

VIH - RESISTANCES

Le VIH fait de la résistance

Philippe Clevenbergh

service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Saint-Antoine (Paris)

**Phenotypic or
genotypic
resistance
testing for
choosing
antiretroviral
therapy after
treatment
failure : a
randomized
trial**

Meynard J.L.,
Vray M.,
Morand-Joubert
L., Race E.,
Descamps D.,
Peytavin G.,
Matheron S.,
Lamotte C.,
Guiramand S.,
Costagliola D.,
Brun-Vézinet
F., Clavel F.,
Girard P.-M.
for the Narval
Trial Group
AIDS, 2002,
16, 727-736

Tests de résistance: deux études apportent une pièce majeure à un débat désormais scientifico-industriel : faut-il avoir recours aux tests de résistance du VIH (génotype/phénotype)? Question en suspens : ce recours, s'il en faut, est-il coût-efficace ?

La combinaison de molécules antirétrovirales (ARV) a permis une diminution notable de la morbidité et de la mortalité liées à

l'infection par le VIH. Néanmoins, ce traitement est inefficace chez de nombreux patients, ce qui s'accompagne du développement de virus résistants aux antirétroviraux, rendant encore moins efficaces les traitements ultérieurs. Des études rétrospectives ont établi une relation entre résistance à l'instauration d'un traitement et réponse virologique à ce traitement. Certaines études prospectives^{1,2} ont montré que l'utilisation de tests de résistance permettait de mieux choisir le traitement de relais en cas d'échec virologique. Le bénéfice était démontré à court terme.

Il existe deux types de tests de résistance : l'analyse phénotypique et l'analyse génotypique. Le phénotype analyse directement la diminution de la sensibilité d'une souche virale aux ARV in vitro. Le génotype met en évidence des mutations associées à la résistance aux ARV. Il s'agit d'une analyse indirecte nécessitant une interprétation de la séquence génétique. Un grand nombre de mutations ont été identifiées, ce qui rend cette interprétation complexe. En ce début d'année 2002, les études évaluant l'intérêt des tests de résistance qui n'avaient été présentées que sous forme de communication aux congrès ont été publiées dans *AIDS*. Elles montrent un intérêt plus ou moins important pour l'utilisation de ces tests et, surtout, en révèlent les limites.

Narval est une étude française prospective randomisée multicentrique, évaluant le bénéfice de l'utilisation d'un test de résistance phénotypique par rapport à un test de résistance génotypique par rapport à l'absence d'utilisation d'un test de résistance. Les patients ayant une charge virale > 1000 copies/ml sous un traitement inchangé depuis au moins 3 mois et ayant été exposés à au moins un inhibiteur de protéase (IP) ont été assignés aux bras génotype (G), phénotype (P) ou "traitement selon les recommandations" (TSR). Les inclusions ont été stratifiées en fonction de la charge virale $>$ ou < 5000 copies/ml, et de l'utilisation préalable d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), d'abacavir, d'amprénavir, ou de l'association saquinavir/ritonavir. Au jour zéro (J0), le traitement a été modifié en fonction des informations disponibles selon le bras de randomisation.

L'analyse principale consistait dans l'évolution de la charge virale à la 12^e semaine (S12) (chute de la charge virale et pourcentage de patients ayant une charge virale (CV) < 200 copies/ml). Des tests de résistance supplémentaires : génotype et/ou phénotype ont été réalisés à S12 et à S24 chez les patients n'ayant pas une réponse virologique satisfaisante. La durée du suivi a été de 48 semaines. En cas de combinaisons INNTI et IP, un dosage plasmatique de l'IP a été réalisé à S2, avec ajustement

possible de la dose à S4.

Cinq cent quarante-deux patients dans 46 centres ont été inclus d'avril à octobre 1999 : 190 bras P, 192 bras G, et 160 bras TSR. Les caractéristiques de base étaient similaires pour les patients des 3 bras. Ces patients avaient été fortement exposés aux ARV (médiane 6 ARV), 35% d'entre eux ayant été exposés antérieurement à un seul IP. Les tests de résistance à *baseline* montraient des différences notables dans l'interprétation de la sensibilité à divers ARV : le génotype donne résistants le d4T, l'AZT, l'abacavir et l'amprénavir plus souvent que le phénotype, l'inverse étant vrai pour le 3TC. En conséquence, l'abacavir a été moins souvent prescrit dans le groupe G et le 3TC dans le groupe P, comparé aux autres groupes. La ddi et la d4T ont été plus souvent prescrits dans les bras P ou G que dans le bras TSR. Les cliniciens ont suivi l'interprétation des tests de résistance dans plus de 80% des cas.

