



HAL
open science

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 Multidisciplinaire sur les Peptides, Jun 2008, Evreux, France. <hal-02264866>

HAL Id: hal-02264866

<https://normandie-univ.hal.science/hal-02264866v1>

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.



HAL Authorization

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.

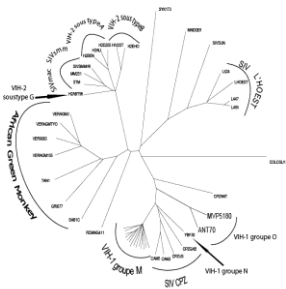


Fig.1: diversité des lentivirus de primates

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-Rétroviraux (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).

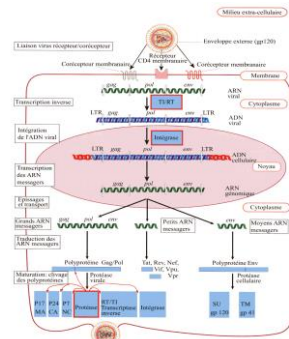


Fig.2: le cycle viral du VIH (d'après Traité de virologie Médicale, ESTEM 2003)

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.

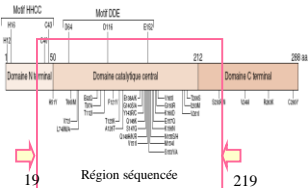


Fig.3: les différents domaines de l'intégrase du VIH (in Virologie 2007, 11:S175-82)

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

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.

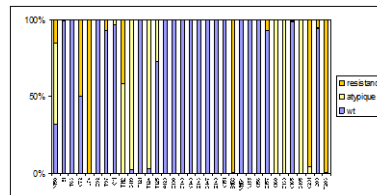


Fig.4: Proportion de résidus sauvages, atypiques et associés à la résistance sur les 33 sites observés

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)

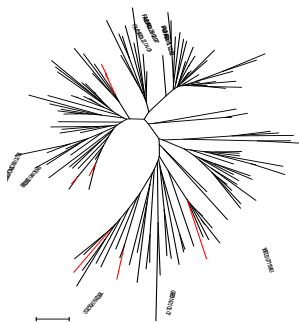


Fig.5: Relations phylogénétiques entre les 118 séquences de 603 paires de bases obtenues. Modèle: Neighbor-Joining, 1000 bootstraps, calcul des distances: Kimura-2-paramètres.

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	T (83)	A (6), AST (1)
K111	T	K (97)	R (3)
T112	I	T (87)	I (39), IV (2)
S119	G	S (3)	V (57), R (2), P(1), PS(3), T(2), PT(1)
F121	Y	F (100)	A (96), S (1)
T124	N	T (3)	AG(2), 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	HQRSE	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		I (1)
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.

Financement:

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



Laboratoire associé au Centre National de Référence VIH