

*Journée « Best of en Infectiologie »*

## Le « BEST OF » HIV

Christine ROUZIOUX, Jade GHOSN  
EA 3620-Paris V, CHU Necker-Enfants Malades  
9 octobre 2004

## Prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant

1 - LALLEMANT M et al : NEJM July 2004;351:217-28

Essai PTME en Thaïlande : NVP mères (AZT 28 semaines de grossesse) + enfants (AZT). Essai à 2 bras : NVP-NVP vs NVP-Placebo (abandon du bras Placebo-Placebo) 1844 patientes

Résultats :

- 1- Réduction du risque de transmission : 1,9% vs 2,8%
- 2- Effet aussi observé chez des femmes à haut risque (T4,CV)

Conclusions : Une dose unique de NVP ajoutée à l'AZT oral), avec ou sans NVP chez l'enfant a une réelle efficacité sur le risque de transmission du virus à l'enfant. (Thaïlande/PED)

La comparaison des différents schémas thérapeutiques des grands essais devient de plus en plus difficile.

## Prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant

2 - JOURDAIN G et al : NEJM july 2004;351:229-40

Essai PTME en Thaïlande: étude virologique : recherche de virus résistant chez 202 mères ayant reçu de la NVP, comparées à 45 mères sans TT par NVP (placebo), toutes T4<250c/mm<sup>3</sup>

Résultats :

1- 32 % de mères traitées par NVP acquièrent un virus résistant aux NNRTI (K103N, G190A, Y181C).

2- La réponse virologique à un traitement ultérieur à NVP est moins bonne en cas de virus résistant (38% vs 52%).

Conclusions : Remise en cause des traitements « a minima » du fait des conséquences des résistances à long-terme. Progression de la réflexion vers le choix de traitements de PTME plus puissants, tout en restant adaptés aux diverses situations rencontrées dans les PED.

## « Surinfections, superinfections, ou surcontaminations »

1- SMITH D et al : JAMA 2004;292:1177-78

Contexte : des cas ponctuels de « surcontaminations » avaient été rapportés. Deux nouvelles études confirment ce phénomène qui n'est plus ni anecdotique ni sans conséquence.

Résultats : Etude d'incidence dans une cohorte de 78 patients post primo-infection (techniques virologiques fines)

Chez 3 patients (5%) chute des T4 et augmentation de la CV, la surcontamination est due à un même sous-type B (dont deux cas par un virus résistant).

Conclusions : L'estimation du risque est très difficile. Les implications cliniques ne peuvent être négligées ni les conséquences à long terme en particulier la réponse aux traitements.

## « Surinfections, superinfections, ou surcontaminations »

2 - BRENNER B et al : AIDS aout 2004, 18:1653-1660

Analyse du devenir de virus résistants chez des sujets en primo-infection  
Etude virologique par séquençages et clonages génomiques .

Les auteurs montrent la persistance de souches MDR acquises en primo-infection et leur grande homogénéité. Ils découvrent chez un patient déjà infecté par un virus MDR une surinfection avec un second virus MDR portant des mutations différentes.

Impact de ces résultats :

- l'immunité anti-VIH acquise en primo-infection est peu protectrice contre de nouvelles contaminations par des virus proches
- les risques de transmission sexuelle imposent des rapports protégés entre séropositifs
- les conséquences thérapeutiques à long terme sont non négligeables.

## Quand l'Infection est liée à un virus résistant...

1- DELAUGERRE C et al Antiviral Therapy june 2004;9;415-21

Analyse virologique de deux cas de primo-infection HIV par des virus résistants à trois classes thérapeutiques.

L'étude des quasi-espèces virales a permis de montrer une très grande homogénéité des virus résistants. Aucun virus sauvage n'a été détecté, y compris dans les cellules sanguines qui présentaient des provirus multi-résistants.

L'ensemble des virus archivés étaient similaires aux virus du patient source et tous étaient multi-résistants.

Conclusions : La persistance des mutations de résistance sur plus de 2 ans a confirmé ces infections massives par des virus multi-résistants, sans possibilité de « réversion » vers un génotype sauvage et avec peu de réponse virologique à aucun traitement

## La prévalence de Virus résistants en Primo-infection, en France

1- Chaix ML et al : AIDS dec 2003;18:2635-43

Objectifs : Etude multicentrique des laboratoires de virologie français Patients présentant une primo-infection VIH (études ANRS). Evaluer la prévalence de virus résistants aux différentes classes thérapeutiques, en France en 1999 et 2000.

