

Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux dans les compartiments anatomiques et cellulaires



Jade GHOSN

Laboratoire de Virologie
CHU Necker-Enfants Malades
EA MRT 3620 Paris 5

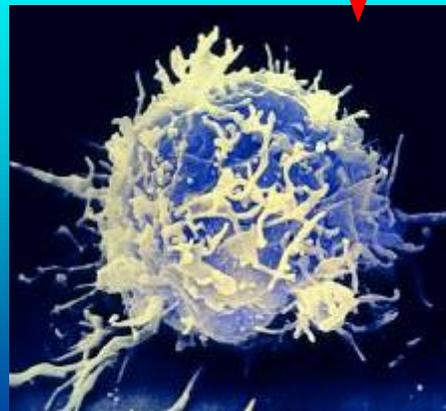
Réservoirs anatomiques du VIH: le compartiment génital masculin



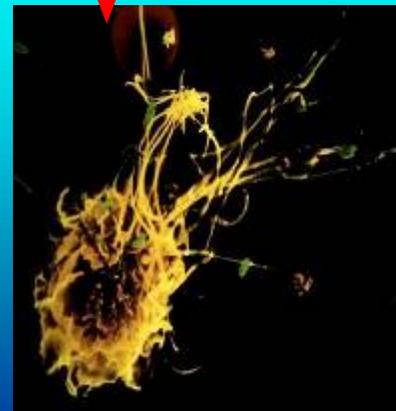
Spermatozoïdes



Cellules
germinales
immatures
Cellules
épithéliales



Lymphocytes T CD4



Macrophages



**Evidence of genotypic resistance diversity of archived
and circulating viral strains in blood and semen of
pre-treated HIV-infected men**

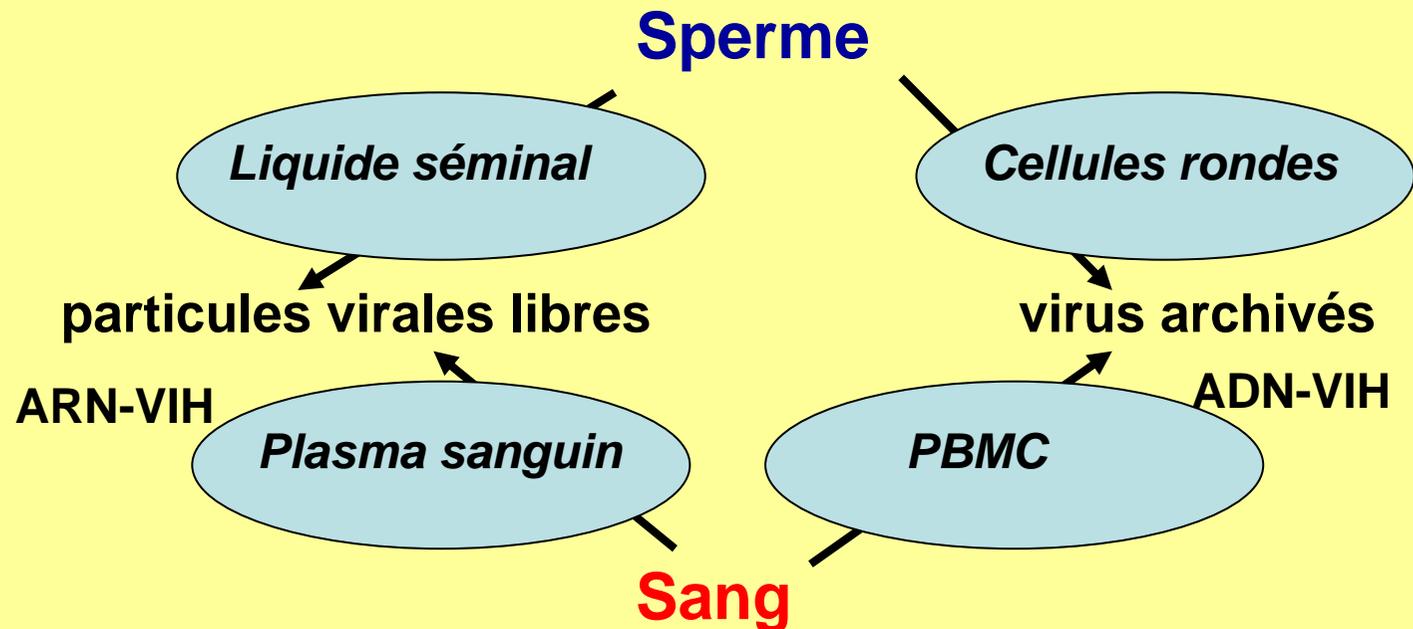
**Jade Ghosn^{a,c}, Jean-Paul Viard^b, Christine Katlama^c,
Marta de Almeida^d, Roland Tubiana^c, Franck Letourneur^e,
Laurent Aaron^b, Cécile Goujard^f, Dominique Salmon^g,
Marianne Leruez-Ville^a, Christine Rouzioux^a and Marie-Laure Chaix^a**

AIDS 2004, **18**:447–457

Patients et Méthodes (2)

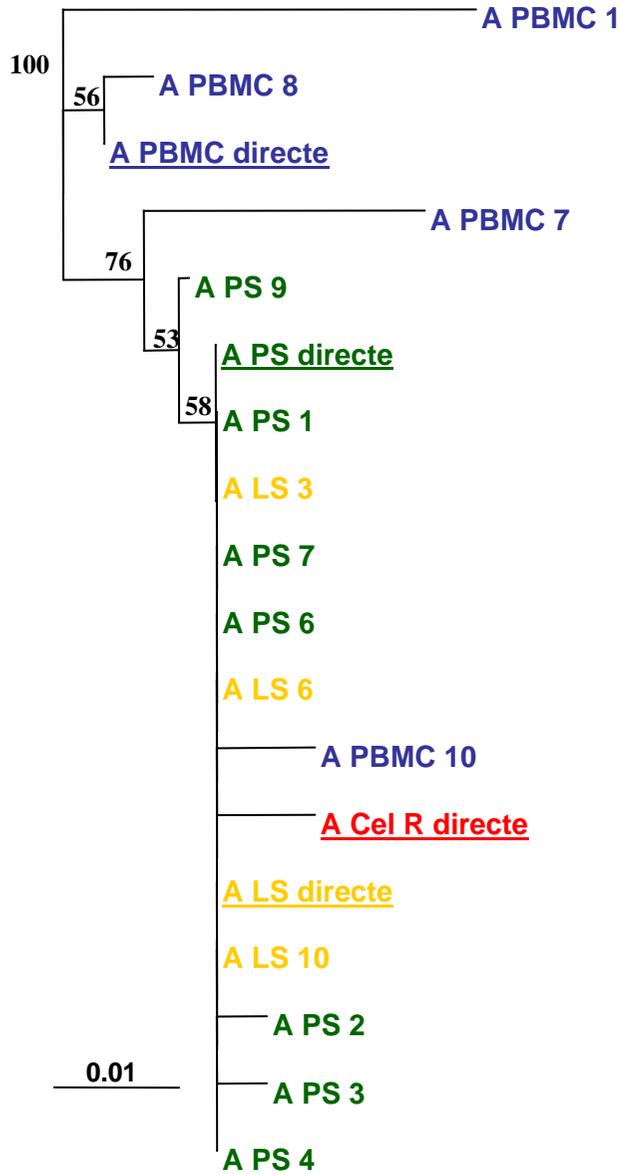
Recrutement : Accord CCPPRB Cochin
20 patients inclus (Décembre 2001 à Mai 2002)
un échantillon couplé de sang et de sperme

