

**Dr Jean-Guy Baril, médecin**

Clinique médicale du Quartier Latin; Centre hospitalier universitaire de Montréal, Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS) Hôpital St-Luc, Centre québécois de coordination sur le sida, ministère de la Santé et des Services sociaux, Montréal.

## La résistance du VIH aux médicaments

Vous croyez peut-être que la résistance du VIH aux médicaments est un sujet compliqué et moins important que les autres aspects des traitements contre le VIH. La résistance est pourtant la principale cause qui empêche les médicaments de lutter efficacement contre l'infection à VIH pendant toute une vie. On constate que chez plus de 90% des patients qui prennent leurs médicaments correctement, les nouvelles formes de trithérapies rendent le virus indétectable lors de l'analyse de charge virale. Toutefois, au fil du temps, les virus peuvent s'adapter aux médicaments administrés. On dit alors qu'ils ont développé une résistance. Cet article a pour but de définir les mécanismes de la résistance et d'examiner comment on peut la prévenir.

### Comment agissent les médicaments contre le VIH?

En présence d'une infection à VIH, les virus se reproduisent dans le corps à une très grande vitesse. Cette reproduction est appelée la réplication virale. Les virus VIH se répliquent, en moyenne, plusieurs milliers de fois par jour. Ainsi, plus de 10 milliards de nouveaux virus sont produits chaque jour chez une personne non traitée. On évalue cette réplication virale par le moyen du test

de charge virale. Ce test analyse le nombre de virus contenus dans un millilitre de sang.

Si votre charge virale est inférieure à 30 000, la réplication est dite peu élevée. Par contre, si votre charge virale est supérieure à 100 000, on la dira élevée. En se reproduisant, les virus VIH détruisent les cellules immunitaires appelées CD4. Plus il y a de réplication virale, plus la charge virale est élevée et plus le nombre de cellules CD4 baissera rapidement dans le futur. Lorsque le nombre de cellules CD4 décline rapidement (à moins de 350 par exemple), on peut considérer de commencer la trithérapie.

Le but de la trithérapie est d'empêcher la réplication des virus. Lorsque ceux-ci sont présents en très petit nombre (moins de 50 copies par mL) leur réplication n'est plus détectable par le test de la charge virale. On dit alors que celle-ci est devenue indétectable. Une trithérapie permet habituellement de rendre la charge virale indétectable en moins de six mois. Pour arriver à ce niveau de contrôle de la réplication, on doit généralement prescrire une combinaison d'au moins trois médicaments (trithérapie) qui bloquent les mécanismes de réplication des virus. Si on en prescrit moins de trois, les virus VIH

réussissent non seulement à s'adapter aux médicaments, mais aussi à se répliquer.

### Qu'est-ce que la résistance?

La résistance survient lorsque les virus réussissent à se reproduire en présence d'une concentration de médicaments jugée normalement suffisante dans le sang pour bloquer la réplication virale. Elle survient lorsque le virus s'est adapté aux médicaments. La charge virale redevient alors détectable malgré la trithérapie.

### Comment les virus s'adaptent-ils aux médicaments?

Quand la médication est efficace, les virus présents dans les cellules sont à l'état dormant et se reproduisent très peu ou pas du tout. Cependant, lorsque la quantité de médicaments dans le sang est insuffisante, les virus recommencent à se reproduire à des millions, voire à des milliards d'exemplaires chaque jour. En se reproduisant, le virus fait des erreurs appelées mutations génétiques (i.e. des modifications de la structure du virus). Certaines de ces mutations permettent aux virus de s'adapter aux médicaments. En contact avec une quantité insuffisante de médicaments, la nature met à profit les mutations génétiques qui permettent

La ligne jaune représente la quantité de médicaments dans le sang après la prise des doses. Il s'agit d'un médicament à prendre chaque douze heures. Dans cet exemple, la dose est prise à 8 h le matin et 20 h le soir.