Résultats :

- 10 % des virus présentaient une résistance à au moins une molécule
- 4% de virus résistants aux non-nucléosidiques
- 5% de virus résistants à 2 ou 3 molécules
- 14% de virus VIH-1 « non-B » chez des sujets caucasiens

Conclusions : Pas de progression notable de diffusion de virus résistants en France. Par contre, progression nette de nouvelles infections par de virus HIV-1 non-B, montrant une diffusion de virus africains, y compris chez des sujets homosexuels.

## La résistance persiste et signe!

1- KANTOR R et al : AIDS july 2004;18:1503-1511

Etude de résistance chez des patients en échec et poursuivant un traitement peu efficace (ARN VIH: 3,7 à 4 log).

Accumulation de nouvelles mutations de résistance, y compris chez des patients avec peu de changements des CD4 et de la CV.

Cette étude démontre l'effet délétère de traitements sub-optimaux et les risques de répllication sous traitement, même en cas de répllication « modérée ».

1- LAMBOTTE O et al : AIDS 2004;18:1147-1158

Etude de la résistance chez des patients en succès après plus de deux ans d'un traitement efficace (étude des virus cellulaires):

Les virus résistants archivés antérieurement sont toujours présents dans les lymphocytes qui contiennent la marque des échecs des traitements précédents. Cette étude confirme la persistance de cellules infectées porteuses de virus résistants.

## « De la résistance, mais où? »

1- GHOSN J et al : AIDS 2004;18:447-457

Méthode : Etude d'analyse et de comparaison des virus présents dans le sang (cellules et plasma) et dans le sperme (cellules et plasma séminal) chez des sujets en multi-échecs de plusieurs lignes de traitements.

Résultats : Chez 70% des sujets des virus résistants étaient détectés dans le sperme; et pour 30% des sujets, les virus du sang et du sperme portaient des mutations différentes (reflet de mauvaise diffusion des traitements).

Conclusions : L'accumulation de virus résistants peut être importante chez des sujets en grand échec des traitements. Les virus résistants présents dans les compartiments tels que le compartiment génital peuvent être bien différents des virus du sang.

## Est-il possible de « purger » les réservoirs ?

RULLAS J : Antiviral Therapy aug 2004;9(4)545-554

Plusieurs groupes de recherche s'attachent actuellement à trouver des molécules qui permettraient de cibler les cellules infectées latentes, afin de les « purger » de leur contenu viral.

La Prostratine une des molécules candidates. C'est un phorbol-ester qui, *in vitro*, active les lymphocytes infectés latents, sans augmenter la réplication virale. Toute la question est de savoir quels sont les mécanismes d'action de cette molécule.

Cette étude espagnole démontre que la prostratine transactive les LTR tout en diminuant l'expression des récepteurs cellulaires CCR5 et CXCR4 (limitant ainsi la diffusion du virus à d'autres cellules).

Conclusions : Longtemps passés inaperçus, les travaux sur les réservoirs en tant que cible thérapeutique sont bien remis au goût du jour, maintenant qu'il est définitivement admis que l'éradication virale est impossible avec les traitements actuels.

## Murr1 et le repos des CD4 infectés

1- GANESH L et al : NATURE dec 2003;426:853-857

Le produit du gène Murr1 bloque la réplication dans les « resting » CD4.

Pourquoi des cellules infectées latentes ne répliquent pas le virus?  
Quels facteurs cellulaires auraient un rôle dans le maintien la latence virale?

Cette équipe démontre le rôle de Murr1 qui se révèle un facteur clé interagissant avec NF- $\kappa$ B en bloquant la transcription et la réplication virale. Murr1 a donc un rôle dans la stabilité des cellules « réservoirs »

Conclusions : Cette découverte permet d 'expliquer la maintien de cette longue latence virale dans cellules infectées au repos. Murr1 pourrait avoir un rôle en limitant l'infection de nouvelles cellules avec en conséquence un maintien de la phase asymptomatique.

## « Vif et APOBEC3G »

1- Yu X et al : Science nov 2003 1056-1060

Vif est une protéine virale régulatrice ayant un rôle essentiel dans l'infectiosité des virions. Les travaux de Yu ont permis de mieux comprendre les fonctions de Vif qui bloque une protéine intracellulaire APOBEC3G.

En l 'absence de Vif cette cytidine deaminase est encapsidée dans la particule virale ou elle détruit les transcripts. Vif empêche cette encapsidation et protège les génomes viraux permettant leur intégration dans le noyau de la cellule. APOBEC3G est donc une des protéines intracellulaires qui induisent une « résistance » de la cellule à l 'infection virale.

Conclusions : Comprendre les interactions de Vif avec APOBEC3G pourrait permettre de définir une nouvelle cible thérapeutique en bloquant une étape différente du cycle viral (34 publications en 2004)

