

TUNISIE

HAMMAMET

du 19 | nov.
au 21 | 2021

4^e édition

AFRAMED

2021

VIH, Hépatites, Santé sexuelle
Infections émergentes

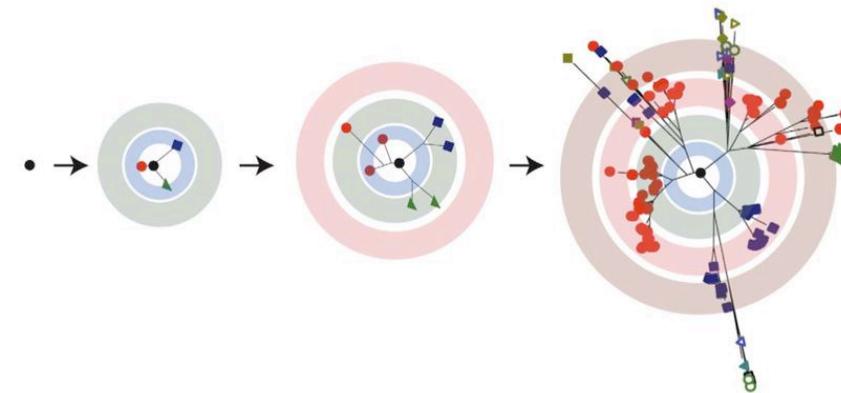
Résistance : recyclage et nouveaux ARV

Session : VIH

Dr Romain PALICH

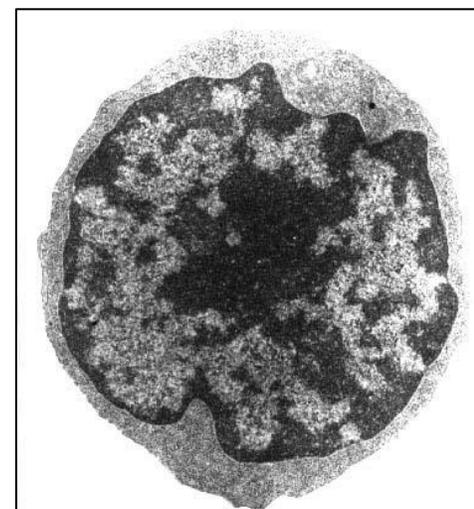
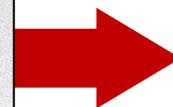
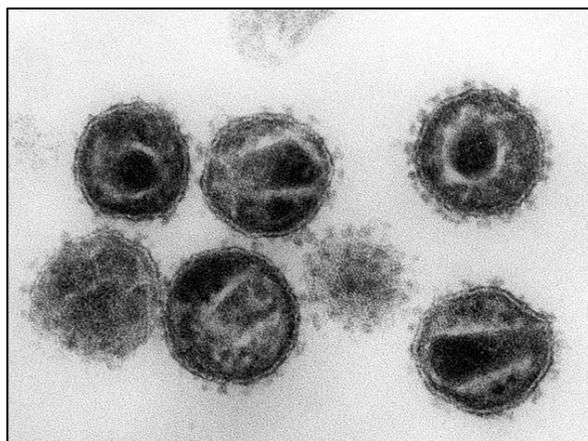
Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP
Service de Maladies Infectieuses
Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé
Publique (iPLESP), INSERM UMR-S 1136

- Transformation de l'ARN viral en ADN avant l'intégration dans le génome de la cellule cible : nombreuses erreurs de la transcriptase inverse (une erreur tous les 1000 à 10000 nucléotides, soit une erreur par cycle réplcatif)
- En présence de faibles concentrations d'ARV : réplication virale avec pression de sélection thérapeutique, émergence et intégration des clones viraux porteurs de la résistance



Rétrovirus : intégration de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule cible

Si virus muté (transcriptase inverse, intégrase, protéase)... intégration de la mutation !



