

TUNISIE

HAMMAMET

du 19 | nov.  
au 21 | 2021

4<sup>e</sup> 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

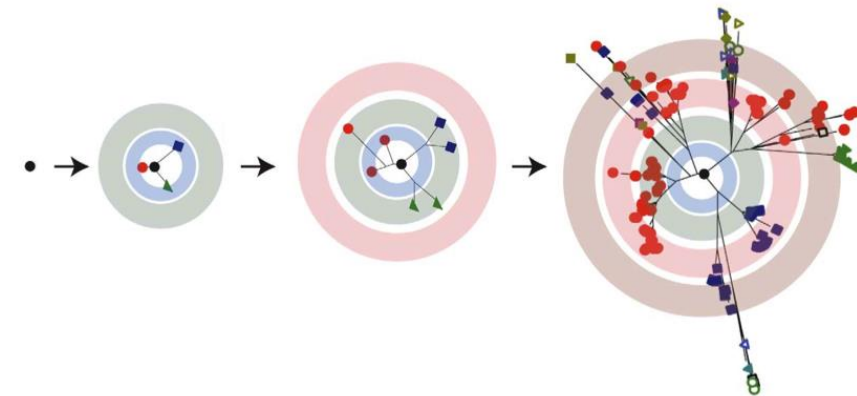


Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique  
Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health



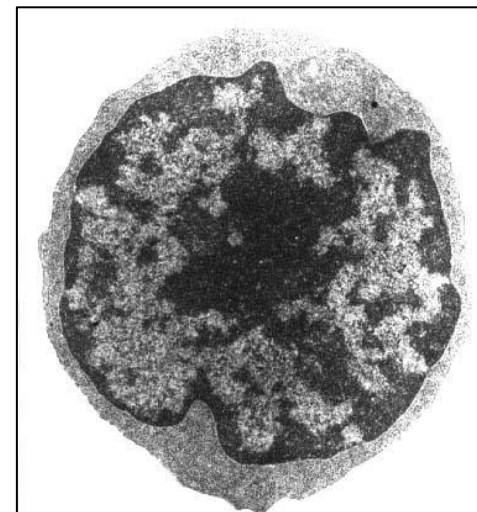
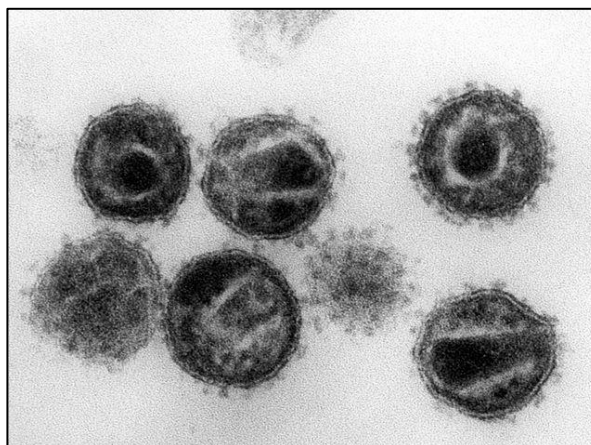
HÔPITAUX UNIVERSITAIRES  
PITIÉ SALPÊTRIÈRE  
CHARLES FOIX

