse au traitement équivalente en fonction des sous-types de VIH-1 : les études menées depuis quelques années dans les pays du Sud où la diversité génétique est particulièrement importante 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 [23-26].

Malgré ces résultats rassurants, il est nécessaire d'évaluer l'efficacité des nouveaux traitements antirétroviraux sur les sous-types non-B. À titre d'exemple, une étude récente montre une efficacité moindre du tipranavir sur le sous-type K [27]. De plus, l'élaboration des algorithmes d'interprétation du génotype de résistance doit tenir compte de la diversité génétique du VIH. Selon le dernier algorithme de l'ANRS, élaboré à partir des études ayant inclus des patients porteurs des virus de sous-types B, ceux-ci incluent un nombre élevé de mutations de résistance et de polymorphisme, pouvant être à l'origine d'une moindre efficacité au tipranavir. Or, en dehors du sous-type K, pour le moment cela n'a pas été confirmé par des données cliniques, même si peu de données sont disponibles [27]. Enfin, il apparaît nécessaire de surveiller attentivement les profils de résistance qui seront sélectionnés chez les patients porteurs de virus de sous-types non-B en échec de traitement. Cela permettra de déterminer si, en raison du polymorphisme important des virus non-B, l'évolution vers la résistance se fera plus rapidement.

Les aspects concernant le risque de développement d'une résistance aux antirétroviraux sont abordés dans le chapitre 13.

Transmission mère-enfant

Les premières études ont rapporté un risque élevé de transmission de certains virus de sous-types non-B de la mère à l'enfant. Cependant, il faut souligner que ces études, depuis controversées, avaient inclus peu de patientes et ne prenaient pas en compte tous les facteurs de confusion ayant un impact potentiel sur le risque de transmission [28-30]. Une étude récente, menée au Kenya et de taille plus importante, 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 [31]. 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 élevée était la charge virale maternelle [32]. Concernant l'impact du sous-type viral sur le moment de la transmission, une étude a montré l'association du sous-type C avec un risque de transmission in utero plus important [31]. 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) [33] et à une utilisation préférentielle du co-récepteur CCR5 [34, 35]. 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 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) [32]. 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) [36].

INFECTIONS PAR LE VIH-1 DU GROUPE O

Épidémiologie

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

Actuellement, 115 patients infectés par ce variant ont été identifiés en France. Parmi les 10 184 infections par le VIH découvertes et notifiées de 2003 à 2006, 10 infections par le VIH-1 du groupe O et deux co-infections O + M ont été identifiées (soit une prévalence de 0,1 p. 100 pour les infections impliquant le groupe O) ; elles restaient très liées à la zone d'endémie (Cameroun) [37].

Diagnostic et suivi virologiques

L'usage obligatoire, en France, de deux tests sérologiques différents pour le dépistage du VIH et l'amélioration des trousse ont rendu très faible le risque d'échec de dépistage d'une infection par un VIH-1 du groupe O. Il demeure qu'un certain nombre d'échecs de dépistage de certains réactifs, chez des patients infectés par des VIH-1 du groupe O, a été rapporté à l'Afssaps ces dernières années. Il faut donc être très vigilant et critique face à une situation clinique évocatrice d'infection par le VIH et un résultat de sérologie VIH négatif [38, 39]. Le diagnostic différentiel des infections par un VIH-1 du groupe O se fait par sérotypage dans des laboratoires spécialisés. La grande diversité génétique du groupe O peut parfois nécessiter de faire appel aux techniques de biologie moléculaire pour confirmer l'infection.

En pratique, un sérotypage VIH-1 du groupe O est recommandé pour des patients originaires de zones d'endémie (essentiellement le Cameroun) et pour leurs partenaires. De même, ce sérotypage est 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 VIH-1 plasmatique des groupes O n'est pas possible avec la plupart des tests commerciaux. Elle nécessite, ainsi que la recherche d'ADN VIH, de faire appel à des laboratoires spécialisés utilisant des techniques spécifiques [40]. Notons cependant que le test Abbott *real-time* PCR permet de quantifier l'ARN VIH-1 du groupe O avec une fiabilité satisfaisante ; il est néanmoins préférable de contrôler la pertinence des résultats en se référant à une technique spécifique du VIH-1 du groupe O [41].

