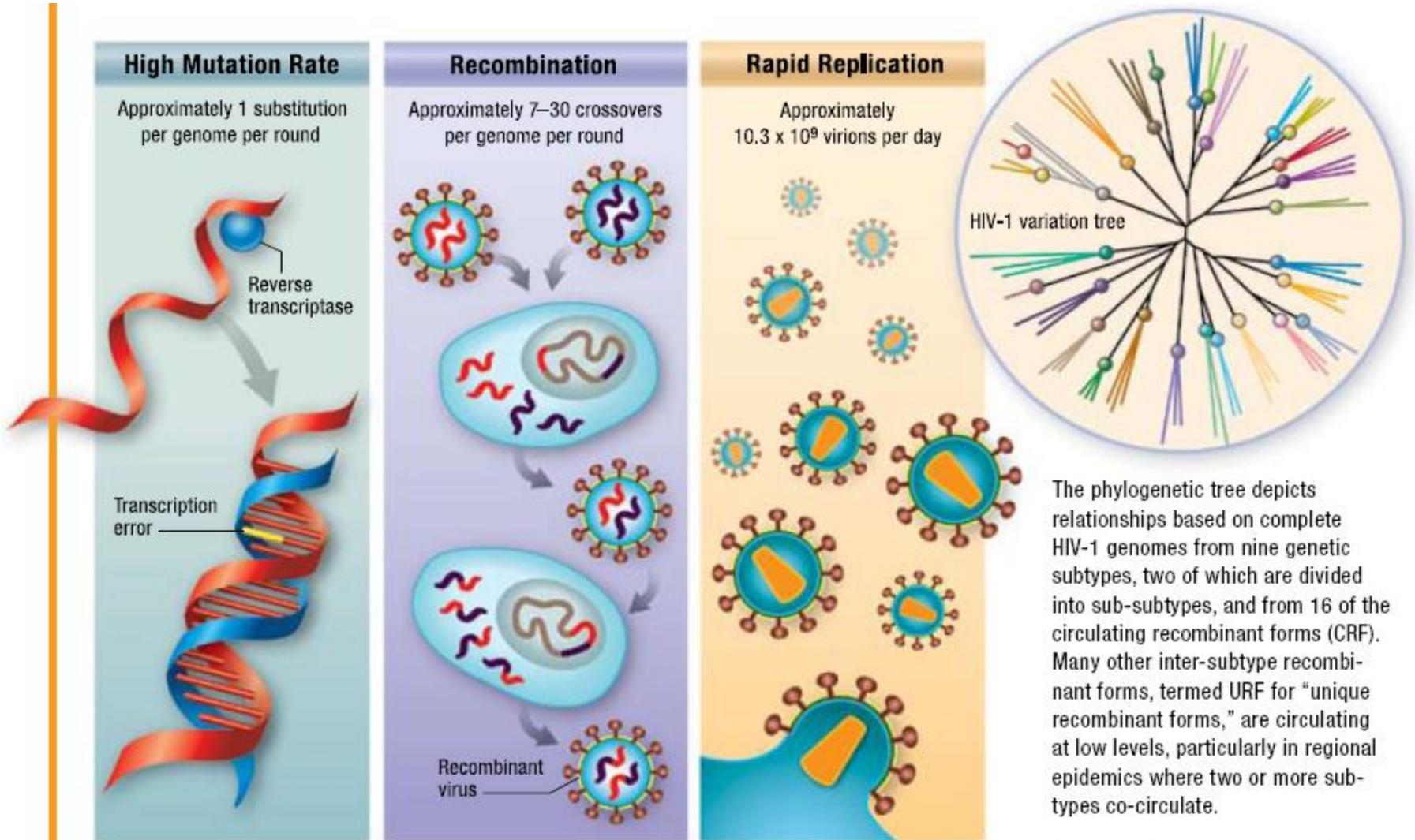


La résistance du VIH aux ARV en 10 points clés

Constance Delaugerre
Virologie
Hôpital Saint Louis
INSERM U941
Université Paris Diderot

#1- Grande diversité génétique



The phylogenetic tree depicts relationships based on complete HIV-1 genomes from nine genetic subtypes, two of which are divided into sub-subtypes, and from 16 of the circulating recombinant forms (CRF). Many other inter-subtype recombinant forms, termed URF for “unique recombinant forms,” are circulating at low levels, particularly in regional epidemics where two or more subtypes co-circulate.

