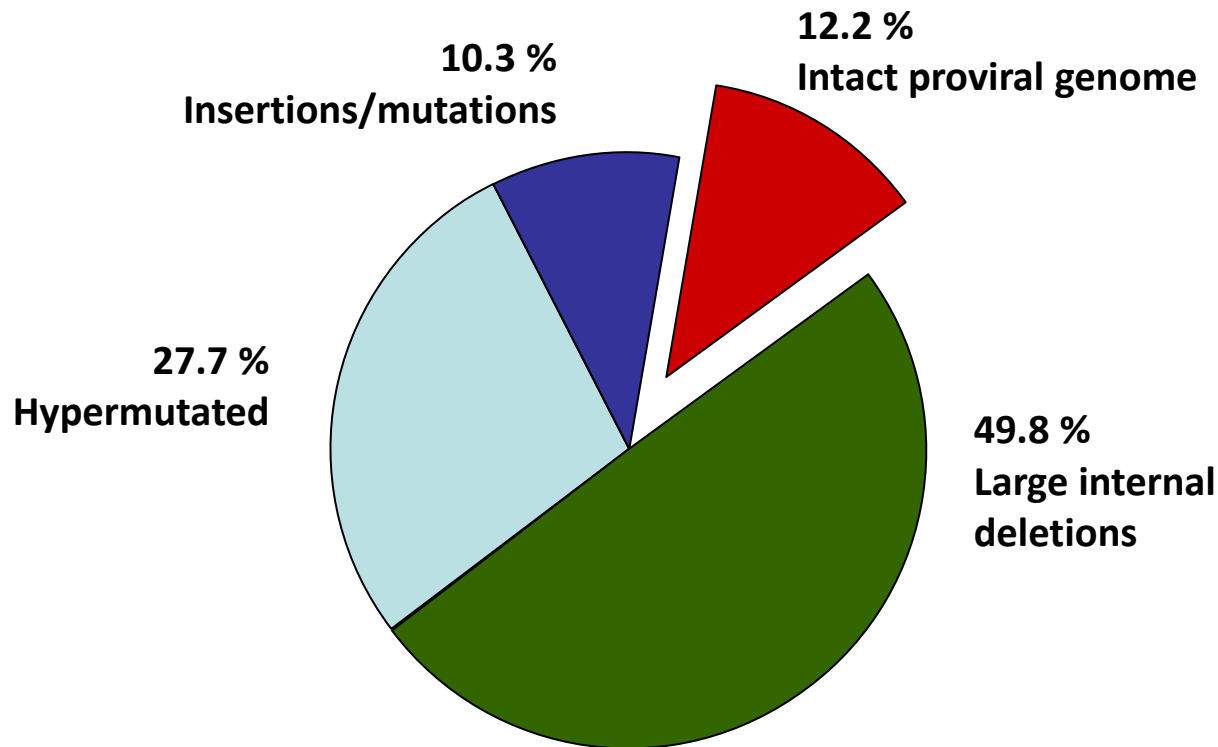


Réservoir viral

Pr Laurence Morand-Joubert

Caractérisation des virus non réactivables présents dans le réservoir

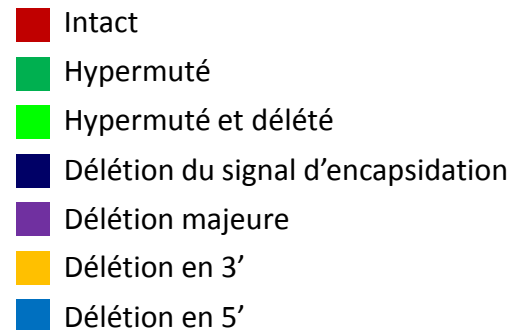
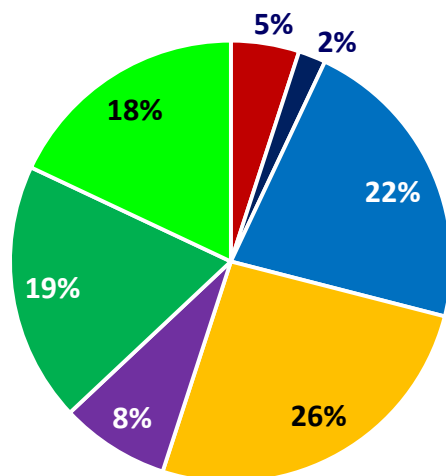


- 87,8% des provirus non inductibles sont défectifs : avec des délétions importantes, des hypermutations médiées par APOBEC ou des simples insertions/mutations
- 12,2% des provirus non inductibles ont un génome intact et sont compétents pour la réplication. Ces provirus sont 48 fois plus fréquents que les provirus inductibles
 - Un réservoir latent 40 à 50 fois plus important ?