Méthodes :

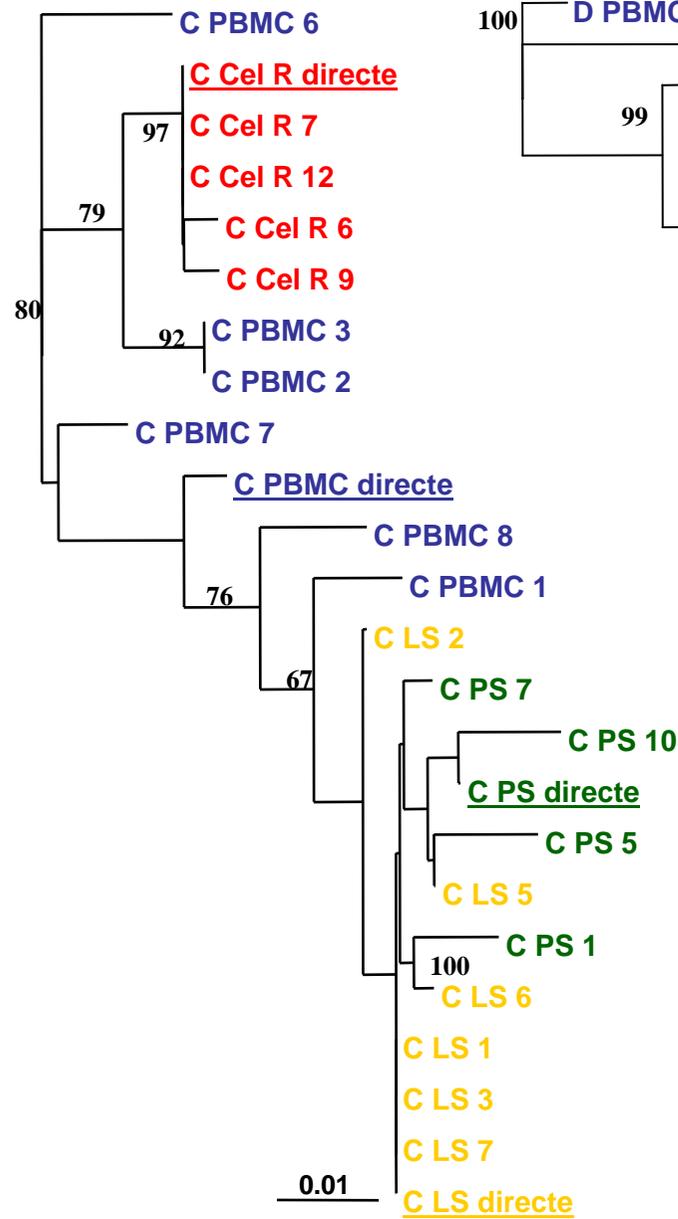


- Séquençage des gènes TI et Protéase: analyse et comparaison des profils de résistance pour les 4 formes virales
- Comparaison phylogénétique des séquences du gène *pol*
- Clonage des différentes populations virales

