

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS
Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Résistance du VIH-1
aux antirétroviraux
(octobre 2016)

Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

Commission « *Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux* »

Sous la direction du Pr Françoise BRUN-VÉZINET, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris

Vincent CALVEZ	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Marie-Laure CHAIX	CHU St Louis-Lariboisière, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
Constance DELAUGERRE	CHU Saint-Louis, Paris
Diane DESCAMPS	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
Jacques IZOPET	CHU Toulouse
Marianne L'HÉNAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Anne-Geneviève MARCELIN	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
Gilles PEYTAVIN	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants-malades, Paris

Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux

Depuis 2012, le succès virologique du traitement antirétroviral (Charge virale < c/ml) a été observé chez près de 90% des patients traités ; cependant, la prise en charge des patients en multi échecs thérapeutiques reste complexe et hautement spécialisée. Le nombre total d'antirétroviraux et de classes thérapeutiques a augmenté, mais les phénomènes de résistance croisée limitent la possibilité d'utiliser des molécules actives de la même classe.

La résistance est liée à la sélection de quasi-espèces virales comportant des mutations dans les gènes cibles des antirétroviraux lorsque la réplication virale persiste en présence du traitement antirétroviral. La sélection de mutations de résistance dépend de facteurs pharmacologiques (concentrations suboptimales consécutives à des difficultés d'observance ou des interactions médicamenteuses), de la puissance du traitement antiviral, et de la « barrière » génétique du virus vis-à-vis des différents antirétroviraux, c'est-à-dire du nombre de mutations qui rendent le virus résistant ou de la vitesse de sélection de celles-ci [1].

Ce chapitre ne concerne que la résistance aux antirétroviraux des VIH-1 groupe M. La résistance aux antirétroviraux des VIH-O et VIH-2 est traitée dans le chapitre consacré à ces virus (Cf. [chapitre "Infection VIH-2 ; Diversité des VIH-1"](#)).

Mécanismes de la résistance

Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Deux mécanismes sont impliqués dans la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques.

L'excision de l'analogue nucléosidique déjà incorporé est conférée par les mutations appelées TAMs (Thymidine Analog Mutations). Elles sont sélectionnées séquentiellement par les analogues de la thymidine, zidovudine et stavudine, et comprennent : M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F et K219Q/E. Ces mutations favorisent l'accès de l'ATP au site de polymérisation qui réagit avec l'analogue nucléosidique en le détachant de la chaîne d'ADN viral en formation. Les TAMs sont responsables d'une résistance progressive à l'ensemble des INTI, ceci à des niveaux divers.

La diminution d'incorporation des nucléosides ou nucléotides artificiels au profit de nucléotides naturels est observée avec les autres mutations. La mutation M184V est sélectionnée par la lamivudine (3TC) et l'emtricitabine (FTC). Les mutations K65R/N/E sont sélectionnées par le ténofovir disopropyl fumarate (TDF), l'abacavir et la didanosine. La mutation L74V est sélectionnée par l'abacavir et la didanosine. Il faut noter que dans cette classe d'antirétroviraux la barrière génétique du VIH est variable selon les molécules et, en particulier, basse pour 3TC et FTC. Certains travaux semblent montrer que le sous-type C sélectionne plus fréquemment des mutations K65R en cas d'échec au TDF, mais cette notion est encore débattue car la majorité de ces études ont été menées dans des pays n'ayant que peu accès à la mesure de la charge virale. De fait, la durée de réplication en cas d'échec virologique est plus longue et il est alors logique d'observer une plus grande fréquence de sélection de cette mutation. Le ténofovir alafénamide fumarate (TAF), nouvelle prodrogue du ténofovir, semble avoir la même robustesse virologique que le TDF.

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Ces molécules bloquent la transcriptase inverse (TI) en se fixant au niveau d'une poche hydrophobe étroite et proche du site actif de l'enzyme. Une seule mutation à ce niveau peut entraîner une résistance de haut niveau à l'INNTI avec une résistance croisée entre l'éfavirenz, la névirapine et la rilpivirine (K103N pour éfavirenz et névirapine, Y181C et E138K pour les trois). Ce sont typiquement des molécules vis-à-vis desquelles la « barrière génétique » du VIH-1 est basse puisqu'une seule mutation leur confère généralement une résistance élevée.

La rilpivirine sélectionne très fréquemment en cas d'échec, en combinaison avec la lamivudine et l'emtricitabine, la mutation M184I qui renforce la résistance du virus vis-à-vis de cette molécule et confère également une résistance à la lamivudine et l'emtricitabine [2]

L'étravirine présente un profil un peu différent : il est actif sur des virus ayant sélectionné des mutations de résistance à l'éfavirenz et à la névirapine jusqu'à un certain nombre de mutations [3] : il est donc recommandé de ne pas laisser persister de réplique résiduelle (charge virale quantifiable, au-dessus du seuil de détection [4] sous éfavirenz ou névirapine, qui entraîne rapidement cette accumulation et réduit les possibilités de traitement ultérieur par l'étravirine. En revanche, l'étravirine ne pourra pas être utilisée après un échec à la rilpivirine du fait des mutations de résistance croisée sélectionnées par celle-ci [3].

