KEPHREN PUBLISHING

SOUS L'ÉGIDE DE VIH ACTU

## SYNERGIE ET RESISTANCE *& Immunosuppression*

Du 2 au 4 octobre 2024 à Aix-en-Provence

# VIRUS RESPIRATOIRES ET PARDONNANCE AUX TRAITEMENTS ARVS

A. FAYCAL, J.J. PARIENTI & M. PARISEY

AVEC LE SOUTIEN INSTITUTIONNEL DE GILEAD

## LE COMITÉ DE RÉDACTION

RÉDACTEUR EN CHEF

**Jean-Jacques PARIENTI**
*Caen*

RÉDACTEURS

**Antoine FAYCAL**
*Paris*

**Marion PARISEY**
*Saint-Denis*


# ÉDITORIAL

Lors de la 21e édition du congrès Synergie et Résistance *& Immunosuppression*, une session d'actualité portait sur les virus respiratoires. De manière originale, l'impasse a été faite sur le SARS-CoV-2 pour se focaliser sur le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) et la grippe.

Le VRS est en effet l'une des principales causes d'infections respiratoires sévères en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants. Depuis plusieurs années, la recherche sur la prophylaxie anti-VRS s'intensifie, avec des avancées notables qui ont permis de changer la prise en charge des populations à risque : anticorps monoclonal et vaccination. Heureusement, les mutations de résistance au nirsévimab, anticorps monoclonal chez le VRS semblent très rares – à l'inverse de ce qu'on a vécu avec les anticorps contre le COVID. Ouf ! Qui se souviendra des noms de ces anticorps anti-SARS-CoV-2, qui avaient juste le temps d'être publiés dans le *New England Journal of Medicine* pour devenir inefficace ?

La grippe, elle, n'a jamais vraiment quitté le devant de la scène et continue de menacer la santé publique avec ses mutations rapides. La pandémie de grippe H1N1 de 2009 a rappelé la capacité des virus à franchir la barrière d'espèce, provoquant des crises sanitaires imprévisibles. Aujourd'hui, le risque d'une nouvelle pandémie reste réel, alimenté par les mutations rapides des virus à ARN, comme Influenza A, et leur potentiel de réassortiment génétique.

Synergie et résistance *& Immunosuppression*, c'est aussi le VIH. Comme la plupart des personnes vivant avec le VIH ayant accès au traitement antirétroviral sont contrôlés virologiquement et ne transmettent plus (U=U), les avancées thérapeutiques ciblent désormais la qualité de vie, la tolérance et la simplicité de prise : *long-acting* (LA), bithérapies orales, et même traitements intermittents. Mais attention ! Ces réductions de traitement, bien qu'attrayantes, ne risquent-elles pas de fragiliser l'efficacité en cas d'observance imparfaite ? A partir des points de vue virologique et pharmacologique, les données d'essais thérapeutiques d'enregistrement mais également académiques comme QUATUOR ou DUETTO soutenus par l'ANRS, permettent d'y voir plus clair sur la question de la pardonnance en cas de prise imparfaite, jusqu'aux limites de l'allègement. Parce qu'il faut bien l'avouer, jongler entre la simplicité de prise et l'efficacité, c'est tout un art !

**Jean-Jacques PARIENTI**
*pour le comité de rédaction*

*Liens d'intérêts : Antoine FAYCAL et Jean-Jacques PARIENTI déclarent des liens d'intérêts avec Gilead, MSD et ViiV Healthcare ; Marion PARISEY déclare des liens d'intérêts avec Elivie, Gilead et GSK.*

Attention, cette publication a pour objectif de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi les données présentées seront susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne devront donc pas être mises en pratique.
Cette publication a été réalisée sous la seule responsabilité du coordinateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

# VIRUS RESPIRATOIRES ET PARDONNANCE AUX TRAITEMENTS ARVS

## PROPHYLAXIE ANTI-VRS, ACTUALITÉS

*D'après la communication orale de Paul LOUBET. Infections respiratoires : prophylaxie anti-VRS (anticorps et vaccins). SRI 2024*

Le virus respiratoire syncytial (VRS) représente un fardeau considérable, encore mal connu, et pour lequel il n'existe pas de traitement antiviral spécifique. Les populations à risque sont bien identifiées, notamment d'une part les enfants (en particulier les nourrissons et ceux de moins de 2 ans) avec un risque de bronchiolite, et d'autre part les adultes, notamment les personnes âgées, celles souffrant de maladies chroniques, en particulier cardio-respiratoires, ainsi que les personnes immunodéprimées (comme celles atteintes d'hémopathies ou de cancers solides).

En 2019, on estime qu'à l'échelle mondiale, le VRS a été à l'origine de 33 millions d'infections respiratoires basses chez les enfants, entraînant 3 millions d'hospitalisations et 120 000 décès. Chez les adultes, l'incidence des infections à VRS est estimée entre 3 et 7 %. Parmi les personnes infectées, 10 à 15 % consultent, et 15 % d'entre elles sont hospitalisées, avec un taux d'admission en réanimation compris entre 6 et 15 %. La mortalité intra-hospitalière est de 7 %.

Les conséquences des infections à VRS sont nombreuses : elles incluent la détresse respiratoire aiguë, le risque de surinfection bactérienne, ainsi qu'un rôle dans la décompensation de pathologies chroniques (BPCO, insuffisance cardiaque). Elles augmentent également le risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'infarctus du myocarde (IDM) dans les 7 à 15 jours suivant l'infection. Chez les personnes les plus âgées, ces infections sont associées à une augmentation de la fragilité et de la dépendance. Pour les patients immunodéprimés, des complications spécifiques peuvent survenir, comme la bronchiolite oblitérante et une persistance prolongée du virus, compliquant son élimination.

En France, selon l'étude ESTIVARS, on estime que le nombre d'hospitalisations annuelles liées au VRS se situe entre 11 000 et 19 000[1].
La prévention du VRS est donc primordiale, et plusieurs stratégies sont disponibles. Chez les enfants, on peut recourir à la vaccination des femmes enceintes ou à l'immunisation des nourrissons par l'administration d'anticorps monoclonaux. Chez l'adulte, des vaccins sont disponibles. Toutes ces stratégies ciblent la protéine F (protéine de fusion), une protéine de surface du VRS. Les vaccins utilisent cette protéine comme antigène, tandis que les anticorps monoclonaux ciblent sa forme pré-fusionnelle.

### 1. Vaccins anti-VRS

Actuellement, trois vaccins ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe et aux États-Unis pour les adultes.
Trois laboratoires ont développé des vaccins en parallèle et ont conduit des essais de phase III internationaux, contre placebo et en double aveugle, incluant entre 25 000 et 35 000 adultes de plus de 60 ans. Les participants étaient randomisés pour recevoir soit le vaccin, soit un placebo. Le critère principal d'évaluation était le même dans toutes les études : la prévention des infections respiratoires basses dues au VRS. Cependant, la définition de l'infection variait selon les études. La figure 1 résume les trois vaccins disponibles et leurs efficacités au cours des études.

# VIRUS RESPIRATOIRES ET PARDONNANCE AUX TRAITEMENTS ARVS

Essais de phase III internationaux, randomisés *vs* placebo, double aveugle
25 à 35 000 adultes ≥ 60 ans -> 1 injection vaccin ou 1 injection de placebo
Critères de jugement principal : prévention infection respiratoire basse à VRS

| Plateforme | Nom | Efficacité (critère primaire) | Délai médian suivi | Tolérance | EMA | Disponibilité France |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sous-unitaire + adjuvant (AS01) | RSVpre-F3 | **82,6 %**[1] | 6/7 mois | Profil acceptable | Approuvé | Oui |
| Sous-unitaire bivalent | RSVpre-F | **66,7-85,7 %**[2] | 7 mois | Profil acceptable | Approuvé | Oui |
| ARNm | mRNA-1345 | **82,4-83,7 %**[3] | 3/7 mois | Profil acceptable | Approuvé | - |

**Efficacité Consistante**
**VRS A & B**
**Comorbidités**
**Fragilité**
**60-80 ans**

**Différences**
- Définitions critère de jugement et sévérité
- Période inclusion et délais analyses intermédiaires

(Impact Covid-19 -> saisons VRS « atypiques »)

**Limites**
- Efficacité non démontrée sur les formes graves par manque d'événements
- 5 à 8 % > 80 ans -> efficacité non démontrée par manque d'événements
- Pas d'ID inclus

1 – Papi, *NEJM* 2023 ; 2 – Walsh, *NEJM* 2023 ; 3 – Wilson, *NEJM* 2023

**Figure 1**
Vaccins VRS chez l'adulte âgé (60 ans et plus).

Les trois essais cliniques ont montré une efficacité sur le critère principal après une saison de suivi, avec un taux de protection variant entre 60 et 80 %. Cette efficacité était constante, que ce soit contre le VRS A ou B, chez les patients avec ou sans comorbidités, et dans les différents groupes d'âge, entre 60 et 80 ans.

Cet été, la Haute Autorité de santé (HAS) a recommandé la vaccination pour les personnes de plus de 75 ans, ainsi que pour les plus de 65 ans présentant des pathologies respiratoires ou cardiaques chroniques. Les vaccins RSVPreF3 et RSVpre-F peuvent être utilisés dans le cadre de cette recommandation. Pour le vaccin RSVPreF3, une extension d'AMM a été accordée pour les 50-59 ans. Il est également possible d'administrer ces vaccins en même temps que le vaccin contre la grippe.

La HAS ne s'est pas encore prononcée sur la nécessité de revaccination, et les études de phase III sont toujours en cours, montrant une efficacité de 50 à 60 % à 18 mois. Les premières données avec le vaccin RSVPreF3 suggèrent qu'il n'y a pas de bénéfice à revacciner chaque année. Cependant, une revaccination après deux ans semble renforcer la réponse immunitaire en anticorps neutralisants et en immunité cellulaire par rapport à une vaccination annuelle.

Les premières données en vie réelle aux États-Unis ont montré une protection de 75 à 80 % contre les hospitalisations, y compris chez les personnes âgées et immunodéprimées.

## 2. Immunisation de l'enfant

### *2.1 Anticorps monoclonaux*

Deux anticorps monoclonaux ont actuellement une AMM en France pour la prévention des infections à VRS : le palivizumab et le nirsévimab.

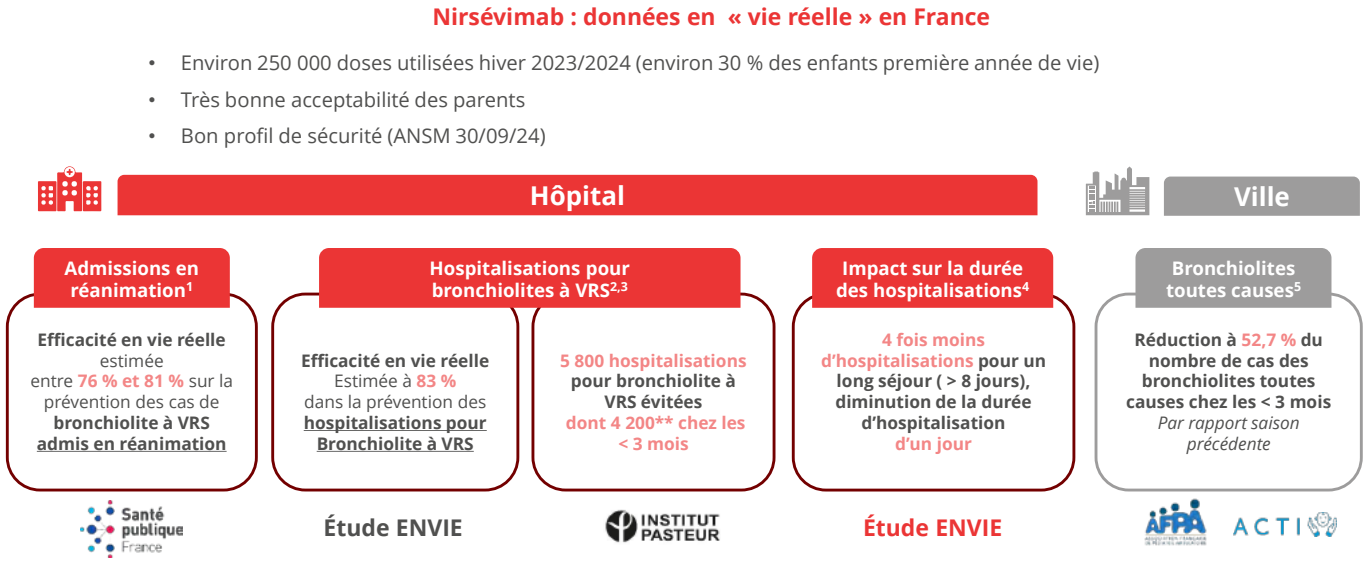
Le palivizumab, disponible depuis plus de 20 ans, est recommandé uniquement chez les enfants à très haut risque, notamment les grands prématurés ou ceux atteints de pathologies cardiaques ou respiratoires. La principale limitation de cet anticorps est qu'il nécessite une administration intramusculaire mensuelle, ce qui implique 4 à 5 injections par saison.

Le nirsévimab, un anticorps monoclonal de plus longue durée d'action, offre une protection de six mois après une seule injection intramusculaire avant la saison de circulation du VRS. Les études ont montré que le nirsévimab est efficace pour réduire à la fois les infections à VRS et les hospitalisations. Son profil de sécurité est comparable à celui du palivizumab.

L'étude HARMONIE, publiée en 2023, a révélé une réduction des hospitalisations liée au VRS de l'ordre de 83 % avec le nirsévimab[2].

En vie réelle, les données montrent une très bonne acceptabilité de la part des parents, avec un excellent profil de sécurité observé sur plus de 250 000 doses administrées (Figure 2). Concernant l'efficacité en conditions réelles, il a été observé une réduction significative des hospitalisations, y compris celles en réanimation, ainsi qu'une diminution du nombre total d'infections à VRS. Ces résultats indiquent que le nirsévimab pourrait permettre d'éviter environ 6 000 hospitalisations liées au VRS.

Les données actuelles montrent que les résistances au nirsévimab, qu'elles soient primaires ou acquises, sont extrêmement rares. Une étude collectant des échantillons dans 17 pays a révélé que la prévalence des mutations sur le site de fixation du nirsévimab, pouvant réduire son efficacité neutralisante, est inférieure à 1 %. L'évaluation des échecs thérapeutiques n'a montré aucune mutation chez les souches de VRS A, tandis que deux mutations rares ont été identifiées sur des souches de VRS B.




1 – Paireau J, *Influenza Other Respir Viruses* 2024 ; 2 – Assad Z, *NEJM* 2024 ; 3 – Brault A, *The Lancet Child & Adolescent Health* 2024 ; 4 – Jeziorski E, *ESPID* 2024 *Oral presentation* ; 5 – Levy C, *Journal of Ped infectious Diseases Society* 2024

**Figure 2**
Résumé des données disponibles en France de l'efficacité en vie réelle du nirsévimab sur l'hiver 2023/2024.

## 2. Immunisation de l'enfant

### *2.2 Vaccination de la mère pendant la grossesse*

Comme pour la coqueluche ou la grippe, la vaccination anti-VRS administrée pendant la grossesse exploite le mécanisme de transfert d'anticorps transplacentaire, qui assure une protection immédiate au nouveau-né jusqu'à ce que son propre système immunitaire soit suffisamment mature pour répondre aux infections.

