Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

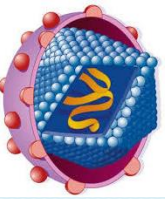
VIROLOGIE EA 3610 LILLE

RESISTANCE DU VIRUS DE L'HEPATITE C AUX ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE

E.K. ALIDJINOU, MD, PhD.

Laboratoire de Virologie, Centre de Biologie Pathologie, CHRU de Lille

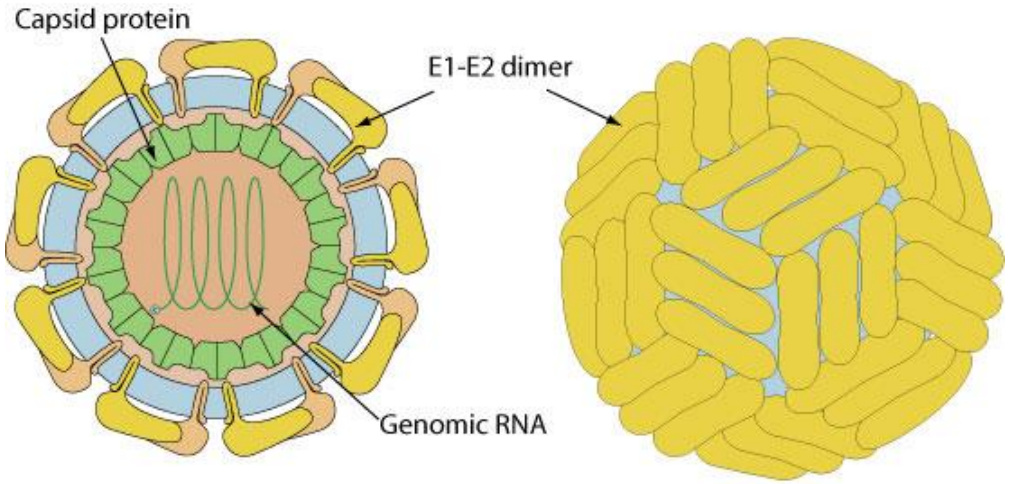
XXIV ème Journée Régionale de Pathologie Infectieuse