Traitement

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

- les VIH-1 du groupe O sont le plus souvent naturellement résistants aux INNTI, en raison de la grande fréquence de la mutation Y181C [42]. 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/r ;
- la sensibilité des VIH-1 du groupe O à l'enfuvirtide n'est pas connue, et la présence naturelle chez tous les VIH-1 du groupe O de la mutation N42D dans le site HR1 pourrait limiter son activité ;

- l'étude du polymorphisme du gène de l'intégrase de VIH-1 du groupe O a montré que les VIH-1 du groupe O présentaient des mutations naturelles associées avec une résistance *in vivo* et *in vitro*. L'impact de ce polymorphisme naturel doit être évalué par des tests phénotypiques et des études cliniques [43] ;
- il n'existe pas de données sur la sensibilité des VIH-1 du groupe O aux antagonistes des co-récepteurs CCR5.

Transmission mère-enfant

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 du groupe M, les mêmes recommandations doivent être appliquées en cas de grossesse chez une femme infectée par un VIH-1 du 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 d'Afrique centrale, en particulier du Sénégal, de Côte d'Ivoire, du Mali, de Guinée-Bissau, du Burkina Faso, mais aussi d'Angola et du Mozambique. Le Portugal et, à un moindre degré, la France dénombrent un grand nombre de cas en raison de leurs liens historiques avec des pays de forte prévalence. Huit sous-types 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 2006, la proportion d'infection par le VIH-2 était de 1,8 p. 100, dont 0,2 p. 100 de co-infections VIH-1/VIH-2, liées dans la très grande majorité des cas à une transmission hétérosexuelle et à un lien épidémiologique avec l'Afrique de l'Ouest [37].

D'après la base de données de la FHDH, l'infection par le VIH-2 concerne un faible nombre de patients en France (en 2007, 1 p. 100 de l'ensemble des patients inclus dans la base, dont 0,6 p. 100 concerne une infection par le VIH-2 seul, soit 690 patients).

La cohorte multicentrique française ANRS C05 VIH-2 regroupe depuis 1994 la majorité des patients adultes vivants suivis en France (700 patients inclus fin 2007). Il est recommandé aux cliniciens de privilégier l'inclusion des patients (tél. : 01 49 28 24 45 ou 05 57 57 45 75).

Diagnostic et suivi virologiques

Il est recommandé de s'assurer que la différenciation entre une infection par le VIH-1 et une infection par le VIH-2 est correctement effectuée au moment du diagnostic de séropositivité au VIH [44]. Cela est indispensable pour une prise en charge spécifique.

Il n'existe pas, comme pour VIH-1, de techniques commercialisées de mesure de la charge virale plasmatique 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) mais 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 [45].

L'ARN plasmatique VIH-2 n'est détectable que chez 29 p. 100 des patients de la cohorte VIH-2 à l'inclusion ; la valeur médiane est de l'ordre de 3 log₁₀ copies/ml, soit 1 000 copies/ml ; l'interprétation de la valeur de la charge virale VIH-2 est donc bien différente de celle du VIH-1. En revanche, il existe une corrélation positive entre le taux de détectabilité et le stade

CDC (8 p. 100 au stade A versus 55 p. 100 au stade C) et négative avec le taux de CD4 [48] (8 p. 100 lorsqu'il est supérieur à 500/mm³, 35 p. 100 lorsqu'il est compris entre 300 et 500/mm³, 62 p. 100 lorsqu'il est inférieur à 300/mm³).

En termes de suivi, il est recommandé de mesurer l'ARN VIH-2 plasmatique au début de la prise en charge, puis tous les 6 mois chez les patients asymptomatiques non traités. Chez les patients traités, on préconise une mesure à un mois, puis 3 mois après l'initiation ou le changement d'un traitement antirétroviral, puis tous les 3 mois. La charge virale 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 une infection longtemps contrôlée et de meilleur pronostic. Les marqueurs prédictifs de progression sont les signes cliniques, le nombre de lymphocytes CD4 et la charge virale plasmatique [46-49]. 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 VIH-2 plasmatique détectable et un nombre de CD4 inférieur à 200/mm³ [50]. 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 antiviral

La moindre fréquence de détectabilité de la charge virale plasmatique, et sa moindre valeur, ainsi que le nombre limité d'options thérapeutiques sont des arguments en faveur d'une intervention thérapeutique plus précoce que pour l'infection par le VIH-1. L'initiation du traitement doit être envisagée chez les patients asymptomatiques dès lors que le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 500/mm³, voire plus élevé en cas de charge virale plasmatique détectable, de co-infection par les virus des hépatites.

