

# POLYMORPHISME DES VIH-O ET INHIBITEURS DE L'INTEGRASE

M Leoz, A Depatureaux, A Vessiere, B Roquebert, F Damond, D Rousset, F. Simon, J C Plantier

### ▶ To cite this version:

M Leoz, A Depatureaux, A Vessiere, B Roquebert, F Damond, et al.. POLYMORPHISME DES VIH-O ET INHIBITEURS DE L'INTEGRASE. Journée de l'Institut Fédératif de Recherche Multi-disciplinaire sur les Peptides, Jun 2008, Evreux, France. hal-02264866

## HAL Id: hal-02264866 https://normandie-univ.hal.science/hal-02264866

Submitted on 8 Aug 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers. L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## POLYMORPHISME DES VIH-O ET INHIBITEURS DE L'INTEGRASE



Faculté de Médecine-Pharmacie Université de Rouen

GRAM EA2656 IHURBM IFRMP23

M LEOZ<sup>1</sup>, A DEPATUREAUX<sup>1</sup>, A VESSIERE<sup>2</sup>, B ROQUEBERT<sup>3</sup>, F DAMOND<sup>3</sup>, D ROUSSET<sup>2</sup>, F SIMON<sup>4</sup>, JC PLANTIER<sup>1</sup> et le GROUPE RES-O

<sup>1</sup>CHU Charles Nicolle, Rouen, France; <sup>2</sup>Centre Pasteur du Cameroun, Yaoundé, Cameroun; <sup>3</sup>Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France; <sup>4</sup>Hôpital 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.

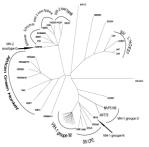


Fig.1: diversité des lentivirus de primates

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

Intégrase = enzyme clef = bonne cible

- des mutations de résistance in vitro et in vivo, la plupart étant localisées au niveau

du domaine catalytique central de

mises

produire de nouveaux virions (fig.2).

Intégrase du VIH et INIs

Développement des INIs:

évidence sur le VIH-M

l'intégrase [3] (fig.3).

- innocuité et efficacité

thérapeutique

#### 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-RétroViraux (ARV) [2].

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

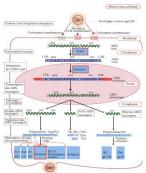


Fig.2: le cycle viral du VIH (d'après Traité de virologie Médicale, ESTEM 2003)

# Medi HVC Medi DOE Fig. Co. Dos. Dini. ESC Series No mine. Domain can'i pau certal Domain No mine. Domain can'i pau certal Tomain No mine. Domain can'i pau certal Tomain No mine. Domain can'i pau certal Tomain No mine. Domain No mine. Domain No mine. No mine. No mine. Domain No mine. No mine

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

#### 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.

#### 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 présentent un résidu consensus différent de celui du groupe M.

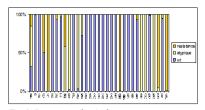


Fig.4: Proportion de résidus sauvages, atypiques et associés à la résistance sur les 33 sites observés

- 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)

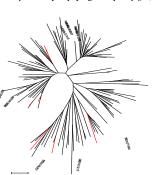


Fig.5: Relations phylogénétiques entre les 118 séquences de 603 paires de bases obtenues. Modèle: Neighbor-Joining, 1000 bootstraps, calcul des distances: Kimura-2-paramètres.

| integrase<br>wt<br>position | resistance<br>associated<br>mutation | HIV-M wt<br>residue (%) | atypical mutation<br>(%)          | resistance<br>associated<br>mutation (%) |
|-----------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|--|
| M50                         | Т                                    | M (32)                  | I(48), IM(2),<br>R(1), S(1), V(1) | T(12), IT(3)                             |
| H51                         | Y                                    | H (99)                  | HQ (1)                            |  |
| T66                         | IM                                   | T (100)                 |                                   |  |
| V72                         | _                                    | V (50)                  |                                   | I (47), IV (3)                           |
| L74                         | IMA                                  |                         |                                   | I (100)                                  |
| E92                         | QG                                   | E(100)                  |                                   |  |
| T97                         | A                                    | T (93)                  |                                   | A (6), AST (1)                           |
| K111                        | T                                    | K (97)                  | R (3)                             |  |
| T112                        | -                                    |                         | V (57), R (2)                     | I (39), IV (2)                           |
| S119                        | G                                    | S (3)                   | P(91), PS(3),<br>T(2), PT(1)      |  |
| F121                        | Y                                    | F (100)                 |                                   |  |
| T124                        | N                                    | T (3)                   | A (96), S (1)                     |  |
| T125                        | к                                    | T (73)                  | A(22), AT(1),<br>S(2), I(2)       |  |
| 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                        | HGKRE                                | Q (100)                 |                                   |  |
| V151                        | - 1                                  | V (100)                 |                                   |  |
| S153                        | YA                                   | S (1)                   |                                   | A (98), AS (1)                           |
| M154                        | _                                    | M (100)                 |                                   |  |
| N155                        | SH                                   | N (100)                 |                                   |  |
| K156                        | N                                    | K (100)                 |                                   |  |
| E157                        | Q                                    | E (93)                  |                                   | Q (4), QE (3)                            |
| K160                        | D                                    |                         | S(95), T(2),<br>N(2), ST(1)       |  |
| G163                        | R                                    |                         | Q(94), E(5),<br>EQ(1)             |  |
| V165                        | - 1                                  | V (98)                  | L (1)                             | I (1)                                    |
| S195                        | С                                    |                         | T (100)                           |  |
| V201                        | 1                                    |                         | L (4)                             | I (95), IL (1)                           |
| 1203                        | M                                    | I (94)                  | T (1)                             | 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:

Archer J. et al; Understanding the diversification of HIV-1 groups M and O. AIDS 2007; 21:1693-1700
 Descamps D. et al; Susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 group O isolates to antiretroviral

[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:



