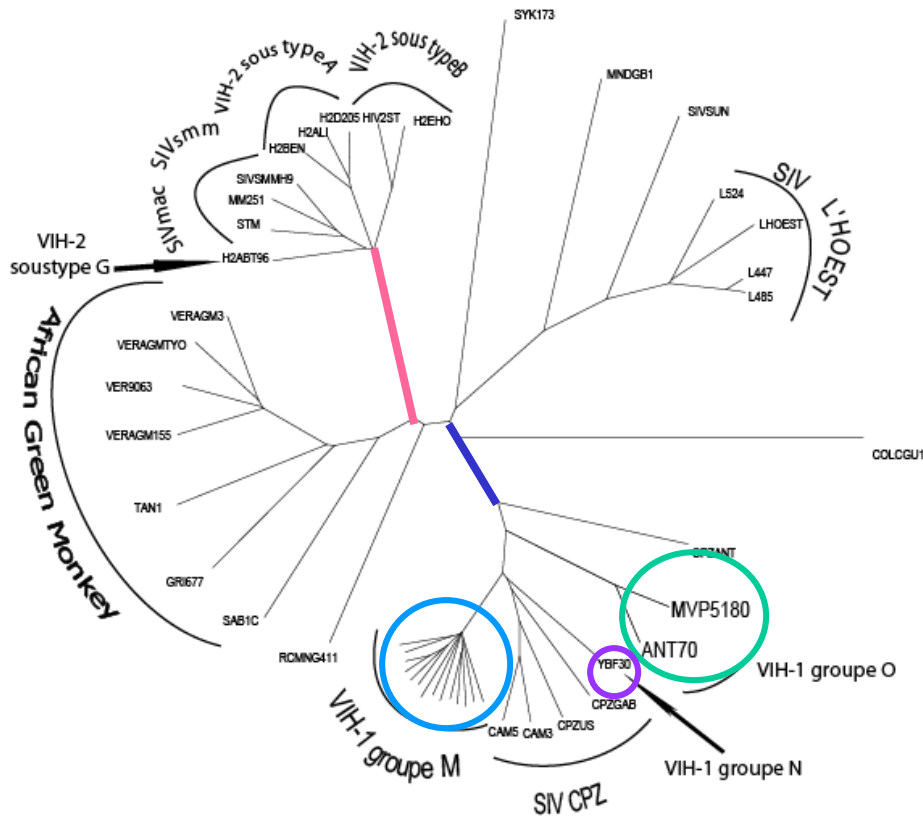


Diversité génétique et antigénique des VIH-1 du groupe O

M. Leoz¹, A. Depatureaux¹, D. Descamps², G. Collin², P. Roques³,
V. Lemée¹, M. Gueudin¹, F. Simon⁴, J-C. Plantier¹ et le RES-O

CHU de Rouen¹, CHU Bichat², CEA de Fontenay aux Roses³, CHU St Louis⁴

De la diversité des VIH...



- 2 types : **VIH-1** et **VIH-2**
- 3 groupes parmi le VIH-1: **M**, **O**, **N**
- Des dizaines de sous-types et formes recombinantes circulantes (CRFs)...
- **Diversité ++** = quelles conséquences pour la prise en charge des patients?

• Lentivirus de primates



Activité CNR du laboratoire

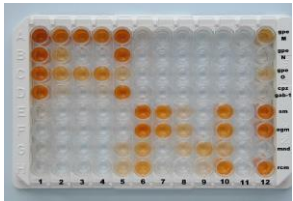
Le VIH-1 de groupe O



- Epicentre = Cameroun
(prévalence = 1 à 3% des infections VIH soit 8 000 à 26 000 cas)
- En France, 105 cas identifiés depuis 1992: peu de données disponibles sur l'histoire naturelle et thérapeutique de l'infection à VIH-O
- Homologie avec le groupe M = 65% : les outils de prise en charge, mis au point pour le groupe M, sont-ils adaptés???