Les inhibiteurs de protéase (IP)

La résistance aux IP est liée à des mutations situées d'une part au niveau du site actif de l'enzyme et d'autre part à distance de celui-ci. Il s'agit d'un phénomène graduel avec accumulation progressive de mutations. Sous traitement on distingue les mutations primaires sélectionnées les premières lors d'un échappement virologique au traitement antirétroviral, très souvent situées au niveau du site actif de l'enzyme, et les mutations secondaires qui s'accumuleront ensuite et renforceront la résistance. Certaines de ces mutations primaires sont spécifiques d'un IP ; c'est le cas de la mutation I50L sélectionnée par l'atazanavir chez des patients naïfs, qui, *in vitro*, n'entraîne pas de résistance croisée avec les autres IP.

Les échappements aux IP associées au ritonavir chez les patients naïfs, s'accompagnent dans un premier temps de très peu de sélection de mutations dans la protéase, de même que dans la TI. Ceci est vrai lors d'induction de traitement combinant des INTIs avec des IPs. Dans les autres cas d'induction de traitement (monothérapie d'IP, INNTI/IP, inhibiteurs d'intégrase/IP), la sélection de mutation de résistance est plus fréquente, même à de très faibles niveaux de rebond virologique (50 à 100 copies/ml) ce qui contribue à ne pas recommander de telles stratégies[5].

Plusieurs études ont montré que la présence de mutations dans le gène *gag*, au niveau des sites de clivage ou à proximité, semble conférer *in vitro* une résistance aux IP [6]. Ces mutations dans le gène *gag*, lorsqu'elles surviennent chez des virus porteurs de mutations dans le gène de la protéase, sont associées à une restauration partielle de la capacité répliquative de ces virus mutés. Outre cet effet sur la capacité répliquative du VIH, les mutations dans le gène *gag* pourraient aussi conférer à elles seules une résistance aux IPs. La recherche de mutations dans le gène *gag* doit faire partie des recherches associées aux échecs virologiques dans les essais comprenant des IPs mais ne peut pas être recommandée en pratique clinique. Cependant, un travail récent suggère aussi que des mutations dans *gag* (A431V et V362I) sélectionnées par les IP peuvent avoir un impact sur la sensibilité des inhibiteurs de maturation comme le BMS-955176 qui est en développement phase 3 [7]. Aucune donnée n'est actuellement disponible sur la robustesse virologique de cette nouvelle classe.

L'impact défavorable de la variabilité au sein des sous-types non B sur la réponse aux IP a été récemment clairement mise en évidence dans une étude démontrant un effet de positions polymorphiques (K20I, K70R et L89M) sur la réponse virologique [8]. Ceci implique une évolution des algorithmes utilisés pour l'interprétation des tests de résistance avant mise sous traitement par IP.

Les inhibiteurs d'entrée et les tests de tropisme

Les inhibiteurs de fusion

La résistance à l'enfuvirtide, inhibiteur de fusion, est associée à des changements des acides aminés 36 à 45 du domaine HR1 de la gp41. Ces mutations apparaissent très rapidement en cas de réplique virale sous enfuvirtide. Il a été montré que les mutations dans la gp41 s'accumulent en cas de réplique résiduelle prolongée sous enfuvirtide. Il n'existe pas de résistance croisée entre l'enfuvirtide et d'autres inhibiteurs d'entrée tels que les antagonistes de CCR5, et les inhibiteurs d'attachement (« anti CD4 binding site ») actuellement en phase 3.

Les antagonistes de CCR5 et les tests de tropisme

Les antagonistes de CCR5 comme le maraviroc agissent en inhibant l'entrée du VIH dans la cellule par effet allostérique après liaison au corécepteur CCR5. La détermination du tropisme viral est donc obligatoire avant prescription d'antagonistes de CCR5. Le tropisme correspond à l'utilisation par le virus du corécepteur CCR5 (tropisme R5), du corécepteur CXCR4 (tropisme X4) ou des deux corécepteurs (tropisme dual). Un tropisme mixte correspond à une population mixte de virus à tropismes différents dans un même échantillon. Les tests actuels ne permettent pas de différencier les

tropismes dual des profils mixtes. Le test de tropisme doit être réalisé le plus près possible de l'initiation d'antagoniste de CCR5, ce d'autant que le nadir de CD4 est bas. Si le résultat date de plus de 6 mois, il est préférable de le contrôler.