A S12, 35% des patients du bras P, 44% du bras G et 36% du bras TSR avaient une CV < 200 copies/ml, sans différence statistiquement significative. La réponse virologique était par contre affectée par la charge virale de départ < 5000 copies/ml (61% patients < 200 cp/ml), et l'exposition préalable à certains ARV chez les patients qui avaient une CV > 5000 cp/ml à J0 (38% *versus* 18%). En analysant les patients ayant une charge virale indétectable à S12 et à S24, un bénéfice significatif a été noté en faveur du groupe G (31%) *versus* le groupe TSR (22%, $p = 0,052$). Il n'y avait pas de différence significative entre les bras P et TSR ou entre P et G.

Pour les patients n'ayant été exposés qu'à un IP, un bénéfice pour le génotype a été montré à S12 : 65% patients indétectables dans le groupe G *versus* 45% dans le groupe TSR ($p = 0,022$). Chez les patients plus exposés aux IP, ce bénéfice n'était pas retrouvé, pas plus d'ailleurs qu'en utilisant le phénotype, quel qu'ait été le degré de prétraitement.

Le pourcentage de patients ayant des concentrations "adéquates" à S2 se situait aux alentours de 30% dans les 3 bras pour monter à 72% dans le bras G, significativement plus que dans le bras TSR (57%, $p = 0,008$) à S12. Les auteurs concluent en l'absence de bénéfice à l'utilisation des tests de résistance P ou G chez les patients très prétraités. Un bénéfice en faveur de l'utilisation du génotype *vs* TSR a été montré chez les patients moins pré-exposés aux IP.

Les auteurs attribuent l'absence de bénéfice des tests de résistance à l'exposition importante des patients aux ARV avec absence de molécule de "secours". Les patients des bras "résistance" ont néanmoins eu plus de drogues recyclées, c'est-à-dire des molécules déjà prescrites dans la passé et

réutilisées, ce qui pourrait constituer un avantage par rapport à l'introduction de nouvelles molécules, comme cela a été fait dans le bras TSR. L'absence de bénéfice du phénotype par rapport au génotype est attribuée aux difficultés de l'interprétation du phénotype. Les auteurs concluent que l'utilisation des tests de résistance est influencée par de nombreux facteurs : les antécédents thérapeutiques, la stratégie thérapeutique de mise à cette période, la disponibilité d'ARV efficaces, les données pharmacologiques, et l'interprétation des tests de résistance. Le bénéfice de l'utilisation d'un test de résistance observé pour les patients peu exposés aux ARV n'est pas démontré pour les patients multitraités.

Cette étude illustre la difficulté de l'interprétation des tests de résistance et la nécessité d'obtenir une corrélation viro-clinique pour la définition des seuils phénotypiques et des mutations de résistance. C'est d'ailleurs ce qui a été fait dans l'analyse rétrospective du bras contrôle permettant de définir les mutations responsables de la résistance au d4T, à l'abacavir ou à l'amprénavir³. On attend aussi des améliorations importantes dans l'interprétation du phénotype⁴. Dans l'essai VIRA 3001, en analyse en intention de traiter, les patients du bras P reçoivent plus de drogues actives que les patients du bras TSR et ont une meilleure évolution virologique⁵.

La difficulté de prescrire des molécules encore efficaces diminue l'intérêt des tests de résistance chez les patients multitraités.

L'essai Génophar⁶ a cependant montré que l'avis expert (absent dans Narval) permettait, associé à un génotype, l'obtention d'une charge virale < 200 copies chez environ 60% de patients multitraités. Il serait intéressant de savoir si certains centres sont plus performants que d'autres et, si c'est le cas, quelles en sont les raisons (notamment l'accès à un staff de discussion des patients "difficiles à traiter"). L'intérêt de l'avis expert a été montré clairement dans l'essai espagnol Havana⁷, où il est pratiquement aussi important que celui lié à l'utilisation du test de résistance.

