

Circulation de formes recombinantes uniques de VIH-1 B/CRF02_AG en France:

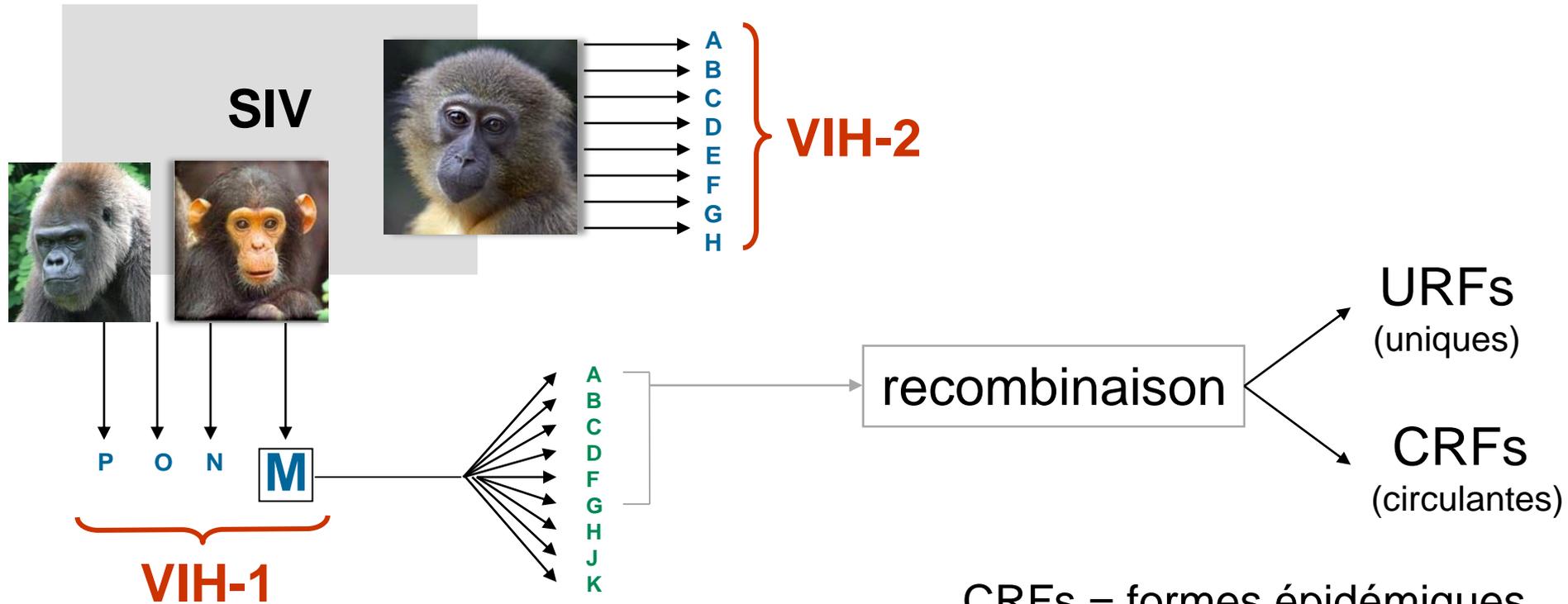
signes précurseurs de l'émergence prochaine
d'une forme recombinante circulante B/CRF02?

Marie Leoz

Laboratoire de Virologie, CHU Charles Nicolle, Rouen
GRAM EA 2656, Faculté de Médecine-Pharmacie, Université de Rouen

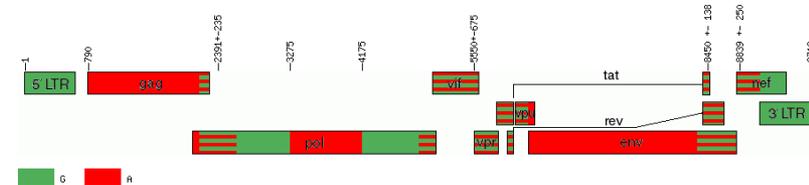
XVIIème Journée Scientifique IFRMP – 17 juin 2011

De la diversité des VIH...



