

# Résistances : état des lieux du Nord au Sud

Laurence Morand-Joubert

Service de bactériologie-virologie,  
Hôpital Saint-Antoine (Paris)

**La prévalence de la résistance primaire (transmission d'un virus résistant à au moins un ARV) se situe autour de 10-15 % en Europe et jusqu'à 25 % aux Etats-Unis.**

L'impact de cette résistance primaire sur la réponse virologique à différents traitements efficaces (2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [INTI] + 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [INNTI] ou 1 inhibiteur de protéase boosté [IP/r]) a été étudié dans un projet européen réunissant 4 cohortes européennes (Cascade, Cohere, EuroSida et Penta-Eppicc) avec 10 458 patients inclus. Les patients étaient divisés en 3 groupes (groupe 1 : sans mutation de résistance ; groupe 2 : présence d'au moins une mutation de résistance avec un traitement prescrit pleinement actif ; groupe 3 : présence d'au moins une mutation de résistance avec au moins une résistance possible à un des ARV prescrits).

Dans cette étude, la prévalence de la résistance primaire était de 9,1 % avec 62 % de sous-type B. Les patients avec un virus porteur d'au moins une mutation présentent un risque d'échec virologique dans la première année après l'initiation du traitement significativement plus élevé que les patients infectés par un virus sauvage (2,6 fois,  $p < 0,0001$ ), alors que ce risque n'est pas différent entre les groupes 1 et 2. En stratifiant selon le type de traitement, le risque d'échec virologique est

plus élevé avec la combinaison 2 INTI + 1 INNTI.

Ainsi, en l'absence de génotype disponible et en présence d'une prévalence élevée de résistance primaire, une première ligne de traitement associant 2 INTI et 1 IP/r semble recommandée<sup>1</sup>.

## Épargner les INTI

L'intérêt de la stratégie d'épargne des INTI chez le patient naïf a été présenté dans deux études associant l'inhibiteur de l'intégrase raltégravir (RAL) à un inhibiteur de protéase. La première (étude Progress) compare l'association RAL/LPV/r ( $n = 101$ ) à la trithérapie classique (TDF/FTC/LPV/r,  $n = 105$ ). Les patients présentent à l'inclusion une charge virale (CV) médiane à 4,25 log/ml et des CD4 médian à 293/mm<sup>3</sup>. A S48, le pourcentage de patients avec une CV < 40 copies/ml est de 83,2 % et 84,8 %, respectivement. La non-infériorité de la stratégie est démontrée. Comme dans d'autres études utilisant le RAL, la décroissance initiale (S2, S4, S8 et S16) de la charge virale est significativement plus rapide dans le bras RAL par rapport au bras trithérapie. Sept patients seulement sont en échec virologique (3 dans le bras RAL et 4 dans le bras trithérapie). Au

niveau des résistances sélectionnées, on note une mutation de résistance au RAL (N155H) dans le bras RAL/LPV/r et une M184V dans le bras trithérapie<sup>2,3</sup>.

La seconde (étude Spartan) compare l'association RAL/ATV (300/400 mg BID) ( $n = 63$ ) à la trithérapie (TDF/FTC/ATV/r 300/100 en QD,  $n = 31$ ). Les patients présentent à l'inclusion une charge virale médiane à 4,9 log/ml et des CD4 médian à 260/mm<sup>3</sup>. Comme dans l'étude précédente, on retrouve la diminution plus rapide de la charge virale avec le RAL. A S24, le pourcentage de patients avec une CV < 50 copies/ml est de 74,6 % et 63,3 %, respectivement. La survenue d'échecs virologiques est plus importante que dans l'étude précédente avec 11 échecs dans le bras RAL et 8 dans le bras trithérapie. Sur les 6 patients testés dans le bras RAL, il existe une sélection de mutations de résis-

tance au raltégravir chez 4 d'entre eux. Aucune mutation de résistance à l'ATV n'est mise en évidence dans chacun des bras. A 48 semaines, en analyse sous traitement, le pourcentage de patients avec

une CV < 50 copies/ml est de 82,2 % et 76 %, respectivement, sans sélection de nouvelle mutation de résistance au RAL. Les concentrations d'ATV dans le bras RAL

