

Comment le VIH devient résistant

Douglas RICHMAN

Lorsqu'un traitement ne parvient pas à empêcher le VIH de se multiplier, c'est souvent que le virus résiste à l'un – au moins – des médicaments administrés. Des mutations des gènes viraux sont à l'origine de ces résistances.

Le génome (l'ensemble des gènes) présent dans chacune des particules virales sert à la fabrication des enzymes et des protéines nécessaires à la production de nouvelles copies du virus. Les médicaments anti-VIH disponibles se lient à des enzymes spécifiques du VIH et en bloquent l'activité. Quand les gènes codant ces enzymes sont mutés, les enzymes sont anormales, de sorte que la fixation du médicament est imparfaite : le traitement est inefficace. Une seule mutation du gène codant la transcriptase inverse suffit parfois à inactiver les inhibiteurs non nucléosidiques de cette enzyme. En revanche, les inhibiteurs de la protéase ne deviennent inefficaces que si le gène de cette enzyme a accumulé plusieurs mutations.

Paradoxalement, un composé antirétroviral peut stimuler la prolifération de variants résistants. En effet, le VIH se multiplie rapidement et parfois peu précisément : chez une personne infectée, environ dix milliards de nouvelles particules sont produites chaque jour, sans grande précision. Ainsi, le génome de chaque particule virale diffère souvent du génome de la particule dont elle est issue (souvent en plusieurs sites). Chaque mutation risque de conduire à des variants qui résisteront aux substances thérapeutiques. La vitesse élevée de la réplication et son imprécision se combinent, de sorte que la probabilité qu'un variant résistant apparaisse est élevée. Autrement dit, même quand un malade n'a jamais été traité par un antirétroviral, tout médicament administré rencontre un jour un variant VIH déjà résistant ou en passe d'accumuler l'ensemble des mutations nécessaires à l'apparition d'une résistance.

Que se passe-t-il quand une personne prend un médicament antirétroviral ? Supposons que cinq mutations seulement dans un génome suffisent à inactiver le médicament. Le composé bloque la multiplication des variants encore sensibles, mais des sous-populations de VIH plus ou moins résistantes continuent à proliférer. Avant le début du traitement, la plupart des variants n'ont guère plus de deux mutations de résistance. Avec le temps, la mul-

tiplication des particules virales permet à certains variants semi-résistants d'acquérir une nouvelle mutation de résistance. Ces formes de VIH se multiplient au détriment des souches plus sensibles et accumulent encore d'autres modifications génétiques. Finalement, ces variants résistants échappent totalement au médicament.

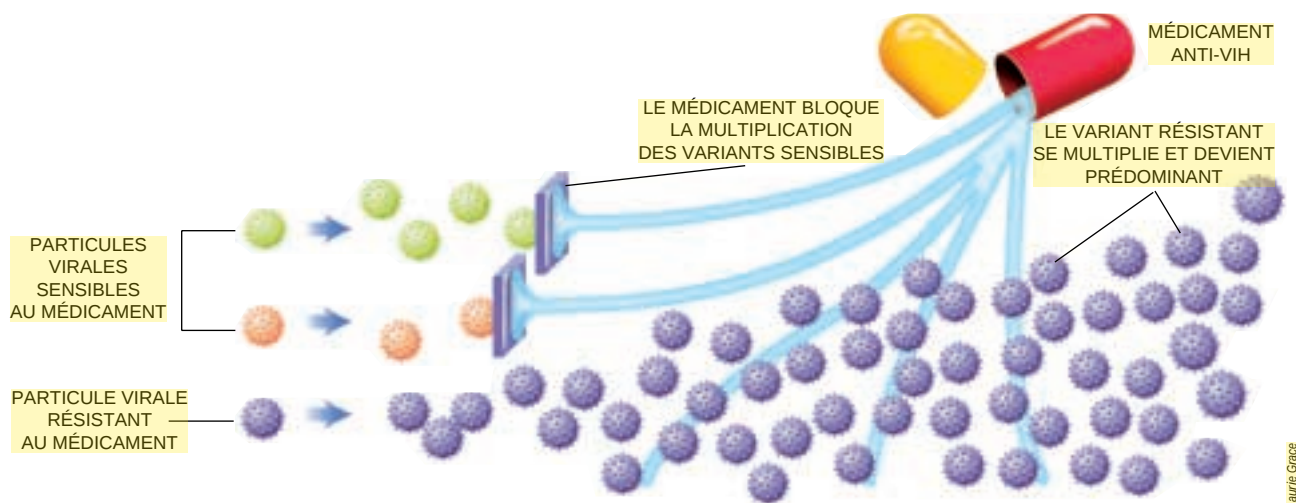
Ainsi, une substance antivirale qui ne bloque pas complètement toute prolifération virale «sélectionne» les souches résistantes. De même, quand un virus résistant est déjà présent au début d'un traitement, la substance n'empêche pas la population résistante de se développer, et le traitement échoue.

