

# Meilleur de...

**The 32nd Conference on Retroviruses  
and Opportunistic Infections**

*San Francisco, Etats-Unis*

Réunion post-CROI  
4 Avril 2025

Virologie  
Anne Maillard

# CROI 2025

# CROI 2025

Avec le soutien  
institutionnel de

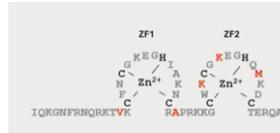


**GILEAD**

**Du 9 au 12 mars 2025**

- **Rationnel**

- Il a été décrit in vitro la sélection de la mutation G19S dans la nucléocapside (NC) sous pression de sélection de DTG (*Hikichi Y, CROI 2023, Abs. 103*)
- Mutation située dans les domaines à doigts de Zinc et entraînant un FC à DTG = 4
- Le mutant NC G19S a un avantage réplcatif par rapport au virus sauvage en présence de DTG

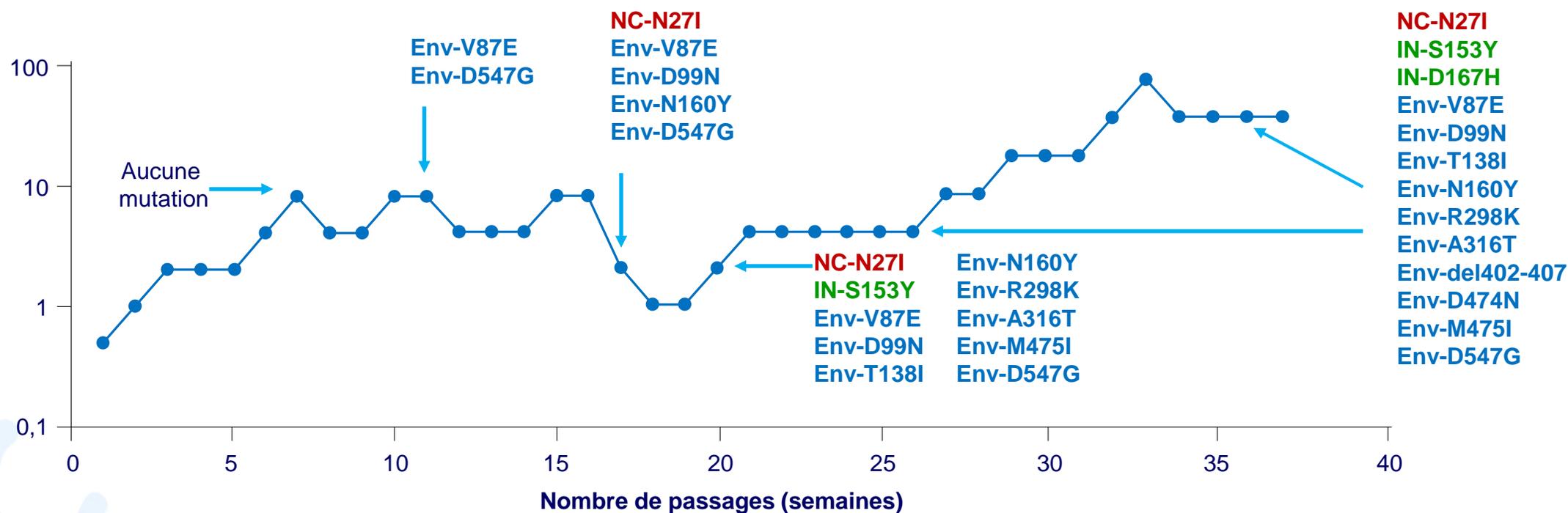


- **Objectif** : caractériser l'impact de cette mutation G19S sur les différentes étapes du cycle de réplication et sur le niveau de résistance

- **Propriétés in vitro du mutant G19S**

- **Intégration plus rapide du génome viral dans le génome humain**
  - Réduit le temps entre la fin de l'étape de TI et le début de l'intégration
  - Limite la fenêtre d'action des INI pour se lier au complexe de pré-intégration et bloquer l'intégration
- **Accélération des étapes post-entrée**
  - Quantité d'ADN intégrée plus élevée comparé au virus WT dans les 1<sup>ères</sup> heures post-infection
  - Accumulation rapide de formes cercles à 2-LTR

