



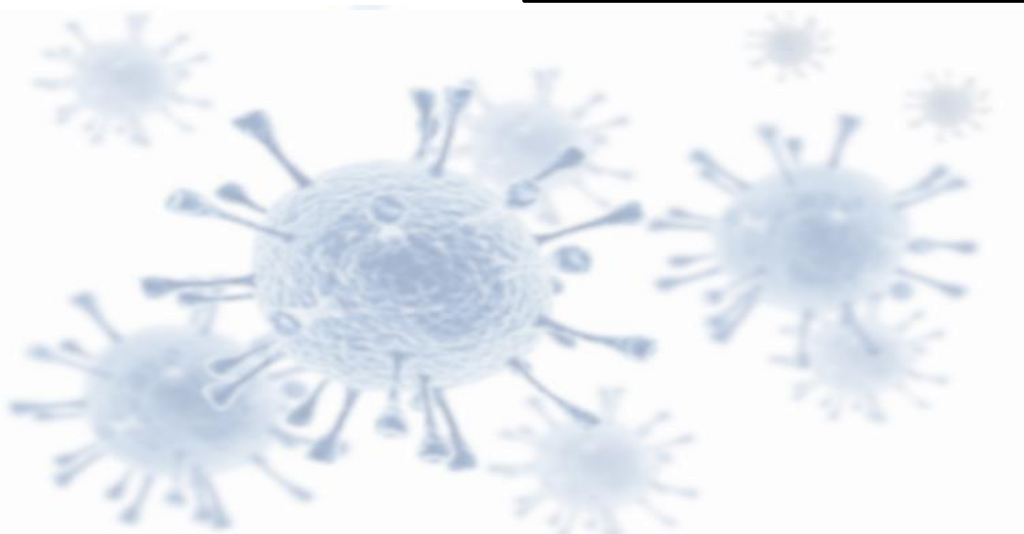
STPI
Société Tunisienne
de Pathologie Infectieuse

33^{ème} Congrès National de la Société
Tunisienne de Pathologie Infectieuse

9-10-11 Mai 2024 Hôtel Le Russelior

Hammamet

Génotypage du VIH et impact thérapeutique



Dr Salma MHALLA
Laboratoire de Microbiologie
CHU F. Bourguiba Monastir
Faculté de Médecine de Monastir

Plan

- **Généralités: Résistance du VIH**
- Détection de la résistance
- Interprétation
- Application pratique: impact thérapeutique



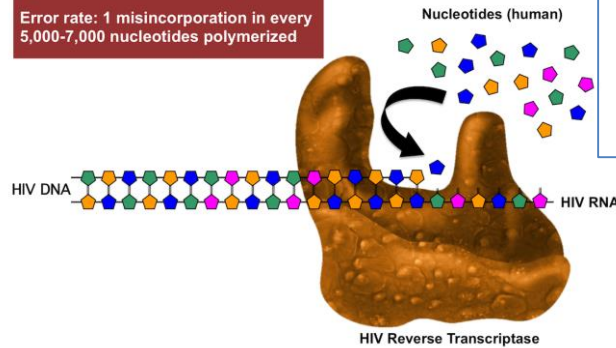
ème

Congrès National de la Société Française de Microbiologie Infectieuse

Résistance du virus : le VIH, cet hyper-mutant

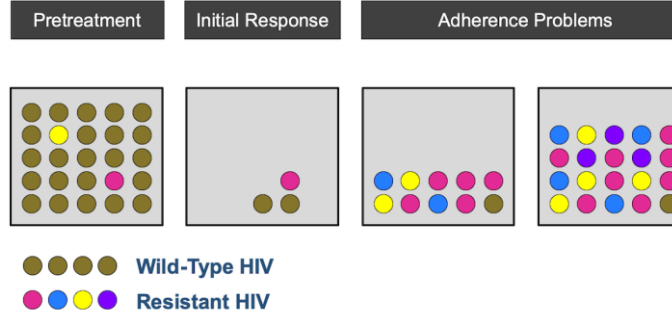


Error rate: 1 misincorporation in every 5,000-7,000 nucleotides polymerized



Génome VIH ≈ 10.000 pdb
Evolution génétique importante
Quasi-espèces

Antiretroviral Therapy



Potentiel mutogène

- Erreur de rétrotranscription: 1 mutation aléatoire/provirus → changement de séquences
- Mutations introduites par la ζ infectée (APOBEC)
- les recombinaisons



