

Démystifier la virologie : le lien entre le cycle de vie du VIH et la TARV



Clause de non-responsabilité

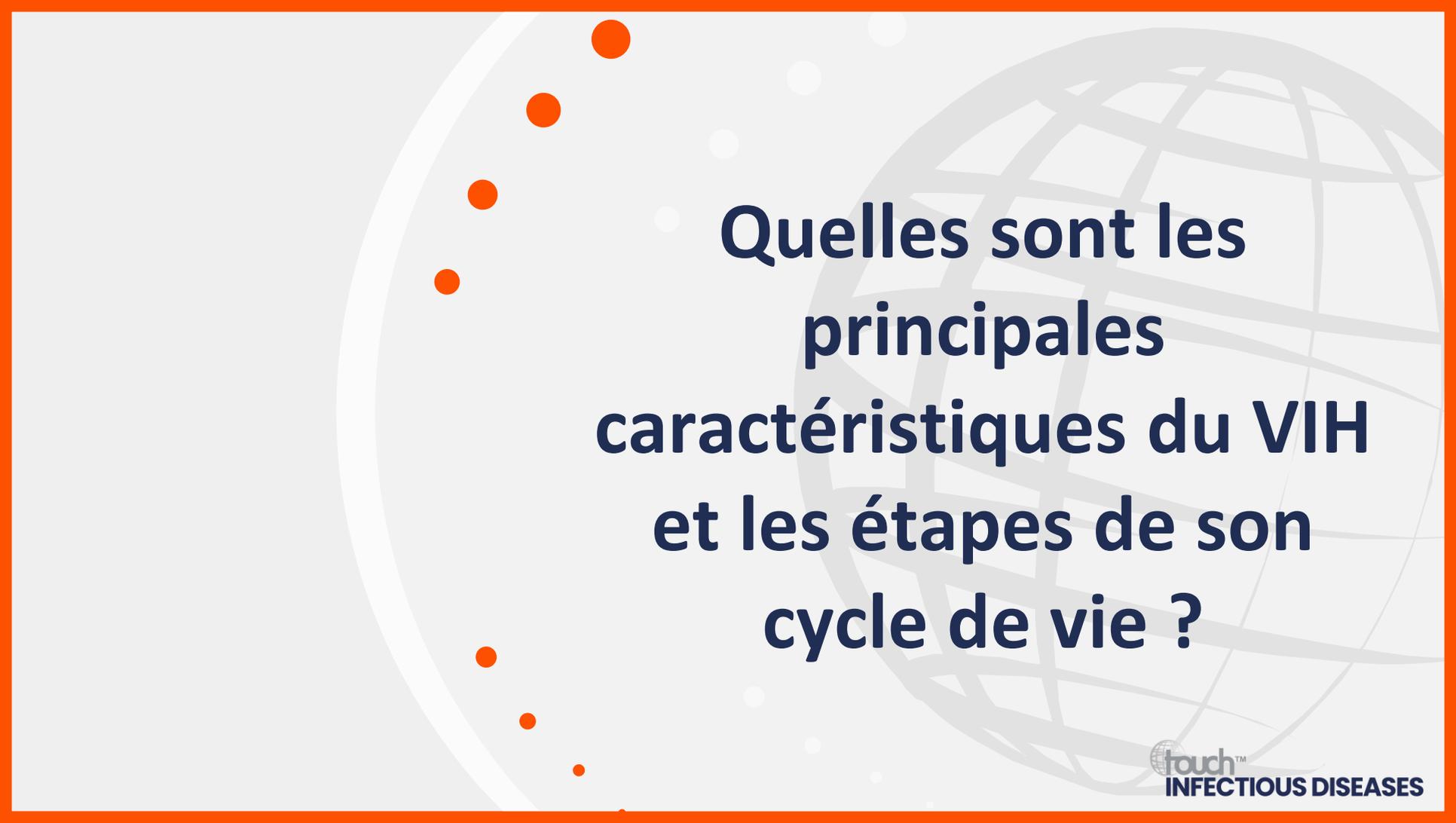
- *Les produits non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation dans une ou plusieurs juridictions*
- *touchIME a demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée*
- *touchIME ne cautionne explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ou utilisation non approuvée en mentionnant ces produits ou utilisations dans les activités touchIME*
- *touchIME décline toute responsabilité pour toute erreur ou omission*

La virologie du VIH et les bases de la réplication virale

Professeur Anne-Mieke Vandamme

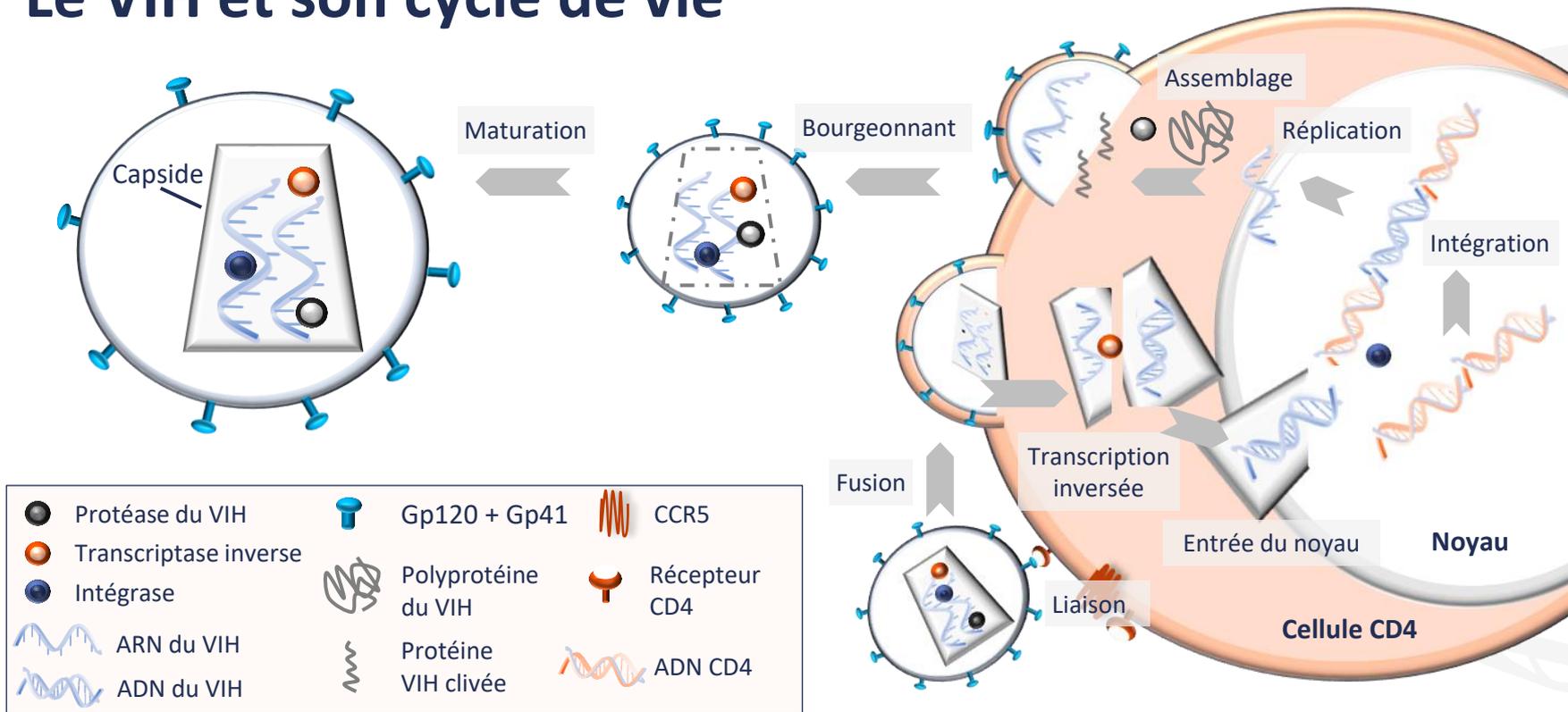
Katholieke Universiteit Leuven,
Belgique



The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire slide is framed by a thick orange border.

