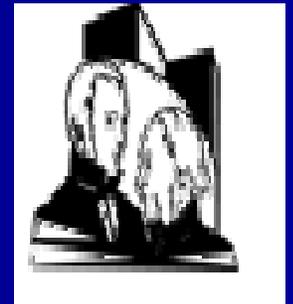
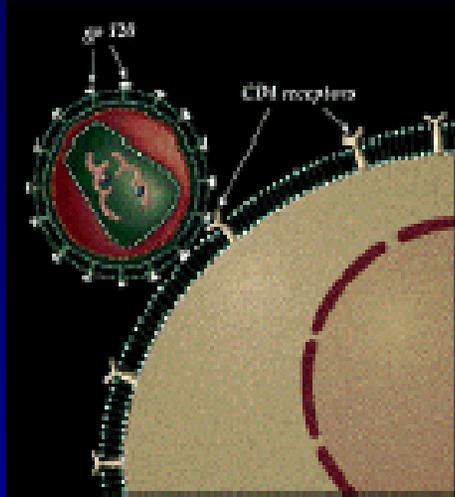


Résistance du VIH aux antirétroviraux

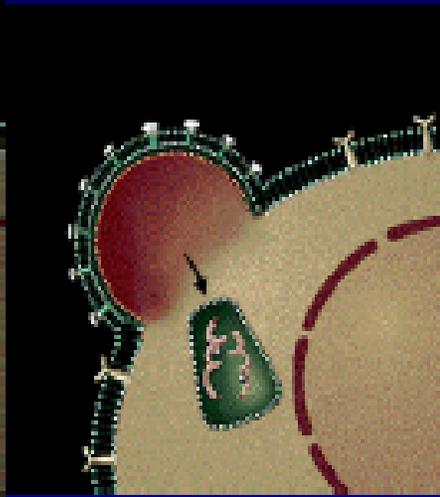


AHU: Mathlouthi imen
Laboratoire de Virologie
Hôpital Sahloul Sousse
Sousse 13 mars 2009

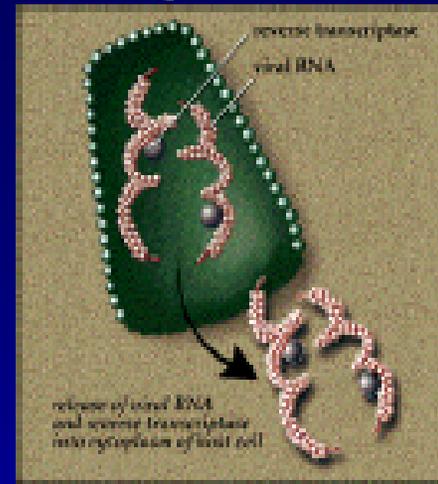
attachement



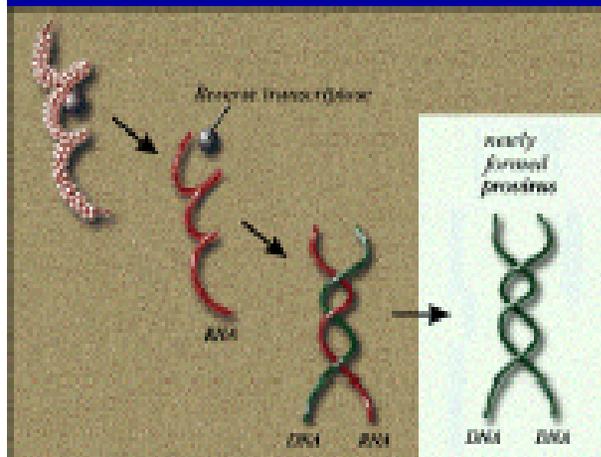
entrée



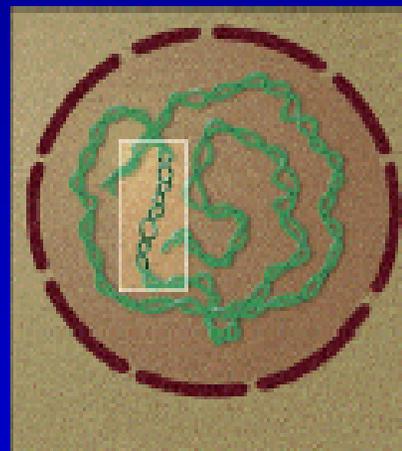
décapsidation



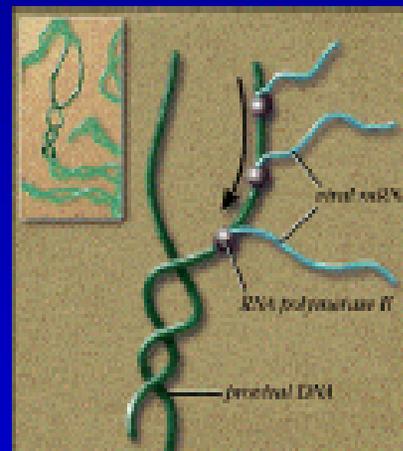
transcription inverse



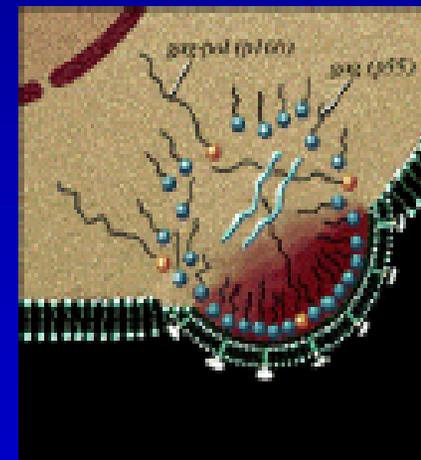
intégration



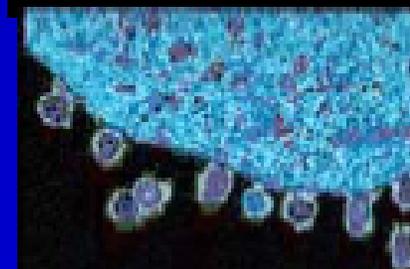
transcription



assemblage



Cycle de réplication du VIH



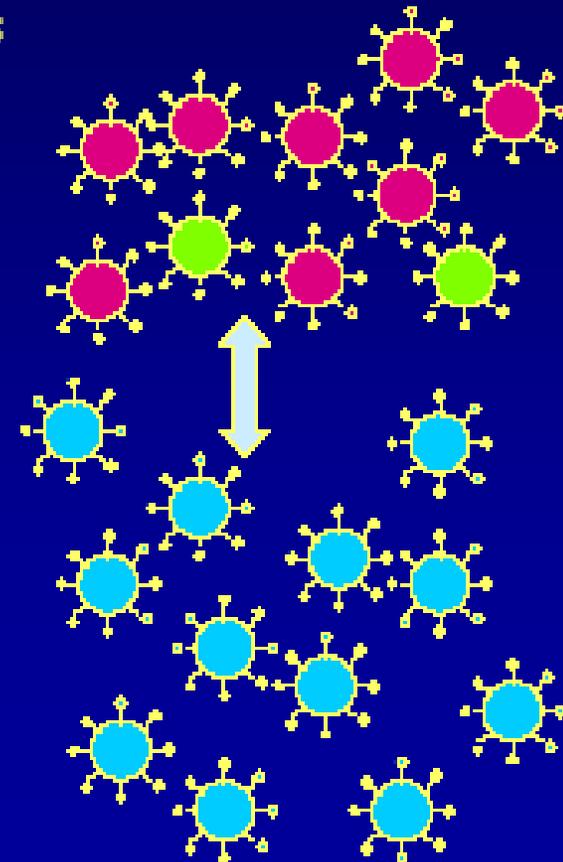
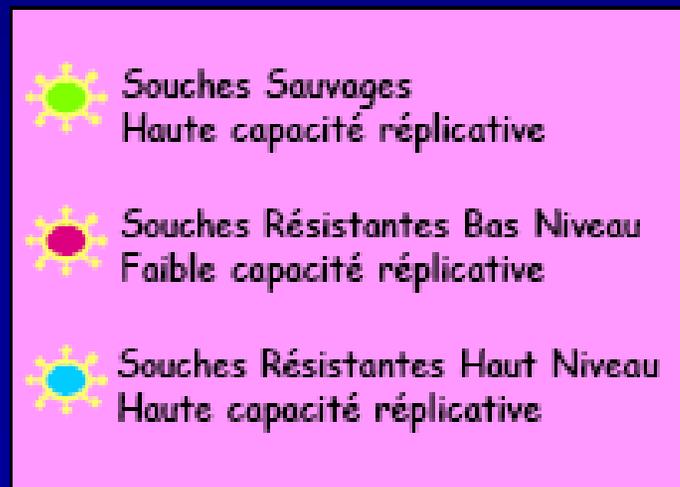
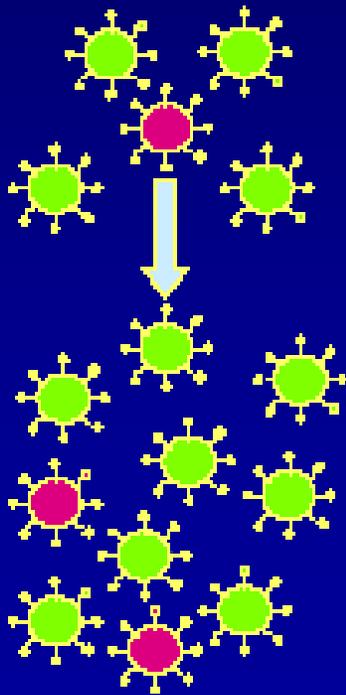
Objectifs d'un traitement antirétroviral

- Obtenir une suppression de la réplication: passage de la charge virale à < 50 copies /ml
- Obtenir un bénéfice immunologique: réponse CD4 et passage > 200 ou augmentation d'au moins 100 si déjà > 200
- L'éradication du VIH n'est pas actuellement un objectif (réservoir cellulaire proviral)

Obstacle à l'efficacité du TTT: Sélection de mutants viraux résistants

En absence de traitement :
Le virus sauvage est le plus
adapté et est le variant le plus
prévalent dans la quasiespèce
virale répliquative

En présence de traitement non
suppressif :
Les variants résistants émergent en
raison de leur avantage répliquatif dans
ces conditions

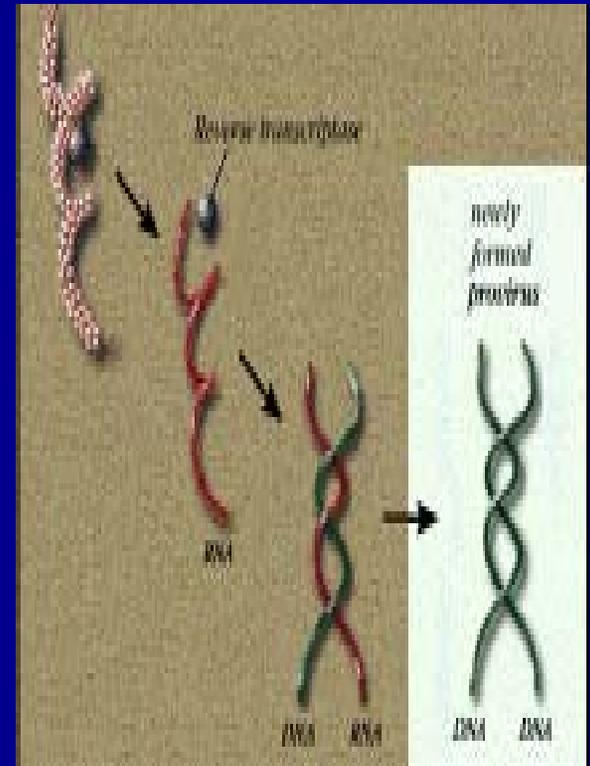


Définition de la résistance aux antiviraux

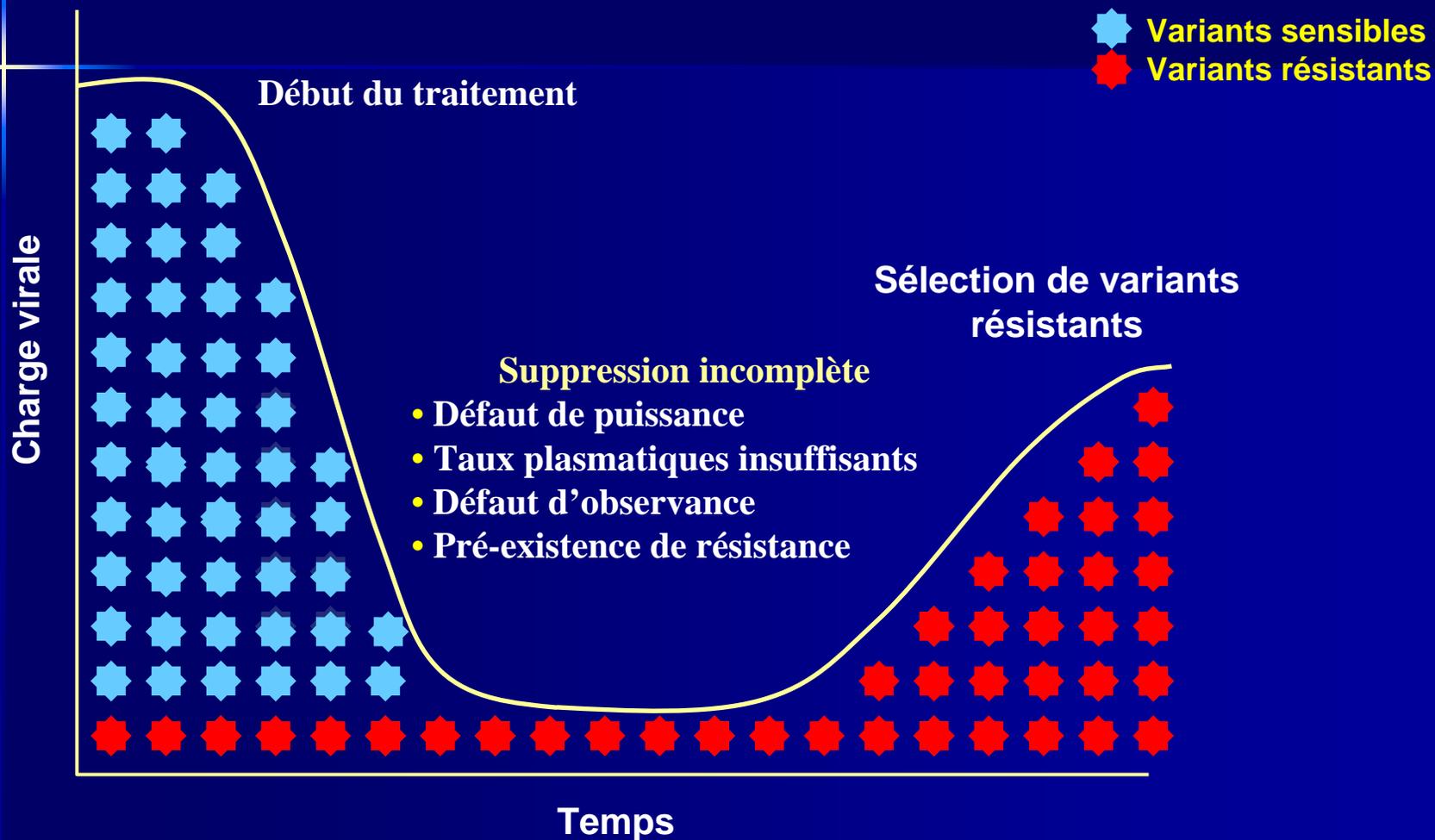
- La résistance est due à la présence de mutations sur le génome viral qui réduisent la sensibilité du virus par rapport à celle observée chez un virus sauvage
 - Modification au niveau de la cible de l'antirétroviral

Pourquoi y a-t-il sélection de virus résistants ?

