

*Journée « Best of en Infectiologie »
Paris, le 14 octobre 2005*

Le « BEST OF » HIV

Christine ROUZIOUX, Jade GHOSN

*Virologie, CHU Necker-Enfants Malades
EA 3620-Paris V
Université René Descartes*

« Surinfections et Surcontaminations »

1- SMITH D et al : AIDS 2005;19:1251-1256

CONTEXTE

- . Des cas ponctuels de « surcontaminations » avaient été rapportés et avaient suscité des interrogations.
- . Un nouveau cas très bien documenté par des études de virologie moléculaire est rapporté dans cet article (la même équipe que deux des études précédentes).

« Surinfections et Surcontaminations »

1- SMITH D et al : AIDS 2005;19:1251-1256

RESULTATS :

- . Cas d'un sujet infecté par un virus HIV-1 de génotype B qui présente subitement une augmentation de l'ARN VIH à 10000 copies/mL et une chute des CD4+.
- . La réponse à un premier traitement se révèle incomplète.
- . Des études virologiques approfondies montrent que le sujet a été surinfecté par un autre virus B (gène de l'enveloppe différent) présentant des mutations de résistance aux antiprotéases (L90M) alors qu'il n'en avait jamais reçu.
- . Une analyse fine de populations minoritaires montre aussi des clones de virus résistant à la 3TC.

« Surinfections et Surcontaminations »

1- SMITH D et al : AIDS 2005;19:1251-1256

CONCLUSIONS

- . L'impact de cette surcontamination a donc été important chez ce patient, puisque le traitement par HAART s'est révélé inefficace.
- . Cette notion de surinfection est désormais bien admise.
- . Elle doit conduire les cliniciens à ne pas négliger les « rebonds virologiques », voir à les explorer, particulièrement en cas de mauvaise réponse aux traitements.

Les Surcontaminations en Afrique

2 - Mc CUTCHAN F et al : J Virology Sept 2005, 11693-704

ETUDE HISIS :

- . Recherche systématique d'infections multiples chez des sujets en Tanzanie, suivis tous les 3 mois.
- . La Tanzanie est un pays dans lequel de nombreuses souches de HIV-1 co-circulent : sous-types A, C, D.
- . Article centré sur l'analyse des échantillons séquentiels d'un patient et celle de l'évolution des quasi-espèces virales au cours du temps

RESULTATS

- . A l'inclusion, Les virus de ce sujet sont constitués des souches complexes ACD recombinantes présentant 12 « ruptures génomiques ».
- . L'analyse fine de ces segments révèle que le virus est une véritable « Mosaïque » dans de nombreuses régions du génome viral y compris dans le gène *nef*.

Les Surcontaminations en Afrique

2 - Mc CUTCHAN F et al : J Virology Sept 2005, 11693-11704

RESULTATS (suite)

- . L'analyse des séquences virales au cours du temps, montre que ce sujet qui s'expose régulièrement (rapports non protégés), se surinfecte avec de nouvelles souches de génotypes différents.
- . Il se crée chez ce patient, des nouveaux « mélanges » au cours du temps
- . L'analyse approfondie des quasi-espèces montrent que de nombreuses formes recombinantes apparaissent *in vivo* au cours du temps et sont archivées dans les cellules sanguines.

« Les Surcontaminations en Afrique »