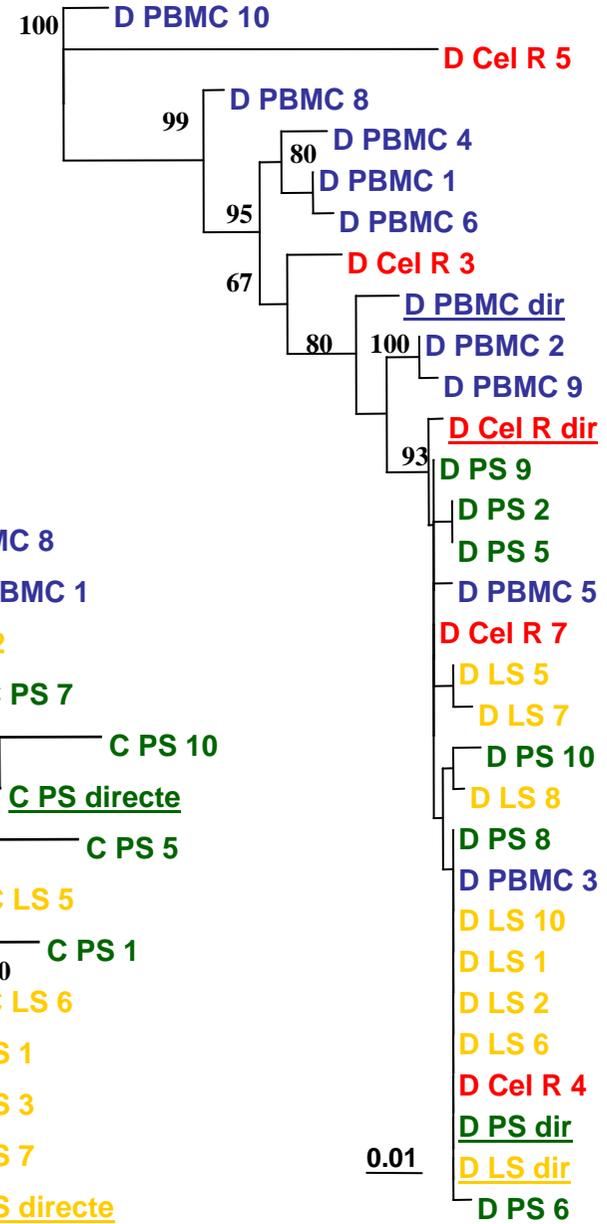
Clones patient A: VN 09



Clones patient C: VN 14



Clones patient D: VN 15

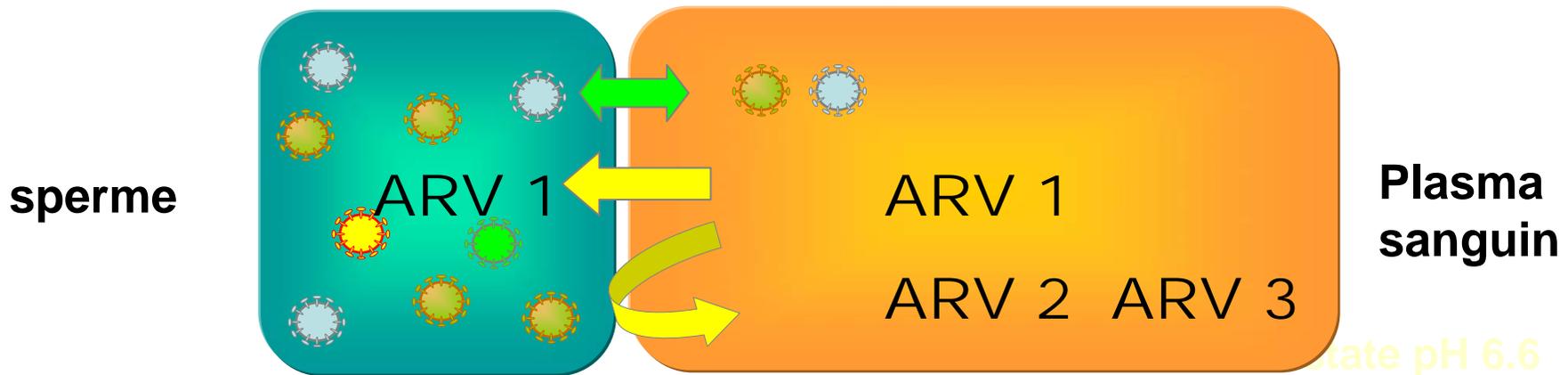
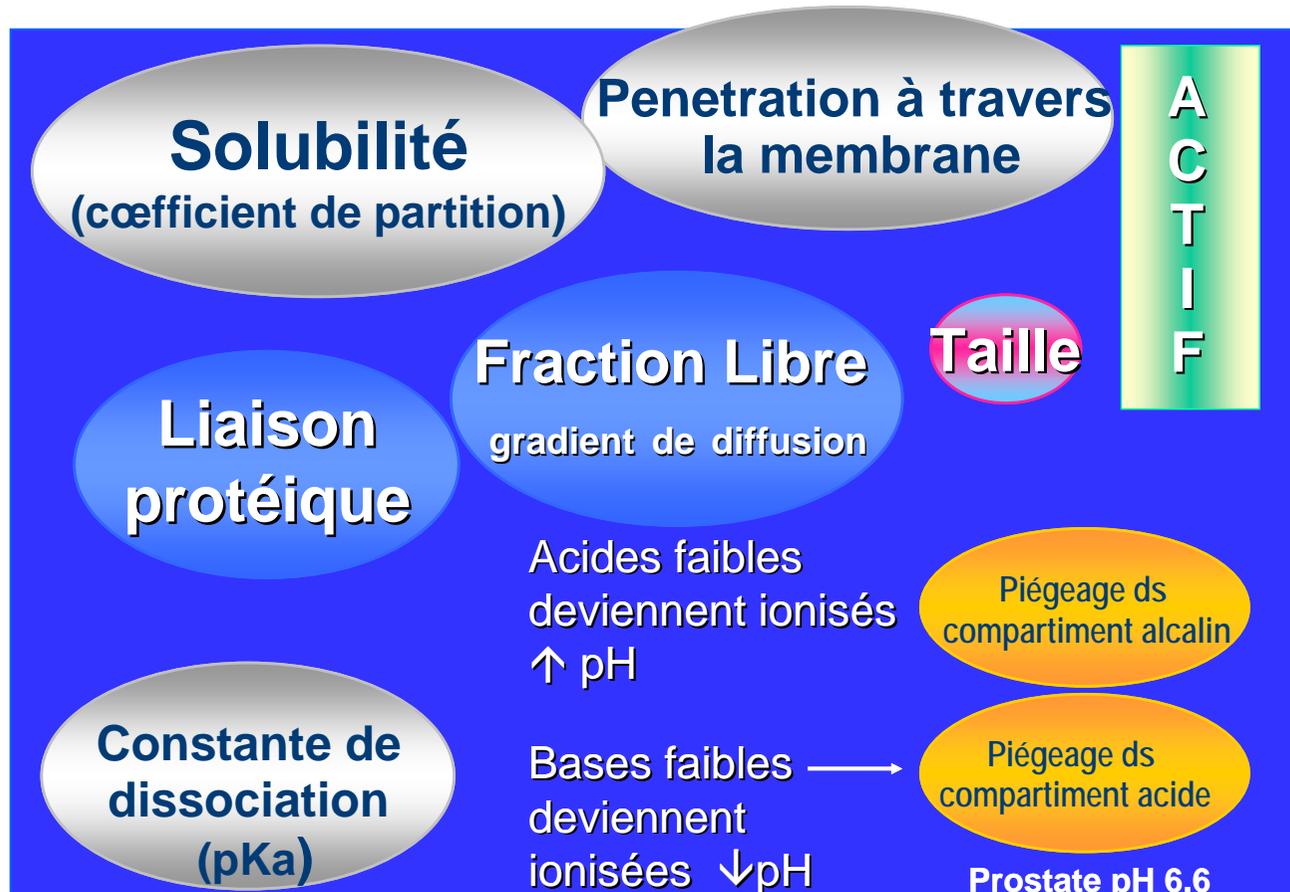


PS: plasma sanguin. PBMC: cellules mononucléées du sang périphérique. LS: liquide séminal. Cel R: cellules rondes du sperme. Les séquences directes sont soulignées.

Conclusions

- Fréquence élevée (70%) de souches VIH-1 résistantes aux antirétroviraux dans le compartiment génital masculin chez des patients en échec de traitement.
- Pour 30% des sujets, les profils de résistance aux antirétroviraux étaient différents entre les deux compartiments, avec notamment la présence de virus archivés différents dans les cellules rondes du sperme.

**Mise en évidence d'une
compartimentalisation de la résistance du
VIH-1 aux antirétroviraux entre le sang
périphérique et le sperme**



Penetration of enfuvirtide, tenofovir, efavirenz, and protease inhibitors in the genital tract of HIV-1-infected men

Jade Ghosn^{a,g}, Marie-Laure Chaix^a, Gilles Peytavin^d, Elisabeth Rey^e, Jean-Louis Bresson^b, Cécile Goujard^f, Christine Katlama^g, Jean-Paul Viard^c, Jean-Marc Tréluyer^e and Christine Rouzioux^a

Diffusion de TDF, T20, EFV et IP dans le sperme

	T20	TDF	EFV	LPV
Plasma	3230-6243	40-85	1130-1840	32650-10800
Sperme	<50	55-381	<10	<40-466
	IDV	APV	SQV	
Plasma	491-1260	1860-2070	370-724	
Sperme	660-1350	53-173	20-26	

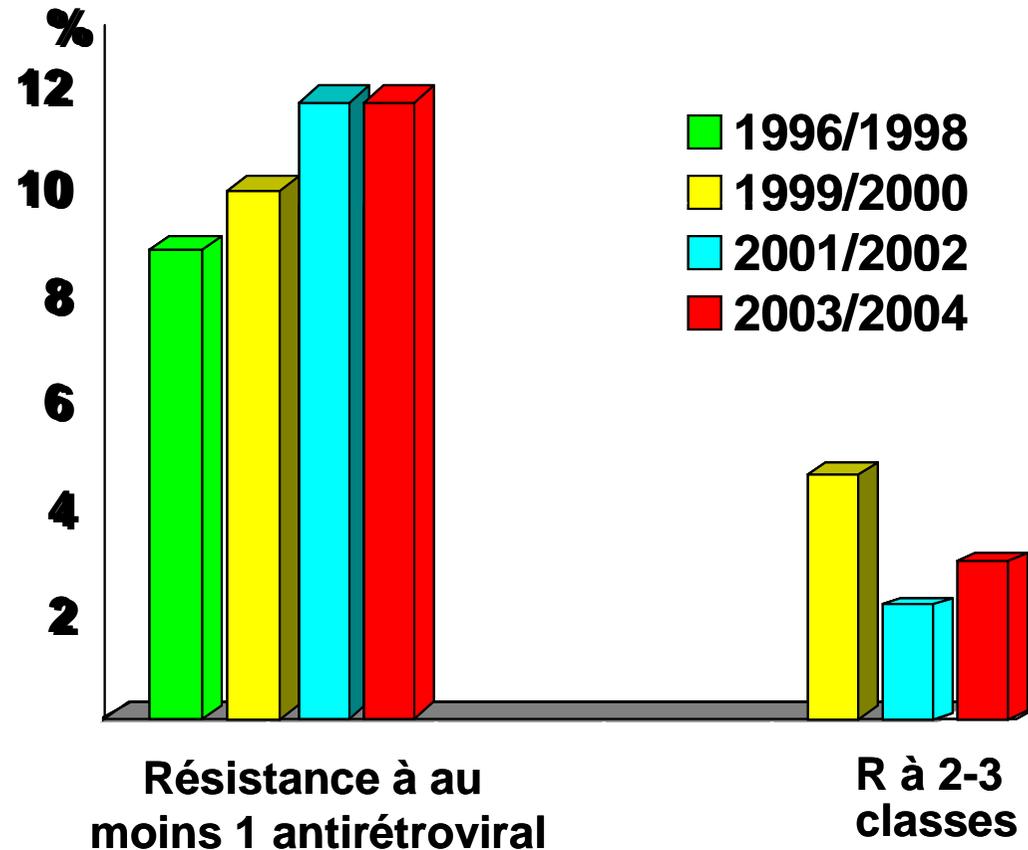
Transmissibilité des virus résistants dans le sperme ?

