



## Résistance virale

Chez les personnes infectées, le VIH existe actuellement sous deux formes : un virion libre contenant un génome d'ARN et un provirus composé d'ADN intégré en permanence aux chromosomes de son hôte.

Ce virus possède une transcriptase inverse capable de produire une copie d'ADN à partir de l'ARN viral. Chez les personnes non traitées, la forme libre du virus est constituée de un millier à un million de virions par millilitre de plasma.

Quatre facteurs peuvent provoquer la résistance du virus aux médicaments antirétroviraux : la pression sélective des médicaments, le taux élevé de réplication virale, les fréquentes mutations génétiques du VIH et la persistance de provirus dans les cellules de l'hôte. La transcriptase inverse du VIH est une enzyme peu fiable et, en moyenne, elle est la cause d'une erreur mutationnelle à chaque cycle de réplication.

Ce taux élevé d'erreurs de transcription entraîne rapidement une diversité génétique dans la population de virions qui s'est développée chez une personne. La résistance survient quand une concentration normale de médicaments n'arrive plus à bloquer la réplication du VIH. Les médicaments antirétroviraux disponibles aujourd'hui inhibent la réplication du VIH en bloquant l'activité soit de la transcriptase inverse, soit de la protéase.

Les souches virales qui portent des mutations de résistance sont sélectionnées lorsque le virus se réplique en présence de médicaments. Plusieurs des mutations responsables de résistance sont maintenant connues. Les mutations qui surviennent durant le traitement causent, en général, une résistance aux médicaments en usage.

**E.R.**  
source : Utilisation médicale et interprétation des résultats des tests de résistance du VIH aux antirétroviraux

## RESISTANCE VIRALE

# Résistances virales : les stratégies de défense du virus

par Odile Vergnoux

Coordination scientifique@actions-traitements.org

**L'apparition de résistance<sup>1</sup> du VIH en présence de médicaments est connue depuis 1989. A cette époque, il y a près de 15 ans, la zidovudine (AZT) était donnée en monothérapie ; on observait une remontée des CD4 pendant quelques mois, puis de nouveau une détérioration immunitaire, et une équipe américaine a démontré que le virus isolé chez ces patients avait une sensibilité réduite à l'AZT.**

**D**e puis cette date, les médicaments se sont multipliés, les stratégies thérapeutiques se sont considérablement améliorées (bithérapies, puis trithérapies, médicaments de plus en plus puissants), avec pour but de «prendre en tenaille» le virus grâce à plusieurs molécules ayant le même mode d'action ou des modes d'action différents, et de stopper sa réplication, seul moyen d'éviter l'apparition de résistances.

### Un vrai défi

La résistance est la cause majeure de l'échec thérapeutique (échec virologique mais surtout immunologique avec détérioration progressive de l'immunité dans bon nombre de cas).

Les mécanismes et conséquences de la résistance virale sont de mieux en mieux connus, et la compréhension de ces phénomènes conduit aujourd'hui à considérer l'apparition de résistances virales comme une conséquence et non comme la cause de cette réplication virale.

Prévenir l'apparition des résistances constitue donc la préoccupation majeure des médecins qui traitent les personnes infectées par le VIH. Détecter d'éventuelles résistances si elles sont apparues et trouver de nouvelles stratégies thérapeutiques pour contrôler malgré tout la multiplication virale, est aussi le «pain quotidien» de ces consultations spécialisées.

### Mécanismes généraux de la résistance

On dispose actuellement de trois «cibles» pour les médicaments de l'infection à VIH : le blocage de l'entrée du virus dans la cellule, et le blocage de l'action de deux enzymes virales, la transcriptase inverse et la protéase du VIH.

Ces deux enzymes sont sous la dépendance de gènes du virus qui en définissent le «code», et des mutations<sup>2</sup> très fréquentes apparaissent dans le patrimoine génétique du VIH, pouvant entraîner une insensibilité aux médicaments destinés à les bloquer. Ces mutations sont d'autant plus fréquentes que la multiplication virale est importante (10 milliards de particules virales par jour chez une personne non traitée).