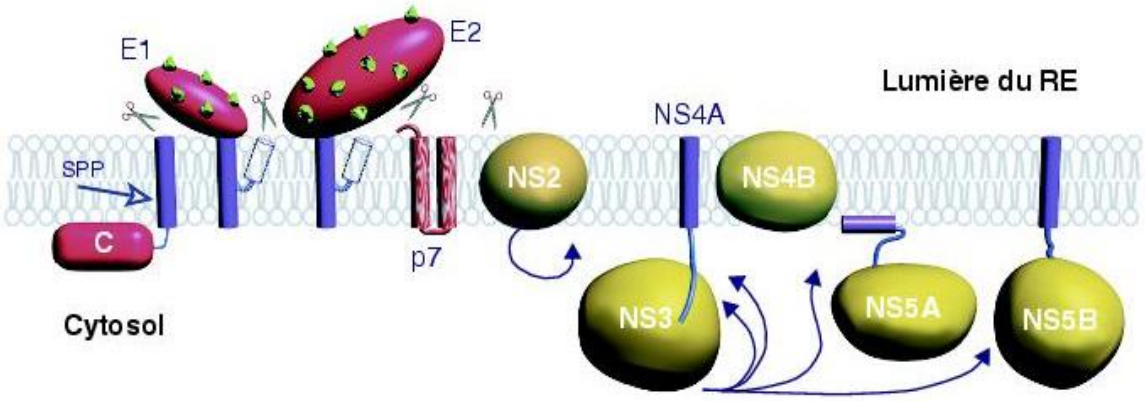
Lille, le 10 octobre 2017

Le Virus de l'Hépatite C et les Antiviraux à Action Directe

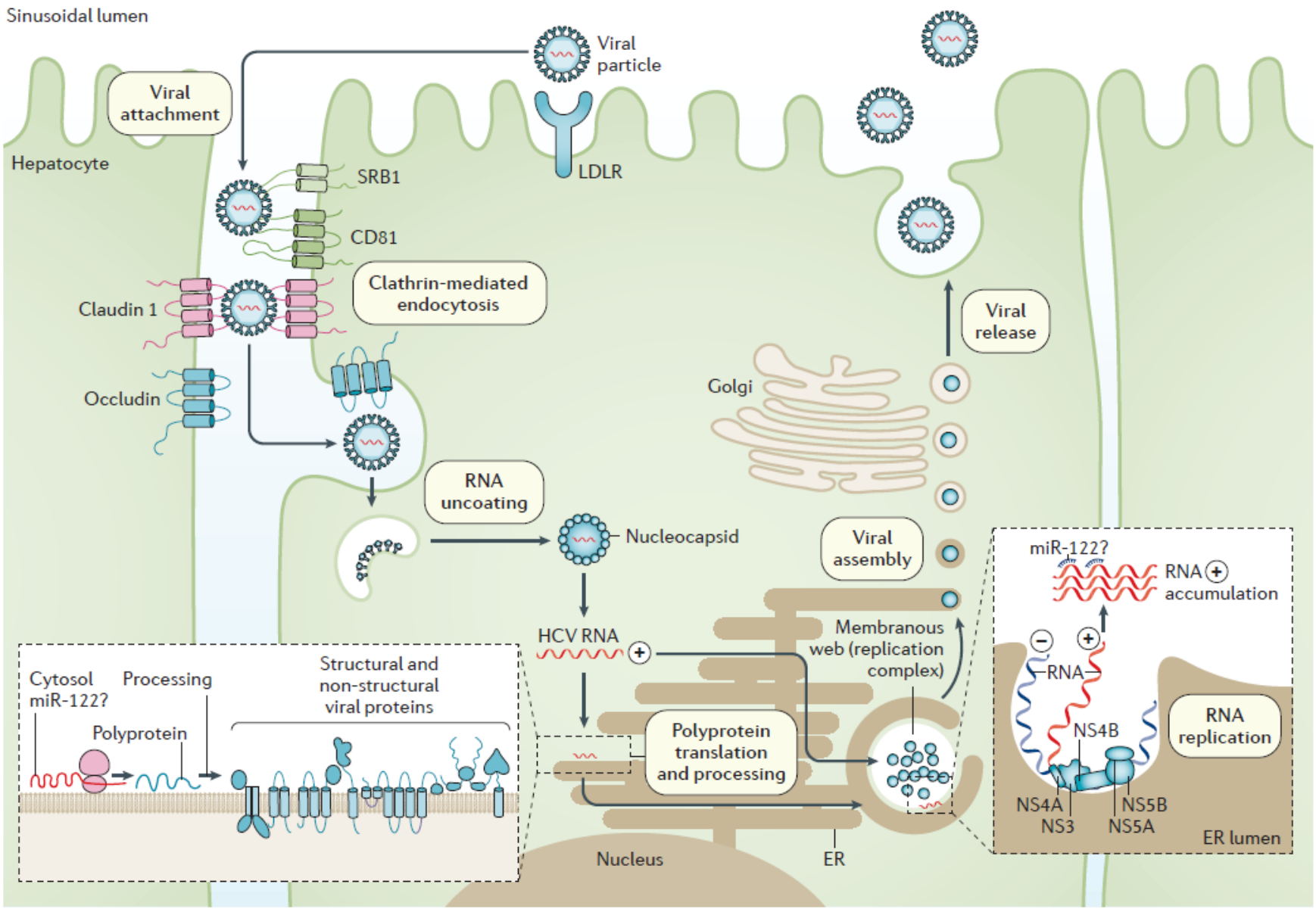
Le Virus de l'Hépatite C



Viralzone

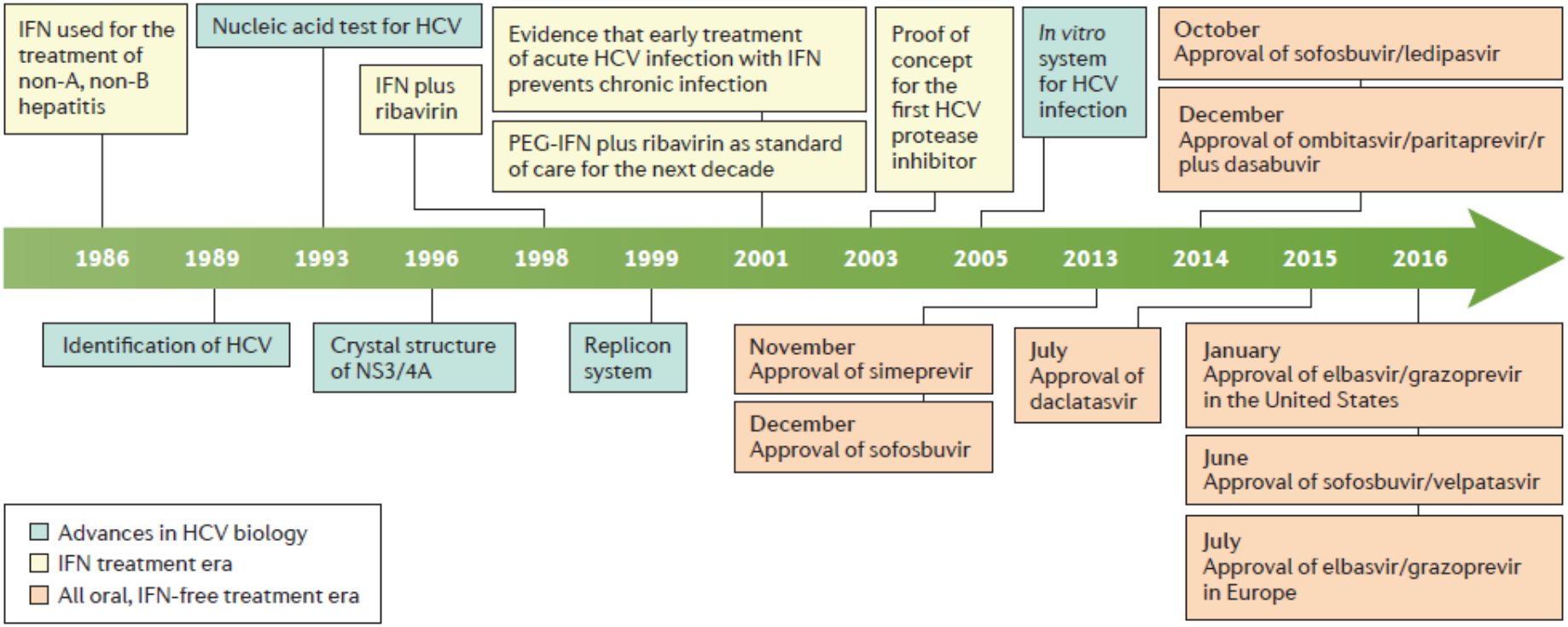


Le Virus de l'Hépatite C



Manns MP, Nature 2017

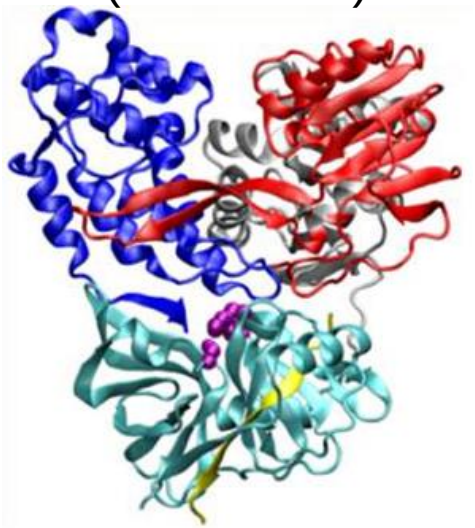
Le chemin parcouru jusqu'aux AAD



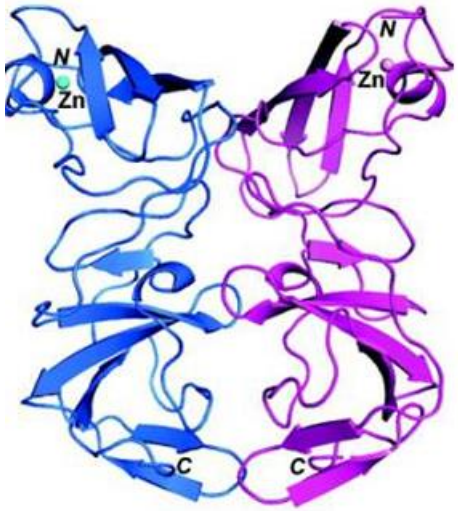
Manns MP, Nature 2017

Les cibles des AAD

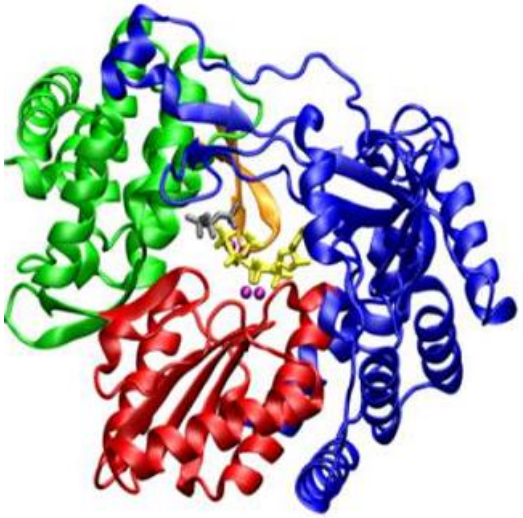
La protéase
(NS3/NS4A)



La phosphoprotéine
(NS5A)



L'ARN polymérase
(NS5B)



Inhibiteurs NS3/NS4A (-PREVIR)

- Simeprevir
- Paritaprevir/ritonavir
- Grazoprevir
- Voxilaprevir
- Glecaprevir

Inhibiteurs NS5A (-ASVIR)

- Daclatasvir
- Ledipasvir
- Ombitasvir
- Elbasvir
