

DIU Stratégies thérapeutiques et préventives en pathologie infectieuse – Module 6 : Mercredi 2 Avril 2025

VIH Antirétroviraux et Résistance

Coralie PALLIER
Service de Virologie
Hôpital Paul Brousse
Université Paris-Saclay



Remerciements à Aurélie Tran Barrail (Bicêtre), Constance Delaugerre (Saint Louis) et Romain Palich (Pitié) pour le prêt de quelques diapositives.

Statistiques sur l'état de l'épidémie VIH en 2023

**1,3
million**

de nouvelles infections au VIH

*-60% / 1995
-39% / 2010*

**39,9
millions**

dont 1,4 million d'enfants

de personnes vivant avec le VIH en 2023^{*}

**630
mille**

personnes décédées d'une maladie
opportuniste liée au sida en 2023

*-69% / 2004
-51% / 2010*

Objectifs ONUSIDA 2030

95%

Connaissance du statut VIH

95%

Mise sous traitement ARV

95%

Suppression virologique*

Objectifs ONUSIDA 2030

95%

Connaissance du
statut VIH

U=U

UNDETECTABLE
=
UNTRANSMITTABLE

95%

Suppression
virologique*

* CV <200 copies/mL

Bénéfices individuel et collectif



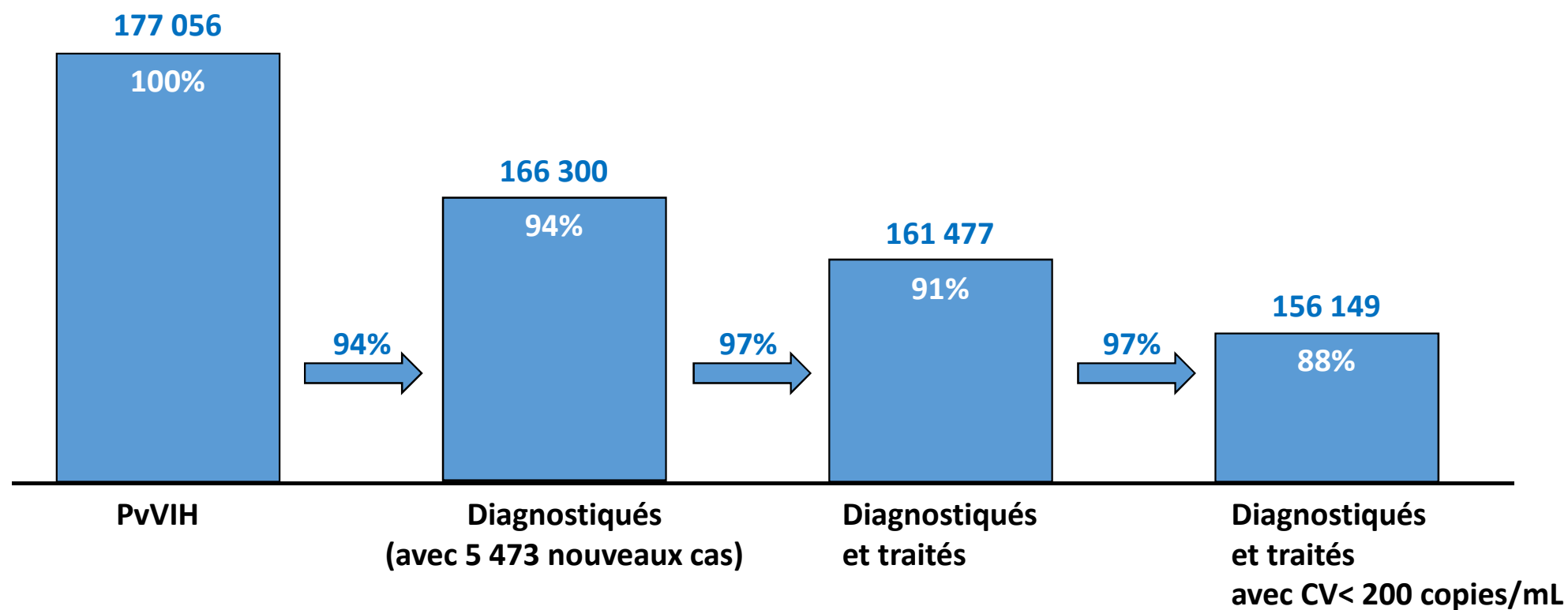
- Préserver des CD4 $>500/\text{mm}^3$
- Limiter l'activation immunitaire
- Diminuer l'inflammation systémique

Diminution de la morbi-mortalité



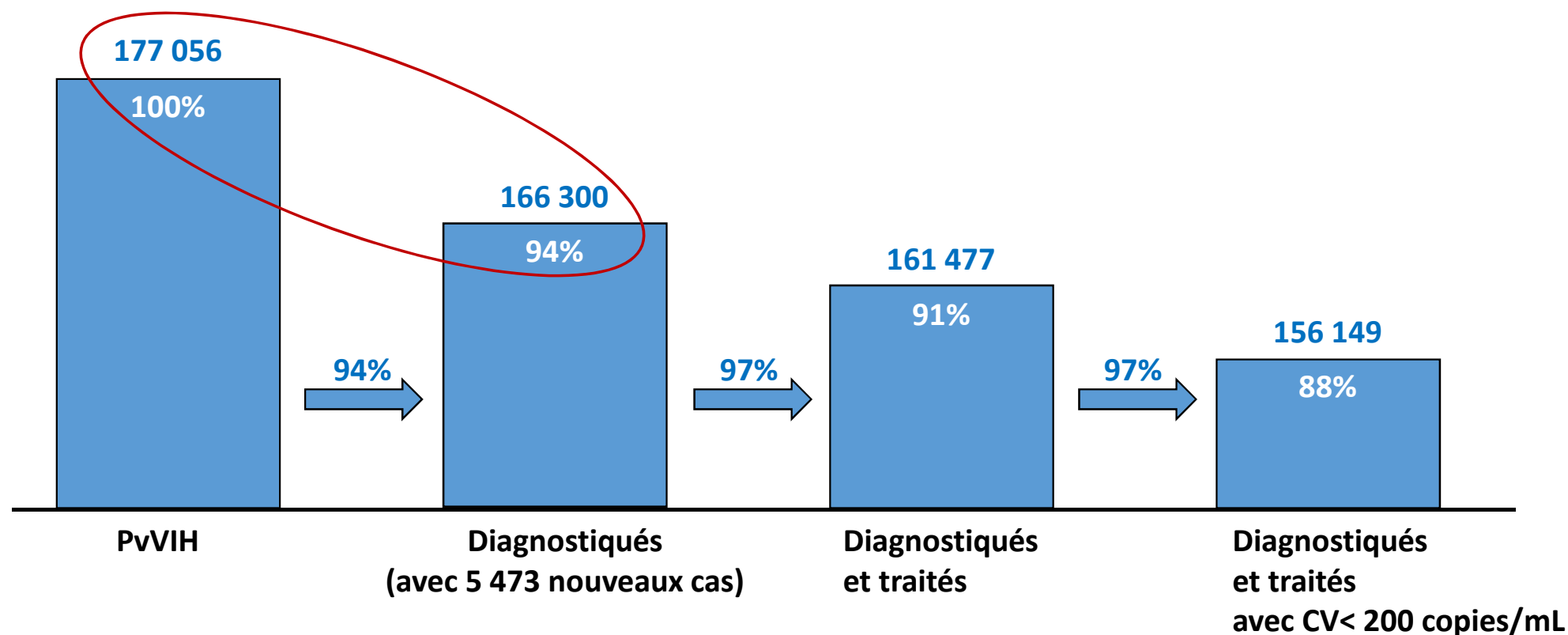
Arrêt de la transmission

Cascade de prise en charge du VIH en France en 2022



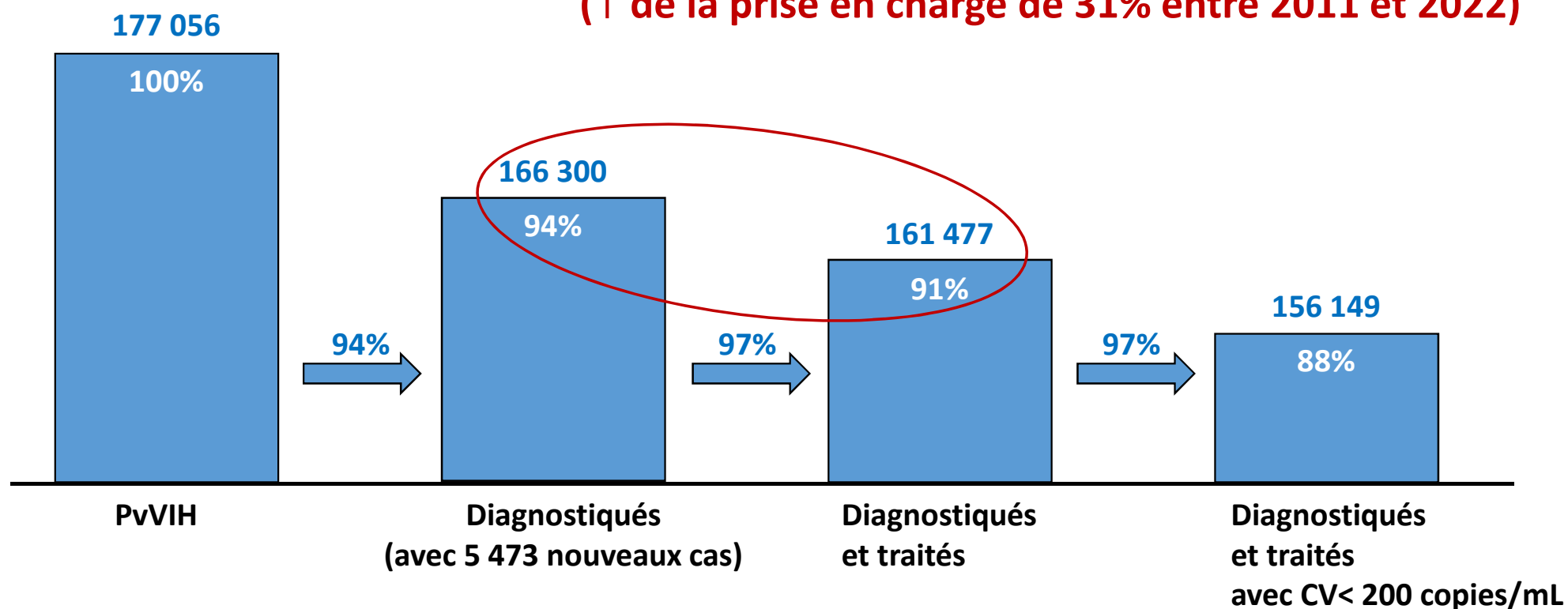
Cascade de prise en charge du VIH en France en 2022

- Taille estimée de l'épidémie cachée : 10 756 personnes soit 6%
(↓ 24% entre 2011 et 2022)



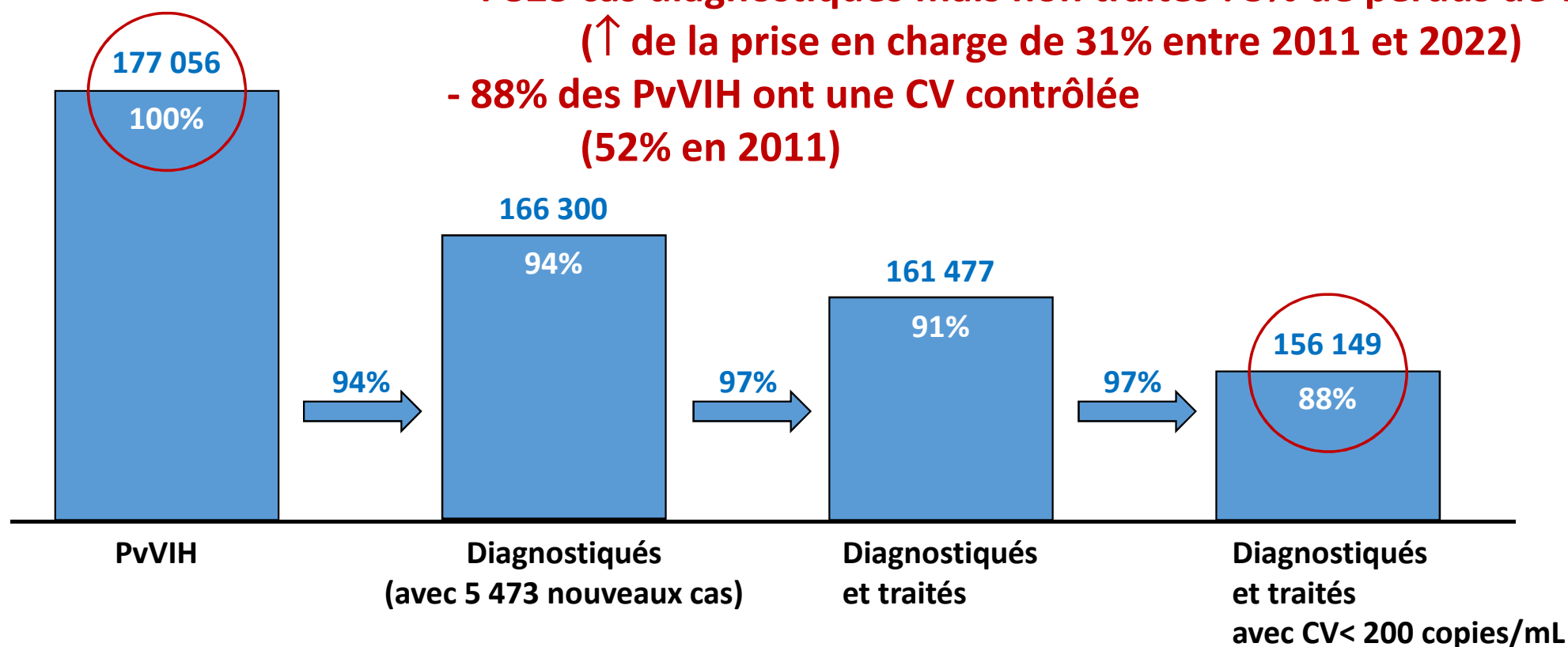
Cascade de prise en charge du VIH en France en 2022

- Taille estimée de l'épidémie cachée : 10 756 personnes soit 6% (↓ 24% entre 2011 et 2022)
- 4 823 cas diagnostiqués mais non traités : 3% de perdus de vue (↑ de la prise en charge de 31% entre 2011 et 2022)



Cascade de prise en charge du VIH en France en 2022

- Taille estimée de l'épidémie cachée : 10 756 personnes soit 6% (↓ 24% entre 2011 et 2022)
- 4 823 cas diagnostiqués mais non traités : 3% de perdus de vue (↑ de la prise en charge de 31% entre 2011 et 2022)
- 88% des PvVIH ont une CV contrôlée (52% en 2011)



Découvertes de VIH en France

30%

à un stade précoce

Primo-infection
ou
Séroconversion <6 mois

27%

43%

à un stade tardif

Évènement « classant sida »
ou
CD4 <350/mm³

La diversité génétique des VIH (1/8)



HIV-1

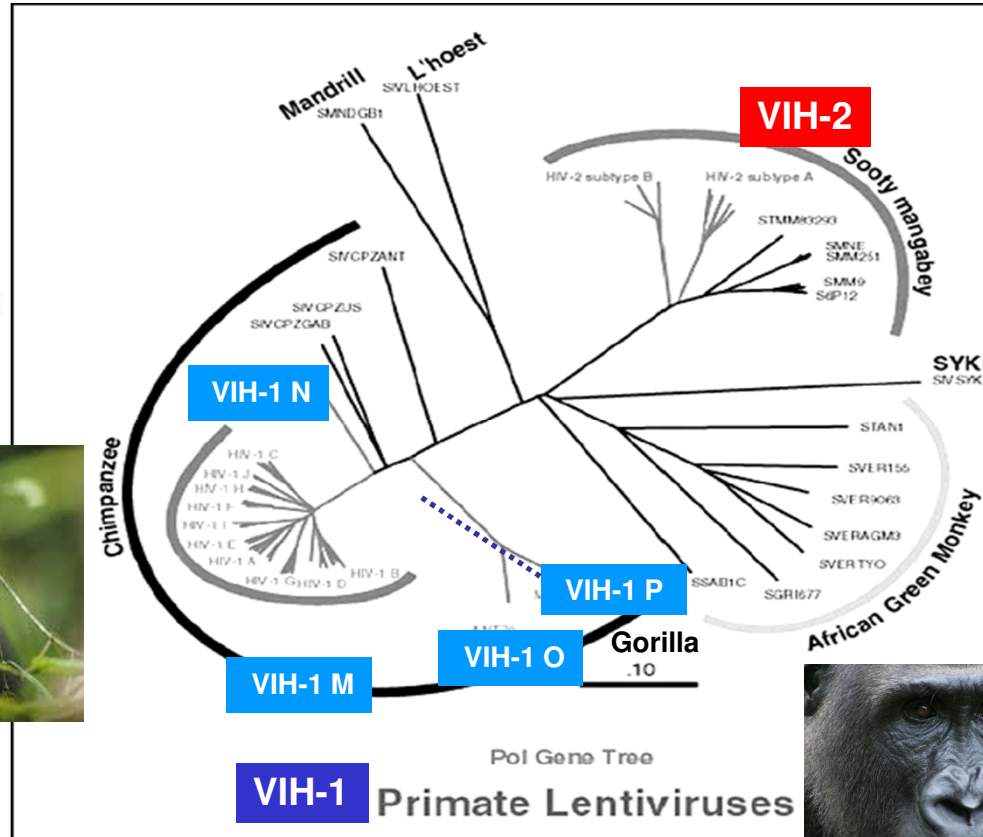
4 transmissions
↓
4 groups of HIV-1

HIV-1 M global epidemic

HIV-1 O 1% of HIV-1 in Cameroon

HIV-1 N <20 in Cameroon

HIV-1 P 2 from Cameroon



HIV-2



9 transmissions

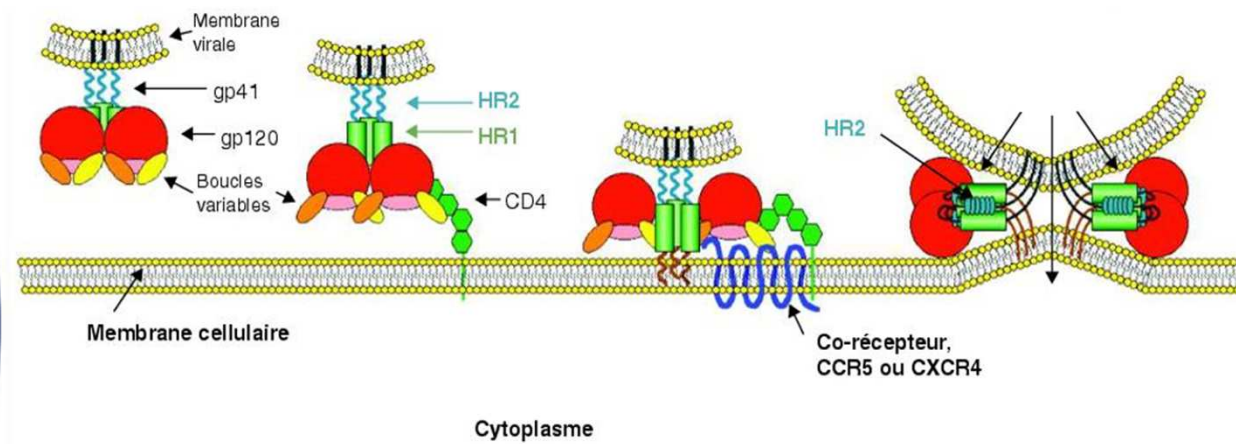
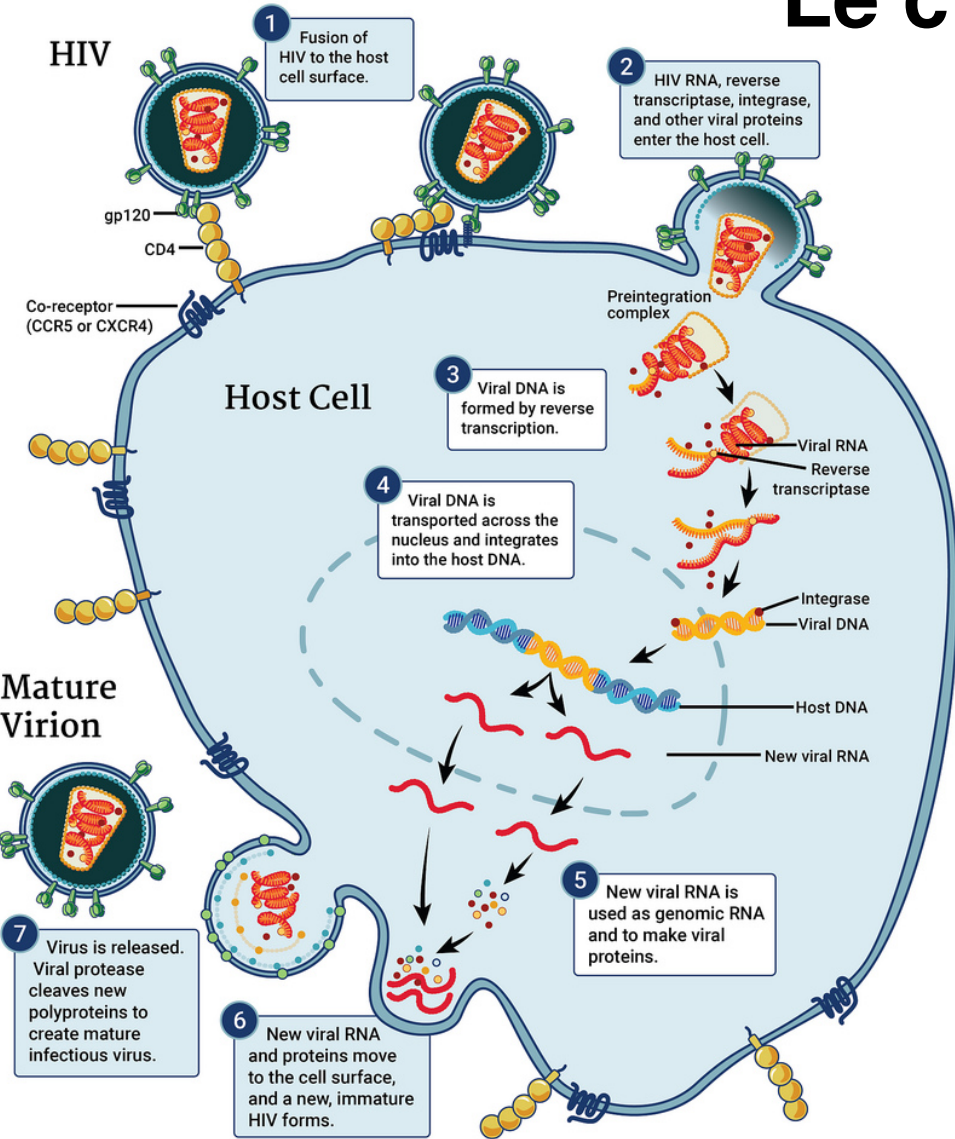
↓
9 groups of HIV-2

Only HIV-2 A and B spread in west Africa



→ 2 types et différents groupes

Le cycle viral (1/4)



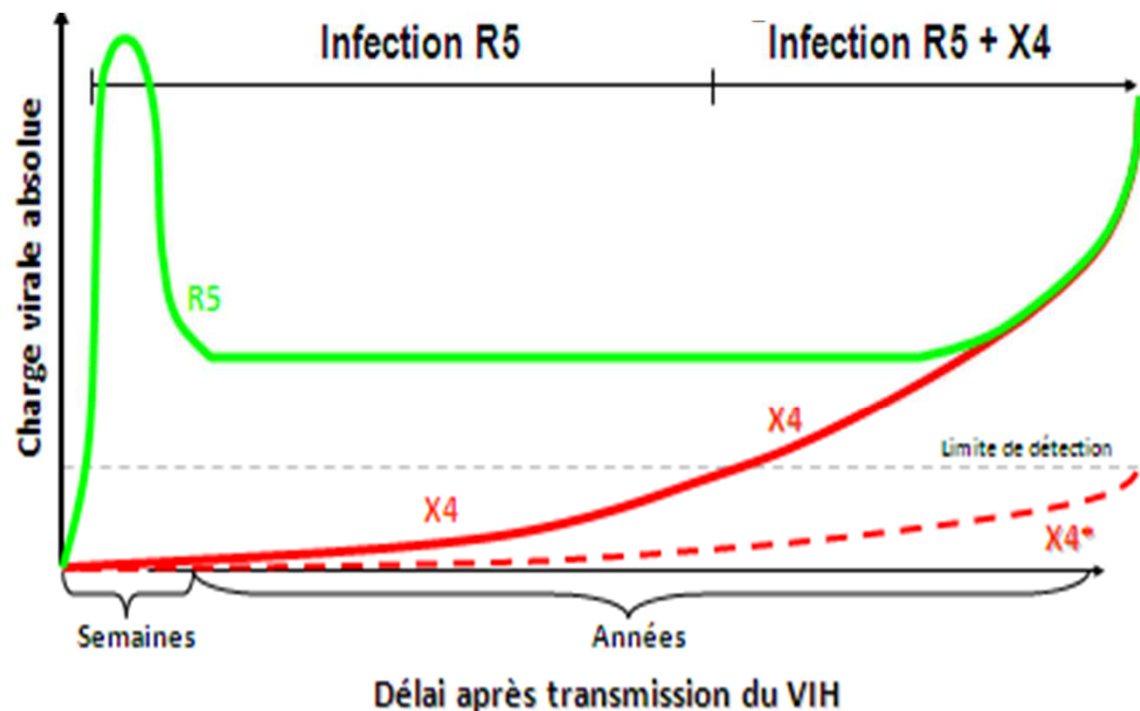
Enveloppe virale :
trimère
d'hétérodimères
gp120-gp41

Attachement du virus
à la cellule hôte :
Fixation gp120-CD4
→ Modifications structurales
⇒ Boucle V3 démasquée

Liaison gp120-coR
→ Changement conformationnel
⇒ gp41 exposée
et insertion du peptide de fusion
dans la membrane plasmique de
la cellule cible

→ Formation d'un pore
⇒ Libération de
la nucléocapside
dans la cellule infectée

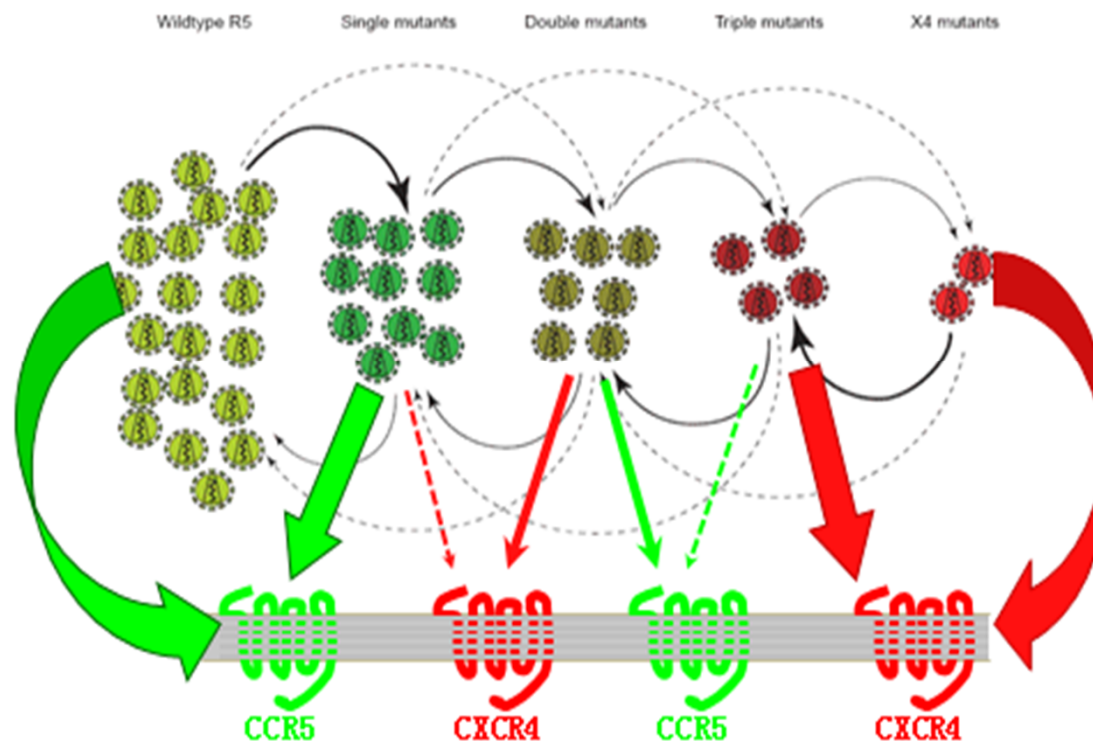
Histoire naturelle de l'infection et tropisme viral (1/2)



* Chez certains patients, la quantification des virus de tropisme X4 est difficile avec les techniques de détection habituelles, quel que soit le stade de progression de la maladie (infections majoritairement R5).