Tree source: From the laboratory of Francine McCutchan, Henry M. Jackson Foundation.

Figure 10 Causes of HIV Variability and Impact on the Circulating Virus

#2 - Echec Virologique

- Définition : réplication virale sous ARV (charge virale!!)
- En France (Rapport Morlat 2016)
 - Échec initial : persistance CV > 50 copies/ml au-delà de 6 mois ou 12 mois (selon le niveau initial)
 - Rebond virologique : CV > 50 copies/ml confirmée (différent du « blip »)
- OMS (Juillet 2017)
 - CV > 1000 copies/ml déterminée par deux mesures à 3 mois d'intervalle, avec un soutien à l'observance du traitement à l'issue du premier test virologique, six mois après l'initiation du nouveau ART

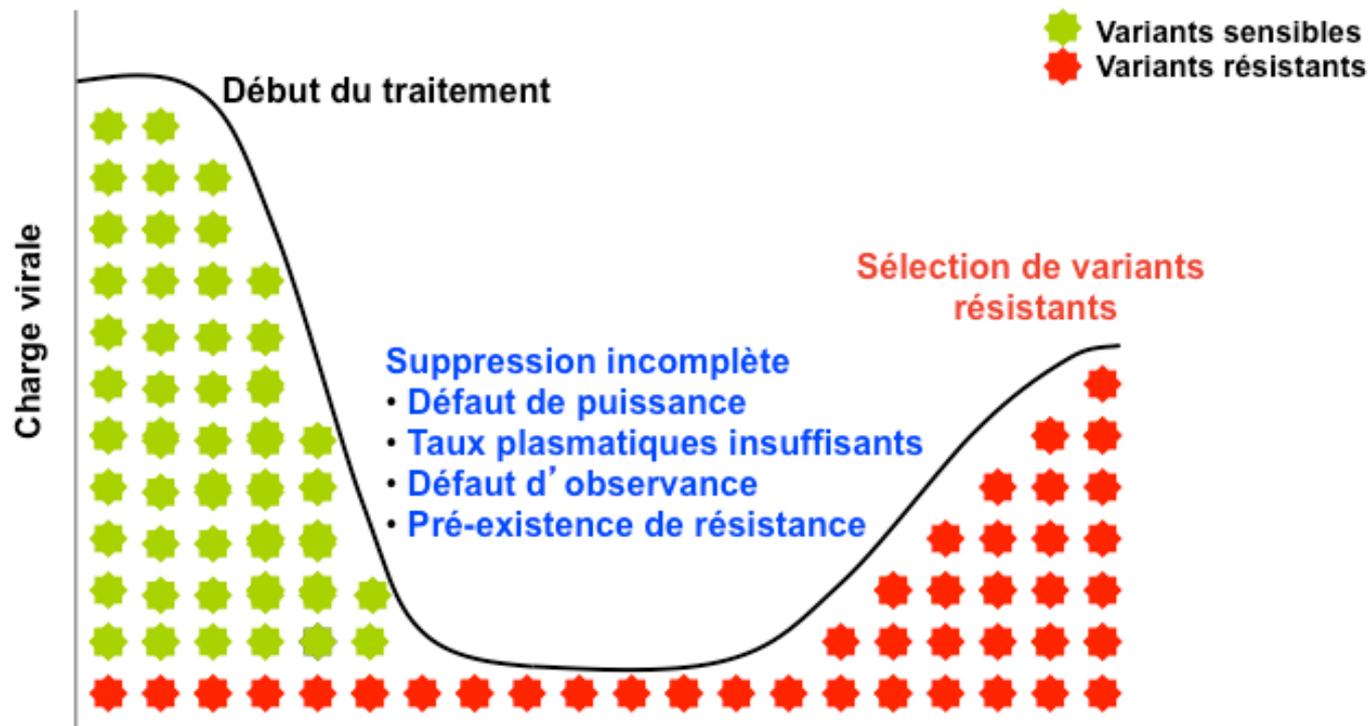
#3 – Sélection de variants résistants

- Sous pression de sélection antirétrovirale

Les variants résistants émergent en raison de leur avantage répliatif (fitness) dans ces conditions

