



C'est quoi La résistance du VIH aux antirétroviraux

Dr Laurence MORAND-JOUBERT



* Une Promesse pour la Vie

 **Abbott**
A Promise for Life*

INTRODUCTION



Dr Laurence MORAND-JOUBERT
Médecin et Doctorat de Sciences
Maître de conférence universitaire et praticien hospitalier (MCU-PH)
Laboratoire de virologie - Hôpital Saint-Antoine, Paris

Depuis quelques années, les traitements antirétroviraux ont démontré leur bonne efficacité pour ralentir l'évolution de l'infection à VIH. En effet, sous traitement antirétroviral, la multiplication du virus est considérablement diminuée et le système qui protège des infections, autrement dit le système immunitaire, est plus longtemps préservé.

Malheureusement, il existe encore des échecs aux traitements antirétroviraux et la survenue de la résistance du VIH à l'égard du traitement est une cause majeure de ces échecs. Ce phénomène est de mieux en mieux connu par les médecins qui sauront, en cas d'échec au traitement, détecter la présence éventuelle de mutations de résistance vis-à-vis du traitement et prescrire de nouvelles stratégies thérapeutiques pour contrôler, malgré tout, la multiplication du virus.

La ou les causes de survenue de ces résistances et leurs conséquences peuvent être évitées grâce à des mesures préventives et à l'utilisation de stratégies thérapeutiques plus puissantes vis-à-vis de ces résistances. La compréhension de ce phénomène par les hommes et les femmes traités pour une infection par le VIH est fondamentale afin de prévenir au mieux leur apparition.

QUE VEUT DIRE LE MEDECIN LORSQU'IL PARLE DE « RESISTANCE AU TRAITEMENT » ?

La notion de «résistance au traitement» signifie que certains ou l'ensemble des médicaments prescrits sont devenus inefficaces vis-à-vis du VIH. Le virus a ainsi obtenu le pouvoir de se multiplier à nouveau en présence de ces médicaments. C'est un moyen pour lui d'échapper au traitement.

Un virus résistant au traitement peut avoir été acquis de deux façons différentes :

- Soit en étant infecté par une personne possédant un virus déjà résistant à un ou plusieurs médicaments,
- Soit en prenant un traitement qui n'est pas assez puissant pour empêcher la prolifération du virus. Or, plus le virus se multiplie, plus il subit des transformations appelées «mutations» qui changent «le visage» du VIH et «trompent» le traitement qui devient alors inactif. Ce sont certains de ces nouveaux virus mutés qui entraîneront alors une résistance au traitement.



COMMENT LE VIRUS DEVIENT-IL RÉSISTANT ?

Le virus devient résistant lorsqu'il continue à se multiplier malgré la présence de traitement antirétroviral.

Deux caractéristiques essentielles du VIH :

- La première tient au fait que sa multiplication est très importante. En effet, en l'absence de traitement, plusieurs milliards de virus sont produits chaque jour,
- La seconde est due à sa «variabilité». A chaque fois que le virus fabrique un nouveau virus (c'est-à-dire à chaque fois qu'il se multiplie), il subit une transformation par des «mutations» produites au hasard. Plus le virus est en phase de multiplication, plus le risque de mutation est élevé. Lorsque ces mutations sont situées à l'endroit même où agit l'antirétroviral, c'est-à-dire au niveau de la transcriptase inverse, de la protéase ou encore de l'enveloppe virale, alors le médicament ne peut plus se fixer sur sa cible. Elles vont donc l'empêcher d'agir puisque la multiplication virale va continuer¹.

La résistance est liée à la présence de mutations particulières qui vont diminuer la sensibilité du virus à un médicament. Le risque d'apparition de virus résistants sous traitement dépend de l'importance et de la durée de la multiplication virale mais aussi des antirétroviraux utilisés. Pour certains antirétroviraux, inhibiteurs nucléosidiques ou non nucléosidiques, une seule mutation au niveau de son site d'action, la transcriptase inverse, suffit à entraîner une résistance. La résistance à ces médicaments apparaît donc très rapidement. Au contraire, quand le virus doit présenter plusieurs mutations avant de résister aux antirétroviraux (comme c'est le cas par exemple pour certains inhibiteurs nucléosidiques ou les inhibiteurs de protéase associés au ritonavir), il est très peu probable que la combinaison des mutations requises préexiste au traitement. Dans ce cas, la résistance apparaîtra lentement, suite à l'accumulation de mutations pendant que le virus continue à se multiplier sous traitement².

COMMENT SAVOIR SI LE VIRUS VIH EST RÉSISTANT AU TRAITEMENT ?

