



Le but de SIDABLOG est d'exposer, par des lettres d'informations bimensuelles, les résultats de travaux scientifiques publiés récemment dans les revues internationales les plus importantes.

Peut-on prédire l'inefficacité des traitements ?

L'apparition de variants viraux porteurs de mutations de résistance aux drogues antirétrovirales NNRTI¹ réduit l'efficacité de ces traitements. Or, on est capable aujourd'hui de détecter des quantités infimes de virus résistants qui conduiront à l'échec du traitement. Les diagnostics pourraient s'en trouver considérablement améliorés.

Les traitements NNRTI

Le génome viral, une fois entré dans la cellule, doit être copié grâce à la transcriptase réverse pour s'incorporer dans le génome cellulaire où il servira à la production de nouveaux virus. Les NNRTIs bloquent le virus en se fixant sur la transcriptase inverse. N'ayant pas la structure d'un nucléoside, maillon élémentaire de la chaîne d'ADN en construction, ils ne s'y incorporent pas mais bloquent l'enzyme qui ne peut plus opérer. Les NRTIs² agissent différemment : ce sont des molécules proches des nucléosides intégrés à la chaîne d'ADN. Ils s'y incorporent donc sous l'action de l'enzyme mais arrêtent l'élongation de la chaîne en construction (**Figure 1**).

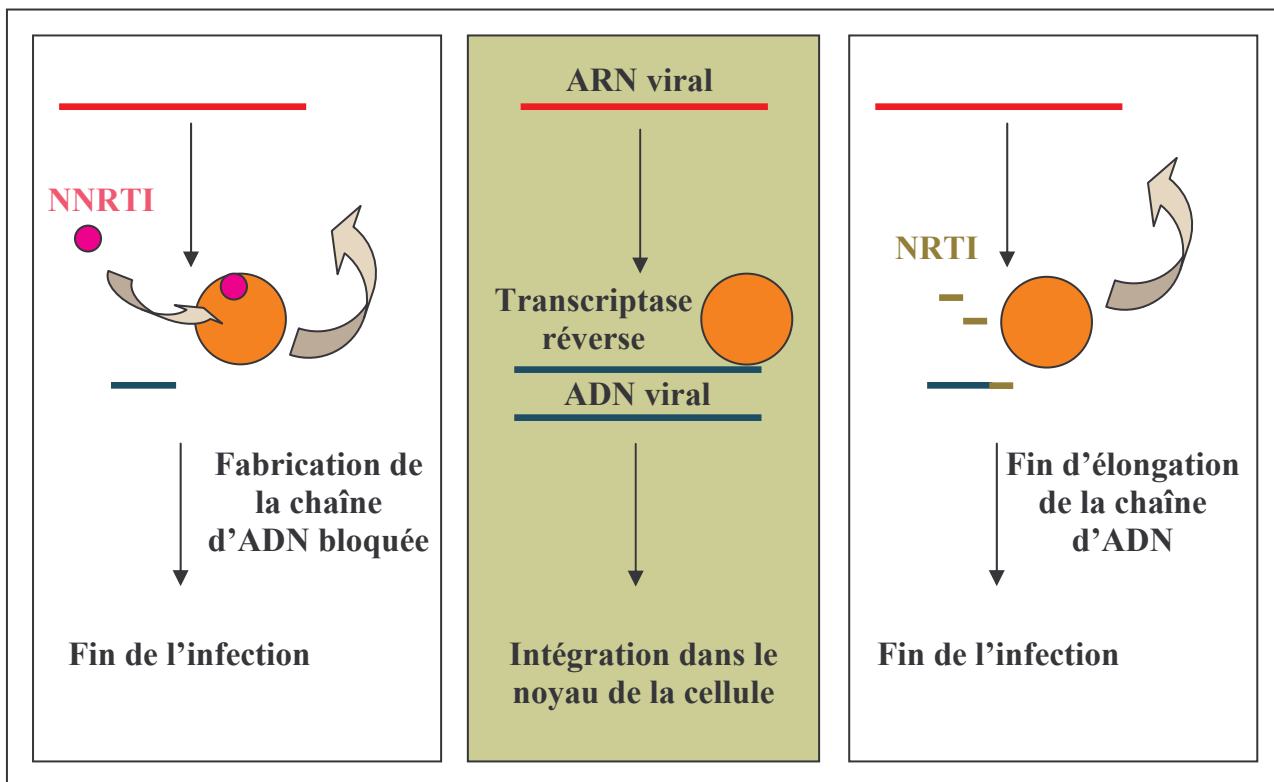


Figure 1 : Mode d'action des antirétroviraux de type NNRTI et NRTI

¹ Pour Inhibiteurs Non Nucléosidiques de Transcriptase Réverse

² Pour Inhibiteurs Nucléosidiques de Transcriptase Réverse

L'éfavirenz est l'un des traitements NNRTI couramment employé aujourd'hui³ en première approche, et cela en association fréquente avec d'autres antirétroviraux de type NRTI. Le but de cette thérapie multiple est de limiter autant que possible l'apparition de résistances, massives dans le cas d'un traitement simple⁴.