**L'intérêt de la stratégie d'épargne des INTI chez le patient naïf a été présenté dans deux études associant l'inhibiteur de l'intégrase raltégravir (RAL) à un inhibiteur de protéase**

<b>Données à l'inclusion des deux études SwitchMRK et Spiral</b>				
	<b>SwitchMRK</b>		<b>Spiral</b>	
	<b>RAL</b>	<b>IP/r</b>	<b>RAL</b>	<b>IP/r</b>
taux de CD4 à l'inclusion*	436	454	529	509
durée antérieure du traitement ARV (ans)	3,4	4,1	11	11
% d'échecs virologiques antérieurs	32	35	40	36
<b>Résistance à 24 semaines</b>				
		<b>ATV + RAL (n = 63)</b>	<b>ATV/RAL + TDF/FTC (n = 30)</b>	
échec virologique		11	8	
ARN viral plasmatique > 250 000 copies/mL, à l'inclusion		8	4	
test de résistance réalisé (CV > 400 copies/mL)		6	1	
résistance génotypique et phénotypique au RAL				
N155H		2	NA	
Q148R		1	NA	
Q148R + N155H + T97A		1	NA	
résistance phénotypique au RAL sans résistance génotypique				
résistance à l'ATV		0	0	
résistance au TDF/FTC		NA	0	
<b>Résistance à 48 semaines</b>				
		<b>LPV/r + RAL (n = 101)</b>	<b>LPV/r + TDF/FTC (n = 105)</b>	
ARN viral plasmatique > 300 000 copies/mL, à l'inclusion		8	7	
test de résistance réalisé (CV > 400 copies/mL)		4	3	
résistance génotypique au RAL				
N155H		1	NA	
résistance génotypique au LPV/r				
résistance génotypique au FTC		0	1	
résistance génotypique au TDF		0	0	

sont plus élevées que celles retrouvées dans le bras trithérapie, expliquant la survenue fréquente d'hyperbilirubinémie dans ce bras<sup>4</sup>. En conclusion, en termes de résistance, l'association du RAL avec le LPV/r semble préférable à celle du RAL avec l'ATV non boosté, probablement par la meilleure protection du RAL par le LPV boosté, même si dans l'étude Progress le niveau de la charge virale à l'inclusion est plus faible.

### Essais de remplacement d'IP par raltégravir

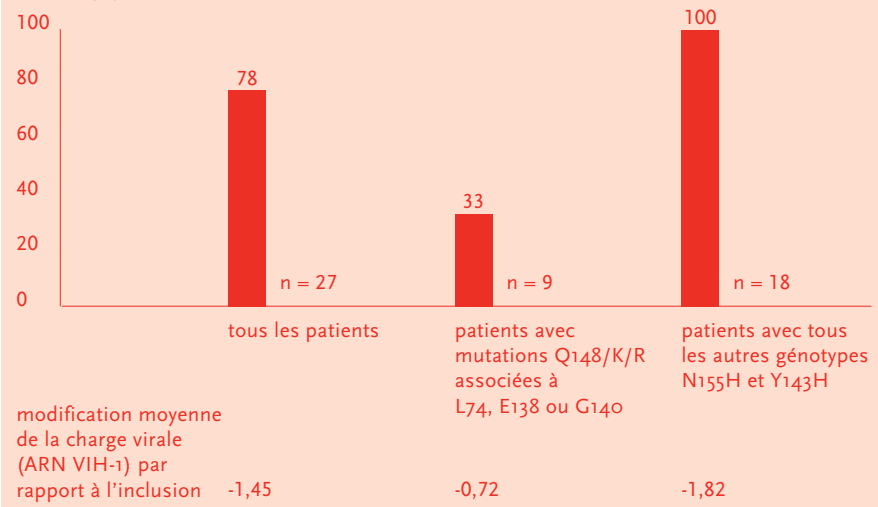
Deux études ont évalué le remplacement de l'IP par le RAL chez les patients à charge virale indétectable. L'étude espagnole Spiral compare, comme dans SwitchMRK, le switch au RAL (n = 142) avec le maintien de l'IP (n = 140). Les résultats démon-