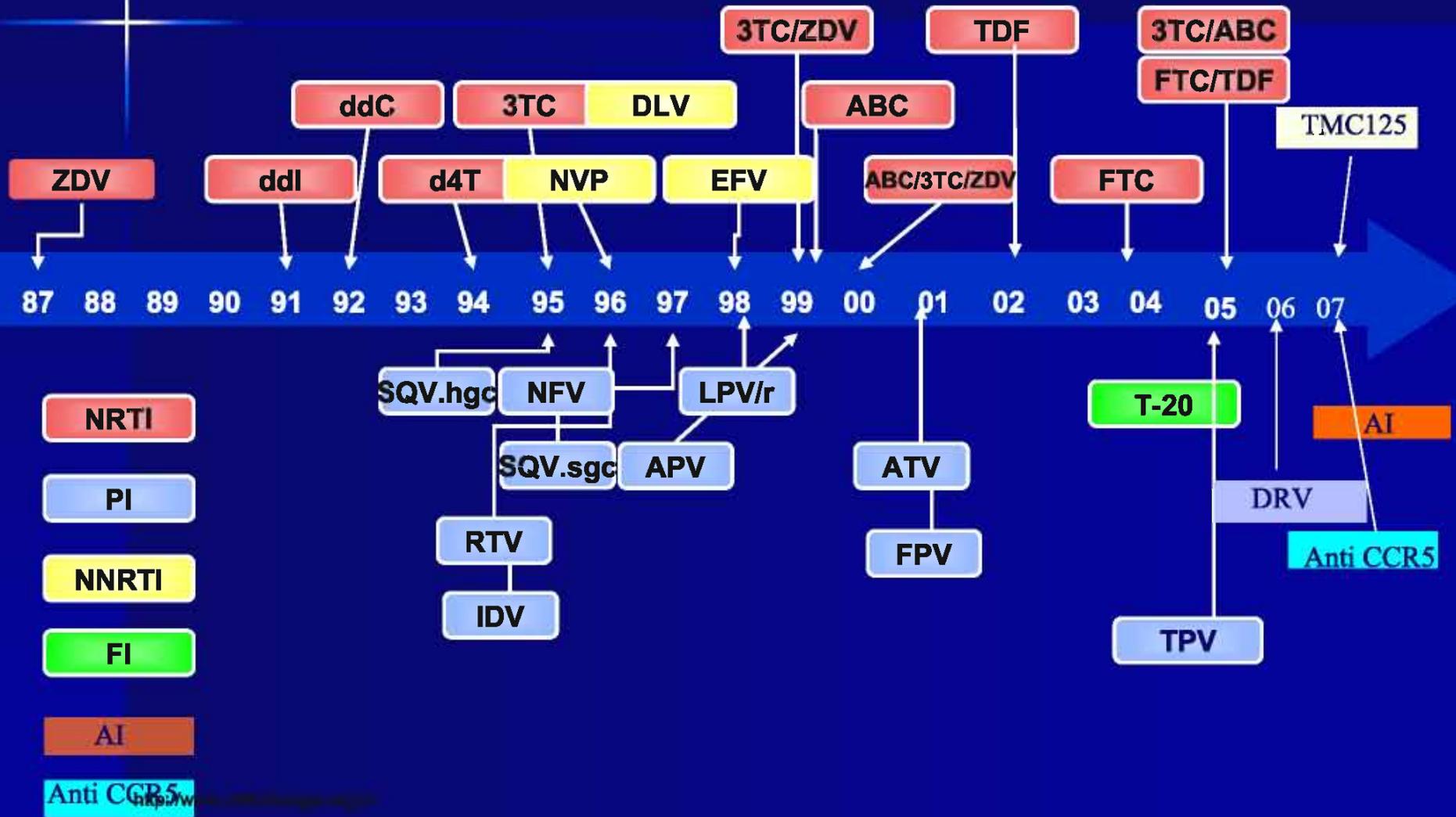
- Taux d'erreur de la TI: 1/10.000 nucléotides
- Production virale: 10^9 - 10^{10} particules par jour
- Toutes les mutations pré-existent avant traitement
- Taux de recombinaison: 5 à 10 évènements par cycle



Pression de sélection antirétrovirale



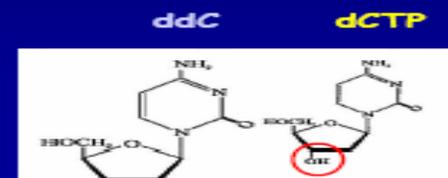
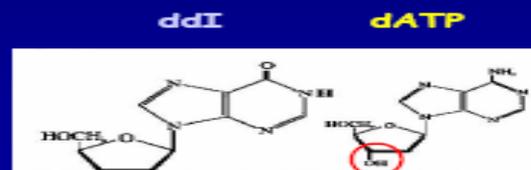
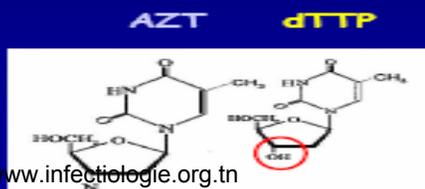
Antiretroviraux disponibles



Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

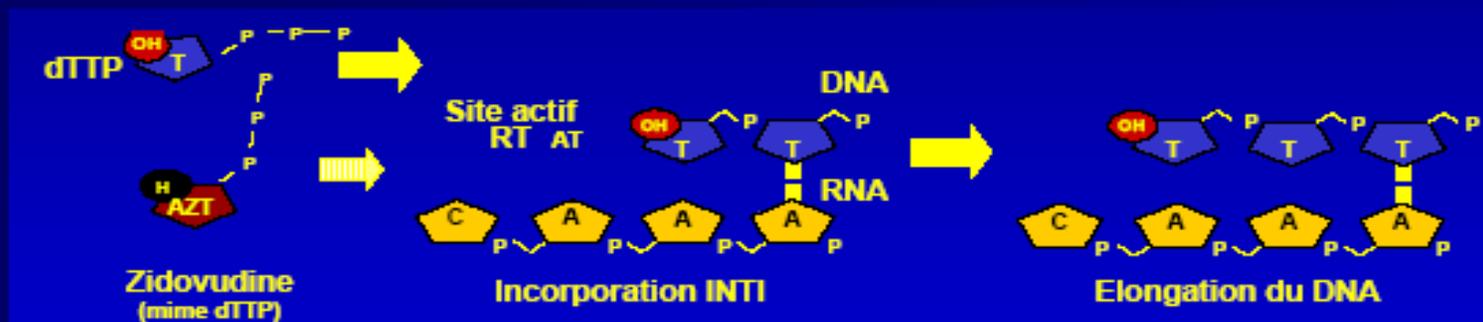
Structure et mode d'action des INTI

- Les INTI sont des pro-médicaments à la différence des INNTI et des IP
- Les INTI agissent après avoir été transformés dans la cellule en composés triphosphorylés par des kinases cellulaires
- Les INTI ressemblent aux dNTP naturels:
 - Compétition pour liaison avec la RT et incorporation dans l'ADN viral
 - Absence de groupement 3'-hydroxyl nécessaire à la polymérisation: Terminaison de l'élongation de l'ADN viral



Mécanisme de résistance aux INTI (1)

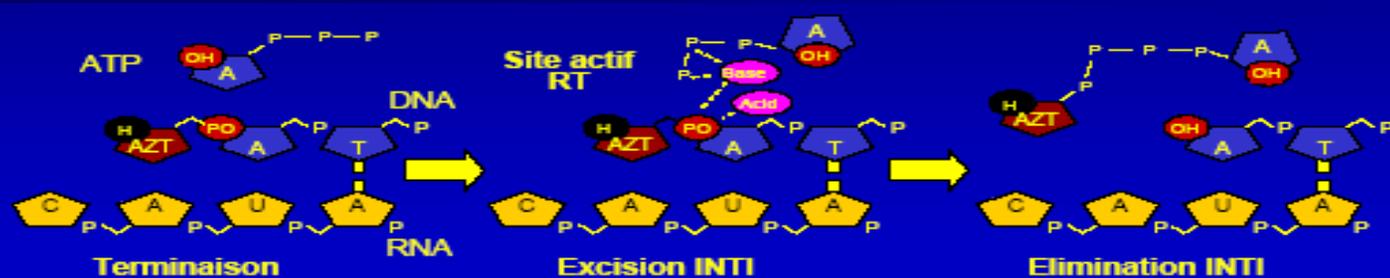
- **Diminution de l'incorporation** des analogues par rapport aux dNTP naturels et reprise de l'élongation de la chaîne d'ADN
 - Peut entraîner une résistance croisée
 - Mutations pouvant entraîner des modifications de la structure de la RT



Certaines mutations de la RT entraînent une discrimination entre les terminateurs de chaîne et les dNTPs naturels au niveau du site actif

Mécanisme de résistance aux INTI (2)

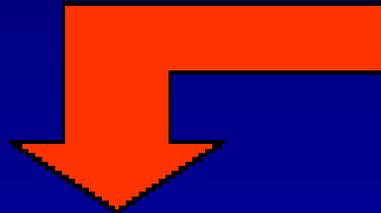
- **Augmentation de l'excision** de l'INTI incorporé dans la chaîne d'ADN en cours d'élongation
- **TAM** (*thymidin analog mutations*) présentes dans la RT
- La configuration de la RT mutée favorise l'élimination des INTI



TAMs favorisent l'accessibilité de l'ATP au niveau du site actif, qui agit comme un donneur de pyrophosphate

