



HAL
open science

Sensibilité phénotypique naturelle des VIH-1 non-M à la Doravirine: étude DORAVI-O

Boris Derman, Elodie Alessandri-Gradt, Jeanne Pfister, Fanny Lermchain,
Caroline Goudin, Jean-Christophe Plantier

► To cite this version:

Boris Derman, Elodie Alessandri-Gradt, Jeanne Pfister, Fanny Lermchain, Caroline Goudin, et al..
Sensibilité phénotypique naturelle des VIH-1 non-M à la Doravirine: étude DORAVI-O. Journée
Normande de Recherche Biomédicale, Jun 2024, Rouen, France. hal-04669499

HAL Id: hal-04669499

<https://normandie-univ.hal.science/hal-04669499v1>

Submitted on 8 Aug 2024

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.



Sensibilité phénotypique naturelle des VIH-1 non-M à la Doravirine: étude DORAVI-O

Boris Derman¹, Elodie Alessandri-Gradt², Jeanne Pfister¹, Fanny Lermechain¹, Caroline Goudin¹, Jean-Christophe Plantier²

¹ CHU Rouen, Service de virologie, CNR du VIH, F-76000 Rouen, France

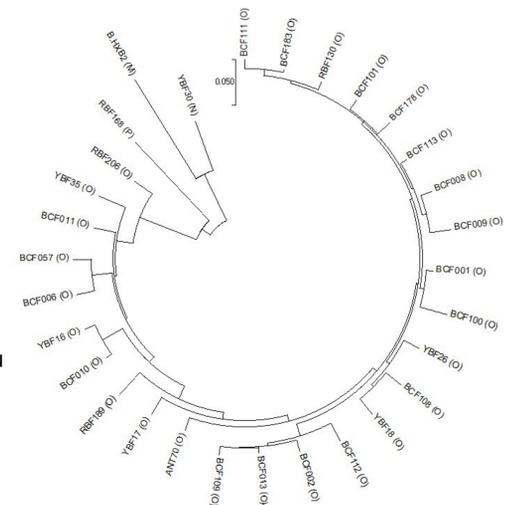
² Univ Rouen Normandie, Université de Caen Normandie, INSERM, Normandie Univ, DYNAMICURE UMR 1311, F-76000 Rouen, France

Introduction et objectifs

Les VIH de type 1 sont classés en 4 groupes distincts du fait de leur diversité génétique : le groupe M prédominant et pandémique, et 3 groupes plus anecdotiques : O, N et P (VIH-1/non-M)¹. Les recommandations thérapeutiques actuelles contre-indiquent généralement les INNTI pour les VIH-1 de groupe O en raison de la mutation naturelle Y181C². Cependant, le profil de résistance de la doravirine remet en question cette approche, car elle reste efficace contre les virus présentant la mutation unique Y181C.

L'objectif de l'étude DORAVI-O était d'évaluer la sensibilité phénotypique à la doravirine (DOR) sur un large panel d'isolats cliniques de VIH-1/non-M et de rechercher des déterminants génotypiques potentiellement associés à la résistance.

Fig.1: Arbre phylogénétique des 28 souches de VIH-1/non-M (groupe M, N, O ou P) testées dans l'étude et de la souche de référence VIH-1/M B.HXB2, basé sur une séquence de 705 nucléotides dans la région de la transcriptase inverse (méthode du plus proche voisin, 500 bootstrap, paramètres de Kimura 2 analysés avec MEGA 7)



Méthode

6x10⁶ cellules mononucléées humaines de donneurs sains ont été infectées avec 100 TCID₅₀ de surnageant issu de 28 souches de VIH-1 non-M (*Fig.1*) pendant 2 heures, puis exposées à 5 concentrations croissantes de doravirine (0,1 à 1 000 nM) gracieusement fournie par les laboratoires MSD, en quadruplicats à 37°C sous 5% de CO₂ pendant 3 à 4 jours. L'ARN viral a été extrait (EZ1 Qiagen) et quantifié par qRT-PCR « protocole CNR » pour le VIH-1/O ou Aptima Hologic pour les groupes M, N et P. La concentration inhibitrice 50 (CI₅₀), le pourcentage maximum d'inhibition (PMI) et le Fold Change (FC, calculé en comparant l'IC₅₀ de la souche à l'IC₅₀ de la souche de référence M, à 12 nM dans la littérature) ont alors été calculés à partir des valeurs de charge virale. Les séquences en acides aminés de la région de la transcriptase inverse de chaque souche (Sanger CEQ8000 Beckman) ont été comparées avec l'algorithme d'interprétation ANRS.

