

# Infection chronique et résistance aux antiviraux : exemple du VIH

E André- Garnier  
Laboratoire de Virologie  
CHU Hotel Dieu  
[elisabeth.andre@chu-nantes.fr](mailto:elisabeth.andre@chu-nantes.fr)

# Rappel sur les ARVs

# Introduction sur les ARVs

- Passage d'une infection inévitablement mortelle à **une infection chronique** (intégration du génome virale dans le génome de l'hôte = réservoir)
- Aucun traitement ne permet de guérir de l'infection à ce jour : Les Anti rétroviraux sont virostatiques
- Effets secondaires court et long terme (stratégie d'allègement)
- Développement de résistances virales au traitement

## Prévention thérapeutique

- toujours pas de vaccin
- Positionnement du traitement en pré-exposition chez les patients très exposés à un risque de contamination (Prep)=> Truvada® (Ténofovir disoproxil + emtricitabine) , en monothérapie tous les jours

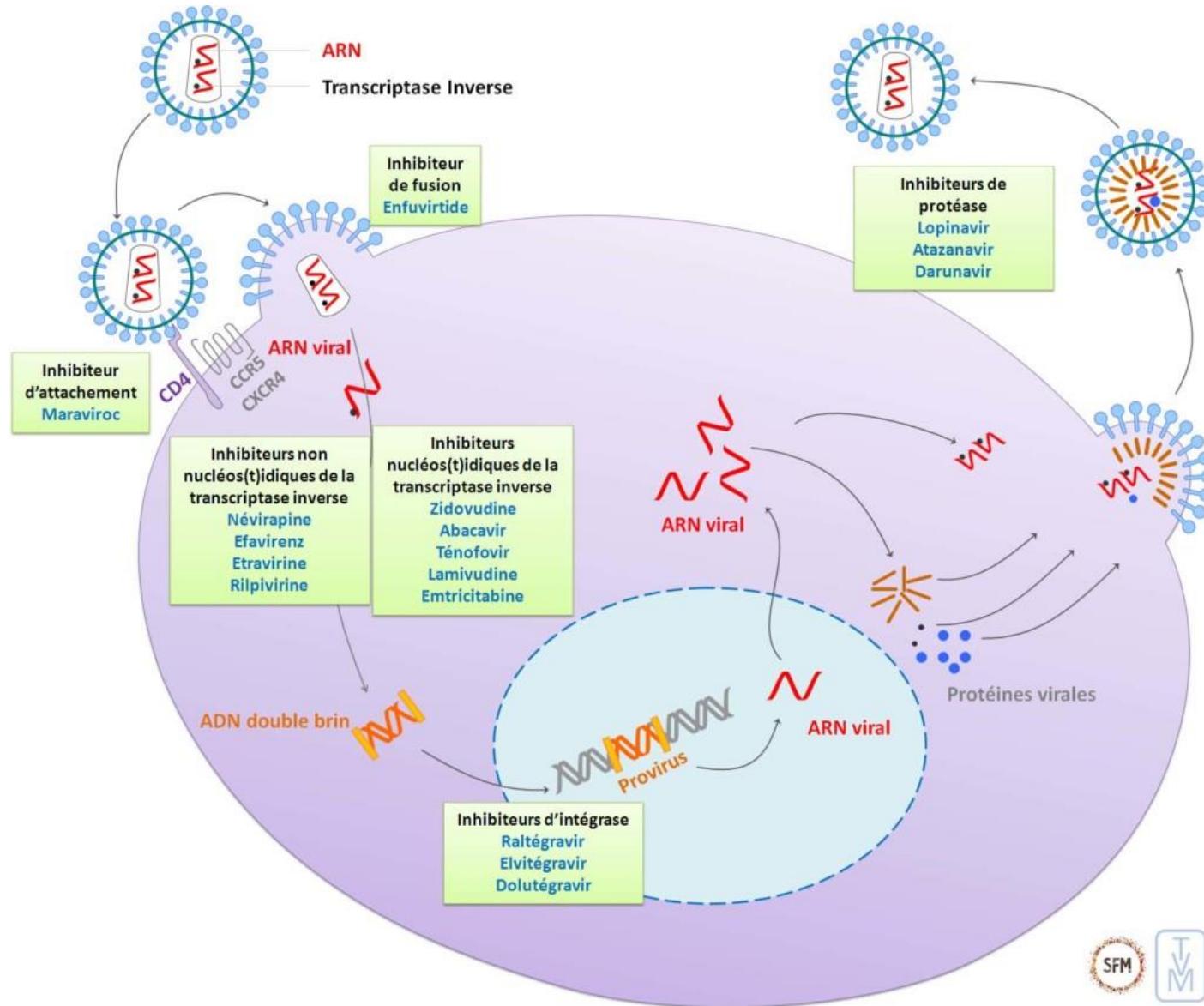
# Indications de la mise sous ARVs

- «Toute personne infectée par le VIH devrait commencer le traitement ARV le plus tôt possible» (quelque soit son taux de LT CD4+)
  - Nécessité de la préparation d'une observance à vie (Place de l'éducation thérapeutique)
- **A titre individuel**
  - Objectif principal du traitement ARV :  
=> Empêcher la progression vers le sida en maintenant ou en restaurant un nombre de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>
  - Rendre la CV plasmatique indétectable (< 50 cp/ml), ce qui maximalise la restauration immunitaire et minimalise le risque de sélection de virus résistants.
  - Si l'efficacité immunovirologique est l'objectif principal du traitement ARV, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément :
    - Meilleure tolérance possible, clinique et biologique, a court, moyen et long termes,
    - Amélioration ou préservation de la qualité de vie
    - Réduction de la transmission du VIH
- **Perspective de prévention collective**
  - Données nouvelles suggèrent que le traitement ARV pourrait constituer un outil performant de ↘ risque de transmission du VIH
  - Etudes observationnelles : ↘ risque de transmission sexuelle du VIH chez les patients sous traitement ARV
  - Etude longitudinale au sein d'une cohorte de couples séro-différents en Afrique : 92% d'efficacité protectrice du traitement ARV du partenaire infecté vis-a-vis du partenaire non infecté (IC 95 % 43 % – 99,8 %)
  - Souhait de ↘ risque de transmission sexuelle du VIH peut donc désormais constituer un argument recevable pour l'initiation d'un traitement ARV.

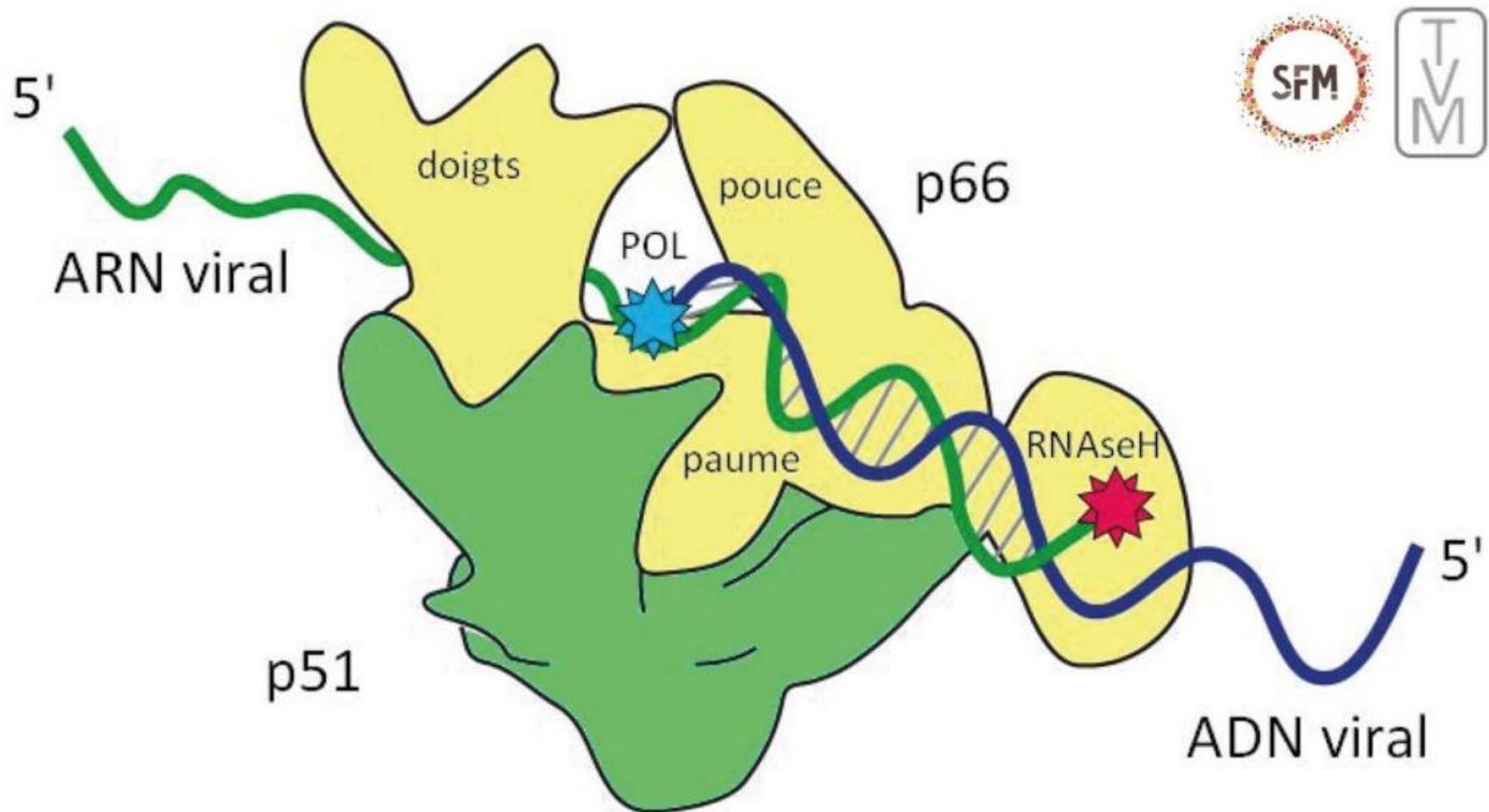
# Cibles thérapeutiques

- Les enzymes virales
  - ➔ la Réverse transcriptase (1989 pour les INTI et 1996 pour les INNTI)
  - ➔ la Protéase (1996)
  - ➔ l'Intégrase (2007)
- L'entrée du virus
  - ➔ Inhibiteurs de co-récepteurs Anti-CCR5 (2010)
  - ➔ Inhibiteurs de fusion (2005)