L'apparition des résistances aux traitements antirétroviraux.

Des virus résistants aux traitements NNRTI apparaissent au cours du temps⁵ (Figure 2). Ces médicaments éliminent l'ensemble des virus présents sauf ceux qui ont développé des résistances. Ces virus réapparaissent dans les cycles ultérieurs d'infection et se trouveront enrichis ou minoritaires parmi les différentes populations virales, au point d'en devenir indétectables par les approches classiques. De nombreux cycles de réplication seront alors nécessaires pour permettre leur détection.

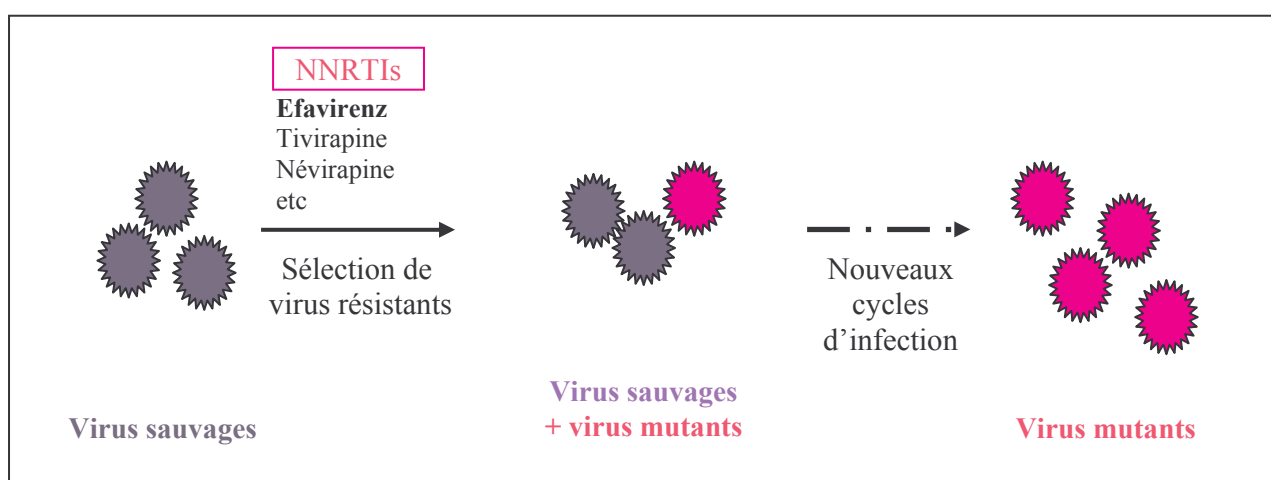


Figure 2 : Mode de sélection des virus résistants aux antiviraux de type NNRTI.

Techniques d'étude de la variabilité des virus

Les techniques traditionnelles de génotypage par l'amplification du matériel génétique du virus sont utilisées pour la détection des populations virales majoritaires. De nouvelles techniques plus sensibles permettent aujourd'hui le dosage des populations virales minoritaires. Il s'agit de la technique d'amplification en chaîne (AS PCR) et du séquençage.

Les virus représentant 15 à 20% de la population totale peuvent être détectés par la méthode traditionnelle. Les techniques les plus récentes sont 100 fois plus efficaces et permettent la détection de virus représentant moins de 0,1% de la population totale.

Deux études complémentaires viennent d'être publiées qui interrogent le rôle des variants résistants aux NNRTI quant au risque d'échec virologique sur une cohorte de malades traités à l'éfavirenz.

³ Utilisé à grande échelle au Brésil depuis 2007 où il est produit sous sa forme générique par le gouvernement.

⁴ C'est-à-dire mettant en jeu un seul antirétroviral.

⁵ Voir lettre *Sidablog* n° 31 (15-31 janvier).

Résultats de la première étude⁶

L'objectif de l'étude a été, dans un premier temps, de quantifier les mutants résistants aux NNRTIs. On a observé pour cela des personnes, soit déjà traitées à l'éfavirenz, soit naïves pour un traitement contenant des NNRTI⁷ (Figure 3).