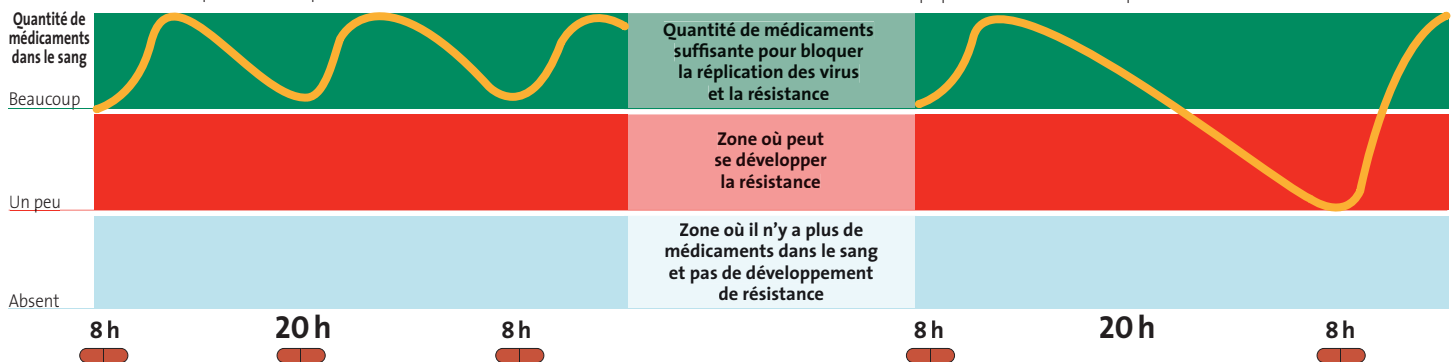


Figure 1

Dans cet exemple, la deuxième dose, prévue pour 20 h, a été oubliée. Elle a été finalement prise à 8 h. Entretemps, la concentration de médicament dans le sang est devenue trop basse pour bloquer la réplication virale, ce qui permet aux virus de s'adapter au médicament.

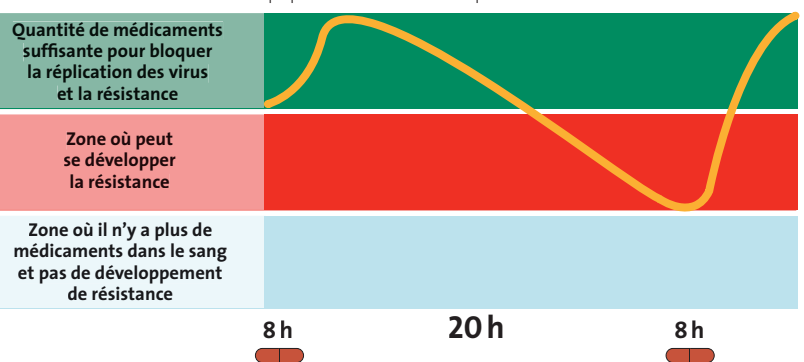


Figure 2



aux virus de se reproduire en présence de médicaments. Comme on peut s'y attendre, les virus les mieux adaptés, soit ceux qui peuvent survivre aux médicaments, remplaceront rapidement les virus sensibles aux médicaments, c'est-à-dire ceux dont la réplication est bloquée par les médicaments. On dit des virus les mieux adaptés qu'ils sont devenus résistants aux médicaments.

### Comment empêcher le développement des virus résistants ?

Comme la résistance résulte habituellement de la réplication de virus en présence de médicaments, il faut empêcher toute possibilité de réplication virale. En l'absence de réplifications, aucune mutation génétique n'est possible et, par conséquent, les virus ne peuvent développer de résistance (zone verte, figure 1, page 1).

Sans médicaments dans le sang, la résistance ne se développe pas, car le virus n'est pas forcé de s'adapter à eux (zone bleue, figure 1). Les virus peuvent cependant se reproduire très rapidement en l'absence de médicaments et mener, dans certains cas, à l'affaiblissement du système immunitaire et à la progression de la maladie.

C'est lorsque les virus se reproduisent en présence d'une faible quantité de médicaments, qu'ils peuvent s'adapter et développer la résistance (zone rouge, figure 1, page 1).

### Quelles sont ces situations où les virus peuvent se reproduire en présence de médicaments ?

Voici quelques exemples :

Les virus VIH peuvent se reproduire en présence de médicaments :

- **Si une thérapie n'est pas assez forte.** Par exemple, si au lieu de prendre au moins trois médicaments, on en prend qu'un seul ou deux à la fois. À l'exception de certains cas, on prescrit au moins trois médicaments à la fois pour traiter l'infection à VIH.
- **Si les médicaments ne sont pas pris régulièrement.** Il ne faut jamais laisser les virus en présence d'une quantité insuffisante de médicaments. En effet, comme les virus peuvent se reproduire très rapidement, il leur suffit parfois de quelques heures pour se répliquer en présence d'une quantité insuffisante de médicaments (voir figure 2, page 1, zone rouge). Si on omet de prendre une seule dose du médicament prescrit, celui-ci

est lentement éliminé du sang. Au-delà d'une période de 8 à 24 heures, selon les cas, le médicament demeure dans le sang à une concentration insuffisante pour empêcher les virus de se reproduire, mais suffisante pour permettre aux virus résistants de se développer (voir figure 2, zone rouge).