Production virale +++
 10^{11} virions/ jour
 10^9 nouvelles ζ infectées

Pression thérapeutique

Sélection de variants résistants

Généralités

Détection

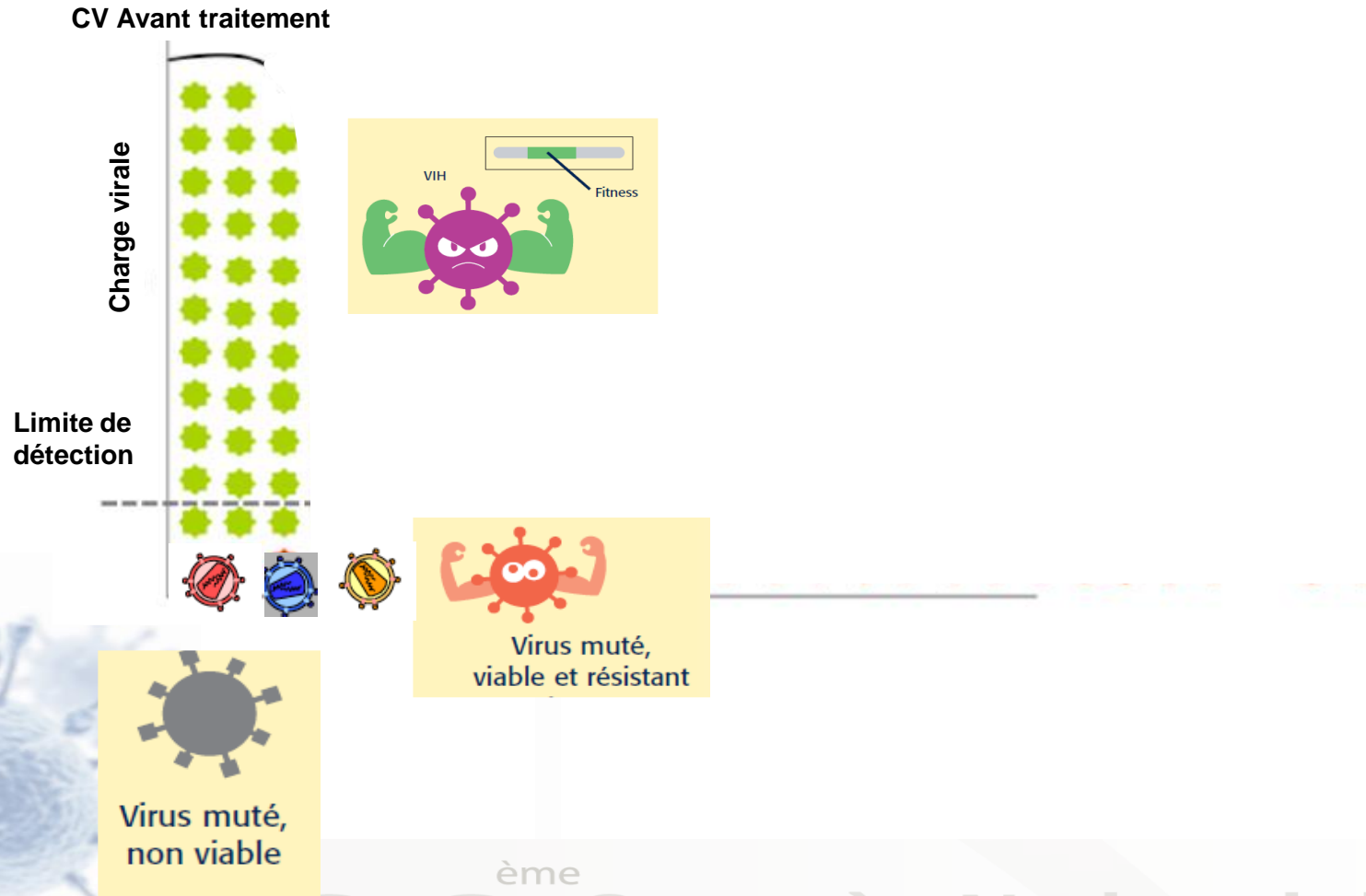
Interprétation

Application pratique

ème

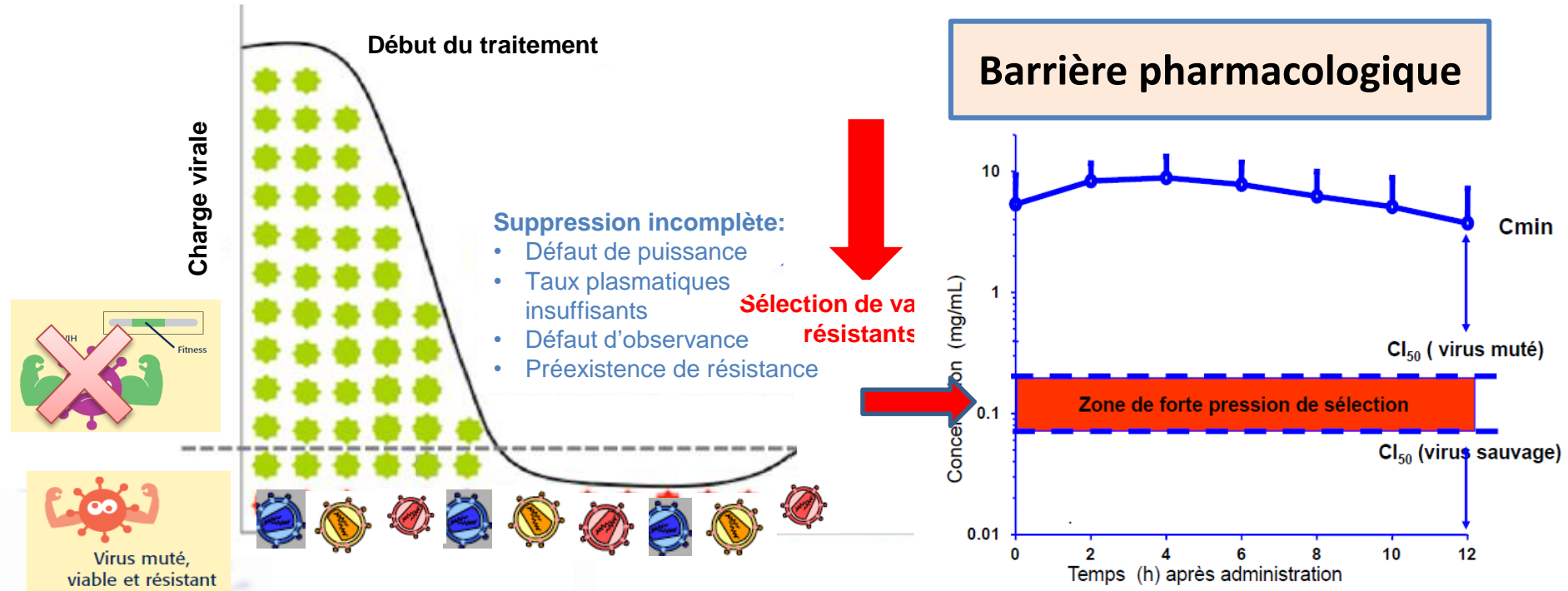
Dynamique des variants résistants fitness viral

Toutes les mutations de résistance préexistent



Dynamique des variants résistants fitness viral

Toutes les mutations de résistance préexistent



• Sous pression de sélection antirétrovirale (sous ttt)

Les variants résistants émergent en raison de leur avantage répliatif (fitness) dans ces conditions:
Concentration du ttt entre CI₅₀ virus muté et CI₅₀ virus sauvage

Généralités

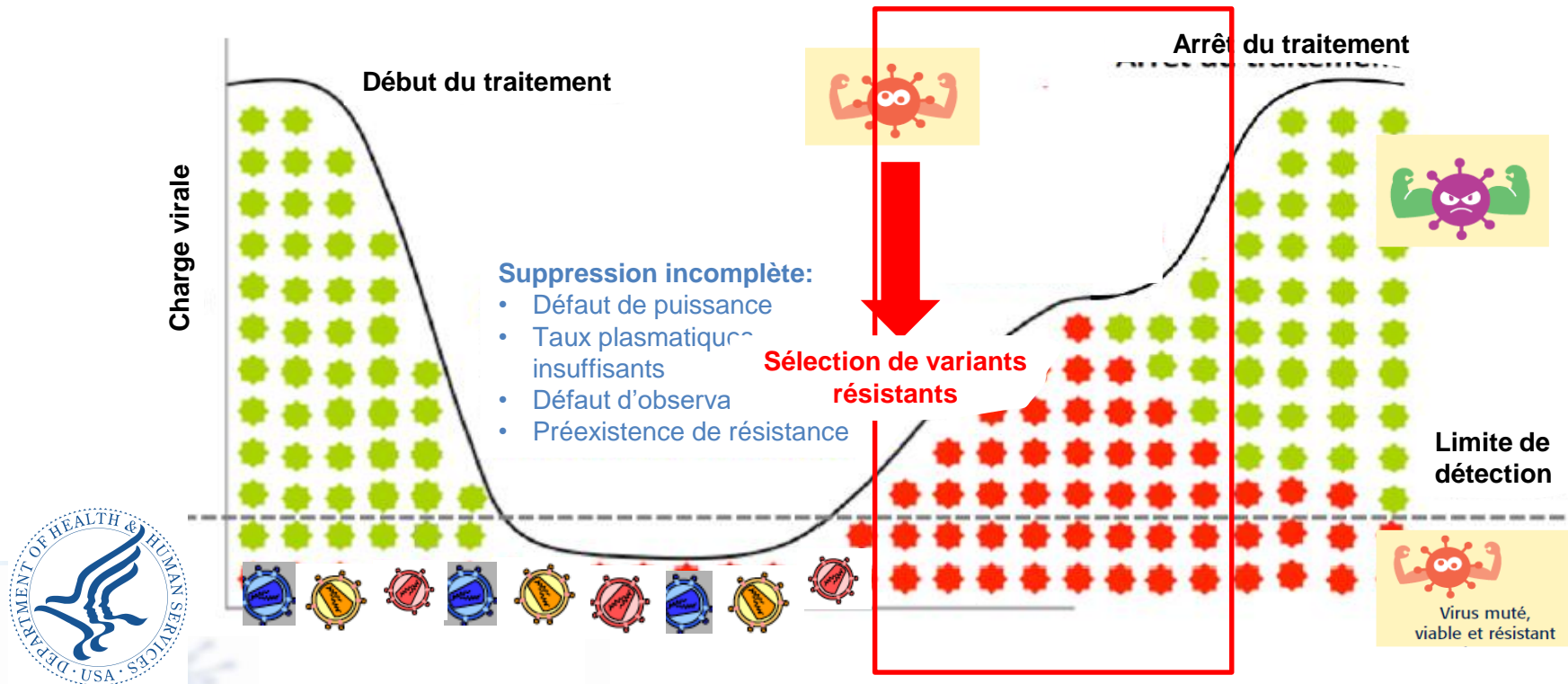
Détection

Interprétation

Application pratique

ème

Dynamique des variants résistants fitness viral



- **Sous pression de sélection antirétrovirale (sous ttt)**

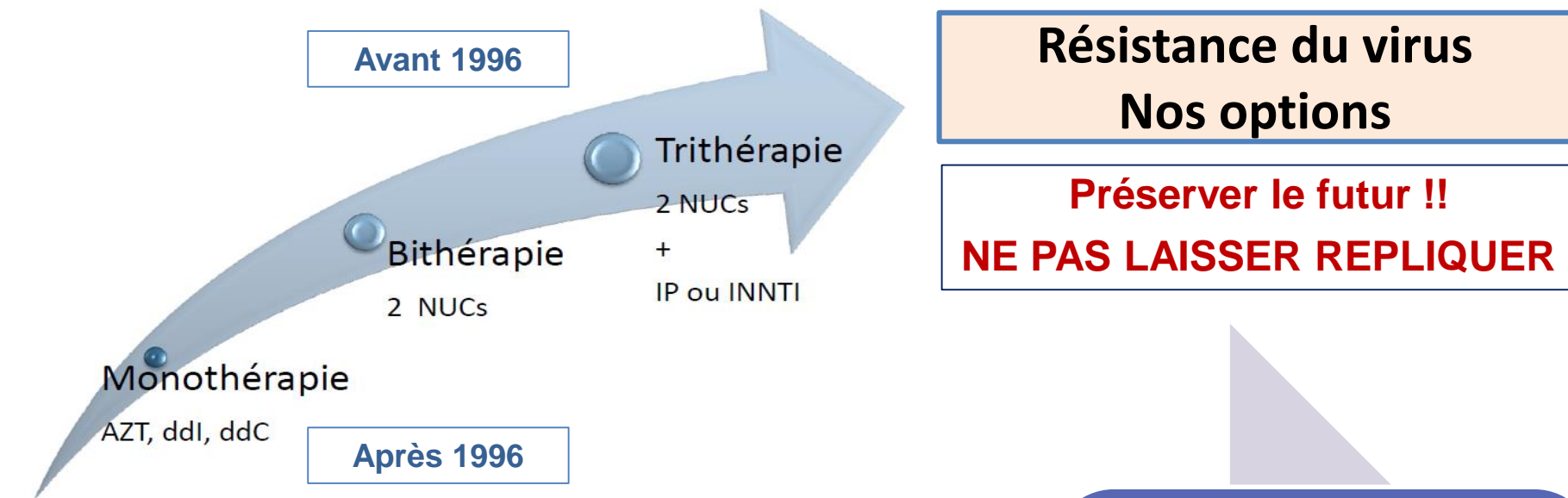
Les variants résistants émergent en raison de leur avantage répliatif (fitness) dans ces conditions

