



Quand le VIH se transforme

La résistance
expliquée

par la D^r Cécile Tremblay

Vous prenez des antirétroviraux depuis des années. Le traitement fonctionne bien : la numération de vos CD4 est élevée et votre charge virale est indétectable. Parfait. Puis tout à coup, un examen de routine révèle que votre charge virale est détectable. Et qu'elle augmente. Que s'est-il passé ? Il est possible que le VIH soit devenu résistant à vos médicaments.

La D^r Cécile Tremblay, FRCPCC, dirige l'UHRESS (consacré à la recherche, à l'enseignement et aux soins sur le sida) du CHUM. Elle est également directrice d'un laboratoire axé sur les nouveaux médicaments et les vaccins anti-VIH.

La multithérapie antirétrovirale a transformé la vie des personnes vivant avec le VIH. Grâce à de puissants agents antirétroviraux (ARV), on peut désormais traiter le VIH comme une maladie chronique, ce qui permet aux gens de mener une vie quasi-normale et de poursuivre leurs objectifs. Mais l'émergence de souches résistantes aux ARV (qui ne parviennent plus à maintenir basse la charge virale) représente la plus grande menace pour la durabilité du traitement. De plus en plus de gens acquièrent une forme virale résistante aux médicaments, et certains virus résistent à plus d'une classe d'ARV. Ce phénomène est relativement rare, mais on estime qu'en moyenne 12 % des nouvelles infections par le VIH sont des souches résistantes à au moins un ARV.

Mon virus est-il résistant ?

À chaque rendez-vous, votre médecin vous fait une prise de sang en vue d'évaluer votre charge virale. Si votre traitement est efficace, il empêchera le virus de se reproduire et abaissera votre charge virale à un niveau indétectable en quelques mois. On soupçonne une résistance quand **a)** une charge virale auparavant indétectable augmente brusquement, ou **b)** la charge virale n'est jamais passée à un niveau indétectable. Il arrive parfois que la charge virale augmente à 200 copies/ml une semaine, puis redevienne indétectable la semaine suivante. Il s'agit de petites « anomalies » passagères qui n'ont rien d'inquiétant. Cependant, si la charge virale est détectable dans deux analyses sanguines de suite, il est possible que le virus devienne résistant à vos ARV. Par contre, si votre charge virale n'est jamais passée à un niveau indétectable, même après 12 semaines de traitement, vous pourriez être aux prises avec un virus déjà résistant. Votre médecin commandera un test génotypique afin d'examiner la constitution génétique du virus et de déterminer les mutations qui lui permettent de résister aux ARV.

D'où vient la résistance ?

Contrairement aux cellules humaines, dont le matériel génétique se compose d'ADN, le VIH, lui, est constitué d'ARN. Son génome contient environ 10 000 nucléotides, qui sont la composante de base du matériel génétique. Pour se multiplier, le VIH doit se cloner au sein des cellules humaines. Il y parvient au moyen d'enzymes comme la transcriptase inverse, qui traduit l'ARN du VIH en ADN en vue de l'inscrire dans la constitution génétique de la cellule humaine. Mais les copies du génome viral produites par la transcriptase inverse ne sont pas parfaites, de sorte que chacun des millions de nouveaux virus est légèrement différent des autres. Ces petites variantes s'appellent des mutations.

Certaines mutations n'altèrent pas la capacité du VIH de se reproduire ni sa sensibilité aux médicaments. D'autres, par contre, se produisent dans les gènes qui décrivent la façon de fabriquer la transcriptase inverse et la protéase, deux enzymes ciblées par les ARV. Ce sont ces mutations qui causent la résistance aux médicaments.

Évolution

Au fil du temps, le VIH continue de se répliquer, produisant une population virale qui est loin d'être identique et qui peut présenter — bien qu'en très petit nombre — des mutations résistantes aux médicaments. Si on entreprend un traitement suffisamment puissant pour abaisser la charge virale à un niveau indétectable, la reproduction du VIH sera tellement ralentie que le virus ne pourra plus muter. Les traces de virus mutant commenceront alors à disparaître. Mais si le traitement n'est pas assez puissant (par exemple une monothérapie [un seul ARV] ou une bithérapie [deux ARV]), le virus pourra encore se reproduire. Par conséquent, tous les virus nouvellement créés sensibles aux antirétroviraux seront rapidement éliminés au profit des mutations résistantes, plus aptes à survivre.

Facteurs de résistance

Dans le cas de certains agents dits « à faible barrière génétique », une seule mutation dans le génome du VIH suffit pour provoquer la résistance. Ces agents peuvent encore empêcher la répllication du virus et des mutations s'ils sont pris en association avec d'autres médicaments, mais s'ils sont pris seuls, la résistance se manifeste rapidement.

Pour d'autres ARV, comme la zidovudine (AZT) et les inhibiteurs de la protéase (IP), la résistance s'installe graduellement après une série de mutations. Quand un virus subit une mutation qui le rend résistant aux ARV, il peut s'affaiblir et avoir du mal à se répliquer efficacement. D'autres parties de

son génome doivent alors se transformer pour lui permettre de se rétablir, ce qui déclenche une série de mutations qui engendrent un virus résistant aux médicaments dont la capacité de reproduction peut être soit diminuée (le virus sera « moins apte »), soit accrue (le virus sera « plus apte » ou plus fort). Si cette capacité est accrue et que le virus est résistant aux ARV, il sera alors très difficile à traiter.