Difficultés de prise en charge des patients infectés par VIH-O



- **Diagnostic:** détection d'anticorps anti-VIH par ELISA ➡ persistance de quelques faux négatifs car les antigènes utilisés sont divergents entre M et O et au sein des O



- **Suivi de la charge virale:** VIH-O non détecté par les trousses M ; mise au point d'une technique de quantification "maison"

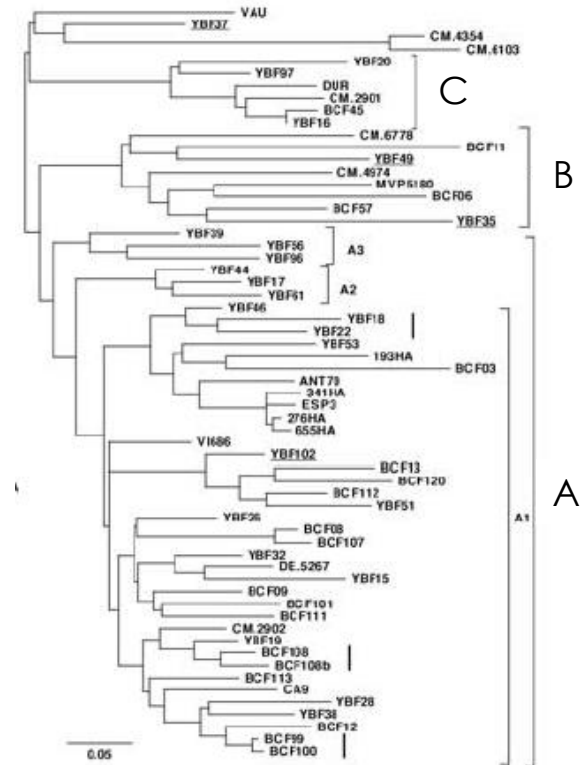
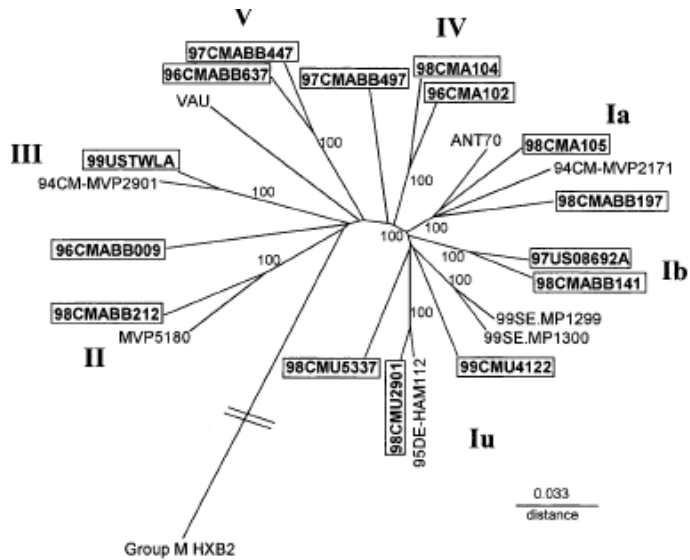


- **Prise en charge thérapeutique:** aucune recommandation spécifique, ni algorithme d'interprétation des mutations adapté; pourtant les protéines du VIH-O présentent de nombreuses mutations naturelles par rapport au groupe M.