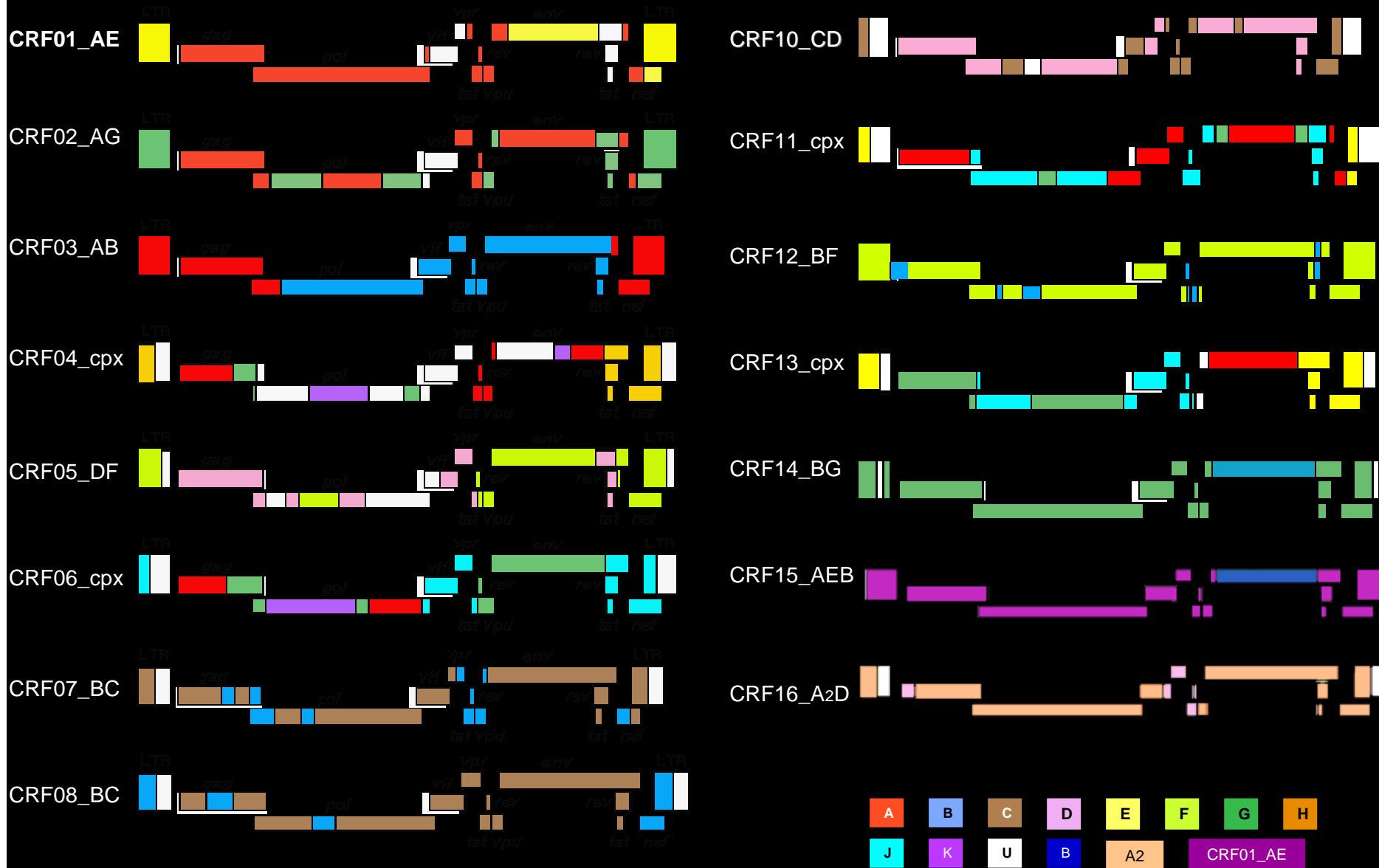
2 – Mc CUTCHAN F et al : J Virology Sept 2005, 11693-704

CONCLUSIONS

- . Cette étude de cas apporte une fois de plus la confirmation que l'infection protège peu des surinfections.
- . Elle montre que les formes recombinantes sont bien transmissibles, qu'elles sont générées au sein d'un même individu, et ce dans toutes les régions du génome viral.
- . L'étude HISIS aura un impact de santé public important, car elle montre que l'on peut s'attendre, notamment en Afrique, à voir augmenter la diversité et la complexité des génomes de HIV-1.

16 Circulating Recombinant Forms (CRFs)

LOS ALAMOS HIV sequence database



La diversité des HIV-1 augmente...

3 - ARROYO MA et al, AIDS 2005 19;1515-1524

OBJECTIFS :

Caractérisation des souches de HIV-1 circulantes en Tanzanie (souches étudiées par MHA Multi-region Hybridation Assay + séquençage de génomes complets).

RESULTATS :

- La prévalence est de 16.6%.
- L'épidémie est plus importante en région urbaine : A, C, D, AC, AD, ACD, virus recombinants et virus mosaïques.
- La complexité des virus est plus importante en région urbaine que dans les zones de brousse

Conclusions

- Challenge Vaccin : difficultés de construire des vaccins spécifiques de régions épidémiques.
- Efficacité des traitements sur tous ce variants?
- Impact sur la quantification : tests de charge virale?