Les tests de tropisme largement disponibles, et actuellement utilisés, sont des tests génotypiques. Ils sont basés sur l'analyse de la séquence de la région V3 de la gp120 du virus du patient. L'analyse de V3 peut être réalisée à partir de l'ARN VIH plasmatique ou de l'ADN VIH intracellulaire en cas de charges virales plasmatiques faibles ou indétectables. Les déterminants du tropisme VIH siègent principalement au niveau de cette boucle V3 et différents systèmes d'interprétation sont disponibles sur des sites informatiques [9]. L'algorithme Geno2Pheno (avec un taux de faux positifs X4 de 10%) a été validé pour les VIH-1 de sous-types B ou C mais il semble manquer de sensibilité pour les sous-types CRF02_AG et de spécificité pour les sous-types D et AE [10]. Il reste très peu évalué pour les autres sous-types non-B (<http://www.geno2pheno.org/index.php>). D'autres algorithmes ont été proposés (<http://www.hivfrenchresistance.org>).

Chez les patients à charge virale détectable, la corrélation entre les résultats des tests de tropisme obtenus à partir de l'ARN plasmatique et ceux obtenus à partir de l'ADN VIH des cellules sanguines est bonne [11].

Chez les patients en échec virologique sous antagoniste de CCR5, un test génotypique de tropisme permettra la détermination du tropisme mais aussi l'étude des mutations apparaissant sous traitement dans la gp120. Plusieurs mécanismes d'échappement viral aux antagonistes de CCR5 ont en effet été décrits, incluant soit l'émergence d'une sous-population X4 minoritaire à l'instauration du traitement, le cas le plus fréquent, soit l'émergence de virus R5 résistants à l'antagoniste de CCR5 [12,13]. Des données complémentaires associant des analyses génotypiques et phénotypiques sont nécessaires pour mieux analyser les déterminants de la résistance à cette classe d'inhibiteurs.

Les inhibiteurs d'intégrase (INI)

Les inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1 bloquent l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN chromosomique de la cellule et donc la réplication virale. Ils agissent sur l'étape de transfert de brin.

La résistance aux inhibiteurs d'intégrase de première génération (raltégravir et elvitégravir) est due à la sélection de trois profils majoritaires initialement distincts (comportant N155H, Y143C/H/R ou Q148K/R/H), associés à une ou plusieurs mutations secondaires mises en évidence en cas d'échappement virologique au raltégravir et à l'elvitégravir, molécules qui présentent une résistance croisée quasi absolue [14].

La barrière génétique du VIH vis-à-vis du raltégravir et de l'elvitégravir est faible et une seule mutation peut induire d'emblée une résistance complète à ces molécules. Une réplication résiduelle sous raltégravir ou elvitégravir (*Cf.* paragraphe « INNTI ») comportant un INI peut compromettre la possibilité d'un traitement ultérieur par le dolutégravir, inhibiteur d'intégrase de deuxième génération [15]. De plus, il n'est pas recommandé d'utiliser ces médicaments dans des combinaisons antirétrovirales non validées par des essais cliniques.

Le dolutégravir, utilisé à double dose (50 mg x 2 /jour) semble être actif sur des virus ayant certains profils de résistance (N155H, Y143C/H/R); la barrière génétique du VIH vis-à-vis du dolutégravir est plus robuste quant à la sélection de résistance lors de son utilisation en induction de traitement [15]. Cependant cette robustesse est moindre que celle observée avec les inhibiteurs de protéase : le dolutégravir peut sélectionner au moins deux types de profils (N155H et R263K) quand il est utilisé à simple dose (50 mg/j) en monothérapie réelle [16] ou fonctionnelle [17].

Dans le cadre de l'utilisation du raltégravir, de l'elvitégravir ou du dolutégravir en relais chez des patients avec charge virale indétectable, il convient d'être très vigilant sur l'efficacité des molécules associées et de bien vérifier dans le dossier clinique et dans l'historique des résultats des tests de résistance que celles-ci sont complètement actives.

Lors de l'utilisation des inhibiteurs d'intégrase il convient d'être particulièrement attentif car une réplication virale même à faible niveau (50 à 200 copies/ml) peut s'accompagner fréquemment de sélection de mutations de résistance dans le gène de l'intégrase [5,18,19].

Tests de résistance

Tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux

Les tests génotypiques permettent d'identifier les mutations présentes dans les gènes de la transcriptase inverse (TI), de la protéase, de l'intégrase, de la boucle V3 et de la gp41. Après PCR, le

séquençage des gènes est la technique de référence. Des logiciels traduisent les séquences nucléotidiques en acides aminés. La lecture s'effectue en analysant chaque position connue comme associée à des mutations de résistance, par rapport à une séquence de référence ; la population virale à ce codon peut être sauvage, mutée ou mixte.

Les laboratoires utilisent des techniques de séquençage avec différentes méthodes dont celle du groupe Résistance AC11 de l'ANRS décrites sur le site <http://www.hivfrenchresistance.org>.

Il faut souligner que le séquençage, qui est la technique standard génotypique, ne permet d'analyser que la population virale majoritaire, représentant au moins 20% de la population virale totale circulante dans le plasma. Les techniques de détection des populations virales minoritaires sortent actuellement du cadre de la pratique clinique et sont réservées aux protocoles de recherche (Cf. infra).