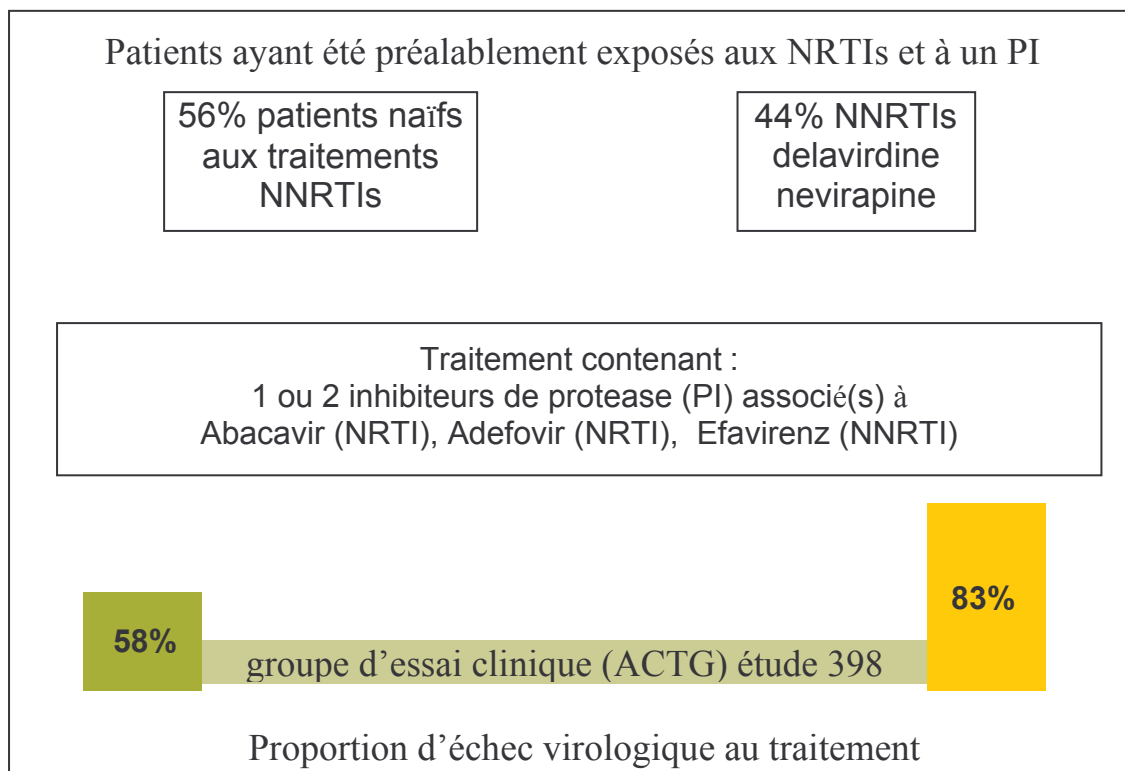


Figure 3 : Résultats de l'étude 1.

Dans un second temps, on a cherché l'effet de ces variants sur la réponse virologique au traitement.

On a détecté par AS PCR l'existence de formes mutées⁸ du virus chez les personnes incluses dans l'étude alors que chez ces personnes, les mutations n'étaient pas visibles par les techniques traditionnelles. On a analysé les échantillons de plasma des patients en entrée d'étude et au moment de l'échec virologique⁹.

Les populations de virus résistants aux NNRTIs ont pu être identifiées chez les personnes ayant déjà reçu un ou plusieurs traitements aux NNRTIs, tandis que chez les personnes naïves, la détection n'a été possible par aucune des méthodes employées.

Parmi ces virus, la population portant la mutation K103N, associée à la résistance aux NNRTIs, représentait 11% de la population totale. On a trouvé plus de variants résistants aux NNRTIs chez les personnes ayant déjà reçu des traitements aux NNRTIs. Ils étaient deux fois plus présents chez les patients dont la réponse virologique aux traitements multidrogues contenant de l'éfavirenz a échoué.

Ces variants peu présents et résistants aux NNRTI mettent donc en échec les traitements multiples comprenant l'Efavirenz chez les patients.

⁶ Halvas EK, Wiegand A, Mellors JW et coll. Low Frequency Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor-Resistant Variants Contribute to Failure of Efavirenz-Containing Regimens in Treatment-Experienced Patients. J Infect Dis. 2010 Jan 26.

⁷ Essai clinique de protocole A5095.

⁸ On a visualisé les mutations de l'ARN viral K103N ou Y181C.

⁹ Défini comme 2 dosages consécutifs du RNA viral plasmatique >200 copies/mL.

Résultats de la seconde étude¹⁰

Un second travail a porté sur l'étude du rôle des variants résistants aux drogues NNRTIs et sur le risque d'échec au traitement antirétroviral, en tenant compte de l'adhérence au traitement¹¹.

On a effectué des dosages de variants viraux comme dans la première étude par la technique hautement sensible d'AS PCR. Le risque d'échec virologique relatif, selon la présence ou l'absence des différentes sous-populations minoritaires de variants résistants aux NNRTIs, a été estimé par une méthode statistique¹². On a tenu compte de l'adhérence au traitement.