- 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

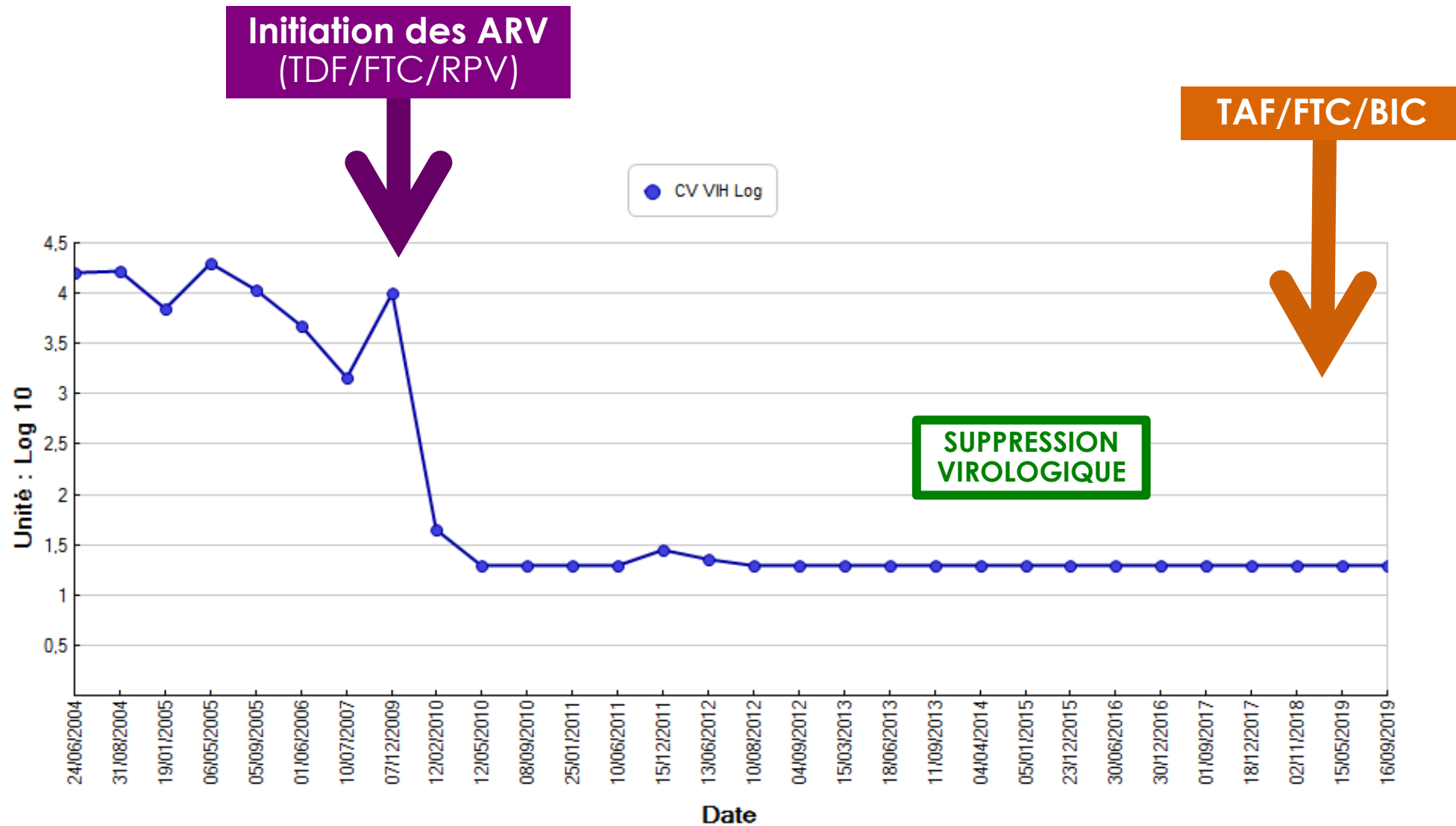


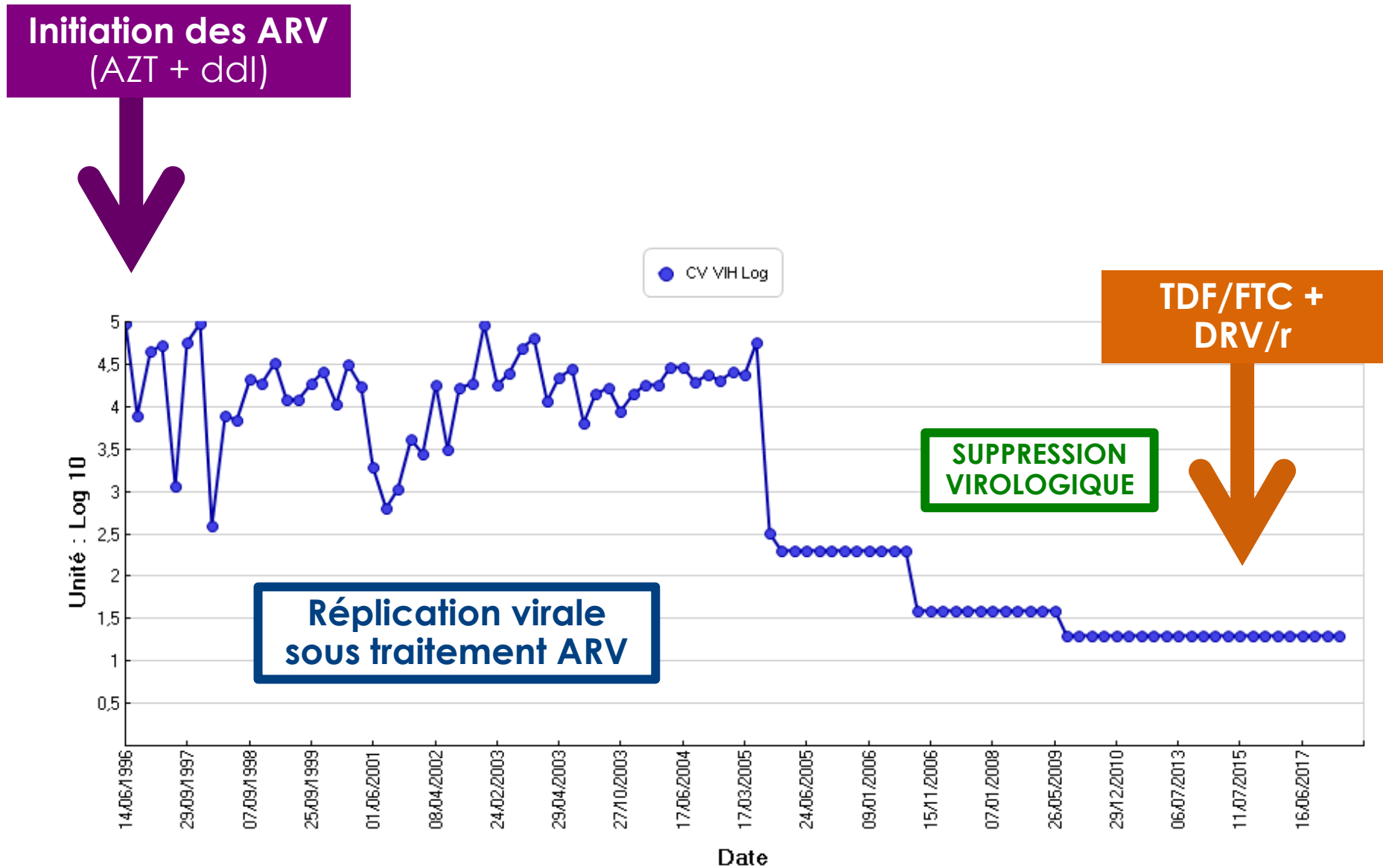
Résistance aux INI