Le vaccin RSVpre-F a récemment obtenu l'AMM pour une utilisation chez les femmes enceintes. Il est à administrer entre 24 et 36 semaines d'aménorrhée.

Les données cliniques montrent que le RSVpre-F offre une protection efficace contre le VRS, avec une réduction de 80 % des infections graves chez les nourrissons au cours des trois premiers mois de vie, et une efficacité de 60 % à six mois. Aucun signal de sécurité n'a été observé chez plus de 7 300 femmes enceintes ayant été vaccinées.

Il est recommandé de respecter un délai de 14 jours entre la vaccination contre le VRS et celle contre la coqueluche. Cependant, le vaccin contre le VRS peut être administré simultanément avec le vaccin contre la grippe sans altérer l'efficacité des deux.

Plusieurs stratégies de prévention contre le VRS montrent des résultats prometteurs et représentent actuellement les moyens les plus efficaces pour diminuer le fardeau lié aux infections. La réduction de l'impact du VRS sur la santé publique et les systèmes de soins dépendra de l'acceptabilité de ces mesures préventives.

## RISQUE D'ÉMERGENCE DE VIRUS GRIPPAUX, À QUAND UNE NOUVELLE PANDÉMIE ?

*D'après la communication orale de Marie-Anne RAMEIX WELTI. Infections respiratoires : risque d'émergence de virus grippaux. SRI 2024*

Les pandémies grippales, récurrentes dans l'histoire humaine, diffèrent des grippes saisonnières par leur ampleur et leur gravité. Ces pandémies résultent de l'émergence de nouveaux virus qui touchent une population naïve, sans immunité préalable. Sur les 100 dernières années, 5 pandémies grippales ont eu lieu, la grippe espagnole en 1918 qui a été la plus meurtrière en touchant des sujets jeunes et sans comorbidité, la grippe asiatique en 1957, la grippe de Hong Kong en 1968, la grippe russe en 1977 et la grippe de 2009 (Figure 3).

Actuellement, la question n'est pas de savoir « **si** » mais plutôt « **quand** » aura lieu la prochaine pandémie. Comprendre l'émergence de ces virus grippaux est donc primordial.

Les virus influenzae A sont des virus à ARN, enveloppés, qui possèdent deux glycoprotéines d'enveloppes de surface majeure : (1) l'hémagglutinine (HA) qui joue un rôle clé dans l'entrée du virus dans la cellule et (2) la neuraminidase (NA) qui permet la libération des nouveaux virions après leur réplication. Ces protéines de surfaces sont les cibles d'une réponse humorale neutralisante. On différencie 18 sous-types antigéniques pour l'hémagglutinine et 11 sous-types pour la neuraminidase.

Une pandémie survient lors de l'introduction dans une population humaine naïve d'un nouveau sous-type d'hémagglutinine. Et pour cela, trois facteurs doivent être réunis : (1) des facteurs viraux intrinsèques, (2) des facteurs d'hôtes et (3) des facteurs environnementaux.

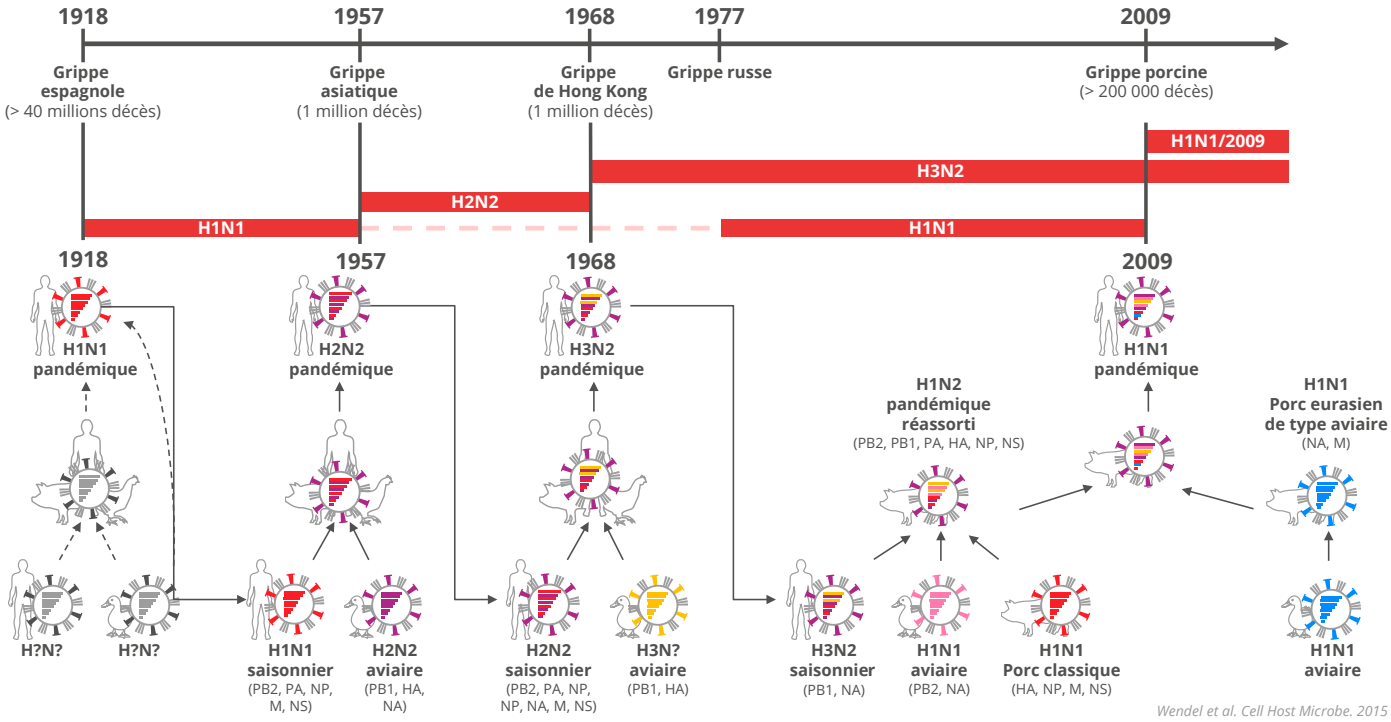



**Figure 3**
Origine des virus influenza pandémiques.

## 1. Les facteurs viraux intrinsèques

Les nouveaux sous-types viennent de réservoir que sont les oiseaux aquatiques sauvages chez qui on retrouve l'ensemble des sous-types HA (H1 à H16) et NA (N1 à N9). Pour ces animaux, ces virus sont très peu pathogènes et se transmettent *via* le péril oro-fécal. Ensuite, des échanges peuvent avoir lieu avec d'autres espèces, notamment les volailles domestiques. Chez celles-ci, le virus peut circuler sous des formes peu pathogènes, mais aussi sous des formes hautement pathogènes (avec H5 et H7 par exemple) et entraîner nombre de décès. On parle alors de peste aviaire. De là, le virus peut se transmettre à des mammifères, notamment les porcs, les chevaux et les humains.

