

Comment lire un génotype de résistance VIH

Constance Delaugerre
Virologie
Hôpital Saint Louis
INSERM U944
Université Paris Cité



QCM pré cours

Question 1 : quelles sont les propositions exactes

- A- La population virale VIH est très homogène
- B- La diversité virale est induite par les erreurs de la transcriptase inverse
- C- Il n'est pas observé de recombinaison génétique chez les VIH
- D- Les mutations de résistance sont dans les gènes cibles des antirétroviraux
- E- Certaines mutations empêchent la réplication virale

QCM pré cours

Question 2 : Concernant la résistance du VIH-1 aux antirétroviraux, quelles sont les propositions exactes

- A- Les variants résistants sont sélectionnés par le traitement antirétroviral
- B- Toutes les molécules ont la même barrière génétique
- C- La résistance avant l'initiation du traitement n'est pas observée
- D- Lors d'un échec thérapeutique, tous les variants portent les mêmes mutations
- E- Une mauvaise observance est associée à la sélection de virus résistants

QCM pré cours

Question 3 : quelles sont les propositions exactes

A- Le test de résistance du VIH est phénotypique

B- Le VIH 1 et VIH 2 ont la même sensibilité aux antirétroviraux

C- Un test de résistance est recommandé chaque année chez les patients infectés par le VIH

D- Le test de résistance consiste à identifier les mutations de résistance aux antirétroviraux

E- Le test de résistance est indiqué avant l'initiation du traitement

QCM pré cours

Question 4 : quelles sont les propositions exactes

A- L'arrêt du traitement peut sensibiliser le génotype de résistance

B- La sensibilité du test de résistance est de 100%

C- Le test de résistance du VIH peut être effectué sur le plasma ou sur le sang total

D- Toutes les mutations sélectionnées lors des échecs sont archivées dans l'ADN proviral

E- Un échec sous dolutégravir est associé à la sélection de mutations dans la majorité des cas

Le VIH: un virus hyper-mutant

- Erreurs de rétro-transcription

- Génome du VIH : $\approx 10\ 000$ pdb

- Transcriptase inverse :

- 1 erreur toute les 10 000 pdb...*

- Soit une mutation à chaque fois !

- Production virale journalière :

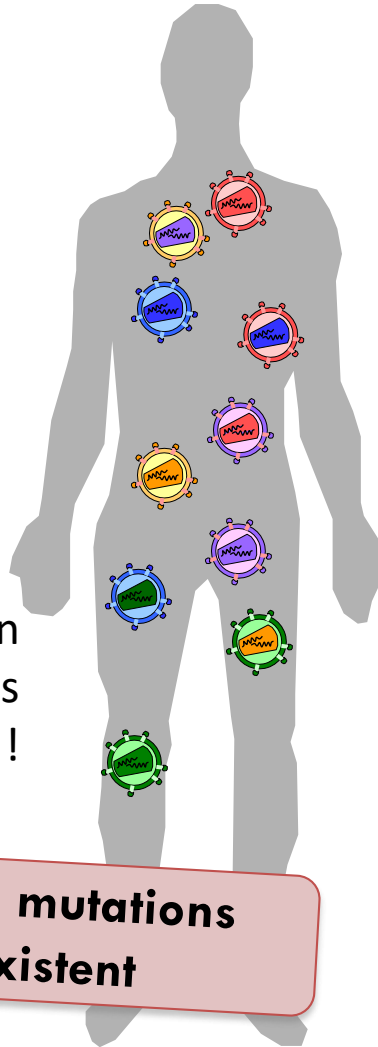
- 10^{11} virions produits*

- 10^9 nouvelles cellules infectées*

...En une seule journée, production de mutations sur toutes les bases du génome viral !

Quasi-espèces

Toutes les mutations pré-existent



- Mutations introduites par la cellule infectée (APOBEC)

- Protéine APOBEC : protéine cellulaire introduisant des erreurs dans le génome viral (pour le rendre inopérant)

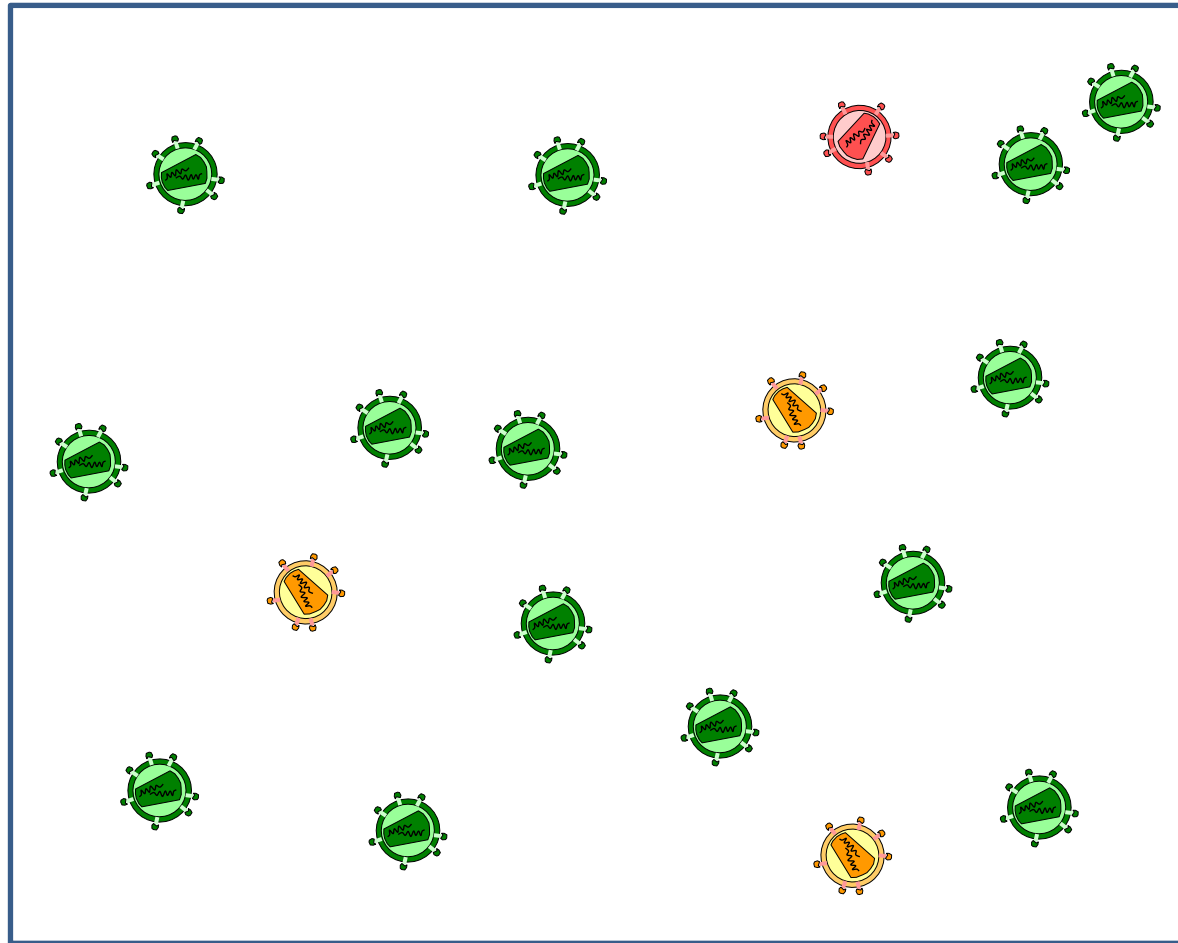
- Protéine vif : protéine virale contrôlant le niveau d'expression de la protéine APOBEC (régule le nombre d'erreurs introduites)

- Les recombinaisons

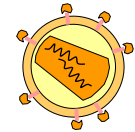
- A partir d'une cellule infectée par deux virus différents : mélange des deux génomes viraux



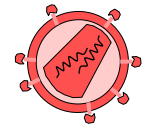
Toutes les mutations de résistances préexistent !