# Cibles des ARVs



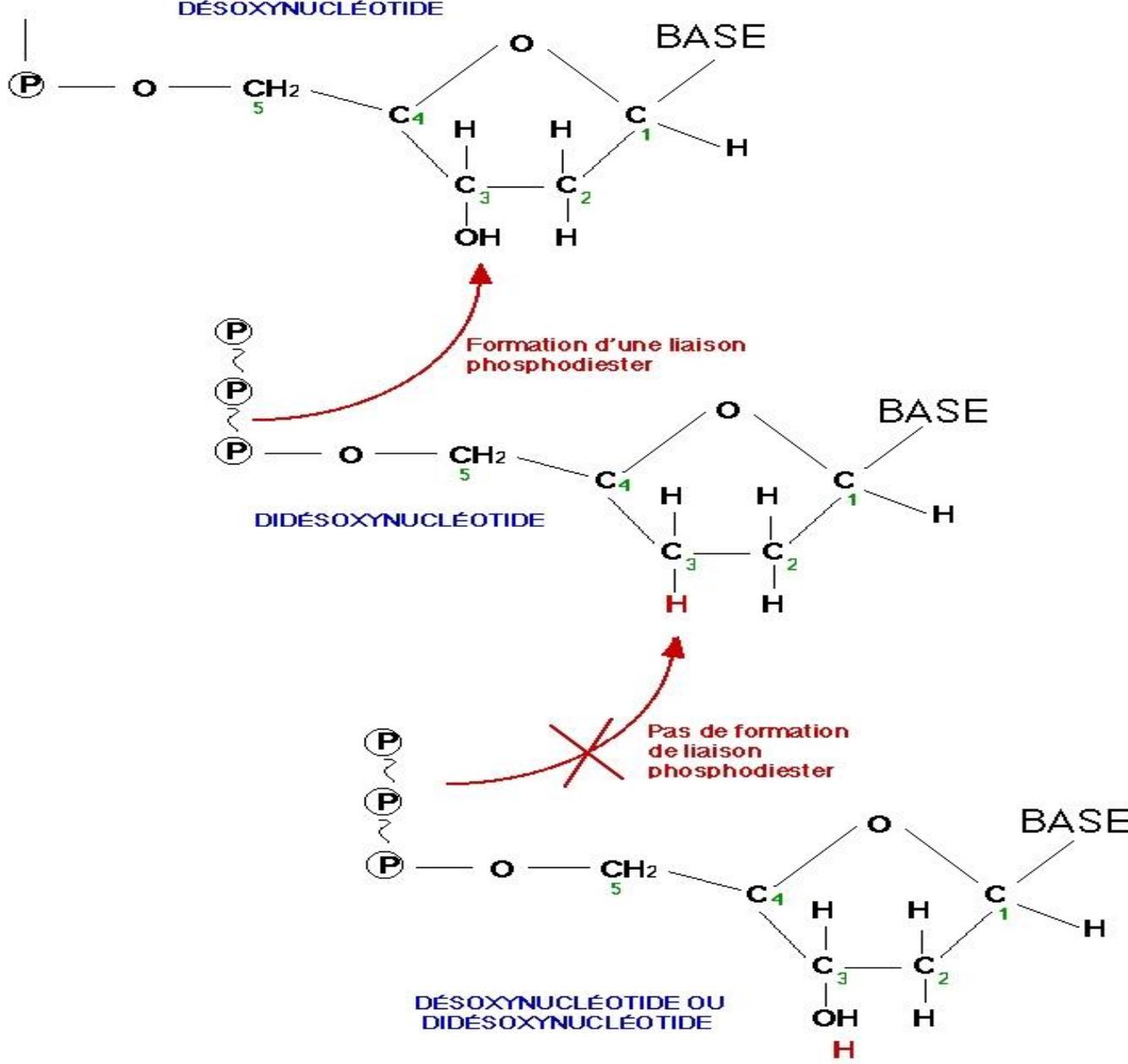
# Structure de la réverse transcriptase RT( ou Transcriptase inverse TI)



# Les inhibiteurs de la réverse transcriptase (RT)

- Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidique: INTI (1987)
  - terminateurs de chaînes dépourvus de groupement OH 3'
  - inhibition de la synthèse de l'ADNc par compétition avec nucléotides naturels
  - étape de phosphorylation intra-cellulaire
  - +ou – inhibiteur de l'ADN polymérase cellulaire pour les 1ers commercialisés: toxicité mitochondriale
    - Myopathie
    - Lipoatrophie
    - Neuropathies périphériques
    - Pancréatites

➔ Diminution +++ de la toxicité mitochondriale avec les dernières molécules Abacavir, Tenofovir et 3TC/FTC



## Mécanisme d'action des INTI

## INTI commercialisés : seul ou en combinaison

3TC*	Epivir ®	
FTC	Emtriva ®	
ABC	Ziagen ®	
ABC-3TC	Kivexa ®	
TFD-FTC**	Truvada ®	
TDF (ténofovir disoproxil fumarate )*	Viread ®	

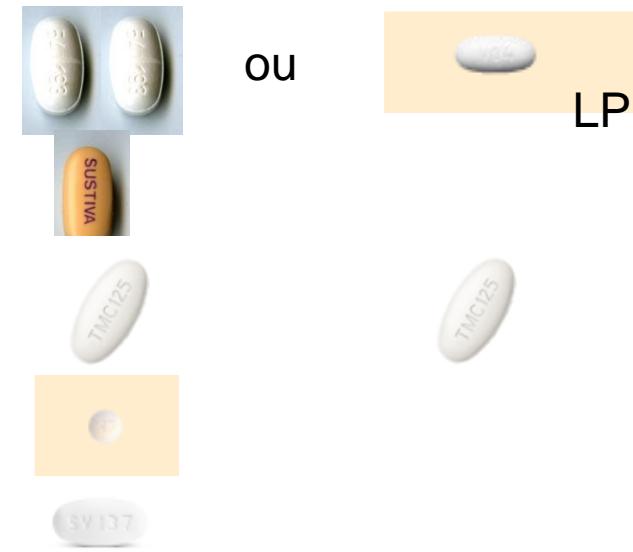
\*Utilisés dans le Traitement du VHB

\*\* Utilisés en Prep

# Inhibiteurs non nucléosidiques de la RT: INNTI (1996)

- Inhibition directe de la RT non compétitive
- Pas de transformation
- Inactifs sur le VIH2 et VIH1 du groupe O
- Toxicité et effets indésirables (1ere génération Névirapine, Efavirenz)
- Nouvelle génération :
  - Meilleure tolérance
  - barrière génétique plus importante pour l'étravirine et la doravirine

Névirapine	NVP	Viramune ® Viramune LP®
Efavirenz	EFV	Sustiva ®
Etravirine	ETR	Intelence ®
Rilpivirine	RPV	Edurant ®
Doravirine	DOR	Pifeltro ®

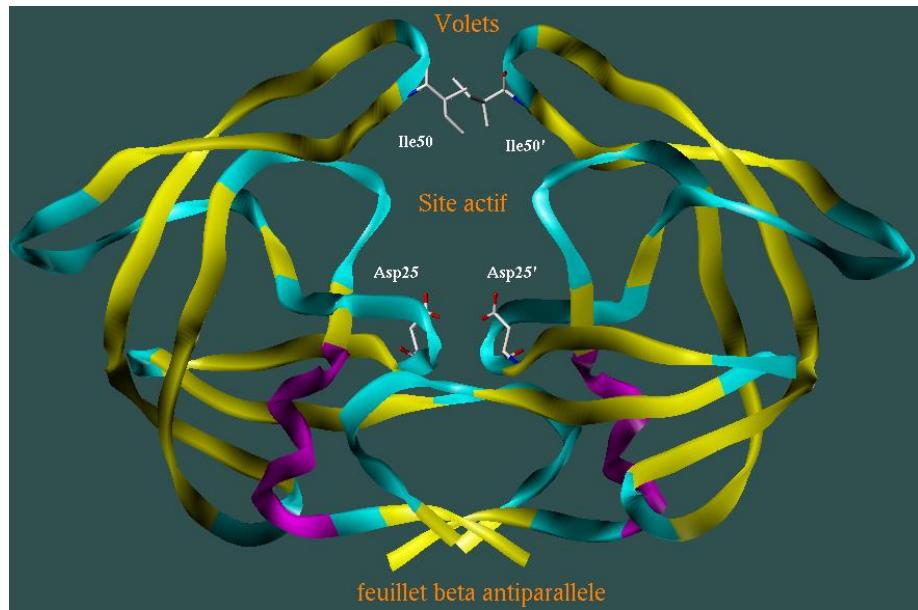


# Les inhibiteurs de la protéase (1996)

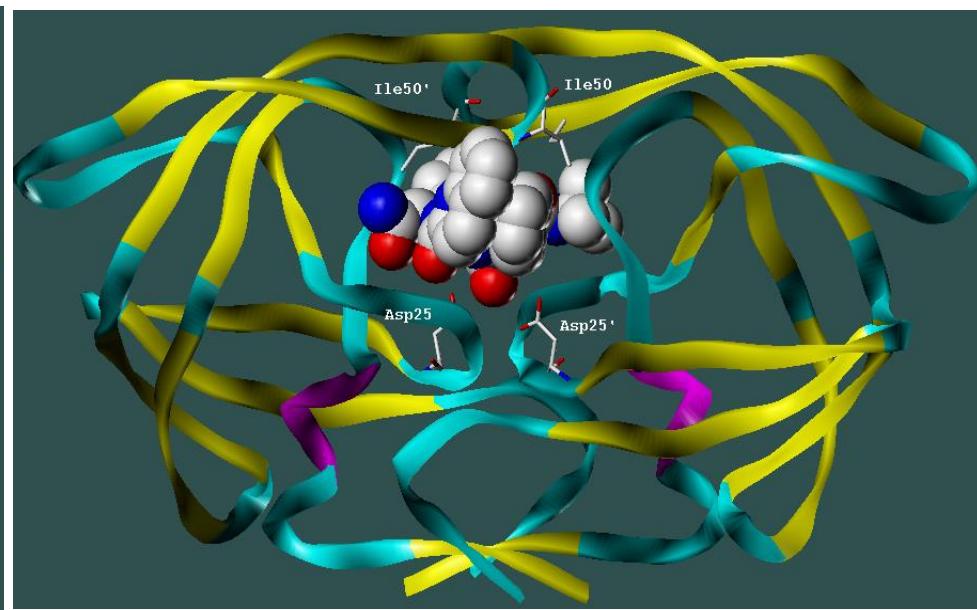
- Blocage de la phase tardive : clivage des protéines codées par gag et pol étape de maturation indispensable
- Métabolisés par le Cyto P450
  - Interactions médicamenteuses
  - Redistribution des graisses, troubles de la glycorégulation, hyperlipidémies
- 7 molécules commercialisées :
  - Molécules peptidomimétiques sauf la dernière TPV (non peptidique)
  - dernière génération : amélioration de la tolérance, diminution nombre de prise
  - combinaison avec le Ritonavir RTV (Boost) : amélioration de la pharmacologie

