

RÉSISTANCES & STRATÉGIES

4ème Atelier international

Du 12 au 16 juin 2000 s'est tenu à Sitges, près de Barcelone, le 4ème Atelier international sur les résistances aux antirétroviraux et les stratégies thérapeutiques. Cette réunion de spécialistes est l'une des plus importantes du genre, puisque les travaux qui y sont présentés préfigurent en général les sujets qui feront l'actualité scientifique des mois à venir. Près de 300 virologues sont venus faire le point sur les mécanismes moléculaires expliquant les résistances et sur les implications cliniques de leurs travaux. Trois questions majeures sont posées : qu'est-ce que les tests de résistance apportent à la pratique médicale pour mieux suivre les patients, qu'est-ce que la connaissance des mécanismes de résistance apporte à la mise au point de nouveaux antiviraux, et enfin qu'apprend-on des nouvelles stratégies thérapeutiques ?

Les tests de résistances en tant qu'aide à la décision médicale

Les tests de résistances guident l'utilisation des antiviraux, à condition toutefois de disposer de la bonne interprétation. La valeur informative des tests de résistance dépend en grande partie de la lecture des résultats fournis et de la façon dont ils sont rendus au médecin traitant. Deux essais prospectifs randomisés illustrent ce qui peut se produire selon qu'un résultat est fourni avec ou sans l'avis d'un expert.

Dans l'essai Narval, les résultats du génotype ou du phénotype étaient livrés sans commentaire du virologue. Dans l'essai VIR3001 au contraire, un commentaire accompagnait le résultat.

Pierre-Marie Girard (Rotschild, abst. 85) a présenté en détail les résultats de l'essai Narval à 12 semaines. 542 patients ont été randomisés entre avril et novembre 1999. La charge virale médiane initiale était de 4,3 log, le nombre médian de T4 de 280, et 43 % des patients étaient au stade sida à l'inclusion.

82 % avaient utilisé plus de quatre analogues de nucléosides (AN : Rétrovir, Zérit, Videx, Hivid, Ziagen), 26 % un produit type Viramune ou Sustiva (INNTI), et 67 % plus de deux inhibiteurs de protéase (IP).

Il existe deux façons d'évaluer les résistances :

- en détectant les mutations du virus (test génotypique, comme le jeu des « erreurs cachées » où l'on compare deux dessins apparemment identiques),
- en exposant au laboratoire le virus aux antiviraux disponibles et en observant son aptitude à la réplication (test phénotypique).

Le virus non muté est appelé virus sauvage, et les virus ayant acquis des mutations sont appelés variants résistants. Les résultats sont présentés dans le tableau T1.

	PHÉNOTYPE	GÉNOTYPE	CONTRÔLE	p
Effectif	190	192	159	
% de patients < 200 copies/ml à 12 sem.	34 %	41 %	34 %	
Baisse de la CV (log copies/ml)	-1	-1,1	-0,7	Non significatif
% de patients < 200 copies/ml à 12 sem. et < 200 à 24 sem.	22 %	29 %	17 %	0,023 entre génotype et contrôle
% de patients ayant changé plus de trois antiviраux	20 %	20 %	55 %	<0,001

Il ressort de cet essai, contre toute attente, que le génotype apporte un bénéfice réel, tandis que le phénotype n'apporte pas d'information utile. Que conclure de ces résultats et comment les expliquer ?

- À cause de l'incertitude sur le seuil de résistance au dessus duquel le d4T ou la ddI cessent d'être efficaces, les patients suivis avec génotype ou phénotype ont largement réutilisé ces deux produits, alors que l'abacavir a été plus fréquemment prescrit dans le bras contrôle. En effet, si l'on considère qu'un niveau de résistance >10 est nécessaire pour rendre une molécule inefficace, tout produit pour lequel le phénotype indique un niveau inférieur à 10 peut donner l'impression qu'il a des chances d'inhiber le virus. Mais ce seuil est certainement beaucoup plus bas pour d4T et ddI. Les médecins de l'essai Narval semblent avoir été induits en erreur par un seuil arbitraire et erroné pour ces deux produits, qui n'auraient pas dû être recommandés aussi souvent.
- les résultats étaient rendus sous la forme « 1er choix », « 2ème choix » et « 3ème choix ». Un produit pouvait être présenté en 1er choix même si le virus avait de fortes chances de lui être résistant, dès lors que les autres produits de sa classe étaient en position encore plus défavorable. Un « 1er choix » ne signifiait donc pas systématiquement une chance de succès, ce qui a pu fausser les résultats.