- **Infrequent transmission of HIV-1 drug-resistant variants.** (*Yerly et al. Antivir Ther 2004*).
- **Diminished representation of HIV-1 variants containing select drug resistance-conferring mutations in primary HIV-1 infection.**
(*Turner et al. JAIDS 2004*).

Transmission sexuelle de variants VIH-1 résistants aux ARV

- Plusieurs cas rapportés
- Persistence and fitness of multidrug resistant human immunodeficiency virus type 1 acquired in primary infection
(*Brenner B et al. J. Virol. 2002*)
- Persistence of transmitted drug-resistant virus among subjects with primary HIV infection deferring antiretroviral therapy
(*Little, Los Cabos, Juin 2003, Mexico*).
- Persistence in HIV-1 protease of resistance mutations in absence of drug selective pressure three years after sexual transmission of a multiclass drug resistant variant
(*Ravaux I. IAS 2003, Paris*)
- Persistence of multidrug-resistant HIV-1 without antiretroviral treatment 2 years after sexual transmission
(*Delaugerre C, Antiviral Therapy 2004*)

En France: données de la cohorte ANRS PRIMO et ANRS AC11



Fréquence de la résistance aux antirétroviraux en France chez les patients lors de la primo-infection entre 1996 et 2004.

2003-2004: INTI: 6%; INNTI: 6%; IP: 3.4% *Chaix, Sitges 2006*

HIV-1 resistant strains acquired at the time of primary infection massively fuel the cellular reservoir and persist for lengthy periods of time

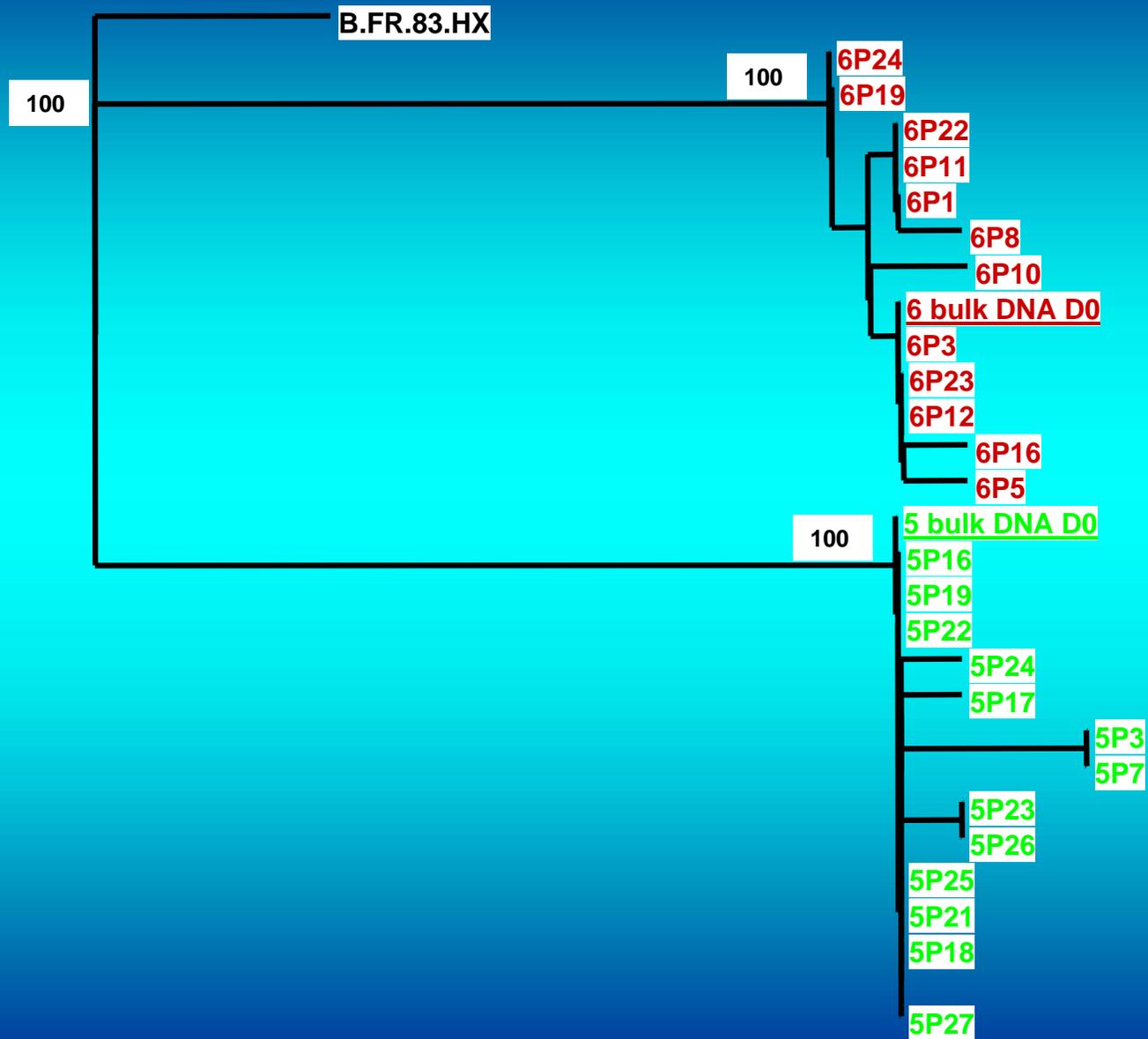
Jade Ghosn^a, Isabelle Pellegrin^b, Cécile Goujard^c, Christiane Deveau^d, Jean-Paul Viard^e, Julie Galimand^a, Martine Harzic^f, Catherine Tamalet^g, Laurence Meyer^d, Christine Rouzioux^a and Marie-Laure Chaix^a for the French PRIMO Cohort Study Group (ANRS CO 06)