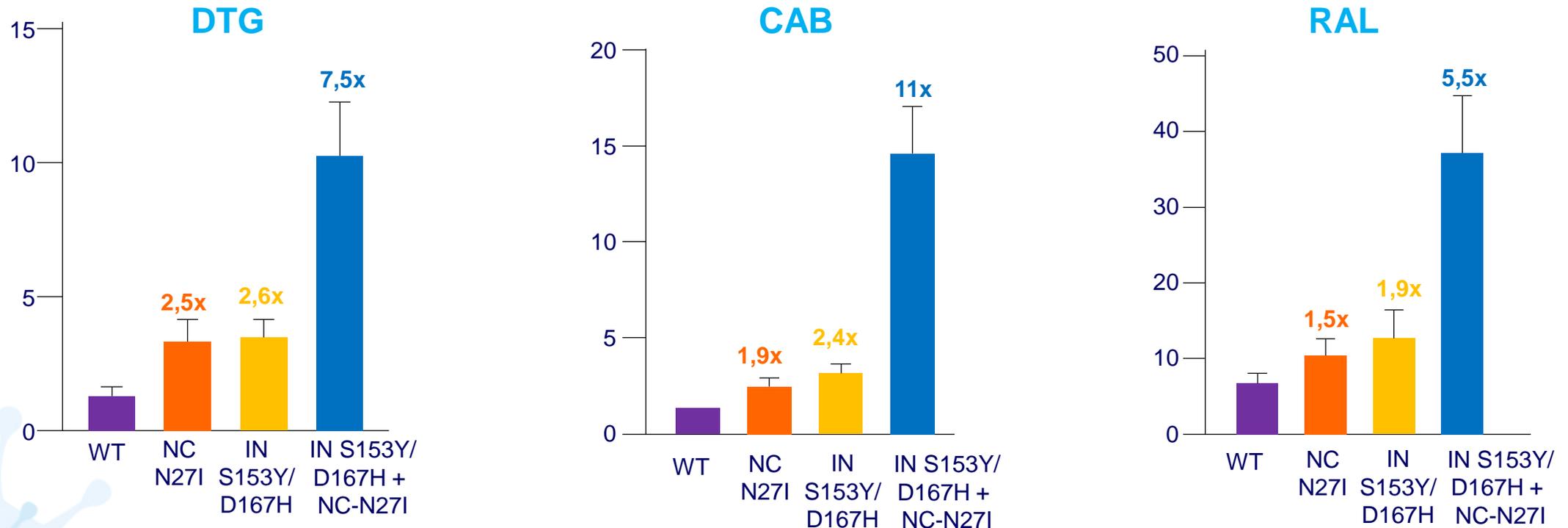
## Sélection in vitro en présence de DTG (nM)



- Emergence séquentielle de mutations dans l'**enveloppe**, la **nucléocapside**, et l'**intégrase**
- Les mutations dans l'enveloppe réduisent la sensibilité aux INI en augmentant la capacité d'infection
- Les mutations dans l'intégrase sont souvent accompagnées de mutations dans la nucléocapside

# Mutations dans la nucléocapside : rôle *in vitro* sur la résistance aux INI (3)

Les mutations dans la nucléocapside augmentent de manière importante le niveau de résistance aux INI conférées par les mutations intégrase ( $CI_{50}$ , nM)



- **Conclusion** : description du mécanisme et démonstration *in vitro* de l'impact de mutations en dehors de l'intégrase, dans la nucléocapside, sur le niveau de résistance aux INI, mais nécessité de données *in vivo*

- **Objectif** : évaluer la présence de mutations dans la capsidie en cas d'échec à un traitement à base de DTG
- Participants issus de l'étude A5381 (HAKIM) : cohorte observationnelle pour évaluer la réponse virologique et l'émergence de la résistance en cas d'échec à TDF-3TC-DTG (TLD) quelle que soit la ligne de traitement ARV

## Description des participants

Cohorte	Description du groupe	Echantillons J0 + échec (n = 57)
1A	Switch à partir d'un traitement ARV comprenant un INNTI, CV à l'inclusion > 1 000 c/ml	4
2A	Switch à partir d'un traitement ARV comprenant un IP, CV à l'inclusion > 1 000 c/ml	38
3	1 <sup>ère</sup> ligne TLD + traitement anti-BK avec RIF + DTG	3
4	1 <sup>ère</sup> ligne TLD	4

- Echec virologique : 2 CV > 1 000 c/ml à plus de 6 mois du début du traitement contenant DTG

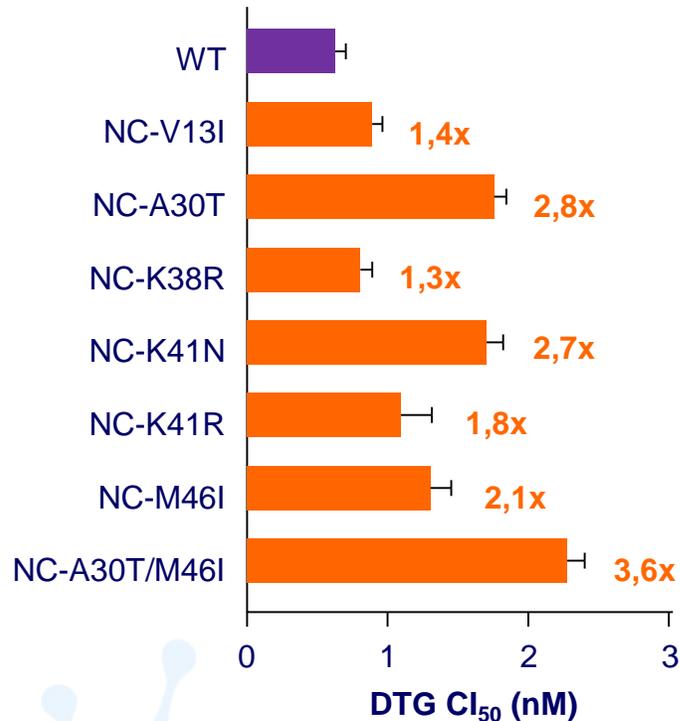
## Echecs avec mutations dans la nucléocapside (n = 6/57)