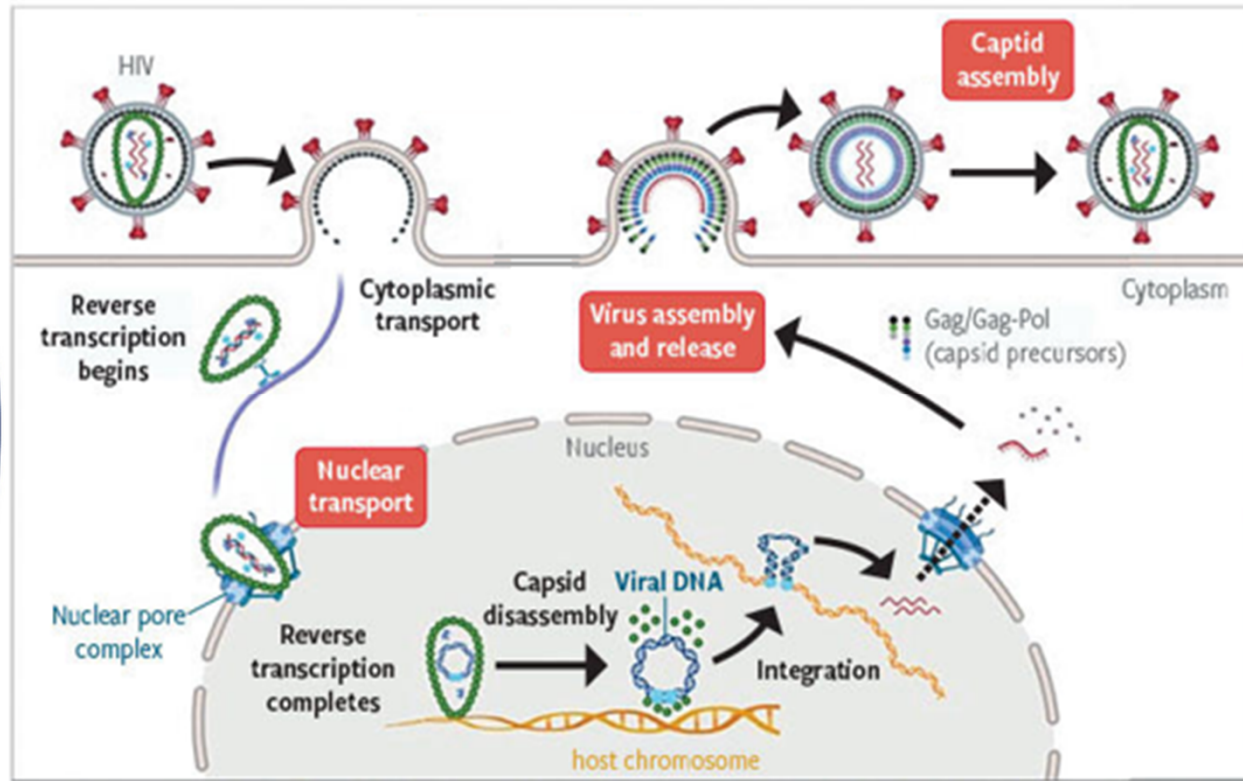
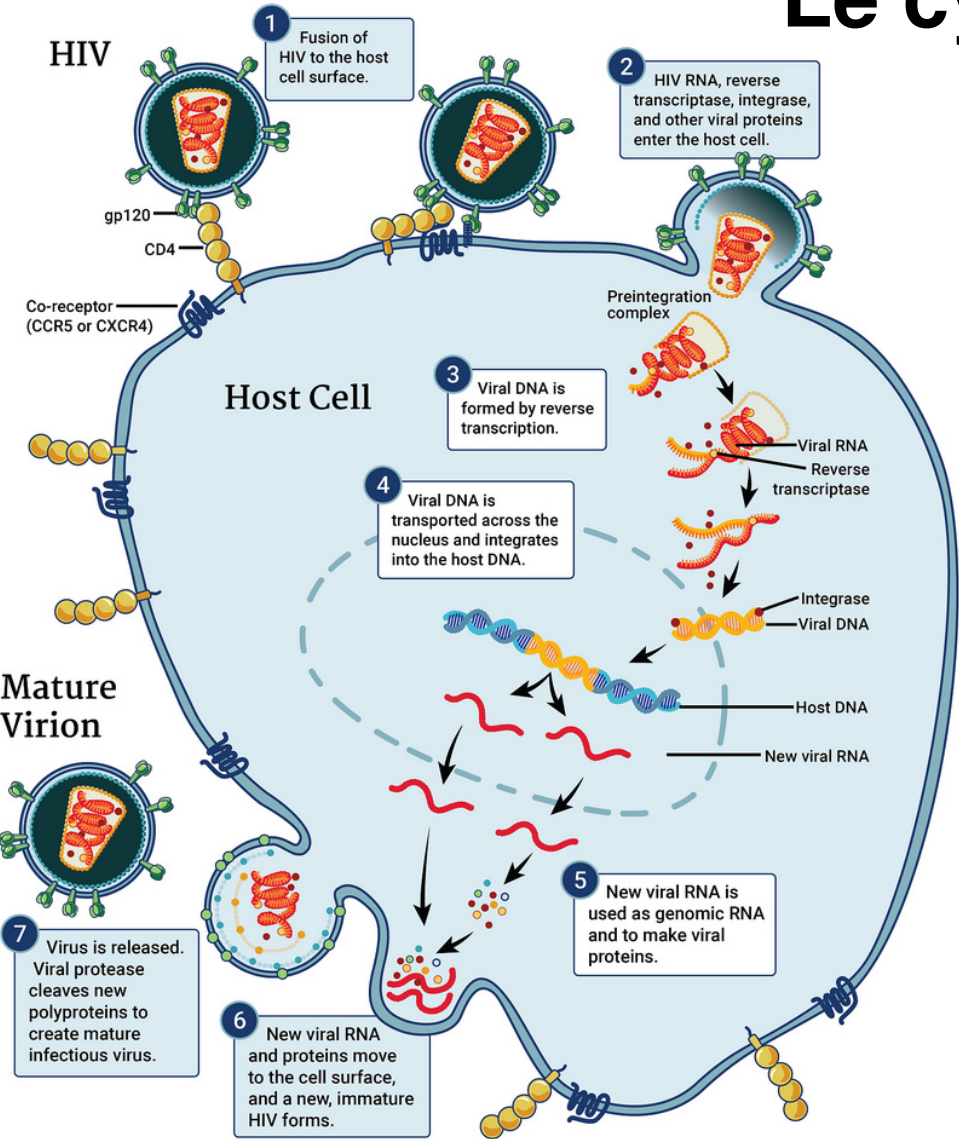
- Les virus R5 représentent ~90% des souches au moment de la primo-infection (avantage dans les mécanismes de transmission?), prédominent aux stades initiaux (~80%) et persistent tout au long de la maladie (~70%) (avantage répliatif?)
- Les virus X4 émergent en phase tardive de l'infection (sensibles à la RI? rôle dans la progression de la maladie?)

Histoire naturelle de l'infection et tropisme viral (2/2)



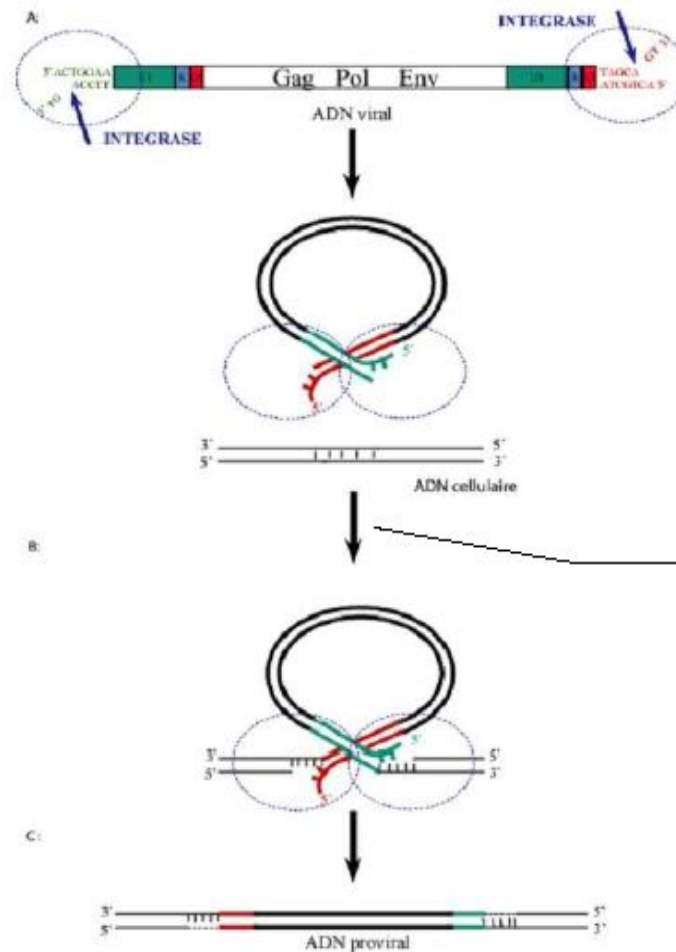
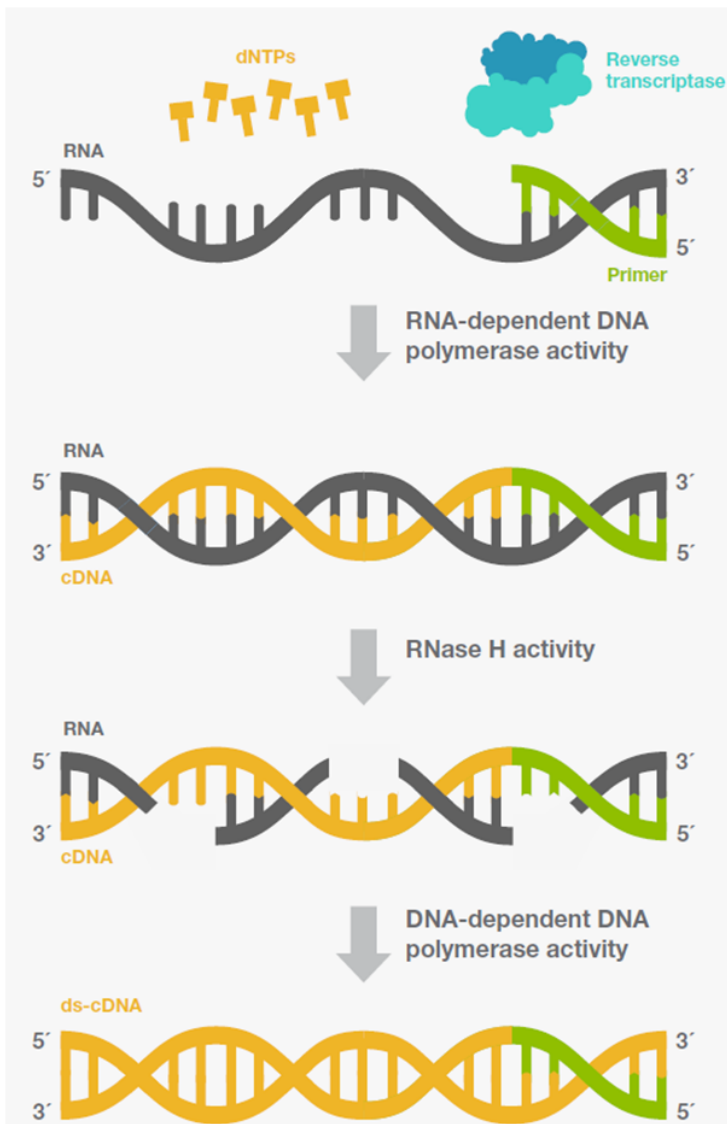
- L'accumulation progressive de mutations dans le gène *env* pourrait expliquer l'évolution R5 → X4
- Quelques mutations à des positions clés, en particulier au niveau des AA 11 et 25 de la boucle V3, suffisent à entraîner un changement de tropisme
- Mais étant donné la variabilité génétique importante du virus, l'émergence de virus X4 devrait être rapide et ce n'est pas le cas...
- Les capacités répliquatives des virus intermédiaires seraient diminuées?
- La RI contrôlerait mieux les virus X4?

Le cycle viral (2/4)



La capside du VIH est un assemblage de protéines qui entoure et protège l'ARN viral. Elle contient aussi d'autres enzymes essentielles à la réplication du virus: la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase. Elle joue ainsi un rôle important dans plusieurs étapes de la réplication du VIH, notamment en ce qui concerne le transport à l'intérieur des cellules hôtes, l'entrée dans leur noyau, et l'intégration du génome viral à l'ADN cellulaire.

Le cycle viral (3/4)



1. Fixation de l'intégrase au niveau des LTR de l'ADN viral

2. Préparation des extrémités 3' de l'ADN viral par l'enzyme : 3'-processing avec coupe de deux nucléotides formant des 3'OH libre

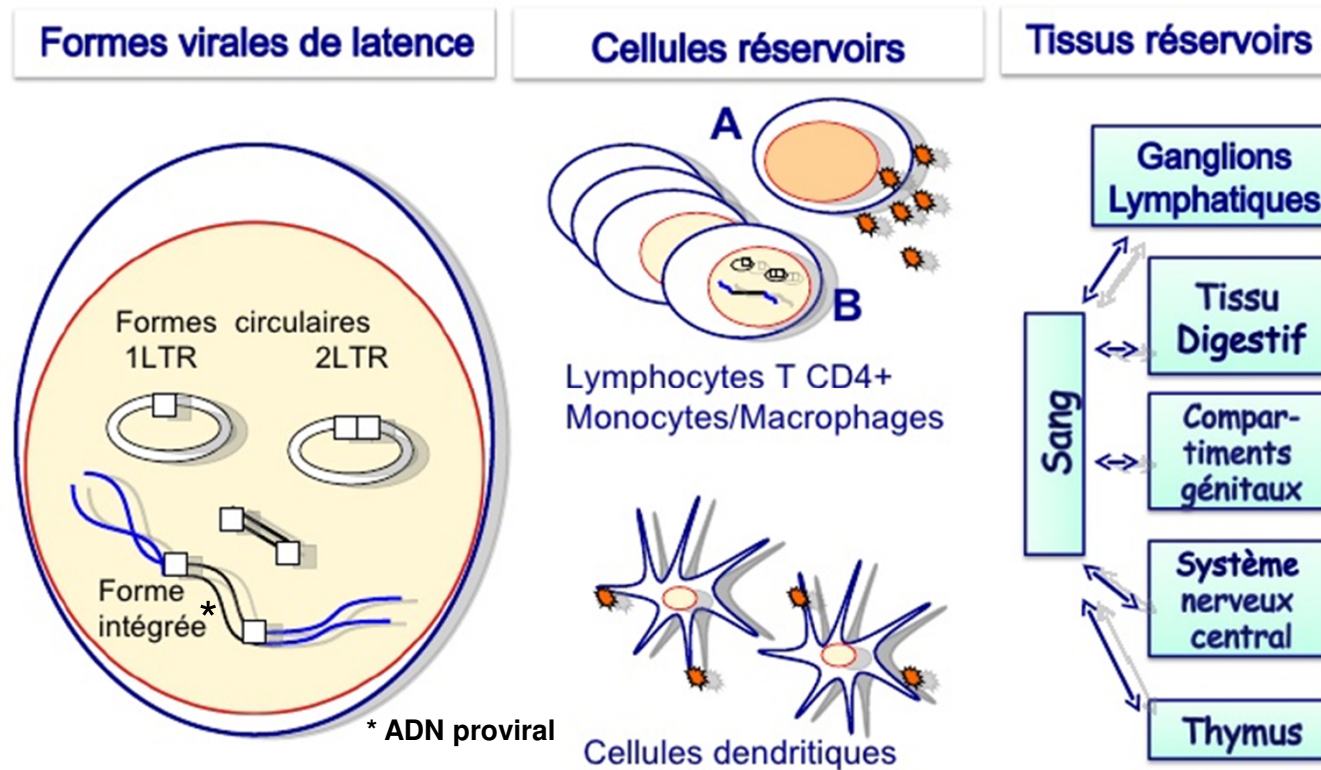
3. Import du complexe de préintégration du cytoplasme vers le noyau de la cellule infectée

4. Intégration de l'ADN viral à l'ADN chromosomique (transfert de brin)

5. Réparation des brèches

Il n'y a qu'un seul évènement d'intégration par cellule

Notion de réservoir viral

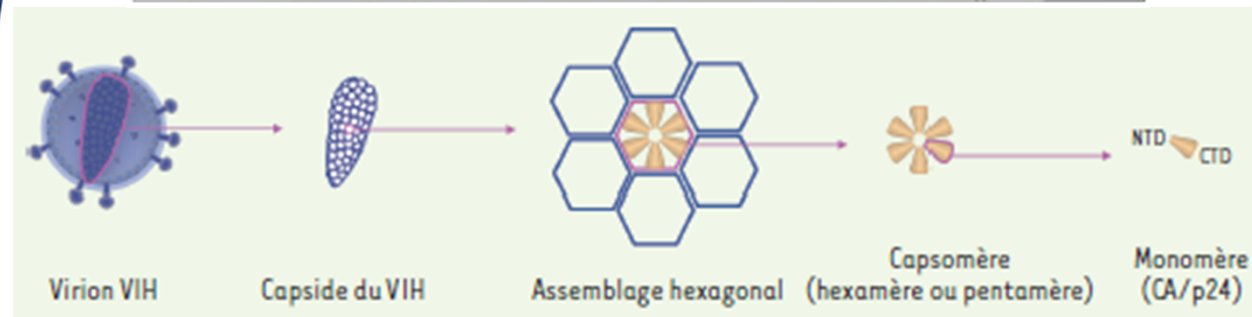
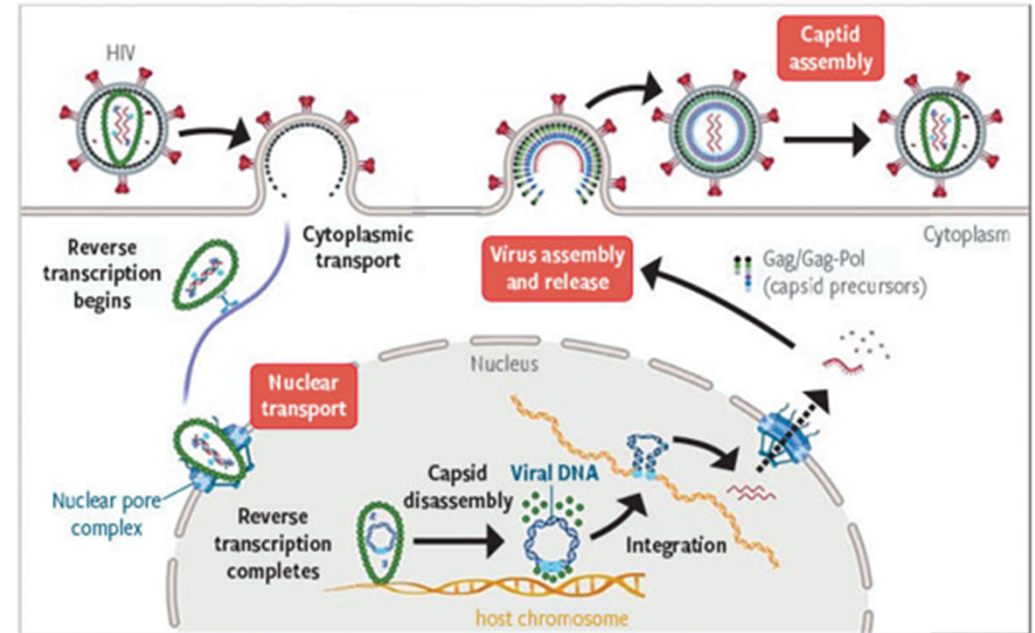
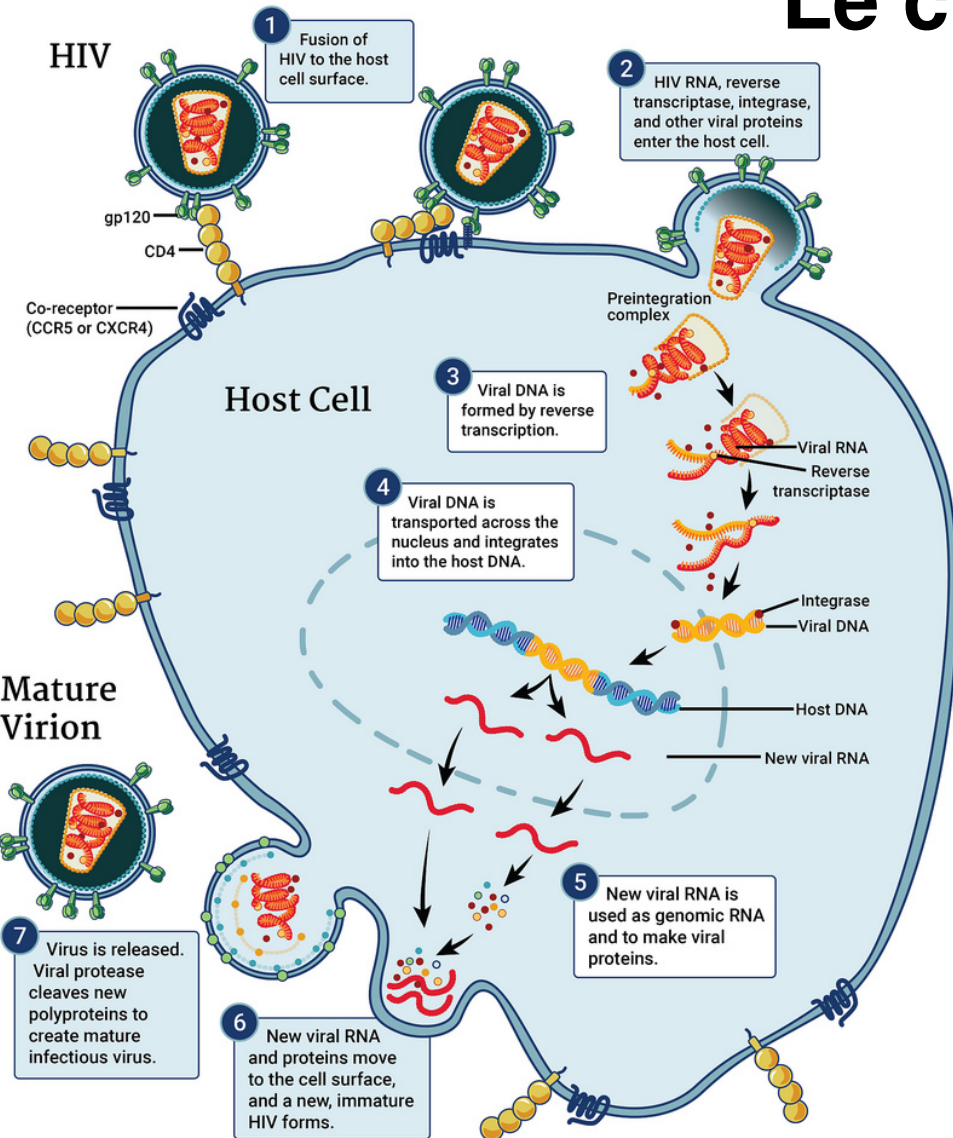


« Type cellulaire ou site anatomique dans lequel des formes virales compétentes pour la réplication s'accumulent et persistent avec une cinétique de renouvellement plus lente que celle des formes virales se répliquant activement »

The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection Blankson JN, Persaud D, Siliciano RF. Annu Rev Med 2002;53:557-93.

Le cycle viral (4/4)

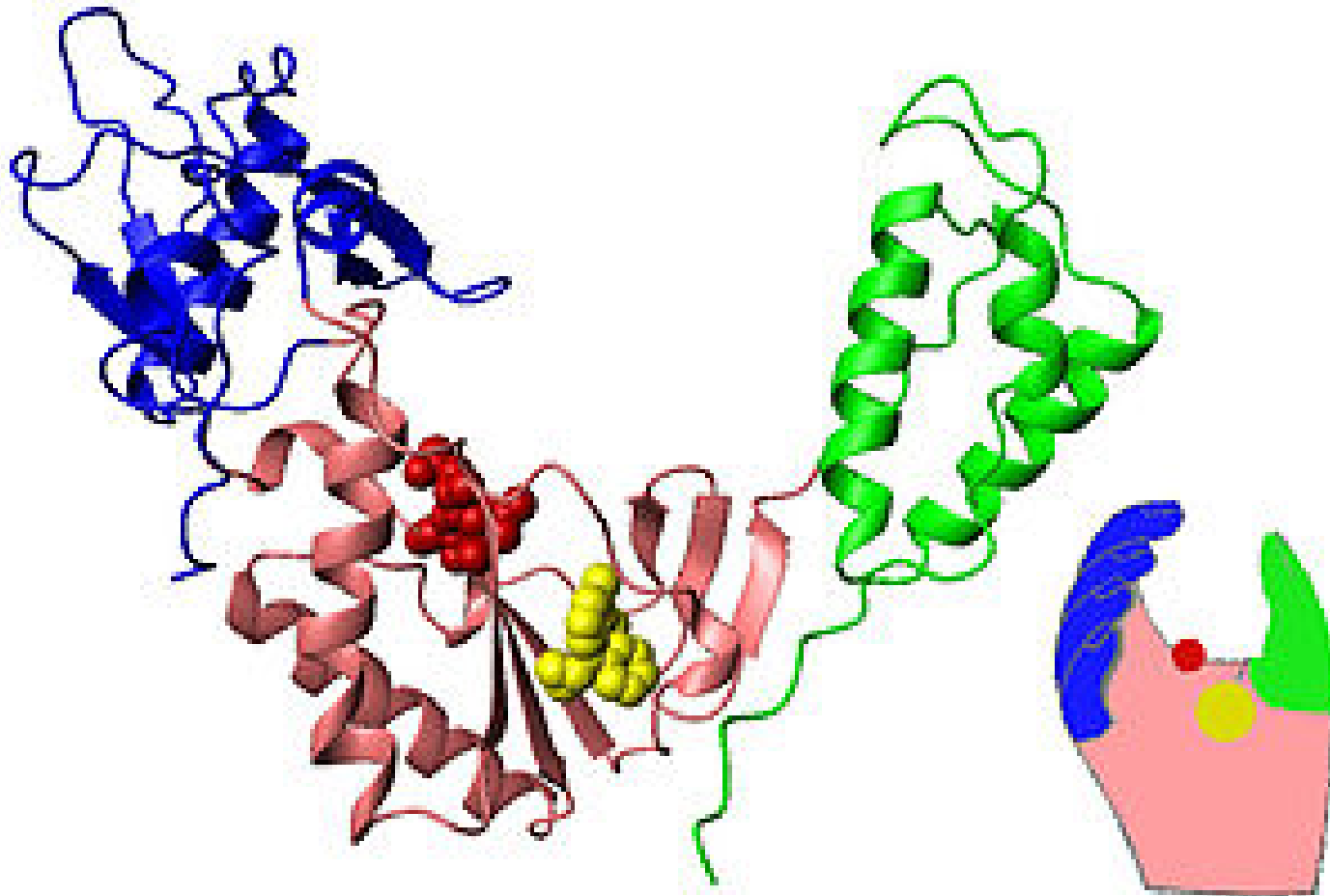
1 à 10 milliards de virions produits par j et par pers



La capside (CA) du VIH est conique et mesure environ 120 nm en longueur et 40 à 60 nm en largeur. Elle est composée d'environ 2500 monomères de la protéine p24, qui forment des dimères puis s'assemblent pour former plus de 200 hexamères et 12 pentamères.

La diversité génétique des VIH (2/8)

Transcriptase Inverse ou RT : ADN-polymérase ARN-dépendante



La diversité génétique des VIH (3/8)

- ◆ Fidélité de réplication de **transcriptase inverse** faible

Erreurs fréquentes (taux d'erreur élevé : 1 tous les 10 000 nucléotides
comme génome viral 10 000 pdb = 1 substitution nucléotidique / virus / cycle de réplication)
spontanées
au hasard

- ◆ Absence d'activité exonucléasique 3' → 5' correctrice de RT

- ◆ Abondante production virale quotidienne

Dynamique de réplication importante : 10¹¹ virions
 10⁹ nouvelles cellules infectées

→ Apparition et accumulation de mutations tout au long du génome viral au cours des cycles de réplication successifs

En une seule journée, production de mutations sur toutes les bases du génome viral

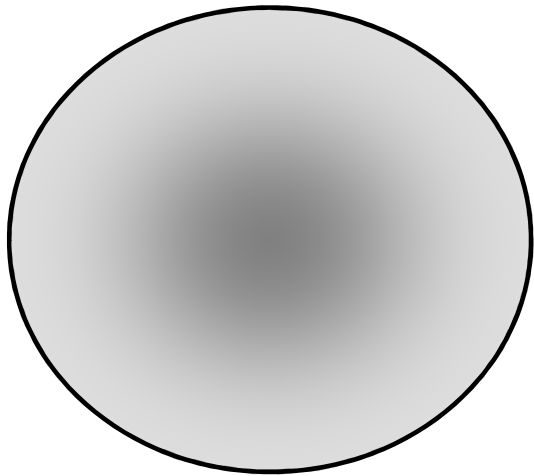
- ◆ Mutations introduites par la cellule infectée :

- **Protéine APOBEC3G/3F** : protéine cellulaire introduisant des erreurs dans le génome viral pour le rendre inopérant
- **Protéine vif** : protéine virale contrôlant le niveau d'expression de la protéine APOBEC3G/3F

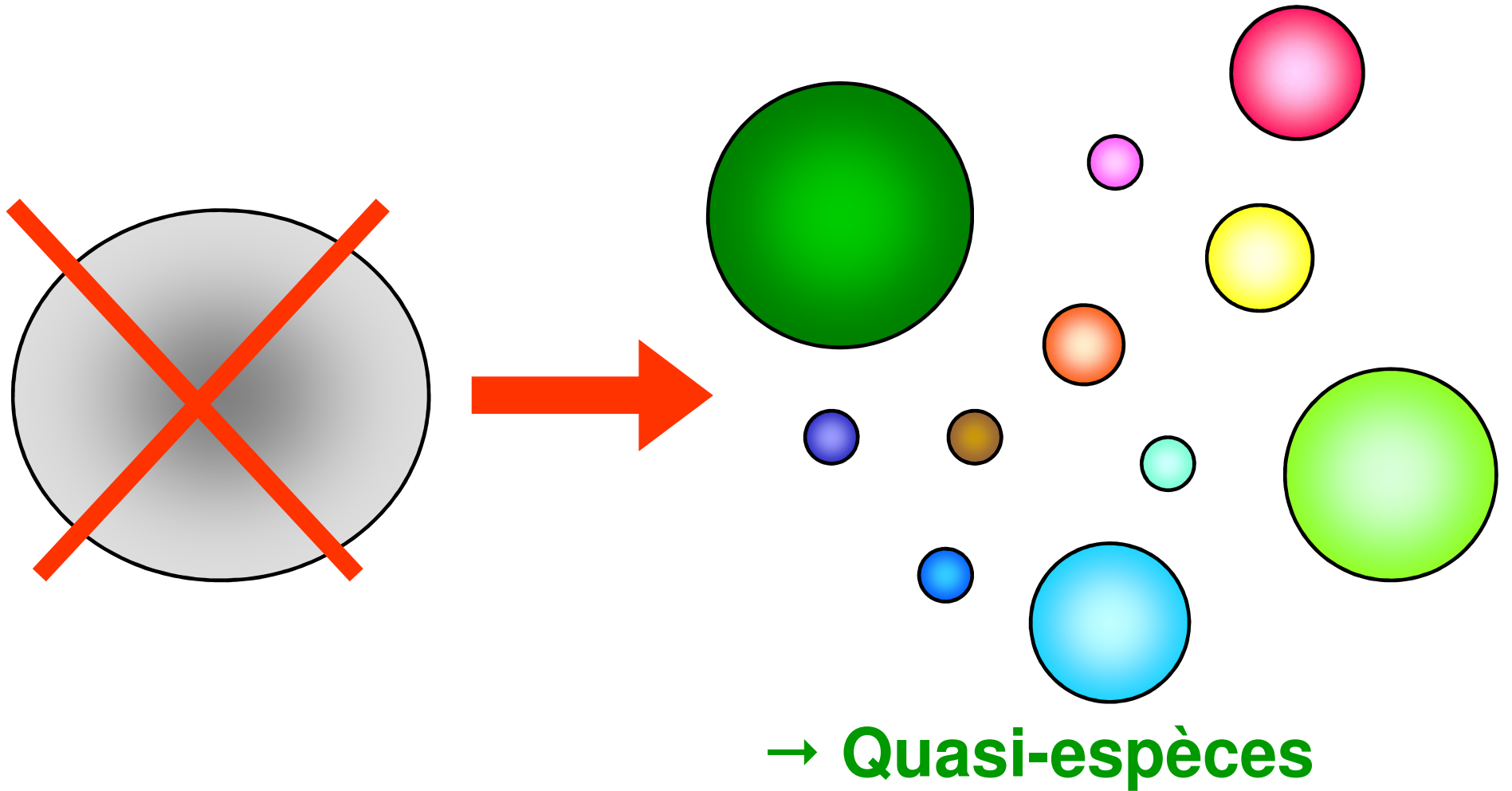
La diversité génétique des VIH (4/8)

- À l'origine de
 - L'existence d'une **distribution en quasi-espèces** des populations virales chez chaque individu infecté