- Velpatasvir
- Pibrentasvir

Inhibiteurs NS5B (-BUVIR)

- Sofosbuvir (Nuc)
- Dasabuvir (Non Nuc

Des médicaments très efficaces

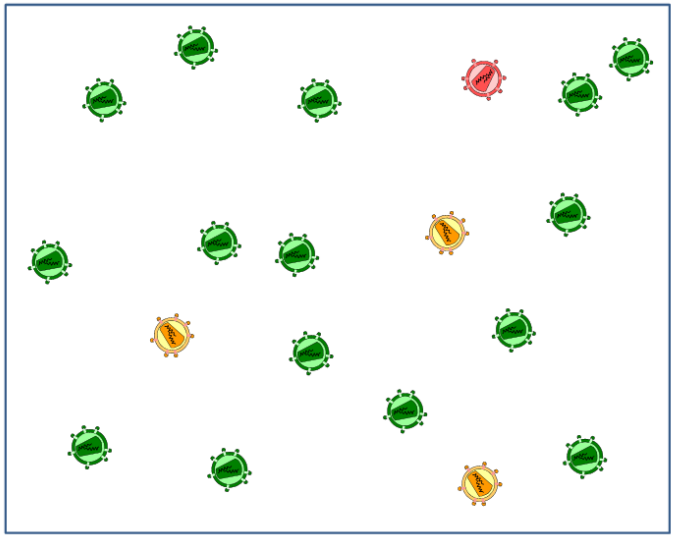
- Une RVS > 95% pour la plupart des schémas thérapeutiques

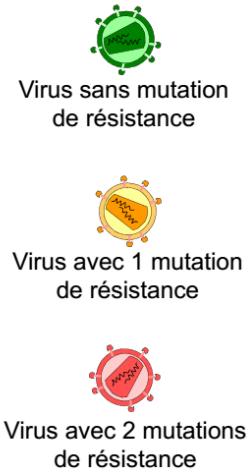
- Des schémas thérapeutiques de plus en plus pangénotypiques
- Causes potentielles d'un échec au traitement:
  - une mauvaise observance
  - des interactions médicamenteuses
  - un arrêt prématuré
  - une ré-infection
  - une résistance virologique

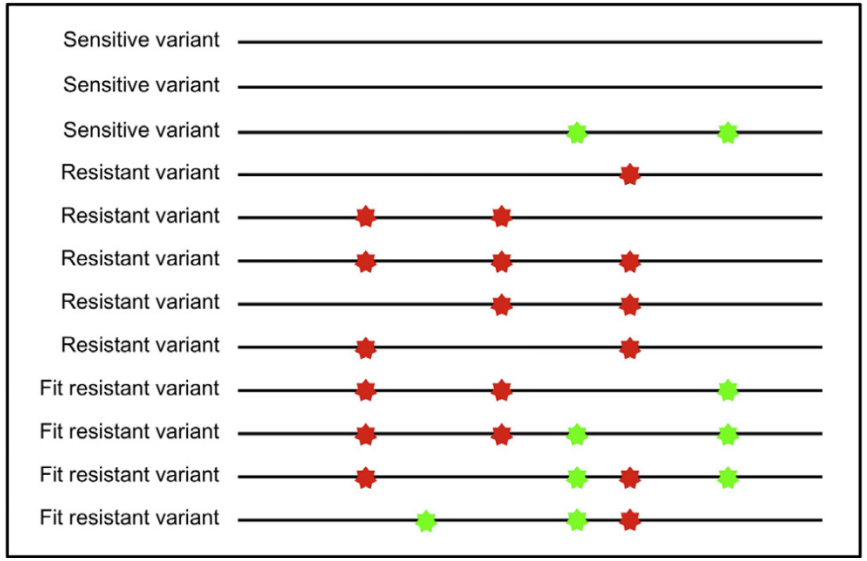
La Résistance du VHC aux AAD

La résistance aux AAD

- Le VHC: un virus hyper-mutant: erreurs de l'ARN polymérase
- Génome viral: environ 9,5 Kb
- Des milliards de virions produits chaque jour
- 1 à 3 erreurs à chaque cycle