- En l'absence d'antirétroviral

Le virus sauvage est le plus adapté, et donc détecté à l'arrêt des ARV

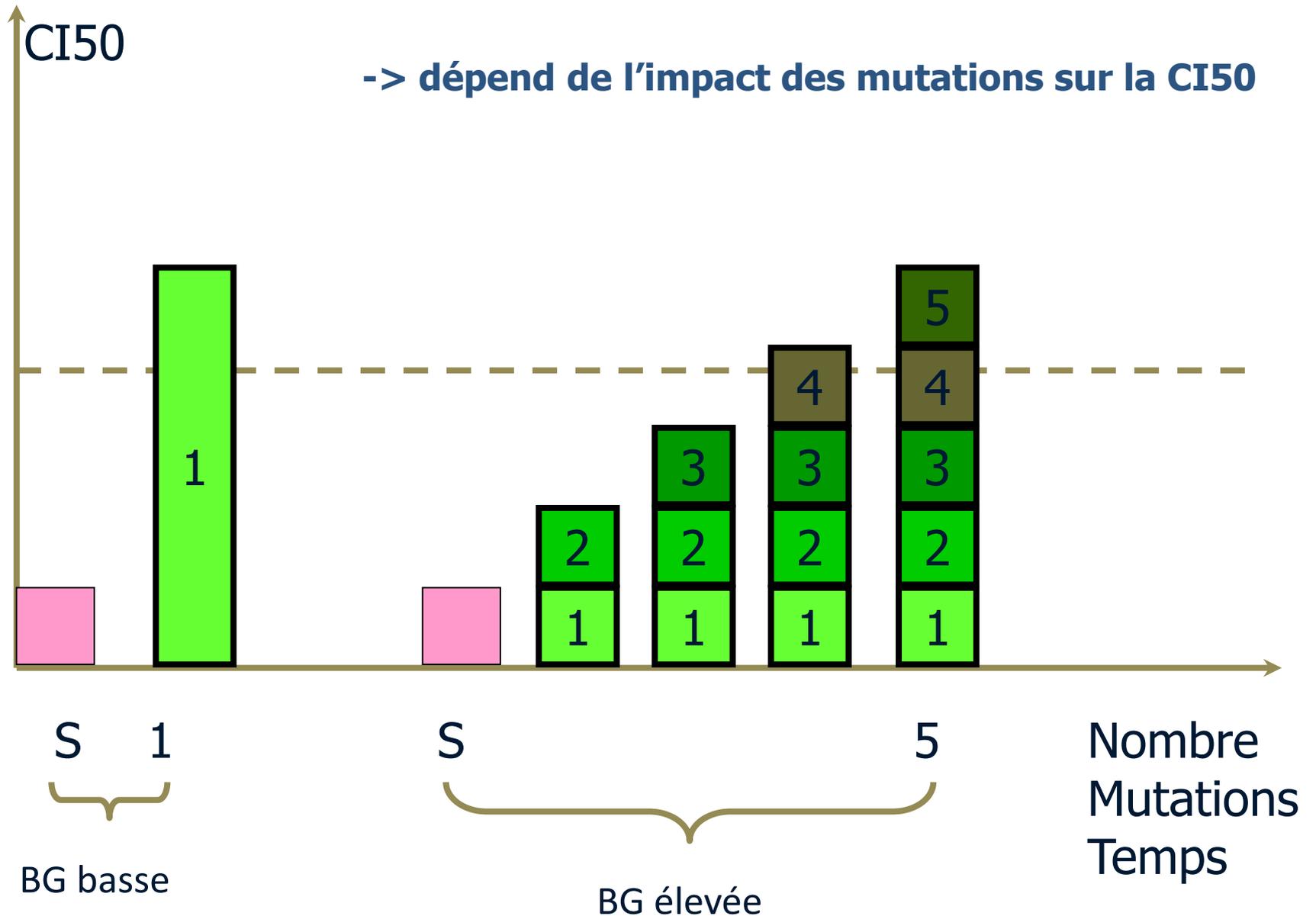


#4 – Les mutations de résistance

- Présentes dans les gènes cibles des antirétroviraux :
 - ➔ TI, protéase, gp41, intégrase
- Elles confèrent un avantage réplcatif aux virus en présence de drogues :
 - ➔ sélection de variants mutés
- Certaines ont un effet négatif sur la fonction de l'enzyme
- Résistance croisée (intra classes)

M 184 V
(sauvage) position (muté)