Distribution en Quasi-Espèces



Distribution en Quasi-Espèces

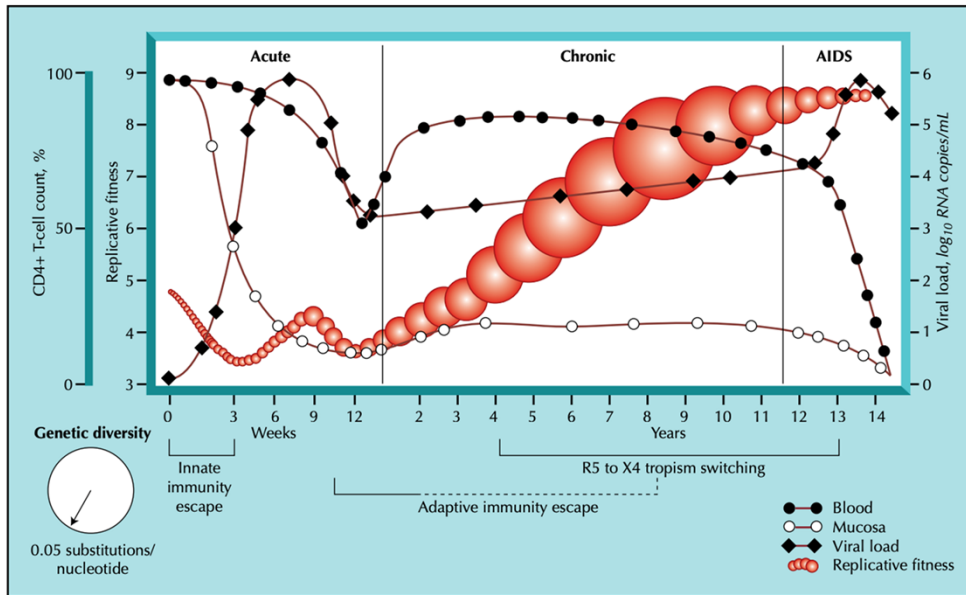


Notion de quasi-espèces

- ◆ **Définition** : chez tout malade infecté, le VIH circule sous la forme d'un mélange complexe et en équilibre instable de variants viraux génétiquement distincts bien qu'apparentés
- ◆ La distribution en quasi-espèces du VIH confère au virus un avantage sélectif en terme de survie puisqu'elle permet la sélection rapide et continue de variants viraux les mieux adaptés à l'environnement réplicatif
- ◆ Pressions de sélection :
 - Capacités réplicatives ("*fitness*") des variants viraux
 - Réponses immunes de l'hôte
 - Interactions métaboliques chez l'hôte
 - Traitement antirétroviral (TARV)

Notion de « *fitness* » des variants viraux

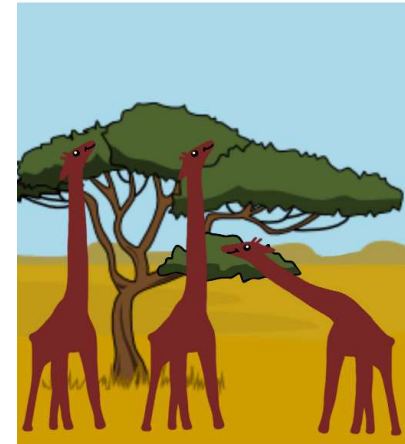
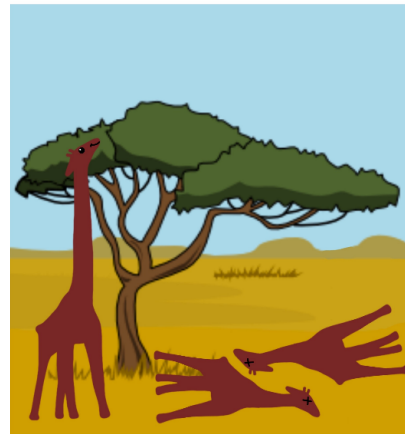
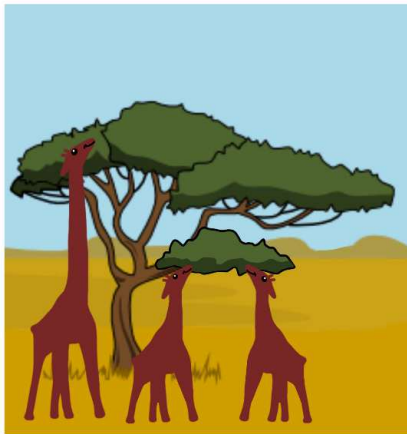
- ◆ **Définition** : Capacité d'une population virale à se propager dans un environnement réplicatif donné
- ◆ **Facteurs impliqués** :
 - Capacité intrinsèque du virus
 - Capacité du virus à échapper à la réponse immune de l'hôte
 - Espace de réplication (= nombre de cellules saines disponibles pour l'infection virale)



Evolution de la capacité de réplication du VIH au cours de la progression de la maladie (en l'absence de traitement antirétroviral)

La diversité génétique des VIH (5/8)

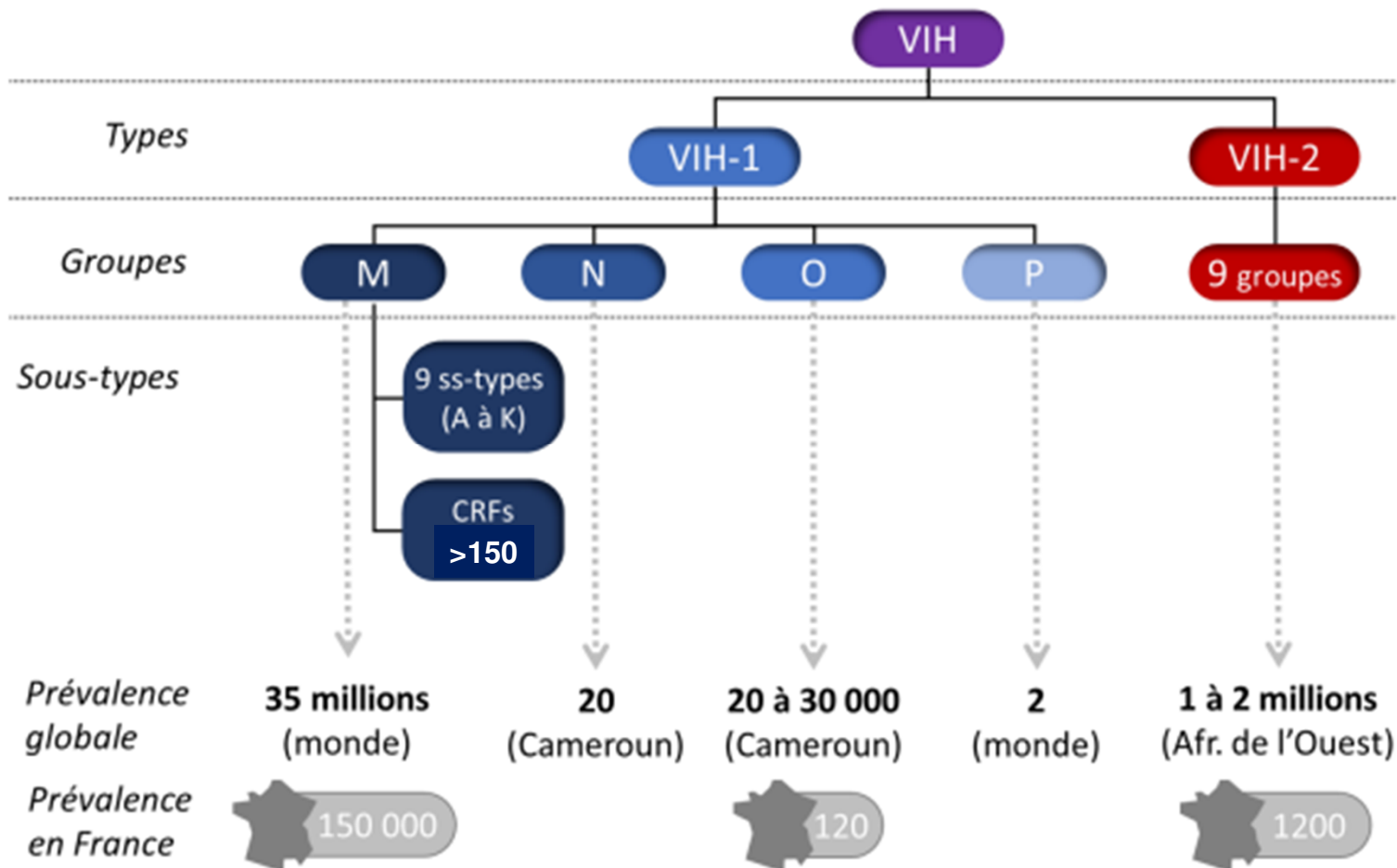
- ✓ La majorité des mutations sont **défectives** c'ad que les néovirions ne sont pas infectieux
MAIS les mutations non létales sont transmises à la descendance et peuvent conférer aux variants **un avantage ou un désavantage** sélectifs selon l'environnement au sein duquel le virus se réplique
 - Les variants viraux pré-existent à la pression de sélection
 - Sélection continue des variants viraux les mieux adaptés à leur environnement
- ✓ Théorie de l'évolution de Darwin : Principe de « sélection naturelle »
 - = Au sein d'une même espèce, les individus les plus adaptés à leur milieu se reproduisent davantage que les autres



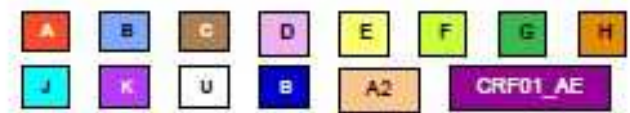
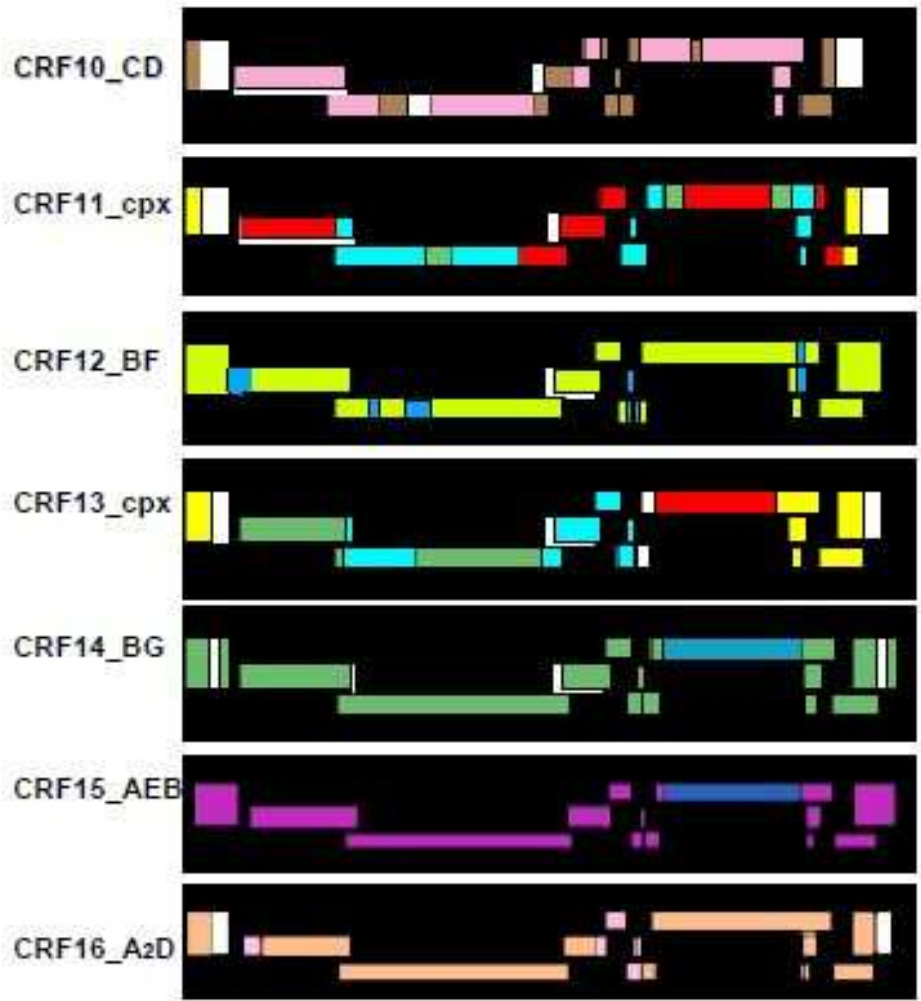
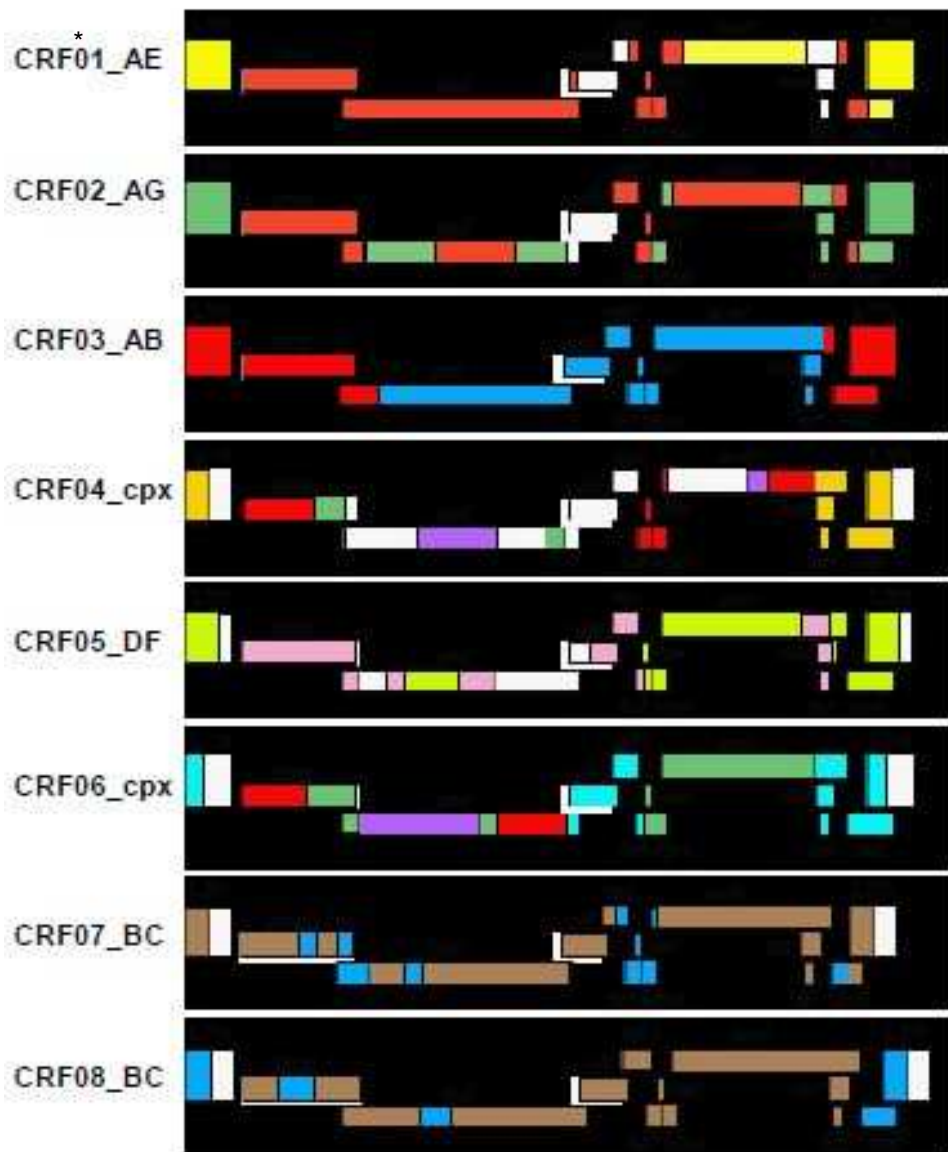
La diversité génétique des VIH (6/8)

- À l'origine de
 - L'existence d'une distribution en quasi-espèces des populations virales chez chaque individu infecté
 - La diversification en **sous-types** et en **formes recombinantes** du VIH-1 au cours de l'évolution dans la population humaine

La diversité génétique des VIH (7/8)

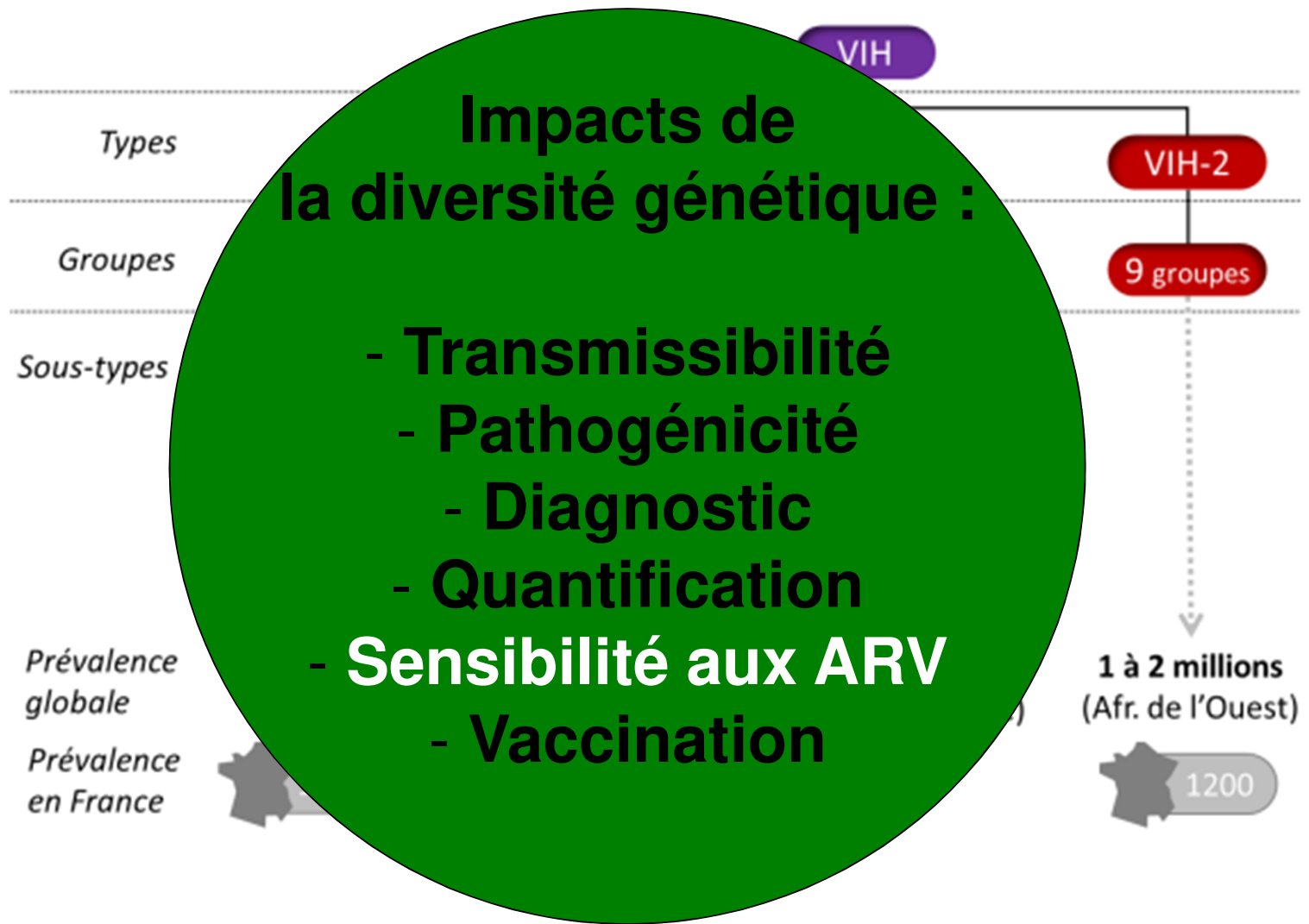


→ Différents sous-types et CRF

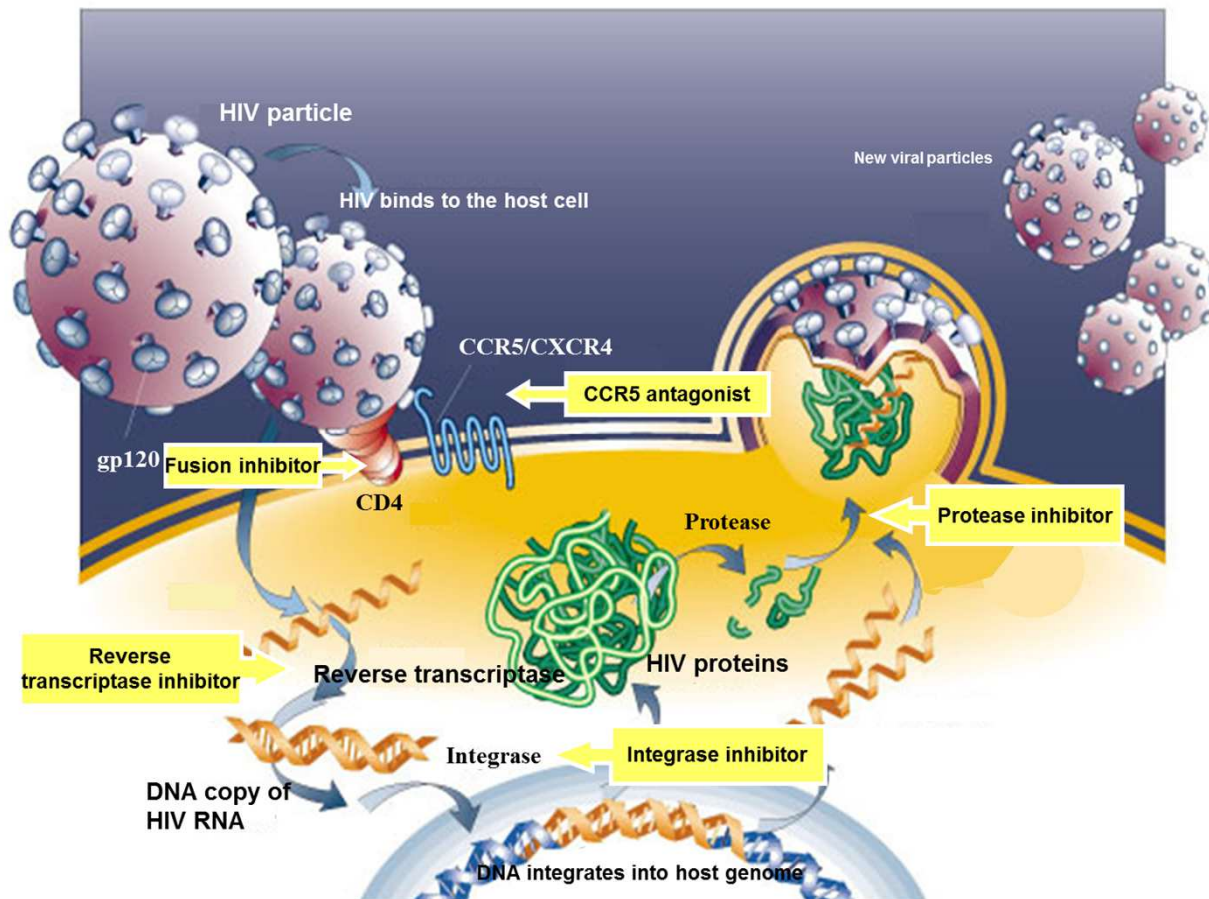


* Circulating Recombinant Form

La diversité génétique des VIH (8/8)



Les antirétroviraux : les différentes cibles thérapeutiques

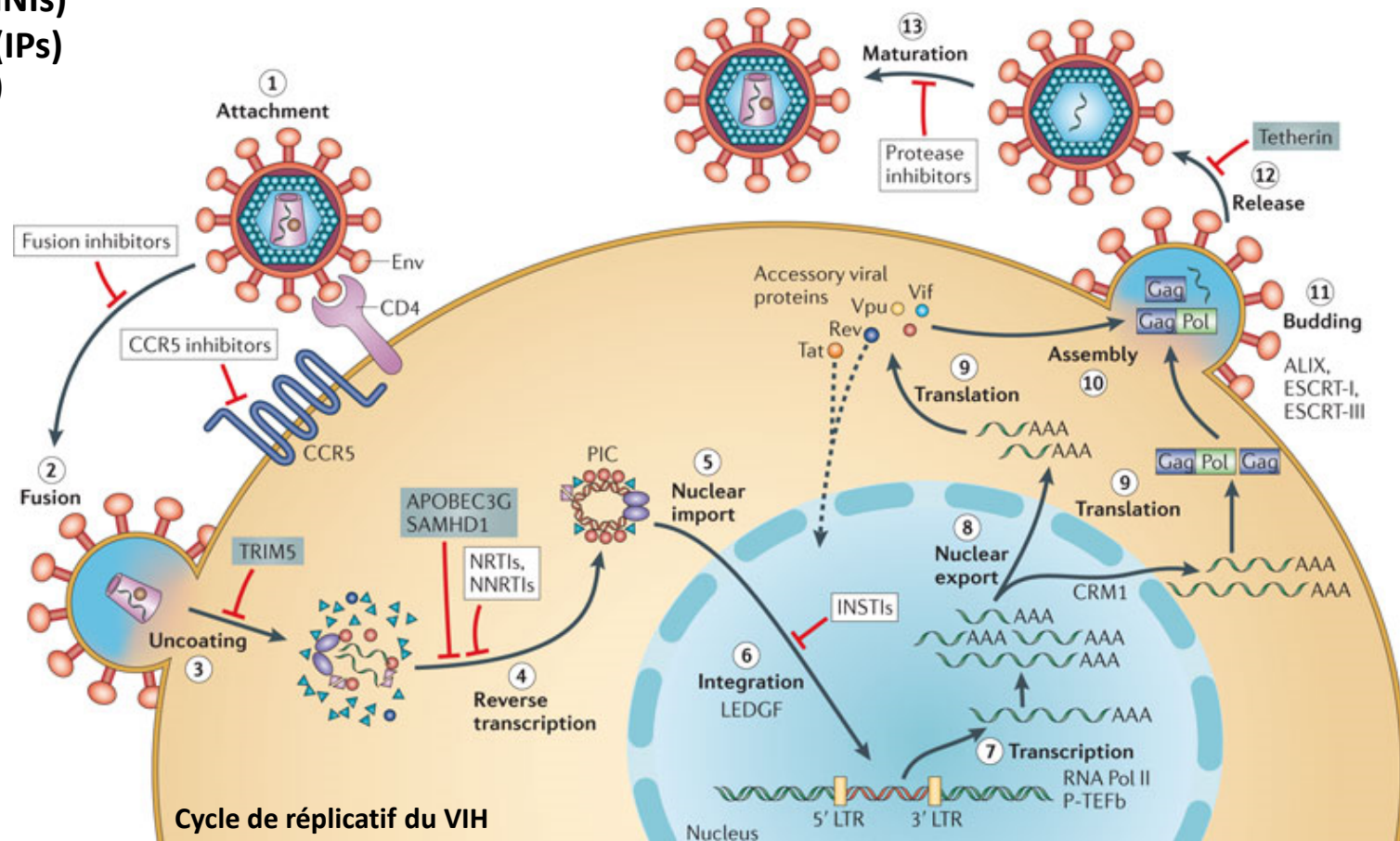


- ◆ **Inhibiteurs d'activité enzymatique**
 - Transcriptase inverse
 - Protéase
 - Intégrase
- ◆ **Inhibiteurs d'entrée**
 - Anti-CCR5 (cellule)
 - Anti-fusion (virus)
 - *Pré-attachement*
 - *Post-attachement*
- ◆ ***Inhibiteurs de la capside***

>25 ARV disponibles
→ 10-15 prescrits en 2025

Les différentes classes d'antirétroviraux

1. Les inhibiteurs d'entrée (antagoniste du CCR5, inhibiteur de fusion [IF] et *inhibiteurs pré- et post-attachement*)
2. Les inhibiteurs nucléosidiques / non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTIs, INNTIs)
3. Les inhibiteurs de l'intégrase (INIs)
4. Les inhibiteurs de la protéase (IPs)
5. Les *inhibiteurs de capsid* (ICs)



La résistance aux antirétroviraux (1/2)

- ◆ Quand les mutations apparaissent au niveau des gènes codant les protéines cibles des ARV, elles peuvent entraîner des modifications de ces enzymes/protéines qui deviennent alors résistantes aux ARV concernés.

La résistance est due à la présence de mutations dans le génome viral qui réduisent la sensibilité du virus à l'ARV par rapport à celle observée chez le virus sauvage.

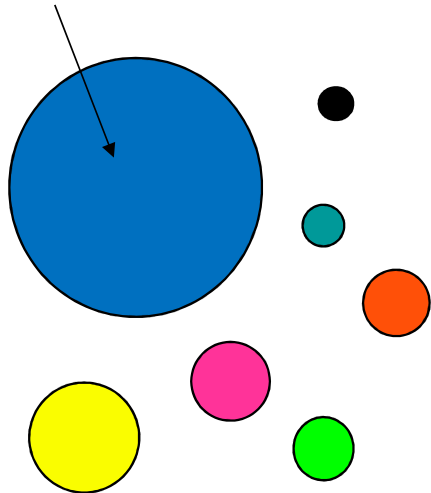
- ◆ En l'absence d'ARV, le virus sauvage est le plus adapté et donc est le plus prévalent dans la quasi espèce virale répliquative.

MAIS « quelques » variants présentant des mutations de résistance préexistent.

Sous la pression de sélection exercée par les ARV, les variants résistants émergent en raison de leur avantage répliquatif dans ces conditions.

