



BEST OF EN INFECTIOLOGIE
VIROLOGIE VIH

10 Octobre 2008
CAP 15

Marie-Laure Chaix
EA 3620 Université Paris Descartes
Virologie, CHU Necker, Paris

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

Les sous-types VIH-1 : un défi

Barbara S *et al.* *NEJM* 2008;358:1590-1602.

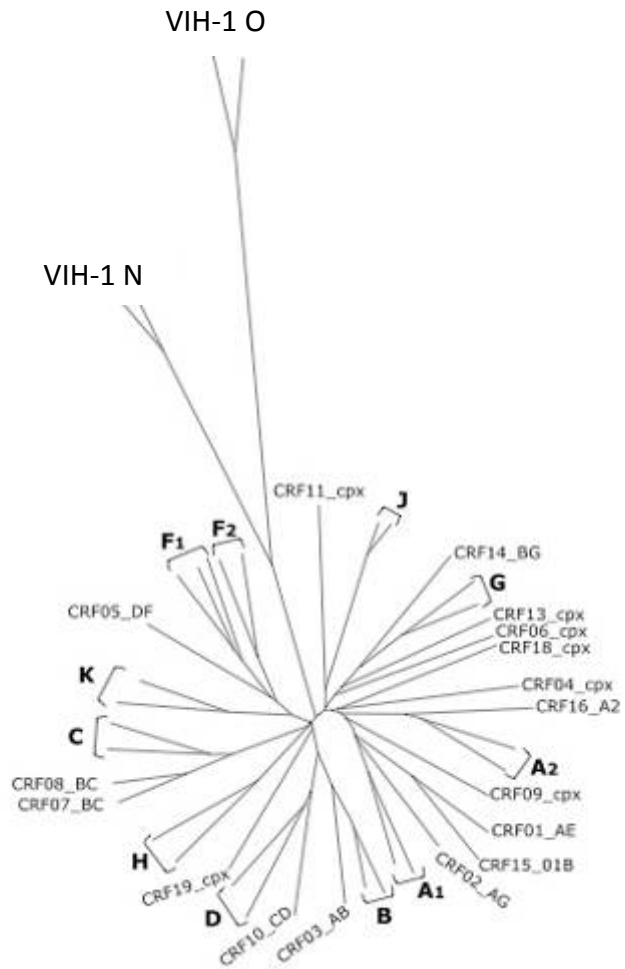
Buonaguro J *et al.* *J Virol* 2007;81:10209-19.

Semaille C *et al.* *JID* 2007;196:377-83.

Vidal N, Frange P. *et al.* *AIDS Res*; 2008; 24: 315-21.

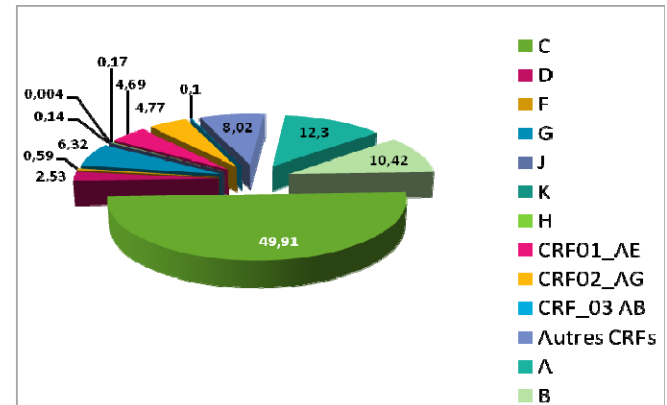
Frange P. *et al.* *Retrovirology*, 2008; 1-15.

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.



