

# Résistance aux médicaments antirétroviraux

Les options de traitement sont plus nombreuses, mais la résistance au virus demeure une menace

par Guinevere Queenie Lee et le D<sup>r</sup> Richard Harrigan

**Guinevere Queenie Lee**, doctorante à l'Université de Colombie-Britannique, travaille au British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS. Elle étudie actuellement la diversité des souches de VIH.

**Richard Harrigan**, Ph. D., est directeur des laboratoires de recherche du British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS. Il s'intéresse aux facteurs viraux et humains associés à la réponse au traitement anti-VIH.



Pour établir un régime antirétroviral hautement actif, nous disposons désormais d'une vingtaine de médicaments antirétroviraux (ARV) appartenant à six catégories. Une telle variété a permis, en quelques années seulement, de réduire considérablement le risque d'atteindre un stade où le virus résiste à tous les ARV.

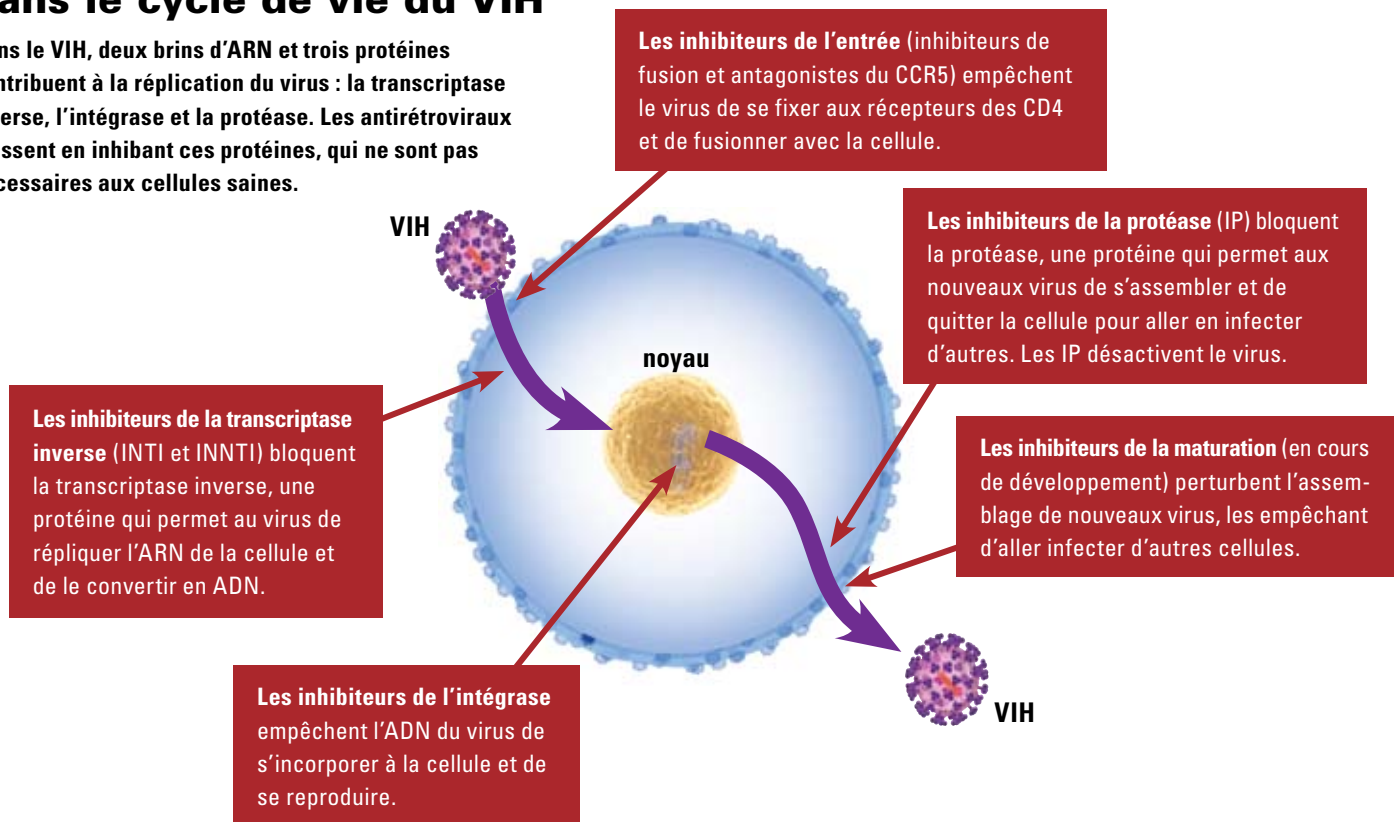
Il ne faudrait pas, cependant, que cette variété vienne réduire notre vigilance face à la résistance. L'oubli de doses de médicaments peut aboutir à une suppression virale incomplète et, dans ce cas, le virus recommencera son cycle de vie et les souches résistantes émergeront rapidement. Il y a habituellement plusieurs options thérapeutiques pour différentes résistances, mais le choix n'est pas illimité. Si la personne vivant avec le VIH (PVVIH) change de régime mais oublie encore des doses, elle épuisera peut-être toutes les options actuellement disponibles.

