

CHAPTER 4

RÉSUMÉ

TRANSMISSION MÈRE-ENFANT DU VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE DE TYPE 1 : RÔLE DES ANTICORPS NEUTRALISANTS ET DES CARACTÉRISTIQUES MOLÉCULAIRES DES VARIANTS TRANSMIS

CONTEXTE

La transmission mère-enfant (TME) est responsable de la quasi-totalité des infections à virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les enfants. En absence de mesures préventives, la transmission intervient durant la grossesse (*in utero*), en période périnatale (intrapartum) ou après la naissance via l'allaitement. Les anticorps neutralisants d'origine maternelle sont régulièrement associés à la protection du fœtus ou du nouveau-né dans bon nombre d'infections virales. Les données disponibles dans la littérature pour ce qui concerne le rôle de ces anticorps neutralisants dans la TME du VIH-1 sont cependant relativement contradictoires, notamment du fait d'approches méthodologiques très diverses. D'autre part, quelques études moléculaires tendent à montrer que la TME du VIH-1 est souvent caractérisée par l'acquisition d'une population virale homogène et génétiquement restreinte chez l'enfant, suggérant une pression de sélection de certains variants maternels.

OBJECTIF

L'objectif de notre travail a été de préciser le rôle des anticorps neutralisants dans la TME du VIH-1, et d'identifier les caractéristiques moléculaires des variants transmis de la mère à l'enfant. La TME du VIH représente une situation particulière dans laquelle l'enfant possède des anticorps maternels avant d'être exposé au virus, situation unique qui simule une situation post-vaccinale. Une telle approche devrait ainsi contribuer à la compréhension des mécanismes possiblement impliqués dans la protection par anticorps neutralisants vis-à-vis du VIH-1, ainsi que des mécanismes d'échappement du virus vis à vis de ces anticorps. Nous avons disposé pour cela d'un matériel biologique collecté en Thaïlande dans le cadre d'un programme de

prévention de la TME du VIH-1 (*Perinatal HIV Prevention Trial, PHPT-1*), et ainsi d'une population très homogène, parfaitement caractérisée, dans laquelle le sous-type CRF01_AE du VIH-1 est prédominant.

TRAVAUX PERSONNELS

Lors d'un travail préliminaire, notre équipe avait montré que la présence d'anticorps neutralisants vis à vis d'une souche virale hétérologue du même sous-type était associée à la non transmission du virus de la mère à l'enfant (*Barin et al., J Infect Dis 2006, 193 : 1504-11*[32]). Au cours de cette thèse, nous avons confirmé ces données sur une population plus large avec des critères de sélection particulièrement stringents. Les anticorps neutralisants ont en effet été recherchés (et quantifiés) vis à vis de 6 isolats primaires de sous-types B (n=3) et CRF01_AE (n=3) chez 45 mères transmetteuses et 45 mères non-transmetteuses appariées sur la charge virale plasmatique, le nombre de lymphocytes CD4⁺, et la durée de la chimioprophylaxie. Nous avons notamment montré que la présence et les titres élevés d'anticorps neutralisant l'isolat MBA (sous-type CRF01_AE) étaient associés un risque moindre de TME du VIH-1. Ainsi cet isolat serait un bon indicateur de la présence d'anticorps neutralisants associés à l'absence de transmission chez des patientes infectées par une souche CRF01_AE. Le séquençage du gène *env* de cet isolat a révélé quelques caractéristiques moléculaires, tout particulièrement une large insertion fortement glycosylée dans la région V2, qui pourraient expliquer ses propriétés. Nous avons vérifié cette hypothèse en construisant un certain nombre de gènes d'enveloppe chimères et en analysant la sensibilité à la neutralisation des enveloppes chimères *versus* les enveloppes parentales à l'aide de virus pseudotypés. Cet ensemble de travaux : 1) confirme le rôle protecteur de certains anticorps neutralisants dans la TME du VIH-1, 2) permet de suggérer que certaines souches seraient de bons indicateurs d'anticorps neutralisants associés à la protection, et 3) confirme le rôle de la région V2 de l'enveloppe virale en tant que cible des anticorps neutralisants.

Quelques études ont montré que la transmission mère-enfant (TME) du VIH-1 est caractérisée par l'acquisition d'une population virale homogène et restreinte chez l'enfant, suggérant la sélection de variants maternels. Des études récentes ayant mis en évidence certaines caractéristiques des virus transmis sexuellement (gp120 plus compacte et moindre nombre de sites de N-glycosylation, par comparaison à des isolats tardifs), nous avons analysé les caractéristiques moléculaires des virus transmis dans le contexte de la TME au sein d'une population parfaitement caractérisée sur le plan bioclinique, infectée uniquement par des souches de sous-type CRF01-AE. Dix-sept couples mère-enfant ont été étudiés, 6 enfants ayant été infectés *in utero* et 11 enfants en période périnatale. Les séquences du gène *env* (région couvrant la quasi-totalité de la gp120) ont été amplifiées à partir de l'ADN proviral extrait des cellules mononuclées (PBMC) maternelles obtenues à l'accouchement et à partir de l'ARN viral extrait du premier prélèvement plasmatique positif chez l'enfant. Les amplicons ont été clonés et séquencés. Un total de 353 clones étaient disponibles pour l'analyse