Virus sans mutation de résistance



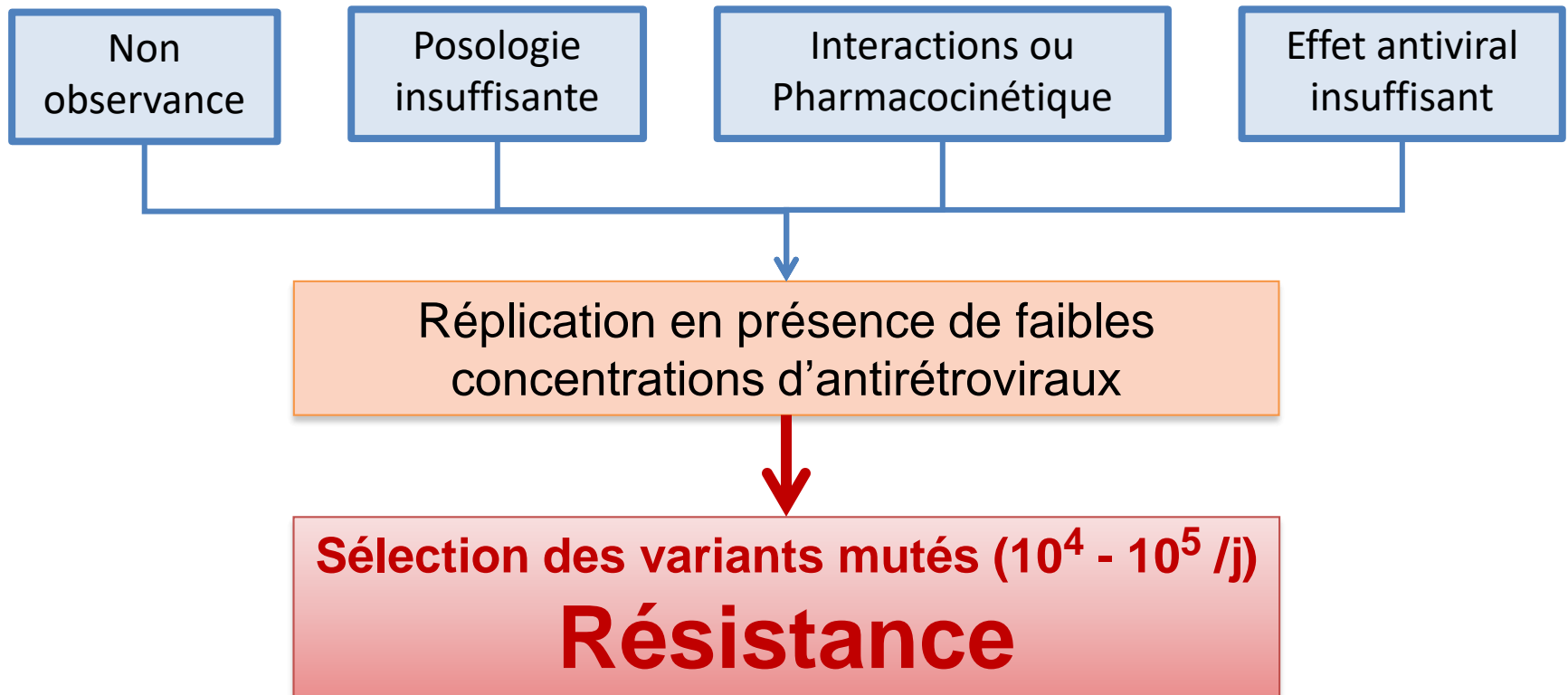
Virus avec 1 mutation de résistance



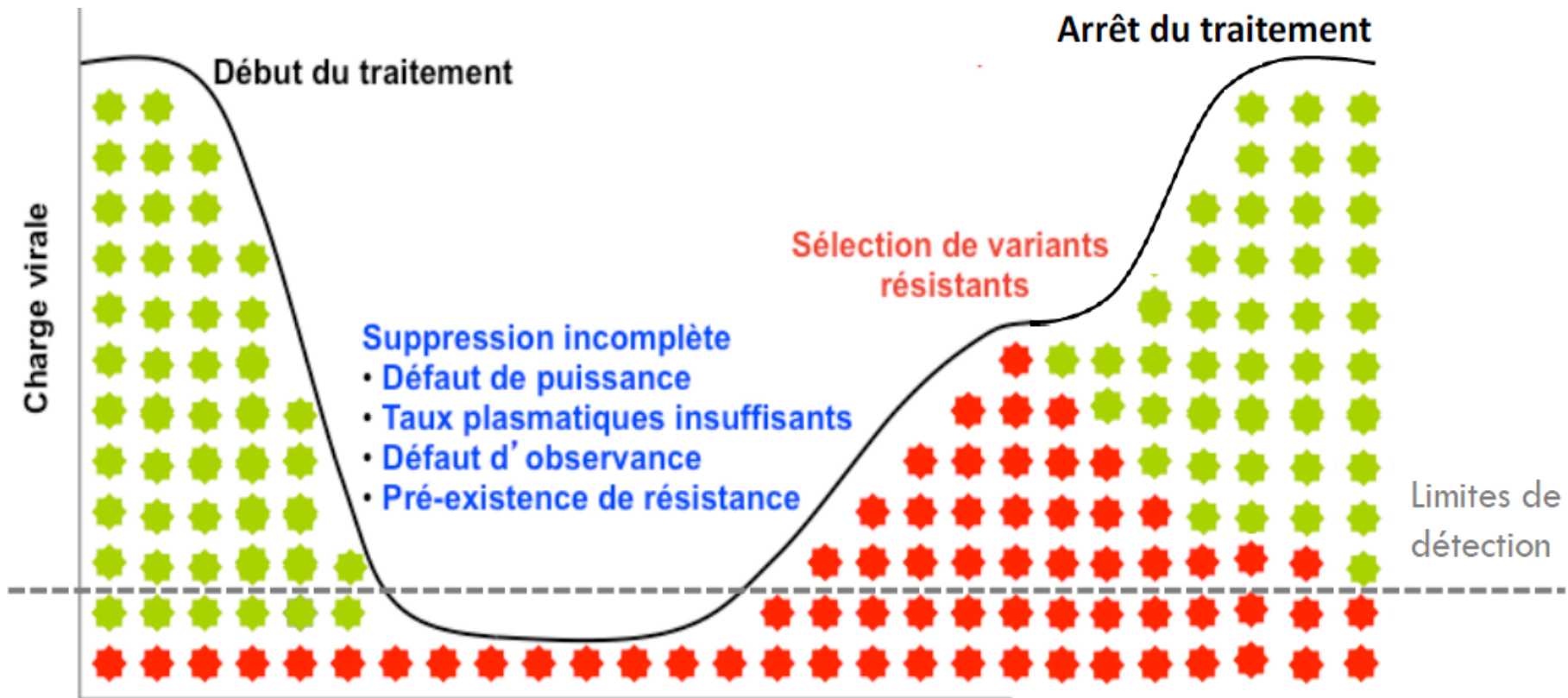
Virus avec 2 mutations de résistance

La résistance aux ARV

□ Origines



Dynamique des variants résistants

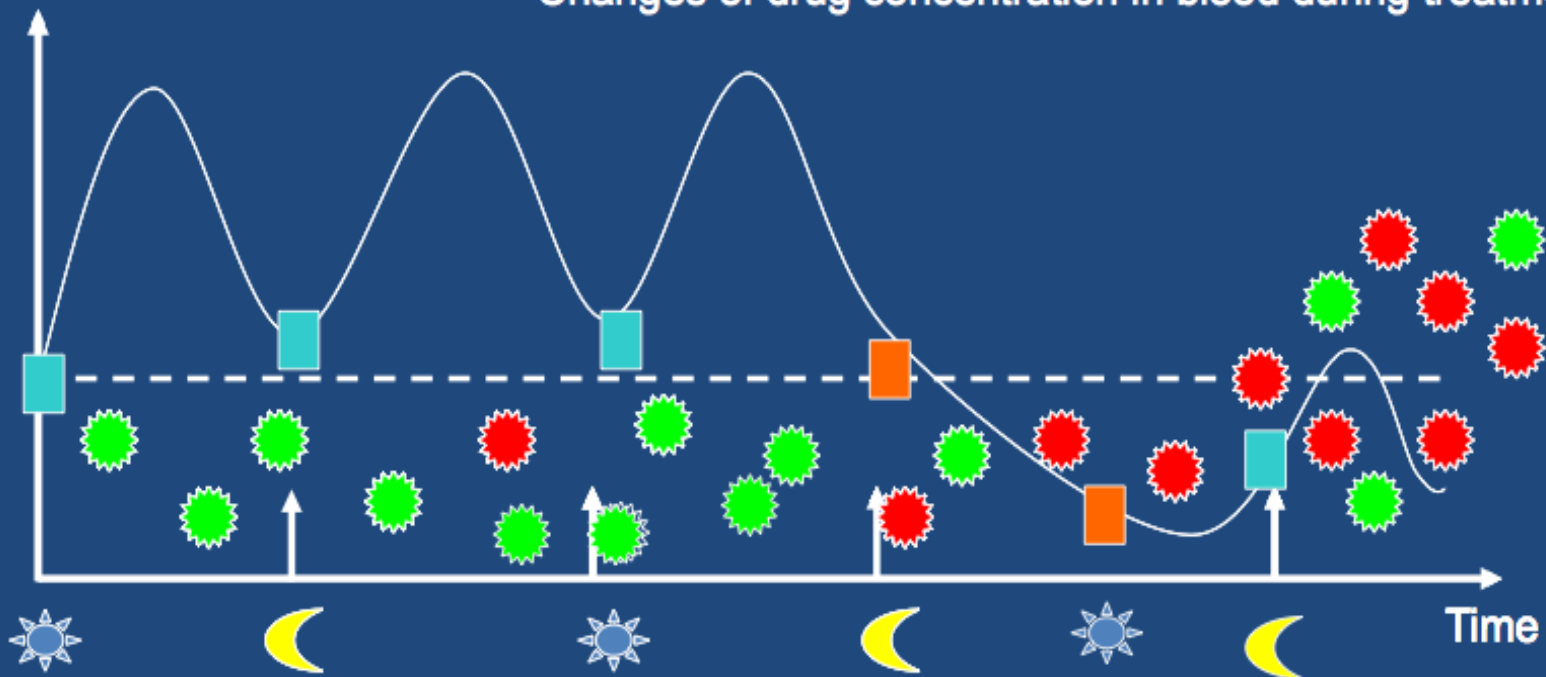


En l'absence de traitement antirétroviral : le virus sauvage est le plus adapté donc le plus prévalent dans la quasi espèce virale répliquative

