



Revue critique  
de l'actualité scientifique internationale  
sur le VIH  
et les virus des hépatites

n°106 - janvier-mars 03

VIH - ETATS-UNIS

# Le point sur l'évolution de la résistance aux antirétroviraux

**Jean-Luc Meynard**

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

**Evolving patterns of HIV-1 resistance to antiretroviral agents in newly infected individuals**      **Antiretroviral drug resistance among patients recently infected with HIV**  
Little S.J., Simon V., Vanderhoeven J., Hurley A., Ramratnam B., Louie M., Dawson K., Parkin N., Boden D., Markowitz M.      Holte S., Routy J.-P., Daar E.S., Markowitz M., Collier A.C., Koup R.A., Mellors J.W., Connick E., Conway B., Kilby M., Wang L., Whitcomb J.M., Hellmann N.S., Richman D.D.  
AIDS, 2002, 16, 1511-1519      The New England Journal of Medicine, 2002, 347, 6,

**Deux études américaines font le point sur l'épidémiologie actuelle de la résistance aux antirétroviraux - avec des résultats peu extrapolables géographiquement. Et l'une d'elles pose la question de l'utilisation des tests génotypiques lors de la mise en route d'un traitement de primo-infection.**

Plusieurs études ont montré un bénéfice de l'utilisation des tests de résistance génotypique aux antirétroviraux pour le choix d'un traitement antirétroviral chez des patients en échec, et ces derniers sont largement utilisés dans cette situation<sup>1</sup>. Régulièrement, des données épidémiologiques sur la résistance aux antirétroviraux sont rapportées chez des patients nouvellement infectés ou au cours d'une primo-infection, avec des chiffres pouvant être variables en fonction de la technique utilisée ou l'origine géographique des patients. Jusqu'à présent, il n'est pas recommandé de réaliser un test de résistance dans cette situation - sauf à visée épidémiologique. Les deux articles présentés dans cette analyse ont le mérite de faire le point sur l'épidémiologie actuelle de la résistance aux antirétroviraux, et l'un d'eux pose également la question de l'intérêt d'utiliser ces tests pour mettre en route d'un traitement antirétroviral lors de la mise en évidence d'une infection récente par le VIH.

La première étude, réalisée par l'équipe de D. Richman à San Diego, est rétrospective, portant sur 377 patients recrutés entre 1995 et 2000.

L'objectif de ce travail était de déterminer la prévalence de la résistance aux antirétroviraux chez les patients présentant une infection récente par le VIH dans 10 villes nord-américaines, et également d'étudier l'impact de cette résistance chez les patients à qui un traitement antirétroviral a été proposé. Pour être inclus, les patients devaient avoir présenté une séroconversion pour le VIH depuis moins de 12 mois. Les caractéristiques des 377 patients à l'inclusion sont classiques, avec des CD4 à 489/mm<sup>3</sup> et une charge virale à 4,8 log. Le mode de transmission du VIH est sexuel dans 77% des cas, et le délai médian estimé entre l'infection et la réalisation du test de résistance est de 71 jours (0-453). L'analyse de la résistance a été réalisée par un test phénotypique (PhenoSense, Virologic). En raison de seuils conférant une résistance aux

antirétroviraux non consensus, trois ratios différents ont été évalués dans cette étude en fonction du rapport entre l'IC<sub>50</sub> du virus du patient et l'IC<sub>50</sub> du virus de référence ( $\geq 2,5$ ,  $\geq 5$ ,  $\geq 10$ ).

La proportion de patients infectés avec un virus résistant ( $>5$  ou  $> 10$ ) a augmenté significativement entre 1998 et 1999. Cette augmentation de la résistance est retrouvée pour les inhibiteurs de protéase et les analogues non nucléosidiques. Six pour cent des patients ont été infectés avec un virus résistant ( $\geq 10$ ) à une ou plusieurs molécules. La transmission de virus résistants a augmenté dans la période 1999-2000 par rapport à celle de 1995-1996 (3,4% à 12,4% ;  $p = 0,002$ ). Une multirésistance (définie par une résistance phénotypique  $>10$  pour au moins deux classes d'antirétroviraux) a également augmenté de 1,1 à 6,2%. Ces données sont confirmées par l'analyse de la résistance par un test génotypique, puisque le pourcentage de patients présentant une ou plusieurs mutations majeures était globalement de 12%, passant de 9% (1995-1998) à 22,7% pour la période 1999-2000, alors que la prévalence d'une résistance à plusieurs classes d'antirétroviraux est passée de 3,8% à 10,2%.

L'analyse de la réponse au traitement a pu être évaluée chez les patients de l'étude qui ont reçu un traitement (74% avec une trithérapie comprenant un inhibiteur de protéase (IP), 20% avec une trithérapie comprenant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), 6% avec une trithérapie incluant les trois classes d'antirétroviraux). Le délai nécessaire pour obtenir une charge virale indétectable ( $< 500$  copies/ml) était significativement plus court (56 j) chez les patients ayant un virus "complètement" sensible par rapport aux patients dont le virus présentait une résistance phénotypique ( $>10$ ) ou une mutation majeure à une ou plusieurs molécules (88 j). Cependant, l'ensemble des patients, sauf un, étaient indétectables à S24. Le pourcentage de patients présentant un échappement virologique était significativement supérieur chez les patients ayant un virus de sensibilité diminuée par rapport aux patients ayant un virus sensible. Néanmoins, l'analyse du nombre de molécules reçues classées actives ( $\leq 2$ ,  $\leq 3$ ) n'influçait pas le délai nécessaire pour parvenir à l'indétectabilité.