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

Constitution d'un RESERVOIR avec archivage de la résistance

L'histoire virologique limite les options thérapeutiques futures

suppression virologique prolongée



Résistance aux INTI
et aux INNTI

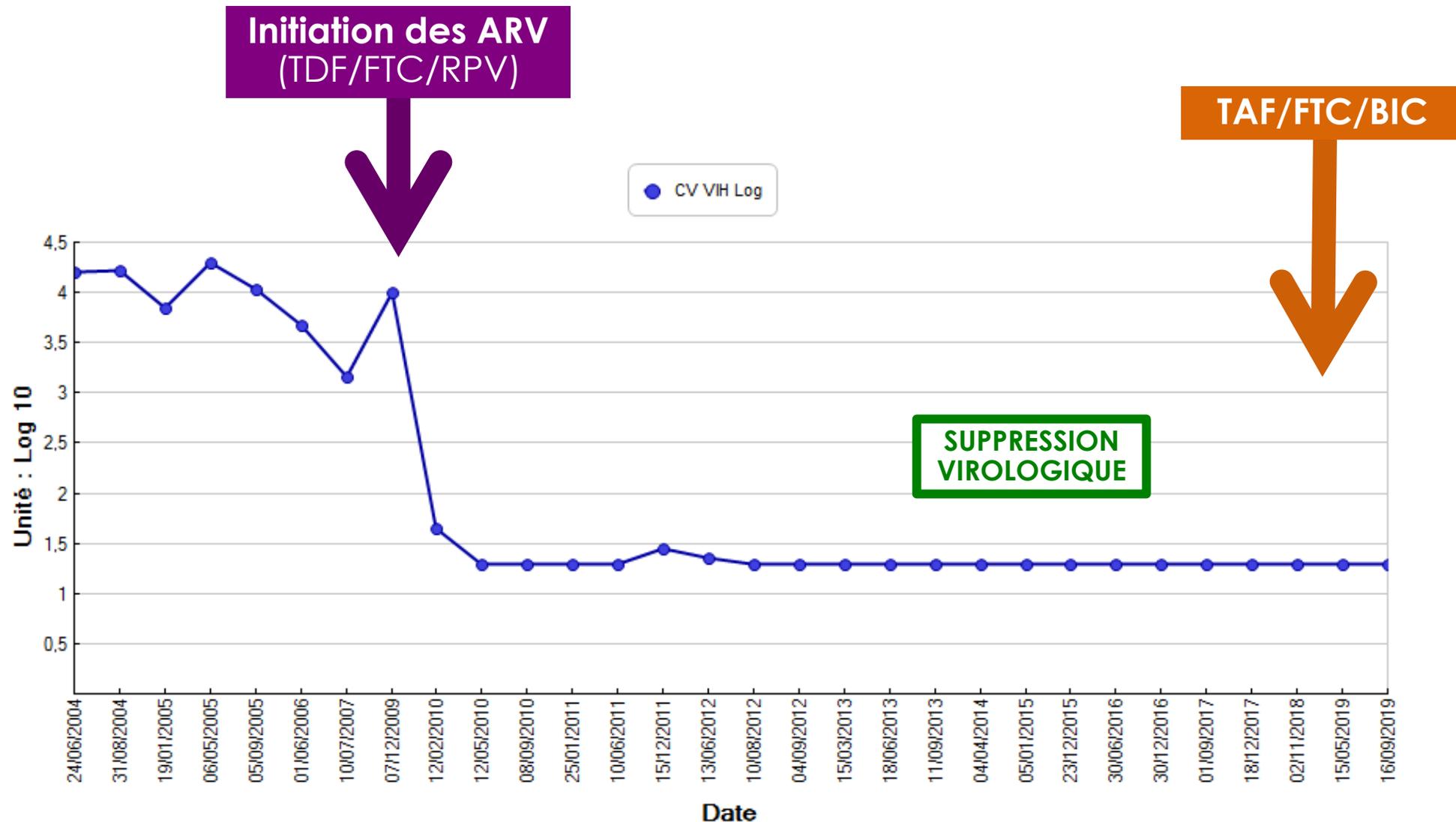


Résistance aux INI



- Ténofovir
- IP/r
- INI

Un patient, une histoire viro-thérapeutique



Un patient, une histoire viro-thérapeutique

Date	CD4	C.V.	Evénements thérapeutiques
18/01/1996			DEBUT Retrovir + Videx
14/06/1996		97281 copies / ml	
01/07/1996			ARRET Retrovir + Videx pour Echec virologique
01/07/1996			DEBUT E pivir + Zerit
09/09/1996		7709 copies / ml	
06/01/1997	11 % : 131 / mm3	45600 copies / ml	
13/01/1997			ARRET E pivir + Zerit pour Effets secondaires neurologiques
10/03/1997			DEBUT Crixivan + E pivir + Retrovir
01/04/1997	14 % : 207 / mm3		
15/05/1997			ARRET Crixivan + E pivir + Retrovir pour Effets secondaires rénaux
15/05/1997			DEBUT E pivir + Retrovir
09/06/1997	13 % : 163 / mm3	54277 copies / ml	
09/06/1997			ARRET E pivir + Retrovir pour Adaptation pharmacologique
09/06/1997			DEBUT E pivir + Norvir + Retrovir
28/07/1997	12 % : 269 / mm3	1140 copies / ml	
29/09/1997	17 % : 258 / mm3	57389 copies / ml	
03/11/1997		96086 copies / ml	
12/11/1997			ARRET E pivir + Norvir + Retrovir pour Echec immunologique
12/11/1997			DEBUT Invirase + Norvir + Videx + Zerit
08/12/1997	17 % : 256 / mm3	389 copies / ml	
02/02/1998	16 % : 261 / mm3	7959 copies / ml	
05/05/1998	18 % : 258 / mm3	6915 copies / ml	
29/06/1998	15 % : 228 / mm3		
07/09/1998	17 % : 298 / mm3	21159 copies / ml	
05/10/1998	13 % : 317 / mm3	18957 copies / ml	
30/12/1998	16 % : 366 / mm3		
12/04/1999	16 % : 320 / mm3	33107 copies / ml	
27/04/1999	17 % : 297 / mm3	11997 copies / ml	
05/06/1999		12194 copies / ml	
25/09/1999	20 % : 333 / mm3	19250 copies / ml	
02/10/1999			ARRET Invirase + Norvir + Videx + Zerit pour Effets secondaires neurologiques
02/10/1999			DEBUT E pivir + Invirase + Norvir + Retrovir
03/01/2000	18 % : 273 / mm3	26435 copies / ml	
03/03/2000	20 % : 258 / mm3		
19/05/2000	15 % : 289 / mm3	10707 copies / ml	
18/09/2000	13 % : 215 / mm3	31776 copies / ml	
23/10/2000	17 % : 237 / mm3	17236 copies / ml	
29/12/2000	20 % : 184 / mm3		
23/04/2001			ARRET E pivir + Invirase + Norvir + Retrovir pour Echec immunologique ET virologique
23/04/2001			DEBUT E pivir + Kalétra + Sustiva + Videx
01/06/2001	12 % : 291 / mm3	1950 copies / ml	
23/07/2001	16 % : 308 / mm3	653 copies / ml	

Zidovudine
Didanosine
Lamivudine

Indinavir
Saquinavir
Ritonavir

Efavirenz

Réplication virale sous :