Sous pression de sélection antirétrovirale : les variants résistants peuvent émerger en raison de leur avantage répliquatif dans ces conditions

Observance et échec virologique

Drug concentration in blood Changes of drug concentration in blood during treatment



■ Normal dose

■ Missed dose

● Drug - resistant HIV

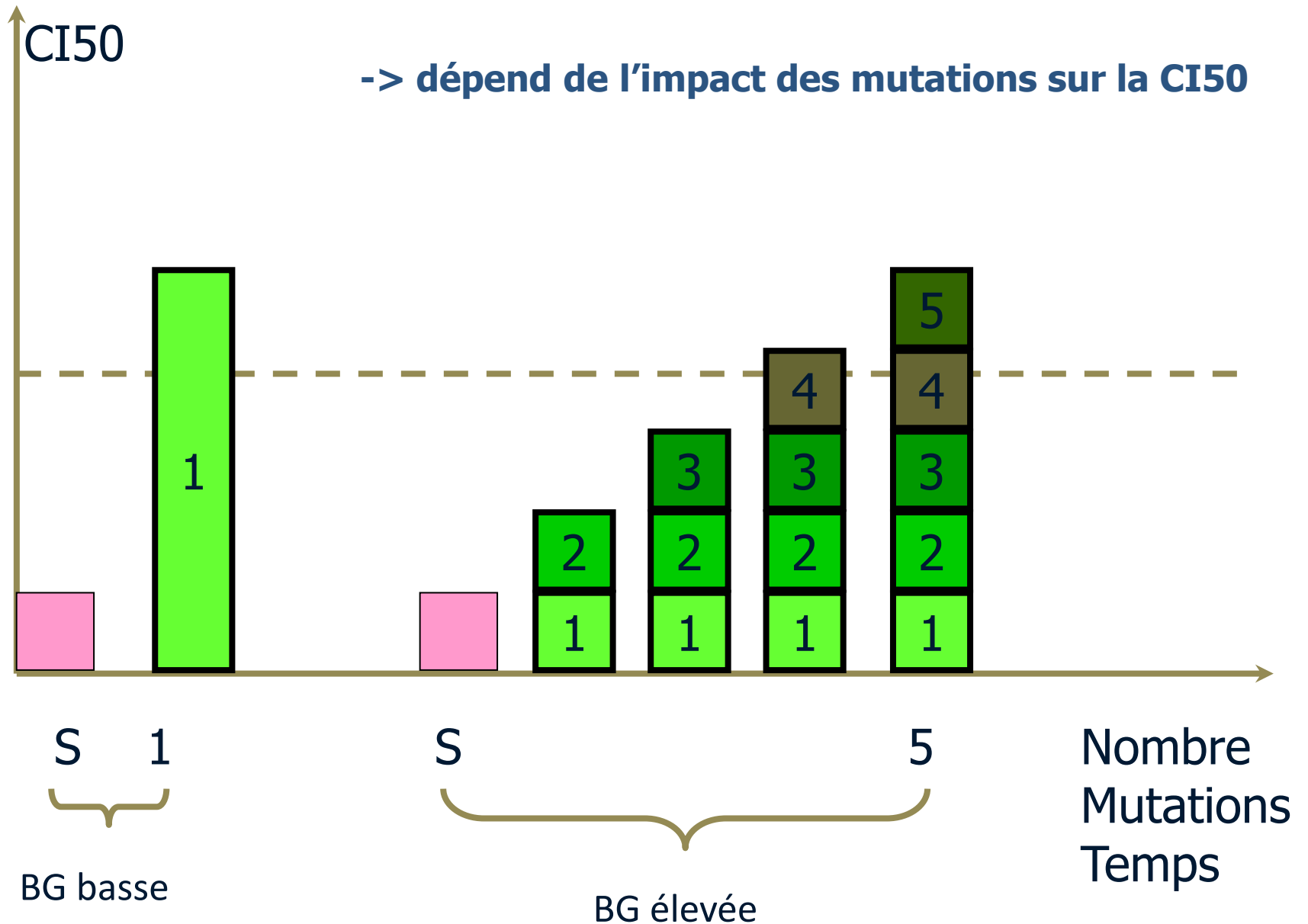
● Drug - sensitive HIV

- - - - Lower limit of effective drug concentration in blood

Les mutations de résistance

- Présentes dans les gènes cibles des antirétroviraux :
 - ➔ TI, protéase, gp41, intégrase
- Elles confèrent un avantage répliatif aux virus en présence de drogues :
 - ➔ sélection de variants mutés
- Certaines ont un effet négatif sur la fonction de l'enzyme
- Résistance croisée (intra classes) **M 184 V**
(sauvage) position (muté)

Barrière Génétique de l'ARV



Barrière génétique élevée



1 seule mutation est nécessaire

* Haut niveau de résistance

* Mutation moins pénalisante

Apparition rapide

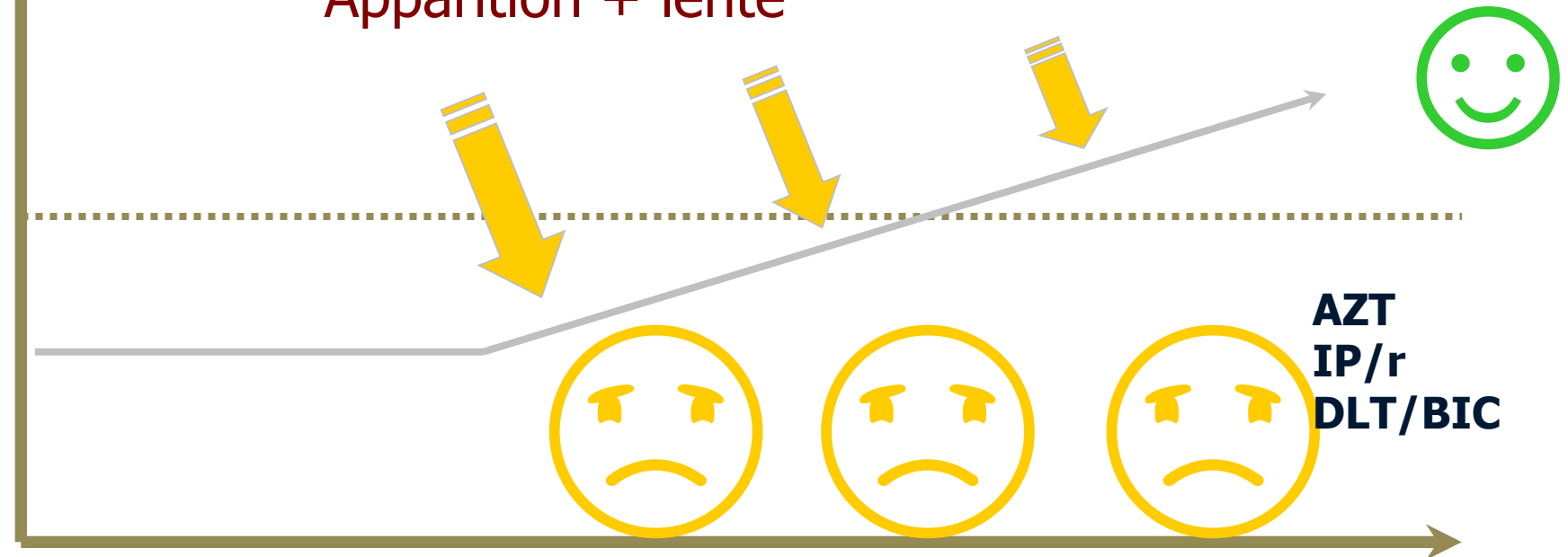


EFV, NVP
3TC/FTC
RAL/ELV

Barrière génétique faible

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

Apparition + lente



Barrière Thérapeutique du cART

INI

NNRTI

PI

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

**Developed Any Primary
Resistance to Study Drugs % (n)**

2.6% (18)