#5 – Barrière Génétique de l'ARV



Barrière génétique élevée

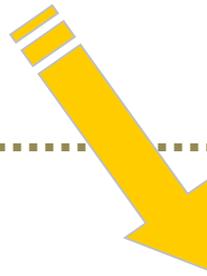


1 seule mutation est nécessaire

* Haut niveau de résistance

* Mutation moins pénalisante

Apparition rapide

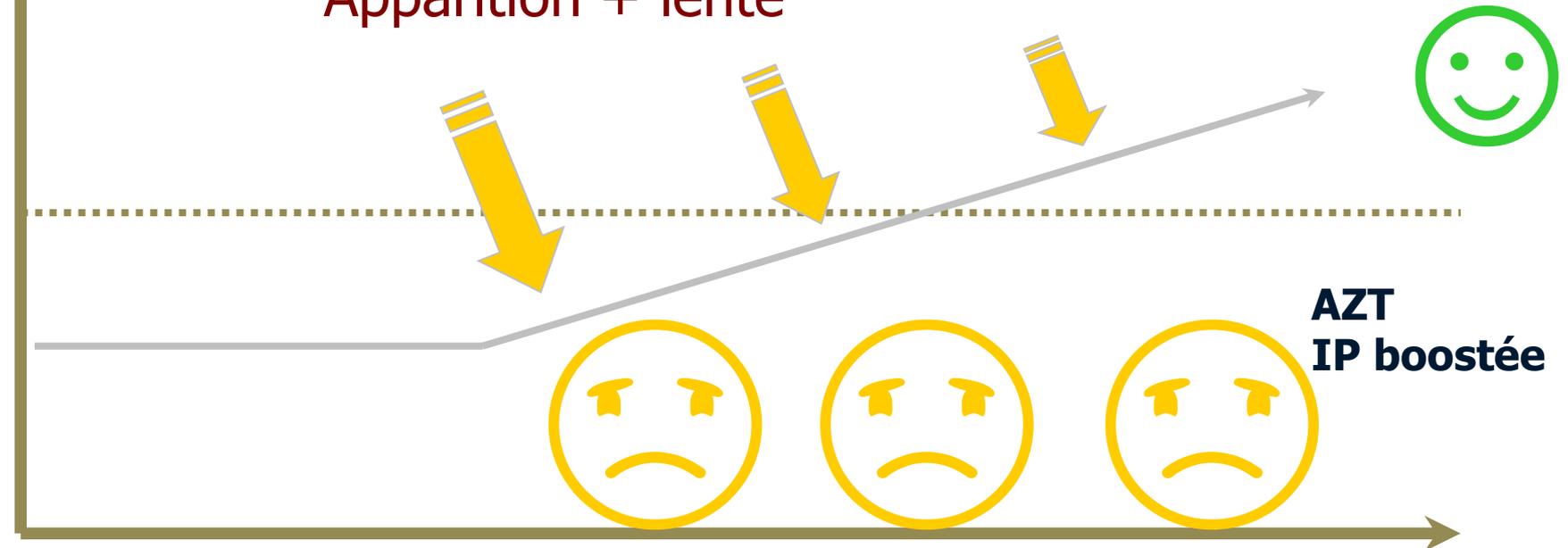


EFV, NVP
3TC/FTC
RAL/ELV

Barrière génétique faible

- * Mutations diminuant le « fitness »
- * Accumulation de plusieurs mutations

Apparition + lente



#6 – Barrière Thérapeutique du cART

INI NNRTI PI

	EVG/COBI/ FTC/TDF (n = 701)	EFV/FTC/TDF (n = 352)	ATV + RTV + FTC/TDF (n = 355)
Resistance Analysis Population* % (n)	6.0% (42)	8.0% (28)	5.4% (19)

Developed Any Primary Resistance to Study Drugs % (n)	2.6% (18)	4.0% (14)	0.6% (2)
--	------------------	------------------	-----------------

>Week 96 to Week 144	0.3% (2)	1.1% (4)	0.6% (2)