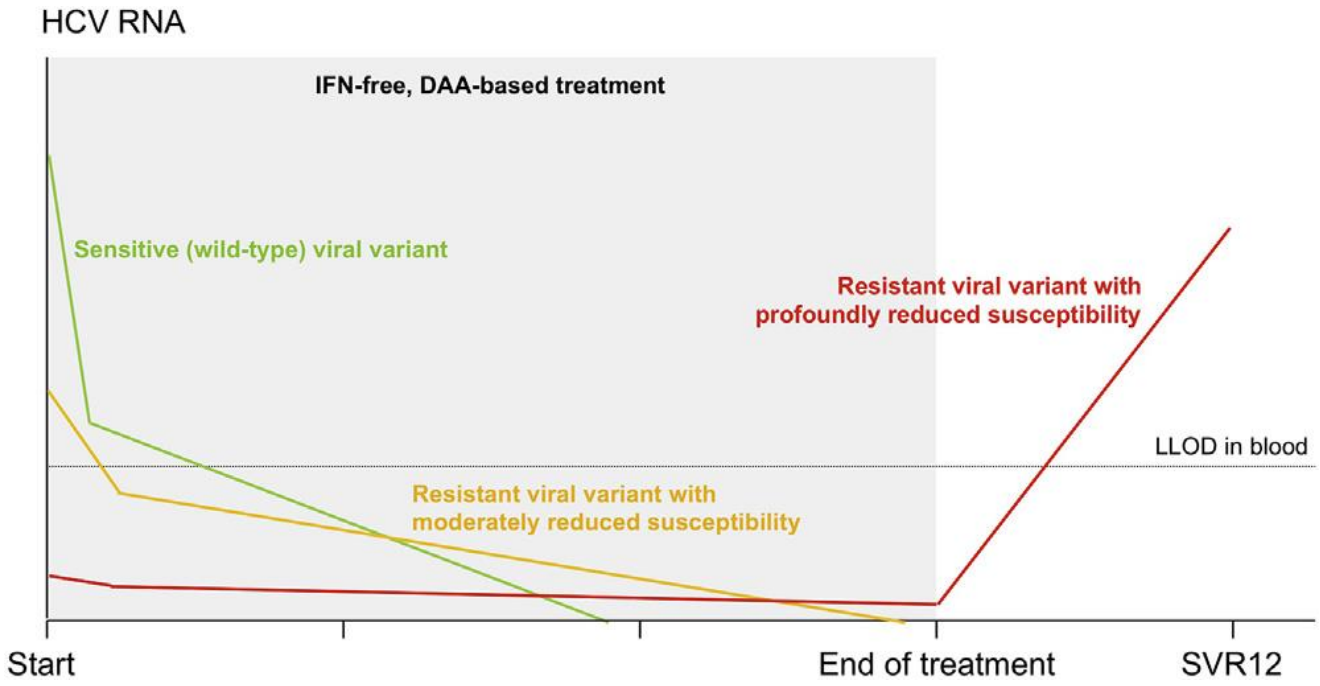


Descamps, 2015

Pawlotsky, 2016

La résistance aux AAD

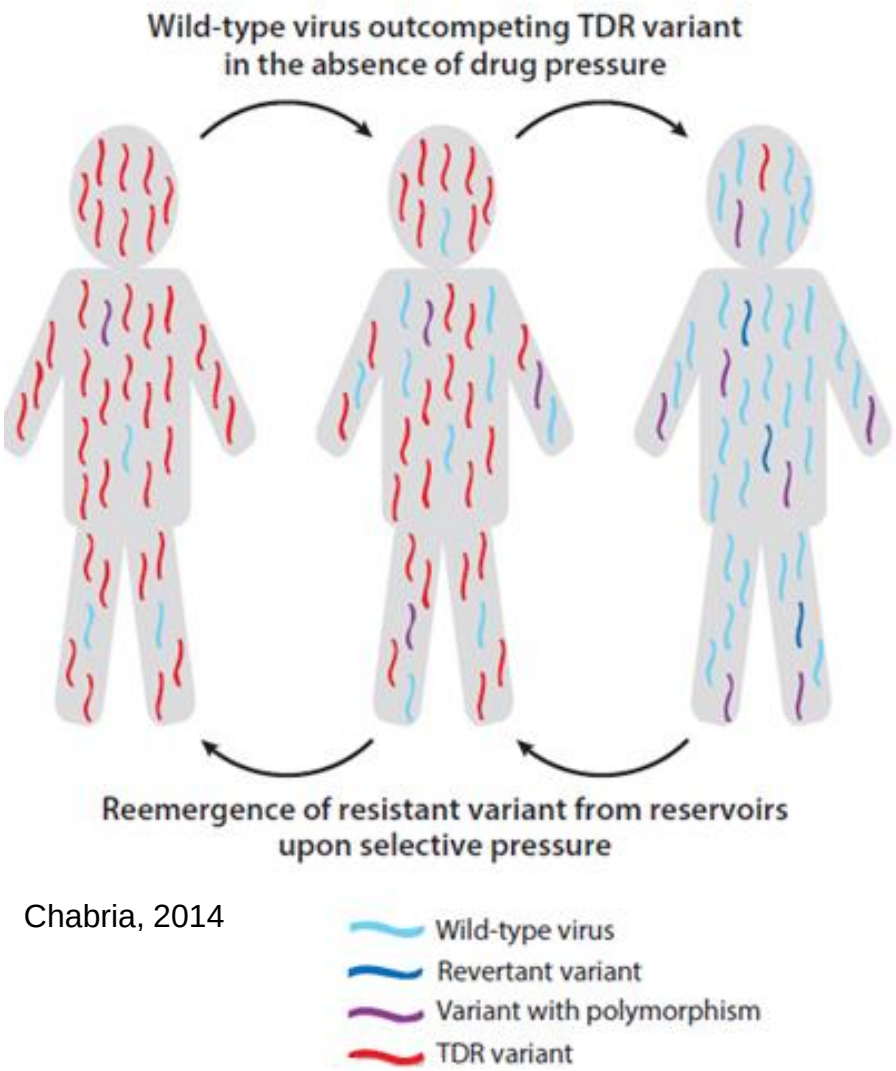
- La pression de sélection des variants résistants
- Suppression incomplète:
  - Défaut de puissance
  - Taux plasmatiques insuffisants
  - Défaut d'observance
  - Pré-existence de résistance