Pt	Sous-type	Mutations nucléocapside (%)	Mutations IN	TFV-DP à partir de DBS (fmol/échantillon)
1	A1	<b>N27I (77 %)</b>	R263K (100 %)	693
2	A1	A30T (57 %), <b>M46I (69 %)</b>	H51Y (9 %)	1 251
3	D	K41N (85 %)	Aucune	211
4	A1	V13I (81 %)	Aucune	18,3
5	C	K39R (100 %), <b>M46I (90 %)</b>	Aucune	< 8,3
6	C	K41R (92 %)	Aucune	< 8,3

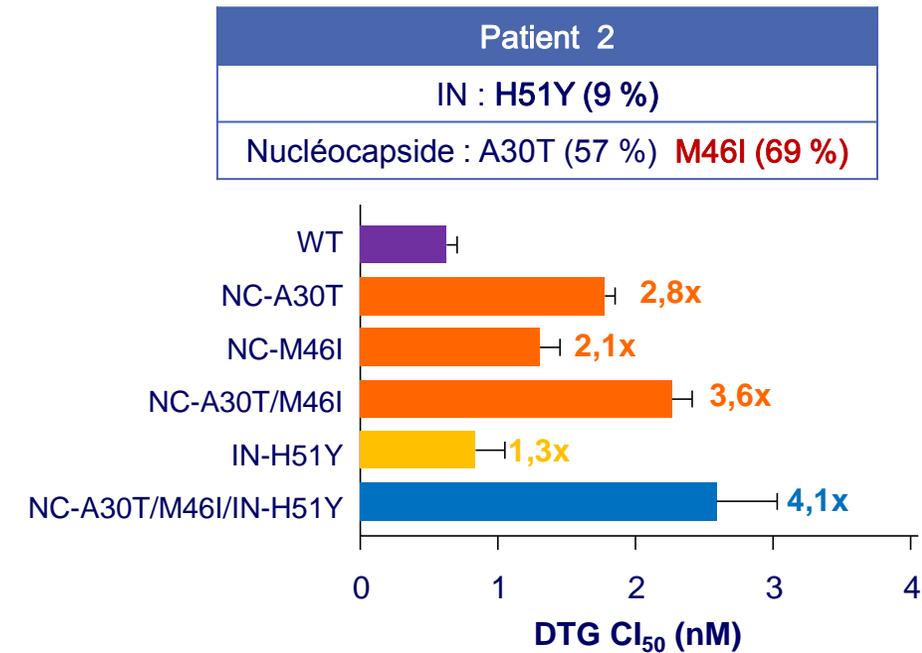
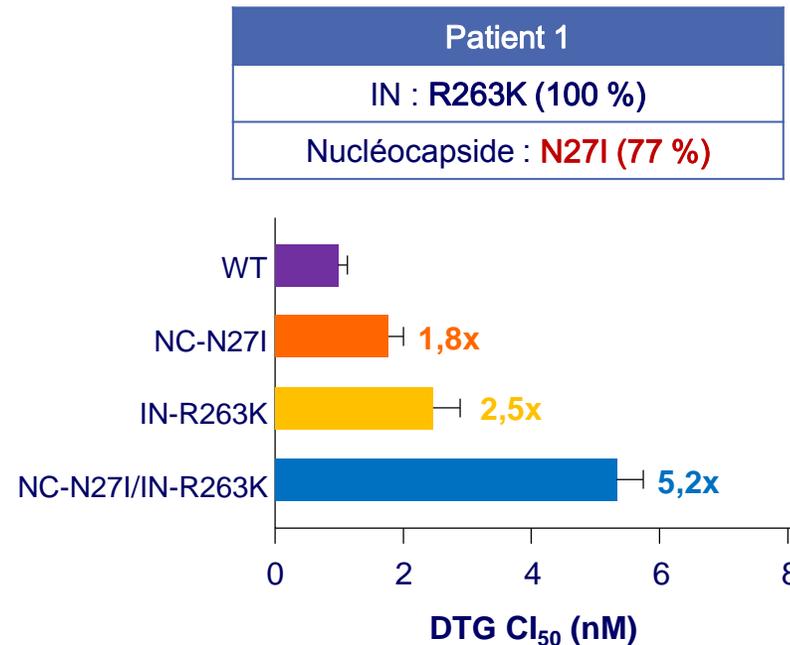
N27I et M46I également retrouvées in vitro