Pour franchir la barrière d'espèce, le virus nécessite une plasticité de ses structures qui vont être liées à deux de ses caractéristiques :

- sa capacité de mutations : les mutations chez les virus à ARN comme virus Influenza A sont fréquentes et permettent leur accumulation, environ 1 mutation par génome et par cycle de réplication, ce qui permet au virus de s'adapter à de nouveaux hôtes ou de contourner les défenses immunitaires ;
- sa capacité de recombinaison : Infuenza A est un virus segmenté et peut alors réaliser des recombinaisons de segments. Lorsque deux virus différents (par exemple, deux sous-types d'Influenza) infectent la même cellule, leurs segments peuvent se mélanger (échange de segments entre virus) et produire des virus hybrides ayant de nouvelles combinaisons antigéniques, facilitant la transmission entre différentes espèces. Ce processus est appelé **cassure antigénique** (ou « *reassortment* »).

### *1.1. Les déterminants d'entrée : entrée du virus aviaire dans la cellule humaine*

Le virus de la grippe utilise des acides sialiques comme récepteurs pour pénétrer dans les cellules. Les virus aviaires reconnaissent des acides sialiques de type (α-2,3), tandis que chez l'humain, il s'agit des (α-2,6). L'hémagglutinine est la protéine qui reconnait le récepteur des acides sialiques et un nombre limité de mutation dans la HA permet de changer sa spécificité permettant au virus de s'adapter à un nouvel hôte. Un équilibre fonctionnel entre HA et NA est nécessaire lors de ce changement d'espèce.

### *1.2. La multiplication virale*

Il existe une **interaction complexe** entre les protéines virales des virus de la grippe aviaire et les protéines humaines, notamment au niveau de la polymérase virale responsable de la réplication virale. Elle joue un rôle clé dans l'adaptation des virus aviaires aux mammifères grâce notamment à sa sous-unité PB2.

La substitution d'une **glutamine** par une **lysine** dans la position 627 de la PB2 du virus aviaire lui permet de mieux interagir avec le facteur cellulaire **ANP32** des mammifères et est associée à une meilleure réplication dans les cellules des mammifères. Cette mutation permet à la polymérase virale de fonctionner plus efficacement à des températures plus basses, telles que celles trouvées dans les voies respiratoires supérieures des humains.

Cependant, la mutation **K627** à elle seule ne suffit pas. Elle doit souvent s'accompagner d'autres mutations ou adaptations pour compenser la perte de fitness qui pourrait survenir dans l'hôte aviaire.

On constate que ces mutations surviennent rapidement après l'introduction d'un virus aviaire chez un mammifère.

### *1.3. Déterminants pour contourner les défenses immunitaires*

La **réplication des virus grippaux** dans les cellules humaines est régulée par des mécanismes de défense antiviraux, dont l'un des plus importants est la protéine **MxA**. Elle inhibe de manière spécifique la réplication du virus de la grippe en empêchant la transcription et la réplication virale en interagissant avec plusieurs composants du complexe réplicatif du virus.

Pour contourner cette barrière, les virus aviaires, doivent adapter leur **protéine nucléoprotéique (NP)** qui joue un rôle central dans la réplication du génome viral et dans la formation des ribonucléoprotéines qui sont essentielles pour l'assemblage des nouveaux virions. Cependant, la protéine NP est aussi l'une des principales cibles de MxA. Pour échapper à l'inhibition de MxA, les virus doivent acquérir des mutations spécifiques dans la protéine NP, permettant d'altérer ou de diminuer l'interaction entre NP et MxA. Toutefois, cette adaptation est coûteuse pour le virus et réduit le fitness du virus.

### *1.4. Capacité de transmission*

Certains déterminants clés permettent aux virus influenza d'acquérir des caractéristiques favorisant leur transmission, en particulier des mutations dans l'hémagglutinine. L'un des facteurs critiques est le pH de fusion de la HA. Lors d'une infection, la HA subit un changement structurel indispensable pour que le virus fusionne avec la membrane de la cellule hôte. La résistance au pH bas est cruciale, car elle permet à la HA de subir une transformation lors de l'infection à un pH acide, favorisant la stabilité du virus dans l'air et sa transmission par voie aérienne.

Le franchissement de la barrière d'espèce, par exemple d'un canard à un humain, est complexe et nécessite l'accumulation de nombreuses mutations. Ces changements peuvent entraîner une perte de fitness du virus dans son hôte d'origine. Le virus peut soit passer par un hôte intermédiaire comme le porc, soit acquérir des segments génétiques adaptés grâce à un réassortiment, ce qui accélère son adaptation à l'hôte humain (Figure 4).

# VIRUS RESPIRATOIRES ET PARDONNANCE AUX TRAITEMENTS ARVS

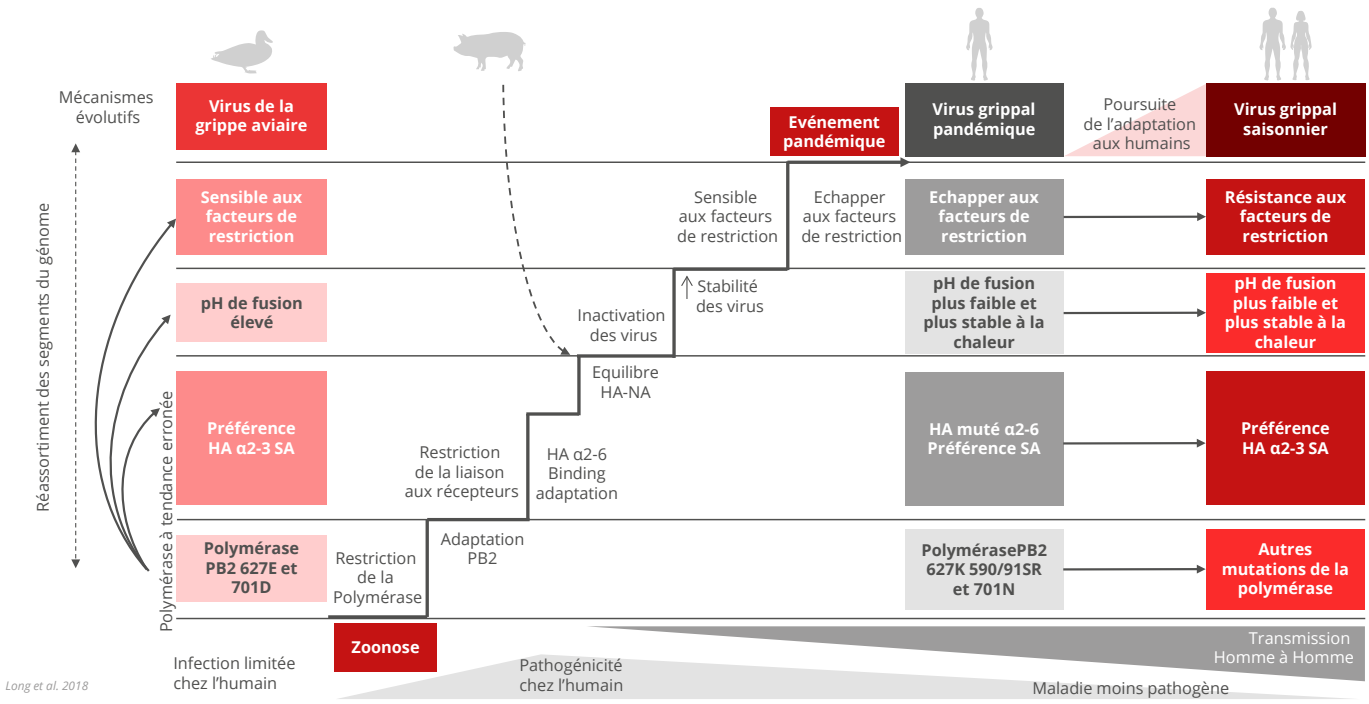



**Figure 4**
Récapitulatif des étapes nécessaires au franchissement de la barrière d'espèce.

## 2. Les facteurs d'hôtes

Il est important de voir la susceptibilité des gens à ces virus, et s'il existe une immunité préalable dans la population humaine.