trèrent en ITT la non infériorité du bras RAL par rapport au bras « maintien » avec un taux de succès virologique très élevé à S48 (89 % *versus* 87 %). Parmi les 10 échecs virologiques, 4 sont dans le bras RAL avec un seul génotype amplifiable, sans résistance connue au RAL (sélection des mutations M154I et V201I). Dans le bras IP/r, 4 génotypes sur 6 sont réalisés avec pour 3 d'entre eux, présence de mutations de résistance sur la RT et/ou la protéase. A la différence de SwitchMRK, qui ne conclut pas à la non infériorité avec un risque d'échecs virologiques et de résistance plus important chez les patients avec des antécédents d'échecs virologiques et de résistance aux INRT, l'étude Spiral montre un taux très faible d'échecs virologiques sous RAL sans sélection de mutation connue de

résistance. Dans l'étude Spiral, les patients inclus ont une durée de traitement antirétroviral et aussi une durée d'indélectabilité (> 6 ans avant l'inclusion) plus longues que dans SwitchMRK, pouvant expliquer la différence de résultats<sup>5</sup>.

Toujours chez les patients avec une CV indétectable sous IP, l'étude ODIS compare l'efficacité et la tolérance du remplacement de l'IP par du RAL (800 mg) en monoprise (n = 149) *versus* deux prises par jour (400 mg) (n = 73). Les patients recevant le RAL en 2 prises étaient de nouveau randomisés à S12 entre le passage à la monoprise (n = 38) et le maintien à deux prises par jour (n = 35). Les patients présentent un taux médian de CD4 à 574/mm<sup>3</sup>. Le taux d'échec virologiques (CV > 50 copies/ml) à S24 est de

**% de patients avec charge virale < 400 copies/ml ou avec une décroissance  $\geq 0,7 \log_{10}$  par rapport à l'inclusion**



6,4 % en une prise et de 2,9 % en deux prises ( $p = 0,18$ ). Celui-ci est plus élevé chez les patients avec des antécédents d'échecs virologiques (8,7 % vs 4,3 %) et chez les patients ayant déjà un virus résistant aux INTI (17,7 % vs 8,3 %). Parmi les 13 patients en échec virologique sous RAL, 8 ont un virus devenu résistant au RAL. Même s'il n'existe pas de différence significative entre les bras, ces résultats montrent un risque d'échec plus élevé avec une seule prise de RAL et incitent à la prudence, d'autant plus si les patients ont présenté antérieurement des échecs virologiques et une résistance aux INTI<sup>6</sup>.

**Intégrase S/GSK1349572 : l'essai Viking**

Les données d'efficacité à court terme de la nouvelle intégrase S/GSK1349572 sur les virus résistants au RAL ont été présentées dans l'étude Viking<sup>7</sup>. Vingt-sept patients ont été inclus : 15 avec un profil de résistance au RAL comprenant la mutation Q148H/K/R associée à au moins une mutation secondaire et 15 avec d'autres profils de résistance. A l'inclusion, les patients largement prétraités (durée médiane de traitement antirétroviral de 14 ans et 17 d'ARV reçus en médiane) présentent un taux médian de CD4 à 110/mm<sup>3</sup>, une CV à 4,47 log copies/ml. Les patients recevaient pendant 11 jours l'inhibiteur d'intégrase à la place du RAL sans changer le reste du traitement puis le trai-

tement était ensuite optimisé. A J11, sur les 27 patients étudiés, 78 % (21/27) ont une CV < 400 copies/ml ou une diminution de > 0,7 log. Seulement un tiers des patients avec le profil Q148 + autres mutations présentent une réponse virologique, alors que la totalité des patients avec l'autre profil (N155H ou Y143) répondent. Il existe une très forte corrélation entre le niveau de la résistance phénotypique au GSK1349572 à l'inclusion et la réponse à J11 ( $r = 0,79$  ;  $p < 0,001$ ). Ces données confirment la résistance croisée de cet inhibiteur sur le profil Q148. Le maintien de la réponse virologique avec les autres profils de résistance reste cependant à démontrer sur un plus long suivi. Les mutations sélectionnées chez 2 patients sous cet inhibiteur d'intégrase sont les suivantes : L74I/M, E138A, E138K<sup>8</sup>. Son activité sur l'ensemble des sous-types du groupe M et sur le groupe O est confirmée *in vitro*<sup>9</sup>.