- Les mutations dans la nucléocapside n'étaient pas présentes dans les virus pré-thérapeutiques
- Emergence de mutations dans la nucléocapside à l'échec pour 6 participants supplémentaires mais mutations présentes en proportion minoritaire (< 20 %)

## Résistance phénotypique à DTG



## Analyses phénotypiques pour les 2 participants avec des virus ayant des mutations dans la capsidie et dans l'intégrase



## Conclusions

- Identification de mutations dans la nucléocapside à l'échec d'un traitement à base de DTG, certaines mutations sont retrouvées in vitro et in vivo
- Coopération entre les mutations dans la nucléocapside et celles dans l'intégrase avec augmentation de la résistance à DTG du virus R263K en présence de la mutation N27I

- **Rationnel**

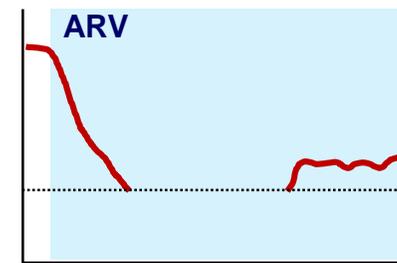
- La région 5' leader (extrémité 5' LTR - début Gag) est majeure pour le bon déroulement d'un cycle de réplication infectieux car contient la région d'encapsidation et la région Major Splice Donor (MSD) permettant l'épissage
- Description de mutations et de délétions dans la région 5' leader dans les provirus issus de PVVIH ayant une virémie non suppressive (VNS) (*Mohammadi A. et al., Nature Med, 2023 ; White JA. et al., JCI, 2023*)
- VNS : faible virémie chez des PVVIH avec une bonne observance (conc. plasmatiques des ARV adéquates) et un virus sensible aux différents ARV du traitement (absence de résistance au génotype plasmatique)

- **Objectif** : caractérisation de la région 5' leader du provirus chez des PVVIH avec VNS (CV > 20 c/ml) depuis au moins 12 mois malgré une observance optimale et l'absence de mutations de résistance

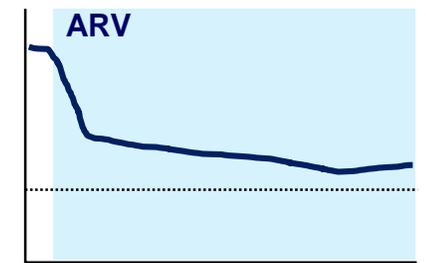
- **Caractéristiques des participants, n = 33, médiane (extrêmes)**

- 90 % d'hommes, 63 % blancs
- CV pré-ARV : 153 573 c/ml (8 675 - 4 000 000)
- CV de l'échantillon analysé : 70 c/ml (< 20 - 1 500)
- Nadir de CD4 : 190/mm<sup>3</sup> (48 - 1 045)
- Dernier nombre de cellules CD4 : 725/mm<sup>3</sup> (155 - 1 651)
- Durée sous traitement ARV : 20 ans (2,5 - 36,0)
- Durée sous traitement ARV au début de la VNS : 13,6 ans (0,1- 33,0)
- Durée de VNS : 3,2 ans (0,9 -16,0)