Un contrôle de qualité des tests génotypiques, organisé par le groupe Résistance AC11 de l'ANRS, est réalisé chaque année depuis 2001 et concerne actuellement une soixantaine de laboratoires. Ce contrôle de qualité a un rôle pédagogique important démontré par l'amélioration des performances des laboratoires au cours du temps [20]. (Depuis 2007, le contrôle de qualité s'effectue sous l'égide du Centre national de référence sur la résistance aux antirétroviraux.

Les algorithmes d'interprétation des mutations doivent être « cliniquement validés » pour être pertinents. De tels algorithmes reposent sur des études de corrélation entre le profil de mutations et la réponse virologique vis-à-vis de l'antirétroviral analysé [21].

Les algorithmes du groupe Résistance de l'ANRS AC11 évoluent en fonction des données disponibles réactualisées tous les 6 à 12 mois et sont disponibles sur les sites web : <http://www.hivfrenchresistance.org> et <http://hivdb.stanford.edu>.

Les résultats des tests génotypiques sont habituellement présentés par des logiciels auxquels des règles d'interprétation ont été transmises. Pour chaque antirétroviral, le résultat est exprimé avec la mention « résistance » ou « résistance possible » ou « sans évidence de résistance ».

Il est indispensable d'effectuer une réinterprétation des résultats de tests génotypiques antérieurs avec les algorithmes les plus récents [22]. Des études récentes ont montré qu'il y avait un intérêt à interpréter de façon cumulative (c'est-à-dire tenir compte de toutes les mutations présentes sur le dernier test de résistance mais également de celles identifiées par les tests antérieurs). Ceci est particulièrement démontré pour les INNTI mais aussi pour certains INTI.

Tests phénotypiques de résistance aux antirétroviraux

Les tests phénotypiques ne sont utilisés actuellement que dans le cadre de protocoles de recherche.

Résistance et VIH-1 de sous-type non-B

Du point de vue de la résistance aux antirétroviraux, plusieurs questions se posent : quel est l'impact du polymorphisme des VIH-1 non-B sur l'acquisition de mutations de résistance aux différentes classes d'antirétroviraux ? Ces virus ont-ils une voie d'évolution vers la résistance différente de celle des VIH-1 de sous-type B ?

Le gène de la protéase des sous-types non-B du fait de son polymorphisme naturel peut présenter à certaines positions des acides aminés décrits comme des mutations de résistance chez les VIH-1 de sous-type B.

En ce qui concerne la résistance à l'étravirine et la rilpivirine, environ 10% des virus de sous-types non-B ont au moins une mutation impliquée dans le score de résistance établi pour les virus de sous-type B [23]. La sensibilité aux anti-intégrases semble équivalente quel que soit le sous-type viral car le site actif de l'enzyme est particulièrement bien conservé.

En revanche, le sous-type viral influence les profils de mutations sélectionnées lors des échecs aux INTIs, INNTIs et au raltégravir. Par exemple une mutation V106M est sélectionnée de manière préférentielle lors d'exposition des virus de sous-type C aux INNTI entraînant une résistance de haut niveau à cette classe d'antirétroviraux. De même il existe une émergence rapide d'une résistance phénotypique au ténofovir des virus de sous-type C [17].

Ces phénomènes sont encore mal connus et il est important d'étudier, dans les pays du Nord et du Sud, ces nouveaux profils de résistance liés au sous-type viral. Un effet défavorable de positions polymorphiques au sein de sous-types non-B a été récemment rapporté [8]. Ce résultat mérite d'être confirmé.

Résistance et populations virales minoritaires

Les tests de résistance actuellement utilisés en pratique clinique ne permettent pas la détection de populations résistantes minoritaires en dessous d'un seuil correspondant à 20% de la population globale. Différentes méthodes permettant la détection de variants résistants minoritaires ont été décrites : PCR spécifique d'allèle muté, séquençage de multiples clones moléculaires après dilution limite (*single genome sequencing*), séquençage ultrasensible par des techniques de nouvelle génération à haut débit, notamment le pyroséquençage (*ultradeep sequencing*). Ces méthodes permettent d'atteindre une sensibilité de 0,1 à 1% pour la détection des variants minoritaires. Le séquençage ultrasensible constitue l'approche la plus prometteuse mais nécessite l'utilisation de logiciels et de compétences spécifiques pour le traitement bioinformatique des données.

Chez les patients n'ayant jamais été traités, l'utilisation de ces techniques plus sensibles a conduit à mettre en évidence une prévalence plus élevée de variants résistants que celles obtenues avec des approches classiques de séquençage de populations (*bulk sequencing*) [24,25]. Plusieurs études ont montré une relation entre la présence de virus minoritaires portant des mutations associées à la résistance aux INNTI et un échec à un traitement comportant des médicaments de cette classe [26,27]. De même, il a été montré que la présence de virus à tropisme X4 minoritaires était associée à une augmentation du risque d'échec virologique chez les patients traités par un antagoniste de CCR5 [28]. En revanche, une telle association n'a pas été observée avec les autres classes d'antirétroviraux. Les techniques de séquençage de nouvelle génération pourraient contribuer à définir les seuils de variants minoritaires cliniquement pertinents en fonction des schémas thérapeutiques utilisés. Des recommandations sur l'intérêt de la détection des populations résistantes minoritaires ne peuvent pas être formulées dans l'état actuel des connaissances.

