



57^{ème} Répi

Les résistances virales aux traitements anti-VIH

Le virus du sida est considéré comme le plus variable des agents viraux, à l'origine d'une maladie humaine ; cela est dû à son haut niveau de réplication ; le virus mute en permanence à raison d'une mutation sur son matériel génétique par cycle de multiplication ; ce qui lui confère à plus ou moins long terme des résistances aux traitements anti-rétroviraux. Actuellement, 40 à 50 % des personnes séropositives sont porteuses de virus résistants.

De quoi s'agit-il ?

Quelles sont les répercussions sur la maladie et sa prise en charge médicale ?

Comment peut-on éviter l'apparition de virus résistants ?

Le cas échéant, face à un virus résistant, quels sont les moyens thérapeutiques pour maintenir une activité antirétrovirale suffisante pour juguler sa réplication ?

Invités

Dr Diane Descamps, virologue à l'hôpital Bichat Claude Bernard (Paris),
Dr. Christine Katlama, clinicienne, à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière (Paris),
Dr Jean-Michel Dariosecq, clinicien à l'hôpital Saint-Antoine (Paris).

Hugues Fisher Act Up Paris : merci de venir à cette 57^{ème} Répi que vous propose Act Up-Paris. Comme vous l'avez vu le thème ce soir est : les résistances virales aux traitements anti-VIH, un thème qui parfois inquiète un peu parce qu'il est compliqué à comprendre. Pour essayer de vous expliquer de quoi il s'agit et comment tout cela fonctionne, nous avons trois invités. Le docteur Diane Descamps, qui est virologue à l'hôpital Bichat Claude Bernard à Paris, va nous expliquer la partie théorique sur les résistances virales. Nous avons invité le docteur Jean-Michel Dariosecq qui nous expliquera, à l'aide de documents, comment aujourd'hui nous sommes

capables d'interpréter de manière simple et efficace les résistances que peut posséder un virus, quelles implications cliniques cela peut avoir. Et puis nous avons demandé à Christine Katlama de venir. Elle est bien connue dans le monde du VIH. Nous lui demanderons d'expliquer les implications cliniques et comment on s'en sort à partir du moment où on a des virus qui deviennent résistants à des traitements. Comme Christine Katlama doit nous quitter un peu plus tôt que prévu, nous allons essayer d'adapter l'ordre du jour en fonction et je vous propose d'écouter Diane Descamps sur les principes généraux des résistances.

SOMMAIRE

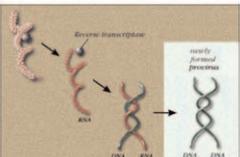
1. INTERVENTION DE DIANE DESCAMPS	3
1.1 Les différents mécanismes de la résistance	3
1.1.1 Le rôle de la transcriptase inverse	3
1.1.2 Notion de résistance croisée	4
1.1.3 Le cas des résistances aux inhibiteurs de la protéase	5
1.2 Épidémiologie de la résistance	5
1.2.1 Primo infection	5
1.2.3 Personnes en échec virologique	7
1.2.4 Résumé	8
2. INTERVENTION DE CHRISTINE KATLAMA	8
2.1 Retour sur mutations et résistance	8
2.2 Quand la résistance s'installe-t-elle ?	9
2.3 Notion de capital thérapeutique	10
2.4 Résistance en fonction du traitement	10
2.5 Que peut-on faire quand on a un virus résistant ?	11
2.6 Comment sait-on si on a de la résistance ?	11
3. PREMIÈRE SÉRIE DE QUESTIONS	11
4. INTERVENTION DE JEAN-MICHEL DARIOSECQ	16
4.1 L'importance de conserver ses génotypages	16
4.2 Génotypage et primo infection	17
4.3 Quand faire le génotypage en cas d'échec thérapeutique ?	18
4.4 Décodage du génotypage	18
4.5 Utilisation de l'algorithme	20
4.6 Différences entre VIH-1 et VIH-2	23
4.7 Second exemple d'utilisation de l'algorithme	23
4.8 Où trouver l'algorithme ?	24
4.9 Le problème du choix des traitements restant	24
4.10 Questions	25
4.11 Notes de l'algorithme de l'ANRS - septembre 2005	28

1. INTERVENTION DE DIANE DESCAMPS

Diane Descamps : Bonsoir à tous et merci à vous de m'avoir invitée ce soir à venir vous expliquer ce qui fait le lit de la résistance au VIH.

1.1 Les différents mécanismes de la résistance

Emergence de virus résistants



- ✓ Taux d'erreur de la TI: 1/10.000 nucléotides
- ✓ Production virale: 10^9 - 10^{10} particules par jour
- ✓ Toutes les mutations pré-existent avant traitement
- ✓ Taux de recombinaison: 5 à 10 événements par cycle
- ✓ Evolution constante de la quasispèce
- ✓ Demie-vie d'un virus plasmatique = 0.3 jours
- ✓ Demie-vie des cellules infectées = 2.2 jours

1.1.1 Le rôle de la transcriptase inverse

Pourquoi y a-t-il une émergence de virus résistants ? D'une part, parce que l'enzyme qui permet la répliation du virus, qu'on appelle la transcriptase inverse, est une enzyme qui fait beaucoup d'erreurs quand elle réplique le virus : 1 erreur pour 10 000 nucléotides, 1 erreur à chaque cycle de répliation. Et le virus n'est pas pourvu d'enzymes spécifiques qui vont aller réparer, comme les DNA polymérases dans les cellules humaines. Là, il n'y a pas de système de réparation. Donc l'enzyme produit des erreurs et vous savez qu'il y a une production virale très importante chaque jour, 10 puissance 9 à 10 particules virales qui sont produites [un 1 suivi de 9 à 10 zéros, 1 à 10 mille millions]. Toutes les mutations à chaque position du génome préexistent avant l'instauration d'un quelconque traitement. Il y aussi un autre phénomène à prendre en compte, c'est le taux de recombinaison, c'est à dire le taux de mélange des différents gènes du virus qui survient en fait 5 à 10 fois à chaque cycle de répliation. Tout ça explique qu'il y a une évolution constante de la population virale, qui est composée d'une grande quantité d'espèces virales différentes. En l'absence de traitement antirétroviral (ARV), le virus sauvage est le plus adapté et c'est le variant dans les quasi espèces qui est le plus prévalent.

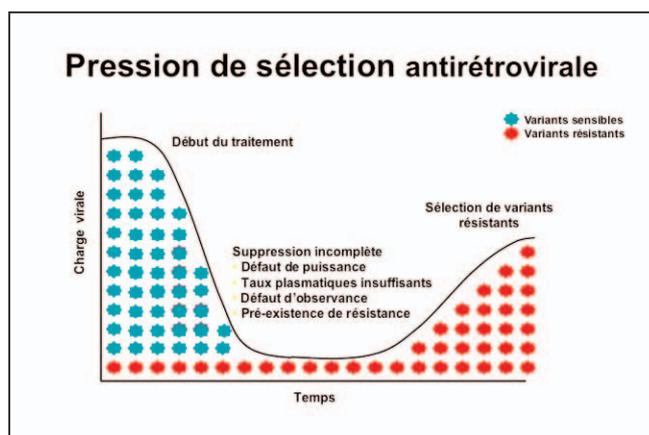
Emergence de virus résistants

- En l'absence d'antirétroviral
 - Le virus sauvage est le plus adapté et est le variant le plus prévalent dans la quasispèce virale répliatrice
- Sous pression de sélection antirétrovirale
 - Les variants résistants émergent en raison de leur avantage répliatif dans ces conditions

Pression de sélection

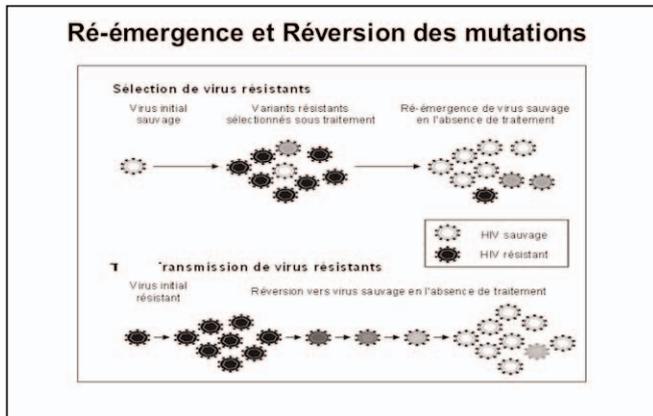


Sous pression de sélection antirétrovirale, donc sous traitement, les variants résistants vont émerger en raison de leur avantage répliatif. Puisqu'ils portent les mutations de résistance, ils vont être capable de se répliquer même quand il y a un traitement, une molécule disponible dans le plasma.



C'est ce qui est représenté sur cette courbe, vous avez en vert les variants qui sont sensibles en début du traitement et en rouge, quelques variants résistants porteurs des mutations qui sont naturellement apparues au moment de la répliation et qui sont dues aux erreurs de la transcriptase inverse. Si la suppression de la répliation virale est incomplète, soit par un défaut de puissance du traitement, soit par des taux plasmatiques des molécules insuffisants ou encore un défaut d'adhérence au traitement, du fait de la préexistence des résistances il y a une sélection au cours du temps, une pression de sélection de variants résistants. Ce que vous voyez ici apparaître au cours du temps en rouge, ce sont les virus portant les mutations de résistance.

On peut voir aussi des réémergences et des réversions des mutations de résistance. Après sélection sous traitement d'un virus résistant à partir d'un



virus initial sauvage, en l'absence de traitement on voit réapparaître la population virale sauvage qui n'a pas les mutations de résistance parce qu'en fait cette population virale est la plus apte à se répliquer en l'absence de traitement. En cas de transmission de virus résistants, d'un individu à un autre, on voit au cours du temps une réversion des virus résistants qui vont perdre les mutations au cours du temps, si ces mutations sont défavorables à la réplication du virus. En fait c'est la population virale sauvage qui va reprendre le dessus et devenir la population majoritaire dans l'ensemble de cette « soupe » virale.

Résistance croisée aux INTIs

- Point critique dans le traitement à long terme de l'infection HIV-1 car risque de limiter les options thérapeutiques ultérieures
- Généralement due à la sélection de mutations de résistance par différents composés
 - Entraîne une activité antivirale réduite pour plusieurs drogues
- Peut-être en relation également avec des profils de mutations spécifiques sélectionnés par un seul composé
- Problème important pour la classe des INTIs

en anglais ou RT) est croisée. C'est le point critique dans le traitement à long terme de l'infection à VIH car ça limite les options thérapeutiques ultérieures avec les molécules qui appartiennent à la classe des inhibiteurs de RT. Donc c'est dû à la sélection de mutations de résistance qui croisent et sont communes aux différentes classes. Et cela va entraîner une activité réduite pour plusieurs drogues, ce qu'on appelle la résistance croisée.

Mutations sélectionnées par les INTIs

Drogue(s)	Mutations de résistance
Abacavir	K65R, L74V, Y115F, M184V
Didanosine	K65R, L74V
Lamivudine	E44A/D, V118I, M184I/V
Stavudine	M41L, E44A/D, D67N, K70R, V118I, L210W, T215Y/F, K219Q/E
Tenofovir DF	K65R
Zalcitabine	K65R, T69D, L74V, M184V
Zidovudine	M41L, E44A/D, D67N, K70R, V118I, L210W, T215Y/F, K219Q/E
Mutations aux analogues de la T (TAMs)	M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, and K219Q/E
Multi-résistance	Complexe Q151M : A62V, V75I, F77L, F116Y, Q151M Insertion 69XXX: en général associée à des TAMs

Pour les inhibiteurs de transcriptase inverse, il y a toute une forêt de mutations qui sont sélectionnées et présentées sur cette diapositive. Sans entrer dans le détail de chacune, il faut insister sur les différents groupes de mutations. On peut les retrouver et elles peuvent être communes en fonction des différentes molécules, comme la mutation 65 qu'on retrouve pour l'abacavir, la didanosine et le ténofovir.

1.1.2 Notion de résistance croisée

Ceci pour vous montrer que la résistance aux inhibiteurs de transcriptase inverse (reverse transcriptase

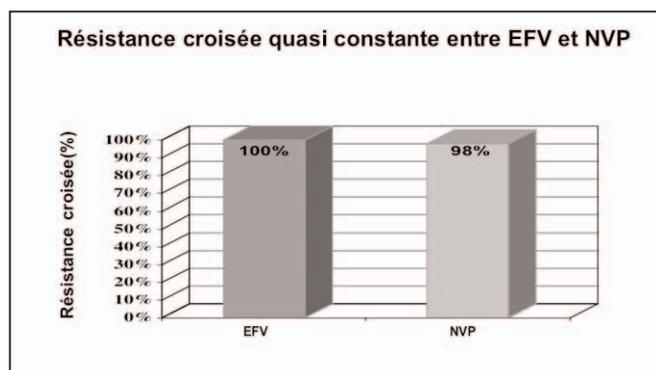
Mutations sélectionnées par les NNRTI

• Les mutations de résistance aux NNRTI sont localisées dans une région très étroite de la transcriptase inverse

• Une seule de ces mutations induit un changement conformationnel très important de l'enzyme qui entraîne une résistance croisée aux molécules présentées ici

En ce qui concerne les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, vous voyez ici en vert la portion dans le génome du VIH. En fait les mutations de résistances aux inhibiteurs de reverse transcriptase sont localisées dans une région très étroite, une poche hydrophobe de la transcriptase inverse entre les acides aminés 100 et 108 et au niveau des acides aminés 181 et 190 principalement. Les mutations qui sont représentées en haut correspondent aux mutations de l'Éfavirenz et en bas, à celle de la Névirapine. Ces mutations sont excessivement croisées, ce sont pratiquement les mêmes. Une seule de ces mutations sur la transcriptase inverse va induire un changement de conformation de l'enzyme qui va entraîner une résistance croisée à l'ensemble des molécules.

L'enzyme va changer de forme et les drogues ne vont plus pouvoir aller se fixer sur l'enzyme pour la bloquer.



On voit sur cette diapo que la résistance croisée est quasi-constante entre éfavirenz et névirapine dans presque 100% des cas. Pour les inhibiteurs de RT – on le verra aussi pour les inhibiteurs de la protéase – le problème c'est cette résistance croisée.