# Les inhibiteurs de la protéase mécanisme d'action

## Conformation ouverte (absence substrat)



## Conformation fermée (présence substrats protéiques ou inhibiteurs peptidomimétiques)



# IP commercialisées

Saquinavir	Invirase®
Indinavir	Crixivan ®
FosAmprenavir	Telzir ®
Atazanavir (ATV)	Reyataz ®
Lopinavir/r (LPV/r)	Kaletra ®
Darunavir (DRV)	Prezista ® 800 mg ou 600mg

Molécules non prescrites à ce jour



+



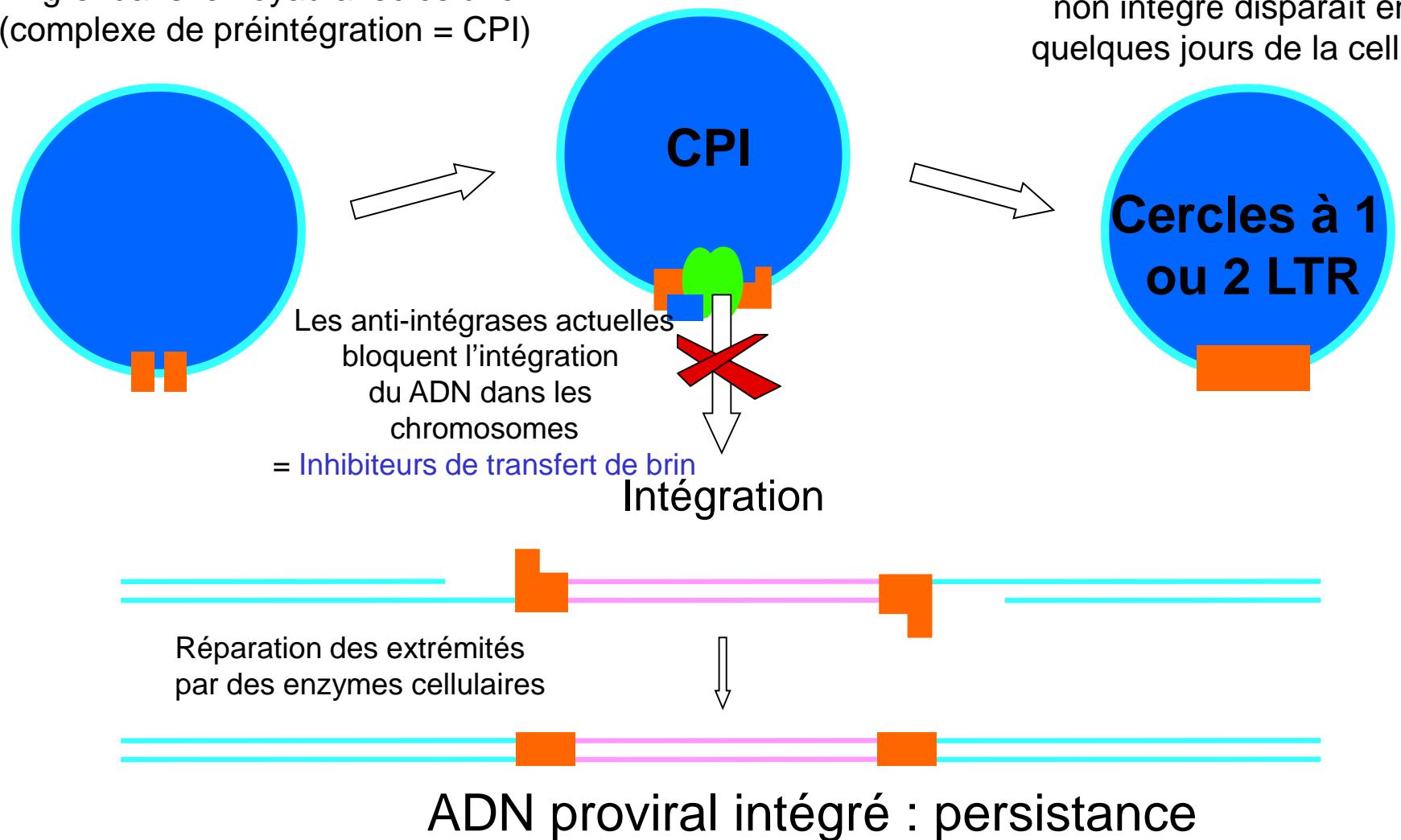
Ritonavir = boost



2ème génération

## Mécanisme d'action de l'intégrase et des anti intégrases

L'intégrase se fixe sur l'ADN viral et migre dans le noyau avec celui-ci (complexe de préintégration = CPI)



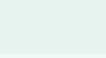
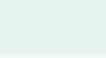
# Anti intégrases de première génération

- Raltégravir (RAL) Isentress® (2011)
  - VO 400 mg 2fs/jour
  - Pas de signes particuliers d'intolérance clinique ou biologique
  - Décroissance rapide de la CV
  - Moins d'interactions médicamenteuses/ IP
- Elvitégravir(EVG) (2014)
  - Doit être boostée
  - Utilisation sous une forme combo Genvoya®
    - Elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir alafenamide (TAF) Genvoya®
  - Un comprimé par jour
  - Bien toléré
  - Résistance croisée avec le raltégravir

# Anti intégrases : 2ème génération

- Caractéristiques communes
  - Bonne tolérance
  - Barrière génétique élevée
- Dolutégravir (DTG)TIVICAY®
  - 1 comprimé 50mg /jour
  - Utilisation en combinaison en comprimé unique
    - Dolutégravir-Kivexa-lamivudine (Triumeq ®)
- Bictégravir (BIC)
  - Utilisation en combinaison en comprimé unique 1/jour
    - Bictégravir-Tenofovir Alafénamide –Emtabiné (Biktarvy ®)
- Cabotégravir(CAB) Vocabria ®
  - 1ère INI utilisable en injectable en combinaison avec la Rilpivirine Rékambys

# Inhibiteurs d'intégrase

<b>RAL</b> <b>ISENTRESS®</b> raltegravir MSD		1 comprimé (400 mg), 2 fois/jour	 	à prendre au cours ou en dehors des repas
<b>DTG</b> <b>TIVICAY®</b> dolutégravir VIIV HEALTHCARE		selon le profil viral 1 comprimé (50 mg), 1 fois/jour  ou 1 comprimé 2 fois/jour	 	à prendre de préférence au cours d'un repas  à prendre au cours des repas
<b>ABC+3TC+DTG</b> <b>TRIUMEQ®</b> abacavir + lamivudine + dolutégravir VIIV HEALTHCARE		1 comprimé (600 mg abacavir + 300mg lamivudine + 50 mg dolutégravir ) 1 fois/jour		à prendre de préférence au cours des repas
<b>BIC+FTC +TAF</b> <b>BIKTARVY®</b> GILEAD		<b>BICTÉGRAVIR + EMTRICITABINE + TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE</b>  1 comprimé (50 mg bictégravir + 200 mg emtricitabine + 25 mg ténofovir alafénamide) 1 fois/jour		toutes les 24h à prendre au cours ou en dehors d'un repas
<b>CBG + RPV</b>  <b>VOCABRIA®</b> VIIV HEALTHCARE + <b>REKAMBYS®</b> JANSSEN		<p>Instauration orale optionnelle :</p> <p>1 comprimé de cabotégravir (30 mg) pendant 1 mois en association avec, 1 comprimé de rilpivirine (25 mg), 1 fois/jour pendant 1 mois.</p> <p>Injections d'initiation aux mois 1 et 2 : une injection de 600 mg (3mL) de cabotégravir en association avec une injection de 900 mg (3mL) de rilpivirine.</p> <p>A partir du mois 4, injection tous les 2 mois : une injection de 600 mg (3mL) de cabotégravir en association avec une injection de 900 mg (3mL) de rilpivirine.</p>	 toutes les 24h  	<p>à prendre au cours d'un repas</p> <p>bien suivre les recommandations</p>