**Quelles sont les
principales
caractéristiques du VIH
et les étapes de son
cycle de vie ?**

Le VIH et son cycle de vie¹⁻⁴



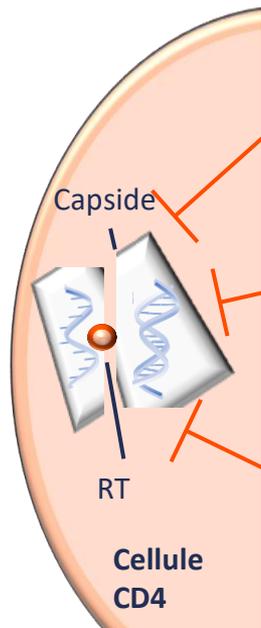
Adapté de : Fanales-Belasio E, et al. *Ann Ist Super Sanità*. 2010 ; 46 : 5-14 ; Info VIH.NIH.gov. The HIV life cycle. Disponible sur : <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-life-cycle> (consulté le 2 juillet 2024). CCR5, récepteur CC de type 5 pour les chimiokines ; CD, cluster de différenciation ; gp, glycoprotéine.

1. Fanales-Belasio E, et al. *Ann Ist Super Sanità*. 2010;46:5-14; 2. Le Hingrat Q, et al. *Front Immunol*. 2021;12:695674; 3. Yang H, et al. *Cell Biosci*. 2012;2:32; 4. Info VIH.NIH.gov. The HIV life cycle. Disponible sur : <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-life-cycle> (consulté le 2 juillet 2024).

The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire slide is framed by a thick orange border.

Quels facteurs intracellulaires limitent l'intégration et la réplication du VIH ?

Restriction intracellulaire du VIH



TRIM5 α

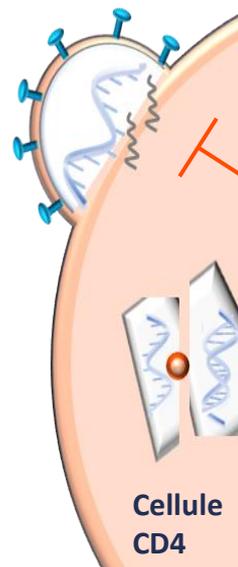
- Cible les capsides pour la dégradation protéasomale et active la signalisation immunitaire innée

APOBEC3G

- Supprime la synthèse de l'ADN viral et induit des mutations dans l'ADN viral
- Contrecarré par la protéine Vif du VIH-1

SAMHD1

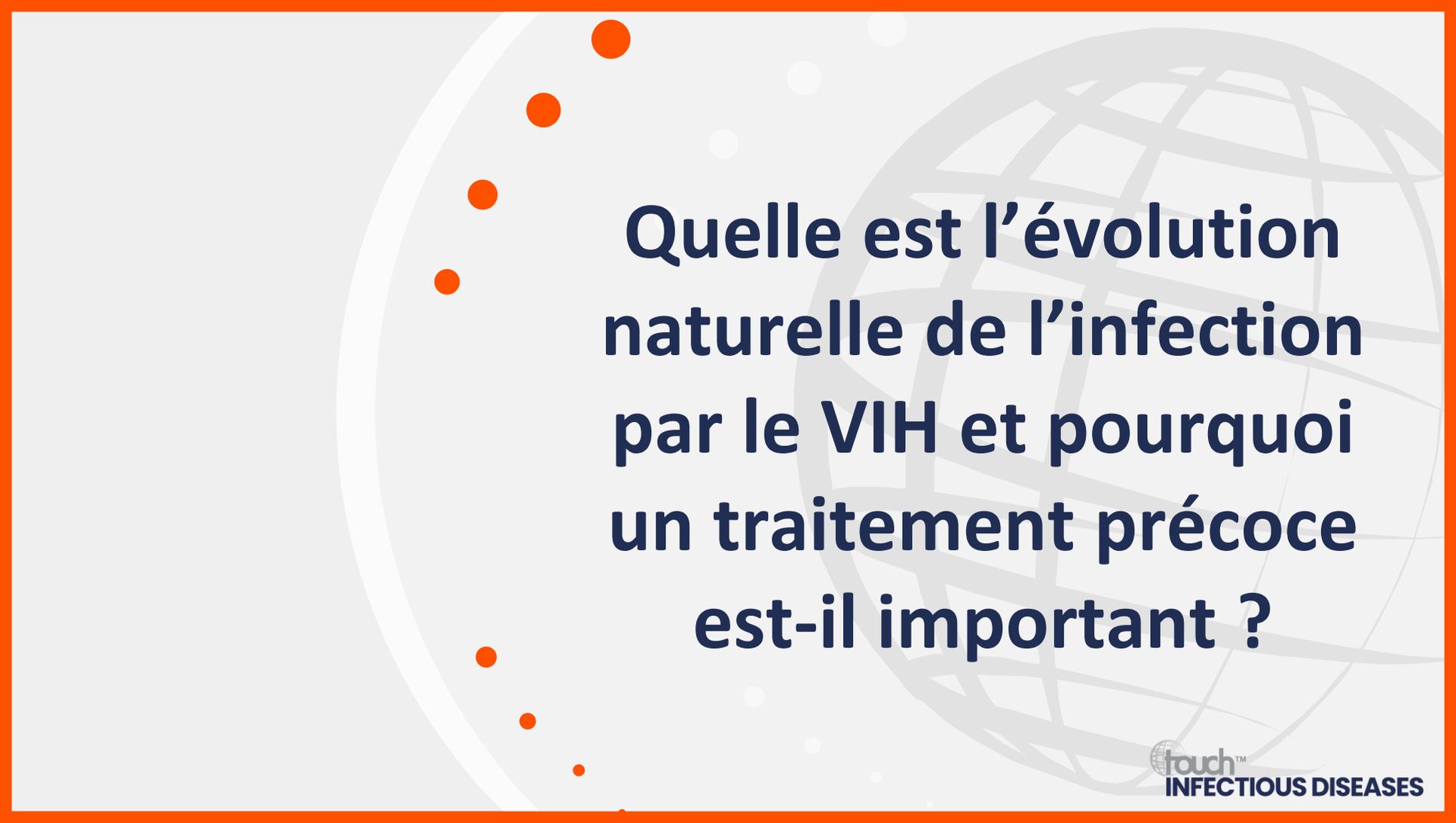
- Réduit la concentration de nucléotides en dessous des niveaux requis pour la synthèse de l'ADN viral