- INTI
- IP/r
- INNTI

Génotype cumulé : réinterprétation des séquences

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)	184V	3	Red	R - Resistance
Ziagen® Abacavir (ABC)	184V	1	Green	S - Susceptible
Zerit® Stavudine (D4T)		1	Green	S - Susceptible
Videx® Didanosine (DDI)	184V	1	Green	S - Susceptible
Viread® Tenofovir DF (TDF)		1	Green	S - Susceptible
Retrovir® Zidovudine (ZDV)		1	Green	S - Susceptible

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Sustiva®, Stocrin® Efavirenz (EFV)	103N	3	Red	R - Resistance
Intelence® Etravirine TMC125 (ETR)		1	Green	S - Susceptible
Viramune® Nevirapine (NVP) *	103N	3	Red	R - Resistance

Protease Inhibitors (PI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)		1	Green	S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 600/100 Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV)		1	Green	S - Susceptible
Crixivan® Indinavir (IDV)	20R, 36I	1	Green	S - Susceptible
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	20R, 63P	1	Green	S - Susceptible
Viracept® Nelfinavir (NFV)	36I	1	Green	S - Susceptible
Invirase® / Norvir® 1000/100 Saquinavir / Ritonavir (SQV_RTV)	20R, 62V	1	Green	S - Susceptible
Aptivus® / Norvir® 500/200 Tiplranavir / Ritonavir (TPV_RTV) **	36I	1	Green	S - Susceptible
Telzir® / Norvir® 700/100 Fosamprenavir / Ritonavir (fosAPV_RTV)	36I, 62V	1	Green	S - Susceptible

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)	184V	3	Red	R - Resistance
Ziagen® Abacavir (ABC)	41L, 67N, 70R, 74V, 184V, 210W, 215Y, 219E	3	Red	R - Resistance
Zerit® Stavudine (D4T)	41L, 67N, 70R, 210W, 215Y, 219E	3	Red	R - Resistance
Videx® Didanosine (DDI)	41L, 70R, 74V, 184V, 215Y, 219E	3	Red	R - Resistance
Viread® Tenofovir DF (TDF)	41L, 67N, 74V, 210W, 215Y	2	Yellow	I - Possible resistance
Retrovir® Zidovudine (ZDV)	41L, 67N, 70R, 210W, 215Y, 219E	3	Red	R - Resistance

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Sustiva®, Stocrin® Efavirenz (EFV)	100I, 103N	3	Red	R - Resistance
Intelence® Etravirine TMC125 (ETR)	100I	1	Green	S - Susceptible
Viramune® Nevirapine (NVP) *	100I, 103N	3	Red	R - Resistance

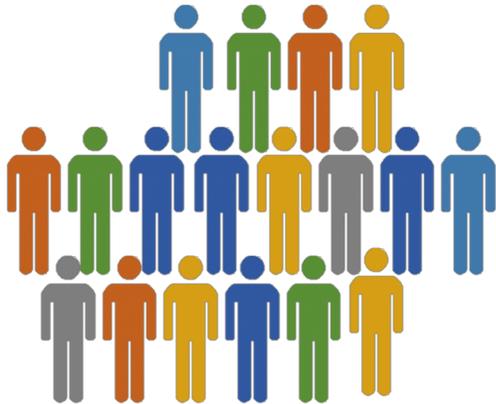
Protease Inhibitors (PI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)	10F, 33F, 46I, 60E, 84V	3	Red	R - Resistance
Prezista® / Norvir® 600/100 Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV)	11I, 32I, 33F, 47V, 54M, 84V, 89V	3	Red	R - Resistance
Crixivan® Indinavir (IDV)	20R, 32I, 46I, 54M, 71V, 82A, 84V	3	Red	R - Resistance
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	10F, 20R, 33F, 46I, 54M, 63P, 71V, 82A, 84V	3	Red	R - Resistance
Viracept® Nelfinavir (NFV)	46I, 54M, 71V, 82A, 84V	3	Red	R - Resistance
Invirase® / Norvir® 1000/100 Saquinavir / Ritonavir (SQV_RTV)	10F, 15V, 20R, 62V, 82A, 84V	3	Red	R - Resistance
Aptivus® / Norvir® 500/200 Tiplranavir / Ritonavir (TPV_RTV) **	36L, 89V	2	Yellow	I - Possible resistance
Telzir® / Norvir® 700/100 Fosamprenavir / Ritonavir (fosAPV_RTV)	10F, 32I, 33F, 47V, 54M, 62V, 82A, 84V	3	Red	R - Resistance

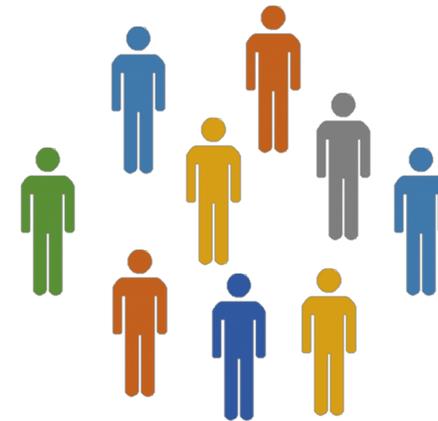
Fusion inhibitors (FI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Fuzeon® Enfuvirtide (T20)		1	Green	S - Susceptible

Patients avec contrôle optimal de la réplication virale (suppression virologique prolongée), avec un **lourd passé de résistance**