Pawlotsky JM, Gastroenterology 2016

Les mutations de résistance

La dynamique est variable en fonction de la mutation



Chabria, 2014

Une mutation: « un écart » % au virus idéal: peut impacter le pouvoir réplicatif du virus

Les mutants NS5A

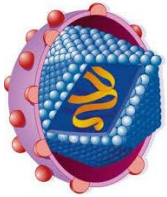
- Persistent chez environ 90 % des patients à S48 et 86 % à S96 après l'échec
- Fitness très important de ces mutants

Les mutants NS5B et NS3

- Faible capacité réplicative
- Disparaissent rapidement

Les mutations de résistance

- **L'impact d'une mutation sur l'issue du traitement peut dépendre:**
  - De la barrière génétique de la molécule
  - Du génotype viral
  - Du schéma thérapeutique (les molécules co-administrées; ribavirine?)
  - Des facteurs liés au patient: cirrhose+++
  - Du « fold change » de diminution de l'activité antivirale
  - De la durée du traitement



- La recherche des mutations ne dirige pas à elle seule, les choix TTT
- Mutation ≠ Résistance

Les mutations de résistance

Les mutations décrites *in vitro* et/ou sélectionnées chez les patients en échec AAD

NS5B

Agent	AA	1a	1b	2	3	4	5	6
Sofosbuvir	159	L159F	L159F	L159F	L159F			
	282	S282T/R	S282T	S282T	S282T	S282T	S282T	
	320	L320I/F/V						
	321	V321A			V321A			
Dasabuvir	314	L314H						
	316	C316Y	C316H/N/Y/W					
	368		S368T					
	411		N411S					
	414	M414I/T/V	M414I/T/V					
	445		C445F/Y					
	446	E446K/Q						
	448	Y448C/H	Y448C/H					
	451	C451R						
	553	A553T	A553V					
	554	G554S	G554S					
	555	Y555H						
	556	S556G/R	S556G/R					
	557	G557R						
	558	G558R	G558R					
	559	D559G/N	D559G/N					
	561	Y561H/N						

AFEF, 2017

- Sofosbuvir: Barrière génétique élevée, sélection très rare en cas d'échec , variants peu fit
- Dasabuvir: Mutations baseline (1-29%, GT1b++) et à l'échec (~70%); impact sur retraitement non connu

Krishnan, 2015

Les mutations de résistance

Les mutations décrites *in vitro* et/ou sélectionnées chez les patients en échec AAD

NS3

Agents	AA	1a	1b	2	3	4	5	6
Inhibiteurs de protéase	36	V36A/C/G/L/M	V36A/C/G/L/M					
	41	Q41R	Q41R					
	43	F43L	F43I/S/V					
	54	T54A/S	T54A/C/G/S					
	55	V55A/I	V55A					
	56	Y56H	Y56H/L	Y56H		Y56H		Y56H
	80	Q80H/K/L/R	Q80H/K/L/R					L80K/Q
	122	S122G/R	S122D/G/I/N/R/T					S122T
	155	R155G/I/K/M/S/T/W	R155C/G/I/K/Q/M/S/T/W					
	156	A156S/T/V	A156G/F/S/T/V					
	158	V158I	V158I					
	168	D168A/C/E/F/G/H/I/K/L/N/T/V/Y	D168A/C/E/F/G/H/I/K/L/N/T/V/Y		Q168R	D168V		D168E/Y
	170	I/V170F/T/V	I/V170A/L/T					I170V
	175		M175L					

AFEF, 2017

- Mutations détectées à baseline (13-30%) et à l'échec (70-90%)
- Positions 80 (+++ GT1a), 155 et 168 surtout
- Disparaissent en quelques mois et souvent indétectables à 2 ans post arrêt

Pawlotsky, 2016

Les mutations de résistance

Les mutations décrites *in vitro* et/ou sélectionnées chez les patients en échec AAD

NS5A

Agents	AA	1a	1b	2	3	4	5	6
Inhibiteurs NS5A	24	K24G/N/R			T24A			Q24H
	26	K26E						
	28	M28A/G/T/S/V	L28M/T	L/F28M/V/S	M28T	L28S/V	L28I	F28L
	29		P29S					
	30	Q30C/D/E/G/H/I/K/L/Q/R/S/T/Y	R30G/H/P/Q/R	L30H/S	A30K/S	L30H		
	31	L31I/F/M/P/V	L31F/I/M/V	L31M/V	L31I/M/V	L31I/M	L31V	L31M/V
	32	P32L/S	P32F/L/S					P32L/S
	38	S38F						
	58	H58D/L/R	P58D/S			T58P/S		T58A/N/S
	62		Q/E62D					
	92	A92K/T	A 92K					
	93	Y93C/F/H/L/N/R/S/T/W	Y93C/H/N/S	Y93H	Y93H	Y93HY93H/R		

AFEF, 2017

- Mutations détectées à baseline (7-16%) et à l'échec (73-89%)
- Positions 28, 30, 31 et 93 surtout
- Fitness très important, persistent longtemps

Krishnan, 2015; Pawlotsky, 2016

Les mutations de résistance

Les mutations décrites *in vitro* et/ou sélectionnées chez les patients en échec AAD

NS5A: fold change variable selon mutation, génotype et molécule

HCV Drug	Fold-Change								
	RASs in HCV Genotype 1a						RASs in HCV Genotype 1b		
	M28T	Q30R	L31M	L31V	Y93H	Y93N	L31V	Y93H	Y93N
Daclatasvir	>100×	>1000×	>100×	>1000×	>1000×	>10,000×	<10×	20×	50×
Elbasvir	20×	>100×	>10×	>100×	>1000×	>1000×	<10×	>100×	NA
Ledipasvir	20×	>100×	>100×	>100×	>1000×	>10,000×	>20×	>100×	NA
Ombitasvir	>1000×	>100×	<3×	>100×	>10,000×	>10,000×	<10×	20×	50×
Pibrentasvir	<3×	<3×	<3×	<3×	<10×	<10×	<3×	<3×	<3×
Ruzasvir[b]	<10×	<10×	<10×	<10×	<10×	<10×	<10×	<10×	<10×
Velpatasvir	<10×	<3×	20×	50×	>100×	>1000×	<10×	<3×	NA