1.1.3 Le cas des résistances aux inhibiteurs de la protéase

Résistance aux IPs

- **Modèle de la « clé et la serrure » (=perte d'affinité)**
- **Les mutations primaires ou majeures sont souvent sélectionnées les premières :**
 - elles sont plus ou moins spécifiques de l'inhibiteurs
 - elles ont un effet important sur la diminution de sensibilité du virus à l'antirétroviral concerné
- **Les mutations secondaires ou mineures**
 - ont peu d'effet sur le niveau de résistance déjà atteint
 - modifient indirectement la conformation générale du site
 - peuvent permettre au virus de retrouver ses capacités répliquatives

Pour la résistance aux inhibiteurs de protéase (IP), là c'est le modèle de la clef qui entre dans la serrure. La protéase virale va découper les différents substrats du virus et les inhibiteurs de protéase viennent se fixer au niveau du site actif de cette enzyme pour la bloquer complètement. On distingue, pour la protéase – c'est un peu différent par rapport à la RT – des mutations qu'on dit primaires qui apparaissent au début de traitement et qui sont sélectionnées spécifiquement par un inhibiteur ; donc chaque inhibiteur a des mutations primaires « préférées » qui émergent. Pour certains inhibiteurs, ces mutations peuvent être communes. Ces mutations ont un effet assez important sur la diminution de sensibilité du virus à l'ARV concerné. Dans un deuxième temps, il y a ce qu'on appelle les mutations secon-

naires, ou encore mineures. Elles ont peu d'effets sur la résistance déjà atteinte avec les mutations majeures. Elles vont entraîner des modifications de conformation de l'enzyme et permettre au virus de retrouver ses capacités répliquatives. Elles n'agissent pas vraiment sur le niveau de résistance mais elles redonnent un peu de dynamique au virus. Alors on ne va pas non plus les détailler toutes, il y en a toute une forêt. Mais, encore une fois, cette

Profils de résistance aux IPs et stratégies thérapeutiques

IP Initial	Mutations Après Echec Précoce	Mutations Additionnelles	Impact sur IPs de relais	Options thérapeutiques*
ATV	I50L I84V	I54L	Susceptibilité aux IPs Résistance croisée	La plupart des autres IPs TPV/r, LPV/r
†APV/r	Non décrit		Susceptibilité aux IPs	La plupart des autres IPs
IDV	M46I / V82A	I54V, A71V/T	Résistance croisée	ATV/r, LPV/r, TPV/r
LPV/r	Quelques cas	M46I, I54V, V82A, I84V	Susceptibilité aux IPs	La plupart des autres IPs
NFV	D30N L90M	Rare; N88S	Susceptibilité aux IPs Résistance croisée	La plupart des autres IPs SQV/r, ATV/r, LPV/r, TPV/r
RTV	V82F	I54V/L, A71V, M36I → M46I → I84V	Résistance croisée	SQV/r, ATV/r, LPV/r, TPV/r
SQV	L90M > G48V	V82A	Résistance croisée	FPV/r, ATV/r, LPV/r, TPV/r

* Le choix de l'IP de relais doit être fait en fonction du test de résistance; si possible, vérifier que les concentrations résiduelles d'IPs sont adéquates

diapositive montre que les mutations sont croisées entre les différentes molécules. En fait en cas d'échappement thérapeutique avec des mutations aux inhibiteurs de protéase, le choix de l'IP qu'on va donner en relais de ce traitement auquel la personne a échappé, doit être fait en fonction des résultats du test de résistance, des mutations qu'on a trouvées et bien sûr avec des concentrations résiduelles de drogues correctes ; nous en reparlerons plus avec Christine Katlama.

Voilà ce que je voulais vous dire sur les mécanismes et comment les mutations émergent, comment est-ce que le virus arrive à résister aux traitements.

1.2 Épidémiologie de la résistance

Dans une autre partie, on m'a demandé de parler de l'épidémiologie de la résistance, à la fois en primo infection chez les patients non traités et chez les patients multi-traités.

1.2.1 Primo infection

J'ai repris, sur cette diapositive, la prévalence de la résistance chez les patients au moment de la primo infection. Il y a différentes études, les européennes

comme l'étude catch, américaines comme l'étude du CDC (Center for Diseases Control) de San Francisco, des études canadiennes, notamment à Montréal, etc. On voit que globalement, sur une période qui va de 1996, pour les plus anciennes, à 2003 pour les plus récentes, avec des définitions de la primo infection qui varient un peu selon les études, cela peut être moins d'un an après la primo infection, moins de 30 jours comme dans l'étude faite en Caroline du Nord, moins de 18 mois en Angleterre. Le temps écoulé entre la primo infection et le moment où on fait le test génotypique varie selon les études. Mais on les regroupe toutes dans les études de prévalence de primo infection.

Prévalence de la résistance chez les patients primo-infectés par le VIH

Etude	n	Définition	Période	Prévalence
CATCH ¹	596	Clinique	1996-2002	10%
CDC ²	182	STARHS*	1997-2001	12%
San Francisco ³	180	< 1 année	2000-2002	26%
Caroline du Nord ⁴	30	< 30 jours	1996-2003	13%
Canada ⁵	144	STARHS*	1997-2001	10%
Montréal ⁶	170	< 1 année	1996-2003	12%
France ⁷	296	< 6 mois	2001-2002	11%
UK ⁸	157	< 18 mois	1996-2003	17%
Madrid ⁹	74	< 1 année	1997-2002	19%
Suisse ¹⁰	453	< 1 année	1996-2002	11%

* STARHS : Serologic Testing Algorithm for Recent HIV Seroconversions, 1 surveillance data
 1. Resistance Workshop 2003. Abstract 117. 2. Ibid. Abstract 119. 3. Ibid. Abstract 120. 4. CROI. 2004. Abstract 862. 5. Resistance Workshop 2003. Abstract 121. 6. Ibid. Abstract 122. 7. Ibid. Abstract 123. 8. Ibid. Abstract 124. 9. Ibid. Abstract 130. 10. CROI. 2004. Abstract 680.

Vous voyez ici que les pourcentages de prévalence de résistance vont en gros de 10% à 19% pour une étude faite à Madrid qui a dû être faite sur un cluster [groupe] de patients spécifiques. En gros, il faut retenir que la prévalence de résistance primaire en l'absence de traitement, c'est 10 à 15%.

1.2.2 Personnes non traitées

Chez les patients non traités c'est-à-dire à distance de la primo-infection, il y a encore différentes études comme l'étude catch ou encore une étude française spécifique qu'on verra dans les diapositives suivantes. Ces études portent sur un nombre qui va en gros de 400 à 500 pour celle du CDC et presque 2 000 pour l'étude anglaise. Les chiffres de prévalence vont de 5% au Canada à 14% pour l'étude anglaise. Là encore, la façon de définir les mutations de résistance qui sont prises en compte dans les différentes études varie. Il a été décidé, pour homogénéiser ces études et qu'elles soient toutes comparables, qu'on utilise la liste des mutations qui

Prévalence de la résistance chez les patients non traités chroniquement infectés

Etude	n	Période	Prévalence
CATCH ¹	379	1996-2002	7%
CDC ²	900	1996-2002	7%
Canada (surveillance) ³	378	1997-2001	5%
France ⁴	389	2001	6%
UK ⁵	1 966	1996-2003	14%

1. Resistance Workshop 2003: S131. Abstract 117. 2. Ibid. Abstract 119.
 3. Ibid. Abstract 121. 4. Ibid. Abstract 123. 5. Ibid. Abstract 124.

est consignée chaque année par l'International Aids Society et qui est accessible tous les six mois ou tous les ans. Normalement, les études publiées décrivent uniquement ces mutations.

Prevalence of resistance mutations in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients in 1998: a French nationwide study

Diane Descamps^a, Vincent Calvez^b, Jacques Izopet^c, Claudine Buffet-Janvresse^d, Anne Schmuck^e, Philippe Colson^f, Annick Ruffault^g, Anne Maillard^h, Bernard Masquelierⁱ, Jacqueline Cottalorda^j, Martine Harzi^k, Françoise Brun-Vézinet^l, and Dominique Costagliola^m and the ANRS Antiretroviral Resistance Study Groupⁿ *AIDS* 2001, 15:1777-1782

ODYSSEE 1998

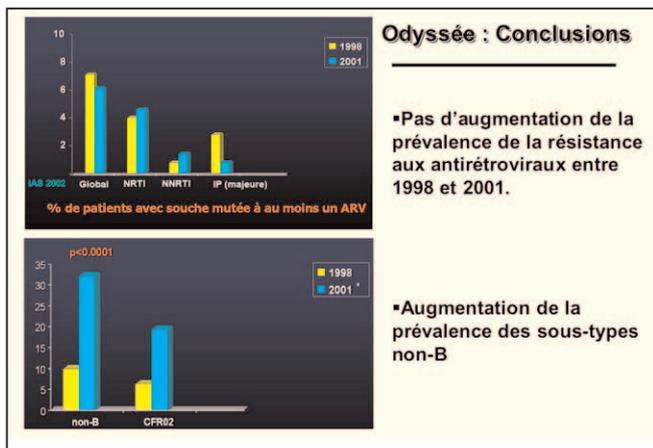
French National Sentinel Survey of Antiretroviral Drug Resistance in Patients With HIV-1 Primary Infection and in Antiretroviral-Naïve Chronically Infected Patients in 2001-2002

Diane Descamps, MD, PhD^a; Marie-Laure Chais, MD, PhD^b; Patrick André, MD, PhD^c; Françoise Cottalorda, PharmD^d; Jacqueline Cottalorda, MD^e; Christine Devaux, MD^f; Martine Harzi, MD^g; Didier Impact, MD^h; Jacques Izopet, MD, PhDⁱ; Evelyn Kralik, MD^j; Bernard Masquelier, PharmD^k; Paul Moncada, MD^l; Pierre Palmou, MD^m; Isabelle Pillay, MD, PhDⁿ; Jean-Christophe Planter, PharmD^o; Frédéric Poggi, MD^p; Sylvie Roger, PharmD, PhD^q; Annick Ruffault, PharmD^r; Françoise Schuade, MD^s; Anne Signon-Schmidt, PharmD, PhD^t; Catherine Tardieu, MD, PhD^u; Marc Wain, MD^v; Christine Rousseau, MD, PhD^w; Françoise Brun-Vézinet, MD, PhD^x; Laurence Meyer, MD, PhD^y; and Dominique Costagliola, PhD^z

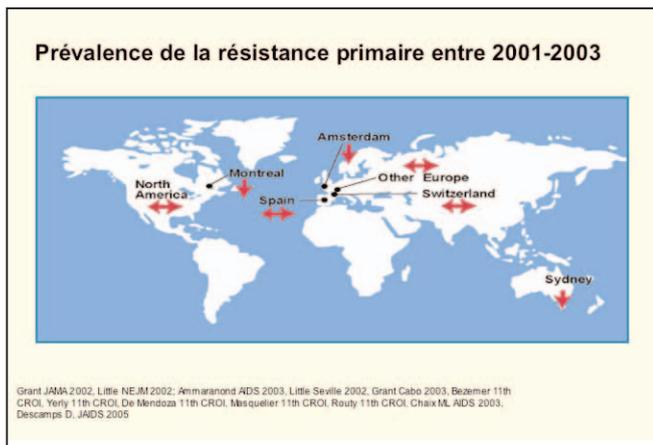
J Acquir Immune Defic Syndr • Volume 38, Number 5, April 15, 2005

ODYSSEE 2001

En France, depuis 1998, nous avons initié des études de prévalence de la résistance chez les patients chroniquement infectés. Il y a une première étude réalisée en 1998, suivie d'une autre en 2001 et la prochaine étude devrait être effectuée entre septembre 2006 et décembre 2006. Dans chaque centre virologique, tous les patients qui arrivent et qui ne sont pas traités, à distance de la primo infection voient leur prélèvement de charge virale, après leur accord, séquencé pour rechercher les mutations de résistances. Ce sont 20 patients par centre qui sont inclus et il y a 25 à 30 centres virologiques qui participent chaque année, soit de 300 à 400 patients. En jaune vous avez les résultats de l'étude de la prévalence en 1998 et en bleu ceux de 2001. En gros, cette prévalence globale de la résistance est autour de 6 à 7% et on n'a pas vu d'augmentation de la prévalence entre ces deux études. En revanche, ce qu'on a mis en évidence, c'est une augmentation



de la prévalence des sous-types non-B qui est passée de 10% en 1998 à 32% en 2001, avec une prévalence de la forme recombinante CFR 02 qui prédomine en Afrique de l'Ouest. Cette augmentation de la prévalence des sous-types non-B a été mise en évidence aussi dans d'autres études européennes réalisées dans 19 pays européens.

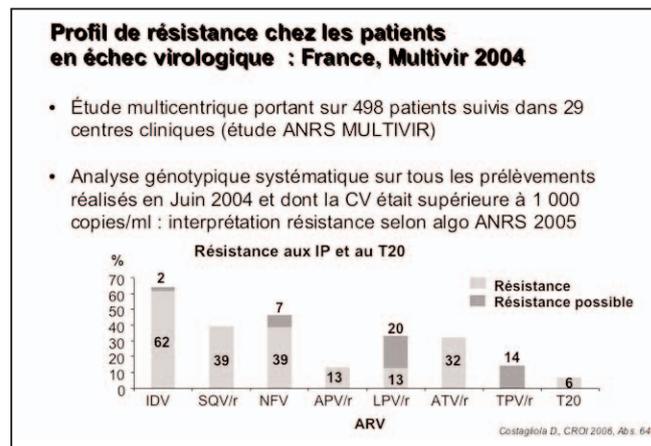


On regarde maintenant la prévalence de la résistance primaire entre 2001 et 2003. Cette fois-ci, dans le monde, on voit que globalement elle est stable en Amérique du Nord, en Espagne, en Suisse ou dans d'autres pays d'Europe, et qu'elle a tendance à diminuer, au Canada, en Hollande ou encore en Australie.

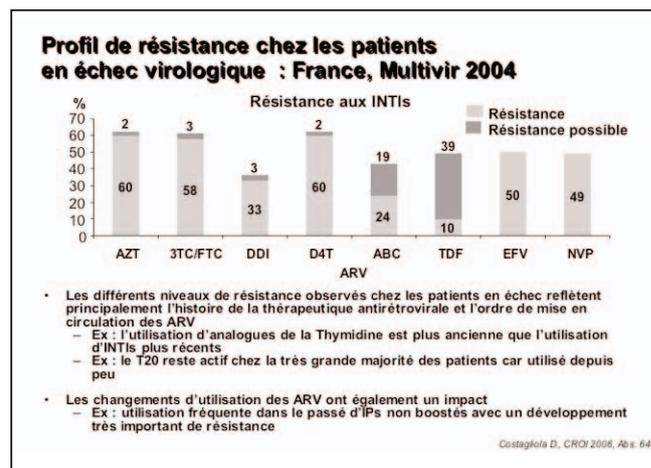
1.2.3 Personnes en échec virologique

Je voulais vous parler aussi des études analysant les profils de résistances chez les patients en échec virologique. Je vous présente là l'étude Multivir réalisée en 2004 en France, et qui a été présentée à la dernière CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections), à Denver. C'est une étude multicentrique qui a porté sur environ 500

patients qui étaient suivis dans 29 centres cliniques. En fait, tous les prélèvements effectués dans chaque laboratoire en juin 2004 dont la charge virale était supérieure à 1000 copies ont été systématiquement génotypés. C'est un mois donné partout en France dans 29 centres. L'interprétation de la résistance a été effectuée là selon l'algorithme, puisque le temps qu'on ait tous les résultats, on avait déjà produit l'algorithme 2005 au mois de juillet, donc cela a été interprété avec le dernier algorithme de résistance de l'ANRS disponible, celui de juillet.