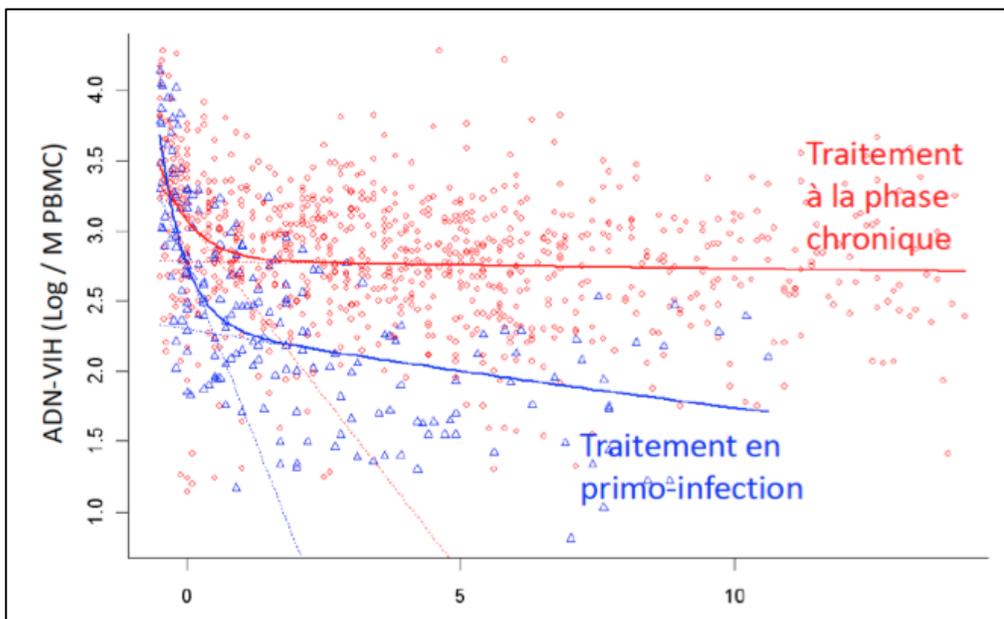


Patients en échec virologique porteurs de virus multirésistant

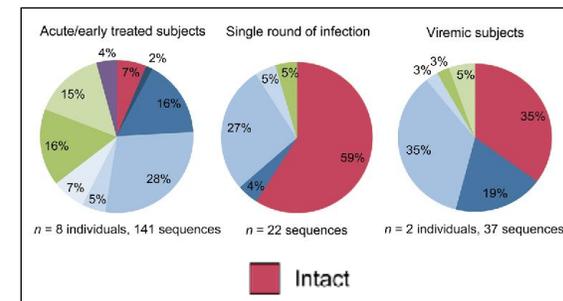
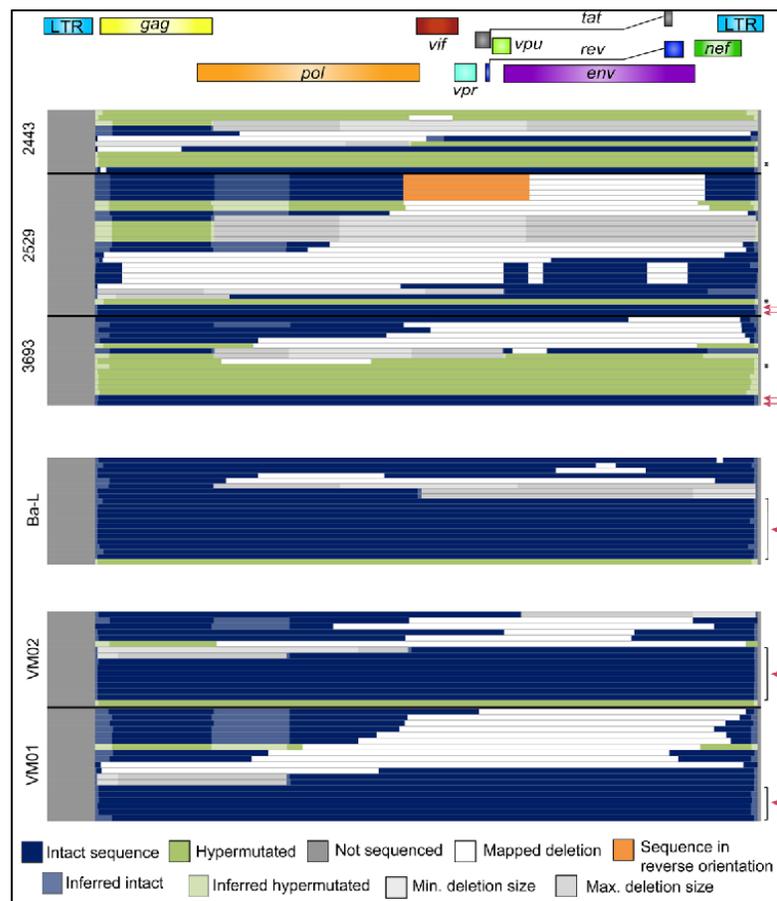