## Profils de virémies non suppressives (CV)



Plusieurs années sous ARV

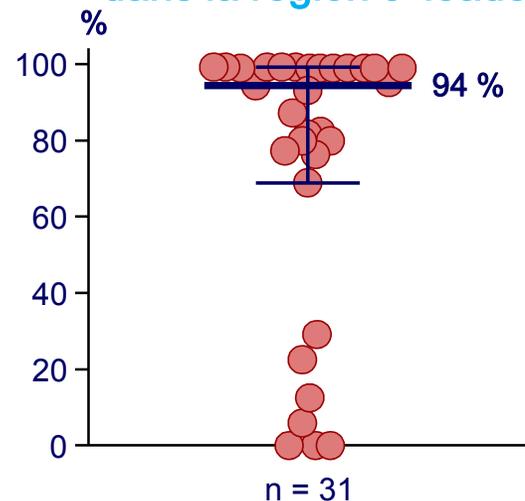


Peu d'années sous ARV

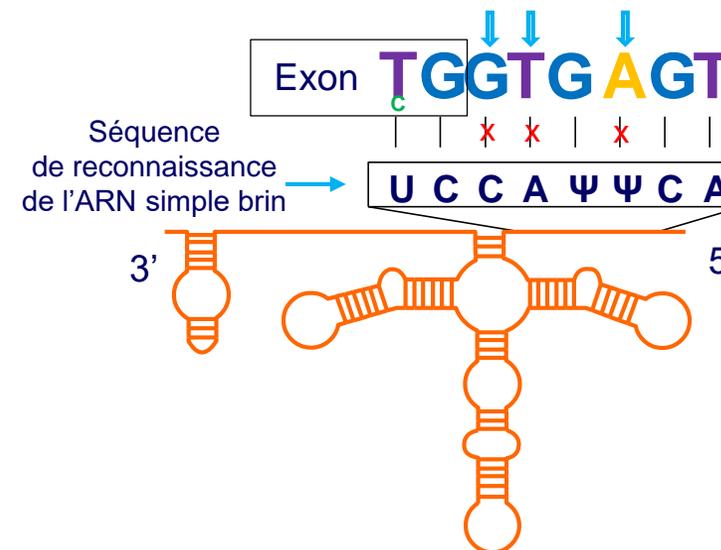
## • Résultats

- Présence de mutations/délétions dans la région 5' leader chez 93 % des participants
- La majorité des virus contribuant à la VNS sont clonaux
- Présence de délétions et/ou mutations dans la région 5' leader dans > 90 % des virus plasmatiques
- Délétions majoritairement dans la région MSD (délétion allant de 2 à environ 100 nucléotides), plusieurs étant communes avec celles retrouvées dans les études précédentes (*Mohammadi A. et al., Nature Med, 2023 ; White JA. et al., JCI, 2023*)
- Les mutations dans la région 5' leader impactent la liaison de l'ARN à la machinerie de l'épissage

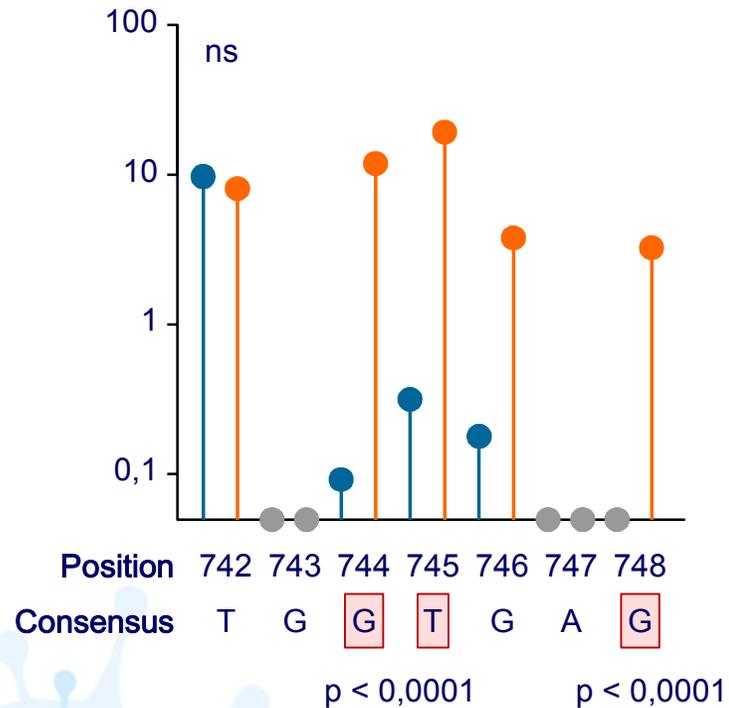
Proportion de virus plasmatiques avec des mutations/délétions dans la région 5' leader



Variabilité de la région MSD et liaison à la machinerie de l'épissage



## Mutations dans la région MSD (% par rapport à la séquence de référence)



- Séquences VNS (n = 93)
- Séquences issues des bases de données (ARN, tous sous-types, n = 2 238)