Ici vous avez la résistance aux inhibiteurs de protéase et au T20 en pourcentages chez ces 500 patients. Pour l'indinavir, 62% de résistance, 39% pour le saquinavir et le nelfinavir. 13% pour lopinavir et on voit 14% de résistance possible au tipranavir et 6% au T20.



Pour les inhibiteurs de RT, c'est 60% pour AZT, 3TC, d4T, plutôt 30% pour ddi, abacavir et 10% pour le ténofovir avec 50% pour névirapine et éfavirenz, les deux inhibiteurs non nucléosidiques. Les différents niveaux de résistance observés reflètent donc surtout l'histoire de la thérapeutique

antirétrovirale et l'ordre de mise en circulation des ARV. Par exemple, on voit que l'utilisation des analogues de la thymidine est plus ancienne que l'utilisation du ténofovir par exemple, ce qui explique les pourcentages de résistance. Comme pour le tripanavir faible par rapport à l'indinavir. Le T20 reste actif chez la très grande majorité des patients car on l'utilise depuis peu. On voit aussi que les changements d'utilisation des ARV ont un impact. Comme par le passé on a plutôt utilisé des inhibiteurs de protéase non boostés pour lesquels les mutations de résistance – puisque les concentrations sont plus basses – sont plus fréquemment sélectionnées, on voit qu'on a plus de résistance avec ces molécules-là qu'avec les nouveaux inhibiteurs de protéase.

Profil de résistance chez les patients en échec virologique : France, Multivir 2004

- Résistance à 1ARV : 88%
- 1 NRTI : 77%
- 1 IP : 66%
- 1 NNRTI : 50%
- T20 : 7%

- 19% des patients ont un virus résistant à 2 classes d'ARV ce qui représente 3,3% des patients suivis.

Si on regarde globalement les pourcentages de résistance, on a une résistance à un antirétroviral chez 88% des patients ; 77% en global pour les analogues nucléosidiques, 66% pour les IP, 50% pour les non nucléosidiques et 7% pour le T20. Maintenant, si on regarde le pourcentage de patients qui ont un virus résistant à 2 classes d'ARV, ce pourcentage est à 19%, mais si on le rapporte à l'ensemble des patients suivis, cela ne représente que 3,3% des patients suivis en France.

1.2.4 Résumé

En résumé, concernant la prévalence des résistances, il y a une augmentation des virus résistants jusqu'en 2000 et ensuite une stabilisation, mais ça reste toujours un problème d'actualité et puis ça montre bien l'impact des habitudes de prescription sur l'épidémiologie de la résistance. Et l'étude Multivir va être reconduite fin 2006.

Voilà ce que je voulais vous dire sur l'émergence des résistances et où nous en sommes un peu en France sur l'épidémiologie des résistances.

En résumé

Augmentation de la prévalence des virus résistants jusqu'en 2000 (notamment des virus résistants aux NNRTI), puis stabilisation

- Problème toujours d'actualité
- Impact des habitudes de prescription sur l'épidémiologie de la résistance

Le risque de sélection de mutations de résistance chez les patients qui débutent une trithérapie avec un IP boosté est significativement plus bas que chez les patients qui démarrent par une trithérapie avec un NNRTI (OR = 0,31 - p = 0,0008)¹

- Barrière génétique

Rôle majeur du succès de la première ligne de trithérapie sur la progression de la maladie²

- Préserver l'avenir thérapeutique

1. UK CHIC Study group. AIDS 2005; 2. Grabar et al. J AIDS 2005.

Hugues : merci, des questions, des précisions à demander à Diane Descamps ? Nous y reviendrons après l'intervention de Christine Katlama. Je vais donc passer la parole à Christine Katlama qui va nous expliquer quelles sont les implications de ces résistances dans la vie de tous les jours des malades et également comment on s'en sort.

2. INTERVENTION DE CHRISTINE KATLAMA

Christine Katlama : merci de votre invitation, c'est vrai que cela fait un certain temps que je n'étais pas venue aux RéPIs et je vois qu'il y a toujours une mobilisation importante. Je vais être obligée de partir un peu avant la fin mais je pense qu'on aura le temps surtout de vous laisser la parole et répondre à vos questions.

2.1 Retour sur mutations et résistance

Je vais revenir sur des notions que Diane Descamps a expliqué et qui ne sont pas très faciles. Bon, les virologues sont dans leur monde, mais c'est quoi la résistance ? C'est finalement le moyen que développe le virus pour essayer d'échapper à la pression de quelque chose, en particulier des médicaments. Je ne vous apprendrais rien en vous disant que tous les êtres vivants de cette planète cherchent à survivre, et bien le virus c'est pareil. Et quand on lui inflige des traitements qui vont empêcher la transcriptase inverse de fonctionner, il va essayer d'échapper. Donc la résistance, c'est déjà une extrapolation, ce que le virus fait, c'est qu'il va muter

au niveau de ses enzymes. Alors après, comment on passe du concept de mutation au concept de résistance ? Vous imaginez le virus, il a un petit coup à la protéase ou à la transcriptase inverse, alors il va se débrouiller en général. Un gros coup, une mutation très importante à l'endroit-clé, ça, ça va le gêner beaucoup et puis, très souvent, il va falloir beaucoup de mutations pour vraiment qu'à ce moment-là, il devienne résistant. Et la résistance c'est cette notion que les médicaments qui agissaient clairement à cet endroit ne vont plus marcher parce que le virus a changé. Là encore, c'est une notion vague. Comment on passe d'une notion à l'autre, c'est tout le travail du virologue sur les souches virales, en fonction de telle ou telle mutation, j'étudie la réponse que mon traitement a donné. Si je vois qu'il n'y en a pas, je vais dire que c'est une mutation de haut niveau de résistance. Je caricature un peu, mais c'est important de comprendre le passage de notion de mutation à celle de résistance. Et c'est important parce que toutes les mutations ne donnent pas de la résistance.

Le travail des virologues, en particulier en France, marche bien. Tout n'est pas parfait en France, mais au niveau de la virologie en hôpital, c'est organisé par l'ANRS, les patients sont assez suivis dans les hôpitaux et grâce aux prélèvements, on apprend des choses. Diane Descamps vous a cité l'algorithme et bien grâce à lui on va savoir que quand il y a une mutation, par exemple la 74, la 210..., tel produit ne marche plus bien. En absence de ces mutations, le virus est dit sensible, une conclusion comme pour les antibiogrammes avec les bactéries. Et puis entre les deux, c'est dit intermédiaire, c'est pas toujours facile, il y a une petite réponse, elle n'est pas satisfaisante mais ça ne veut pas dire qu'on ne peut plus du tout utiliser le médicament. Après c'est par produit, il faut savoir comment combiner, mais on verra ça après. Voilà sur les mutations.

Alors, en quoi une mutation c'est gênant ? Une, bof ..., beaucoup, oui, surtout ce dont Diane Descamps parlait, la résistance croisée. OK, on est résistant à ce produit A, mais A n'est pas très différent de B, donc quand A ne marche plus, B ne marche plus. Et finalement sur le panel de médicaments qu'on a, ils sont tous liés, et quand on a « grillé » parfois A et bien on en a « grillé » d'autres.

Voilà la première notion importante sur laquelle je voulais insister. La deuxième, c'est de redire que la résistance est archivée pour la vie. Pourquoi ? Parce que dans les malheurs du VIH, il y en a un de taille, c'est que ce virus s'intègre, et il intègre tout ce qu'il va avoir sélectionné, y compris les virus résistants. Et alors qu'en matière d'antibiothérapie, les grandes campagnes pour bien utiliser les antibiotiques, c'est pour utiliser moins à mauvais escient, on va diminuer la pression de l'usage et on va faire en sorte que des bactéries auparavant sensibles le redeviennent. Malheureusement, avec le VIH, une fois que vous avez créé de la résistance chez une personne, cette résistance s'est intégrée – comme pour tous les virus qui s'intègrent dans le génome – donc c'est archivé dans l'ADN humain qui est dans le noyau de la cellule. Je vais revenir à cette notion qui me paraît capitale. La résistance se prévient parce que c'est comme ça qu'on prévient son capital de thérapeutiques potentielles. Alors deuxième notion importante, la mutation. En soi, je vous ai dit que ce n'est pas dramatique, mais la résistance va s'accumuler.

2.2 Quand la résistance s'installe-t-elle ?

Comment vient-elle cette résistance ? Premièrement parce que les médicaments ne mettent pas assez le virus au tapis. Quand il est au tapis, il ne devient pas résistant. Mais si pour une raison x, les concentrations de médicaments dans le sang sont insuffisantes pour inhiber le virus, eh bien le virus va être autorisé à se répliquer et il va sélectionner de la résistance. Donc, la résistance ne vient pas comme ça ; ça vient quand il y a eu une mauvaise utilisation, prescription des médicaments. Souvent on me pose la question : « mais docteur cela fait déjà 5 ans que je suis traité, quand va venir la résistance ? ». La résistance ne va pas venir si on reste complètement indétectable, elle ne vient pas par hasard.

Par contre, si on commence à en accumuler... C'est vrai que pendant longtemps on a considéré – bon on n'avait pas non plus les moyens – que le patient allait bien, on avait 10 000 copies et les CD4 remontaient. Et c'est vrai que la personne ne se sent pas mal, il n'y a pas d'effets délétères immédiats. C'est vrai, sauf que le danger, au fil du temps, c'est que le

virus chaque jour accumule les résistances. Et quand, au départ, vous avez 2 mutations pas gênantes, ça en fait ensuite 3, 4 et quand il y en a beaucoup, de celles qu'on appelle majeures, on est après dans une situation d'impasse thérapeutique, il n'y a plus rien de très simple. Pendant longtemps, on n'est pas en grand danger et on voit de plus en plus de patients avec des virus super mutés, mais les T4 tiennent.

Mais qu'est-ce qui va se passer si on ne contrôle pas la réplication virale ? Le virus résistant va augmenter et les CD4 vont diminuer. Donc c'est pourquoi il me semble extrêmement important de regarder et de dire comment est-ce que je peux interdire la réplication virale.

2.3 Notion de capital thérapeutique

Nous sommes dans une perspective de 10, 20, 30, 40 ans et plus pour les enfants, c'est important que nous ayons toujours des molécules nouvelles pour essayer de contrôler la résistance.

Les gens qui ont arrêté, à des moments où nous n'avions pas les stratégies optimales, la mono- et bi-thérapie, ceux-là ont accumulé des résistances, mais heureusement des produits arrivent.

Surtout, dans les consultations, le message c'est de se projeter dans 10 ans, même si la personne est bien en ce moment. Voilà comment, en se souciant de son capital thérapeutique, on doit se préoccuper de la résistance. Il faut protéger son capital thérapeutique.

2.4 Résistance en fonction du traitement

Deuxième chose : on a fait des progrès sur la question des molécules qui induisent beaucoup plus de résistance. C'est très clair : si on raisonne dans les trois familles, il y en a une qui, dès qu'on réplique, donne de la résistance : la famille des NNRTI (ou INNTI en français, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse), celle de la néviparine et de l'éfavirenz. Ça, on le sait par expérience, suite à la stratégie qui a prévalu pour les femmes enceintes. On a vu qu'en une dose, on induisait des résistances et que cette résistance était pour la vie et qu'elle impactait les traitements ultérieurs. Ces familles de molécules, il faut les

utiliser – je n'ai pas dit qu'elles n'étaient pas bonnes – mais uniquement chez les gens super observants ou vraiment au sein de quelque chose qui marche parfaitement, sinon c'est la résistance. Et la résistance est croisée, de très haut niveau, et pour l'instant on n'a pas de successeurs. Or c'est une famille thérapeutique intéressante. Les plus vieux, les analogues nucléosidiques, l'AZT, le 3TC, ont eux aussi tout de suite de la résistance. Je vais revenir à la notion de résistance au 3TC. Je vous ai dit que le virus prenait des coups. Finalement, ces coups le gênent un peu ; on dit qu'ils diminuent sa *fitness*, c'est la bonne santé. Et là, le virus qui est très résistant a une *fitness* altérée. Vous allez me dire que c'est bien, on a altéré l'efficacité du virus. Oui, dans une certaine mesure, mais il vaut mieux ne pas en avoir du tout, mais c'est vrai que ce virus est un tout petit peu moins agressif, sauf chez les gens multirésistants.

Alors, la mutation au 3TC : c'est une mutation qui est un petit peu « sympathique » et souvent si il y a la mutation 184, eh bien les cliniciens, les thérapeutes peuvent quand même maintenir le 3TC dans une combinaison. Et puis, quand il y a celle-ci, il y en a d'autres qui arrivent moins vite, parce que les résistances se gênent aussi au niveau du virus.

La famille des analogues nucléosidiques donne des résistances beaucoup plus rapidement que les NNRTI, ça c'est très clair, mais évidemment il ne faut pas laisser s'accumuler. Et puis elle est aussi croisée, en tout cas pour certains produits. En revanche, par exemple, la résistance à un produit protège, marche encore sur l'autre, il y a des tas de choses qui nous intéressent, nous cliniciens et thérapeutes, pour comprendre la relation qui existe entre ces mutations.

Finalement, la famille assez gagnante sur le terrain des résistances, c'est celle des inhibiteurs de la protéase où, réellement, la résistance est plus difficile à induire, surtout quand on utilise maintenant ce boosting par le ritonavir. Il permet d'obtenir des concentrations de produits bien plus élevées. C'est vrai qu'il faut vraiment y mettre le paquet pour avoir de la résistance aux inhibiteurs de protéase dans les nouvelles formulations. A tel point que quelqu'un qui ne prend pas un traitement, ou pas très bien, bon, la charge virale remonte, mais la vraie pénalisation, c'est d'avoir développé de la résistance. Eh bien, on sait que chez quelqu'un qui ne prend pas le traitement qui comporte un inhibiteur de protéase,

chez les gens qui initient un traitement, ou bien dans les échecs virologiques, quand on regarde vraiment, on ne trouve quasiment pas de résistance aux inhibiteurs de protéase. C'est le côté intéressant de cette famille, bien démontré par des essais pilotes et d'autres qui vont être générés. On va essayer des stratégies de monothérapie avec un inhibiteur de protéase boosté. En monothérapie chez des gens déjà indétectables, eh bien les données, encore un peu fragmentaires dont on dispose montrent que même si la charge virale est un peu remontée, ça n'a pas induit de résistance.