Épidémiologie de la résistance aux antirétroviraux

Au cours de la primo-infection

Un des problèmes des études épidémiologiques sur la transmission de virus résistants est celui de leur représentativité. Ainsi en France, en 2012, sur environ 6 900 découvertes d'infections par le VIH, environ la moitié l'ont été chez les HSH, 47% d'entre eux étaient diagnostiqués à un stade précoce de l'infection (<6mois) et environ 600 à un stade très précoce lors de la primo-infection (BEH, 1 avril 2014 et données CNR, *detuned test* et test sérologique d'infection précoce). De ce fait nous estimons qu'environ 30% des patients dont l'infection est diagnostiquée au cours de la primo-infection sont inclus chaque année dans l'étude de prévalence des mutations de résistance aux antirétroviraux conduite annuellement en France.

La liste des mutations publiée par l'OMS [29] a été développée spécifiquement pour l'étude de la transmission de la résistance quel que soit le sous-type viral et son utilisation doit être recommandée dans les études de transmission de virus résistants. Cette liste n'ayant pas été actualisée depuis 2009, il est nécessaire d'utiliser soit la liste de l'IAS, soit l'algorithme de l'ANRS pour définir la résistance aux nouvelles classes (inhibiteurs d'intégrase) ou nouvelles molécules (rilpivirine, étravirine).

Pour répondre à la question d'une éventuelle augmentation de transmission de virus résistants, une surveillance annuelle a été instaurée en France sous l'égide de l'ANRS depuis 1996.

En 2014, 368 patients dont le diagnostic a été fait au moment de la primo-infection ont été inclus, majoritairement des hommes (92%) ayant des relations avec des hommes dans 69% des cas. En utilisant la liste de l'OMS, la prévalence de virus portant au moins une mutation de résistance était de 9,2%. Cette prévalence de virus résistants était stable au cours du temps, entre 10 et 13%. La prévalence de virus porteurs de mutations de résistance aux INTIs, aux INNTIs de première génération ou aux IP était, respectivement, de 4,3%, 3% et 2,4%. La prévalence de mutations associées à une résistance à la rilpivirine et/ou à l'étravirine était de 6% avec une majorité de mutations en position 138. La résistance à au moins un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse était donc de 8,4%. Des mutations de résistance aux inhibiteurs d'intégrase étaient observées dans 2,7% des cas (4 mutations E157Q et 2 mutations R263K conférant une résistance au dolutégravir). La prévalence de transmission de virus résistants à au moins un antirétroviral de deux ou trois classes était également stable, à 1,1% [30].

Par ailleurs on note depuis quelques années une augmentation significative de la transmission de virus VIH-1 de sous-types non-B : 39% en 2014, 33% en 2007-2012, *versus* 25,5% en 2005-2006 et 10,3% en 1996-1998 ($p < 0,001$) [31].

Chez les patients chroniquement infectés non traités

Chez les patients ayant une infection chronique et naïfs de tout traitement antirétroviral, la prévalence globale de virus portant au moins une mutation de résistance est déterminée périodiquement dans le cadre des études Odyssée initiées en 1998. En 2010/2011, la prévalence globale de virus portant au moins une mutation de résistance aux antirétroviraux dans la protéase ou la TI était de 9% (IC95% : 6,8-11,2). Cette prévalence est globalement stable depuis 2006/2007 avec cependant en 2010/2011 une diminution significative de la prévalence de la résistance aux IPs (1,8% vs 5,0%, p=0,003) [32]. Cette prévalence n'est pas différente en fonction de la durée de séropositivité et des caractéristiques sociodémographiques des patients. En revanche, il existe une relation entre les groupes à risque et la prévalence de la résistance transmise : les homosexuels masculins porteurs de virus de sous-type B constituent le groupe le plus fréquemment infecté par un virus résistant [32]. La proportion de patients porteurs de virus de sous-types non-B est stable depuis 2006/2007 autour de 44%. La prévalence de la résistance chez des patients naïfs (9%) justifie la prescription de tests génotypiques de résistance avant l'initiation d'un traitement antirétroviral pour prévenir un risque d'échec virologique [33].

