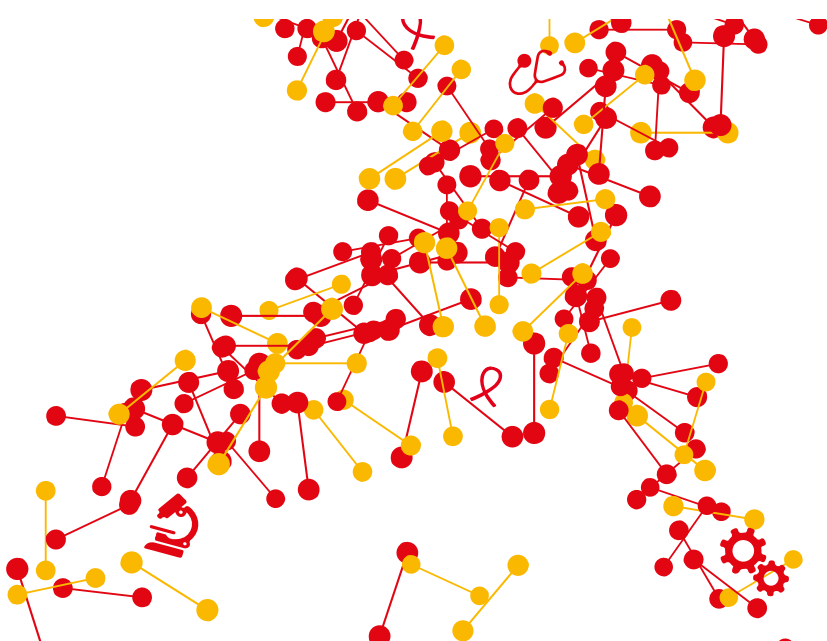
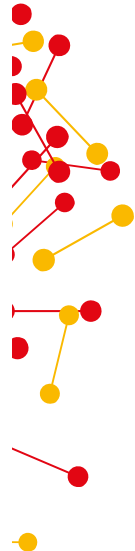
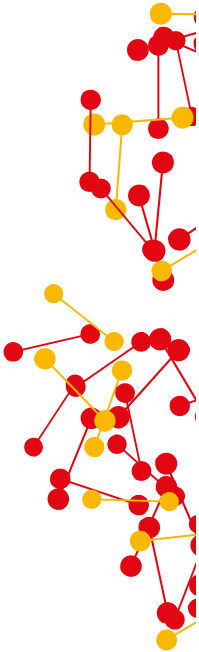


*Sidaction*  
ENSEMBLE CONTRE LE SIDA

JOURNÉE  
SCIENTIFIQUE  
**SIDACTION 2019**

**ABSTRACT BOOK**





# SOMMAIRE

<b>PROGRAMME</b>	p.3
<b>LISTE DES POSTERS</b>	p.5
<b>SESSION ORALE</b>	p.9
DE L'ENTRÉE À L'EXPRESSION DU VIRUS VIH : COFACTEURS ET FACTEURS DE RESTRICTION	p.9
ENFANCES ET VIH	p.14
POPULATIONS EXPOSÉES AU VIH	p.17
CELLULES MYÉLOÏDES ET INFECTION VIH	p.21
<b>SESSION POSTER</b>	p.25
FACTEURS CELLULAIRES ET VIRAUX	p.25
LE SYSTÈME IMMUNITAIRE FACE AU VIRUS	p.34
VIH ET USAGERS DE DROGUE	p.42
POPULATIONS EXPOSÉES AU RISQUE	p.45
QUALITÉ DE VIE ET QUALITÉ DE SOINS	p.52
VIH ET CO-INFECTIONS	p.55

# PROGRAMME

08H45

## ACCUEIL

09H15

## INTRODUCTION DE LA JOURNÉE

**Serawit Bruck-Landais** - Directrice des programmes scientifiques et médicaux de Sidaction

**Florence Thune** - Directrice générale de Sidaction

09H30

## KEY NOTE LECTURE

**Monsef Benkirane** - Institut de Génétique Humaine, Montpellier  
Persistance du VIH: Etat des lieux et perspectives

10H

## DE L'ENTRÉE À L'EXPRESSION DU VIRUS VIH : COFACTEURS ET FACTEURS DE RESTRICTION

Modérateurs

**Jean-Christophe Paillart** (Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg)

**Marc Lavigne** (Institut Cochin – Institut Pasteur, Paris)

- 10h **Nicolas Manel** - Institut Curie, Paris  
NONO : un détecteur du VIH essentiel pour l'activation de l'immunité innée cellulaire
- 10h20 **Francesca Di Nunzio** - Laboratoire de virologie moléculaire et vaccinologie - Institut Pasteur, Paris  
Architecture moléculaire et destin du complexe de pré-intégration du VIH-1
- 10h35 **Michaël Martin** - Institut Cochin, Paris  
Antagonisme du complexe HUSH par la protéine virale X du VIH-2/VISmm
- 10h50 **Julien Batisse** - Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Illkirch  
Structures et fonctions des complexes de pré-intégrations du VIH-1
- 11h05 **Vincent Parissi** - Laboratoire de Microbiologie Fondamentale et Pathogénicité, UMR 5234-CNRS U, Bordeaux  
Caractérisation du mécanisme de régulation de l'intégration du VIH-1 par la voie RAD51/BRCA1/BRCA2

11H20

## PAUSE

11H45

## ENFANCES ET VIH

Modérateurs

**Elise Marsicano** (Inserm U1018 - Université de Strasbourg)

**Dolorès Pourette** (Institut de Recherche pour le Développement, Paris)

- 11h45 **Fanny Chabrol** - Centre Population et Développement, Paris  
De la lutte contre le sida à l'étude des systèmes de santé
- 12h05 **Julie Jesson** - Inserm U1027, Université Paul Sabatier, Toulouse  
Retard de croissance et développement statural des adolescents vivant avec le VIH. Une analyse multirégionale de la collaboration leDEA pédiatrique
- 12h20 **Cécile Cames** - Institut de Recherche pour le Développement -TransVIHmi / INSERM U1175, Montpellier  
Améliorer le processus d'information à la recherche des enfants et adolescents infectés mais non informés de leur statut VIH participant à une recherche biomédicale : l'apport de l'étude nutritionnelle multicentrique SNACS au Sénégal

12H35

## DÉJEUNER AUTOUR DES POSTERS

14H45

### POPULATIONS EXPOSÉES AU VIH

Modérateurs

Elise Marsicano (*Inserm U1018 - Université de Strasbourg*)

Dolorès Pourette (*Institut de Recherche pour le Développement, Paris*)

14h45 Nicolas Klausser - *Université Paris Nanterre, Paris*

La reconnaissance contrainte d'un statut juridique à l'étranger gravement malade

15h Francesca Mininel - *Institut de Recherche pour le Développement - CNRS, Marseille*

Le mariage protège-il du VIH ?

15h15 Mélanie Perez - *Institut National d'Etudes Démographiques, Paris*

Usages et appropriations pluriels d'une nouvelle technique biomédicale de prévention du VIH : les hommes homosexuels et la PrEP à Paris/Ile de France, études sociologique qualitative

15H30

## PAUSE

15H45

### CELLULES MYÉLOÏDES ET INFECTION VIH

Modérateurs

Florence Margottin-Goguet (*Institut Cochin, Paris*)

Stéphane Paul (*CHU de Saint-Etienne*)

15h45 Olivier Lambotte - *Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre*  
HIV cure et Cancer cure : quels parallèles ?

16h05 Yonatan Ganor - *Institut Cochin, Paris*

Les macrophages tissulaires de l'urètre forment un réservoir pour le VIH chez les patients infectés sous thérapie suppressive : le mythe devient réalité

16h20 Emma Booth - *Laboratoire HIV, inflammation et persistance - Institut Pasteur, Paris*

Etude de l'activation de l'inflammasome dans l'intestin lors d'infections SIV pathogènes et non-pathogènes

16h35 Nicolas Ruffin - *Institut Curie, Paris*

Les précurseurs de cellules dendritiques: un nouvel acteur dans l'infection du VIH

16H50

### DISCUSSION : POURQUOI ET COMMENT RAUVIER L'INTÉRÊT GÉNÉRAL AUTOUR DU VIH ?

Asier Saez-Cirion - *Président du comité scientifique et médical de Sidaction - Institut Pasteur*

17H30

## FIN



## → FACTEURS CELLULAIRES ET VIRAUX

- 1 HIV-1 Integrase: structural and functional studies of Pre-Integration Complexes**  
Julien BATISSE - *Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg*

---

- 2 Études structurales intégratives des mécanismes alternatifs de l'initiation de la traduction par un site d'entrée interne du ribosome du VIH-1**  
Justine MAILLIOT - *Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg*

---

- 3 Etude de la régulation du transcriptome du VIH-1 par l'ARN méthyltransférase METTL3**  
Sarah N'DA KONAN - *Institut Cochin, Paris*

---

- 4 Modulation of HIV infection and nuclear morphology by SUN1 and SUN2**  
Anvita BHARGAVA - *Institut Curie, Paris*

---

- 5 Restriction of HIV-1 by SAMHD1 requires integrity of its SUMO-interacting motif**  
Alessia ZAMBORLINI - *Laboratoire pathologie et virologie moléculaire Cnam-Inserm U944, Paris*

---

- 6 Contribution of viral determinants and cellular factors to the formation and expansion of virus-containing compartments in HIV-1 infected primary macrophages**  
Clarisse BERLIOZ-TORRENT - *Institut Cochin, Paris*

---

- 7 Small molecules targeting CCR5 dimerization modulate Env binding and HIV-1 infectivity**  
Anne BRELOT - *Unité Virus et Immunité - Institut Pasteur - INSERM U1108, Paris*

---

- 8 Genetic screens for understanding TRIM5alpha-mediated retroviral restriction**  
Valérie COURGNAUD - *Institut de Recherche en Infectiologie à Montpellier, Montpellier*

## → LE SYSTÈME IMMUNITAIRE FACE AU VIRUS

- 9 La surproduction de dérivés oxygénés par les monocytes de personnes vivant avec le VIH-1 restaurant imparfaitement leur immunité sous traitement est associée à la surexpression monocyttaire d'un récepteur couplé aux protéines G**  
Pierre CORBEAU - *Institut de Génétique Humaine, CNRS-Université de Montpellier, Montpellier*

---

- 10 Study of cellular components specifically incorporated in HIV as compared to small EVs**  
Lorena MARTIN JAULAR - *Institut Curie, Paris*

---

- 11 TRPV1 activation in human LCs induces CGRP secretion to inhibit HIV-1 trans-infection**  
Yonatan GANOR - *Institut Cochin, Paris*

---

- 12 Investigating the innate immune sensing pathways in response to HIV infection in CD4+ T cells**  
Helena IZQUIERDO - *Institut Curie, Paris*

---

- 13 Impact of HIV infection on priming of antigen specific CD8+ T-cell responses**  
Mariela PICCIN - *Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses - Inserm U1135, Paris*

---

- 14 Low CCR5 expression protects HIV-specific CD4+ T cells of elite controllers from viral entry**  
Lisa CHAKRABARTI - *Unité Virus et Immunité - Institut Pasteur, Paris*

---

- 15 Conception et évaluation d'un patch de vaccination sublinguale pour l'induction d'une immunité mucoale neutralisante à large spectre**  
Claire MONGE - *Institut de Biologie et de Chimie des Protéines - CNRS, Lyon*

## → VIH ET USAGERS DE DROGUE

### **16** Entre contestations des consommateurs de drogues et ajustements des soignants : négociation de la confiance au programme méthadone au Sénégal

Albert Gautier NDIONE - UMI 233 - Institut de Recherche pour le Développement, Montpellier

### **17** Evaluation par analyse capillaire de la consommation de drogues parmi les HSH dans l'essai de PreP ANRS IPERGAY

Julie CHAS - CHU Tenon, Paris

## → POPULATIONS EXPOSÉES AU RISQUE

### **18** Incidence très élevée des grossesses chez les femmes VIH+ en particulier chez celles sans désir immédiat de procréation : la cohorte WETIV-R à Abidjan

Kiswend-sida Thierry TIENDREBEOGO - Inserm UMR 1219 - Bordeaux Population Health / Equipe IDLIC, Bordeaux

### **19** Devenir des adolescents nés avec le VIH en Thaïlande: seconde vague d'enquête auprès des jeunes adultes (19-26 ans), 7 ans après l'enquête initiale

Sophie LE COEUR - Institut National d'Etudes Démographiques, Paris

### **20** Coût-efficacité d'une stratégie de switch précoce vers l'éfavirenz chez des enfants infectés par le VIH et en succès virologique

Sophie DESMONDE - Epidémiologie et analyses en santé publique : risques, maladies chroniques et handicaps - Inserm U1027, Toulouse

### **21** Comportements sexuels à risque des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes suivis dans une offre diversifiée de prévention du VIH à base communautaire en Afrique de l'Ouest

Pierre-Julien COULAUD - UMR 1252 - Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Marseille

### **22** Une réponse sociologique relative à la haute prévalence du VIH auprès des personnes transgenre MtF provenant d'Amérique latine

Olga GONZALEZ - Unité de Recherche Migrations et Société CNRS-UMR8245 - Université Paris Diderot, Paris

### **23** Plaisir et PrEP : la recherche du plaisir joue un rôle dans les choix de prévention et peut amener à initier un parcours PrEP

Xavier MABIRE - Groupe de Recherche en Psychologie Sociale (EA4163), Paris

## → QUALITÉ DE VIE ET QUALITÉ DE SOINS

- 24** Des enjeux d'accès et de production locale des tests in vitro pour le VIH au Brésil : le cas du test moléculaire pour le renforcement de la sécurité transfusionnelle  
Koichi KAMEDA - *Centre de Recherche Médecine Science Santé et Société - École des hautes études en sciences sociales, Paris*
- 
- 25** Implementing Electronic Patient-reported Outcomes in Routine HIV Care via the ANRS C03 Aquitaine's Data Capture and Visualization System (QuAliv): Usability and Initial Piloting  
Diana BARGER - *Inserm U1219 - Bordeaux Population Health, Bordeaux*

## → VIH ET CO-INFECTIONS

- 26** Hepatitis B core-related antigen is an accurate predictor 12-months prior to HBeAg-seroclearance in HIV-HBV infected patients treated with tenofovir  
Lorenza DEZANET - *Inserm UMR-S1136, Paris*
- 
- 27** Prévalence et impact clinique des co-infections par le VHD chez les patients co-infectés VIH-VHB au CTA de Nouakchott, Mauritanie  
Françoise LUNEL-FABIANI - *Laboratoire de Virologie CHU d'Angers, Angers*





SESSION ORALE

**De l'entrée à  
l'expression du virus  
VIH : cofacteurs et  
facteurs de restriction**

## → Architecture moléculaire et destin du complexe de pré-intégration du VIH-1

Guillermo Blanco-Rodriguez<sup>1</sup>, Stella Frabetti<sup>1</sup>, Uiviana Scoca<sup>1</sup>, Anastasia Gazi<sup>2</sup>, Blandine Monel<sup>3</sup>, Florian Mueller<sup>4,5</sup>, Olivier Schwartz<sup>3</sup>, Jacomine Krijnse-Locker<sup>2</sup>, Pierre Charneau<sup>1</sup>, **Francesca Di Nunzio**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Virology, UMR, 28 rue du Dr. Roux, 75015 Pasteur Institute, Paris, France

<sup>2</sup>Ultrapole, 28 rue du Dr. Roux, 75015 Pasteur Institute, Paris, France -

<sup>3</sup>Department of Virology, UVI, 28 rue du Dr. Roux, 75015 Pasteur Institute, Paris, France

<sup>4</sup>Département Biologie Cellulaire et Infections, UIM, 25 rue du Dr. Roux, 75015 Pasteur Institute, Paris, France

<sup>5</sup>C3BI, USR 3756 IP CNRS, 28 rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France

mots-clés

**HIV-1, NPC, Nups, chromatin**

Lentiviruses, such as HIV-1, translocate through the nuclear pore complexes (NPCs) to enter the host nucleus and access the human genome. NPCs are stable structures with specific functions in nuclear transport, genome organization, genome stability and gene expression regulation. Recent studies show that NPCs associate with the genome to influence its organization and gene expression. Our recent study shows that nuclear import and integration of the viral genome, are two concerted steps, highly regulated by the NPC and the chromatin structure. We observed that the NPC facilitates the targeting of HIV integration by acting on chromatin topology. Viral integration within transcription units is usually favorable for efficient transcription. In our study we analyzed HIV-1 carrying capsid (CA) mutations that abolish the binding of CA to some critical host factors. Interestingly, these mutant viruses are unable to infect non-dividing cells.

To investigate whether viruses that enter in the nucleus at different cell cycle steps can impact HIV-1 integration sites, we performed massive NGS to compare profiles of integrated proviruses. Our results show that HIV-1 CA is the determinant for HIV-1 nuclear import. Therefore, the lack of sensitive technologies strongly limited the possibility to follow inside the cells the few functional viruses that overcome the cytoplasmic barrier and gain access to the nucleus. Thus, the morphology of the viral pre-integration complex (PIC) is still unknown. In our study we obtained a detailed view of the organization of the PIC before, during and after nuclear translocation by using immunoelectron microscopy coupled to immunofluorescence (CLEM). We uncover the architecture of the PIC decorated by the viral CA, which remodels in a "pearl necklace" shape. These results provide insights into the CA role as buckler and guide of viral DNA until integration. More important, we were able to validate the functionality of the detected PIC using a breakthrough real time technology that we set up in our lab.

This new tool enables us to live-track the retrotranscribed viral DNA in infected cells from its nuclear translocation until integration into the host genome. Our findings not only contribute to the understanding of the early steps of HIV infection but could also shed light on the establishment of viral persistence.