4.0% (14)

0.6% (2)

>Week 96 to Week 144

0.3% (2)

1.1% (4)

0.6% (2)

Emergent Primary
Resistance
Mutations % (n)

NRTI-R

FTC/TDF
2.4% (17)

FTC/TDF
1.1% (4)

FTC/TDF
0.6% (2)

M184V/I 2.4% (17)
K65R 0.7% (5)

M184V/I 1.1% (4)
K65R 0.9% (3)

M184V/I 0.6% (2)
K65R 0

N155H 0.7% (5)
Q148R 0.4% (3)
T66I 0.3% (2)
T97A 0.1% (1)

K101E 1.4% (5)
V108I 1.1% (4)
Y188F/H/L 0.9% (3)
M230L 0.6% (2)
V90I 0.3% (1)
G190A 0.3% (1)
P225H 0.3% (1)

I84V 0
N88S 0

Primary
PI-R

0.1% (1)*

0.6% (2)*

0% (0)

Barrière Thérapeutique d'un traitement incluant le DTG

	SPRING-2 ¹ (to Week 96) [†]		SINGLE ² (to Week 144) [†]		FLAMINGO ³ (to Week 96) [†]		ARIA ⁴ (to Week 48) [§]	
	DTG + 2 NRTIs (n=411)	RAL + 2 NRTIs (n=411)	DTG + ABC/3TC (n=414)	EFV/ TDF/FTC (n=419)	DTG + 2 NRTIs (n=242)	DRV/r + 2 NRTIs (n=242)	DTG/ABC/ 3TC (n=248)	ATV/r + TDF/FTC (n=247)
Subjects with PDVF, n (%)	22 (5)	29 (7)	39 (9)	33 (8)	2 (1)	4 (2)	6 (2)	4 (2)
INI-resistant mutations, n*	0	1	0	0	0	0	0	0
Protease or RT genotypic results available at time of PDVF, n*	14	20	–	–	–	–	–	–
NRTI-resistant mutations, n*	0	4	0	1 (K65K/R)	0	0	0	1 (M184V)
NNRTI-resistant mutations, n	–	–	0	6 (K101E, K103K/N, G190G/A)	–	–	–	–
PI-resistant mutations, n	–	–	0	0	0	0	0	0

*Mutations are expressed as a proportion of genotypic results available at baseline where available

[†]PDVF defined as two consecutive plasma HIV-1 RNA values ≥ 50 c/mL between Weeks 24 and 48 (SPRING-2), or on or after Week 24 (SINGLE); [‡]PDVF defined as two consecutive plasma HIV-1 RNA values of >200 c/mL at Week 24 or later, confirmed by repeat testing within 2–4 weeks; [§]PDVF defined as plasma HIV-1 RNA ≥ 400 c/mL on two successive visits at Week 24 or later. PDVF, protocol-defined virologic failure; RT, reverse transcriptase

1. Raffi F, et al. Lancet Infect Dis 2013;13:927–36
2. Walmsley S, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2015;70:515–9
3. Molina JM, et al. Lancet HIV 2015;2:e127–36
4. Orrell C, et al. Lancet HIV 2017;4:e536–46

Accumulation de mutations de résistance

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

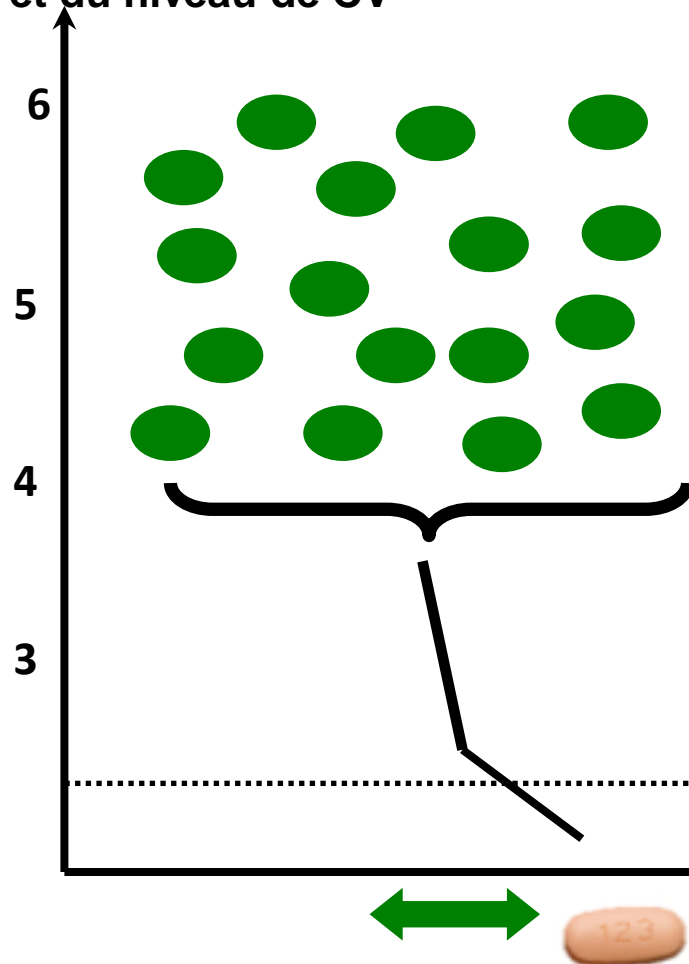
Ne pas switcher trop vite mais ne pas laisser s'accumuler de mutations !!

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

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

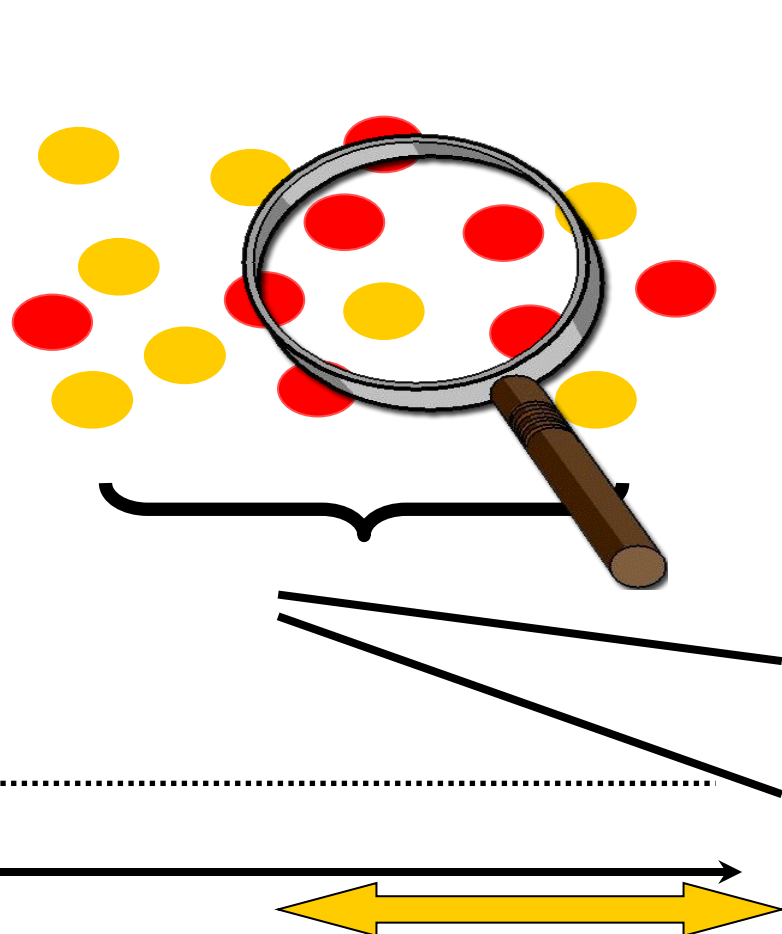
Chez les naïfs

Virus sauvages : Plusieurs options
-> Indéteçtabilité dpd de l'observance
et du niveau de CV