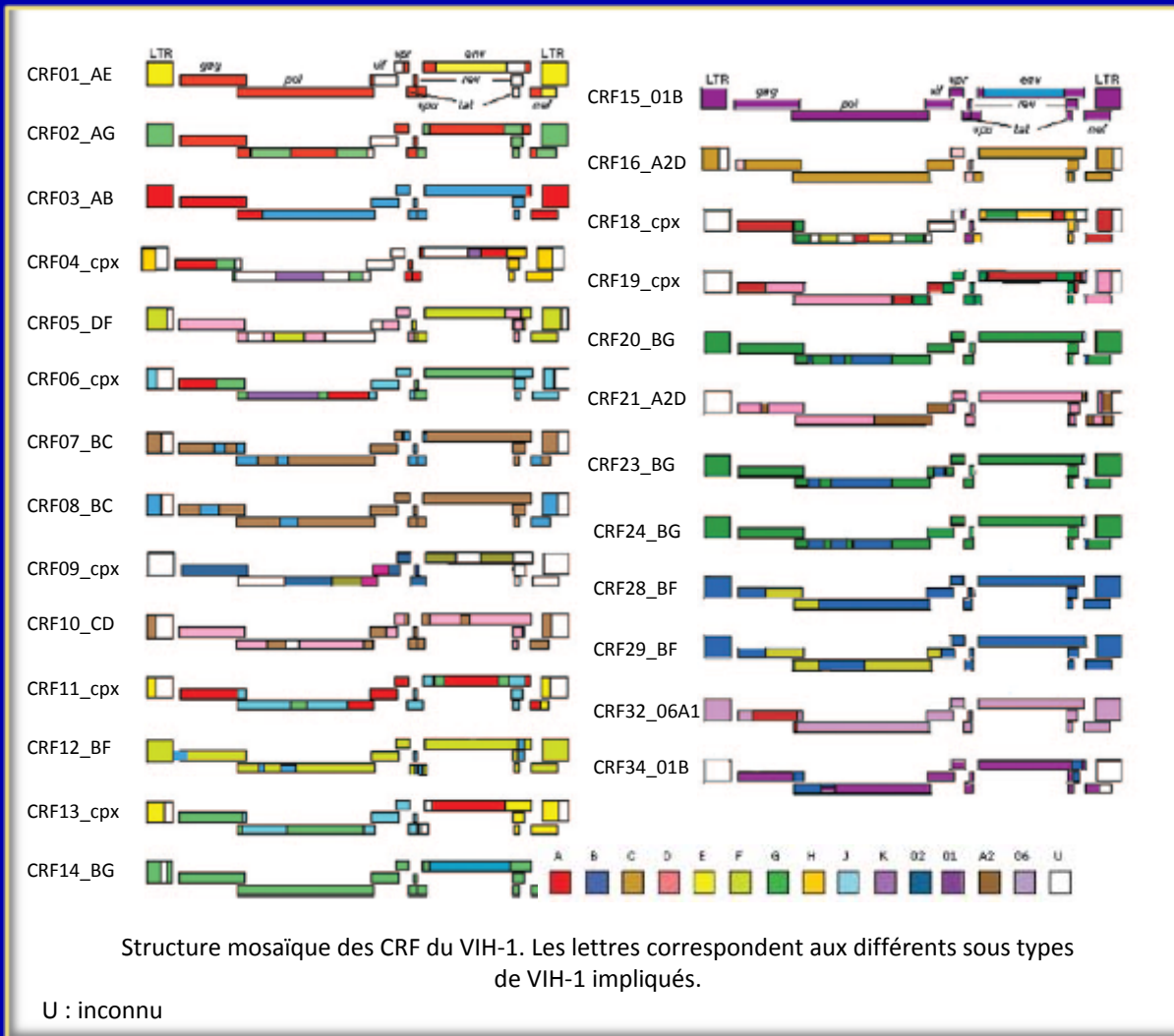
Arbre phylogénétique

- ❖ Sur la base de sa variabilité nucléotidique, le VIH-1 est subdivisé en 3 groupes :
 - M (major),
 - O (outlier)
 - N (non-M non-O)
- ❖ Le VIH-1 groupe M est subdivisé en 9 sous types purs (A-B-C-D-F-G-H-J-K) et de nombreuses formes recombinantes



Prévalence globale des formes génétiques de VIH-1.