Diversité génétique des VIH-O



2 études en 2002 : 3 à 5 clades identifiées
Nombre de séquences limité



- Yamaguchi et al. 2002
- Roques et al. 2002

Objectifs

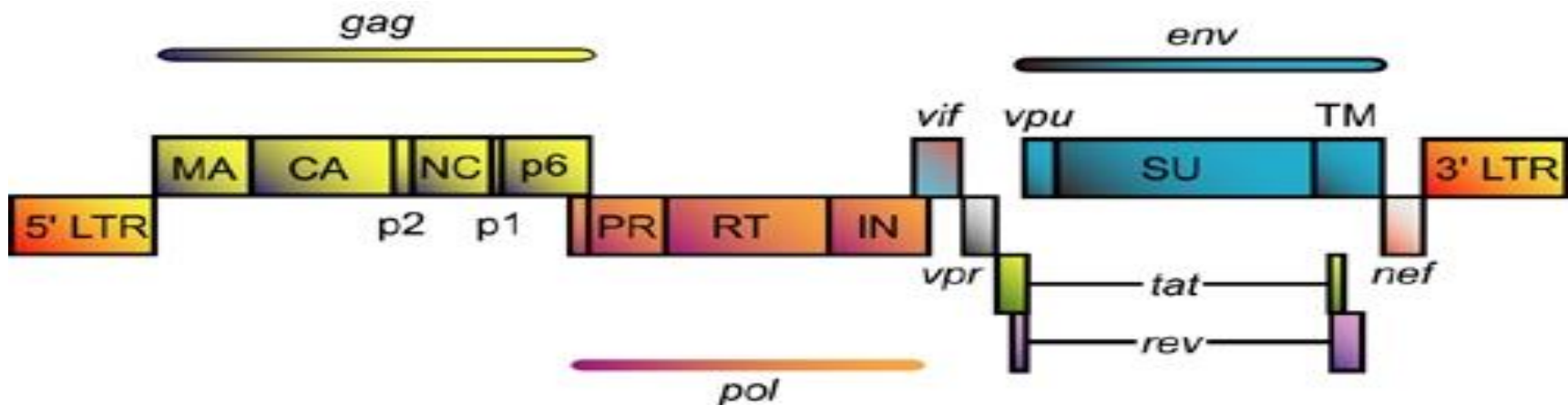


- Améliorer les connaissances sur le VIH-O:
 - Diversité génétique: polymorphisme naturel des virus du groupe O, organisation phylogénétique
 - Diversité antigénique: variabilité de l'Epitope ImmunoDominant, peptide utilisé comme antigène pour le diagnostic et le sérotypage
- Améliorer la prise en charge des patients:
 - Déterminer les conséquences des mutations observées chez le groupe O dans la résistance aux ARV
 - Optimiser les tests de dépistage

Diversité génétique: M&M



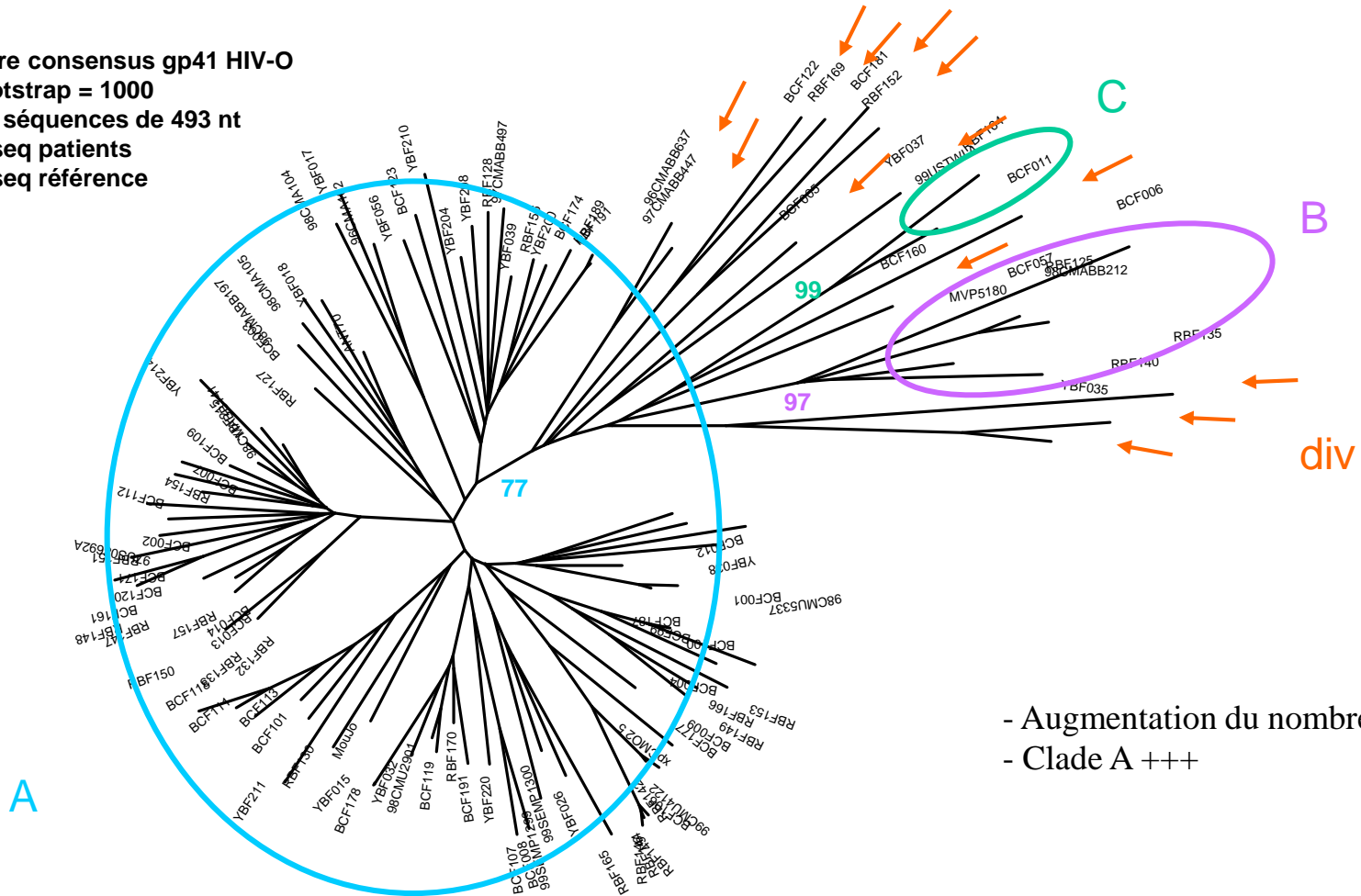
- Idéalement: étudiée sur génomes complets
- Séquençage de routine = gènes cibles des ARV (Protéase ou pr, Transcriptase Inverse ou RT, gp41 ou TM)
- Nb séquences obtenues: 85 pr-RT + gp41



