

VIH et multirésistance: le point en 2021



Coordination:
Pr François Raffi (Nantes)

L'objectif d'un traitement antirétroviral (ARV), quelle que soit la situation, doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale (CV) < 50 cp/mL, afin d'optimiser la restauration immunitaire, réduire le risque de sélection de virus résistants et diminuer la morbi-mortalité associée au VIH [1]. À l'heure actuelle, les combinaisons thérapeutiques mises à disposition permettent un succès virologique chez plus de 90 % des patients traités [2]. Malheureusement, certains patients ont une CV non contrôlée. Les situations d'échec virologique doivent être détectées par des contrôles réguliers de la CV, les causes doivent être identifiées et corrigées précocement pour rétablir le succès virologique et prévenir l'accumulation de mutations de résistance. L'émergence de mutations de résistance sous traitement ARV a beaucoup diminué au cours des 20 dernières années grâce à la puissance des ARV actuels, à leur meilleure barrière génétique vis-à-vis de la résistance, à l'amélioration de la pharmacocinétique, de la tolérance et de la simplicité des combinaisons thérapeutiques, ainsi qu'à une optimisation des traitements dans le cadre du monitoring virologique régulier [1]. Cependant, certains patients ont des résistances à plusieurs classes d'ARV qui peuvent les conduire dans des situations d'impasse thérapeutique. Actuellement, les virus multirésistants sont principalement retrouvés chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ayant des histoires thérapeutiques anciennes et complexes [1].

VIH MULTIRÉSISTANT : ÉPIDÉMIOLOGIE ET DÉTECTION

L'épidémiologie des résistances

Depuis 2013 en France, la grande majorité des patients traités sont contrôlés virologiquement ; la prise en charge des patients ayant subi des multi-échecs reste toutefois compliquée, du fait, notamment, de l'apparition de résistances et souvent de multirésistances. Bien que le nombre d'ARV et de classes thérapeutiques mis à disposition ait augmenté, les phénomènes de résistances croisées limitent, chez ces patients, la possibilité d'utiliser des molécules actives de la même classe [2]. La surveillance de la résistance au VIH-1, en cours en France depuis 2004, chez les patients traités avec une CV détectable, est importante afin d'évaluer le risque de propagation de virus résistants et de déterminer la proportion de patients ayant besoin de nouveaux traitements ARV avec une résistance croisée minimale [3]. La dernière étude nationale multicentrique MULTIVIR a été conduite en 2014 chez des patients traités et en échec virologique (CV > 50 cp/mL sur 2 prélèvements successifs), dans 37 centres et quelle que soit la ligne du traitement [3]. La résistance à au moins 1 ARV était retrouvée dans 56,3 % des échantillons versus 59 % dans l'étude menée en 2009 [3, 4]. Elle était plus fréquente chez les patients en multi-échec que chez les patients recevant un traitement de 1^{re} ligne (57,9 versus 42,1 %, $p = 0,025$). Le pourcentage de patients porteurs d'un virus résistant à toutes les molécules d'une classe était de 3,5 % pour les INTI, 9,2 % pour les INNTI, 1,6 % pour les IP, et 3,4 % pour les INI. La résistance à toutes les molécules de 1, 2, 3 ou 4 classes d'ARV était respectivement de 11,1 %, 1,2 %, 0,8 % et 0,3 % [3]. Si les situations de multirésistance sont de moins en moins fréquentes, puisque moins de 1 % des patients présentent des virus résistants à tous les INTI et IP, la prise en charge de ces patients reste un enjeu important [1]. La principale difficulté réside dans la fréquente inobservance passée et/

ou actuelle, qui a souvent contribué à l'accumulation des échecs et de la multirésistance, à la nécessité de proposer des schémas complexes avec plusieurs ARV, et à l'impossibilité, dans certains cas, de proposer un nouveau schéma avec suffisamment de molécules ARV actives.

La détection des résistances

La sélection de mutations de résistance dépend à la fois de facteurs pharmacologiques (concentrations sous-optimales liées à des difficultés d'observance ou à des interactions médicamenteuses), de la puissance du traitement ARV, et aussi de la barrière génétique du virus vis-à-vis des différents ARV [2]. Les tests génotypiques permettent d'identifier les mutations présentes dans les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase, de l'intégrase, de la boucle V3 et de la gp41. Après la PCR, le séquençage des gènes est la technique de référence. Des études récentes ont montré qu'il y avait un intérêt à interpréter le génotype de façon cumulative (c'est-à-dire en tenant compte de toutes les mutations présentes sur le dernier test de résistance, mais également de celles identifiées par les tests antérieurs et réinterprétées à l'aide de l'algorithme le plus récent) [2]. Les tests génotypiques doivent être effectués en cas d'échec virologique sous ARV (CV confirmée sur 2 mesures consécutives > 50 cp/mL). L'intérêt de modifier rapidement le traitement après avoir constaté l'échec virologique est bien documenté à travers de nombreuses publications, montrant une accumulation de mutations de résistance quand le patient conserve la même thérapeutique malgré l'échec, même à des niveaux de CV relativement bas (entre 50 et 500 cp/mL) [2, 5].