### L'apparition de résistances virales est une conséquence et non la cause de la réplication virale.

Certaines de ces mutations sont «silencieuses», c'est-à-dire n'entraînent pas de modification de la capacité du virus à se multiplier. D'autres la modifient, et ce phénomène fera l'objet d'un article dans un prochain numéro d'Infotraitements.

La résistance à certains antirétroviraux (Epivir®, Viramune®, Sustiva®), est très rapide : une seule mutation sur le gène correspondant à l'enzyme suffit à provoquer une résistance du virus. Si donc le virus a la possibilité de se multiplier en présence de l'un de ces médicaments, l'apparition de la résistance est quasi inéluctable et

rapide.

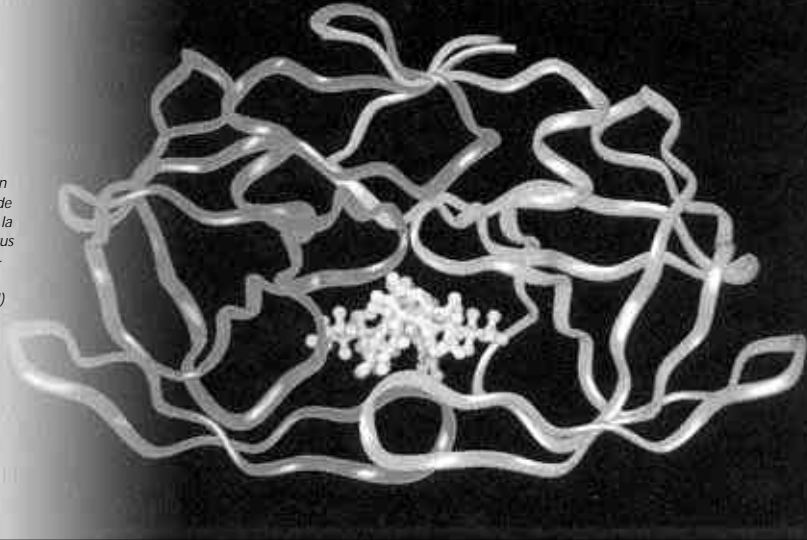
D'autres produits (Viréad, Ziagen, Kalétra), ont «besoin» de plus nombreuses mutations du virus pour qu'il leur devienne résistant ; cela leur confère une plus grande «stabilité», les variants résistants du virus n'émergent que lentement.

### Evaluation des résistances virales

Comment mesure-t-on la résistance aux antirétroviraux ? Deux méthodes de laboratoire sont principalement utilisées. Les tests phénotypiques, dont on pourrait penser que leur technique les rapproche plus de la situation réelle d'un organisme infecté par le VIH, et les tests génotypiques, les plus utilisés, qui étudient le patrimoine génétique correspondant aux deux enzymes cibles des médicaments.

Les tests phénotypiques<sup>3</sup> mesurent la capacité d'un virus à se multiplier en présence de différentes concentrations d'un médicament antirétroviral. Les virus résistants sont capables de se multiplier en présence d'une concentration qui bloque normalement la réplication de virus sensible. Ces tests sont de réalisation complexe (labos spécialisés) et très coûteux. De plus, les études qui ont évalué leur intérêt pour la prise en charge n'ont pas montré de bénéfice net sur le contrôle de la charge virale à long terme. En pratique, ils n'ont pas leur place en dehors de travaux de recherche.