## 3. Les facteurs environnementaux

Les contacts étroits entre les populations animales et humaines, accentués par l'élevage intensif et le commerce international, augmentent les risques de transmission des virus zoonotiques. **Le concept de « One Health »** met en avant la nécessité de surveiller non seulement la santé humaine, mais aussi celle des animaux pour prévenir les pandémies.

Des virus comme le H5N1, détecté chez l'homme pour la première fois en 1997, représentent des menaces sérieuses. Ce virus a montré une capacité à infecter divers mammifères, dont certains ont même transmis le virus à d'autres animaux marins, ce qui témoigne de la **plasticité génétique** du virus à s'adapter à différents hôtes.

La surveillance des virus zoonotiques est donc cruciale pour évaluer le **potentiel d'infection humaine**, la **gravité de l'infection**, et le **potentiel de transmission interhumaine**.

## ASPECTS VIROLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES DE LA PARDONNANCE AUX TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX

*D'après la communication orale de Sidone LAMBERT. Aspects virologiques et pharmacologiques de la pardonnance aux traitements ARVs : déterminants virologiques de la pardonnance. SRI 2024*

La barrière génétique d'un antirétroviral décrit la capacité à résister à la sélection des virus résistants à cet antirétroviral lorsque la réplication virale n'est pas contrôlée. Elle est influencée par plusieurs facteurs : le nombre de mutations nécessaire à l'émergence d'une résistance et la rapidité de sélection des variants résistants. Cette dernière est conditionnée par plusieurs facteurs notamment le nombre de changement nucléotidique nécessaire pour obtenir une mutation de résistance, l'impact de cette mutation sur la sensibilité à l'ARV et l'impact de la mutation sur la capacité réplicative virale.

Une barrière génétique faible : souvent, une seule mutation est nécessaire pour développer un haut niveau de résistance avec peu de compromis sur la capacité réplicative virale (exemple de la K103N).

Une barrière génétique élevée : plusieurs mutations de résistance sont nécessaires, apparaissant plus lentement avec un impact significatif sur la capacité réplicative (exemple DRV nécessitant 4 mutations).

Les INTIs ont une barrière génétique moyenne. Les INNTIs de 1re génération (EFV, NVP) ont une barrière faible. Les INNTIs de 2e génération ont une meilleure barrière génétique. Les IPs comme le DRV/r ont une barrière génétique élevée ou moyenne élevée comme l'ATV/r. Enfin, les INIs de 1re génération (RAL, EVG) ont une barrière moyenne et les INIs de 2e génération (DTG, BIC) ont une barrière très élevée.

C'est la barrière génétique d'une stratégie thérapeutique (association des ARVs) dite globale qui est la plus importante. Avec le développement des nouvelles stratégies thérapeutiques comme les bithérapies ou les traitements intermittents, nous comparons leur pardonnance à celle des trithérapies classiques.

### 1. Bithérapie *vs* trithérapie

**DTG/3TC** (essais cliniques, naïfs et prétraités) : les essais GEMINI 1 et 2 ont montré des taux d'échecs virologiques (EV) similaires entre DTG/3TC et DTG + TDF/FTC (12 *vs* 9 à S144) avec absence de mutation de résistance dans tous les bras. D'autres essais chez les prétraités, comme TANGO et SALSA, n'ont révélé aucun EV tandis que l'essai ASPIRE a rapporté un EV sans résistance.

**DTG/RPV** (essais cliniques, prétraités) : dans les essais SWORD 1 et 2, comparant DTG/RPV à une trithérapie, l'analyse à S148 a révélé 11 EVs (soit 1 %) dans le bras DTG/RPV mais aucune mutation au DTG n'a émergé, bien que des mutations de résistance aux INNTIs ont été observées chez 6 patients dont 2 avec un *fold change* x2 à la RPV.

**Données de vie réelle d'essais de bithérapie avec DTG** : une revue, d'après Punekar *et al.*, montre que le nombre d'EVs sous bithérapie avec DTG en vie réelle n'est pas très important ce qui complique l'évaluation de la pardonnance[3].

Concernant la pardonnance de la stratégie DTG/3TC en cas de présence de la mutation M148V/I, une revue de Kabra *et al*. a examiné les essais cliniques et les données de vie réelle sur DTG/3TC chez des patients avec la M184V (Tableau 1)[4]. Malgré la variabilité du nombre de patients concernés, aucun EV n'a été observé dans les essais, et le taux d'échec en vie réelle était très faible, similaire à ceux sans mutation (Tableau 2)[4].

# VIRUS RESPIRATOIRES ET PARDONNANCE AUX TRAITEMENTS ARVS

**Tableau 1**
DTG/3TC essais cliniques +/-184V/I[4].

**Abréviations** : CV : charge virale ; EV : échec virologique.

| Étude principale (cohorte) | Méthode d'identification M184V/I | PWH avec pré-commutateur M184V/I, nbre/nbre (%) | EV Point dans le temps, semaine | Résultats EV, nb/Nb (%) | Définition de l'EV |
|---|---|---|---|---|---|
| Études interventionnelles | | | | | |
| DOLULAM | Génotypes de l'ARN et de l'ADN proviral | 17/27 (62,96) | 24 | 0/17 | CV > 50 copies/mL |
| | | | 48 | 0/17 | |
| | | | 96 | 0/17 | |
| TANGO | Génotype de l'ADN viral | 4/322 (1,24) | 24 | 0/4[d] | CV ≥ 50 copies/mL suivie d'une CV consécutive ≥ 200 copies/mL |
| | | | 48 | 0/4[d] | |
| | | | 96 | ... | |
| ART PRO | Génotype historique de l'ARN | 21/41 (51 22)[e] | 24 | 0/21[f] | CV ≥ 50 copies/mL |
| | | | 48 | 0/21 | |
| | | | 96 | 0/21 | |
| SALSA | Génotype de l'ADN viral | 5/192 (2,60) | 24 | ... | CV ≥ 40 copies/mL |
| | | | 48 | 0/5 | |
| | | | 96 | ... | |
| SOLAR 3D | Génotypes historiques ; ne spécifie pas l'ARN ou l'ADN proviral | 50/100 (50,00) | 24 | ... | CV ≥ 50 copies/mL suivie d'une CV consécutive > 200 copies/mL |
| | | | 48 | 0/50 | |

| Étude principale (cohorte) | M184V/I Méthode d'identification | Humains VIH type I avec pré-commutateur M184V/I, nbre/nbre (%) | EV Point dans le temps, semaine | Résultats de l'EV, nbre/nbre (%) | Définition de l'EV |
|---|---|---|---|---|---|
| Étude internationale sur les résultats totaux de l'EV | | | 24 | 0/42 | |
| | | | 48 | 0/97 | |
| | | | 96 | 0/38 | |