- **En l'absence d'ARV (arrêt de ttt)**

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

➔ **TGR doit être fait avant / sous ttt ou au max dans les 4 semaines de l'arrêt**

➔ **Pression + prolongée si ½ vie longue (Ex: CAB AL RLP)**

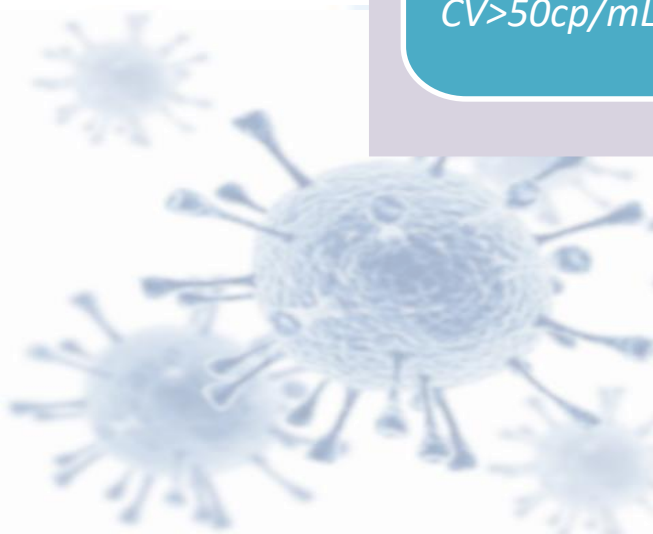


CV (+) sous ARV
Echec virologique
CV > 50cp/mL 2X après M6 ARV

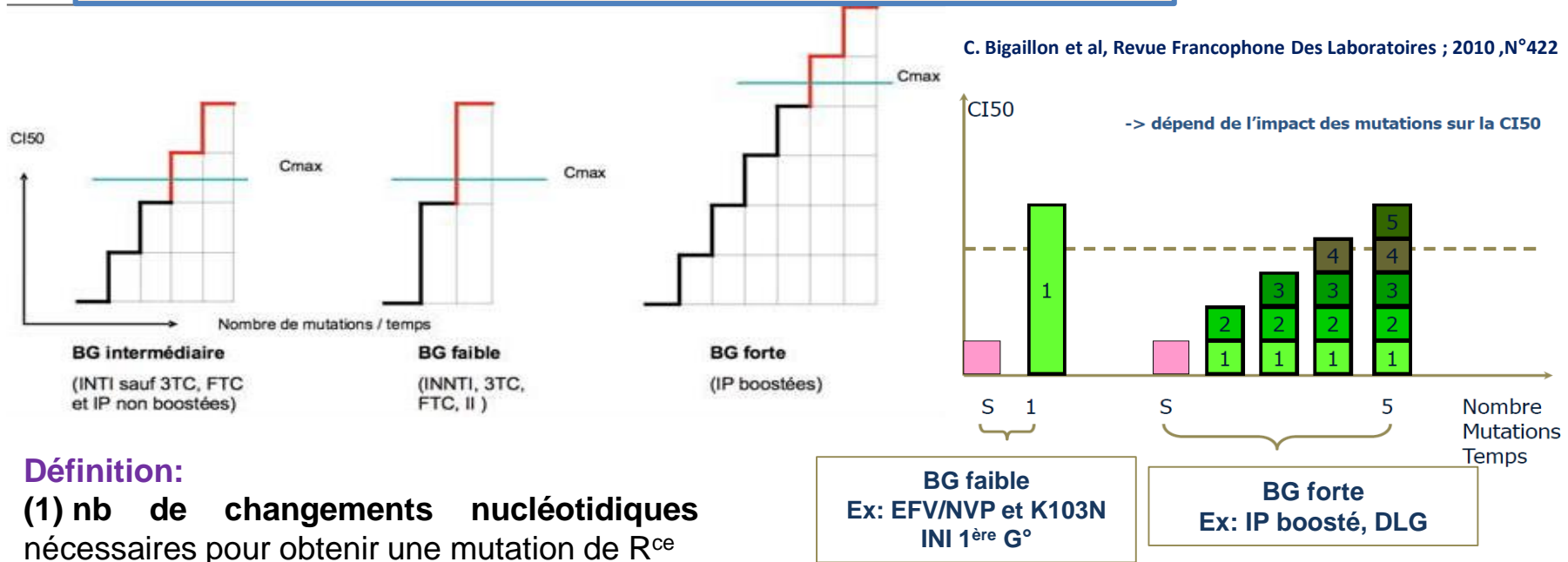
Génotypage
Si CV > 200cp/mL
P^{ce} Mutations de
résistance I^{res} et II^{res}

Prendre en compte de :

- la Barrière génétique
- la barrière thérapeutique



Barrière génétique et barrière thérapeutique



Définition:

(1) **nb de changements nucléotidiques** nécessaires pour obtenir une mutation de R^{ce}

(2) l'impact de cette mutation sur le niveau de **sensibilité à l'ARV**

(3) l'impact de cette mutation sur la capacité **répliquative virale**

→ l'ensemble conditionnent la **vitesse de sélection** des variants résistants à 1 ARV

Notion de la barrière thérapeutique

Ne pas prendre en compte les molécules isolément mais en combinaison
cf. IP Vs IP/r

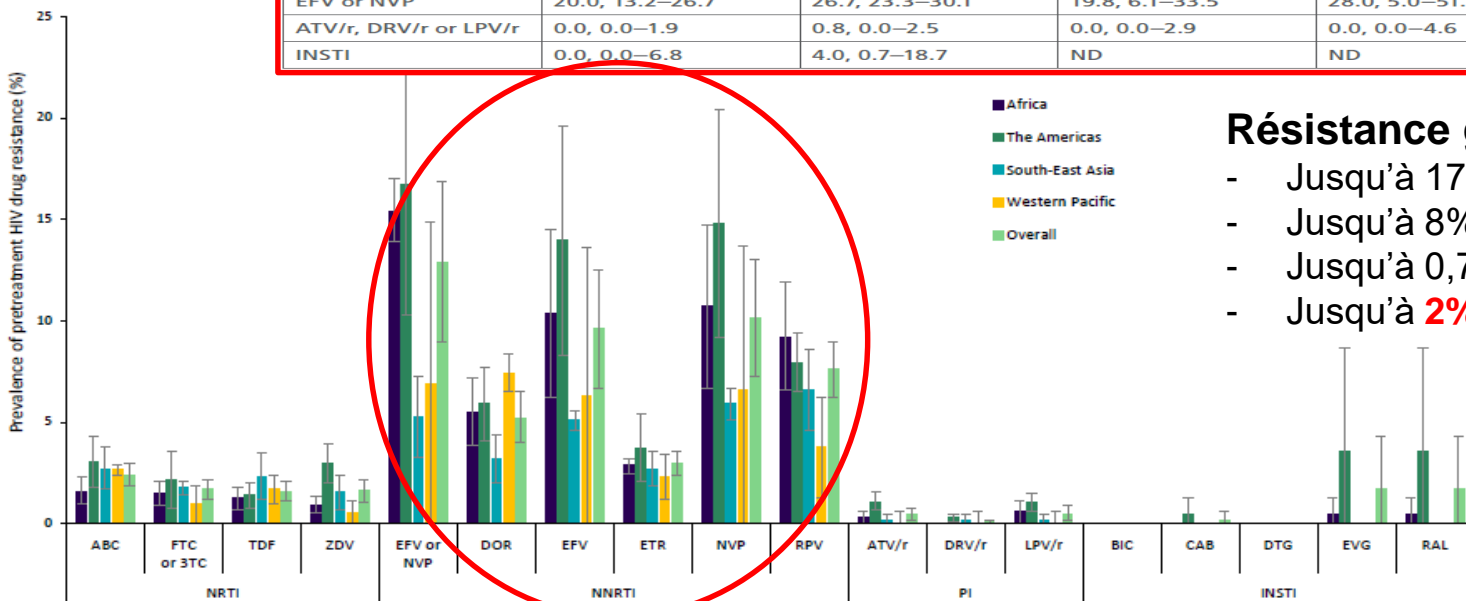
Mutations de résistance aux ARV et après ?