2.5 Que peut-on faire quand on a un virus résistant ?

En général, le travail du thérapeute est de faire tout pour contrôler la charge virale. Heureusement des molécules sont là tout à fait intéressantes, qui appartiennent soit à des classes existantes ou soit, beaucoup mieux, à des nouvelles classes. Pour ceux qui ont connu en 1996 l'arrivée des inhibiteurs de protéase qui étaient très puissants et surtout pour les gens qui ont des résistances à l'AZT, etc., aux inhibiteurs nucléosidiques, il est important de développer de nouvelles classes : anti-intégrase, inhibiteurs de maturations peut-être, inhibiteurs d'entrées – encore qu'ils ont un petit coup de mou, les inhibiteurs de CCR5 par exemple. Voilà, c'est très important l'introduction de molécules nouvelles comme le tipranavir, mais peut-être mieux encore le darunavir (TMC114) [inhibiteurs de protéase], ou un anti-intégrase (les résultats ont été publiés à la CROI) qui montrent que même chez des gens multi-résistants, on a une efficacité. D'où l'idée de combiner plusieurs produits actifs pour essayer de contrôler la poussée virale de ces virus résistants et le développement de résistance. Mais ces études ont concerné des patients souvent très avancés dans la résistance. L'idée est maintenant de juguler les choses un peu plus en amont. On a les moyens de le faire. Il y a des molécules plus actives. Aujourd'hui, on ne sait pas si tous ces produits seront sur le marché. L'histoire d'un produit est émaillée d'événements : une toxicité et on retire le produit du marché ou du développement. On l'a vu avec une des anti-CCR5. Donc vraiment, l'idée de protéger son capital thérapeutique me semble importante car on ne sait pas de quoi demain sera fait.

2.6 Comment sait-on si on a de la résistance ?

On a arrêté le traitement pour des raisons x : si on l'a arrêté pour de bonnes raisons – sauf quand on a un NNRTI dans son régime, du Sustiva ou de la névirapine – le virus est reparti, mais il n'a pas de résistances. N'oubliez pas qu'il faut une pression médicamenteuse. C'est pour ça que je dis toujours : à la limite, il vaut mieux pas de traitement qu'un traitement pris à moitié. En pratique, j'ai la charge qui réplique et bien c'est le prélèvement, le génotype de résistance utilisé dans le monde entier. Il y a une interprétation et puis un changement de traitement. C'est vrai que plus on a de résistances, plus c'est compliqué, plus ça vaut le coup que les équipes organisent un staff multidisciplinaire, parce que c'est avec le virologue, avec un pharmacologue, etc. que l'on va essayer de voir ce qu'on peut jouer pour essayer d'obtenir l'indétectabilité. Après un changement de traitement, la charge virale se mesure un mois après. Attention de ne pas laisser tourner des produits qui vont générer de la résistance. Je vous laisse la parole pour des questions.

3. PREMIÈRE SÉRIE DE QUESTIONS

Hugues : Pour ouvrir le feu des questions, je voudrais savoir si les virus résistants se transmettent, est-ce qu'on risque de les « passer aux voisins », si je puis dire, et quelles conséquences cela peut avoir ?

Diane Descamps : oui, les virus résistants se transmettent, les mutations de résistances peuvent persister. Quand elles sont délétères pour le virus, il a tendance à les éliminer. C'est à dire que la population qui n'a pas la mutation reprend le dessus dans la quasi espèce virale, mais bien sûr on peut transmettre le virus. Les pourcentages que j'ai montrés en primo infection montrent que ça va de 10 à 15% de transmission au cours des primo infections, c'est les chiffres qu'on a, selon des études de prévalence des mutations de résistance en primo infection.

Christine Katlama : c'est aussi la raison pour laquelle dans les cas de primo infection, eh bien

on dépiste la résistance, systématiquement. Rappelez-vous, cela avait un peu défrayé la chronique, le patient de New York qui était contaminé par une souche multirésistante et qui a évolué extrêmement vite. Alors attention, sans dramatiser, on ne sait pas trop, ce virus est très diabolique. C'est vrai que les virus mutés sont un petit peu moins virulents, mais il ne faut pas compter là-dessus. A l'heure actuelle, la probabilité en France, en milieu parisien, de s'infecter avec un virus résistant est plutôt plus élevée que dans d'autres contextes. Contrôler la charge virale, c'est se faire du bien à soi, mais, sur le plan de la santé publique, c'est mille fois mieux.

Question : vous venez de dire qu'en cas de primo infection, on faisait un génotype et qu'en fait, ça n'a pas d'intérêt jusqu'à ce qu'on commence un traitement ?

Diane Descamps : oui, ça a un intérêt s'il y a un traitement, mais c'est aussi pour savoir, parce que les mutations de résistance – si on s'infecte avec un virus qui a des mutations de résistance – peuvent persister, mais aussi disparaître, mais ce n'est pas pour ça qu'elles n'ont pas été archivées via le virus qui va s'intégrer dans l'ADN humain. Et donc, à l'occasion d'un traitement, le virus résistant peut ré-émerger. Donc, c'est pour ça que c'est bien d'avoir un génotype au moment de la primo infection.

Question : est-ce que vous êtes sûre que c'est vraiment systématique la détermination du génotype ?

Diane Descamps : c'est dans les recommandations du rapport Delfraissy 2004, et même 2002. Pour l'hôpital, c'est systématique.

Question : donc, si j'ai bien compris, en fonction des résultats de ce test, on va donner tel ou tel traitement ?

Christine Katlama : non, c'est une notion différente. Le virus qui infecte quelqu'un à sa primo infection va être le virus originel. C'est juste important de connaître cette population-là, d'avoir sa photo, même si on ne traite que dans trois ans. Il n'y a pas une seule population, il y a aussi du virus non muté et celui-là il est archivé, il va dispa-

raître dans le sang parce que l'autre risque d'être prédominant. Le jour où l'on met un traitement, on a l'histoire d'un patient. Par exemple, il y avait une primo infection, on met un traitement, et puis on ne comprend pas parce que à 1 mois, à 3 mois, la charge virale est franchement pas satisfaisante. Vous savez comment sont les médecins : ils disent que le malade ne prend pas bien ses traitements. Heureusement, il y a le pharmacologue. On voit que le malade prend très bien ses traitements, alors on va voir le prélèvement initial parce qu'heureusement, à l'hôpital, ils gardent les tubes. On a regardé et on a vu qu'il y avait une mutation. Le fait d'avoir donné le traitement – en plus, c'était un NNRTI (surtout avec névirapine et Sustiva, le Sustiva parce que c'était pratique – a entraîné que les souches qui étaient sensibles ont disparu, mais les autres ont ré-émergé. Cela dit, si vous suivez ce qui est marqué dans les recommandations, on doit se préoccuper tout de suite de ce qui se passe à 1 mois et 3 mois, on doit être indétectable lors d'une initiation de traitement ; eh bien, on peut aussi se rendre compte assez vite, sans que cela soit trop délétère pour le patient, qu'il y avait un problème. Par contre, ça n'a rien à voir avec « dois-je traiter ou pas ? » Ce sont deux notions différentes, mais si quelqu'un a des mutations, il arrête un traitement, certaines ont persisté en apparence, dans le sang ; certaines vont disparaître. C'est juste pour avoir la photo de ce qui est archivé.

Question : à propos du fait que la prévalence des mutations dans la primo infection soit plus élevée que dans l'infection chronique non traitée : est-ce qu'en dehors du fait que cette interprétation a été faite dans différents pays et en ne tenant pas compte des mêmes mutations, il n'y aurait pas d'autres explications possibles ?

Diane Descamps : vous voulez savoir pourquoi les prévalences de mutations sont plus importantes au moment de la primo infection que chez les patients à distance de la primo infection ? C'est ça, non ?

Question : durant la primo infection la prévalence est plus élevée selon votre exposé, donc est-ce qu'en dehors du fait que l'algorithme utilisé pour l'interprétation dans différents pays n'est pas le même, on n'a pas tenu compte des mêmes mutations ?

Christine Katlama : si la question est pourquoi est-ce qu'il y a plus de résistance en primo infection que pour l'infection chronique, si c'est ça la question : les gens qui s'infectent à l'heure actuelle, ils s'infectent avec les virus qui circulent et il y a beaucoup de gens sous traitement. S'ils s'infectent, a priori le virus n'est pas indétectable, donc la probabilité de s'infecter avec des souches résistantes est beaucoup plus grande. Quelqu'un qui est trouvé séropositif et qui est infecté depuis 10, 15 ans, lui, aura un virus sauvage. Maintenant pourquoi ça diffère d'un pays à l'autre, il y a plein de raisons : des pratiques, peut-être des milieux différents, des accès, on peut imaginer des pays où il y a des difficultés d'accès aux traitements, du coup, c'est multi-factoriel et c'est compliqué, mais c'est globalement assez stable, il n'y a pas d'énormes différences. Je pense que si on faisait une étude sur la primo infection en Afrique, il n'y aurait probablement pas les mêmes différences, parce qu'il n'y a pas encore assez de gens sous traitement qui distribuent le virus partout. C'est donc le fait d'être primo infecté dans un monde qui a accès aux traitements avec ceux qui transmettent sous traitement qui répliquent.

Question : une question peut-être un peu naïve : est-ce que le fait de fumer ou même la prise d'alcool peut contribuer à la résistance à un moment donné ?

Christine Katlama : il y a beaucoup de conséquences du fait de fumer et de boire de l'alcool, ça vous le savez ; mais il n'y a pas de lien entre fumer et les résistances. Sauf si, indirectement, vous diminuez les concentrations de médicaments. Par exemple, vous pouvez dire que, pour les gens qui prennent des automédications avec des pansements gastriques – aujourd'hui plus que jamais – vous diminuez l'absorption du médicament : au lieu d'avoir 100%, vous allez avoir 50% ; oui, c'est pour ça que c'est très important les médicaments associés. Mais le tabac, ça va jouer sur le cancer ; vous savez qu'il est accru pour les patients VIH. Les séropositifs fument plus, ont plus d'hépatites, plus de gens combinent alcool et tabac. Sur la résistance, non, ça ne joue pas.

Question : en fait, j'ai appelé Sidaction à un moment où un proche de ma famille a été infecté et Sidaction m'avait dit qu'aujourd'hui on retardait

de plus en plus le début du traitement. Ma question est : pourquoi ? Et aussi, il m'avait été dit qu'on ne connaissait pas très bien le virus, est-ce que le fait de retarder le traitement, c'est dû à ces résistances ?

Christine Katlama : retarder. D'abord, il faut avoir un point de départ : par rapport à quoi ? Schématiquement, si on prend les 20 ans d'histoire thérapeutique et disons 10 ans de mono ou bi-thérapie, c'est vrai qu'on a traité les gens au début sans trop savoir, avec des traitements peu optimum. Ensuite sont venues les trithérapies et là, vus les progrès, on s'est dit : on va traiter tout le monde, tous les gens séropositifs. Et puis on est revenu en arrière, essentiellement à cause de deux choses. D'une part, on s'est rendu compte dans des travaux de cohorte que si, finalement, on avait commencé à 250-300 T4, ou si on avait commencé le traitement à 600, 2 à 3 ans après, ça ne faisait pas trop de différences, donc on s'est dit, c'est peut-être pas la peine de donner un traitement très tôt à tout le monde. D'autre part, le deuxième problème est venu de la prise en charge des intolérances et des toxicités, pas tellement immédiates mais plutôt au long cours de ces traitements. C'est vrai que sur la performance, on sait quand même que maintenir une activation virale, ce n'est pas très bon. L'activation de ce virus en permanence n'est pas bonne. Même si elle n'est pas toujours catastrophique, elle n'est pas bonne sur le système des vaisseaux. Une très grande étude de 6.000 patients qui comparait, d'une part, un groupe de personnes qui ont interrompu leur traitement et qui ne reprenaient que quand les CD4 rebaissaient et, d'autre part, un groupe qui a toujours continué sa trithérapie, a été interrompu parce qu'il y a eu énormément plus d'événements dans le groupe qui a interrompu son traitement. Curieusement, ce n'est pas qu'ils aient plongé en CD4 très bas et vers le sida. Il y a eu des événements, et même avec des CD4 élevés, et en particulier des événements vasculaires, cardio-vasculaires, des infarctus. Ça nous laisse penser que l'activation de ce virus n'est pas une bonne chose. L'idéal serait quand même de contrôler ce virus quand on le dépiste et qu'on ait des stratégies : on donne un traitement pendant 4 à 5 ans et puis on laisse se reposer le métabolisme. C'est pour ça qu'il nous faut planifier des traitements et je ne crois pas qu'il y ait un traitement qu'on prendra pour les 40 ans de sa vie ; on alternera. Probablement, c'est

la nouvelle réflexion, pour essayer de donner le moins possible une fois la charge virale écrasée. J'espère que je vous ai mieux répondu que Sidaction, mais bon je ne sais pas.

Question : j'ai deux questions : est-ce que ce virus qui résiste, à partir d'un certain moment on ne peut pas l'appeler virus sauvage, sinon je ne vois pas très bien comment distinguer les deux. Et deuxièmement, peut-on avoir l'espoir qu'il y ait d'autres traitements pour ces virus résistants à part le T20, puisque je me dis que ces injections nous traumatisent alors que nous le sommes déjà par le virus et ses conséquences ?

Diane Descamps : Le virus sauvage, c'est celui qui n'a pas de mutations, c'est une traduction anglaise pour *wild* et sauvage, ça veut dire sans mutations par rapport à résistants. C'est le terme traduit de l'anglais.

Hugues : oui, l'idée est de dire qu'il n'a pas été domestiqué, il n'a pas subi les traitements, il est naturel.

Christine Katlama : la deuxième question, c'est est-ce qu'il y a des molécules ? Oui, il y en a. Bon, le T20, il ne faut pas forcément le voir comme une catastrophe ; c'est peut-être seulement un passage avant autre chose. Je dis souvent qu'il vaut mieux être indétectable quitte à ce que ce soit avec du T20 que continuer à répliquer et accumuler des mutations. Mais oui, il y a des choses qui arrivent, on espère qu'elles vont tenir leurs promesses tant avec leur efficacité que leur tolérance, car n'oubliez pas, il ne suffit pas qu'un médicament soit efficace, il faut qu'il ne donne pas de gros gros problèmes. Et l'histoire est jalonnée de médicaments qui étaient super dans d'autres domaines, et après on a vu des effets, et ils se sont révélés complètement incompatibles, etc. Oui, il faut travailler pour essayer d'avoir un petit train d'avance sur le virus, mais il y a une grande responsabilité des patients à avoir bien compris les enjeux du traitement. Le patient est l'acteur du traitement et doit comprendre. Je sais qu'ici vous êtes concernés.