Resultats

Au total, 28 phénotypes ont été obtenus à partir de 26 souches du groupe O, 1 du groupe N et 1 du groupe P, correspondant à des isolats Y181C pour 75%. Sept isolats (25%) (6 O et 1 P) avaient un FC>100 et étaient considérés comme phénotypiquement résistants à la DOR. Parmi les 21 souches restantes, la moyenne et la médiane de CI₅₀ étaient respectivement de 132,9 et 37,4 nM.

Huit isolats du groupe O (28,5%) avaient un FC<1 et étaient réputés phénotypiquement sensibles.

S'agissant du profil génotypique, la majorité des isolats étaient de sensibilité intermédiaire à la DOR par l'algorithme ANRS en raison des mutations A98G (96%) et Y181C (75%). Toutefois, un seul isolat O (BCF108) exprimait les mutations de VIH-1/M associées à la résistance à la DOR (A98G, Y181C, G190A et H221Y) en accord avec sa résistance phénotypique (IC₅₀ > 10 000 et FC > 1000). Pour les autres souches, aucune corrélation phéno-génotypique n'était présente, suggérant l'existence potentielle de déterminants génotypiques spécifiques des virus non-M et non couverts par l'algorithme ANRS élaboré pour les virus du groupe M.

Groupe de VIH-1	Isolat	Tropisme	Sous-groupe de VIH-1/O	Y181	CI ₅₀ (nM)	PMI (%)
O	RBF130	R5	H	C	0.204	87.3
O	BCF057	R5	T	Y	0.619	84.6
O	BCF001	R5	H	C	1.15	92.9
O	BCF100	R5	H	C	1.73	68.8
O	BCF006	DM	T	Y	2.67	97.8
O	BCF112	R5	H	C	3.44	68.1
O	RBF189	R5	H	C	5.28	94.1
O	BCF178	R5	H	C	9.18	82.3
O	BCF113	R5	H	C	25.6	81.8
O	BCF183	R5	H	C	30.1	78.7
O	BCF002	R5	H	C	37.4	60.5
O	BCF010	R5	T	Y	62	85.1
O	YBF16	R5	T	Y	64.1	95.7
O	BCF011	R5	T	Y	130	71.7
O	YBF30	R5	Y	Y	147	96.4
O	BCF009	R5	H	C	225	74.2
O	YBF26	R5	H	C	232	75.9
O	YBF35	R5	T	Y	302	64.9
O	ANT70	R5	H	C	416	71.4
O	YBF17	R5	H	C	498	54.3
O	BCF111	R5	H	C	597	77.9
O	BCF008	R5	H	C	>1,000	90.4
O	BCF013	R5	H	C	>1,000	61.3
O	YBF18	DM	H	C	>1,000	66
O	BCF101	R5	H	C	>1,000	54.2
O	BCF108	R5	H	C	>10,000	60
P	RBF168	R5	Y	Y	>10,000	34.4
O	BCF109	R5	H	C	>10,000	50.5

Conclusions et Perspectives

L'étude DORAVI-O a révélé des sensibilités phénotypiques variables des VIH-1/non-M à la DOR, indépendamment de la présence naturelle de la mutation Y181C. Ces résultats préliminaires pourraient inciter à reconsidérer l'exclusion systématique de la DOR dans l'arsenal thérapeutique des patients infectés par des VIH-1/O. Alors que l'algorithme ANRS ne permet pas d'identifier des mutations associées à la résistance phénotypique pour certains isolats, un éventuel motif de résistance, spécifique aux virus non-M doit encore être cherché (au-delà de la région de la transcriptase inverse ou sur d'autres régions ?). Aussi la mutagenèse dirigée permettrait d'étudier l'impact phénotypique sur les virus non-M, des mutations spécifiques décrites pour les VIH-1/M.

References:

1. Plantier et al., Nat. Med. 2009
2. Descamps et al. J Virol. 1997

Remerciements:

Merck & Co pour leur expertise, conseil et la fourniture du principe actif, spécialement Ernest Asante-Apiah, Eugénie Prevost, Philippe Mariot et Claire Flament (précédemment).