## → Antagonisme du complexe HUSH par la protéine virale X du VIH-2/ VISmm

**Michaël M. Martin**, Roy Matkovic, Marina Morel, Ghina Chougui, Bertha Cecilia Ramirez, Lucie Etienne et Florence Margottin-Goguet

Institut Cochin, Paris

mots-clés

---

**facteurs de restriction,  
Vpx, HUSH, épigénétique,  
latence**

---

Les virus de l'immunodéficience humaine de type 1 et 2 (VIH-1 et VIH-2), ont développé des protéines dites auxiliaires afin d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte. La Protéine Virale X (Vpx), spécifique de la lignée VIH-2/VISmm, permet d'améliorer l'infection dans les cellules myéloïdes via la dégradation de SAMHD1. L'antagonisme de SAMHD1 ne permet pas d'expliquer l'ensemble des phénotypes associés à Vpx, ce qui nous a conduit à rechercher de nouvelles protéines cellulaires ciblées par la protéine virale.

A la suite d'un crible protéomique, nous avons identifié le complexe HUSH (« Human Silencing Hub »), complexe de répression épigénétique, en tant que nouvelle cible de Vpx. Via la dégradation de HUSH, Vpx est capable de réactiver des virus silencieux dans un modèle de latence. De plus, nous avons montré que la fonction d'antagonisme de HUSH est (i) spécifique de protéines virales issues de certains virus de singe et (ii) indépendante de l'antagonisme de SAMHD1. HUSH apparaît ainsi comme un facteur de restriction au même titre que SAMHD1 (Chougui et al, Nature Microbiology, 2018). Notre objectif aujourd'hui est d'étudier la contribution respective de HUSH et de SAMHD1 sur l'infection virale dans les cellules primaires cibles du VIH. Nos résultats préliminaires suggèrent que HUSH est actif dans les macrophages et que Vpx cible premièrement SAMHD1 puis HUSH lors de l'infection. Notre étude pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes de mise en place des réservoirs viraux dans les cellules primaires.

## → HIV-1 Integrase: structural and functional studies of Pre-Integration Complexes

**J. Batisse**<sup>1</sup>, H. Meyer<sup>1</sup>, N. Levy<sup>1</sup>, S. Eiler<sup>1</sup>, E. Bruch<sup>1</sup>, O. Delelis<sup>2</sup>, U. Parissi<sup>3</sup>, R. Drillien<sup>1</sup> & M. Ruff<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Integrative & Structural Biology IGBMC-CERBM, Illkirch

<sup>2</sup>LBPA UMR 8113 CNRS -ENS Cachan

<sup>3</sup>Fundamental Microbiology & Pathogenicity UMR5234 CNRS-Université Bordeaux

mots-clés

intégrase, structure,  
import nucléaire,  
nouveaux inhibiteurs,  
CryoEM et cristallographie

The permanent emergence of resistance and strong mutational propensity of the HIV-1 genome requires constant development of new antiviral molecules. Molecules targeting viral integrase (IN) appear to be among the most effective against HIV-1. Indeed, IN is a multifunctional protein that take place into a very dynamic complex so called the Pre-Integration Complex (PIC) where IN is the core protein. The PIC composition will evolve depending on the many functions that IN has to achieve during the early steps of the HIV replication cycle: RT, import into the nucleus, chromatin targeting and finally integration. Therefore, IN appears as a very good candidate to focus new inhibitors developments. Lots of effort has been done last decades to studies the integration steps, but very little is known about the import/export of the PIC into the nucleus. In the team of M. Ruff, we showed that IN was able to form a stable complex in vitro together with the Transportin3 (TNPO3) and VBP1 or LEDGF, proteins already described to be involved in the PIC nuclear import/export.

Our goal is to produce and purify in large scale amounts the complex IN/TNPO3/VBP1 and IN/TNPO3/LEDGF to get a high-resolution structure and therefore understand the import mechanism of the PIC. For this purpose, we developed a standard procedure to produce stable complexes from mammalian cells preserving the post-translational modifications. Expressions vectors for the IN/TNPO3/VBP1 complex in mammalian cells have been constructed. Several combinations of tags have been tested. We are currently optimizing the purification of this complex. For the complex IN/TNPO3/LEDGF, expression vectors are currently in process. For the IN/LEDGF/DNA complexes, production and purification steps are well optimized. Several data sets have been acquired on the Titan Krios microscopes, allowing the reconstitutions of first 3D maps at 8 Å resolution. Refinements are still ongoing to reach better resolution maps. Crystallization trials of TNPO3 with the IN C-Ter domain are also in process to analyze the interaction interface between TNPO3 and IN. From such structural analyses, we could expect a near-atomic resolution structure of IN that would help the design of either new inhibitors targeting the PIC import, or new conformational inhibitors. Such inhibitors would result in a defective integration and an inhibition of viral replication and could be therefore used in complement to the existing anti-HIV molecules.

# → Caractérisation du mécanisme de régulation de l'intégration du VIH-1 par la voie RAD51/BRCA1/BRCA2

D. Lapailerie, E. Mauro, P. Lesbats, **U. Parissi**

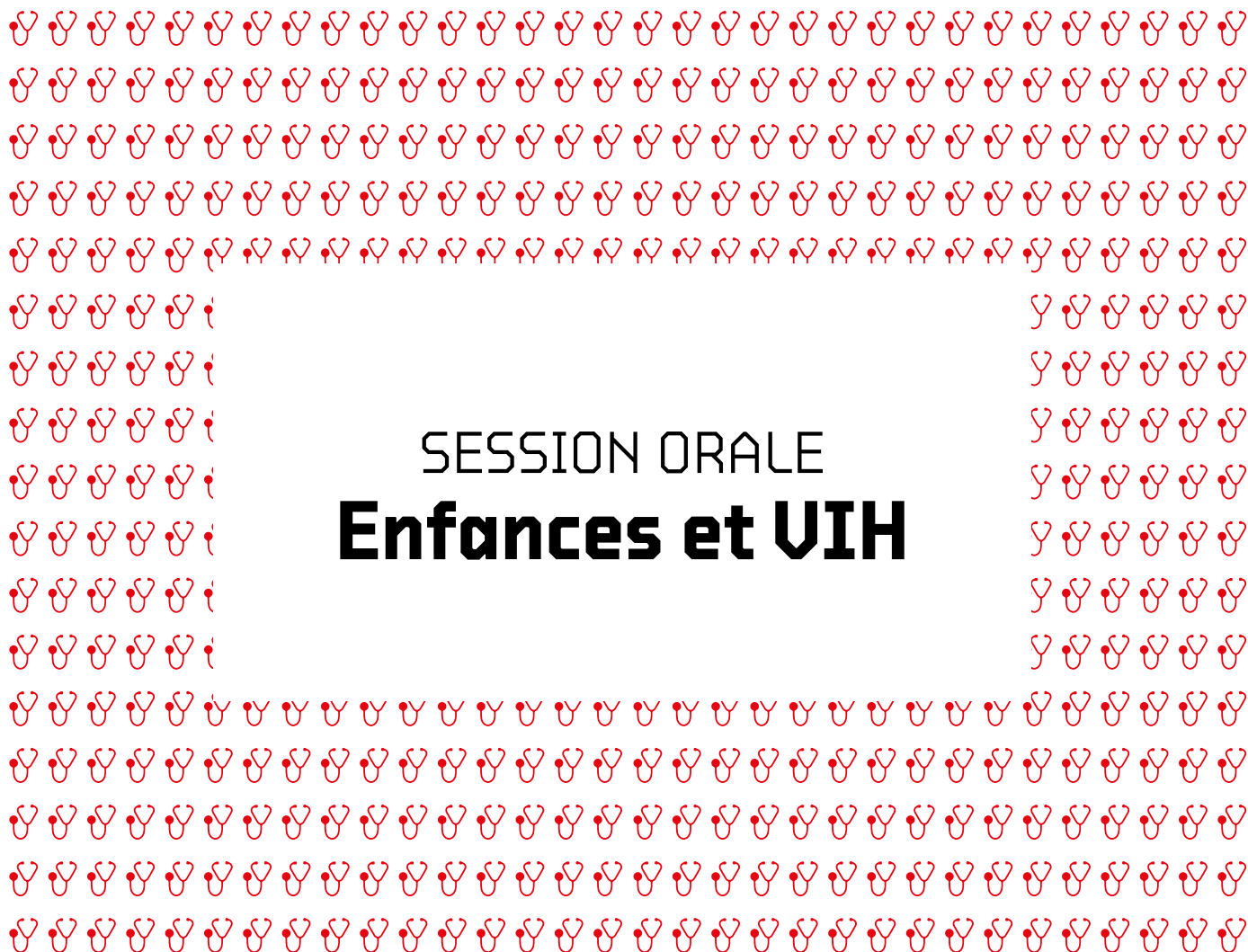
Laboratoire de Microbiologie Fondamentale et Pathogénicité, Equipe Parissi, UMR 5234-CNRS U., Bordeaux

mots-clés

**Intégration du VIH-1, régulation cellulaire, cible thérapeutique, voie hRAD51 BRCA1 BRCA2**

L'intégration du génome viral dans l'ADN de la cellule infectée permettant la pérennisation de l'infection est hautement contrôlée par de nombreux processus et facteurs cellulaires. Notre équipe se focalise depuis de nombreuses années sur l'identification et la caractérisation de nouveaux facteurs et voies cellulaires régulant l'intégration du VIH-1. La protéine hRAD51 a été sélectionnée dans ce cadre comme modulant l'intégration du virus (Desfarges et al., NAR 2004). L'étude du mécanisme d'action de hRAD51 a démontré sa propriété de dissociation du complexe formé entre l'intégrase viral (IN) et son ADN substrat (Cosnefroy et al., JVI 2012). Des analyses pharmacologiques ont abouti à la démonstration de l'effet restrictif de hRAD51 sur les phases précoces de l'intégration et de son activité pro-intégratif dans les phases post-intégration (PIR) (Thierry et al., Chem Biol 2015). L'ensemble de ces résultats suggère que hRAD51 est un facteur de régulation de l'intégration et de réponse cellulaire à l'infection.

L'objectif de notre projet a été de mieux caractériser ce mode de régulation, identifier les voies cellulaires impliquées et définir de potentielles approches thérapeutiques basées sur la modulation de cette régulation. Nos résultats indiquent que la régulation de l'intégration impliquant hRAD51 est dépendante des voies de réparation homologues BRCA1/BRCA2. Ainsi, les phases précoces de réplication virale sont affectées dans des cellules portant des allèles BRCA1 mutées ainsi que dans des cellules traitées par le peptide BRC4 dissociant l'interaction entre BRCA2 et RAD51. Des approches d'imagerie cellulaire montrent que l'infection virale entraîne la formation précoce de foci cytoplasmiques de hRAD51 dépendant de BRCA1 corrélant avec les effets restrictifs de ce facteur sur l'intégration. Nos données supportent un nouveau mode de réponse cellulaire à l'infection impliquant la voie RAD51/BRCA1/BRCA2 et ciblant les complexes d'intégration arrivant dans la cellule (Lapailerie et al., *in preparation*). Les facteurs cellulaires pouvant moduler cette régulation ont été identifiés par des approches protéomiques (Matysiak et al., *Retrovirology* 2017, Benleulmi et al., *Retrovirology* 2017, Mauro et al., *in revision*). La possible utilisation de cette voie de régulation cellulaire comme stratégie antivirale a été explorée in cellulo et chez l'animal entier en utilisant des modulateurs chimiques sélectionnés ou générés au laboratoire.



SESSION ORALE  
**Enfances et VIH**



## Retard de croissance et développement statural des adolescents vivant avec le VIH. Une analyse multirégionale de la collaboration IeDEA pédiatrique.

**Julie Jesson**, Michael Schomaker, Karen Malasteste, Dewi K. Wati, Azar Kariminia, Mariam Sylla, Kouakou Kouadio, Shobna Sawry, Mwangelwa Mubiana-Mbawer, Samuel Ayaya, Rachel Ureeman, Catherine C. McGowan, Marcel Yotebieng, Valériane Leroy, Mary-Ann Davies, IeDEA global cohort consortium

mots-clés

Inserm U1027, Université Toulouse 3 Paul Sabatier, Toulouse

**Adolescent, croissance, retard statural, cohorte, pays en développement**

**Introduction :** Le retard de croissance est un problème majeur chez les adolescents vivant avec le VIH et infectés de façon périnatale, mais il est encore peu documenté. L'objectif était de décrire l'évolution de la croissance des adolescents vivant avec le VIH.

**Méthodes :** Des données issues de cohortes en Afrique subsaharienne, Asie-Pacifique, Amérique Centrale et du Sud et Caraïbes ont été collectées entre 2003 et 2016. Les adolescents sous traitement antirétroviral (TAR), documentés comme ayant acquis le VIH de façon périnatale ou entrés dans les soins avant l'âge de 10 ans, ayant au moins une donnée de taille entre 10 et 16 ans et suivis dans les soins au moins jusqu'à l'âge de 14 ans ont été inclus dans l'analyse. Les caractéristiques à l'initiation du TAR et à l'âge de 10 ans ont été comparées par sexe. L'évolution de la croissance a été étudiée entre 10 et 19 ans en utilisant l'indicateur anthropométrique taille-pour-âge. Les facteurs associés à cette évolution ont été étudiés séparément pour les filles et les garçons, en utilisant des modèles linéaires mixtes.

**Résultats :** Au total, 8 737 adolescents ont été inclus, 46 % d'entre eux vivant en Afrique Australe. L'âge médian à l'initiation du TAR était de 8,1 ans (étendue interquartile 6,1-9,6), 50 % était des filles, 41 % avait un retard de croissance à l'initiation du TAR. Les filles et les garçons ne différaient pas selon l'âge ou le retard de croissance à l'initiation du TAR ; ils avaient également des taux de CD4 au cours du suivi et une durée de rétention dans les soins similaires. A l'âge de 10 ans, 34 % des garçons avait un retard de croissance, contre 39 % des filles ( $p < 0,001$ ). L'évolution de la croissance observée au cours de l'adolescence était meilleure chez les filles, avec des prévalences du retard de croissance plus élevée chez les garçons à 15 ans (48 % vs 25 %) et à 18 ans (31 % vs 15 %). Une mise sous TAR tardive et un faible taux de CD4 étaient associés à une plus faible évolution de la croissance. Les adolescents en retard de croissance à 10 ans ou à l'initiation du TAR avaient la plus forte évolution.

**Conclusion :** La prévalence du retard de croissance est élevée chez les adolescents vivant avec le VIH, les garçons étant plus affectés. Ces différences d'évolution de la croissance ne peuvent être expliquées par les données disponibles pour cette analyse et ont besoin d'être étudiées plus en détail, en s'intéressant par exemple au développement pubertaire de ces adolescents.



## Améliorer le processus d'information à la recherche des enfants et adolescents infectés mais non informés de leur statut VIH participant à une recherche biomédicale : l'apport de l'étude nutritionnelle multicentrique SNACS au Sénégal.

Fabienne Hejoaka<sup>1</sup>, Marie Varloteaux<sup>1</sup>, Caroline Desclaux-Sall<sup>1</sup>, Sidy Mokhtar Ndiaye<sup>2</sup>, Karim Diop<sup>2,3</sup>, Fatou Niasse<sup>4</sup> and **Cécile Cames**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut de recherche pour le développement (IRD), UMIZ33 TransVIHmi IRD, U1175 INSERM, Université de Montpellier, Montpellier, France - <sup>2</sup>Centre régional de recherche et de formation à la prise en charge clinique (CRCF), Dakar, Sénégal - <sup>3</sup>Division de lutte contre le sida et les IST/ Ministère de la santé et de l'action sociale (DLSI/MSAS), Dakar, Sénégal - <sup>4</sup>Conseil national de lutte contre le sida (CNLS), Dakar, Sénégal

mots-clés

consentement informé, recherche pédiatrique, éthique, adolescents, annonce du VIH, Afrique de l'Ouest

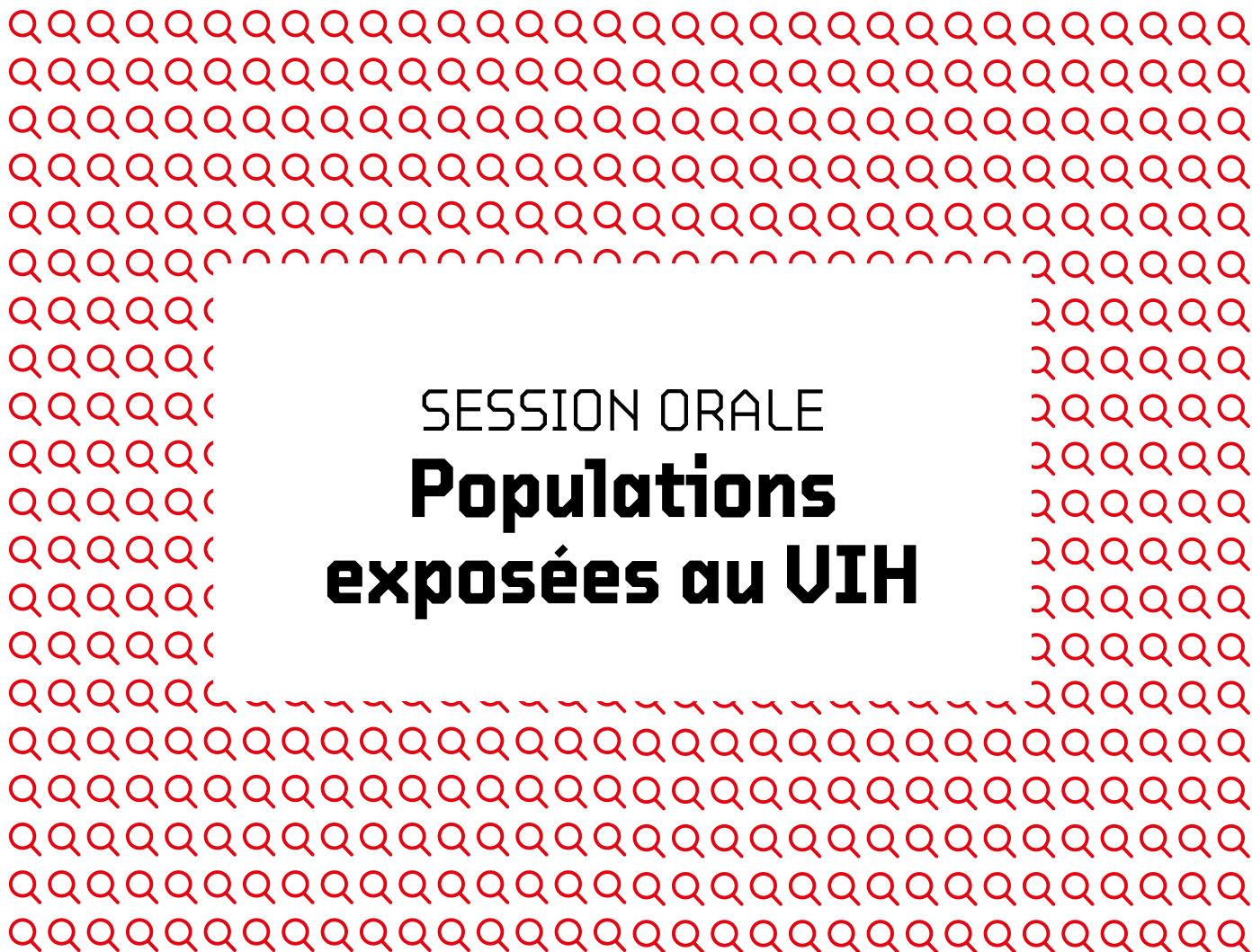
**Objectifs:** Les études sur le VIH pédiatrique soulèvent de nombreux défis éthiques puisque le processus de consentement informé implique de recueillir l'accord du représentant légal qui est généralement la personne qui reçoit l'information sur la recherche, ainsi que l'assentiment du patient mineur d'âge scolaire. D'une part, fournir une information sur la recherche qui soit attractive et accessible aux enfants représente un grand challenge pour les chercheurs. D'autre part, il n'existe aucun guide de bonnes pratiques concernant le recueil du consentement informé à participer à une recherche sur le VIH, chez des mineurs infectés mais non informés de leur sérologie. Dans l'étude interventionnelle SNACS, nous avons développé un dispositif amélioré et standardisé d'information à la recherche (DASIR) et identifié les facteurs associés à la compréhension de l'information chez les enfants et adolescents infectés par le VIH avant leur inclusion.

