

# La **résistance** du VIH aux nouvelles classes d'antirétroviraux

10

*Laurence Morand-Joubert  
Hôpital Saint-Antoine (Paris)*

## Sur le thème de la résistance du VIH, les nouvelles classes d'antirétroviraux ont été à l'honneur à Montréal.

Les profils classiques de mutations de résistance au raltégravir (Q148K/R/H + G140S et N155H + E92Q) pourraient provenir de plusieurs mécanismes de résistance comme une mauvaise position de l'ADN viral, une interférence avec le site catalytique Mg 2++, une altération de l'affinité pour l'inhibiteur et enfin de mutations situées dans la partie C-terminale de l'intégrase<sup>1</sup>. Ces deux profils sélectionnés préférentiellement chez les patients en échec virologique s'expliquent par le niveau de résistance et la capacité répliquative induits par chacune des mutations. En effet, le niveau de la résistance phénotypique induit par le double mutant Q148H + G140S est plus élevé que celui de la mutation Q148H, lui-même plus élevé que celui de la mutation N155H. En revanche, la capacité répliquative du simple mutant Q148H est plus faible que le simple mutant N155H car cette mutation altère sévèrement l'activité de l'intégrase. La mutation Q140S compense ce défaut et permet au virus de récupérer une répliquaison fonctionnelle, similaire à un virus sauvage). Ainsi, c'est le double mutant Q148H + G140S qui présente l'avantage sélectif le plus important combinant un niveau de résistance et une capacité répliquative élevés<sup>2,3</sup>.

L'effet des mutations aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) sur la capacité répliquative et sur la sensibilité des virus résistants aux inhibiteurs d'inté-

tégrase a été étudié en introduisant différentes mutations par mutagenèse dirigée. Les mutations aux INNTI n'affectent pas la résistance au raltégravir et inversement. En revanche, les mutations aux INNTI diminuent la capacité répliquative des virus résistants aux inhibiteurs d'intégrase. Comme précédemment, la G140S restaure la capacité répliquative des mutants Q148R/H/K. Ce qui pourrait expliquer la voie préférentielle Q148 + G140 observée chez les patients infectés par un virus porteur de la K103N<sup>4</sup>.

Ainsi, la résistance au raltégravir peut emprunter différentes voies de résistance chez un même patient. Les changements de profils sont dépendants des mutations primaires et secondaires initialement sélectionnées. Les mutations Y143R et Q148H associées à des mutations secondaires entraînent une résistance phénotypique élevée, avec peu d'effet sur la capacité répliquative, expliquant la survenue fréquente de ces profils au cours de la répliquaison virale sous raltégravir<sup>5</sup>.

## L'impact du polymorphisme de l'intégrase

Une question importante est celle de l'impact du polymorphisme de l'intégrase sur la réponse au traitement. Les premières données *in vitro* n'avaient montré aucun effet de ce polymorphisme sur la sensibilité aux inhibiteurs d'inté-

1 - Vout A, « Mutational Mapping on the Integrase-3'-proc-cDNA Complex Suggests 4 Different Mechanisms of Resistance to Raltegravir and Explains the High-level Resistance of the Most Important Mutants Selected in vivo », abstract 614

2 - Delelis O, « The G140S Integrase Mutation from Raltegravir-resistant Patients Rescues HIV-1 Integration Defect Induced by the Resistance Mutation Q148H », abstract 615

3 - Quercia R, « Selective Advantage Curves Explain Evolution of Raltegravir Resistance Genotypes in vivo », abstract 617

4 - Gupta S, « Combinations of Primary NNRTI- and Integrase Inhibitor-resistance Mutations Do Not Alter HIV-1 Drug Susceptibility but Impair Replication Capacity », abstract 652

5 - Fransen S, « HIV-1 Mutations at Positions 143, 148, and 155 of Integrase Define Different Genetic Barriers to Raltegravir Resistance in vivo », abstract 69

**En termes de polymorphisme, une seule mutation, M50I, est associée significativement à l'échec virologique**

grase. Dans l'essai Benchmark-1, l'analyse de la séquence de l'intégrase à l'inclusion avec la réponse au raltegravir montre en premier lieu une absence de mutation primaire (comme les mutations 143, 148, 155) et une présence à 2 % de la mutation secondaire (T97A) sans différence entre les patients répondeurs (n = 138) et non répondeurs (n = 51). En termes de polymorphisme, une seule mutation,

M50I, est associée significativement à l'échec virologique. Les deux autres, S17N et D256E, sont à l'inverse retrouvées plus fréquemment chez les répondeurs<sup>6</sup>.