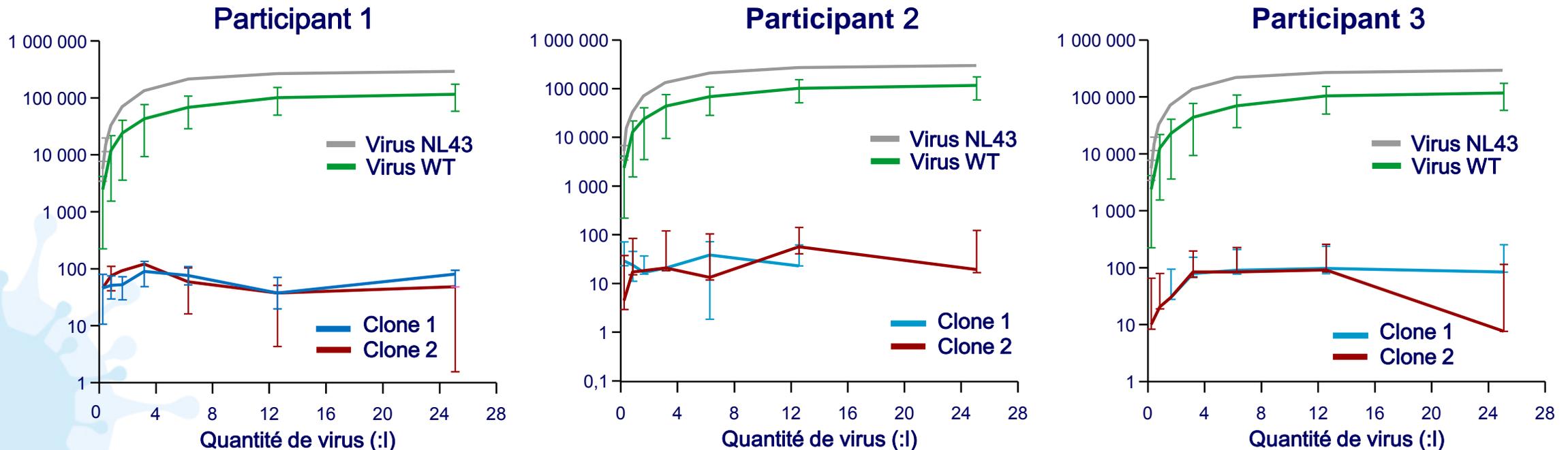
## Conclusions

- Confirmation que la virémie non suppressive peut résulter de l'expansion clonale de virus défectifs porteurs de mutations/délétions dans la région 5' leader et non pas de la réplication virale
- Identification de mutations et de délétions signatures dans la région 5' leader présentes dans plus de 90 % des virus plasmatiques et détectées dans les provirus de plusieurs participants
- Ces données aident
  - à une meilleure compréhension du mécanisme aboutissant à une virémie non suppressive
  - à l'identification de marqueurs qui pourraient permettre de distinguer les faibles virémies persistantes résultant d'une réplication virale à bas bruit à risque d'échec de celles résultant d'une expansion clonale de virus défectifs

# Impact majeur de la présence de délétions dans la région 5' leader sur la réplication virale in vitro

- Identification de séquences provirales issues de 3 PVVIH avec une virémie non suppressive présentant des délétions (allant de 15 à 41 bases) dans la région 5' leader (*Mohammadi A. et al., Nature Med, 2023*)
- Absence de réplication virale pour tous les mutants porteurs de délétions dans la région 5' leader
- Restauration partielle de la réplication virale après remplacement par une région Major Splice Donor (MSD) intacte
- Restauration complète de la réplication virale après remplacement par une région 5' leader intacte

## Infectivité virale (activité $\beta$ -galactosidase)



# Switch en maintenance pour schéma avec DOR chez PVVIH avec antécédents de mutation aux INNTI

Etude observationnelle rétrospective, 2019 – 2022

102 patients avec CV < 50 c/ml (durée médiane 7 ans), et historique résistance INNTI sur génotype ARN et/ou ADN

Switch pour TDF/3TC/DOR (n = 55), DOR + RAL (n = 20), DOR + DTG (n = 17), autre combinaison avec DOR (n = 10)

Délai médian depuis la dernière détection de mutations de résistance aux INNTI : 12 ans

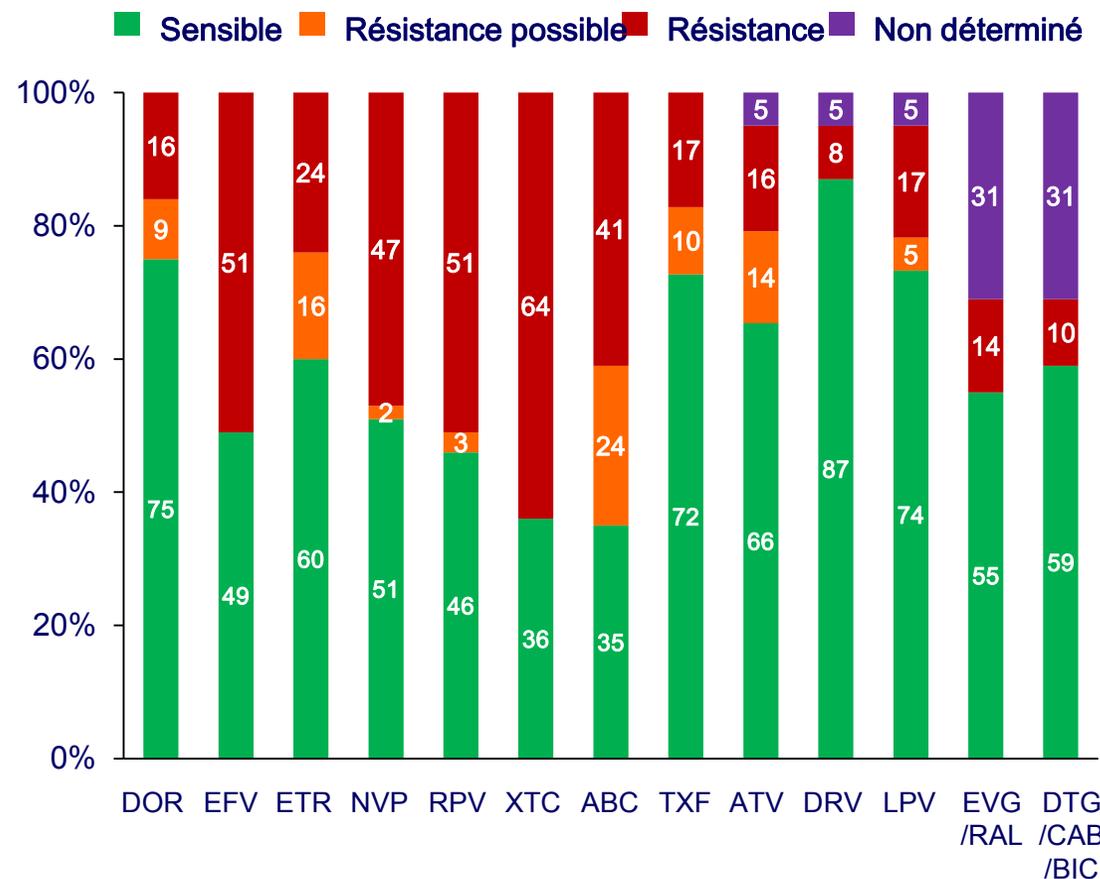
25 % des patients avec antécédent de résistance à DOR (RP : 9 %, R: 16 %)