AIDS 2006, **20**:159–170

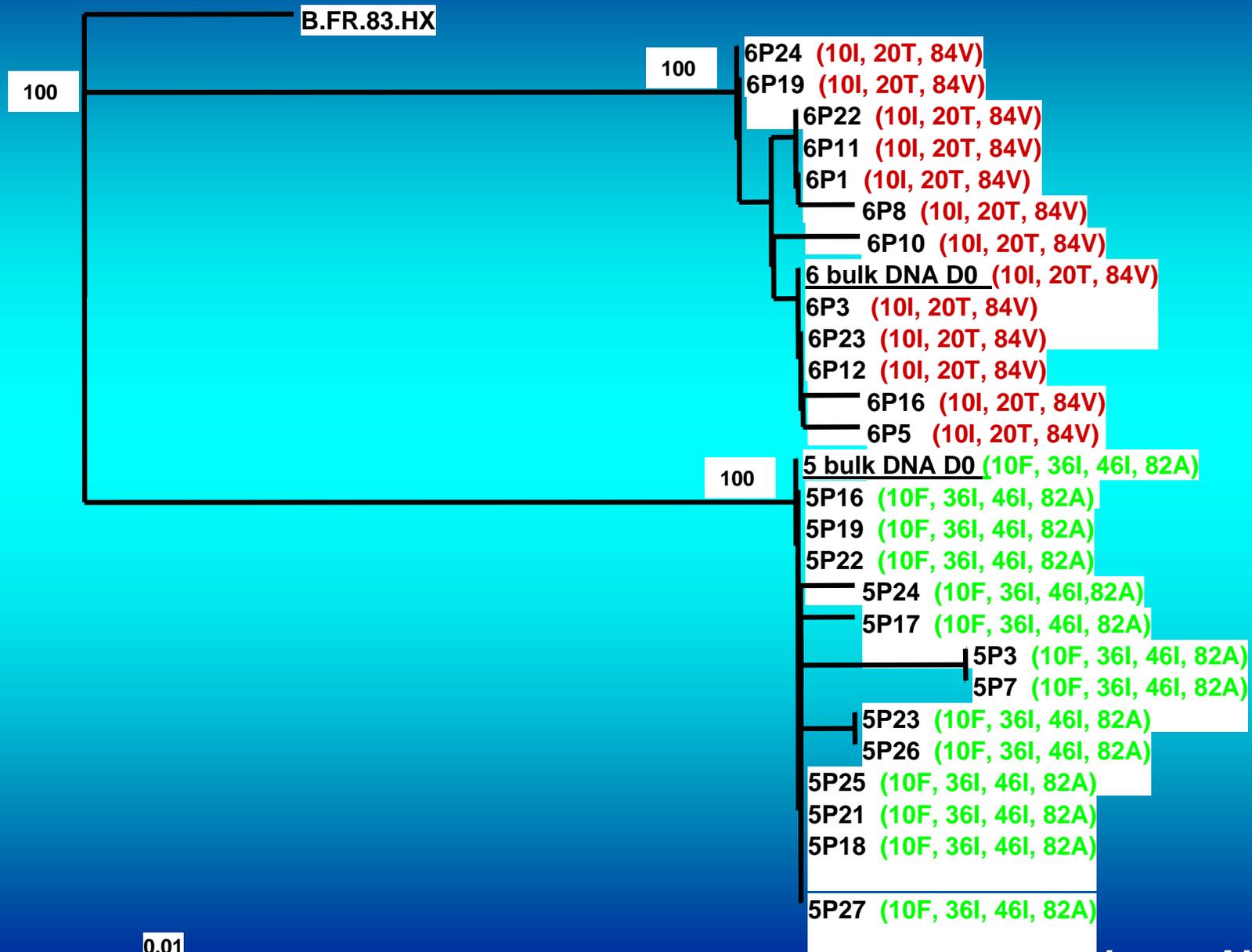
Persistance des mutations de résistance chez un patient non traité

Patient	Time	Sample	VL (log)	RT	Protéase
9401/10	D0	Plasma	2.69	41L, 103N, 118I, 210W, 215Y	63P, 90M
		PBMC	1.84	41L, 103N, 118I, 210W, 215Y	63P, 90M
	M6	Plasma	3.67	41L, 103N, 118I, 210W, 215Y	63P, 90M
		PBMC	ND	41L, 103N, 118I, 210W, 215Y	63P, 90M
	M12	Plasma	3.87	41L, 103N, 118I, 210W, 215YC	63P, 90M
		PBMC	2.91	41L, 103N, 118I, 210W, 215YC	63P, 90M
	M24	Plasma	4.51	41L, 103N, 118I, 210W, 215C	63P, 90M
		PBMC	3.61	41L, 103N, 118I, 210W, 215C	63P, 90M