moléculaire. Nos résultats confortent les données en faveur de la transmission à l'enfant d'une population virale restreinte génétiquement malgré la présence d'une population virale complexe chez la mère, et ceci quelle que soit la période de transmission, *in utero* ou intrapartum. Une gp 120 plus compacte et une moindre glycosylation ne sont pas des caractéristiques des virus transmis de la mère à l'enfant, au contraire de ce qui a été suggéré en cas de transmission sexuelle pour certains sous-types de VIH-1. Cependant, deux sites de N-glycosylation (N301 et N384) semblent être sélectionnés chez les virus transmis, ce qui pourrait conforter l'implication du « bouclier glycanique » de la gp120 dans l'avantage sélectif. Ce travail a également permis d'identifier pour la première fois deux cas de TME liés à des variants issus de recombinaisons entre variants maternels, suggérant également la contribution de la recombinaison dans la sélection de variants transmissibles. L'analyse fine de ces recombinaisons a confirmé la présence d'un « hot spot » dans la région C2 du gène *env*, et a révélé pour la première fois un second « hot spot » dans la région C3.

En conclusion, les informations obtenues nous ont permis de confirmer le rôle possiblement protecteur de certains anticorps neutralisants dans le contexte de la transmission mère-enfant du VIH-1, et d'identifier des événements moléculaires contribuant à la sélection de variants transmissibles dans ce même contexte. A long terme, la connaissance de telles propriétés pourrait permettre d'envisager la possibilité de générer des antigènes d'enveloppe capables d'induire des anticorps protecteurs, et ainsi de contribuer à une démarche rationnelle menant vers l'obtention de vaccins préventifs.

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

Publication acceptée (sous presse) :

Samleerat T , Braibant M, Jourdain G, Moreau A, Ngo-Giang-Huong N, Leechanachai P, Hemvuttiphon J, Hinjiranandana T, Changchit T, Warachit B, Suraseranivong V, Lallemand M, Barin F. Characteristics of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) gp120 env sequences in mother-child pairs infected with HIV-1 subtype CRF01_AE. **J infect Dis** 2008; 198(6):868-876. (*Impact Factor* : 5, 36)

Articles en préparation :

Samleerat T, Moreau A, Ngo-Giang-Huong N, Jourdain G, Leechanachai P, Pornkitprasarn P, Bhakeecheep S, Negroni M, Lallemand M, Barin F. Inpatient recombination between Human Immunodeficiency Virus Type 1 envelope genes in mother-to-child transmission.

Samleerat T*, Thenin S*, Jourdain G, Moreau A, Ngo-Giang-Huong N, Leechanachai P, Sirithadthamrong S, Surasaernewongse V, Warachit B, Hotrawarikarn S,

Lallemant M, Barin F, Braibant M. (* *contribution équivalente des deux premiers auteurs*). Maternal neutralizing antibodies against a CRF01_AE primary isolate are associated with a low rate of intrapartum HIV-1 transmission in Thailand.

Communications dans des congrès internationaux :

. XVI International AIDS conference.

Toronto, Canada, août 2006.

SAMLEERAT T, JOURDAIN G, BRAIBANT M, NGO-GIANG-HUONG N, LEECHANACHAI P, SIRITHADTHAMRONG S, SURASAERNEEWONGSE V, WARACHIT B, HOTRAWARIKARN S, LALLEMANT M, **BARIN F**. Maternal neutralizing antibodies to a CRF01_AE primary isolate are associated with low intrapartum transmission of HIV-1 in Thailand (communication orale).

. AIDS vaccine 2006.

Amsterdam, Pays-Bas, août 2006.

SAMLEERAT T, JOURDAIN G, BRAIBANT M, NGO-GIANG-HUONG N, LEECHANACHAI P, SIRITHADTHAMRONG S, SURASAERNEEWONGSE V, WARACHIT B, HOTRAWARIKARN S, LALLEMANT M, **BARIN F**. Maternal neutralizing antibodies to a CRF01_AE primary isolate are associated with low intrapartum transmission of HIV-1 in Thailand (poster).

. AIDS vaccine 2007.

Seattle, août 2007.

SAMLEERAT T, JOURDAIN G, BRAIBANT M, MOREAU A, NGO-GIANG-HUONG N, LEECHANACHAI P, HEMVUTTIPHAN J, HINJIRANANDANA T, CHANGCHIT T, WARACHIT B, SURASERANIVONG V, LALLEMANT M, **BARIN F**. Molecular characteristics of the HIV-1 envelope glycoproteins of CRF01_AE variants transmitted from mother-to-child (communication orale).