Question : une question par rapport à la charge virale détectable. Moi, je suis dans un cas un peu particulier : je suis séropositif et j'ai l'hépatite B

depuis 20 ans environ. Je suis sous traitement depuis 3 ans, mais j'ai été mis sous traitement à cause de l'hépatite B, parce qu'au niveau du VIH, j'avais toujours 900 CD4, une charge virale détectable, mais de 3 ou 4 000 copies. Donc on a initié un traitement sur l'hépatite B, en monothérapie avec la lamivudine avec une dose très faible, et j'ai eu des résistances immédiates sur le VHB et donc je suis passé en bithérapies lamivudine et ténofovir. Sur le VHB, ça marche bien, ma charge virale se portait bien ; en revanche sur le VIH, ma charge virale est au départ devenue indétectable, mais au bout de 3 ans, elle est redevenue détectable de l'ordre de 4 000 copies. Si je suis votre raisonnement, il faudrait changer de traitement. Or, aujourd'hui je n'ai pas l'impression que ce soit l'avis de mon infectiologue, ni des virologues qui font mes examens. Je crois que c'est un cas qui est peu prévu dans le rapport Delfraissy.

Christine Katlama : non, il ne faut pas tout changer, parce que sur votre VHB, c'est très bien. Sans faire une consultation particulière – je ne sais pas ce qu'en pense la virologue qui est à ma droite – on ne laisse pas répliquer sous une bithérapie à 4 000 avec du ténofovir, etc. Il faut ajouter autre chose, donc parlez-en...

Question : d'accord, mais il me semble que dans le rapport Delfraissy, ce cas existe.

Christine Katlama : oui, mais les choses changent. Moi-même j'ai changé. C'est vrai, à l'époque nous n'avions pas non plus les outils ; maintenant, on a de quoi réellement contrôler, sans faire une montagne thérapeutique, une charge virale qui réplique. Moi ma philosophie à l'heure actuelle, c'est de dire que je ne vais pas beaucoup vous compliquer la vie en vous ajoutant un comprimé qui va contrôler complètement votre activation.

Question : j'ai bien entendu votre point de vue sur le fait qu'effectivement nous sommes acteurs dans la prise du traitement pour contrôler la charge virale. Vous avez évoqué la question des effets secondaires qui sont quand même lourds à gérer et qui peuvent faire que même un malade très actif dans son traitement, peut à un moment baisser les bras. Je trouve que dans ces situations, un malade est bien seul. Même si il peut en parler à son médecin, ce

dernier lui dit « oui, mais c'est plus important de contrôler ta charge virale » et donc on ressort de sa consultation seul avec ses effets indésirables. Qu'est ce que vous diriez par rapport à ça, et qu'est ce qu'on peut prendre en charge ?

Christine Katlama : je ne vais pas vous dire que c'est facile. D'abord, toutes les situations sont différentes globalement. Quelqu'un qui en a marre ponctuellement, qui a envie de faire un petit break, c'est toujours possible. Après, la longueur du break, ça c'est la question. Les essais nous ont montré que c'était pas top top. Il y a aussi : c'est quoi la nature de l'effet secondaire ? Est-ce qu'on peut y remédier ? Il y a quand même eu des progrès là-dessus, des molécules. Il faut différencier les effets secondaires vrais du ras le bol. Je ne dis pas que le ras le bol est à négliger, c'est important. Je préfère dire : « je sens que vous êtes au bout du rouleau, alors on arrête deux mois, y a pas de danger ». Bon, maintenant quelqu'un qui a 30 T4, ou 50 ou quelqu'un qui en a juste 200 mais qui avait une pneumocystose l'année d'avant, celui-là, on va essayer de le soutenir. L'important, c'est le contexte. Il n'y a pas de réponse univoque et on est moins démuni. Et ce qui reste le 'plus', ce sont les prises une fois par jour qui permettent de rester moins dedans, moins dans la maladie. Il faut peut-être aller consulter ailleurs. Comme c'est une maladie sur la durée, nous on a le même malade et vous le même médecin qui va vous servir le même discours. De temps en temps, et c'est l'avantage de l'équipe, allez voir un autre, mais pas pour s'en débarrasser, mais pour avoir un autre avis. C'est la grande question, gérer le long terme qui est bien plus difficile que d'initier un traitement. Maintenant, il y a clairement la question du vieillissement.

Question : je reviens un peu sur la conception virale, parce que nous voyons plus de résistances des gens traités depuis 20 ans. Nous savons tous qu'au début, il y avait des discussions pour savoir si le virus était vivant ou non. Aujourd'hui, on considère que le virus est vivant. Donc on avance. D'un autre côté, j'ai vu des études qui essaient de prouver que le virus n'est pas vivant. Que pensez-vous, s'il y a confusion dans la stratégie du concept...

Christine Katlama : attendez ! Le virus est vivant, sinon il ne se répliquerait pas. Attention à vos lectures,

le virus est parfaitement vivant et il s'en produit entre 1 et 10 milliards de particules par jour.

Question : En théorie oui, parce que n'oubliez pas qu'il y a la cellule aussi, nous sommes unanimes que la cellule, elle est vivante. Le virus, c'est quoi, c'est des molécules.

Christine Katlama : est-ce que vous avez une question précise sur la résistance, sinon... Le virus est vivant, il est délétère et il tue, voilà. Et il nous désarçonne encore, on n'a pas tout compris ça d'accord, mais un jour on trouvera toute la clef. Mais on a aussi fait d'énormes progrès qui permettent à des gens séropositifs d'être vivants et d'avoir des projets de vie.

Question : je reviens un peu sur la conception rétrovirale. A ce niveau, je ne comprends pas. Si on considérait que le virus est vivant, on le considère au niveau microbe, il n'a pas une intelligence humaine, sa capacité à s'accaparer de quelque chose d'important de la cellule, de coloniser, on lui donne une stratégie d'intelligence et comment voyez-vous cela, c'est pas un peu confus à ce niveau ?

Diane Descamps : le virus n'est pas intelligent ou idiot. Le virus est un micro-organisme qui, comme tous les virus, a besoin d'une cellule pour se multiplier, pouvoir se répandre et produire de nouveaux virus. Ce n'est pas un être supérieur, c'est simplement un micro-organisme et c'est sa façon d'évoluer et de persister.

Question : en fait ce que je dis, et je n'invente pas, il y a un livre écrit dans les années 85, « virus, herpès et pensées médicales ». Ce livre dit : le virus mis en situation normale, comme les autres microbes, la vie, tous les êtres ont des spécificités, la respiration, la dégradation des molécules, mais le virus lui même ne fait pas tout ça, donc ça pose des questions.

Diane Descamps : je ne sais pas si c'est le thème de ce soir...

Hugues : on s'éloigne, même si la discussion est intéressante. Nous essayons d'analyser les effets de ce virus en le prenant tel qu'il est.

Question : je n'ai pas bien compris : y a-t-il une différence entre la réplication et la mutation ? Et vous avez dit que la mutation préexiste au traitement thérapeutique. Je voudrais savoir si avant un traitement tous les virus étaient dits sauvages ?

Diane Descamps : avant un traitement, la majorité des espèces virales qui infectent un individu est de type sauvage, c'est-à-dire de type naturel sans mutation de résistance, mais pas tous, et il y en a une petite fraction, comme j'ai montré, la petite ligne rouge en bas du graphique, qui porte des mutations de résistance, mais aussi des mutations sur tout le génome, que ce soit sur la transcriptase inverse, la protéase, mais aussi d'autres protéines du virus. Il n'y a pas un virus dans un organisme, il y a des milliards et des milliards de virus différents. Mais la majorité de ces variants viraux sont de type sauvage, avant un traitement.

A propos de la différence entre mutation et réplication, la mutation c'est un changement d'acide aminé sur une protéine qui est dû à un changement dans la séquence génétique qui code pour la protéine, changement qui s'est produit au moment de la réplication du virus. La réplication du virus, c'est la multiplication.

Question : donc il ne peut pas y avoir de mutations sans réplication ?

Diane Descamps : voilà, c'est pour ça qu'il faut maintenir le plus longtemps possible une bonne charge virale.

Question : Christine Katlama parlait de résistance aux inhibiteurs de protéase. Elle est soit plus rare, soit plus difficile. Je ne sais pas si j'ai bien compris, elle citait le ritonavir, je voulais savoir si on pouvait privilégier ce type de traitement par rapport à d'autres familles thérapeutiques comme la transcriptase inverse ou autre. Est-ce que vous pourriez clarifier quelles sont les familles les plus appropriées par rapport à l'efficacité thérapeutique avec ou sans résistance ?

Christine Katlama : il y a beaucoup de choses dans votre question. Toutes les familles peuvent être parfaitement efficaces. A l'heure actuelle, il y a beaucoup de stratégies qui rendent la charge virale indétectable chez quelqu'un qui n'a jamais reçu

de traitement. C'est difficile de vous faire un topo sur toutes les molécules, mais disons que deux analogues nucléosidiques plus soit un inhibiteur de protéase, soit un NNRTI, ça rend la charge virale indétectable. Là où il y a des différences entre les familles, c'est si le virus réplique car il y a des familles qui vont induire plus vite de la résistance. Mais ça n'a rien à voir avec l'efficacité. En cas de réplication qui est autorisée – mauvaises prises des médicaments, oubli – il y a des familles où, si vous intervenez assez vite, il n'y aura pas de mutations ; pour d'autres, il suffira de quelques jours pour avoir des mutations. C'est pour ça qu'il y a des stratégies différentes, en particulier avec des NNRTI, mais on est un certain nombre à penser qu'à la limite, on peut induire de la résistance aussi avec un inhibiteur de protéase : on ne sait pas si les gens vont prendre, pas prendre et après entraîner autre chose. Cela ne me fait pas dire qu'une stratégie NNRTI est moins puissante, simplement elle ne tolère pas qu'on ne soit pas indétectable, sinon elle va induire de la résistance. Le ritonavir, c'est juste un inhibiteur de protéase qui était un des pionniers et qui est maintenant utilisé à micro dose pour renforcer pharmacologiquement les autres.

Hugues : Christine Katlama merci d'être venue. Vous nous aviez prévenus que vous deviez partir tôt. Nous allons maintenant passer à une partie un peu plus pratique, si je puis dire, puisque Jean-Michel Dariosecq va revoir quelques notions qu'on a vues jusque là et vous montrer dans la pratique comment on se débrouille avec les tests de résistance.

4. INTERVENTION DE JEAN-MICHEL DARIOSECQ

4.1 L'importance de conserver ses génotypes

Jean-Michel Dariosecq : merci de m'avoir invité. Moi, je ne suis ni virologue, ni clinicien. Mon métier c'est quelque chose qui n'existe pas, c'est vulgarisateur et j'ai déjà fait une explication pour une autre association. En quelque sorte, je considère que ce sont des travaux pratiques, avec les papiers

qu'on vous a distribués et mon objectif c'est que l'interprétation d'un génotype de résistance soit compris par un enfant de 10 ans. Pour commencer, le test qui est utilisé pour définir les mutations de résistance, c'est ce qu'on appelle le génotypage ou le séquençage des enzymes, qui sont aussi des protéines du virus, que sont la transcriptase inverse et la protéase, et éventuellement de la glycoprotéine GP 41, mais en fait ça ne se fait pas. Les trois classes de traitement principalement utilisées sont les deux sous-classes d'inhibiteurs de transcriptase inverse et les inhibiteurs de la protéase. Quelles sont les indications de ce test ? D'abord, on l'a dit tout à l'heure et c'est dans les recommandations, pour toute primo infection ce test doit être fait. Et si il y a vraiment un message à retenir ce soir, à mon avis, c'est qu'un patient infecté par le VIH, quelle que soit l'époque, doit toujours garder toute sa vie les génotypes de résistance parce qu'il y a des mutations qui disparaissent, mais elles sont archivées. Donc un test qui sera fait plus tard ne les montrera plus, alors qu'elles existaient déjà. Donc il faut garder les anciens génotypes. Et puis il y en a d'autres qui vont apparaître. Je vous conseille même de demander à vos médecins de faire une photocopie de vos génotypes et de les garder chez vous, ça peut arriver que votre dossier hospitalier se perde. Bon, j'exagère un peu mais ça peut arriver que vous déménagiez, que vous passiez d'une ville à l'autre et que votre dossier ne suive pas intégralement. Or, autant les CD4 ça peut se refaire et on s'en fiche un peu de comment ils étaient y a 10 ans, pareil pour la charge virale, c'est celle d'aujourd'hui qui compte, par contre le génotype est unique à une date donnée. Il y a un seul message : conserver ses génotypes toute sa vie parce que c'est en fonction de l'historique des génotypes qu'on adaptera les traitements ultérieurs.

4.2 Génotypage et primo infection

La première question que je pose est : quand est-ce que les premières mutations de résistance sont sélectionnées ? Est-ce que c'est, premièrement, en l'absence de traitement, deuxièmement, sous un traitement inefficace ou mal pris, troisièmement, sous un traitement efficace ?

Effectivement, en l'absence de traitement, il n'y a pas de sélection de mutations de résistance dans ce

cas, parce qu'il faut la présence de médicaments pour sélectionner des résistances à ce médicament. S'il n'y a pas le médicament, pour quelqu'un qui n'a jamais été traité, il n'y a pas de résistance, sauf si il en a hérité parce qu'on lui a transmis les résistances. C'est pour ça que la première indication, c'est la primo infection. La deuxième indication, et j'en profite que Diane Descamps soit là, est-ce qu'on doit faire un test de génotypage avant la mise sous premier traitement ?

Diane Descamps : justement, on touche là un point sensible puisque nous sommes en train d'en parler à l'ANRS dans l'élaboration des futures recommandations 2006 et donc pour l'instant je suis très pour, mais c'est en discussion...

Dans la salle : pourquoi y a-t-il des discussions ?

Jean-Michel Dariosecq : parce que la grande majorité des mutations aura disparu. Il n'y a plus que 7% des patients chez qui on trouve des mutations.

Diane Descamps : il y a une discussion pour savoir s'il faut le faire au moment du diagnostic ou au moment du traitement parce qu'il y a des mutations qui persistent, d'autres qui disparaissent. Donc, c'est une discussion en cours et il faut attendre les études qui montrent l'impact de la présence de mutations avant l'instauration du traitement sur la réponse à ce traitement. Il y a une étude notamment qui montre que chez les patients qui reçoivent du FTC plus ddl et éfavirenz ou du d4T, 3TC et éfavirenz, s'il y a une mutation à l'éfavirenz, la réponse est moins bonne, mais il n'y a pas ce type d'étude avec des inhibiteurs de protéase ou avec d'autres molécules, donc il n'y pas énormément de preuves pour ça. C'est donc pour cela que c'est en discussion et on y réfléchit ensemble pour savoir quel est le meilleur moment pour le faire.

Jean-Michel Dariosecq : ce qui est certain, c'est que les mutations ne sont pas sélectionnées sous un traitement efficace puisque, pour que les mutations apparaissent, il faut qu'il y ait réplication du virus. Donc si la charge virale est indétectable, que le virus ne se réplique pas, il ne peut pas y avoir d'apparition de résistance. Par contre les mutations sont sélectionnées sous un traitement qui est peu ou insuffisamment efficace ou mal pris parce

qu'il y les deux conditions réunies : à la fois le virus se réplique et en même temps il y a la présence du médicament qui fait la pression de sélection pour sélectionner ces résistances. On va laisser tomber la partie primo infection et on va maintenant parler uniquement d'échec thérapeutique.