**Méthodes:** L'étude a inclus les enfants et adolescents infectés par le VIH et présentant une malnutrition aigüe suivis dans 12 sites de prise en charge au Sénégal. Les enfants  $\geq 7$  ans étaient invités à participer au DASIR, basé sur la diffusion d'un film vidéo en wolof suivie par une discussion de groupe. La compréhension était ensuite évaluée individuellement par 7 questions simples, notées sur 1 ou 2 points. Un score d'au moins 9/11 points a défini un niveau de compréhension satisfaisant. Les facteurs associés à la compréhension ont été investigués à l'aide d'une régression logistique multivariée.

**Résultats:** Tous les enfants éligibles ( $n=112$ ) ont participé à 19 sessions du DASIR. L'âge médian était 12,9 ans (IQR : 10,2 – 15,0) et 37% étaient informés de leur sérologie. La plupart, 71%, ont atteint un niveau de compréhension satisfaisant et tous ont donné leur consentement verbal à participer à l'étude. Les enfants informés de leur sérologie avaient plus de chance d'atteindre un niveau de compréhension satisfaisant que les non informés ( $aOR=3,2$  IC 95% : 1,1 – 9,6). L'âge, la région et le niveau scolaire n'étaient pas associés au niveau de compréhension de l'information. Cependant, les enfants dont la mère était vivante et dont la famille était propriétaire de son logement étaient plus nombreux à réussir l'évaluation ( $aOR=2,2$  IC 95% : 0,9–5,4; 3,5 1,4 – 8,7, respectivement).

**Conclusion:** L'information à la recherche est accessible aux enfants de plus de  $\geq 7$  ans dans les pays à ressources limitées. Cependant, les enfants informés de leur sérologie VIH semblent mieux préparés à recevoir et comprendre cette information. Ces résultats fournissent des conseils pratiques pour le développement de processus d'information accessibles et attractifs pour les mineurs participants à une recherche. Ils pointent également la responsabilité des chercheurs dans l'amélioration du contexte de soins et la promotion de l'annonce de la sérologie VIH aux jeunes patients au cours du projet. La mise en place de l'agenda de recherche pédiatrique, dans la perspective de la fin de l'épidémie VIH en 2030 implique de produire une définition opérationnelle du consentement informé, intégrant la problématique de l'annonce de la sérologie VIH.





SESSION ORALE

# **Populations exposées au VIH**

# → La reconnaissance contrainte d'un statut juridique à l'étranger gravement malade

**Nicolas Klausser**

Université Paris Nanterre, Paris

mots-clés

étranger malade,  
immigration, santé,  
ministère de l'Intérieur,  
archives

Contexte : Depuis 1997, la loi française reconnaît un statut à l'étranger gravement malade ne pouvant avoir accès à un traitement approprié dans son pays d'origine : ce dernier est protégé contre certaines mesures d'éloignement, et peut obtenir un titre de séjour. La consultation des archives ministérielles de la fin des années 80 et du début des années 90 révèle toutefois que ce statut était appréhendé bien avant.

Méthode : Des archives des années 1990 des ministères de l'Intérieur et de la Santé relatives aux étrangers malades ont été consultées. La plupart ayant trait aux délibérations du Gouvernement ou au secret médical, des demandes de dérogation ont été déposées, dont certaines refusées, puis acceptées après un avis favorable de la Commission d'accès aux documents administratifs (CADA).

Résultats : Ces archives révèlent l'importance de la lutte d'influence au sein du Gouvernement concernant l'encadrement du statut de l'étranger gravement malade. Le ministère de l'Intérieur y a toujours été opposé, préférant traiter les dossiers au cas par cas. Cette opposition trouve son origine dans la première instruction du ministère de la Santé protégeant les étrangers séropositifs au VIH contre l'expulsion en 1992 : la place Beauvau qualifie cette dernière de « catastrophique (...) en termes de maîtrise de l'immigration irrégulière », mais est contraint d'en tenir compte afin de ne pas engager les responsabilités politiques, pénales et disciplinaires de ses hauts-fonctionnaires.

Perspectives : Alors que la lutte d'influence a été déterminante dans la reconnaissance d'un statut à l'étranger gravement malade il y a plus de vingt ans, les politiques publiques tendent à l'estomper. La réforme du 7 mars 2016 a en effet transféré l'évaluation médicale des demandes à l'Office français de l'immigration et de l'intégration (OFII), agence rattachée au ministère de l'Intérieur, et cantonne le rôle du ministère de la Santé à la définition de simples « orientations générales » destinées aux médecins de l'OFII. Avec pour conséquence une chute du nombre de titres de séjour pour soins délivrés, le taux d'avis médicaux favorables au séjour étant passé de 75 % lorsqu'ils étaient émis par des médecins rattachés au ministère de la Santé, à 52,7 % depuis qu'ils sont émis par les médecins de l'OFII.

## → Le mariage protège-il du VIH?

**Francesca Mininel**

Institut de Recherche pour le Développement - CNRS, Marseille

mots-clés

---

**prévention, Afrique,  
femmes, sexualité, sida**

Cette présentation tracera l'histoire des programmes de promotion de l'abstinence jusqu'au mariage en tant que stratégie préventive du VIH-sida à partir de leur émergence aux États Unis pendant les années quatre-vingt-dix dans un contexte socio-politique de démantèlement progressif de la protection sociale jusqu'à leur « exportation » sur le continent africain au travers du PEPFAR, pendant les années 2000.

Je montrerai que l'influence de cette approche s'étend ensuite aux pays de l'Afrique francophone : pendant les années 2000, les bailleurs étasuniens et les groupes religieux mondialisés exercent de pressions sur les ONG internationales pour les contraindre à abandonner la distribution des préservatifs et passer à la promotion de l'abstinence. En 2005, en profitant de la crise politique au Togo, Population Services International (PSI), une organisation américaine travaillant dans une quinzaine de pays d'Afrique, devient la bénéficiaire principale (PR) pour la subvention du Fonds Mondial : à ce moment elle remplace les campagnes de promotion du préservatif avec celles visant à encourager l'abstinence, tout en doublant les prix des condoms destinés à la vente. Les actions de la PSI ont orienté l'approche des petites associations, comme l'Association de Promotion des Jeunes (AVJ), qui en 2009 organisera la première édition du « Trophée des Vierges ». Depuis le départ de PSI (2014), la prévention ciblant la population générale a été délaissée et récupérée par des organisations religieuses, qui s'y investissent de façon systématique sans être soumises à aucun monitoring de leurs activités. L'étude Epi-MoT (2013) a permis de montrer qu'au Togo près de 61,92% des nouvelles infections ont lieu chez les couples stables et elle attribue un faible rôle aux populations clé. L'insuffisance des initiatives ciblant les femmes en union est particulièrement grave dans le contexte togolais, déjà marqué par un taux de violence physique et sexuelle très élevé chez les femmes, une forte stigmatisation des femmes séropositives et une féminisation importante de l'épidémie.

Je présenterai enfin les résultats de l'enquête que j'ai réalisée à Lomé auprès des femmes vivant avec le VIH : elles ont été contaminées dans le cadre du mariage ; elles n'ont pas assez de pouvoir pour négocier le rapport sexuel avec leur conjoint ; elles se sentaient à l'abri de l'épidémie en tant que femmes mariées ; elles sont stigmatisées à cause de préjugés concernant leur comportement sexuel ; avant la découverte de séropositivité leur principal source d'information sur le VIH a été la prédication des pasteurs. Dans ce contexte le choix de promouvoir l'abstinence jusqu'au mariage comme stratégie préventive peut constituer un facteur d'aggravation de la stigmatisation des femmes vivant avec VIH. En outre, il serait important que les sensibilisations organisées par les religieux soient monitorées.



## Usages et appropriations pluriels d'une nouvelle technique biomédicale de prévention du VIH: les hommes homosexuels et la PrEP à Paris/Ile de France, étude sociologique qualitative .

**Mélanie Perez**

Institut National d'Etudes Démographiques, Paris

mots-clés

---

**recours et non-recours, dispositions au soin, encadrement des sexualités, homosexualités, masculinités**

Cette communication permet la présentation des premières données issues d'une recherche post-doctorale en sociologie s'appuyant sur une approche qualitative, financée par Sidaction (déc. 2017-déc. 2019). Cette recherche a pour objet l'étude des déterminants sociaux du recours et du non-recours à la PrEP chez les homosexuels masculins à Paris/Ile de France, avec une attention particulière portée aux hommes homosexuels qui ne prennent pas la PrEP (qu'ils la refusent, la méconnaissent ou n'y portent pas d'intérêt) alors qu'ils pourraient en bénéficier.

Pour certains des enquêtés, la PrEP est une alternative au préservatif qui constituait pour ces hommes un élément de perturbation voire de rupture dans le script allant jusqu'à remettre en jeu leur masculinité (notamment ceux rencontrant des problématiques mécaniques lors de la pose du préservatif). Pour d'autres, le recours à la PrEP intervient suite à une expérience récente d'un TPE et/ou d'une IST de l'enquêté lui-même, ou l'expérience d'un partenaire antérieur ayant eu une IST ou pris un TPE ou ayant découvert sa séropositivité au VIH. Si dans les discours des enquêtés ayant recours à la PrEP on retrouve cette recherche de mise sous contrôle médical et d'encadrement de sa sexualité, il s'agit par là même de mettre en place les conditions pour s'octroyer un « lâcher prise », en diminuant voire supprimant les peurs liées à la transmission du VIH (et secondairement d'autres IST).

En deçà de ces premiers éléments issus des récits des enquêtés, nous verrons qu'avoir recours à un dispositif de prévention médicale requiert des ressources, et des dispositions sociales à être « pris en charge », encadré et soumis à la médicalisation, et à la surveillance de son corps et de sa sexualité. Tous les hommes enquêtés ne sont pas socialement disposés à un encadrement de leur sexualité sous-tendu par la PrEP – à la fois par la prise d'un traitement préventif, mais également par le suivi médical et biologique associé. La communication s'appuiera sur une analyse comparative des trajectoires biographiques d'hommes homosexuels n'ayant pas recours à la PrEP (n=15) et d'hommes homosexuels ayant recours à la PrEP (n=15). Ce matériau a été complété par des entretiens auprès des acteur-ric-e-s (médecins et associatifs) participant à la mise en œuvre de la PrEP, par des observations dans un CEGIDD, et enfin par des données recueillies lors sur les applications téléphoniques, les sites de rencontres entre hommes et les réseaux sociaux.



SESSION ORALE

# Cellules myéloïdes et infection VIH



## Les macrophages tissulaires de l'urètre forment un réservoir pour le VIH chez les patients infectés sous thérapie suppressive: le mythe devient réalité

**Yonatan Ganor**, Fernando Real, Alexis Sennepin, Charles-Antoine Dutertre, Alain Schmitt, Claude Capron, Rémi Cheynier, Eliseo A Eugenin, Marc Reval, Sarra Cristofari, Anne Hosmalin, Morgane Bomsel

Institut Cochin, Paris

mots-clés

HIV, réservoir, tissus, macrophages

**Background:** HIV-1 eradication requires the elimination/reduction of the HIV-1 reservoir pool mainly characterized within T-cells. Yet, residual viremia in HIV-1-infected cART-suppressed individuals originates not only from T-cells but also from macrophages that could form an additional long-lived HIV-1 reservoir. Hence, macrophages, initially targeted upon HIV-1 infection in the genital mucosa, are tissues-resident cells that resist the cytopathic effects of HIV-1 infection, are long-lived, can self-renew, accumulate infectious virus in intracellular virus-containing compartments (VCC), and produce infectious virus upon stimulation in-vitro. We thus investigated whether tissue macrophages in genital tissues could form replication competent HIV-1 reservoir.

**Methods:** Whole penile tissues from HIV-1-infected cART-suppressed individuals with undetectable plasma viral loads were obtained upon transgender surgery and searched by PCR, FISH and microscopy for HIV-1 DNA, RNA, p24 and intact virions. Tissue viral outgrowth was used to detect infectious reactivation-competent virus. Multiparametric flow cytometry was used to characterize the polarization of the macrophages

**Results:** We show that urethral macrophages contain integrated HIV-1 DNA, RNA, proteins and intact virions in virus-containing compartments (VCCs), whereas viral components remain undetectable in urethral T-cells. Moreover, urethral cells specifically release replication-competent infectious HIV-1 following re-activation with the macrophage activator lipopolysaccharide (LPS), while the T-cell activator phytohaemagglutinin (PHA) is ineffective. HIV-1 urethral reservoirs localize preferentially in a newly identified subset of transitional M1/M2 urethral macrophages, highly expressing IL-1-receptor, CD206 and IL-4-receptor, but not CD163. Finally, macrophage reservoirs form long-lasting conjugates with CD8+T-cells resisting killing suggestive of a mechanism of enhanced inflammation that participates in reservoir persistence.

**Conclusions:** Altogether, by demonstrating that replication competent HIV reservoirs form in tissue macrophages, these results challenge the dogma that HIV reservoirs principally reside in T-cells. Systematic investigation of the presence of HIV reservoirs in other human tissues is now clearly necessary and would be crucial for shock and kill strategies aimed at reservoir elimination.

## → Etude de l'activation de l'inflammasome dans l'intestin lors d'infections SIV pathogènes et non-pathogènes

T. Garcia-Tellez<sup>1,2</sup>, **E. Booth**<sup>1</sup>, N. Huot<sup>1</sup>, P. Rasclé<sup>1</sup>, C. Passaes<sup>1</sup>, U. Contreras<sup>3</sup>, C. Stahl-Hennig<sup>4</sup>, F. Kirchhoff<sup>5</sup>, R. Legrand<sup>3</sup>, A. Sáez-Cirión<sup>1</sup>, B. Jacquelin<sup>1</sup> & M. Müller-Trutwin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut Pasteur - <sup>2</sup>BioSPC, Univ Paris 7 - <sup>3</sup>CEA, Univ Paris Sud 11, INSERM, IDMIT - <sup>4</sup>DPZ, Göttingen, Germany - <sup>5</sup>University Ulm, Germany

mots-clés

**chronic inflammation,  
nonhuman primate model,  
intestine, macrophages,  
inflammasome**

Immune activation (IA), including monocyte/macrophage activation, which persists under cART correlates with a higher risk of non-communicable diseases. One of the most striking features of non-pathogenic SIVagm infected-African Green Monkeys (AGM) is their capacity to efficiently resolve SIV-induced inflammation. We and others previously reported lower levels of IL-18 and sCD14 in AGM than in pathogenic SIV infection in macaques (MAC), which might indicate less inflammasome activation in macrophages during SIVagm infection.

To address this possibility, we examined signs of inflammasome activation in tissues during pathogenic SIVmac and non-pathogenic SIVagm infection and determined which cells produce IL-18 in tissues in vivo. We developed tools to evaluate the levels of IL-18 and IL-18 in plasma and in tissues, including LN, lung, jejunum, ileum and colon. We also evaluated the production of IL-18 in macrophages and other cells in tissues by confocal microscopy. Additionally, we analyzed the plasmatic levels of IL-1RA and IL-18BP, antagonists of IL-18 and IL-18 respectively, by Luminex, to evaluate the control of the inflammatory activation longitudinally (before infection, acute infection starting from day 2 p.i. and throughout chronic infection).