Les chercheurs ont réalisé cette étude sur une cohorte de 195 sujets provenant d'une sous-cohorte sélectionnée de manière aléatoire (51 avec un échec virologique, 144 sans échec virologique) (**Figure 4**).

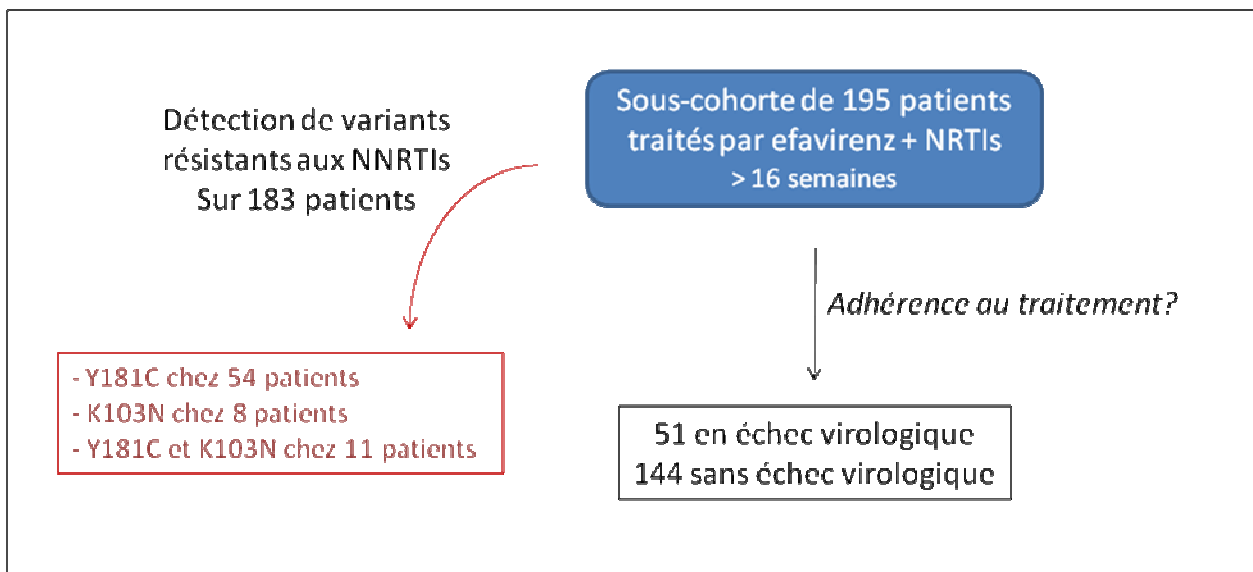


Figure 4 : Résultats de l'étude clinique 2.

On a recherché les mutations minoritaires K103N et Y181C. Y181C est présente chez 54 personnes (29.5% de la cohorte), K103N est détectée chez 8 personnes (4.4%), K103N et Y181C existent chez 11 personnes (6%), des 183 sujets inclus dans l'étude. Dans tous les cas, la présence de la mutation observée est bien supérieure lorsque les sujets sont en échec virologique. On a observé des mutants Y181C associés à un risque accru d'échec virologique (58% vs 29%) chez les seuls patients adhérents. En revanche, en cas de non adhérence récente, le patient se trouve plus exposé à un risque d'échec viral. Il faut noter que 70% des sujets porteurs de virus variants Y181C n'ont pas connu d'échec virologique à long terme.

Chez les patients présentant une bonne adhérence au traitement, la préexistence de mutants Y181C fait plus que de tripler le risque d'échec virologique en cas de traitement de première intention à l'efavirenz. Cependant, chez les personnes non adhérentes, ce risque se trouve diminué.

¹⁰ Paredes R, Lalama CM, Kuritzkes DR et coll. Pre-existing Minority Drug-Resistant HIV-1 Variants, Adherence, and Risk of Antiretroviral Treatment Failure. J Infect Dis. 2010 Jan 26.

¹¹ L'adhérence correspond à un respect scrupuleux de la prise du traitement antirétroviral. J Infect Dis. 2010 Jan 26.

¹² A l'aide des modèles de hasards proportionnels pondérés de Cox.

Les mutations ont pu être observées par AS PCR chez 40% de la population détectée comme négative par les techniques traditionnelles, ce qui souligne la grande sensibilité de cette méthode. Néanmoins, ces chercheurs observent que lorsque le virus présente la mutation K103N, le traitement reste efficace.

L'ensemble de ces résultats révèle que la préexistence de résistances minoritaires acquises par le patient adhérent, en particulier en ce qui concerne les NNRTI, est déterminante pour l'efficacité des traitements à l'éfavirenz. Les chercheurs soulignent l'intérêt de génotypages très sensibles avant traitement pour valider le choix thérapeutique ayant de réelles chances de succès. La mise en œuvre de ces diagnostics a un coût certain mais qui paraît justifié par les présentes études.