4.3 Quand faire le génotypage en cas d'échec thérapeutique ?

Pour un traitement qui ne fonctionne pas bien – je ne parlerais pas des effets indésirables, du fait qu'on en a marre, on en parlera tout à l'heure et comme disait Christine Katlama tout à l'heure, il vaut mieux arrêter un traitement que le prendre à moitié – on est dans le cas d'un échec et la deuxième question que je vous pose est : à quel moment, en cas d'échec, doit-on faire le génotype ? Il y a trois étapes :

- on constate un échec par une charge virale qui remonte ;
- on décide de changer le traitement ou de l'arrêter complètement ;
- on arrête effectivement.

C'est un peu arbitraire de séparer ces trois trucs-là, puisque ça peut être fait le même jour. Mais quand doit-on faire le génotype ? Il a 7 possibilités de réponse :

1. Soit avant de constater l'échec
2. Soit au moment du constat
3. Soit entre le constat d'échec et la décision de changer
4. Soit au moment de décider de changer
5. Soit entre les deux
6. Soit au moment où on arrête
7. Soit après

On vote ! ... Je suis effrayé : il n'y en a pas un seul qui a donné la bonne réponse. La bonne réponse c'est 5. Il faut déjà avoir décidé de changer de traitement avant de faire le génotype mais il ne faut pas encore avoir arrêté son traitement actuel. Vous me direz avant 5, vous pouvez toujours le faire, si on a de l'argent et si la sécu paye, on peut le faire n'importe quand. Mais le génotype n'a pas d'autre but que de choisir un nouveau traitement, donc il faut avoir pris la décision de changer. On ne fait pas un génotype comme ça. Enfin, ce qui est écrit dans les dernières recommandations, c'est qu'on ne fait pas un génotype pour décider de changer.

Diane Descamps : et il faut toujours le faire sous traitement.

Jean-Michel Dariosecq : oui et parce que le traitement a échoué, donc avant l'arrêt parce que si on le fait en 6 et encore plus en 7, il y a des mutations qui vont disparaître et donc on va perdre de l'information.

Si le médecin vous dit : « allez faire la prise de sang pour le génotype et après passez à la pharmacie », il ne faut surtout pas vous dire « j'ai le temps, je repasserai faire le génotype », c'est là qu'il faut le faire.

4.4 Décodage du génotypage

Juste un petit rappel, des petits schémas : une protéine et donc la protéase du virus, la transcriptase inverse, ce sont des protéines et ça n'est pas autre chose qu'une chaîne d'acides aminés qui sont des petites molécules. Et c'est une chaîne qu'on numérote de 1 à x, on est capable de les identifier.

Alors, quels sont ces acides aminés qui constituent une protéine ? Il n'y en a que 20 dans le monde vivant et on leur a donné un code : exemple S pour sérine, K pour lysine, R pour arginine, etc.

Une lettre représente un acide aminé quand on va écrire les mutations. Alors, qu'est ce que c'est une mutation finalement ? Un exemple de mutation sur la transcriptase inverse : l'acide aminé numéro 70 de la transcriptase inverse du virus – le virus sauvage, celui qui est majoritaire sans traitement – il y a un K, une lysine ; par contre, sur le virus muté, il se transforme en R qui est une arginine.

C'est pareil pour la protéase. Je prends un exemple : au numéro 30, normalement il y a un D pour aspartate et à la place il y a un N qui est l'asparagine. Mais en fait, vous n'avez pas besoin de savoir cela, il n'y a que les virologues qui ont besoin de savoir ça.

Autre exemple, M41L : ça veut dire qu'au numéro 41, normalement il y a un M et sur la mutation il y a un L. Une autre façon de noter : T215Y/F. En fait, c'est une facilité de notation, ça veut dire qu'il y a à la fois la 215 Y et la 215 F, ça veut dire qu'il y a deux mutations possibles.

Pareil en dessous, V82A/F/S/T ça veut dire qu'il y en a quatre.

Une dernière exception : T69 SS AGS. Vous voyez qu'il n'y a pas de séparateur (/) ici, c'est parce qu'en réalité il y a deux sérines qui s'insèrent avant, c'est une insertion supplémentaire. La T69 SS A, la T69 SS G et la T69 SS S, elles sont exceptionnelles et elles donnent, ces trois-là, des résistances importantes du virus aux inhibiteurs de transcriptase inverse.

Avec ça, vous savez comment on note toutes les mutations et il n'est pas nécessaire de savoir les noms des acides aminés.

Alors, encore dans les abréviations, pour celles des médicaments, je ne vous apprend rien.

Hugues : un mot juste pour dire qu'à la fin du numéro de *Protocoles*, il y a le tableau de tous les antirétroviraux (ARV).

Jean-Michel Dariosecq : pour se simplifier la vie, on utilise 3 lettres, les dénominations communes internationales (DCI), c'est le nom de la molécule qui est utilisé dans le monde entier. Les noms commerciaux des spécialités bien souvent ne sont pas les mêmes d'un pays à l'autre parce que les labos choisissent des noms qui sonnent bien à l'oreille dans la langue. Il se trouve que dans le VIH, les noms sont les mêmes partout. Par contre, ce que je voulais vous faire remarquer, c'est que, par exemple, le ténofovir qui est la molécule ténofovir se trouve à la fois dans le médicament Viread, et là il est seul, et aussi dans le médicament Truvada, et là il est associé. C'est pour ça qu'il vaut mieux pour les mutations parler des DCI et après on en déduira les noms commerciaux. Mais ce qui est important, c'est que la résistance, elle, sera au saquinavir donc à l'Invirase et donc aussi au Fortovase.

Maintenant je vais vous montrer un résultat de génotype tel qu'il peut revenir de virologie. Là cet exemple qui vient du laboratoire de Saint Antoine et chaque laboratoire de virologie peut le présenter comme il veut. Mais en gros il présentera toujours la même chose. C'est sur trois feuilles différentes, pour les trois types de médicaments : les inhibiteurs nucléosidiques, (la première rangée là-haut), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (deuxième rangée) et les inhibiteurs de protéase. Vous voyez que le virologue vous dit, d'une part quelles mutations il a trouvées : il vous dit que sur la position 210, là où il y avait un L, il a

Résistance du VIH1 aux antirétroviraux

Algorithme de l'ANRS

Septembre 2005

Attention !

- **L'interprétation d'un génotype** de résistance nécessite l'avis d'un virologue compétent et doit tenir compte :
 - de l'histoire thérapeutique du patient,
 - d'éventuels génotypes antérieurs.
- **De plus, pour choisir un traitement antirétroviral**, il faut également prendre en compte :
 - des effets indésirables déjà survenus,
 - une situation particulière (insuffisance rénale ou hépatique, grossesse, co-infection avec VHB ou VHC,...),
 - le niveau de l'ARN plasmatique,
 - les difficultés de prise de certains médicaments,
 - la motivation pour suivre un traitement,
 - le fait que les virus résistant aux antirétroviraux ont souvent une moins bonne capacité répliquative que le virus sauvage (perte de « fitness »).

Rappel des zones de Cmin (en ng/mL) habituellement efficaces **sur le virus sauvage** et bien tolérées
(Rapport d'experts « Delfraissy », juillet 2004)

Efavirenz :	1 100 - 4 000	Névirapine :	3 000 - 8 000
Amprénavir :	375 - 3 000	Atazanavir :	200 - 1 000
Indinavir :	150 - 800	Lopinavir :	3 000 - 8 000
Nelfinavir :	1 000 - 4 000	Saquinavir :	200 - 4000

Conception du document : Jean-Michel Dariosecq

© 2006, Groupe Liaisons SA - Editions Doin
Une société Wolters Kluwer
Immeuble le Corosa
1, rue Eugène et Armand Peugeot
92508 Rueil-Malmaison Cedex, France

trouvé un D, donc il y a une mutation L210W. Là, il a trouvé les mutations T215Y et K103N sur la transcriptase inverse, la V32I sur la protéase, etc. Ensuite, il vous met une conclusion. Donc, tout ce que je vais vous expliquer maintenant c'est comment on y arrive. Il faut un raisonnement qui fait qu'on passe de la constatation des mutations à la conclusion éventuellement de ce qui est résistant, sensible ou résistance possible ; cette dernière catégorie est extrêmement chiant parce qu'on ne sait pas trop quoi faire, on peut en donner ou non et les études ne permettent malheureusement pas de pouvoir trancher.

Mutations de résistance du VIH1

aux inhibiteurs de reverse transcriptase

	M 41	E 44	K 65	D 67	T 69			K 70	L 74	V 75	Y 115	Q 151	Résistance					
	L	D	R	N	D	N	SS+ S/A/G	R	V	A/M /S/T	F	M	Certaine	Possible				
AZT							1								≥ 1	(15)	AZT	
	1			1				1							≥ 3	(16)		
																≥ 1		(17)
d4T							1			1		1			≥ 1	(15)	d4T	
	1			1				1							≥ 3	(16)		
																≥ 1		(17)
3TC							1								≥ 1	(18)	3TC	
				1												≥ 1		(19)
FTC							1								≥ 1	(18)	FTC	
				1												≥ 1		(19)
ddl							1		1*			1			≥ 1	(20)	ddl	
	1			1				-1	1						≥ 2 (**)	(21)		
				1												≥ 1		(22)
ABC							1					1			≥ 1	(20)	ABC	
				1					1		1				4	(23)		
	1			1					1						≥ 5	4		(24)
TDF							1									1	(25)	TDF
				1			1								≥ 1	(26)		
	1	1		1	1	1			1						≥ 6	3 à 5	(27)	
ddC						1					1						(28)	

	L 100	K 101	K 103	V 106	Y 181	Y 188	Résistance						
	I	E	N	H/S /T	A	M	C	I	C/L		H	Certaine	Possible
NVP	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	≥ 1		(29)
EFV	1	1	1	1		1	1	1	1		≥ 1		(29)
DLV	1	1	1		1		1			1	≥ 1 (&)		(30)

(*) L74V sans M41L, T69D, K70R, M184V/I, T215Y/F, K219Q/E.
 (**) Le score doit être ≥ 2, mais des mutations « compensatrices » (K70R et M184V/I) le font diminuer chacune de 1.

(§) T215 A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V
 (&) Données de l'algorithme de septembre 2002.

4.5 Utilisation de l'algorithme

Maintenant je vais vous montrer l'algorithme, ce sont les petites feuilles jaunes. C'est un recto verso avec d'un côté les inhibiteurs de protéase, de l'autre les inhibiteurs de transcriptase inverse. Vous allez dire c'est très compliqué tout ça. On va faire simple avec l'exemple de la feuille avec le n°3 dans les documents fournis.

M41L, c'est dans la première colonne, je vais entourer tous les 1 de cette colonne.

L210W, elle est là, j'entoure les 1 de toute la colonne L210. Ensuite, T215Y, j'entoure 1, ensuite il n'y en a plus pour cette catégorie-là. Pour les inhibiteurs de transcriptase inverse non nucléosidiques, K103N est ici, j'entoure les 3 qui sont là. Y181C, pareil. Ensuite on va passer à L10V. La présentation est un peu différente puisqu'il y avait tellement de mutations que si j'avais voulu faire une colonne par lettre, on aurait trois pages à la suite et ça aurait été énorme. Donc L10V : j'ai entouré le V, donc je vois qu'il est là, là, là et là. V32I, il y en a trois ; M46I, I54L, L63P, V77I et L90M. Ces exemples sont

de vrais génotypes. Bon, qu'est-ce qu'un algorithme ? Vous avez entendu tout à l'heure, c'est un terme mathématique, une règle de déduction. Ici, c'est à partir de mutations observées. Qu'est-ce qu'on en déduit ? Ici, on ne va plus le faire maintenant colonne par colonne, ça c'était pour reporter les mutations, mais ligne par ligne. Si on prend la première ligne, ici pour l'AZT (zidovudine), on prend la 1^{ère} ligne, on suit et il y a un 1 qui a été entouré. Ici, ce sont les conditions de résistances, soit certaines, soit possibles. Pour qu'elles soient certaines, il faut qu'elles soient supérieures à 1, donc ça y est, ça signifie que la résistance est certaine à l'AZT.

L'algorithme dit que si parmi celles-là, il y en a au moins une, alors la résistance est certaine à l'AZT. Et une fois que vous avez la résistance à l'AZT, c'est même pas la peine de se fatiguer à regarder les lignes suivantes. Bon faisons le quand même pour la ligne suivante. Là, il n'y en a que deux. La T215Y/F est une mutation qui confère à l'AZT une mutation certaine, rien qu'à elle toute seule. C'est pour ça que tout à l'heure quand Christine Katlama disait que c'est une accumulation de résistances, ce n'est pas toujours le cas, il arrive parfois qu'une seule suffise. Pour d4T (stavudine), pareil : ce sont exactement les mêmes mutations sauf une en plus qui est à la position V75, mais sinon le reste de l'algorithme est le même. Donc on peut dire qu'il y a une résistance certaine à l'AZT et au d4T.

Pour 3TC (lamivudine), rien n'a été coché, il n'y a pas de mutation. Pour le FTC (emtricitabine), c'est le même algorithme que 3TC. Pour la ddl (didanosine), c'est un peu plus compliqué, là vous voyez qu'il y a des -1 aussi, c'est la seule ligne, c'est un peu ce qu'on vous disait tout à l'heure, certaines mutations redonnent de la sensibilité au virus, donc ici il faut que le score soit supérieur ou égal à 2. Là, c'est le cas. Mais supposons qu'il y ait eu aussi la M184, qui comptait pour -1, ça n'aurait plus fait que 1, donc on n'aurait pas dit qu'il avait résistance à la ddl. On considère qu'aussi bien K70R que M184V ou M184I redonnent de la sensibilité au virus, donc diminuent son score de résistance.

Diane Descamps : en fait, c'est le seul cas où ça arrive parce que l'algorithme qui a servi à prédire la résistance au ddl a été fait dans une étude particulière où les mutations n'avaient pas le même poids. En fait, c'est à partir des analyses statistiques qui étudient la réponse au traitement qu'on

veut établir la prédiction de résistance. On regarde, en fonction des mutations présentes avant la prise de la molécule, quelle est la réponse au traitement quand ces mutations sont là. Soit la résistance est certaine quand il y a 100% de non réponse, soit la résistance peut être incertaine ou possible quand il n'y a que 50% de personnes qui vont répondre au traitement. Ce sont des statistiques assez compliquées avec des modèles qui diffèrent selon les bases de données sur lesquelles sont effectuées les algorithmes. C'est pour ça que pour la ddl, c'est différent, ça été utilisé, calculé d'une façon statistique particulière.

Question : est-ce que ça veut dire que dans cet algorithme-là, la corrélation entre résistance à un médicament n'est faite que par rapport à une mutation ? Et le fait de prendre deux médicaments en même temps n'est pas corrélé au fait de résister ?