Une grande attention a donc été portée au d4T, dont on n'avait pas correctement évalué les mécanismes d'échappement jusqu'à présent.

Le mystère de la stavudine est levé

Les remontées de la CV lors d'un traitement à base de stavudine ont longtemps été difficiles à expliquer. Les analyses génotypiques révèlent souvent des mutations que l'on croyait propres à la zidovudine y compris chez des patients n'ayant jamais pris d'AZT. Mais d'après L. Ross (Glaxo Wellcome, abst. 52), ces mutations communes à d4T et AZT ne sont retrouvées que dans un peu plus de 28 % des cas. En dehors de ces mutations bien établies, on ne parvenait pas à expliquer la perte d'efficacité de la stavudine dans la plupart des cas. Qu'est-ce qui explique l'échec de la stavudine avec, en apparence, absence de mutations ? Il semblerait que ce que l'on appelle le degré de résistance du virus à la stavudine soit très particulier. Jusqu'à présent on distinguait trois niveaux :

- 1-4 (ou 2,5 selon les tests) : pas de résistance phénotypique,

- 4/2,5-10 : résistance modérée,
- >10 : franche résistance.

Or, et c'est un sujet de grande actualité, ce seuil arbitraire imposé à tous les antiviraux pourrait ne pas être approprié. Pour la stavudine, par exemple, on ne disposerait que d'une très faible marge, puisqu'à partir d'un degré de résistance approchant 2, le produit cesserait d'agir efficacement. Une très légère perte de susceptibilité du virus à la stavudine la rendrait inactive, tandis que pour d'autres antiviraux, le virus doit s'adapter considérablement pour échapper à l'action inhibitrice. Ainsi, une modification même subtile du fonctionnement des cellules peut se répercuter sur l'efficacité de la stavudine, sans que le virus ait eu besoin de muter pour échapper à son action. Il est impossible de corriger ce défaut en augmentant sa posologie, du fait des limites imposées par les effets secondaires. En pratique, un phénotype indiquant un degré de résistance de 2 à 4 pour la stavudine signifie qu'on a déjà sans doute perte d'efficacité. Ce qui peut-être vrai aussi de la ddI.

La même question se pose, mais dans le sens opposé, pour les INNTI, face auxquels il est parfois difficile de savoir comment le virus d'un patient donné va réagir.

Une situation

souvent rencontrée en clinique

Pour les INNTI (Viramune, Sustiva) en revanche, un degré de 4 à 10 n'influerait pas sur les chances de succès du traitement. Richard Harrigan (Centre for Excellence in VIH/AIDS, Vancouver, abst. 86) a fait le point sur l'impact clinique de résistances modérées à Viramune ou Sustiva. 15 à 23 % des patients naïfs d'INNTI présentent un niveau de résistance intermédiaire (2-10) au moment où ils commencent un traitement. Ces patients présentent-ils plus de risques d'échec précoce que les autres ? L'échec n'est pas plus fréquent chez les patients débutant un traitement avec Viramune ou Sustiva et présentant une perte de sensibilité 4-10. Ce n'est qu'au delà de 10 que l'on peut s'attendre à un échec précoce du traitement.

Les résultats vont faire l'objet de débats entre experts afin de faciliter l'interprétation des tests de résistance. Il est important d'établir un seuil de résistance pour chaque molécule afin d'aider les médecins à déterminer l'association d'antiviraux optimale pour un patient donné.

Les mécanismes des résistances

L'autre apport de l'étude des résistances du VIH réside dans la connaissance de ses mécanismes d'action. Le pari est de parvenir à les contourner pour redonner leur efficacité à des produits auxquels le virus s'était adapté.

Nouveau départ pour le foscarnet

La recherche permanente d'antiviraux actifs sur les virus devenus résistants emprunte parfois

des voies inattendues. Le foscarnet, prescrit dans le traitement des infections à CMV, inhibe également la réplication du VIH. Au cours de traitements de secours chez des patients ayant épuisé toutes les options thérapeutiques, l'association de foscarnet en intraveineuse pendant trois semaines avait permis de faire baisser la charge virale, indépendamment de tout effet sur le CMV. Mais compte tenu de la toxicité, notamment rénale, et du mode d'administration, le traitement ne peut durer plus de trois semaines de suite. À l'arrêt, une remontée de la CV a toujours été observée.

