

Comprendre les résistances aux antirétroviraux

Les antirétroviraux sont des médicaments utilisés dans le traitement du VIH/Sida. Ils pourraient aussi avoir toute leur place dans la prévention du VIH en étant utilisés sous la forme de microbicides. Il a déjà été démontré que les antirétroviraux peuvent prévenir l'infection à VIH dans certaines situations, notamment pour réduire les risques de transmission du VIH de la mère à l'enfant. Les chercheurs espèrent que la présence d'un antirétroviral dans un microbicide contribuera à la réduction des risques d'infection au cours des rapports sexuels.

L'une des nombreuses questions que l'on se pose au sujet des microbicides comprenant des antirétroviraux est celle de la possibilité de l'émergence de résistances du VIH à ces molécules. Le problème des résistances du VIH aux médicaments antirétroviraux est complexe. Cette fiche d'information a pour but de vous apporter des informations de base sur les résistances du VIH aux médicaments et sur la manière dont elles apparaissent.

Comment fonctionnent les antirétroviraux ?

Les antirétroviraux sont efficaces lorsqu'ils empêchent au VIH de fabriquer ses propres copies (donc de nouveaux VIH). Les personnes vivant avec le VIH prennent des antirétroviraux qui opèrent de différentes manières. Les médecins prescrivent des combinaisons d'antirétroviraux en fonction de celles qu'ils considèrent les plus efficaces pour leurs patients. Tous les antirétroviraux interviennent à des phases clé du cycle de vie du VIH et empêchent à celui-ci de se reproduire. Si le VIH ne peut pas se reproduire, sa quantité diminue dans l'organisme de la personne infectée.

Qu'est-ce que la « résistance aux médicaments » ?

La plupart des personnes séropositives sont infectées par la souche de VIH la plus courante dans la nature, à savoir la souche « sauvage » du VIH. Les antirétroviraux peuvent empêcher au virus « sauvage » de se reproduire. La résistance à un médicament apparaît quand le virus se transforme de manière à pouvoir poursuivre sa reproduction dans l'organisme d'une personne qui prend cet antirétroviral. On dit de ces virus transformés qu'ils sont « résistants aux médicaments » - ils résistent aux antirétroviraux et continuent de se multiplier et d'étendre l'infection.

Comment se produit la résistance aux médicaments ?

Tous les êtres vivants – plantes, animaux, personnes, et même le VIH – stockent de l'information sous la forme de matériel génétique. Ce à quoi ressemble un animal ou une personne dépend de l'information stockée dans son matériel génétique. On peut comparer les morceaux de matériel génétique à des perles colorées que l'on peut relier entre elles selon différents modèles. Chaque modèle est unique et détermine à quoi ressemble chaque être vivant. Copier le matériel génétique équivalait à fabriquer un nouveau collier de perles, à partir du modèle de la même couleur.

Concernant le VIH, le « collier » de matériel génétique est composé d'environ 10 000 perles colorées. Quand le VIH se reproduit, il fabrique de nouvelles copies de son matériel génétique. Cependant il ne fabrique pas toujours des copies parfaites de lui-même. De nombreuses petites erreurs peuvent se produire - par exemple, une perle bleue peut être remplacée par une perle rouge. On appelle ces erreurs des "mutations" et elles sont responsables de l'apparition de "souches mutantes". Elles se produisent naturellement et rendent le nouveau virus un peu différent de l'ancien virus.

Chez une personne infectée par le VIH qui ne prend pas d'antirétroviraux, des milliards de copies du virus sont fabriquées tous les jours. Les mutations se produisent au hasard. Plus la quantité de virus fabriqué est importante, plus forte est la probabilité d'apparition de « souches mutantes ». Les mutations sont un phénomène connu pour tous les virus (pas seulement le VIH). Généralement,

elles sont inoffensives chez l'hôte (la cellule infectée par le VIH). En fait, la plupart des mutations affaiblissent le VIH. Les souches mutantes du VIH sont souvent plus faibles que celles du virus sauvage. Mais de temps à autre, une mutation peut conférer au VIH une nouvelle capacité, par exemple celle de résister à certains médicaments.

Les antirétroviraux sont-ils eux-mêmes responsables des résistances du virus ?

Les mutations de résistance aux médicaments ne sont pas causées par les antirétroviraux eux-mêmes. Elles apparaissent de manière naturelle à mesure que le VIH se multiplie.

Quand une mutation crée une souche de VIH résistante, la personne chez qui ce phénomène se produit a deux types de virus dans son organisme. L'un d'eux est le virus sauvage qui est alors inhibé par un antirétroviral spécifique. L'autre est le virus « mutant » et résistant qui survit et se reproduit même en présence du médicament. Habituellement, si cette personne arrête de prendre le médicament, le virus résistant disparaît. Mais si elle poursuit ce traitement, le virus résistant devient dominant. Il s'ensuivra alors que la personne aura plus de virus résistant que de virus sauvage dans son organisme.

Imaginez par exemple une femme infectée par le VIH qui prend de l'AZT. Par hasard, elle développe une souche de virus résistante à l'AZT. Elle n'a aucune idée de ce qui se passe dans son organisme et elle continue à prendre le médicament. Celui-ci va alors continuer d'inhiber le virus sauvage dans l'organisme, mais pas les souches virales qui ont muté. Ainsi, le virus résistant continue de se multiplier, et bientôt, l'ensemble du virus présent dans l'organisme de cette femme sera résistant à l'AZT. A partir de ce moment, on dit que la femme a développé une résistance clinique du VIH. Le médicament ne va plus être efficace et continuer à le prendre n'aura aucun intérêt pour cette femme. Le même scénario se reproduit concernant les autres produits antirétroviraux.