Représentation dans l'espace de la structure de la protéase du virus de l'immuno-déficience humaine (VIH)



### **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 cas.**

Les tests génotypiques<sup>1</sup>, eux, étudient les mutations sur le patrimoine génétique du VIH qui «code» pour les deux enzymes cibles des médicaments (transcriptase inverse et protéase). Ils nécessitent la présence d'une charge virale résiduelle (aux environs de 1000 copies/ml minimum) pour que le patrimoine génétique du virus puisse être détecté et amplifié. Ces tests sont automatisés et réalisés dans des laboratoires de virologie courante. Les résultats sont rendus en un à trois semaines. L'interprétation en reste complexe et nécessite une grande expérience en matière de résistance aux antirétroviraux. Cette interprétation utilise des «algorithmes»<sup>2</sup>, régulièrement mis à jour par l'ANRS<sup>3</sup>, qui mettent en corrélation les mutations avec la résistance du virus à un médicament donné.

#### **Tests et mutations**

Il existe des mutations majeures (une seule entraîne la résistance du virus au médicament) et des mutations mineures (plusieurs

doivent s'accumuler pour que le virus devienne résistant). Certaines résistances sont croisées : les mutations correspondantes entraînent une résistance à d'autres (ou même tous) les médicaments de la classe.

Les tests génotypiques sont utilisés en pratique courante depuis plusieurs années et ont fait l'objet de nombreuses études destinées à évaluer le bénéfice apporté dans la prise en charge des patients. Les résultats sont contradictoires ; cependant, une amélioration du contrôle de la charge virale est généralement démontrée à court et moyen terme, mais il n'est pas certain que ce bénéfice se confirme à long terme.

Les tests de résistance génotypiques ont peu d'intérêt pour le choix du traitement initial, sauf éventuellement dans un but de surveillance de l'épidémie ; la transmission de virus résistants, relativement stable (5 à 10% des cas) a en fait peu d'influence sur le résultat thérapeutique, car il semble que le virus transmis évolue chez son nouvel hôte en quelques mois

vers une forme plus sensible.

L'indication essentielle reste la gestion de l'échec thérapeutique (premier échec ou échec ultérieur). Quand une interruption thérapeutique est pratiquée dans ce cadre, dans le but de «resensibiliser» le virus, les tests sont aussi très utiles avant l'arrêt et après celui-ci pour vérifier les changements de mutations intervenus dans la population dominante de virus.

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 cas. En pratique, les tests génotypiques sont utilisés et leurs résultats discutés, dans les services spécialisés, au cours de réunions interdisciplinaires (cliniciens, virologues, pharmaciens), en tenant compte de l'histoire thérapeutique de chaque personne : différents schémas thérapeutiques utilisés précédemment, intolérances, observance, état immunitaire. La médecine n'étant pas une science exacte, ces confrontations multidisciplinaires sont très utiles, ainsi que l'expérience du clinicien et sa connaissance du patient.

## Glossaire

### Résistances

(1)

La résistance aux médicaments correspond à l'aptitude d'un micro-organisme ou d'un parasite à survivre et même à se reproduire en leur présence alors que ceux-ci devraient normalement les détruire ou empêcher leur multiplication.

(2)

Changement partiel du matériel génétique. Toute modification dans une séquence d'ADN est une mutation. Dans le cas du VIH et plus généralement de tous les rétrovirus, la variabilité génétique est importante, car la copie d'un génome ARN n'est jamais fidèle.

(3)

Le phénotype est l'ensemble des caractères apparents d'un individu. Les tests phénotypiques permettent de savoir si le virus est sensible ou résistant à certains antirétroviraux ; ils sont utilisés comme guides à la décision thérapeutique.

(4)

Lorsque des mutations se produisent au niveau du génotype (ensemble du matériel génétique porté par un individu), elles peuvent induire des résistances à certains antirétroviraux. Des tests génotypiques permettent alors de les mettre en évidence et deviennent une aide à la décision thérapeutique.

(5)

Ensemble des règles opératoires propres à un calcul ou à un traitement informatique.

(6)

Agence Nationale de Recherche sur le Sida

source : Glossaire d'Act Up, Petit Robert