La diversité du VIH-1

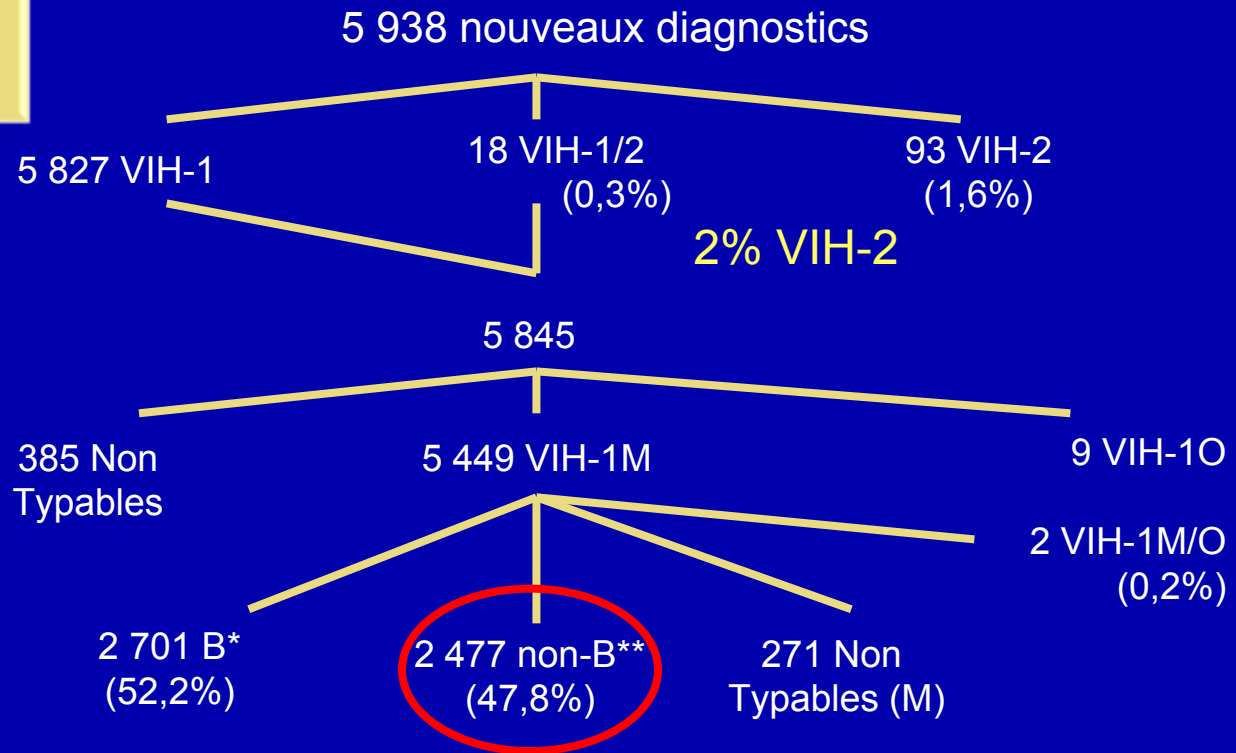


- ❖ De nombreuses formes recombinantes (CRFs) sont décrites. Il s'agit de la recombinaison entre 2 ou plusieurs virus de sous-types purs
- ❖ On peut définir une nouvelle CRF lorsque 3 virus séquencés sur la totalité de leur génome présentent les mêmes points de recombinaison et sont isolés chez 3 patients sans lien épidémiologique entre eux

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.

❖ Données issues de la déclaration de séropositivité VIH obligatoire en France depuis 2003.

7902 cas
(1964 refus ou pas de buvard)



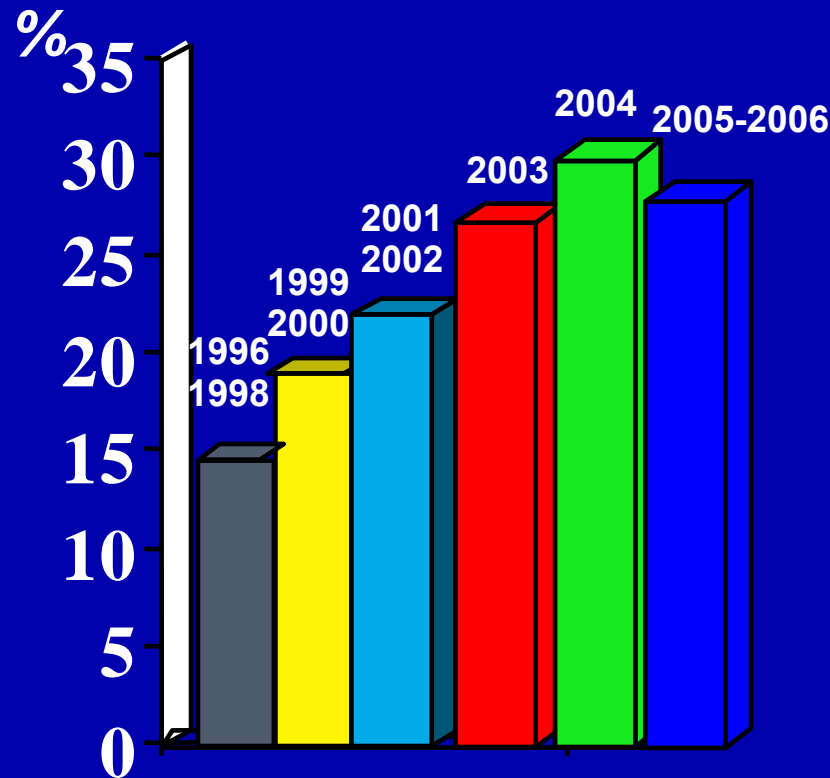
* dont 2 co-infections VIH-2

** dont 16 co-infections VIH-2

Fréquence des virus non-B chez les patients VIH nouvellement diagnostiqués en France (2003-2005)