**Recyclage de molécules ?
Utilisation de nouvelles molécules ?**

Altérations quantitatives du réservoir VIH au cours du temps

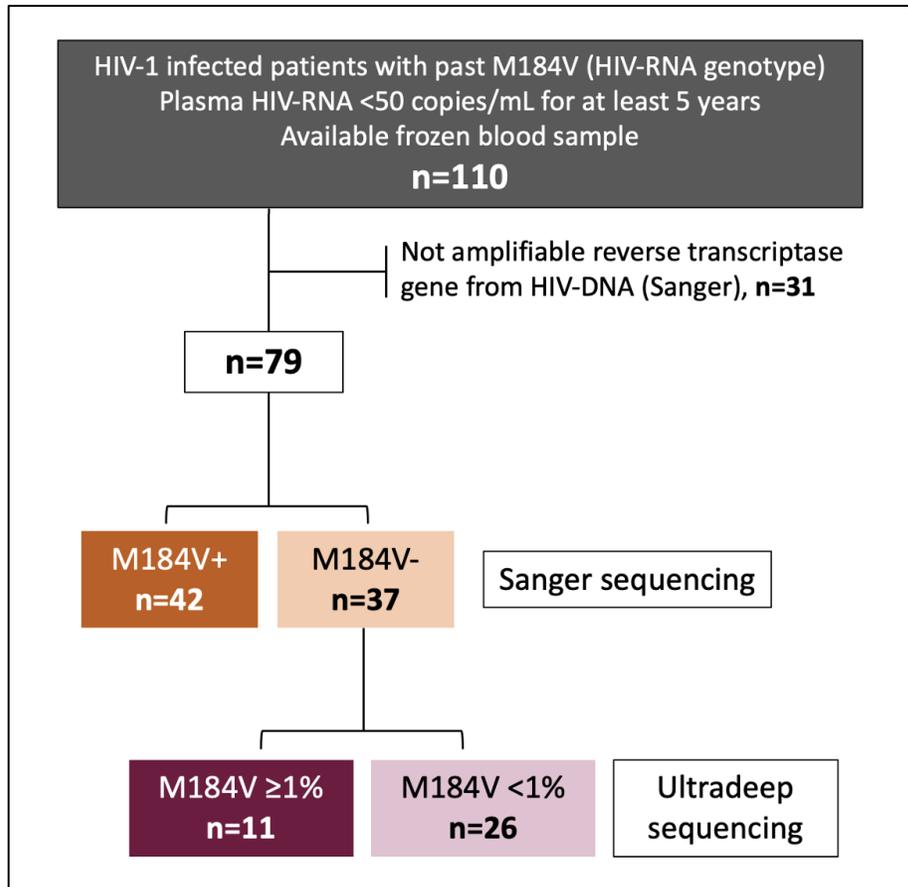


Altérations qualitatives du réservoir VIH au cours du time



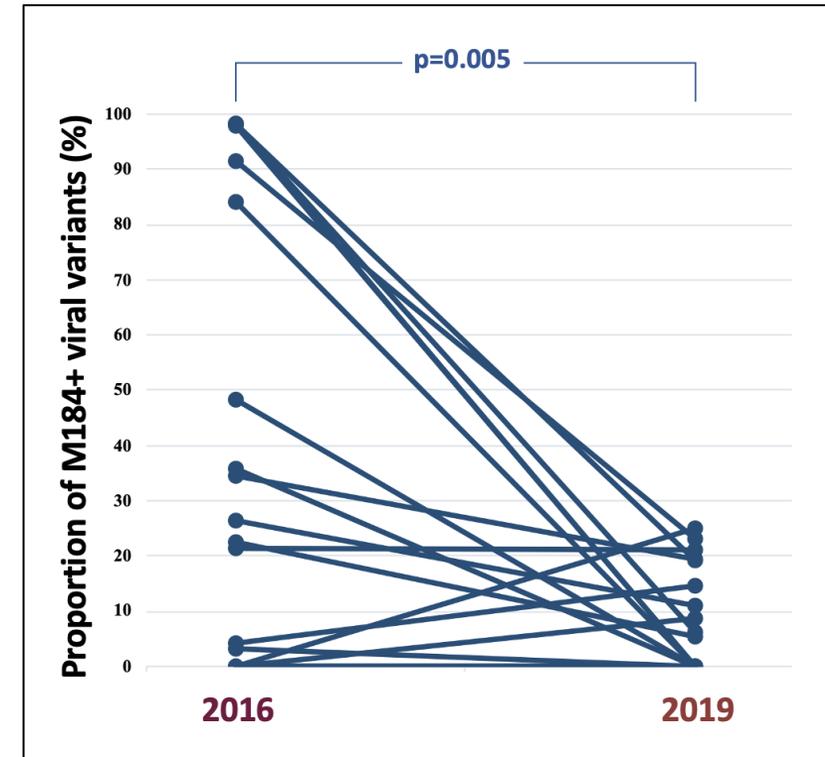
Kinetics of Archived M184V Mutation in Treatment-Experienced Virally Suppressed HIV-Infected Patients

Romain Palich,^{1,2,⊕} Elisa Teyssou,² Sophie Sayon,² Basma Abdi,^{2,⊕} Cathia Soulie,² Lise Cuzin,^{3,4,⊕} Roland Tubiana,¹ Marc-Antoine Valantin,¹ Luminita Schneider,¹ Sophie Seang,¹ Marc Wirden,² Valérie Pourcher,^{1,⊕} Christine Katlama,¹ Vincent Calvez,² and Anne-Geneviève Marcelin²

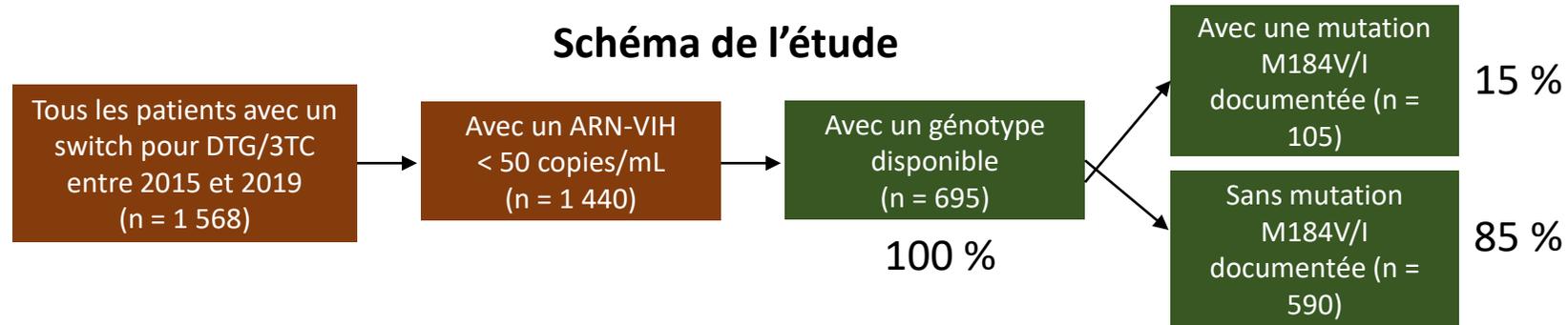


- Détection de la M184V chez 42 patients en Sanger et chez 11 patients en UDS (seuil de détection : 1%), et donc chez 53 patients (67%) au total