Certaines mutations peuvent conduire à une résistance à un ou deux médicaments. D'autres entraîneront une résistance à une classe complète de médicaments. L'annonce de ce phénomène est une mauvaise nouvelle, car cette résistance croisée limite les options de traitement. La mutation K103N, par exemple — K103N est « l'adresse » de l'endroit (ou codon) sur le génome où la mutation a eu lieu — provoque une résistance à tous les inhibiteurs non nucléosidiques analogues de la transcriptase inverse (INNTI). La mutation M184V, quant à elle, entraîne uniquement la résistance au 3TC[®] et, à un degré moindre, à l'abacavir (Ziagen[®]). Pour ce qui est des inhibiteurs de la protéase, une mutation D30N provoque une résistance au nelfinavir (Viracept[®]) seulement, tandis qu'une mutation sur d'autres codons (82, 84 et 90) sera généralement responsable d'une résistance à tous les IP.

Si votre premier traitement est puissant et qu'il rend la charge virale indétectable, le risque de résistance est minime

Comment prévenir la résistance ?

Le meilleur moyen de prévenir la résistance est de suivre un traitement qui supprime totalement la charge virale. Plusieurs facteurs entrent en jeu :



Choix du traitement

Le premier traitement qui vous sera administré déterminera la façon dont le VIH évoluera au fil des années. S'il est puissant et qu'il rend la charge virale indétectable, le risque de résistance est minime. Les recommandations actuelles proposent plusieurs types de multithérapies capables de supprimer efficacement la charge virale (voir l'article sur les associations médicamenteuses en page 4). Malheureusement, de nombreuses personnes ont commencé à prendre des ARV avant l'avènement de la multithérapie et n'ont suivi qu'une monothérapie à l'AZT (zidovudine) pendant plusieurs années ou encore une bithérapie. Il est très probable qu'aujourd'hui leur virus soit porteur de mutations de résistance. Il existe toutefois d'autres options de traitement pour les personnes qui ont acquis une résistance à certains médicaments.

séquences graves, surtout dans le cas des agents qui présentent une faible barrière génétique en matière de résistance.

Mauvais métabolisme

Le médicament est absorbé par l'intestin, et la quantité qui passe dans le sang suffit généralement pour neutraliser un virus. Mais le métabolisme de chacun est unique, et un petit nombre de personnes auront de la difficulté à assimiler le médicament, parfois de façon temporaire (à cause de la diarrhée, par exemple), parfois en permanence. D'autres produits (naturels, pharmaceutiques ou en vente libre) peuvent aussi diminuer la concentration d'ARV qui passe dans le sang. (Le sujet des interactions médicamenteuses est traité en détail à la page 7.) La reproduction virale ne sera alors pas totalement supprimée, et des souches résistantes du virus apparaîtront. Consultez votre médecin si vous pensez avoir un problème de métabolisme. La surveillance des concentrations de médicaments dans le sang permettra de confirmer ou d'infirmer vos soupçons. Malheureusement, ce suivi thérapeutique n'est pas offert partout au Canada. De nombreux groupes de médecins et personnes vivant avec le VIH militent pour qu'il fasse partie des ressources en matière de traitement du VIH.

Arrêt sans danger du traitement

La période de temps pendant laquelle un médicament demeure dans le sang avant d'être éliminé (ce qu'on appelle la demi-vie d'un médicament) varie d'un ARV à l'autre. Consultez votre médecin si vous avez l'intention de suspendre votre traitement, car il faut cesser de prendre certains médicaments ayant une demi-vie plus longue plus tôt que d'autres afin de ne pas se retrouver à suivre une monothérapie par mégarde.

Combattre la résistance

Toutes ces mesures permettent d'empêcher l'acquisition d'une résistance. Pour les gens qui sont aux prises avec un virus déjà résistant à plusieurs ARV, l'apparition d'autres classes de médicaments orientées vers de nouvelles cibles présente une solution intéressante, car on n'a encore établi aucune preuve de résistance croisée entre les anciennes et les nouvelles classes de médicaments. Si vous commencez un traitement, discutez des différentes possibilités avec votre médecin dans les moindres détails afin de choisir un traitement qui correspond à votre mode de vie et que vous pourrez suivre fidèlement pendant une longue période. **R**

Si votre multithérapie ne parvient pas à abaisser votre charge virale à un niveau indétectable, vous devez rapidement faire ré-évaluer votre traitement

Si votre multithérapie ne parvient pas à abaisser votre charge virale à un niveau indétectable (ce qu'on appelle un échec virologique), vous devez rapidement faire ré-évaluer votre traitement. Plus vous attendez et plus les mutations s'accumuleront, ce qui peut rendre le VIH résistant non seulement à un agent, mais à toute une classe d'ARV. Parlez-en à votre médecin. Il prescrira un test génotypique qui permettra de dresser le portrait génétique du virus et d'établir quels médicaments ne font plus effet. En tenant compte des ARV que vous avez déjà essayés, on pourra ainsi trouver un nouveau traitement qui fonctionnera.

Fidélité au traitement

Les ARV ne parviennent à freiner la réplication virale que s'ils sont pris régulièrement, sans sauter de dose. Certaines personnes peuvent avoir de la difficulté à prendre leurs médicaments régulièrement, plusieurs fois par jour, en raison de leur horaire de travail ou de leur mode de vie. Il n'est pas rare qu'après plusieurs années d'une discipline sans faille, on se lasse du régime en ayant l'impression que cela ne finira jamais. Les effets secondaires, comme les nausées et la diarrhée, contraignent parfois les gens à sauter une dose de temps en temps. Quelle que soit la raison, le fait de ne pas prendre continuellement ses médicaments tel qu'on l'a prescrit peut avoir des con-