- ❖ **47,7% des nouveaux virus sérotypables sont des virus non-B (2461/5160)**
- ❖ **La proportion de virus non-B est élevée :**
 - Chez les personnes originaires d'Afrique Sub-saharienne : 80%
 - Chez les femmes : 66%
 - Mode contamination hétérosexuel : 61%
 - Age < 30 ans : 60%
- ❖ **Toutefois,**
 - **13% des hommes homosexuels sont infectés par un virus non-B**
 - **11% des patients originaires d'Afrique Sub-saharienne sont infectés par un virus B**

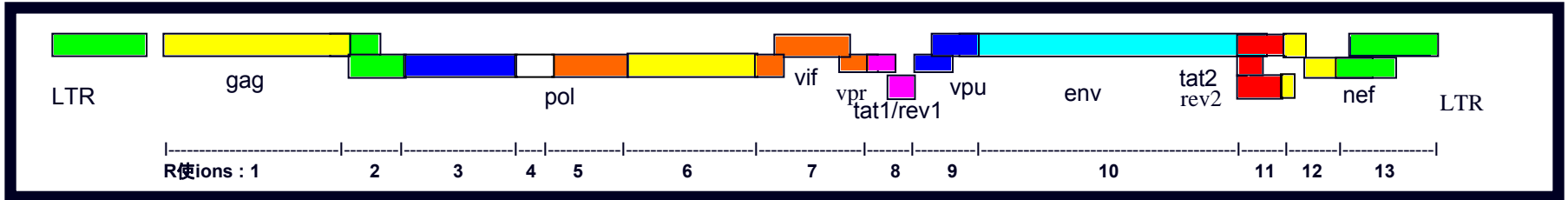
Fréquence des virus non-B chez les patients VIH en primo-infection en France (1996-2006)



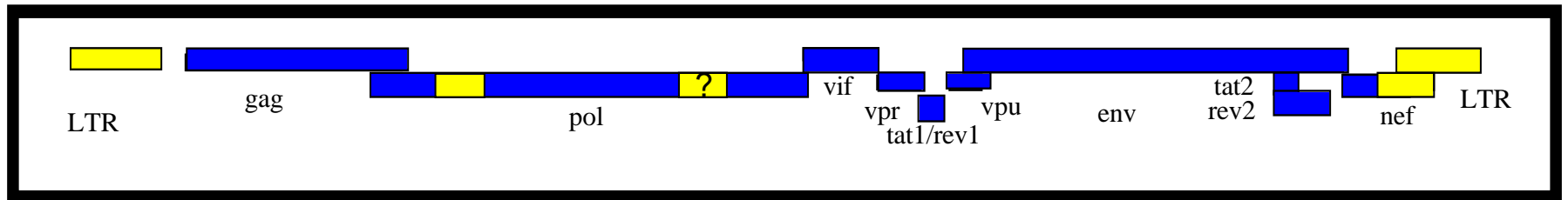
- 2005-2006: 383 virus sous typés
- **26% virus non B (n=100)**
 - 64 CRF02 AG, 5 C, 5 URF BC, 5 G, 5 CRF06, 3 F, 3 CRF01, 2 A, 1 D, 1 CRF 11, 1 CRF09, 1 J, 1 CRF05, 1 CRF 18, 1 CRF 27, 1 IND

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.

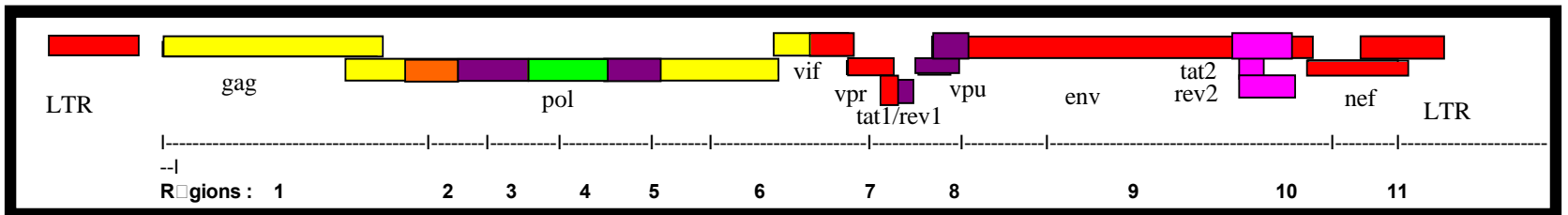
QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.