Chez les patients traités et en échec virologique

Depuis 2004, la prévalence de résistance acquise chez les patients traités par ARV est évaluée régulièrement dans le cadre d'une étude nationale multicentrique (Etude Multivir) émanant du groupe résistance de l'AC-11 ANRS [34]. L'étude Multivir a été conduite en 2014 chez des patients traités, en échec virologique (>50 copies/mL sur deux prélèvements successifs), dans 37 centres et quelle que soit la ligne du traitement. La résistance à au moins un ARV était retrouvée chez 56% des virus (INTI, 36% ; INNTI, 32% ; IP, 20% ; INI, 12%). En 2009 la résistance à au moins un antirétroviral était présente chez 58% des isolats (INTI, 48% ; INNTI, 21% ; IP, 29%) ; Le pourcentage de patients avec un virus résistant à toutes les molécules d'une classe était de 3,5% pour les INTI (4,3% en 2009), 9,2% pour les INNTI (3,2% en 2009) et 1,6% pour les IP (4,4% en 2009), et 3,4% pour les INI. Environ 50% des patients avec une charge virale à l'échec comprise entre 51 et 200 copies/ml avaient un virus porteur d'au moins une mutation de résistance, renforçant la nécessité d'effectuer un génotypage de résistance en cas d'échec virologique dès que le seuil de 50 copies/mL est franchi [19].

Recherche de virus résistant dans le LCR

La diffusion des différentes molécules antivirales est variable selon les compartiments de l'organisme, ce qui peut induire une répllication résiduelle locale en cas de dose suboptimale dans un tissu et la sélection de virus résistants différents de ceux détectés dans le plasma sanguin. Cela peut notamment être le cas pour le LCR ou les compartiments génitaux [35]. Plusieurs études ont montré des différences de profils de résistance entre le compartiment sanguin et le LCR. Il est donc recommandé, chez les patients présentant des troubles neurologiques et lorsqu'une ponction lombaire est réalisée, de pratiquer une analyse de la résistance du virus présent dans le LCR, quand la charge virale VIH est détectable et ceci quel que soit son niveau, dans le but d'adapter le traitement antirétroviral.

Recherche de virus résistant dans l'ADN cellulaire

Les tests de résistance génotypiques réalisés à partir de l'ADN cellulaire peuvent conduire à une sous-détection des mutations de résistance par rapport au cumul des résultats des tests de résistance génotypiques réalisés antérieurement à partir de l'ARN VIH plasmatique [36]. L'utilisation du séquençage haut débit semble prometteuse dans cette situation où la détection des mutations dans l'ADN VIH cellulaire est améliorée (entre 5 à 15%) chez des patients avec de nombreux antécédents d'échec et contrôlés sous traitement optimisé [37]. Des incertitudes supplémentaires à l'intérêt des tests sur ADN sont liées

- 1) au fait que plusieurs études ont montré que les virus mutés et archivés dans les cellules mononuclées du sang périphérique pouvaient être différents de ceux présents dans le plasma
- 2) à la possibilité que la présence de virus archivés résistants dans les réservoirs cellulaires n'implique pas systématiquement leur réémergence sous la pression sélective des molécules antivirales, ce phénomène étant en cours d'évaluation.

Néanmoins, les tests de génotype de résistance effectués à partir de l'ADN-VIH des PBMC peuvent être prescrits dans des circonstances particulières où ce test peut apporter des informations :

- Chez des patients en succès virologique et pour lesquels la question d'un changement de traitement se pose, si aucun résultat sur le plasma n'est disponible, ou pour identifier des mutations non recherchées sur des tests génotypiques antérieurs (ex : rilpivirine et étravirine)
- Chez un nouveau-né infecté par voie materno-fœtale et sous traitement et n'ayant pas eu de test sur plasma
- Chez un sujet en primo- infection et sous traitement et n'ayant pas eu de test sur plasma)

Indications des tests génotypiques de résistance

Situations cliniques	Recommandations (niveau de preuve)
Lors de la découverte de l'infection, ou avant l'initiation du traitement si non fait antérieurement	Recommandé (AII)* Sans attendre les résultats pour débiter le traitement en cas de primo-infection*
Échecs thérapeutiques (2 CV > 50cop/ml)	Recommandé (AII)*
Prophylaxie post-exposition	Recommandé chez le sujet source (si charge virale détectable) sans attendre les résultats pour débiter le traitement du sujet exposé dont le choix devra également tenir compte des résultats des génotypages antérieurs disponibles (BIII)*
Enfants	Mêmes indications que chez l'adulte (AII)*
Grossesse	Recommandé (AII)*
Symptômes neurologiques avec ARN VIH dans le LCR	Recommandé dans le sang et le LCR (BIII)*

***Seront analysés les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase et de l'intégrase.**

Les tests génotypiques doivent être effectués en cas d'échec virologique (charge virale confirmée sur 2 mesures consécutives > 50 copies/mL), le patient étant sous traitement antirétroviral. L'intérêt de modifier rapidement le traitement après avoir constaté l'échec virologique est bien documenté par plusieurs publications montrant une accumulation de mutations de résistance quand le patient conserve la même thérapeutique malgré l'échec, même à des niveaux de charge virale relativement bas (entre 50 et 500 copies/mL) [38]. Un « blip » est défini par une élévation transitoire de l'ARN-VIH plasmatique, en général de moins de 100 copies/mL, observée sur un seul prélèvement, et ne justifie pas la prescription d'un test de résistance.