Une des principales caractéristiques du foscarnet est sa capacité à inverser la résistance cellulaire à l'AZT. Dix ans après sa mise sur le marché, on connaît désormais les raisons de la baisse d'efficacité de la zidovudine : mutations sur le génome du virus, qui échappe à l'action du médicament (résistance virale), et phénomènes intracellulaires. L'AZT agit comme un grain de sable qui bloque la machinerie cellulaire et empêche au passage la fabrication de virions. Lorsque la réparation se produit, la réplication reprend. Le foscarnet, en entravant cette réparation (appelée pyrophosphorolyse), rend toute son activité à la zidovudine. Ces données ont poussé certaines équipes à tirer profit de l'activité anti-VIH du foscarnet pour développer une molécule voisine, aussi efficace mais moins toxique (John Mellors, univ. de Pittsburgh, abst. 3).

Résistance au lopinavir (ABT378)

La résistance à un antiviral n'est pas absolue : elle se mesure par rapport à un autre virus parfaitement sensible au même antiviral. Ce degré relatif de résistance peut théoriquement être surmonté par ajustement de la posologie. C'est ce que l'on observe in vitro, et que l'on tente de mettre en pratique in vivo avec des produits comme le lopinavir d'Abbott.

Ce nouvel IP a des propriétés pharmacologiques particulières entraînant de très fortes concentrations plasmatiques et cellulaires.

Les gélules de lopinavir contiennent à la fois lopinavir (133 mg) et ritonavir (33 mg). Le traitement comporte trois gélules bid, soit 800 mg de lopinavir et 200 mg de ritonavir. Ce produit bénéficie pour le moment d'une ATU. Après l'homologation de Kaletra par la FDA, de nombreux pays, l'Espagne par ex., proposent des programmes similaires. La grande question qui se pose est le rôle qu'il peut jouer chez les personnes en échec thérapeutique après avoir utilisé plusieurs IP. Le lopinavir a d'abord été conçu pour agir contre les virus résistants au ritonavir. En 1999, les premiers résultats chez des patients en échec à un premier IP avaient été



L'AZT agit comme un grain de sable qui bloque la machinerie cellulaire et empêche au passage la fabrication de virions.

Lorsque la réparation se produit, la réplication reprend.

encourageants ; mais certains n'ont pas répondu au traitement comme l'on s'y attendait.

Dale Kempf (Abbott, abst. 38) a présenté les cas de figure dans lesquels le lopinavir a peu de chances d'être efficace chez des patients prétraités par IP.

11 positions sur le codon de la protéase ont été identifiées : 10, 20, 24, 46, 53, 54, 63, 71, 82, 84 et 90. Au moins 6 à 8 mutations sur ces 11 positions sont nécessaires pour que le degré de résistance soit significatif avec un impact clinique. Mais ce n'est pas une règle d'or : certains patients avec un nombre élevé de mutations parmi cette liste de 11 ont bien répondu à l'action du lopinavir. Mais le lopinavir seul ne suffit certainement pas à abaisser la CV chez un patient ayant un nombre élevé de mutations.

Stratégies thérapeutiques

L'autre thème de cet atelier était celui des stratégies thérapeutiques : comment mieux traiter les patients au vu des tests de résistance ? Trois informations utiles ont été apportées : que penser des pics transitoires de la CV chez des patients ayant d'habitude moins de 50 copies (les fameux « blips »), comment retarder l'échec thérapeutique en changeant systématiquement le traitement tous les trois mois et que se passe-t-il lorsque l'on arrête régulièrement le traitement antiviral afin de stimuler l'immunité ?

Blips : rien ne sert d'intensifier

De nombreux patients, bien qu'ayant <50 copies, présentent de temps en temps un léger pic à 200 ou 300, voire plus. Présentent-ils un risque d'échec virologique ou est-ce sans conséquence ? Diane Havlir (univ. San Diego, abst. 112) a soigneusement analysé les conséquences à long terme de ces blips, à partir des patients de l'essai ACTG 343 et de l'étude 035 de Merck (5 ans de suivi chez des patients à charge virale indétectable). Une virémie intermittente (>50 puis <50 copies/ml) ne prédit pas un échec virologique : sur 97 patients, 9,3 % présentant une virémie intermittente connaissent ensuite un échec virologique. Or 13,8 % des patients sans blips connaissent eux aussi un échec virologique (deux mesures >200 copies/ml). Chez ces patients recevant leur première association antirétrovirale, une virémie intermittente est fréquente (40 %) au cours des 24 semaines pendant lesquelles la CV est en générale <50. Pourtant, sur 84 mois de suivi médian, le taux d'échec n'a pas augmenté significativement. En cas de blip, il ne semble donc pas nécessaire d'intensifier le traitement.