Résistances transmises et acquises dans la population

Par des enquêtes répétées de prévalences



	Africa %, 95% CI ^a	The Americas %, 95% CI ^a	South-East Asia %, 95% CI ^a	Western Pacific %, 95% CI ^a	Overall %, 95% CI ^a
All ART initiators					
NRTI	6.1, 2.7–9.5	6.4, 3.9–9.0	3.1, 1.5–4.6	4.0, 2.9–5.1	5.4, 2.6–8.1
EFV or NVP	15.4, 13.9–17.0	16.7, 10.3–23.2	5.3, 3.3–7.3	6.9, 0.0–14.9	12.9, 9.0–16.9
ATV/r, DRV/r or LPV/r	0.3, 0.0–0.7	0.8, 0.2–1.5	0.4, 0.0–1.0	0.0, 0.0–0.6	0.4, 0.0–0.7
INSTI	0.1, 0.0–0.3	2.7, 0.0–10.2	ND	ND	0.6, 0.0–2.0
ART initiators without previous ARV drug exposure					
NRTI	1.8, 0.4–3.3	4.9, 1.9–7.9	2.6, 0.0–5.5	2.7, 2.7–2.8	2.8, 1.4–4.3
EFV or NVP	11.3, 9.1–13.5	11.4, 7.8–15.0	3.3, 1.3–5.4	4.7, 0.2–9.2	7.2, 4.3–10.2
ATV/r, DRV/r or LPV/r	1.0, 0.6–1.4	0.9, 0.4–1.3	0.6, 0.0–1.4	0.0, 0.0–0.7	0.7, 0.3–1.1
INSTI	0.6, 0.0–2.2	2.2, 0.0–8.1	ND	ND	2.3, 0.0–5.5
ART initiators with previous ARV drug exposure					
NRTI	2.6, 1.5–3.7	9.3, 6.1–12.5	7.5, 7.1–7.9	12.1, 4.4–19.8	7.9, 6.3–9.5
EFV or NVP	20.0, 13.2–26.7	26.7, 23.3–30.1	19.8, 6.1–33.5	28.0, 5.0–51.1	23.6, 17.8–29.4
ATV/r, DRV/r or LPV/r	0.0, 0.0–1.9	0.8, 0.0–2.5	0.0, 0.0–2.9	0.0, 0.0–4.6	0.4, 0.0–1.0
INSTI	0.0, 0.0–6.8	4.0, 0.7–18.7	ND	ND	7.3, 0.0–16.3



Résistance globale :

- Jusqu'à 17% INNRT: EFV/NVP
- Jusqu'à 8% INRT
- Jusqu'à 0,7% IP/r
- Jusqu'à **2% INI**

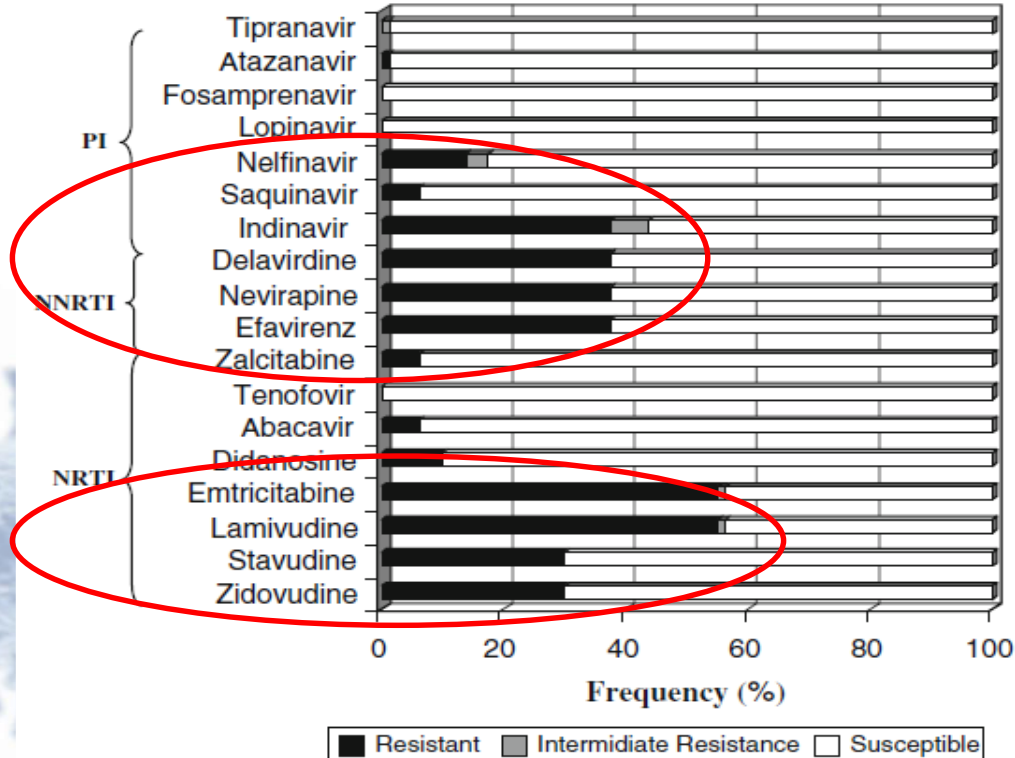
Prévalence des résistances acquises en Tunisie PVVIH en Échec thérapeutique

Arch Virol (2008) 153:1103–1108
DOI 10.1007/s00705-008-0104-z

ORIGINAL ARTICLE

Profile of drug resistance mutations among HIV-1-infected Tunisian subjects failing antiretroviral therapy

A. Jlizi · A. Ben Ammar El Gaaied · A. Slim · F. Tebourski · M. Ben Mamou ·
T. Ben Chaabane · A. Letaief-Omezzine · M. Chakroun · M. Garbouj ·



80 PVVIH en échec

SDRM (82,5%)

SDRM aux INRT: 66% (M184V++55%)

SDRM aux IP: 46%

SDRM aux INNRT: 37,5% (K103N++)

Prévalence des résistances transmises en Tunisie (2020-2023)

TDRM	Nb
------	----

NNRTI mutations (6)

K103N	5
V106M	1

NRTI mutations (6)

M184V	1
D67N (TAM)	1
V75M	1
K219E (TAM)	1
K65R	1
L210W (TAM)	1

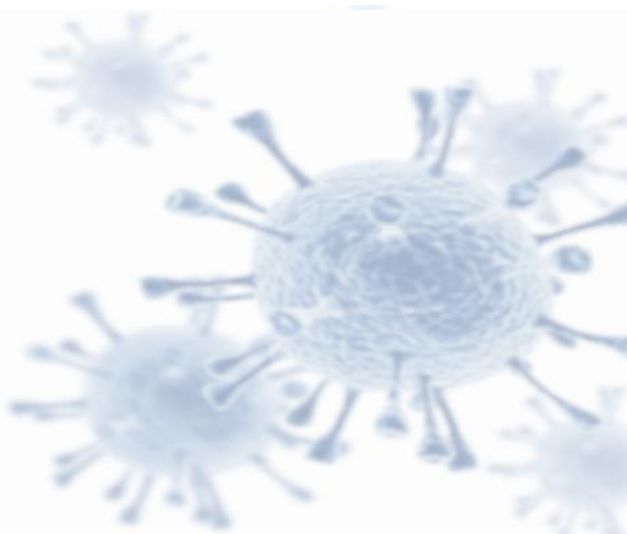
PI mutations (7)

M46L/I	2
I50V	1
V82A	1
G48V	1

Étude bi-centrique : Monastir-Sousse (en cours de publication)

107 PVVIH naïfs
 19 (17,7%) au moins 1 TDRM :

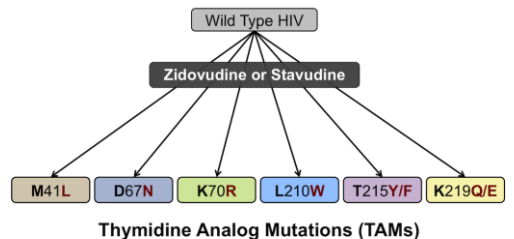
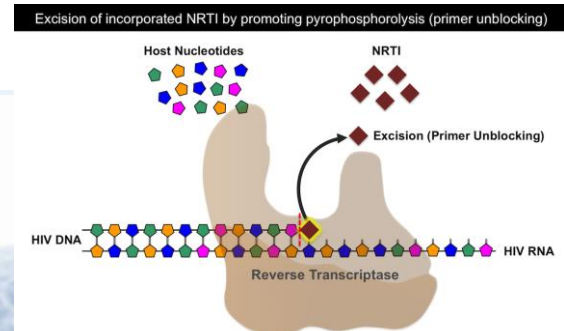
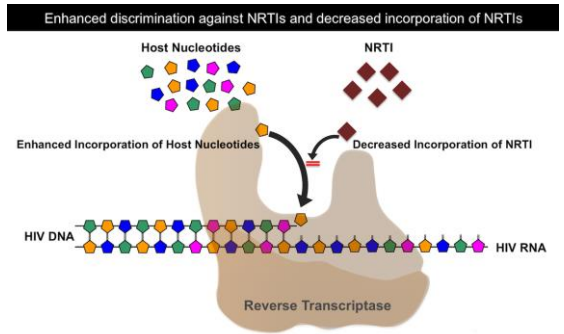
- TDRM aux INNRT: 6 (K103N ++)**
- TDRM aux INRT: 6 (TAM++, M184V)**
- TDRM aux IP: 7 (5 majeures)**
- TDRM aux INI: 0**