**Du Nord au Sud**

Zolopa a comparé l'évolution de la résistance du VIH aux ARV entre les pays du nord et les pays du sud<sup>10</sup>. Dans les pays du nord, on assiste à une diminution de l'incidence de la résistance, passant de 1,73 en 1997 à 0,13 pour 100 personnes années

mises sous traitement en 2008, en association à l'augmentation de l'efficacité thérapeutique (87 % d'indélectabilité en 2008. En revanche, dans les pays à ressources limitées, cette résistance augmente notamment quand il n'y a pas ou peu de mesures de la charge virale permettant d'identifier l'échec virologique précoce. Dans un article publié en 2009 dans AIDS<sup>11</sup>, on rapportait au Malawi un taux de résistance très élevé chez les patients en échec virologique après une première ligne de traitement : 93 % de résistance aux INNTI, 81 % de résistance au 3TC et 56 % de mutations aux analogues de la thymidine (TAMs). De ce fait, l'accès à une seconde ligne de traitement est devenu primordial à condition qu'elle soit efficace, en d'autres termes qu'elle soit adaptée en fonction du profil de résistance acquis. Même avec des options thérapeutiques limitées, une étude montre que la seconde ligne adaptée en fonction du génotype aboutit à une bonne réponse immuno-virologique<sup>12</sup>.

**Dans les pays à ressources limitées, la résistance augmente notamment quand il n'y a pas ou peu de mesures de la charge virale**

Au sein des cohortes MSF, sur 67 601 patients traités et suivis dans 28 sites africains et asiatiques pendant 23 mois en médiane, le taux d'échec thérapeutique

après une première ligne de traitement est de 18,4 %, après 12,4 mois en médiane. Seulement 27 % de ces patients en échec accèdent à une seconde ligne dans un délai médian de 5,8 mois [3,2-8,8]. De façon surprenante, ce taux d'échec est plus important en zone urbaine qu'en zone rurale avec un délai équivalent de passage à la seconde ligne<sup>13</sup>.

**Quid des secondes lignes ?**

Plusieurs communications ont porté sur le niveau de résistance après une seconde ligne de traitement. Au Nigeria, dans le programme mené par le Pefar (2<sup>e</sup> ligne la plus fréquente : AZT/3TC/TDF/LPV/r), sur 29 patients identifiés en échec virologique, 50 % d'entre eux présentent une résistance au LPV/r (9 avec une résistance certaine et 5 avec une résistance possible). La médiane d'exposition au

LPV/r est de 20 mois et l'adhérence rapportée est excellente. Parmi les 9 patients avec une résistance certaine au LPV/r, 6 patients présentent une diminution de la sensibilité au DRV compromettant les options futures<sup>14</sup>.

Au Mali, à Bamako, après une première ligne (d4T/3TC/NVP le plus fréquemment), les patients reçoivent le LPV/r associé à ABC/ddI ou TDF/3TC. Les mutations les plus fréquemment retrouvées après la seconde ligne sont les mutations M184V, T215F/Y/S/N et K103N/S, Y181C sur la transcriptase inverse et les mutations M46I, I54V, V82A/F/T sur la protéase ; 7 % des patients présentent une résistance possible à l'ETR ; 15 % des patients présentent un virus porteur de la L76V conférant une baisse de la sensibilité au DRV ; 40 % ont une résistance à au moins 2 classes d'ARV et 20 % à au moins 3 classes. Cette étude montre que l'adaptation thérapeutique après une seconde ligne de traitement est difficile en l'absence de tests génotypiques de résistance. D'autre part, quelques patients n'ont plus d'option thérapeutique dans l'arsenal disponible actuellement au Mali<sup>15</sup>.