Téthérine

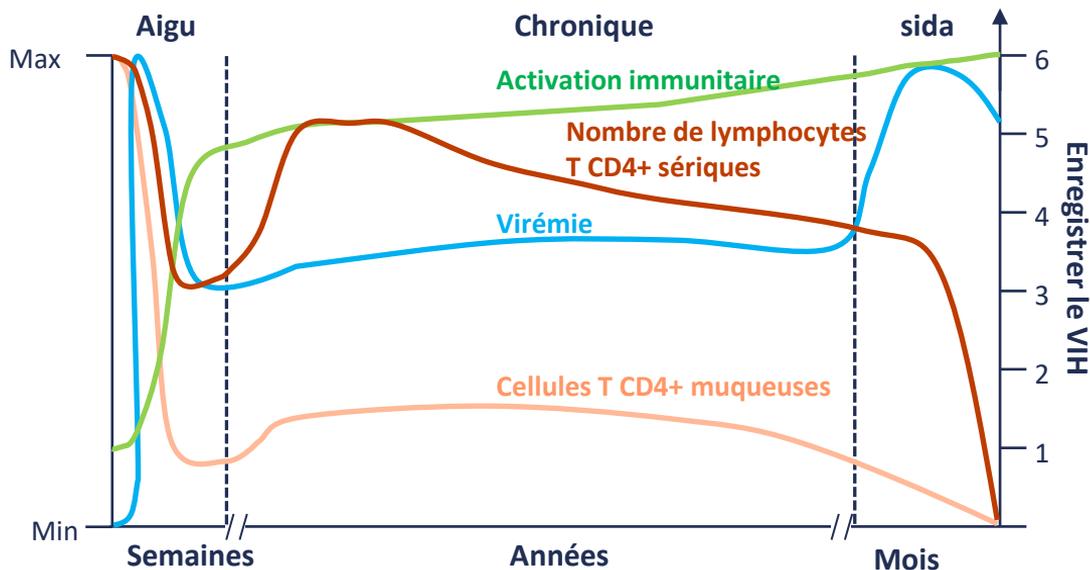
- Inhibe la libération virale
- Contrecarré par la protéine Vpu du VIH-1

L'interaction entre les facteurs de restriction cellulaire et le VIH-1 se produit à chaque étape de son cycle de vie ; le virus utilise une combinaison d'évasion et d'antagonisme pour parvenir à l'infection et à la réplication

The background of the slide features a large, faint globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall color scheme is light gray and white, with orange accents.

Quelle est l'évolution naturelle de l'infection par le VIH et pourquoi un traitement précoce est-il important ?

Dynamique de l'infection à VIH non traitée^{1,2}



La pathogénèse du VIH est motivée par :

- Épuisement des lymphocytes T CD4
- Inflammation/activation immunitaire

L'initiation précoce de la TARV a le potentiel de :

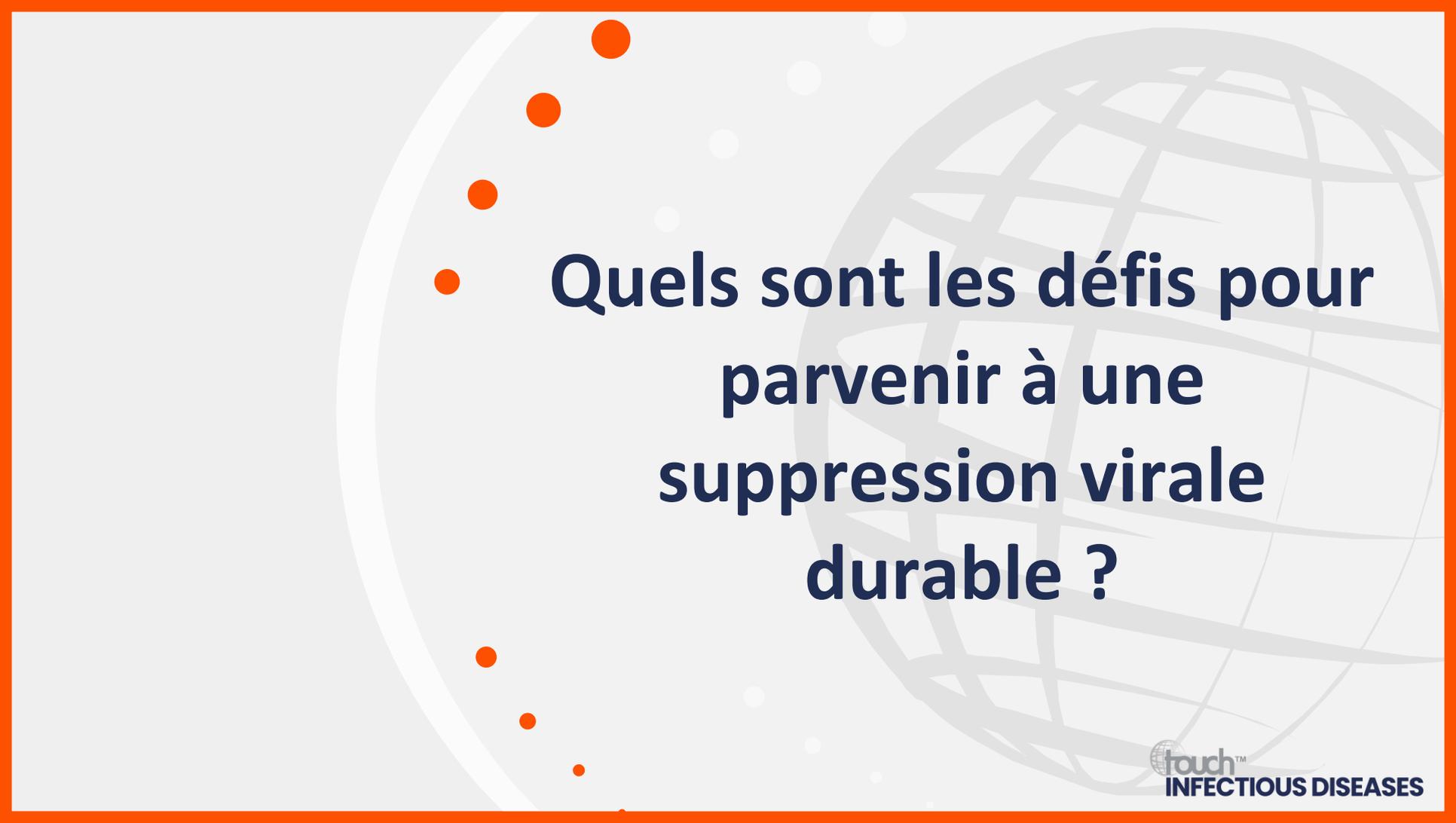
- Favoriser la restauration du pool de lymphocytes T CD4 dans la muqueuse intestinale
- Limiter la taille et la diversité génétique³ du réservoir viral
- Préserver la fonction immunitaire⁴

Adapté de : Grossman Z, et al. *Nat Med.* 2006 ; 12 : 289–95. Reproduit avec la permission de Springer Nature.