L'année 2005 a vu de nombreuses
publications sur le sujet
du Réservoir cellulaire du VIH.

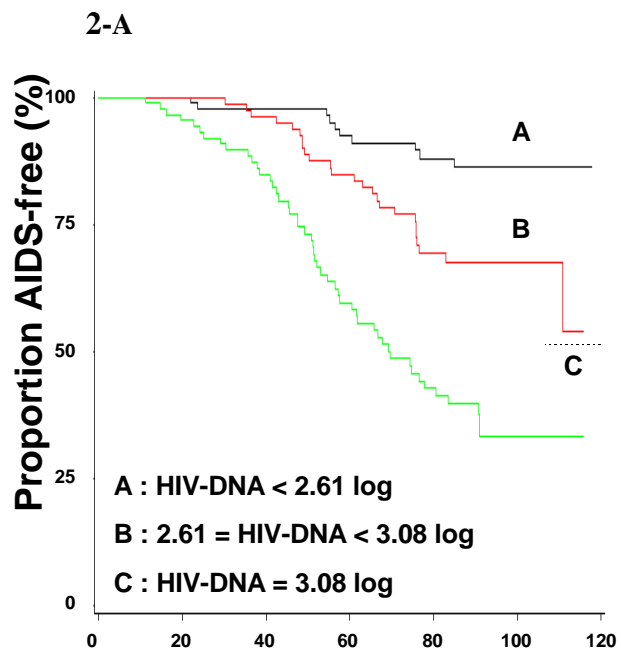
Etude l'ADN VIH dans la cohorte SEROCO

4- ROUZIOUX C et al, JID, juillet 2005

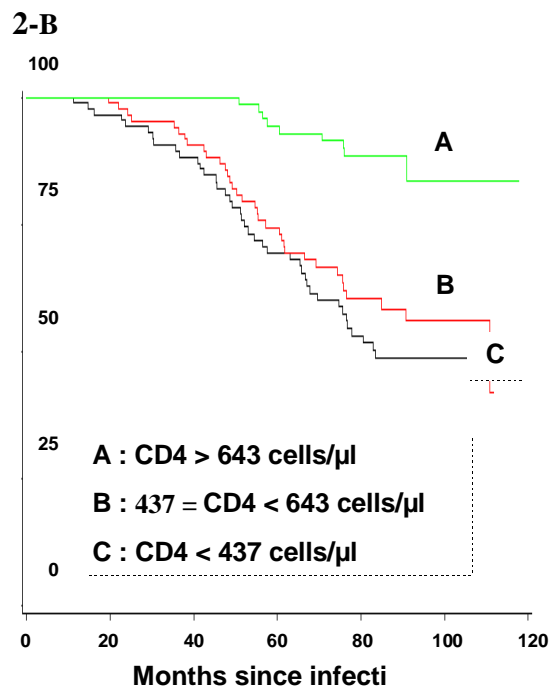
- . Analyse de la valeur prédictive de L'ADN VIH des cellules du sang,
- . En comparaison à la valeur prédictive des CD4+ et celle de l'ARN VIH plasmatique

- . 373 sujets infectés depuis moins de 2 ans, sans traitement (1988) inclus dans la Cohorte SEROCO (ANRS).