Mécanismes de résistance

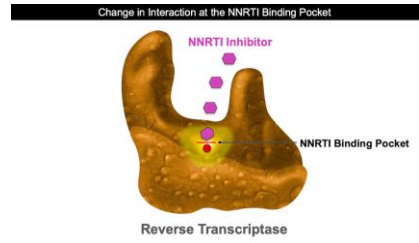
Aux INRTs

1. Défaut d'incorporation
 2. Défaut d'excision
- déblocage du primer (TAMs)



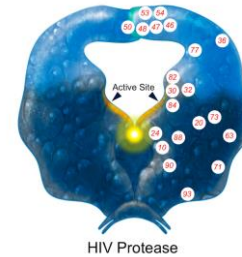
Aux INNRTs

Mutation qui altère la liaison des INNRT



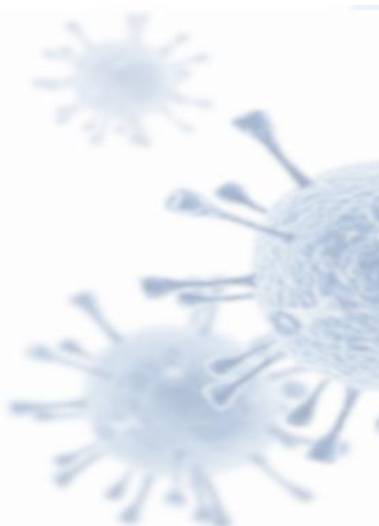
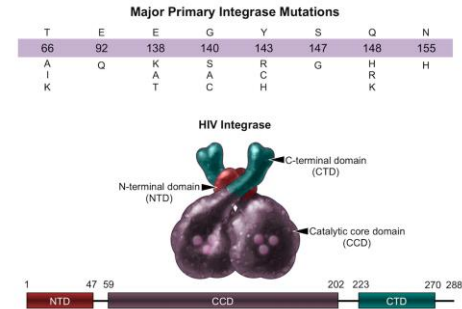
Aux IPs

Mutations majeures/mineurs
Site actif de l'ez



Aux INIs

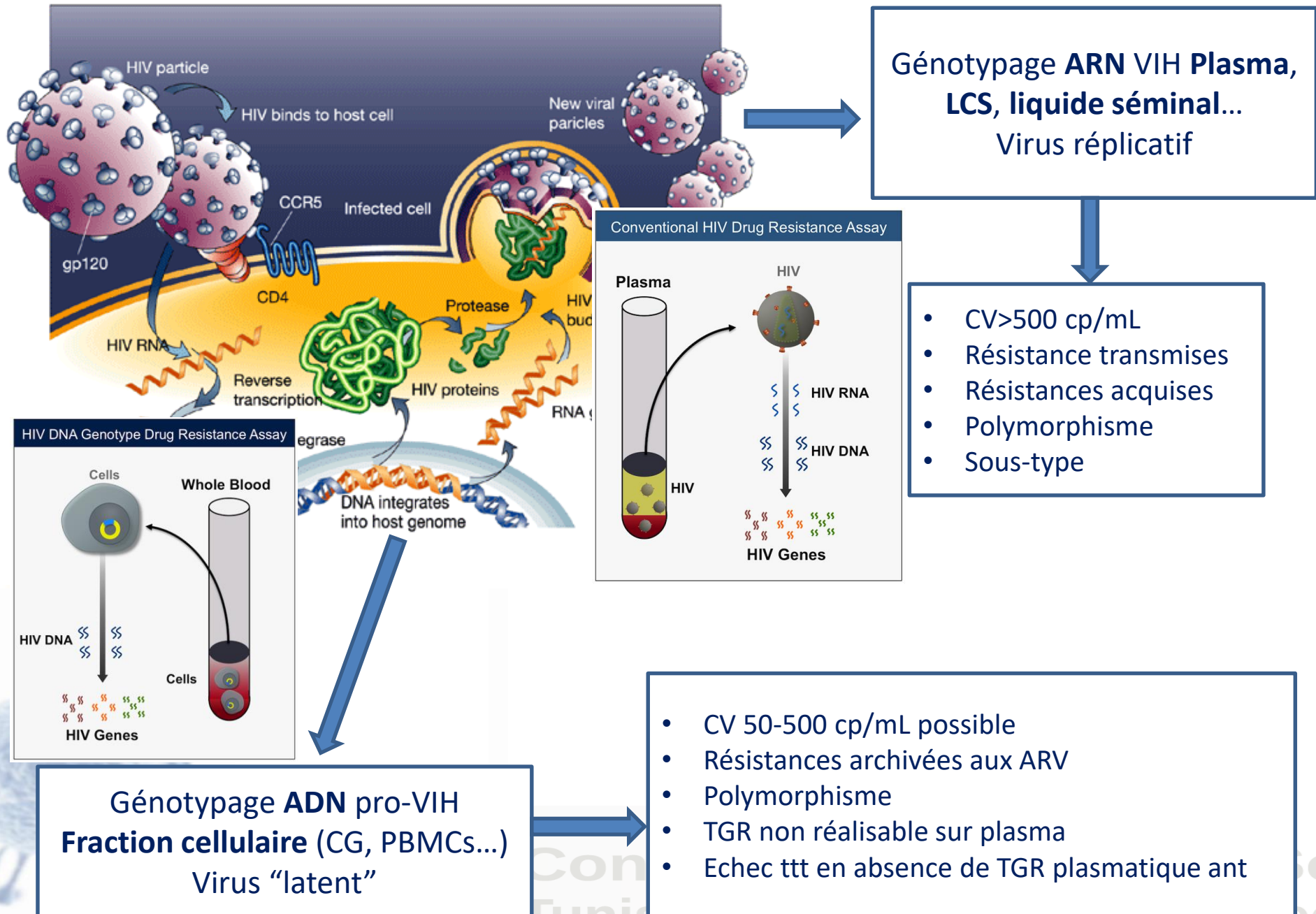
Mutation majeure dans le site actif (catalytique) de l'ez



Plan

- Généralités: Résistance du VIH
- **Détection de la résistance**
- Interprétation
- Application pratique: impact thérapeutique





**Génotypage ARN VIH Plasma,
LCS, liquide séminal...
Virus répliatif**

- CV > 500 cp/mL
- Résistance transmises
- Résistances acquises
- Polymorphisme
- Sous-type

- CV 50-500 cp/mL possible
- Résistances archivées aux ARV
- Polymorphisme
- TGR non réalisable sur plasma
- Echec ttt en absence de TGR plasmatique ant

**Génotypage ADN pro-VIH
Fraction cellulaire (CG, PBMCs...)
Virus "latent"**

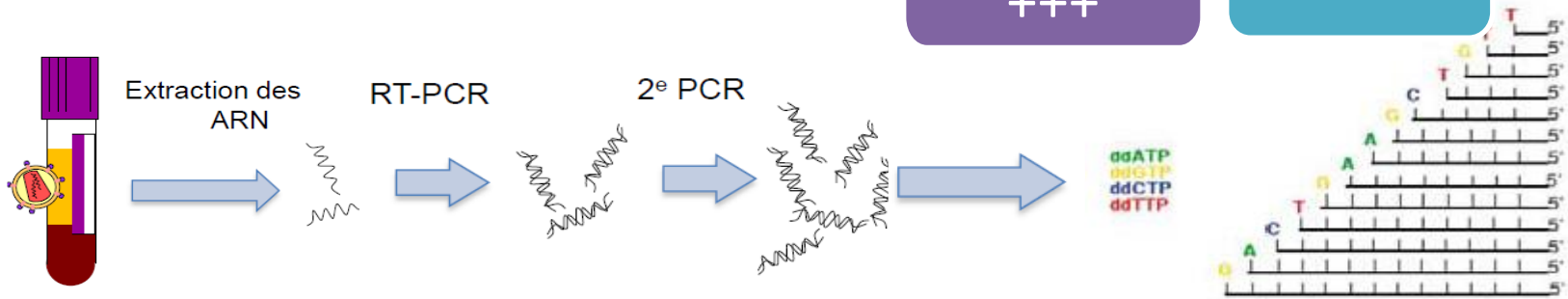
Test de Génotypage de Résistance VIH

Technique:

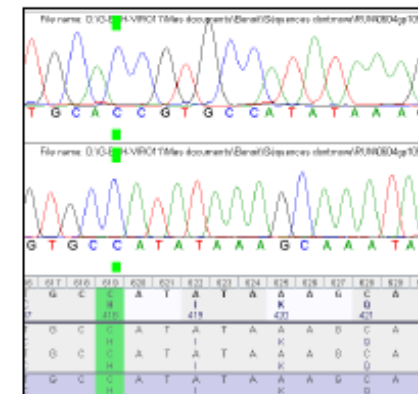
Sanger

+++

NGS



PCR de séquence sur les brins sens et anti-sens et migration



Lecture et correction du chromatogramme

300				310		
00	101	102	103	104	105	106
K	K	K	K	S	V	
TA	AAA	AAG	AAA	AAA	TCA	GTA
TA	AAA	CAG	AAT	AAA	TCA	GTA
TA	ACA	CAG	AAT	AAA	TCA	GTA
	MI	*	M	*		M
TA	AaA	CAG	AA	AAA	TCA	GTA
	K	Q	N	K	S	V