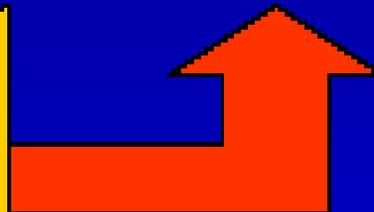
Deux mécanismes de résistance

Diminution
de l'incorporation ou « Discrimination »
K65R, M184V, L74V



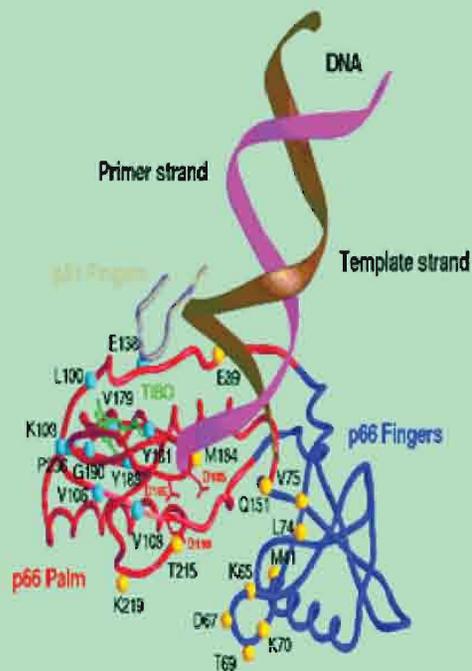
Résistance aux INTI

Augmentation
de l'excision
TAMs

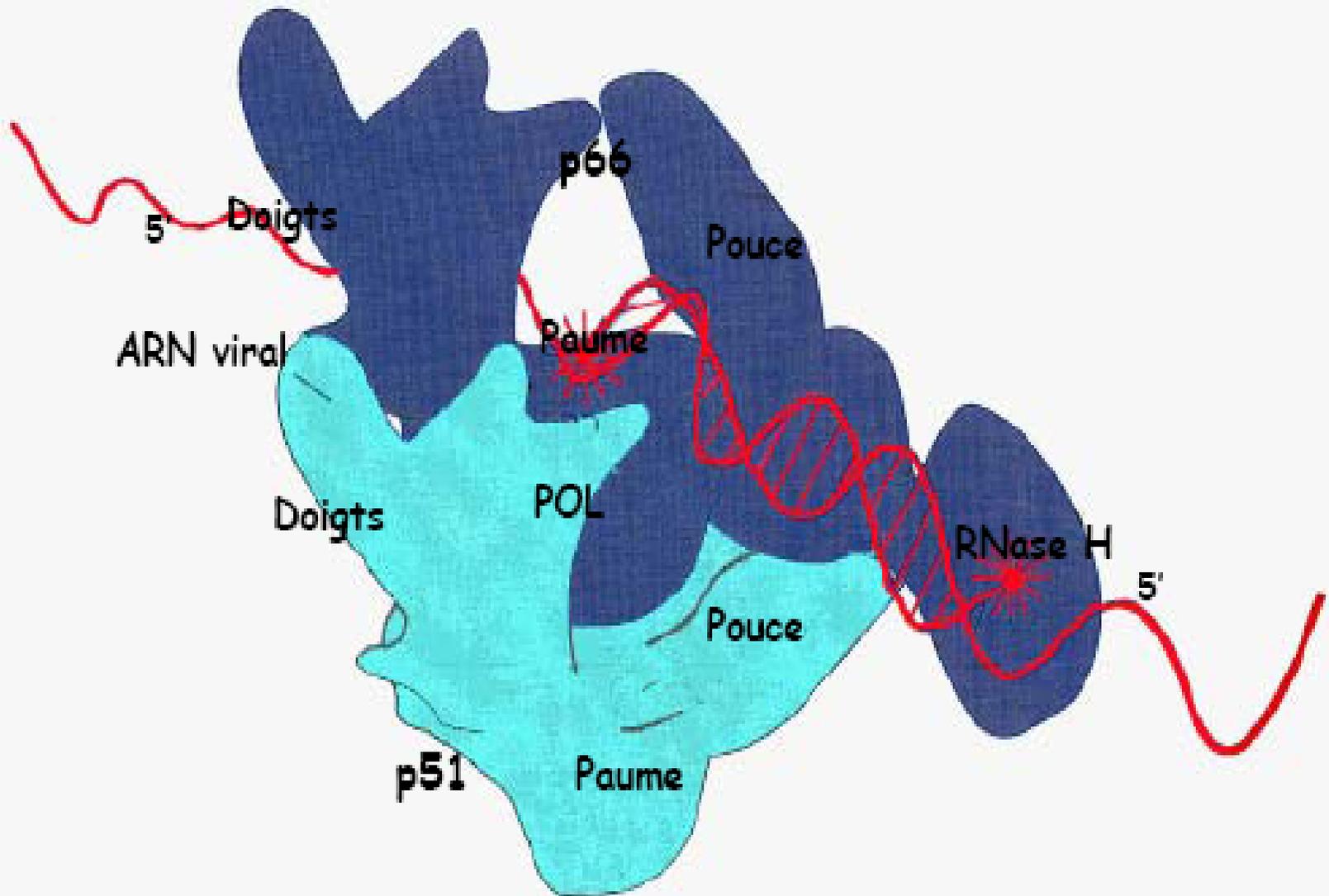


La résistance est la résultante de ces deux mécanismes

Profils de mutations aux INTI

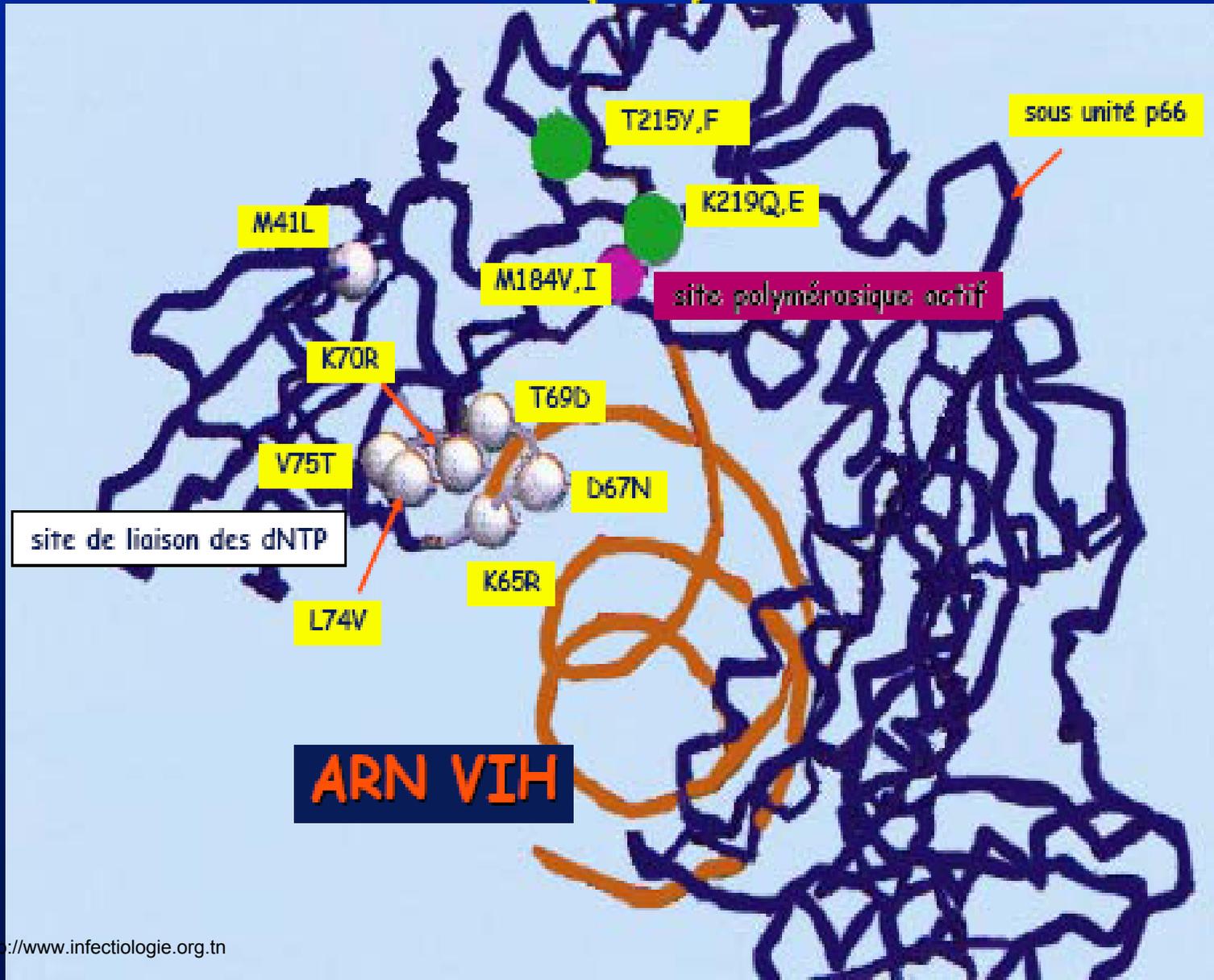


Structure de la transcriptase inverse



Transcriptase inverse

les sous unités p66 (bleu) le site catalytique (rose) et le site de liaison des dNTP (blanc).



Mécanismes de résistance aux INTIs

	Diminution de la fixation	Diminution de l'incorporation	Augmentation de l'excision
K65R		X	
K70E		X	
L74V		X	
V75T	X		
M184V	X		
Q151M (MDR)		X	
T215Y/F			X

Il existe 3 mécanismes impliqués dans la résistance des INTIs, qui interviennent dans cet ordre :

- diminution de la fixation (binding) de l'INTI sur la RT
- diminution de l'incorporation des INTI-MP dans la chaîne d'ADN en cours de formation
- augmentation de l'excision des INTI-MP déjà incorporés

Résistance croisée aux INTI

- Point critique dans le traitement à long terme de l'infection HIV-1 car risque de limiter les options thérapeutiques ultérieures
- Généralement due à la sélection de mutations de résistance par différents composés
- Entraîne une activité antivirale réduite pour plusieurs drogues
- Peut être en relation également avec des profils de mutations spécifiques sélectionnés par un seul composé
- Problème important pour la classe des INTI

TAM

- Comprend un groupe de 6 mutations de résistance:
M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F et K219Q/E
- Associées à la résistance à **D4T et AZT**
- Entraînent un niveau de résistance variable aux autres INTI
 - Dont ABC, DDI, TDF
 - Impact dépend du profil et du nombre de TAM observées
- ABC, TDF et ddi sont actifs sur des virus porteurs d'un faible nombre de TAM: peuvent être utilisés pour traiter des patients pré-traités par ZDV/d4T

Mutations sélectionnées par les INTI

Multi-nRTI Resistance: 69 Insertion Complex (affects all nRTIs currently approved by the US FDA)

M	A	▼	K	L	T	K
41	62	69	70	210	215	219
L	V	Insert	R	W	Y	Q
					F	E

Multi-nRTI Resistance: 151 Complex (affects all nRTIs currently approved by the US FDA except tenofovir)

A	V	F	F	Q
62	75	77	116	151
V	I	L	Y	M

Multi-nRTI Resistance: Thymidine Analogue-associated Mutations (TAMs; affect all nRTIs currently approved by the US FDA)

M	D	K	L	T	K
41	67	70	210	215	219
L	N	R	W	Y	Q
				F	E

Mutations sélectionnées par les INTI

Abacavir	K	L	Y	M		
	65	74	115	184		
	R	V	F	V		
Didanosine	K	L				
	65	74				
	R	V				
Emtricitabine	K			M		
	65			184		
	R		V	I		
Lamivudine	K			M		
	65			184		
	R		V	I		
Stavudine	M	D	K	L	T	K
	41	67	70	210	215	219
	L	N	R	W	Y	Q
					F	E
Tenofovir	K	K				
	65	70				
	R	E				
Zidovudine	M	D	K	L	T	K
	41	67	70	210	215	219
	L	N	R	W	Y	Q
					F	E

Interactions entre les mutations diminuant l'incorporation et les mutations augmentant l'excision et mécanismes d'échappement

Interaction(s) entre mutations	Sélections de mutations conférant la résistance
Unidirectionnelle M184V \Rightarrow TAMs	Ralentissement de la sélection de TAMs, addition de E44D, V118I, G333D/E
Unidirectionnelle L74V \Rightarrow TAMs	Ralentissement de la sélection de TAMs
Unidirectionnelle ? K70E \Rightarrow TAMs	Pas de données disponibles
Bidirectionnelle K65R \Leftrightarrow TAMs	Impossibilité pour le virus d'ajouter des TAMs

Combivir®

Selection

M184V
TAMs

Résistance

Option

3TC, FTC, ZDV, d4T,
±ABC, ±ddl, ±TDF,

?ABC, ?ddl, ?TDF

Kivexa®

Selection

M184V
L74V

Résistance

Option

TDF, 3TC, FTC,
RP ABC, RP ddl

ZDV, d4T

TDF/FTC

Selection

M184V
K65R

Résistance

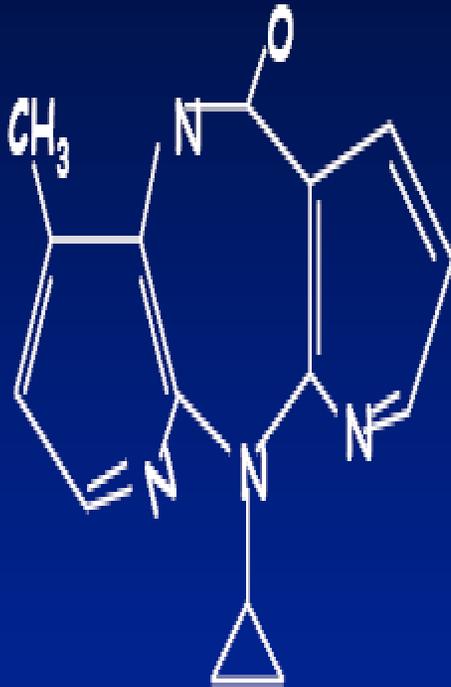
Option

TDF, 3TC, FTC,
RP ABC, RP ddl

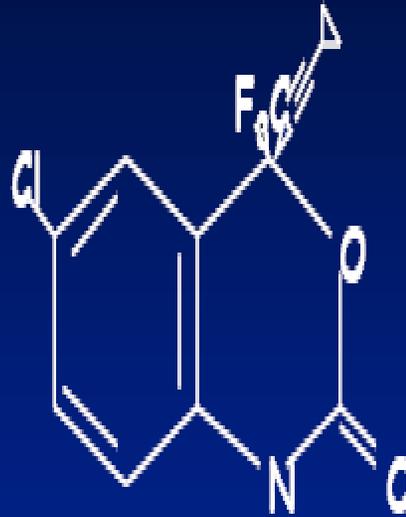
ZDV, d4T

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse INNTI

Inhibiteurs non nucléosidiques de la RT (1)

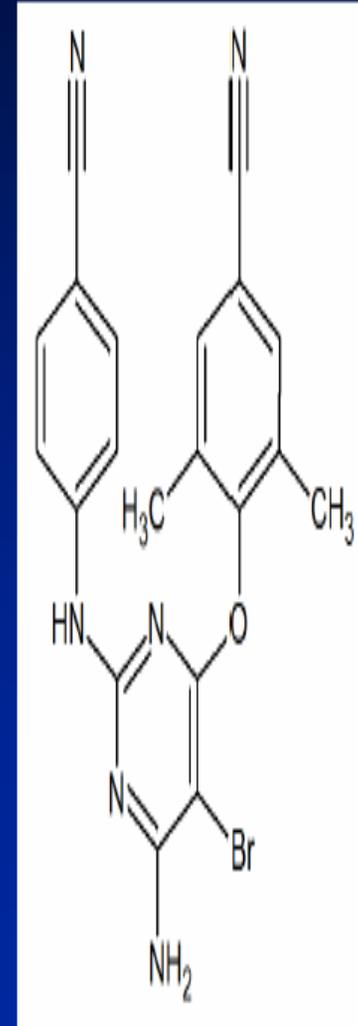


Névirapine(NVP)



Efavirenz (EFV)

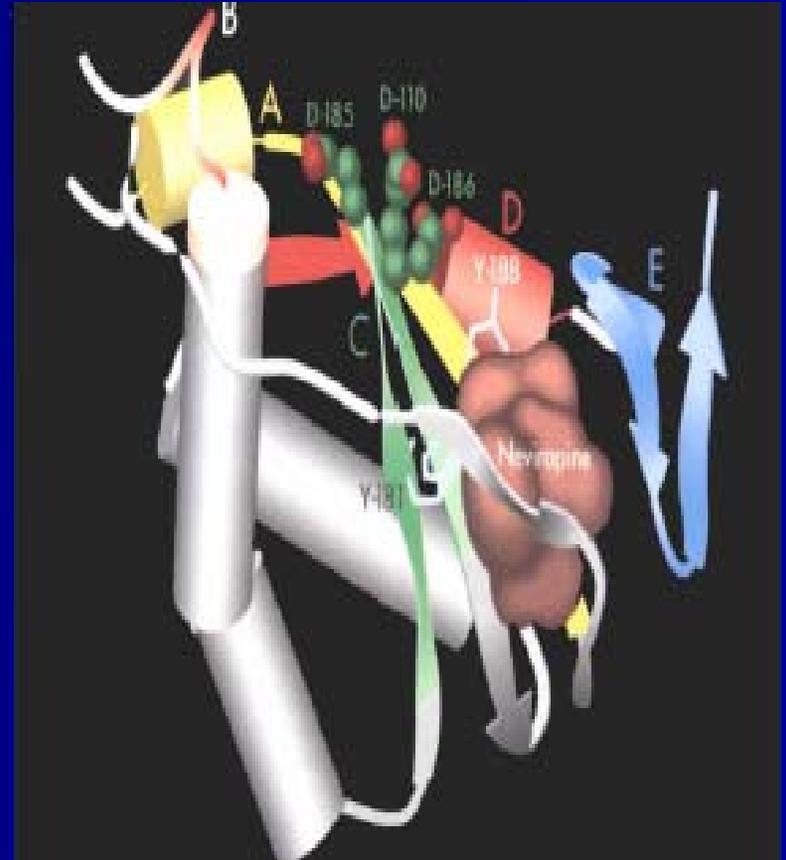
Inhibiteurs non nucléosidiques de la RT (2)