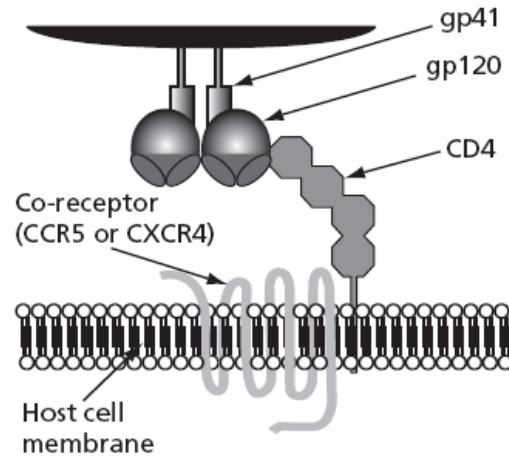
# Anti CCR5 : entrée du virus

➤Anti CCR5 : Maraviroc (MVC) Celsentri ®

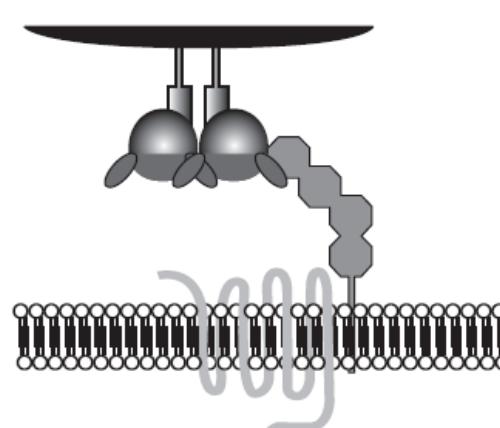


Figure 1. A model for HIV entry

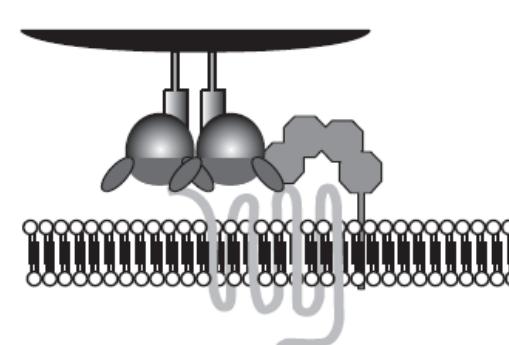
A



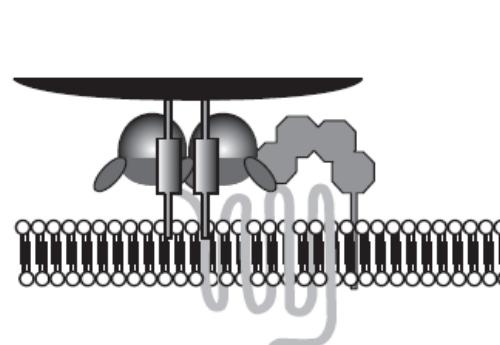
B



C



D



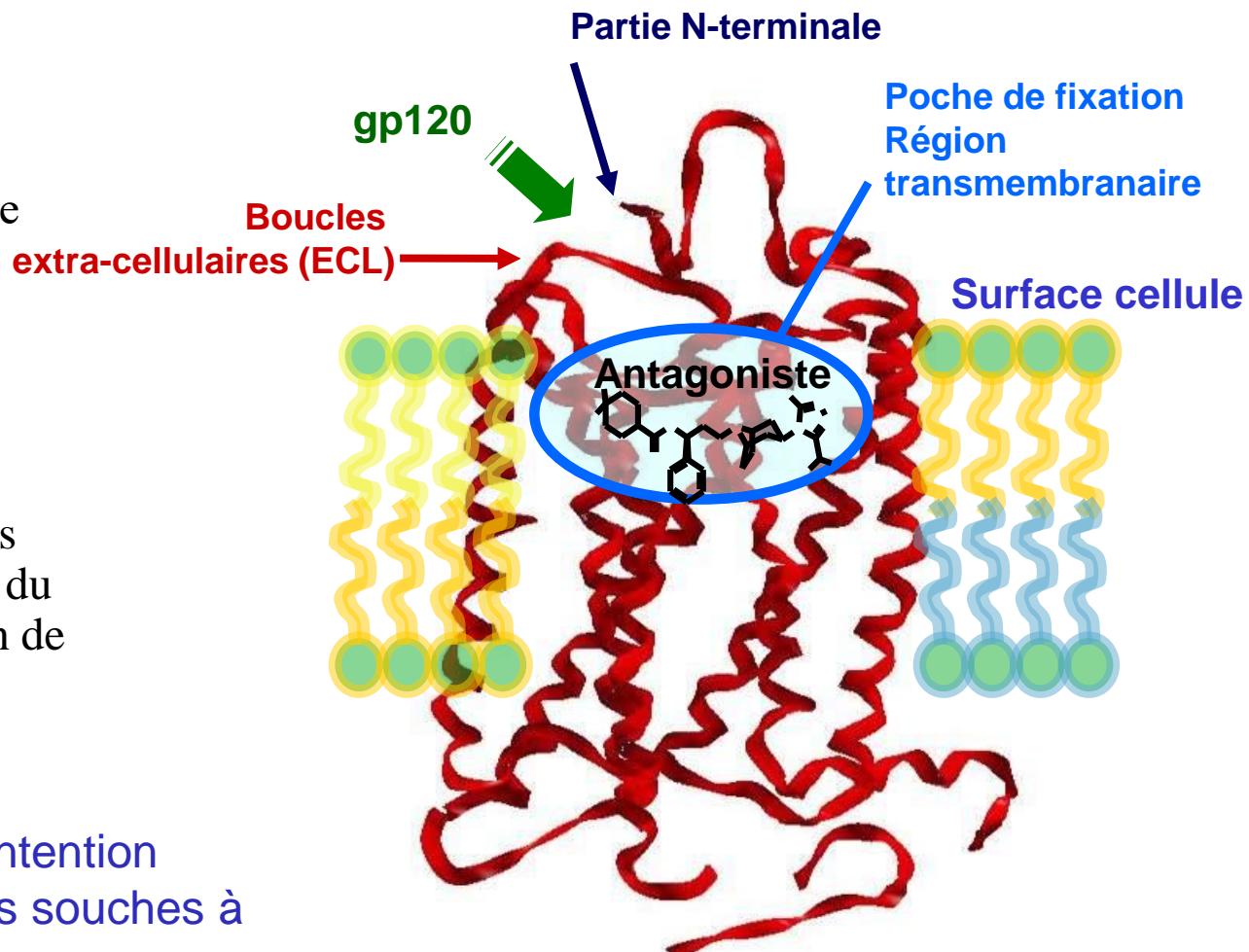
# Antagonistes du CCR5

## Mécanisme d'action

Fixation de l'antagoniste dans la région transmembranaire

→ Modification conformationnelle de la partie N-terminale et des boucles extracellulaires (ECL) gênant la fixation de la gp 120

- ⇒ Ttt non utilisé en 1ère intention
- ⇒ Actif uniquement sur les souches à tropisme CCR5



# Résumé des différents principaux traitements

Classes d'ARV	Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse = INTI	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse = INNTI	Inhibiteur de protéase = IP « - avir »	Inhibiteur d'intégrase = INI « - gravir »
<b>Mécanisme d'action</b>	Analogue des bases Effet terminateur de chaîne : absence de 3'OH	Inhibition de la TI par fixation sur un site allostérique	Peptidomimétique Molécule « leurre »	Fixation sur le complexe de pré-intégration
<b>Molécules</b>	Lamivudine Emtricitabine Abacavir Ténofovir : - Disoproxil - Alafénamide	Rilpivirine Etravirine Doravirine	Darunavir + Boost (inh enzymatique = ritonavir)	Raltégravir Dolutégravir Elvitégravir Bictégravir Cabotégravir

## Initiation de traitement en 2022

- Une **trithérapie** de première ligne associant 2 INTI avec un 3<sup>ème</sup> agent ou une **Bithérapie** associant un **INI** et un **INTI (DOVATO : Dolutégravir + Lamivudine )**
- Nombreuses options validées en termes d'efficacité immunovirologique
- Un choix **individualisé avec le patient** l'objectif étant d'atteindre un niveau maximal d'observance.
- Des recommandations
  - Françaises (dernière actualisation 2018)
  - Européennes (dernière actualisation 2020)

# Combinaisons en un seul comprimé

## INTI+INNTI

### ATRIPLA



Éfavirenz 600 mg  
Emtricitabine 200 mg  
Ténofovir DF 300 mg

1   
1x/jour  
50

Éviter les repas riches en gras.  
Pour éviter les effets diurnes au niveau du SNC, il est suggéré de prendre le médicament au coucher.

### DELSTRIGO



Doravirine 100 mg  
Lamivudine 300 mg  
Ténofovir DF 300 mg

1   
1x/jour  
50

### ODEFSEY



Rilpivirine 25 mg  
Emtricitabine 200 mg  
Ténofovir AF 25 mg

1   
1x/jour  
50

## INNTI +INI

### JULUCA



Dolutégravir 50 mg  
Rilpivirine 25 mg

1   
1x/jour  
50

## INTI + INI

### BIKTARVY



Bictégravir 50 mg  
Emtricitabine 200 mg  
Ténofovir AF 25 mg

1   
1x/jour  
30

### GENVOYA



Elvitégravir 150 mg  
Cobicistat 150 mg  
Emtricitabine 200 mg  
Ténofovir AF 10 mg

1   
1x/jour  
30

### STRIBILD



Elvitégravir 150 mg  
Cobicistat 150 mg  
Emtricitabine 200 mg  
Ténofovir DF 300 mg

1   
1x/jour  
70

### TRIUMEQ



Dolutégravir 50 mg  
Lamivudine 300 mg  
Abacavir 600 mg

1   
1x/jour  
50

### DOVATO



Dolutégravir 50 mg  
Lamivudine 300 mg

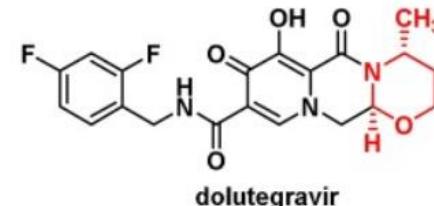
1   
1x/jour  
50

# Nouveautés depuis 2022...Long acting

- 1ère bithérapie injectable à LP... ou une administration IM tous les 2 mois!



- Cabotégravir VOCABRIA®, nouvel inhibiteur de l'intégrase (INI- analogue structural dolutégravir)
- Rilpivirine REKAMBYS® formulation injectable LP (INNTI)
- Non infériorité de la bithérapie LA vs trithérapie chez des patients contrôlés virologiquement



# Facteurs pris en compte individualisant le traitement en fonction du patient

- Le niveau de charge virale (< ou > à 100 000 copies/ml)
- **La tolérance** attendue du traitement
- **La facilité de prise** en fonction des conditions et du rythme de vie du patient
- **Les interactions médicamenteuses** attendues avec d'éventuels autres traitements concomitants
- **Les comorbidités**, en particulier cardio-vasculaire, rénale, hépatique, les conduites addictives et les troubles psychiatriques, l'existence d'une tuberculose
- Les résultats du **test de résistance génotypique pré-thérapeutique** (12% de souches avec des mutations de résistance initiales)
- Les conséquences potentielles d'un échec sur les options thérapeutiques ultérieures
- Les résultats de la recherche **de l'allèle HLA-B\*5701 pour dépister le risque d'hypersensibilité à l'abacavir**
- **Le coût** du traitement

# La Charge virale VIH pour le suivi de l'infection chronique

# Monitorage de la charge virale VIH

- En parallèle d'un suivi immunologique **CD4**
- Mesure la quantité de génome viral dans le plasma (expression en copies/ml et log copies/ml d'ARN VIH )