Emergent Primary Resistance Mutations % (n)	FTC/TDF 2.4% (17)	FTC/TDF 1.1% (4)	FTC/TDF 0.6% (2)

M184V/I	2.4% (17)	M184V/I	1.1% (4)	M184V/I	0.6% (2)
K65R	0.7% (5)	K65R	0.9% (3)	K65R	0

	N155H	0.7% (5)	K101E	1.4% (5)	I84V	0
	Q148R	0.4% (3)	V108I	1.1% (4)	N88S	0
	T66I	0.3% (2)	Y188F/H/L	0.9% (3)		
	T97A	0.1% (1)	M230L	0.6% (2)		
			V90I	0.3% (1)		
			G190A	0.3% (1)		
			P225H	0.3% (1)		
	Primary PI-R	0.1% (1) ^a	0.6% (2) ^a	0% (0)		

#7 – Accumulation de mutations de résistance

	M6 N=996	M12 N=942	M24 N=844
% CV détectable	20%	25%	27%
% Virus sensible	60%	50%	25%

Ne pas switcher trop vite mais ne pas laisser s'accumuler de mutations !!

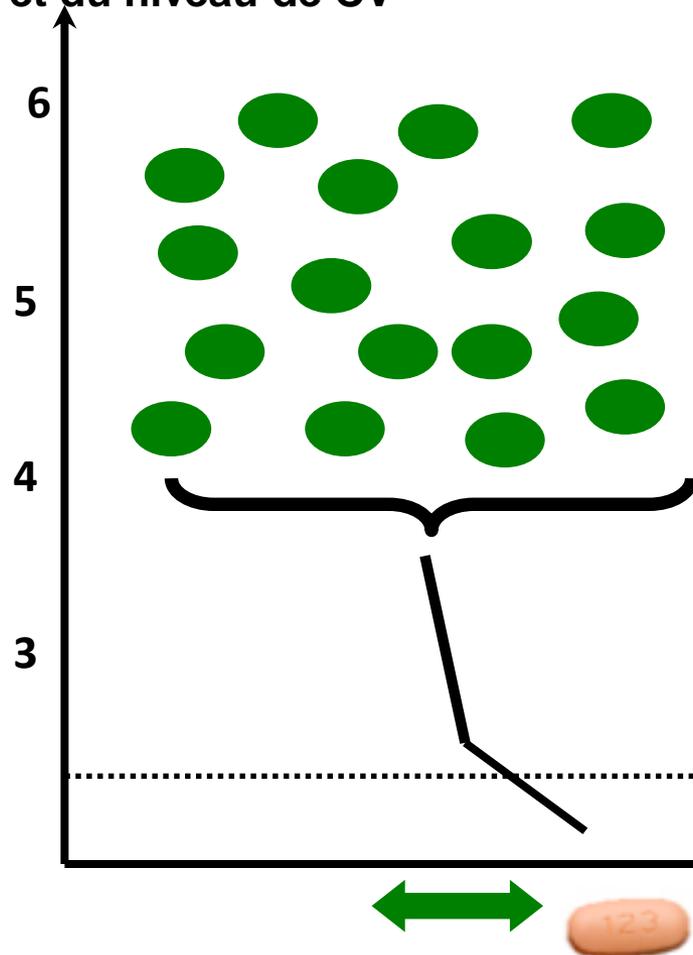
% R 3TC/FTC	6%	8%	4%
% R INNTI et 3TC/FTC	52%	60%	73%
% TAMs	1%	7.5%	12.6%
% ETR		13.5%	24.5%