CRF27



URF BC

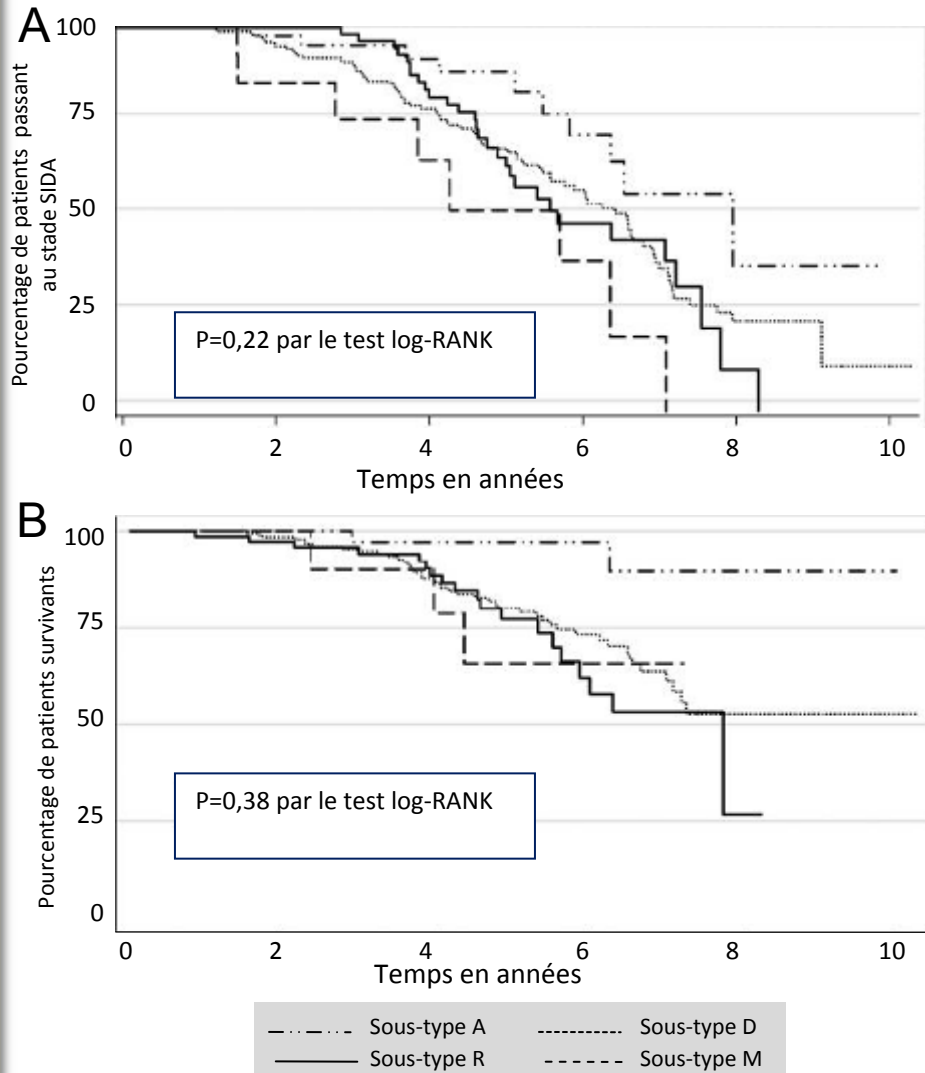


URF cpx

Vidal N, Frange P. et al. AIDS Res, 2007; 24, 315-21
 Frange P. et al. Retrovirology, 2008; 1-15

Sous-type D et pathogénicité

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.



- ❖ Etude menée en Ouganda
- ❖ Cohorte « Rakai » de 350 patients non traités et suivis depuis leur séroconversion
- ❖ Sous-type D = 59% , sous-type A = 15% , CRFs ou URFs = 21% , sous-types multiples = 4,3%
- ❖ Le temps médian d'évolution vers un taux de $CD4 \leq 250 /mm^3$ est plus court pour les patients infectés par un virus D ou CRFs ou par de multiples sous-types en comparaison aux patients infectés par un virus A (courbe A)
- ❖ Le résultat est identique pour le risque d'évolution vers le décès (courbe B)

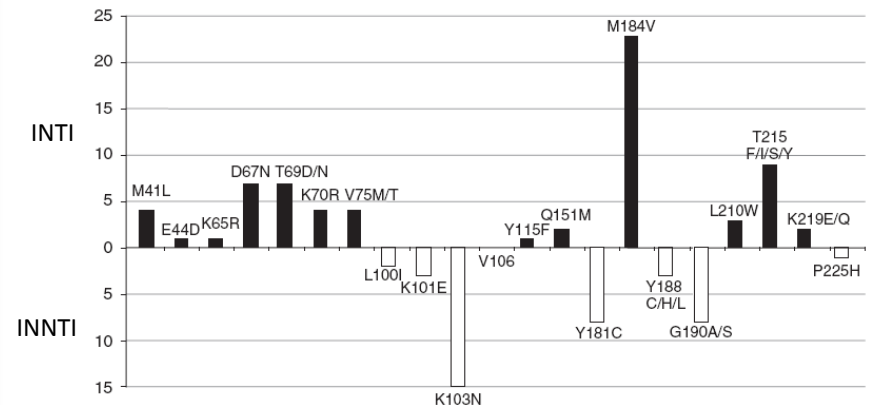
QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.