Diversité génétique: gp41



Arbre consensus gp41 HIV-O
 Bootstrap = 1000
 105 séquences de 493 nt
 85 seq patients
 20 seq référence



- Augmentation du nombre de divergents
- Clade A +++

Diversité génétique: pr-RT



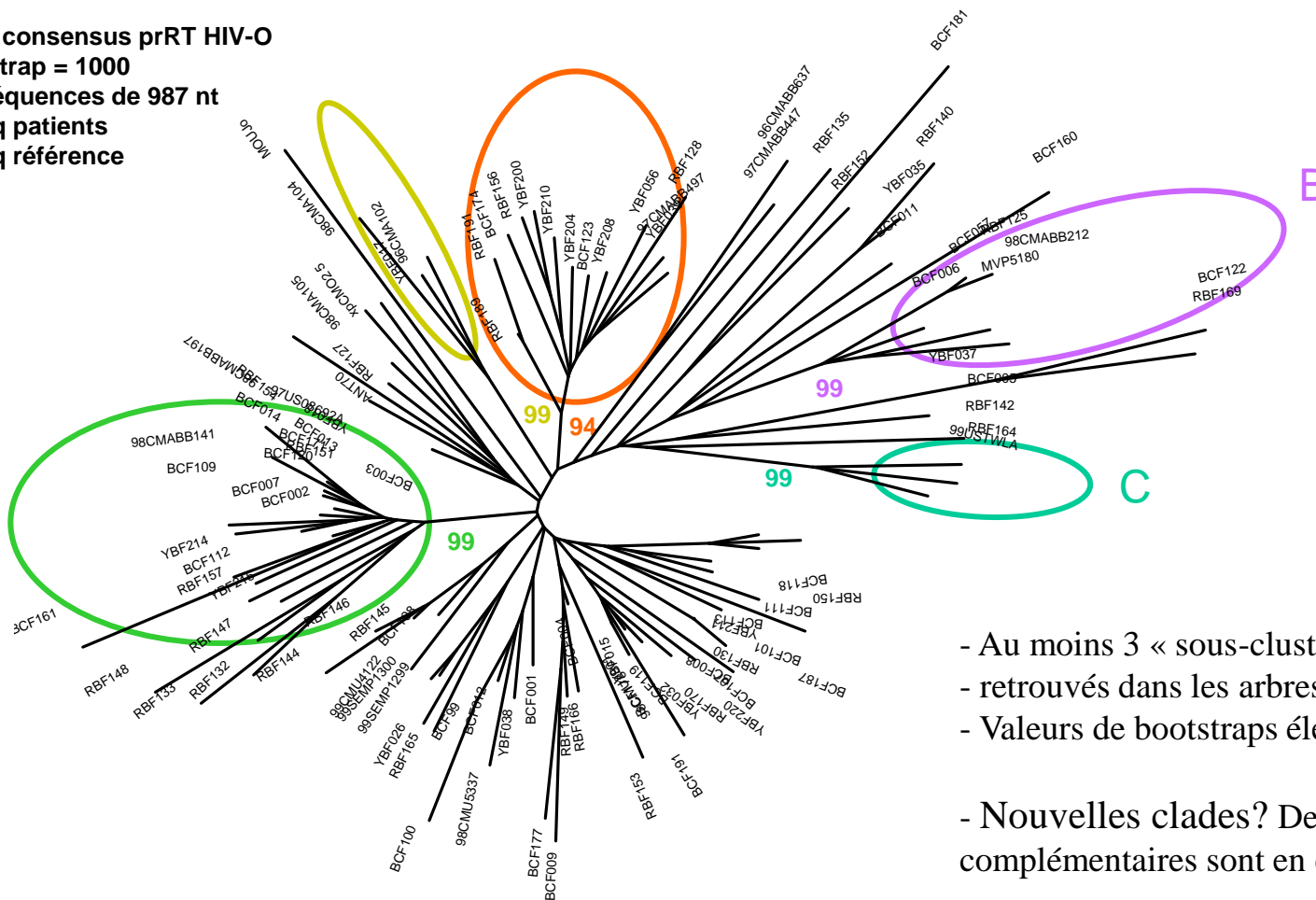
Arbre consensus prRT HIV-O

Bootstrap = 1000

105 séquences de 987 nt

85 seq patients

20 seq référence



- Au moins 3 « sous-clusters » de la clade A
- retrouvés dans les arbres gp41 et pr-RT
- Valeurs de bootstraps élevées

- Nouvelles clades? Des études complémentaires sont en cours

Diversité antigénique: M&M



- Epitope ImmunoDominant (EID): région de 25 résidus de la gp41 (glycoprotéine virale transmembranaire) qui est reconnue par le système immunitaire et induit la production d'Ac spécifiques
- De nombreux tests de sérologie utilisent des peptides synthétiques mimant l'EID pour la détection des Ac anti – VIH:

Variabilité de l'EID = risque de faux négatifs!!!

- Etude de la diversité de l'EID sur 85 séquences groupe O du labo + 57 séquences de référence; confrontation avec une banque de 142 EID groupe M

Diversité antigénique: O vs M



	10	20
B.FR.HIVHXB2	LAVERYLKDQQLLGIWGC	SGKLIIC
A1.KE.Q23-17R.....
A2.CD.97CDKTB48	..L...Q.....
C.BR.92BR025	..I...R.....