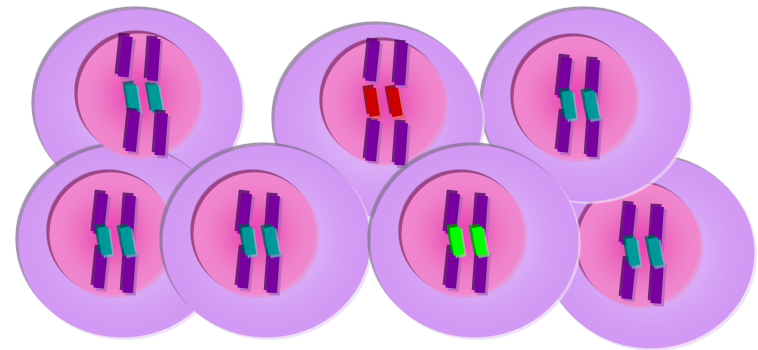
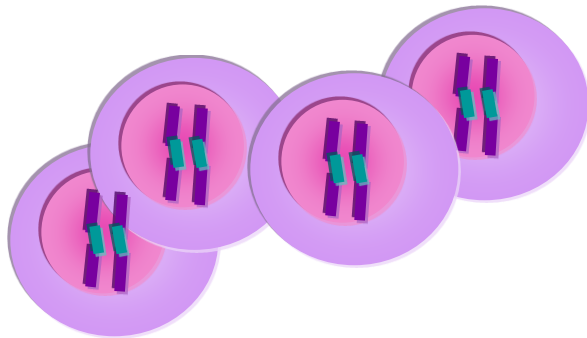
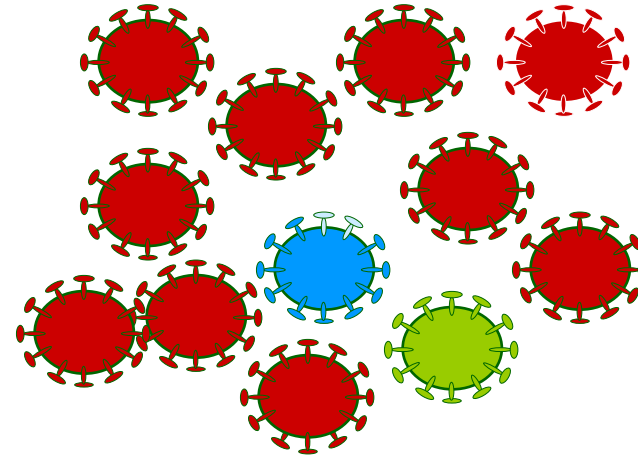
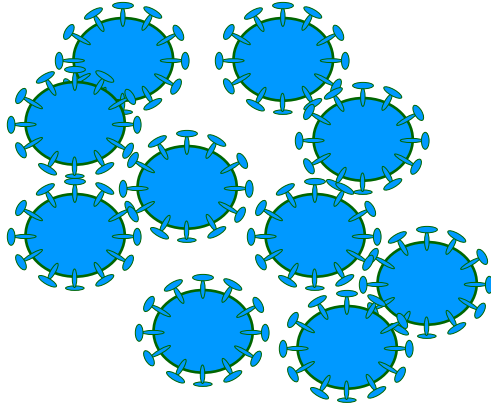