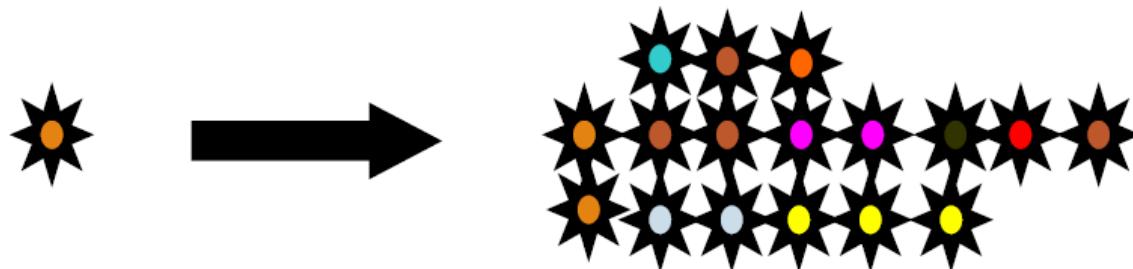
En moyenne CV initiale autour de 100 000 cp/ml (5 logcp/ml)
- **Patient traité**
  - à la mise sous traitement ARVs (1ère ligne)
    - CV à **J0 (en parallèle du génotype)**
    - Contrôle à **1 mois** : baisse de CV attendue =-1 log
    - Contrôle à **3 mois, 6 mois** (indétectabilité de la CV )
    - Contrôle **3 à 4 fois par an** fonction du reste du bilan
  - Si CV détectable au cours du suivi
    - Jamais indétectable : revoir Observance, PK, puissance association ARVs
    - Blip : rebond de CV lors d'un contrôle puis indétectabilité , faire un contrôle pour affirmer l'échappement
  - **Échappement virologique** (2CV de suite  $>50\text{cp/ml}$  ,  $1,3 \text{ logCp/ml}$ ): génotype et discussion nouvelle thérapeutique

# La résistance aux ARVs

# Evolution individuelle

## QUASI-ESPECE VIRALE

- En primo-infection, virus génétiquement très homogène dans l'organisme
- Infection dynamique, évolution de la population virale en raison des erreurs de la transcriptase inverse au cours de la réplication (une erreur tous les 10 000 nucléotides) : variabilité nucléotidique → Apparition progressive d'un **mélange complexe de variants qui évoluent de façon différente et parfois indépendante au niveau des différents tissus et cellules** = quasi-espèce virale au sein des individus infectés

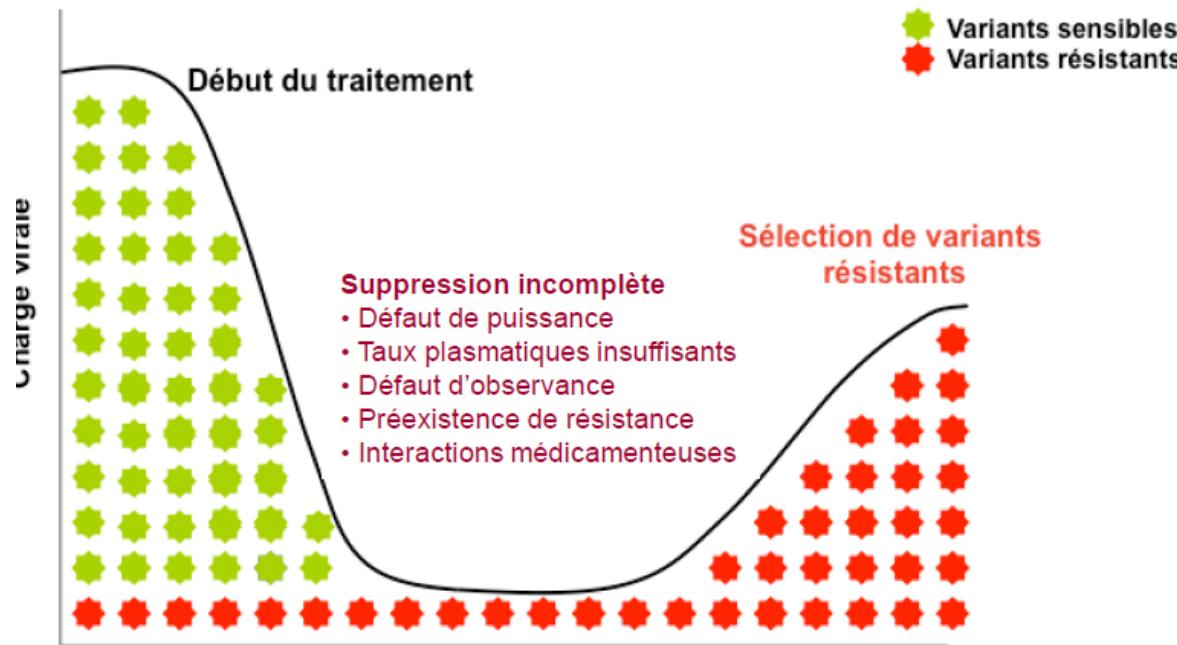


- Conséquences : grand pouvoir d'adaptation, échappement aux réponses immunitaires et échappement possible aux thérapeutiques antirétrovirales par sélection des mutants résistants au sein de la quasi-espèce



# Emergence de Résistance

- En l'absence d'ARV : le virus sauvage/sensible est le plus adapté et le plus prévalent de la quasiespece virale
- Sous pression de sélection anti rétrovirale : les variants résistants peuvent émerger en raison de leur avantage réplicatif dans certaines circonstances

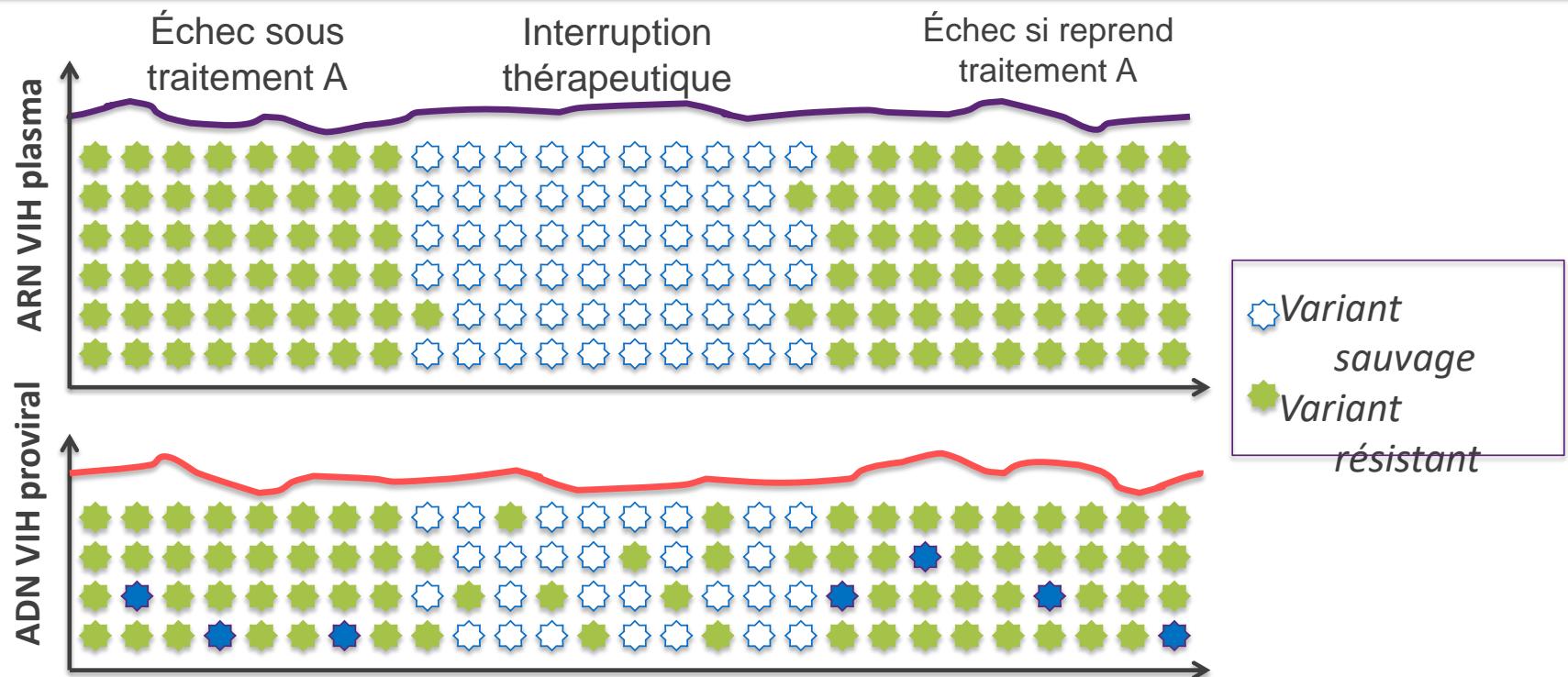


**Génotypage de Résistance** au VIH: identification de **mutations** dans l'un des 4 gènes codant pour les protéines cibles (RT, Prot, gp41, gp120, intégrase) capables de diminuer la sensibilité aux ARVS

## Facteurs favorisants l'émergence de virus résistants

<b>Traitemen t antérieur</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Variants résistants sélectionnés précédemment</li><li>•Archivage des mutations dans les sanctuaires et ré-émergence lors de la réintroduction du ttt</li></ul>
<b>Stade de la maladie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Risque plus important d'échec si stade avancé</li></ul>
<b>Puissance ARV</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Risque en cas de combinaison sub-optimale d'ARVs (recommandations)</li></ul>
<b>Observance patient</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Mauvaise observance ou arrêt thérapeutique risque de concentration sous optimale contribuant à l'émergence rapide de mutations</li></ul>
<b>Concentration de l'ARV</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Variation individuelles du métabolisme et de la PK: modification des C° intra cellulaire avec risque d'émergence mutation</li></ul>

# Problématique de la Résistance Archivée



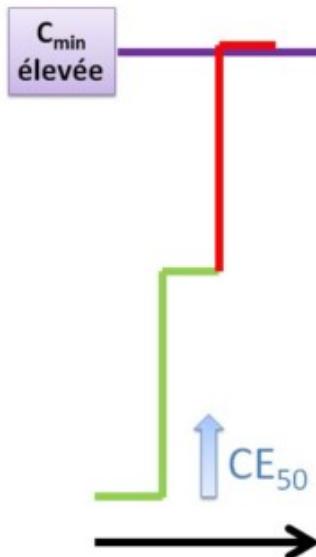
Le virus muté s'intègre dans le génome de l'hôte et est donc archivé

# Barrière génétique aux ARVs

## Barrière génétique faible

Forte baisse de sensibilité pour une mutation et  $C_{min}$  élevée  
→ Une seule mutation engendre un haut niveau de résistance

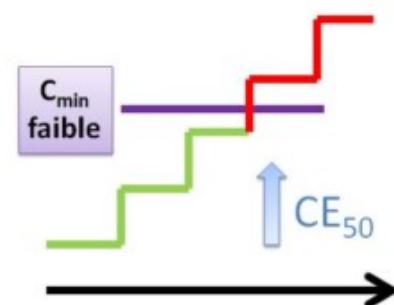
- 3TC/FTC
- INNTI (EFV, NVP et RPV)
- INI de 1<sup>re</sup> génération (RAL et EVG)
- Inhibiteur de fusion