Etravirine(ETV)

INNTI (1)

- Fixation au niveau d'une poche étroite hydrophobe située près du site actif de l'enzyme
- Pas d'étape d'activation
- Faible barrière génétique: sélection très rapide de résistances si mauvaise observance
- Une seule mutation entraîne une modification de conformation de la poche (=perte d'affinité) et une résistance croisée EFV/NVP



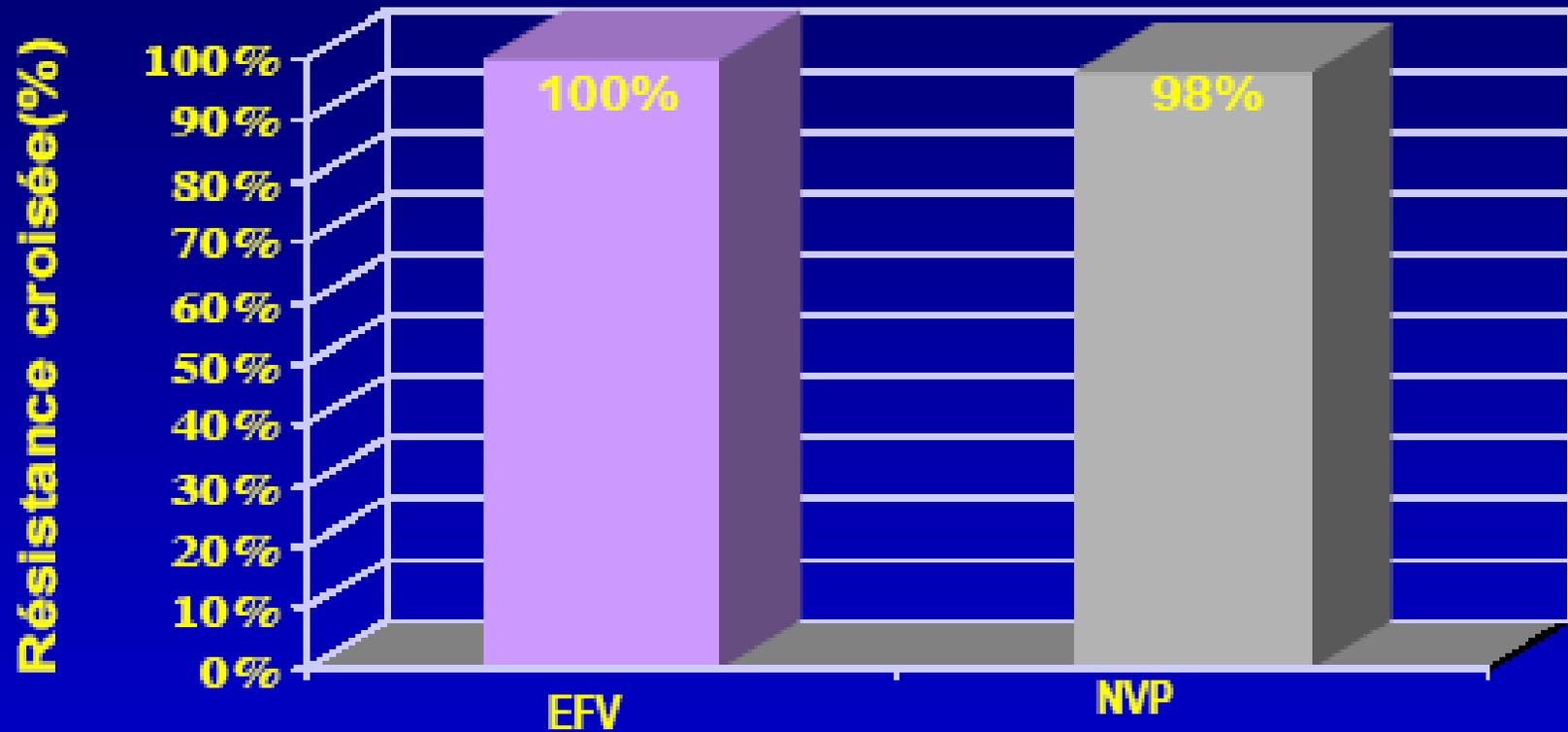
Mutations sélectionnées par les INNTI

		L	K	V	V		Y	Y	G		P
Efavirenz		100	103	106	108		181	188	190		225
		I	N	M	I		C	L	S		H
							I		A		

		V	A	L	K	V	E	V	Y	G	M
Etravirine		90	98	100	101	106	138	179	181	190	230
		I	G	I	E	I	A	D	C	S	L
					H			F	I	A	
					P			T	V		

		L	K	V	V		Y	Y	G	
Evirapine		100	103	106	108		181	188	190	
		I	N	A	I		C	C	A	
				M			I	L		
								H		

Résistance croisée quasi constante entre EFV et NVP



INNTI (2)

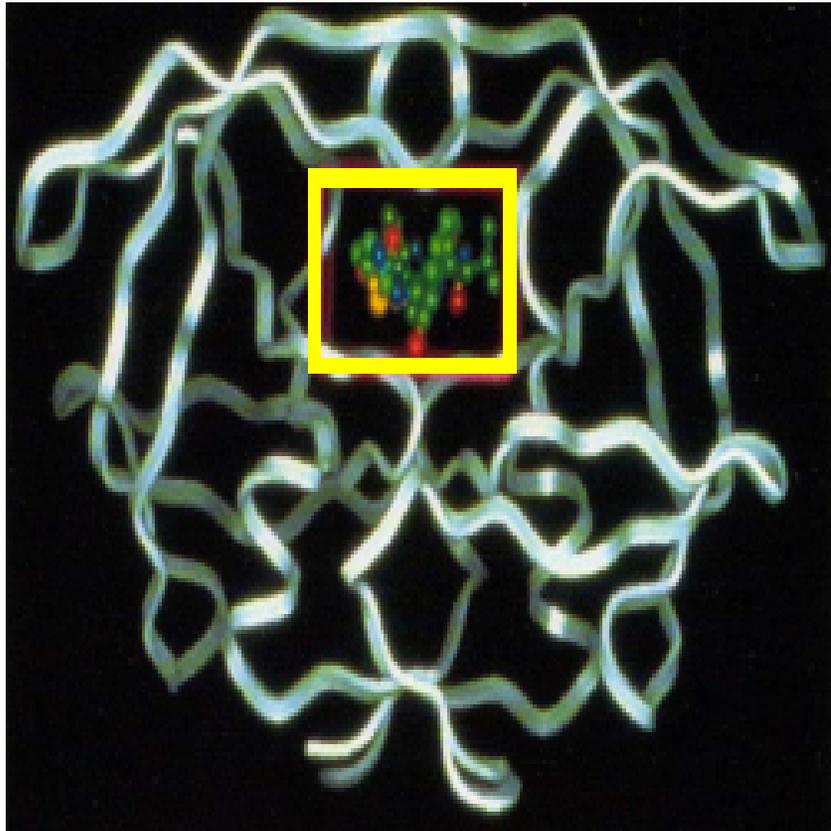
- INNTI de deuxième génération (**TMC125**) en cours d'évaluation et semblent actifs sur certains profils de mutations de résistance aux INNTI actuels.
 - Donc l'accumulation de mutations de résistance aux INNTI diminuent fortement l'efficacité du TMC125
 - Donc fortement recommandé de **ne pas laisser une réplication résiduelle sous efavirenz ou névirapine = accumulation de mutations à la classe et diminution de l'efficacité ultérieure de TMC125.**

Inhibiteurs de protéase (IP)

La protéase du VIH

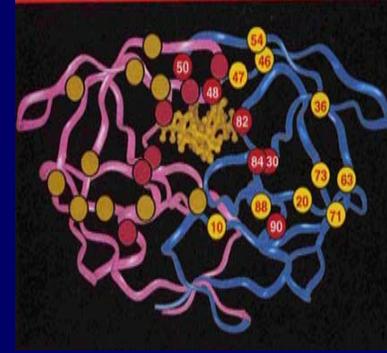
- Rôle: clivage des polyprotéines
- **Inhibition de site actif par des antiprotéases**

Inhibiteurs de protéase



- Saquinavir-HGC, (Invirase® 1995)
- Ritonavir, RTV (Norvir® 1996)
- Indinavir, IDV (Crixivan® 1996)
- Nelfinavir, NFV (Viracept® 1997)
- Saquinavir-SGC, (Fortovase® 1997)
- Amprenavir APV (Agenerase® 1999)
- Lopinavir/r, LPV/r (Kaletra® 2000)
- FosAmprenavir (Telzir® 2003)
- Atazanavir, ATV (Reyataz® 2004)
- Tipranavir, TPV (Aptivus® 2005)
- Darunavir, TMC114 (Prezista® 2007)

Résistance aux IP (1)



- Modèle de la « clé et la serrure » (= perte d'affinité)
- Les mutations **primaires ou majeures** sont souvent sélectionnées les premières et proches du site actif:
 - M46I/L pour l'IDV
 - D30 N pour le NFV
 - G48V pour le SQV
 - V82A/F/M/S/T pour l'IDV
 - L90M pour le NFV
 - I50V pour le fosAPV
 - I50L pour l'ATV

Résistance aux IP (2)

- Les mutations **secondaires ou mineures** :
 - Mutations apparaissant après les mutations primaires, à distance du site actif
 - Ont peu d'effet sur le niveau de résistance déjà atteint
 - Responsables de la résistance croisée
 - Peuvent permettre au virus de retrouver ses capacités répliquatives

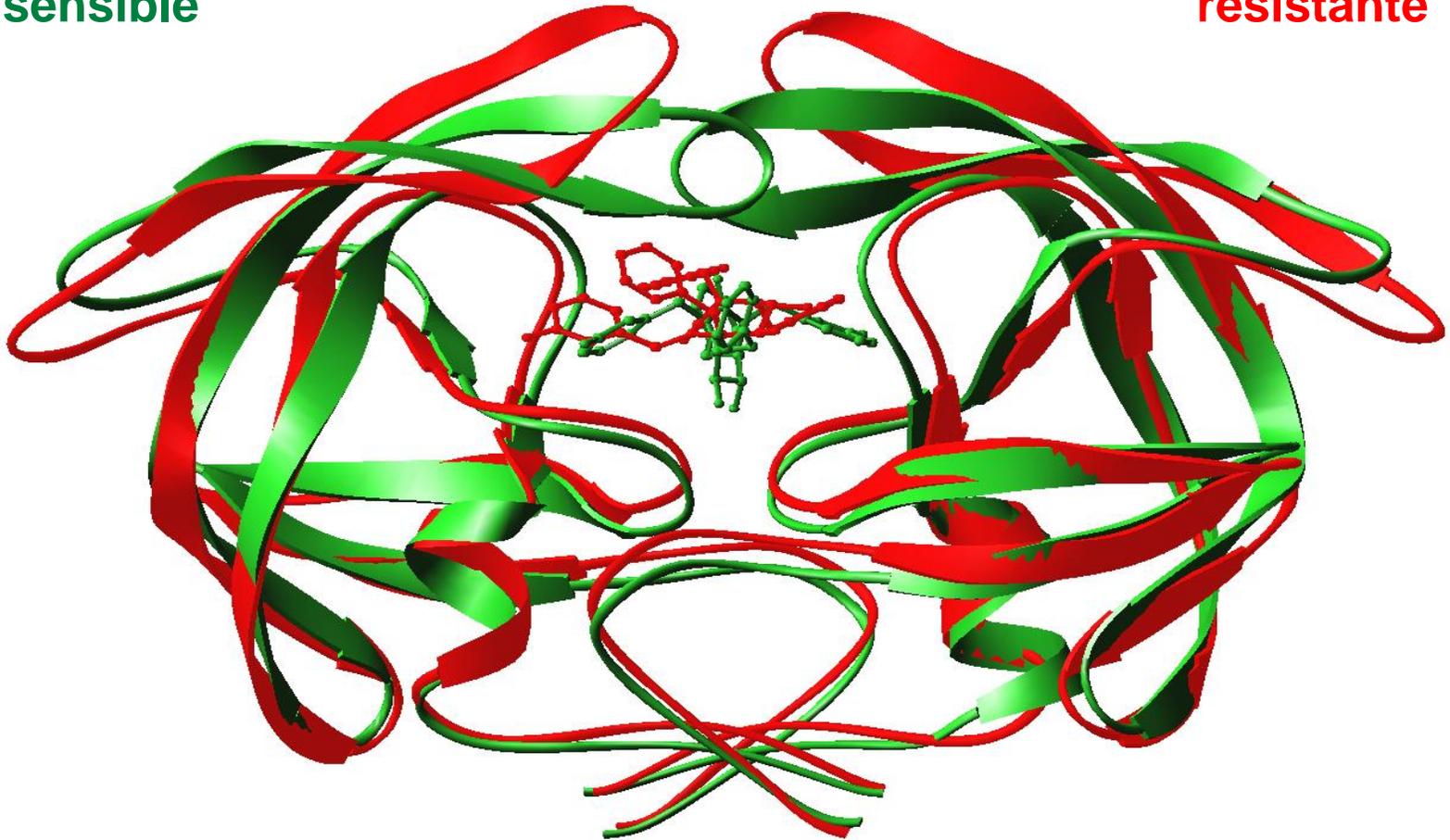
Résistance aux IP (3)

- Phénomène graduel avec accumulation progressive de mutations au cours du temps
 - Primaires : sélectionnées les 1ères, lors de l'échappement
 - Secondaires : s'accumulent et renforcent la résistance
- Grande différence avec les **IP boostées, dont la barrière génétique est élevée.**
- Donc si choix d'utiliser 1 IP **dans le 1^{er} traitement d'un patient : utiliser un IP boosté**