L'alternance, nouvelle approche thérapeutique

Javier Martinez-Picado et l'équipe de l'étude prospective randomisée Swatch ont montré les résultats à six mois d'une approche originale (univ. de Barcelone, abst. 133). L'idée avait déjà été explorée du temps où l'on ne disposait que de l'AZT et de la ddI : en alternant trois mois un produit puis trois mois l'autre, on pensait que le virus serait soumis à des pressions de sélection

suffisamment différentes pour ne pas avoir le temps d'acquérir des mutations. Mais la faiblesse antivirale d'une monothérapie n'avait pas permis d'établir l'intérêt de cette approche. Dans l'essai Swatch, il s'agit d'alterner tous les trois mois deux associations puissantes :

- bras A : d4T, ddI, EFV (Zérit, Videx, Sustiva)
- bras B : AZT, 3TC, NFV (Combivir, Viracept)
- bras C : alternance de A et B tous les trois mois.

L'idée est de « contrecarrer » l'évolution du virus sous traitement en l'exposant régulièrement à des traitements très différents pour l'empêcher d'acquérir des mutations. (cf. T2)

Au total huit patients ont été perdus de vue (3/4/1 dans A, B, C), huit patients ont souffert d'effets indésirables sévères (1/4/3) et six patients ont connu un échec virologique (3/3/0).

Sur ces données préliminaires, il

semblerait que la stratégie de l'alternance systématique ait une efficacité intéressante comparée au maintien du traitement. On note que le traitement du bras C a commencé par d4T + ddI + EFV pendant trois mois, suivi de AZT + 3TC + NFV. Deux patients ont souffert de troubles du système nerveux de grade 3/4 pendant la première semaine de traitement par Sustiva. Lors de la réintroduction du Sustiva après l'alternance Combivir + Viracept, aucune récurrence d'effet indésirable n'a été rapportée. (N.B. : la longue demi-vie du produit y est peut-être pour quelque chose). L'alternance entre ces deux traitements, tous les deux en deux prises quotidiennes, n'a posé aucun problème aux patients d'après les investigateurs. Les analyses avec un test de CV plus sensible sont en cours.

	bras A d4T + ddI + EFV	bras B AZT + 3TC + NFV	bras C alternance
Effectif	52	57	54
Hommes/femmes (%)	86/14	70/30	79/21
CV initiale médiane (log copies/ml)	4,5	4,8	4,7
T4 initiaux (médiane) /mm ³	329	329	315
T8 initiaux (médiane) /mm ³	910	909	800
Patients ayant atteint 3 mois de suivi	31	40	34
Patients ayant atteint 6 mois	15	22	18
Patients ayant atteint 9 mois	9	13	8
Intention de traiter, H/F			
< 400 copies/ml à 3 mois	17/31 (55 %)	25/40 (63 %)	22/34 (65 %)
< 400 copies/ml à 6 mois	10/15 (67 %)	19/22 (86 %)	17/18 (94 %)
< 400 copies/ml à 9 mois	4/9 (45 %)	10/13 (77 %)	8/8 (100 %)

Les interruptions

thérapeutiques (STI) peuvent-elles annuler les mutations ?

Il existe une concurrence entre variants résistants et virus sensibles au traitement. Les deux n'ont pas forcément la même capacité à se répliquer. Sous la pression du traitement, les virus sensibles vont être bloqués et vont laisser la place aux virus résistants, ceux-ci ayant toute liberté pour infecter les cellules dans lesquelles la réplication peut se poursuivre. Mais à l'arrêt

du traitement, comment les deux catégories de virus coexistent-elles ? S'équilibrent-elles ou l'une l'emporte-t-elle sur l'autre ?

Depuis plus d'un an, on rapporte des STI chez des patients porteurs de virus résistants à tous les antiviraux disponibles. Des tests génotypiques y révèlent constamment un nombre important de mutations caractéristiques conférant un degré élevé de résistance. Mais ces virus mutés ont de plus en plus de mal à se répliquer. Les modifications engendrées par ces mutations perturbent leur fonctionnement. Il reste cependant dans les cellules réservoirs des virus sauvages non mutés indétectables puisque sensibles au traitement : ils sont là, intégrés aux chromosomes, mais ne se répliquent pas.