ART, thérapie antirétrovirale ; CD, cluster de différenciation.

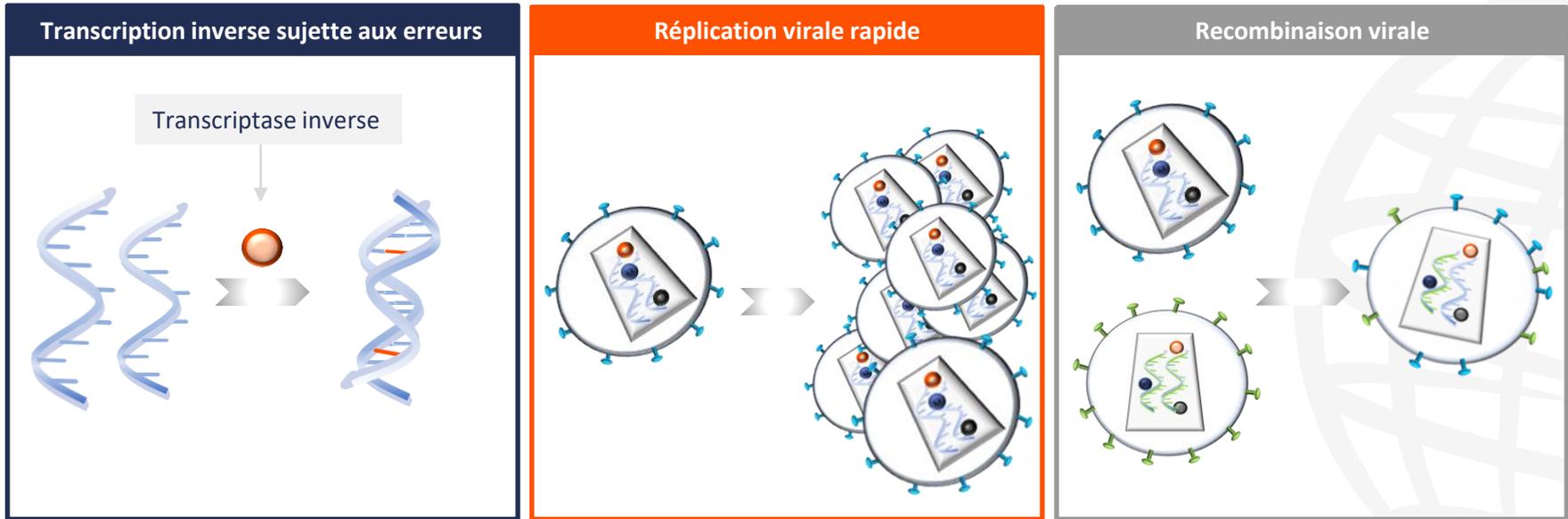
1. Grossman Z, et coll. *Nat Med.* 2006 ; 12 : 289–95 ; 2. Le Hingrat Q, et al. *Front Immunol.* 2021;12:695674;

3. Simonetti FR, Kearney MF. *Curr Opin VIH SIDA.* 2015;10:49–54; 4. Moir S, et al. *Blood.* 2010;116:5571–9.



**Quels sont les défis pour
parvenir à une
suppression virale
durable ?**

Processus conduisant à la diversité génétique du VIH



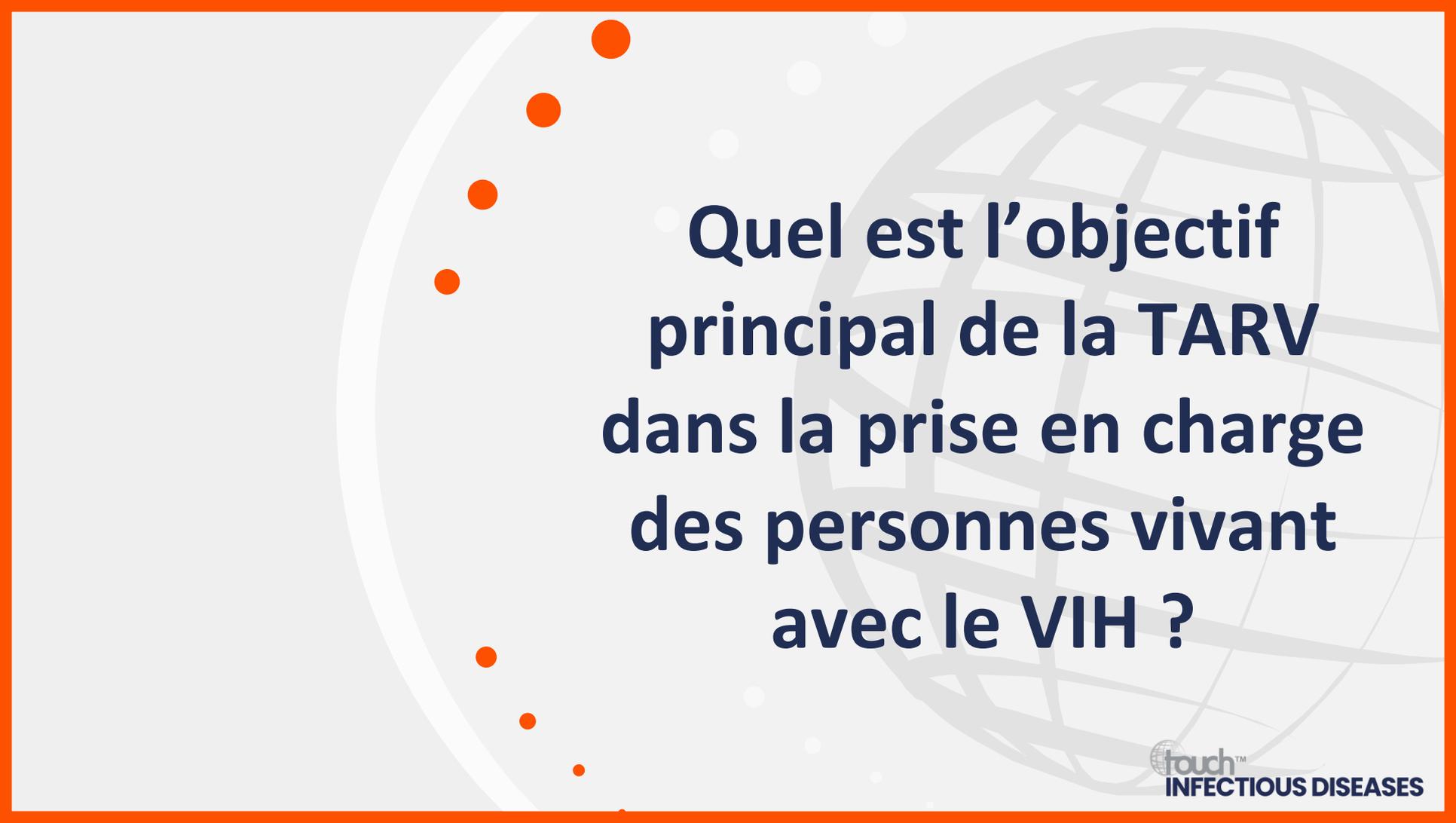
Après des années d'infection, une diversité génétique substantielle s'accumule et cette population très diversifiée peut réagir rapidement aux pressions sélectives, facilitant ainsi l'évasion immunitaire et la résistance aux médicaments antiviraux.