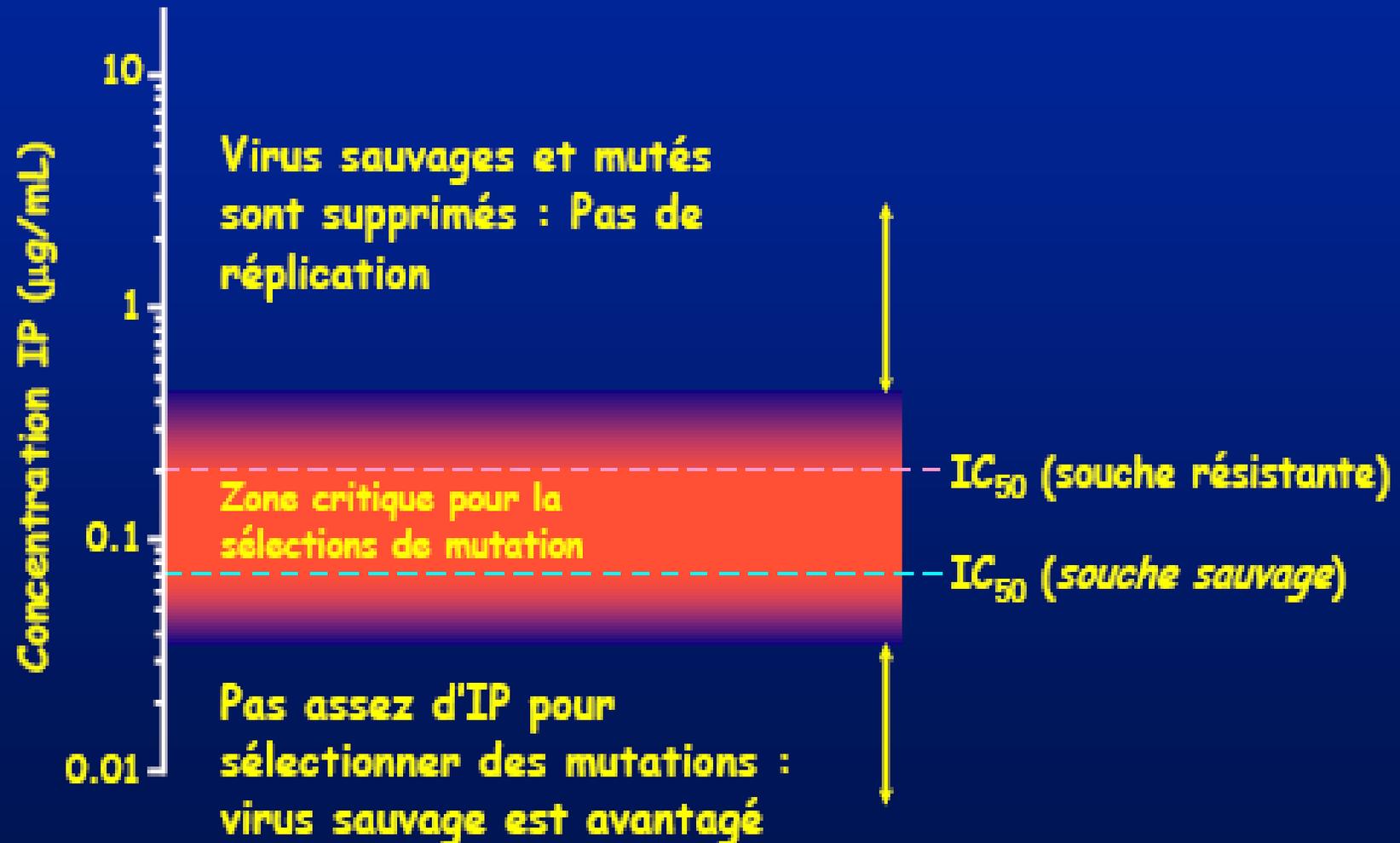
les mutations de résistance dans la protéase ont pour effet d'agrandir le site de fixation des IP qui se fixent alors moins efficacement

Protéase
sensible

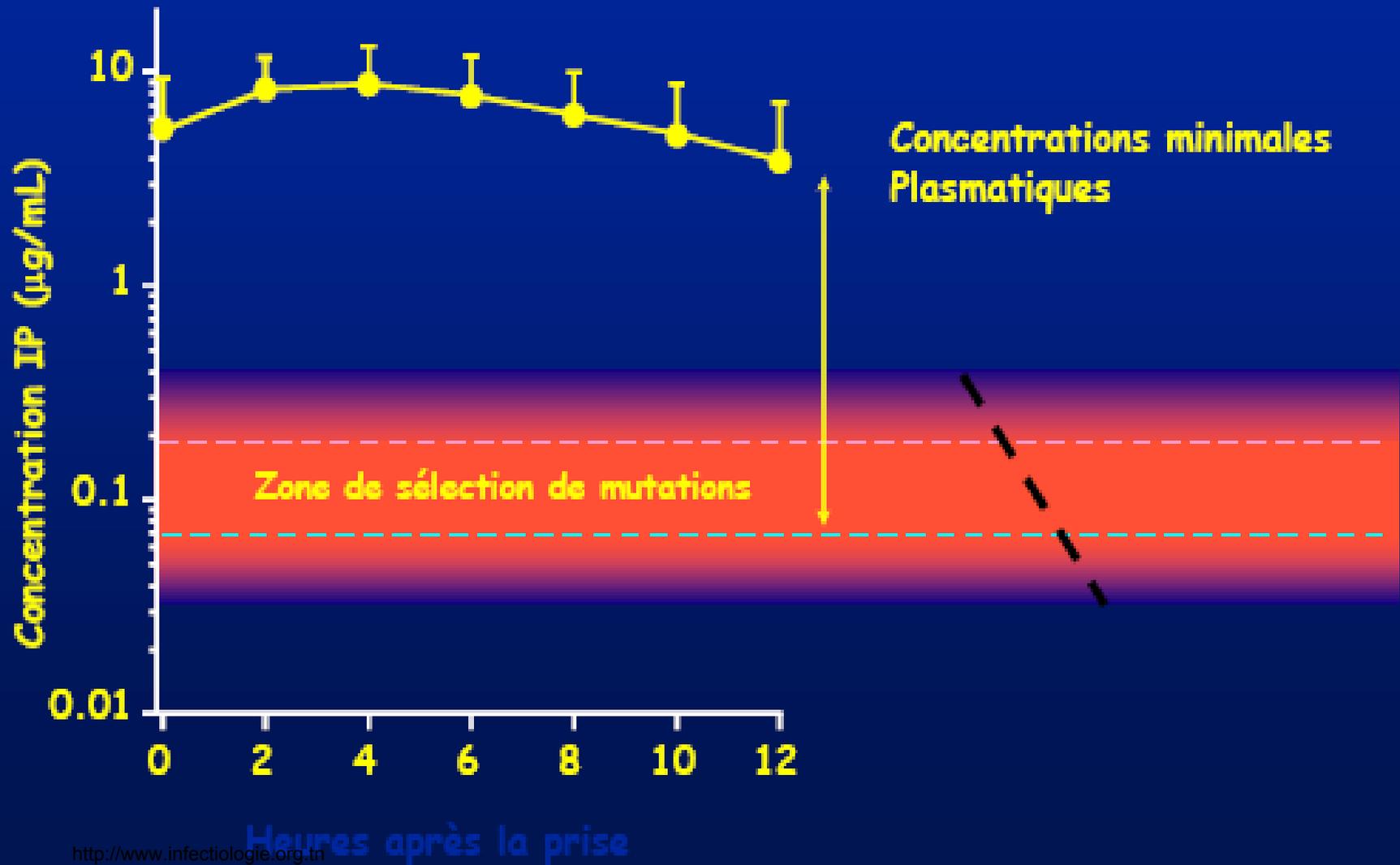
Protéase
résistante



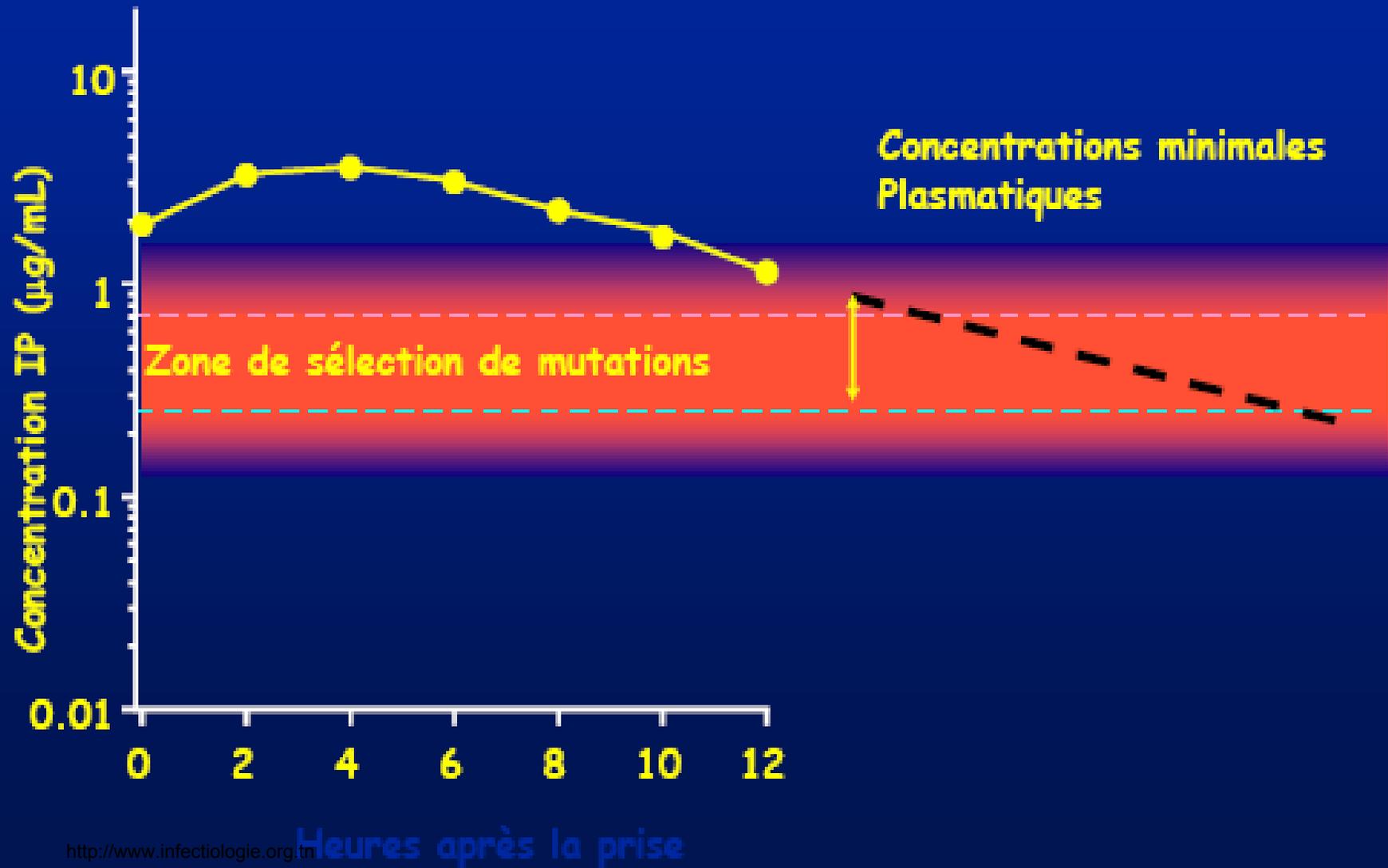
Concentration plasmatique des IPs : Zone critique pour la sélection de mutations



Passage rapide au travers de cette zone : pas de mutations



Passage prolongé au travers de cette zone : risque de sélection de mutations



Mutations de résistance majeures et mineures aux inhibiteurs de protéase

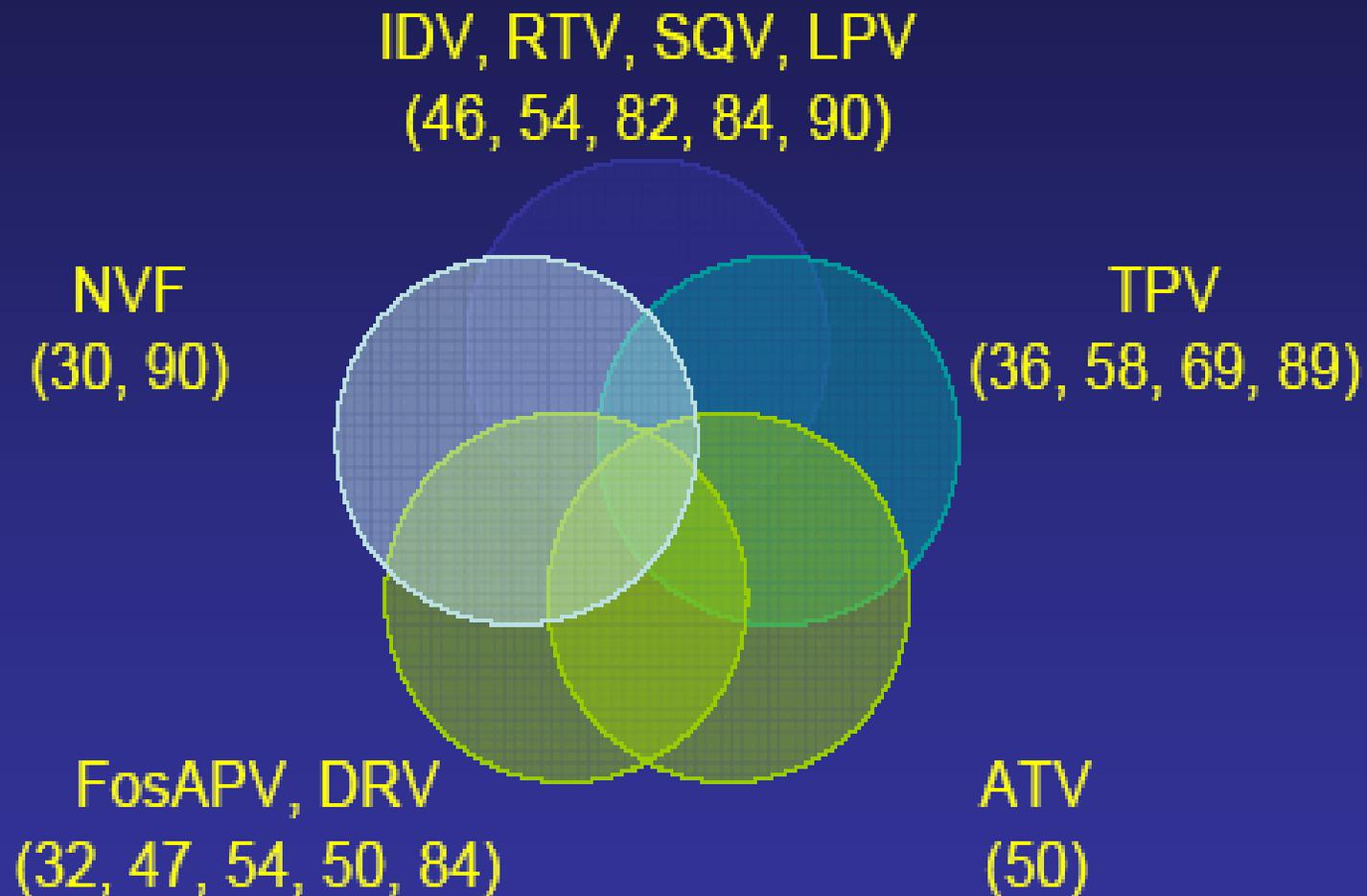
Mutations de résistance majeures

D30N M46I/L I50L/V
V82A/F/S/T I84V L90M

Mutations de résistance mineures/compensatrices

L10F/I/R/V K20M/R L24I/V
L33F M36I I47V G48V F53L I54L/M/V
L63P A71T/V
G73S N88D/S

Spectre d'action des IPs 2007



Mutations sélectionnées

• IDV:

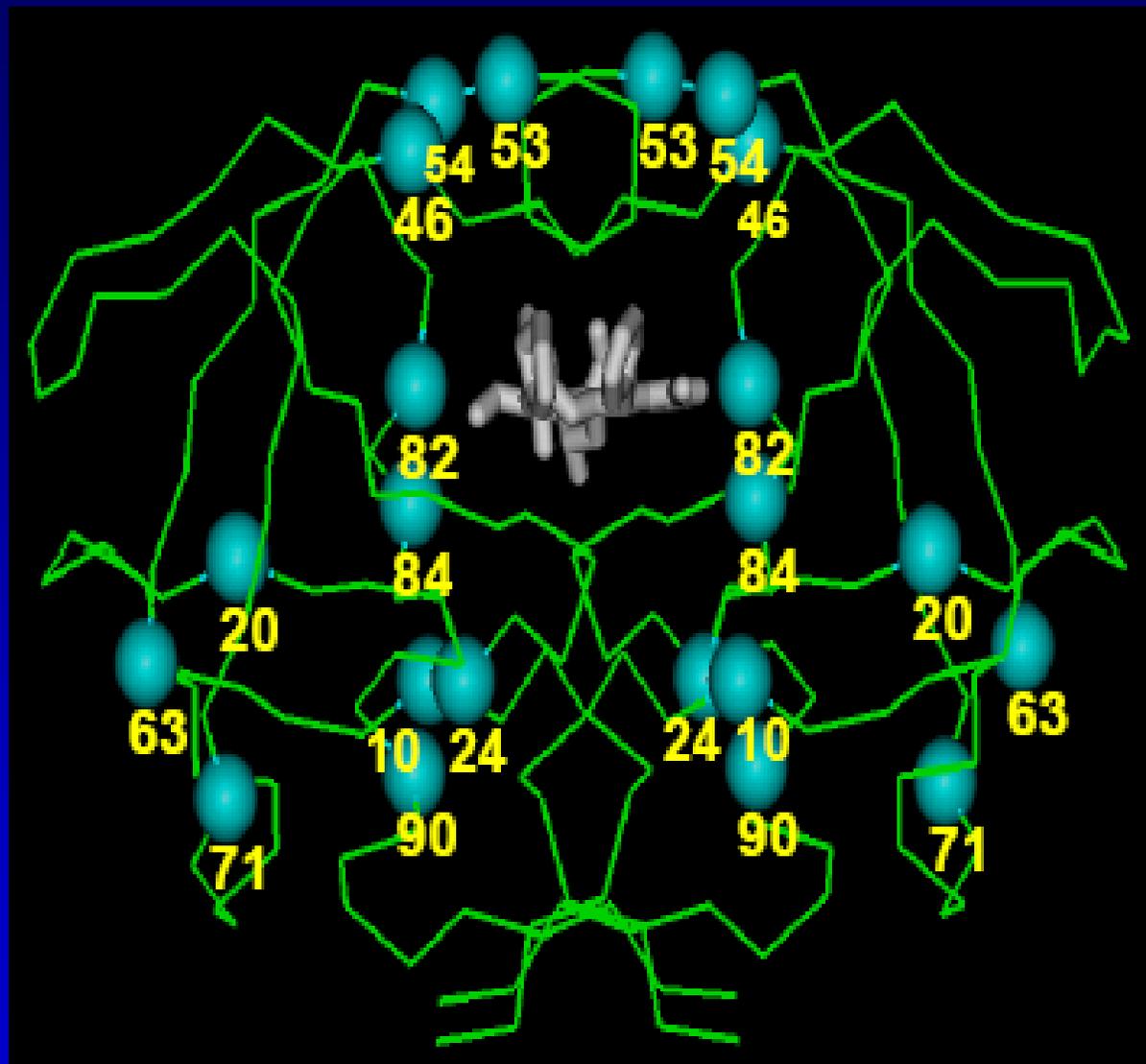
- M46I/L
- V82A/F/S/T
- I84V

• RTV:

- M46I/L
- V82A/F/S/T
- I84V
- +/- L90M

• SQV:

- L90M
- G48V
- I84V



Ces trois IP sélectionnent les mêmes mutations impactant le plus souvent toutes les autres IP

Mutations sélectionnées par les IP

Atazanavir +/-ritonavir	L	G	K	L	V	L	E	M	M	G	I	F	I	D	I	I	A	G	V	I	I	N	L	I
	10	16	20	24	32	33	34	36	46	48	50	53	54	60	62	64	71	73	82	84	85	88	90	93
	I F V C	E M I T V	R M I T V	I	I F V	I Q V	I L V	I	L	V	L	L Y M T A	L V M T A	E	V	L M V	V I T L	C S T A	A T F I	V	V	V	S	M
Darunavir/ ritonavir	V				V	L			I		I	I						T	L	I		L		
	11				32	33			47		50	54						74	76	84		89		
	I				I	F			V		V	M						P	V	V		V		
Fosamprenavir/ ritonavir	L				V				M	I	I	I					G	L	V	I		L		
	10				32				46	47	50	54					73	76	82	84		90		
	F I R V				I				I	V	L	V M				S	V	A F S T	V	V		M		
Indinavir/ ritonavir	L	K	L	V	M	M			I							A	G	L	V	V	I	L		
	10	20	24	32	36	46					54					71	73	76	77	82	84	90		
	I R V	M R	I	I	I	I			I	L	V					V	S A	V	I	A F T	V	M		
Lopinavir/ ritonavir	L	K	L	V	L	M	I		I	F	I				L	A	G	L	V	I	L			
	10	20	24	32	33	46	47		50	53	54				63	71	73	76	82	84	90			
	F I R V	M R	I	I	F	I	V A		V	L	V L A M T S				P	V T	S	V	A F T S	V	M			

Mutations sélectionnées par les IP

Nelfinavir

L	D	M	M	A	V	V	I	N	L
10	30	36	46	71	77	82	84	88	90
F I	N	I	I L	V T	I	A F T S	V	D S	M

Saquinavir/
ritonavir

L	L	G	I	I	A	G	V	V	I	L
10	24	48	54	62	71	73	77	82	84	90
I R V	I	V	V L	V	V T	S	I	A F T S	V	M

Tipranavir
/ritonavir

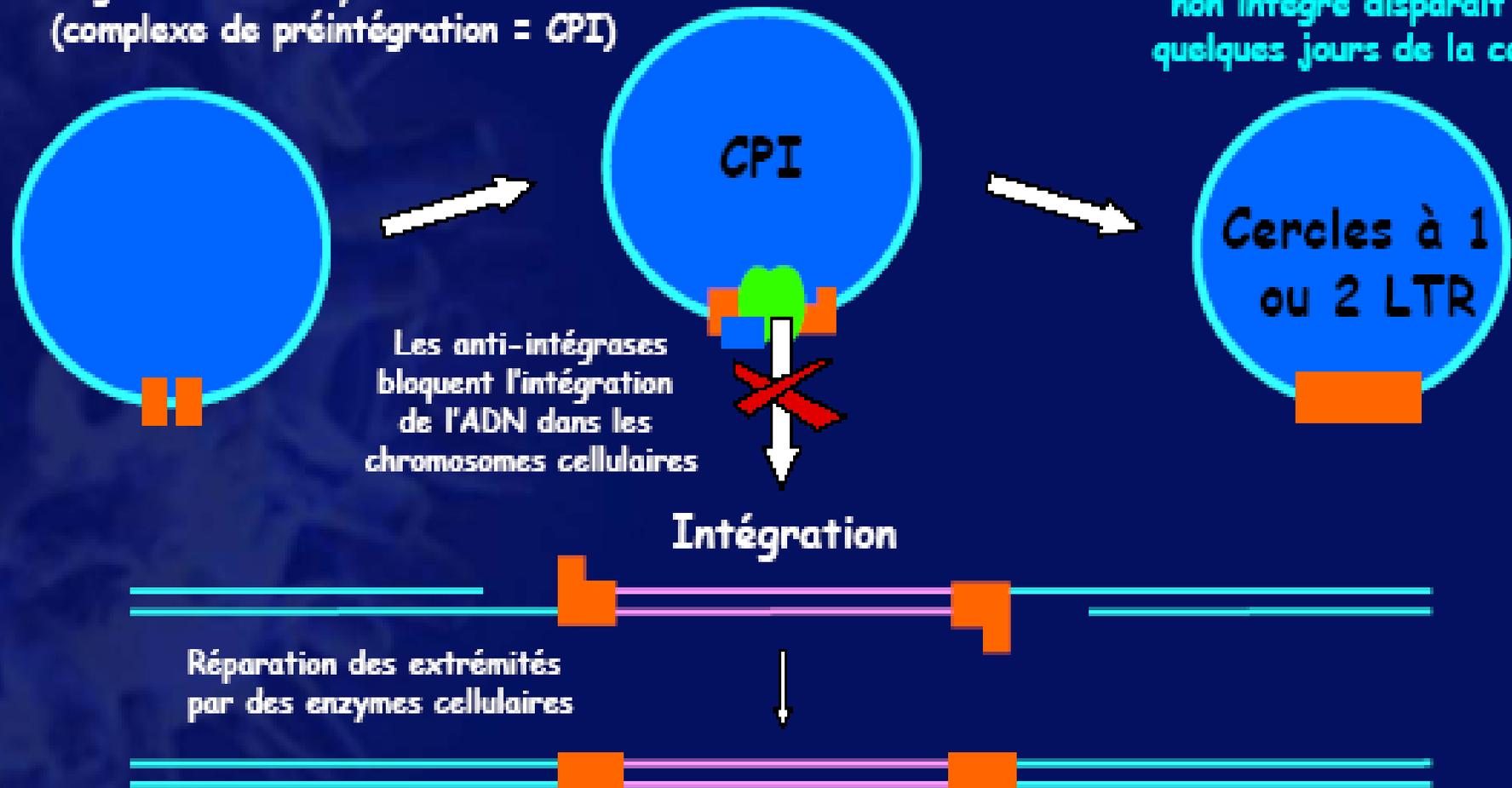
L	I	K	L	E	M	K	M	I	I	Q	H	T	V	N	I	L
10	13	20	33	35	36	43	46	47	54	58	69	74	82	83	84	90
V	V	M R	F	G	I	T	L	V	A M V	E	K	P	L	D	V	M

Inhibiteurs d'intégrase

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)

ADN proviral circularisé non intégré disparaît en quelques jours de la cellule



Voies d'acquisition de la résistance

❑ Résistance au raltegravir

- Deux voies de résistance exclusives¹

Principale	Secondaire
N155H	E92Q, V151I, T97A, G163K, L74M
Q148K/R/H	G140S/A, E138K

❑ Résistance à l'elvitegravir

- Deux voies de résistance identifiées in vitro²

Primary	Secondary
T66I	F121Y, S153Y, R283K
E92Q	S147G, H51Y, E157Q

1. Cooper D, et al. 14th CROI, Los Angeles 2007, #105aLB; 2. Steigbigel R, et al. ibid, #105bLB;

2. Wai J, et al. ibid, #87; 4 Jones G, et al. ibid, #627

Mutations responsables de la résistance aux Inhibiteurs d'intégrase

Raltegravir

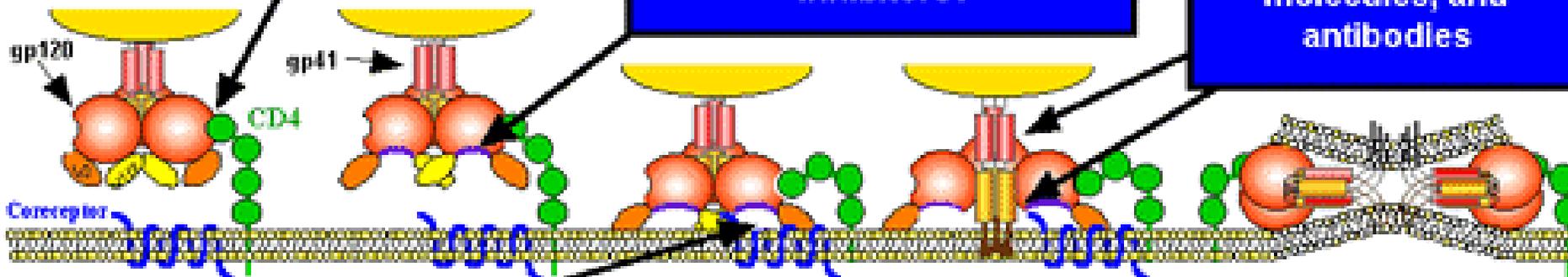
Y	Q	N
143	148	155
R	H	H
H	K	
C	R	

Inhibiteurs d'entrée

CD4 Binding Site In gp120: Highly conserved, target of neut. antibodies

Coreceptor Binding Site - Highly Conserved. Target for Antibodies? Small Molecule Inhibitors?