## D'où viennent les virus résistants ?

Si l'infection par le VIH n'est pas traitée, le corps produira chaque jour des milliards de particules de VIH. Or, des erreurs surviennent dans ce processus, si bien que chaque nouveau virus peut être légè-

## Figure 1 Cible des médicaments dans le cycle de vie du VIH

Dans le VIH, deux brins d'ARN et trois protéines contribuent à la réplication du virus : la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase. Les antirétroviraux agissent en inhibant ces protéines, qui ne sont pas nécessaires aux cellules saines.



rement différent des précédents. En fait, le contrôle de la qualité est si déficient que la mutation du VIH peut se produire dans les deux jours suivant l'infection, parfois moins.

Dès lors, chacun de ces virus légèrement différents peut répondre différemment à un ARV donné. Ainsi, les virus moins aptes à tolérer le médicament disparaîtront, mais les plus tolérants (c.-à-d. résistants), s'il y en a, survivront et résisteront à l'effet du médicament. Ces survivants produiront d'autres virus qui hériteront de cette tolérance et se multiplieront malgré le médicament. En peu de temps, le virus résistant deviendra la souche prédominante et pourra même se propager d'une personne à une autre. C'est pourquoi certaines PVVIH ont un virus résistant même si elles n'ont jamais pris d'ARV.

### Les traitements combinés

Au début des années 1990, il y avait peu d'ARV pour combattre le VIH, et chez les PVVIH traitées par un ou deux médicaments, on observait souvent une résistance virale. Heureusement, au cours des 15 dernières années, de nouveaux ARV ont été mis au point, et certains ont des modes d'action différents.

Lorsqu'on a commencé à fabriquer de nouveaux ARV qui ciblaient chacun différents stades du cycle de vie du VIH, il est devenu plus difficile pour le virus d'évoluer et de développer une résistance à tous les médicaments à la fois. La Figure 1 indique le cycle de vie du VIH perturbé par chaque catégorie. C'est ainsi qu'est apparu le traitement antirétroviral hautement actif, ou multithérapie, et que l'on a commencé à prescrire une combinaison d'ARV, ce qui a nettement réduit la probabilité d'une résistance virale.

Malheureusement, la multithérapie n'est pas parfaite. À ce jour, aucun cocktail n'élimine complètement le VIH du corps ; la multithérapie ne fait qu'abaisser le taux de réplication du virus sous un seuil indétectable. L'infection est contrôlée et non guérie, et la réplication du VIH reprendra dès que l'occasion se présentera.