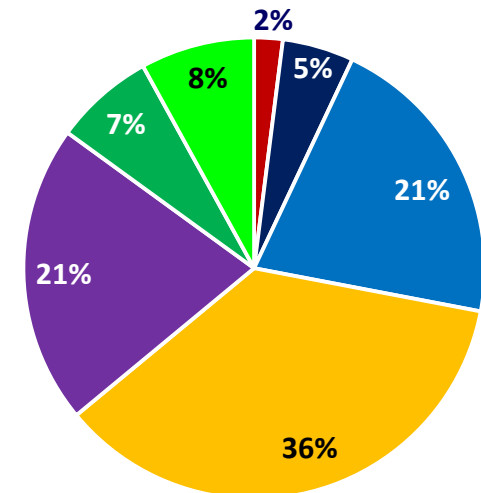
Grande majorité de virus défectifs dans le réservoir chez les patients traités

- **Rationnel** : chez des patients avec CV < 50 c/ml sous ARV depuis plusieurs années, la majorité des virus latents qui ne sont pas réactivables sont défectifs
- **Objectif** : comparer la proportion de virus défectifs présents dans le réservoir entre les patients traités en primo-infection et ceux traités en phase chronique
- **Méthode** : séquençage du génome entier en dilution limite

Patients traités en primo-infection
(n = 6, 91 séquences)



Patients traités en phase chronique
(n = 10, 152 séquences)