Alignement des brins sens et antisens, traduction, comparaison à une séquence de référence

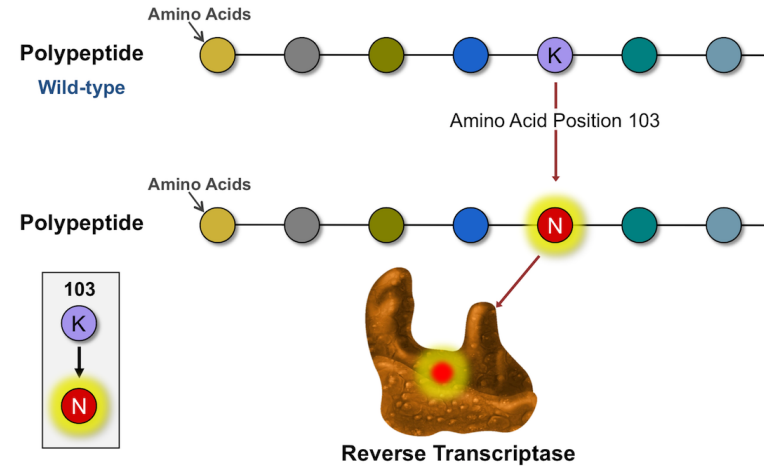
Interprétation

Comparaison des mutations observées avec les mutations décrites associées à la résistance virale

Génotypage Nomenclature

Le code génétique

		Deuxième nucléotide												
		U			C			A			G			
Premier nucléotide	U	UUU	phényl-alanine	UCU	sérine	UAU	tyrosine	UGU	cystéine	U	C	A	G	
		UUC		UCC			UAC		UGC					
		UUA	leucine	UCA			UAA	STOP	UGA					STOP
	C	UUG		UCG		UAG		UGG	tryptophane	U	C	A	G	
		CUU	leucine	CCU	proline	CAU	histidine	CGU	arginine					
		CUC		CCC		CAC	CGC							
	CUA	CCA		CAA		CGA								
	A	CUG		CCG		CAG	glutamine	CGG		U	C	A	G	
		AUU	isoleucine	ACU	thréonine	AAU	asparagine	AGU	sérine					
		AUC		ACC		AAC	AGC							
	AUA	ACA		AAA		lysine	AGA	arginine						
	G	AUG	méthionine	ACG		AAG		AGG		U	C	A	G	
GUU		valine	GCU	alanine	GAU	acide aspartique	GGU	glycine						
GUC			GCC		GAC	GGC								
GUA	GCA		GAA		acide glutamique	GGA								
G	GUG		GCG		GAG		GGG		U	C	A	G		



Alanine	A	Méthionine	M
Cysteine	C	Asparagine	N
Aspartate	D	Proline	P
Glutamate	E	Glutamine	Q
Phénylalanine	F	Arginine	R
Glycine	G	Sérine	S
Histidine	H	Thréonine	T
Isoleucine	I	Valine	V
Lysine	K	Tryptophan	W
Leucine	L	Tyrosine	Y

103: Position de l'AA dans le protéine

K103N

K: AA de type sauvage

AA mutant

Plan

- Généralités: Résistance du VIH
- Détection de la résistance
- **Interprétation**
- Application pratique: impact thérapeutique



ème

Conseil National de la Société Française de Médecine Infectieuse

Difficultés d'interprétation

- Gènes qui codent pour **certains sites d'actions** des ARV « **critiques** » :
 - **Enzymes** : INRT, INNRT, IP, INI
 - **Enveloppe**: inhibiteurs attachement, de fusion ...
- Toutes les mutations dans ces sites n'entraînent pas forcément une résistance interprétation selon des recommandations et des Algorithmes (mise à jour continue)
- certaines mutations virales
 - ➔ Réduisent l'efficacité des thérapies
 - Ex: la **M184V** résiste à la Zidovudine
- Prendre en considération la contribution **des espèces mineures** : alors que TGR plasmatique uniquement de l'espèce dominante (>20%)
- prendre en considération de l'effet in vivo
- interpréter en fonction de l'historique (mutation et ARVt)
- Tenir compte des **résistances croisées** intra et inter classes ...



it le « **fitness** »
autres classes





THE WORLD HEALTH ORGANIZATION 2009 LIST OF MUTATIONS

For Surveillance of Transmitted Drug Resistant HIV Strains

Page last updated on Jan 24, 2020

NRTI		NNRTI		PI	
M41	L	L100	I	L23	I
K65	R	K101	E, P	L24	I
D67	N, G, E	K103	N, S	D30	N
T69	D, Ins	V106	M, A	V32	I
K70	R, E	V179	F	M46	I, L
L74	V, I	Y181	C, I, V	I47	V, A
V75	M, T, A, S	Y188	L, H, C	G48	V, M
F77	L	G190	A, S, E	I50	V, L
Y115	F	P225	H	F53	L, Y
F116	Y	M230	L	I54	V, L, M, A, T, S
Q151	M			G73	S, T, C, A
M184	V, I			L76	V
L210	W			V82	A, T, F, S, C, M, L
T215	Y, F, I, S, C, D, V, E			N83	D
K219	Q, E, N, R			I84	V, A, C
				I85	V
				N88	D, S
				L90	M

from **Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update**, Authors: Diane E. Bennett^[1], Ricardo J. Camacho^[2], Dan Otelea^[3], Daniel R. Kuritzkes^[4], Hervé Fleury^[5], Mark Kiuchi^[6], Walid Heneine^[7], Rami Kantor^[8], Michael R. Jordan^[9], Jonathan M. Schapiro^[6], Anne-Mieke Vandamme^[10], Paul Sandstrom^[11], Charles A.B. Boucher^{[12][13]}, David van de Vijver^[11], Soo-Yon Rhee^[6], Tommy F Liu^[6], Deenan Pillay^[14], Robert W. Shafer^[6]

Critères de sélection:

- 2- la SDRM ne doit pas être polymorphique ou se trouver dans une position hyper polymorphique
- 3- la liste doit être applicable aux 8 sous-types les plus communs du VIH-1
- 4- la liste doit être parcimonieuse, excluant les mutations résultant extrêmement rarement de la pression médicamenteuse



Stanford
HIVDB

Update continu

Updated Mar 28, 2024

Major Nucleoside RT Inhibitor (NRTI) Resistance Mutations													
	Non-TAMs					TAMs					MDR		
	184	65	70	74	115	41	67	70	210	215	219	69	151
Cons	M	K	K	L	Y	M	D	K	L	T	K	T	Q
3TC	VI	R										Ins	M
FTC	VI	R										Ins	M
ABC	VI	R	E	VI	F	L			W	FY		Ins	M
TFV	***	R	E		F	L		R	W	FY		Ins	M
AZT	**	**	*			L	N	R	W	FY	QE	Ins	M

Major Non-Nucleoside RT Inhibitor (NNRTI) Resistance Mutations										
	100	101	103	106	181	188	190	227	230	
Cons	L	K	K	V	Y	Y	G	F	M	
DOR	I	E		AM	IV	L	SE	LC	L	
EFV	I	EP	NS	AM	CIV	L	ASE	LC	L	
ETR	I	EP			CIV	L	ASE	C	L	
RPV	I	EP			CIV	L	ASE	C	L	
NVP	I	EP	NS	AM	CIV	L	ASE	LC	L	

Major Integrase Inhibitor (INSTI) Resistance Mutations										
	66	92	118	138	140	143	148	155	263	
Cons	T	E	G	E	G	Y	Q	N	R	
BIC	K	Q	R	KAT	SAC		HRK	H	K	
CAB	K	Q	R	KAT	SACR		HRK	H	K	
DTG	K	Q	R	KAT	SAC		HRK	H	K	
EVG	AIK	Q	R	KAT	SAC		HRK	H	K	
RAL	AIK	Q	R	KAT	SAC	RCH	HRK	H	K	

Major Protease Inhibitor (PI) Resistance Mutations												
	32	46	47	48	50	54	76	82	84	88	90	
Cons	V	M	I	G	I	I	L	V	I	N	L	
ATV/r	I	IL	V	VM	L	VLM		ATFS	V	DS	M	
DRV/r	I		VA		V	LM	V	F	V			
LPV/r	I	IL	VA	VM	V	VLM	V	AFTS	V		M	

En gras et souligné: résistance de haut niveau

En gras: résistance

Autre: résistance si association avec autres mutations

April 2024 - Version n°35



ANRS – MIE VIROLOGY NETWORK : 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"> T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [1, 2, 3, 4] At least 3 mutations among: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E [1, 2, 3, 4] Q151M Insertion at codon 69 	
3TC/FTC	<ul style="list-style-type: none"> K65R [8, 9, 11] M184V/I Insertion at codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> Q151M
ABC	<ul style="list-style-type: none"> At least 3 mutations among: M41L, D67N, M184V/I, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [5, 20] K65R [6, 8, 9, 24] L74V/I [16, 17, 18, 19, 20, 24] Y115F [24] Q151M Insertion at codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> 2 mutations among: M41L, D67N, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [5, 20] M184V/I [24]
TDF/TAF	<ul style="list-style-type: none"> 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 [10, 12, 21, 25, 26] K65R/E/N [6, 7, 8, 9, 22, 23, 25, 26] Insertion at codon 69 K70E [13, 14, 15] 	<ul style="list-style-type: none"> 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 [10, 21, 25, 26]
ISL	<ul style="list-style-type: none"> M184V/I [27, 28, 29] 	<ul style="list-style-type: none"> A114S [29]