D.CD.84ZR085H..
F1.BE.VI850
F2.CM.93.CA4F..L.....
G.BE.DRCBL	..L.....
H.BE.VI991
J.CD.97.KTB147
K.CD.EQTB11CR.....
01.90CF11697KF..L.....I..
02.98SEMP1211	..L.....
03.98BY10443
04.94CY032-3	..L.S.....
05.BE.VI1310L..S...H..
06.AU.BFP90
07.97CNG001	..I.....
08.97CNGX_9F	..I.....
09.96GH2911
10.96TZ_BF071S.....
11.CM.95.1816	..I.....
12.AR.97.A32879L.....
13.02CM_3226MN	..L.G..R.....
14.ES.00.X477H.....
15.02TH.OUR1331	..I.....
16.KNH1271Q.....
18.97.CM53379
19.99.CU29	..L.....

EID groupe M

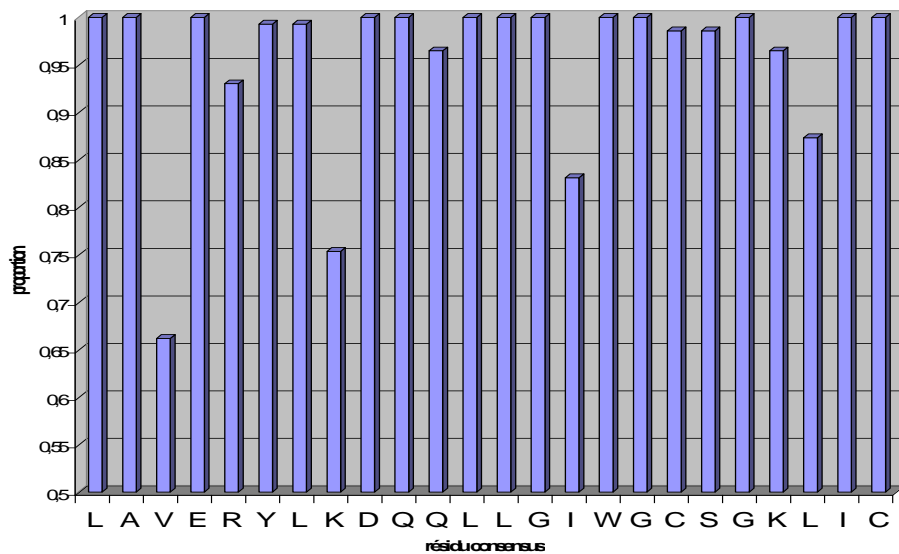
	10	20
pCM02_3	LAE T L I Q N Q L L N L W G C K G R L I C	
ANT70_AL.....S.....K.V.
CMABB212_B	Q.....I..R..D.....I..
USTWLA_C	Q.....M.....K.S..
VAU_divF.....H.....N.....
193HAK.IV.
A376	Q.....R.S...N.K...
ABB009	Q...FM.....R..Q..
BCF10M.....R.KA..
BCF11	V.....V.....T.
BCF171V.....S.....K.PV.
BCF174	Q...FV.S.....V.
CMA103	Q.....M.....K.P.
CMA120	Q.....R..D.....I..
CMA121	Q...FM.S.....M...R.KP..
CMA124F.....S.....K.V.
CMA307R.S...RD.I..
CMABB197	Q.....H.....R...V.
CMEB005	..I..FM.....V.
RBF135FM.....R..T..
RBF144	Q.....R.KIV.
RBF156	K...F.....Q.V.
RBF166	Q.....RE.....
RBF189	Q...F.....H.V.
SH0006V...I.....K.P..
YBF37	I...SFV.....K...
YBF39FVK.....K.V.
YBF96	Q...F.....G.V.
YBF97.C	Q...FM.....R.KP..