Les patients en impasse thérapeutique

Les patients en impasse thérapeutique sont ceux pour lesquels il existe un échec virologique et une multirésistance et chez qui il est impossible de proposer un schéma thérapeutique actif, c'est-à-dire permettant d'obtenir une CV indétectable, et ce, de manière prolongée. Sont concernés les patients avec des résistances à au moins 3 classes d'ARV et avec 2, ou moins de 2, ARV restant actifs. Dans un travail rétrospectif, multicentrique, réalisé en France, à partir de la base de données Dat'Aids, sur 3 centres et 5 429 patients recevant une combinaison d'ARV depuis au moins 6 mois, 208 patients avaient une CV > 50 cp/mL. Parmi ces 208 patients, 8,2 % ($n = 17$) avaient une résistance à 3 ou 4 classes d'ARV. Neuf patients étaient en impasse thérapeutique (≤ 2 ARV restant actifs parmi les 4 principales classes INTI, INNTI, IP et INI), soit 4,3 % des patients non contrôlés virologiquement et 0,17 % de l'ensemble des patients sous traitement ARV. Les patients en impasse thérapeutique avaient un long passé de traitement ARV et de nombreux épisodes d'échec virologique [6]. Dans l'étude MULTIVIR de 2014, 0,3 % des patients en échec de traitement étaient résistants à toutes les molécules des 4 classes [3]. On peut donc estimer que cette situation d'impasse thérapeutique n'augmente pas aujourd'hui en France, et que sa fréquence est entre 0,1 et 0,3 % des files actives. Dans cette situation, de nos jours relativement rare, où 1 seul ARV reste actif, il est préférable d'éviter une situation de

monothérapie fonctionnelle, qui conduirait à la sélection rapide de nouvelles mutations de résistance et à la possible perte définitive de l'intérêt de ce nouvel ARV. Chez ces patients pour lesquels les options thérapeutiques apparaissent limitées, les traitements actuellement disponibles et commercialisés ne permettant pas d'atteindre la suppression virologique, il est possible de leur proposer des molécules en développement dans le cadre d'essais cliniques et/ou d'ATU [1]. Si le test génotypique de résistance montre une résistance à l'ensemble des médicaments disponibles, et si les CD4 restent supérieurs à 200/mm³, il est recommandé de ne pas modifier le traitement en cours et d'attendre de pouvoir proposer une multithérapie active (avec plusieurs nouvelles molécules pleinement actives). Dans ces situations de multi-échec, dans lesquelles les options thérapeutiques apparaissent limitées, les décisions thérapeutiques doivent être prises en réunion multidisciplinaire [1]. En conclusion, les échecs virologiques sont devenus de plus en plus rares avec les combinaisons d'ARV aujourd'hui disponibles. La situation de multirésistance concerne un très faible nombre de patients, qui se retrouvent souvent dans cette situation de manière prolongée. Un effort particulier doit être entrepris pour retrouver, grâce à de nouvelles opportunités thérapeutiques, un contrôle virologique chez ces patients, pour ne pas les laisser "sur le bord du chemin".

LOW-LEVEL VIREMIA ET MULTIRÉSISTANCE

Qu'est-ce qu'une *low-level viremia* ou virémie basse persistante ?