Une autre question est celle de l'impact de variants minoritaires porteurs de mutations primaires ou secondaires de résistance au raltegravir sur la réponse à cet antirétroviral. En se focalisant sur les patients inclus dans l'essai Benchmark-2, recevant du raltegravir, avec un Genotypic Susceptibility Score (GSS) à 0 (aucune autre molécule active), la présence de ces populations reste en fréquence toujours très minoritaire (< 0,2 % pour les mutations primaires et < 0,5 % pour les mutations secondaires par rapport à la population virale totale). Deux mutations, G140S et G163R, sont retrouvées plus fréquemment chez les patients en échec. Chez quelques patients, sous la pression de sélection, ces virus mutés deviennent majoritaires lors de l'échec virologique. Dans une autre étude (PN004) comportant une première partie courte de monothérapie puis une seconde de trithérapie, la résistance génotypique de neuf patients est analysée avec une technique de séquençage ultra-sensible, avant et pendant la monothérapie de raltegravir. À l'inclusion, deux patients présentent un virus comportant une mutation secondaire (E138K ou S230N). Sous monothérapie, il est retrouvé chez un de ces deux patients la Q148R, à la fréquence de 0,4 %. La mutation secondaire G140S (à la fréquence de 3,04 %) apparaît chez un autre patient. Ces quatre patients sont néanmoins en succès virologique après 48 semaines de trithérapie (TDF/3TC/RAL).

Dans une autre étude utilisant la PCR allèle spécifique pour détecter des populations minoritaires, seule la mutation Q148R est retrouvée avant la mise sous raltegravir, dans une pro-

portion très faible, à moins de 1 %. La présence de ces variants minoritaires n'est pas associée à une moins bonne réponse virologique<sup>7</sup>. L'ensemble de ces résultats posent le problème de la significativité de ces populations mutées minoritaires.

**Barrière génétique élevée du maraviroc**

Concernant la résistance au maraviroc, de nombreux éléments suggèrent que l'émergence de ces virus à tropisme X4 soit due à des variants déjà présents au début de la mise sous traitement mais non détectés par le niveau de sensibilité du test de tropisme utilisé, ou bien archivés dans des « réservoirs ». Dans une étude utilisant le séquençage ultrasensible, les virus X4 émergeant sous la pression de sélection du maraviroc préexistent de façon très minoritaire avant le début du traitement<sup>8</sup>. La détection de souches minoritaires X4 par cette technique (« Deep sequencing ») est améliorée dans 35 % des échantillons par rapport à la technique de séquençage classique. L'impact sur la réponse virologique au maraviroc de ces virus minoritaires X4 existe quand leur présence est supérieure à 10 % de la population virale totale<sup>9</sup>.

¶ Dans l'essai Motivate, 72 % des patients recevant un traitement antirétroviral composé du maraviroc et d'au moins deux molécules sensibles présentent une indétectabilité de leur charge virale à S48. En considérant uniquement les échecs virologiques avec maintien du tropisme R5, la résistance au maraviroc est détectée chez 35 % de ces échecs. L'analyse de ces échecs montre que dans deux tiers des cas, il existe une monothérapie fonctionnelle ou un seul inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) est actif. À l'inverse, en présence d'au moins deux molécules sensibles, aucun virus R5 présent à l'échec n'est résistant au maraviroc. En dehors de la sélection de virus à tropisme X4, cette faible incidence de la résistance plaiderait en faveur d'une barrière génétique élevée du maraviroc<sup>10</sup>.

**Facteurs prédictifs de réponse à l'etravirine**

Pour les autres classes thérapeutiques, des données sur les facteurs prédictifs de réponse

6 - Swenson L, « Quantification of HIV Tropism by "Deep" Sequencing Shows a Broad Distribution of Prevalence of X4 Variants in Clinical Samples that Is Associated with Virological Outcome », abstract 680

7 - Charpentier C, « Evaluation by Allele-specific Real-time Polymerase Chain Reaction of the Presence of Q148H, Q148R, and N155H Minority Variants at Baseline of a Raltegravir-based Regimen », abstract 616

8 - Archer J, « Ultra-deep Sequencing for Detecting Minority Virus: Implications for ART », abstract 679

9 - Swenson L, « Quantification of HIV Tropism by "Deep" Sequencing Shows a Broad Distribution of Prevalence of X4 Variants in Clinical Samples that Is Associated with Virological Outcome Characterized Individuals », abstract 680

10 - Jubb B, « CCR5-tropic Resistance to Maraviroc Is Uncommon even among Patients on Functional Maraviroc Monotherapy or with Ongoing Low-level Replication », abstract 639

12

à l'étravirine (ETR) ont été présentées à partir de l'analyse de 243 patients prétraités recevant une nouvelle combinaison comprenant de l'ETR. Dans cette cohorte, la réponse virologique à M2-M3 (diminution de la CV > 1,5 log cp/ml et/ou CV < 50 c/ml) est élevée à 82 %. Les facteurs associés à cette réponse sont le nombre de nouveaux antirétroviraux associés parmi le raltégravir, le darunavir et le T-20. L'administration d'un inhibiteur de protéase (IP) boosté en association avec l'ETR n'est pas associée à une meilleure réponse virologique, suggérant que la réponse est uniquement dépendante du nombre de molécules actives. L'exposition antérieure à la NVP et la présence des mutations Y181V et 138A sont significativement associées à une moins bonne réponse virologique. À l'inverse, la mutation K103N présente un effet positif sur la réponse. Ce résultat pourrait s'expliquer par une modification conformationnelle de la RT avantageuse pour la fixation de l'étravirine par la présence seule ou associée de mutations aux INTI, responsables d'une hypersensibilité <sup>11</sup>.