- Facteur associé à la détection de la M184V : durée et intensité (niveau d'ARN-VIH) de la réplication virale sous 3TC/FTC dans le passé
- Diminution progressive de la proportion des variants viraux porteurs de la M184V entre 2016 (40%) et 2019 (14%) (différence moyenne : -18.5%, IC95% -31.0 à -6.0, p=0,005)



- Étude observationnelle (cohorte française DAT'AIDS, qui regroupe plus de 70 000 patients suivis dans des centres en France)



- Objectif principal : comparer l'incidence de l'échec virologique après un switch pour DTG/3TC, chez des patients ayant une CV < 50 copies/mL, en fonction de l'existence ou non d'une mutation M184V/I documentée dans le passé sur un génotype de résistance

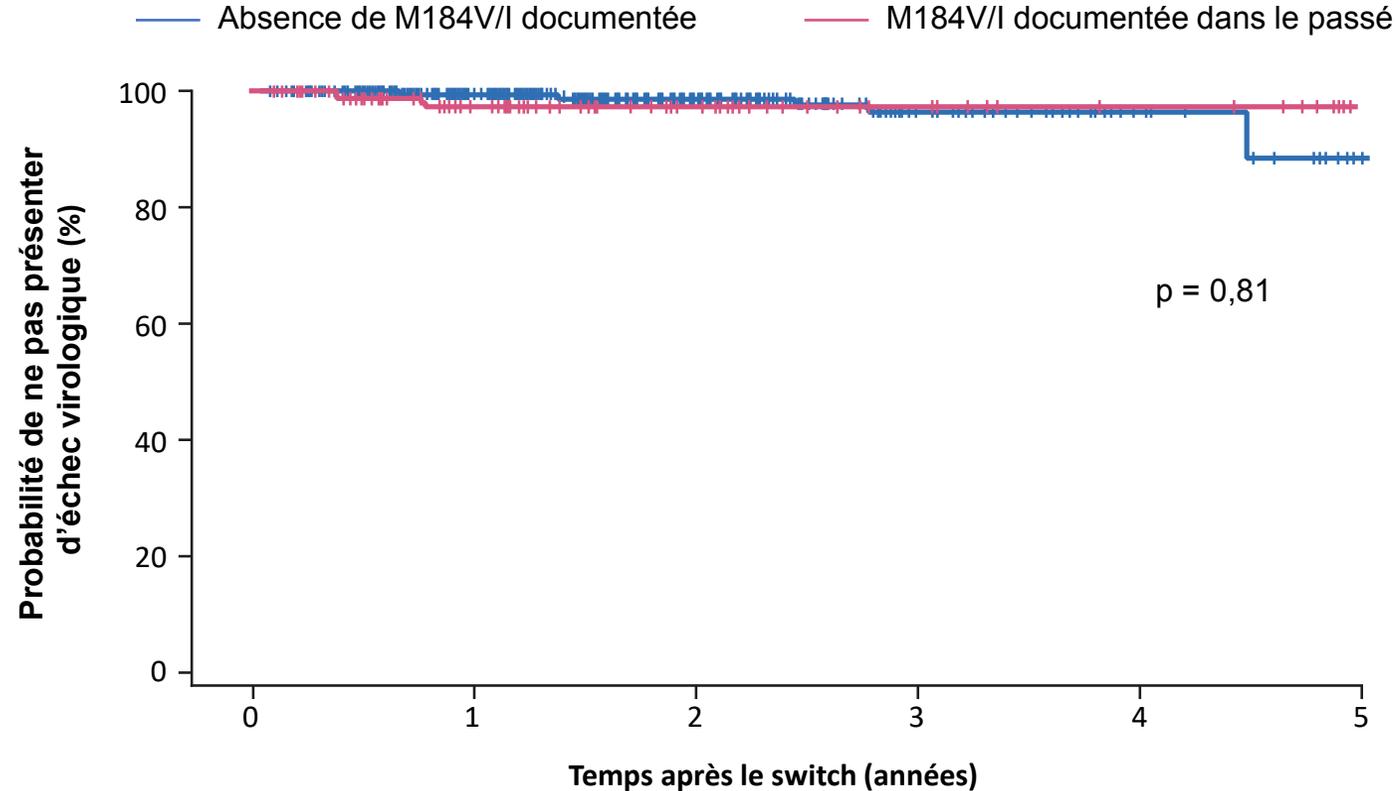
Caractéristiques des patients inclus

	Tous (n = 695)	Pas de M184V/I documentée (n = 590)	M184V/I documentée dans le passé (n = 105)	p	
Avant le switch pour DTG/3TC	Âge, années	53 (44,8-60,4)	51,6 (43,2-60,2)	56,2 (51,2-61,7)	< 0,0001
	Sexe masculin, %	71,7 %	72,9 %	64,8 %	0,09
	Lignes de traitement ARV, nombre	4 (3-8)	4 (2-7)	11 (7-16)	< 0,0001
	Durée sous traitement ART, années	10,6 (5,8-19,1)	8,8 (5,3-15,5)	21,3 (17,6-23,1)	< 0,0001
	Durée avec ARN-VIH < 50 copies/mL, années	7 (4-11)	6,7 (3,7-10,4)	10,7 (6,8-13,4)	< 0,0001
	Durée de suivi sous DTG/3TC, années	1,2 (0,7-2,1)	1,2 (0,7-2,1)	1,2 (0,6-2,2)	0,56