L'interprétation des résultats d'un test génotypique de résistance et les choix thérapeutiques ultérieurs nécessitent une concertation entre le clinicien, le virologue et le pharmacologue.

Points forts

- On observe globalement en France une stabilité de la prévalence des virus résistants chez les patients au stade de primo-infection ou chroniquement infectés et non traités. À l'inverse, il existe une diminution de la prévalence des virus résistants chez les patients traités et en échec virologique.
- La prévention de la sélection de mutants résistants nécessite de maintenir une charge virale sous traitement en dessous du seuil de détection de 50 copies/ml.
- Les tests génotypiques de résistance sont une aide importante pour le choix du traitement de relais. L'expertise du virologue est primordiale pour l'interprétation des algorithmes de résistance, en particulier dans le cas de résistances « possibles », dans les multi-échecs, ou lorsque les données concernant les nouvelles molécules sont préliminaires.
- L'algorithme d'interprétation des tests génotypiques de résistance évolue régulièrement. Il est nécessaire de consulter le site : <http://www.hivfrenchresistance.org> pour connaître les dernières mises à jour.

Le groupe d'experts recommande :

- de prescrire un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection à VIH (AII), ou sur le dernier prélèvement disponible avant de débiter le traitement (AII) ;
- d'étudier par ce test génotypique les gènes de la RT, Protéase et Intégrase
- de rendre le premier résultat du génotype de résistance accompagné de l'identification du sous-type de VIH-1 (AII) ;
- de prescrire un test génotypique de résistance en cas d'échec virologique en s'assurant que le patient était sous traitement antirétroviral au moment du prélèvement (AI) ;
- que le choix du traitement de relais soit réalisé le plus souvent possible lors de concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues ;
- de prescrire un test de détermination génotypique du tropisme uniquement quand la prescription d'antagonistes de CCR5 est envisagée (AI), sur l'ARN ou l'ADN VIH selon la situation ;
- de demander la réinterprétation des résultats des anciens tests génotypiques avec l'algorithme le plus récent en cas de changement de traitement et de tenir compte de l'analyse des génotypes cumulés (AII) ;
- de conduire des études de recherche clinique sur la prévalence et la signification des variants résistants minoritaires (AII).

Références

- [1] Hirsch Ms, Günthard Hf, Schapiro JM, *et al.* Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Top. HIV Med. Publ. Int. AIDS Soc. USA* 2008;16:266–285.
- [2] Zaharatos GJ, Wainberg MA. Update on rilpivirine: a new potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) of HIV replication. *Ann. Med.* 2013;45:236–241.
- [3] Asahchop EL, Wainberg MA, Oliveira M, *et al.* Distinct resistance patterns to etravirine and rilpivirine in viruses containing nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor mutations at baseline. *AIDS Lond. Engl.* 2013;27:879–887.
- [4] Taiwo B, Gallien S, Aga E, *et al.* Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *J. Infect. Dis.* 2011;204:515–520.
- [5] Lambert-Niclot S, George EC, Pozniak A, *et al.* Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS 143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016;71:1056–1062.
- [6] Larrouy L, Chazallon C, Landman R, *et al.* Gag mutations can impact virological response to dual-boosted protease inhibitor combinations in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010;54:2910–2919.
- [7] Nowicka-Sans B, Protack T, Lin Z, *et al.* BMS-955176: Identification and Characterization of a Second-Generation HIV-1 Maturation Inhibitor with Improved Potency, Anti-viral Spectrum and Gag Polymorphic Coverage. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016;
- [8] Armenia D, Di Carlo D, Gori C. The Co-Presence of Specific HIV-1 CRF02_AG Polymorphisms Correlates with a Lower Response to PI-Based First Line HAART. *International HIV Drug Resist. Workshop 2016; Boston (MA) USA (abstract n°31)*
- [9] Vandekerckhove LPR, Wensing AMJ, Kaiser R, *et al.* European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect. Dis.* 2011;11:394–407.
- [10] Raymond S, Delobel P, Rogez S, *et al.* Genotypic prediction of HIV-1 CRF01-AE tropism. *J. Clin. Microbiol.* 2013;51:564–570.
- [11] Gupta S, Neogi U, Srinivasa H, *et al.* High concordance of genotypic coreceptor prediction in plasma-viral RNA and proviral DNA of HIV-1 subtype C: implications for use of whole blood DNA in resource-limited settings. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013;68:2003–2006.
- [12] Recordon-Pinson P, Raymond S, Bellecave P, *et al.* HIV-1 dynamics and coreceptor usage in Maraviroc-treated patients with ongoing replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013;57:930–935.
- [13] Swenson LC, Dong WWY, Mo T, *et al.* Use of cellular HIV DNA to predict virologic response to maraviroc: performance of population-based and deep sequencing. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2013;56:1659–1666.
- [14] Geretti AM, Armenia D, Ceccherini-Silberstein F. Emerging patterns and implications of HIV-1 integrase inhibitor resistance. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2012;25:677–686.
- [15] Underwood MR, Johns BA, Sato A, *et al.* The activity of the integrase inhibitor dolutegravir against HIV-1 variants isolated from raltegravir-treated adults. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999 2012;61:297–301.
- [16] Katlama C, Soulie C, Blanc C. Dolutegravir monotherapy in patients with suppressed HIV viremia. *15th Eur. AIDS Conf. EACS Oct. 21-24 2015 Barc.* 2015;
- [17] Underwood M, DeAnda F, Dorey D. Resistance Post Week 48 in ART-Experienced, Integrase Inhibitor-Naïve Subjects with Dolutegravir (DTG) vs. Raltegravir (RAL) in SAILING (ING111762). *13th Eur. HIV Hepat. Workshop 2015 Barc. Spain 2015; Abstract n°6*
- [18] Fourati S, Charpentier C, Amiel C, *et al.* Cross-resistance to elvitegravir and dolutegravir in 502 patients failing on raltegravir: a French national study of raltegravir-experienced HIV-1-infected patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015;70:1507–1512.
- [19] Assoumou L, Charpentier C, Grude M, *et al.* Prevalence of HIV-1 Drug Resistance in Treated Patients with Viral Load > 50 copies/mL in 2014: A French Nationwide Study. *Int. HIV Drug Resist. Workshop 2016; Boston (MA) USA (abstract n° 62)*
- [20] Descamps D, Delaugerre C, Masquelier B, *et al.* Repeated HIV-1 resistance genotyping external quality assessments improve virology laboratory performance. *J. Med. Virol.* 2006;78:153–160.
- [21] Brun-Vézinet F, Costagliola D, Khaled MA, *et al.* Clinically validated genotype analysis: guiding principles and statistical concerns. *Antivir. Ther.* 2004;9:465–478.