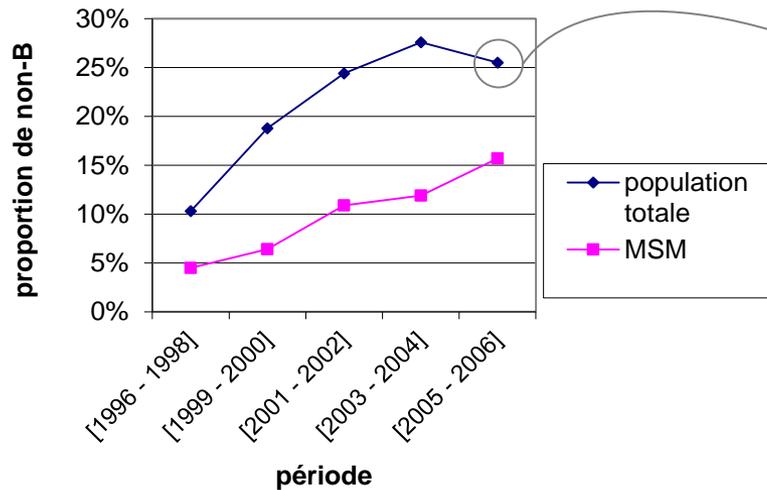
CRFs = formes épidémiques
(50 décrites à ce jour)

VIH pandémique =
VIH **type 1**, **groupe M**
Subdivisé en **9 sous-types**



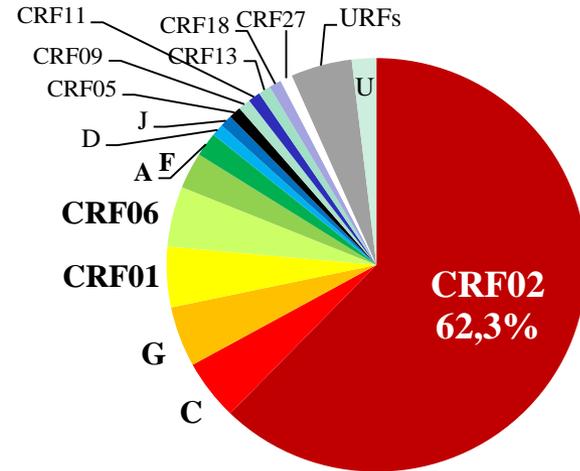
Ex: CRF02_AG

Epidémiologie moléculaire en France



Evolution de la proportion de virus non-B parmi les primo-infections en France

Données ANRS FHDH (French Hospital Database on HIV) et ANRS PRIMO publiées par ML Chaix et al., AIDS 2009



Distribution des différentes formes non-B sur la période [2005 - 2006]

- Sous-type B majoritaire mais augmentation des non-B
CRF02 = forme non-B la plus prévalente
- Introduction dans la population MSM
contexte actuel : ↗ pratiques à risques, ↗ incidence, ↗ surinfections

Hypothèse: Emergence de recombinants B/02 mieux adaptés que les formes parentales (meilleur fitness)?

Objectifs : caractériser d'éventuelles URFs B/CRF02

Echantillons à génotype discordant B/02 dans différentes régions du génome

- séquences de résistance (protéase vs RT)
+ études épidémiologique moléculaire (*pol* vs *env*)

Caractérisation du génome quasi-complet des virus

- longueur moyenne 8,8 kb
détermination des profils de recombinaison

Recherche des souches parentales ou recombinants minoritaires

- Single Genome Amplification (SGA) et séquençage sur région avec point de cassure

Etude des relations phylogénétiques entre les différents URFs

- Comparaison des recombinants B/02 nouvellement et précédemment identifiés (splitstree)

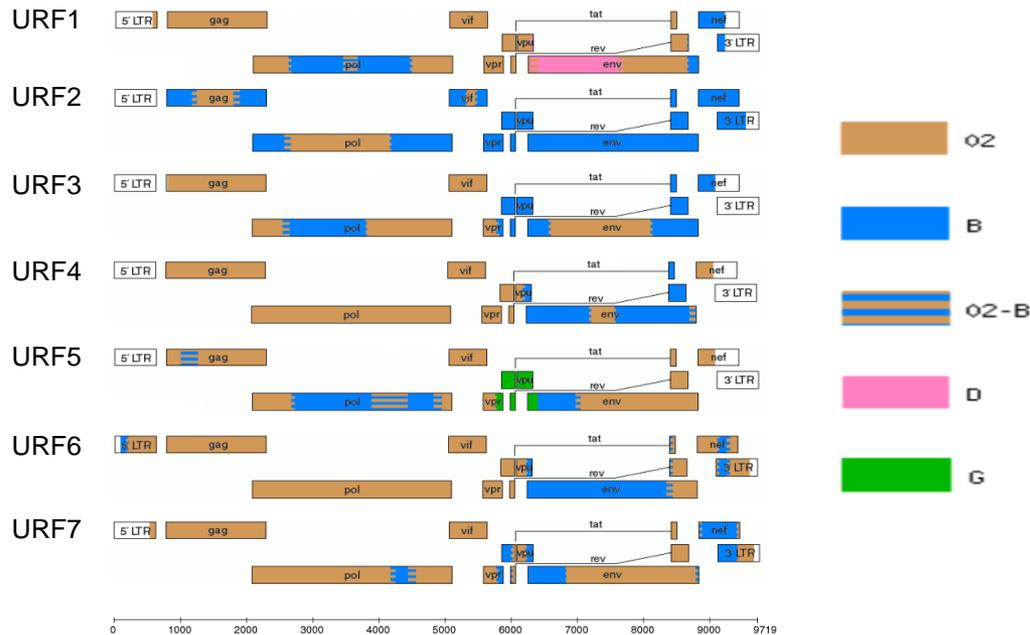
Echantillons sélectionnés : caractéristiques des patients