Our study revealed signs of inflammasome activation in vivo, evaluated by IL-18, in macrophages and epithelial cells of the gut from MAC and AGM, as well as by the levels of IL-18 and IL-18 in plasma. The inflammasome seemed to be activated in particular in macrophages from the small intestine. The tissue studies revealed higher IL-18 production in the gut (jejunum) of SIV-infected MAC as compared to SIV-infected AGM ( $p < 0.0001$ ). IL-18 was detected often in epithelial cells of the ileum from AGM. While IL-1b was induced more rapidly in AGM than in MAC, we detected higher levels of IL-18BP and IL-1RA in plasma of AGM compared to MAC. In both species, IL-1b and IL-1RA levels correlated with each other ( $p < 0.006$ ), while IL-18 and IL-18BP did not.

In conclusion, the levels of IL-18 were higher both in the plasma and the gut of SIVmac-infected MAC than in SIVagm-infected AGM, suggesting higher inflammasome activation during SIV infection in MAC than AGM. In addition, our study revealed higher frequencies of the antagonists of IL-18 and IL-1b in non-pathogenic versus pathogenic SIV infection, pointing toward a stronger control of the inflammasome activation in AGM.

## → Les précurseurs de cellules dendritiques: un nouvel acteur dans l'infection du VIH

**Nicolas Ruffin**<sup>1</sup>, Flavien Brouiller<sup>1</sup>, Ester Gea-Mallorqui<sup>1</sup>, Mabel Jouve<sup>2</sup>, Francesca Nadalin<sup>1</sup>, Aymeric Silvin<sup>1,3</sup>, Peter See<sup>3</sup>, Constance Delaugerre<sup>4</sup>, Charles-Antoine Dutertre<sup>3,5</sup>, Florent Ginhoux<sup>3\*</sup>, Philippe Benaroch<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Institut Curie, PSL\* Research University, INSERM U 932, F-75005, Paris, France - <sup>2</sup>UMR3215, Institut Curie, 75248 Paris Cedex 05, France - <sup>3</sup>Singapore Immunology Network (SIgN), A\*STAR, 8A Biomedical Grove, Immunos Building, Level 4, Singapore 138648, Singapore - <sup>4</sup>Laboratory of Virology, Saint-Louis Hospital, AP-HP, University of Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité and INSERM U941, France - <sup>5</sup>Program in Emerging Infectious Disease, Duke-NUS Medical School, 8 College Road, 169857 Singapore

mots-clés

**pre-DC, dendritic cells, HIV-1, Siglec-1, RAB15**

Dendritic cell (DC) populations are heterogeneous and play a dual role with regards to HIV-1: key players in the establishment and spreading of HIV-1 infection, DC also elicit innate and adaptive immune anti-viral responses. Recently, development of high dimensional approaches has led to the identification of pre-DC, a new population of circulating precursors of DC. Beside their role in ontogeny, the immune functions of pre-DC remain to be established. Pre-DC are uniquely equipped with a variety of lectin-like receptors, some of which are known to bind HIV-1. Therefore we examined the specific properties of pre-DC in regards to HIV-1 replication and dissemination.

Our results show that pre-DC are the most susceptible blood DC population to HIV-1 infection and they can participate to HIV-1 dissemination to CD4+ T cells in vitro. Importantly, both HIV-1 capture and infection of pre-DC are Siglec-1 (CD169)-dependent. Siglec-1 is a lectin-like receptor that is uniquely expressed by pre-DC constitutively. Upon activation, pre-DC become resistant to HIV-1 infection and switch to a replication-independent mechanism of virus transfer to activated primary T lymphocytes, also mediated by Siglec-1. Single-cell RNA sequencing analyses reveal that exposure of pre-DC to HIV-1 rapidly induces the expression of proteins involved in T cell priming and later on a large set of interferon stimulated genes especially in cells actively replicating the virus.

Thus, beside their role in DC ontogeny, blood pre-DC possess stage-specific properties that HIV-1 may exploit for viral spreading and modulation of the immune response. Expanding our knowledge on the newly defined pre-DC population may further help the design of novel strategies to improve vaccination and immunotherapeutic intervention.





SESSION POSTER

# Facteurs cellulaires et viraux

## → HIV-1 Integrase: structural and functional studies of Pre-Integration Complexes

**Julien Batisse**, Eduardo Bruch, Nicolas Levy, Sylvia Eiler, Stéphane Emiliani, Olivier Delelis, Patrice Gouet, Vincent Parissi, Yves Mely, Marc Ruff

Integrative & Structural Biology IGBMC-CERBM, Illkirch

mots-clés

**HIV, integrase, preintegration complexes, structures, Xray crystallography, cryo electron microscopy**

After retroviral infection of a target cell, during the early phase of replication, the HIV-1 genomic RNA is reverse transcribed by the viral reverse transcriptase to generate the double-stranded viral DNA that interact with viral and cellular proteins to form the pre-integration complex (PIC). Viral integrase (IN) is the key component of the PIC and is involved in several steps of replication notably in reverse transcription, nuclear import, chromatin targeting and integration. Viral components such as IN cannot perform these functions on their own and need to recruit host cell proteins to efficiently carry out the different processes. IN is a flexible protein, property allowing its interaction with multiple partners and enabling its multiple functions in viral replication.

To study the molecular mechanisms of viral integration we use a bottom – up strategy by assembling in vitro and/or in cellulo multiprotein complexes around the integrase protein (core protein of the PIC) and DNA. This strategy enabled us to solve cryo-EM structures of the IN/LEDGF and IN/LEDGF/IN1 complexes at low resolution [1, 2]. With the recent progress of the cryo-EM techniques and our improvement in the complex preparations [3] new cryo-EM datasets on the IN/LEDGF/DNA and IN/LEDGF/nucleosome complexes are collected which will enable us to increase the structure quality to near atomic resolution for the IN/LEDGF/DNA complex. Moreover, the efficient production of the proteins in mammalian cells allowed us to identify PTMs on HIV integrase. Their effect on viral replication and 3' processing are analyzed. The diverse structures and functions of HIV-1 integrase induced by protein and DNA interactions as well as by PTMs will be presented and discussed.

[1] Michel et al. (2009) *EMBO J.*, 28, 980-991

[2] Maillot et al. (2013) *PLoS ONE* 8(4): e60734

[3] Levy et al. (2016) *Nature comm.* 7 : 10932

## → Études structurales intégratives des mécanismes alternatifs de l'initiation de la traduction par un site d'entrée interne du ribosome du VIH-1

Justine Mailliot<sup>1</sup>, Franck Martin<sup>2</sup>, Jean-Christophe Paillart<sup>2</sup>, Marat Yusupov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), CNRS UMR7104, INSERM U964, Illkirch-Graffenstaden, France - <sup>2</sup>Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, "Architecture et Réactivité de l'ARN", CNRS UPR9002, Université De Strasbourg, Strasbourg, France

mots-clés

VIH-1, initiation de la traduction, IRES, études fonctionnelles et structurales, cryo-microscopie électronique

Dans toutes les cellules vivantes, les ribosomes sont de larges complexes macromoléculaires responsables de la traduction, utilisant les ARN messagers (ARNm) comme matrice, et les ARN de transfert (ARNt) comme transporteurs d'acides aminés. Chez l'humain, l'initiation de la traduction est un processus multifactoriel qui débute par la reconnaissance d'une coiffe m7G située à l'extrémité 5' des ARNm. Cependant, tous les ARNm n'en sont pas pourvus, mais ils sont pourtant traduits par des mécanismes alternatifs. L'un de ces mécanismes est l'initiation coiffe-indépendante de la traduction guidée par des sites internes d'entrée du ribosome (IRES pour « internal ribosome entry site »). Les IRES sont des éléments structuraux d'ARN, généralement situés aux régions 5' non-traduites (5' UTR) des ARNm, permettant l'assemblage du ribosome 80S et l'initiation de la traduction. Ce mécanisme est notamment utilisé par certains virus, mais des IRES sont également retrouvés dans certains ARNm cellulaires.

Le provirus du virus de l'immunodéficience humaine de type I (VIH-1) exprime un unique transcrite primaire qui permet la synthèse de 15 protéines différentes. Bien que l'ensemble des ARNm du VIH-1 soient coiffés et poly-adénylés comme n'importe quel ARNm cellulaire, la traduction canonique coiffe-dépendante des protéines virales est confrontée à de nombreux obstacles, tels que la présence de structures très stables dans la région 5' UTR de tous les ARNm viraux, ou encore une inhibition globale de la traduction canonique cellulaire induite soit par les mécanismes cellulaires de réponse à l'infection, soit par l'action des protéines virales. L'ensemble de ces mécanismes créent un environnement défavorable à une initiation canonique de la traduction. Le virus est ainsi amené à utiliser des mécanismes de traduction alternatifs pour garantir la production des protéines virales, comme les mécanismes guidés par les IRES.

L'IRES que j'étudie est localisé dans la 5' UTR commune à l'ARNg et aux autres ARNm épissés du VIH-1 (IRES en 5'). Cet IRES serait activé lors de l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2 provoqué par les protéines virales Vif et Vpr, et probablement lors du stress oxydatif induit par les protéines virales Tat et Nef. Bien que l'existence de l'IRES en 5' du VIH-1 soit soutenue par de nombreuses études, son mode d'action et les mécanismes d'initiation de la traduction restent mal compris. Après avoir déterminé les conditions expérimentales optimales pour l'activité de l'IRES en 5' par traduction in vitro, je voudrais identifier les facteurs nécessaires à l'initiation de la traduction IRES-dépendante en analysant par spectrométrie de masse des complexes d'initiation assemblés sur l'extrémité 5' UTR du VIH-1 purifiées par affinité à l'ARN (« pull-down »). J'aimerais également d'apporter de premières données structurales sur l'initiation de la traduction par l'IRES du VIH-1, en caractérisant structuralement l'IRES en complexe avec le ribosome humain par cryo-microscopie électronique.

La résolution de la structure tridimensionnelle de l'IRES en 5' du VIH-1 en complexe avec le ribosome humain serait une première mondiale et permettrait de caractériser les interactions intermoléculaires impliquées dans cette initiation non-conventionnelle de la traduction. Les IRES étant des cibles thérapeutiques de choix, ces résultats devraient permettre d'initier des études translationnelles anti-VIH-1, où l'IRES et ses sites de liaison au ribosome seraient la cible de nouvelles molécules antivirales.

## → Etude de la régulation du transcriptome du VIH-1 par l'ARN méthyltransférase METTL3

**Sarah N'Da Konan**, Emmanuel Ségéral, Sarah Gallois-Montbrun, Stéphane Emiliani

Institut Cochin, Paris

mots-clés

**VIH-1, N6-méthyladénosine, épissage, transcriptome, METTL3**

Parmi les 170 modifications de l'ARN, la méthylation N-6méthyladénosine (m6A) est la plus abondante chez les ARNm eucaryotes. La modification m6A est déposée sur l'ARN au niveau d'une séquence consensus par un complexe de méthylation. Dans ce complexe METTL3 est la sous unité catalytique qui permet le dépôt de la marque m6A grâce à son activité méthyltransférase. m6A est reconnue par des protéines spécifiques que l'on nomme les readers. Ces protéines régulent toutes les étapes du métabolisme des ARNm, de leur maturation à leur dégradation, en passant par leur export du noyau vers le cytoplasme et leur traduction.

Récemment, la méthylation m6A a été mise en évidence chez le virus VIH-1, elle est présente sur l'ARN génomique viral encapsidé et a également été cartographié sur l'ARN viral présent dans les cellules infectées. L'impact de la modification m6A sur le VIH-1 est complexe et encore mal caractérisé. La méthylation inhibe les étapes précoces du cycle de réplication viral en diminuant la rétro-transcription mais participe aussi à l'export RRE dépendant des transcrits viraux du noyau vers le cytoplasme lors des étapes tardives et favorise l'expression des protéines virales

Si METTL3 et les readers de la famille YTHDF ont bien été impliqués dans la régulation de différentes étapes du cycle de réplication viral, l'effet de METTL3 sur l'expression des transcrits du VIH-1 reste à élucider. Pour cela, nous avons tout d'abord déplété la protéine METTL3 dans des cellules HeLa à l'aide d'ARNs interférants. Ces cellules ont été infectées (pNL4-3 VSVg) puis les ARNs ont été extraits 24h post infection. Les différents transcrits viraux, multi épissés (MS), mono épissés (SS) et non épissés (9kB) ont été quantifiés par RT-qPCR. Alors que les transcrits 9kB et SS ne sont pas significativement touchés, nous avons observé une diminution significative des transcrits viraux MS lors de la déplétion de METTL3. A l'aide de couples d'oligonucléotides spécifiques des transcrits viraux, nous avons constaté une diminution de plus de 50% des transcrits MS Tat1 et Tat2 et une diminution comprise entre 40 et 30% pour les transcrits MS Nef2, Nef3 et Env5. Au contraire, les transcrits SS Vif2 et Vpr1-3 n'ont pas été affectés par la déplétion de METTL3. Ces résultats préliminaires indiquent que METTL3 régule de manière spécifique la quantité de certains transcrits viraux multi épissés.

Nos travaux vont maintenant chercher à identifier précisément les transcrits dont l'expression est régulée par METTL3 en utilisant une approche haut débit de séquençage pleine longueur des transcrits viraux. Nous explorons également le rôle de readers et leur implication dans la régulation de l'épissage des transcrits viraux. Ces données devraient nous permettre d'accroître notre compréhension du fonctionnement de l'épissage du VIH-1 et d'exposer un nouveau mécanisme de régulation du cycle de réplication viral par la méthylation m6A.

## → Modulation of HIV infection and nuclear morphology by SUN1 and SUN2

**Anvita Bhargava**, Xavier Lahaye, Mathieu Maurin, Mabel Jouve, Nicolas Manel

Institut Curie, Paris

mots-clés

---

**HIV, nuclear envelope,  
SUN, cyclophilin A**

The nuclear envelope (NE) is a critical barrier that HIV must cross to establish infection. The viral capsid plays a determining role in nuclear entry and genome invasion. These processes implicate interactions of the capsid with host factors. We have previously shown that the NE protein SUN2 promotes cyclophilin A (CypA)-dependent steps of HIV infection in primary human CD4+ T cells, mouse dendritic cells and HeLa cells. However, how SUN2 modulates viral infection is not understood. SUN2 and its paralog, SUN1, are localized at the inner nuclear membrane and are constituents of the LINC complex that anchors the nucleus to the cytoskeleton. Here, we have studied the impact of modulating levels of SUN1 and SUN2 expression on infection and NE architecture.

We show that overexpression of both SUN1 and SUN2 leads to reduced infection by HIV-1 and HIV-2 in HeLa cells and primary monocyte-derived macrophages (MDMs). We find that the anti-viral activity of SUN1 and SUN2 over-expression is cell-intrinsic. Disruption of SUN-Nesprin interaction through expression of a dominant-negative KASH domain shows that antiviral activity is independent of LINC complex formation. Interestingly, SUN1 and SUN2 show strain specificity by restricting more potently HIV-1 and HIV-2, respectively. By generating chimaeric proteins between SUN1 and SUN2, we show that this selectivity is driven by their nucleoplasmic, N-terminal domains that are known to interact with nuclear lamins. SUN1 and SUN2 overexpression, though not impacting viability, also leads to changes in NE morphology resulting in deformed, lobulated nucleus. Interestingly, Lamin A/C depletion induces similar reduction of nuclear circularity as SUN1 or SUN2 overexpression but does not inhibit HIV infection, indicating that nuclear deformation is not sufficient to induce an antiviral effect. We also find that endogenous Lamin expression is not required for the antiviral activity of SUN overexpression.

Finally, we show that the SUN1 and SUN2 overexpression abolishes the effects of CypA on HIV-1 and HIV-2 in monocyte-derived macrophages. We are currently exploring further the relationship between nuclear deformations induced by SUN proteins, HIV infection and CypA. Overall, our results highlight the dynamic role of NE and its components in HIV infection.



## Restriction of HIV-1 by SAMHD1 requires integrity of its SUMO-interacting motif

Charlotte Martinat<sup>1</sup>, Arthur Cormier<sup>1</sup>, Nicoletta Casaltelli<sup>2,3,4</sup>, Noé Palmic<sup>1</sup>, Si Ana Coggins<sup>5</sup>, Joëlle Tobaly-Tapiero<sup>1</sup>, Kim Baek<sup>5</sup>, Olivier Schwartz<sup>2,3,4</sup>, Ali Saïb<sup>1</sup>, **Alessia Zamborlini**<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Inserm U944 - CNRS/P7 UMR 7212, IUH, Paris, France - <sup>2</sup>Virus and Immunity Unit, Department of Virology, Institut Pasteur, Paris, France - <sup>3</sup>CNRS-UMR3569, Paris, France - <sup>4</sup>Vaccine Research Institute, Créteil, France - <sup>5</sup>Emory School of Medicine, Atlanta, USA - <sup>6</sup>Laboratoire PUM Cnam, Paris, France.

mots-clés

HIV, SAMHD1, restriction, SUMOylation

SAMHD1 is a cellular triphosphohydrolase (dNTPase) that degrades dNTPs and inhibits HIV-1 replication at the reverse transcription step in non-cycling immune cells. Viruses of the HIV-2/SIVsmm lineage overcome this restriction by encoding the Vpx protein which mediates SAMHD1 degradation by the proteasome. SAMHD1 is ubiquitously expressed, even in cells that readily support HIV-1 replication, suggesting that post-translational modifications might control its antiviral function. A direct correlation between cyclin/CDK-mediated phosphorylation of SAMHD1 on residue T592 and cell permissivity to HIV-1 is now well established. Accordingly, SAMHD1 mutants where T592 is changed into E or D to mimic a constitutive phosphorylation restrict HIV-1 infection of non-cycling cells. However, several converging observations challenge this model, including the fact that an unphosphorylatable SAMHD1 mutant (T592A) does not block HIV-1 replication in cycling cells and that SAMHD1 T592E/D mutants have WT dNTPase activity. These data raise the possibility that SAMHD1-mediated restriction may not exclusively rely on its dNTPase activity, and/or its regulation may not depend only T592 phosphorylation.