- ❖ 416 patients dont 95,2% naïfs
 - 49% stade OMS IV et médiane CD4 : 11/mm³
 - d4T/3TC/EFV : 81%
 - Virus de sous-type CRF01_AE
- ❖ 306 (88,4%) avec ARN VIH < 400 copies/ml à M24
- ❖ Génotype de résistance (n=40) avec ARN > 400 copies/ml
 - Pas de mutations = 25,6%
 - Mutations INTI = 59%
 - Mutations INNTI = 71,8%
- ❖ Facteurs associés à l'échec (ARN VIH > 1000 copies/ml) : prétraité, faible gain de CD4, faible concentration plasmatique d'ARV
- ❖ Très bonne efficacité et profil de résistance attendu dans cette étude

Charge virale des patients, à partir de la cohorte de M24 incluant l'enquête virologique (n=346)

Charge virale (copies/ml)	n	%	IC _{95%}	Pourcentage cumulatif
< 40	276	79,8	75,1-83,9	79,8
40-400	30	8,7	6,0-12,3	88,4
400-1000	9	2,6	1,3-5,1	91,0
1000-5000	7	2,0	0,9-4,1	93,0
5000-30000	9	2,6	1,3-5,1	95,7
≥ 30 000	15	4,3	2,5-7,2	100,00
Total	346	100		

IC : intervalle de confiance



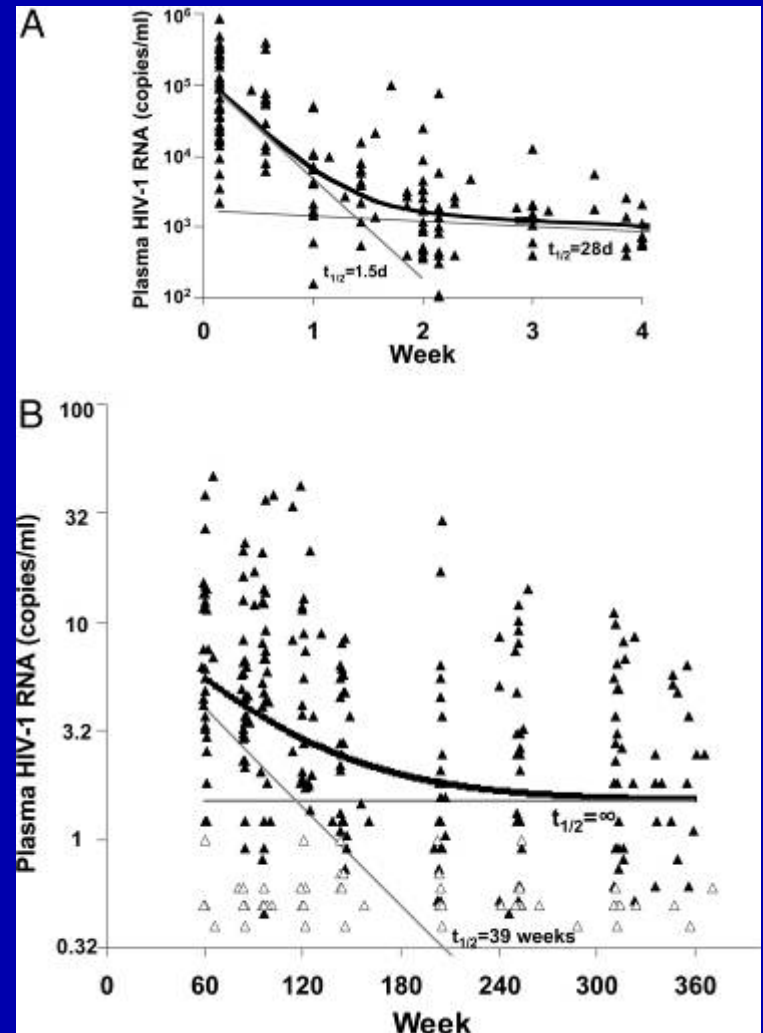
QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

- 40 patients traités en succès virologique (96-360 semaines)
- Evaluation de la charge virale plasmatique (seuil: 1 copie/ml)
- **Phase I : 1,5 jours**
 - Cellules activées productrices
- **Phase II : 28 jours**
 - Cellules demi-vie longue

2 nouvelles phases

- **Phase III : 39 semaines**
 - médiane 11,6 c/ml
- **Phase IV : ∞**
 - médiane : 1,5 c/ml