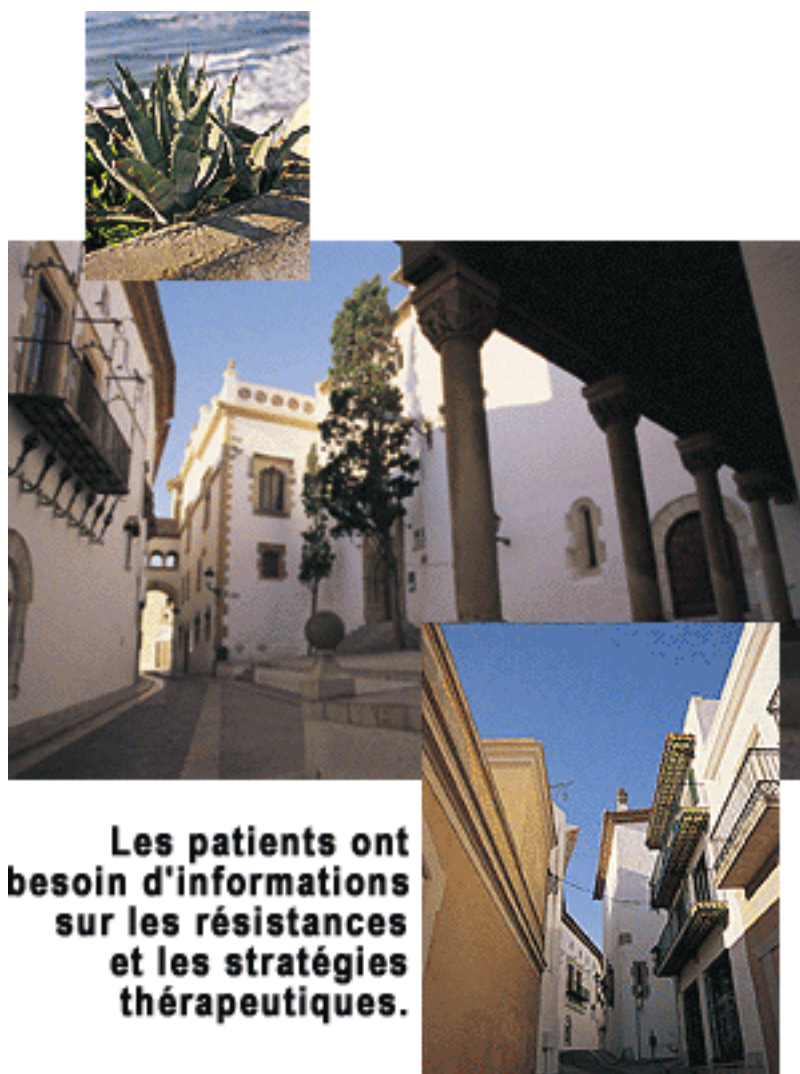
À l'arrêt de tout traitement, ces virus non mutés embusqués vont pouvoir de nouveau se répliquer. N'étant pas perturbés par des mutations qui, en s'accumulant, finissent par entraver la réplication, ils ne tardent guère à prendre le dessus et à se substituer aux variants résistants. Au bout d'un certain temps, les variants résistants seront devenus indétectables.

Allan Hance (Bichat-Claude Bernard, abst. 117) a mesuré le temps pendant lequel persistent ces quasi-espèces résistantes. Des échantillons prélevés chez 12 patients porteurs des mutations V82A et L90M (résistance aux IP) ont été analysés à plusieurs reprises et chez neuf d'entre eux, ces mutations étaient toujours présentes trois mois après l'interruption de traitement. La technique utilisée, une PCR hautement sélective, permet de détecter des variants dès une proportion de 0,05 % de l'ensemble des virus chez une personne donnée. À la réintroduction du traitement, ce 0,05 % de virus résistant continuera à se répliquer inéluctablement et redeviendra dominant.

En conséquence, les trois mois proposés habituellement dans les STI visant à faire « disparaître » les variants résistants ne semblent pas suffisants et il faudra tenir compte de ces observations dans la conception des essais cliniques.