patient	sex	age (years)	origin	risk group	year of diagnosis of HIV infection
P1	M	67	France (caucasian)	MSM	2008
P2	F	46	France (caucasian)	IDU	2004
P3	M	38	France (caucasian)	MSM	2006
P4	M	- ^a	- ^a	- ^a	2002
P5	M	25	France (caucasian)	MSM	2010
P6	M	39	France (caucasian)	MSM	2006
P7	M	32	France (caucasian)	MSM	2006

^a: not available

- Sept patients dont 5 MSM
- Diagnostic relativement récent

Caractérisation des URFs



- 7 structures distinctes

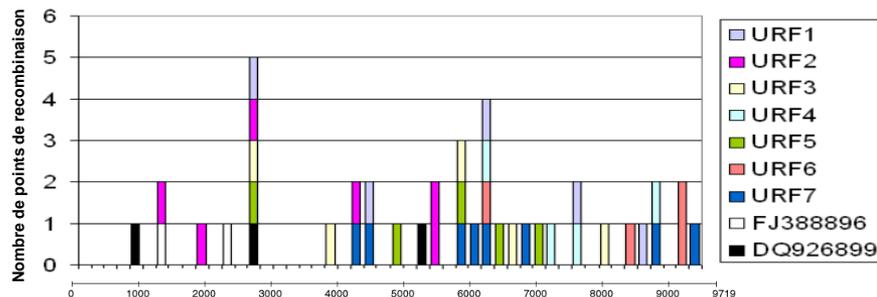
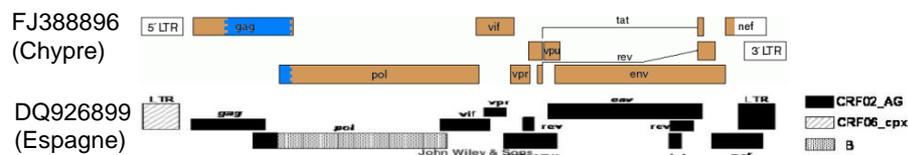
- 4 à 8 points de recombinaison / URF