La deuxième étude, publiée dans AIDS par Simon V. et coll., avait pour objectif d'analyser les variations de prévalence de

la résistance entre 1995 et 2001, dans l'Etat de New York. Cent cinquante-quatre patients nouvellement infectés par le VIH-1 ont été répartis en deux groupes, l'un (n = 76) pour les patients dont l'infection a été découverte entre 1995-1998 et l'autre (n = 78) entre 1999 et 2001.

L'analyse de la résistance comportait à la fois un test génotypique (Visible Genetics) et un test phénotypique (PhenoSense, Virologic). Pour ce dernier, la sensibilité était considérée comme diminuée quand le rapport entre l'IC<sub>50</sub> du patient et la souche de référence était supérieur à 2,5 - sauf pour l'abacavir (4,5), la didanosine (1,7) et la stavudine (1,7). Les caractéristiques démographiques des deux groupes de patients sont restées stables durant les deux périodes étudiées. La fréquence de mutations primaires (M46I/L, V82A, L90M) sur la protéase a augmenté de 1,3% (1/76) à 5,3% (p = 0,17). Sur la transcriptase inverse, on assiste à une augmentation de 13,2% à 18,4% (présence d'au moins une mutation parmi M41L, T69D, K70R, K103N, V118I, V179E/D, M184V, Y181I, Y188L, L210W, T215Y, T215S/D, K219Q).

Concernant les tests phénotypiques, la fréquence de la résistance était globalement stable, comparable dans les deux groupes (10,8%), augmentait pour les IP (1,7% à 5,4%) et pour les INNTI (5% à 8,1%), mais diminuait pour les INTI (8,3% à 2,7%) en raison d'une moindre mise en évidence de la résistance à la lamivudine.

Ces deux études montrent une augmentation significative de la résistance aux antirétroviraux chez des patients nouvellement infectés, essentiellement pour les inhibiteurs de protéase et pour les INNTI. Ce résultat n'est pas très surprenant, puisque ces molécules plus récemment introduites dans l'arsenal thérapeutique ont été largement utilisées au cours de la période analysée. Par ailleurs, la diminution de la résistance aux analogues nucléosidiques est surtout due à la diminution de la résistance à la lamivudine, sans doute parce que la résistance à cette molécule n'est plus détectée au niveau plasmatique en l'absence de son administration. Le deuxième point souligné dans l'étude de Little et coll. est l'impact d'une résistance à une molécule sur la réponse virologique. Les auteurs insistent, en effet, sur le délai supérieur pour obtenir l'indétectabilité et le risque de survenue plus rapide d'un échappement virologique. Ces résultats sont cependant à nuancer, car le pourcentage de patients avec une charge virale inférieure à 500 copies à S24

est comparable, qu'il y ait ou non un virus de sensibilité diminuée, et le nombre de molécules classées sensibles dans le régime thérapeutique n'est pas retrouvé comme influençant le délai de réponse.

**L'autre question posée est de savoir si ces résultats sont extrapolables à d'autres centres prenant en charge des patients infectés par le VIH, en particulier en Europe.**

**La réponse est plutôt négative** à la vue de deux études récemment publiées. Dans l'une d'elle, réalisée en Espagne, on assiste au contraire à une diminution de la mise en évidence de mutations primaires de résistance génotypique passant de 25,8% pour la période 1997-1999 à 3,8% pour la période 2000-2001<sup>2</sup>.

Dans une deuxième étude réalisée en France à partir de la cohorte Primo, la prévalence d'une mutation majeure (parmi 69D/N, 74V, 151M, 184I/V, 215Y/F) sur le gène de la transcriptase inverse est stable (8,8% pour 204 patients évalués) et augmente seulement pour les IP, passant de 2,2% en 1996 à 10,4% en 1999 (au moins une mutation parmi 46I/L, 48V, 82A/F/T/S, 84V, 90M)<sup>3</sup>. Dans cette dernière étude, il est également mentionné le délai supérieur pour obtenir une indétectabilité en cas de résistance à une molécule après ajustement sur la valeur initiale de la charge virale.

Au total, l'ensemble de ces données incitent à surveiller la prévalence de la résistance aux antirétroviraux dans un but essentiellement épidémiologique. **Lorsque la primo-infection est traitée, on ne saurait attendre le résultat du test de résistance pour débiter le traitement.** En revanche, ce dernier pourrait permettre de l'adapter en l'absence de réponse virologique.

---

1 - Torre D, Tambini R.

"Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV-1-infection : a meta-analysis-study"

HIV Clin Trials, 2002, 3, 1, 1-8

2 - De Mendoza C, Del Romero J, Rodriguez C, Corral A, Soriano V.

"Decline in the rate of genotypic resistance to antiretroviral drugs in recent HIV seroconverters in Madrid"

AIDS, 2002, 16, 1830-2

3 - Harzig M, Pellegrin I, Deveau C et al.

"Genotypic drug resistance during HIV-1 primary infection in France (1996-1999) : frequency and response to treatment"

AIDS, 2002, 16, 793-6