Chez les prétraités

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



Archivage des mutations



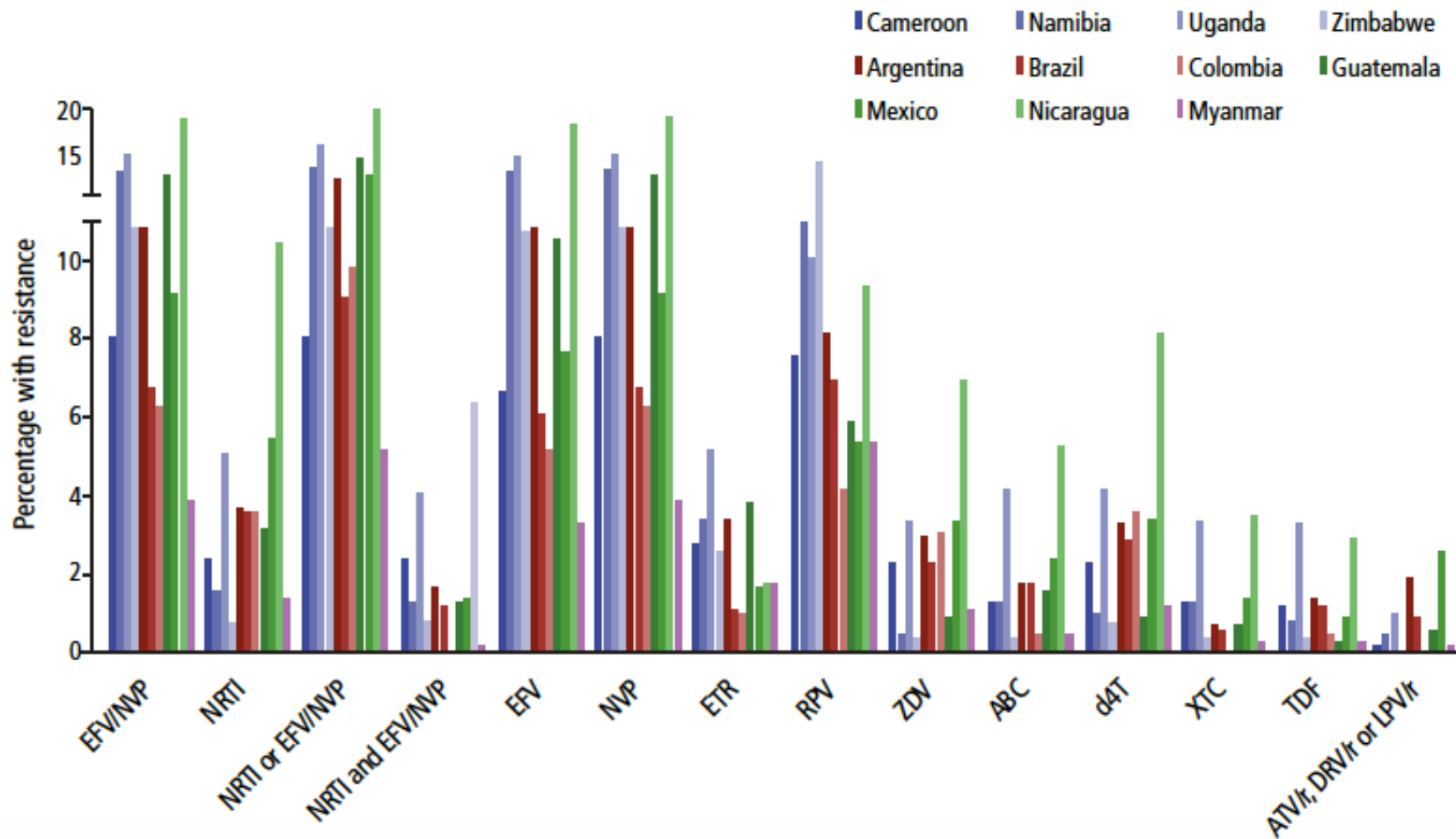
Infection VIH sauvage

Echec sous Traitement ARV

➔ Recyclage des ARV non recommandé

Transmission de la résistance

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

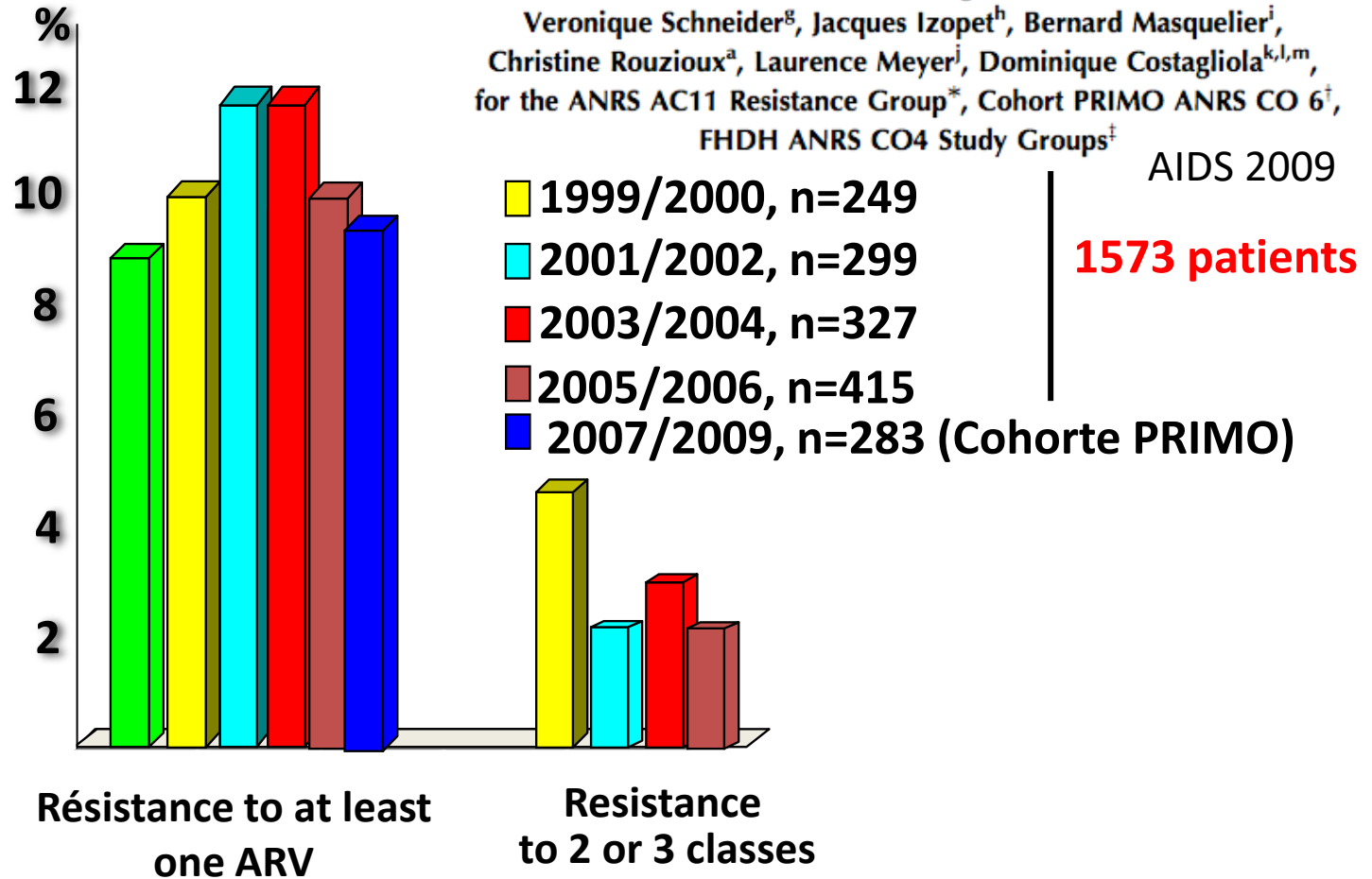


➔ Résistance primaire : 5-20% aux ARV de 1^{ère} ligne

Fréquence de virus résistants en primo-infection

Stable frequency of HIV-1 transmitted drug resistance in patients at the time of primary infection over 1996–2006 in France

Marie-Laure Chaix^a, Diane Descamps^b, Marc Wirden^c, Laurence Bocket^d, Constance Delaugerre^e, Catherine Tamalet^f, Veronique Schneider^g, Jacques Izopet^h, Bernard Masquelierⁱ, Christine Rouzioux^a, Laurence Meyerⁱ, Dominique Costagliola^{k,l,m}, for the ANRS AC11 Resistance Group^{*}, Cohort PRIMO ANRS CO 6[†], FHDH ANRS CO4 Study Groups[‡]

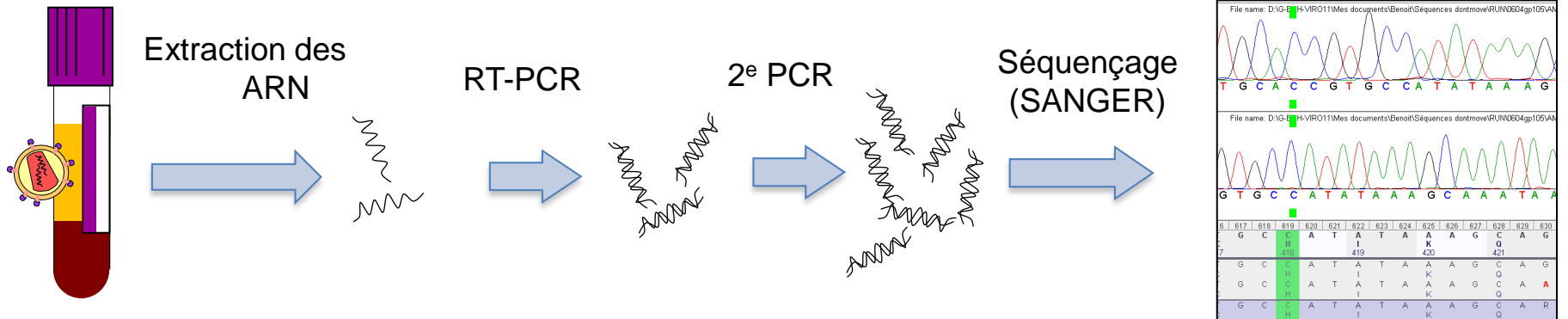


PrEP et Résistance

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

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

Test génotypique de résistance : amplification des gènes cibles des ARV



November 2018 - Version n°29

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

ANRS - AC 43: RESISTANCE GROUP
GENOTYPE INTERPRETATION: PROTEASE INHIBITORS

	Mutations associated with resistance	Mutations associated with « possible resistance »
LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> At least 4 mutations among: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [1, 2, 3, 13] I47A [8, 9] L76V [11, 12] 	<ul style="list-style-type: none"> 3 mutations among: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [1, 2, 3, 13]
ATV/RTV 300/100 mg QD	<ul style="list-style-type: none"> I50L [4] N88S [20,21,22] At least 3 mutations among: L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, A71V/T, I84V, I85V, L90M [5, 7, 14, 23] 	<ul style="list-style-type: none"> 2 mutations among: L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, A71V/T, I84V, I85V, L90M [5, 7, 14, 23]

Indications des tests de génotype de résistance



Situation clinique	Recommandations
Lors de la découverte de l'infection, ou avant l'initiation du traitement si non fait antérieurement	Recommandé (All) sans attendre les résultats pour débiter le traitement si primo-infection*
Échecs thérapeutiques (CV >50 copies/ml)	Recommandé (All)*
Prophylaxie post-exposition	Recommandé chez le sujet source (si CV détectable) sans attendre les résultats pour débiter le traitement du sujet exposé qui devra également tenir compte des génotypes antérieurs disponibles (BIII)*
Enfants	Mêmes indications que chez l'adulte (All)*
Grossesse	Recommandé (All)*
Encéphalite VIH avec détection d'ARN VIH dans le LCR	Recommandé dans le sang et le LCR (BIII)*

* RT, protéase (IN uniquement si INI envisagé)

Indications des tests de génotype de résistance

Situation clinique	Recommandations
Lors de la découverte de l'infection, ou avant l'initiation du traitement si non fait antérieurement	Recommandé (All) sans attendre les résultats pour débiter le traitement si primo-infection*
Échecs thérapeutiques (CV >50 copies/ml)	Recommandé (All)*
Prophylaxie post-exposition	Recommandé chez le sujet source (si CV détectable) sans attendre les résultats pour débiter le traitement du sujet exposé qui devra également tenir compte des génotypes antérieurs disponibles (BIII)*
Enfants	Mêmes indications que chez l'adulte (All)*
Grossesse	Recommandé (All)*
Encéphalite VIH avec détection d'ARN VIH dans le LCR	Recommandé dans le sang et le LCR (BIII)*

* RT, protéase (IN uniquement si INI envisagé)

Limites du séquençage Sanger

□ Populations minoritaires

- Si un variant fait moins de 20% de l'ensemble de la population virale circulante : il est invisible (ses mutations de résistance aussi)

Impact de ces populations minoritaires établie pour les inhibiteurs non nucléosidiques, les anti-CCR5

□ Le virus sauvage reprend toujours le dessus :

- Si une mutation de résistance existe chez un patient naïf d'antirétroviraux...

Transmission de résistance(s) primaire(s), d'autres non visibles peuvent exister

- Si on est à plusieurs mois de l'arrêt d'un traitement...

Le génotype sera inutile dans la plupart des cas, reprendre un plasma pré-arrêt

Limites du séquençage Sanger

- **Séquençage global**
 - Ne permet pas d'affirmer que deux mutations sont sur le même virion
- **Ne donne pas l'historique des mutations archivées**
 - Reprendre l'historique de toutes les mutations détectées, les ré-interpréter... Et l'historique des traitements déjà utilisés !
- **La PCR ne peut amplifier que si la charge virale est suffisante**
 - Amplification quasi-assurée si charge virale > 1000 copies/mL
 - Si patient indétectable : génotypage de résistance sur **ADN proviral** possible mais peu sensible ! (manque 30 à 40 % des mutations présentes)

Test de résistance génotypique dans l'ADN

28

□ Mutations archivées

- ➔ Quand CV ARN indétectable
Utilité dans **changement de traitement pour simplification ou intolérance** ou au moment d'une **fenêtre thérapeutique** avec un gain d'information sur les mutations archivées malgré un contrôle complet et durable de la charge virale
- ➔ Apporte une information que si les mutations sont présentes
Perte d'information par rapport à **l'historique des génotypes de résistance cumulés dans l'ARN** *Wirten et al, JAC 2011*
- ➔ **Attention** : mutations induites par APOBEC3G (G->A) : STOP, position connue APOmut (ex NNRTI: E138K, G190E, M230I)

Patient naïf



GENOTYPAGE de RESISTANCE du VIH-1

ID num. patient	MORALA1951	Date naissance	29.05.1951	Date échantillon	21.02.2023
		Nature prélèv.	PLASMA	Prescripteur	
		No dossier	230208791501	Protocole	
		Sous-type	B	Scé. demandeur	AUTRE SERVICE

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)		1	■	S - Susceptible
Ziagen® Abacavir (ABC)		1	■	S - Susceptible
Islatravir (ISL)		1	■	S - Susceptible
Viread® Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF)		1	■	S - Susceptible
Retrovir® Zidovudine (ZDV)		1	■	S - Susceptible

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Doravirine (DOR)		1	■	S - Susceptible
Sustiva®, Stocrin® Efavirenz (EFV)		1	■	S - Susceptible
Intenceo® Etravirine TMC125 (ETR)		1	■	S - Susceptible
Viramune® Nevirapine (NVP) *		1	■	S - Susceptible
Rilpivirine (RPV)		1	■	S - Susceptible

Protease Inhibitors (PI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)	10I	1	■	S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID)		1	■	S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD)		1	■	S - Susceptible
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	10I	1	■	S - Susceptible

Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Bictegravir (BIC)		1	■	S - Susceptible
Cabotegravir (CAB)		1	■	S - Susceptible
Dolutegravir BID (DTG_BID)		1	■	S - Susceptible
Dolutegravir QD (DTG_QD)		1	■	S - Susceptible
Elvitegravir (EVG)		1	■	S - Susceptible
Isentress® Raltegravir (RAL)		1	■	S - Susceptible

For provirus DNA, impact of stop codons and G->A mutations on ARV resistance is unknown.