Sensibilité et résistance du VIH-2 aux antirétroviraux

Les choix thérapeutiques de l'infection par le VIH-2 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. 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. Les 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 aux IP

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 ont été observées à des positions qui ne sont pas décrites pour être associées à la résistance du VIH-1. 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. Les études de sensibilité phénotypique disponibles à ce jour montrent une moindre sensibilité du VIH-2 *in vitro* à l'amprénavir, au tipranavir et à l'atazanavir. La sensibilité naturelle aux saquinavir, lopinavir et darunavir est similaire à celle du VIH-1 et ces inhibiteurs de protéase sont à privilégier dans les choix thérapeutiques [50-53].

Résistance 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 [55]. 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.

Résistance aux inhibiteurs d'intégrase

In vitro, le VIH-2 est naturellement sensible au raltégravir et à l'élvitgravir, avec des concentrations inhibitrices 50 p. 100 et 90 p. 100 comparables à celles observées pour le VIH-1. *In vivo*, la résistance au raltégravir semble emprunter la même voie que celle du VIH-1. L'étude des mutations sélectionnées dans le gène de l'intégrase chez un patient en échappement virologique sous raltégravir suggère une résistance croisée entre ces molécules, comme décrit pour le VIH-1 [54]. Ces résultats restent à confirmer.

Réponse au traitement

Les données recueillies chez les patients traités par trithérapie (3 INTI ou 2 INTI + IP) dans la cohorte ANRS VIH-2 montrent que, si la réponse virologique est bonne (charge virale indétectable à M3) et durable, la réponse immunologique est moins importante que celle observée chez les patients traités pour une infection par le VIH-1. Ainsi le gain de CD4 observé est-il en médiane de 50/mm³ à M6 et M12 [55]. Ces données sont concordantes avec les autres études publiées sur l'effet des traitements incluant des IP disponibles depuis longtemps. La réponse au traitement incluant des molécules plus récemment mises à disposition semble être plus favorable : ainsi, une étude rétrospective récente portant sur les patients naïfs de la cohorte française, traités par une combinaison incluant le lopinavir/r, a permis d'observer une élévation plus importante (+71 CD4/mm³ à S24) et prolongée (+142 CD4/mm³ à S48 et +132 CD4/mm³ à S96) du nombre de CD4, avec une pente d'évolution estimée à +30 CD4/mm³/mois entre S0 et S6 et à +8 CD4/mm³/mois entre S7 et S96. Ces résultats restent à documenter par des essais thérapeutiques prospectifs.

Chez les patients en échec de traitement, deux publications, ne concernant cependant que trois patients, ont rapporté une réponse immunovirologique spectaculaire avec une association raltégravir + 1 IP/r + 2 INTI sélectionnés sur les données de tests génotypiques [56, 57].

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/r n'est pas possible (pas de substitution possible avec un INNTI).

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 stade B, en cas de diagnostic de pathologie indicative de Sida et si le nombre de CD4 est inférieur à 350/mm³.

Une étude récente comparant des patients infectés par le VIH-1 et des patients infectés par le VIH-2 suggère que, compte tenu de la réponse moindre sous traitement combiné, le traitement antirétroviral devrait être débuté plus tôt dans l'évolution de l'infection par le VIH-2, sans attendre le moment où les CD4 sont inférieurs à 350/mm³ [58].

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. La détectabilité, contrôlée, de la charge virale doit faire discuter l'initiation d'un traitement.

Ainsi le traitement doit-il être envisagé à un niveau de CD4 plus élevé que pour le VIH-1, de l'ordre de 500/mm³, voire plus en cas de charge virale détectable, de co-infections VHC ou VHB. Il doit associer deux INTI et un IP/r (autre que le nelfinavir, l'amprénavir, l'atazanavir et le tipranavir).

Transmission mère-enfant

Le taux de transmission mère-enfant est spontanément très faible (de l'ordre de 1 à 3 p. 100), mais le risque de transmission n'est pas nul, et une prévention est recommandée. La prévention de la transmission mère-enfant et la prise en charge pendant la grossesse et le post-partum suivent les mêmes principes et les mêmes recommandations que pour les infections par le VIH-1. Cependant, les INNTI ne doivent pas être utilisés. En cas d'indication d'une trithérapie incluant un IP/r (indication maternelle, primo-infection, charge virale détectable), ce dernier doit être choisi en fonction de la sensibilité naturelle du VIH-2 aux molécules de cette classe (diminution de sensibilité à l'amprénavir, l'atazanavir, le tipranavir). En cas de charge virale plasmatique maternelle indétectable, la conduite à tenir est la même qu'en cas de charge virale VIH-1 maternelle indétectable (voir Chapitre 8).

