

POLYMORPHISME DES VIH-O ET INHIBITEURS DE L'INTEGRASE

M LEOZ¹, A DEPARTUREAUX¹, A VESSIERE², B ROQUEBERT³, F DAMOND³, D ROUSSET², F SIMON⁴, JC PLANTIER¹ et le GROUPE RES-O

¹CHU Charles Nicolle, Rouen, France ; ²Centre Pasteur du Cameroun, Yaoundé, Cameroun ; ³Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France ; ⁴Hôpital Saint Louis, Paris, France

INTRODUCTION

Diversité des VIH et VIH-1 de groupe O (VIH-O)

Les Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) présentent une très forte diversité (fig.1):

- 2 types, VIH-1 (pandémique) et VIH-2 (Afrique de l'Ouest).
- VIH-1 divisé en 3 groupes:
 - VIH-M, responsable de la pandémie mondiale;
 - VIH-O, principalement retrouvé au Cameroun [1], 115 patients identifiés en France à ce jour;
 - VIH-N, seulement quelques cas au Cameroun.

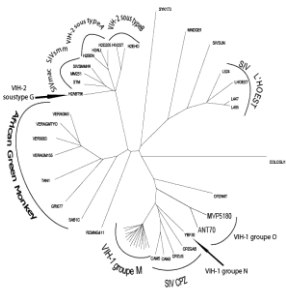


Fig.1: diversité des lentivirus de primates

La divergence du VIH-O entraîne des difficultés pour la prise en charge des patients à différents niveaux:

- Dépistage: des faux-négatifs en sérologie
- Suivi: peu ou pas détectés en charge virale
- Traitement: des mutations de résistance naturelle à différents Anti-Rétrovirus (ARV) [2].

Nouvelle classe d'ARV: les Inhibiteurs de l'Intégrase (INIs) = une nouvelle alternative ?

Intégrase du VIH et INIs

Intégration du génome viral dans l'ADN cellulaire: une étape essentielle du cycle viral, qui permet l'expression des gènes viraux par la machinerie cellulaire afin de produire de nouveaux virions (fig.2).

Intégrase = enzyme clef = bonne cible thérapeutique

Développement des INIs:

- innouci et efficacité mises en évidence sur le VIH-M
- des mutations de résistance *in vitro* et *in vivo*, la plupart étant localisées au niveau du domaine catalytique central de l'intégrase [3] (fig.3).

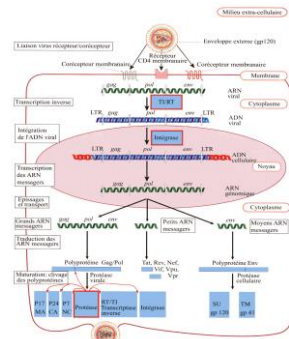


Fig.2: le cycle viral du VIH (d'après Traité de virologie Médicale, ESTEM 2003)

OBJECTIF, MATERIEL ET METHODES

Les VIH-O présentent-ils naturellement certaines mutations de résistance aux INIs?

- Mise au point d'une RT-PCR + PCR nichée + séquençage d'une région de 603 paires de bases couvrant le domaine catalytique de l'intégrase (fig.3).
- 118 souches séquencées: patients naïfs d'INI vivant au Cameroun, en France ou au Gabon.
- Étude du polymorphisme au niveau des 33 positions de résistance couvertes.

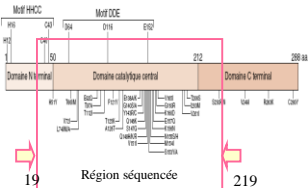


Fig.3: les différents domaines de l'intégrase du VIH (in Virologie 2007, 11:S175-82)

RESULTATS

Parmi les 33 positions étudiées (tab.1, fig.4):

- 14 sont non-polymorphiques et conservent le résidu sauvage du groupe M
- Et parmi les 19 sites polymorphiques:
 - 11 montrent des mutations dites « atypiques » (sur un site associé à la résistance aux INIs mais présentant un résidu différent de celui conférant la résistance)
 - 12 présentent des mutations de résistance (tab.1, fig.4).
 - Mutations parfois majoritaires: 11 sites restent un résidu consensus différent de celui du groupe M.