**Tableau 2**
DTG/3TC vie réelle +/-184V/I[4].

**Abréviations** : CV : charge virale ; EV : échec virologique.

| | | | | Résultats de la FV, nbre/nbre (%) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Étude principale (cohorte) | M184V/I Méthode d'identification | Humain VIH type I avec pré-commutateur M184V/I, nbre/nbre (%) | EV point dans le temps, semaine | Avec M184V/I | Sans M184V/I | Définition de la EV |
| Études de vraie vie | | | | | | |
| Hocqueloux 2021 (Dat'AIDS) | Génotypes de l'ARN et de l'ADN proviral (regroupement des deux) | 105/695 (15,11) | 24 | 1/105 (0,95) | 0/590 | 2 confirmations consécutives de CV > 50 copies/mL ou 1 CV > 200 copies/ mL |
| | | | 48 | 2/105 (1,90) | 1/590 (0,17) | |
| | | | 96 | 2/105 (1,90) | 3/590 (0,51) | |
| Santoro 2022 (LAMRES) | Génotypes de l'ARN et de l'ADN proviral | 60/712 (8,43) | 24 | 2/60 (3,33) | 10/652 (1,53) | 2 confirmations consécutives de CV > 50 copies/mL ou 1 CV ≥ 200 copies/ mL |
| | | | 48 | 3/60 (5,00) | 18/652 (2,76) | |
| | | | 96 | 4/60 (6,67) | 28/652 (4,29) | |
| Borghetti 2021 (ODOACRE) | Génotypes historiques ; ne spécifie pas l'ARN ou l'ADN proviral | 48/669 (7,17)[a] | 24 | 0/45 | 2/406 (0,49) | 2 CV consécutives ≥ 50 copies/mL ou 1 CV ≥ 200 copies/mL |
| | | | 48 | 1/45 (2,22) | 5/406 (1,23) | |
| | | | 96 | 2/45 (4,44) | 8/406 (1,97) | |
| Galizzi 2020 (NR) | Génotypes de l'ARN ou de l'ADN proviral au départ (avant le switch) | 47/174 (27,01)[b] | 24 | ... | ... | 2 confirmations consécutives de CV > 50 copies/mL ou 1 CV > 50 copies/mL suivi d'une modification de TAR ou 1 CV >1000 copies/mL |
| | | | 48 | 2/47 (4,26) | 7/127 (5,51) | |
| | | | 96 | ... | ... | |
| Hidalgo-Tenorio 2019 (DOLAMA) | Génotype de l'ARN de base | 4/178 (2,25) | 24 | ... | ... | 2 CV consécutives > 50 copies/mL |
| | | | 48 | 1/4 (25,00)[c] | 4/147 (2,72)[c] | |
| | | | 96 | ... | ... | |
| Résultats totaux de l'étude de vraie vie sur l'EV | | | 24 | 3/210 (1,43) | 12/1648 (0,73) | |
| | | | 48 | 9/261 (3,45) | 35/1922 (1,82) | |
| | | | 96 | 8/210 (3,81) | 39/1648 (2,37) | |

D'après Loosli *et al.*, l'étude de la cohorte DTG RESIST (2013-2021), des patients en EV sous DTG, montre chez 599 patients (84 % trithérapie, 3 % bithérapie avec 3TC et 3 % monothérapie) qu'il y avait 14 % de mutation de résistance aux INIs (uniquement 6 % au DTG) et que le fait d'avoir reçu un INI de 1re génération n'est pas associé au risque d'émergence de résistance au DTG en cas d'EV mais le fait d'être en bithérapie ou en monothérapie et le fait d'avoir une résistance (niveau intermédiaire ou haut) aux INTIs en étaient associés[5].

D'après Marcelin *et al.*, dans l'étude VIROSTAR, l'analyse des mutations associées à la résistance lors de l'échec en première ou en deuxième ligne sous INI de 2e génération en bi- ou en trithérapie montre : EVs à 6,8 % sous BIC/F/TAF, 7,5 % sous ABC/3TC/DTG, 5,1 % sous DTG/3TC et 2,1 % sous DTG/RPV. En revanche, la sélection de mutation de résistance sous DTG/RPV était à 39 %, 18 % sous DTG/3TC, 9 % sous DTG/ABC/3TC et 4 % sous BIC/F/TAF. A l'échec sous DTG/RPV, les mutations sélectionnées étaient majoritairement aux INNTIs[6].

**CAB/RPV LA** *vs* une trithérapie par voie orale : d'après une méta-analyse par Wang *et al.*, on note peu d'EVs dans les essais cliniques CAB/RPV LA (LATTE, FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M, SOLAR) mais la sélection de mutation de résistance y compris aux INIs était plus fréquente. Cette même méta-analyse, a montré l'absence d'écart significatif dans les résistances aux INNTIs et INIs entre CAB/RPV LA et une trithérapie, sauf lorsque les données de trois essais sont regroupées, révélant une différence marginale ($p$ = 0,05) pour les résistances aux INIs[7].

## 2. Stratégies intermittentes *vs* continues

D'après Landman *et al.*, l'essai ANRS QUATUOR (4D *vs* 7D), a démontré la non-infériorité d'une trithérapie 4 jours par semaine avec 6 EVs (dont 3 qui ont développé des mutations de résistance) par rapport à une prise quotidienne avec 4 EVs (dont 2 qui ont développé des mutations de résistance)[8].

L'essai ANRS 177 DUETTO (4D *vs* 7D), également d'après Landman *et al.*, n'a pas démontré la non-infériorité d'une bithérapie en 4D *vs* 7D. Parmi les 8 EVs du bras 4D (*vs* 0 dans le bras 7D), 6 était sous DTG/3TC et 2 sous DTG/RPV, 3 participants n'auraient pas dû être inclus dans l'essai car ils avaient des résistances archivées, 2 n'étaient pas observants avec des dosages pharmacologiques bas et émergence de résistance chez 4 patients[9].

L'essai FOTO qui comparait une prise quotidienne de BIC/F/TAF *vs* 5D a démontré, chez 60 personnes évaluées, un taux de succès à 100 % à S52 dans le bras de prise intermittente sans EV ni résistance[10].

En vie réelle, d'après Sellem *et al.*, une évaluation du BIC/F/TAF en intermittent chez des patients qui étaient indétectables au *switch* a montré un taux de succès à 100 % à S48 avec 2 EVs après S48 à cause de la non-observance et sans mutation de résistance[11].

### Conclusion

Il est difficile d'évaluer la barrière génétique des nouvelles stratégies thérapeutiques car très efficaces et peu d'EV. En cas d'EV, peu de sélection de mutations de résistance associées, très rarement aux INIs, mais plus fréquemment aux INNTIs dans le cas de DTG/RPV. Sous la bithérapie DTG/3TC, l'incidence d'EV est basse et peu impactée par une M184V/I préexistante dans l'historique. La barrière génétique de CAB/RPV en injectable semble plus fragile qu'une trithérapie voie orale. Pas de consensus sur une différence de barrière génétique entre 2DR ou 3DR contenant DTG ni entre 4D *vs* 7D de trithérapie.

Pour la trithérapie TAF/FTC/BIC, nécessité de plus d'études pour déterminer si la pardonnance est meilleure par rapport à la bithérapie (GSK 219816 VOGUE (Dovato *vs* Biktarvy chez les PVVIH naïfs de traitement).

# VIRUS RESPIRATOIRES ET PARDONNANCE AUX TRAITEMENTS ARVS

## DÉTERMINANTS PHARMACOLOGIQUES DE LA PARDONNANCE

*D'après la communication orale de Gilles PEYTAVIN. Aspects virologiques et pharmacologiques de la pardonnance aux traitements ARVs : déterminants pharmacologiques de la pardonnance. SRI 2024*

La pardonnance ne dépend pas uniquement des aspects virologiques ; les facteurs pharmacologiques jouent également un rôle déterminant. Ces facteurs incluent l'exposition pharmacocinétique, la dose administrée, et la cinétique d'élimination des ARV. La zone de haute pression de sélection, un concept clé introduit par D. Kempf et R. Bertz, correspond à la période durant laquelle le virus est exposé à des concentrations sous-optimales de médicaments, augmentant ainsi le risque d'émergence de mutations résistantes. Cette zone peut être influencée par la pharmacocinétique du médicament (demi-vie, distribution et taux d'élimination), l'observance du traitement et la puissance du médicament.