=> 2 compartiments cellulaires

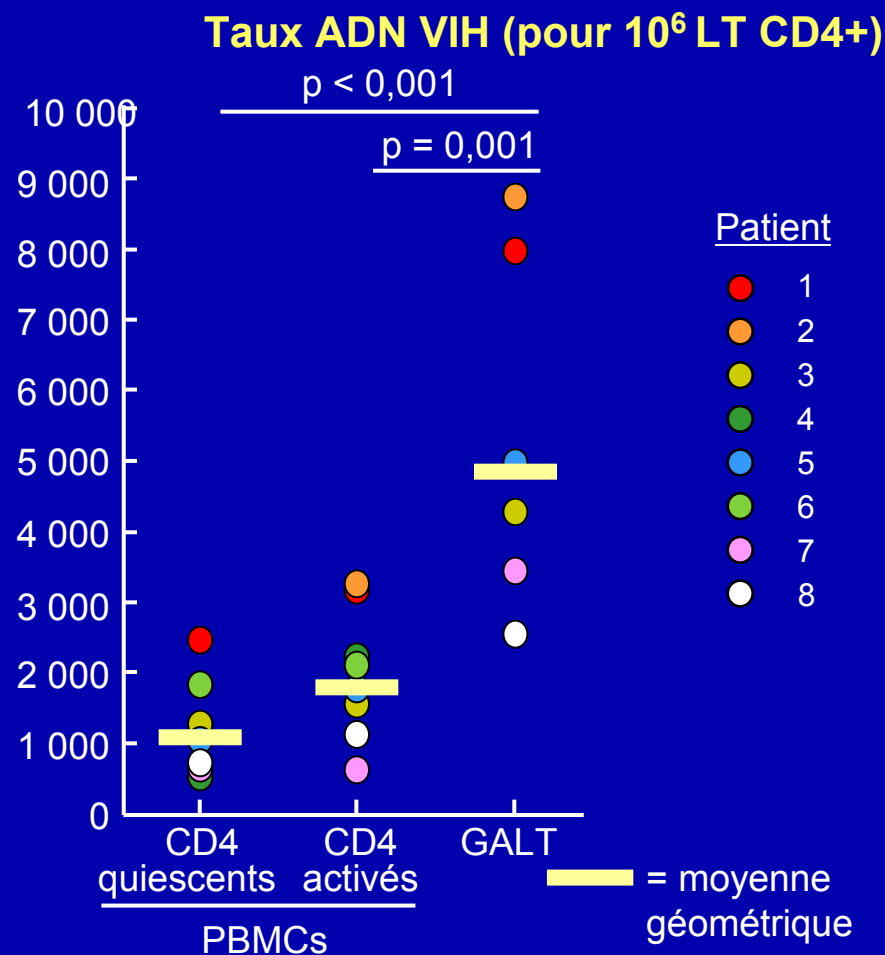


- L'utilisation d'un test de quantification à 1 copies/ml montre que chez tous les patients contrôlés (< 50 c/ml) sous HAART (LPV/r)
 - Il est possible de détecter une virémie faible
 - Il existe 2 phases de décroissance supplémentaires après 1 an d'indélectabilité
 - Une phase avec 1/2 vie de 39 semaines
 - Une phase stable après 7 ans de HAART
 - Nouveau compartiment cellulaire à demi vie longue
- Ces phases dépendent de l'étendu de l'infection virale pré-thérapeutique
- Questions : Initiation? Allégement ? Les autres classes d'ARV?

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

- L'objectif de ce travail est d'étudier les mécanismes à l'origine de la persistance du VIH dans les réservoirs cellulaires
- 8 sujets infectés par le VIH, recevant un traitement ARV depuis 8,4 ans en moyenne (extrêmes : 4,8 à 9,9 ans), et ayant une charge virale plasmatique constamment < 50 c/ml depuis 5,6 années consécutives en moyenne (extrêmes : 3 à 7 ans)
- Pour chaque patient, les lymphocytes T CD4 quiescents et activés ont été isolés au niveau du sang périphérique par leucophérèse
- Les lymphocytes T CD4+ intestinaux ont été isolés à partir de biopsies de l'iléon terminal
- Mesure de l'ADN VIH et analyse phylogénétique des souches des différents compartiments

- L'ADN-VIH était détectable dans les trois fractions cellulaires étudiées
- Le niveau d'ADN-VIH le plus élevé a été retrouvé dans les lymphocytes intestinaux, et ce malgré le fait que la fréquence des LT CD4 était significativement plus basse dans l'intestin par rapport au sang périphérique
- Ce résultat suggère que les LT CD4 de l'intestin, même s'ils sont moins nombreux qu'en périphérie, peuvent être le siège d'une réplication virale malgré de nombreuses années sous traitement ARV efficace avec charge virale plasmatique indétectable



- Les lymphocytes T CD4 intestinaux sont un siège de la persistance du VIH chez des sujets avirémiques depuis plusieurs années sous traitement antirétroviral efficace
- Mise en évidence de phénomènes de migration et d'infections croisées entre le compartiment périphérique et l'intestin
- Place des nouvelles drogues ???