Base biologique et justification des schémas thérapeutiques multidrogues

Dr José Arribas

Hôpital de La Paz et Faculté de médecine
de l'Université Autonome,
Madrid, Espagne



The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire slide is framed by a thick orange border.

Quel est l'objectif principal de la TARV dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH ?

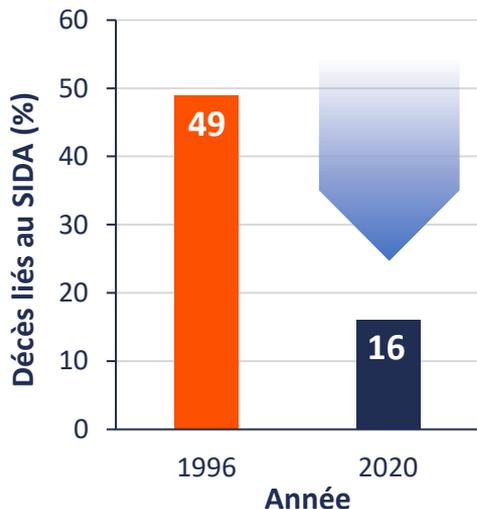
Impact de la TARV sur les personnes vivant avec le VIH

La collaboration ART Cohort sur la thérapie antirétrovirale (ART-CC)

Étude multicentrique sur la survie à 3 ans et l'espérance de vie des patients commençant une TARV entre 1996 et 2020¹

- Données issues de 17 cohortes d'Europe et d'Amérique du Nord
- N=189 301 personnes vivant avec le VIH incluses dans cette étude

Evolution de la mortalité liée au SIDA¹



- La TARV est très efficace et a une faible toxicité²
- Les problèmes importants qui restent à résoudre incluent :²
 - Adhésion à la TARV
 - Mortalité non liée au SIDA
 - Diagnostic et traitement des comorbidités

TARV, thérapie antirétrovirale.

1. Trickey A, et al. *Lancet HIV*. 2024;11:e176–85; 2. La collaboration ART Cohort. *Lancet VIH*. 2017;4:e349–56.

Impact de la charge virale sur le risque de transmission du VIH

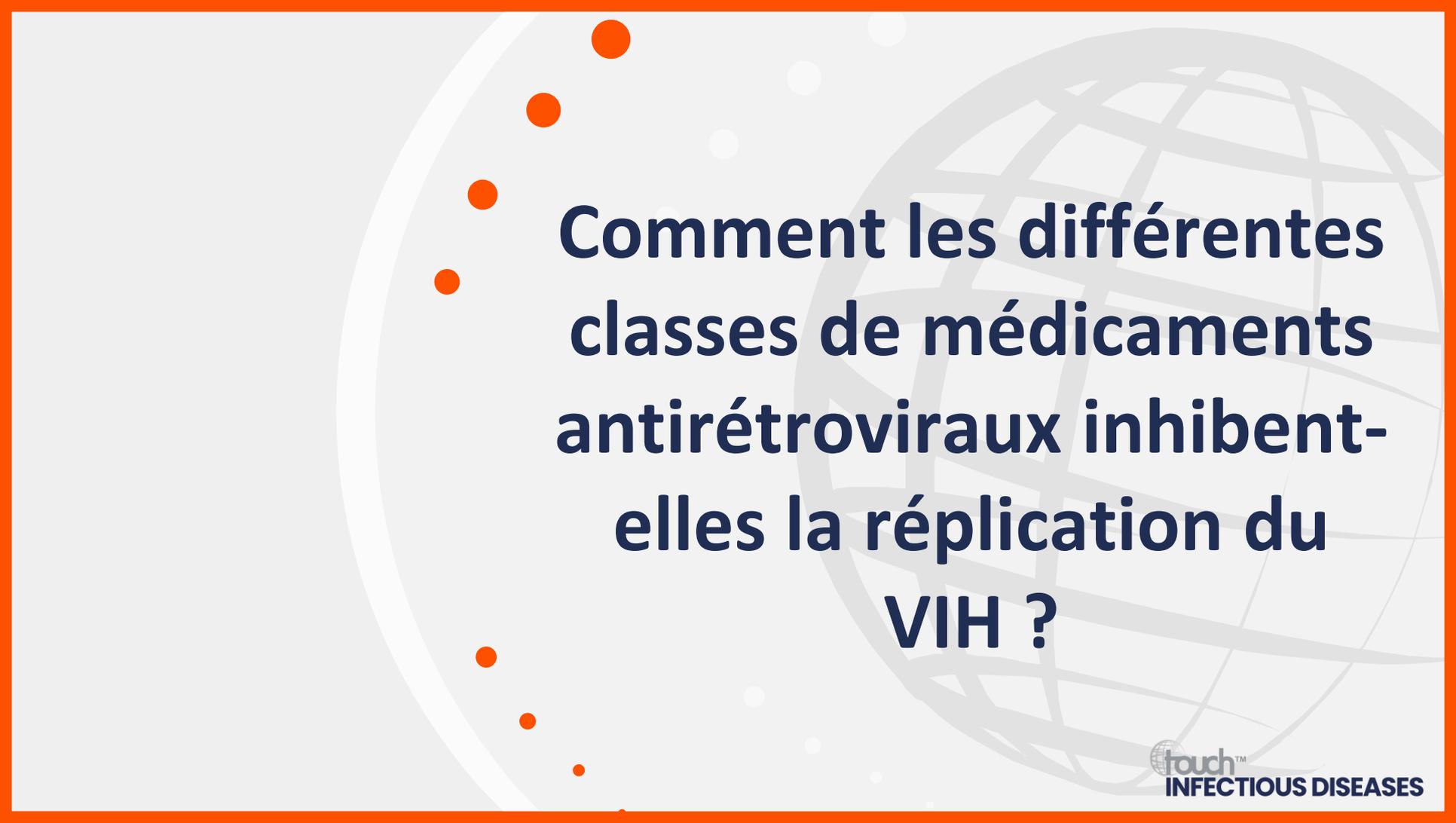
Etude PARTNER (2010–2014)^{1,2}

- Étude internationale, observationnelle et multicentrique sur la transmission du VIH suite à des rapports sexuels sans préservatif entre partenaires sérodifférents :
 - N = 888 ; suivi médiane, 1,3 ans
 - Partenaire séropositif sous TARV (VL cible < 50 copies/mL)
- Fréquence médiane des rapports sexuels sans préservatif = 37 fois/an
- Actes sexuels sans préservatif :
 - HARSAH, n = 22 000
 - Hétérosexuel, n = 36 000

Les partenaires séronégatifs deviennent séropositifs, n=11 (HSH, 10 ; hétérosexuel, 1)