En l'absence de pression de sélection :

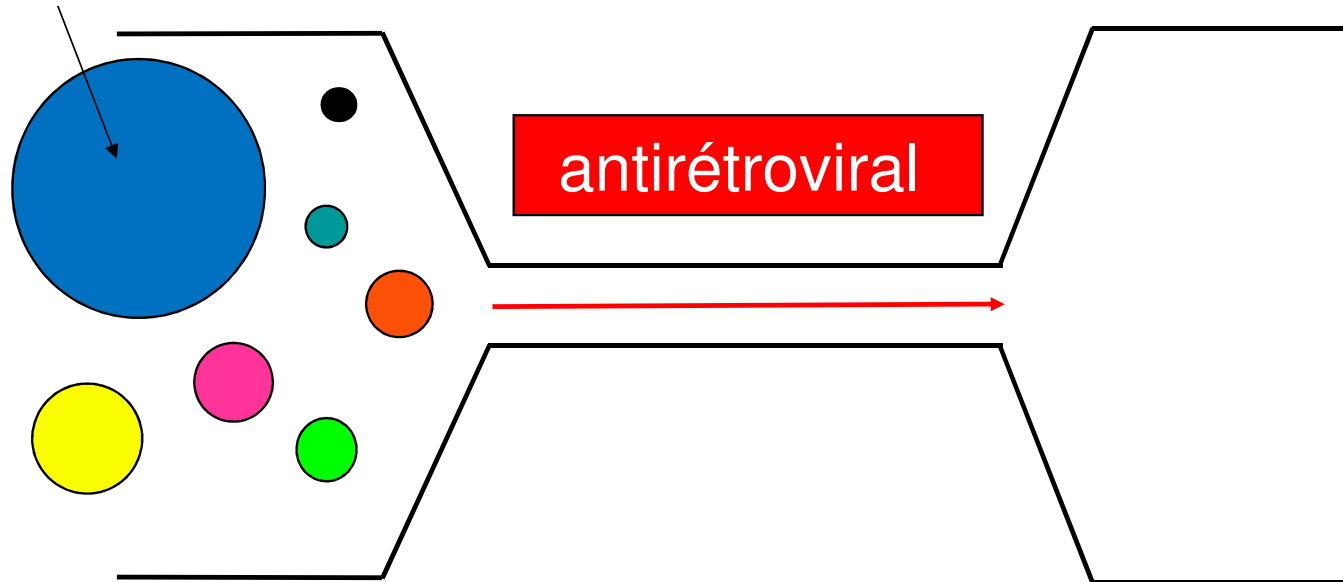
Quasi-espèce
majoritaire adaptée à
l'environnement 1



- Les virus le plus aptes à se répliquer sont les virus sauvages = population majoritaire
- Les variants viraux résistants sont présents mais en nombre minoritaire

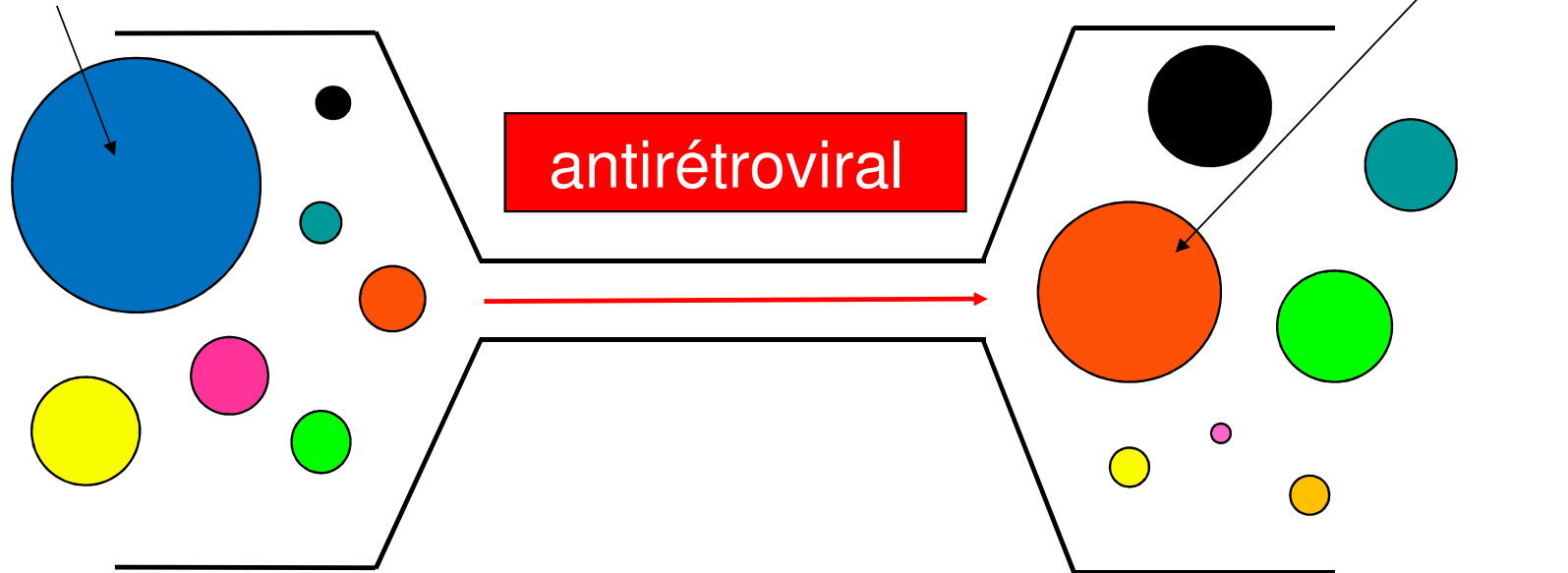
Sous pression de sélection :

Quasi-espèce
majoritaire adaptée à
l'environnement 1



Sous pression de sélection :

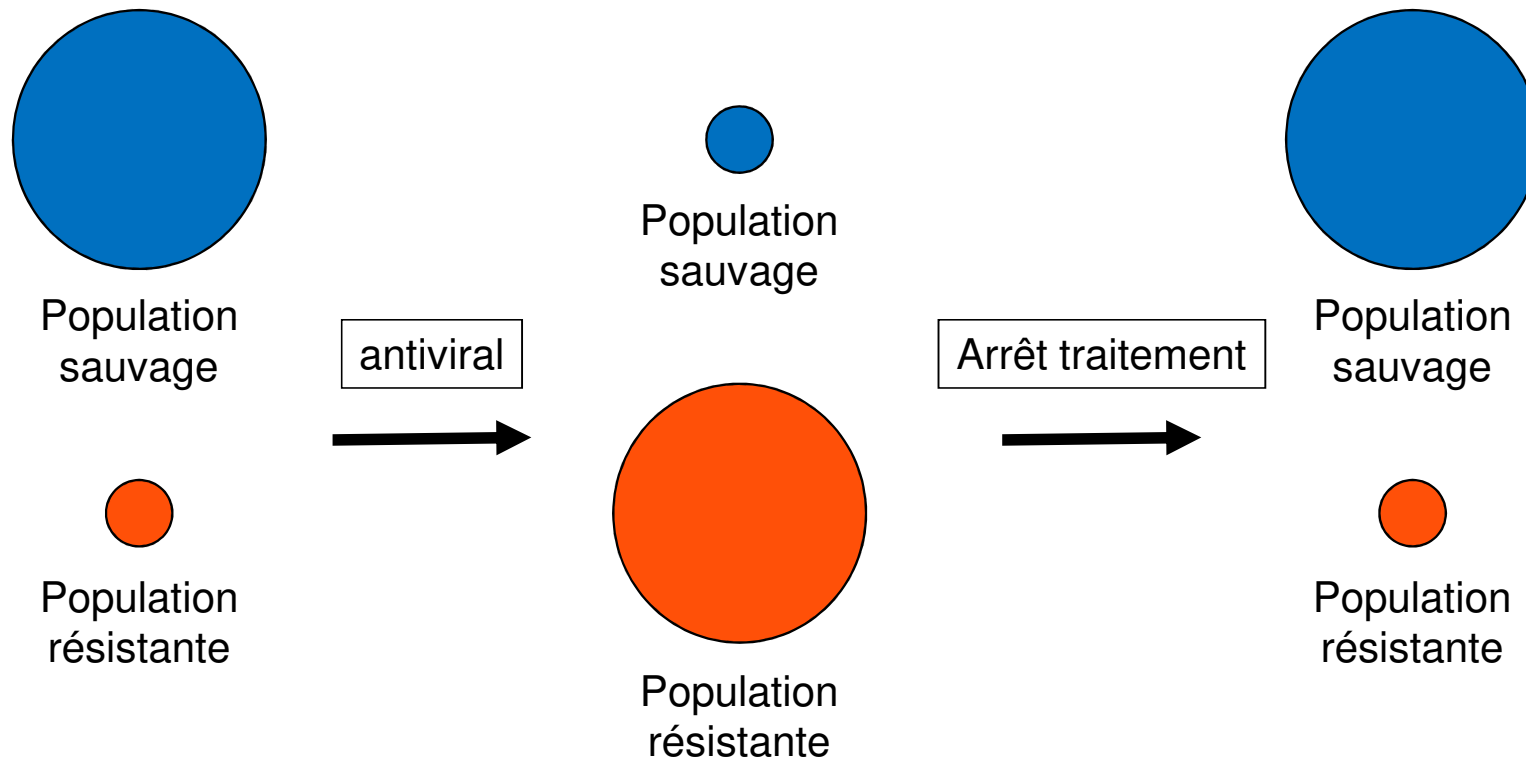
Quasi-espèce
majoritaire adaptée à
l'environnement 1



Quasi-espèce
majoritaire adaptée à
l'environnement 2

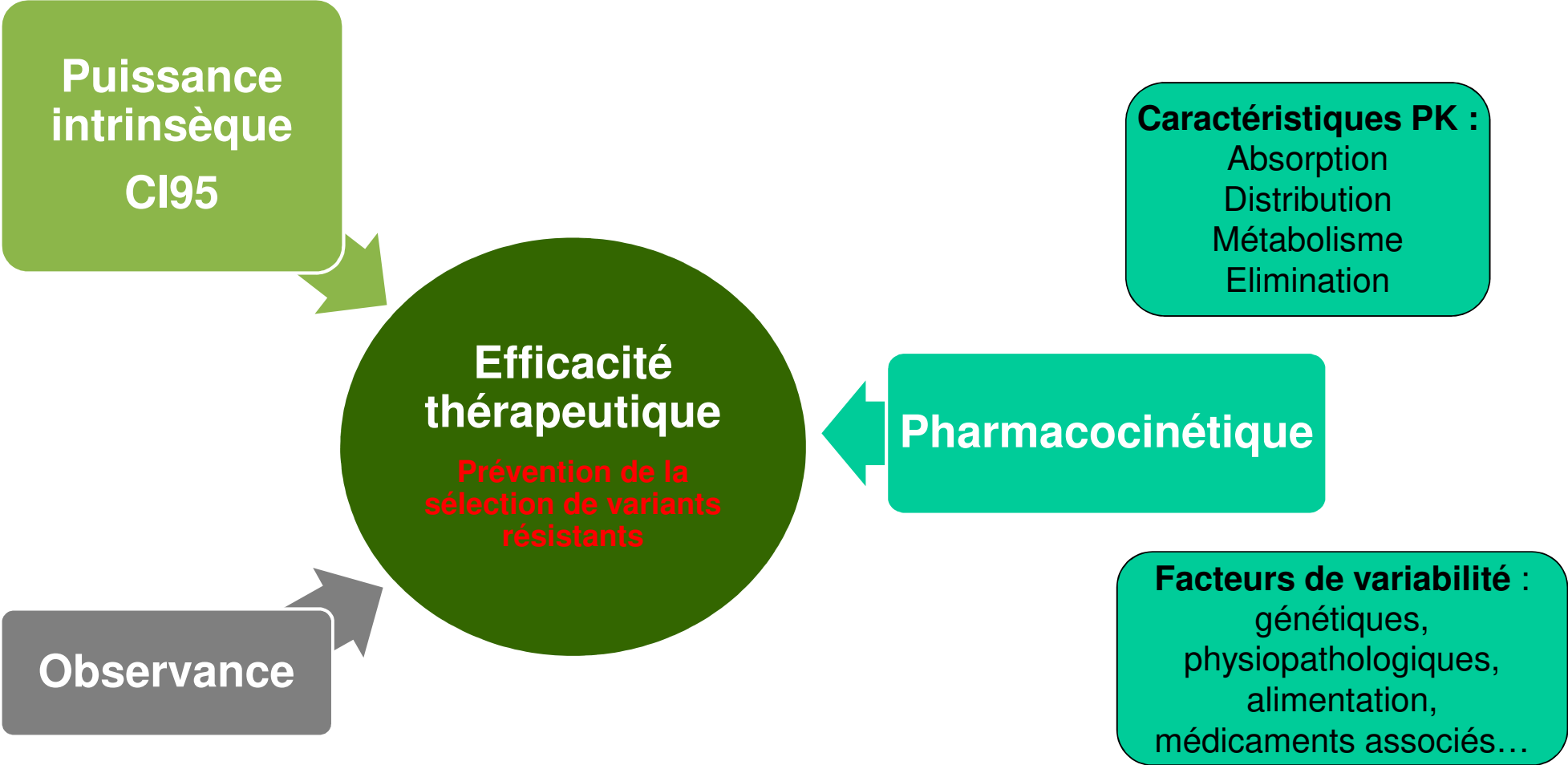
- Les variants viraux résistants ont un avantage sélectif et donc deviennent majoritaires

A l'arrêt de la pression de sélection :

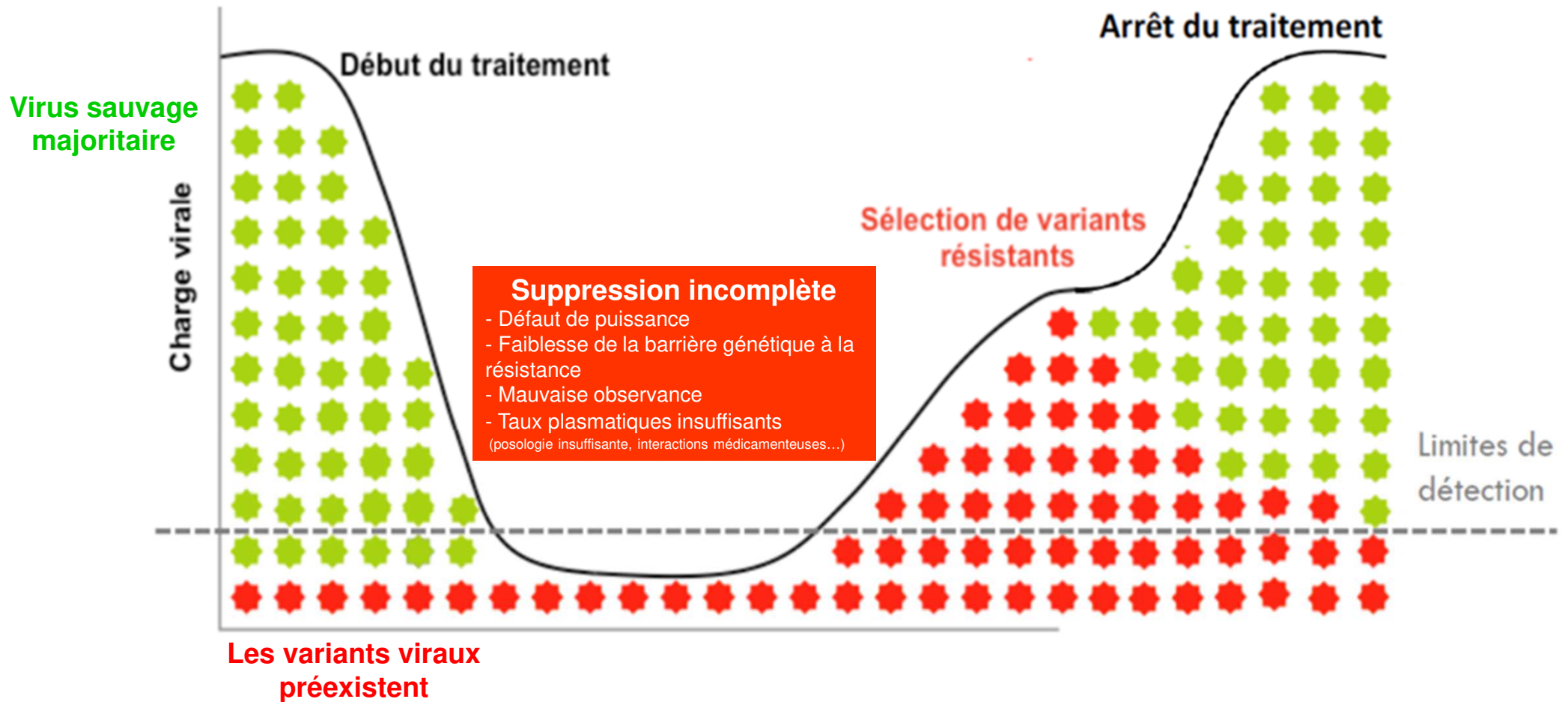


- Les virus sauvages redeviennent dominants
- 📁 La résistance aura été archivée

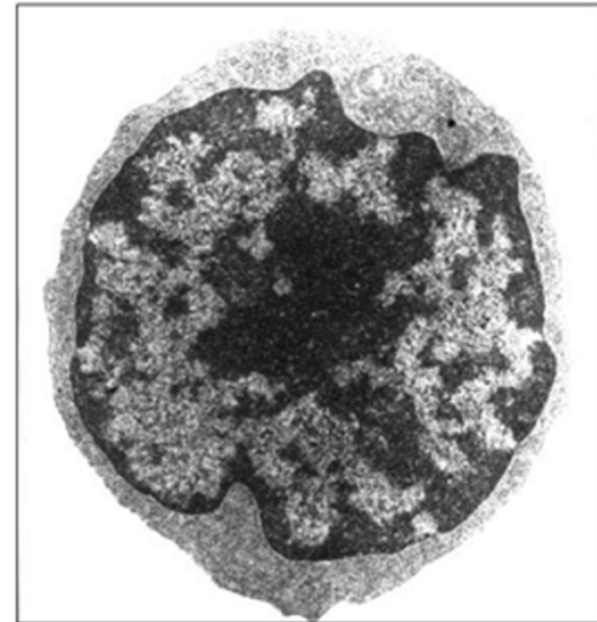
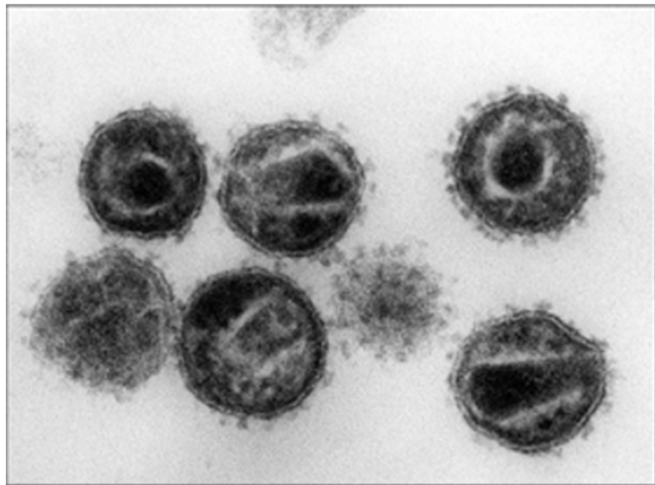
Efficacité thérapeutique des antirétroviraux



Efficacité thérapeutique insuffisante



Archivage des mutations de résistance (1/2)



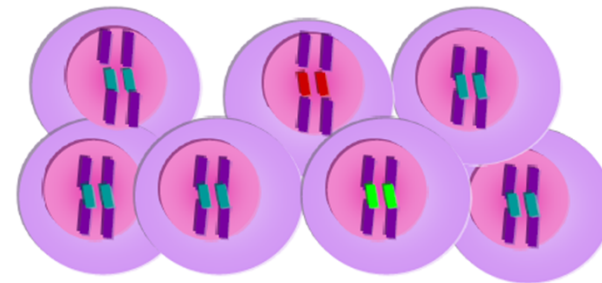
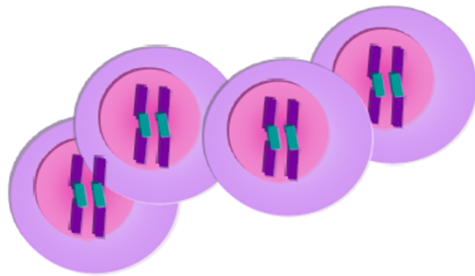
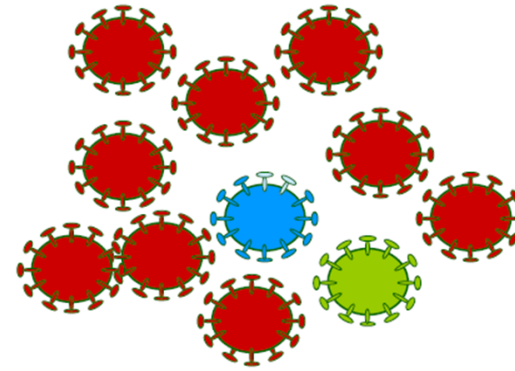
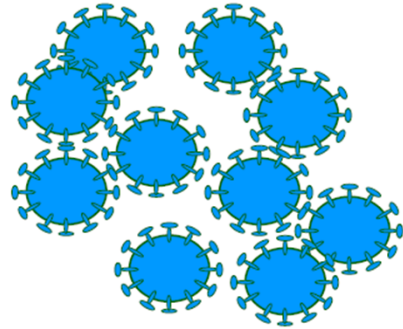
Rétrovirus : intégration de l'ADN viral dans l'ADN des cellules cibles

Si virus muté, intégration des mutations

Lymphocytes T CD4+ mémoires : cellules quiescentes à demi-vie très longue

Constitution d'un réservoir avec archivage de la résistance

Archivage des mutations de résistance (2/2)



Infection par un virus sauvage

Emergence de variants résistants

→ Le recyclage des ARV n'est pas recommandé

Conséquences de l'acquisition de mutations de résistance

➤ Chez le PvVIH naïf de traitement :

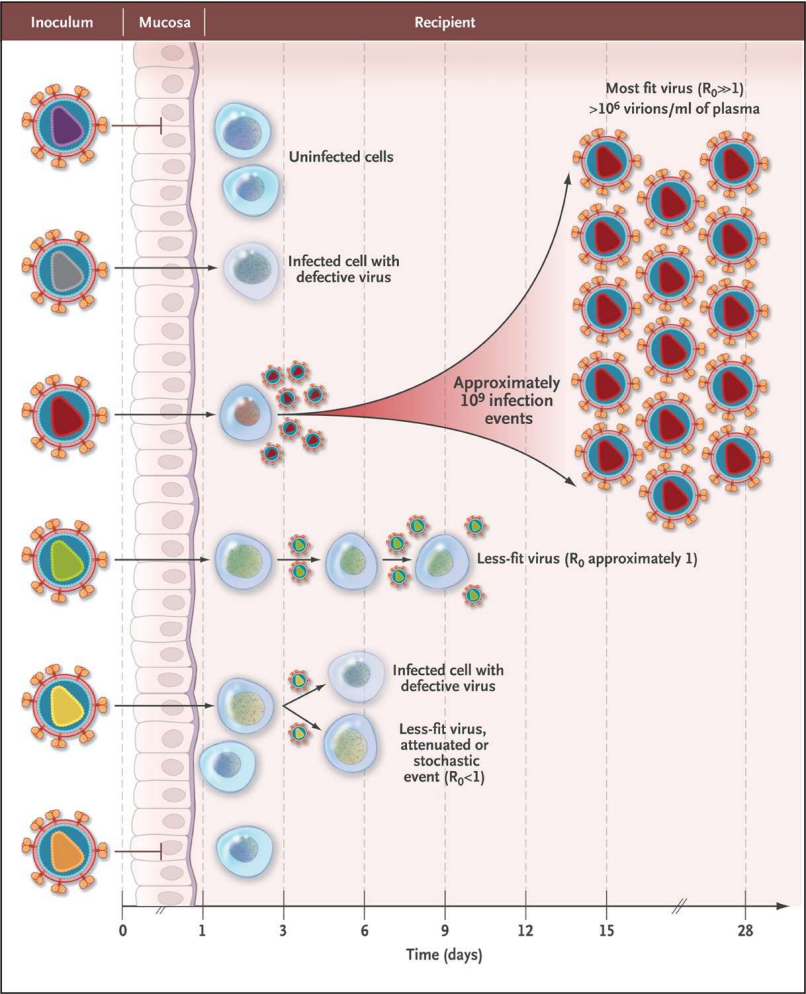
Virus sauvage : nombreuses options thérapeutiques
(mutations transmises)

➤ Chez le PvVIH prétraités :

Variants multi-résistants : peu d'options thérapeutiques
(mutations acquises + résistance croisée)

➔ Ne pas laisser les mutations de résistance s'accumuler

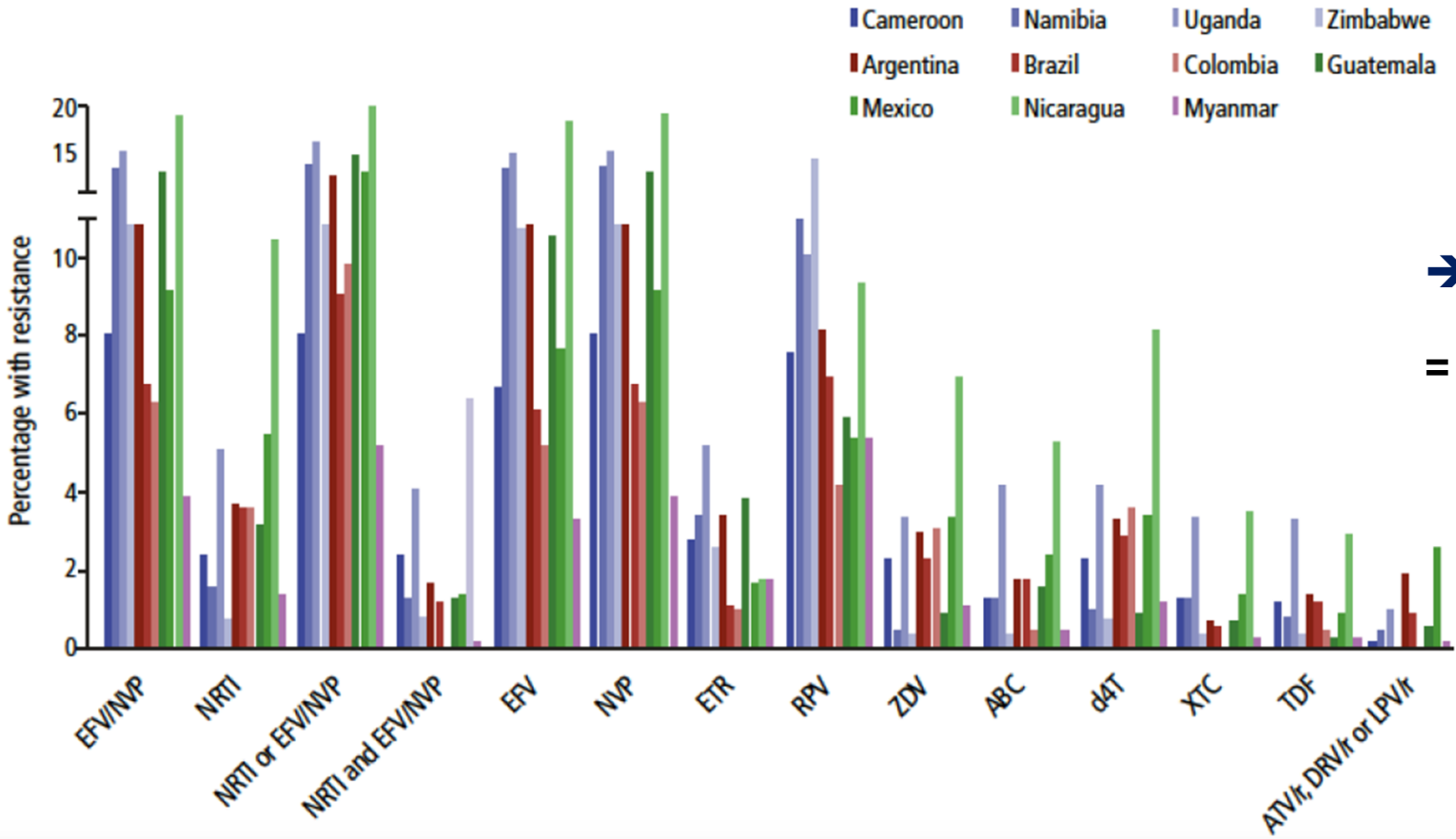
Transmission des mutations de résistance (1/2)



Un variant est majoritairement isolé,
mais dépend du mode de contamination :
plusieurs variants dans 40% HSH et 60% UIVD

Transmission des mutations de résistance (2/2)

Prevalence of pretreatment HIV drug resistance by country (WHO VIH DR 2017)



→ 5-20% aux ARV de 1^{ère} ligne
 = Résistance transmise

La résistance aux antirétroviraux (2/2)

◆ Définition

Sélection de variants viraux portant des substitutions amino-acidiques responsables d'une diminution d'efficacité antivirale de la molécule par altération de sa cible (= mutations primaires).

Les variants viraux résistants préexistent, le plus souvent sous forme de populations minoritaires, car ils ont généralement des capacités de réplication ("fitness") plus faibles de réplication que les virus sauvages.

+/- Sélection de mutations que restaurent la capacité réplivative des virus résistants (= mutations dites compensatoires ou accessoires, ou secondaires).

◆ **Le niveau de résistance** est mesuré *in vitro* par la concentration inhibitrice de 50% (ou CI90) qui est la concentration de médicaments capable d'inhiber la réplication virale de 50% (ou 90%).

Il est calculé par le rapport CI50 (ou CI90) du virus muté / virus sauvage.