AASLD, 2017

L’impact des mutations de résistance sur les AAD

L'impact sur les schémas thérapeutiques

Les schémas de l'AFEF 2017 (patients naïfs)

Conditions	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Génotype 1			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	A
Pas de cirrhose	Sofosbuvir + Ledipasvir	8	A
Génotype 1b	Grazoprevir + Elbasvir	12	A
Génotype 1 a et ARN VHC < 800 000 UI/ml	Grazoprevir + Elbasvir	12	A
Génotype 1b sans fibrose sévère jamais traités	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir	8	A
Génotype 1b	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir	12	A
Pas de cirrhose	*Glecaprevir + Pibrentasvir*	*8*	*A*
Cirrhose	*Glecaprevir + Pibrentasvir*	*12*	*C*
Génotype 2			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	A
Pas de cirrhose	*Glecaprevir + Pibrentasvir*	*8*	*A*
Génotype 3			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	A
	Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	*8*	*A*
	Glecaprevir + Pibrentasvir	*12*	*A*
Génotype 4			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	A
Jamais traité	Grazoprevir + Elbasvir	12	B
Pas de cirrhose	*Glecaprevir + Pibrentasvir*	*8*	*B*
Génotype 5 & 6			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	B
Pas de cirrhose	*Glecaprevir + Pibrentasvir*	*8*	*C*

AFEF, 2017

L'impact sur les schémas thérapeutiques

Les schémas de l'AFEF 2017 (patients en échec de traitement)

Conditions	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Echec d'un traitement sans anti-NS5A			
	Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine	12	AE
	Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	*12*	*A*
	Glecaprevir + Pibrentasvir	*12*	*B*
Echec d'un traitement avec anti-NS5A			
Génotype 1 et 4	Sofosbuvir + Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine	16	C
	Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	*12*	*A*
	Glecaprevir + Pibrentasvir	*12*	*B*
Génotype 3 cirrhose	*Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir + ribavirine*	*12*	*AE*

AFEF, 2017

L'impact sur les schémas thérapeutiques

Sofusbuvir + Daclatasvir

- Traitement beaucoup utilisé dans les recos antérieures
- Données génotype 1: pas d'impact des mutations NS5A sur la RVS
- Données génotype 3 (RVS global 89% sans ribavirine; impact cirrhose+++ (97% vs 58%)
- Y93H à Baseline associée à ↓ RVS (67% et 25%)

McPhee, 2015; Nelson, 2015; Leroy, 2016

L'impact sur les schémas thérapeutiques

Sofosbuvir + Ledipasvir

- Indiqué essentiellement dans le traitement du génotype 1
- Données globales: impact modéré des mutations NS5A sur RVS (93% vs 98%)
- Effet sur RVS surtout marqué pour le génotype 1a (90-92% vs 98%)
- Facteurs associés à l'impact
  - Mutations de haut niveau de résistance (>100-fold: Q30H/R, L31M/V et Y93C/H/N) chez le génotype 1a
  - Durée de traitement courte (8 et 12 semaines vs 24 semaines)

Sarrazin, 2016; Zeuzem, 2017

L'impact sur les schémas thérapeutiques

Elbasvir + Grazoprevir

- Indiqué dans le traitement des génotypes 1 et 4
- Mutations NS3: aucun impact sur RVS
- Mutations NS5A: aucun impact sur génotype RVS GT 1b
- Génotype 1a (sans ribavirine), mutations NS5A (28, 30, 31 93): ↓ RVS (58% vs 98% pour naïfs; 29% vs 97% pour prétraités)

Zeuzem, 2015; Jacobson, 2016

L'impact sur les schémas thérapeutiques

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir

- Indiqué dans le traitement du génotype 1 (notamment 1b)
- Aucun impact mutations NS5B
- Aucun impact des mutations NS5A
- Aucun impact des mutations NS3 (**y compris Q80K**)
- Patients GT1a sans cirrhose (12 sem+riba) et avec cirrhose (24 sem+riba): pas d'impact démontré
- Non recommandé seul en retraitement après un échec AAD

Krishnan, 2015; Sulkowski, CROI 2016

L'impact sur les schémas thérapeutiques

Sofosbuvir + Velpatasvir

- Schéma pangénotypique, patients naïfs ou prétraités, avec ou sans cirrhose
- Mutations NS5A: pas d'impact sur la SVR pour les génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 (+/- cirrhose compensée)
- Cirrhosé décompensée: 80% vs 96% (12 sem sans riba), 100% vs 98% (12 sem+ riba); 90 vs 98% (24 sem sans riba)
- Génotype 3: la Y93H entraîne ↓ SVR (84% versus 97%); impact de la cirrhose
- Impact de l'ajout de la ribavirine non évalué, en présence de Y93H chez le génotype 3

Foster, 2015; Hézode, 2016; Curry, 2015

L'impact sur les schémas thérapeutiques

Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir

- Schéma pangénotypique, patients en échec d'un traitement AAD
- Mutations NS5A, NS3 et NS5B: pas d'impact sur la SVR
- La recherche des mutations avant traitement n'influence pas la SVR