Comme aucun des médicaments disponibles n'est suffisamment puissant pour éliminer totalement le VIH, les médecins ne prescrivent plus des composés uniques (monothérapie), mais choisissent des associations, plus efficaces, qui diminuent la probabilité d'apparition d'une résistance. Ainsi, ils évitent de prescrire des médicaments que le patient a déjà pris, car ils supposent que l'utilisation antérieure a peut-être favorisé la sélection de variants insensibles.

Ayant choisi un traitement, les médecins doivent être à l'affût de tout signe de résistance : en général, quand le virus est encore détectable dans le sang après quatre à six mois de traitement (parce qu'il n'est pas assez puissant, parce que la posologie est trop faible ou parce que le traitement est mal suivi), c'est qu'il continue à se multiplier et qu'un variant résistant a été sélectionné.

Divers tests en cours d'élaboration permettront aux médecins de mieux adapter les traitements à chacun de leurs patients : l'un analysera le génome des variants, révélant les mutations de résistance qu'ils portent ; d'autres évalueront l'intensité de la résistance à certains médicaments. Les médecins choisiront alors les antirétroviraux les plus actifs (qui agissent sur toutes les souches présentes chez la personne traitée). Enfin, si les concentrations virales commencent à augmenter, les tests révéleront si c'est le signe de l'apparition d'une résistance, ce qui aidera les médecins à adapter le traitement.

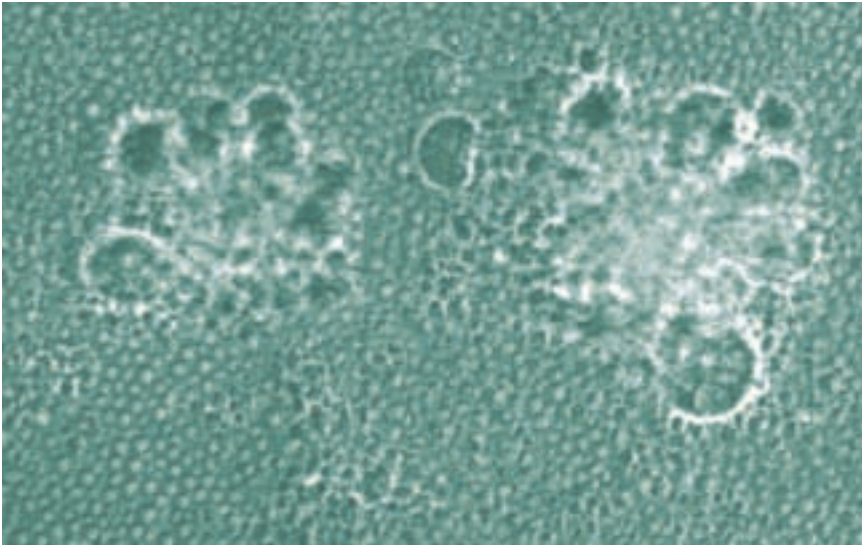
Douglas RICHMAN est le directeur adjoint de l'Institut de recherche sur le SIDA de San Diego.



LES MONOTHÉRAPIES SÉLECTIONNENT des variants résistants. En l'absence de traitement, de nombreux variants coexistent chez une personne infectée (à gauche). Quand on administre un médicament

bloquant la réplication, il empêche les variants sensibles (en haut) de se multiplier, mais n'a aucune action sur les formes résistantes (en bas), qui prolifèrent après l'élimination des virus sensibles.

Laure Grace



5. DEUX AMAS de lymphocytes T ont fusionné et sont en cours de destruction, car un VIH qui était latent, caché dans un réservoir (un unique lymphocyte T au repos ou inactif), a été activé et s'est multiplié. Les particules virales libérées par ce lymphocyte activé ont infecté et détruit des lymphocytes sains. Pour guérir une infection par le VIH, on devra trouver comment détruire les réservoirs potentiellement mortels, que les médicaments existants n'éliminent pas.

chez 60 à 75 pour cent de ces personnes qui avaient bien réagi aux traitements, la charge virale était même inférieure à 50 molécules d'ARN.

Des résultats pratiquement similaires ont été obtenus au cours d'autres essais cliniques : près de 50 pour cent des personnes recevant une trithérapie ont une charge virale inférieure à 500 copies par millilitre après 6 à 52 semaines de traitement.