- [22] Vandamme A-M, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F, *et al.* European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. *AIDS Rev.* 2011;13:77–108.
- [23] Lambert-Niclot S, Charpentier C, Storto A, *et al.* Prevalence of pre-existing resistance-associated mutations to rilpivirine, emtricitabine and tenofovir in antiretroviral-naïve patients infected with B and non-B subtype HIV-1 viruses. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013;68:1237–1242.
- [24] Metzner KJ, Rauch P, Walter H, *et al.* Detection of minor populations of drug-resistant HIV-1 in acute seroconverters. *AIDS Lond. Engl.* 2005;19:1819–1825.
- [25] Johnson JA, Li J-F, Wei X, *et al.* Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med.* 2008;5:e158.
- [26] Paredes R, Lalama CM, Ribaud HJ, *et al.* Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. *J. Infect. Dis.* 2010;201:662–671.
- [27] Li JZ, Paredes R, Ribaud HJ, *et al.* Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. *JAMA* 2011;305:1327–1335.
- [28] Baatz F, Struck D, Lemaire M, *et al.* Rescue of HIV-1 long-time archived X4 strains to escape maraviroc. *Antiviral Res.* 2011;92:488–492.
- [29] Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, *et al.* Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PloS One* 2009;4:e4724.
- [30] Chaix M-L, Assoumou L, Mahjoub N, *et al.* Polymorphic Mutations Increase NNRTI and II Resistance in Primary HIV-1 Infected Patients. *Int. HIV Drug Resist. Workshop 2016;Boston (MA), USA (abstract n°67)*
- [31] Chaix M-L, Seng R, Frange P, *et al.* Increasing HIV-1 non-B subtype primary infections in patients in France and effect of HIV subtypes on virological and immunological responses to combined antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2013;56:880–887.
- [32] Descamps D, Assoumou L, Chaix M-L, *et al.* National sentinel surveillance of transmitted drug resistance in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients in France over a decade: 2001-2011. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013;68:2626–2631.
- [33] Wittkop L, Günthard HF, Wolf F de, *et al.* Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2011;11:363–371.
- [34] Assoumou L, Descamps D, Yerly S, *et al.* Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load >50 copies/mL in 2009: a French nationwide study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013;68:1400–1405.
- [35] Ohagen A, Devitt A, Kunstman KJ, *et al.* Genetic and functional analysis of full-length human immunodeficiency virus type 1 env genes derived from brain and blood of patients with AIDS. *J. Virol.* 2003;77:12336–12345.
- [36] Wirlden M, Soulie C, Valantin M-A, *et al.* Historical HIV-RNA resistance test results are more informative than proviral DNA genotyping in cases of suppressed or residual viraemia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011;66:709–712.
- [37] Rodriguez C, Nere MI, Demontant V *et al.* Ultra Deep Sequencing detect minority resistant variants archived in HIV-1 cellular DNA in antiretroviral treatment well-suppressed patients. *XXV International HIV drug resistance workshop, Boston 2016, abstract 43.*
- [38] Delaugerre C, Gallien S, Flandre P, *et al.* Impact of low-level-viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients. *PloS One* 2012;7:e36673.

Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

• Degré de force des recommandations

A = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.

B = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.

C = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

• Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

I = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.

II = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.

III = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicités à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **octobre 2016** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>