(*) In presence of mutation 98S in RT for HIV-1 subtype C, Nevirapine (NVP) interpretation should be considered as resistant

ASI Drug Resistance Algorithm ANRS 2022.33/sg/b

Patient naïf



Départements des agents infectieux
Unité VIH et Hépatites virales (Pr C. Delaugerre)
Tel : 01 42 49 94 93 - Fax : 01 42 49 92 00

GENOTYPAGE de RESISTANCE du VIH-1

ID num. patient	SOWRAM1977	Date naissance	30.08.1977	Date échantillon	08.03.2023
		Nature prélèv.	PLASMA	Prescripteur	
		No dossier	230302718901	Protocole	
		Sous-type	CRF02_AG	Sc. demandeur	MEDECINE INTERNE LARIBOISIERE

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)		1	Green	S - Susceptible
Ziagen® Abacavir (ABC)		1	Green	S - Susceptible
Islatravir (ISL)		1	Green	S - Susceptible
Viread® Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF)		1	Green	S - Susceptible
Retrovir® Zidovudine (ZDV)		1	Green	S - Susceptible

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Doravirine (DOR)		1	Green	S - Susceptible
Sustiva®, Stocrin® Efavirenz (EFV)		1	Green	S - Susceptible
Intelence® Etravirine TMC125 (ETR)	179I	1	Green	S - Susceptible
Viramune® Nevirapine (NVP) *	98S	1	Green	S - Susceptible
Rilpivirine (RPV)		1	Green	S - Susceptible

Protease Inhibitors (PI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)	10I, 16E	2	Yellow	I - Possible resistance
Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID)		1	Green	S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD)		1	Green	S - Susceptible
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	10I, 63P	1	Green	S - Susceptible

Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Bictegravir (BIC)		1	Green	S - Susceptible
Cabotegravir (CAB)		1	Green	S - Susceptible
Dolutegravir BID (DTG_BID)		1	Green	S - Susceptible
Dolutegravir QD (DTG_QD)		1	Green	S - Susceptible
Elvitegravir (EVG)		1	Green	S - Susceptible
Isetress® Raltegravir (RAL)		1	Green	S - Susceptible

For provirus DNA, impact of stop codons and G->A mutations on ARV resistance is unknown.

(*) In presence of mutation 98S in RT for HIV-1 subtype C, Nevirapine (NVP) interpretation should be considered as resistant

ASI Drug Resistance Algorithm ANRS 2022.33/sg/b

Echec virologique

- Patient sous sa première ligne thérapeutique,
- TDF, FTC, EFV
- CV = 564 cp/mL
- CD4 = 350/mm³ (↘)
- Hypothèse ?
- TGR



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 Tipranavir / Ritonavir (TPV_RTV) **	36I	1	Green	S - Susceptible
Telzir® / Norvir® 700/100 Fosamprenavir / Ritonavir (fosAPV_RTV)	36I, 62V	1	Green	S - Susceptible

Difficultés d'observance
(prise partielle, irrégulière, mauvaise absorption...)

Echec virologique (historique génotype réinterprété)

GENOTYPAGE de RESISTANCE du VIH-1

ID num. patient	SALNAT1987	Date naissance	27.10.1987	Date échantillon	24.02.2023
		Nature prélèv.	PLASMA	Prescripteur	
		No dossier	230208187901	Protocole	
		Sous-type	A1	Sce. demandeur	MEDECINE INTERNE LARIBOISIERE

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)	65R, 184I	3	Red	R - Resistance
Ziagen® Abacavir (ABC)	65R, 184I	3	Red	R - Resistance
Islatravir (ISL)	184I	3	Red	R - Resistance
Viread® Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF)	65R	3	Red	R - Resistance
Retrovir® Zidovudine (ZDV)		1	Green	S - Susceptible

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Doravirine (DOR)	181C	1	Green	S - Susceptible
Sustiva®/Stocrin® Efavirenz (EFV)	181C	3	Red	R - Resistance
Intence® Etravirine TMC125 (ETR)	90I, 181C	3	Red	R - Resistance
Viramune® Nevirapine (NVP) *	181C	3	Red	R - Resistance
Rilpivirine (RPV)	181C	3	Red	R - Resistance

Protease Inhibitors (PI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)	10I, 16E	2	Yellow	I - Possible resistance
Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID)		1	Green	S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD)		1	Green	S - Susceptible
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	10I	1	Green	S - Susceptible

Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Bictegravir (BIC)		1	Green	S - Susceptible
Cabotegravir (CAB)		1	Green	S - Susceptible
Dolutegravir BID (DTG_BID)		1	Green	S - Susceptible
Dolutegravir QD (DTG_QD)		1	Green	S - Susceptible
Elvitegravir (EVG)		1	Green	S - Susceptible
Isentress® Raltegravir (RAL)		1	Green	S - Susceptible

For provirus DNA, impact of stop codons and G->A mutations on ARV resistance is unknown.

(*) In presence of mutation 98S in RT for HIV-1 subtype C, Nevirapine (NVP) interpretation should be considered as resistant

ASI Drug Resistance Algorithm ANRS 2022.33/sg/b

Historique de résistance

	100443400000	191106935601	200603636001	230208187901
Date du prélèvement	28.06.2010	23.11.2019	12.06.2020	24.02.2023
Nature du prélèvement	PLASMA	PLASMA	PLASMA	PLASMA
NRTI				
Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)	S	S	-	R
Ziagen® Abacavir (ABC)	S	S	-	R
Islatravir (ISL)	S	S	-	R
Viread® Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF)	S	S	-	R
Retrovir® Zidovudine (ZDV)	S	S	-	S
NNRTI				
Doravirine (DOR)	S	S	-	S
Sustiva®/Stocrin® Efavirenz (EFV)	S	S	-	R
Intence® Etravirine TMC125 (ETR)	S	S	-	R
Viramune® Nevirapine (NVP) *	S	S	-	R
Rilpivirine (RPV)	S	S	-	R
PI				
Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)	I	I	-	I
Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID)	S	S	-	S
Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD)	S	S	-	S
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	S	S	-	S
INSTI				
Bictegravir (BIC)	-	S	S	S
Cabotegravir (CAB)	-	S	S	S
Dolutegravir BID (DTG_BID)	-	S	S	S
Dolutegravir QD (DTG_QD)	-	S	S	S
Elvitegravir (EVG)	-	S	S	S
Isentress® Raltegravir (RAL)	-	S	S	S

(*) In presence of mutation 98S in RT for HIV-1 subtype C, Nevirapine (NVP) interpretation should be considered as resistant for provirus DNA, impact of stop codons and G->A mutations on ARV resistance is unknown.

S: Susceptible I: Possible resistance R: Resistance - : no or invalid data
ANRS 2022.33/sg/b : <http://www.hivfrenchresistance.org/index.html>

TDF/FTC/RIL

Echec virologique

- Patient ayant reçu plusieurs lignes thérapeutiques
- Sous TDF, FTC, DRVr
- CV = 52 000 cp/mL
- CD4 <100/mm³ (↘↘)
- Hypothèse ?
- TGR →

Non observance...
(aucune prise depuis longtemps)

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)		1	Green	S - Susceptible
Ziagen® Abacavir (ABC)		1	Green	S - Susceptible
Zerit® Stavudine (D4T)		1	Green	S - Susceptible
Videx® Didanosine (DDI)		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)		1	Green	S - Susceptible
Intelence® Etravirine TMC125 (ETR)	179D	1	Green	S - Susceptible
Viramune® Nevirapine (NVP) *		1	Green	S - Susceptible

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)	71T, 77I	1	Green	S - Susceptible
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	63P, 71T	1	Green	S - Susceptible
Viracept® Nelfinavir (NFV)	71T, 77I	1	Green	S - Susceptible
Invirase® / Norvir® 1000/100 Saquinavir / Ritonavir (SQV_RTV)	62V	1	Green	S - Susceptible
Aptivus® / Norvir® 500/200 Tipranavir / Ritonavir (TPV_RTV) **		1	Green	S - Susceptible
Telzir® / Norvir® 700/100 Fosamprenavir / Ritonavir (fosAPV_RTV)	62V	1	Green	S - Susceptible

Echec virologique

Tropisme X4

- Patient ayant déjà eu plusieurs échecs,
- ETV, RAL
- CV = 3800 cp/mL
- CD4 = 50/mm³ (↘)
- Hypothèse ?
- TGR

Difficultés
d'observance
chronique et répétées
(prise partielle, irrégulière,
mauvaise absorption...)