• Ténofovir  
• IP/r  
• INI

# Un patient, une histoire viro-thérapeutique





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**

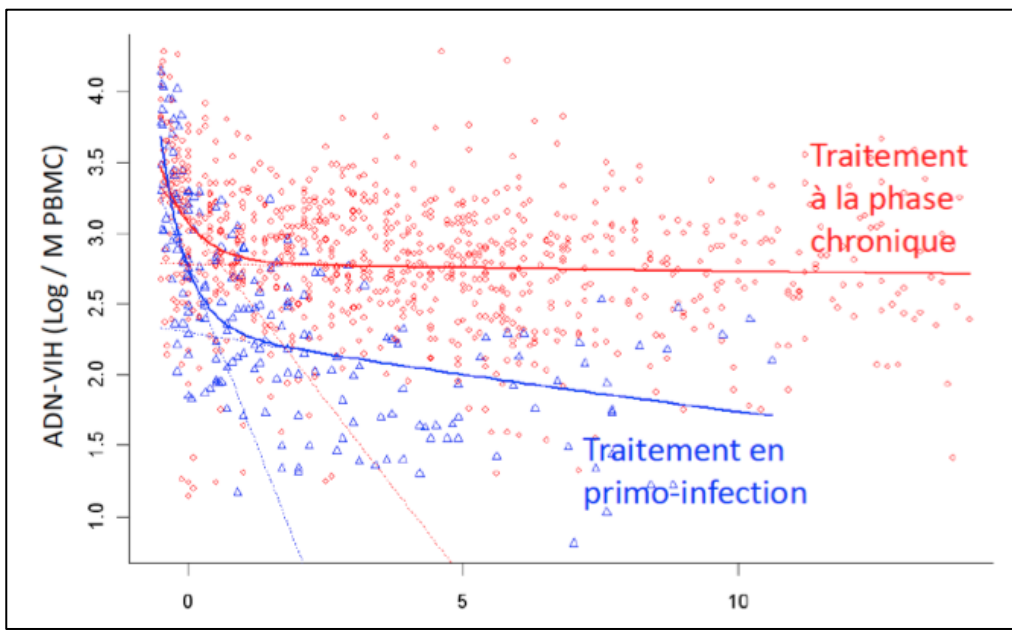