Notons enfin que les concentrations plasmatiques "seuil" pour amprénavir et saquinavir utilisées dans l'essai étaient nettement moins importantes que celles actuellement recommandées par le rapport Delfraissy⁸. La composante "pharmacologique" de l'échec virologique serait aussi intéressante à connaître dans Narval. Il est probable que l'utilisation des tests de résistance va encore faire de grands progrès. Conscient de ses limitations⁹, le "standard of care" actuel est cependant le test de résistance, en le plaçant dans la perspective globale du patient et des traitements, et en ayant une attente raisonnable du bénéfice de ce test^{8,10}.

Argenta est un étude prospective randomisée monocentrique italienne, évaluant l'impact de l'adhérence du patient et de l'utilisation du test de résistance génotypique sur la réponse virologique et immunologique. Les patients ayant une charge virale VIH > 2000 copies/ml malgré un traitement d'au moins 2 mois par au moins 3 ARV ont été randomisés dans 2 bras : "avis expert et traitement selon les recommandations (AE + TSR)" *versus* "avis expert bénéficiant des informations du génotype (AE + G)". En l'absence de réponse virologique à S12, un autre test de résistance était pratiqué, dont les patients du bras AE + TSR pouvaient aussi bénéficier si leur clinicien le souhaitait. L'analyse principale consistait dans l'évolution de la charge virale et des CD4 à S12 et S24.

A *baseline*, les patients des deux bras ont dû remplir un auto-questionnaire sur leur adhérence au traitement. Les patients n'ayant pas pris une dose pendant la dernière semaine avant complétion du questionnaire ont été classés "non-observants". Les patients n'ayant pas oublié de dose ou dont l'oubli était antérieur à la dernière semaine ont été classés "observants". D'avril 1999 à février 2000, 174 patients ont été inclus : 85 dans le bras AE + G et 89 dans le bras AE + TSR. Les caractéristiques de base étaient similaires dans les 2 bras, sauf pour une plus grande proportion d'usagers de drogues par voie intraveineuse dans le bras AE + TSR et de mutations de résistance dans le bras AE + G. Sur les 127 auto-questionnaires analysables à J0, 43% patients étaient classés "non-observants", avec une répartition égale dans les bras AE + G et AE + TSR. Le nouveau traitement comportait une moyenne de 3 ARV dans les 2 bras. Il y avait une tendance non significative à une plus grande utilisation de nouvelles molécules dans le bras AE + G. Le nombre de molécules actives (ARV auxquels le génotype ne montre pas de mutations de résistance) prescrites était identique dans les 2 bras : en moyenne 2. Cependant, le nombre de molécules actives augmentait de manière plus importante lors de l'utilisation d'un nouveau test de résistance dans le bras AE + G à S12 et S24. Une minorité de patients AE + TSR ont "switché" vers le bras AE + G.

En intention de traiter, 12% des patients dans le bras AE + TSR et 27% des patients dans le bras AE + G ont une CV < 500 cp/ml ($p = 0,01$) à S12 et 17% *versus* 21% dans les bras AE + TSR et AE + G respectivement à S24. Le génotype montre un bénéfice chez les patients ayant une CV < 10000 cp/ml à J0. En combinant les 2 bras, la proportion de patients ayant une CV < 500 cp/ml est de 23% en cas d'échec de première ligne *vs* 10% en cas d'échec de deuxième ligne et plus à S12 (23% *vs* 5% à S24, $p = 0,007$). A S12, 29% patients observants *vs* 13% des patients non-observants obtiennent une CV < 500 cp/ml. Une

différence significative dans l'évolution des CD4 a aussi été notée entre les patients observants (+62 cellules/mcL) et non-observants (-13 cellules /mcL) ($p < 0,01$) à S24.