Bien que les résultats obtenus «sur le terrain» ne coïncident pas toujours avec ceux des essais cliniques, les améliorations sont bien au-delà de ce que l'on espérait il y a seulement quelques années, et la maladie ralentit dans de nombreux cas. Depuis l'introduction des multithérapies, les centres hospitaliers des pays industrialisés ont enregistré une diminution de plus de 50 pour cent des hospitalisations dues au SIDA.

Si les résultats obtenus dans la population générale sont moins bons que lors des essais cliniques, c'est que les personnes traitées sont plus hétérogènes que celles qui avaient été sélectionnées pour les essais cliniques. Beaucoup commencent un traitement lorsque l'infection par le VIH est déjà avancée, quand la quantité de particules virales est déjà considérable et que le système immunitaire est déjà trop endommagé. De plus, la plupart ont déjà reçu des substances antirétrovirales, de sorte qu'elles abritent probablement des souches résistantes à l'un des médicaments, voire à plusieurs.

Les inconvénients des trithérapies

Les multithérapies ont de nombreux inconvénients qui découragent parfois les personnes séropositives, sauf quand elles sont très motivées et organisées : les malades doivent prendre au moins 8 à 16 comprimés par jour, en plus d'antalgiques et d'autres médicaments qui préviennent les infections opportunistes. Certains médicaments doivent être pris lors des repas, d'autres à jeun, certains ne doivent pas être pris ensemble ou avec d'autres médicaments. Même les personnes les plus organisées risquent de se tromper ou d'en oublier ; les personnes sans domicile, démentes ou toxicomanes n'ont souvent pas le soutien indispensable à la stricte observance des prescriptions.

Les personnes qui ne bénéficient pas de l'encadrement offert lors des essais cliniques oublient parfois de prendre leurs médicaments ou abandonnent le traitement lorsque se manifestent des effets secondaires désagréables, tels qu'éruptions cutanées, nausées, diarrhées ou céphalées, voire anémie, troubles neurologiques (membres douloureux ou engourdis), hépatite et parfois diabète. Certaines de ces manifestations sont supportables, d'autres graves et handicapantes.

Quelle que soit la raison pour laquelle un traitement est mal suivi, les conséquences peuvent être désastreuses : le virus continue à se multi-

plier et des variants résistants risquent d'être sélectionnés par le traitement. Les multithérapies imposent une rigueur absolue, car si un variant résistant apparaît, l'ancien traitement devient inefficace. La moitié des échecs thérapeutiques résulte d'une mauvaise observance du traitement, mais on ignore encore à partir de combien de comprimés oubliés des résistances apparaissent.

Chez certains patients qui suivent consciencieusement le traitement, le virus continue à se multiplier et reste détectable : le cocktail de médicaments administrés n'est pas assez puissant pour bloquer la réplication virale. Leur organisme dégrade-t-il trop rapidement les substances actives ? La concentration de ces substances est-elle insuffisante dans certains sites, de sorte que des cellules infectées sont épargnées ? Ainsi, lorsque la charge virale est inférieure à 500 molécules d'ARN par millilitre, la multiplication virale est bloquée chez certaines personnes, tandis que, chez d'autres, le virus continue à se multiplier faiblement, mais assez pour qu'apparaissent des variants résistants.

Les trithérapies donnent de bons résultats, mais soulèvent diverses questions. Doit-on traiter toute personne diagnostiquée séropositive ? Les virologistes admettent que le traitement doit commencer dès la phase aiguë, lorsque les défenses immunitaires ont le plus de chances d'être épargnées. Toutefois, peu de diagnostics sont faits à ce stade. À l'autre extrême, les malades qui ont déjà des symptômes, ou ceux dont le nombre de lymphocytes T CD4 est inférieur à 200 par millimètre cube, doivent absolument être traités, parce qu'ils ne vivraient pas longtemps sans ce traitement.

Les virologistes préconisent également d'administrer les trithérapies à un troisième groupe : les personnes asymptomatiques dont les concentrations en lymphocytes T CD4 sont comprises entre 200 et 500 cellules par millimètre cube ou la charge virale entre 10 000 et 20 000 molécules d'ARN par millilitre. Sans traitement, 25 pour cent de ces personnes risquent d'évoluer vers la phase SIDA en six ans, et huit pour cent d'entre elles en trois ans.

Toutefois, les valeurs seuils de la concentration en lymphocytes T CD4 et de la charge virale sont assez arbitraires. Comme les personnes du troisième groupe se sentent bien, certaines