Diane Descamps : on est un peu obligé de prendre en compte l'ensemble du traitement, mais on regarde molécule par molécule. Et pour la ddl, c'est particulier, c'est l'étude 'jaguard' qui était une étude ad hoc, c'est à dire qu'on rajoutait de la ddl à un traitement donné pendant un mois, sans changer le traitement, et on regardait la réponse, et c'était vraiment l'effet de la ddl qu'on regardait. Mais tous les autres algorithmes ne sont malheureusement pas faits de cette façon qui est une des meilleures pour voir l'effet d'une molécule quand on ne peut plus faire de monothérapie.

Question : les résistances croisées sont toujours à l'intérieur du même groupe de molécules, d'accord, mais il ne peut pas y avoir de résistance croisée entre deux groupes ?

Diane Descamps : il n'y a pas de résistances croisées entre la transcriptase inverse et la protéase qui sont deux protéines différentes. Mais certaines résistances à la névirapine ou à l'éfavirenz entraînent des hypersensibilités à d'autres inhibiteurs nucléosidiques. Il y a des interactions entre toutes les mutations, mais c'est plus difficile à mettre en évidence.

Jean-Michel Dariosecq : deuxième message, après le premier qui était de garder ses génotypes : les réinterpréter tous avec le dernier algorithme.

toujours suffisant pour entraîner une non-réponse. Les algorithmes mis en place dans le groupe résistances à l'ANRS sont basés sur la présence de mutations et la réponse au traitement, et non pas sur la présence de mutation et la sensibilité phénotypique. Il s'agit d'étudier quel est l'impact de la mutation sur la diminution de la charge virale entre le moment où le traitement est instauré et entre 1 à 3 mois après la prise traitement. On regarde la diminution de charge virale en fonction du nombre de mutations et du type de mutations dans des modèles statistiques univariés au départ, puis multivariés.

Jean-Michel Dariosecq : cette distinction ici, dans l'interprétation qu'on fait entre primaire et secondaire, n'a aucun intérêt. On peut peut-être dire à la limite que quand il y en a une par ligne, c'est une mutation primaire. Ici I50V est une mutation primaire pour l'amprénavir. De même que la D30N pour le nelfinavir. Donc, vous avez tout compris, vous allez faire le deuxième exercice tout seul. Vous prenez une feuille jaune.

4.6 Différences entre VIH-1 et VIH-2

Question : je vois ici, sur la feuille, la résistance au VIH-1, mais je ne vois rien pour le VIH-2 : ils ont les mêmes résistances ou pas ?

Diane Descamps : non, justement et c'est très compliqué. Ils n'ont pas du tout la même séquence génétique, ni les mêmes acides aminés qui composent leurs protéines, et la résistance du VIH 2 est beaucoup moins bien connue. Et à l'hôpital Bichat, on travaille dessus puisque nous nous occupons de la cohorte française infectée et c'est assez complexe. S'il y a certaines positions communes, ce n'est pas du tout avancé comme avec le VIH-1. On n'a pas d'algorithme encore pour l'interprétation du génotype pour le VIH 2.

Question : mais pourtant on prend les mêmes traitements ?

Diane Descamps : non, on ne prend pas tout à fait les mêmes. Par exemple, on ne prend pas de névirapine ou d'éfavirenz. C'est naturellement résistant et l'amprénavir n'est pas actif sur le VIH-2.

4.7 Second exemple d'utilisation de l'algorithme

Jean-Michel Dariosecq : on va faire l'exercice ensemble avec l'exemple numéro 1 dans les documents fournis : M41L, T69S, M184V, L210W, T215Y pour les mutations de résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de transcriptase inverse. Il n'y en a aucune pour les non nucléosidiques. Sur cette ligne de l'algorithme, il y a au moins un 1, donc résistance à l'AZT ; ici, résistance à 3TC ; sur ddl, pas de résistance, la mutation M184V re-sensibilise le virus... Donc : résistance certaine à AZT, d4T, 3TC, FTC et résistance possible à abacavir et ténofovir. Bon, on compare à ce qui avait été répondu et on voit que FTC n'existait pas en 2003, donc il n'est pas dans la liste. A ce propos, je voudrais dire quelque chose aux virologues, quand il n'y a pas quelque chose dans la liste, maintenant on ne sait pas si c'était quelque chose qu'on considérait comme sensible à l'époque ou si tout simplement parce que le médicament n'existait pas. Il faut se souvenir historiquement que le FTC n'existait pas en 2003.

Diane Descamps : je ne sais pas, pour l'hôpital Saint-Antoine, s'ils rendent que 'résistant' et 'résistant possible', mais nous, à Bichat, on met 'sensible', 'résistant' et 'résistant possible'.

Jean-Michel Dariosecq : donc je vais dire à la virologue de Saint Antoine de le faire. Alors ddl est marqué comme résistant en 2003, alors qu'avec ce qu'on vient de dire, comme il y a re-sensibilisation, on ne le considère plus comme résistant. Ça, c'est un changement d'algorithme. En 2003, il n'y avait pas ces scores négatifs, donc on a dit à l'époque que c'était résistant. Ça veut dire que le patient sait qu'il peut réutiliser la ddl. Ça, c'est un exemple d'algorithme moins sévère. Sinon pour la classe névirapine, éfavirenz, il n'y a pas de résistance.

Pour les inhibiteurs de protéase, dictez moi : L10I, L24I, E35D, M36I, M46L, I54V, I62V, L63P, A71I et V82A. OK : on trouve pour le premier, l'indinavir : il en faut au moins 1 et il y en a 2, donc résistance certaine.

Ici > ou = 3 dont L90M et ce n'est le cas. Là, il n'y en a pas, etc.

Notre conclusion : on a, pour les inhibiteurs de protéase, résistance certaine à l'indinavir, au saquinavir et résistance possible à nelfinavir et lopinavir.

Quelle est la différence entre la réponse à 2003 ? Une petite chose par rapport au ritonavir, tout à l'heure la question a été posée, là il a disparu. En 2003, on lit résistant au ritonavir mais c'est parce qu'à l'époque, on utilisait le ritonavir comme inhibiteurs de protéase. Aujourd'hui, il n'est plus utilisé qu'à petite dose pour prolonger les effets des autres. Il n'est plus mis dans l'algorithme et de toute façon, à ces petites doses-là, il ne sélectionne pas de mutations. Vous en verrez d'autres qui vont disparaître, prochainement la zalcitabine (ddC ou Hivid) va être retirée complètement du marché. C'est pareil pour Rescriptor, la delavirdine, qui va être retirée et, de toute façon, elle n'est pas disponible en France. Alors les changements : ritonavir a disparu ; par contre atazanavir en 2003 était dit résistant, et là il ne l'est plus ; le tipranavir n'existait pas en 2003, donc il ne pouvait de toute façon pas apparaître. En gros, ce qui peut se passer, c'est des médicaments qui disparaissent et d'autres qui apparaissent, des mutations nouvelles qui apparaissent dans la liste parce qu'à chaque fois des données nouvelles permettent d'identifier de nouvelles mutations. A l'inverse, vous pouvez avoir des mutations favorables chez un même patient. D'un génotype à l'autre, il y a des mutations qui disparaissent. Par exemple il avait des résistances à la lamivudine parce qu'il en prenait. Si il a arrêté, la mutation M184V va très rapidement disparaître et si on refait un génotype 6 mois après, elle n'y sera pas et pourtant, elle est archivée et si on remettrait de la lamivudine, elle réapparaîtrait très probablement.

4.8 Où trouver l'algorithme ?

Hugues : pour ceux qui ont envie de recommencer chez eux à la maison, il me semble que vous avez le document disponible sur un site ?

Jean-Michel Dariosecq : non, pas sur Internet. On pourrait. Moi, je ne veux pas m'approprier ce travail-là, il appartient à l'ANRS. L'ANRS a un site. Mais eux, ils n'ont pas fait comme ça. La liste des mutations est incompréhensible, sauf pour les virologues. Il faudrait faire un fichier type pdf.

Diane Descamps : oui, on peut effectivement le faire, le site c'est www.hivfrenchresistance.org

Jean-Michel Dariosecq : il faut faire une interprétation cumulative, réinterpréter tous vos génotypes avec le dernier algorithme.

4.9 Le problème du choix des traitements restant

Question : une fois qu'on a fait cet algorithme, on a les médicaments qui sont censés être efficaces. On va en prendre un mélange. Est-ce qu'on a un autre algorithme pour choisir le mélange, de façon à préserver, vue l'efficacité des médicaments, le plus d'efficacité thérapeutique pour le futur ou alors ils sont indépendants et on peut faire le choix guidé par d'autres arguments de confort ou d'effets secondaires ?

Diane Descamps : il y a l'algorithme pour choisir les molécules du traitement possible, mais il n'y en a pas pour les associer entre elles, après c'est en fonction du confort, de la tolérance, d'éventuelles intolérances, d'allergies...

Jean-Michel Dariosecq : si un patient dit « je ne veux pas plus d'une prise par jour », et tant qu'il a encore du choix, on essaye d'adapter au maximum. C'est le passage de la science à la médecine qui est un art, l'art d'adapter les connaissances scientifiques à la situation individuelle de chacun et peut-être aussi, il faut bien le dire, la puissance de conviction d'un laboratoire sur un nouveau médicament, ça joue un peu aussi. Il y a plein de facteurs, mais le patient à son mot à dire quand il y a du choix.

Hugues : la question du monsieur est intéressante, ça rappelait un peu ce que Christine Katlama disait tout à l'heure, il faut aussi essayer de réfléchir les choses en termes de qu'est-ce qu'on fera plus tard ? On peut se poser la question avec quelqu'un qui a un test grillé avec les anti-protéase, il y en a qui reste sensibles et d'autres plus du tout, et puis on a toujours la possibilité de prendre un non nucléosidique, par exemple Sustiva. Il y a une vraie question de stratégie que le test de résistance ne donnera jamais. Il vaut mieux reprendre une autre anti-protéase qui marche ou carrément je change pour une autre classe de médicament. A chaque fois on a des options en moins. Toute la finesse du jeu est la tolérance, de savoir quel médicament on

va supporter, mais il y a aussi la question de l'avenir, se garder le plus de pistes possibles. C'est une des raisons pour laquelle nous avons invité Christine Katlama et qu'il n'y a pas d'algorithme qui le donne, c'est plus de l'expérience.

Jean-Michel Dariosecq : là, vous parliez de la stratégie quand on a fait un génotype, qu'on a constaté des résistances et qu'on a ensuite un choix plus limité. Je voudrais profiter de la présence de Diane Descamps pour poser la question du choix du traitement, notamment pour les inhibiteurs de transcriptase inverse nucléosidiques. Dans la première catégorie, maintenant qu'il y a un choix assez important, comme vous le constatez, il y en a qui ont des mutations qui vont ensemble. L'AZT ou d4T par exemple, ils ont toutes ces résistances-là, sur la deuxième ligne : M41L, D67N, K70R, L210W, etc. Si en premier traitement, on a choisi ces deux-là, ça va poser des problèmes, des conséquences sur les autres, mais ça c'est historique. On a commencé avec l'AZT parce que c'était le premier médicament. Ensuite, on a donné le d4T parce que le laboratoire a voulu faire un truc ressemblant, mais ce sont sensiblement les mêmes puisque ce sont deux analogues de la thymidine et ils donnent les mêmes résistances. Quant à la catégorie abacavir, ténofovir, pour ces molécules on n'a pas cette liste-là, pas ou peu de résistances croisées. Par contre, ils ont surtout la mutation K65R qui est une mutation assez méchante. La question qui a pu se poser c'est : est-ce que pour un premier traitement, si on anticipe que de toute façon, un jour ou l'autre, il y aura une résistance, est-ce qu'il vaut mieux commencer avec des analogues de la thymidine ou sans ?

Diane Descamps : il n'y a pas encore franchement de réponse. Maintenant, avec les inhibiteurs de protéase boostés, on voit aussi qu'il y a moins de mutations car les concentrations d'inhibiteurs sont plus élevées. Il y a moins de mutations dues aux inhibiteurs nucléosidiques au moment de l'échec. Donc, il y en a moins qu'avant, quand les molécules étaient moins puissantes en fait. Et je ne sais pas ce que vont donner les recommandations d'un premier traitement, mais c'est vrai que la mode, c'est plutôt d'aller vers ténofovir + 3TC en première ligne pour garder l'AZT en deuxième main. Ou alors, même de faire ténofovir + AZT parce que les deux mutations sont antagonistes et on pense que si on

les met ensemble, on n'aura pas de mutations, mais c'est encore très spéculatif.

4.10 Questions

Question : en dehors de toute interaction pharmacologique ou je ne sais quoi, une stratégie serait de mettre AZT et d4T pour sélectionner les mêmes résistances et du coup permettre...

Diane Descamps : non, non, on ne peut pas les associer parce qu'ils sont antagonistes, ce sont des analogues de la thymidine ; ces molécules agissent sur le même site.

Question : je vais prendre un autre exemple alors, deux inhibiteurs de la protéase (IP) qui ont à peu près les mêmes profils de résistance, est-ce vous auriez tendance à les associer ou pas ?

Diane Descamps : alors les associations d'IP en fait, c'est en cours d'évaluation et c'est utilisé dans les échecs très très tardifs, quand il n'y a plus du tout de nucléosidiques possibles, de non nucléosidiques non plus. En première ligne, il y a un essai qui vient de démarrer. C'est l'essai ANRS 127 : deux IP où l'on associe deux IP seuls, sans avoir tenu compte vraiment des profils de résistance ; on a pris des nouveaux IP qui n'ont pas tout à fait les mêmes profils. Les mutations majeures pour les IP, elles sont assez spécifiques, en dehors de la 82 et de la 90.

Jean-Michel Dariosecq : vraiment, pour les nucléosidiques, on n'a jamais associé AZT et d4T, ni 3TC + FTC + ddC. D'abord ils sont en compétition, parce que ce sont des analogues de la même chose, la cytidine pour 3TC, FTC et ddC et la thymidine pour l'AZT et d4T ; en plus, il y a même un effet délétère entre AZT et d4T. Alors si c'est pour ajouter des effets indésirables en plus.

Questions : concernant l'utilisation de 2 IP, que disent les reins des patients ?

Jean-Michel Dariosecq : les effets indésirables rénaux sont surtout avec l'indinavir et puis le ténofovir sur l'insuffisance rénale.

Questions : Et le foie ?

Jean-Michel Dariosecq : oui, oui, et quand on disait tout à l'heure qu'il faut tenir compte des effets indésirables, c'est sûr que le foie est important, il faut une surveillance rapprochée.

Question : je trouve que l'aspect clinique n'est pas assez abordé.

Jean-Michel Dariosecq : ce n'est pas le sujet du jour. Christine Katlama était là pour parler de ce qu'on fait des données de résistance, de celles de pharmacologie et des effets indésirables.

Question : j'ai l'impression que les médecins s'éloignent de plus en plus de l'humain, et c'est ce que je voulais vous dire, c'est une remarque.