Points forts

- Les *infections par un VIH-1 du groupe M non-B* :
 - sont en augmentation et représentaient 41,8 p. 100 des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH notifiés en 2006, dont environ la moitié de variants apparentés à la forme CRF02_AG (prédominante en Afrique de l'Ouest) ;
 - 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, mais les résultats de l'analyse comparative entre chacun des sous-types non-B et le sous-type B restent à documenter. Il semble exister une efficacité moindre du tipranavir sur le VIH-1 sous-type K ;
 - les infections par le VIH-1 de sous-type D progressent plus rapidement vers le décès en l'absence de traitement antirétroviral.
- Les *infections par le VIH-1 du groupe O* :
 - sont rares (0,1 p. 100 des découvertes de séropositivité notifiées de 2003 à 2006), retrouvées essentiellement chez les patients – ou leurs partenaires – originaires du Cameroun ;
 - ne peuvent être suivies par la plupart des tests commerciaux de charge virale VIH-1 et doivent l'être par des tests adaptés. Il faut penser au groupe O en cas de discordance immunovirologique avec une charge virale basse ou indétectable et des chiffres de CD4 bas 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 1,8 p. 100 des découvertes de séropositivité notifiées de 2003 à 2006, 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. Les transmissions sexuelle et materno-fœtale sont moins fréquentes mais justifient les mêmes stratégies de prévention que celles qui concernent le VIH-1 ;
 - doivent être suivies par des techniques spécifiques de charge virale 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, incitant à l'initiation du traitement à un taux de CD4 plus élevé que lors de l'infection par le VIH-1 ;
 - doivent être prises en charge, en cas d'échec thérapeutique, selon les mêmes stratégies que celles recommandées pour le VIH-1 : vérification de l'observance, des données pharmacologiques, indication de tests de résistance génotypique pour le choix du traitement de relais ;
 - sont sensibles aux inhibiteurs d'intégrase.

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 du diagnostic de l'infection par le VIH (AIII) ;
 - d'appliquer aux patients infectés par un VIH-1 sous-type non-B les modalités de prise en charge, les indications et le choix du traitement recommandés pour le sous-type B (A1) ;
 - d'évaluer la réponse thérapeutique chez les patients infectés par des sous-types non-B dans le cadre d'essais cliniques (BIII) ;
 - de surveiller attentivement les patients infectés par le sous-type D, compte tenu de l'évolution rapide de l'infection (AII).
- *En ce qui concerne les infections par le VIH-1 du groupe O* :
 - de rechercher par sérotypage une infection par un VIH-1 du groupe O lorsqu'existe une discordance immunovirologique (taux de CD4 bas et charge virale faible ou indétectable en l'absence de traitement), notamment lorsque le patient ou son partenaire est originaire du Cameroun (AIIa) ;
 - de ne pas prescrire d'INNTI, ni d'enfuvirtide (A1a). Les données actuellement disponibles concernant les anti-CCR5 et les inhibiteurs d'intégrase ne permettent pas de présumer de leur efficacité.
- *En ce qui concerne les infections par le VIH-2* :
 - de contrôler la charge virale plasmatique tous les 6 mois si elle est indétectable et tous les trimestres si elle est détectable chez les patients asymptomatiques non traités (AIII) ;
 - de débiter le traitement antirétroviral chez les patients symptomatiques ;
 - d'envisager le traitement antirétroviral plus précocement, chez les patients asymptomatiques, que dans l'infection par le VIH-1, dès que le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 500/mm³ (BIII) et de le débiter systématiquement lorsqu'il est inférieur à 350/mm³ (AIII) ou lorsque la charge virale plasmatique est détectable (BIIa) ;

- de ne pas prescrire d'INNTI, ni d'enfuvirtide (Ala) et d'utiliser avec prudence le fosamprenavir/r, l'atazanavir/r et le tipranavir/r (sensibilité possiblement réduite) (BIIIb) ;
- de prescrire systématiquement un traitement préventif de la transmission mère-enfant (A) (voir Chapitre 8) ;
- de continuer d'inclure les patients dans la cohorte nationale pour améliorer les connaissances, en particulier thérapeutiques (AIII).