Si le contrôle virologique est obtenu chez la plupart des patients sous traitement ARV, il en reste 3 à 10 % qui gardent une virémie détectable de faible niveau [7]. Ce phénomène appelé virémie basse persistante, ou *low-level viremia*, est défini par la présence d'une CV entre le seuil de détection (20 ou 50 cp/mL) et 200 cp/mL, confirmée sur plusieurs contrôles consécutifs. Si cette faible virémie est encadrée de 2 virémies indétectables, on parle de "*blip*". Plusieurs études suggèrent que la *low-level viremia* n'a pas de conséquence péjorative, sans risque ultérieur d'échec virologique, alors que d'autres montrent le contraire. Il faut, cependant, prendre en considération des méthodologies différentes, des antécédents et des niveaux de résistance pas toujours pris en compte, ainsi qu'une définition de l'échec virologique (niveau de CV, intervalle des mesures) et des suivis différents en fonction des pays et des sociétés savantes qui émettent les recommandations. Dans une étude américaine, une cohorte de plus de 2000 patients traités à partir de 1996 a été suivie pour rechercher une corrélation entre les épisodes de virémie basse persistante (CV entre 50 et 199 cp/mL) et un échec virologique ultérieur, défini par la documentation de plus d'une virémie supérieure à 200 cp/mL ou toute virémie > 1000 cp/mL. Les résultats mettent en évidence l'existence d'un lien entre une virémie basse persistante et un échec virologique, alors que ce lien n'est pas démontré en cas de virémie basse intermittente (*blip*) [8].

Quelles sont les conséquences d'une *low-level viremia* ?

Les conséquences d'une réplication virale résiduelle confirmée entre 50 et 200 cp/mL (*low-level viremia*) ne sont pas aussi clairement établies qu'en cas de réplication > 200 cp/mL (échec virologique avéré) [1]. Une surveillance spécifique est requise ainsi qu'une éventuelle intervention adaptée en fonction du traitement ARV en cours. Si le patient reçoit un traitement avec des ARV pour lesquels le VIH a une faible barrière génétique, le risque de sélection de mu-

tations de résistance supplémentaires augmente avec le niveau de réplication virale et sa durée [1]. Les causes identifiées lors du bilan d'évaluation de l'échec virologique doivent être corrigées (observance, adaptation de dose, interactions médicamenteuses). En dehors des situations d'inobservance, la persistance de la réplication virale, d'autant plus si celle-ci augmente et se rapproche du seuil de 200 cp/mL, justifie une modification rapide de traitement pour prévenir la sélection de nouvelles mutations [1]. À ce niveau de réplication virale résiduelle, le génotypage de résistance se heurte plus fréquemment à des échecs d'amplification. En général, en cas de CV < 1000 cp/mL, des difficultés d'amplification de l'ARN VIH sont prévisibles, et la concentration préalable d'un volume plus important de plasma peut être réalisée pour augmenter la sensibilité du test [1]. Dans l'étude nationale MULTIVIR conduite en 2014, une résistance a été détectée dans près de 50 % des cas chez les patients ayant une CV à l'échec comprise entre 51 et 200 cp/mL. Cela renforce la nécessité d'effectuer un génotypage de résistance en cas d'échec virologique dès que le seuil de 50 cp/mL est franchi [3].

Low-level viremia chez les patients contaminés par un virus multirésistant

Cette réplication à bas bruit, susceptible d'entraîner une sélection de nouvelles mutations de résistance et un échappement thérapeutique, peut être particulièrement impactante chez un patient ayant un virus résistant, en réduisant encore les options thérapeutiques possibles, et conduire à une situation d'impasse thérapeutique. Chez ce type de patients, dès la confirmation d'une virémie basse persistante, il est nécessaire de repenser rapidement le traitement.

Références bibliographiques

- 1 CNS-ANRS. Morlat P et al. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Chap. Prise en charge des situations d'échec virologique. nov. 2016. <http://cns.sante.fr>
- 2 CNS-ANRS. Morlat P et al. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Chap. Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux. oct. 2016. <http://cns.sante.fr>
- 3 Assoumou L et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load > 50 cp/mL: a 2014 French nationwide study. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(6):1769-73.
- 4 Assoumou L et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load > 50 cp/mL in 2009: a French nationwide study. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(6):1400-5.
- 5 Delaugerre C et al. Impact of low-level-viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients. *PLoS One* 2012;7(5):e36673.
- 6 Robineau O et al. Prevalence of resistance and limited therapeutic options in patients viremic on ART. *Virtual CROI 2020*, poster 522.
- 7 Elvstam O et al. All-cause mortality and serious non-AIDS events in adults with low-level human immunodeficiency virus viremia during combination antiretroviral therapy: results from a Swedish nationwide observational study. *Clin Infect Dis* 2021;72(12):2079-86.
- 8 Joya C et al. Persistent Low-level Viremia while on antiretroviral therapy is an independent risk factor for virologic failure. *Clin Infect Dis* 2019;69(12):2145-52.

François Raffi déclare avoir des liens d'intérêts avec AbbVie, Gilead, Janssen, MSD, Pfizer, Roche, Theratechnologies, ViiV Healthcare.