Les valeurs sont données en médiane (IQR) ou en %

Impact de la M184V sur l'efficacité de DTG/3TC

Temps passé sans échec virologique en fonction de la présence ou non d'une mutation M184V/I dans le passé



- Pas d'impact de la mutation M184V sur l'efficacité virologique de DTG/3TC (1,2 années de suivi)

Mutation M184V/I archivée

Non	590	347	160	56	16	0
Oui	105	63	33	18	11	0

- **Nombreuses données sur l'utilisation de lamivudine/emtricitabine malgré l'acquisition d'une mutation M184V dans le passé (trithérapies, bithérapies IP/r/3TC et DTG/3TC)... y compris quand la mutation persiste dans l'ADN (impact sur le fitness viral ?)**
- **Quasiment aucune donnée sur les autres molécules (INNTIs, INIs)**
- **Rôle du génotypage de résistance sur l'ADN viral ? Avec quel seuil de détection ? Malgré les limites (quid du réservoir extra-circulant ?) ?**

Cabotégravir et rilpivirine injectables



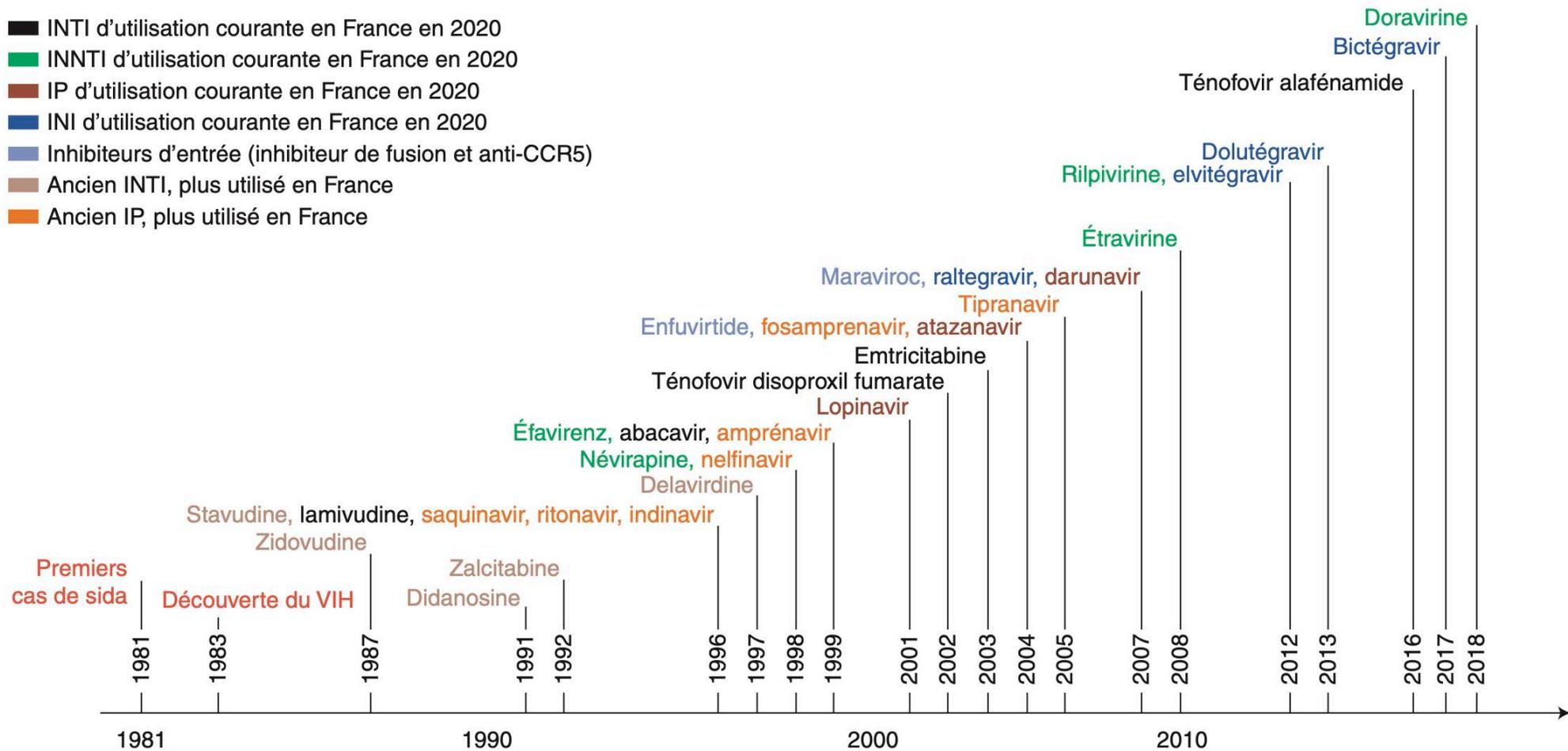
- Première bithérapie injectable, incluant un INNTI et un INI
- Une injection de chaque produit tous les deux mois après « phase d'attaque »
- **Mais attention au passé virologique !**

Analyse multivariée : paramètres associés à l'échec virologique à S48

	Modèle final : OR (IC ₉₅)
Présence de mutations associées à la résistance à RPV à l'inclusion (liste IAS-USA 2019)	37,24 (8,44 - > 99), p < 0,001
Log ₂ de la concentration plasmatique résiduelle de RPV à S8	4,17 (1,59 - 11,11), p = 0,004
Sous-type A6/A1 VIH-1	6,59 (1,82 - 25,26), p = 0,005
IMC (kg/m ²) à l'inclusion	1,13 (1,03 - 1,25), p = 0,014