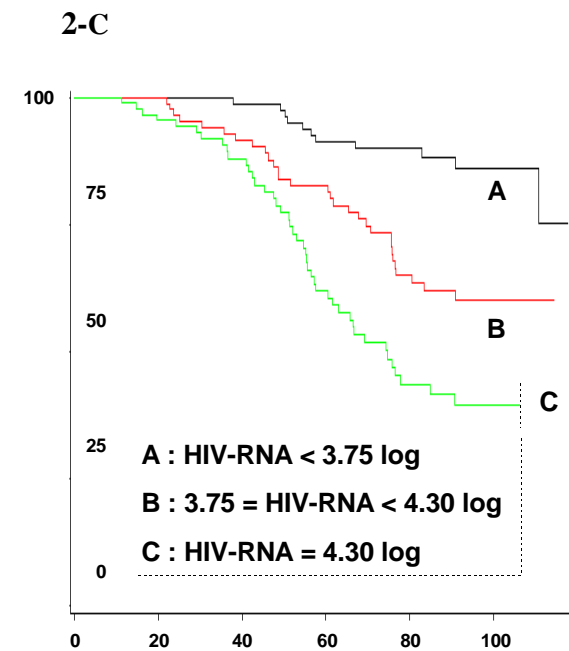
Etude I 'ADN VIH dans la cohorte SEROCO



ADN VIH

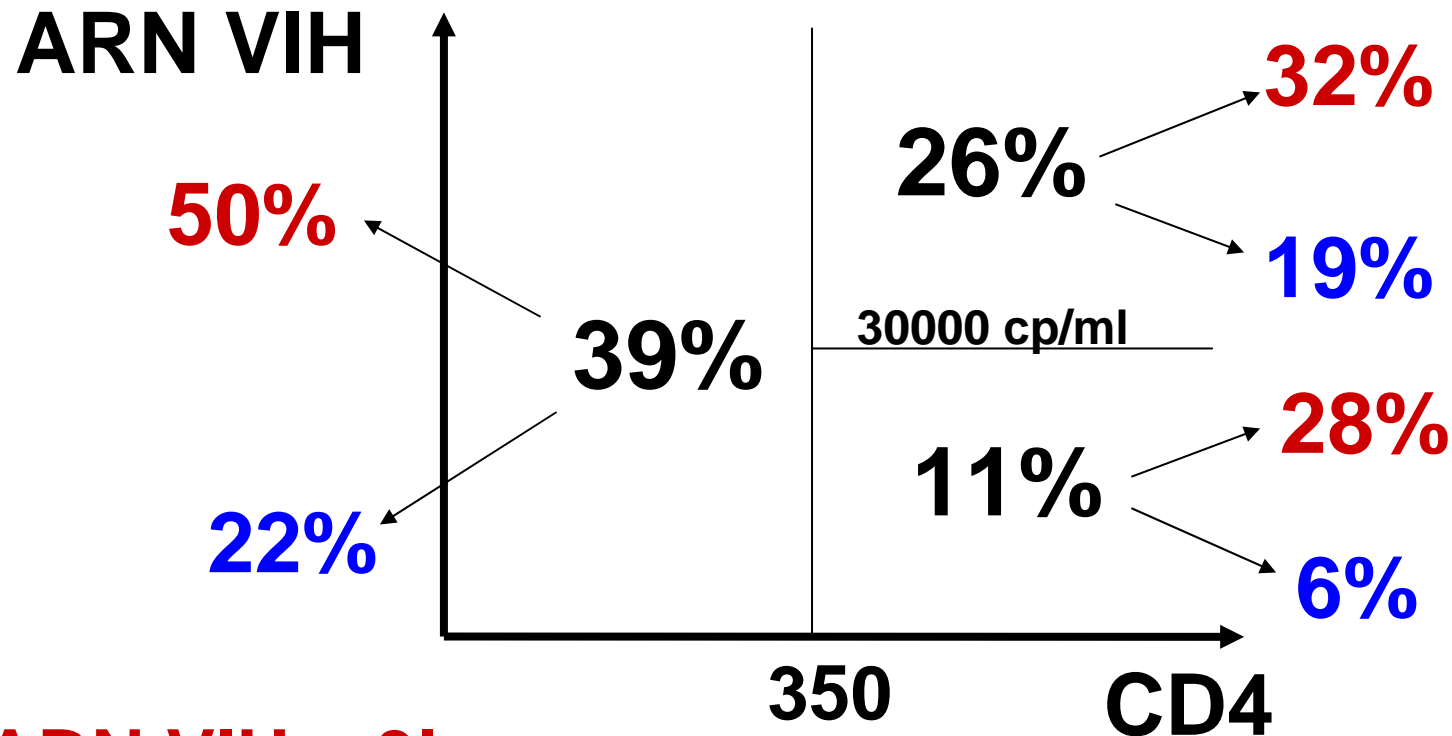


CD4+



ARN VIH

SEROOCO : Risque de progression vers le Sida : Probabilités à 5 ans



ADN VIH > 3log

ADN VIH < 3log

Quelle est la signification des résultats de l'ADN proviral observés dans la cohorte SEROCO?