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)		1	Green	S - Susceptible
Ziagen® Abacavir (ABC)	41L, 67N, 210W, 215S	3	Red	R - Resistance
Viread® Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF)	41L, 67N, 69N, 210W, 215S	3	Red	R - Resistance
Retrovir® Zidovudine (ZDV)	41L, 67N, 210W, 215S	3	Red	R - Resistance

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Doravirine (DOR)		1	Green	S - Susceptible
Sustiva®, Stocrin® Efavirenz (EFV)	190E	3	Red	R - Resistance
Intencele® Etravirine TMC125 (ETR)	106I, 179I, 181V	3	Red	R - Resistance
Viramune® Nevirapine (NVP) *	190E	3	Red	R - Resistance
Rilpivirine (RPV)	181V	3	Red	R - Resistance

Protease Inhibitors (PI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)	10F, 16E, 71V	3	Red	R - Resistance
Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID)	50V, 54L	1	Green	S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD)	50V, 54L	3	Red	R - Resistance
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	10F, 50V, 54L, 71V	3	Red	R - Resistance
Aptivus® / Norvir® 500/200 Tipranavir / Ritonavir (TPV_RTV)**	36I, 58E	2	Yellow	I - Possible resistance

Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Bictegravir (BIC)	140C, 148R	3	Red	R - Resistance
Cabotegravir (CAB)	140C, 148R	3	Red	R - Resistance
Dolutegravir BID (DTG_BID)	140C, 148R	2	Yellow	I - Possible resistance
Dolutegravir QD (DTG_QD)	140C, 148R	3	Red	R - Resistance
Elvitegravir (EVG)	140C, 148R	3	Red	R - Resistance
Isentress® Raltegravir (RAL)	148R	3	Red	R - Resistance

Patient contrôlé sous TDF/FTC/DRVr avec ATCD d'échec, génotype ADN pour switch

ID num. patient	SPIERI1961	Date naissance	09.01.1961	Date échantillon	02.03.2023
		Nature prélèv.	SANG TOTAL	Prescripteur	
		No dossier	230300663201	Protocole	
		Sous-type	B	Sc. demandeur	MALADIES INFECTIEUSES

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)		1	Green	S - Susceptible
Ziagen® Abacavir (ABC)	210W, 215N, 215S, 215Y	2	Yellow	I - Possible resistance
Islatravir (ISL)		1	Green	S - Susceptible
Viread® Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF)	210W, 215N, 215S, 215Y	1	Green	S - Susceptible
Retrovir® Zidovudine (ZDV)	210W, 215N, 215S, 215Y	3	Red	R - Resistance

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Doravirine (DOR)		1	Green	S - Susceptible
Sustiva®, Stocrin® Efavirenz (EFV)		1	Green	S - Susceptible
Intelence® Etravirine TMC125 (ETR)		1	Green	S - Susceptible
Viramune® Nevirapine (NVP) *		1	Green	S - Susceptible
Rilpivirine (RPV)		1	Green	S - Susceptible

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 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID)		1	Green	S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD)		1	Green	S - Susceptible
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	54V, 82A	1	Green	S - Susceptible

Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Bictegravir (BIC)		1	Green	S - Susceptible
Cabotegravir (CAB)		1	Green	S - Susceptible
Dolutegravir BID (DTG_BID)		1	Green	S - Susceptible
Dolutegravir QD (DTG_QD)		1	Green	S - Susceptible
Elvitegravir (EVG)		1	Green	S - Susceptible
Isentress® Raltegravir (RAL)		1	Green	S - Susceptible

For provirus DNA, impact of stop codons and G->A mutations on ARV resistance is unknown.

(*) In presence of mutation 98S in RT for HIV-1 subtype C, Nevirapine (NVP) interpretation should be considered as resistant

ASI Drug Resistance Algorithm ANRS 2022.33/sg/b

Patient contrôlé sous TDF/FTC/DRVr sans ATCD d'échec, génotype ADN pour switch

ID num. patient	DELIOA1971	Date naissance	08.12.1971	Date échantillon	07.02.2023
		Nature prélèv.	SANG TOTAL	Prescripteur	
		No dossier	230202163301	Protocole	
		Sous-type	B	Sc. demandeur	MALADIES INFECTIEUSES

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)	184I	3	Red	R - Resistance
Ziagen® Abacavir (ABC)	184I	2	Yellow	I - Possible resistance
Islatravir (ISL)	184I	3	Red	R - Resistance
Viread® Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF)		1	Green	S - Susceptible
Retrovir® Zidovudine (ZDV)		1	Green	S - Susceptible

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Doravirine (DOR)		1	Green	S - Susceptible
Sustiva®, Stocrin® Efavirenz (EFV)		1	Green	S - Susceptible
Intence® Etravirine TMC125 (ETR)		1	Green	S - Susceptible
Viramune® Nevirapine (NVP) *		1	Green	S - Susceptible
Rilpivirine (RPV)	230I	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 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID)		1	Green	S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD)		1	Green	S - Susceptible
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)		1	Green	S - Susceptible

Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Bictegravir (BIC)		1	Green	S - Susceptible
Cabotegravir (CAB)		1	Green	S - Susceptible
Dolutegravir BID (DTG_BID)		1	Green	S - Susceptible
Dolutegravir QD (DTG_QD)		1	Green	S - Susceptible
Elvitegravir (EVG)		1	Green	S - Susceptible
Isentress® Raltegravir (RAL)		1	Green	S - Susceptible

Mutation APOBEC

6D, 16I, 42K, 45R, 51R, 88*, 93R, 112E, 122K, 141K, 142V, 152R, 153*, 184I, 190R, 196R, 197R, 200I, 211K, 212*, 213R, 214F, 230I, 239*, 245E

For provirus DNA, impact of stop codons and G->A mutations on ARV resistance is unknown.

(*) In presence of mutation 98S in RT for HIV-1 subtype C, Nevirapine (NVP) interpretation should be considered as resistant

Conclusion

- La résistance aux ARV est la conséquence d'une réplication virale sous traitement
- En cas d'échec, le génotype de résistance réalisé sur le plasma s'interprète avec les données de charge virale, de dosage des ARV, et/ou l'appréciation de observance
- En cas de switch, le génotypage de résistance réalisé sur les cellules (sang total) peut sous estimer les antécédents de mutation, et peut indiquer la présence de « mutations » APOBEC dont l'interprétation est délicate

QCM pré cours

Question 1 : quelles sont les propositions exactes

A- La population virale VIH est très homogène

B- La diversité virale est induite par les erreurs de la transcriptase inverse

C- Il n'est pas observé de recombinaison génétique chez les VIH

D- Les mutations de résistance sont dans les gènes cibles des antirétroviraux

E- Certaines mutations empêchent la réplication virale

QCM pré cours

Question 2 : Concernant la résistance du VIH-1 aux antirétroviraux, quelles sont les propositions exactes

- A- Les variants résistants sont sélectionnés par le traitement antirétroviral
- B- Toutes les molécules ont la même barrière génétique
- C- La résistance avant l'initiation du traitement n'est pas observée
- D- Lors d'un échec thérapeutique, tous les variants portent les mêmes mutations
- E- Une mauvaise observance est associée à la sélection de virus résistants

QCM pré cours

Question 3 : quelles sont les propositions exactes

A- Le test de résistance du VIH est phénotypique

B- Le VIH 1 et VIH 2 ont la même sensibilité aux antirétroviraux

C- Un test de résistance est recommandé chaque année chez les patients infectés par le VIH

D- Le test de résistance consiste à identifier les mutations de résistance aux antirétroviraux

E- Le test de résistance est indiqué avant l'initiation du traitement

QCM pré cours

Question 4 : quelles sont les propositions exactes

A- L'arrêt du traitement peut sensibiliser le génotype de résistance

B- La sensibilité du test de résistance est de 100%

C- Le test de résistance du VIH peut être effectué sur le plasma ou sur le sang total

D- Toutes les mutations sélectionnées lors des échecs sont archivées dans l'ADN proviral

E- Un échec sous dolutégravir est associé à la sélection de mutations dans la majorité des cas