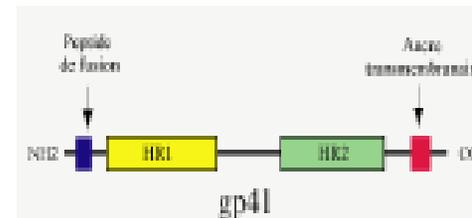
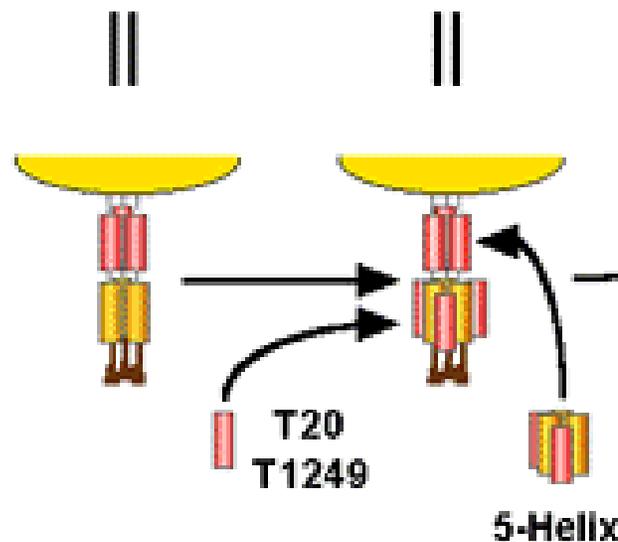
Helical Domains - Targets for T20, small molecules, and antibodies



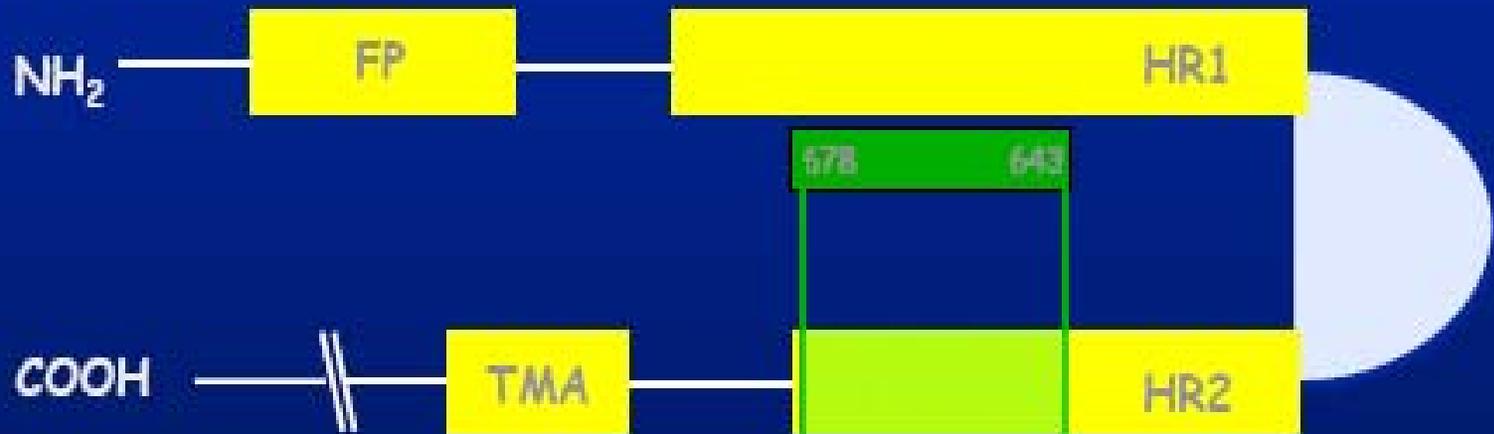
Coreceptor Binding - Target for small molecule inhibitors:

CXCR4:
ALX40-4C
T22
AMD3100

CCR5
Schering C
TAK779



Fuzeon is derived from heptad repeat 2



HR = Heptad Repeat

FP = Fusion Peptide

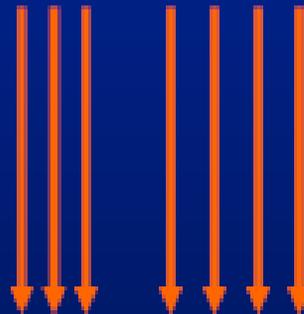
TMA = Transmembrane anchor

 = Fuzeon <http://www.infectiologie.org.tn>

Résistance au T-20

Amino terminal heptad repeat (HR1) of gp41

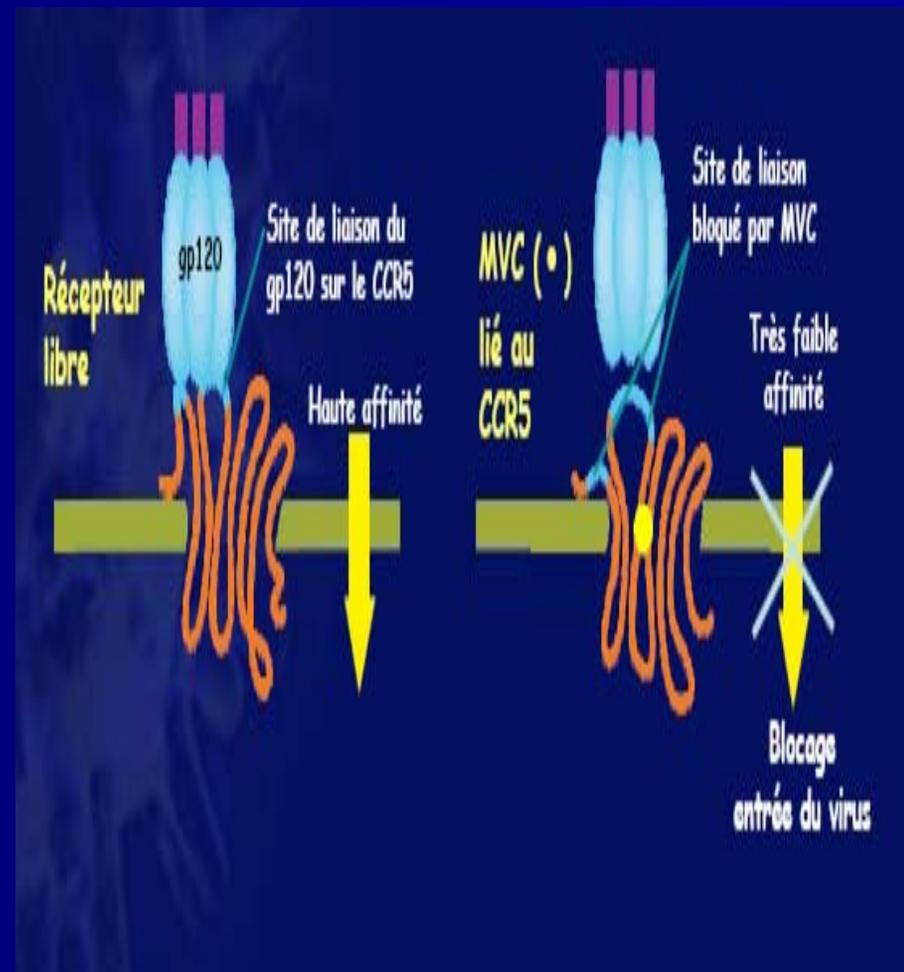
FLGFLGAAAGSTMGARSMTLTV**QARQLLSGIVQQQNNLL**RAIEAQQHILLQLTYWGIKQLQARILAVERYLKDQQ



Site des mutations associées
à la résistance à l'enfuvirtide (T20)

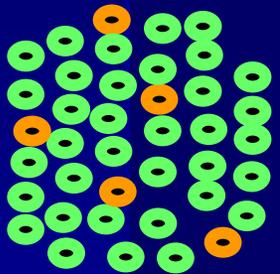
Inhibiteurs de CCR5: Maraviroc

- Le Maraviroc est un inhibiteur allostérique du récepteur CCR5
- Puissante activité antivirale in vitro et in vivo sur des virus CCR5 tropiques, y compris ceux multi résistants, mais pas sur les virus CXCR4 ou de tropisme mixte d'où la nécessité d'un phénotypage préalable des virus circulants
- La fixation de l'inhibiteur induit des changements allostériques de la partie N terminale et des boucles extracellulaires du CCR5 gênant la fixation de la Gp 120



Mécanisme d'échappement : switch de R5 pour X4

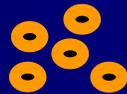
Population virale initiale



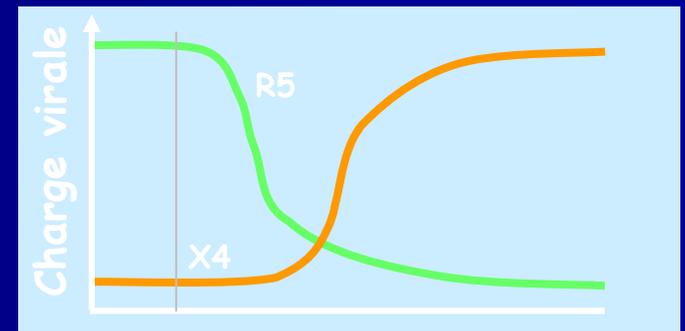
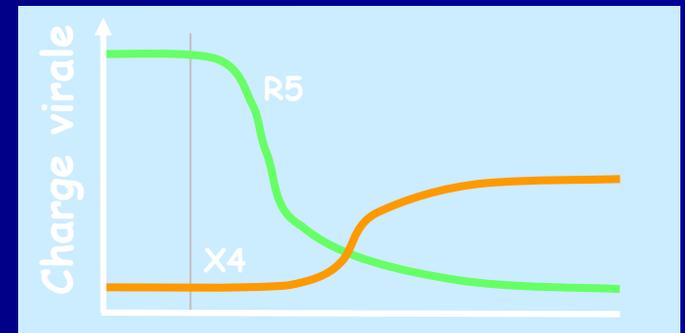
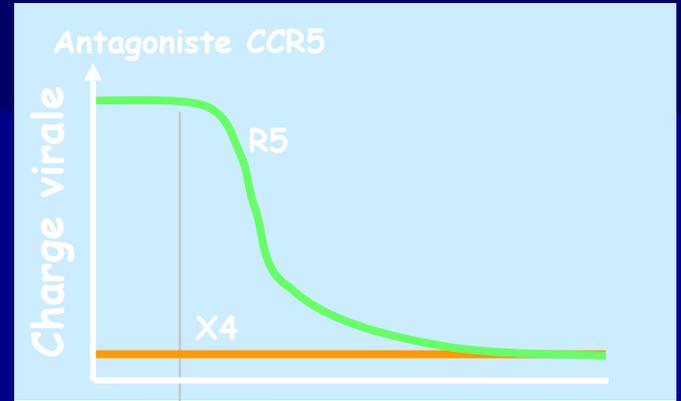
R5/X4

Antagoniste CCR5

Réponse antagoniste CCR5

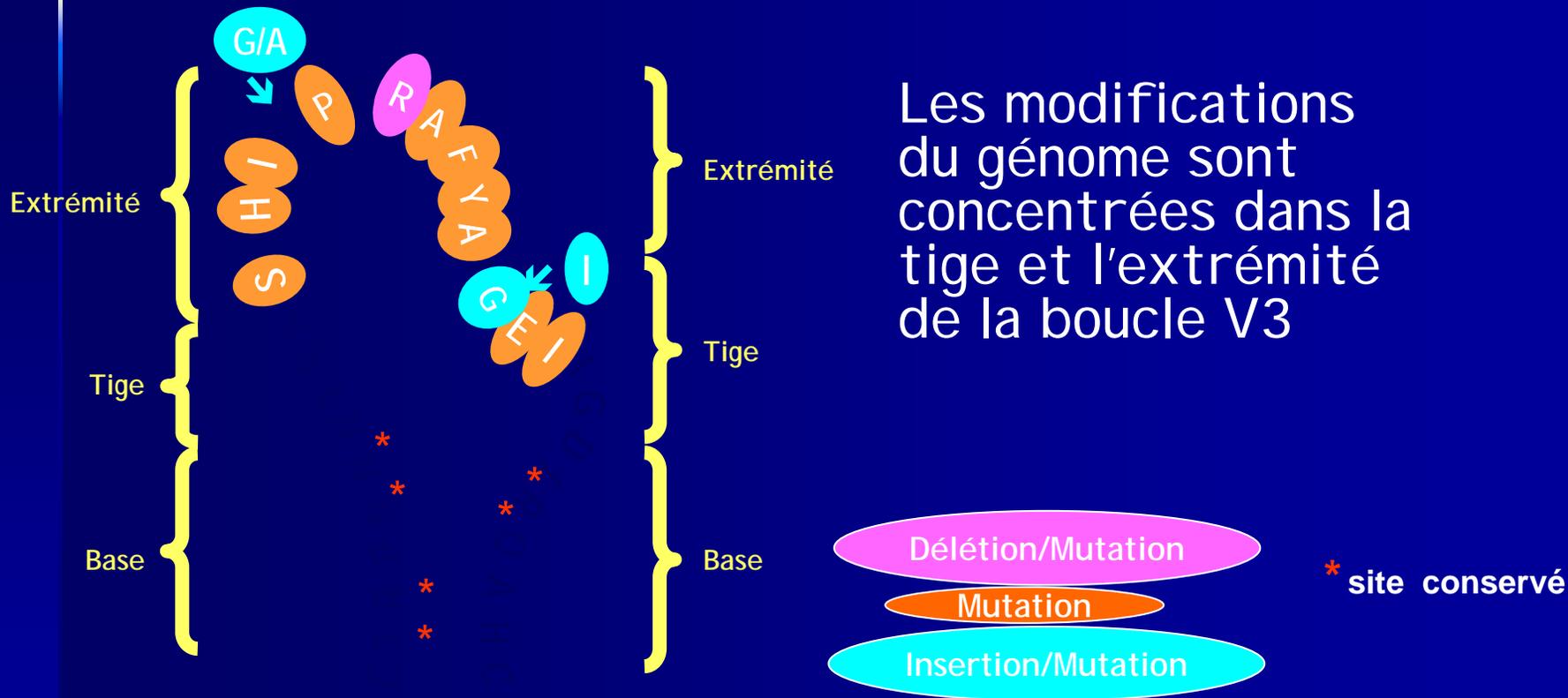


X4



Tropisme R5 conservé avec émergence de mutations

■ Étude sur les clones R5 résistants au MVC



- Ces corrélations génotype/phénotype seront utiles pour la prédiction génotypique de la résistance au MVC

Mutations responsables de la résistance aux inhibiteurs d'entrée

Enfuvirtide

G	I	V	Q	Q	N	N
36	37	38	39	40	42	43
D	V	A	R	H	T	D
S	M					
	E					

Maraviroc

See User Note

Tests de résistance 2 approches

Tests phénotypiques

Tests génotypiques

HIV Resistance Testing Assays

RESISTANCE

- The (in)ability of HIV to replicate in the presence of Antiretroviral Drugs
- Caused by changes in relevant parts of the virus' genome (mutations)

Phenotyping Assay

- Direct measure of the ability of the virus to grow in the presence of Antiretroviral Drugs
- Compared to laboratory reference strain
- *in vitro* assay