### Résistance aux antiprotéases

La résistance aux IP pourrait aussi provenir de mutations situées en dehors de la protéase, notamment sur les sites de clivage dans le gène gag. Ces mutations sont déjà connues pour augmenter la résistance phénotypique et aussi pour améliorer la capacité répliquative. Leur implication dans la réponse virologique est abordée à partir de deux essais cliniques. Dans l'essai Monark, sur 83 patients sous LPV/r monothérapie en première ligne, le gène gag montre un polymorphisme important dans les régions p2/NC et p1/p6, avec une prévalence significativement supérieure pour les virus non-B dans le site p2/NC. La présence de plus de deux substitutions à J0 dans le site p2/NC est prédictive de l'échec virologique à S48/S96 (p = 0,048); ce qui pourrait expliquer la moins bonne réponse virologique observée chez les patients infectés par un sous-type non-B <sup>12</sup>. Dans l'essai associant 2 IP boostés en première ligne, il est retrouvé également une fréquence importante du polymorphisme (> 20%) au niveau des sites de clivage. En analyse multivariée, deux mutations aux positions 128 (p17/p24) et 449

(p1/p6gag) sont associées à une moins bonne réponse virologique. En revanche, la mutation D437N/T (TFP/p6pol) est associée à une meilleure réponse virologique <sup>13</sup>.

### Prévalence de la résistance primaire

Les données de l'étude Odyssée en 2006-2007 chez les patients non traités (n = 466) montrent une prévalence de virus résistants à au moins un antirétroviral, d'environ 10 %. Il n'existe pas de différence de la prévalence transmise en fonction de l'âge, du sexe, du type de transmission, de l'ancienneté de la maladie, du taux de CD4, du niveau de la charge virale et de la nature du sous-type. Il existe une augmentation notable de la représentation des sous-types non B (10 % en 1998, 33 % en 2001 et 42 % en 2006-2007) avec une stabilité à 20 % du recombinaut CRF02-AG et une augmentation des autres sous-types non B <sup>14</sup>. Pour déterminer et comparer la fréquence de la résistance transmise dans les différents pays, une première liste de consensus des mutations non polymorphiques considérées comme étant pertinentes avait été établie en janvier 2007. Une actualisation de cette liste est effectuée en regard des nouveaux antirétroviraux utilisés et des nouvelles mutations identifiées. Elle contient 93 mutations avec 34 mutations aux INTI sur 15 codons, 19 mutations aux INNTI sur 10 codons et 40 mutations aux IP sur 18 codons. Par rapport à la liste précédente, 16 mutations ont été ajoutées (4 pour les INTI : D60E, K70E, L74I, K219N; 3 pour les INNTI : K101P, V179F, Y181V; 9 pour les IP : L23I, M46L, G48M, F53Y, L76V, V82C/L, N83D, I85V) <sup>15</sup>.

Sur les réservoirs, plusieurs études montrent que l'intensification d'un traitement déjà puissant, permettant d'atteindre l'indéteçtabilité, ne parvient pas à diminuer la charge virale résiduelle qui provient probablement du relargage viral à partir des réservoirs latents <sup>16,17</sup>. L'intensification avec le raltégravir chez 44 patients *versus* 21 patients poursuivant la trithérapie ne montre aucun effet sur la quantité d'ADN viral intégré et d'ADN total <sup>18</sup>. Le nombre faible de patients étudiés et la durée souvent assez courte d'intensification pourraient aussi expliquer ces résultats négatifs. - Laurence Morand-Joubert

11 - Marcelin A-G, « PI-resistant HIV-1 Factors Associated with Early Virological Response to Etravirine in NNRTI-experienced HIV-infected Patients », abstract 645

12 - Ghosn J, « Baseline Number of Substitutions in p2/NC Site of gag Gene Is Predictive of Virological Failure in Patients Randomized to First-line Lopinavir/Ritonavir Single-drug Regimen: Week-96 Results of the MONARK Trial », abstract 630

13 - Larrouy L, « Influence of gag Genetic Determinants on Virological Response to Dual Boosted PI Combinations in ART-naïve Patients: ANRS 127 Trial », abstract 631

14 - Descamps D, « Prevalence of Resistance Mutations in ARV-naïve Chronically HIV-1-infected Patients: A French Nationwide Study, 2006 to 2007 », abstract 670

15 - Bennett D, « The WHO Updated List of Mutations for Surveillance of Transmitted Drug-resistant HIV », abstract 689

16 - Jones J, « No Decrease in Residual Viremia during Raltegravir Intensification in Patients on Standard ART », abstract 423B

17 - Rajesh G, « No Evidence for Decay in the Latent Reservoir in HIV-infected Patients Receiving Intensive Enfuvirtide-containing ART », abstract 424

18 - Buzon M, « Transient Increase in Episomal Viral cDNA following Raltegravir Intensification of a Stable HAART Regimen », abstract 423A