BIBLIOGRAPHIE

1. GERETTI AM. HIV-1 subtypes : epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis*, 2006, 19 : 1-7.
2. 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. XII International HIV Drug Resistance workshop : basic principles and clinical implications. Los Cabos, Mexico, 2003.
3. 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.
4. 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.
5. SEMAILLE C, BARIN F, CAZEIN F et al. Monitoring the dynamics of the HIV epidemic using assays for recent infection and serotyping among new HIV diagnoses : experience after 2 years in France. *J Infect Dis*, 2007, 196 : 377-383.
6. CHAIX ML, DESCAMPS D, HAZIC M et al. Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with HIV-1 primary infection in France. *AIDS*, 2003, 17 : 2635-2643.
7. 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. Thirteenth CROI, Denver, Colorado, 2006, abstract 397.
8. DESCAMPS D, CHAIX ML, ANDRÉ 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 AIDS*, 2005, 38 : 545-552.
9. BRAND D et al. Characteristics of patients infected with HIV-1 subtype D and CRF01_AE among new HIV diagnoses in France, 2003 to 2005. 15th CROI, Boston, February 2008, abstract 513.
10. ALAEUS A. Significance of HIV-1 genetic subtypes. *Scand J Infect Dis*, 2000, 32 : 455-4639.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. KIWANUKA N, LAEYENDECKER O, ROBB M, et al. Effect of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) subtype on disease progression in persons from Rakai, Uganda, with incident HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2008, 197 : 707-713.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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 AIDS*, 2005, *38* : 578-583.
24. 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.
25. LAURENT C, NGOM GUEYE NF, NDOUR CT et al. Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. *J AIDS*, 2005, *38* : 14-17.
26. POVEDA E, DE MENDOZA C, PARKIN N, et al. Evidence for different susceptibility to tipranavir and darunavir in patients infected with distinct HIV-1 subtypes. *AIDS*, 2008, *22* : 611-616.
27. CHAMPENOIS K, BOCKET L, DEUFFIC-BURBAN S et al. Expected response to protease inhibitors of HIV-1 non-B subtype viruses according to resistance algorithms. *AIDS*, 2008, *22* : 1087-1089.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. RENJIFO B, GILBERT P, CHAPLIN B 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.
32. 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.
33. 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.
34. NDUNG'U T, SEPAKO E, McLANE MF et al. HIV-1 subtype C in vitro growth and coreceptor utilization. *Virology*, 2006, *347* : 247-260.
35. 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.
36. 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.
37. BARIN F, CAZEIN F, LOT F et al. Prevalence of HIV-2 and HIV-1 group O infections among new HIV diagnoses in France : 2003-2006. *AIDS*, 2007, *21* : 2351-2353.
38. 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.
39. KARA-MOSTEFA A, SCHNEIDER V, AMIEL C et al. VIH-1 du groupe O : difficultés diagnostiques. *Virologie*, 2005, *9* : 487-489.
40. 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.
41. GUEUDIN M, PLANTIER JC, LEMEE V et al. Evaluation of the Roche Cobas TaqMan and Abbott Real-Time extraction-quantification systems for HIV-1 subtypes. *J AIDS*, 2007, *44* : 500-505.
42. 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*, 1997, *71* : 8893-8898.
43. LEOZ M, DEPARTUREAUX A, VESSIÈRE A et al. Integrase polymorphism and HIV-1 group O diversity. *AIDS*, 2008, *22* : 1239-1243.
44. BARIN F, BRUN-VÉZINET F, MORAND-JOUBERT L. Virus de l'immunodéficience humaine (HIV). *In* : Le Révir. Référentiel en virologie médicale, 2^e éd. Paris, Le groupe Révir de la Société française de microbiologie, 2007 : 35-43.

45. 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.
46. 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.
47. 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 AIDS*, 2005, *38* : 335-341.
48. 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.
49. 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.
50. DAMOND F, BRUN-VÉZINET 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.
51. 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.
52. DESBOIS D, ROQUEBERT B, PEYAVIN G et al. In vitro phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, *52* : 1545-1548.
53. 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.
54. ROQUEBERT B, DAMOND F, COLLIN G et al. HIV-2 integrase gene polymorphism and phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitors raltegravir and elvitegravir in vitro. *AIDS*, 2008, *in press*.
55. ROQUEBERT B, BLUM L, COLLIN G et al. Selection of the Q148R integrase inhibitor resistance mutation in failing raltegravir containing regimen. *AIDS*, 2008, *in press*.
56. DAMOND F, LARIVEN S, ROQUEBERT B et al. Virological and immunological response to HAART regimen containing integrase inhibitors in HIV-2-infected patients. *AIDS*, 2008, *22* : 665-666.
57. GARRETT N, XU L, SMIT E et al. Raltegravir treatment response in an HIV-2 infected patient : a case report. *AIDS*, 2008, *22* : 1091-1092.
58. DRYLEWICZ J, MATHERON S, LAZARO E et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS*, 2008, *22* : 457-468.