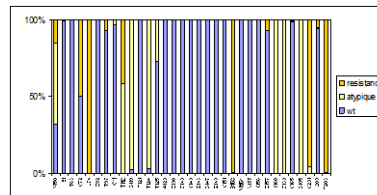


Fig.4: Proportion de résidus sauvages, atypiques et associés à la résistance sur les 33 sites observés

La plupart des mutations de résistance observées ont été décrites *in vitro*. Toutefois, la mutation E157Q est impliquée dans l'échec thérapeutique chez des patients VIH-M.

8 patients VIH-O présentent cette mutation:

- Trois sont liés épidémiologiquement (un couple et leur enfant)
- Les cinq autres cas sont indépendants d'après analyse phylogénétique (fig.5)

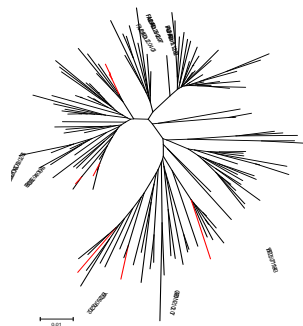


Fig.5: Relations phylogénétiques entre les 118 séquences de 603 paires de bases obtenues. Modèle: Neighbor-Joining, 1000 bootstraps, calcul des distances: Kimura-2-paramètres.

HIV-M		HIV-O	
Intégrase wt position	résistance associée (%)	HIV-M wt (%)	résistance associée mutation (%)
M50	T	M (32)	I48, I42, R(1), S(1), V(1)
H51	Y	H (99)	HQ (1)
T66	IM	T (100)	
V72	I	V (50)	I (47), IV (3), I (100)
L74	IMA	E (100)	
T97	GG	E (100)	
K111	T	K (97)	R (3)
T112	I	T (83)	I (39), IV (2)
S119	G	S (3)	V (57), R (2), P(1), PS(3), T(2), PT(1)
F121	Y	F (100)	
T124	N	T (3)	A (86), S (1), A(22), AT(1), S(2), I(2)
T125	K	T (73)	
A128	T	A (100)	
E138	AK	E (100)	
G140	AS	G (100)	
Y143	RC	Y (100)	
Q146	K	Q (100)	
S147	G	S (100)	
Q148	HQKRE	Q (100)	
V151	I	V (100)	
S153	YA	S (1)	A (88), AS (1)
M154	I	M (100)	
N155	SH	N (100)	
K156	N	K (100)	
E157	Q	E (93)	Q (4), QE (3)
K160	D		S(95), T(2), N(2), ST(1), Q(94), E(5), EQ(1)
G163	R		
V185	I	V (88)	L (1)
S195	C	T (100)	
V201	I	L (4)	I (95), IL (1)
I203	M	I (84)	M (5)
T206	S	T (1)	S (98), ST (1)

Tab.1: Résidus observés sur les 33 positions de résistance pour les 118 séquences VIH-O. En orange: mutations prises en compte dans l'algorithme ANRS de résistance aux INIs. (Version n°16, octobre 2007)

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

- 118 souches de VIH-O ont été séquencées au niveau du domaine catalytique de l'intégrase
- 33 sites de résistance aux INIs ont été étudiés

- 19 sites portent des mutations atypiques et/ou associées à la résistance, dont l'implication en terme de résistance aux INIs restent à déterminer *in vitro* et *in vivo*.

- La mutation E157Q retrouvée chez 8 souches pourrait conférer à certains VIH-O une résistance naturelle aux INIs.

Bibliographie:

- [1] Archer J. et al; Understanding the diversification of HIV-1 groups M and O. *AIDS* 2007; 21:1693-1700
- [2] Descamps D. 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
- [3] Lataillade M. et al; Natural polymorphism of the HIV-1 integrase gene and mutations associated with integrase inhibitor resistance. *Antivir Ther* 2007; 12:563-570

Financement:

Travaux soutenus par l'Agence Nationale de Recherche contre le SIDA



Laboratoire associé au Centre National de Référence VIH