**Recyclage de molécules ?**  
**Utilisation de nouvelles molécules ?**

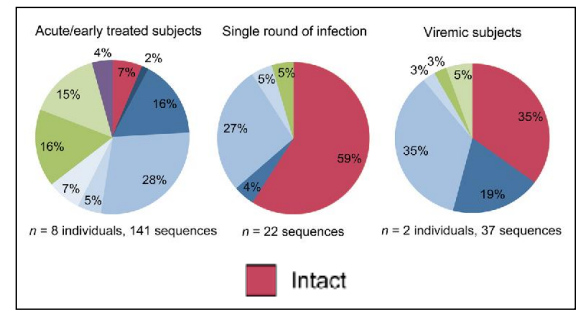
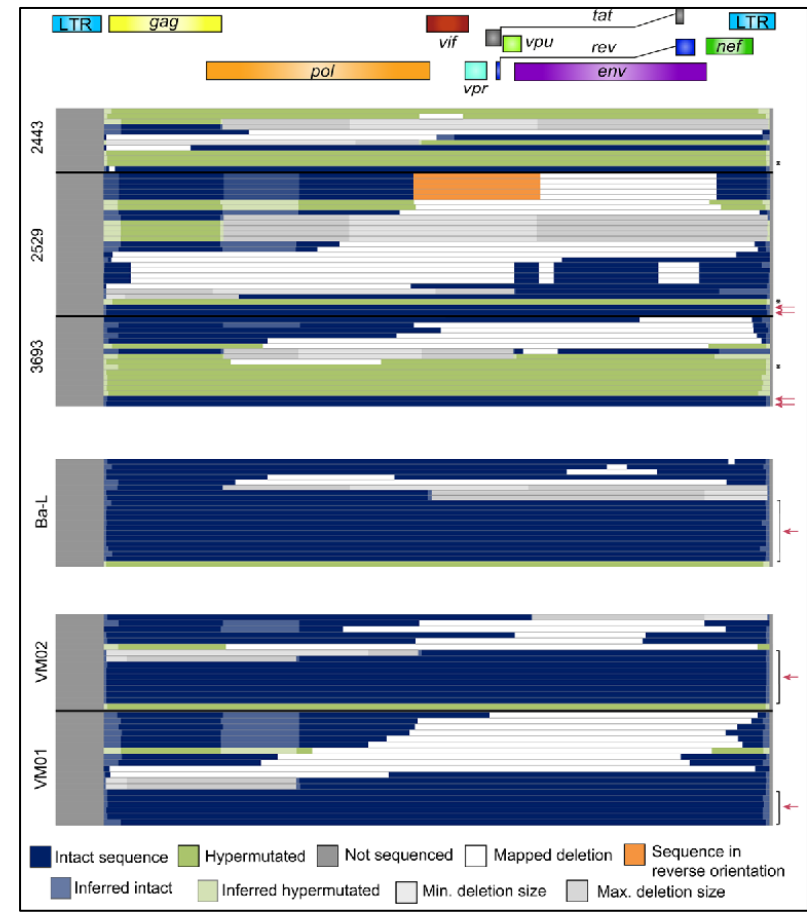