Génotype ADN lors de la mise sous DOR chez 8/25 patients avec résistance DOR antérieure : non détection de mutations avec sensibilité DOR = 4/8

Pas d'échec virologique lors du suivi à S48 (n = 87) et S96 (n = 86)

16 arrêts de TTT pour grossesse (n=2); choix patient (n=2), effets secondaires (n=12); délai=S3 (IQR=11-30)

## Mutations de résistance (cumul historique)



# Essai ARTISTRY-1 (BIC + LEN) : analyse de la résistance (1)

- Essai de phase 2/3 randomisé chez des PVVIH en succès virologique ayant un traitement ARV complexe mais sans pré-exposition à LEN et sans résistance antérieure documentée à BIC
- BIC + LEN QD par voie orale (n = 51 bras BIC 75 mg + LEN 25 mg, n = 52 bras BIC 75 mg + LEN 50 mg) vs n = 25 bras maintien du traitement ARV complexe
- CV < 50 c/ml à S48 : 92, 2%, 90,4 % et 100 %, sans différences entre les bras
- **Analyse de la résistance à J0**
  - 81 % des participants avec des virus porteurs de mutations INTI, 65 % avec des mutations INNTI, 46 % avec des mutations IP et 11 % avec des mutations INI
  - Aucun échec virologique chez les 10 PVVIH ayant un virus résistant à J0 dans l'ADN et pas d'impact de la présence des mutations de résistance détectées dans l'ADN à J0 sur le % de maintien de suppression virologique
  - 9 participants (bras LEN 25 mg) avec des mutations INSTI à J0 dans l'ADN : CV < 50 c/ml à S48 pour tous

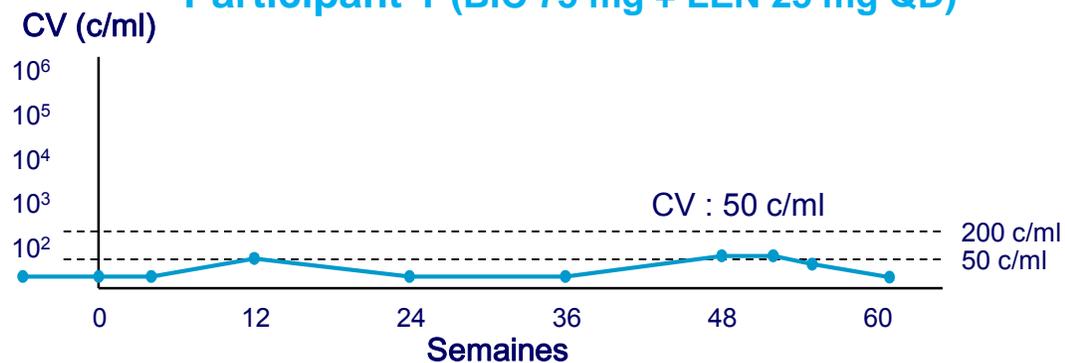
## Réponse virologique chez les participants avec des mutations aux INI dans l'ADN

Pt	Mutations aux INI	Bras	Réponse à S48
1	T66T/A+E92E/Q+S147S/G+Q148Q/R+N155N/H	BIC-LEN 25 mg	Suppression virologique
2	R263R/K	BIC-LEN 25 mg	Suppression virologique
3	T66T/A	BIC-LEN 25 mg	Suppression virologique
4	G140G/S+Q148Q/H	BIC-LEN 25 mg	Suppression virologique
5	Q148Q/H	BIC-LEN 25 mg	Suppression virologique
7	N155N/H	BIC-LEN 25 mg	Arrêt par le participant (Suppression virologique à la dernière visite)
8	N155N/H	BIC-LEN 25 mg	Suppression virologique
9	N155N/H	BIC-LEN 25 mg	Suppression virologique
10	G140G/R	BIC-LEN 25 mg	Suppression virologique