Bourlière, 2017

L'impact sur les schémas thérapeutiques

Glecaprevir + Pibrentasvir

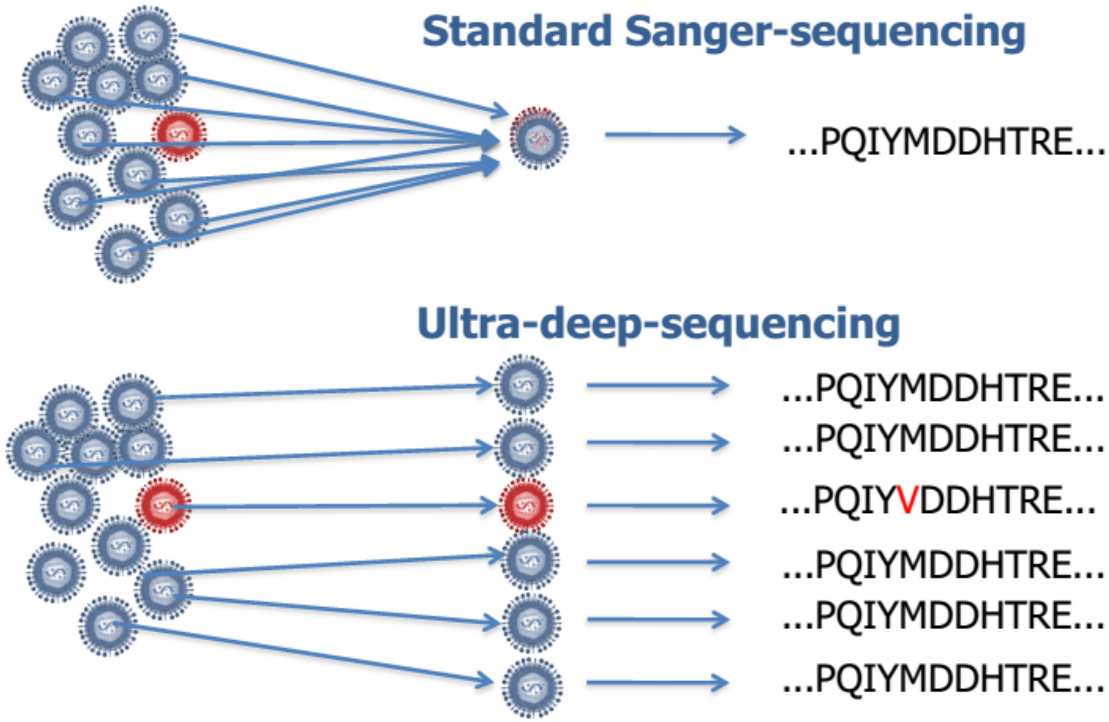
- Schéma pangénotypique
- Mutations baseline: pas d'impact sur RVS pour génotypes 1, 2, 4, 5 et 6
- Génotype 3, patients naïfs sans cirrhose: 10% de mutation A30K avec 78% de RVS (traitement 8 semaines); Impact en présence de cirrhose???
- RVS obtenue chez tous les patients génotype 3 présentant une Y93H, avant le traitement
- Attention accumulation mutations NS3 + NS5A???

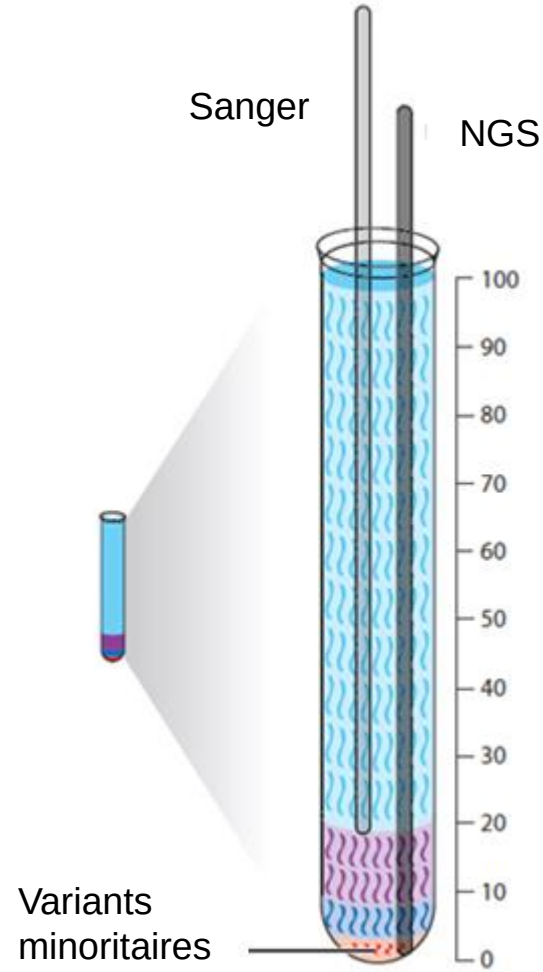
Asselah, 2016; Zeuzem 2016; Forns, 2017; Foster 2017; Kwo, 2017; Krishnan 2017

Recherche des mutations de résistance et Recommandations

Détection de la résistance aux AAD

En pratique clinique: méthodes génotypiques = Séquençage (Sanger ou NGS)





Seuil cliniquement pertinent: ~ 15% (Pawlotsky JM, Gastroenterology 2016)

Détection de la résistance aux AAD

Des obstacles…

- Essentiellement des techniques “maison“
- La recherche peut s’avérer techniquement difficil particulier pour certains génotypes et sous-types (Echecs nçage, plusieurs tentatives)
- Pratiquement pas de tests st s commercialisés
- Pas de consens prétation des résultats

Une pensée à notre équipe technique

Recommandations

Patients naïfs

1. Chez les patients qui n'ont jamais été traités par agent antiviral direct, il n'est pas recommandé de réaliser de recherche de mutations de résistance (A)

AFEF, 2017

Systematic testing for HCV resistance prior to treatment is not recommended. Indeed, this obligation would seriously limit access to care and treatment regimens can be optimized without this information

Physicians who have easy access to a reliable test assessing HCV resistance to NS5A inhibitors can use these results to guide their decisions (reporting RAS as "present" or "absent")

EASL, 2016

Recommandations

Patients en échec

1. En cas d'échec à un traitement par agent antiviral direct, il est recommandé de reprendre précisément l'historique du traitement (observance, interactions médicamenteuses, schéma non optimal, arrêt prématuré) ou d'identifier une ré-infection virale (AE)
2. Il est recommandé de discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire les dossiers des patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct (AE)
3. En cas d'échec à un traitement par agent antiviral direct, il est recommandé de faire une évaluation des mutations de résistance (RAS) au plus près de l'initiation d'un nouveau traitement, s'il est envisagé (AE)