- 2 URFs impliquent un 3ème sous-type

- différentes des 2 seules URFs B/CRF02 précédemment identifiées

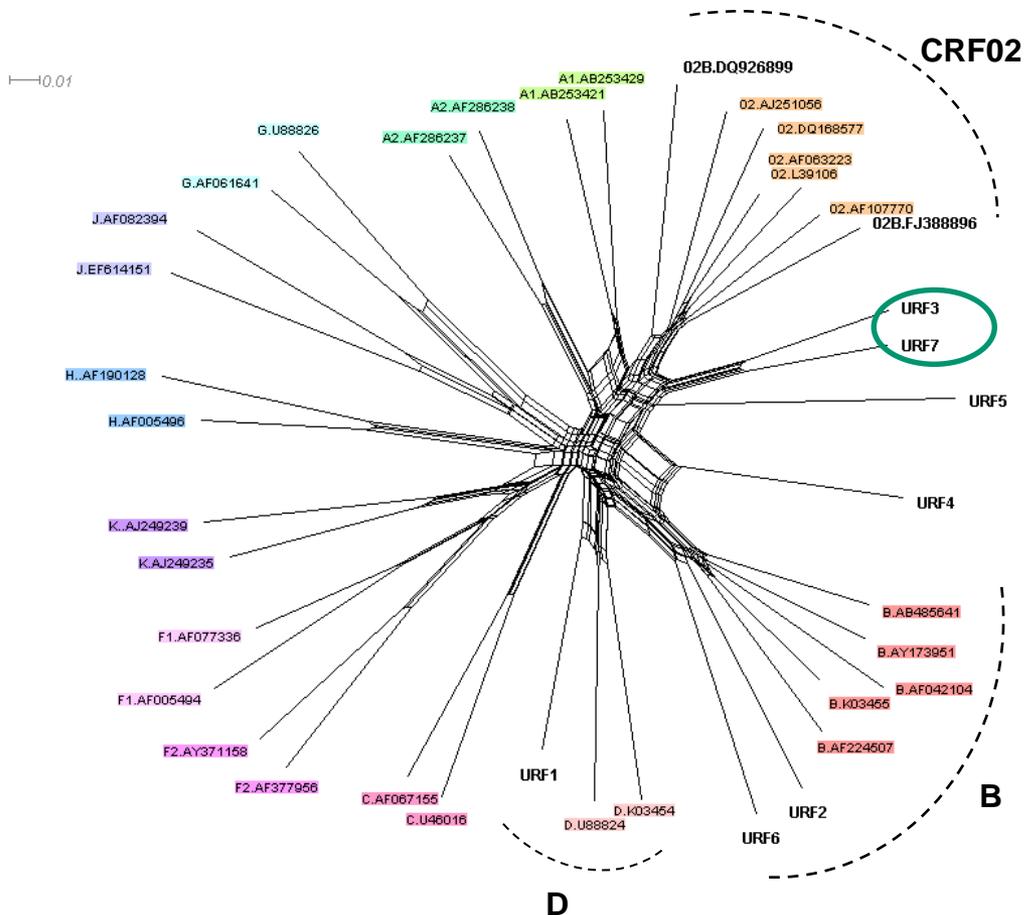
- Points de recombinaison tout au long du génome

- hotspots dans *pol* et gènes accessoires



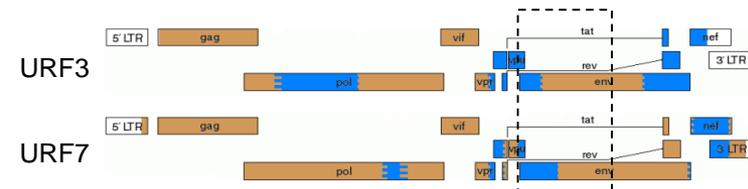
Relations phylogénétiques entre les recombinants B/CRF02

env gp120: 9 URFs (7 Fr, 1 Sp, 1 Cy)
et séquences de références



Pas de relation avec les souches précédemment décrites (confirmé dans *pol*)

URF3 et URF7 liées dans les régions dérivant du CRF02:
une souche parentale commune



Conclusions (1)

Sept nouveaux recombinants de 2eme génération, dont deux impliquent un 3ème sous-type

Complexité croissante de l'épidémiologie moléculaire en France

Tous distincts et sans lien avec les recombinants B/CRF02 publiés précédemment

Pas de CRF mais phénomènes de recombinaison fréquents

Conclusions (2)

Absence de formes parentales B ou CRF02

Transmission directe probable de ces URFs

Retrouvés chez 5 MSM parmi les 7 patients

Population particulièrement à risque

Nécessité d'une surveillance de ces formes recombinantes, en particulier dans la population MSM :
contexte favorable à l'émergence d'un CRF_B/02



Unité de Virologie
Hôpital C. Nicolle
CHU Rouen



Laboratoire associé
au Centre National de Référence du VIH

Faculté de Médecine-Pharmacie
Université de Rouen
GRAM EA2656 IFR23



Remerciements

Marie Leoz

Jean-Christophe Plantier

Laboratoire associé au CNR du VIH, hôpital Ch. Nicolle, CHU de Rouen ; GRAM EA 2656, Faculté de Médecine-Pharmacie, Université de Rouen

Marie-Laure Chaix

Claire Rivoisy

Christine Rouzioux

Université Paris Descartes, Faculté de Médecine, EA 3620, Paris AP-HP, Laboratoire de Virologie, CHU Necker-Enfants Malades, Paris