EID groupe O

Diversité antigénique: O vs M

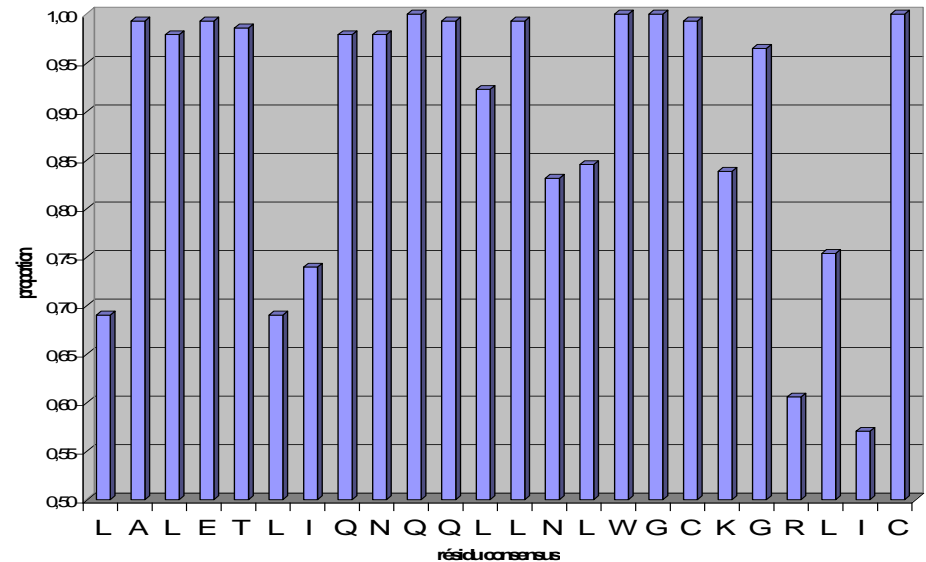


Degré de conservation de l'ED groupe M



Groupe M: 13 résidus strictement conservés parmi 142 souches de tout sous-type et de 18 CRFs

Degré de conservation de l'ED groupe C



Groupe O: 5 résidus seulement sont strictement conservés parmi 142 souches

Diversité des VIH-O: Conclusions



- Divergence ++ par rapport au groupe M
- Divergence ++ au sein du groupe O
 - Clade A subdivisée en sous clusters
 - De nombreuses séquences non classables
 - Seuls 5 résidus conservés sur 25 au sein de l'EID

Perspectives...



- Diversité génétique
 - Confirmer l'organisation phylogénétique avec d'autres séquences (gag, génomes complets...)
 - Déterminer si les sous clusters observés correspondent à de nouvelles clades (calculs des distances inter et intra clusters...)
- Diversité antigénique
 - Objectif = zéro faux négatif : design de nouveaux peptides?



Unité de Virologie
Hôpital C. Nicolle
CHU Rouen



Laboratoire associé
au Centre National de Référence du VIH

Faculté de Médecine-Pharmacie
Université de Rouen
GRAM EA2656 IFR23



Merci de votre attention!