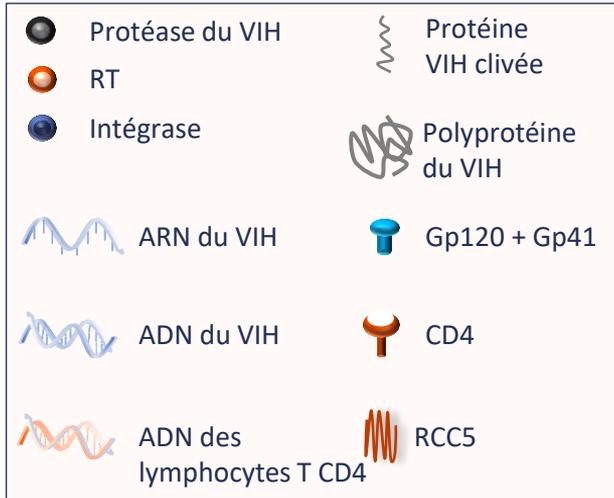
Transmissions intra-couple, n=0

Lorsque la CV du VIH est supprimée, le risque de transmission du VIH par des rapports sexuels sans préservatif est effectivement nul, ce qui soutient la campagne U=U (Indétectable = Intransmissible) et les avantages d'un dépistage précoce et d'un traitement pour le VIH³

The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes. The text is centered in a bold, dark blue font.

**Comment les différentes
classes de médicaments
antirétroviraux inhibent-
elles la réplication du
VIH ?**

Stratégies thérapeutiques pour inhiber la réplication du VIH¹



2. Fusion inhibée par :

- Inhibiteurs de fusion

1. Liaison inhibée par :

- Antagonistes du CCR5
- Inhibiteurs de post-attachement

5. Clivage VP² inhibé par :

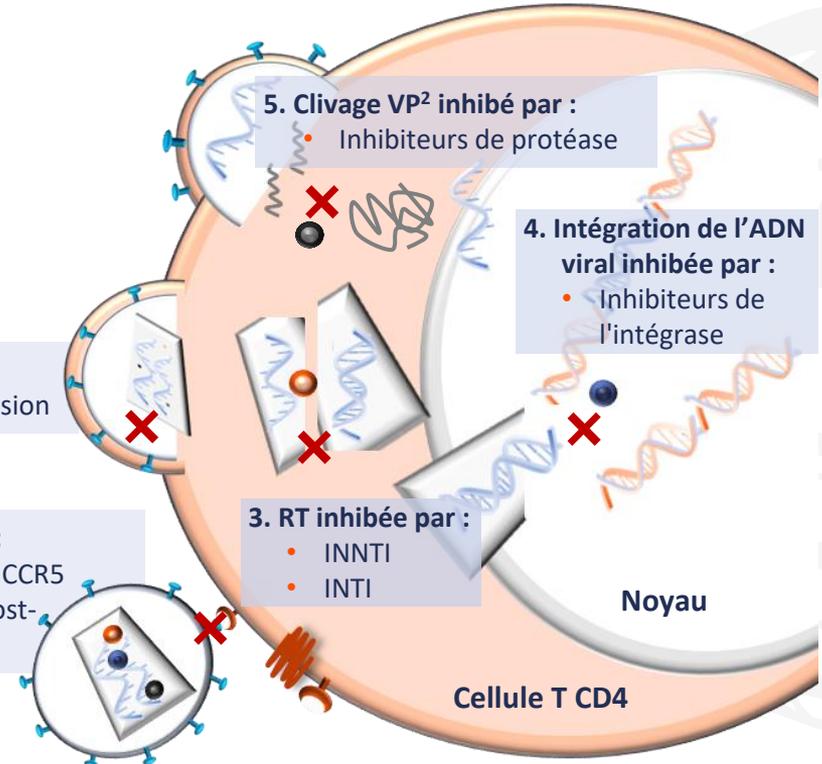
- Inhibiteurs de protéase

4. Intégration de l'ADN viral inhibée par :

- Inhibiteurs de l'intégrase

3. RT inhibée par :

- INNTI
- INTI



Adapté de : HIVinfo.NIH.gov. The HIV life cycle. Disponible à l'adresse : <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-life-cycle>.

CCR5, récepteur CC de type 5 pour les chimiokines ; CD, cluster de différenciation ; gp, glycoprotéine ; INNTI, inhibiteur de la transcriptase inverse non nucléosidique ; INTI, inhibiteur de la transcriptase inverse nucléos(t)idique ; RT, transcriptase inverse ; VP, polyprotéine virale.

1. Info VIH.NIH.gov. The HIV life cycle. Disponible sur : <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-life-cycle> (consulté le 2 juillet 2024) ;

2. Yang H, et al. *Cell Biosci.* 2012;2:32.

**Quelle est la justification
de la combinaison de
classes de médicaments
antirétroviraux et quelles
combinaisons sont
actuellement
recommandées ?**

EACS (2023) : régimes pour les adultes naïfs de TARV

Régimes recommandés

	Classes de médicaments	Combinaisons
Trithérapie	2x INTI + 1x INSTI	ABC/3TC/DTG ABC/3TC + DTG TAF/FTC/BIC TAF/FTC + DTG TDF/XTC + DTG TAF/FTC + RAL TDF/XTC + RAL
	2x INTI + 1x INNTI	TDF/3TC/DOR TAF/FTC + DOR TDF/XTC + DOR
Deux médicaments	1x INTI + 1x INSTI	3TC/DTG ou XTC + DTG

Régimes alternatifs

	Classes de médicaments	Combinaisons
Trithérapie	2x INTI + 1x INNTI	TDF/FTC/EFV TAF/FTC + EFV TDF/XTC + EFV
		TAF/FTC/RPV TAF/FTC + RPV TDF/FTC/RPV TDF/XTC + RPV
	2x INTI + 1x PI/r ou PI/c	TAF/FTC/DRV/c TAF/FTC + DRV/c TAF/FTC + DRV/r TDF/XTC + DRV/c TDF/XTC + DRV/r

3TC, lamivudine ; /c, co-formulé avec cobistat ; /r, boosté au ritonavir ; ABC, abacavir ; TARV, thérapie antirétrovirale ; BIC, bictégravir ; DOR, doravirine ; DRV, darunavir ; DTG, dolutégravir ; EACS, Société européenne clinique du SIDA ; EFV, éfavirenz ; FTC, emtricitabine ; INSTI, inhibiteur de transfert de brin d'intégrase ; INNTI, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; INTI, inhibiteur nucléos(t)idique de la transcriptase inverse ; PI, inhibiteurs de protéase ; RAL, raltégravir ; RPV, rilpivirine ; TAF, ténofovir alafénamide ; TDF, ténofovir disoproxil fumarate ; XTC, 3TC ou FTC.

Lignes directrices de l'EACS Version 12.0, octobre 2023. Disponible sur : www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf (consulté le 2 juillet 2024).

The background of the slide features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The text is centered on the right side of the slide.