◆ **C'est l'une des causes de l'échec thérapeutique**

- Primaire (intrinsèque) : non-réponse virologique
- Secondaire : échappements virologiques

Concept de barrière génétique à la résistance d'un antirétroviral (1/4)

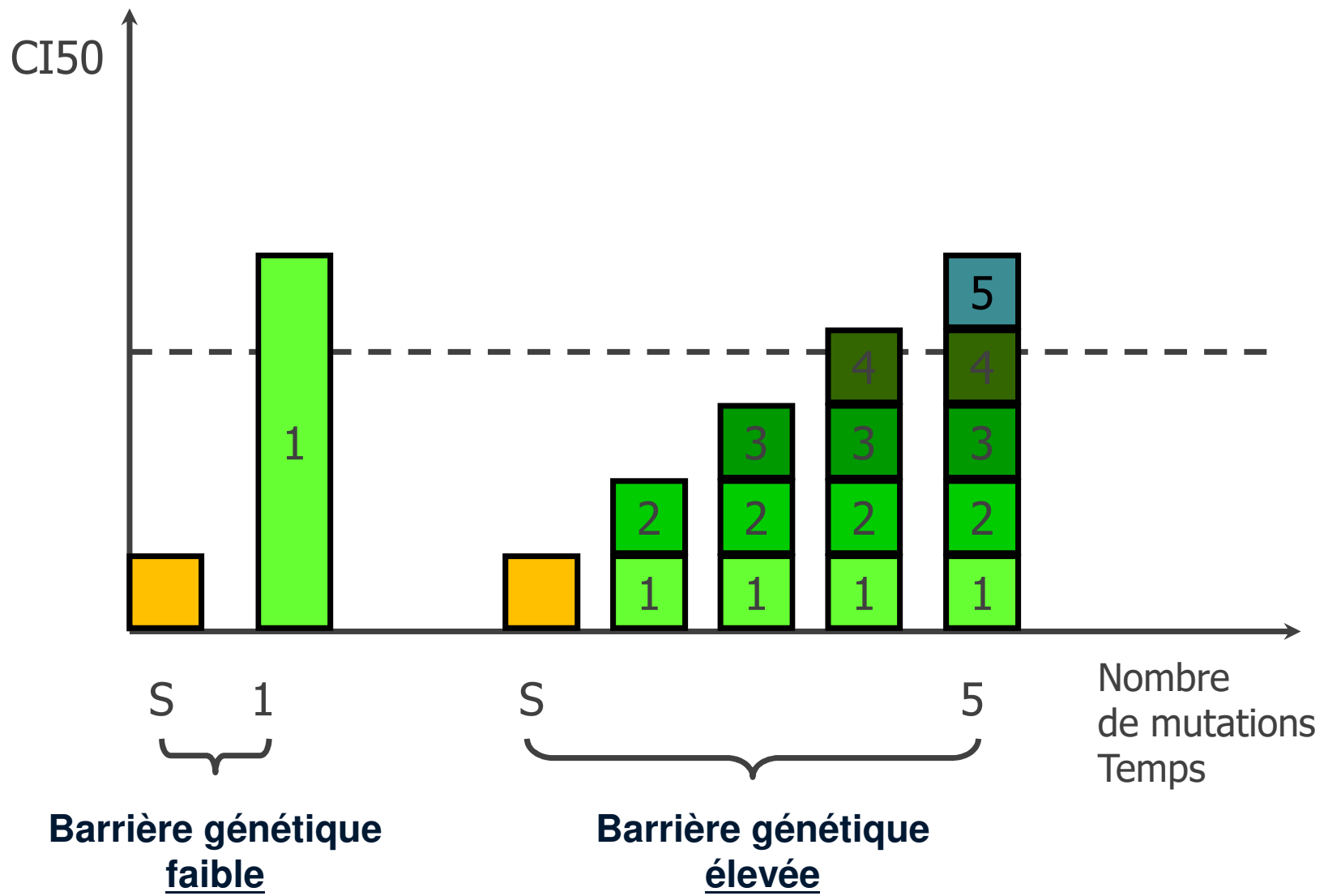
◆ Définition

La capacité d'un ARV à limiter l'émergence de virus résistants lorsque la réplication virale n'est pas contrôlée

◆ Caractéristiques :

- Le nombre de mutations nécessaires au virus pour parvenir à la résistance à l'antiviral

Le type et le nombre de changements nucléotidiques ainsi que l'environnement du codon influencent la sélection des mutations de résistance



Concept de barrière génétique à la résistance d'un antirétroviral (2/4)

◆ Définition

La capacité d'un ARV à limiter l'émergence de virus résistants lorsque la réplication virale n'est pas contrôlée

◆ Caractéristiques :

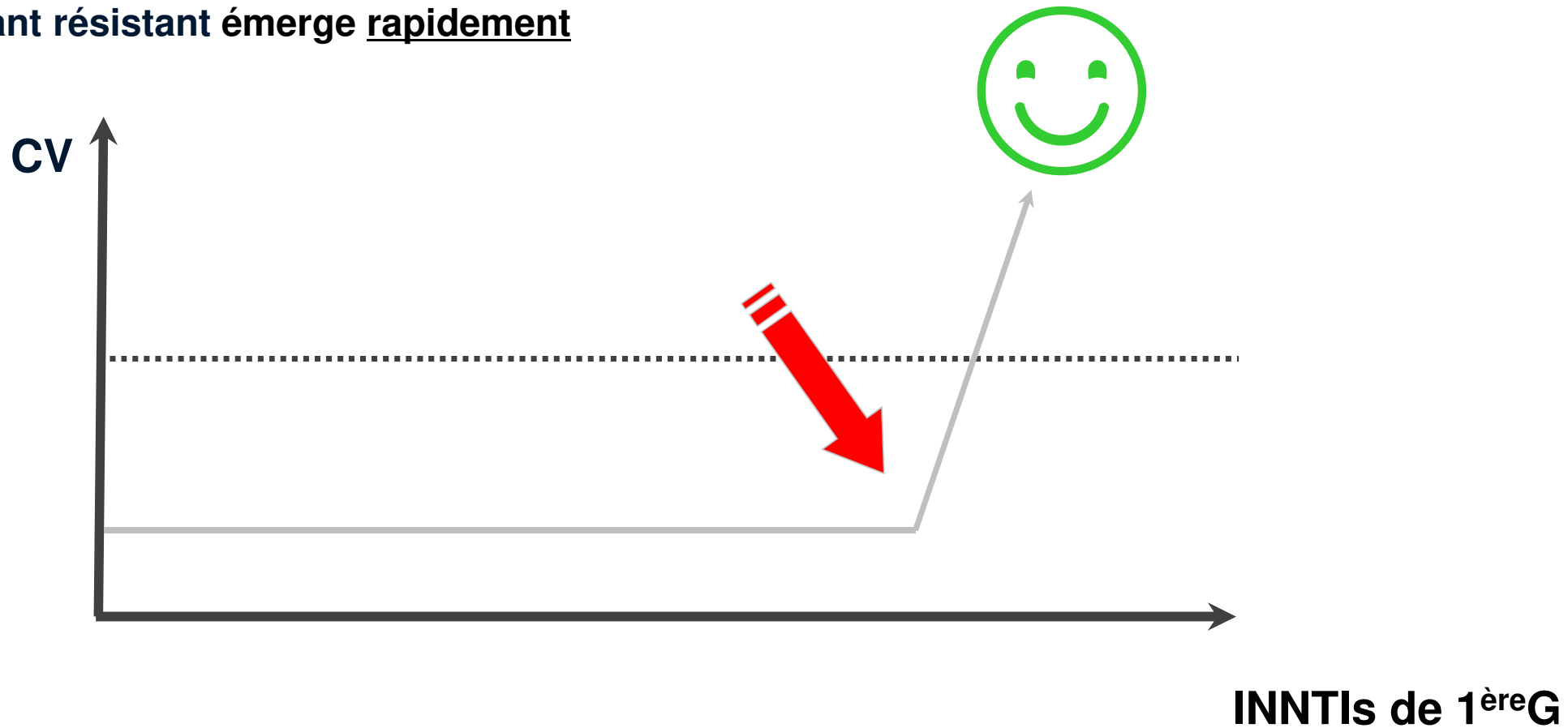
- Le nombre de mutations nécessaires au virus pour parvenir à la résistance à l'antiviral
- L'impact de cette mutation
 - sur la capacité répliquative des virus résistants

Barrière génétique faible

Une seule mutation est nécessaire pour conférer la résistance et elle n'altère pas le fitness du variant résistant

→ Le variant résistant à l'avantage de pouvoir se répliquer sous la pression de sélection de l'antiviral

⇒ Le variant résistant émerge rapidement

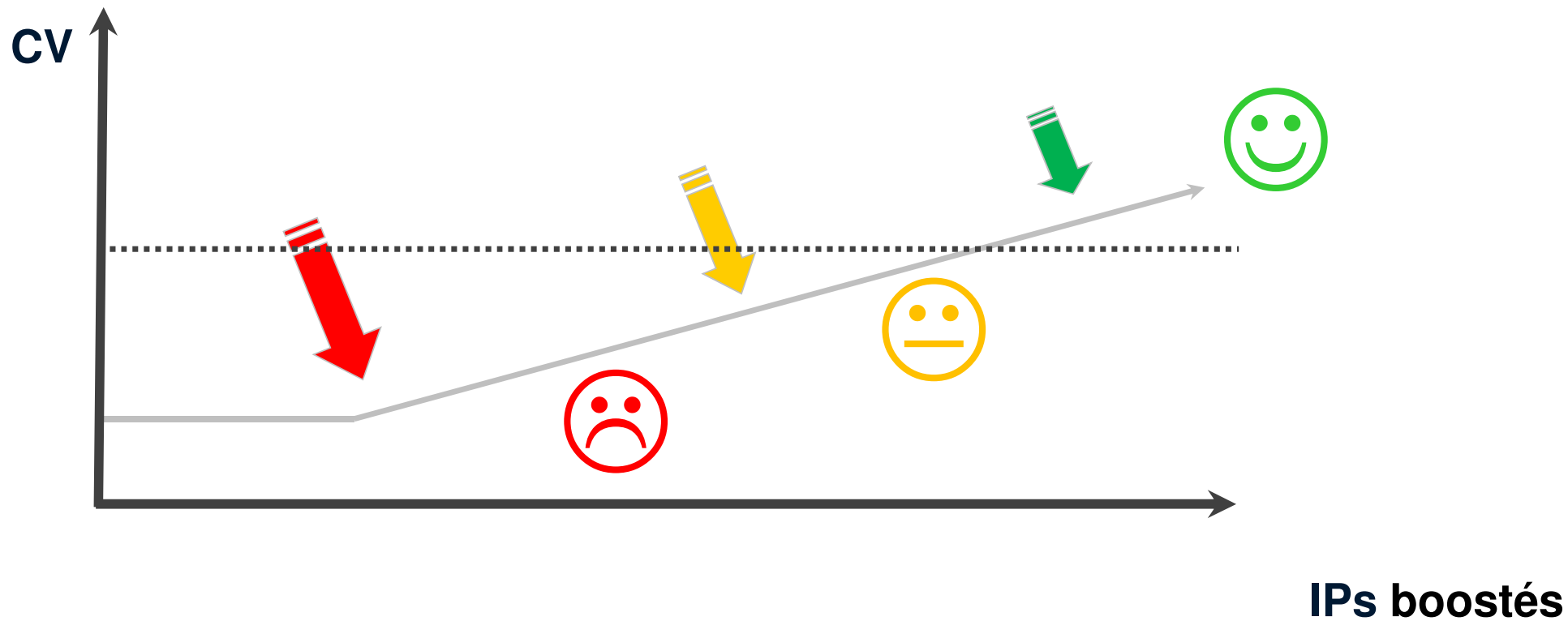


Barrière génétique élevée

Les mutations de résistance diminuent le fitness du variant résistant
(car elles sont proches du site actif de la protéase)

→ Des mutations compensatoires qui restaurent les capacités répliquatives du variant résistant
sont sélectionnées

⇒ L'émergence du variant résistant est lente



Concept de barrière génétique à la résistance d'un antirétroviral (3/4)

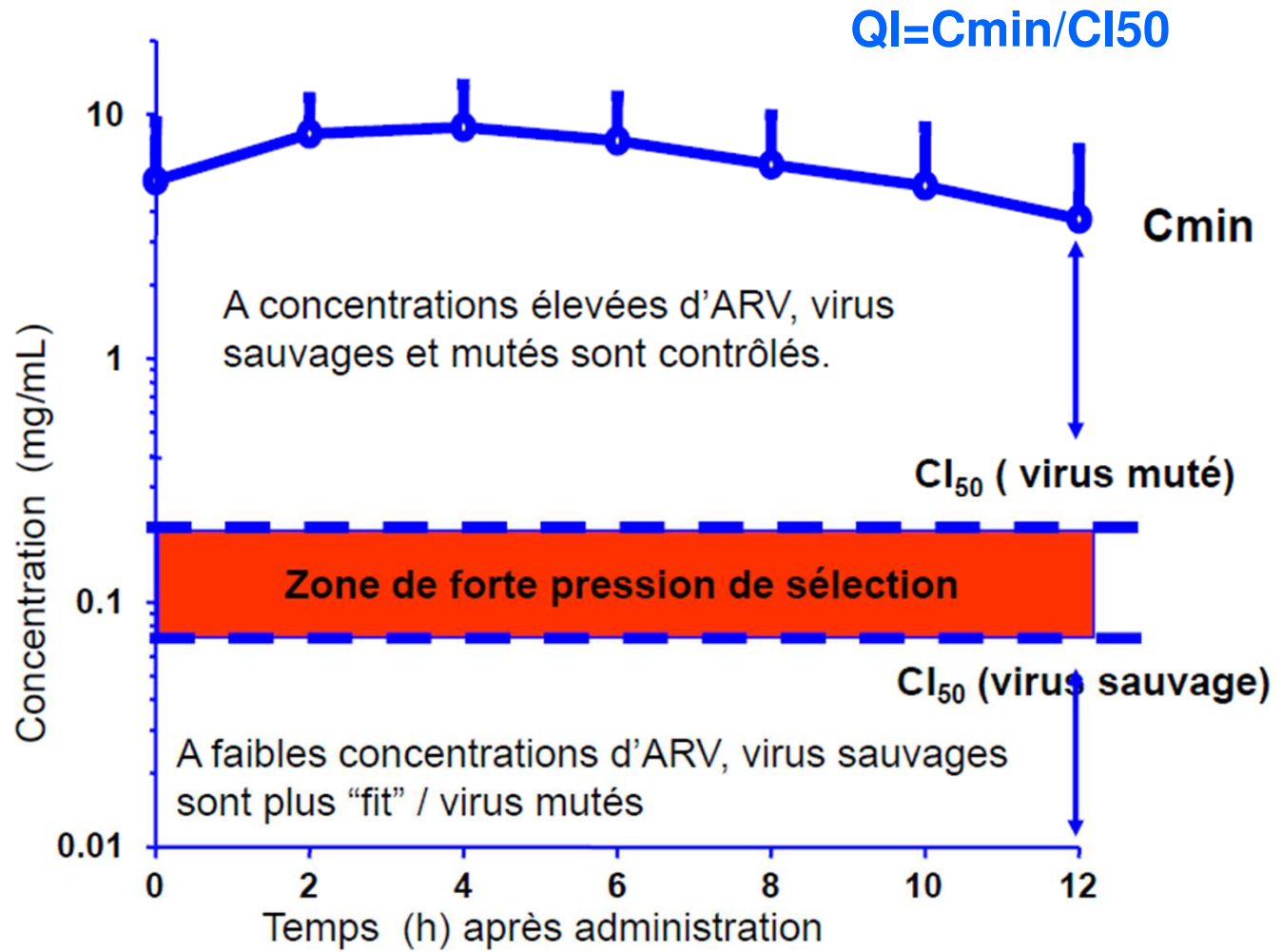
◆ Définition

La capacité d'un ARV à limiter l'émergence de virus résistants lorsque la réplication virale n'est pas contrôlée

◆ Caractéristiques :

- Le nombre de mutations nécessaires au virus pour parvenir à la résistance à l'antiviral
- L'impact de cette mutation
 - sur la capacité répllicative des virus résistants
 - sur le niveau de sensibilité à l'antiviral

La sélection de virus résistant dépend de la concentration en ARV Barrière pharmacologique ou Quotient Inhibiteur



Concept de barrière génétique à la résistance d'un antirétroviral (3/4)

◆ Définition

La capacité d'un ARV à limiter l'émergence de virus résistants lorsque la réplication virale n'est pas contrôlée

◆ Caractéristiques :

- Le nombre de mutations nécessaires au virus pour parvenir à la résistance à l'antiviral
- L'impact de cette mutation
 - sur la capacité répliquative des virus résistants
 - sur le niveau de sensibilité à l'antiviral

L'ensemble de ces 3 caractéristiques conditionne la vitesse d'émergence des virus résistants à 1 drogue

Concept de barrière génétique à la résistance d'un antirétroviral (4/4)

◆ Définition

La capacité d'un ARV à limiter l'émergence de virus résistants lorsque la réplication virale n'est pas contrôlée

◆ Caractéristiques :

- Le nombre de mutations nécessaires au virus pour parvenir à la résistance à l'antiviral
- L'impact de cette mutation
 - sur la capacité répliquative des virus résistants
 - sur le niveau de sensibilité à l'antiviral

L'ensemble de ces 3 caractéristiques conditionne la vitesse d'émergence des virus résistants à 1 drogue

◆ Classification

- Molécules à faible barrière génétique
- Molécules à barrière génétique élevée

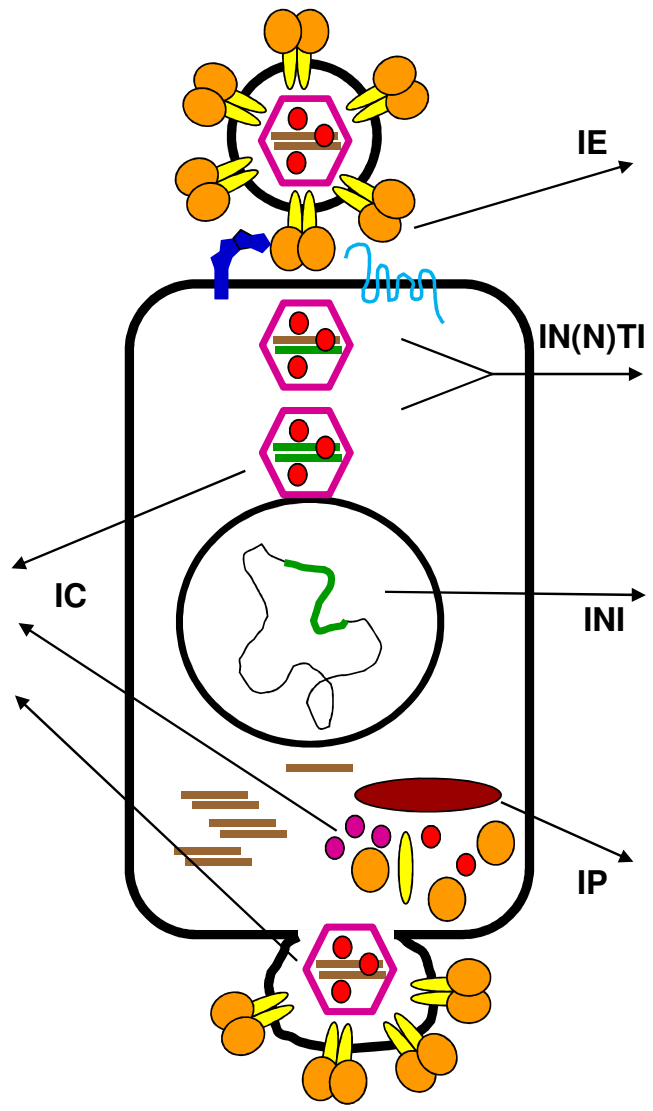
→ La barrière génétique d'une drogue dépend alors fortement des molécules associées.

Intérêt des combinaisons thérapeutiques

→ Il faut plutôt parler de la barrière thérapeutique d'une combinaison plutôt que de la barrière génétique d'une molécule prise individuellement.

Notion de « protection » par un des ARV de la combinaison thérapeutique vis-à-vis de la sélection de virus résistants.

Les antirétroviraux : les différentes classes thérapeutiques



Inhibiteur de capside :
Lénacapavir (LEN) Sunlenca®

Antagoniste du CCR5 :
Maraviroc (MRV) Celcentri®

Inhibiteur de fusion :
Enfuvirtide (T20) Fuzéon®

Inhibiteur pré-attachement :
Fostemsavir (FTR) Rukobia®

Inhibiteur post-attachement :
Ibalizumab (IBA) Trogarzo®

IN de la RT :

Zidovudine (AZT)	Retrovir®
Lamivudine (3TC)	Epivir®
Emtricitabine (FTC)	Emtriva®
Abacavir (ABC)	Ziagen®
Ténofovir DF (TDF)	Viread®
Ténofovir AF (TAF)	Vemlidy®

INN de la RT :

Efavirenz (EFV)	Sustiva®
Névirapine (NVP)	Viramune®
Etravirine (ETV)	Intelence®
Rilpivirine (RPV)	Edurant®
Doravirine (DOR)	Pifeltro®

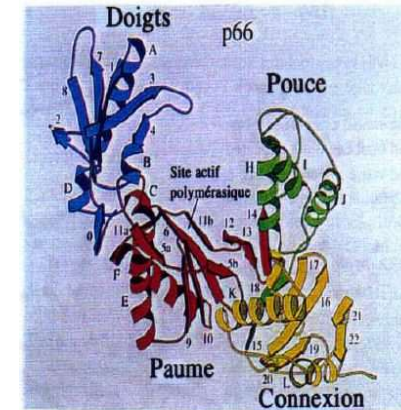
Inhibiteurs de l'intégrase :

Raltégravir (RAL)	Isentress®
Dolutégravir (DTG)	Tivicay®
Elvitégravir (EVG)	
Bictégravir (BIC)	
Cabotégravir (CAB)	

Inhibiteurs de la protéase :

Atazanavir (ATV)	Reyataz®
Darunavir (DRV)	Prézista®

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (1/2)

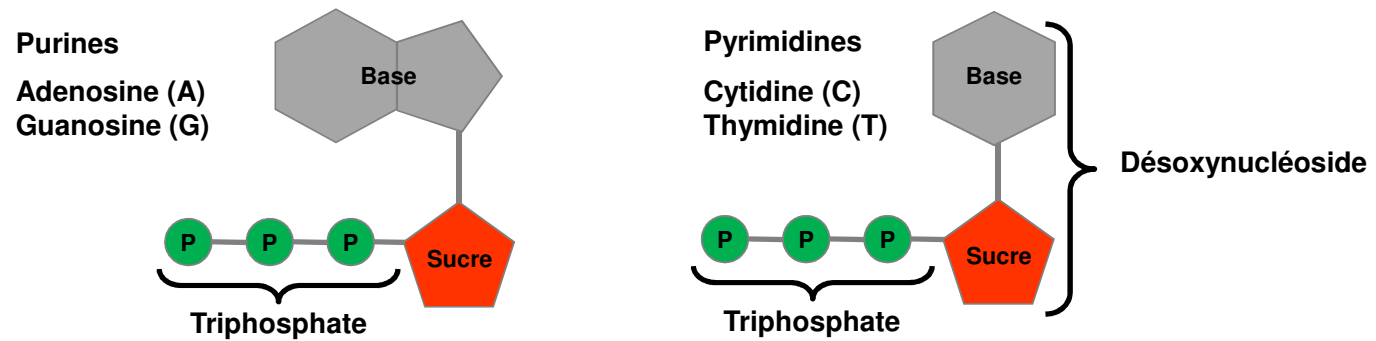


◆ Nucléosidiques et nucléotidiques (INTIs)

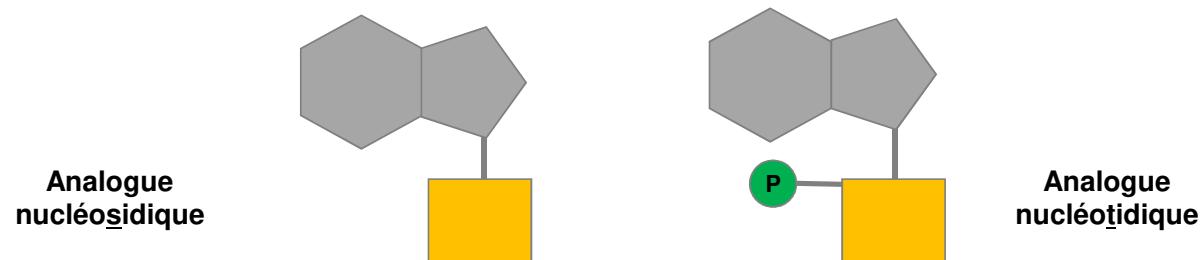
- Ce sont des **pro-drogues** :
 - Les analogues nucléosidiques **doivent être triphosphorylés** par les enzymes cellulaires pour être actifs.
 - Les analogues nucléotidiques **sont déjà monophosphorylés.**
- Ils sont **dépourvus du groupement hydroxyle en 3' du désoxyribose.**
- Mécanisme d'action : inhibiteurs **compétitifs** de la TI
 1. Compétition avec les nucléosides naturels triphosphates pour le site catalytique de la TI
 2. Incorporation dans le brin d'ADN en formation et arrêt de l'élongation = terminateur de chaîne
- Ils ont une affinité x100 pour la TI que pour les ADN polymérase cellulaires
MAIS inhibent l'ADN polymérase mitochondriale à long terme.

Mécanisme d'action (1/3)

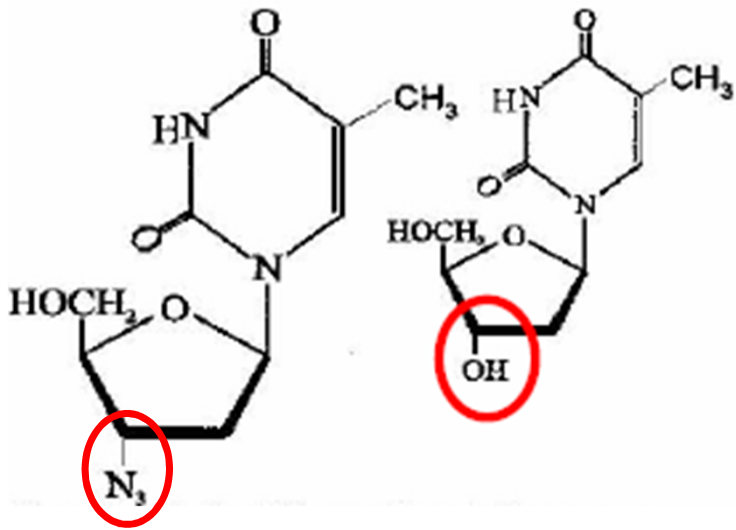
1. Les substrats naturels de la RT du VIH sont les désoxynucléosides triphosphates (dNTPs)



2. Les analogues nucléos(t)idiques sont des inhibiteurs compétitifs des dNTPs

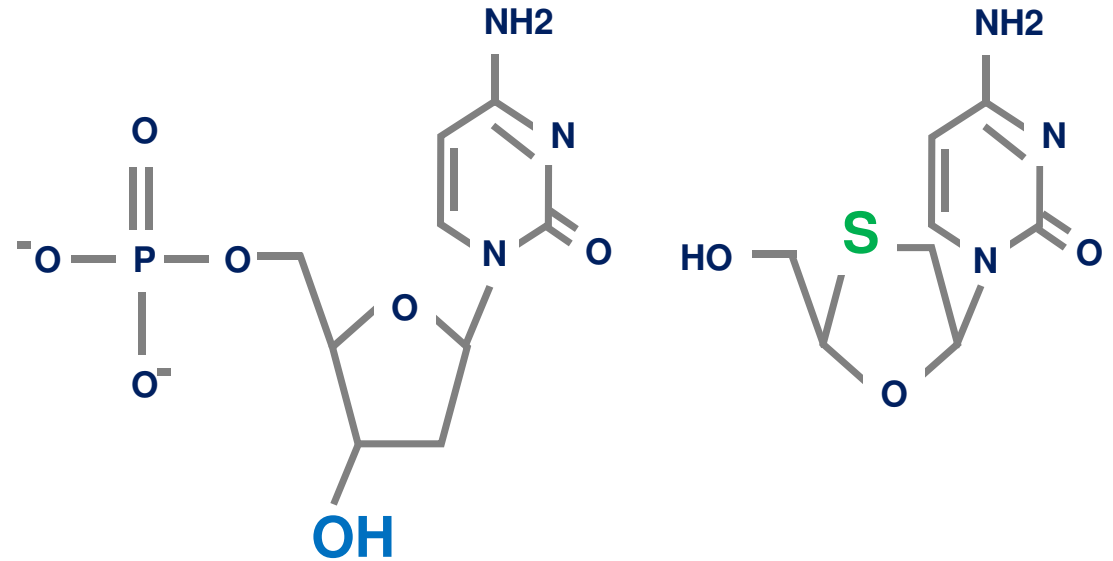


Mécanisme d'action (2/3)



AZT

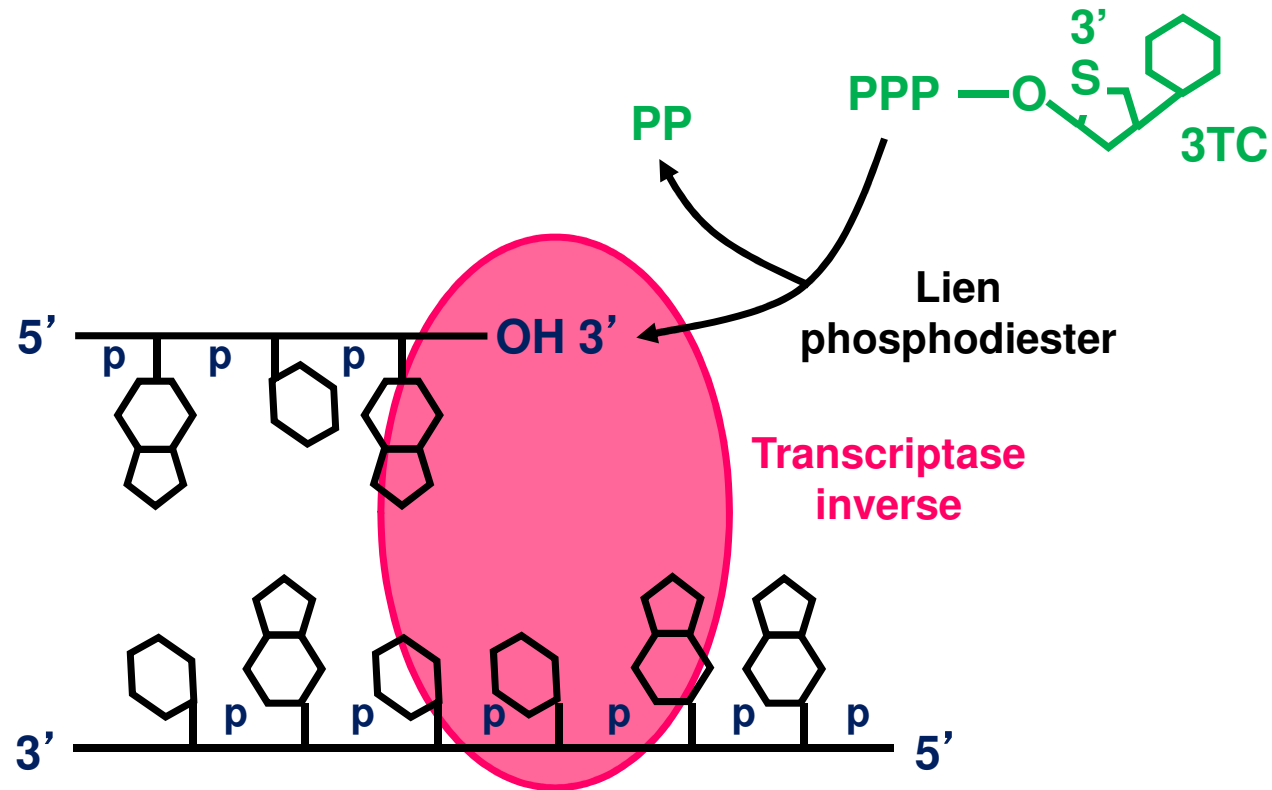
dTTP



**Désoxycytidine monophosphate
dCMP**

**L(-)-SddC (3TC)
= Lamivudine**

Mécanisme d'action (3/3)