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

- 11 patients « HIV controllers », exploration de leur fonction CD8 et de leur susceptibilité à l'infection VIH
- Forte expression de HLA-DR et faible expression de CD38 chez HIC
- Capacité d'infection des CD4+ autologues et inhibition par CD8+ autologues (cytotoxicité et pas de facteurs de sécrétion) Vraie capacité antivirale des LT CD8+

— CD38
— HLA-DR

Comparaison de l'expression
de CD38 et HLA-DR

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

Sélection des 5 271 mères infectées par le
VIH-1 accouchant en France métropolitaine
entre 1997 et 2004, ayant reçu un
traitement ARV pendant la grossesse,
n'ayant pas allaité et dont le statut de
l'enfant était documenté

Taux global de TME : 67/5271 (1,3 %) [IC95 % ; 1,0-1,6]

Facteurs étudiés	Mères (n)	TME (%)	p	OR ajusté* [IC 95 %]	p
Age gestationnel à l'accouchement					
< 33 semaines	122	6,6	< 0,001	3,4 [1,4-8,1]	0,019
33-36	563	1,2		0,9 [0,4-2,0]	
≥ 37	4 583	1,1		1	
ARN VIH maternel à l'accouchement					
> 10 000 c/ml	440	6,8	< 0,001	9,8 [5,2-18,4]	< 0,001
1 000-9 999	938	1,5		2,5 [1,3-5,1]	
400-999	440	0,7		1,1 [0,3-3,9]	
< 400	3 256	0,6		1	
Sexe du nouveau-né					
Masculin	2 684	0,9	0,02	1	0,011
Féminin	2 552	1,7		2,0 [1,2-3,4]	
Mode de délivrance					
Voie basse	1 758	1,4	0,13	1	0,059
Césarienne programmée	2 438	0,9		0,5 [0,3-0,9]	
Césarienne en urgence	1 046	1,7		0,8 [0,4-1,6]	
Durée d'ARV pendant la grossesse (pour chaque semaine de plus)				0,97 [0,94-0,99]	0,01

Facteurs associés à la TME : naissances à terme avec ARN VIH maternel < 400 c/ml

Taux global de TME : 17/2 856 (0,6 %)

Facteurs étudiés	Mères (n)	TME (%)	p	OR multivarié* [IC 95 %]	p
Sexe du nouveau-né :					
Féminin	1 423	0,7	0,48		
Masculin	1 411	0,5			
Mode d'accouchement :					
Césarienne programmée	1 296	0,5	0,90		
Césarienne en urgence	464	0,7			
Voie basse	1 083	0,7			
Durée de traitement ARV pendant la grossesse (pour chaque semaine de plus)				0,94 [0,90-0,99]	0,03
Dernier traitement ARV avant la naissance					
≥ 3 ARV (HAART)	1 585	0,6	0,94		
Bithérapie	938	0,6			
Monothérapie	328	0,6			

- TME si charge virale < 50 c/ml à l'accouchement = 0,4 %
- 780 femmes ayant consulté au 1^{er} trimestre et traitées par HAART : taux de TME = 0 si ARV commencés avant la grossesse, 1 % au 1^{er} trimestre, 0,9 % au 2^{ème} trimestre, 3,6 % au 3^{ème} trimestre (p = 0,006)
- Les 5 femmes ayant transmis le VIH malgré une CV < 50 c/ml ont commencé les ARV à 32-33 semaines

Risque de transmission par l'allaitement dans les pays du Sud

- Faut' il traiter la mère ?

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.

- HAART à partir de wk25 pour toutes les femmes
 - Allaitement artificiel
 - HAART pendant 6 mois
- A l'âge de 6 mois, taux de transmission de 0.8% (2/251) pour l'allaitement maternel sous HAART et de 1.2% (15/809) pour l'allaitement artificiel (p=ns)

- Faut' il donner une PEP à l'enfant ?

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.

- Essai randomisé en Ethiopie, Inde, Ouganda: sd-NVP vs Extended dose 6wk NVP
- Réduction du risque d'infection à 6 semaines

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.

- Essai randomisé au Malawi, essai randomisé, sd-NVP + 1wk ZDV, ext-NVP 14 wk, ext-NVP + ZDV 14wk
- Réduction du risque d'infection à 9 mois

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.

- Cohorte prospective, AZT + 3TC 1wk vs 3TC 6 mois
- Diminution de 50% du risque de transmission dans le bras 3TC 6 mois