Ce phénomène selon lequel les souches résistantes de VIH l'emportent sur les souches sauvages s'appelle la « sélection ». Ce ne sont pas les antirétroviraux eux-mêmes qui sont responsables de l'apparition des souches résistantes du VIH. Cependant le fait de continuer à prendre les médicaments crée les conditions de « sélection » de virus résistants aux médicaments – ou de domination de leurs « cousines », à savoir les souches de résistance sensibles aux médicaments.

Des résistances pourront-elles apparaître avec des microbicides composés d'antirétroviraux ?

Si une femme reste protégée du VIH en utilisant un microbicide à base d'antirétroviral, il ne peut y avoir de problèmes de résistance. Le VIH ne pénétrant pas dans son organisme, il ne peut y fabriquer ses propres copies, de sorte qu'aucun virus résistant ne peut apparaître. Mais les résistances aux médicaments pourraient représenter un problème pour les femmes qui :

1. Se font contaminer alors qu'elles utilisent un microbicide à base d'antirétroviral, soit par manque d'efficacité du produit, soit parce qu'il n'a pas été utilisé à chaque rapport sexuel, soit parce que ces femmes ont été contaminées par d'autres voies que sexuelles.
2. Utilisent des microbicides à base d'antirétroviraux alors qu'elles sont séropositives. Cela pourrait arriver avec des femmes qui ne se savent pas séropositives. Ou encore des femmes qui se savent infectées et qui utilisent un microbicide à base d'antirétroviral pour protéger leurs partenaires séronégatifs, ou se protéger elles-mêmes d'une surinfection. Dans les deux cas, ces femmes sont infectées par le VIH et leur virus va fabriquer ses propres copies dans leur organisme, et cette situation pourrait augmenter les risques d'apparition de VIH résistant aux médicaments.

Nous ne savons pas encore quelle quantité de médicament composant un microbicide sera absorbée par l'organisme des femmes qui les utiliseront. Les chercheurs tentent de répondre à cette question. Si une très faible quantité d'antirétroviral est absorbée, il se pourrait qu'il n'y en ait pas suffisamment dans l'organisme pour permettre la sélection de virus résistants aux médicaments. Mais si cette quantité est plus importante, elle pourrait détruire le virus sauvage tout en permettant

la domination progressive de tout virus résistant présent. Si cela arrive – et rien n’indique précisément que ce sera le cas – les femmes ne pourront plus bénéficier de la prise de l’antirétroviral en question. En effet, elles auront déjà des résistances à ce médicament.

Les études sur les microbicides à base d’antirétroviraux sont conçues pour protéger les femmes qu’elles recrutent. Au cours de leur participation, ces femmes devront se faire dépister pour le VIH tous les mois. Si elles se font infecter, elles devront arrêter d’utiliser le candidat microbicide. Ainsi, elles auront été exposées à l’antirétroviral contenu dans le microbicide pendant seulement un temps très court, ce qui devrait limiter les risques d’apparition et de domination de virus résistants dans leur organisme. Les chercheurs prévoient également de suivre de près les participantes qui sont infectées au cours des études, afin de vérifier si des souches résistantes de VIH apparaissent dans leur sang. Les militants considèrent que si cela se confirmait, ces femmes devraient recevoir des thérapies antirétrovirales de deuxième ligne, c'est-à-dire des antirétroviraux efficaces contre ces souches résistantes. Les chercheurs espèrent pouvoir offrir aux femmes porteuses de souches résistantes du VIH des thérapies de deuxième ligne mais les détails de cette prise en charge ne sont pas encore connus.

Nous ne savons pas si les résistances aux médicaments sont un problème à envisager dès l’instant où un microbicide à base d’antirétroviral sera développé et largement utilisé. Certaines personnes disent que les microbicides composés d’antirétroviraux devraient être délivrés sur ordonnance aux femmes séronégatives. C’est là un choix possible, mais il aurait pour conséquence de limiter l’accès aux microbicides à base d’antirétroviraux. Par ailleurs, il serait également difficile et onéreux de mettre en place un tel programme.

Points importants à ne pas perdre de vue :

1. Les mutations sont des erreurs dans les copies de lui-même que le VIH fabrique.
2. Certaines mutations permettent au VIH de se reproduire même en présence des antirétroviraux.
3. Si un virus résistant devient prédominant dans l’organisme, le médicament en question peut ne plus être efficace. Cette situation peut aussi réduire les options thérapeutiques pour cette personne.
4. Les résistances sont un phénomène courant chez les personnes séropositives sous traitement, mais elles peuvent être gérées par des changements de traitement.
5. Nous ne saurons pas si les microbicides composés d’antirétroviraux peuvent « sélectionner » des virus résistants à ces molécules tant que des recherches sur cette question n’auront pas été mises en place et n’auront pas abouti.
6. Les essais sur les microbicides composés d’antirétroviraux sont conçus pour protéger la santé et la sécurité des participantes avec une surveillance des résistances du VIH et des possibilités d’accès à des antirétroviraux efficaces pour ces femmes.