**Quels agents antirétroviraux
sont actuellement
en développement et
comment envisagez-vous
leur intégration dans le
paradigme
thérapeutique ?**

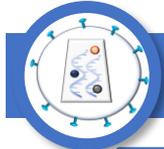
Antirétroviraux en développement clinique (phase II et III)



Liaison cellulaire
(bNAbs)

VH3810109
EMBRACE (NCT05996471)¹

Téropavimab + znlirvimab +
lénacapavir[†]
NCT05729568²



Maturation virale
(inhibiteurs de maturation)

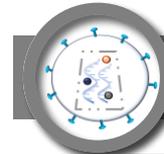
VH3739937
NCT06061081⁸



Intégration avec l'ADN cellulaire
(inhibiteurs d'intégrase)

VH4524184
NCT06214052³

Islatravir + ulonivirine
NCT04564547⁴



Formation de capside*
(inhibiteurs de protéines de capside)

VH4004280 et VH4011499
NCT06039579⁵

Bictégravir + lénacapavir[‡]
ARTISTRY-1 (NCT05502341)⁶

Islatravir + lénacapavir
NCT05052996⁷

*En plus de jouer un rôle essentiel dans la maturation du VIH, la capside du VIH joue également un rôle dans le transport de l'ARN du VIH vers le noyau cellulaire.⁹ †Lénacapavir est approuvé pour les multirésistance multidrogues.^{10,11} ‡L'association bictégravir + lénacapavir (ARTISTRY-1; NCT05502341) est en essai clinique de phase II/III, les autres stratégies thérapeutiques sont en essais cliniques de phase II. bNAb, anticorps largement neutralisant. 1. ClinicalTrials.gov. NCT05996471; 2. ClinicalTrials.gov. NCT05729568; 3. ClinicalTrials.gov. NCT06214052; 4. ClinicalTrials.gov. NCT04564547; 5. ClinicalTrials.gov. NCT06039579; 6. ClinicalTrials.gov. NCT05502341; 7. ClinicalTrials.gov. NCT05052996; 8. ClinicalTrials.gov. NCT06061081; 9. Rossi E et coll. *Vie (Bâle)*. 2021;11:100; 10. FDA. Lénacapavir. PI, 2022. Disponible sur : www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215973s000lbl.pdf (consulté le 2 juillet 2024); 11. EMA. Lénacapavir. SPC 2023. Disponible sur : <https://bit.ly/3zv8YzO> (consulté le 2 juillet 2024). Tous les essais cliniques sont disponibles à l'adresse : <https://ClinicalTrials.gov> en utilisant l'identifiant de l'étude (consulté le 2 juillet 2024).

Comprendre la résistance à la TARV et comment la prendre en charge

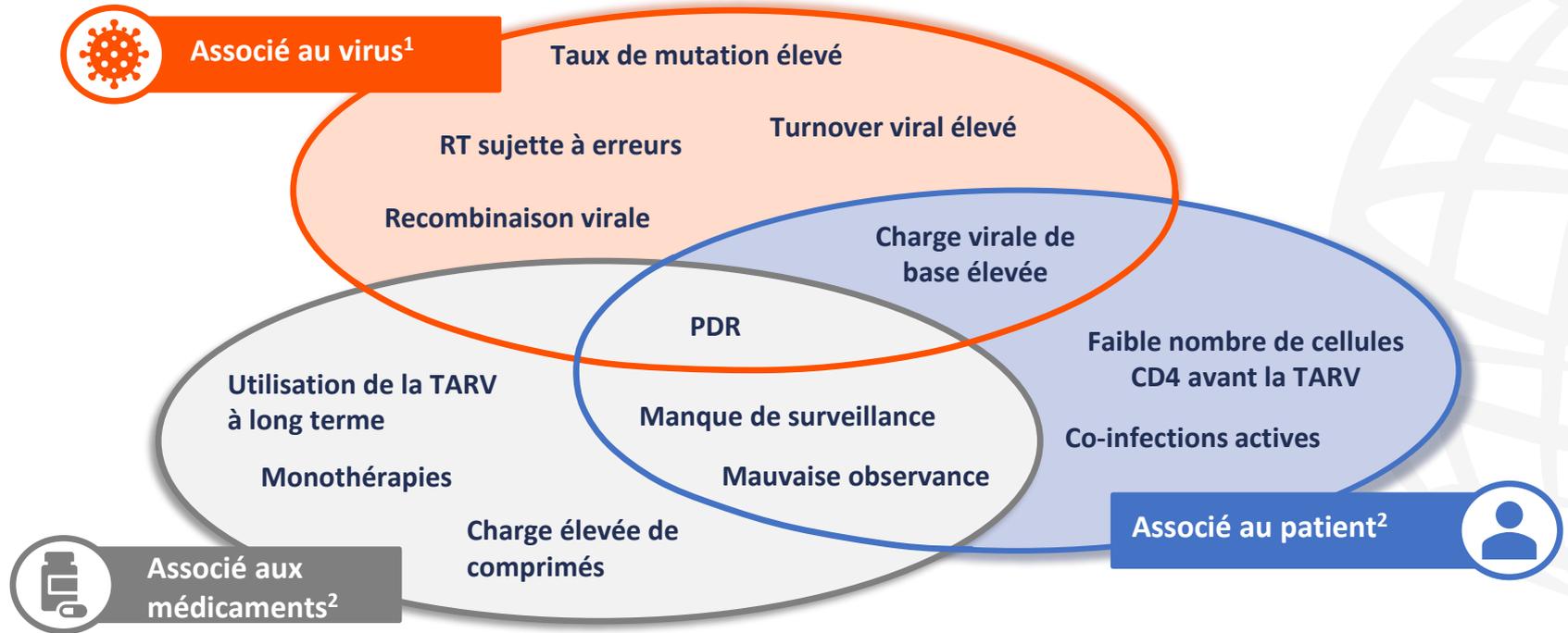
**Professeur Antonella
Castagna**

Université Vita-Salute San Raffaele,
Milan, Italie



**Comment apparaît la
résistance aux
antirétroviraux et quelles
sont les implications pour
la prise en charge des
patients ?**