# Altérations du réservoir VIH au cours du temps

## Altérations quantitatives du réservoir VIH au cours du temps

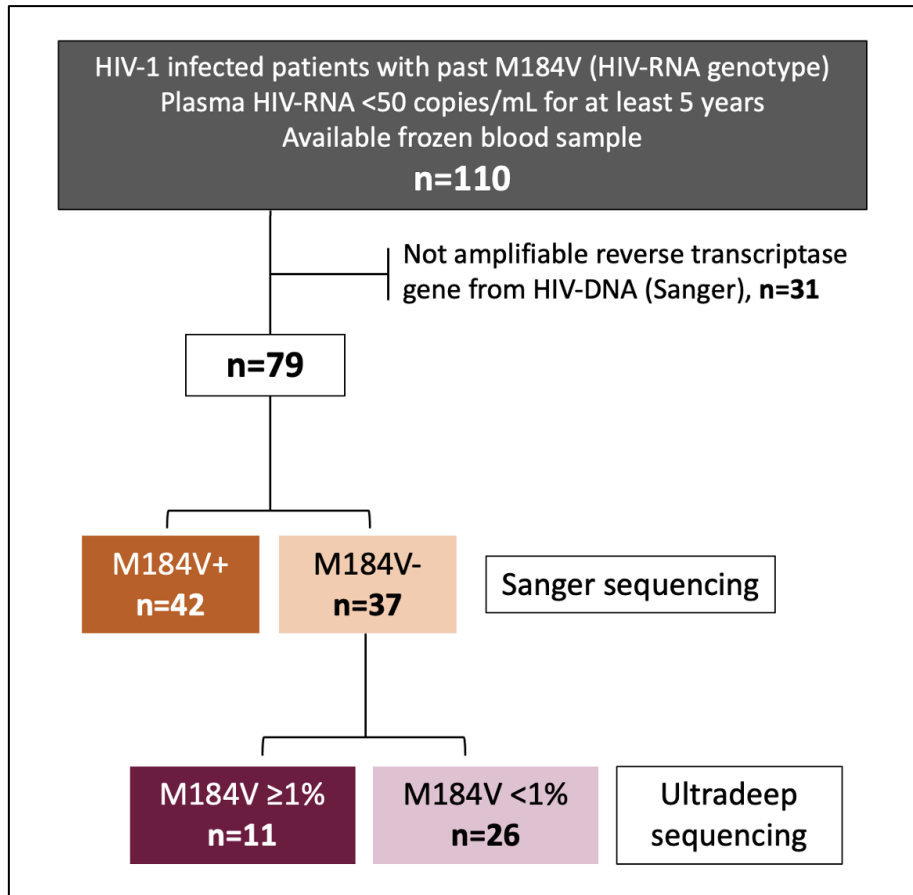


## Altérations qualitatives du réservoir VIH au cours du time

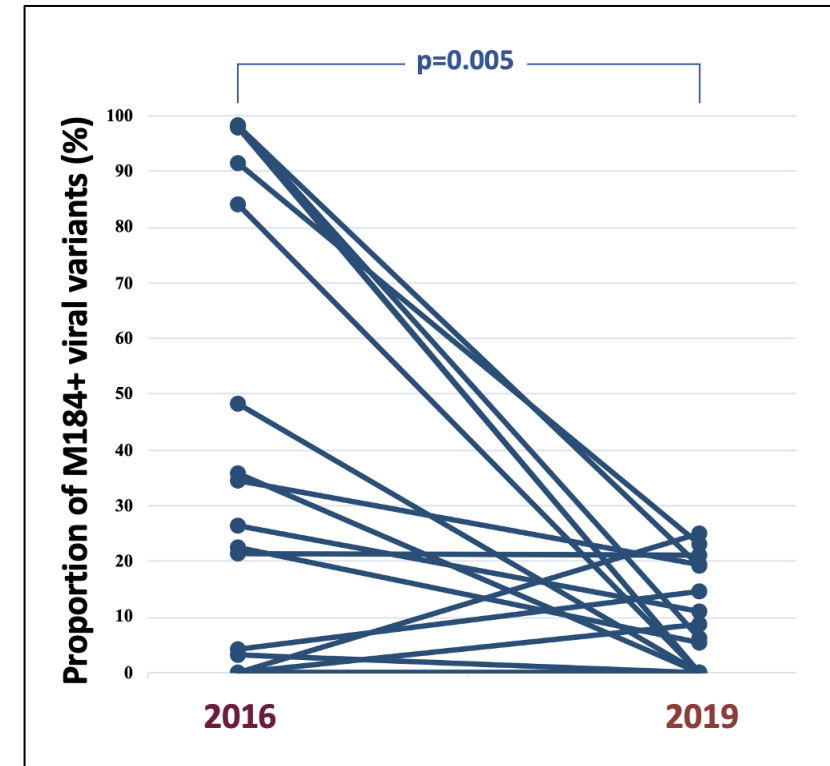


## Kinetics of Archived M184V Mutation in Treatment-Experienced Virally Suppressed HIV-Infected Patients

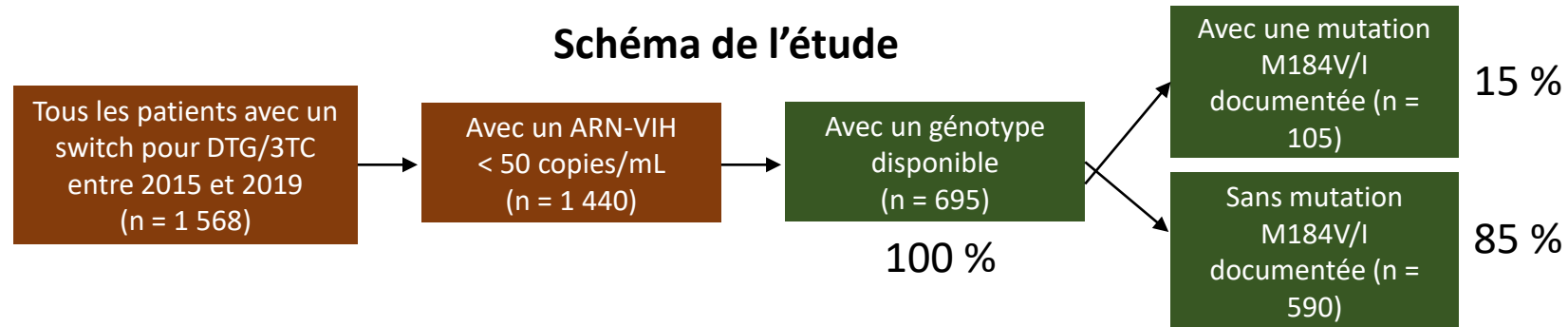
Romain Palich,<sup>1,2,⊕</sup> Elisa Teyssou,<sup>2</sup> Sophie Sayon,<sup>2</sup> Basma Abdi,<sup>2,⊕</sup> Cathia Soulie,<sup>2</sup> Lise