Clones du gène de la protease ADN-VIH PBMC à J0



Clones du gène de la protease ADN-VIH PBMC à J0



Evolution des mutations de résistance chez un patient sous HAART

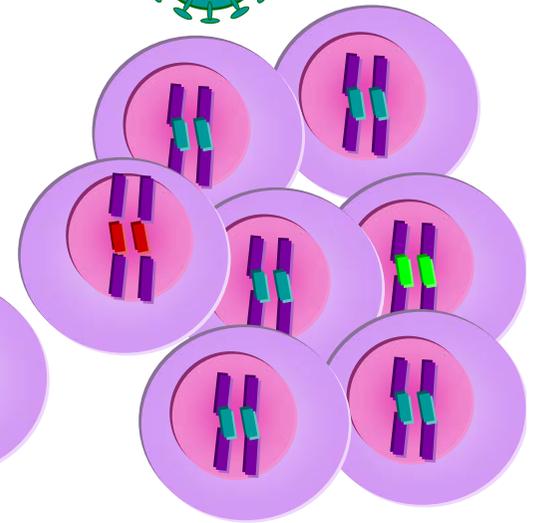
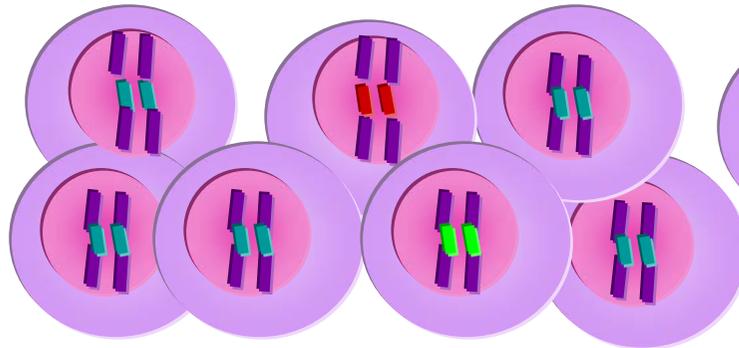
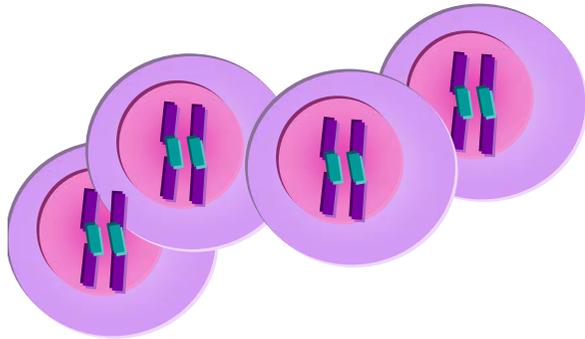
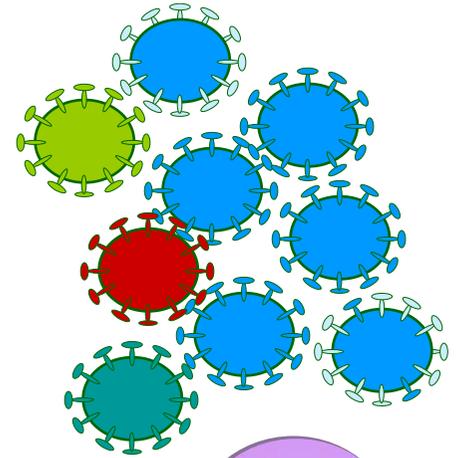
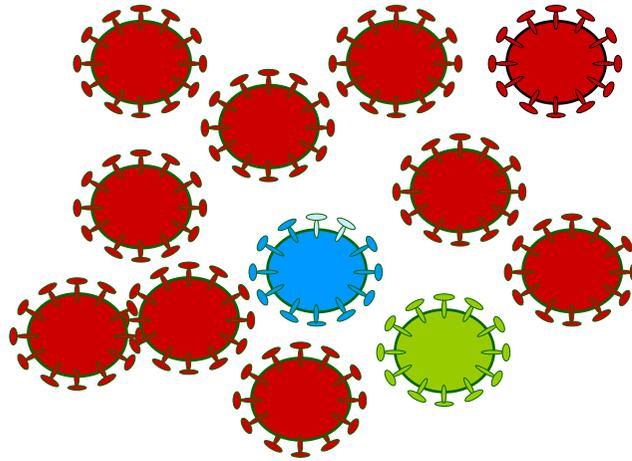
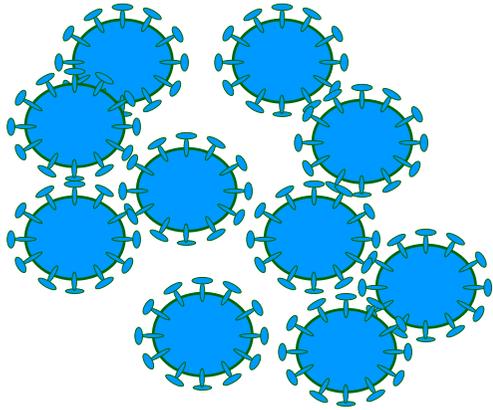
Patient	Treatment	Time	Sample	VL (log)	RT	Protéase
972109	ZDV+3TC+EFV	D0	Plasma	4.26	67N, 69N, 184V, 215F, 219E	10I, 20T, 84V
			PBMC	2.90	67N, 69N, 184V, 215F, 219E	10I, 20T, 84V
	ZDV+3TC+EFV	M6	Plasma	3.05	67N, 69N, <u>70R</u> , <u>101KE</u> , 184V <u>190S</u> , 215FL, 219E	10I, 20T, 84V
			PBMC	ND	ND	ND
	ZDV+3TC+EFV	M12	Plasma	2.70	67N, 69N, <u>70R</u> , <u>101E</u> , 184V <u>190S</u> , 215FL, 219E	10I, 20T, 84V
			PBMC	2.81	NA	10I, 20T, 84V
	Interruption	M18				
	Interruption	M24	Plasma	3.46	67N, 69N, <u>101E</u> , <u>190S</u> 215FC, 219E	10I, 20T, 84V
			PBMC	3.49	67N, 69N, <u>70R</u> , <u>101R</u> , <u>103E</u> , <u>108I</u> , <u>184I/V</u> , <u>190S</u> , 215L, 219E	10I, 20T, 84V
	ABC+TDF+KLT	M30				
	ABC+TDF+KLT	M36	Plasma	<1.70	NA	NA
			PBMC	2.55	NA	10I, 20T, 84V

Conclusions

Les variants VIH résistants acquis au moment de la PI envahissent le réservoir cellulaire à un temps très précoce. Ils restent détectables dans le plasma et sont archivés dans les PBMC.

Chez ces patients, un TARV empirique débuté au moment de la PI peut s'avérer sous-optimal, favorisant l'accumulation de nouvelles mutations de résistance, et compromettant les options thérapeutiques déjà limitées.

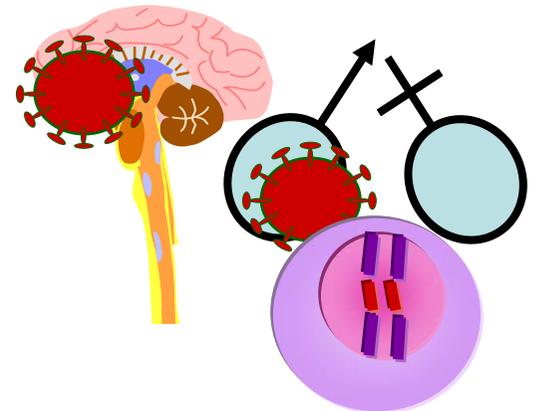
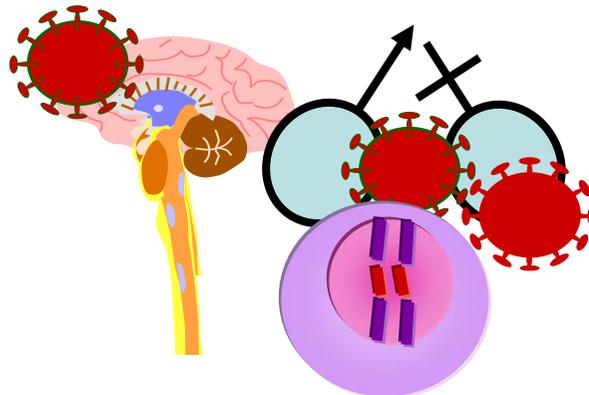
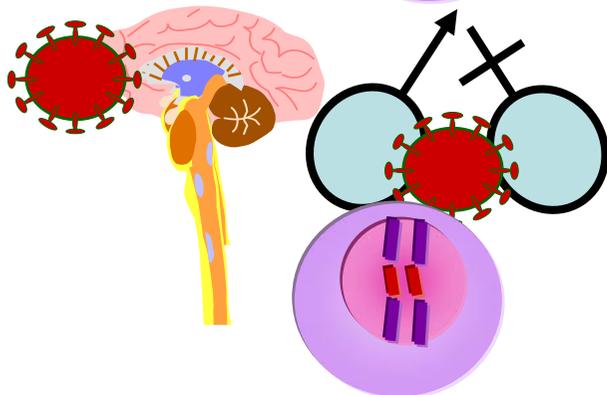
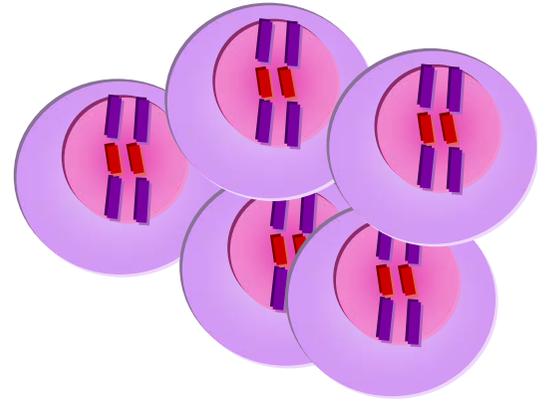
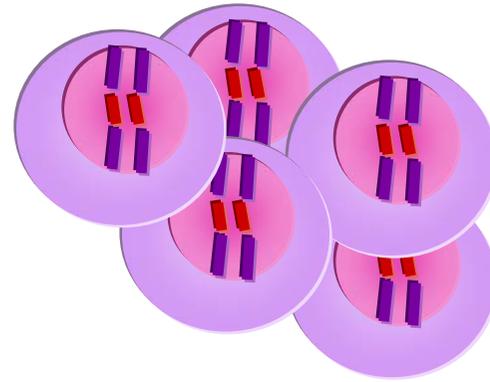
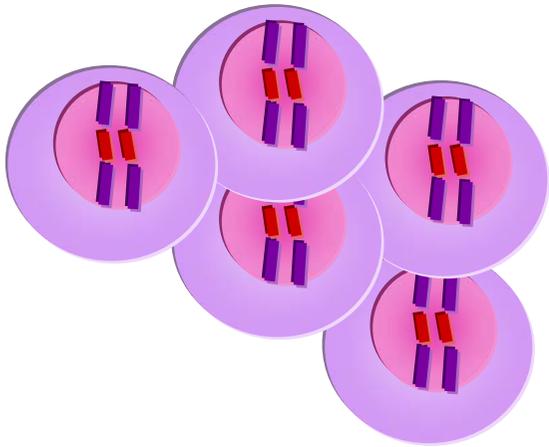
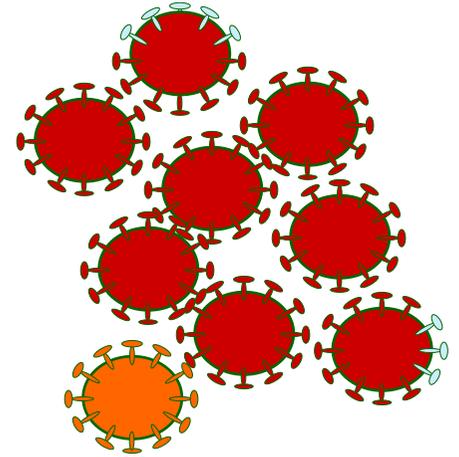
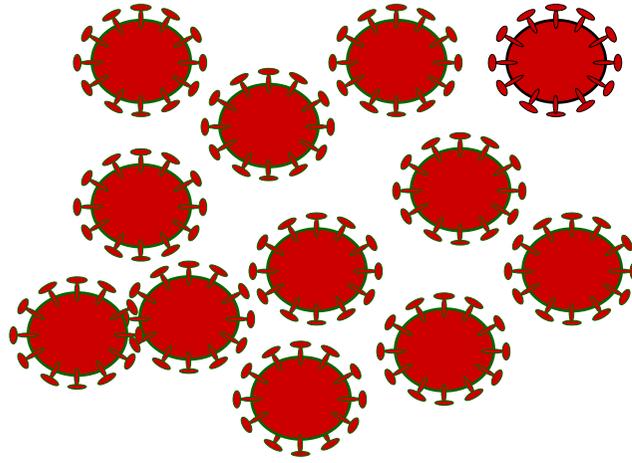
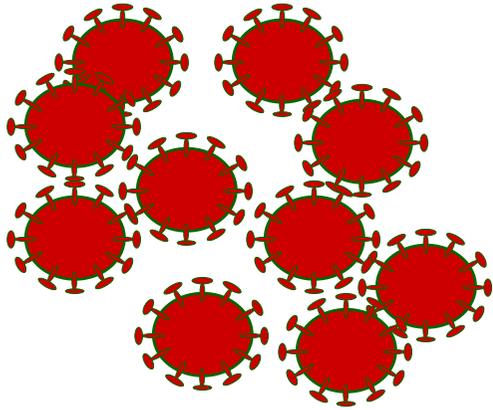
**Proposition d'un modèle
d'acquisition en primo-infection
de VIH-1 résistant**