L'autre application des interruptions de traitement :
stimuler l'immunité

Une autre application des STI réside dans la stimulation des défenses immunes. Au cours de la restauration immunitaire qui accompagne un traitement puissant, les tests fonctionnels objectivent la récupération d'une immunité efficace contre les antigènes habituels (toxine tétanique, bacille de la tuberculose, CMV, etc.) mais pas contre le VIH. On pense que la suppression de la réplication virale est telle que la quantité d'antigènes viraux nécessaires à l'entretien d'une réponse immune spécifique est trop faible, et l'immunité réagit comme si elle n'était plus exposée au VIH. Interrompre le traitement est une façon d'augmenter la quantité d'antigène : l'immunité rencontre de nouveau le virus et la mobilisation des acteurs cellulaires et humoraux spécifiques redevient possible.



Les patients ont besoin d'informations sur les résistances et les stratégies thérapeutiques.

Felipe Garcia a commenté quelques données, hélas encore trop parcellaires, sur l'intérêt de cette stratégie (Barcelone, abstract 189). Dix patients ayant plus de 500 T4 et une CV initiale >10 000 ont débuté un traitement à base de d4T, 3TC et RTV ou IDV.

Leur charge virale est devenue indécélable (<20) pendant huit mois. Plusieurs arrêts de traitements étaient programmés selon le protocole exposé en T3.

Premier arrêt Semaines 0-4	Reprise du traitement Semaines 4-28 ou dès que CV > 200 copies/ml
Deuxième arrêt Semaines 28-32 (seulement si CV <20)	Reprise du traitement Semaines 32-56 (seulement si CV >200 pendant plus d'un mois)
Troisième arrêt Semaines 56-88 (seulement si CV <20)	

Dans tous les cas, la charge virale est redevenue détectable à chaque arrêt de traitement

Mais chez six des huit patients, la CV s'est stabilisée à 0,5 log en dessous de la CV initiale, renforçant l'hypothèse selon laquelle l'immunité parvient à contrôler en partie la réplication. En outre, chez quatre patients, elle est restée <10 000 copies (650-9000). Le Pr. Patrick Yéni constate que c'est un résultat intéressant, car à moins de 10 000 copies, on peut penser que ces patients sont relativement à l'abri d'une évolution rapide.

Tandis qu'aucun des huit patients n'avait de réponse proliférative des T4 exposés à l'antigène p24 avant le 1er arrêt, six ont récupéré cette réponse après le 3ème, confirmant un regain de l'immunité spécifique. La réponse spécifique anti-VIH est corrélée avec un contrôle spontané de la virémie. L'intérêt clinique de cette immunité retrouvée devrait faire l'objet d'études plus complètes dès la rentrée.

Les affections

opportunistes ne seraient plus la première cause de décès

En marge de ces informations sur les résistances et les stratégies thérapeutiques, il est utile de s'interroger sur les besoins prioritaires des personnes traitées. L'incidence des maladies opportunistes continue de diminuer grâce aux traitements, mais de nouveaux problèmes ont surgi. De façon schématique, on meurt moins de maladies opportunistes que d'insuffisance rénale, pancréatique ou hépatique.

650 personnes sont suivies à l'université de Cleveland. D. Mayers (Henry Ford Hospital, Detroit, abst. 135) a analysé les décès survenus en 1998-99. Ils sont passés de 20 à 32 alors que l'effectif de la file active restait stable.

De 1995 à 1999, la proportion de patients décédant d'une maladie définissant le sida passe de 74 % à 43 % tandis que celle des patients décédant d'une insuffisance organique augmente de 17 % à 44 %. Parmi les patients avec <1000 copies au moment du décès, le nombre de T4 est de 73 en cas de maladie opportuniste et de 247 en cas d'insuffisance organique.

Conclusion

Pour conclure, cette conférence a répondu à de nombreuses questions cliniques : un niveau de résistance intermédiaire à Viramune ou Sustiva est sans conséquence ; la lecture des tests de résistance, apparemment favorables aux AN, impose la plus grande prudence ; les virus lourdement mutés ont du mal à se répliquer et lorsqu'ils sont transmis à une personne saine, la CV est souvent faible ; enfin les tests de résistance ne sont pas la baguette magique permettant à coup sûr de prendre les bonnes décisions thérapeutiques. Les nouveaux antiviraux supposés secourir les personnes rencontrant les situations les plus difficiles tardent quant à eux à faire leur apparition (ténofovir, tipranavir, DAPD, DMP450). Enfin, si l'usage du génotype est appelé à s'étendre, le rôle du phénotype, beaucoup plus lourd, reste imprécis.

François Houyez, France