Cuzin,<sup>3,4,⊕</sup> Roland Tubiana,<sup>1</sup> Marc-Antoine Valantin,<sup>1</sup> Luminita Schneider,<sup>1</sup> Sophie Seang,<sup>1</sup> Marc Wirden,<sup>2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



- 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)



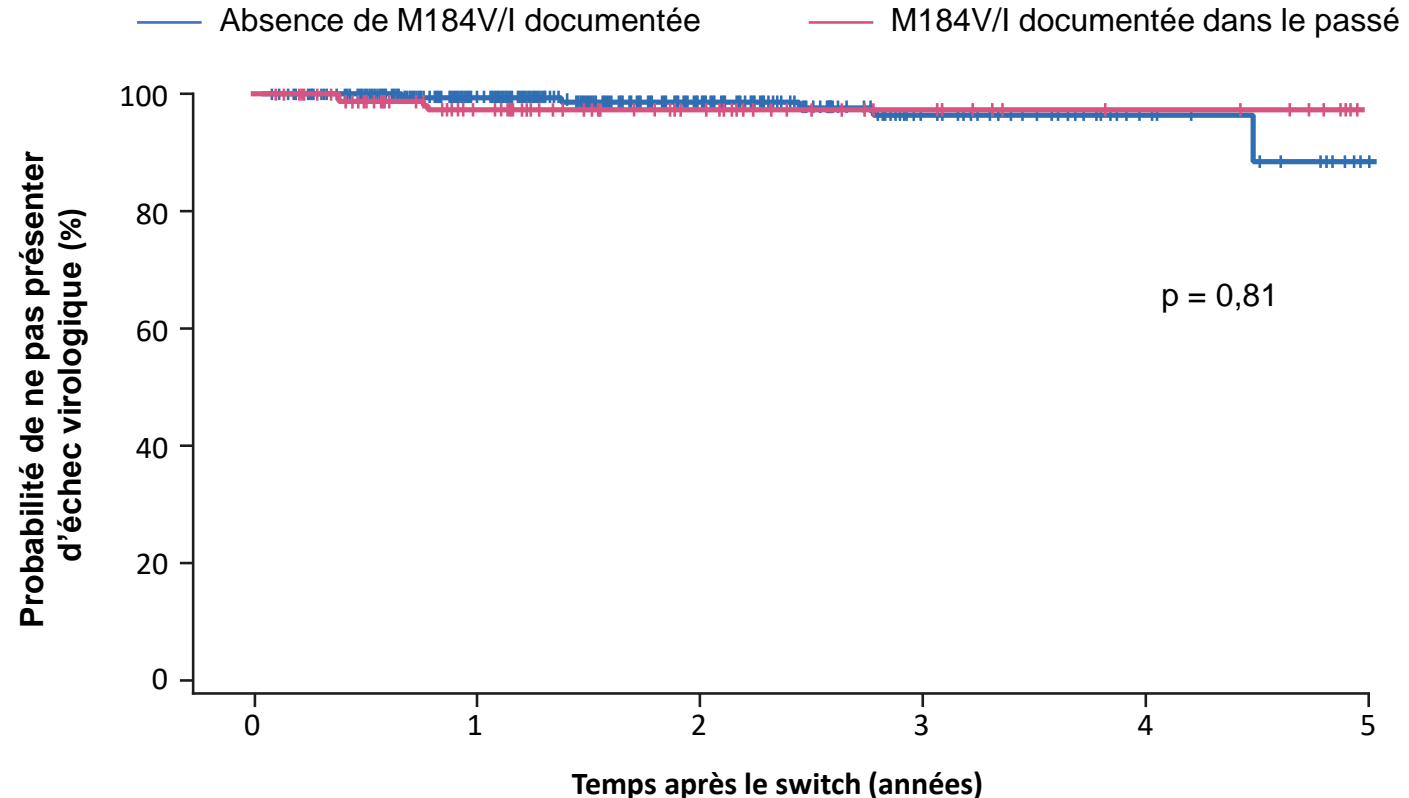
- Objectif principal : comparer l'incidence de l'échec virologique après un switch pour DTG/3TC, chez des patients ayant une CV < 50 copies/mL, en fonction de l'existence ou non d'une mutation M184V/I documentée dans le passé sur un génotype de résistance