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de succès virologique à S24 sont : avoir eu au moins une fois une charge virale indétectable, la charge virale à J0 et le nombre d'échecs thérapeutiques antérieurs. Les auteurs concluent que le test génotypique est utile à S12 mais perd son intérêt à S24. Dans l'étude GART, le bénéfice diminuait aussi après S12. Les différences d'Argenta par rapport à Viradapt et GART résident dans la population de patients, plus exposée aux ARV (notamment aux INNTI). Dans Argenta, l'avis expert était dispensé dans les 2 bras ; dans GART, il était réservé au bras G. La perte du bénéfice de l'utilisation du génotype avec le temps est attribuée au plus grand nombre de mutations à baseline dans le bras G, diminuant les possibilités thérapeutiques ultérieures. L'importance de l'observance a été mise en évidence tant pour l'évolution virologique que pour le gain en CD4. Les patients adhérents bénéficiant d'un génotype ont la meilleure évolution pour ces 2 paramètres. Le fait d'avoir pu au moins une fois obtenir une CV indétectable est aussi un facteur prédictif de succès, probablement en reflétant un certain degré d'observance, ou suite à un moindre risque d'avoir des mutants résistants archivés. Le bénéfice du génotype est aussi plus franc lorsqu'on s'adresse à des patients ayant une CV à *baseline* < 10000 cp/ml (log 4), ce qui doit faire envisager le changement de traitement à charge virale basse.

Contrairement au gain virologique, l'augmentation des CD4 n'était pas influencée par le bras de randomisation. Ceci peut être dû au fait qu'un virus muté est moins apte à se répliquer et moins cytopathogène. Par contre, une relation entre meilleure adhérence et augmentation des CD4 a été montrée. Ce pourrait être dû au maintien d'une pression de sélection thérapeutique plus bénéfique sur la destruction des CD4 que sur la suppression de la réplication du VIH, que ce soit par la sélection de virus moins cytopathogènes ou par une action inhibitrice directe des IP sur l'apoptose des CD4.

Dans cette étude comme dans Narval, le bénéfice de l'utilisation du génotype est limité chez les patients multitraités. Le faible pourcentage de patients indétectables dans les deux bras contraste avec d'autres études plus récentes et est sans doute lié à l'indisponibilité de drogues actives. Le pourcentage de patients considérés "non-observants" est aussi particulièrement important. Il est regrettable que le recueil de l'observance n'ait été fait qu'à baseline et non au décours de l'étude.

Il ressort néanmoins de cette étude que l'observance est un

facteur clé dans l'évolution virologique. Comme pour Narval, il apparaît que le test de résistance doit s'intégrer dans une prise en charge globale où la compliance n'est pas le moindre des facteurs à prendre en compte. Une corrélation nette avait d'ailleurs déjà été établie entre l'adhérence au traitement et le risque d'échec virologique dans une étude prospective utilisant les bouchons-compteurs¹¹.

1 - Durant J, Clevenbergh P, Halfon P et al.

"Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy : the VIRADAPT randomised controlled trial"

Lancet, 1999, 353, 2195-9

2 - Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN et al.

"A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy"

AIDS, 2000, 14, F83-93

3 - Costagliola D, Descamps D, Calvez V

"Presence of thymidine-associated mutations and response to d4T, abacavir and ddI in the control arm of the Narval ANRS 088 trial"

8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

February 4-8, 2001 ; Chicago, Illinois. Abstract 450

4 - Harrigan PR, Montaner JSG, Wegner SA et al.

"World-wide variation in HIV-1 phenotypic susceptibility in untreated individuals : biologically relevant values for resistance testing"

AIDS, 2001, 15, 1671-7

5 - Cohen CJ, Hunt S, Sension M et al.

"A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy"

AIDS, 2002, 16, 579-88

6 - Bossi P, Peytavin G, Delaugerre C et al.

"Genophar : a randomized study of plasmatic drug measurements associated with genotypic resistance testing in patients failing antiretroviral therapy"

9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Seattle, Feb 2002, poster 585-T

7 - Tural C, Ruiz L, Holtzer C et al.

"Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice : the Havana trial"

AIDS, 2002, 16, 209-18

8 - Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH

Rapport 2000 sous la direction du Pr Jean-François Delfraissy

Ministère de l'emploi et de la solidarité, secrétariat d'Etat à la santé et à l'action sociale Paris,

Flammarion Médecine-Sciences, 2000

9 - Clevenbergh P, Blaise P, Okome Nkoumou M, Dellamonica P

"L'analyse génotypique de la résistance aux antirétroviraux"

Médecine Thérapeutique, 2002, 8, spécial 1, 36-41

10 - The EuroGuidelines Group for HIV Resistance

"Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management : recommendations for the European setting"

AIDS, 2001, 15, 309-20

11 - Paterson DL, Swindells S, Mohr J et al.

"Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection"

Ann Intern Med, 2000, 133, 21-30