We have recently established that SAMHD1 is SUMOylated (ie the post-translational modification yielding to the conjugation of Small Ubiquitin-like modifier (SUMO) peptides). SAMHD1 also harbors a functional SUMO-interacting motif (SIM), which is short sequence acting as a binding interface for SUMOylated cofactors. Characterization of SUMOylation-defective SAMHD1 variants revealed that they display WT antiviral activity. In contrast, mutation of the SIM renders SAMHD1 unable to inhibit HIV-1 to the same extent as the phosphomimetic T592E change. Importantly SAMHD1 variants where the SIM is inactivated or harboring the T592E mutation lower the cellular dNTP concentration like their WT counterpart indicating that their dNTPase activity is intact and that loss of restriction activity is not the result of an altered protein conformation. Finally, we found that treatment of myeloid cells with inhibitors of SUMOylation increases the permissivity to HIV-1 and HIV-2ΔVpx, but not HIV-2.

Altogether our data reveal that restriction of HIV-1 by SAMHD1 requires a functional SUMOylation system. They also strongly suggest that interaction between SAMHD1 and a SUMOylated cofactor, rather than SUMO conjugation to SAMHD1 itself, is part of the antiviral mechanism.



## Contribution of viral determinants and cellular factors to the formation and expansion of virus-containing compartments in HIV-1 infected primary macrophages

Olivier Leymarie<sup>1,§</sup>, Leslie Lepont<sup>1,§</sup>, Margaux Versapuech<sup>1</sup>, Delphine Judith<sup>1</sup>, Sophie Abelanet<sup>1</sup>, Katy Janvier<sup>1</sup> and **Clarisse Berlioz-Torrent<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Inserm, U1016, Institut Cochin, Cnrs, UMR8104, Univ. Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

<sup>§</sup> Equal contribution

mots-clés

**HIV-1, macrophage, BST2/Tetherin, Vpu, non canonical autophagy**

HIV-1 infection of macrophages leads to the sequestration of newly formed viruses in intracellular plasma membrane-connected structures termed virus-containing compartments (VCCs). Virions remain infectious and are hidden from immune surveillance. This intracellular accumulation of virions is similar to what has been observed in cells infected with virus unable (i) to express the accessory viral protein Vpu and (ii) to counteract the cellular restriction factor BST2. BST2 prevents HIV-1 dissemination by tethering budding viral particles at the plasma membrane and can be found in VCCs. Vpu counteracts BST2 by downregulating BST2 expression and removing it from viral budding sites. Numerous studies describe these Vpu countermeasures in CD4+ T cells or model cell lines but the interplay between Vpu and BST2 in VCCs formation and HIV-1 production in primary macrophages remains elusive.

Here, we show that Vpu expression in HIV-1-infected macrophages enhances viral release. This effect is related to its ability to by-pass BST2 antiviral activity. In absence of Vpu, BST2 is enriched in VCCs and colocalizes with capsid p24. Vpu expression significantly reduces the presence of BST2 in these compartments. Besides, our data reveal that BST2 is dispensable for the formation of VCCs and that Vpu impacts on the volume of these compartments. These results highlight that Vpu controls the volume of VCCs and promotes HIV-1 release from infected macrophages (Leymarie et al. under review). We have recently proposed a model in which Vpu engages a non-canonical autophagic pathway, reminiscent of the LC3-Associated Phagocytosis (LAP) process to counteract BST2 restriction on HIV-1 release (Madjo et al. Cell reports 2016). LAP is an important innate immune response, by which conjugation of LC3 to the phagosome membranes could accelerate its fusion with lysosome to eliminate, notably, extracellular pathogens. Considering the role of LAP process in Vpu-mediated countermeasures against BST2 restriction, we thus explore the role of LAP in the formation of VCCs in primary macrophages. To this end, we are currently examining in primary macrophages the presence of ATG proteins in VCCs by confocal microscopy and biochemical approaches. Using RNA interference approaches in our virological assays, we are also evaluating the contribution of LAP process in VCCs formation and HIV production. This work is supported by SIDACTION.

## → Small molecules targeting CCR5 dimerization modulate Env binding and HIV-1 infectivity

**Anne Brelot**<sup>1\*</sup>, Nélia Cordeiro<sup>1</sup>, Isabelle Staropoli<sup>1</sup>, Esther Kellenberger<sup>2\*</sup>, Florian Koensgen<sup>2</sup>, Bernard Lagane<sup>3\*</sup>, Romain Glasser<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institut Pasteur, Unité Virus et Immunité, INSERM U1108, Paris - <sup>2</sup>UMR7200 CNRS Université de Strasbourg, Illkirch - <sup>3</sup>Centre de Pathophysiologie Toulouse Purpan (CPTP), INSERM U1043, Toulouse

\* The three laboratories contributed equally to this work

mots-clés

**HIV-1 entry, CCR5, dimerization, 3D Model, screen**

The chemokine receptor CCR5 is a G protein-coupled receptor, which plays a fundamental role in immunity. CCR5 is also the coreceptor for entry of R5-tropic strains of HIV-1 into CD4+ T-lymphocytes. We recently showed that CCR5 forms homodimers and we identified regions of the receptor that regulate this process (Jin, *Sci Signal*, 2018). The mutation of the dimerization interface altered its targeting to the cell surface and its ability to function as an HIV-1 coreceptor (Colin, *PLoS Pathog*, 2018). We therefore reasoned that small molecules targeting the motifs in CCR5 that regulate its dimerization could be relevant to manipulate HIV-1 infectivity.

We designed pharmacophores from 3D models of CCR5 dimers to virtually screen five million commercial molecules. The best 165 hits were purchased and tested on various experimental assays. The molecules have little effect on CCR5 surface expression level or dimerization rate. However, some molecules improved the infectivity of HIV-1 Env-pseudotyped but not VSVG-pseudotyped, viruses, suggesting that the molecules increase the efficiency of receptor-dependent HIV-1 entry. In keeping with this, the molecules improved the binding of gp120 to CCR5. In contrast, they had no effect on the binding of the endogenous CCR5 ligand, CCL3. These results thus extend our previous conclusions that CCR5 has distinct requirements for binding Env and chemokines (Colin et al., *PNAS*, 2013; *PLoS Pathog*, 2018). A site-directed mutation study is ongoing to determine how molecules interact with the dimer interface and modulate CCR5 functions.

These experiments reinforce the role of CCR5 dimerization in HIV-1 infectivity and pave the way for targeting this process as a means of intervening in HIV-1 infection.





## Genetic screens for understanding TRIM5alpha-mediated retroviral restriction

Valérie Cournaud<sup>1,2</sup>, Lina Castaño<sup>1</sup>, and Jean-Luc Battini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut de Recherche en Infectiologie de Montpellier, UMR9004 CNRS, Université de Montpellier, 1919 route de Mende, 34293 Montpellier, France - <sup>2</sup>Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, UMR5535 CNRS, Université de Montpellier, 1919 route de Mende, 34293, Montpellier, France

mots-clés

TRIM5alpha, genetic screens, restriction, HIV

Many cellular factors that can potentially interfere with the progression of retroviral infections have been identified in mammals. The expression of these restriction factors is often induced by type I interferon and constitute the first line of the host's innate immune response. Among them, TRIM5alpha, a cellular E3 ubiquitin ligase recognizing the incoming capsid of several retroviruses including HIV, blocks infection before the completion of reverse transcription.

The mechanism by which TRIM5alpha prevents viral infection involves a premature uncoating step, but the details of this restriction and the TRIM5alpha-associated cellular proteins remain unknown.

In order to identify new cellular partners involved in TRIM5alpha restriction activity, we have developed a genome-wide loss-of-function screen in human haploid HAP1 cell line by retrovirus-mediated insertional mutagenesis. This cell line contains a fully functional TRIM5alpha gene that restricts the infection by sensitive retroviruses. From a library of 3 millions of independent integration sites, we performed two sequential rounds of infection/selection with retroviruses carrying the neo or blasticidin resistant genes. After the 2 rounds, we obtained a pool of cells showing a significant increase in infection by viruses normally restricted by TRIM5alpha (more than 40%) compared to control HAP1 cells (4%).

Three pools of selected cells from 3 independent screens were then subjected to deep sequencing in order to identify gene-trap retrovirus integration sites. In parallel, we isolated single clones and found that they lost their resistance capacity toward infection. The analysis of their integration sites revealed that 3 clones presented independent integrations in the TRIM5 gene while the other clones had integrations in novel genes never suspected for retroviral infection or restriction. To verify the requirement of these genes in the mechanism of restriction by TRIM5alpha, we are currently testing their capacity to restore the restriction in HAP1 clones stably depleted for the corresponding genes.

Experiments are underway to assess the role of these new genes in TRIM5alpha-mediated HIV restriction.



SESSION POSTER

# **Le système immunitaire face au virus**



## La surproduction de dérivés oxygénés par les monocytes de personnes vivant avec le VIH-1 restaurant imparfaitement leur immunité sous traitement est associée à la surexpression monocyttaire d'un récepteur couplé aux protéines G

Lucy Kundura, Delphine Desigaud, Sandrine Gimenez, Clément Mettling, Mehwish Younas, Jacques Reynes, **Pierre Corbeau**

Institut de Génétique Humaine, CNRS-Université de Montpellier, Montpellier

mots-clés

**ROS, GPCR, non réponse immunitaire, lésions d'ADN**

Nous avons observé récemment que les monocytes d'un répondeur virologique sur deux surproduisaient des dérivés oxygénés (ROS) ce qui induisait des lésions double-brins d'ADN dans les cellules voisines. Ce phénomène provoque la phosphorylation de la DNA-dépendent protein kinase (DNA-PK) et de p53 dans les cellules T CD4+ ainsi que leur apoptose. Il est de plus associé à une moindre remontée de la numération T CD4+ sous traitement antirétroviral.

A la recherche des causes de cette surproduction monocyttaire de ROS, nous avons quantifié la virémie résiduelle, la translocation microbienne (ADN ribosomal 16s, CD14 soluble, LPS-binding protein, Intestinal-fatty acid binding protein), les co-infections (HBV, HCV, CMV, EBV), la sénescence T CD4+, et T CD8+ (surexpression de CD57, sous-expression de CD28 et/ou de CD27), de même que NK (surexpression de CD57), ainsi que la fréquence des cellules T régulatrices (Treg). Aucun de ces facteurs n'a été retrouvé associé à cette forme d'activation monocyttaire.

Nous avons alors effectué un RNA-Seq sur les monocytes isolés de 20 patients présentant ou non ce phénotype monocyttaire. Cette analyse a révélé que le gène codant pour le récepteur couplé aux protéines G X (GPCR-X) était plus exprimé par les monocytes des patients surproducteurs de ROS comparativement aux autres patients. Cette différence a été confirmée par RT-PCR ( $p = 0,008$ ). De plus un agoniste de ce GPCR-X induit la production de ROS dans les monocytes de sujets sains, production inhibée par un inhibiteur de NADPH oxydase, le diphenylèneiodonium.

Ainsi, la surexpression de GPCR-X chez 50% des répondeurs virologiques pourrait être à l'origine de la surproduction monocyttaire de ROS, cause de cassures d'ADN et d'apoptose dans les cellules T CD4+ et par là de réponse immunologique imparfaite.

## → Study of cellular components specifically incorporated in HIV as compared to small EVs

**Lorena Martín-Jaular**, Nathalie Nevo, Georg Borner, Clotilde Théry

Institut Curie, Paris

mots-clés

---

**extracellular vesicles,  
exosomes, budding, T cells**

It is known that small extracellular vesicles (sEVs) among which exosomes play important roles in the regulation of immune responses both in normal physiology and in pathological conditions by participating in the transfer of proteins, lipids and nucleic acids between neighbor cells. Unfortunately, during HIV infection the function of sEVs as conveyors of immune signals has been poorly explored. One of the main reasons is that separation of sEVs and HIV is very difficult because they share physical and chemical characteristics. Indeed, HIV buds from an infected cell with a secretion mechanism similar to the biogenesis of sEVs. Consequently, tools that allow the separation of HIV-1 from vesicle preparations are essential to determine the net effect of EVs on HIV-1 infection. By using optiprep gradients we observed different types of sEVs in the non-infected and in the HIV-infected cells, with insufficient discrimination achieved by presence of AChE or CD45, the markers supposed to discriminate EVs from HIV. However, separation of different particles was not possible due to overlap of markers between fractions. We used a global proteomic approach to identify novel specific markers of the virus or sEV subtypes. The protocol combines quantitative proteomics with sample fractionation to generate protein abundance distribution profiles and identify groups of proteins sharing the same pattern. Two biological replicates of infected and non-infected samples were analyzed. PCA analysis reveals that the HIV proteins form a cluster very close to several sEVs markers. Comparison of fractions from uninfected and HIV-infected cells led us to identify candidate proteins, that changed location within the different types of vesicles after infection, either moving towards or away from the HIV cluster. Validation of a short list of candidates has been done by western blot after differential centrifugation of conditioned medium. Preliminary data analyzing the impact of these candidates in the secretion of vesicles and viruses will be presented.

## → TRPV1 activation in human LCs induces CGRP secretion to inhibit HIV-1 trans-infection

**Morgane Bomse**l and Yanatan Ganor

Institut Cochin, Paris

mots-clés

**CGRP, calcitonin gene-related peptide; CP, capsaicin; LCs, Langerhans Cells; nociceptors (pain-sensing peripheral neurons); TRPV1, transient receptor potential vanilloid 1**

Upon its mucosal transmission, HIV-1 rapidly targets Langerhans cells (LCs), the resident antigen-presenting cells in genital epithelia, which subsequently trans-infect CD4+ T-cells. We recently described an unexpected neuro-immune sensory mucosal crosstalk that controls this process. Accordingly, the interaction between LCs and calcitonin gene-related peptide (CGRP), a neuropeptide secreted from pain-sensing peripheral neurons (i.e. nociceptors) that innervate all mucosal epithelia and associate with LCs, inhibits trans-infection. Indeed, we reported that LCs secrete CGRP and that such secretion is further increased by CGRP itself via an autocrine/paracrine mechanism, resulting in efficient HIV-1 proteasomal degradation. As CGRP is secreted from nociceptors following activation of their Ca<sup>2+</sup> ion channel transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), we investigated whether LCs also express functional TRPV1, whose stimulation might induce CGRP secretion and subsequently affect trans-infection.

We found that human monocyte-derived LCs (MDLCs) were all TRPV1+ using flow cytometry. TRPV1 expressed by MDLCs was functional, as the TRPV1 agonist capsaicin (CP; the active component of chili peppers) induced Ca<sup>2+</sup> influx in a dose-dependent manner. In addition, treatment with CP significantly inhibited trans-infection. Finally, treatment with CP induced CGRP secretion from MDLCs, in concentrations that effectively inhibit trans-infection. Together, our results reveal that similarly to nociceptors, functional TRPV1 is expressed in LCs and its activation induces CGRP secretion. In turn, such activation inhibits HIV-1 trans-infection. Our studies could permit the re-positioning of CP-containing topical formulations, which are clinically approved for pain relief, to be used as a novel class of microbicides against HIV-1.

## → Investigating the innate immune sensing pathways in response to HIV infection in CD4+ T cells

**Helena Izquierdo**, Nadia Jeremiah, Xavier Lahaye, Nicolas Manel.

Institut Curie, Paris

mots-clés

---

**HIV-2, cGAS, NONO, CD4+ T cells, immune sensing**

Innate immune sensing pathways play a critical role in shaping the immune response against HIV. Dendritic cells and macrophages can sense HIV-2, or HIV-1 with Vpx, through cGAS/NONO/STING pathway, resulting in cellular innate immune activation, expression of antiviral type I and III IFN and stimulation of HIV-specific T cells in the case dendritic cells. However, whether this pathway is also activated and its outcome in CD4+ T cells, which are the main target of the virus, are unknown.

By studying the functionality of cGAS-STING in CD4+ T cells, we found that activated STING is not a strong inducer of antiviral type I and III interferons. Instead, expression of an activated STING variant revealed a profound anti-proliferative activity. Our results show that the cGAS-STING pathway is functional in CD4+ T cells, and indicate a potential T cell-specific re-wiring of the antiviral program induced by cGAS-STING activation. To understand the consequences of this program in the context of HIV infection, and to determine the contribution of NONO, we have set up CRISPR/Cas9 editing tool in primary CD4+ T cells by transfecting activated CD4+ T cells with Cas9 ribonucleoproteins (RNPs), complexes formed by recombinant Cas9 with synthetic single guide RNA (sgRNA). Importantly, this is a 'clean' version of the CRISPR/Cas9 approach, that does not implicate a lentiviral transduction step, which could be a confounding factor while studying the response to HIV infection. Using the CD4 gene as a model, we obtain >60% deletion of CD4 in activated primary CD4+ T cells. Therefore, our preliminary results validate the feasibility of this project.



## Impact of HIV infection on priming of antigen specific CD8+ T-cell responses

**Mariela Pires Cabral-Piccin**, Laura Papagno, Xavier Lahaye, Olivia Briceno, Eoghann White, Olivier Lambotte, Nicolas Chomont, Asier Sáez-Cirión, Nicolas Manel, Victor Appay

Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses, Inserm U1135, Paris

mots-clés

**HIV, priming, CD8+ T-cells, dendritic cells**

CD8+ T cells are key player of the fight against HIV. The mounting of effective CD8+ T-cell responses is dependent on the priming of antigen specific naïve CD8+ T-cells by Antigen Presenting Cells (APCs). In this project, we aim to understand CD8+ T-cell efficacy against HIV by focusing on the priming of antigen specific naïve CD8+ T-cells in infected individuals. We also aim at investigating potential factors that may influence the induction of robust T cells in the context of HIV infection.

To do so, we have used an in vitro priming approach based on the stimulation of naïve CD8+ T-cells specific for a model antigen (Melan-A), chosen for the high frequency of Melan-A specific precursors in HLA-A\*0201 donors. Using this approach, we have studied CD8+ T-cell priming in two different conditions: 1) Using PBMCS from HIV-1 infected patients, to assess their capacity to induce new CD8+ T-cell responses, and to test if various molecules can enhance the induction of antigen-specific CD8+ T-cell response; and 2) Using HIV-1 or HIV-2 viruses expressing the Melan-A antigen, to investigate the impact on CD8+ T-cell priming of HIV-1 versus HIV-2.