A Mexico, la surveillance de la résistance chez les patients en échec virologique à au moins 2 lignes de traitement montre une résistance de 74,7 % à au moins un antirétroviral. Les mutations de résistance aux INNTI les plus fréquentes sont les mutations K103N, Y181C, G190A conférant une résistance croisée à l'ETR de 9,6 %. Pour les inhibiteurs de protéase, ce sont les mutations L90M, I54V, M46I, I84V et V82A le plus souvent présentes avec une résistance au DRV à 5,7 % et au TPV à 23,8 %. Fait marquant, l'augmentation de la résistance à ces deux inhibiteurs de protéase est significative entre 2007 et 2009<sup>16</sup>.

Toutes ces données incitent bien évidemment à l'identification précoce des échecs virologiques et au changement rapide des traitements avec des combinaisons efficaces : leçon déjà bien connue dans les pays du Nord. Mais en l'absence pour le moment d'un suivi virologique répété et de génotypes de résistance à l'échec, l'incidence de la résistance pourra diminuer

avec une meilleure tolérance des ARV disponibles et par le choix préférentiel d'ARV à barrière génétique élevée.

1 - Witkopp L et al., « Impact of transmitted drug resistance (TDR) on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy (cART) - EuroCoord-CHAIN joint », THLB108

2 - Reynes J et al., « Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir demonstrated similar antiviral efficacy and safety as lopinavir/ritonavir combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected subjects », MOAB0101

3 - Lawal A et al., « Incidence of emtricitabine, tenofovir, raltegravir, and lopinavir resistance following twice-daily (BID) lopinavir/ritonavir (LPV/r) in combination with once-daily (QD) emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) or twice daily raltegravir (RAL) in antiretroviral-naïve, HIV-1 infected subjects : 48-week results of a 96-week randomized trial (study M10-336) », TUPE0121

4 - Kozal MJ et al., « The SPARTAN study : a pilot study to assess the safety and efficacy of an investigational NRTI and RTV-sparing regimen of atazanavir (ATV) experimental dose of 300 mg BID plus raltegravir (RAL) 400 mg BID (ATV+RAL) in treatment-naïve HIV-infected subjects », THLB204

5 - Martinez E et al., « Simplification of antiretroviral therapy by switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir in virologically suppressed HIV-1-infected patients (SPIRAL) : a randomised open-label trial », MOAB0103

6 - Vispo E et al., « Simplification from protease inhibitors to once or twice daily raltegravir : the ODIS trial », MOAB0102

7 - Eron J et al., « Activity of a next generation integrase inhibitor (INI), S/GSK1349572, in subjects with HIV exhibiting raltegravir resistance : initial results of VIKING study (ING112961) », MOAB0105

8 - Clotet B et al., « HIV integrase genotypic and phenotypic changes between Day1 and Day11 in subjects with raltegravir (RAL) resistant HIV treated with S/GSK1349572 : results of Viking study (ING112961) », TUPE0130

9 - Underwood M et al., « Activity of the next generation integrase inhibitor S/GSK1349572 and two first generation inhibitors across a broad panel of HIV subtype isolates in PBMCs and MDMs », MOPE0032

10 - WESY0504

11 - Hosseinipour MC et al., « The public health approach to identify antiretroviral therapy failure : high-level nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among Malawians failing first-line antiretroviral therapy », AIDS, 2009, 23, 9, 1127-34

12 - Win MM et al., « Virological and immunological outcomes of the second-line regimen of antiretroviral therapy among HIV-infected patients in a resource-limited setting », THPE0139

13 - Pujades-Rodriguez M et al., « Failure on first line therapy and inequalities in switching to second line in adults treated in urban and rural ART programs : multicentric analysis in 28 MSF-supported African and Asian sites », THPE0126

14 - Rawizza H et al., « Drug resistance after second-line antiretroviral failure in a large ART cohort in Nigeria », TUPE0131

15 - Maiga AI et al., « Virologic failure to second line antiretroviral treatment and profile of resistance mutations among patients infected with HIV-1 subtype non-B in Bamako », TUPE0127

16 - Vidal-Laurencio E et al., « Genotypic resistance to darunavir, tipranavir and etravirine in patients with failure to two or more ARV combinations in Mexico », TUPE0132