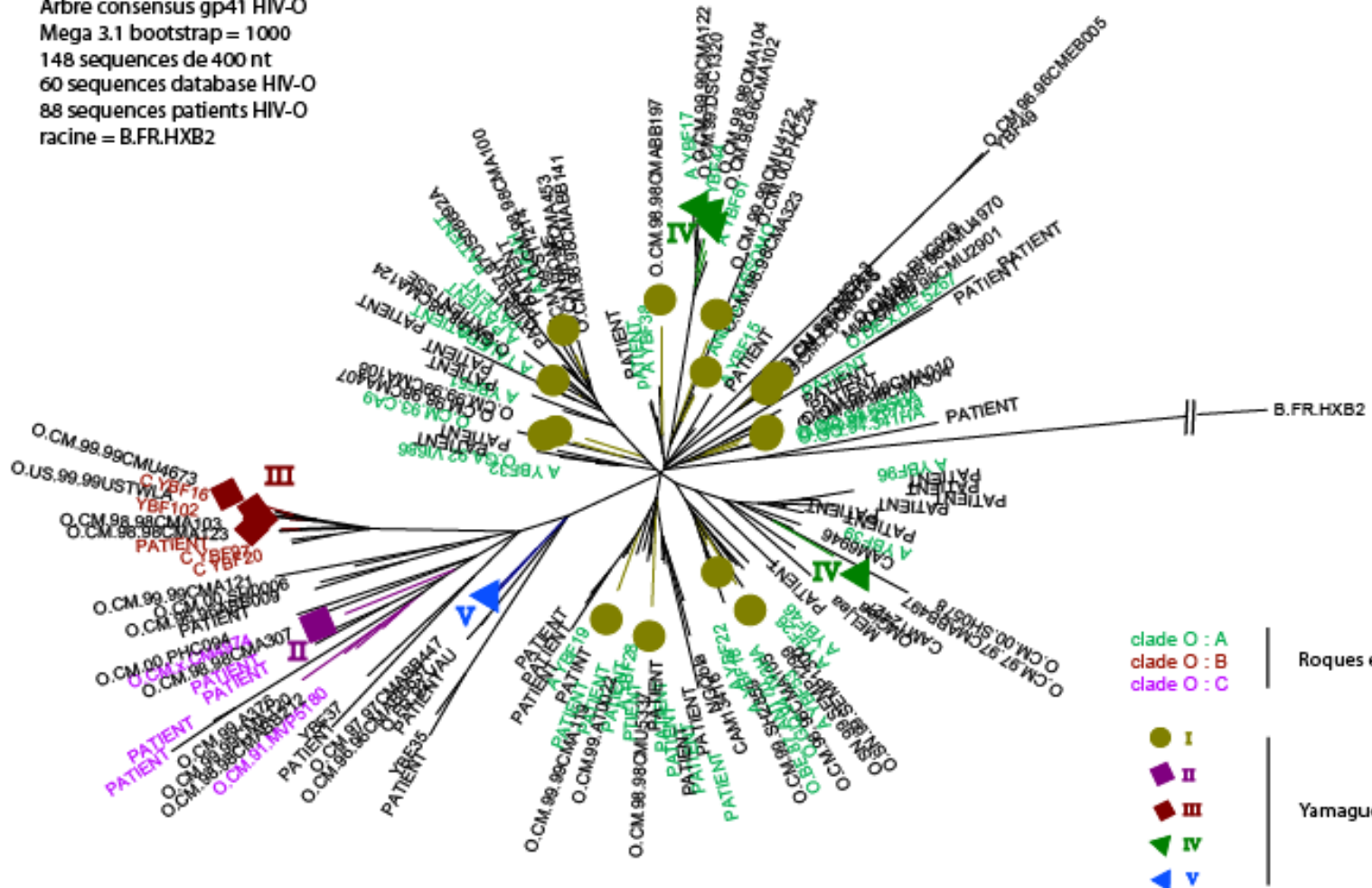
M. Leoz¹, A. Depatureaux¹, D. Descamps², G. Collin², P. Roques³,
V. Lemée¹, M. Gueudin¹, F. Simon⁴, J-C. Plantier¹ et le RES-O