Conséquence de l'accumulation de résistance : diminution des options thérapeutiques

Chez les naïfs

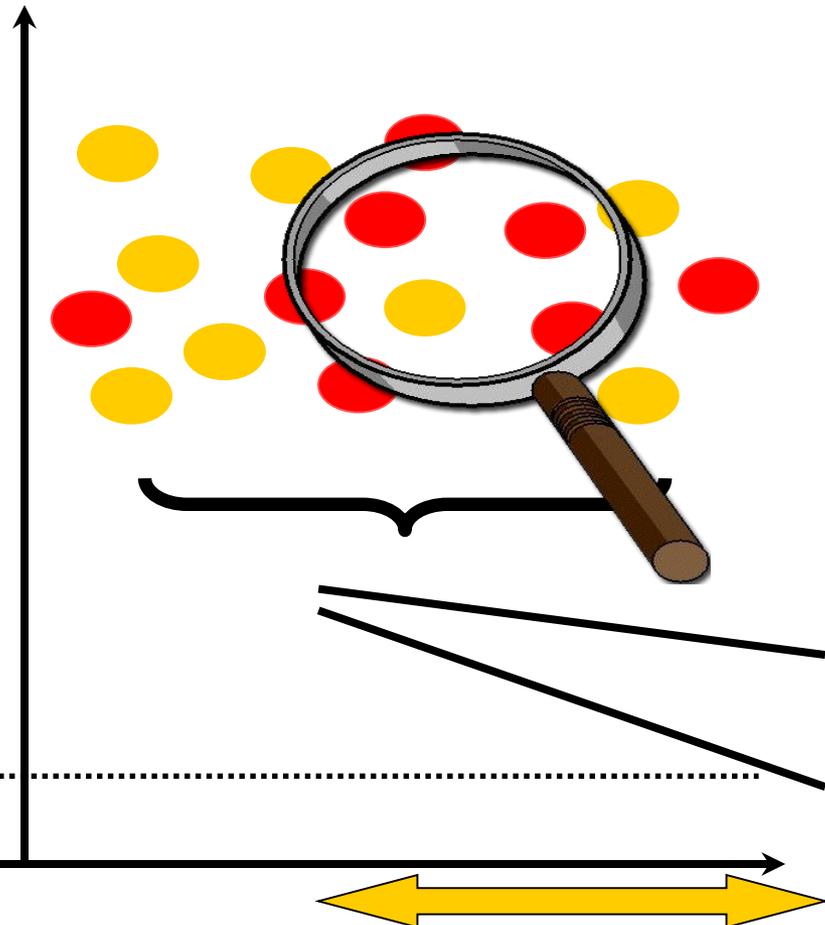
Virus sauvages : Plusieurs options