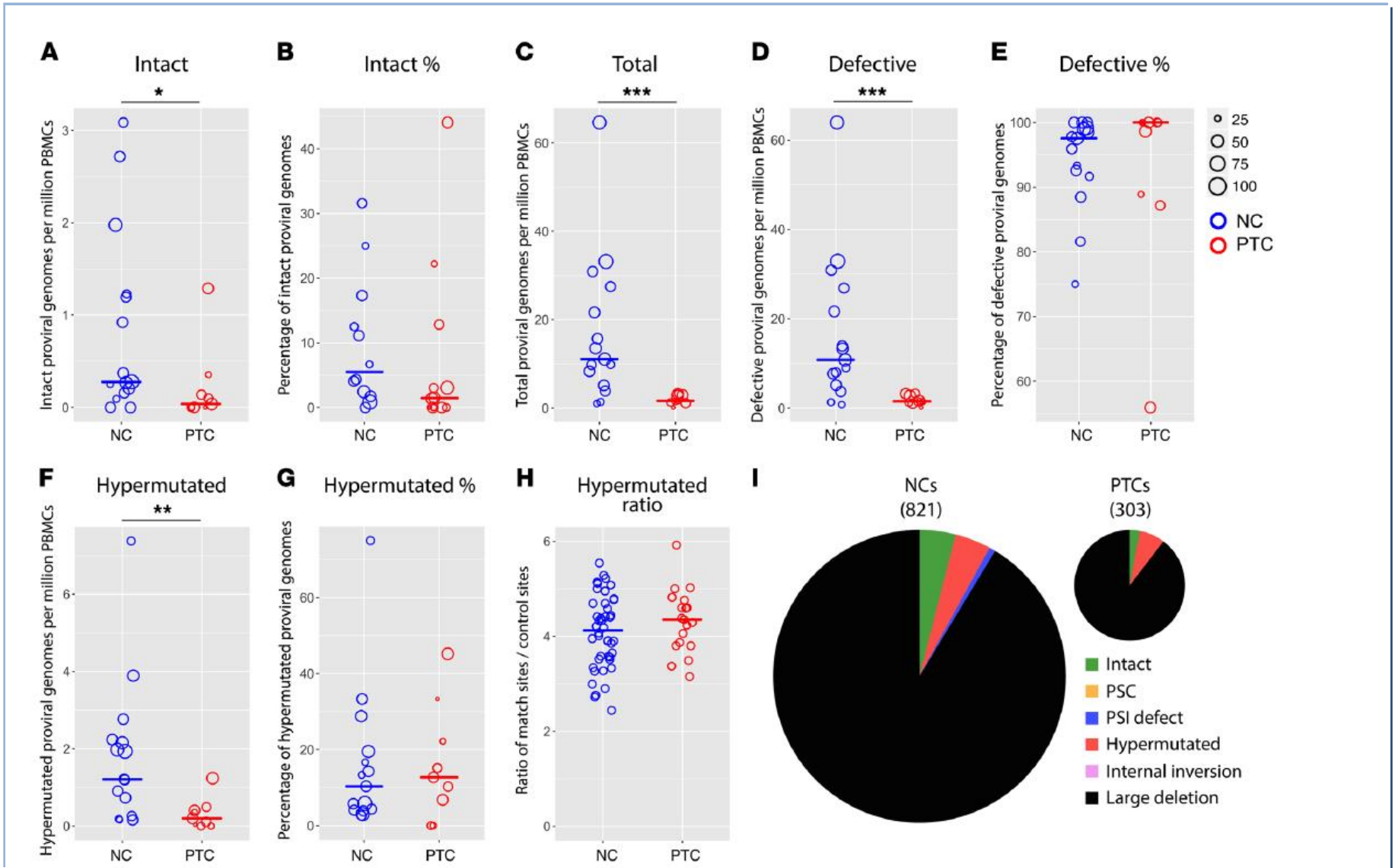


- Chez les patients traités en primo-infection, plus de 95 % des virus du réservoir sont défectifs, principalement en raison du phénomène d'hypermutation par la protéine cellulaire APOBEC3F/3G
- Les virus défectifs sont présents dans le réservoir dès les premiers mois de l'infection et en très grande proportion

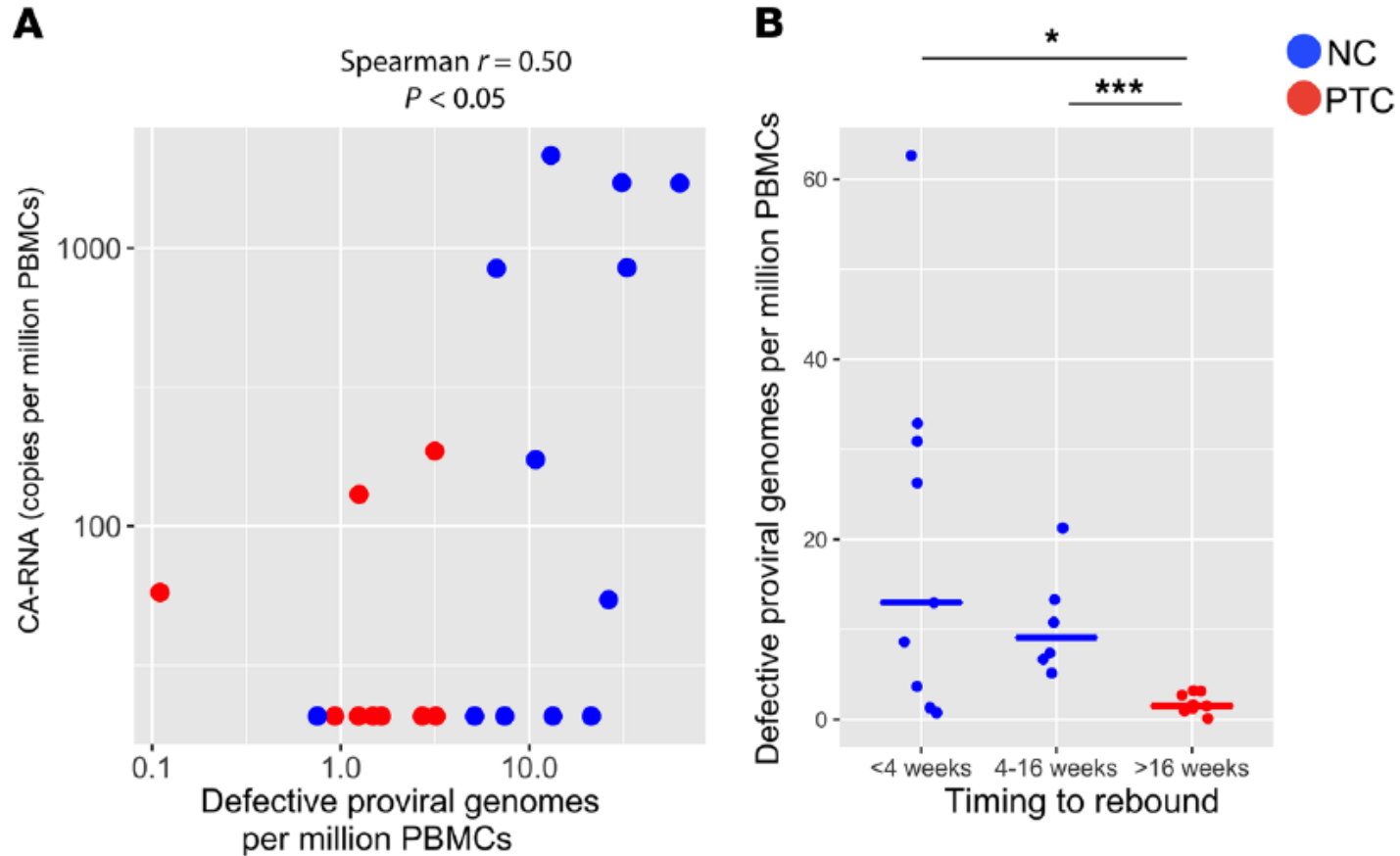
Réservoir viral et Contrôle virologique

- Comparaison du réservoir viral entre 10 patients contrôleurs post-traitement (PTC) (médiane du contrôle virologique de 63 semaines) et 16 patients non contrôleurs post-traitement (NC)
 - **hypothèse qu'un faible réservoir de virus intact ou non défectif explique le contrôle virologique sans traitement.**
- L'analyse du réservoir a été effectuée par un séquençage presque complet des génomes viraux intégrés de manière à définir le virus comme intact, compétent pour la réplication ou défectif (délétions, hypermutations, présence de codons stop...).