Recommandations

Recherche de mutations NS5A selon l'AASLD

Schéma thérapeutique	GT 1 b TN ou TE	GT 1 a TN	GT 1 a TE (sans cirrhose)	GT 1 a TN (cirrhose)	GT 3 TN/TE (+/- cirrhose)
Ledipasvir/sofosbuvir	**Non**	**Non**	**Oui**	**Oui**	NA
Elbasvir/grazoprevir	**Non**	**Oui**	**Oui**	**Oui**	NA
Sofosbuvir/velpatasvir	**Non**	**Non**	**Non**	**Non**	**Oui**
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir ± ribavirin	**Non**	**Non**	**Non**	**Non**	NA

Sofosbuvir/velpatasvir (génotypes 1,2,4,5,6): **Non**

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (génotypes 1-6): **Non**

Glecaprevir/pibrentasvir (génotypes 1-6): **Non**

AASLD, 2017

A propos d'un cas…

Mr X, âgé de 52 ans
BMI: 25; Alcool, Tabac, drogues: non
Hémophilie A mineure
Infection VIH+ depuis 1985, indétectable depuis 2010 et actuellement sous TDF-FTC-RAL

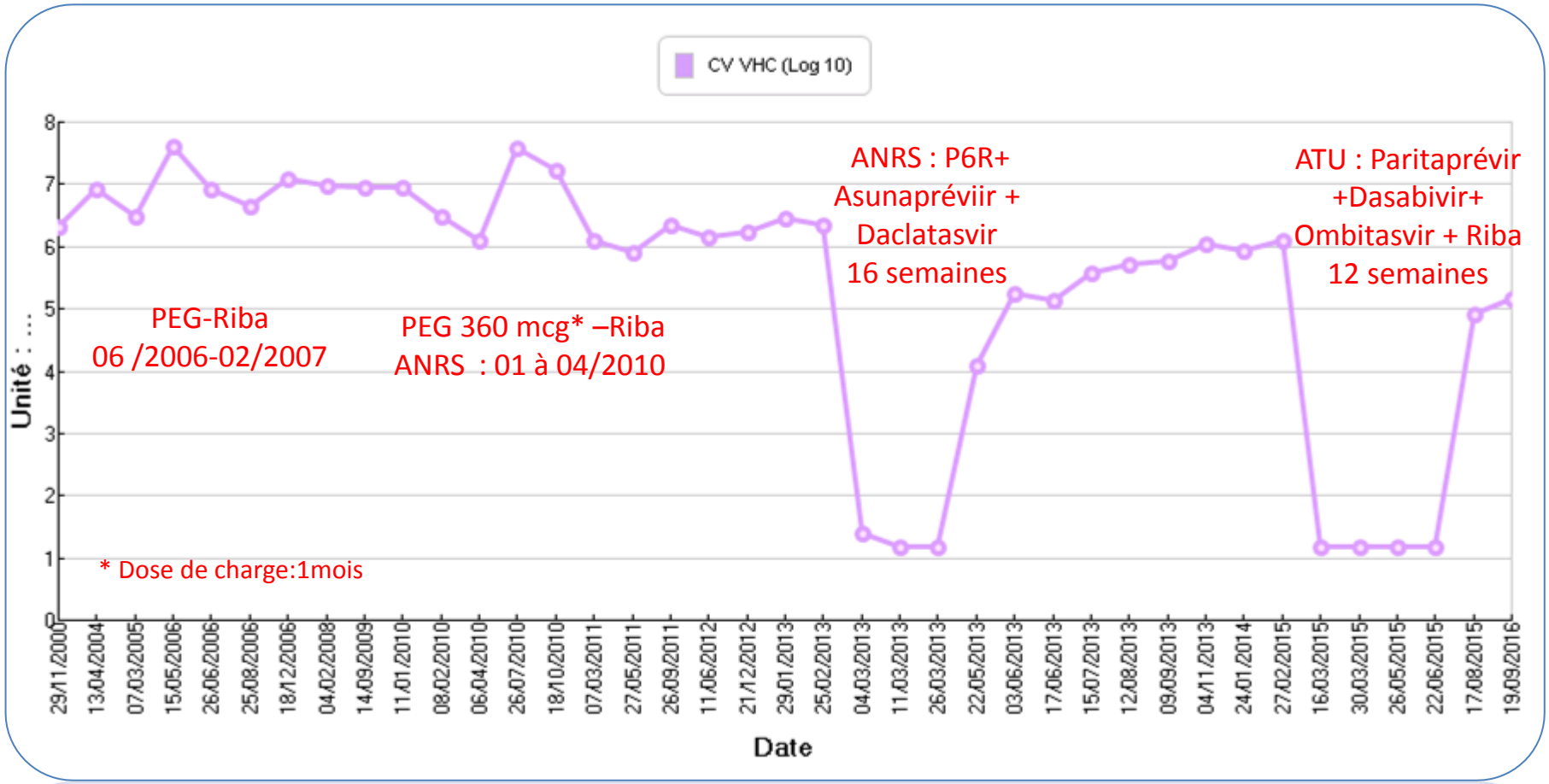
VHC: infection depuis 1985, Génotype 1a
Pas de Cirrhose

Traitements VHC reçus

1. Interféron pégylé+Ribavirine: Fév 2006-Fév 2007, Echec
2. Interféron pégylé+Ribavirine: Jan 2010-Avril 2010, Echec
3. Interféron pégylé+Ribavirine+Daclatasvir+Asunaprevir: Jan-Mai 2013, Echappement
4. Paritaprevir/ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir+Ribavirine: Fév-Mai 2015, Rechute

A propos d'un cas…

Recap VHC (by courtesy of Dr F. Ajana)



A propos d'un cas…

Recherche de mutations de résistance

Prélèvement du 09/11/2015

Cibles	Mutations	Interprétation molécules
NS3	D168T	Asunaprevir **R** Grazoprevir **I** Paritaprevir **S** Simeprevir **R**
NS5A	Y93N	Daclatasvir **R** Elbasvir **R** Ledipasvir **R** Ombitasir **R** Velpatasvir **R**
NS5B	C316Y	Sofosbuvir **S** Dasabuvir **R**

Prélèvement du 30/01/2017: même profil sur NS3 et NS5A

A propos d’un cas…

Aux dernières nouvelles

Demande de Voxilaprevir en ATU refusée par Gilead

En attente de l’AMM

Merci