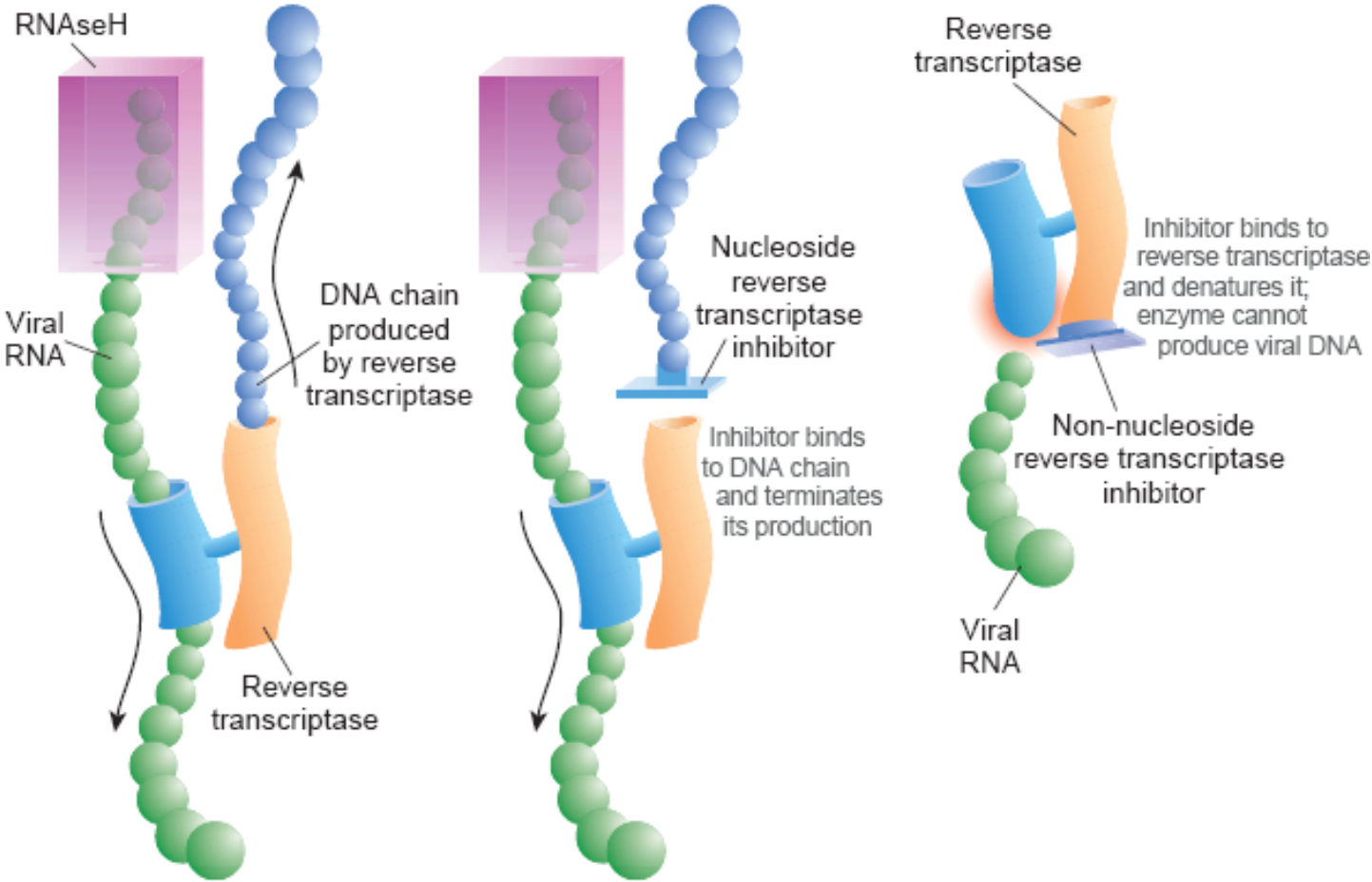
1. Inhibition compétitive de l'incorporation du dATP
2. Terminaison de l'élongation de la chaîne d'ADN naissante

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (2/2)

♦ Non nucléosidiques (INNTIs)

- Mécanisme d'action : inhibiteurs allostériques **non compétitifs** de la TI
 1. Fixation dans une poche hydrophobe étroite et proche du site catalytique de la TI
 2. Blocage du site catalytique de l'enzyme virale
- **Inactifs sur les VIH-1 du groupe O et les VIH-2**

Mécanisme d'action des INTIs et INNTIs



Mécanismes de résistance du VIH aux INTIs



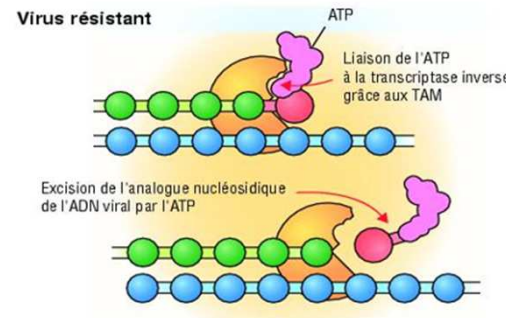
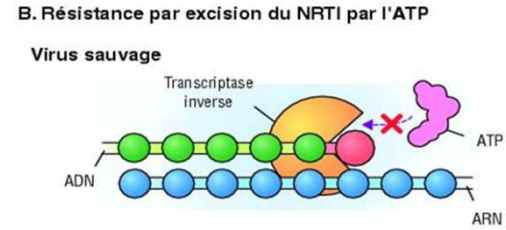
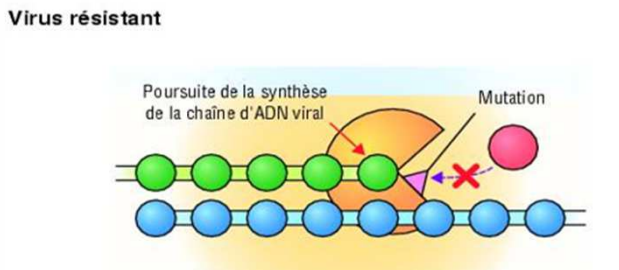
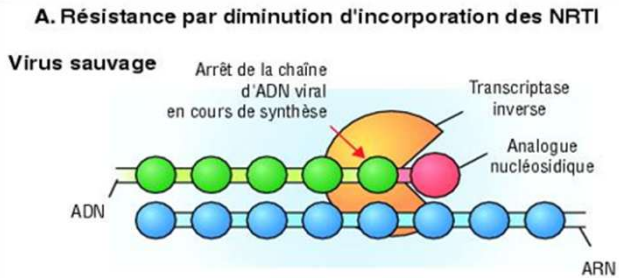
↓ de l'affinité

Des mutations au niveau du site de fixation des nucléosides naturels (K65R, K70E, L74V, M184I/V et Q151M complexe avec A62V, V75I, F77L et F116Y) induisent un changement conformationnel gênant l'incorporation des analogues nucléos(t)iques.



↑ de l'excision

Des mutations (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F et K219Q/E), appelées TAMs (*thymidine analog mutations*), favorisent l'accès de l'ATP au site de polymérisation qui réagit avec l'analogue nucléos(t)ique en le détachant de la chaîne d'ADN viral en formation.



La résistance est la résultante de ces 2 mécanismes

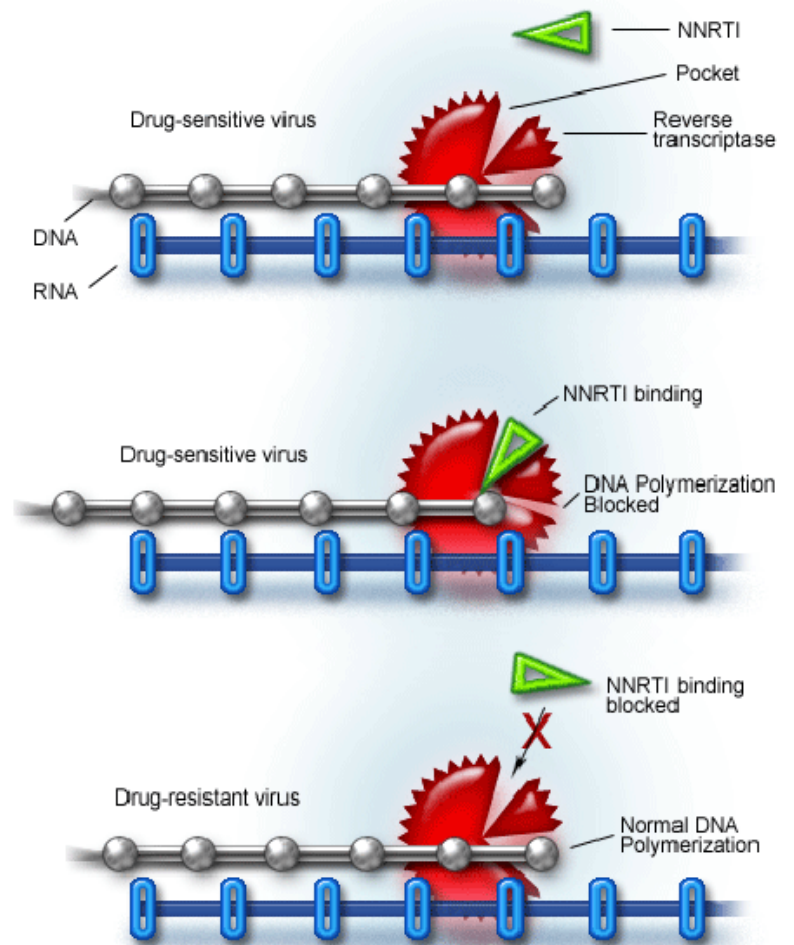
Mécanisme de résistance du VIH aux INNTIs

Un seul mécanisme :

Une seule mutation entraîne des modifications structurales de la poche hydrophobe de la TI et une **perte d'affinité** pour l'INNTI.

→ **Faible barrière génétique**

→ **Sélection très rapide**



Les inhibiteurs de la protéase (IPs)

◆ AMM en 1997

◆ La protéase du VIH clive les polyprotéines précurseurs des protéines de structure et des enzymes du virus.

◆ Mécanisme d'action : les IPs **miment le substrat naturel de l'enzyme virale**

- Ils rentrent en **compétition** avec le substrat naturel au niveau du site actif de l'enzyme.
- Ils **bloquent la phase tardive de la maturation virale**.
- Les néovirions sont **immatures** et incapables d'infecter de nouvelles cellules.

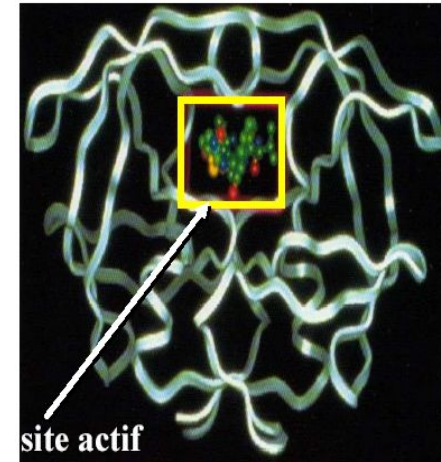
◆ Mécanisme de résistance : Des mutations localisées dans le site actif ou à distance du site actif de la protéase entraînant des modifications structurales responsable d'une **perte d'affinité** pour l'IP.

→ **Phénomène graduel avec accumulation progressive des mutations**

✓ mutations primaires (empêchent le fixation de l'IP)

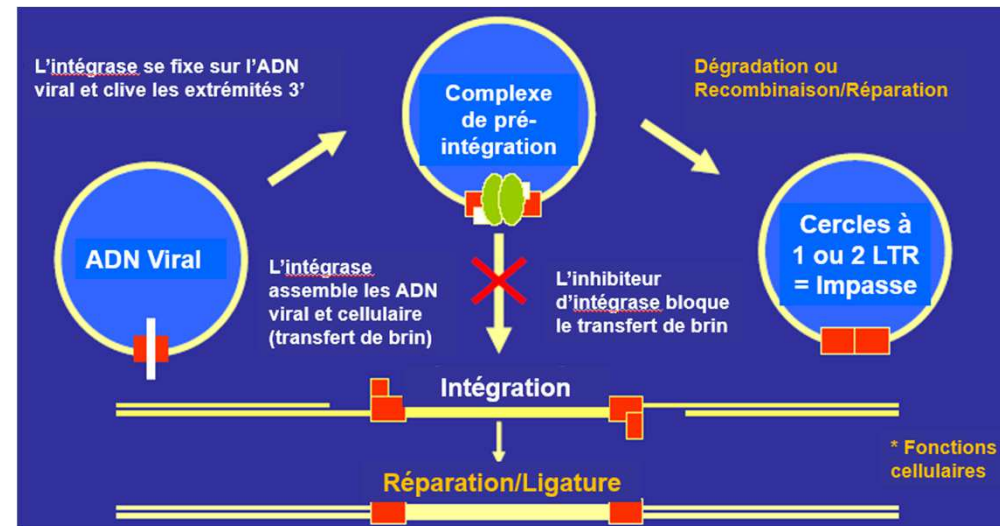
✓ mutations secondaires (compensent la perte de fitness liée aux mutations primaires)

→ **Barrière génétique forte**



Les inhibiteurs de l'intégrase (INIs)

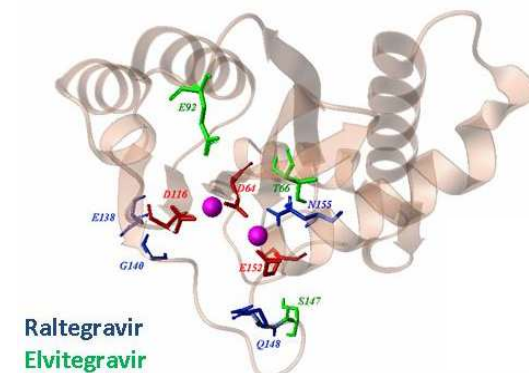
- ◆ AMM en 2007 (Raltégravir, Isentress®)
- ◆ L'intégrase du VIH catalyse l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte
- ◆ Mécanisme d'action : Les INIs en bloquant le transfert de brin, inhibent l'intégration de l'ADN viral ce qui conduit à un blocage irréversible de l'infection



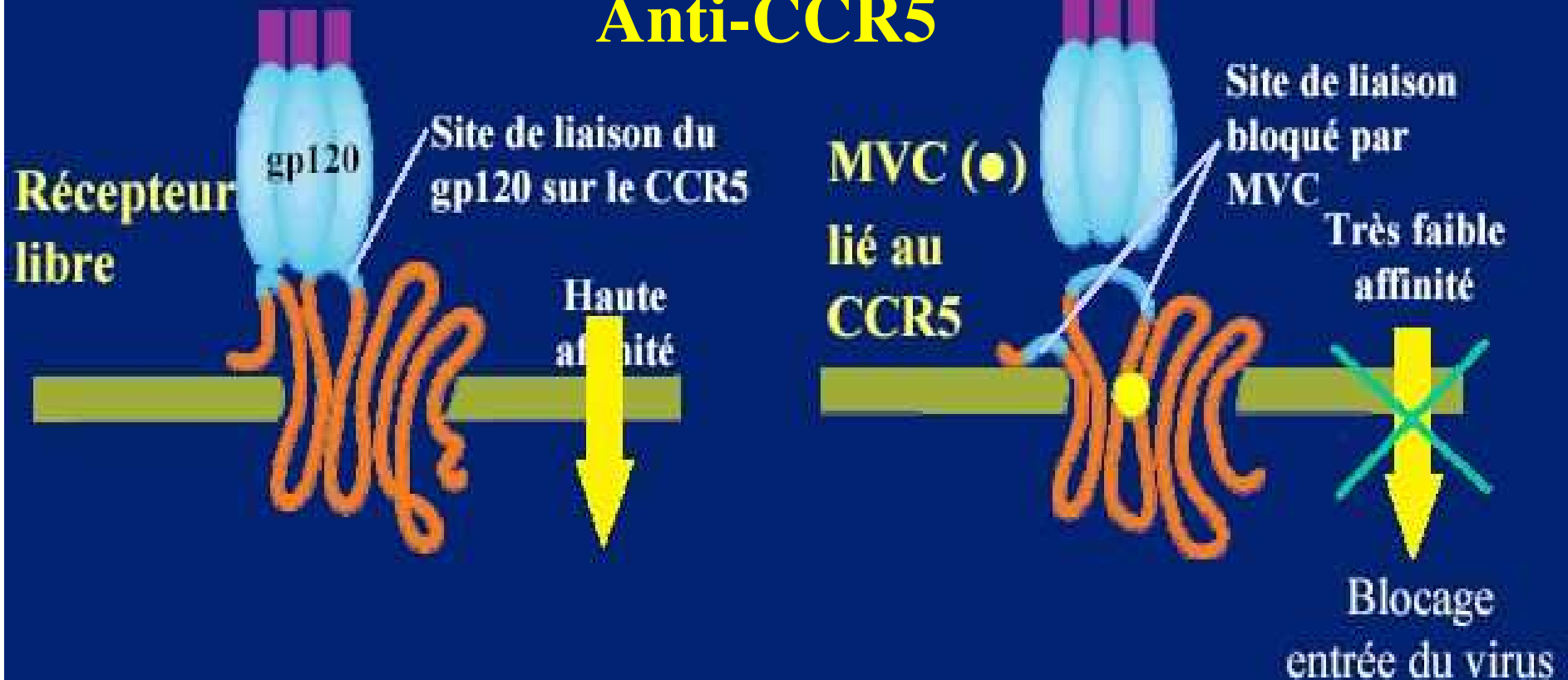
- ◆ Mécanisme de résistance : Une seule mutation entraîne des modifications structurales responsables d'une **perte d'affinité** pour l'INI.

→ **Faible barrière génétique pour les molécules de 1^{ère} génération**

→ **Sélection très rapide**



Anti-CCR5



Mécanisme d'action du Maraviroc : petite molécule antagoniste sélectif et réversible du coR CCR5 qui se fixe dans la région transmembranaire, induit un changement conformationnel de la partie N-terminale et des boucles extracellulaires qui gêne la fixation de la gp120 et donc empêche l'entrée du virus.

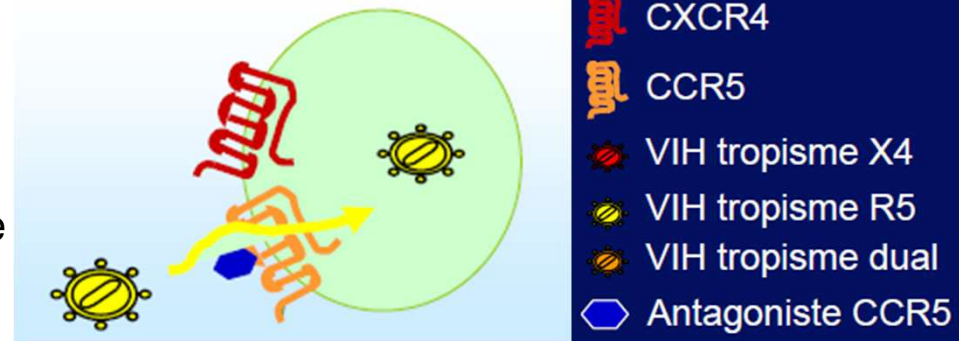
(MVC, Celsentri® AMM en 2007)

Sa prescription nécessite la réalisation préalable d'un test de tropisme du VIH.

Mécanismes de résistance des VIH au Maraviroc (1/2)

◆ Echec thérapeutique à virus R5 (maintien du tropisme CCR5)

- Résistance primaire : affinité +++ de la gp120-CCR5
 - ✓ Mécanisme compétitif entre le virus R5 et le ligand naturel vis à vis du co-récepteur CCR5 (↑CI50 → ↑posologie)
 - ✓ *Un cas rapporté*
- Modification de la gp120 qui est capable de se lier au co-récepteur CCR5 malgré la fixation du Maraviroc
 - ✓ Mécanisme non compétitif
 - ✓ *Phénomène lent*
 - ✓ *Plusieurs cas décrits*
 - ✓ Pas de profil de mutation caractéristique de cette résistance



Mécanismes de résistance des VIH au Maraviroc (2/2)

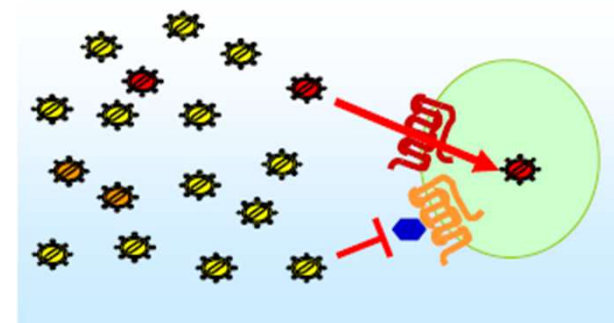
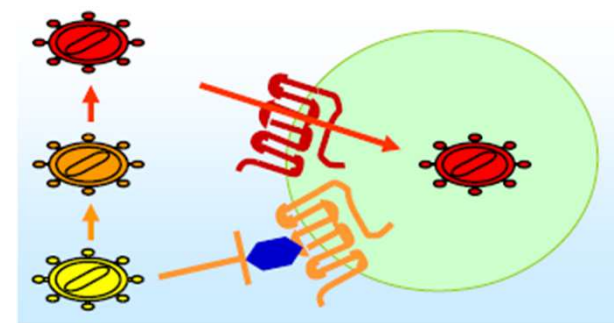
◆ Echec thérapeutique à virus X4 (changement de tropisme)

■ Evolution du tropisme des souches R5 vers X4

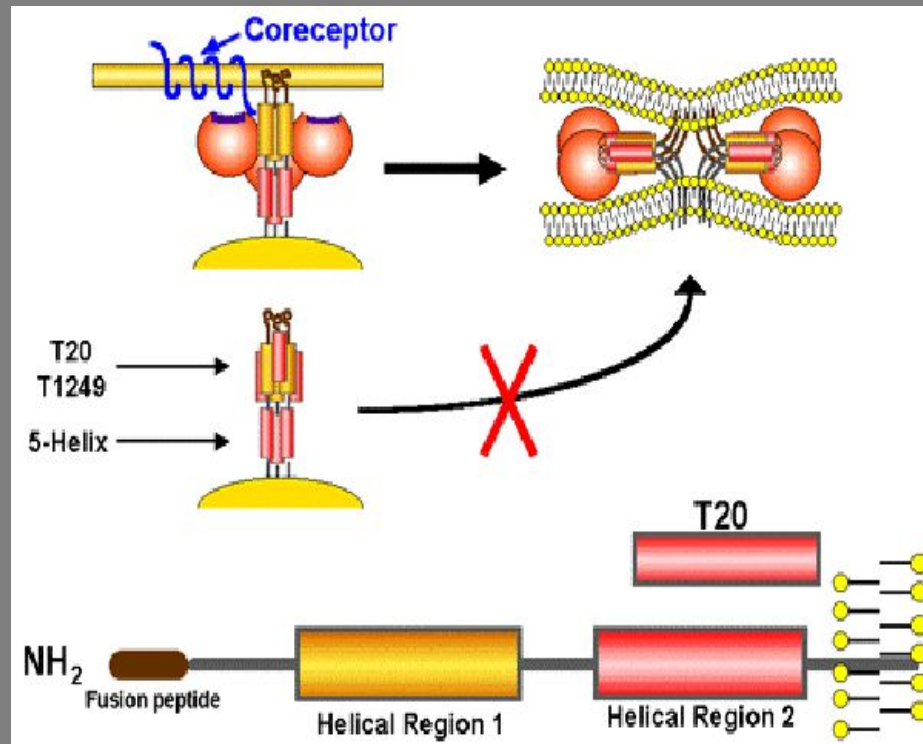
- ✓ Acquisition par mutations ponctuelles au niveau du gène *env*
- ✓ *Ce n'est pas le mécanisme de résistance préférentiel* :
L'analyse phylogénétique montre que les souches X4 proviennent rarement des souches R5 initiales ayant mutées

■ Inhibition des populations majoritaires à tropisme R5 et Emergence des sous-populations minoritaires à tropisme X4, présentes mais non détectées avant le traitement et sélectionnées sous la pression exercée par le Maraviroc

- ✓ A l'arrêt du traitement, retour à une population majoritaire à tropisme R5
- ✓ *Phénomène rapide*
- ✓ *Fréquence : MOTIVATE 57%, MERIT 31%, EAPA 4001050 41% et cohorte française 45%*



Inhibiteur de la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire



Mécanisme d'action du T20 ou enfuvirtide SC : analogue peptidique d'une région de la gp41 du virus empêchant ainsi le processus de fusion avec la membrane cellulaire et donc l'entrée du virus.

(ENF, Fuzéon® AMM en 2003)

Mécanisme de résistance des VIH au T20

- ◆ **VIH- 1 : les mutations associées à la résistance sont situées dans une zone très limitée du génome viral, correspondant aux AA 36 à 45 du domaine HR1 de la gp41**
 - **Très faible barrière génétique**
 - **Emergence rapide, en quelques semaines**

- ◆ **Inactif sur les VIH-2**

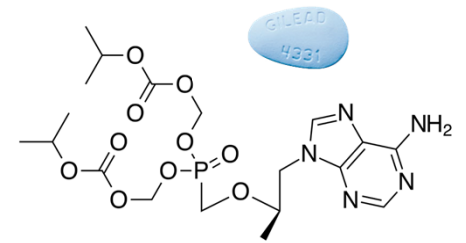
Principales molécules (1/5)

Les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTIs)

- Classe « historique » toujours très utilisée (abandon des molécules les plus toxiques)
- Classe touchée par la réplication virale des « premières années » (mono- et bithérapies d'INTIs) avec conséquences actuelles sur le choix thérapeutique
- Classe « clé » : *backbone* de toutes les trithérapies classiques + molécule d'accompagnement (3TC/FTC) de nombreuses bithérapies
- Bonne efficacité (mais moindre pour ABC qd CV >100 000 cp/mL)
- Classe avec des barrières génétiques variables
- Mutations de résistance croisées au sein de la classe, accumulation de TAMs

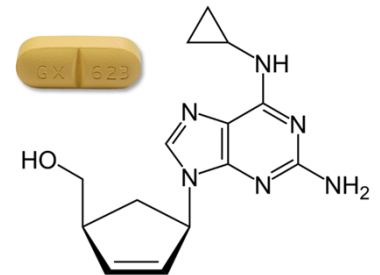
Ténofovir

- Deux formes (TAF et TDF)
- Barrière génétique la plus élevée au sein de la classe, souvent la seule molécule encore efficace



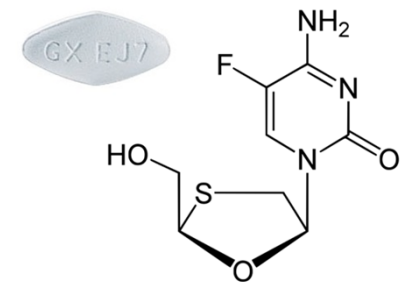
Abacavir

- Contre-indication si HLA B*5701+



3TC : lamivudine FTC : emtricitabine

- Barrière génétique faible : sélection très rapide de la mutation M184I/V si réplication sous 3TC/FTC
- Très bonne molécule « d'accompagnement »



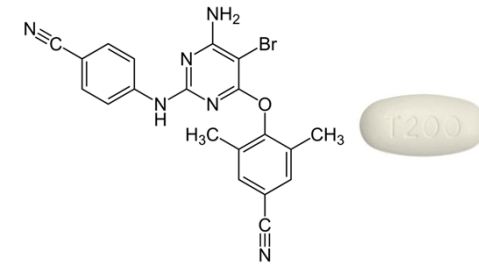
Principales molécules (2/5)

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs)

- Efavirenz : première ligne thérapeutique utilisée dans le monde (recommandations OMS jusqu'en 2018)
- Classe touchée par la réplication virale des patients ayant reçu les INNTIs de 1ère génération dans les années 1990
- Bonne efficacité (mais moindre pour la rilpivirine qd CV >100 000 cp/mL)
- Classe avec une barrière génétique relativement faible
- Mutations de résistance croisées au sein de la classe (exemples : K103N, Y188L sélectionnées par EFV et Y181C par NVP)
- Le polymorphisme E138A prévalent chez 4% des virus de sous-types non-B et 2% des virus de sous-type B confère une résistance à l'étravirine et à la rilpivirine
- Classe inactive sur les VIH-1 groupe O et les VIH-2

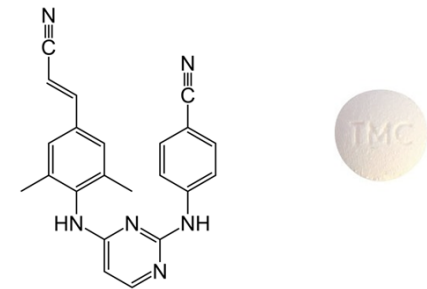
Etravirine

- Molécule de « recours » : reste souvent efficace quand les mutations de résistance impactent les autres INNTIs



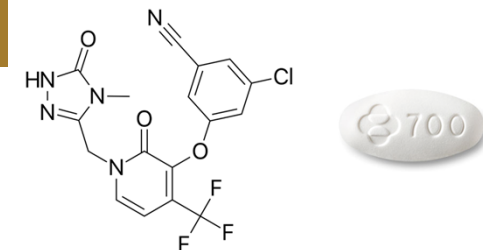
Rilpivirine

- Puissance virologique moindre : pas d'initiation si charge virale préthérapeutique > 100 000 cp/ml



Doravirine

- Molécule efficace malgré les mutations de résistance impactant la plupart des INNTI, y compris l'étravirine



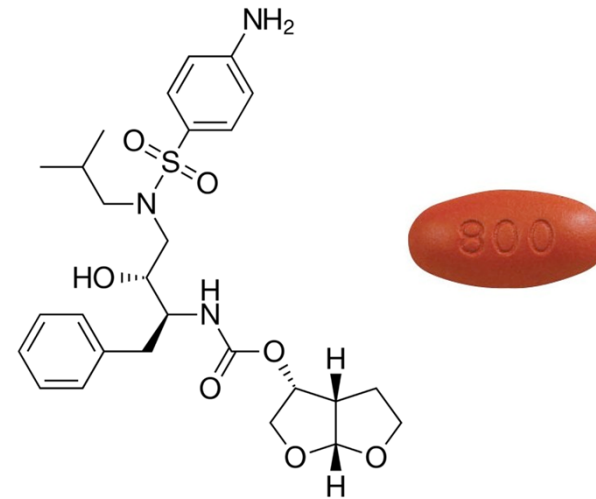
Principales molécules (3/5)

Les inhibiteurs de la protéase (IPs)

- Molécules mises sur le marché à partir de 1996, ayant permis de « rattraper » un grand nombre de patients en situation immuno-virologique critique
- Efficacité +++
- Nécessitent un boost pharmacologique (ritonavir / cobicistat)
- Haute barrière génétique : intéressant chez les patients à l'observance imparfaite
- Molécules utilisées en trithérapies, bithérapies et monothérapie
- Pas de STR* disponible en France

* Single-Tablet Regimen

Darunavir



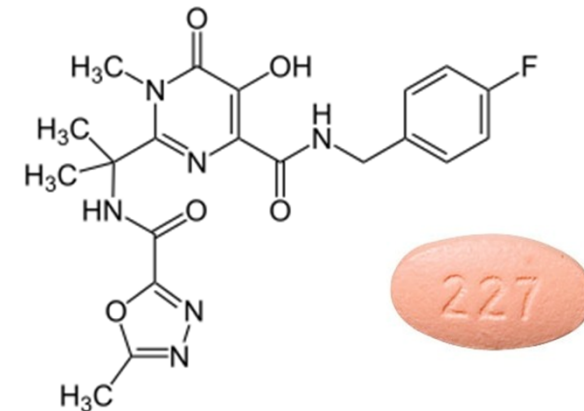
- Grande pardonance, très haute barrière génétique, garde une efficacité sur la plupart des souches résistantes aux autres classes ARV (double dose possible)

Principales molécules (4/5)

Les inhibiteurs de l'intégrase (INIs)

- Dernière classe thérapeutique utilisée (à partir de 2007 pour le raltégravir)
- Grande puissance virologique (contrôle rapide de la réplication virale)
- Barrière génétique variable au sein de la classe
- Mutations de résistance croisées dans la classe
- Le polymorphisme E157Q prévalent chez 1,7% des virus de sous-type non-B et 5,6% des virus CRF02_AG confère une résistance aux INIs de 1^{ère} génération (RAL et EVG)
- Classe thérapeutique majeure, au cœur de la majorité des trithérapies recommandées, mais également des bithérapies les plus solidement évaluées