## 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 %

## 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 !**

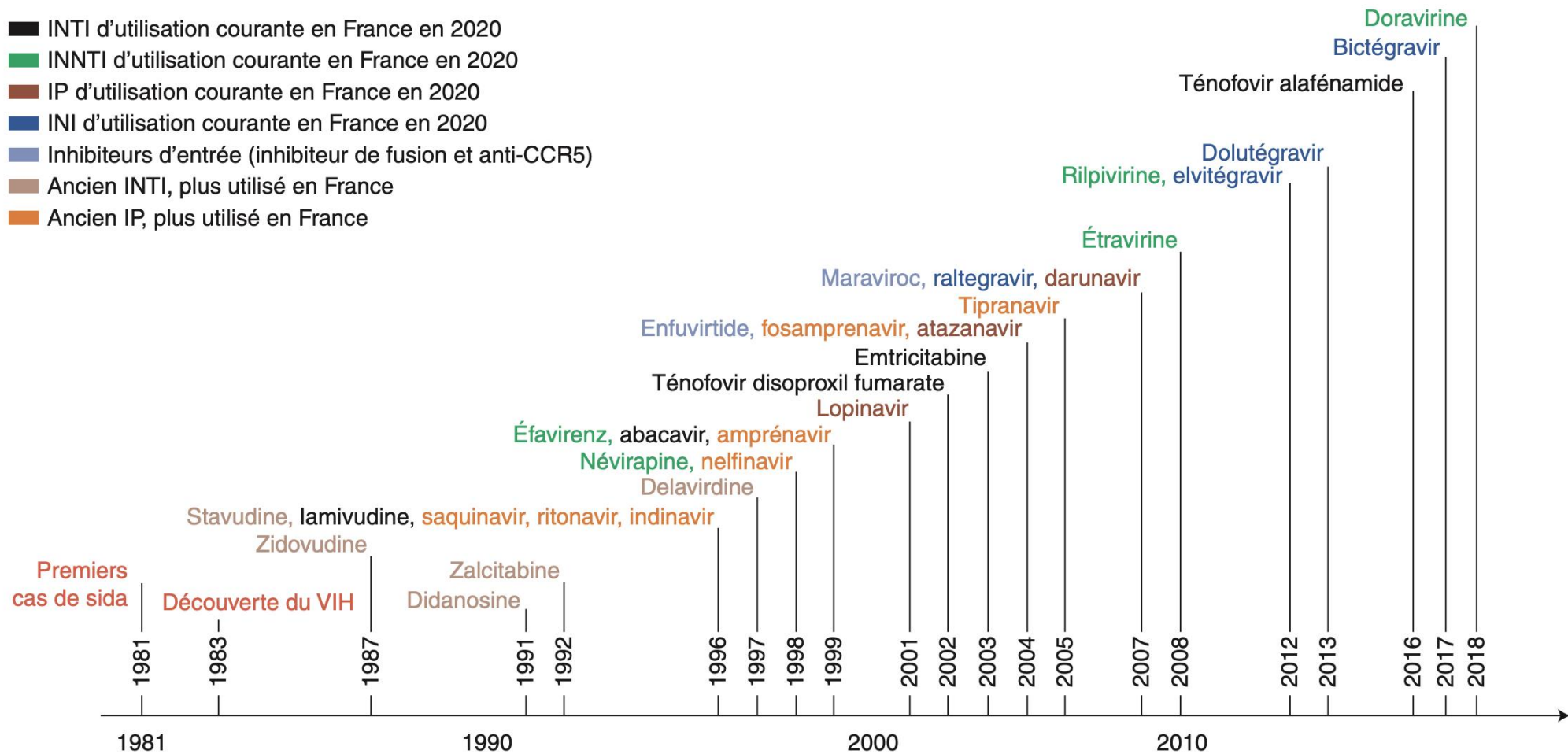
## Analyse multivariée : paramètres associés à l'échec virologique à S48