1) We found that treated HIV infected progressors have a reduced CD8+ T-cell priming capacity, compared to healthy donors or HIV infected controllers, which is related to the status of their naïve T-cell compartment. We are testing if different cytokines (IL-12, IL-15, IL-18, IL-23, IFN- $\gamma$ ) or ligands for pattern recognition receptors (e.g. TLR3L, TLR8L, cGAMP), which enhance T-cell priming in healthy donor PBMCs, can also be efficient in HIV-1 infected PBMCs. IFN- $\gamma$  appears to be a good candidate. Precise transcriptional profiling of primed CD8+ T-cells are now planned. 2) Our data show also that HIV viruses incorporating the Melan-A antigen are able to induce in vitro priming of Melan-A specific CD8+ T-cells. We are currently assessing if, in contrast to HIV-1, HIV-2 can prime superior antigen specific CD8+ T-cells, owing to its capacity to induce a strong type I IFN response by infecting APCs.

The present work his crucial to better comprehend the factors important to induce potent CD8+ T-cell responses in HIV infected patients, and its association between CD8+ T-cell priming efficacy and control of viral replication and elimination of the HIV reservoir.

## → Low CCR5 expression protects HIV-specific CD4+ T cells of elite controllers from viral entry

Mathieu Claireaux, Rémy Robinot, Mandar Patgaonkar, Isabelle Staropoli, Anne Brelot, Mélanie Héry, Alexandre Nouël, Stacy Gellenoncourt, Stevonn Uolant, Emeline Perthame, Véronique Avettand-Fenoël, Julian Buchrieser, Laurence Ma, Faroudy Boufassa, David Zucman, Pierre de Truchis, Olivier Schwartz, Olivier Lambotte, and **Lisa A. Chakrabarti**

Unité Virus et Immunité, Groupe CIVIC, Institut Pasteur, Paris

mots-clés

**HIV controllers, CD4+ T cells, MHC II tetramers, TCR, CCR5, HIV fusion**

HIV elite controllers, who spontaneously contain HIV replication to very low levels, develop particularly efficient antiviral T cell responses. To gain insights into the contribution of the CD4 helper subset to HIV control, we characterized the differentiation status of HIV-specific CD4+ T cells at the single cell level. CD4+ T cells reactive with MHC-II tetramers specific for the most immunodominant HIV epitope (Gag293) were analyzed by multiplexed real-time qPCR (Biomark, Fluidigm) combined with multiparametric flow cytometry. HIV elite controllers from the ANRS CODEX-CO21 cohort with a viral load <50 copies/mL were compared to efficiently treated patients with an equivalently low viral load.

Gag293-specific cells from HIV controllers proved to express lower levels of CCR5 and PD-1 than those of treated patients, while levels of the chemokine CCL5/RANTES were increased. As low expression of the HIV coreceptor CCR5 may inhibit HIV entry, we tested the susceptibility of Gag293-specific CD4+ T cells to fusion with an HIV-1 JRFL-BlaM-Vpr reporter virus. HIV controller specific cells proved less susceptible to HIV fusion than those of treated patients ( $P=0.017$ ). Moreover, CCR5 expression in specific cells correlated with HIV fusion ( $R=0.83$ ,  $P<0.005$ ). In contrast to specific CD4+ T cells, total memory CD4+ T cells did not differ in fusion susceptibility between groups. However, the subset of controllers with low CCR5 expression in total memory CD4+ T cells maintained a higher frequency of Gag293-specific CD4+ T cells ( $R=-0.67$ ,  $P<0.001$ ), suggesting that low CCR5 expression protected the specific CD4+ T cell population from depletion. Interestingly, one HIV controller with particularly low fusion susceptibility carried biallelic CCR5 mutations that impaired its expression at the cell surface, indicating that in rare cases decreased CCR5 expression could have a direct genetic cause.

Taken together, these findings reveal a lower susceptibility of HIV controller specific CD4+ T cells to viral entry, and suggest a role for low CCR5 expression in promoting spontaneous HIV control.



# → Conception et évaluation d'un patch de vaccination sublinguale pour l'induction d'une immunité muqueuse neutralisante à large spectre

Claire Monge, Anne-Lise Paris, Sofia Caridade, Stéphane Paul, Bernard Verrier

Institut de Biologie et de Chimie des Protéines - CNRS, Lyon

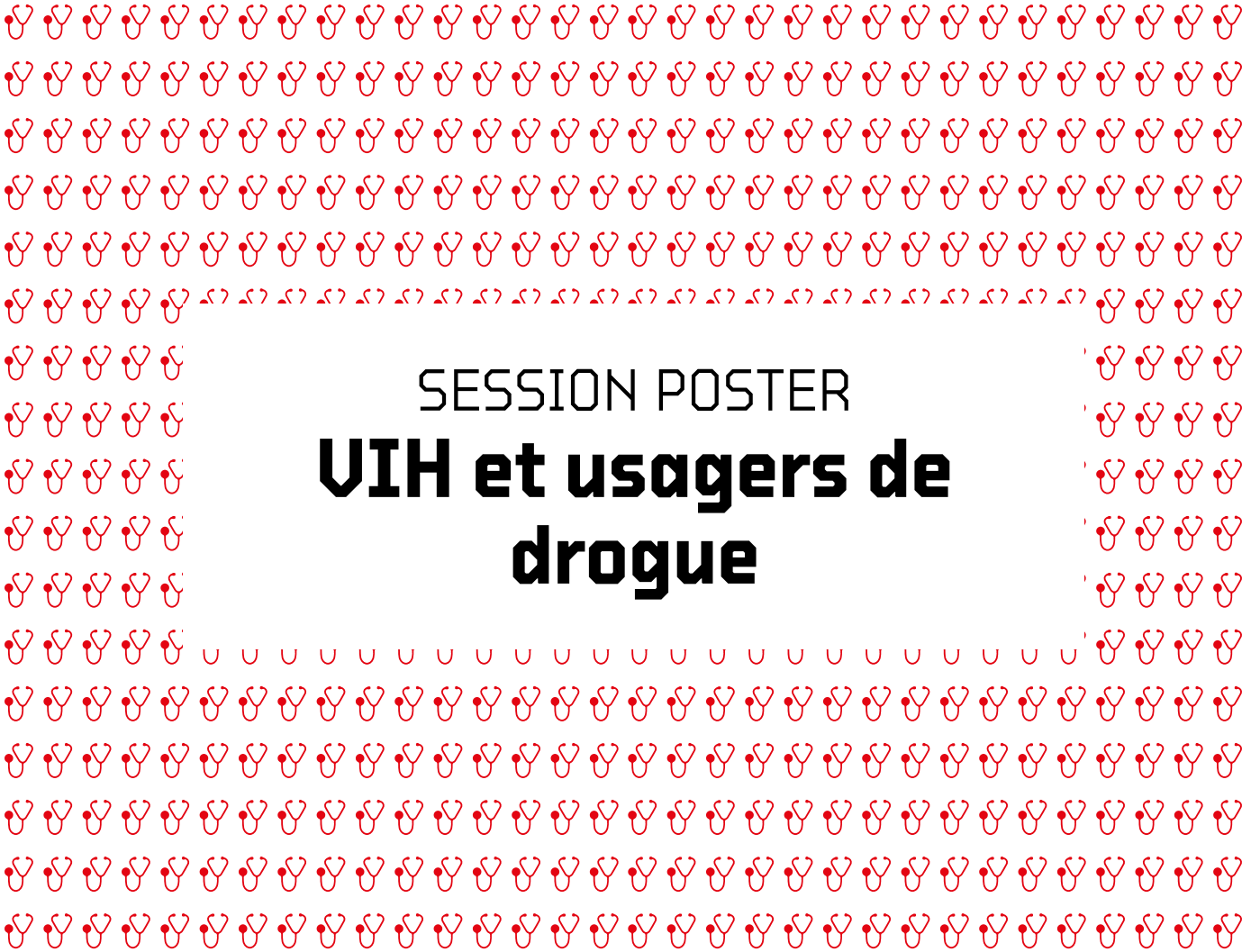
mots-clés

**vaccination muqueuse,  
biopolymères,  
glycoprotéine,  
administration sublinguale**

Le système immunitaire muqueux, notamment le tractus génital, est aujourd'hui considéré comme la cible principale de l'infection par le VIH-1. Malheureusement, l'induction d'une immunité protectrice aux niveaux des muqueuses génitales est rarement atteinte par une vaccination parentérale classique. Parmi les moyens de vaccination par les muqueuses, la voie sublinguale permettrait d'obtenir cette double immunité systémique et muqueuse. Une stratégie de traitement prophylactique anti-VIH serait donc de se baser sur la forte dissémination de la réponse immunitaire existant par la voie sublinguale grâce à la migration des cellules sécrétrices d'anticorps jusqu'à des sites distants, et notamment la muqueuse vaginale.

Ce projet vise à développer un patch de vaccination sublinguale pour l'immunisation des muqueuses vaginales et rectales. Ainsi ce patch serait un système de libération d'antigènes sous-unitaires adjuvantés qui viserait les sites distants. Les moyens technologiques actuels n'ont pas permis jusqu'à présent de développer de dispositif orodispersif et muco-adhésif maintenant la bioactivité d'un antigène protéique, c'est pourquoi nous proposons un patch novateur composé de polymères naturels, biocompatibles et complètement biodégradables. Ces polymères sont assemblés en membrane autosupportée qui contiendra l'antigène BG505 Sosp. Ce trimère d'enveloppe a montré la capacité d'induire dans plusieurs modèles animaux une réponse anticorps neutralisants contre le virus autologue mais aussi contre des virus hétérologues. Afin de mimer la conformation native de l'enveloppe du virus dans son état trimérique et mature, et d'exposer au mieux les sites potentiels de neutralisations par les bNAbs, les glycoprotéines BG505 SOSIP seront adsorbés sur des nanoparticules (NPs) biodégradables de taille similaire au VIH. Dans le but de dépasser les mécanismes de la tolérance sublinguale, une adjuvantation sera effectuée par incorporation d'une cytokine chimio-attractrice dans la membrane pour le ciblage des cellules dendritiques au site d'administration pour leur délivrer plus efficacement les antigènes.

Notre objectif est donc de concevoir un patch buccal pour induire une réponse immunitaire muqueuse, distante et neutralisante, à partir de l'administration sublinguale de l'antigène BG505 SOSIP présentée sous forme particulaire.



SESSION POSTER

# **VIH et usagers de drogue**



## Entre contestations des consommateurs de drogues et ajustements des soignants : négociation de la confiance au programme méthadone au Sénégal

Albert Gautier Ndione, Alice Desclaux

UMI 233 Institut de Recherche pour le Développement, Montpellier

mots-clés

---

Réduction des risques, Méthadone, consommateurs de drogues, Sénégal

**Introduction** : Au Sénégal, la mise en place d'un programme de substitution aux opiacés par la méthadone a suscité, de la part des CDI, des réactions de satisfaction mais aussi de défiance. Longtemps en attente de traitement, les CDI se sont construit un schéma thérapeutique au travers de leur expérience de soins et des informations reçues des Sénégalais venant d'Europe. Leur enthousiasme au début des inclusions dans le programme méthadone a rapidement cédé la place à des revendications à propos de leur traitement. L'objet de cette présentation est de décrire les revendications des CDI et les réactions du personnel soignant en analysant leurs convergences et divergences.

**Méthode** : Les données utilisées pour cette présentation sont issues d'une enquête de terrain menée dans le cadre d'un post-doctorat financé par Sidaction. Issues d'observations et d'entretiens conduits en 2016 et 2017 avec une dizaine de consommateurs de drogues inclus dans le programme méthadone, et en 2018 avec le personnel soignant du CEPIAD (5), les données ont fait l'objet d'une analyse thématique assistée par Atlas.Ti.

**Résultats** : Longtemps perçue comme un médicament miracle par les CDI, la méthadone est, selon les soignants, un médicament qui met les patients face à leurs responsabilités (trouver du travail, se marier, avoir des enfants) qu'il ne permet pas de gérer. Alors que certains CDI se plaignent que leur situation n'ait pas changé (poly-consommation de produits, fréquentation du « milieu »), le personnel médical réplique que la prise de méthadone suppose un engagement personnel dans un processus de changement de comportements. Les CDI imputent la baisse de leur libido à la prise de méthadone mais les soignants l'imputent à leur consommation antérieure d'héroïne. Face à la critique du mode de délivrance quasi-quotidien de la méthadone obligeant les patients à payer plusieurs déplacements par semaine, les acteurs du traitement ont instauré l'emport de la méthadone à domicile pour certains patients, sur critères. Pour les CDI sans emploi qui demandent un accompagnement à l'insertion professionnelle, les acteurs du traitement avancent les activités du CEPIAD qui les préparent au marché du travail. A la demande de certains CDI de terminer leur traitement de substitution, les soignants répondent en diminuant les doses de méthadone et sont disposés à les ré-inclure dans le programme si besoin.

**Discussions** : La relation thérapeutique est marquée par un double rapport de force et d'empathie entre des CDI, pour qui le traitement est contraignant, et le personnel de santé désireux d'appliquer le traitement efficacement. Sous la pression des contestations des CDI, les soignants font preuve de souplesse en réajustant le traitement, pour maintenir ce qui leur paraît bénéfique aux patients comme aux soignants (emport à domicile qui réduit la charge de travail des soignants). Les CDI demandent des services supplémentaires et différents du traitement médical (insertion professionnel) qui n'entrent pas dans les prérogatives du CEPIAD.

## → Evaluation par analyse capillaire de la consommation de drogues parmi les HSH dans l'essai de PreP ANRS IPERGAY

**Julie Chas**, Rebecca Bauer, Gilles Peytavin, Diane Carette, Nicolas Fabresse, Isabelle Charreau, Catherine Capitant, Perrine Roux, Eric Cua, Laurent Cotte, Armelle Pasquet, François Raffi, Laurence Meyer, Gilles Pialoux, Jean-Michel Molina, Jean-Claude Alvarez

CHU Tenon, SMIT, Paris

mots-clés

**PrEP, HSH, drogues, analyse capillaire**

**Introduction** : L'essai ANRS Ipergay a démontré une réduction de 86% du risque de transmission du VIH avec un schéma de PreP par TDF/FTC à la demande. La consommation de drogues récréatives est en augmentation chez les HSH et associée à de nombreuses pratiques à risques.

**Méthode** : Au cours de l'essai ANRS-IPERGAY, des échantillons de cheveux ont été prélevés tous les 4 mois chez des volontaires pour cette sous-étude, afin d'analyser la présence de drogues (sauf le GHB/GBL pour des raisons techniques). Une analyse segmentaire a été si possible effectuée, 1 cm correspondant à 1 mois de consommation de drogues. Un total de 86 molécules, incluant les drogues conventionnelles (cocaïne, amphétamines, opiacés) et 31 Nouvelles Drogues de Synthèse (NDS) ont été analysées et quantifiées en utilisant Triple Quad TSQ Vantage (ThermoFisher®) en mode MRM.

**Résultats** : Soixante-neuf volontaires ont été inclus parmi les 429 participants (pts) de la population de l'étude IPERGAY : âge médian 35 ans [28;41], nombre de partenaires sexuels/2mois 9 [5;15], nombre de rapports sexuels/4 semaines 10 [5;16], comparable à la population générale d'Ipergay. Au total, 219 segments de cheveux ont été analysés, reflétant la consommation de 1.5 à 2.5 mois. La consommation de drogues a été détectée chez 76.8% (53/69) pts : 44 (63.8%) positifs à Cocaïne, 31 (44.9%) MDMA, 26 (37.7%) Kétamine, 27 (39%) à au moins une NDS, 9 (13%) Codéine, 6 (8.7%) Méthamphétamine, 4 (5.8%) Amphétamine. Les NDS les plus fréquemment détectées étaient 2 cathinones, 14 (20.3%) Méphédronne and 12 (17.4%) 4-MEC. Les pts consommant ces NDS les associaient à cocaïne, MDMA ou kétamine pour 25/27 (93%), 20/27 (74%), et 19/27 (70%) respectivement, reflétant une polyconsommation. L'analyse segmentaire des cheveux a montré des expositions à large spectre, allant d'une prise unique (concentration 5-20 pg/mg) à un abus chronique (>90 ng/mg pour les amphétamines). La détection des drogues par analyse capillaire était plus importante que la consommation déclarée par les pts par auto-questionnaires.

**Conclusion** : La prévalence des NDS et spécialement des cathinones synthétiques consommées dans la population HSH de PreP est élevée mais plus basse que les drogues conventionnelles type cocaïne et amphétamines, spécialement MDMA. L'analyse capillaire rend compte de façon objective d'une consommation de substances plus élevée que celle déclarée par les hommes interrogés, sous déclaration liée à un biais de désidérabilité, de mémoire ou de connaissance des produits réellement utilisés. Les consommations observées invitent à revoir les stratégies de réduction des risques face au Chemsex.



SESSION POSTER

**Populations exposées  
au risque**



## **Incidence très élevée des grossesses chez les femmes VIH+ en particulier chez celles sans désir immédiat de procréation : la cohorte WETIU-R à Abidjan**

**Thierry Tiendrebeogo**, Shino Arikawa, Eugène Messou, Apollinaire Horo, Angèle Zahui, Abo Yao, Albert Minga, Renaud Becquet

Inserm UMR 1219 - Bordeaux Population Health / Equipe IDLIC, Bordeaux

mots-clés

**VIH, santé reproductive, désir de procréation, grossesse, Côte d'Ivoire**

Il est indispensable de mieux comprendre la santé reproductive (SR) des femmes VIH+ en âge de procréer sous traitement ARV pour une meilleure prise en charge de ces femmes et de leurs enfants à naître. Nous avons estimé l'incidence des grossesses en lien avec le désir de grossesse (DG) chez des femmes en âge de procréer dans la cohorte interventionnelle WETIV-R intégrant des soins de SR aux services de prise en charge du VIH dans deux centres de santé d'Abidjan en Côte d'Ivoire. Des femmes VIH+ sous traitement ARV depuis moins de 24 mois âgées de 18 à 49 ans ont été incluses dans la cohorte WETIV-R entre 2016 et 2017 et suivies pendant 5 ans. Un paquet de soins ciblant toutes les dimensions de la SR a été offert à ces femmes lors des visites trimestrielles de suivi VIH, incluant des tests de grossesses systématiquement réalisés à chaque visite (acceptés à plus de 99%).