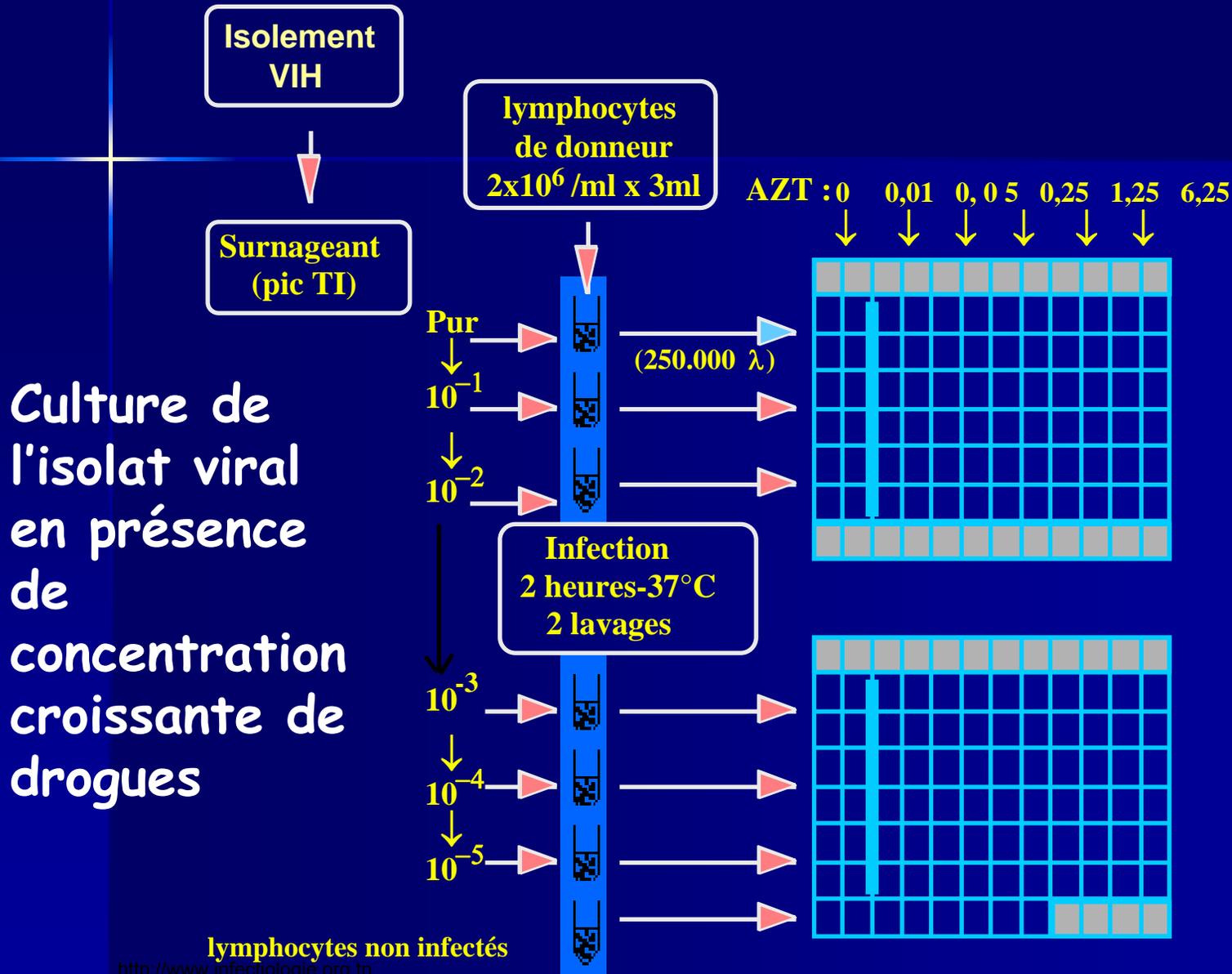
Genotyping Assay

- Indirect measure of the virus' susceptibility to Antiretroviral Drugs
- Based on sequence (mutations) of relevant parts of the viral genome
- requires analysis / interpretation of sequence information

VirtualPhenotype™

- Interrogation and matching of the patient genotype sample to a large phenotype data base
- A quantitative prediction of HIV drug resistance that provides both a genotype plus a phenotypic analysis of the patient virus

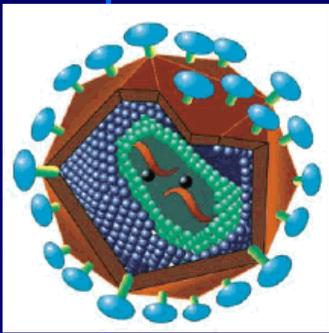
Tests phénotypiques classiques



Les tests phénotypiques

- **Avantage** : mesure directe de la sensibilité
- **Limites** :
 - technique lourde, laboratoire spécialisé
 - évaluation d'un seul antirétroviral à la fois
 - évaluation de l'isolat qui réplique le mieux en culture
 - Problème des lignées cellulaires
 - Signification clinique à établir pour les traitements combinés
 - Coût très élevé, technique longue

Génotype de résistance -VIH1



- ◆ Analyse des mutations des gènes *RT*, *protéase*, *gp 41*, *intégrase* et la boucle *V3* du VIH-1 associées à la résistance aux traitements antirétroviraux

Choix du premier traitement
Gestion des échecs virologiques

Génotype de résistance -VIH1

Alignement des séquences
gènes RT, protéase, gp41, boucle V3
intégrase

Souche VIH / référence VIH

- Détection de mutations : polymorphisme et résistance
 - Détection d'insertion

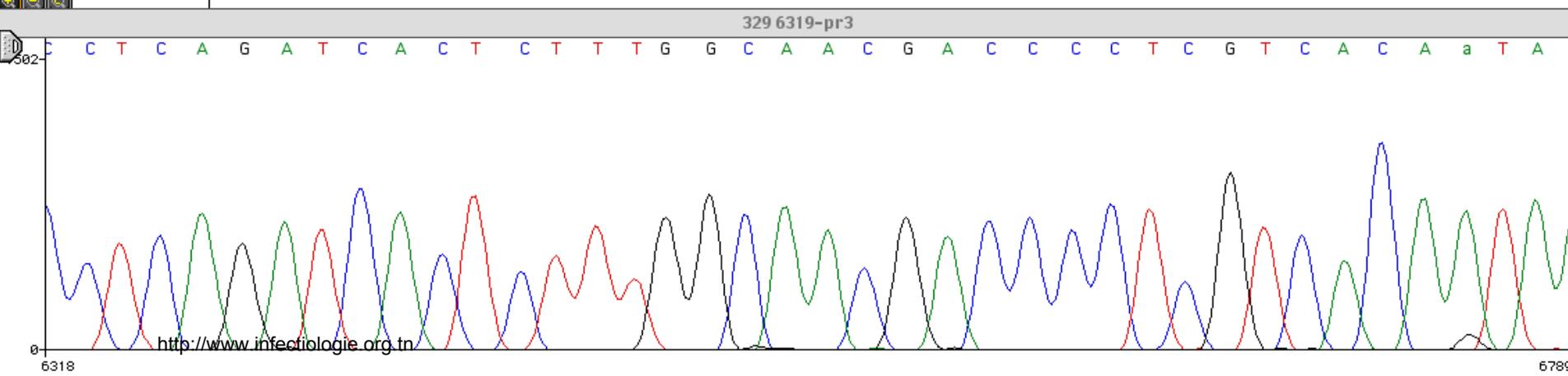
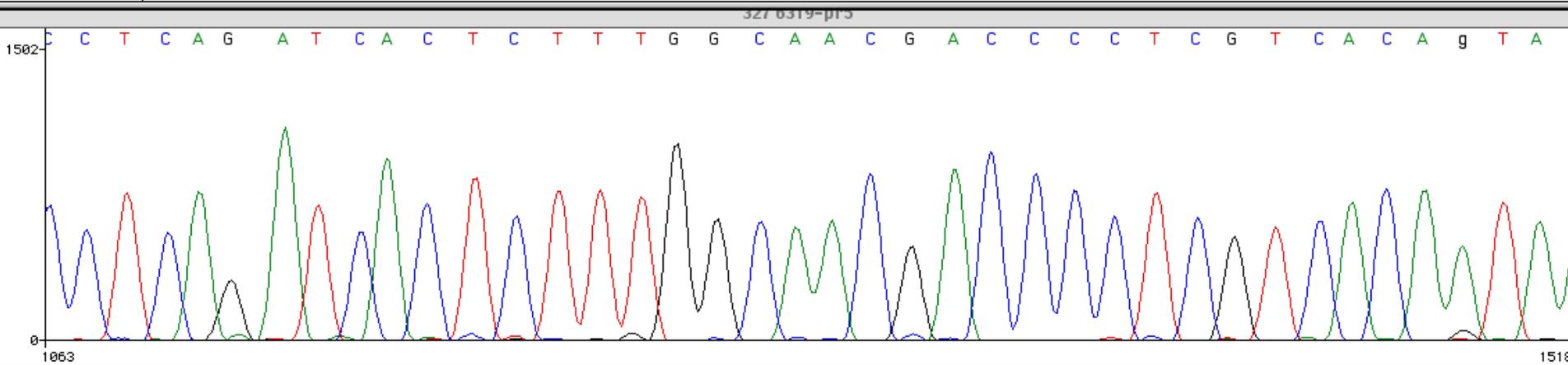


Exemple : mutation **M 184 V** du gène RT

ABRA-O VI I070 6319 PROTEASE

	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110
1 HIV Protéas	cctcagatca	ctctttggca	acgacccctc	gtcacataaa	agataggggg	gcaactaaag	gaagctctat	tagatacagg	agcagatgat	acagttattag	aagaaatgag
327 1_6319-pr5	CCTCAGATCA	CTCTTTGGCA	ACGACCCCTC	GTCACAgTAA	AgATAGGGGG	GCAACTAAAG	GAGGCTTTAT	TAGATACAGG	AGCAGATGAT	ACAGTATTAG	AAGACATGAA
329 1_6319-pr3	CCTCAGATCA	CTCTTTGGCA	ACGACCCCTC	GTCACAaTAA	AGATAGGGGG	GCAACTAAAG	GAGGCTTTAT	TAGATACAGG	AGCAGATGAT	ACAGTATTAG	AAGACATGAA
330	P Q I T L W Q	R P L V T I	K I G G	Q L K E A L	L D T G	A D D T V L	E E M S				
331	P Q I T L W Q	R P L V T V	K I G G	Q L K E A L	L D T G	A D D T V L	E D M N				
333			*				*				*
332	P Q I T L W Q	R P L V T I	K I G G	Q L K E A L	L D T G	A D D T V L	E D M N				*
334							*				*

	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220
1 HIV Protéas	tttgccagga	agatggaaac	caaaaatgat	agggggaatt	ggaggtttta	tcaaagtaag	acagtatgat	cagatactca	tagaaatctg	tggacataaa	gctataggta
327 1_6319-pr5	TTTGCCAGGA	AGATGGAAC	CAAAAATGAT	AGGGGGAATT	GGAGGTTTTA	TCAAAGTAAG	ACAGTATGAT	CAAATACCCA	TAGAAATCTG	TGGACATAAA	GCTATAGGTA
329 1_6319-pr3	TTTGCCAGGA	AGATGGAAC	CAAAAATGAT	AGGGGGAATT	GGAGGTTTTA	TCAAAGTAAG	ACAGTATGAT	CAAATACCCA	TAGAAATCTG	TGGACATAAA	GCTATAGGTA
330	L P G R W K	P K M I	G G I G G F	I K V R	Q Y D Q	I L I E I C	G H K A I G				
331	L P G R W K	P K M I	G G I G G F	I K V R	Q Y D Q	I P I E I C	G H K A I G				
333						*					
332	L P G R W K	P K M I	G G I G G F	I K V R	Q Y D Q	I P I E I C	G H K A I G				
334						*					



Génotype de résistance -VIH1

Analyse des mutations de résistance
gènes RT, protéase, gp41, intégrase
et boucle V3

- Liste International AIDS Society USA (www.iasusa.org)
 - Corrélation avec données phénotypiques
- Algorithmes d'interprétation
 - groupe résistance AC11 - ANRS (www.hivfrenchresistance.org)
 - Corrélation avec réponse clinique
 - Stanford University (www.hivdb.stanford.edu)
 - Pondération des mutations

Interprétation complexe

Indications des tests génotypiques de résistance (Rapport Yéni 2008)

Situation clinique	Recommandation
Primo-infection et infection récente (< 6mois)	Recommandé
Avant l'initiation du traitement: -A la découverte de la séropositivité -Sinon sur le prélèvement disponible le plus ancien - Ou avant de débiter le traitement	Recommandé
Échecs thérapeutiques	Recommandé
Prophylaxie post –exposition (AES)	A réaliser au cas par cas
Enfants	Mêmes indications que chez l'adulte
grossesse	Recommandé

Épidémiologie de la résistance

Prévalence de la résistance chez les patients primo-infectés par le VIH

Etude	n	Définition	Période	Prévalence
CATCH ¹	596	Clinique	1996-2002	10%
CDC ²	182	STARHS [*]	1997-2001	12%
San Francisco ³	180	< 1 année	2000-2002	26%
Caroline du Nord ⁴	30	< 30 jours	1998-2003	13%
Canada† ⁵	144	STARHS [*]	1997-2001	10%
Montreal ⁶	170	< 1 année	1996-2003	12%
France ⁷	296	< 6 mois	2001-2002	11%
UK ⁸	157	< 18 mois	1996-2003	17%
Madrid ⁹	74	< 1 année	1997-2002	19%
Suisse ¹⁰	453	< 1 année	1996-2002	11%

* STARHS : Serologic Testing Algorithm for Recent HIV Seroconversions; † surveillance data

Profil de résistance chez les patients en échec virologique : France, Multivir 2004

- Résistance à 1ARV : 88%
- 1 NRTI : 77%
- 1 IP : 66%
- 1 NNRTI : 50%
- T20 : 7%

Conclusion (1)

- Virémies plasmatiques détectables sous traitement = sélection de mutations qui vont s'accumuler progressivement quel que soit le niveau de réplication résiduelle même faible et vont réduire les options thérapeutiques ultérieures
- Tenter de maintenir une virémie indétectable, contrôler rapidement une charge virale détectable
- Détection des populations minoritaires

Conclusion (2)

- Le risque de sélection de mutations de résistance chez les patients qui débutent une trithérapie avec un IP boosté est significativement plus bas que chez les patients qui démarrent par une trithérapie avec un NNRTI
- Rôle majeur du succès de la première ligne de trithérapie sur la progression de la maladie
- Augmentation de la prévalence des virus résistants jusqu'en 2000 puis stabilisation
 - Problème toujours d'actualité
 - Impact des habitudes de prescription sur l'épidémiologie de la résistance

Lien utile

- <http://www.hivfrenchresistance.org/table.html>