Volume 30 Issue 4 October/November 2022

2022 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1

Annemarie M. Wensing, MD, PhD; Vincent Calvez, MD, PhD; Francesca Ceccherini-Silberstein, PhD; Charlotte Charpentier, PharmD, PhD; Huldrych F. Günthard, MD; Roger Paredes, MD, PhD; Robert W. Shafer, MD; Douglas D. Richman, MD

MED
Interprétation des résistances

Accueil Outil d'interprétation Fichier de règles Fich

Saisie

Cliquez sur une famille pour faire apparaître les mutations correspondantes

NRTI NNRTI PI FI AI II

M41 E44 K65 D67 T69
T215 K219

Sous type VIH B

Après avoir saisi vos paramètres, cliquez sur le bouton pour avoir l'interprétation

Version utilisée : Genotypic Drug Resistance Interpretation - ANRS AC43

Stanford University
HIV DRUG RESISTANCE DATABASE
A curated public database to represent, store and analyze HIV drug resistance data.

HOME GENOTYPE-RX GENOTYPE-PHENO GENOTYPE-CLINICAL HIV

HIVdb Program: Sequence Analysis

Drug display options

By default, results will be shown for checked ARVs. Use checkboxes for additional ARVs. (select all)

NRTI: ABC AZT FTC 3TC TDF D4T DDI
INSTI: BIC CAB DTG EVG RAL

Input mutations Input sequences Input sequence reads

Header:

Upload text file:

No file chosen [Load Examples](#)

Output options

HTML Printable HTML Machine-readable data (CSV/JSON)

HIV-1 Sequence Analysis Report

Generated at 25/01/2022 11:58:32

1. CVV698_PRRT

Sequence summary

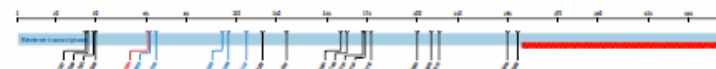
Sequence includes PR: codons 8 - 99 (position: 1-3)
Sequence includes RT: codons 1 - 261 (position: 253-540)
Subtype: B1 CR02_AG (p.514e)
PI Score: None
RT Score: D87N_K70E_K103N_V150M_Y115F

Sequence quality assessment

Protease (PR)



Reverse transcriptase (RT)



* Note: 114 positions were not sequenced or aligned: PR 1-3; RT 253-580. Of them, 7 are at drug-resistance positions: RT 318, 348.

Drug resistance interpretation: PR HIVDB 6.4 (2022-12-07)

PI Major Mutations: None
PI Accessory Mutations: None
PI Other Mutations: T120 - I23V - K34R - I25V - C18E - K201 - M30I - N375 - P380 - I44L - H69K - K70R - L80M

Protease inhibitors

atazanavir (ATV)r Susceptible
darunavir (DRV)r Susceptible
fosamprenavir (FPV)r Susceptible
indinavir (IDV)r Susceptible
lopinavir (LPV)r Susceptible
nelfinavir (NFV)r Susceptible
zalcitabine (ZDV)r Susceptible
tipranavir (TPV)r Susceptible

PI comments

Other
* K201 is the common amino acid in subtype C and CR02_AG. In subtypes B and C, K201 is a PI-selected mutation of uncertain effects on currently used PIs.

Mutation scoring: PR HIVDB 6.4 (2022-12-07)

No drug-resistance mutations were found for PI.

Drug resistance interpretation: RT HIVDB 6.4 (2022-12-07)

NNRTI Mutations: D87N - K70E - Y115F
NNRTI Mutations: K103N - V150M
RT Other Mutations: Y57 - E230 - T307I - S480 - K60R - D123E - I235V - S162A - T165I - K173R - Q178K - D177E - T202A - Q207R - R211K - V242Q - E252K

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors		Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors	
abacavir (ABC)	Intermediate Resistance	darunavir (DRV)	Intermediate Resistance
zidovudine (AZT)	Low-Level Resistance	efavirenz (EFV)	High-Level Resistance
zalcitabine (ZDV)	Intermediate Resistance	etravirine (ETR)	Susceptible
didanosine (DDI)	Low-Level Resistance	nevirapine (NVP)	High-Level Resistance
emtricitabine (FTC)	Potential Low-Level Resistance	rilpivirine (RPV)	Susceptible
lamivudine (3TC)	Potential Low-Level Resistance		
tenofovir (TDF)	Intermediate Resistance		

ational de la Société
e Pathologie Infectieuse

Plan

- Généralités: Résistance du VIH
- Détection de la résistance
- Interprétation
- **Application pratique: impact thérapeutique**



ème

Généralités

Détection

Interprétation

Application pratique

Mutations de résistance aux ARV et après ?

Lecture interprétative: Résistances croisées INRT

M184V: survient lors d'un échec sous régime avec 3TC/FTC ,
en général précédée par la M184I

Rce haut niv 3TC/FTC
Rce intermed ABC

TAMs (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, and K219Q/E): survient lors d'un échec sous régime avec analogues à la thymidine (d4T/ ZDV)

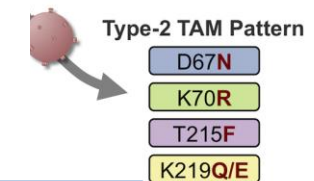
Type 1 ont une résistance plus imp à ZDV
1 seule peut affecter AZT mais il en faut +eurs pour ABC et TNF

K65R: survient lors

Q151M : résistance

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

s les INRT sauf ZDV



T215Y

Lecture interprétative: Résistances aux INRT et fitness viral

M184V augmente sens à TDF / TAF et à ZDV (diminue considérablement le fitness et réduit effet des TAMs)

→ Les experts ne recommandent pas la CI absolue de l'utilisation de 3TC

M184V En association avec **E138K**: augmente Rce à RPV

Mutations de résistance aux ARV et après ?

Lecture interprétative: Résistances croisées INNRT

K103N: survient lors d'un échec sous régime avec EFV

Résistance croisée à tous les INNRT 1^{ère} G°:
EFV, NVP
Épargne les autres (ETR, RLV, DORA)

Y181C: survient lors d'un échec sous régime avec NVP

Résistance croisée à tous les INNRT
épargne DOR (sauf si associée à K103N)

G190E:

Résistance haut niv croisée à tous les INNRT

E138K + M184V:

Augmente risque d'échec des régimes avec RPV

...

Lecture interprétative: Résistances aux INNRT et fitness viral

Peu d'impact des mutations sur le fitness viral

Polymorphisme E138A si associé augmente la résistance

Les experts ne recommandent pas de continuer avec un régime INNRT avec une K103N

Généralités

Détection

Interprétation

Application pratique

National HIV Curriculum 2023

eme

Congrès National de la Société
Infectieuse

Mutations de résistance aux ARV et après ?

Lecture interprétative:
Résistances croisées des IP

Rares mais possible surtout si échec d'un ancien régime avec IP

Mutations majeures proches du site actif:
I47V, I50V, I54M, L76V, and I84V

Résistance Darunavir
Au moins 3 associations si DRV/r

50L, I84V, and N88S

Baisse de sensibilité
À Atazanavir

V32I, I47V/A, L76V, V82A/F/T/S

Résistance au Lopinavir
Au moins 3 association si LPV/r

...

Lecture interprétative:
Résistances aux IP et fitness viral

Les IP boostés: barrière génétique élevée

Les experts recommandent de doubler la dose pour Darunavir

Les mutations mineures peuvent restituer le fitness viral surtout en association

Mutations de résistance aux ARV et après ?

Lecture interprétative:
Résistances croisées des INI

L74I,
G140R et E138K

Baisse de sensibilité
CAB

Augmentent risque d'échec lors des PrEP avec CAB LA
inj+ RPV

Q148R/K

En association, réduit sens à tous les INI

G118R

Résistance croisée à tous les
INI sauf BIC

...