Lorsque la charge virale est détectable (échec virologique) sous un traitement antirétroviral, le médecin prescrit un test de résistance appelé «test génotypique»³. Cette analyse est effectuée à partir d'un prélèvement sanguin ; elle consiste à rechercher au niveau du virus les mutations responsables de la résistance au traitement.

Après une interprétation des résultats, il sera possible d'adapter et d'améliorer le nouveau traitement antirétroviral. Le test de résistance a d'autant plus d'utilité que l'histoire thérapeutique du patient débute et qu'il existe encore un grand choix de médicaments efficaces. Il est démontré que les tests de résistance génotypiques permettent de choisir un meilleur traitement en terme d'efficacité virologique par rapport aux médicaments pris jusqu'alors^{4,5}.

Les indications actuelles pour lesquelles le médecin pratiquera des tests génotypiques de résistance représentent tous les échecs virologiques, y compris ceux qui surviennent après un premier traitement.

Dans le cas d'une infection récente datant de moins d'un an, ces tests sont recommandés pour permettre une surveillance de l'ensemble des personnes infectées (afin de dépister une augmentation de la transmission de virus résistants) et pour faire le meilleur choix quand le traitement sera initié³.



LORSQUE LE VIRUS EST RÉSISTANT À L'UN DES MÉDICAMENTS, PEUT-IL ÊTRE RÉSISTANT À D'AUTRES MÉDICAMENTS ? MÊME S'ILS N'ONT JAMAIS ÉTÉ PRIS ?

Malheureusement, il est vrai que le VIH résistant à un antirétroviral peut l'être aussi à d'autres antirétroviraux de la même famille, même s'ils n'ont jamais été reçus. C'est ce qu'on appelle «la résistance croisée». Des mutations sélectionnées par un antirétroviral donné vont empêcher l'activité d'un autre antirétroviral de la même classe thérapeutique. Il existe actuellement et essentiellement 4 classes thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'infection à VIH :

- Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse,
- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse,
- Les inhibiteurs de protéase,
- Les inhibiteurs d'entrée.

La résistance croisée est très forte dans la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse⁶. Quand le virus présente une mutation de résistance à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, il est résistant à l'ensemble des inhibiteurs qui appartiennent à cette classe⁶.

Il existe également de façon courante une résistance croisée entre les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et, à un moindre degré, entre les inhibiteurs de protéase³.

Par exemple, si le virus est devenu résistant à certains inhibiteurs non nucléosidiques, aucun autre inhibiteur de cette même classe thérapeutique ne pourra plus être prescrit. A l'inverse, si un inhibiteur de la protéase est prescrit pour la première fois et que le virus devient résistant à celui-ci, d'autres inhibiteurs de protéase pourront encore être prescrits par le médecin, en fonction du résultat du test génotypique de résistance.

LE VIRUS PEUT-IL DEVENIR RESISTANT À TOUS LES MÉDICAMENTS DISPONIBLES CONTRE LE VIH ?

Bien qu'il existe plus de 20 antirétroviraux actuellement disponibles, répartis en 4 classes thérapeutiques différentes, l'administration de différents traitements après des échecs multiples va aboutir progressivement à la résistance à plusieurs molécules et familles de traitement. Plus on a utilisé de classes thérapeutiques et plus il y a un risque de résistance à plusieurs antirétroviraux dans chacune des classes. De plus et comme on l'a vu précédemment, il existe le problème de résistance croisée au sein d'une classe thérapeutique, ce qui augmente le nombre d'antirétroviraux auxquels le virus résiste. C'est pour cela que prévenir la résistance au traitement dès le début, c'est préserver le «capital» thérapeutique et éviter les situations dites de «multi-échecs», très difficiles à gérer aussi bien pour le patient que pour le médecin.

LA RÉSISTANCE À UN MÉDICAMENT EST-ELLE ACQUISE POUR TOUJOURS ?

En présence du traitement, on détecte les virus résistants par la recherche de mutations grâce au test génotypique. Lors de l'arrêt du traitement, le virus dépourvu de mutation réapparaît de façon prépondérante par rapport au virus muté⁷. En effet, en l'absence de traitement, le virus sans mutation peut se multiplier plus facilement. Cependant, le virus porteur de mutations de résistance reste présent dans l'organisme et va réapparaître très rapidement, avec les mêmes mutations, lorsqu'on réintroduit le traitement⁸. Ces virus résistants, en quelque sorte «archivés», témoignent de l'accumulation des mutations de résistance au cours des différents échecs thérapeutiques et de leur mise en mémoire. Ainsi, en l'absence de traitement, il n'existe pas réellement de «resensibilisation».

EST-CE GRAVE D'AVOIR UN VIRUS RÉSISTANT AUX MÉDICAMENTS ?