Pour optimiser la pardonnance des ARVs, plusieurs stratégies pharmacologiques ont été développées :

- Amélioration de la puissance antivirale : Les nouveaux ARVs, comme les inhibiteurs de capsides qui présentent des concentrations inhibitrices beaucoup plus faibles (IC50 et IC90 de l'ordre du picomolaire) par rapport aux anciens ARVs améliorant donc leur quotient inhibiteur (QI) ;
- Augmentation des concentrations plasmatiques et donc le QI : en utilisant des « boosters », comme le ritonavir, réduisant ainsi le risque de résistance. Cependant, cette augmentation a été également associée à une augmentation des Cmax et des effets secondaires ;
- Optimisation galénique et pharmacocinétique : les nouvelles technologies, telles que les nanoparticules et les injections à longue durée d'action (CAB/RPV LA par exemple), permettent d'aplanir les courbes et de maintenir des concentrations plasmatiques au-dessus des IC50 et IC90 sur des périodes prolongées.

### 1. Études de la dose et de l'exposition pharmacocinétique

Les débats sur les doses optimales des ARVs comme le DTG sont fréquents. Par exemple, pourquoi une dose de 50 mg de DTG est-elle préférée à une dose plus faible de 10 mg ? Une étude par Min *et al.* a montré qu'une dose de 50 mg permet de mieux gérer la variabilité interindividuelle et d'assurer une suppression virale plus robuste et que la $C_{min}$ était le facteur le plus prédictif de la réponse virologique.

Les relations entre la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) sont également fondamentales. L'essai SAILING, par Song *et al.* a démontré que la concentration cible du DTG à 24 heures garantissant une suppression virale efficace malgré les fluctuations dues à des problèmes d'observance ou à des interactions médicamenteuses était 13 fois supérieure à l'IC90 confirmant le choix de la dose plus élevée[12].

Un travail réalisé par Eliot *et al.*, qui ont étudié la cinétique d'élimination du DTG chez des sujets ne vivant pas avec le VIH, a montré qu'avec une concentration cible de 64 ng/ml (l'IC 90) et chez des patients qui ont une CV indétectable, il est possible d'alléger jusqu'à 72 h la stratégie à base de DTG[13].

Sellem *et al.*, dans leur étude sur 38 patients, ont montré sur le versant pharmacologique, que chez les patients interrompant leur traitement à base de BIC/FTC/TAF 2 à 3 jours par semaine, la concentration plasmatique de BIC atteignait un seuil critique, se rapprochant de la concentration cible (EC95) qui était de l'ordre de 162 ng/ml[11].

Selon une étude menée par Acosta *et al.*, des modélisations *in vitro* ont été réalisées pour simuler l'oubli de 1 à 4 prises de combinaisons d'INIs : DTG/RPV, DTG/3TC, TAF/FTC/DTG et TAF/FTC/BIC. En cas d'absence d'oubli ou d'un seul oubli, la charge virale (CV) ne monte pas. Cependant, avec 2 oublis, une élévation de la CV est observée uniquement avec la combinaison DTG/3TC. À partir de 3 oublis, on observe des signes de reprise virale avec les autres stratégies, et à 4 oublis, une discordance notable apparaît entre DTG et BIC, en faveur du BIC[14].

# VIRUS RESPIRATOIRES ET PARDONNANCE AUX TRAITEMENTS ARVS

Une étude *in vitro* par White *et al.*, comparant les INIs montre que, bien que le DTG et le BIC présentent des profils pharmacocinétiques similaires, le BIC a une meilleure affinité pour l'intégrase virale et donc une demi-vie de dissociation plus longue (135 h *vs* 79 h), ce qui peut expliquer cette pardonnance légèrement meilleure du BIC, par supériorité pharmacologique. Cependant, ces résultats concernent uniquement une reprise de la réplication virale et non l'émergence de résistance[15].

L'orateur évoque les leçons tirées de la PrEP concernant l'étude de la pardonnance et les facteurs d'influence.

L'hypothèse de l'impact de l'inoculum est rarement discutée lorsqu'il s'agit des échecs de la PrEP. Une monothérapie PrEP pourrait-elle être efficace face à un inoculum élevé, comme dans le cas du SLAM ? Dans les essais, les inoculations sont réalisées chez les macaques souvent par voie rectale et génitale, mais peu en voie intraveineuse. D'après un papier de Han *et al.*, ils ont fait des modélisations (hommes et femmes car 30 % d'exposition moindre chez les femmes) sans phase de *lead-in* de CAB LA et ils ont regardé tout simplement la réponse virologique par rapport aux concentrations de CAB dès l'injection et les jours qui suivent jusqu'à J4. Ce qu'ils ont montré, c'est que dans le meilleur des cas, on a 80 % d'hommes protégés avec des bonnes concentrations à J1 et à l'opposé, il n'y a que 50 % de femmes protégées à J4. Donc, dans cette indication, il faut avertir les personnes sur la précaution initiale en plus de la PrEP car ils ne sont pas protégés dès l'injection[16].

## 2. La relation PK/PD et résistances, et les *Long Acting (LA)*

L'orateur rappelle l'importance de réaliser un dosage en cas d'EV et dans le cadre de la réalisation d'un génotypage de résistance pour confirmer la présence d'une pression de sélection médicamenteuse.

L'orateur conseille la prudence avec les LA avec un risque d'observance dissociée qu'il faut anticiper notamment si on utilise de voie d'administration dissociée et donc une prudence devant la prescription d'un traitement injectable (CAB ou LEN) avec un traitement par voie orale en concomitance car on risque de se retrouver sans le traitement oral soit par non-observance ou par interactions soit par vomissements ou intolérance digestive et nous nous retrouvons dans des situations de monothérapie fonctionnelle. Comme par exemple, l'association BIC LEN où le BIC, avec une demi-vie de 15 heures, et le LEN, avec une demi-vie de 11 à 13 jours, peuvent entraîner une monothérapie fonctionnelle de LEN en cas de cations divalents ou de prise dissociée, et en cas de non-observance. Il signale l'intérêt de choisir une bithérapie ou une trithérapie avec une compatibilité des caractéristiques pharmacocinétiques des molécules. Un autre exemple, un *case report* par Wirden *et al.*, qui présente le cas d'un patient chez qui il y a eu l'émergence d'une mutation de résistance au LEN rapidement, la N74D, car le patient s'est retrouvé en monothérapie de LEN à cause d'une inobservance documentée par dosage au BIC/F/TAF[17].

L'autre versant plus grave que la réplication virale, c'est l'émergence de résistance.

L'orateur a rappelé trois études, l'une sur le ritonavir (Molla, *et al.*), une autre sur l'APV (Elston, *et al.*), et une troisième sur le RAL (Gambo, *et al.*), qui démontrent que la sélection et le type de mutations sont étroitement liés au niveau de concentration du médicament. Il a souligné qu'il est préférable de ne pas prendre le traitement plutôt que de le prendre de façon irrégulière. Il a également mentionné, que le problème du RAL est que l'émergence de résistances est davantage associée aux variations de l'absorption intestinale, entraînant des fluctuations de concentration, plutôt qu'à la simple non-observance du traitement.

Un autre facteur important, c'est la durée pendant laquelle les concentrations sont faibles et la réplication virale est active. Et donc, l'orateur rappelle l'importance du suivi virologique post-changement de traitement notamment M1 M3 M6 car au-delà de 6 mois, c'est trop tard.

Sur le même sujet, l'orateur évoque les arrêts du traitement de CAB/RPV LA et que dans l'absence de traitement par voie orale efficace à l'arrêt, il y aura des émergences de résistance à la RPV car elle sera en monothérapie fonctionnelle en vue de sa demi-vie plus élevée environ de 7,4 mois *vs* 1,6 mois pour la CAB.