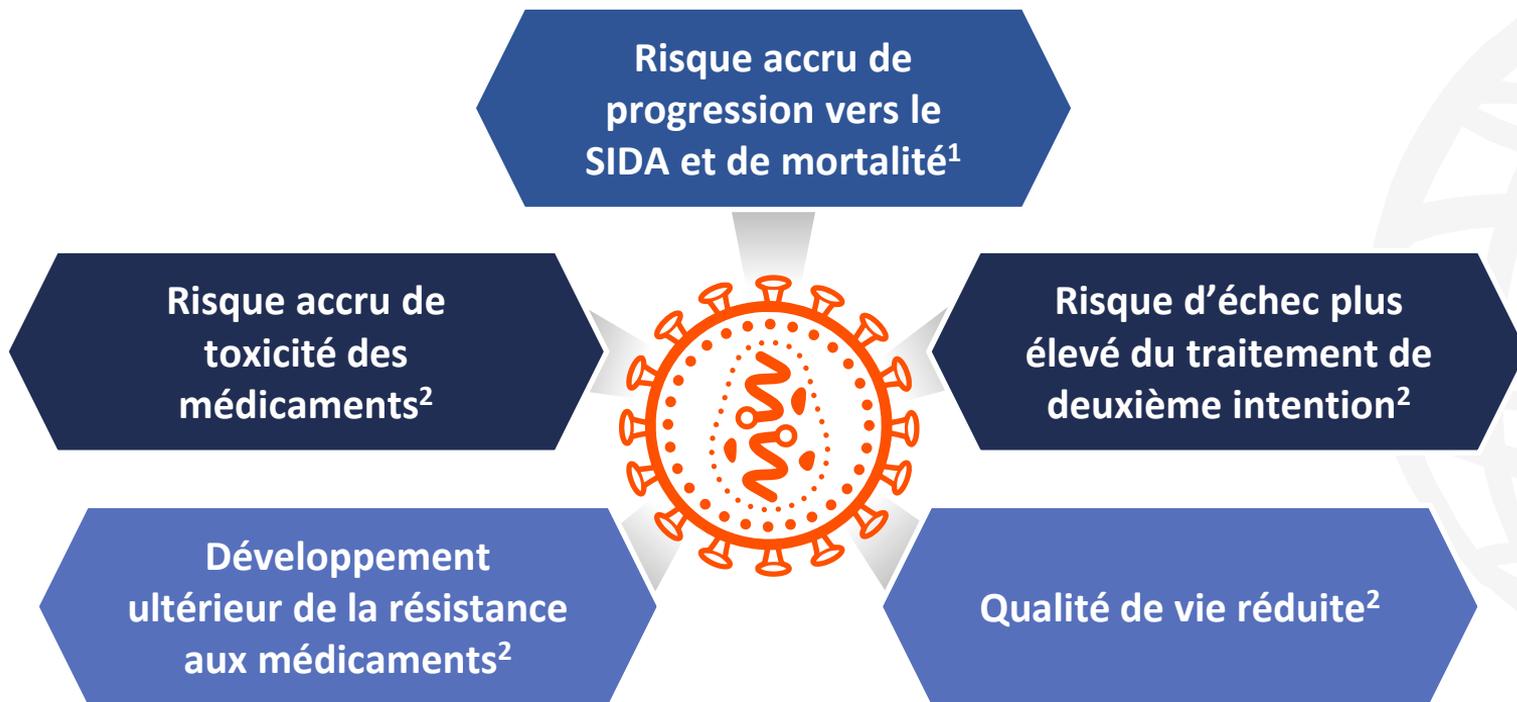
Facteurs contribuant à la résistance à la TARV





**Quelle est l'importance
d'identifier la résistance à la
TARV avant et pendant le
traitement TARV ?**

Impact de l'échec de la TARV



TARV, thérapie antirétrovirale.

1. Negash H, et al. *Infect Drug Resist.* 2020;13:1863–72; 2. SeyedAlinaghi S, et al. *AIDS Res Ther.* 2023;20:74

The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire slide is framed by a thick orange border.

**Que recommandent les
lignes directrices actuelles
en matière de dépistage et
de surveillance de la
résistance à la TARV ?**

Lignes directrices de l'EACS pour les tests de résistance à la TARV

Diagnostic/pré-TARV

Tests de résistance génotypique avant le début de la TARV, idéalement au moment du diagnostic

Les tests ne doivent pas retarder le début de la TARV

Pendant la TARV

Tests de résistance génotypique en cas d'échec virologique :

- **Suppression incomplète** : CV > 50 copies/mL 6 mois après le début de la TAR (ou plus si CV de base > 100 000 copies/mL)
- **Reprise** : CV > 50 copies/mL chez une personne présentant une CV auparavant indétectable

Évaluer l'observance, la tolérabilité, les interactions médicamenteuses et médicamenteuses et les problèmes psychologiques

Considérations particulières

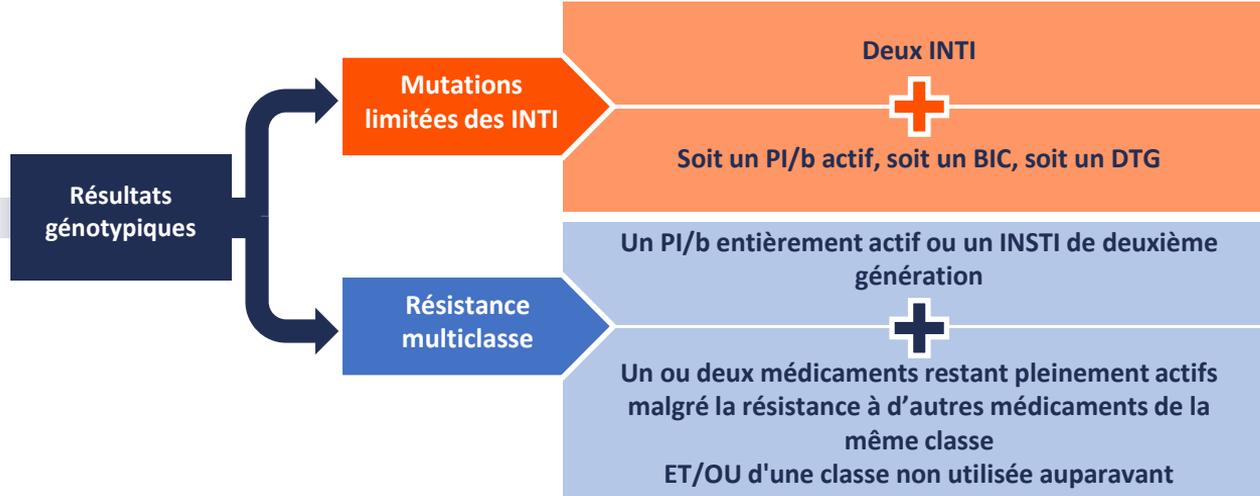
- Des tests de résistance génotypique sont recommandés pour les femmes enceintes dont la CV n'est pas indétectable au troisième trimestre.
- Dans le cadre de la PEP, un test de résistance génotypique de la personne source est recommandé si elle est séropositive, sous TARV et si sa CV est détectable.
- Les infections à VIH survenant dans le contexte d'un échec de la PrEP peuvent être associées à des mutations associées à la résistance

**Que doivent faire les
cliniciens si des
mutations résistantes à
la TARV sont
identifiées ?**

Changements de schéma thérapeutique en présence de résistance

Utiliser au moins deux, de préférence trois, médicaments pleinement actifs dans le nouveau schéma thérapeutique (y compris les médicaments actifs des classes précédemment utilisées) en fonction des mutations de résistance

Nouveau schéma thérapeutique à inclure :



Autres considérations

- Si < 2 médicaments actifs sont disponibles, discutez-en au cas par cas, en différant le changement.
 - **Sauf** quand les CD4 comptent < 100 cellules/ μ L ou il existe un risque élevé de détérioration clinique
- L'interruption du traitement n'est pas recommandée
- La poursuite du 3TC ou du FTC, même en cas de mutation de résistance documentée, pourrait être bénéfique

Changements de schéma thérapeutique en présence de résistance

Utiliser au moins deux, de préférence trois, médicaments pleinement actifs dans le nouveau schéma thérapeutique (y compris les médicaments actifs des classes précédemment utilisées) en fonction des mutations de résistance

Si de nombreuses options sont disponibles, le choix du traitement doit prendre en compte :



Simplicité du schéma thérapeutique



Évaluation des risques de toxicité



Interactions médicamenteuses



Préservation pour un traitement de sauvetage ultérieur