PI VIH sauvage

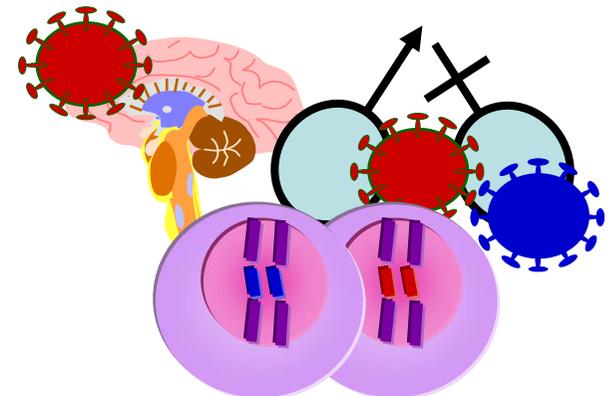
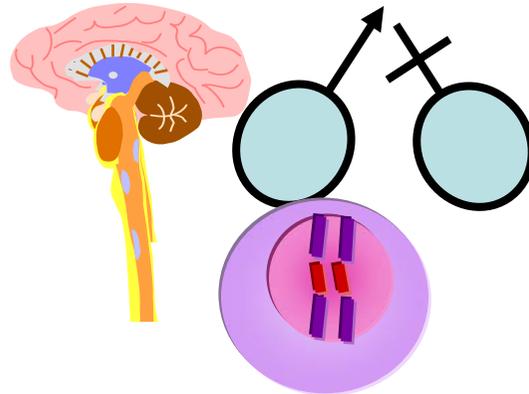
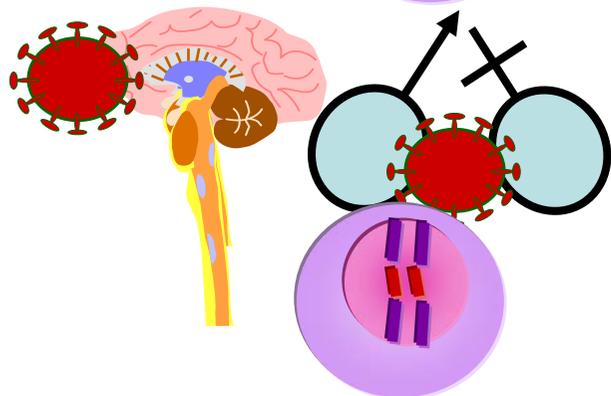
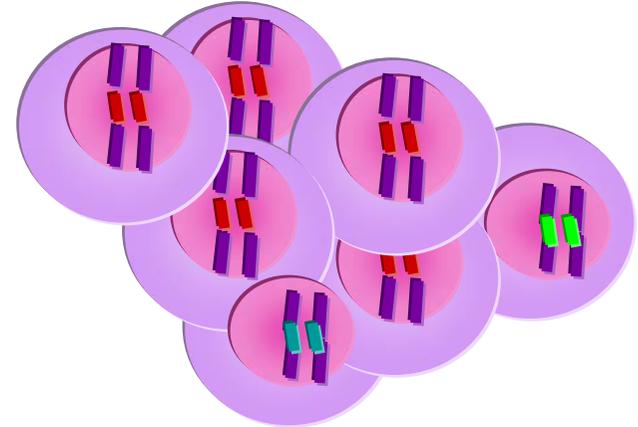
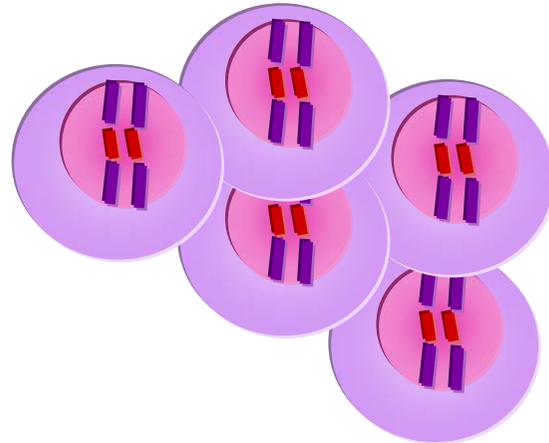
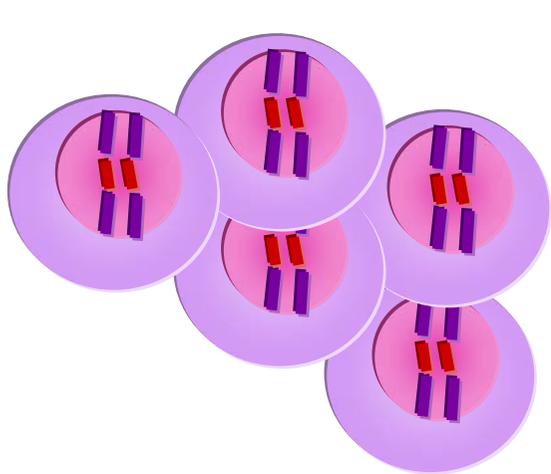
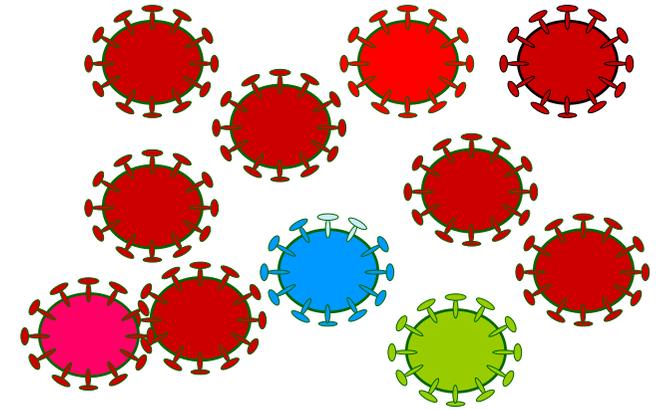
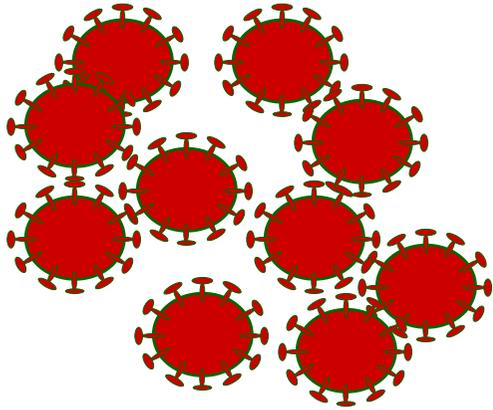
Echec sous TARV