CHU de Rouen¹, CHU Bichat², CEA de Fontenay aux Roses³, CHU St Louis⁴

Diversité génétique: Résultats



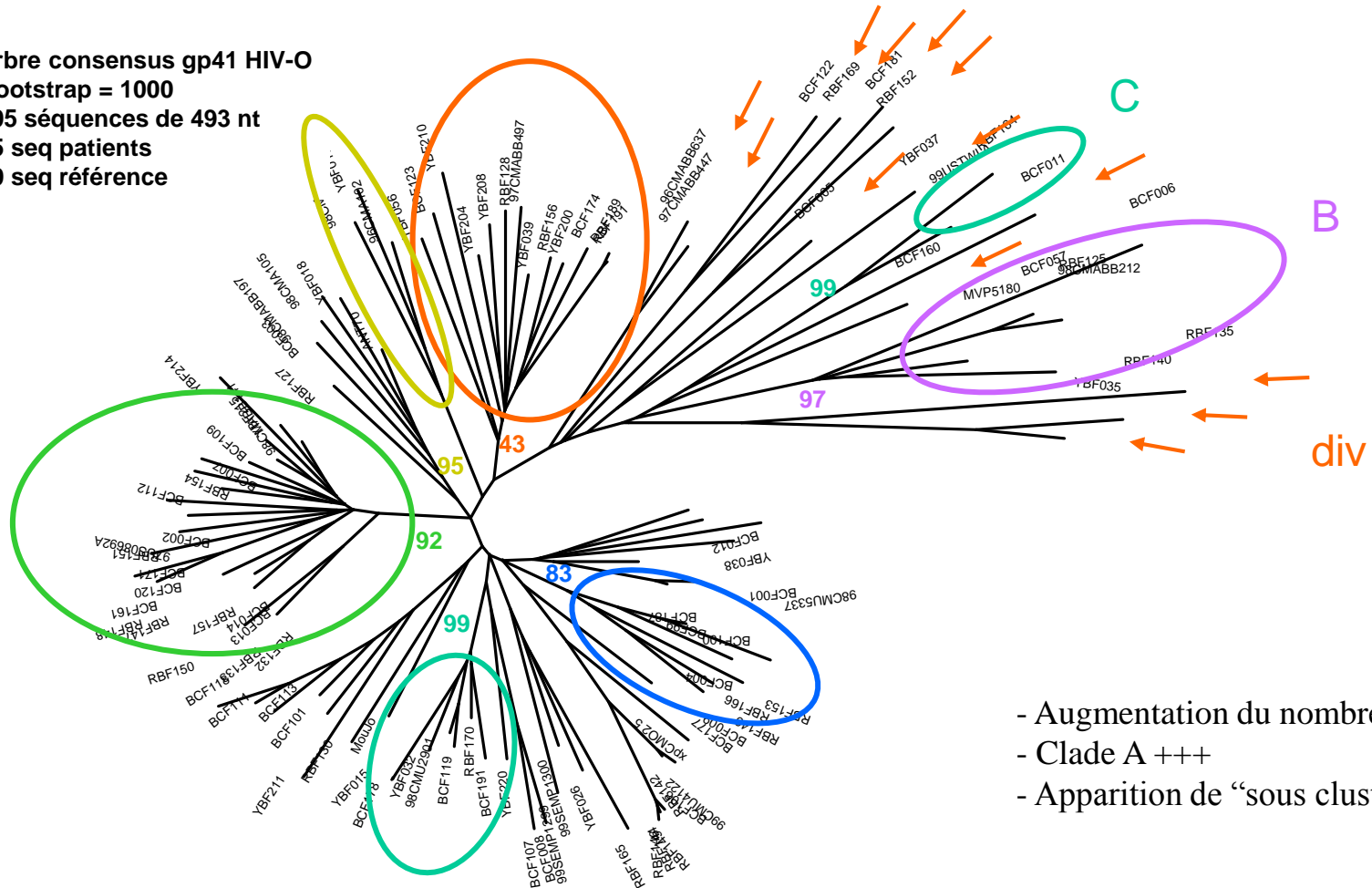
Arbre consensus gp41 HIV-O
 Mega 3.1 bootstrap = 1000
 148 sequences de 400 nt
 60 sequences database HIV-O
 88 sequences patients HIV-O
 racine = B.FR.HXB2



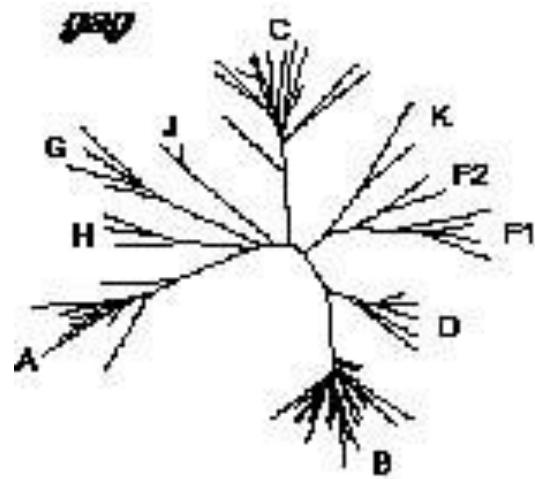
Diversité génétique: gp41



Arbre consensus gp41 HIV-O
Bootstrap = 1000
105 séquences de 493 nt
85 seq patients
20 seq référence



- Augmentation du nombre de divergents
- Clade A +++
- Apparition de “sous clusters” de A



0.1

