

① The UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance and UK CHIC Study Group. Long-term probability of detection of HIV-1 drug resistance after starting antiretroviral therapy in routine clinical practice. *AIDS* 2005, 19: 487-494.

② L'aune principalement définie dans cette étude pour caractériser l'échec thérapeutique consiste en deux mesures consécutives d'une charge virale > 1000 copies/ml de plasma sanguin au moins six mois après le début du traitement. La proportion d'échecs thérapeutiques s'élevait à 21% après deux ans de traitement combiné, et à 30% après quatre ans.

③ Dans le cas des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse cela signifie presque toujours la perte de l'efficacité de tous les médicaments autorisés de cette classe de principes actifs; dans le cas des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, cela signifie en général la perte de l'efficacité d'un ou de différents médicaments de cette classe de principes actifs, d'autres médicaments présentant au moins une efficacité réduite; et dans le cas des inhibiteurs de la protéase, cela signifie en général que plusieurs médicaments de cette classe de principes actifs restent efficaces.

④ La proportion d'apparitions de résistances après deux ans de traitement combiné s'élevait à 9%, et à 19% après quatre ans. Comme l'a aussi révélé l'étude, le risque d'apparition de résistance est lié à de nombreux facteurs: âge plutôt jeune, charge virale > 100000 copies d'ARN/ml au début du traitement, valeur CD4 < 200 au début du traitement, un diagnostic préalable de sida et le commencement d'un traitement aux inhibiteurs de protéase (PI) non boostés.

⑤ Wensing AMJ, et al. Prevalence of Drug-Resistant HIV-1 Variants in Untreated Individuals in Europe: Implications for Clinical Management. *The Journal of Infectious Diseases* 2005; 192: 958-966.

SWISS AIDS NEWS MÉDECINE

■ THÉRAPIE

Le problème clinique des résistances

Un traitement combiné optimal doit normalement endiguer durablement la charge virale en dessous du seuil de détection. La prolifération du virus s'en trouve ralentie et dans le meilleur cas arrêté. Le virus reçoit ainsi à peine une chance de former de nouvelles souches résistantes par mutation moins sensibles ou résistant aux médicaments contre le VIH. La réalité clinique se révèle souvent plus complexe toutefois.

En réalité, toute personne infectée par le VIH est déjà porteuse de souches mutantes. La rapidité de multiplication virale (jusqu'à 109 nouvelles copies par jour) et le taux élevé d'erreurs de transcription de l'ARN viral en ADN favorisent l'apparition spontanée de souches génétiquement différentes chez une même personne. Pour cette raison, seuls des traitements comportant trois agents actifs au moins sont administrés aujourd'hui: les virus résistant à un médicament sont ainsi souvent tenus en échec par un autre.

Les chercheurs s'accordent à dire que l'apparition de virus résistant aux médicaments explique en grande partie l'efficacité limitée dans le temps de nombreuses thérapies combinées. Une étude ① s'appuyant sur les données (1996 à 2003) de 4306 personnes séropositives en Angleterre a mis en évidence un échec thérapeutique chez 38% des patients après six ans de traitement – c'est-à-dire que la charge virale était à nouveau décelable ②. Le risque de formation de virus résistant à un médicament d'une classe pendant cette même période s'élevait à 27% ③, et 20% des patients présentaient même des résistances à des médicaments de deux classes ④. L'apparition de résistances chez des patients suivant un traitement ont de multiples raisons: observance thérapeu-

tique déficiente, interactions avec d'autres médicaments ou trop faible dosage – tous des facteurs qui ont un impact sur la concentration des médicaments et favorisent la prolifération rapide du virus se traduisant par l'apparition de souches résistantes.

Or, le problème des résistances n'affecte de loin pas seulement les patients suivant un traitement. La transmission de virus résistants à des personnes séropositives naïves de tout traitement est avérée (il s'agit en l'occurrence des dites *résistances primaires*). Une étude ⑤ ayant porté entre 1996 et 2002 sur l'évaluation des données de 2208 participants de 19 pays suivant un premier traitement a établi qu'une moyenne de 10,4% des participants était porteuse de virus moins sensible aux médicaments – en d'autres termes, une personne séropositive sur dix n'ayant jamais suivi de traitement au préalable est déjà infectée par des virus résistant à l'action d'une classe de médicaments au moins. La proportion de transmission des virus résistants variait d'un pays à l'autre: de 0% en Finlande à 23% en Allemagne.

Au vu de ces observations, la question de l'impact thérapeutique de ces résistances pour la pratique clinique se pose. Il est clair que l'apparition et la propagation de VIH résistants peuvent considérablement limiter le choix du premier traitement et surtout les options restantes pour le patient en cas d'un échec thérapeutique du premier traitement. Car lorsqu'un virus résiste à un médicament d'une classe, il résiste aussi toujours (en cas d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse autorisés) ou fréquemment (en cas d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et d'inhibiteurs de la protéase) à des médicaments analogues de même classe, même s'ils ne lui ont jamais été administrés – le virus développe ce que l'on appelle des *résistances croisées*.

Pour découvrir l'effet des résistances primaires sur la chute de la valeur CD4 avant le début du traitement et sur l'intervalle