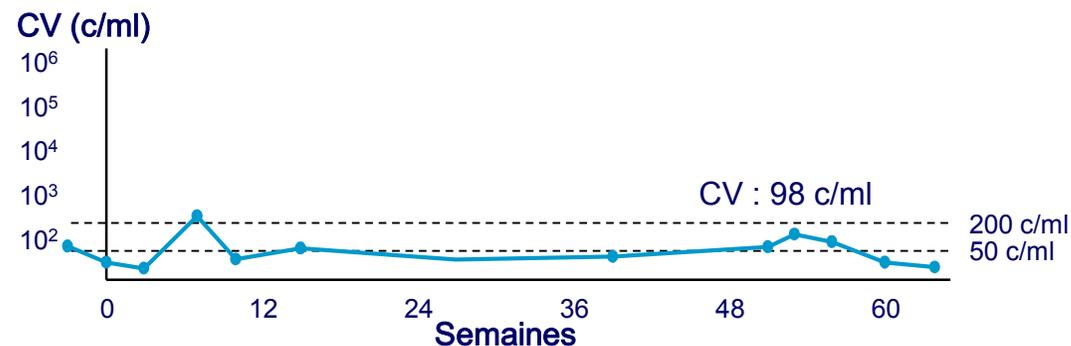
# Essai ARTISTRY-1 (BIC + LEN) : analyse de la résistance (2)

## Description des 3 participants avec CV $\geq 50$ c/ml à S48 (c/ml)

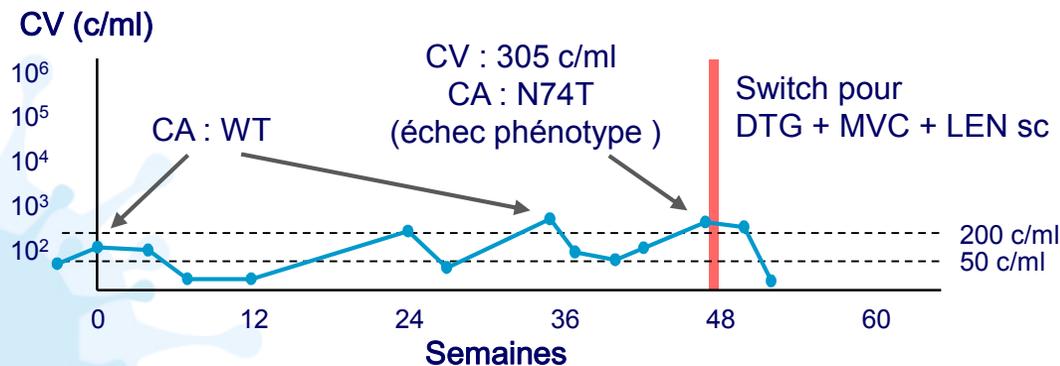
Participant 1 (BIC 75 mg + LEN 25 mg QD)



Participant 2 (BIC 75 mg + LEN 25 mg QD)



Participant 3 (BIC 75 mg + LEN 50 mg QD)



## Tests phénotypiques à LEN (FC)

Mutagenèse dirigée	Test MT-2*	Test RevLun*	Test Monogram**
N74wt (n = 3)	1,0	1,0	1,0
N74T (n = 3)	1,4	1,2	1,1
N74D (n = 3)	24,0	12,5	14,1

\* Test cycles multiples

\*\* Test en cycle unique

- **Étude transversale** monocentrique (Hôpital La Paz, Madrid)
- **Cohorte de 4 006 PVVIH**, 2,2 % (n = 87) ont une infection VHB chronique (Ag HBs+), 9,8 % (n = 386) ont des anticorps anti-HBc isolés, 25,6% (n=1499) un profil en faveur hépatite B ancienne  
135 PVVIH ayant un antécédent d'anti-HBc isolé et sous une bithérapie sans TDF/TAF ont eu un bilan VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc, ADN VHB) au moment de l'étude (Avril et décembre 2024)
- **Confirmation d'Ac anti-HBc isolés chez 77 des 135 PVVIH**
  - 57 sous DTG/3TC depuis 3,8 ans en médiane (IQR : 2,75 - 4)
  - 20 sous bithérapie sans ARV actif sur VHB : (DTG + RPV n = 13, CAB + RPV LA n = 7) depuis 2,1 ans en médiane (IQR : 1,2 - 3,5)
- **Aucune réactivation VHB détectée** (1 seul participant sous DTG/3TC a présenté un blip transitoire d'ADN VHB de 29 UI/ml)