-> Indéteçtabilité dpd de l'observance et du niveau de CV

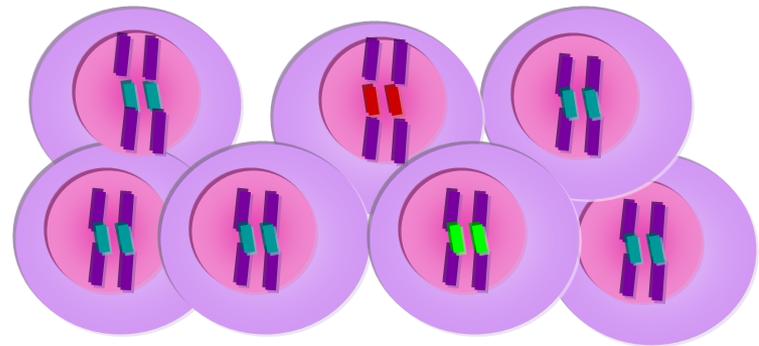
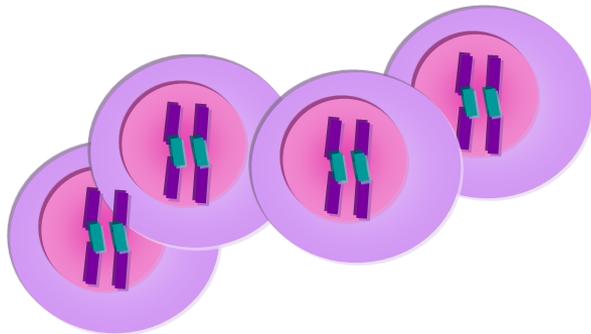
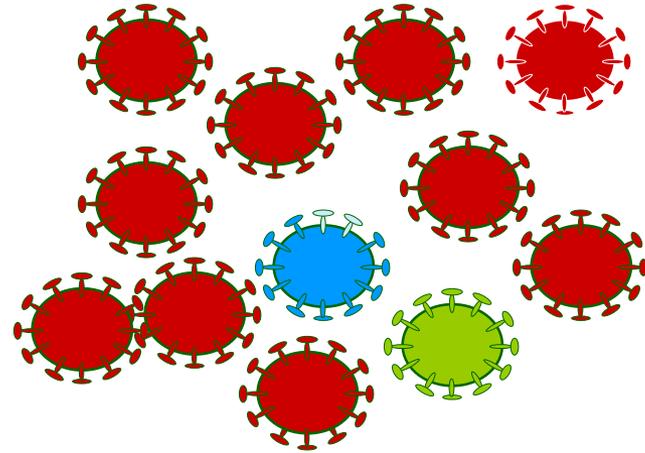
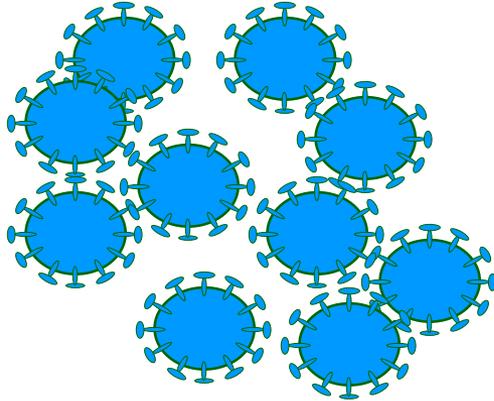