- **Si les médicaments sont arrêtés.** Certains médicaments comme par exemple, l'éfavirenz (Sustiva) ou la névirapine (Viramune) sont éliminés du sang plus lentement que les autres. Ces médicaments peuvent demeurer dans le sang durant quelques jours alors que les autres composants de la trithérapie sont éliminés en quelques heures. Dans ces conditions, les virus se retrouvent durant quelques jours en présence d'un seul médicament, ce qui permet le développement de virus résistants à ce médicament.

- **Si les restrictions alimentaires ne sont pas respectées.** Certains médicaments doivent être pris en mangeant, d'autres à jeun. Si on ne respecte pas les recommandations, un médicament pourrait être mal absorbé par le tube digestif et la concentration de ce médicament dans le sang pourrait ne pas suffire à empêcher la réplication virale et le développement de la résistance.

- **Si il y a des interactions entre vos médicaments ou entre vos médicaments et certains produits en vente libre** (par exemple, certains produits naturels ou médicaments contre les brûlures d'estomac). Ces produits peuvent abaisser les concentrations dans le sang de certains médicaments contre le VIH et permettre à la résistance de se développer. Il faut signaler à son médecin ou à son pharmacien tous les produits médicaux ou naturels consommés afin de s'assurer qu'il n'y a aucune interaction.

- **La résistance peut quand même survenir malgré une bonne observance aux traitements.** Quoique rare, cette situation peut être causée par des facteurs génétiques qui modifient l'absorption et les concentrations des médicaments dans le sang.

### Pourquoi faut-il prendre les médicaments contre le VIH tous les jours ?

La meilleure façon d'éviter la résistance aux médicaments est de prendre ses médicaments tels que prescrits, sans en oublier une seule dose et en respectant les heures d'administration et les restrictions alimentaires, le cas échéant. Certains médicaments doivent être pris aux 8 heures,

d'autres aux 12 heures et d'autres encore aux 24 heures. Règle générale, le fait d'observer les recommandations dans la prise des médicaments prévient le développement de la résistance.

Il est important de choisir un traitement bien adapté à notre style de vie. Si on doit cesser ses médicaments, mieux vaut discuter avec son médecin sur la façon de cesser sa trithérapie. On peut également discuter avec son pharmacien ou tout autre intervenant des divers moyens susceptibles de faciliter l'observance du traitement (c'est-à-dire prendre toutes ses pilules, aux heures indiquées tous les jours, tel que prescrit par votre médecin).

### Que faire si les médicaments cessent de faire effet ?

Il existe un test de résistance qui s'effectue à l'aide d'une analyse sanguine. Celui-ci est effectué lorsque la charge virale devient détectable et que l'on a des raisons de croire que la résistance en est la principale cause. Il permet d'identifier les médicaments auxquels les virus sont devenus résistants. Lorsque les virus s'adaptent à un médicament, cela peut nuire à l'efficacité des autres médicaments de la même classe. L'apparition de la résistance à un médicament est habituellement irréversible.

Une fois la résistance apparue, les options consistent à changer de médicaments ou de classe de médicaments. Le test de résistance peut aider le médecin à choisir le traitement de rechange approprié dans ces cas. Parfois, augmenter la dose d'un médicament peut aider à contrer la résistance. Comme le nombre de médicaments disponibles est limité, le meilleur moyen de contrer la résistance demeure la prévention.

### Comment éviter la résistance ?

Pour éviter la résistance, il faut d'abord comprendre comment elle survient et ensuite déjouer les mécanismes d'adaptation du virus du VIH. Pour ce faire, il faut motivation, engagement envers son traitement et soutien. Il ne faut surtout pas hésiter à demander de l'aide lorsque la prise du traitement apparaît plus difficile, trop contraignante ou, encore, quand les effets secondaires nous empêchent de bien suivre sa posologie.

*L'auteur tient à remercier les membres du CPAVIH pour l'aide apportée à la rédaction de ce document.*