Constance Delaugerre

François Simon

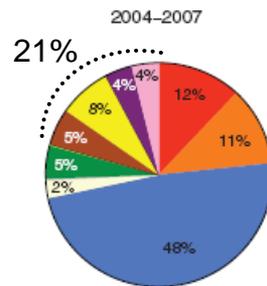
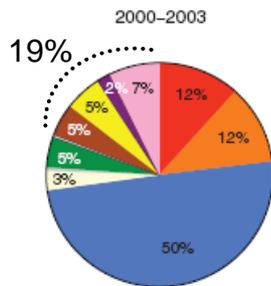
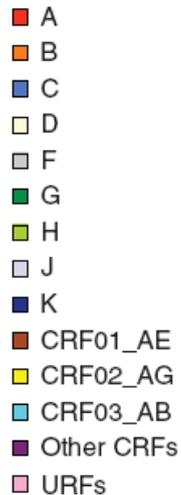
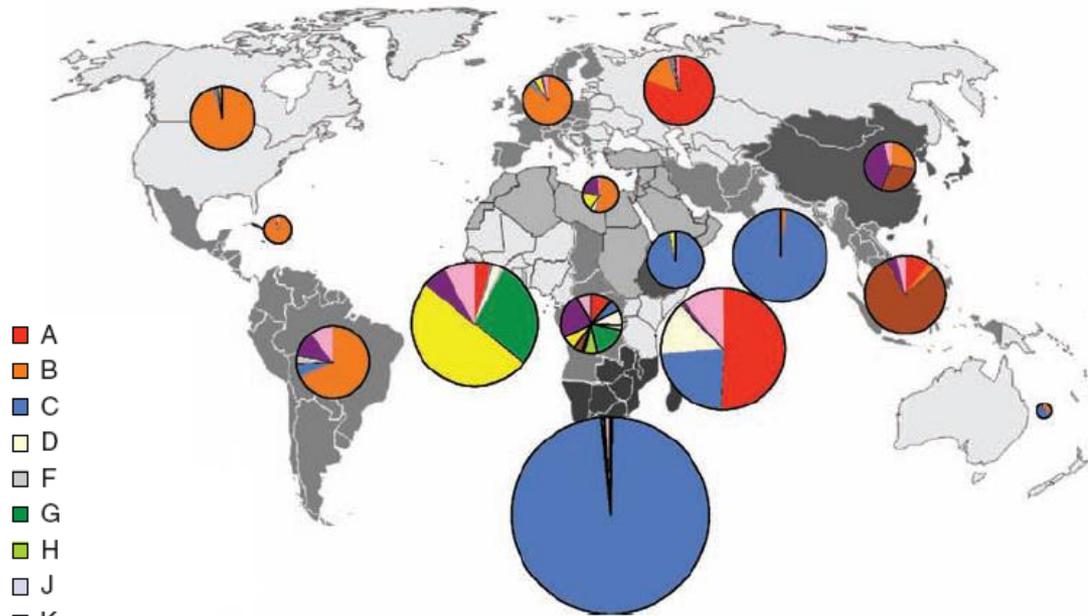
Laboratoire de Virologie, CHU Saint-Louis, Paris

Laurence Meyer

INSERM U1018, Université Paris-Sud, Faculté de Médecine Paris-Sud, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre

Distribution géographique et évolution de la diversité du VIH-M

2004-2007



- Très forte diversité en Afrique centrale
- Distribution hétérogène dans le reste du monde
- Sous-type B majoritaire en Amérique et Europe de l'Ouest
- CRF02 très prévalent en Afrique de l'Ouest
- Augmentation globale de la représentation des formes recombinantes

Source: Hemelaar et al., AIDS 2011

Echantillons sélectionnés: caractéristiques des patients

patient	sex	age (years)	origin	risk group	year of diagnosis of HIV infection	year of sampling	therapeutic status	CD4 (cells/mm3)	RNA viral load Log copies/mL	URF ^b and size (bp)	nb of SGA sequences ^c
P1	M	67	France (caucasian)	homosexual	2008	2008	naive	490	5.8	URF1 : 8659	8
P2	F	46	France (caucasian)	IDU	2004	2009	naive	504	3.7	URF2 : 8891	11
P3	M	38	France (caucasian)	homosexual	2006	2009	treated	549	5	URF3 : 8295	8
P4	M	- ^a	- ^a	- ^a	2002	2002	- ^a	- ^a	5.1	URF4 : 8424	10
P5	M	25	France (caucasian)	homosexual	2010	2010	naive	159	5.1	URF5 : 8396	10
P6	M	39	France (caucasian)	homosexual	2006	2006	naive	391	5.2	URF6 : 9608	NA
P7	M	32	France (caucasian)	homosexual	2006	2006	naive	397	6.2	URF7 : 9158	NA

^a: not available

^b: URF identified in the patient

^c: number for a given URF of sequences obtained by SGA for breakpoint confirmation

NA: not applicable

- Sept patients dont 5 MSM et 1 IDU
- Diagnostic relativement récent
- Deux patients en primo infection (P6 et P7), 5 infections anciennes