Chez les prétraités

Virus résistants (accumulés + résistance croisée)
d'options et plus de cps



#8 – Archivage des mutations



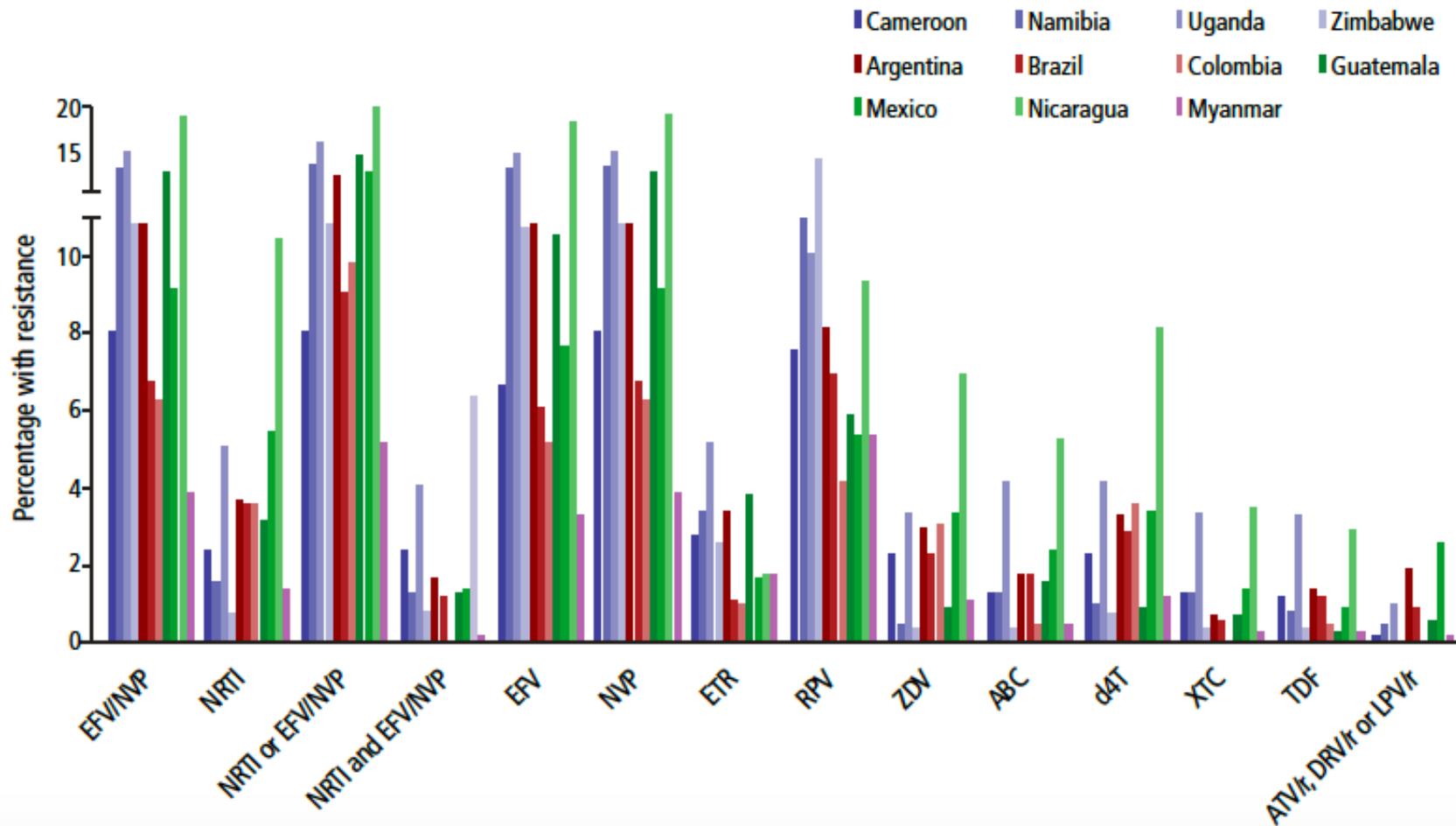
Infection VIH sauvage

Echec sous Traitement ARV

➔ Recyclage des ARV non recommandé

#9 – Transmission de la résistance

Fig. 4: Prevalence of pretreatment HIV drug resistance by country



➔ Résistance primaire : 5-20% aux ARV de 1^{ère} ligne

#10 – PrEP et Résistance

Etudes	Groupe 'Bras placebo' Nombre d'infections		Groupe 'Bras actif' Nombre d'infections	
	Total	Résistance (%)	Total	Résistance (%)
Bangkok TFV	33	0	17	0
CAPRISA 004	60	0	38	0
Fem-PrEP	35	0	33	0
TDF2	24	0	9	0
VOICE	165	0	174	1 (0,6 %)
IPEGAY	14	0	2	0
PROUD	20	NT	3	0
TOTAL	473	0	375	5 (1,3 %)

Le risque de résistance est élevée en cas de PreP initiée pendant la primo-infection non diagnostiquée

Conclusion

- **Le suivi en charge virale est essentielle pour anticiper l'émergence de résistance**
- **Le renfort de l'observance est indispensable avant de faire un test de résistance**
- **L'émergence de mutations doit être suivi d'un changement de traitement pour contrôler le virus et empêcher la transmission de résistance**
- **Laisser les virus répliquer sous ART diminue les options thérapeutiques**