La gravité de la résistance au VIH dépend du nombre d'antirétroviraux auxquels le virus résiste et surtout du nombre de classes thérapeutiques que le médecin ne peut plus prescrire en raison de la présence de virus résistants. Les possibilités thérapeutiques vont être limitées en fonction de l'importance de la résistance virale qui s'est accumulée au fil du temps. Au niveau individuel, la gravité tient au fait de la diminution des choix thérapeutiques, et donc de l'évolution vers l'impasse thérapeutique. A une échelle collective, il existe un risque de transmission de ces virus multirésistants avec une réduction, voire une absence de possibilités thérapeutiques, pour la personne contaminée⁹.

En revanche, il n'a pas été montré que les virus résistants soient plus virulents que les virus dépourvus de mutation. Certains virus résistants aux inhibiteurs de protéase présentent même une diminution de leur capacité à se multiplier^{10,11}.



COMMENT ÉVITER QUE LE VIRUS DEVIENNE RÉSISTANT AUX MÉDICAMENTS ?

Pour éviter l'apparition de virus résistants, il faut diminuer au maximum la multiplication virale. Idéalement, il faut parvenir à une charge virale indétectable après la mise sous le premier traitement et maintenir cette charge virale en dessous du seuil de détection durant toute la durée du traitement. Il est donc important de choisir le traitement antirétroviral le plus efficace possible. Par ailleurs, il est nécessaire de faire le diagnostic d'échec virologique le plus tôt possible de manière à changer le traitement et d'éviter l'installation d'une résistance.

Chez les patients traités depuis plusieurs années par de nombreux antirétroviraux, il existe souvent une résistance multiple aux antirétroviraux. Dans ce cas, il est souvent difficile d'atteindre cet objectif. Il est alors nécessaire d'utiliser de nouveaux médicaments, qui appartiennent à une nouvelle classe thérapeutique, afin de ne pas accroître le degré de résistance^{12,13}. En effet, plusieurs études ont montré que la réponse virologique, en présence de situation de multirésistance, était d'autant meilleure que l'on combinait plusieurs molécules actives, qu'il s'agisse de nouvelles classes thérapeutiques (inhibiteur d'entrée par exemple), de nouveaux inhibiteurs de protéase associés au ritonavir ou de molécules ayant conservé une activité antirétrovirale dans une classe déjà utilisée¹³.

CONCLUSION

La résistance reste un souci majeur dans la prise en charge de l'infection à VIH et nécessite d'être prévenue et dépistée rapidement afin d'adapter la stratégie thérapeutique à chaque patient. En pratique, les tests génotypiques doivent être utilisés et leurs résultats interprétés en tenant compte de l'histoire thérapeutique propre à chaque personne. Pour prévenir la résistance, il suffit de maîtriser la multiplication virale en prenant assidûment une association adéquate d'antirétroviraux.

BIBLIOGRAPHIE

1. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. Coffin J.M. *Science*. 1995;267:483-89.
2. Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. Molla A., *et al. Nat. Med.* 1996;2:760-66.
3. Recommandations du groupe d'experts : Rapport 2004 sous la direction du Pr J.F. Delfraissy. Médecine-Sciences-Flammarion. Résistance aux antirétroviraux. p 95-113.
4. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. Durant J., *et al. Lancet*. 1999;353:2195-99.
5. Predictors of the virological response to a change in the antiretroviral treatment regimen in HIV-1-infected patients enrolled in a randomized trial comparing genotyping, phenotyping, and standard of care (Narval trial, ANRS 088). Vray M., *et al. Antivir. Ther.* 2003;8:427-34.
6. Cross-resistance among nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors limits recycling efavirenz after nevirapine failure. Antinori A., *et al. AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2002;18:835-38.
7. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. Devereux H.L., *et al. AIDS*. 1999. 24;13(18):F123-7.
8. Persistence of drug-resistant HIV-1 after a structured treatment interruption and its impact on treatment response. Deeks S.G., *et al. AIDS*. 2003;17:361-70.
9. Persistence of multidrug-resistant HIV-1 without antiretroviral treatment 2 years after sexual transmission. Delaugerre C., *et al. Antivir. Ther.* 2004;9:415-21.
10. Replicative fitness in vivo of HIV-1 variants with multiple drug resistance-associated mutations. Devereux H.L., *et al. J. Med. Virol.* 2001;65(2):218-24.
11. The Clinical Implications of Reduced Viral Fitness. Barbour J.D., *et al. Curr. Infect. Dis. Rep.* 2004;6(2):151-158.
12. Treatment for Adult HIV Infection. 2004 Recommendations of the International AIDS Society-USA panel. Yeni P. *JAMA*. 2004;292:251-65.
13. Recommandations du groupe d'experts: Rapport 2004 sous la direction du Pr J.F. Delfraissy. Médecine-Sciences-Flammarion. Echecs thérapeutiques. p 79-94.