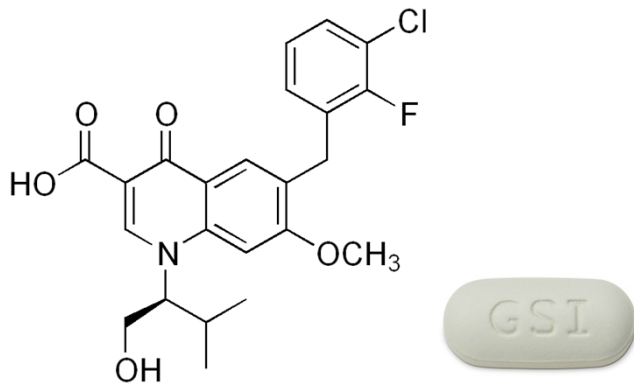
Raltégravir



- Barrière génétique faible

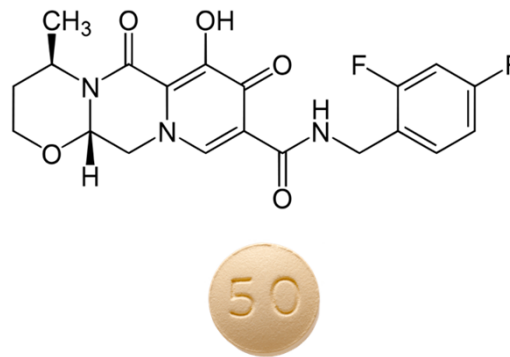
Principales molécules (5/5)

Elvitégravir



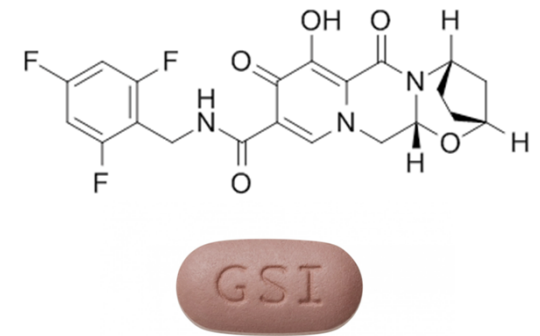
- Barrière génétique faible
- Inactif contre les VIH-1 du groupe O

Dolutégravir



- Meilleure barrière génétique
- Reste souvent sensible quand le virus résiste aux autres INIs (double dose possible)
- Largement évaluée en bithérapie (DTG/3TC et DTG/RPV)

Bictégravir



- Molécule « cousine » du Dolutégravir

Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTIs)

DCI		Spécialités
Zidovudine	AZT	Retrovir®
Emtricitabine	FTC	Emtriva®
Lamivudine	3TC	Epivir®
Abacavir	ABC	Ziagen®
Ténofovir disoproxil fumarate (DF)	TDF	Viread®
Ténofovir alafenamide (AF)	TAF	Vemlidy®

en association avec	Spécialités
FTC TDF /TAF	Truvada® (Descovy®)
3TC Abacavir	Kivexa®
Zidovudine Lamivudine	Combivir®
Zidovudine Lamivudine Abacavir	Trizivir®

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs)

DCI	<i>Efavirenz</i> (EFV)	<i>Névirapine</i> (NVP)	Etravirine (ETR)	Rilpivirine (RPV)	Doravirine (DOR)
Spécialités	<i>Sustiva</i> [®]	<i>Viramune</i> [®]	Intelence [®]	Edurant [®] Rekambys [®] IM	Pifeltro [®]
en association avec	FTC et TDF /TAF			3TC et TDF	
	<i>Atripla</i> [®]			<i>Eviplera</i> [®] <i>Odefsey</i> [®]	<i>Delstrigo</i> [®]

Inhibiteurs de protéase (IPs)

DCI	Spécialités
Darunavir (DRV)	Prezista®
En association avec FTC/TAF cobisistat	Symtuza®
Atazanavir (ATV)	Reyataz®
Lopinavir /r (LPV)	Kaletra®
Ritonavir (RTV)	Norvir®

Inhibiteurs d'intégrase (INIs)

DCI	<i>Raltégravir</i> (RAL)	Dolutégravir (DTG)	<i>Elvitégravir</i> (EVG)	Bictégravir (BIC)	Cabotégravir (CAB), IM
Spécialité	<i>Isentress®</i>	Tivicay®			Vocabria®
en association avec		3TC/Abacavir = Triumeq® 3TC = Dovato® Rilpivirine = Juluca®	<i>FTC/TDF</i> <i>/TAF</i> <i>cobicistat</i> = <i>Stribild®</i> = <i>Genvoya®</i>	FTC/TAF = Biktarvy®	

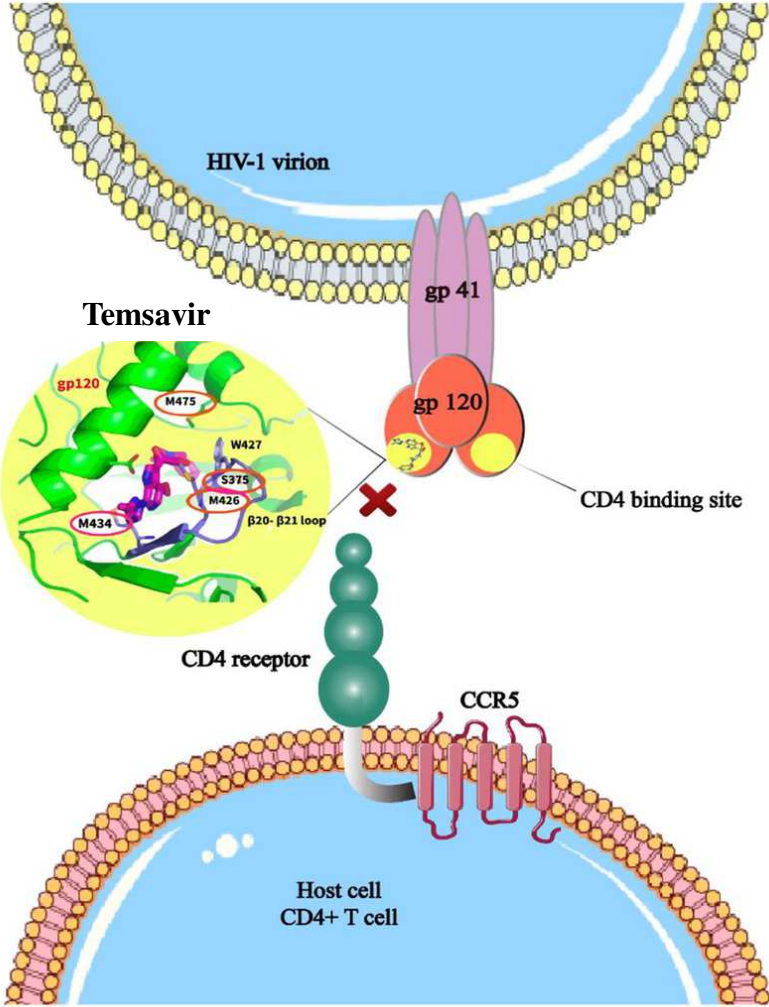
Les nouveaux ARV

Classe thérapeutique	DCI
IE Inhibiteurs d'attachement	Fostemsavir (FTR, Rukobia®) Ibalizumab IV (IBA, Trogarzo®)
ARV injectables à action prolongée (LA) :	
INNTI + INI	Rilpivirine (Rekambys®) IM + Cabotégravir (Vocabria®) IM
Inhibiteurs de la capsid	Lénacapavir (Sunlenca®) SC

Fostemsavir (FTR, Rukobia®) : mécanisme d'action

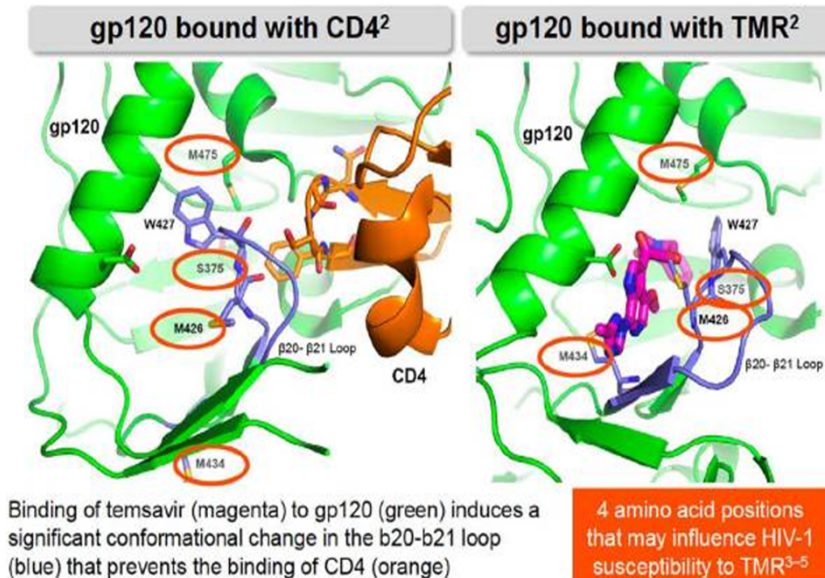
Inhibiteur pré-attachement : empêche l'attachement de la gp120 au récepteur CD4

Le temsavir (molécule active du fostemsavir) se fixe directement à la gp120, stabilise la structure et inhibe ainsi le changement conformationnel nécessaire pour la liaison au récepteur CD4 et donc pour l'entrée du virus dans la cellule.



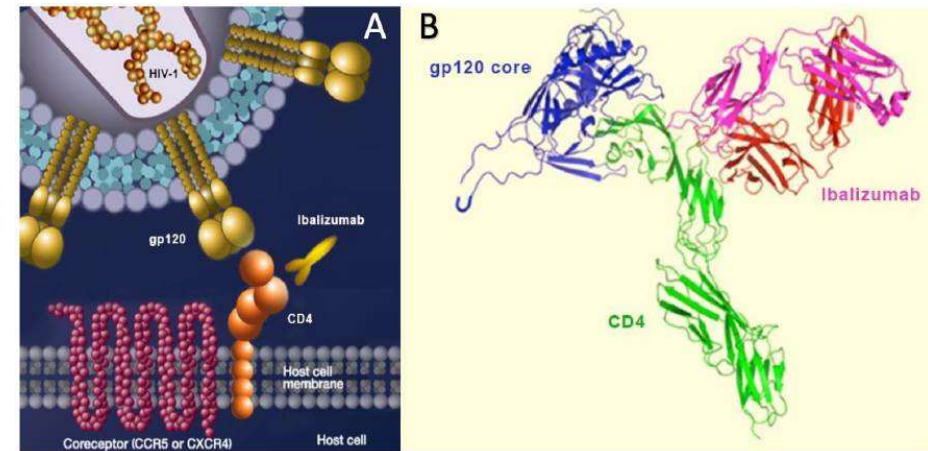
Fostemsavir (FTR, Rukobia®) : mécanisme de résistance

- Inactif contre les virus VIH-1 CRF01_AE, des groupes O et N, et les VIH-2
- Actif contre les virus de tropisme CCR5 et CXCR4
- Profil de résistance unique *in vitro*, 4 mutations de polymorphisme associées à la résistance dont M426L/P :
 - Peu fréquente pour les sous-types B (7,3%) et CRF02_AG (7%)
 - Fréquente pour les sous-types D (46%)
- Pas de résistance croisée constatée avec les autres ARV qui ciblent l'entrée du virus (IBA et MRV)
- Impact *in vivo*?
 - Phéno-Génotype à corrélérer pour établir l'algorithme
 - Séquençage de la gp120 difficile : actuellement test de résistance pas recommandé à l'initiation mais prélèvement à conserver pour caractériser l'échec
- Importance des molécules associées :
 - Associé à au moins 2 agents actifs (dans 3/4 cas, + IP boosté ou + dolutégravir)
 - 0 ARV actifs et pourtant efficacité virologique



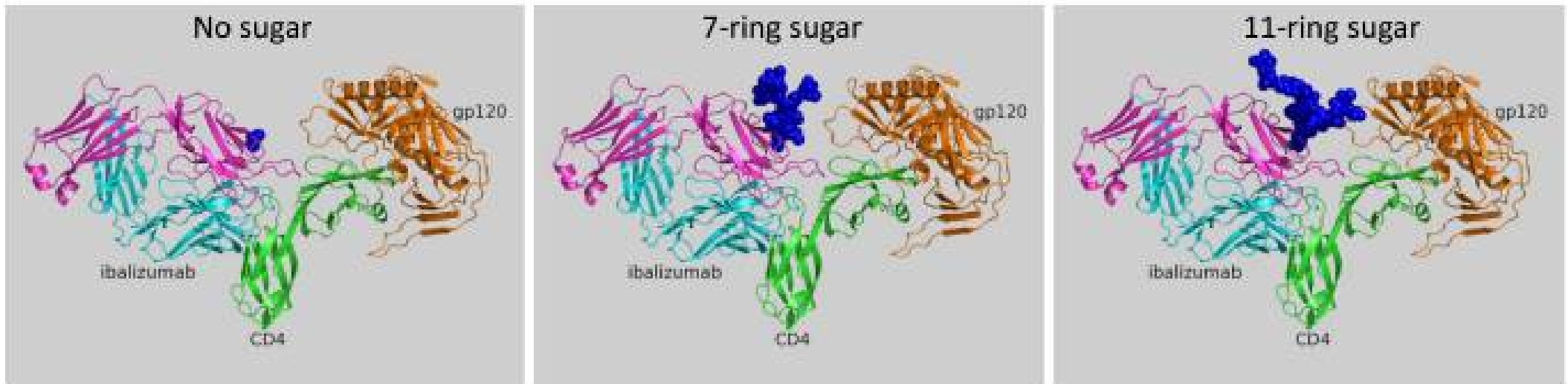
Ibalizumab (IBA, Trogarzo®) : mécanisme d'action

- **Anticorps monoclonal** de type IgG4 humanisé anti-CD4
- **Inhibiteur post-attachement** : empêche la liaison du récepteur CD4 à la gp120
 - Liaison à la 2^{ème} boucle du domaine extra-cellulaire (D2) du CD4
 - Encombrement stérique
 - Entrave le changement conformationnel induit par l'interaction gp120-CD4 avant la fixation au co-récepteur
 - Interférence avec les étapes post-attachement requises pour l'entrée du virus dans la cellule



- **Actif contre tous les sous-types majeurs du VIH-1 (en particulier CRF01_AE et CRF02_AG) et contre les VIH-2**
- **Actif contre les virus de tropisme CCR5 et CXCR4**
- **Pas de résistance naturelle**
- **Pas de résistance croisée constatée avec les autres ARV qui ciblent l'entrée du virus (FTR et MRV)**
- Indiqué, en association avec d'autres ARV, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 multi-résistant chez les adultes pour lesquels il n'est autrement pas possible d'établir un schéma de traitement suppressif
- Pas d'antagonisme avec les autres ARV, action synergique avec ENF (*in vitro*)
- Il faut associer à au moins un autre ARV actif (dolutégravir+++)

Ibalizumab (IBA, Trogarzo®) : mécanisme de résistance



- L'activité de l'IBA est conférée par les interactions avec un glycane en N-terminal de la boucle V5 de la gp120 : un glycane lié à la boucle V5 comble un espace entre la chaîne légère de l'IBA et la gp120 et par encombrement stérique s'oppose au changement conformationnel du complexe gp120-CD4 essentiels à l'entrée virale
- Le déterminant génétique principal de la résistance = la perte du nombre de sites de N-glycosylation à l'asparagine (PNGS) dans la boucle V5 de la gp120
- Le mécanisme de résistance probable = la capacité des variants résistants à permettre les changements conformationnels du complexe CD4/gp120 et l'engagement du coR, malgré la fixation de l'IBA

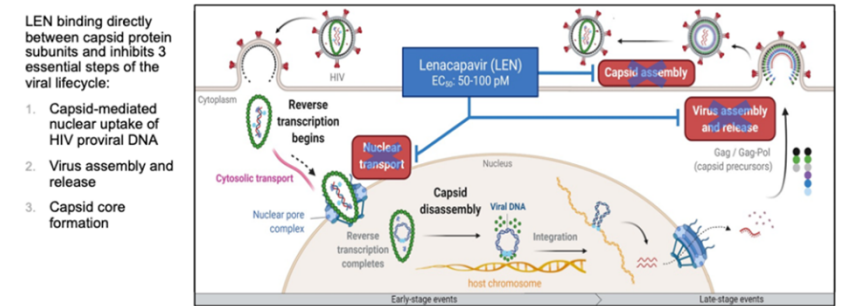
Lenacapavir (LEN, Sunlenca®) : mécanisme d'action

- **Inhibiteur de la capsid (nouvelle classe thérapeutique)**
- Agit à 3 étapes du cycle viral :
 - Décapsidation et Transport nucléaire
 - Relargage du virus
 - Assemblage de la capsid

Il stabilise la capsid en favorisant des interactions distales intra- et inter-hexamères ce qui inhibe le désassemblage fonctionnelle de celle-ci. De plus, il interfère avec des cofacteurs cellulaires qui interviennent dans l'import nucléaire et l'intégration du génome viral.

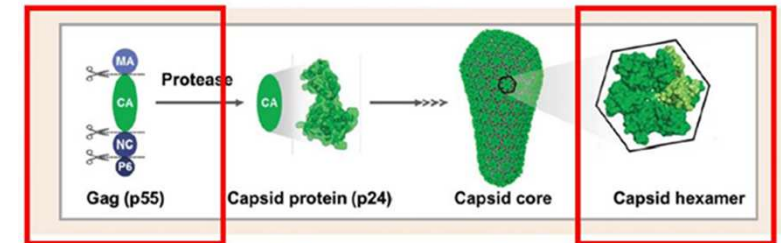
- **Actif contre tous les VIH-1 du groupe M et du groupe O**
- **Actif contre les VIH-2 à des concentrations x10**
- **Actif contre les virus de tropisme CCR5 et CXCR4**
- **Pas de polymorphisme qui impacte la sensibilité**
- **Pas de résistance croisée avec les autres ARV**
- A l'échec, qq mutations de résistance ont été retrouvées (67H, 74D) mais index très élevé et fitness très bas. De plus non retrouvées chez les naïfs.

LEN Targets Multiple Stages of the HIV Replication Cycle



LEN modulates the stability and/or transport of capsid complexes, leading to inhibition of multiple processes in the HIV lifecycle

Figure generated based on the following references: Link J, et al. Nature 2020;584:614-616; Bester SM, et al. Science 2020;370:360-364; Ohler T, vCROI 2021, Oral #22; Muller B, vCROI 2021, Oral #19; Pathak VK, vCROI 2021, Oral #20; Ganser-Pornillos B, vCROI 2021, Oral #21



Inhibiteurs de clivage

Inhibiteurs d'hexamérisation

La capsid du VIH est composée de plusieurs milliers de monomères (CA/p24), qui s'assemblent grâce à leurs domaines N- et C-terminaux pour former des hexamères ou des pentamères. Ces capsomères s'assemblent à leur tour pour former la surface incurvée de la capsid conique.

Influence de la diversité génétique des VIH sur la résistance naturelle (intrinsèque) aux ARV

- ◆ **VIH-1**
 - **Groupe M**
 - **Sous-type A1/A6** : Risque accru d'échec virologique avec LA CAB + RPV IM
 - **CRF01-AE** : Ne pas utiliser le fostemsavir
 - Le polymorphisme **E138A** prévalent chez 4% des virus de sous-type non-B et 2% des virus de sous-type B confère une résistance à l'étravirine et à la rilpivirine (INNTIs)
 - Le polymorphisme **E157Q** prévalent chez 1,7% des virus de sous-type non-B et 5,6% des virus CRF02_AG confère une résistance aux INIs de 1^{ère} génération (RAL et EVG)
 - **Groupe O (et P)** : Ne pas utiliser les INNTIs, l'elvitégravir, le fostemsavir
 - **Groupe N** : Ne pas utiliser le fostemsavir

- ◆ **VIH-2**
 - Ne pas utiliser les INNTIs
 - Ne pas utiliser l'enfuvirtide
 - Ne pas utiliser le fostemsavir
 - Utilisation du lénacapavir?

Objectifs du traitement : historique

◆ 1988

- Retard SIDA
- Comorbidités

◆ 1996

- Efficacité virologique et Restauration immunitaire

◆ 2014-18

- Interférences minimales (tolérance, interactions médicamenteuses)
- Prévention de la transmission

◆ 20..

- Rémission = Cure fonctionnelle, contrôle de l'infection après l'arrêt du traitement
- Guérison = Eradication
élimination du virus

Traitement antirétroviral : Généralités

Recommandations du groupe d'experts (Rapport 2024, actualisation annuelle)

Qui traiter?

Instaurer un traitement ARV dès que possible chez toute PvVIH, quel que soit le taux de LyT CD4 : « Test and Treat »

➤ Au mieux dans les 8 jours, sous réserve de l'adhésion immédiate du patient au projet thérapeutique

- 2 indications à différer : tuberculose et cryptococcose neuroméningées
- 2 urgences thérapeutiques : primo-infection et grossesse

Pourquoi traiter?

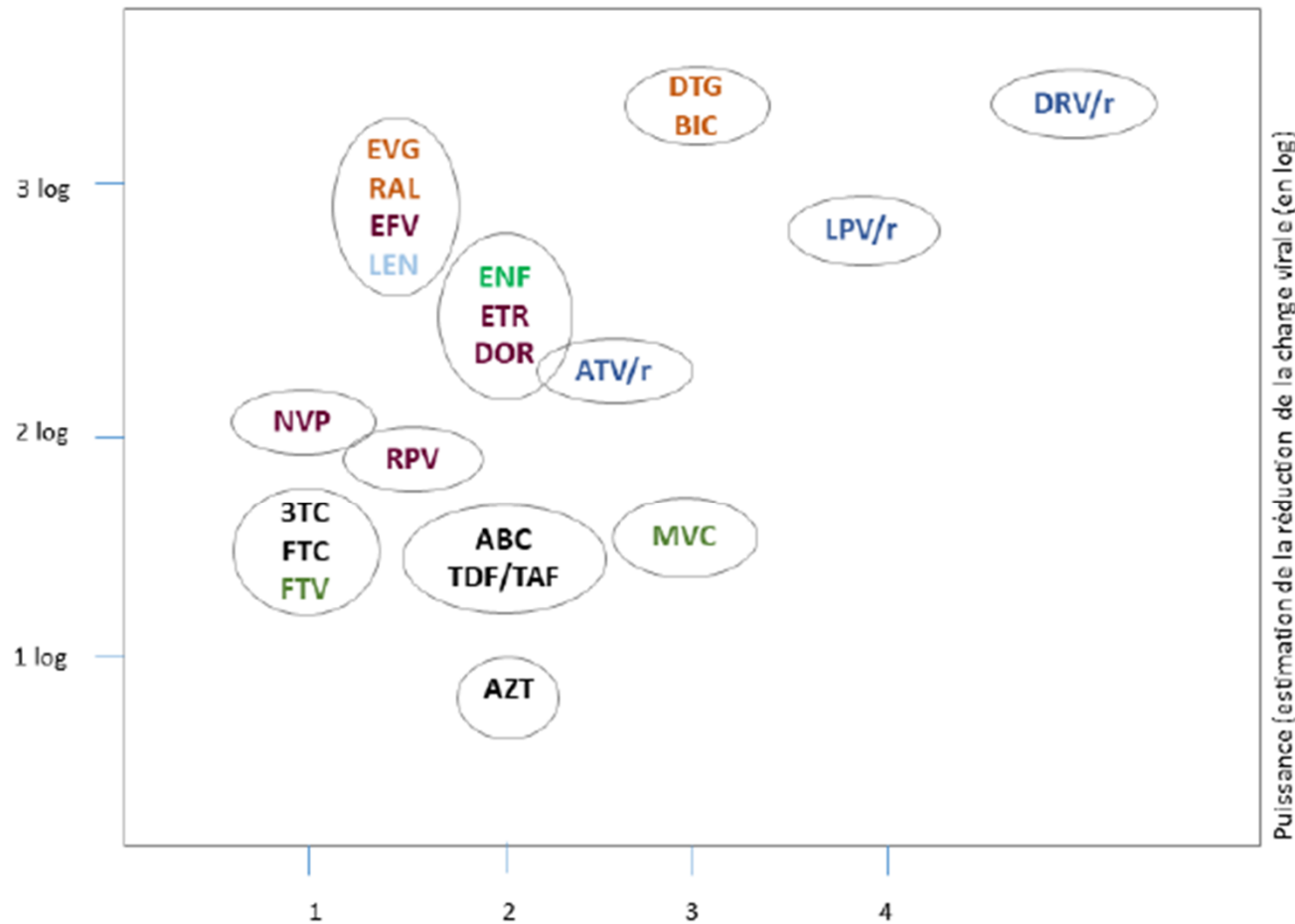
Efficacité virologique : CV (ARN VIH plasmatique) indétectable (<50 copies/mL)

- à M1 : baisse de la charge virale d'au moins 2 log₁₀ copies/mL
- à M3 : charge virale <400 copies/mL
- à M6 : charge virale <50 copies/mL

➤ En cas de charge virale très élevée au diagnostic (>5 log₁₀ cp/mL) ou d'une immunodépression profonde (LT CD4 <200/mm³), cette cinétique peut être retardée : l'objectif à M6 est alors une charge virale <200 copies/mL avec une décroissance régulière, et une charge virale indétectable après 4-6 mois supplémentaires.

Comment traiter?

Choix des molécules ARV



Barrière génétique (nombre approximatif de mutations pour conduire à l'échec)
Actualisée d'après Clutter DS et al. Infection, Genetics and Evolution 2016

- + Tolérance (qui peut conditionner l'Observance)
- + Interactions médicamenteuses
- ...

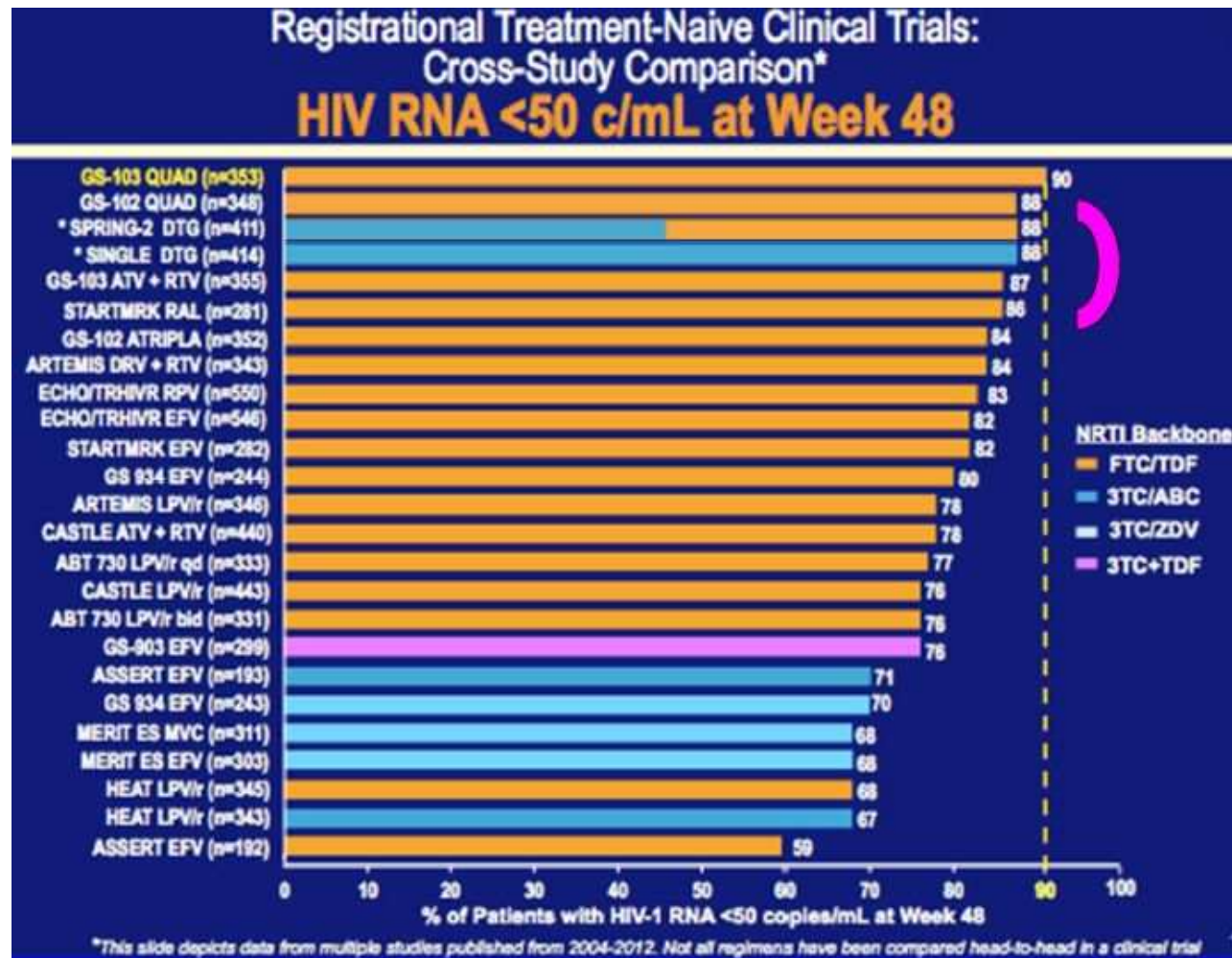
Barrière génétique des différents ARV

- ◆ **Barrière génétique faible**
 - 3TC/FTC
 - EFV, NVP et RPV
 - INIs de 1^{ère} génération : RAL et EVG
 - Inhibiteur de fusion : ENF
 - Inhibiteur de la capsid : LEN

- ◆ **Barrière génétique intermédiaire**
 - AZT, ABC et TDF/TAF
 - ETR et DOR
 - CAB

- ◆ **Barrière génétique élevée**
 - IPs boostées
 - INIs de 2^{ème} génération : DTG et BIC

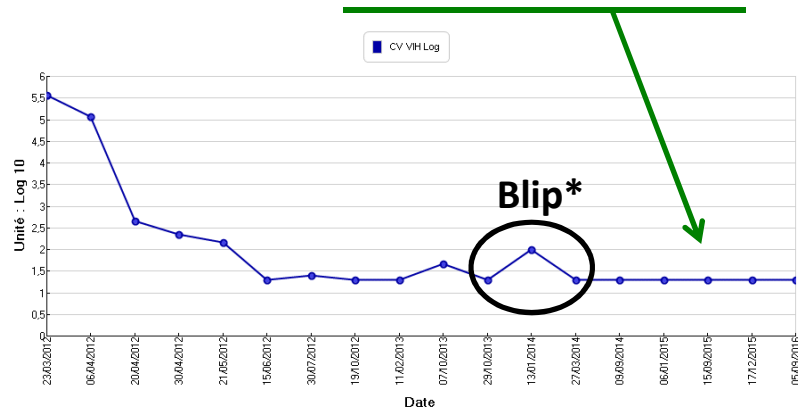
Efficacité des traitements, OUI à ~90% !