## Barrière génétique intermédiaire

Changement modéré de sensibilité pour une mutation et  $C_{min}$  faible  
→ Une à deux mutations diminuent la sensibilité

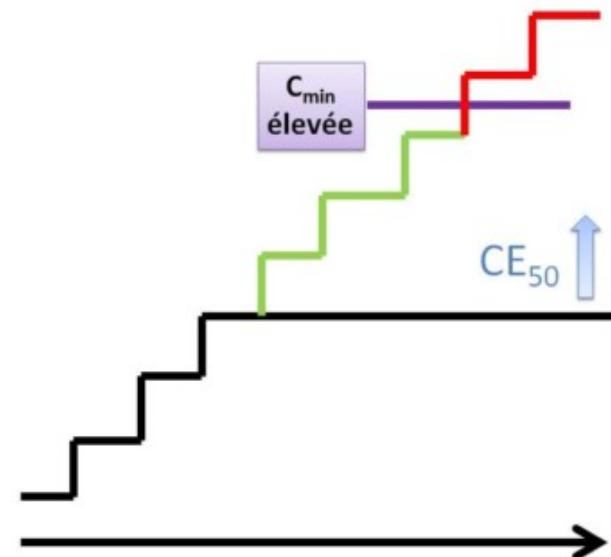
- AZT, TDF, ABC
- ETR



## Barrière génétique élevée

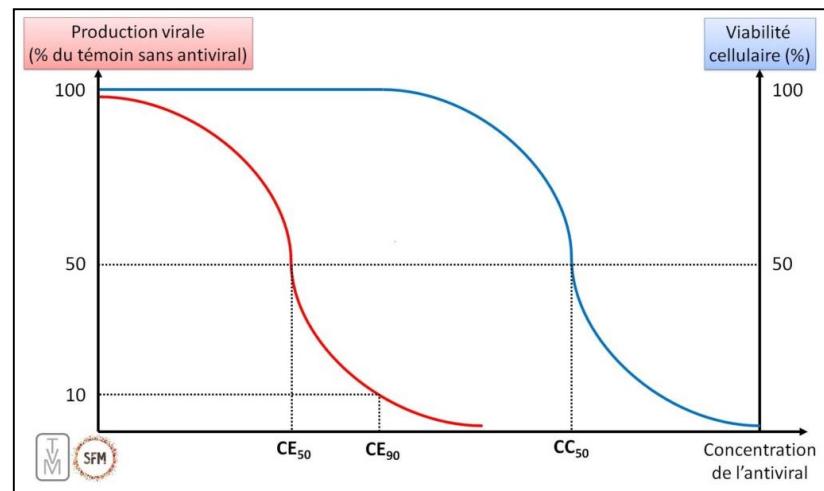
Peu de modification de la sensibilité pour une mutation et  $C_{min}$  élevée  
→ Plusieurs mutations diminuent la sensibilité

- IP potentialisés par ritonavir ou cobicistat
- INI de 2<sup>re</sup> génération (DTG)



# Tests phénotypiques réservés à la recherche

- Méthode **RVA** (Recombinant Virus Assay)
    - Construction d'un virus recombinant : souche de laboratoire ayant incorporé le fragment amplifié par PCR (RT ou Prot)
    - Culture différentes concentrations d'ARVs
    - Comparaison avec le virus sauvage de la CI50 ou CI90
  - Test réservé à la recherche
    - Technique lourde, onéreuse
    - Pas de bénéfice démontré en pratique clinique/génotype
- **Méthode de référence en pratique quotidienne d'évaluation de la résistance : GENOTYPE**



# Indications du test génotypique de recherche de résistance

- À la découverte de la séropositivité
  - Infection par une souche présentant des mutations (12% des cas )
  - Détermination du sous type
- Echecs thérapeutiques
  - Mise en évidence des mutations de résistance (sur la 2ème CV  
 $>50\text{cp/ml}$ )
  - Choix d'un nouveau traitement en fonction des molécules efficaces
- Méthode de routine : méthode de sanger
  - Détection des populations virales mutées représentant au moins 20% de la population virale

# La technique de génotypage par la méthode sanger

# Les étapes du génotypage VIH en méthode Sanger

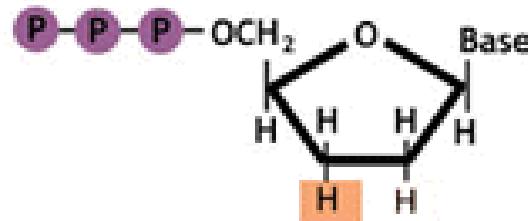
- **Extraction** à partir d'un plasma EDTA :
  - extracteur automatisé (Qiasymphony) 1000 µl =50 µl d'extrait réalisation de l'amplification sur 5µl
- **Amplification** des gènes cibles : RT, PROT, (Gp41, intégrase), Gp120
  - RT : construction d'un cDNA
  - Nested PCR: augmentation de la sensibilité
- **Séquençage** : détermination de la séquence nucléotidique d'un gène
  - Méthode de Sanger
  - Séquenceur capillaire
- **Analyse** informatique
  - Transformation en séquence d'AA
  - Détermination des codons de résistance
- **Interprétation** en fonction de l'algorithme
  - Dernière version n°33 (octobre 2020)  
[www.hivfrenchresistance.org](http://www.hivfrenchresistance.org)

# Principe Méthode de Sanger 1977

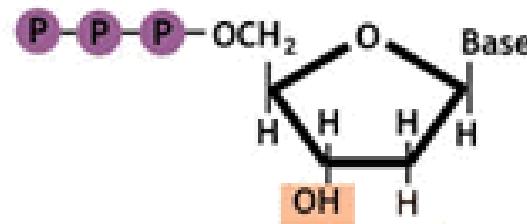
Elle est basée sur la synthèse d'un brin d'ADN en présence de nucléotides particuliers appelés **didésoxynucléotides** (ddNTP)

→ Pas de groupement hydroxyle en C3'

→ Terminateur de chaîne



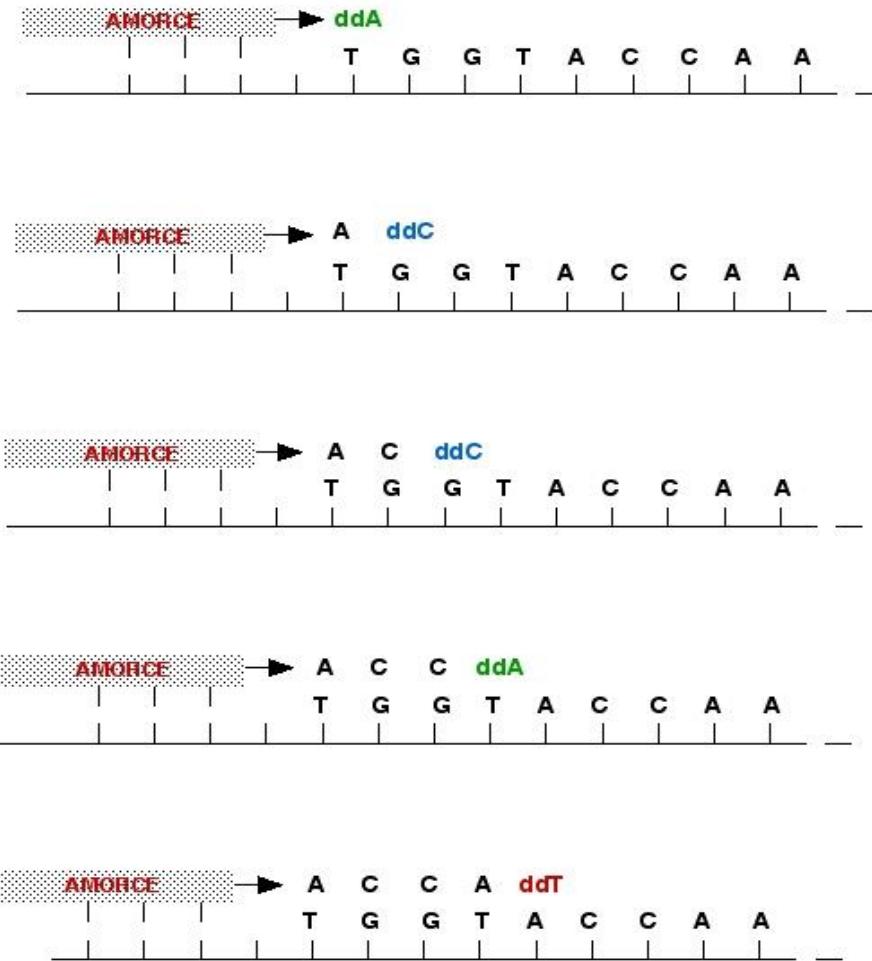
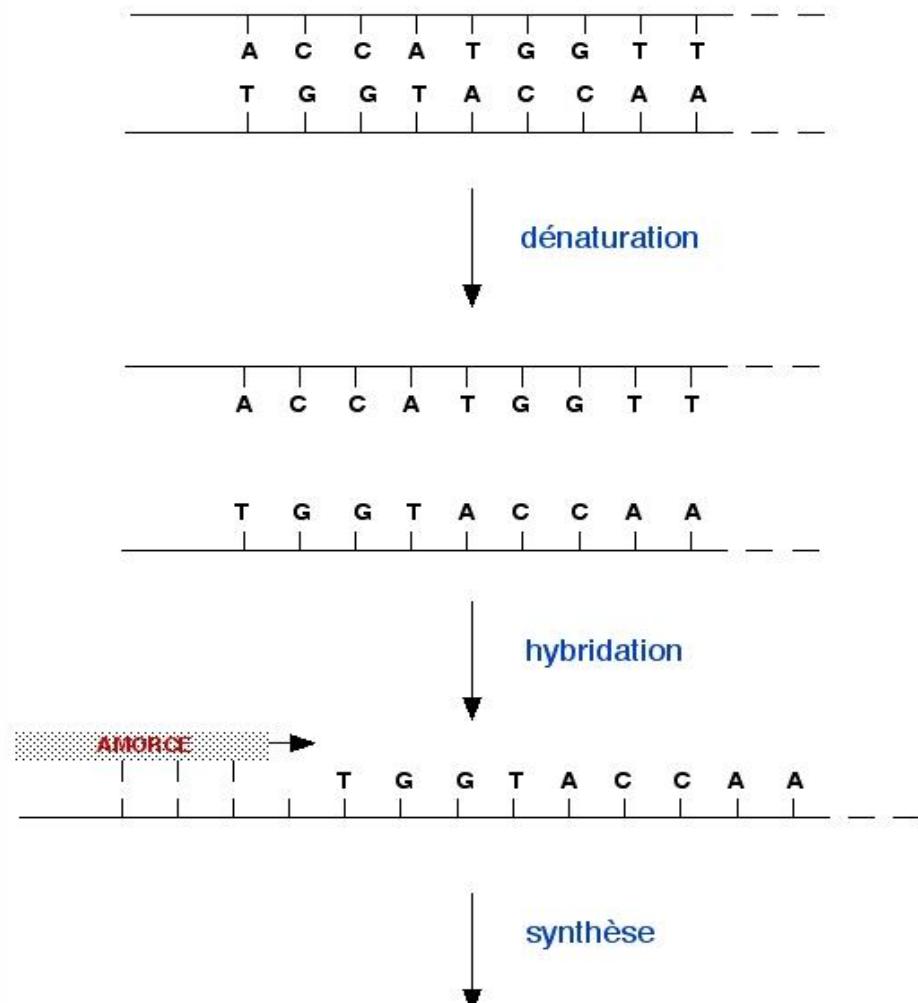
dideoxynucleotide (ddNTP)



deoxynucleotide (dNTP)