- La mesure de l'ADN proviral permet de quantifier le nombre de cellules infectées circulantes et représente donc la capacité de chaque sujet à produire du virus,
- Alors que la mesure de l'ARN VIH plasmatique est le reflet de la production de virus et de la capacité répliquative du virus (fitness),
 - > Rôles indépendants :
 - du stock de virus en réserve : ADN proviral
 - de la capacité du virus à se multiplier : ARN VIH pl.

Les Contrôleurs du VIH....

5- LAMBOTTE O et al : CID 2005; 41:1053-1056

. 15 patients (cohorte SEROCO + file active KB)
infectés depuis plus de 10 ans , asymptomatiques,
n'ayant jamais reçu de traitement , n'ayant pas d'ARN VIH décelable
pendant tout le suivi (400cp/ml).
Pas de critères de CD4

RESULTATS :

. ADN VIH <250 copies/millions PBMC : TRES BAS
. Très peu d'évolution du taux de CD4+ au cours du temps
. Forte réponse CD8+ HIV spécifique

→ Caractérisation d'un nouveau groupe
« ALT virologiques » ou « HIV Controllers »
Etudes physiopathologiques :
Immunité et Réservoirs

Impact des traitements de primo-infection sur les réservoirs ?

6 - STRAIN M JID 2005:191 1410-1415

OBJECTIFS

- . 27 Patients traités en primo-infection sur plus de trois ans, comparés à 17 Patients traités en phase chronique.
- . Analyse du réservoir (ADN VIH et cellules infectieuses)

RESULTATS

- . Après un an de traitement les patients traités en PI présentent une diminution significative de l'ADN VIH et de l'infectiosité, laquelle ne disparaît pas chez les sujets traités en phase chronique

CONCLUSIONS

C'est une pierre supplémentaire à l'édifice d'arguments en faveur d'un traitement précoce.

ARN VIH et ADN VIH sont les facteurs prédictifs du succès thérapeutique

7 - HAVLIR D et al JID 2005:191, 11641168

Méthode :

- . Sous - étude effectuée dans l'essai GILEAD 903
- . Analyse des facteurs associés au succès thérapeutique (<50cp/mL)

Résultats :

- . Un Taux bas d'ARN VIH pl. et d'ADN VIH bas sont prédictifs du succès virologique

Conclusions :

- . Un taux d'ADN VIH élevé est prédictif d'une virémie résiduelle.
- . Tous les patients ne sont pas identiques, même si la réduction d'ARN VIH pl. semble équivalente.

La déplétion de l'infection latente : la preuve du concept

8 - LEHRMAN G et al Lancet, Aout 2005, vol 366

OBJECTIFS

- . Utiliser la Dépakine pour ses propriétés anti-HDAC1 (histone-déacétylase qui contrôle le modelage de la chromatine et qui pourrait bloquer expression des gènes viraux).
- . Etude effectuée chez 5 sujets recevant de la Dépakine; mais aussi du T20 (HAART).
- . Impact de la dépakine sur le réservoir : quantification de l'ADN VIH et de l'infectiosité cellulaire.

La déplétion de l'infection latente : la preuve du concept

8 - LEHRMAN G et al Lancet Aout 2005, vol 366
(D. Richman, J. Mellors, J. Coffin, D. Margolis)

RESULTATS :

- . Réduction de l'infectiosité cellulaire chez 3 patients
- . Résultats très difficiles à interpréter tant sur les méthodes virologiques que sur les méthodes d'analyses statistiques???

CONCLUSIONS :

- . Leçon de médiatisation intéressante (5 cas incomplets)
- . Le « proof of concept » reste à prouver !
- . Mais l'idée reste peut-être bonne??
- . Pour la première fois, il est écrit :
« l'éradication du réservoir doit être un objectif thérapeutique ».

*Journée « Best of en Infectiologie »
Paris, le 14 octobre 2005*

Le « BEST OF » HIV

Christine ROUZIOUX, Jade GHOSN

*Virologie, CHU Necker-Enfants Malades
EA 3620-Paris V
Université René Descartes*