## 3. Quid des compartiments ?

Une étude réalisée, par Ferarra *et al.*, de la distribution tissulaire du DTG en *post-mortem* montre que les concentrations de DTG dans le système nerveux central sont très basses et peu actives contrairement aux concentrations dans d'autres compartiments ce qui peut favoriser l'émergence de souches résistantes en cas de monothérapie fonctionnelle dans ce compartiment. Donc, il faut toujours réfléchir à la diffusion d'une stratégie dans les compartiments d'autant plus si on parle de cure car il nous faut des médicaments capables de pénétrer et avoir une diffusion homogène au niveau des tissus[18].

**Conclusion**

L'orateur conclut en soulignant la différence de pardonnance et des concentrations cibles entre les injectables à action prolongée (LA) et les traitements oraux. Il ajoute que malgré la bonne pardonnance des médicaments actuels, de nombreux travaux restent nécessaires pour mieux préciser la pardonnance des stratégies LA de l'impact des compartiments, des stratégies d'allègement et de la PrEP.

## RÉFÉRENCES


1. Marot S, Cocherie T, Hourou N, Charpentier C, Marcelin A, Descamps D, *et al.* ESTIVaRS – Estimation du fardeau des hospitalisations dues au Virus Respiratoire Syncytial chez les adultes âgés en France. *Médecine Mal Infect Form* 2024 ; 3 : S65.

2. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, *et al.* Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med* 2023 ; 389 : 2425-35.

3. Punekar YS, Parks D, Joshi M, Kaur S, Evitt L, Chounta V, *et al.* Effectiveness and safety of dolutegravir two-drug regimens in virologically suppressed people living with HIV: a systematic literature review and meta-analysis of real-world evidence. *HIV Med* 2021 ; 22 : 423-33.

4. Kabra M, Barber TJ, Allavena C, Marcelin AG, Di Giambenedetto S, Pasquau J, *et al.* Virologic Response to Dolutegravir Plus Lamivudine in People With Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Historical M184V/I: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2023 ; 10 : ofad526.

5. Loosli T, Hossmann S, Ingle SM, Okhai H, Kusejko K, Mouton J, *et al.* HIV-1 drug resistance in people on dolutegravir-based antiretroviral therapy: a collaborative cohort analysis. *Lancet HIV* 2023 ; 10 : e733-41.

6. Marcelin AG, Soulié C, Wirden M, Charpentier C, Descamps D, Calvez V. The Virostar study: Analysis of emergent resistance-associated mutations at first- or second-line HIV-1 virologic failure with second generation InSTIs in 2- and 3-drug regimens. Disponible sur : https://hivglasgow.org/wp-content/uploads/2023/01/P225_Marcelin.pdf

7. Wang W, Zhao S, Wu Y, Duan W, Li S, Li Z, *et al.* Safety and Efficacy of Long-Acting Injectable Agents for HIV-1: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Public Health Surveill* 2023 ; 9 : e46767.

8. Landman R, de Truchis P, Assoumou L, Lambert S, Bellet J, Amat K, *et al.* A 4-days-on and 3-days-off maintenance treatment strategy for adults with HIV-1 (ANRS 170 QUATUOR): a randomised, open-label, multicentre, parallel, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2022 ; 9 : e79-90.

9. Late Breaker Abstracts. *HIV Med* 2023 ; 24 : 676-708.

10. Five days on two days off: Biktarvy in pilot FOTO study | HTB | HIV i-Base [Internet]. [cité 10 oct 2024]. Disponible sur : https://i-base.info/htb/48358

11. Sellem B, Abdi B, Lê M, Tubiana R, Valantin MA, Seang S, *et al.* Intermittent Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Treatment Maintains High Level of Viral Suppression in Virally Suppressed People Living with HIV. *J Pers Med* 2023 ; 13 : 583.

12. Song I, Borland J, Min S, Lou Y, Chen S, Patel P, *et al.* Effects of etravirine alone and with ritonavir-boosted protease inhibitors on the pharmacokinetics of dolutegravir. A*ntimicrob Agents Chemother* 2011 ; 55 : 3517-21.

13. Elliot ER, Wang X, Singh S, Simmons B, Vera JH, Miller RF, *et al.* Increased Dolutegravir Peak Concentrations in People Living With Human Immunodeficiency Virus Aged 60 and Over, and Analysis of Sleep Quality and Cognition. *Clin Infect Dis* 2019 ; 68 : 87-95.

14. Acosta RK, D'Antoni ML, Mulato A, Yant SR, Cihlar T, White KL. Forgiveness of INSTI-Containing Regimens at Drug Concentrations Simulating Variable Adherence In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2022 ; 66 : e0203821.

15. White KL, Osman N, Cuadra-Foy E, Brenner BG, Shivakumar D, Campigotto F, *et al.* Long Dissociation of Bictegravir from HIV-1 Integrase-DNA Complexes. *Antimicrob Agents Chemother* 2023 ; 65 : e02406-20.

16. Han K, Patel P, McCallister S, Rinehart AR, Gandhi Y, Spreen W, *et al.* Long-acting cabotegravir pharmacokinetics with and without oral lead-in for HIV PrEP. *Antimicrob Agents Chemother* 2024 : e0147523.

17. Wirden M, Pouderoux C, Peytavin G, Abdi B, Fayçal A, Palich R, *et al.* Ultra-rapid selection of the N74D capsid inhibitor resistance mutation after 3 weeks on lenacapavir. *J Antimicrob Chemother* 2024 ; 79 : 1706-7.

18. Antiretroviral Concentrations in Post-Mortem Tissues: Preliminary Results From the Last Gift Program - CROI Conference [Internet]. 2024 [cité 10 oct 2024]. Disponible sur : https://www.croiconference.org/abstract/antiretroviral-concentrations-in-post-mortem-tissues-preliminary-results-from-the-last-gift-program/

# VIRUS RESPIRATOIRES ET PARDONNANCE AUX TRAITEMENTS ARVS

## TAKE HOME MESSAGES

### PROPHYLAXIE ANTI-VRS

- Stratégies de prévention : vaccination des adultes, anticorps monoclonaux pour les enfants (nirsévimab et palivizumab), et vaccination des femmes enceintes.
- Nirsévimab se distingue par son efficacité sur une saison entière après une seule injection, avec une réduction significative des hospitalisations liées au VRS.
- Résistances au nirsévimab sont extrêmement rares.

### PANDÉMIES GRIPPALES ET PASSAGE DE LA BARRIÈRE D'ESPÈCE

- Franchissement de la barrière d'espèce nécessite des mutations spécifiques, mais la menace d'une pandémie est réelle, particulièrement avec H5N1.
- Le concept « *One Health* » est crucial pour prévenir les futures pandémies.

### ASPECTS VIROLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES DE LA PARDONNANCE AUX TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX

- La barrière génétique élevée est un élément majeur de la pardonnance.
- Les INIs de 2e génération (DTG, BIC) ont une barrière très élevée, avec une affinité supérieure du BIC sur l'intégrase par rapport au DTG.
- Les bithérapies comme DTG/3TC et DTG/RPV montrent peu d'échecs virologiques et de mutations de résistance, sauf en traitements intermittents 4 jours sur 7.
- La cohérence pharmacocinétique entre ARVs est essentielle pour éviter la « monothérapie fonctionnelle » et l'émergence rapide de résistances.
- Les injections à longue durée d'action (ex. CAB/RPV LA) nécessitent vigilance en cas d'arrêt pour éviter l'émergence de résistances.