## LE SÉQUENçAGE DE L'ADN

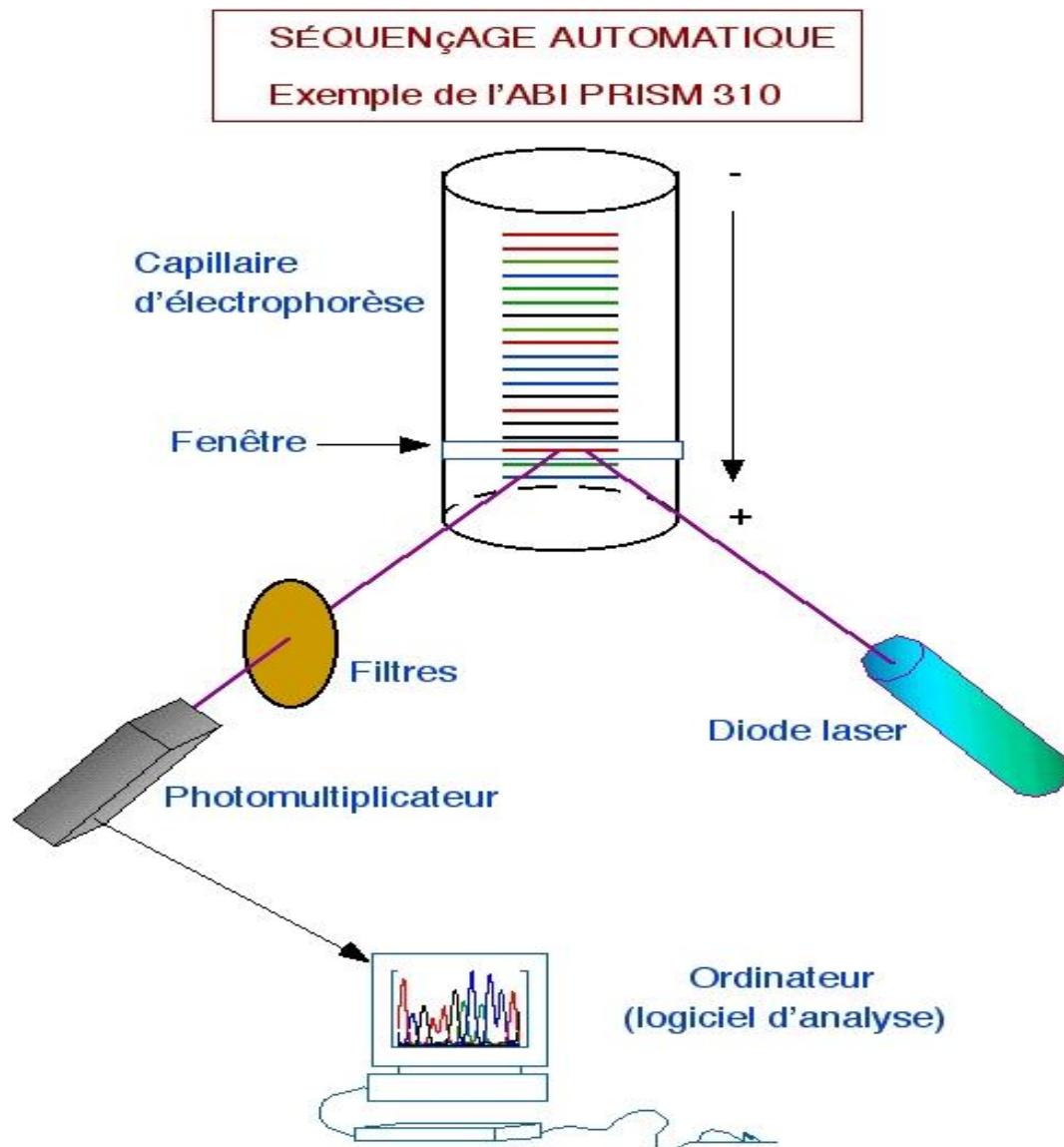
(méthode de Sanger)



# Composition du milieu de séquençage

- Réaction de séquence addition dans le milieu contenant le fragment à séquencer
  - d'une amorce
  - d'un mélange nucléotidique contenant
    - dATP, dCTP, dGTP, dTTP et
      - dATP\*, dCTP\*, dGTP\*, dTTP\* non hydroxylé en 3'
- Utilisation de réactifs fluorescents pour le marquage (fluorescéine, Rouge Texas, Tetramethylrhodamine ...)
  - TAMRA -> jaune
  - ROX -> rouge
  - FAM -> bleu
  - JOE -> vert
- Les quatre composés fluo peuvent être détectés simultanément
  - réaction de séquence
  - électrophorèse
  - balayage par un faisceau laser au bas du gel
  - tube photomultiplicateur détecte la fluorescence émise et la convertit en un signal électrique vers l'ordinateur.
  - Scan du gel 600 fois /heure

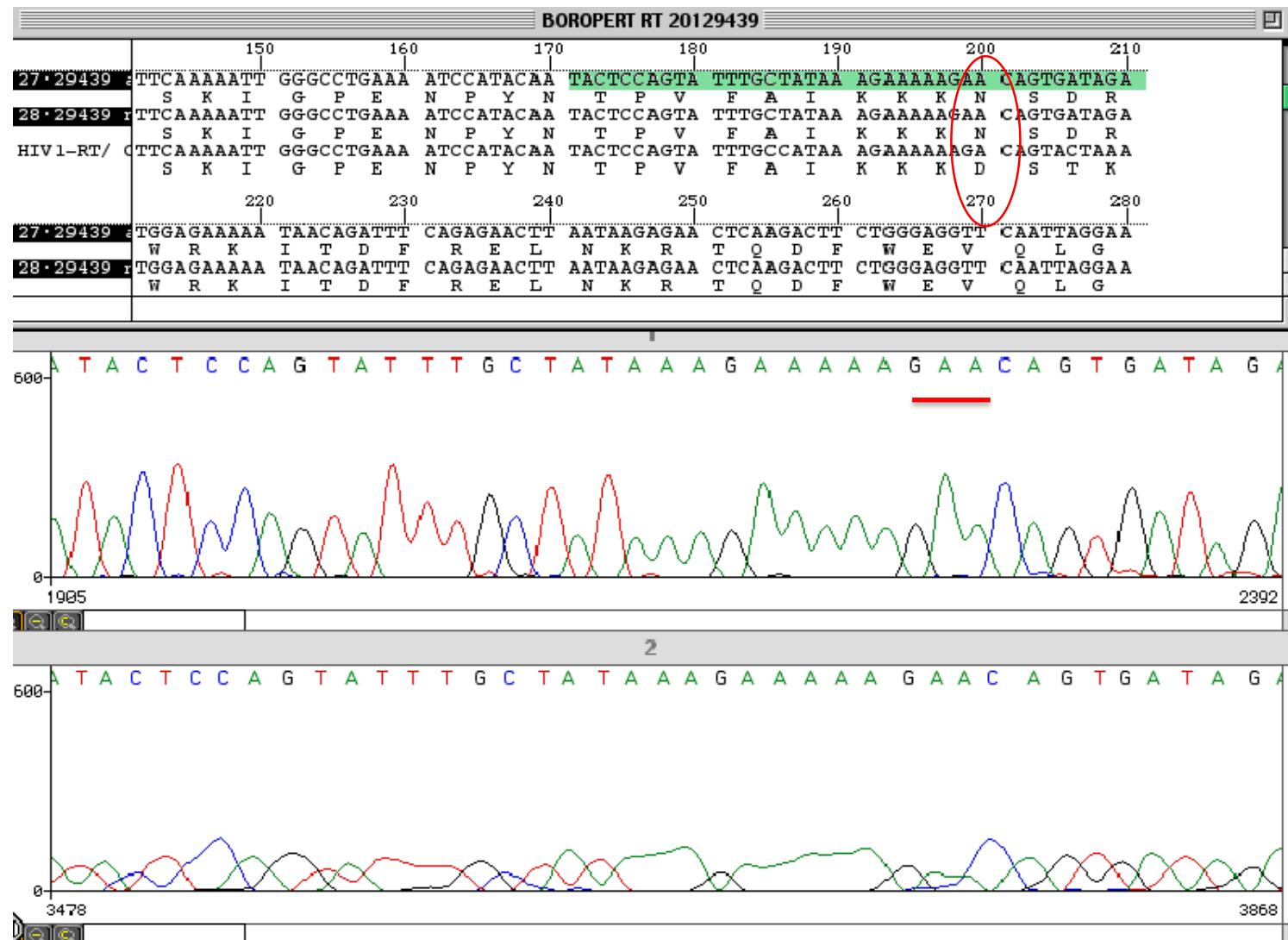
# Analyse des produits de séquences



# Analyse des séquences obtenues

- Transformation informatisée du signal de fluorescence
  - Signal spécifique de chaque base identifié lors de son passage dans le faisceau d'un des 2 photomètres
  - Construction d'un **chromatogramme**: pic de couleur correspondant à une base
- **Alignement** des séquences:
  - Alignement des séquences des brins sens et anti-sens avec la séquence de référence (souche sauvage HIV)
  - Détermination de la présence ou non d'une mutation
- **Analyse**
  - **AA sauvage suivi de la position sur le gène(RT, PROT, INTEGRASE)et AA muté**
    - **Ex : M184V** :en position184 une Valine remplace une Methionine
  - Lecture des séquences obtenues dans un programme d'analyse qui positionne les points de mutations et les résistances engendrées selon le dernier algorithme de l'ANRS
    - Rendus possible : R pour résistant, Rp pour résistance possible et S pour sensible