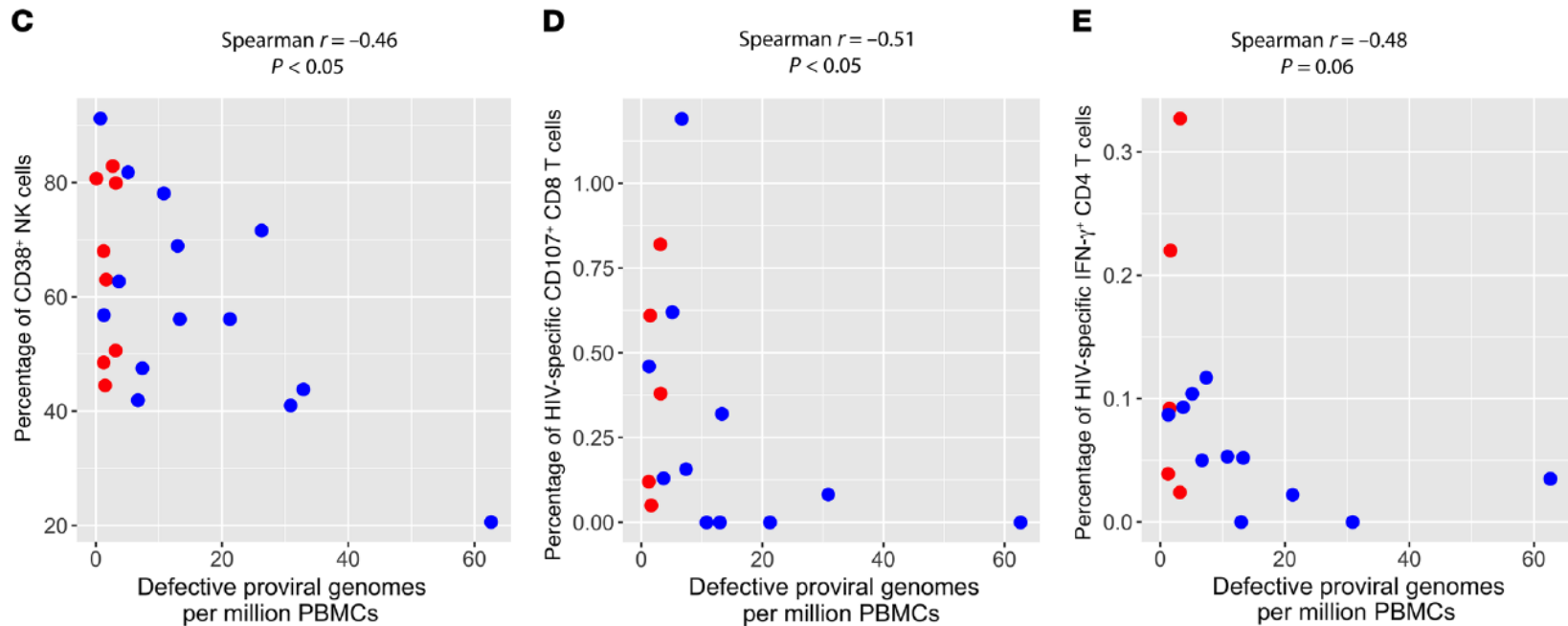
Caractéristiques de l'ADN proviral



Relation entre l'ADN viral défectif et l'expression de l'ARN viral intra-cellulaire



Relation entre l'ADN viral défectif et l'activation des cellules NK et de l'activation spécifique des cellules T



Conclusion

- La taille du réservoir total est 7 fois plus faible chez les PTC que les chez les NC en raison de la différence sur le niveau des génomes défectifs (médiane 1,5 vs 10,8 copies/10⁶ PBMC, $p < 0,001$).
- 81% des NC ont plus de 4 copies d'ADN total par 10⁶ PBMCs, alors que tout les PTC sont en dessous ce ce seuil (Marqueur de contrôle virologpique ?).
- Pas d'augmentation du réservoir malgré l'interruption de traitement.
- Pas de différence dans l'expansion clonale (même proportion de séquences intactes identiques)

Conclusion

- La taille du réservoir défectif est associée au contrôle virologique sans traitement.
- La taille du réservoir défectif est associée à la transcription virale et à la production d'antigènes.
- Ces virus défectifs ne sont pas neutres et semblent participer à l'activation immune et au délai de l'échappement virologique après l'interruption de traitement.