Nous avons décrit ici le DG immédiat (i.e. dans les 12 prochains mois) et estimé par un modèle de poisson le taux d'incidence des grossesses (TIG) sur 12 mois d'observation et son association avec le DG.

Nous avons suivi 478 femmes aux caractéristiques suivantes à l'inclusion : CD4 médians de 353 cellules/mm<sup>3</sup> (IIQ=215-498), âge médian de 35 ans (IIQ=30-39), en médiane 3 grossesses (IIQ=2-3) dont 2 enfants vivants (IIQ=1-3) et 70% étaient en couple. L'utilisation du préservatif et des méthodes de contraception modernes (injectable, pilule, implant, dispositif intra-utérin) était peu fréquente à l'inclusion : respectivement 25% et 4%. Parmi les femmes déclarant avoir un partenaire sexuel, 60% avaient partagé leur statut VIH avec lui. Au total, 71% déclaraient avoir un DG dont 36% un DG immédiat. La prévalence du besoin non satisfait en planning familial (non usage de contraception parmi celles ayant un partenaire mais pas de DG immédiat) était de 58%. Le TIG à 12 mois était de 9,22 grossesses pour 100 PA (IC95% : 6,74-12,62). Il était aussi élevé parmi les femmes ayant un DG différé ou pas de DG [13,53 (IC95% : 8,63-21,22)] que parmi celles ayant un DG immédiat [8,45 (IC95% : 4,91-14,56)] ; risque relatif ajusté sur l'âge et le niveau d'éducation : 0,94 (IC95%=0,44-1,98). Contrairement au TIG habituellement basé sur du déclaratif, celui calculé ici reposait sur des tests de grossesse répétés tous les 3 mois et était donc plus fiable. Ce TIG était très élevé, en particulier chez celles sans DG immédiat, en dépit des efforts déployés pour améliorer la SR des femmes VIH+ suivies dans cette cohorte.



## Devenir des adolescents nés avec le VIH en Thaïlande: seconde vague d'enquête auprès des jeunes adultes (19-26 ans), 7 ans après l'enquête initiale

**Sophie Le Cœur**, Sarinya Sripetchcharawut, Parinya Jongpajjitsakol

Institut National d'Etudes Démographiques, Paris

mots-clés

---

**VIH, adolescents, jeunes adultes, insertion dans la société, mortalité**

Il existe peu de données sur le devenir des adolescents nés avec le VIH après l'entrée dans l'âge adulte. Lors de la première enquête Teens Living with antiretrovirals (TEEWA-1), effectuée en 2011-2012, 709 adolescents (12-19 ans) nés avec le VIH et suivis dans 19 hôpitaux de Thaïlande avaient été interviewés ainsi que leurs parents/tuteurs.

L'objectif du projet TEEWA-2 est de déterminer le devenir de ces mêmes adolescents après l'entrée dans l'âge adulte, soit 7 ans après TEEWA-1 : survie, rétention dans le système de soins, et intégration dans la société. Pour ce dernier point, les jeunes adultes nés avec le VIH seront comparés à un groupe témoin non-infecté de même âge, sexe et lieu de résidence. Toutes les informations connues sur la situation actuelle des adolescents enquêtés dans TEEWA-1 (statut vital, lieu de résidence et de suivi) sont fournies par les membres des équipes hospitalières avec l'aide des groupes de PVVIH locaux. Tous les jeunes adultes encore suivis dans les mêmes hôpitaux sont invités à compléter un auto-questionnaire (sur tablette) sur leur situation familiale, leur emploi, leur vie sociale, leur sexualité, leurs comportements à risque, leurs expériences de discrimination et de violence, ainsi que sur leur bien-être perçu. Le groupe témoin complète le même auto-questionnaire (sauf les questions sur le VIH).

Il s'agit d'une collaboration entre l'Institut National d'Etudes Démographiques (Ined), la Faculty of Associated Medical Sciences de l'Université de Chiang Mai et l'unité de recherche IRD174/PHPT.

Au 1er Septembre 2018, la situation de 296 jeunes adultes suivis dans 10 hôpitaux avait été documentée : 37 (11%) étaient décédés ; 154 (54%) étaient toujours suivis dans les mêmes hôpitaux ; 24 (8%) avaient changé d'hôpital dans le même district ; 54 (19%) avaient déménagé dans une autre région ; et 27 (9%) étaient perdus de vue. 125 jeunes adultes (81% de ceux suivis dans les mêmes hôpitaux) ont complété l'auto-questionnaire : 68% de jeunes femmes (âge médian 22 ans) ; 30% mariés/en couple ; 25% étudiant(e)s ; 58% ayant un travail. 35% ont rapporté des expériences d'humiliation ou violences verbales, 14% de violences physiques, 2% de violences sexuelles et 5% de négligence ; 81% se percevaient en bonne/très bonne santé. L'enquête auprès des jeunes adultes nés avec le VIH se poursuit et celle dans la population témoin débutera début 2019.

## → Coût-efficacité d'une stratégie de switch précoce vers l'Éfavirenz chez des enfants infectés par le VIH et en succès virologique.

**S. Desmonde**, S.C. Frank, A. Coovadia, D. Dahourou, E.J Abrams, R.P. Walensky, K.A. Freedberg, L. Kuhn, V. Leroy et A.L. Ciarranella

Epidémiologie et analyses en santé publique : risques, maladies chroniques et handicaps - Inserm U1027, Toulouse

mots-clés

**VIH, Afrique, stratégies de traitement, pédiatrie, coût-efficacité**

**Introduction** : Un switch précoce vers l'Éfavirenz (EFV) chez des enfants en succès virologique sous lopinavir/ritonavir (LPV/r) peut simplifier le traitement antirétroviral tout en préservant le LPV/r pour une seconde ligne de traitement. NEVEREST-3 (Afrique du Sud) et MONOD ANRS 12206 (Cote d'Ivoire & Burkina Faso) ont démontré la non infériorité de cette stratégie comparée à la poursuite du LPV/r. L'objectif de ce travail était d'évaluer la balance coût-efficacité de cette stratégie, en utilisant le modèle Cost-Effectiveness of Presenting AIDS Complications (CEPAC)-Pediatric.

**Méthodes** : Nous avons comparé trois stratégies parmi une cohorte d'enfant sud-Africains > 3 ans et en suppression virologique sous LPV/r: 1/ Poursuite du LPV/r, même en cas d'échec, sans deuxième ligne possible; 2/ poursuite du LPV/r et passage vers une deuxième ligne en cas d'échec virologique observé et 3) switch précoce vers l'EFV puis retour sous LPV/r en cas d'échec virologique observé. La probabilité mensuelle d'observer un échec virologique (0.22% sous LPV/r et 0.15% sous EFV) ainsi que l'efficacité à 6 mois de l'EFV (98%) ont été calculées à partir des données de l'essai NEVEREST-3. Nous avons projeté l'espérance de vie (EV) ainsi que les coûts à vie liés à la prise en charge du VIH. Dans des analyses de sensibilités nous avons variés les paramètres cliniques et de coûts clés du modèle. Enfin, dans une analyse secondaire, nous avons utilisé les données de l'essai MONOD dans le contexte de la Côte d'Ivoire.

**Résultats** : La stratégie 1 a conduit à l'EV la plus faible (18.2 années, décomptés) et les coûts à vie les plus élevés (\$20 590, décomptés). La stratégie 2 a augmenté l'EV 20,4 années, décomptés) et réduit les coûts (\$17 190 décomptés). La stratégie de switch (stratégie «3») a conduit à l'EV la plus élevée (20.4 années, décomptés) et les coûts les plus faibles (\$16 040, décomptés). Nous avons observé cette tendance dans toutes les analyses de sensibilité. Dans l'analyse secondaire, en utilisant les données MONOD, nous avons observé que la stratégie 2 était la plus coût-efficace dans le contexte de la Côte d'Ivoire.

**Conclusion** : Dans une population d'enfants > 3 ans, en suppression virologique sous LPV/r depuis plus de 12 mois, un switch précoce vers l'EFV peut améliorer les retombées cliniques à long terme et économiser les coûts associés.





## Comportements sexuels à risque des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes suivis dans une offre diversifiée de prévention du VIH à base communautaire en Afrique de l'Ouest

**P.J. Coulaud**, L. Sagaon-Teyssier, M. Mimi, G. Maradan, M. Mora, M. Bourelly, B. Dembélé, A.A. Keita, C. Anoma, S.A. Babo Yoro, T.T.E. Dah, C. Coulibaly, E. Mensah, S. Agbomadji, P. Palvadeau, A. Bernier, D. Rojas Castro, C. Couderc, C. Laurent, B. Spire & The CohMSM Study Group

UMR 1252 - Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Marseille

mots-clés

**VIH, HSH, comportements sexuels à risque, Afrique de l'Ouest**

Les nouvelles orientations de prévention du VIH s'accordent sur la nécessité de mettre en œuvre une offre préventive plus diversifiée pour limiter les infections auprès des populations les plus touchées par l'épidémie. En Afrique de l'Ouest, les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) sont particulièrement vulnérables au VIH. Dans ce contexte, les associations communautaires représentent un acteur central de la riposte contre le VIH/Sida. Dans le but d'adopter une offre diversifiée au niveau national, il est nécessaire d'investiguer les différents profils de comportements sexuels à risque des HSH et d'identifier l'effet d'une telle offre sur ces comportements.

Depuis 2015, quatre associations (Mali, Côte d'Ivoire, Burkina Faso, Togo) participent à une cohorte interventionnelle (CohMSM) offrant un suivi trimestriel préventif adaptés aux HSH comprenant un examen clinique, le dépistage et le traitement du VIH et des IST, des séances de conseils individualisées par les pairs et la provision de préservatifs et de gel lubrifiant.

Parmi les participants inclus dans cette intervention communautaire, 61% d'entre eux présentaient un risque élevé d'exposition à l'infection par le VIH (pratiques réceptives, rapports sexuels anaux et oraux non protégés, plusieurs partenaires sexuels). Ces participants étaient jeunes, stigmatisés, et se considéraient comme homosexuels (pas de partenaire féminine et uniquement attirés par les hommes). La majorité (91%) des séroconversions à VIH observées au cours des 18 premiers du suivi appartenaient à ce profil.

Le suivi préventif trimestriel offert dans CohMSM a un effet positif sur la réduction des comportements sexuels à risque chez les HSH les plus exposés au risque d'infection par le VIH. Parmi ce groupe d'HSH (plus jeunes, se considérant à la fois femme et homme, et ayant des symptômes dépressifs), ces comportements à risque étaient plus probables chez ceux qui avaient été victimes de harcèlement psychologique ou chez ceux ayant participé à du sexe en groupe ou à des activités sexuelles transactionnelles.

Ainsi, les HSH recrutés dans CohMSM présentent un risque élevé d'infection par le VIH et, le suivi préventif offert réduit les comportements sexuels à risque de ceux étant les plus exposés. Un soutien spécifique ciblant les jeunes, les questions autour de leur orientation sexuelle et de leur santé mentale pourrait améliorer l'effet des activités de prévention du VIH chez les HSH d'Afrique de l'Ouest.

# → Une réponse sociologique relative à la haute prévalence du VIH auprès des personnes transgenre MtF provenant d'Amérique latine

**Olga L Gonzalez**

Unité de Recherche Migrations et Société CNRS-UMR8245 - Université Paris Diderot, Paris

mots-clés

---

**migrants et VIH, transgenre Amérique latine, latino-américains en Espagne, latino-américains en France, hétéronormativité et VIH.**

Ce travail s'intéresse aux personnes migrantes trans MtF latino-américaines en France. Cette population est une de celles qui, en France comme dans plusieurs autres pays d'Europe et du continent américain, connaît des taux de prévalence de VIH parmi les plus élevés du monde.

Suivant les propositions épistémologiques d'A. Sayad, nous interrogeons les conditions des migrants avant leur émigration. L'enquête montre que la formation sociale des pays d'origine, et particulièrement les normes relatives au genre (hétéronormativité, homophobie, sanction des masculinités déviantes) conduisent à des conditions de vie marginales, empreintes d'un imaginaire propre (et très souvent, festif), mais aussi de grandes doses de violence et d'exclusion. Les trajectoires migratoires des personnes montrent le poids du travail sexuel dans les pays d'accueil du Nord. La prise en considération des parcours trans-identitaires, des trajectoires migratoires, ainsi que l'inscription dans l'activité du travail sexuel, sont des facteurs qui, combinés, expliquent la prévalence élevée de VIH. Notre approche, contextuelle et réfléchie (M. Weber; N. Elias), montre que le VIH gagne à être examiné comme le symptôme de ces modes de vie.

La méthodologie de cette recherche a consisté dans une importante révision bibliographique où sont synthétisées les données épidémiologiques sur cette population et les conclusions des principaux travaux conduits avec elle en contexte migratoire, ainsi qu'un travail de terrain qualitatif (observation participante et réalisation d'entretiens avec les personnes trans et le personnel médical et associatif, et de focus groups avec les personnes trans) dans les villes de Paris, Madrid (et subsidiairement, Barcelone, Bogota, Miami et Toronto). Nous avons également réalisé des analyses quantitatives (dépouillement de bases de données à partir du travail de récolte de données de deux associations parisiennes).

## → Plaisir et PrEP : la recherche du plaisir joue un rôle dans les choix de prévention et peut amener à initier un parcours PrEP

**Xavier Mabire;** Marie Preau et le groupe de recherche ANRS-IPERGAY

Groupe de Recherche en Psychologie Sociale [EA4163], Paris

mots-clés

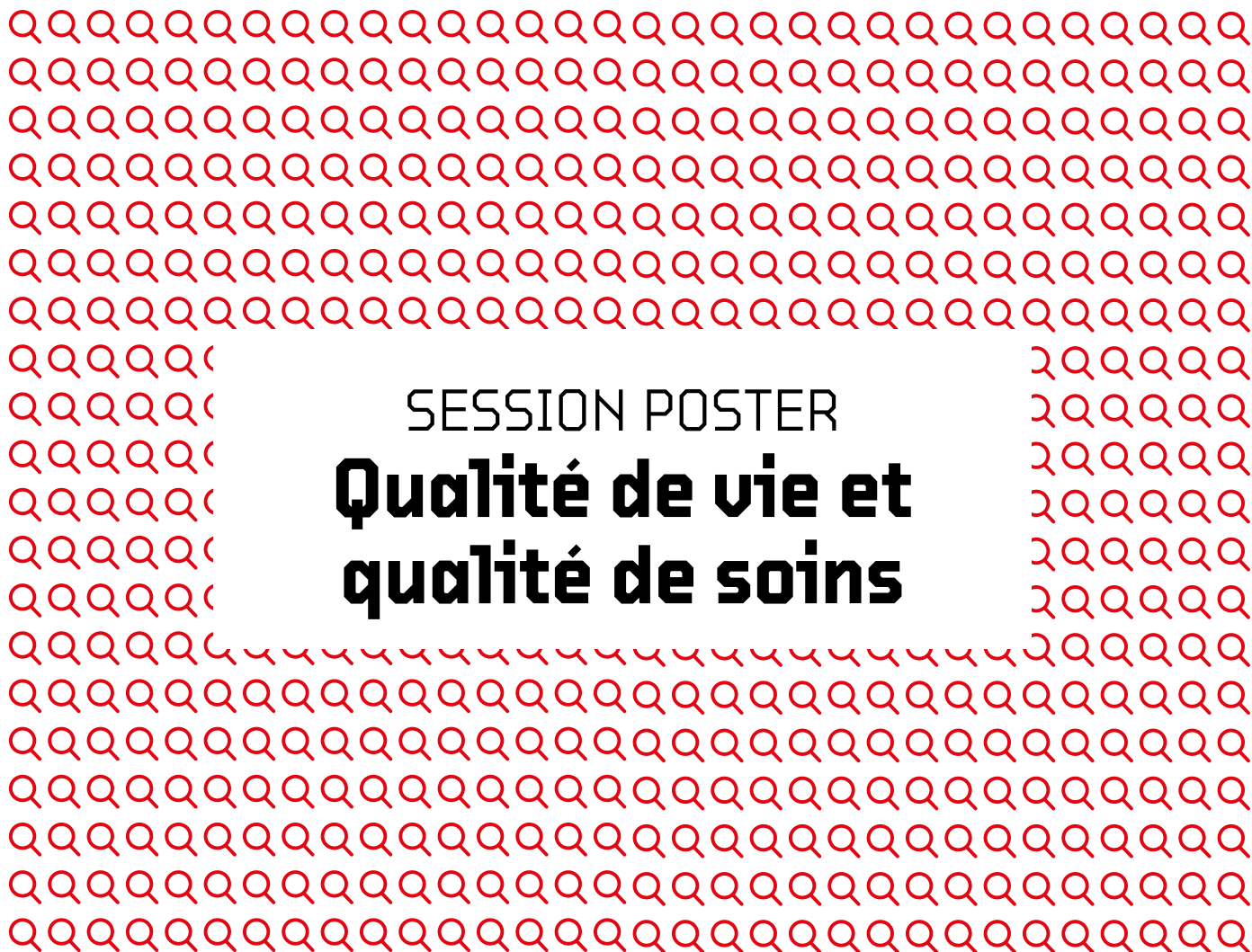
---

**VIH/sida, HSH, prévention, PrEP, promotion de la santé**

Le VIH constituant une menace majeure pour la santé des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), de nouveaux moyens de prévention, tels que la prophylaxie pré-exposition (PrEP), doivent répondre à leurs besoins pour être pleinement efficaces. La recherche de plaisir joue un rôle dans les choix de prévention et dans la qualité de vie sexuelle des HSH. En utilisant une approche psychosociale, nous avons étudié le rôle joué par la recherche du plaisir dans la participation des HSH à ANRS-IPERGAY, une recherche communautaire sur la santé sexuelle proposant la PrEP à la demande. Treize entretiens collectifs semi-structurés ont été menés auprès de 45 participants.