	Modèle final : OR (IC <sub>95</sub> )
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 <sub>2</sub> 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 <sup>2</sup> ) 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**

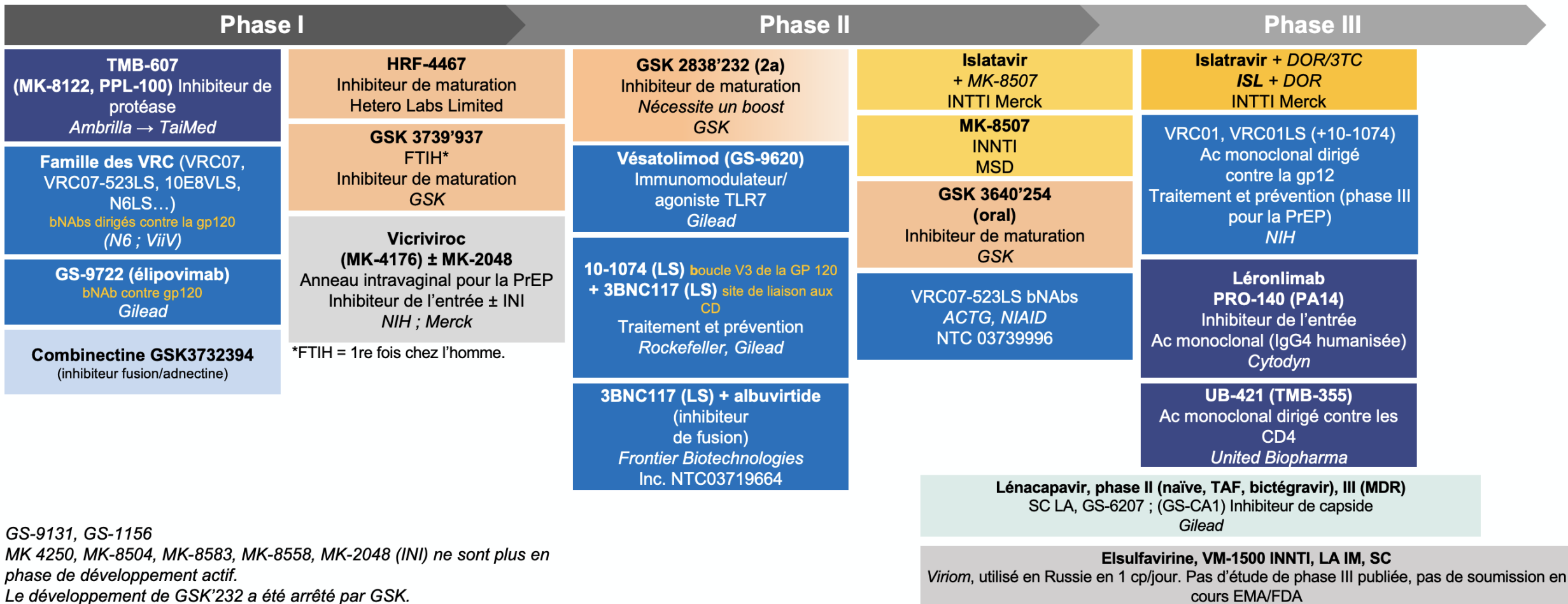
**INNTI : étravirine, doravirine**

**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**