Les différentes situations d'échec virologique (1)

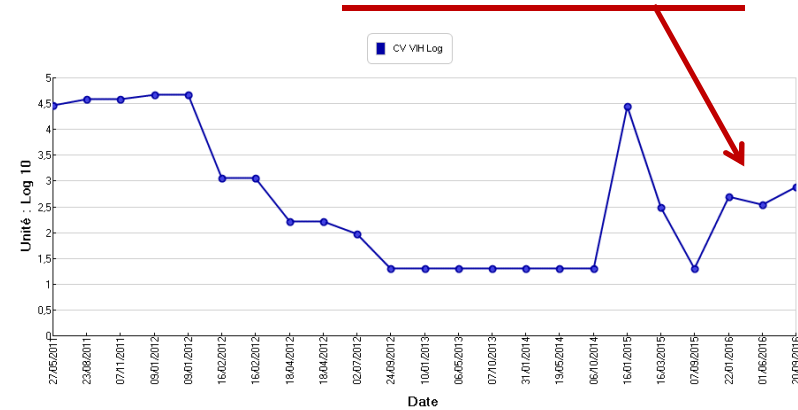
Définitions

Succès virologique (CV <50 cp/mL)



* **Définition** : Virémie transitoire <1000 cp/mL sur un prélèvement unique, non confirmée sur le prélèvement de contrôle au cours du mois suivant.
Pas de conséquence

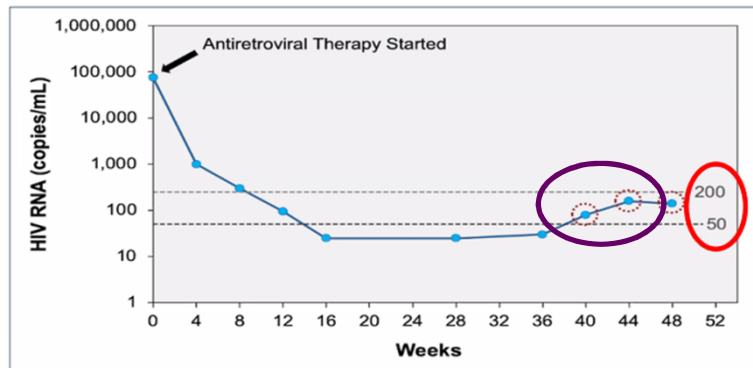
Echec virologique* (CV >200 cp/mL)



* **Définition** : Défaut de contrôle de la réplication virale sous TARV avec un ARN VIH-1 plasmatique >200 cp/mL.

On distingue :

- **Echec initial** : persistance d'une CV >50 cp/mL à M6 de l'instauration du TARV
- **Rebond virologique** : CV >50 cp/mL après une période de succès virologique, confirmé sur deux prélèvements successifs



Low Level Viremia ou Non Suppressible Viremia* (CV=50-200 cp/mL)

* **Définition** : réplication résiduelle ou relargage de matériel génétique à partir des réservoirs

- Si observance OK, PK OK et résistance 0,
- pas d'évolution vers un échec virologique
- pas d'intérêt à intensifier le TARV

4-8% des PvVIH ayant atteint le succès virologique (CV <50 copies/mL) sous TARV développeraient une NSV dans leur histoire

Les différentes situations d'échec virologique (2)

Conséquences

- **Risque d'accumulation de mutations de résistance**
- **Risque d'enrichissement de la population virale en virus de tropisme non R5**
- **Risque de détérioration immunologique**
- **Risque de progression clinique**

Les différentes situations d'échec virologique (3)

Conduite à tenir

- ✓ **Evaluer l'observance (en particulier rechercher des effets indésirables)**
- ✓ **Rechercher les interactions médicamenteuses possibles**
- ✓ **Effectuer des dosages pharmacologiques des antirétroviraux**
- ✓ **Réaliser un test génotypique de résistance**

Tests de résistance : 2 approches

- **Tests phénotypiques**

Culture cellulaire de l'isolat viral du patient

ou

Tests utilisant des virus recombinants (RVA) incluant le gène du virus du patient

Mesure *in vitro* des concentrations de la drogue inhibant 50% ou 90% de la réplication virale (CCI50, CI90)

- Technique extrêmement longue, Coût très important
- Pas d'avantage sur les tests génotypiques en pratique clinique
- Intérêt pour l'étude de nouvelles drogues ou dans le cadre de protocoles de recherche.

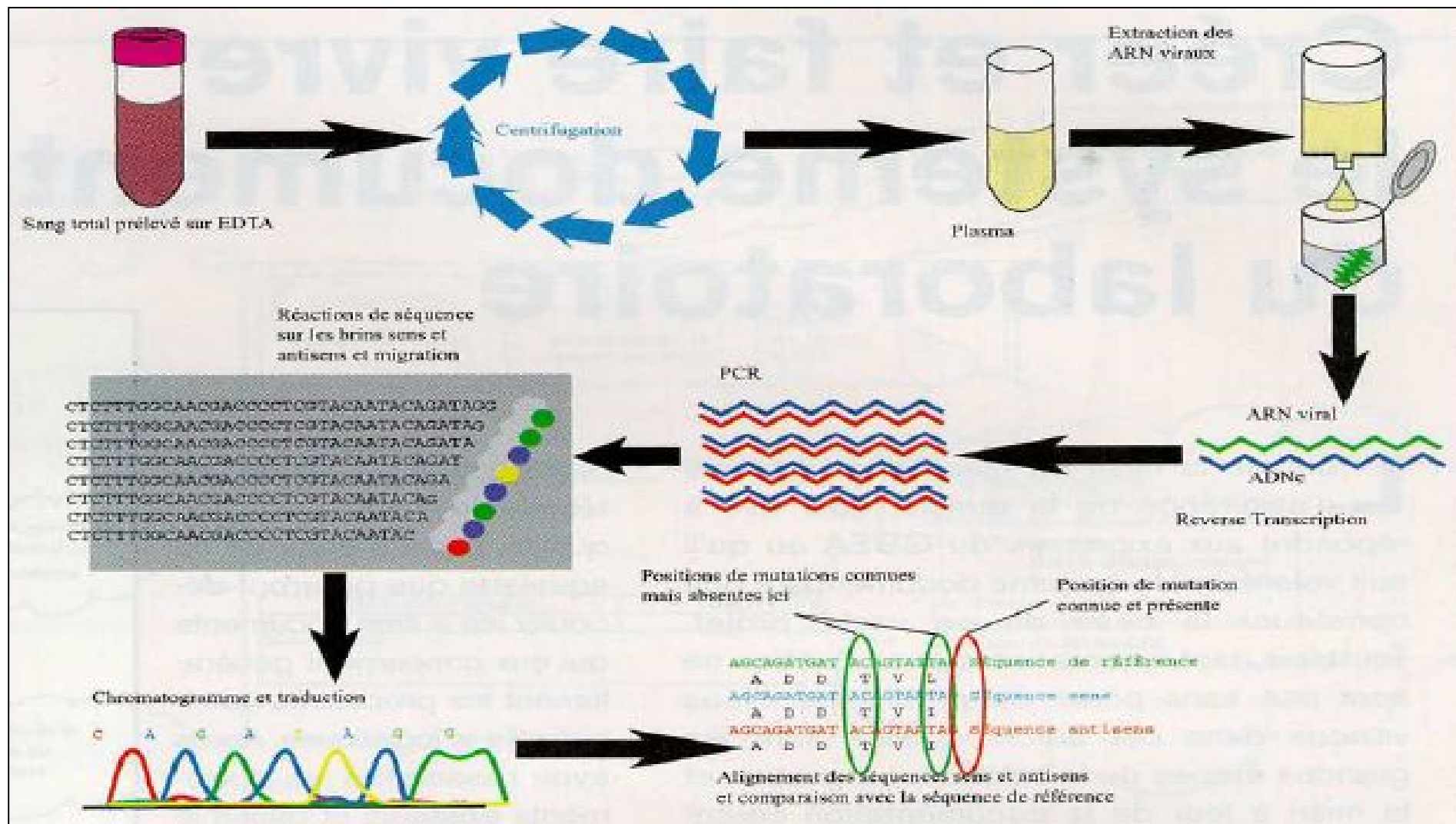
- **Tests génotypiques**

Recherche par **séquençage direct** des mutations de résistance sur les gènes codant la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase reconnues comme étant associées à la résistance aux ARV.

- Techniques **standardisées**, Bonne faisabilité, Bonne reproductibilité (CQ), Coût important
- **Algorithmes d'interprétation avec mises à jour régulières (à partir des données *in vitro*, des essais cliniques ou de la vraie vie*)**

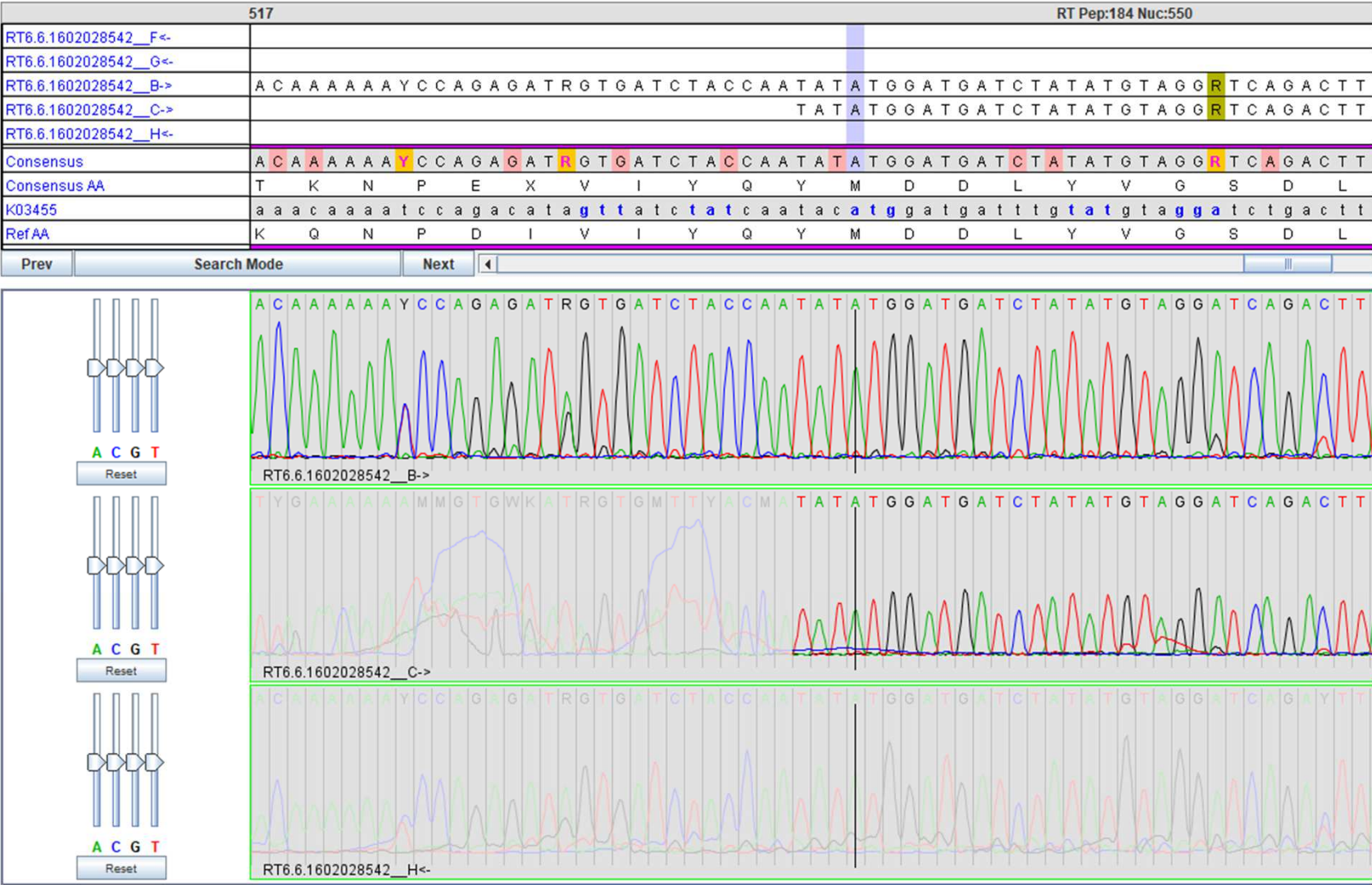
* Corrélation entre le profil de mutations et la réponse virologique vis-à-vis de l'ARN étudié

Principe



Test génotypique de résistance du VIH1 aux ARV sur ARN

Résultats (1)



M184

Résultats (2)



M184M/V

Interprétation (1) April 2024 - Version n°35

ANRS – MIE VITOLOGY NETWORK: RESISTANCE GROUP GENOTYPE INTERPRETATION: NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

	Mutations associated with resistance	Mutations associated with « possible resistance »
EFV	<ul style="list-style-type: none"> • L100I • K101E • K103H/N/S/T [1] • V106M [2] • E138K [12, 13] • Y181C/I • Y188C/L • G190A/C/E/Q/S/T/V • P225H • M230L 	
NVP	<ul style="list-style-type: none"> • A98S (for HIV-1 subtype C only) [3] • L100I • K101E • K103H/N/S/T [1] • V106A/M [2] • Y181C/I • Y188C/H/L • G190A/C/E/Q/S/T/V • M230L 	<ul style="list-style-type: none"> • E138K [13]
ETR	<ul style="list-style-type: none"> • At least 3 among: V90I, A98G, L100I, K101E/H/I/P/R, V106I, V179D/F/I/L/M/T, G190A/S, M230L [4, 7, 8, 9, 10, 11] • E138K [12, 13] • Y181C/I/V [5, 6] • H221Y [12,16] 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mutations among: V90I, A98G, L100I, K101E/H/I/P/R, V106I, V179D/F/I/L/M/T, G190A/S, M230L [4, 7, 8, 9, 10, 11] • E138A/G/Q/R/S [5, 6, 7, 8]
RPV	<ul style="list-style-type: none"> • K101E/P [9, 13] • E138A/G/K/Q/R/S [12, 13, 14] • V179L [9] • Y181C/I/V [13] • Y188L [9] • F227C [9] • H221Y [13] • M230I/L/V [9] • L100I + K103N/S [9, 15] • L100I + K103R + V179D [15] 	<ul style="list-style-type: none"> • A98G [22]

<https://hivfrenchresistance.org>

Interprétation (2)



TEST GENOTYPIQUE DE RESISTANCE DE VIH-1 AUX ANTIRETROVIRAUX

Service de Virologie - Site Paul Brousse
Tél: 01 45 59 33 42 / Fax: 01 45 59 37 24



Nom	Date échantillon	06/09/2016	Prélèvement	Plasma
Prénom	No dossier	1609015759	HIV RNA [c/ml]	23097
Date naissance	Hôpital	BICETRE	Sous-type	CRF45_cpx
ID patient	Service	USR	Tropisme [10%]	CCR5
	Prescripteur	Dr Cheret	FPR [%]	52.6

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)				
Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)	184V	3	Red	R - Resistance
Abacavir (ABC)	184V, 215N, 215S, 215Y	2	Yellow	I - Possible resistance
Islatravir (ISL)	184V	3	Red	R - Resistance
Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF)	215N, 215S, 215Y	1	Green	S - Susceptible
Zidovudine (ZDV)	215N, 215S, 215Y	3	Red	R - Resistance

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)				
Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Doravirine (DOR)	181C	1	Green	S - Susceptible
Efavirenz (EFV)	181C	3	Red	R - Resistance
Etravirine (ETR)	181C	3	Red	R - Resistance
Nevirapine (NVP)*	181C	3	Red	R - Resistance
Rilpivirine (RPV)	181C	3	Red	R - Resistance

Protease Inhibitors (PI)				
Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)	10I	1	Green	S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID)		1	Green	S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD)		1	Green	S - Susceptible
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	10I, 63P	1	Green	S - Susceptible

Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTI)				
Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Bictegravir (BIC)	138K	3	Red	R - Resistance
Cabotegravir (CAB)	138K	3	Red	R - Resistance
Dolutegravir BID (DTG_BID)	138K	1	Green	S - Susceptible
Dolutegravir QD (DTG_QD)	138K	3	Red	R - Resistance
Elvitegravir (EVG)	138K	3	Red	R - Resistance
Raltegravir (RAL)		1	Green	S - Susceptible

For provirus DNA, impact of stop codons and G->A mutations on ARV resistance is unknown.
(*) In presence of mutation 98S in RT for HIV-1 subtype C, Nevirapine (NVP) interpretation should be considered as resistant
ASI Drug Resistance Algorithm ANRS 2024.35/sg/b



TEST GENOTYPIQUE DE RESISTANCE DE VIH-1 AUX ANTIRETROVIRAUX

Service de Virologie - Site Paul Brousse
Tél: 01 45 59 33 42 / Fax: 01 45 59 37 24

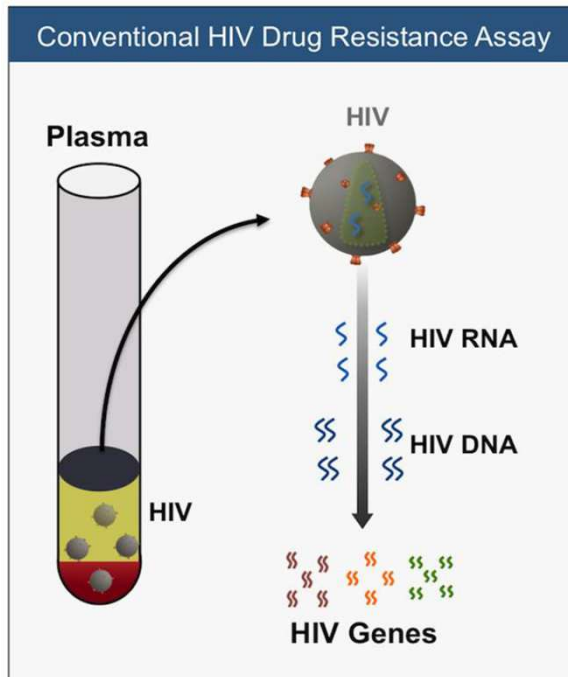


Nom	Date échantillon	06/09/2016	Prélèvement	Plasma
Prénom	No dossier	1609015759	HIV RNA [c/ml]	23097
Date naissance	Hôpital	BICETRE	Sous-type	CRF45_cpx
ID patient	Service	USR	Tropisme [10%]	CCR5
	Prescripteur	Dr Cheret	FPR [%]	52.6

Extra Parameters

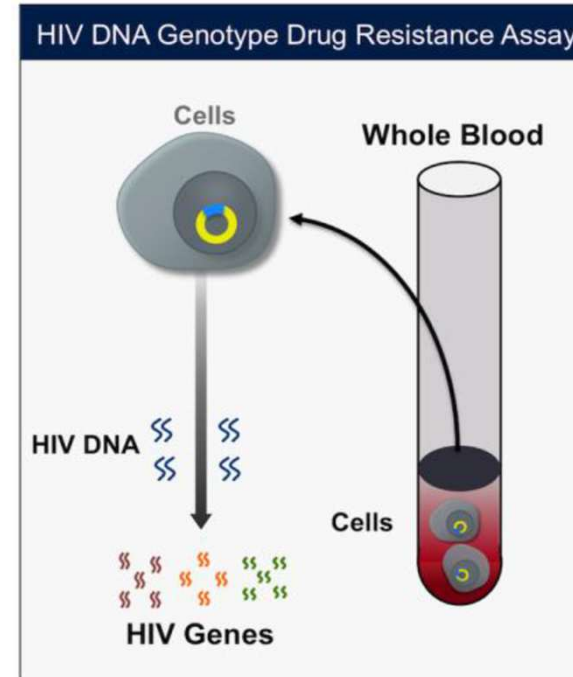
IDNS Version	v3_13_0(r32707)	Algorithm version	2024.35/sg/b
Drug Resistance	ANRS	Algorithm fingerprint	d79280625ebd4def2f6d1085f4837596
Algorithm fingerprint	d79280625ebd4def2f6d1085f4837596	Date de création du rapport	25.02.2025
NGS cut-off (%)	<not determined>	NGS Coverage cut-off (reads)	<not determined>
Mutations PR	3I, 10I, 13V, 15V, 19I, 20I, 35D, 36I, 37N, 41K, 63P, 69Q, 70R, 89M	Mutations RT	11Q, 20R, 21I, 35T, 49R, 60I, 122K, 123N, 123S, 135V, 139T, 139R, 169E, 169A, 173A, 174K, 177E, 178L, 181C, 184V, 200A, 207E, 211R, 211G, 214F, 215N, 215T, 215Y, 215S, 241M, 241V, 245Q, 250E, 251D, 276I, 276V, 277K, 283I, 288T, 291E, 291D, 292I, 293V, 297A, 313P, 313S
Mutations gp41	<not determined>	Mutations IN	10E, 72I, 101I, 107K, 107R, 112V, 113V, 123S, 125A, 127K, 134D, 135I, 135V, 138K, 138E, 167E, 188K, 188R, 193D, 193E, 193G, 201I, 203I, 203M, 208L, 211K, 211R, 212T, 212I, 212A, 212V, 218T, 218I, 232D, 234I, 265A, 265V, 269K, 269R, 283G

Les tests de résistance sur l'ARN / sur l'ADN



Test de résistance sur ARN
(Plasma, LCR, Liquide sérial...)
Virus répliatif

- CV plasmatique >50 cp/mL
- **Polymorphisme**
- **Résistances transmises**
- **Résistances acquises**



Test de résistance sur ADN
(sang total, culot globulaire, PBMC...)
Virus intégré

- CV plasmatique <50 cp/mL
- **Polymorphisme**
- **Résistances transmises**
- **Résistances archivées**

Indications des tests génotypiques de résistance aux ARV sur l'ARN viral

- Avant l'initiation du premier traitement, en primo-infection comme chez le patient chroniquement infecté naïf **pour objectiver une éventuelle transmission de virus résistant et définir le sous-type de VIH-1**
- En cas d'échec virologique en s'assurant que le patient est sous traitement antirétroviral au moment du prélèvement = à réaliser sous pression de sélection*, **afin de rechercher d'éventuelles mutations de résistance et de guider le choix thérapeutique**

Cas particuliers :

- Pour adapter la prophylaxie post-exposition en fonction du résultat du patient source si CV+
- Pendant la grossesse si la suppression virale n'est pas atteinte chez la mère
- En cas de symptomatologie neurologique dans le plasma et dans le LCR si CV+

* *↪ Un test de résistance réalisé après un arrêt du traitement = en l'absence de pression de sélection, et n'ayant pas objectivé de mutations de résistance ne sera pas informatif.*

Epidémiologie de la résistance du VIH-1 aux ARV

➤ Résistances transmises

- ✓ Fréquence de virus résistant à au moins 1 ARV de la classe thérapeutique chez les patients en primo-infection (en France en 2022)
 - INTI 1,61%
 - INNTI 14,46%
 - IP 1,20%
 - INI 4,02%
- ✓ Prévalence globale de virus portant au moins 1 mutation de résistance chez les patients dépistés au stade chronique de l'infection et naïfs de traitement
 - dans le gène de la RT ou la protéase : 10,8% (en France en 2016)
 - dans le gène de l'intégrase <1% (en Europe en 2018-21)

➤ Résistances acquises

- ✓ Fréquence de virus résistant à au moins 1 ARV de la classe thérapeutique chez les patients traités et en échec virologique (en France en 2014)
 - INTI 36%
 - INNTI 32%
 - IP 20%
 - INI 12%
- ✓ 50% des PvVIH ayant une CV comprise entre 51 et 200 copies/mL ont un virus porteur d'au moins 1 mutation de résistance

Indications des tests génotypiques de résistance aux ARV sur l'ADN proviral

- Chez les patients en succès virologique (CV<50 cp/mL) en cas de changement de traitement et/ou un allègement thérapeutique **si absence de test de résistance sur ARN antérieur**
- Chez les patients traités avec une LLV (CV entre 50 et 200 cp/mL) **si échec du test de résistance sur ARN**

↪ Un test de résistance sur ADN n'est pas recommandé si des tests de résistance sur ARN sont disponibles à chaque échec thérapeutique

Les tests génotypiques sur l'ARN viral

Limites :

- ✓ La lecture des séquences requiert de l'expérience
- ✓ Les algorithmes d'interprétation doivent être régulièrement actualisés au regard des nouvelles connaissances
(ANRS MIE : <https://hivfrenchresistance.org>, Stanford database, Rega institute)
- ✓ Technique longue (20 tests / semaine / technicien)
Technique assez coûteuse
- ✓ Les populations virales minoritaires (<15-20%) ne sont pas détectées
- ✓ **Lorsque la CV est faible, le variant viral amplifié n'est pas forcément représentatif des variants viraux circulants**
- ✓ **2 à 5% des isolats ne sont pas amplifiables (CV faible, variabilité génétique)**

Les tests génotypiques sur l'ADN proviral

Limites : interprétation délicate

✓ Faible sensibilité

J Antimicrob Chemother 2011; **66**: 709–712
doi:10.1093/jac/dkq544 Advance Access publication 26 January 2011

Historical HIV-RNA resistance test results are more informative than proviral DNA genotyping in cases of suppressed or residual viraemia

Marc Wirden^{1,2*}, Cathia Soulie^{1,2}, Marc-Antoine Valantin^{2,3}, Slim Fourati^{1,2}, Anne Simon⁴, Sidonie Lambert-Niclot^{1,2}, Manuela Bonmarchand⁴, Cyril Clavel-Osorio^{2,3}, Anne-Genevieve Marcelin^{1,2}, Christine Katlama^{2,3} and Vincent Calvez^{1,2}

"In clinical practice, it is **useful** to have **historical HIV RNA** genotypes; but if they are not available, a **DNA genotypic** test could serve as an **alternative**."

"In a real-life setting, genotyping on PBMC does provide information with **good PPV** when compared to past RNA sequencing. However, **negative results** from PBMC must be interpreted with **caution**."

(même en NGS si ADN proviral faible)

✓ Présence importante dans le réservoir de virus défectifs

La présence fréquente d'hypermutations G vers A qui résulte de l'activité mutagène de la protéine cellulaire APOBEC3G/3F, et non pas due à l'archivage de mutations de résistance suite à un échec thérapeutique, peut générer certaines mutations connues comme étant associées à la résistance. Les virus porteurs de ces hypermutations peuvent être défectifs et l'interprétation doit avoir lieu en RCP.

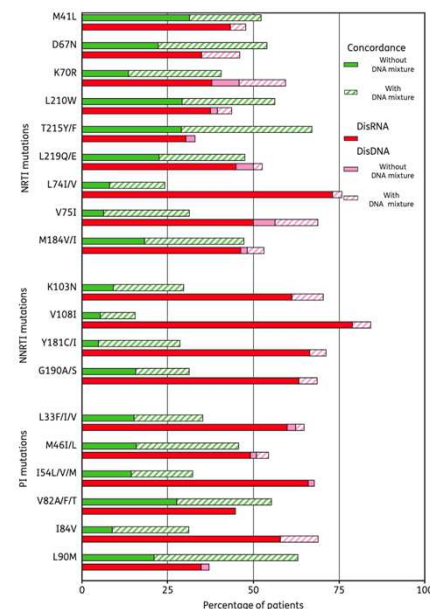


Figure 1. Percentage distribution of patients as a function of the discordance or concordance between the DNA genotype and the entire history of standard plasma RNA test results. There was concordance when the mutation was present in the proviral DNA and at least once in the history of plasma RNA testing. There was discordance when the mutation was present in the DNA but never detected in RNA (DisDNA) or absent from DNA but detected at least once in RNA (DisRNA). The percentage of patients with the mutation as mixture (both wild-type and resistant codon) is shown for DNA but not for RNA where it was negligible.

Séquençage direct (Sanger) / à haut débit (NGS)

En pratique clinique,
pas de recommandation à ce jour pour privilégier
le choix d'une technique par séquençage direct ou à haut débit

MAIS

➤ Séquençage SANGER :

- ✓ Les populations virales minoritaires <15-20% ne sont pas détectées
- ✓ A ce jour, plus de technique automatisée. **Uniquement technique manuelle** selon le protocole ANRS MIE
- ✓ Technique **assez coûteuse**

➤ NGS :

- ✓ Les populations virales minoritaires 0,1-1% peuvent être détectées, toutefois
 - l'interprétation est délicate : **il faut définir des seuils de variants résistants minoritaires cliniquement pertinents en fonction des schémas thérapeutiques utilisés**
 - **l'impact clinique n'a été démontré que pour les INNTIs de 1^{ère} génération et le maraviroc**
- ✓ **Technique automatisée disponible**
- ✓ Technique **très coûteuse**

Interprétation des tests de résistance

➤ Réinterprétation des tests de résistance antérieurs

Les algorithmes étant régulièrement actualisés, il est recommandé d'effectuer une nouvelle interprétation d'un test de résistance antérieur avec l'algorithme le plus récent

➤ Test de résistance cumulé

(= addition de toutes les mutations de résistance présentes au dernier test à celles antérieurement identifiées)

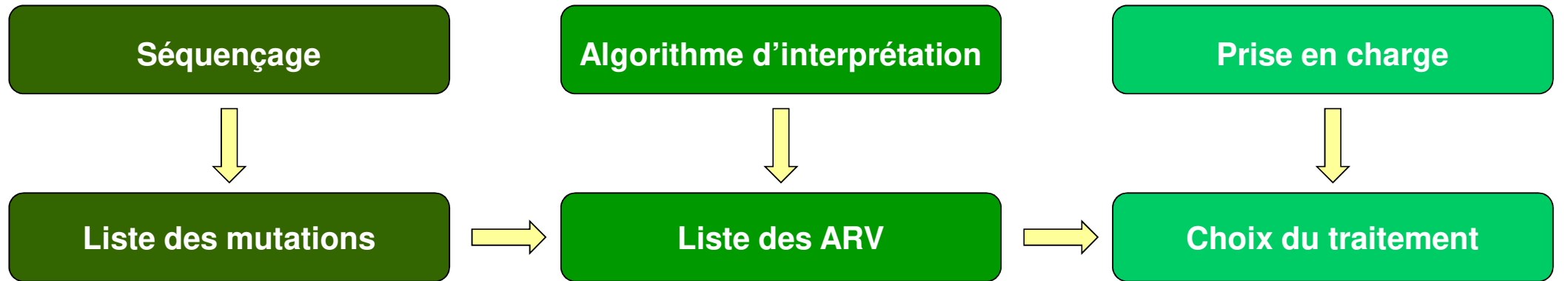
Il est recommandé de tenir compte des mutations détectées sur le dernier test de résistance, mais également de toutes celles détectées dans les tests de résistance antérieurs. En effet en raison de la dynamique des quasi-espèces virales et de l'archivage des mutations de résistance dans les cellules réservoirs chez un même individu, il y a un intérêt à établir un test de résistance cumulé, en particulier pour les INNTI, mais aussi pour certains INTI.

= Le test de résistance cumulé retrace l'historique de l'émergence et de l'archivage des mutations de résistance.

Toutefois il ne tient pas compte de l'évolution des mutations de résistance notamment de leur décroissance. Son interprétation est probablement à nuancer selon le type de mutation, le niveau du réservoir et les paramètres immuno-virologiques antérieurs. La possibilité de recyclage d'ARV nécessite une réévaluation en RCP.

➤ En présence de mutations de résistance retrouvées sur des tests de résistance antérieurs, mais non retrouvées sur le test actuel, l'interprétation dépend des mutations (avec la nécessité d'être plus prudent en cas de barrière génétique faible), de la date du test antérieur, de l'histoire clinique et thérapeutique du patient. Il est recommandé de discuter systématiquement de ces situations en RCP

Test de résistance et prise en charge thérapeutique



Analyse de
la séquence nucléotidique

- Absence de résistance
- Résistance possible
- Résistance

- Histoire thérapeutique
- Génotypes antérieurs
- Adhérence/Tolérance
- Dosage ARV

Multidisciplinarité