### Résistance un jour, résistance toujours

Quand le virus développe une résistance à un médicament particulier, celui-ci perd toute efficacité. Avec le nouveau régime médicamenteux, le virus résistant régressera et se réfugiera derrière des virus non résistants. Mais impossible de débarrasser le

corps de cette souche résistante : le VIH se cache dans l'ADN des cellules et peut rester inactif pendant des années. Et il se cache très bien : les analyses routinières de résistance virale ne détectent pas toujours la présence de virus résistants.

Cela veut dire que des virus qui ont développé une résistance au cours du traitement pourront réapparaître rapidement si on administre le même médicament une seconde fois. D'où l'importance d'informer votre médecin de tous les médicaments que vous avez pris jusqu'à maintenant, et des résistances développées. En examinant les traitements suivis, ce dernier sera mieux en mesure de vous prescrire la multithérapie la plus efficace.

### Les traitements ARV disponibles

On effectuera des analyses en laboratoire pour s'assurer que vos ARV suppriment efficacement la réplication du virus. Si on constate que la charge virale a augmenté, il se pourrait que les médicaments ne fassent plus effet. On prendra alors un échantillon du virus pour faire un test de résistance pendant que vous suivez toujours la thérapie initiale.

Il ne faut pas s'inquiéter si l'analyse révèle la présence d'un virus résistant, car il existe maintenant une bonne sélection de médicaments dans les six catégories.

Les inhibiteurs de l'intégrase et l'antagoniste du CCR5 sont les deux plus récentes catégories, prescrites depuis 2007 seulement. On travaille à mettre au point des médicaments expérimentaux dans ces catégories et d'autres, qui seront peut-être disponibles dans un avenir rapproché.

### La résistance croisée

Quand un virus développe une résistance à un médicament, il se peut que les autres médicaments de la même catégorie perdent aussi leur efficacité, en tout ou en partie. On parle alors de résistance croisée, c'est-à-dire que le virus résiste à plus d'un médicament. Pour éviter qu'une forte résistance croisée ne s'installe, le médecin doit surveiller tout changement dans le virus et modifier le traitement dès qu'il détecte une résistance virale.

Il est plus difficile de trouver un régime efficace chez les patients déjà traités qui ont développé une résistance à plus d'un médicament. Dans ce cas, les nouveaux médicaments, par exemple le raltégravir (Isentress<sup>MD</sup>), un inhibiteur de la protéase, le maraviroc (Celsentri<sup>MD</sup>), un antagoniste du CCR5, ou l'enfuvirtide (Fuzeon<sup>MD</sup>), un inhibiteur de fusion, pourront s'avérer utiles. Cependant, chacun comporte des inconvénients : les virus développent assez rapidement une résistance au raltégravir ; le maraviroc ne convient pas à tous les types de VIH (il faut faire une analyse sanguine pour déterminer la compatibilité) ; et l'enfuvirtide s'administre par injection, et non sous forme de comprimé.

Pour ajouter à la complexité, on ne peut combiner tous les médicaments. Par exemple, l'étravirine (Intelence<sup>MD</sup>, un INNTI) ne peut être administrée avec le tipranavir (Aptivus<sup>MD</sup>, un IP) en association avec le ritonavir (Norvir<sup>MD</sup>), car cette combinaison réduit grandement le niveau d'étravirine dans le corps.

### Résister à la résistance !

Le meilleur moyen d'éviter la résistance est de prévenir la réplication et la mutation du VIH. Pour ce faire, il faut respecter le régime thérapeutique le plus fidèlement possible, car celui-ci se compose de plusieurs médicaments dont l'action combinée minimise la réplication du VIH à divers stades de son cycle de vie. Si le VIH acquiert une résistance, il y a heureusement d'autres options. Le suivi régulier du virus est important : en détectant rapidement la résistance, on pourra éviter la résistance croisée. Le médecin devrait élaborer votre prochain régime ARV en fonction des traitements déjà suivis, des résistances acquises et de l'efficacité des diverses combinaisons.

La résistance virale est moins répandue depuis quelques années, mais le problème n'est pas disparu. Avec votre médecin, vous devez jouer un rôle proactif dans la prise en charge du VIH pour en prévenir l'apparition. **R**