Nouvelles molécules, familles existantes

- INTI d'utilisation courante en France en 2020
- INNTI d'utilisation courante en France en 2020
- IP d'utilisation courante en France en 2020
- INI d'utilisation courante en France en 2020
- Inhibiteurs d'entrée (inhibiteur de fusion et anti-CCR5)
- Ancien INTI, plus utilisé en France
- Ancien IP, plus utilisé en France



INTI : ténofovir

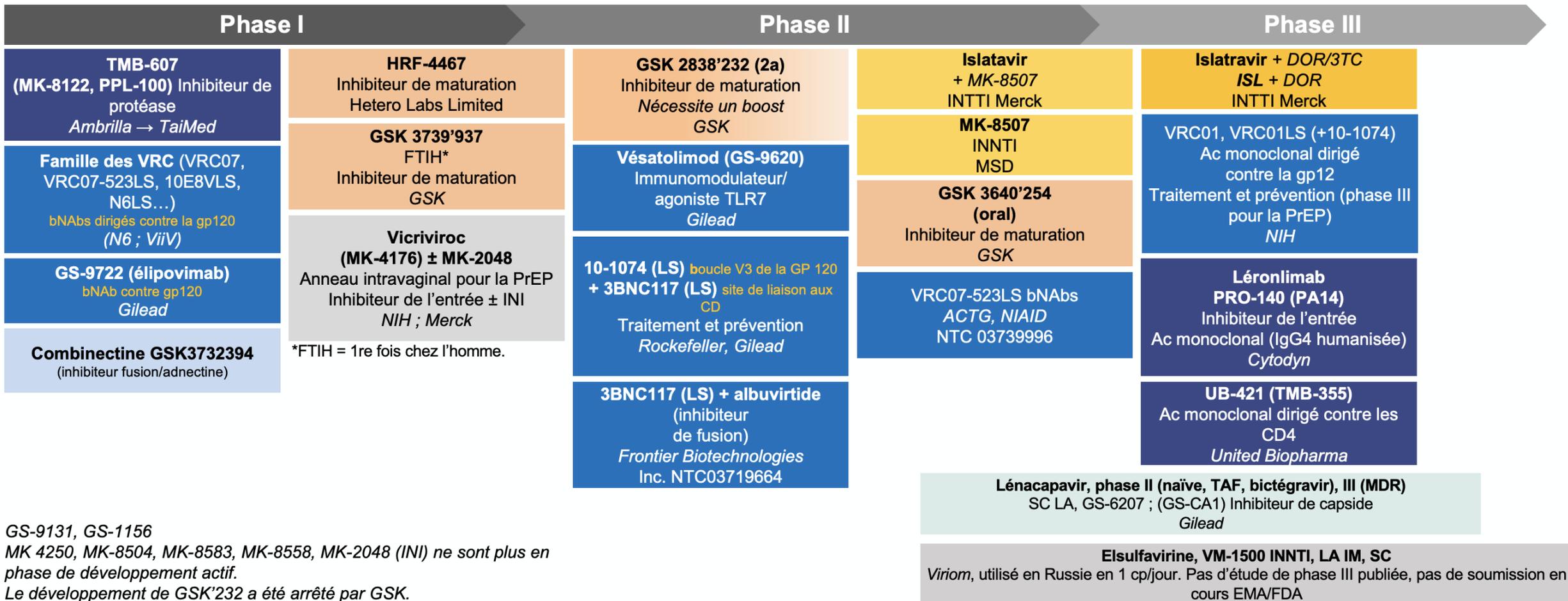
INNTI : étravirine, doravirine

IP/r : darunavir (QD et BID)

INI : dolutégravir (QD et BID) et bictégravir

**Profil virologique
« rattrapant » la résistance du
virus aux autres molécules**

Traitements ARV en cours de développement



GS-9131, GS-1156

MK 4250, MK-8504, MK-8583, MK-8558, MK-2048 (INI) ne sont plus en phase de développement actif.

Le développement de GSK'232 a été arrêté par GSK.

- **Deux populations « problématiques » sur le plan virologique : patients avec réplication virale contrôlée ayant un lourd passé de résistance (comment optimiser, simplifier, alléger le traitement ?) et patients en multi-échec thérapeutique du fait d'un virus multirésistant (comment contrôler la réplication virale ?)**
- **Recyclage de molécules : nombreux travaux en cours, évolution du réservoir VIH et de la résistance au cours du temps, données cliniques rassurantes pour 3TC/FTC, impact fort pour les injectables à venir**
- **Nouvelles molécules, nouveaux mécanismes d'action : simplification, espoir pour les patients en multi-échec, quelle disponibilité à l'échelle mondiale ?**

ÉQUIPE VIROLOGIE

Prof. Anne-Geneviève MARCELIN

Prof. Vincent CALVEZ

Dr. Cathia SOULIE

Dr. Elisa TEYSOU

Dr. Basma ABDI

Dr. Marc WIRDEN

Sophie SAYON

Dr. Aude JARY

Dr. Eve TODESCO

ÉQUIPE MALADIES INFECTIEUSES

Prof. Christine KATLAMA

Prof. Valérie POURCHER

Dr. Marc-Antoine VALANTIN

Dr. Roland TUBIANA

Dr. Luminita SCHNEIDER

Dr. Sophie SEANG

Dr. Baptise SELLEM

Dr. Antoine FAYCAL

Elise CHARBONNIER

Christine BLANC

Yasmine DUDOIT

Ludovic LENCLUME

Naima HAMANI

Naoual QATIB

Imane QZAIBRI

Rachid AGHER