Premièrement, nous avons analysé la recherche par les participants de nouveaux moyens de prévention en raison des échecs antérieurs dans l'utilisation du préservatif. Nous avons constaté que les participants percevaient les préservatifs comme un obstacle, à la fois matériel et symbolique, au plaisir et au désir. Il est parfois perçu comme provoquant de l'anxiété et du stress compte tenu des rapports sexuels. Deuxièmement, nous avons exploré les représentations et les attitudes concernant le plaisir dans le contexte de la PrEP. Nous avons constaté que la PrEP permettait aux participants de choisir librement les positions sexuelles souhaitées et de mieux jouir de l'intimité du rapport. Troisièmement, nous avons étudié la qualité de vie sexuelle des utilisateurs de la PrEP dans le cadre ANRS-IPERGAY et constaté dans certains cas une amélioration. En partie grâce à l'approche communautaire de l'essai, ce nouvel outil de prévention est devenu un moyen de développer le pouvoir d'agir et l'autonomisation des participants, non seulement pour négocier la prévention individuelle, mais aussi pour s'opposer au discours normatif et stigmatisant sur la sexualité et le VIH.

En conclusion, la recherche du plaisir apparaît comme un élément essentiel de l'épanouissement sexuel qu'il convient d'intégrer en tant que notion positive dans l'étude de la sexualité et de la prévention du VIH.



SESSION POSTER

# Qualité de vie et qualité de soins



## Des enjeux d'accès et de production locale des tests in vitro pour le VIH au Brésil : le cas du test moléculaire pour le renforcement de la sécurité transfusionnelle

**Koichi Kameda**

Centre de Recherche Médecine Science Santé et Société - École des hautes études en sciences sociales, Paris

mots-clés

---

**sécurité transfusionnelle, accès aux tests pour le VIH, production locale, Brésil**

Une variété des tests in vitro sont employés pour les politiques de lutte contre le VIH, notamment pour le diagnostique, la surveillance du traitement, ainsi que pour le dépistage du sang transfusionnel. Cependant, la disponibilité de certaines technologies reste un défi dans les pays en voie de développement.

Dans ma thèse doctorale j'étudie la production locale de tests biologiques in vitro pour le VIH et d'autres maladies infectieuses au Brésil. Ces initiatives ont été mises en place à partir des années 2000 dans un contexte favorable à la substitution d'importation des technologies de santé, considérées stratégiques pour le développement économique et sociale du pays. En particulier, l'approvisionnement des tests moléculaires fondés sur l'amplification des acides nucléiques était ciblé par des politiques publiques au Brésil. Le business model des entreprises multinationales qui concentrent le marché de ces technologies consiste à charger des prix élevés et adopter une stratégie de plateformes fermées, selon laquelle la même firme approvisionne les machines, les réactifs biologiques ainsi que l'assistance technique. D'autres facteurs qui peuvent impacter l'accès aux tests moléculaires sont le besoin de infrastructure de laboratoire et des techniciens pour réaliser les tests (OMS, 2011). Si l'approvisionnement des tests de contrôle de charge virale du VIH et du VCH au Brésil a été fondé sur la négociation des prix des tests avec les firmes productrices et la création d'un réseau de laboratoires pour optimiser le coûts (D'Almeida, 2013), le gouvernement brésilien a encouragé la constitution d'un consortium public pour développer sur place un test d'acides nucléiques pour le screening de ces deux virus dans le sang transfusionnel.

Dans cette présentation je discute cette initiative appelé « NAT brasileiro ». Tout en m'intéressant aux différents stratégies mobilisées par ce consortium, je réfléchis aux facteurs qui conditionnent la production locale comme voie pour favoriser l'accès aux outils de diagnostic du VIH, ainsi que les opportunités que cette option peut amener en termes d'acquisition de capacités industrielles et technologiques locales pour développer d'autres tests adaptés aux besoins locaux des pays en développement. Mon approche méthodologique a consisté à suivre la variété d'acteurs et leurs actions impliquées dans la pratique scientifique (Latour, 2011). J'ai réalisé des entretiens semi-ouvertes avec des variés acteurs impliqués dans la production des tests et, de façon complémentaire, deux stages de courte durée au sein des laboratoires de biotechnologie brésiliens.



## Implementing Electronic Patient-reported Outcomes in Routine HIV Care via the ANRS CO3 Aquitaine's Data Capture and Visualization System (QuAliU): Usability and Initial Piloting

**Diana Barger**, Olivier Leleux, Valérie Conte, Isabelle Crespel, Marie Erramouspe, Adelaïde Perrier, Sandrine Delveaux, François Dabis, Fabrice Bonnet

Inserm U1219 - Bordeaux Population Health, Bordeaux

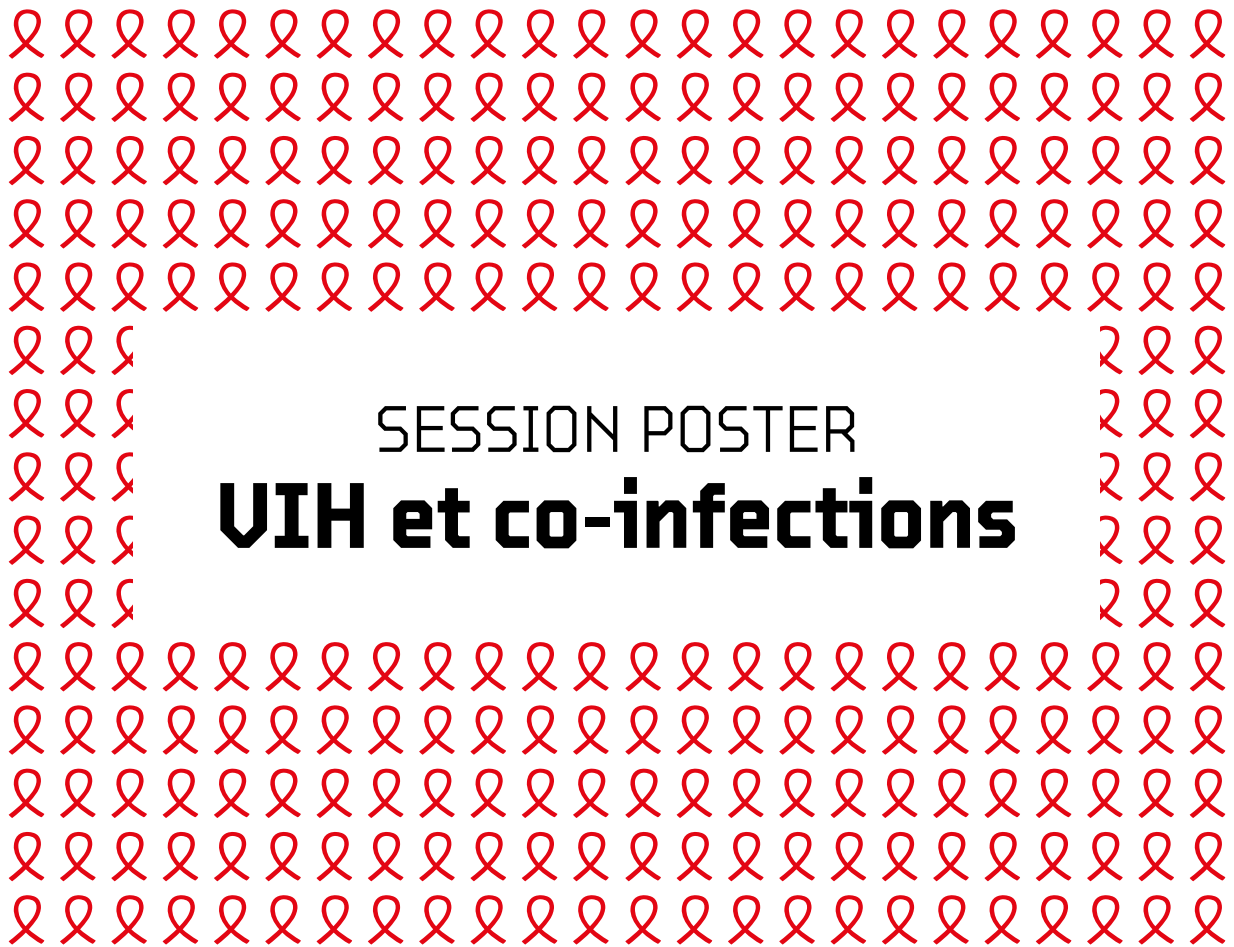
mots-clés

---

**PROs, patient-reported outcomes, health-related quality of life**

People living with HIV's (PLWH) long-term & potentially complex care needs make the routine, longitudinal assessment of patient-reported outcomes (PROs) of relevance. As logistical barriers have impeded the collection of PROs in our setting and elsewhere, we evaluated the usability and initial acceptability of an electronic PROs (ePROs) IT system linked to the ANRS CO3 Aquitaine cohort's data capture system (ARPEGE® 2.0). Our solution relies on validated questionnaires. We assessed the usability of the ePROs using a phased approach, first among "experts" (n=8) and then among a convenience sample of PLWH (n=7). We asked participants to complete a set of tasks using the 'think aloud' method and respond to the System Usability Scale. We calculated a summary score and defined "success" a priori as a score of 70.

We conducted a pilot study to assess initial acceptability. Cohort participants presenting for routine care between 23/7/2018 and 7/11/2018 at the CHU-St André (Bordeaux) were invited to engage with the ePRO system (either at home or in the clinical setting). They were given a brochure with a patient-specific ID and instructions. We monitored eligibility, identifiers issued, accounts created and questionnaires completed (within 1-month of the visit) to ascertain whether the proposed system was acceptable to users and thus viable for scale-up. Input from experts/investigators and subsequently patients improved upon different features of the system. Experts (n=7) reported median SUS scores of 67.5 (IQR = 55.0-76.3) and patients (n=7) reported median SUS scores of 83.7 (IQR = 81.9-86.9). Of the 276 patients eligible to engage with the ePRO IT system, 265 (96%) were approached. Of those, 93% (244/265) accepted, 5 % (15/265) refused, and 2% ineligible (6/265). Eighty-three percent (202/244) met the minimum requirements for the ePRO IT solution. Yet, only 36% (73/202) had created their account as of 7/11/2018. Of those who created their accounts, 94% did so within 1 month of their consultation. Among those who created their account, completion rates were high. The initiative's aims seem to be well received and most PLWH met the basic requirements for the IT solution. Creating one's account independently seems to be the main barrier to full engagement as the questionnaire completion rates were high, potentially owing to an intuitive user interface. We are currently experimenting with training, workflow, and optimising the IT solution to improve acceptability.



SESSION POSTER

# VIH et co-infections



## Hepatitis B core-related antigen is an accurate predictor 12-months prior to HBeAg-seroclearance in HIV-HBV infected patients treated with tenofovir

**Lorenza Dezanet**, Audrey Gabassi, Sarah Maylin, Hayette Rougier, Patrick Mialhes, Caroline Lascoux-Combe, Julie Chas, Pierre-Marie Girard, Constance Delaugerre, Karine Lacombe, Anders Boyd

Inserm UMR-S1136, Paris

mots-clés

chronic hepatitis B, HIV, seroclearance, HBV-DNA, antivirals

**Background and Aims:** Hepatitis B core-related antigen(qHBcrAg) can be a valuable tool in estimating viral activity and liver disease in patients chronically infected with HBV. Nevertheless, no previous study to date has examined its relevance during HIV-HBV co-infection. This longitudinal study aimed to assess whether qHBcrAg is a predictor of HBeAg-seroclearance in HBeAg-positive HIV-HBV co-infected patients.

**Methods:** 100 HIV-HBV-infected, HBeAg-positive patients initiating a TDF-containing antiretroviral regimen were prospectively followed. HBV-DNA and qHBcrAg were obtained at baseline and every 6-12 months. Hazard ratio(HR) assessing the association between qHBcrAg and HBeAg-seroclearance was calculated using proportional hazards regression and the sensitivity(Se) and specificity(Sp) of various qHBcrAg levels in predicting HBeAg-loss was assessed using time-dependent ROC curves.

**Results:** At TDF-initiation, patients were a median 40.7 years old and 94% were male. Median CD4+ cell count was 408/mm<sup>3</sup> (IQR=300-573). Median HBV-DNA was 6.26 log<sub>10</sub>IU/mL (IQR=3.58-7.58) and median qHBcrAg 7.6 log<sub>10</sub>IU/mL (IQR=7.0-8.1). Higher baseline qHBcrAg levels were associated with originating from low/moderate-HBV prevalence region(p=0.04), shorter duration of antiretroviral therapy (ART) (p=0.004), ALT >70 IU/mL (p=0.009), AST >70 IU/mL (p=0.02), and higher HBeAg quantification (p<0.001). After a median 5.3 years (IQR=3.0-7.8) of treatment, HBeAg-loss occurred in 31 patients within a median 30 months (IQR=21-59). Baseline qHBcrAg level <6.5 log<sub>10</sub> IU/mL was a predictor of HBeAg-loss during follow-up (HR=5.63; 95%CI=2.67-11.88), after adjustment for lagged CD4+ cell count and ART duration. In the table below, qHBcrAg≤6.5 log<sub>10</sub> IU/mL and undetectable HBV-DNA were used as criteria to predict HBeAg-seroclearance at various time points during TDF-treatment:

Classification Probabilities

Criteria	M24	M36	M48	M72	M96
	Se/Sp	Se/Sp	Se/Sp	Se/Sp	Se/Sp
qHBcrAg <6.5log <sub>10</sub> IU/mL					
M12	0.77/0.66	0.78/0.67	0.72/0.69	0.68/0.75	0.59/0.87
M24		1/0.56	0.97/0.59	0.90/0.66	0.76/0.80
M36			1/0.39	1/0.46	0.86/0.42
HBV-DNA <60 IU/mL					
M12	0.79/0.62	0.68/0.62	0.72/0.65	0.56/0.33	0.49/0.28
M24		1/0.33	1/0.35	0.92/0.40	0.83/0.49
M36			1/0.16	1/0.20	0.92/0.23

**Conclusions:** In co-infected patients, HBcrAg levels 12-months prior to loss appears to have high sensitivity in predicting HBeAg-seroclearance. Although specificity in predicting long-term HBeAg-seroclearance was low, it remained mostly higher than HBV-DNA detection.



## → **Prévalence et impact clinique des co-infections par le VHD chez les patients co-infectés VIH-VHB au CTA de Nouakchott, Mauritanie.**

A El-Bara, A Pivert, M Uall, C Ng Wing Sang, OS Barikalla, MA Bollahaj, **F Lune1-Fabiani**, H Le Guillou-Guillemette

Laboratoire de Virologie CHU d'Angers

mots-clés

**co-infection VIH-VHB-VHD, Hépatite chronique Delta, fibrose, Mauritanie**

Chez le patient mono-infecté par le VHB, la prévalence des surinfections Delta, en Mauritanie, varie de 10 à 30% des cas en fonction des populations. Chez le patient co-infecté VIH-VHB, il n'y a pas de données en Afrique subsaharienne ni en Mauritanie. Une étude préliminaire semblait montrer un taux de surinfection delta entre 30 et 40 % comparable ou un peu plus élevé que celui observé chez les patients mono-infectés VHB. Une enquête a donc paru indispensable chez les PVVIH pour préciser ces chiffres, apprécier les conséquences en terme de fibrose hépatique, et prévoir une prise en charge de ces patients.

L'objectif principal est l'étude de l'impact, en termes de fibrose cliniquement significative, de la co-infection par le VHD chez les patients porteurs d'une co-infection VIH-VHB suivis au Centre de Traitement Ambulatoire (CTA) de Nouakchott, Mauritanie. Les objectifs secondaires sont ; 1- d'étudier l'impact d'une cirrhose hépatique liée au VHD; 2- d'étudier les caractéristiques cliniques liées à la co-infection par le VHD chez ces patients ; 3- d'estimer plus précisément le taux de prévalence de la co-infection par le VHD ; 4- d'assurer la formation d'une équipe de virologie opérationnelle locale. L'étude débutée en 2018 prévoit l'inclusion de 300 patients consécutifs PVVIH-1 nouvellement pris en charge ou déjà traités au CTA et trouvés porteurs de l'AgHBs. Un recueil des données épidémiocliniques et biologiques est réalisé à la visite d'inclusion. Au 31/10/2018, nous avons inclus 199 patients sur 300. Les patients ont un âge moyen de 38,4 ans, le sexe ratio H/F est de 1,08, la charge VIH-1 est détectable chez 106 patients (moyenne : 5,8 log cop/mL (1,3-7,1 log cop/mL)). La prévalence de l'AgHBe est de 15% et la charge VHB (seuil à 10UI/mL) est détectable chez 63% des patients inclus (charge virale moyenne : 7,3 log UI/mL (1,11-8,81 log UI/mL)) ; la prévalence des Ac anti Delta est de 32%. Les données épidémiocliniques (détermination de la fibrose hépatique), et la caractérisation virologique des infections (charges virales VHD, génotypes VHB et VHD, recherche de résistances, quantification de l'Ag HBs) sont en cours.

Ces résultats préliminaires suggèrent une prévalence élevée de l'infection VHB chez les PVVIH-1 en Mauritanie et montrent l'exceptionnelle fréquence des co-infections par le VHD chez ces patients qui devront faire l'objet d'études approfondies et d'un programme spécifique de traitement.