Lecture interprétative:
Résistances aux INI et fitness viral

BIC et DLG: meilleur barrière génétique

Pour DLG on peut augmenter les doses

G140S : rétablit le fitness

Résistance par association de DRM et de polymorphisme



HHS
Updated Mars 2023

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV

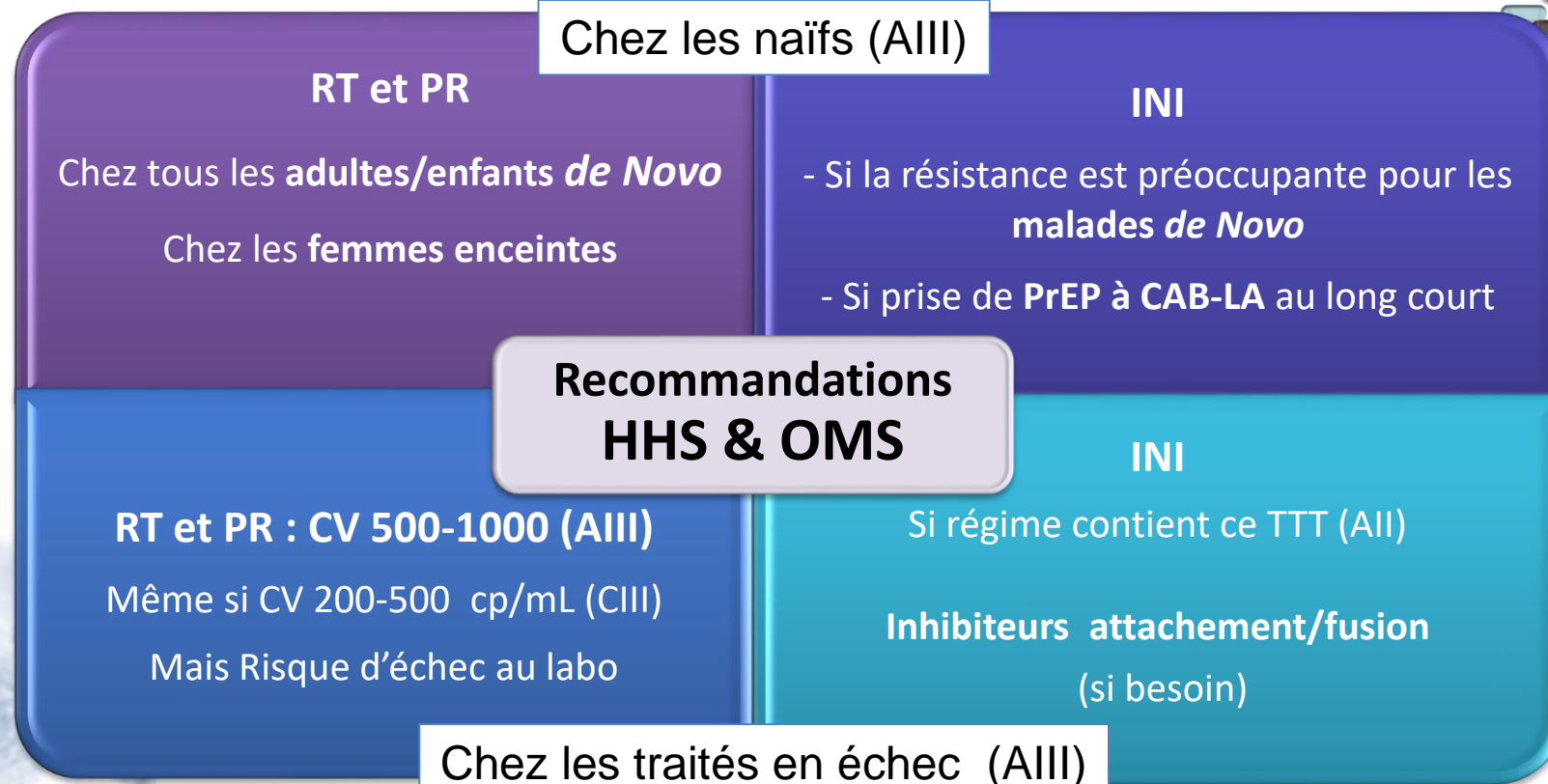
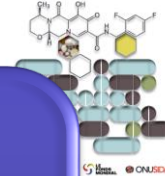


Who HIV drug-resistance report 2021

Indication de la détection des résistances aux ARV: Géno plutôt que phéno (AIII)



Recommandations d'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection par le VIH



Faut-il rechercher les mutations archivées sur ADN?

Recommandations françaises ARNS, Recommandations du groupe d'Experts – Juillet 2017

- Patients en succès virologique pour lesquels un changement de ttt se pose
- En l'absence de données historiques sur l'ARN viral plasmatique
- L'absence de mutations sur le génotype de résistance effectué sur l'ADN-VIH doit être **interprétée avec prudence**.

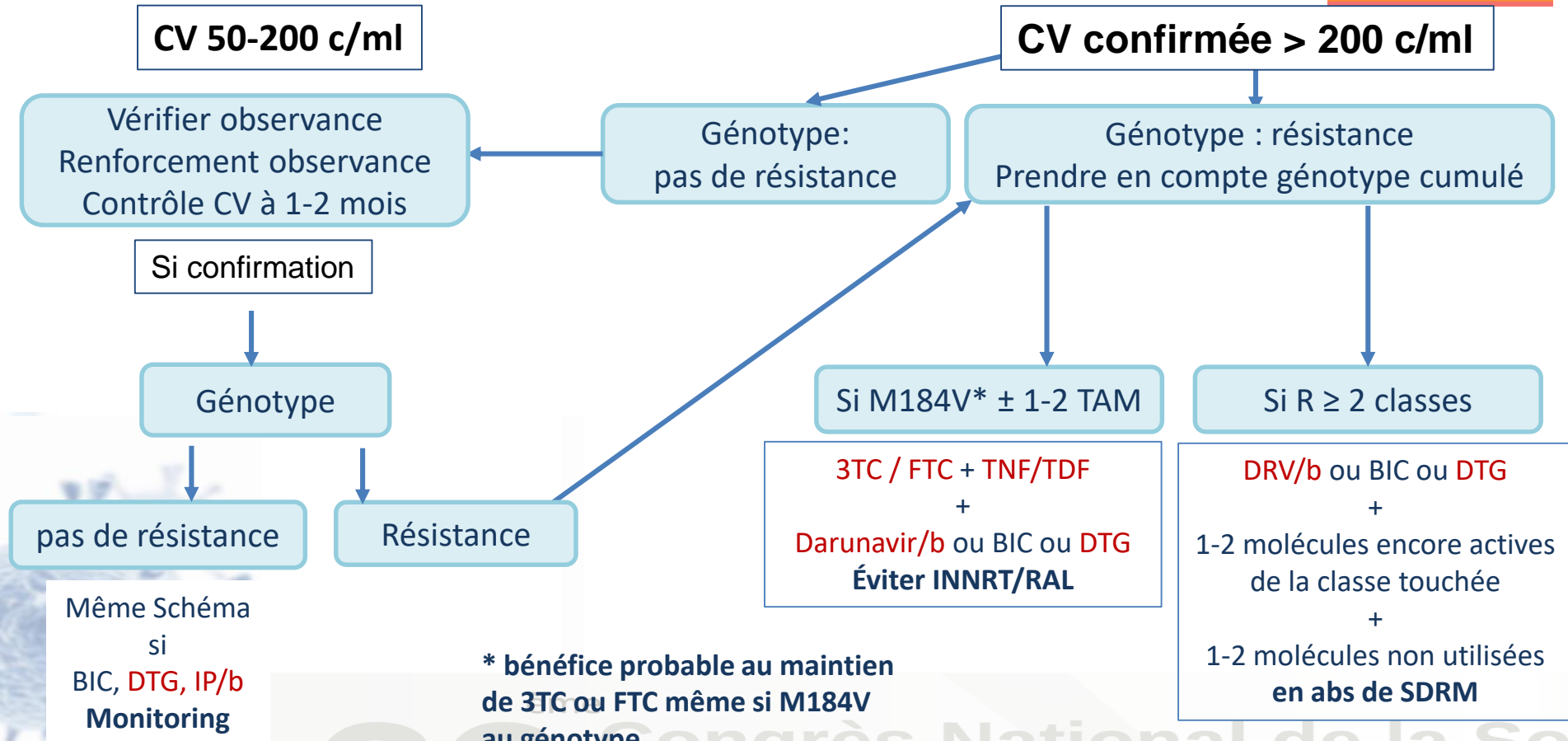
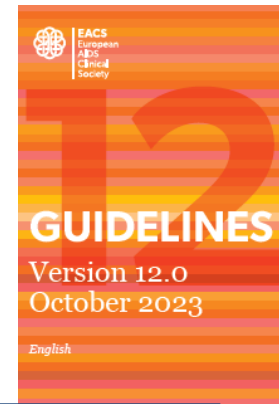
Recommandations américaines DHHS guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV –Drug resistance Testing- Update Oct 25, 2018

- Patients ayant un historique de plusieurs échecs avec plusieurs régimes thérapeutiques chez qui on ne dispose pas de génotypage antérieurs
- **Interprétation prudente**

Recommandations EACS v12.0 – Octobre 2023

Echec virologique

→ Utiliser au moins 2 molécules actives



Même Schéma
si
BIC, DTG, IP/b
Monitoring

* bénéfice probable au maintien
de 3TC ou FTC même si M184V
au génotype

**Apprenez des erreurs du passé et pensez à
prévenir le futur**

Remerciements