# Analyse du Chromatogramme : ex de la protéase



- Souche sauvage AGA (D) -> GAA (N) en position 67 du gène de la protéase
- Expression Présence d'une mutation **D67N**

# Algorithme de résistance du VIH aux ARVs

- Outil (développer par des groupes d'expert) permettant de **déduire les ARVs probablement actifs** sur la souche virale à partir des associations des mutations retrouvées sur le génotype
- Construction :
  - Résultats des **essais *in vitro*** de passages des souches sauvages en présence de l'ARV à tester à des concentrations croissantes (étude phénotypique) permettant d'établir un profil supposé de résistance à un ARV
  - **Corrélation** entre l'existence de différents **profils** de mutations et la résistance **phénotypique**
    - Défaut de corrélation pour certain ARV entre le phénotype et le génotype
  - Ajustement nécessaire du profil de résistance au cours des études cliniques: établissement d'une corrélation entre le **profil génotypique** (nature et nombre de mutations) et la **réponse virologique**
    - Définition d'un seuil de mutations prédictifs d'une moins bonne réponse
  - **Validation** des profils par rééchantillonnage de patient qui avait été sélectionné pour réalisé le profil *in vivo* : vérification de la concordance
  - **Réévaluation** régulière : nouvelles molécules, nouvelles associations, résultats des essais thérapeutiques

# Profils de résistance aux ARVs

## Résistance aux INTI: mécanismes

- 1- Diminution de l'incorporation de l'ARV lors de la synthèse d'ADN au profit des dNTP naturels par un mécanisme de perte d'affinité :  
**Discrimination**
  - Codons : 65,74,151,184
  - Molécules concernées : ddI, 3TC, ABC, FTC, TDF
  - Diminution importante de la capacité réplicative
- 2-Excision du dernier INTI incorporé dans la chaîne d'ADN en cours de synthèse ce qui permet une reprise de l'elongation:  
**Pyrophosphorolyse**
  - Mutations sélectionnées par les analogues de la thymidine : AZT>d4T (TAMs)
  - Codons : 41,67,70,210,215, 219
    - Accumulation progressive
    - 2 profils différents

# Résistance aux INTI

- Résistance croisée
  - mutations spécifiques, pas ou peu de résistance croisée
    - M184V pour le 3TC, FTC
  - Mutations diminuant la sensibilité à plusieurs INTI
    - K65R : impact sur sensibilité au TDF, ABC
    - TAMs : impact sur sensibilité à tous les INTI sauf 3TC et FTC
  - 2 mécanismes de haute résistance MDR (*multi drug resistance*)
    - Q151M associée à diverses substitutions aux positions 62.75.77.116
    - Ins 69 généralement de type SS
- Profil d'apparition des résistances variable en fonction des associations de molécules

# Résistance aux INNTI

- Mécanisme et structure différente :interaction avec le **site hydrophobe** de la RT **non compétitive**
- Trois groupes de mutations :
  - Mutations de part et d'autre du site actif :position 100-103 ,106-108 et 181,188,190
  - Mutations moins fréquentes sur la seconde sous unité de la RT (p51)
- Perte d'affinité de l'INNTI pour le site
- Avantage sélectif des souches mutées
  - Acquisition très rapide de la résistance
- Résistance croisée +++ entre Névirapine et Efavirenz
- ARVs à faible barrière génétique
- Nouvelle génération
  - Rilpivirine : nouvelle molécule mais barrière génétique faible
  - Etravirine et Doravirine : actif sur des souches résistantes aux autres INNTI

## Résistance aux IP

- Mutations de résistance localisées principalement dans la **région de fixation du substrat** de la protéase
  - Changements conformationnels : diminution de l'affinité du substrat pour l'enzyme
  - Accumulation progressive nécessaire au maintien d'une capacité réplicative
- Effet mutations = agrandissement du site de fixation des IP (perte d'affinité)
- Barrière génétique **élevée**

# Résistance aux IP

Mutations de résistance localisées principalement dans la **région de fixation du substrat** de la protéase

Changements conformationnels : diminution de l'affinité du substrat pour l'enzyme

Développement progressif par accumulation de mutations (majeures, « signatures », mineures), rôle et importance différents (nature, nombre)

**Effet mutations = agrandissement du site de fixation des IP (perte d'affinité)**



# Résistance aux inhibiteurs d'intégrase

- **Raltégravir Isentress® Elvitégravir Genvoya® (TAF+FTC+EVG+c)**
  - Polymorphisme important du gène de l'intégrase
  - Différents profils d'échappement
    - profil N155H le plus fréquent
    - Q148H(R,K) +G140S
    - E92Q
  - Sélection rapide des mutations en cas de réPLICATION virale
    - Barrière génétique faible
    - Résistance croisée entre les 2 molécules
- **2ème génération Dolutégravir Tivicay ® ou en association avec ABC+3TC+DTG Triumeq ® et FTC+ TAF + Bictégravir Biktarvy ®**
  - Barrière génétique plus élevée et profil différent (mutations plus rares)
    - ex R263K qui impactent sur la capacité réplicative du virus

# Algorithme de résistance du VIH aux ARVs

- Outil (développé par des groupes d'expert) permettant de **déduire les ARVs probablement actifs** sur la souche virale à partir des associations des mutations retrouvées sur le génotype
- Construction :
  - Résultats des **essais *in vitro*** de passages des souches sauvages en présence de l'ARV à tester à des concentrations croissantes (étude phénotypique) permettant d'établir un profil supposé de résistance à un ARV
  - **Corrélation** entre l'existence de différents **profils** de mutations et la résistance **phénotypique**
    - Défaut de corrélation pour certain ARV entre le phénotype et le génotype
  - Ajustement nécessaire du profil de résistance au cours des études cliniques: établissement d'une corrélation entre le **profil génotypique** (nature et nombre de mutations) et la **réponse virologique**
    - Définition d'un seuil de mutations prédictifs d'une moins bonne réponse
  - **Validation** des profils par rééchantillonnage de patient qui avait été sélectionné pour réalisé le profil *in vivo* : vérification de la concordance
  - **Réévaluation** régulière : nouvelles molécules, nouvelles associations, résultats des essais thérapeutiques

# Version n°26 de l'algorithme ANRS ex de la RT

September 2015- Version n°25

**ANRS - AC 11: RESISTANCE GROUP**  
**GENOTYPE INTERPRETATION: NUCLEOSIDE AND NUCLEOTIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS**

	Mutations associated with resistance	Mutations associated with « possible resistance »
ZDV	<ul style="list-style-type: none"> <li>T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [1, 2, 3, 4]</li> <li>At least 3 mutations among: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E [1, 2, 3, 4]</li> <li>Q151M</li> <li>Insertion at codon 69</li> </ul>	
3TC/FTC	<ul style="list-style-type: none"> <li>K65R [11, 12, 16]</li> <li>M184V/I</li> <li>Insertion at codon 69</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Q151M</li> </ul>
ddl	<ul style="list-style-type: none"> <li>At least a score of + 2 among: M41L + T69D + 215Y/F + K219Q/E - K70R - M184V/I [5, 14, 15, 17, 18]</li> <li>K65R [11, 12]</li> <li>L74V/I [19]</li> <li>Q151M</li> <li>Insertion at codon 69</li> </ul>	
d4T	<ul style="list-style-type: none"> <li>V75A/M/S/T</li> <li>T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [6]</li> <li>At least 3 mutations among: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E [4, 7, 14, 15]</li> <li>K65R [30, 31, 32]</li> <li>Q151M</li> <li>Insertion at codon 69</li> </ul>	
ABC	<ul style="list-style-type: none"> <li>At least 3 mutations among: M41L, D67N, M184V/I, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [8, 19, 29]</li> <li>K65R [9, 11, 12]</li> <li>L74V/I [24, 25, 26, 27, 28, 29]</li> <li>Y115F</li> <li>Q151M</li> <li>Insertion at codon 69</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 mutations among: M41L, D67N, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [8, 19, 29]</li> <li>M184V/I [36]</li> </ul>
TDF	<ul style="list-style-type: none"> <li>At least 4 mutations among: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V/I, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [13, 20, 33]</li> <li>K65R/E/N [9, 10, 11, 12, 34, 35]</li> <li>Insertion at codon 69</li> <li>K70E [21, 22, 23]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 mutations among: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V/I, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [13, 33]</li> </ul>

ZDV: zidovudine, 3TC: lamivudine, FTC: emtricitabine, ddl: didanosine, d4T: stavudine, ABC: abacavir, TDF: tenofovir

# Compte rendu des génotypes aux cliniciens

3TC => Résistance	M184V/M
ABC => Résistance	M41L, D67D/N, L74I/L, M184V/M, L210W/L, T215C/Y
FTC => Résistance	M184V/M
TDF => Résistance	M41L, E44E/D, D67D/N, L74I/L, L210W/L, T215C/Y
ZDV => Résistance	M41L, D67D/N, L210W/L, T215C/Y
DDR => Résistance possible	Y181C/Y, G190G/A
EFV => Résistance	Y181C/Y, G190G/A
ETR => Résistance	Y181C/Y, G190G/A
NVP => Résistance	Y181C/Y, G190G/A
RPV => Résistance	Y181C/Y

Decembre 2020 - Version n°31, Protéase (PR), HIV - 1, sous type B

ATV => Résistance	L10I/L, L33F, M46M/I, A71V, L90M
DRV BID => Résistance possible	L33F, I50V/I, T74P
DRV QD => Résistance	L33F, I50V/I, T74P
LPV => Résistance	L10I/L, K20R/K, L33F, M46M/I, I50V/I, L63P, A71V, V82A, L90M
TPV => Pas d'évidence de résistance	M36I

→ En fonction des mutations identifiés réponse de la sensibilité à chaque molécule

Decembre 2020 - Version n°31, Intégrase, HIV - 1, sous type B

BIC => Pas d'évidence de résistance	
CAB => Pas d'évidence de résistance	
DTG BID => Pas d'évidence de résistance	
DTG QD => Pas d'évidence de résistance	
EVG => Pas d'évidence de résistance	
RAL => Pas d'évidence de résistance	