Arrêt TARV



PI VIH résistant aux ARV

Pas de traitement



PI VIH résistant aux ARV

TARV efficace

Echec sous TARV

Impact de nos résultats sur la prise en charge des patients infectés par le VIH-1

- **En primo-infection:**

Choix de la combinaison ARV

Adaptation rapide du TARV selon le résultat du test génotypique de résistance

- **Chez les patients naïfs de TARV:**

Test génotypique de résistance avant l'initiation du TARV

Perspectives

- **Impact des nouvelles stratégies de monothérapie d'IP sur la population virale dans le sperme:**

→ **Induction-maintenance avec ATV/r (*Swindells, ACTG 5201, JAMA 2006*)**

Sous-étude sperme pour 8/33 patients

CV LS < 150 cp/ml à S24 chez 8/8 patients

→ **Induction-maintenance avec ATV/r (*Vernazza, AIDS 2007*)**

Sous-étude sperme pour 15/30 patients

CV LS élevée chez 2/15 patients

Sous-étude dans le cadre de l'essai MONARK

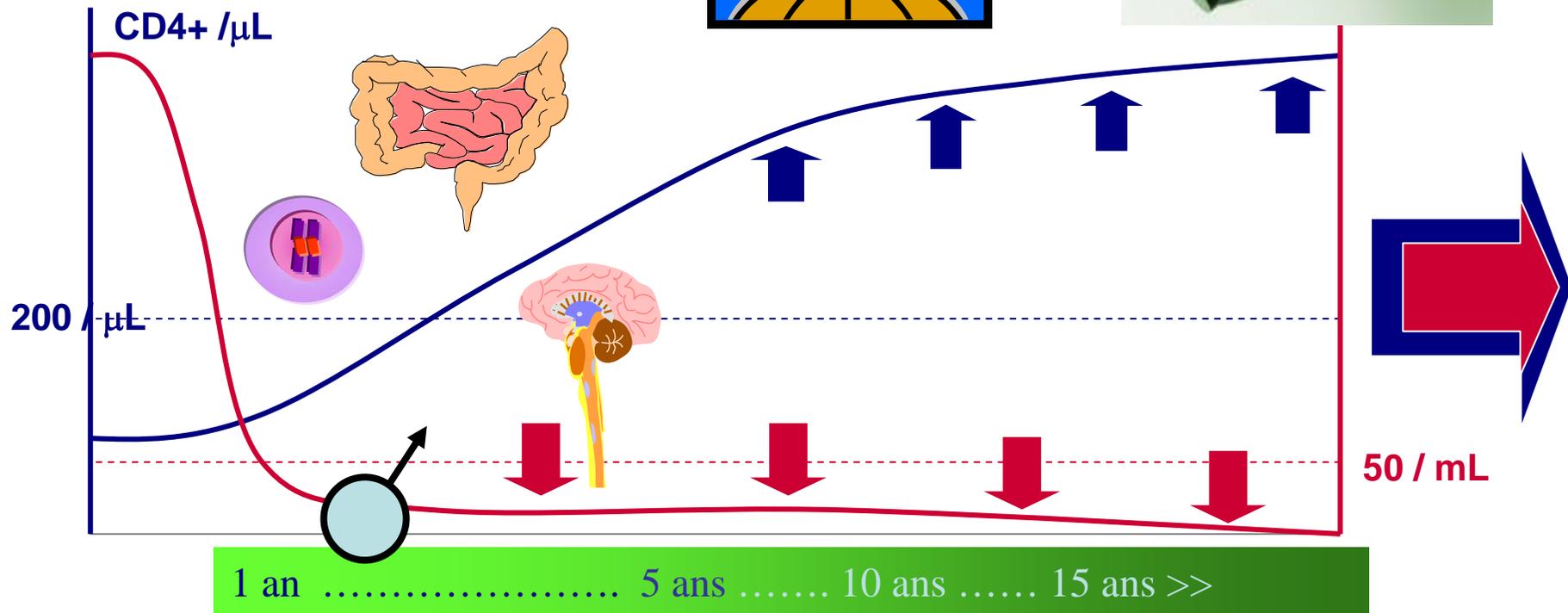
Absence of HIV-1 shedding in male genital tract after 1 year of first-line lopinavir/ritonavir alone or in combination with zidovudine/lamivudine

Jade Ghosn^{1,2*}, Marie-Laure Chaix¹, Gilles Peytavin³, Jean-Louis Bresson⁴, Julie Galimand¹,
Pierre-Marie Girard⁵, François Raffi⁶, Isabelle Cohen-Codar⁷, Jean-François Delfraissy²
and Christine Rouzioux¹

Conclusion: perspective à "long terme"



Début
TARV



*Christine Rouzioux
Marie-Laure Chaix
Equipe Viro Necker*

*Christine Katlama
URC GHPS*

Jean-François Delfraissy



Merci

Tous les patients