Jean-Michel Dariosecq : vous avez raison probablement. Un certain nombre de médecins n'écoutent pas assez les patients, n'écoutent pas suffisamment leurs récriminations. Je me souviens même à une époque qu'ils disaient : « on vous sauve la vie, vous n'allez pas vous plaindre d'avoir la diarrhée ». Ce temps-là est passé et je crois que les gens écoutent plus. Le message que je voudrais faire passer ici, c'est qu'il faut aussi tenir compte des données biologiques, qui ne sont absolument pas humaines. Un virus, ce n'est pas un humain ; il n'a aucun sentiment, aucune stratégie et quand il rencontre un ARV, il ne pourra pas se répliquer. Mais la biologie, ça reste le substrat du vivant donc des hommes. Après oui, il faut en tenir compte et, d'ailleurs, un outil qui permet au patient, de lui-même, d'interpréter son génotype et qui ensuite lui permet de dire au médecin : « regardez, il me reste quatre autres médicaments, expliquez-moi pourquoi vous m'avez donné celui-là ». Il faut reprendre en main vos connaissances, mais si vous n'avez pas un minimum de connaissances biologiques, vous ne pourrez pas argumenter. Alors évidemment, si vous avez fait une pancréatite il y a 10 ans et que le médecin vous prescrit de la ddl, peut-être qu'il a oublié. Je plaide aussi pour que le malade garde son génotype, mais qu'il garde aussi son historique thérapeutique, même si le dossier est un peu lourd et tout n'y est pas informatisé. J'ai un ami, il ne sait plus très bien ce qu'il a pris dans les non nucléosidiques, et il sait qu'il a eu des échecs, mais il ne se souvient plus très bien ; à l'époque, il n'y avait pas de génotypes. Maintenant il vient à Paris, on lui propose de lui

mettre un inhibiteur non nucléosidiques, il ne peut pas argumenter et si ça se trouve, on va lui donner un médicament qui ne sert à rien. On lui a remis de l'éfavirenz, avec les effets indésirables que l'on connaît, alors que si il y avait eu des génotypes à l'époque, on ne lui aurait pas donné ce traitement aujourd'hui. Donc, il faut se prendre en charge.

Question : justement, vous parlez d'oubli et vous avez évoqué les histoires de dossiers informatisés. Du côté des malades, on est nombreux à aimer la bidouille informatique, voire à se construire un petit tableau Excel, avec des courbes, etc. On fait une pause un jour parce qu'on en a marre et puis on regarde, on reprend... Pour avoir discuté de ça avec la responsable biologique du laboratoire du Chemin vert, je lui dis que je ne dois pas être le seul à vous avoir présenté cela, elle me dit que non et que d'ailleurs ça l'intéresse. Et petit à petit, elle collecte ces données. En fait, je lui ai demandé, comme on est tous à partir de zéro, si il ne faudrait pas inventer un outil utilisable par tous, une sorte de modèle. Et ce soir, ce que vous nous proposez, c'est un outil impressionnant où en fait, c'est une bataille navale finalement assez simple, merci. Est-ce qu'il n'y aurait pas, avec la même facilité pédagogique, d'autres outils à développer. Je pense par exemple aux séropositifs sous substitution méthadone. Les problèmes d'interaction à la méthadone sont un casse-tête du niveau de ce qu'on vient de voir ce soir. N'y a-t-il pas des outils du même niveau ?

Jean-Michel Dariosecq : moi, je suggère que les patients qui veulent se prendre en main s'associent. Si vous êtes là, c'est que vous connaissez une association qui s'appelle Act Up. Il y en a d'autres. Toutes n'ont pas les mêmes objectifs, ni les mêmes façons de travailler : AIDES, Action Traitement, une nouvelle, Actif Santé qui est très orientée par la prise en charge du patient lui-même. Il faut se regrouper parce qu'il y a un tas de patients qui n'y connaissent rien en informatique et qui seraient sûrement contents de profiter de votre savoir faire. Deuxième chose, pour les interactions médicamenteuses en général, j'ai conçu un outil qui simplement les rappelle puisqu'elles sont dispersées dans les RCP (résumé des caractéristiques du produit). J'ai fait un outil où on clique dessus et on a les interactions, mais ça, c'est un petit rappel pour le pharmacien,

le médecin. Par contre, l'adaptation après, c'est les dosages pharmacologiques. Si la méthadone fait baisser la concentration plasmatique d'un IP, il faut doser l'IP et on n'insiste pas assez sur la nécessité de doser les IP. C'est indiqué dans le rapport Delfraissy, toute interaction potentielle doit donner lieu à un dosage. Pas tout de suite, il faut attendre au moins 15 jours, le temps que le métabolisme soit stabilisé. C'est essentiellement le rôle du pharmacologue, et je ne vois pas tellement comment le patient peut se débrouiller s'il a pas le dosage.

Question : il y a une personne qui a parlé des reins et vous avez mentionné l'indinavir et aussi le... ?

Hugues : le ténofovir, Viread. Ils ne sont pas dans la même classe de médicament. Ce sont les deux bien connus.

Question : est-ce que vous savez s'il y a un ou plusieurs médicaments dont l'effet caractérisé est la diminution significative de la masse musculaire ? Et est-ce que les médecins, etc. ont établi une typologie des effets secondaires manifestes des médicaments afin de savoir à quoi on doit s'attendre ?

Hugues : on a essayé dans le numéro de Protocoles que vous avez. On a mis un tableau dans lequel on a essayé de résumer au mieux les effets secondaires des différents traitements. C'est toujours un peu délicat parce que si vous prenez les notices des médicaments, les effets secondaires inscrits, c'est en général des listes exhaustives. Autrement dit, il y a des listes énormes, mais ça ne veut pas dire que tout le monde fait tout. Et c'est un peu le problème. En réalité, on ne sait jamais avec les effets secondaires, qui va faire quoi à l'avance. Nous, on essayé d'être un peu plus précis de temps en temps. Il faut dire aussi une chose importante, c'est un peu comme l'algorithme de l'ANRS sur les résistances, les effets secondaires peuvent aussi évoluer dans le temps. Plus on connaît un médicament, plus il a été utilisé, plus on a une idée de ce qui pose problème et de ce qui n'en pose pas. Par exemple, l'atazanavir, qui est relativement récent, peut-être qu'on aura tendance à négliger des choses importantes ou bien insister parce que le fabricant nous a dit attention il y a un effet connu et que finalement on s'aperçoit que ce n'est pas l'essentiel. On sera moins clair

que pour un produit comme l'AZT qui est quand même de 1986. Le problème, c'est que ce n'est jamais absolument rigoureux.

Question : plus on a de recul, plus on a de l'info. Mais pour ce qui concerne la masse musculaire, est-ce qu'il y a des médicaments ?

Jean-Michel Dariosecq : c'est plutôt le gras qui est modifié. Les inhibiteurs de protéase ont plutôt tendance à déplacer la masse graisseuse, c'est à dire à la faire fondre à certains endroits et au contraire à l'augmenter ailleurs. L'amaigrissement des jambes par exemple, beaucoup observé chez des gens qui avaient des inhibiteurs de protéases, ce n'est pas le muscle qui disparaît, c'est le gras.

Question : D'où une plus grande sensibilité au niveau du foie ?

Jean-Michel Dariosecq : oui et ce qui fait réellement maigrir, c'est chez les gens qui ne sont pas traités. L'évolution naturelle, sans traitement de l'infection, c'est que les gens maigrissent même s'ils n'ont pas d'infections opportunistes. Mais pour les effets indésirables, les listes dans les notices, en fait, tout le monde se couvre. Le laboratoire pharmaceutique, quand il lance une molécule et qu'il fait des essais thérapeutiques, il note tout et pour se couvrir, il va tout répertorier. Si vous avez un patient pendant l'essai qui va dire : « j'ai mal à la tête », il va écrire qu'il y a eu des céphalées dans cet essai. Et l'agence du médicament est pareille, elle va se couvrir. On se retrouve avec des listes considérables. Par contre, ce qui est intéressant et c'est de plus en plus le cas dans les RCP, c'est que sont décrits les pourcentages de cas où c'est arrivé dans tel essai. Si on a 30% de diarrhée et 0,5% de mal à la tête, c'est que probablement la diarrhée est véritablement un effet indésirable dû au médicament et pas tellement le mal de tête. Ce sont les pourcentages qui comptent. Après tout le monde n'est pas dans les 30% où ça a fait ça. Après il y a les degrés. Mais dans tous les cas, c'est vrai que les effets indésirables doivent être pris en compte, il n'y a pas que les résistances.

Hugues : je voulais remercier nos invités qui nous ont bien éclairés sur la question. Je voulais vous dire aussi que dans les documents distribués, vous

avez une feuille d'évaluation, merci de la remplir, ça nous aide à améliorer ces réunions et je vous remercie aussi d'avoir participé à cette RéPI.

4.11 Notes de l'algorithme de l'ANRS - septembre 2005

- (1) Les mutations M46I/L, V82A/F/M/S/T ou I84A/V confèrent à elles seules une résistance certaine à l'indinavir.
- (2) Isolée, la mutation L90M confère une résistance possible à l'indinavir. Mais dès qu'elle est associée à 2 autres mutations parmi K20M/R, L24I, V32I, M36I, I54L/M/T/V, A71T/V, G73A/S, V77I, la résistance est certaine.
- (3) A elle seule, la mutation G48V provoque une résistance certaine au saquinavir (associé au ritonavir).
- (4) La présence de 2 mutations ou plus parmi L24I, I62V, V82A/F/S/T, I84V, L90M provoque une résistance certaine au saquinavir (associé au ritonavir).
- (5) Les mutations D30N, I84A/V, N88D/S, L90M confèrent à elles seules une résistance certaine au nelfinavir.
- (6) Lorsqu'une mutation parmi V82A/F/S/T est associée à au moins 2 autres parmi L10I, M36I, M46I/L, I54L/M/T/V, A71T/V, V77I, la résistance est possible au nelfinavir.
- (7) A elle seule, la mutation I50V provoque une résistance certaine au fos-amprénavir (associé au ritonavir).
- (8) Associées, les mutations V32I et I47V provoquent une résistance certaine au fos-amprénavir (associé au ritonavir).
- (9) La présence d'au moins 6 mutations parmi : L10F/I/V, K20M/R, E35D, R41K, I54V, L63P, V82A/F/S/T et I84V confère une résistance certaine au fos-amprénavir (associé au ritonavir).
- (10) Associées, les mutations V32I et I47A provoquent une résistance certaine au lopinavir (associé au ritonavir).
- (11) La présence de 6 ou 7 mutations parmi : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54L/M/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/S/T, I84V, L90M confère une résistance possible au lopinavir (associé au ritonavir). A partir de 8 mutations, la résistance est certaine.
- (12) A elle seule, la mutation I50L provoque une résistance certaine à l'atazanavir (associé au ritonavir).
- (13) La présence d'au moins 3 mutations parmi : L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, I84V, I85V, L90M confère une résistance certaine à l'atazanavir (associé au ritonavir).
- (14) La présence de 4 à 7 mutations parmi : L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D, I84V confère une résistance possible au tipranavir (associé au ritonavir). A partir de 8 mutations, la résistance est certaine.
- (15) Les mutations T215Y/F, le complexe Q151M (rare) ou les insertions T69SSS/A/G (rares) confèrent à elles seules une résistance certaine à la zidovudine et à la stavudine. Pour cette dernière, il en est de même des mutations V75A/M/S/T, très rares in vivo.
- (16) Lorsque parmi les mutations suivantes : M41L, D67N, K70R, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V et K219Q/E au moins 3 sont associées, la résistance est certaine à la zidovudine et à la stavudine.

- (17) Isolée, l'une des mutations T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V confère une résistance possible à la zidovudine et à la stavudine.
- (18) Les mutations M184V/I et les insertions T69SSS/A/G suffisent à conférer une résistance certaine à la lamivudine et à l'emtricitabine. La mutation M184V est très fréquemment et rapidement associée à l'utilisation de ces produits et disparaît également rapidement du plasma après un arrêt de leur utilisation. Mais elle est archivée et réapparaît immédiatement après reprise de l'un d'eux.
- (19) Le complexe Q151M (rare) et la mutation K65R provoquent une résistance possible à la lamivudine et à l'emtricitabine.
- (20) Les insertions T69SSS/A/G (rares) ou le complexe Q151M (rare) suffisent pour provoquer une résistance certaine à la didanosine et à l'abacavir. La mutation L74V sans M41L, T69D, K70R, M184V/I, T215Y/F ou K219Q/E confère une résistance certaine à la didanosine.
- (21) La présence de 2 mutations ou plus parmi : M41L, T69D, L74V, T215Y/F et K219Q/E provoque une résistance certaine à la didanosine. Mais la présence simultanée de K70R ou M184V/I redonne de la sensibilité au virus vis à vis de cette molécule. C'est la raison pour laquelle ces 2 mutations « compensatrices » ont été dotées d'un score négatif, dont la valeur (-1) est arbitraire.
- (22) La mutation K65R confère une résistance possible à la didanosine.
- (23) La présence simultanée des mutations K65R, L74V, Y115F et M184V/I confère une résistance certaine à l'abacavir.
- (24) Parmi les mutations suivantes : M41L, D67N, L74V, M184V/I, L210W et T215Y/F, la présence de 4 d'entre elles confère une résistance possible à l'abacavir ; au-delà, la résistance est certaine.
- (25) La mutation K65R isolée confère une résistance possible à l'abacavir.
- (26) Les insertions T69SSS/A/G (rares) ou la mutation K65R (sélectionnée par le ténofovir lors d'une association insuffisamment puissante) confèrent une résistance certaine au ténofovir.
- (27) Parmi les mutations suivantes : M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V, L210W et T215Y/F, la présence de 3 à 5 d'entre elles confère une résistance possible au ténofovir ; au-delà, la résistance est certaine.
- (28) Les insertions T69SSS/A/G (rares) ou le complexe Q151M (rare) suffisent pour provoquer une résistance à la zalcitabine. Du fait de la désormais très rare utilisation de cette molécule, les autres mutations de résistance n'ont pas été étudiées.
- (29) Les mutations de résistance à la névirapine et à l'efavirenz sont le plus souvent croisées, à l'exception de V106A et Y188H (résistance à la névirapine et non à l'efavirenz) et P225H (résistance à l'efavirenz et non à la névirapine). Par ailleurs, une seule parmi la liste des mutations suffit pour provoquer une résistance certaine et de haut niveau (« barrière génétique faible »).
- (30) Du fait de la très rare utilisation de la délavirdine, l'algorithme d'interprétation de ses mutations de résistance n'a pas été mis à jour depuis 2002. Ses mutations y étaient en grande partie croisées avec celles de la névirapine et de l'efavirenz. Et comme pour ces molécules, une seule mutation suffit pour provoquer une résistance certaine et de haut niveau (« barrière génétique faible »).