

Le traitement de l'infection par le VIH : le point en 2005

Treatment for HIV infection : 2005 recommendations

S. De Wit

Service des Maladies Infectieuses, Centre de Référence Sida-U.L.B., C.H.U. Saint-Pierre

RESUME

Grâce à l'efficacité de la thérapeutique, l'infection par le VIH est considérée aujourd'hui comme une pathologie chronique et doit bénéficier d'une prise en charge de longue durée.

Les effets indésirables de ces nouvelles dispositions comprennent le risque de survenue d'une résistance aux anti-rétroviraux ainsi que diverses complications métaboliques et cardiovasculaires. Diverses stratégies sont en cours d'évaluation pour améliorer l'efficacité thérapeutique, la tolérance aux polythérapies et la qualité de vie du patient.

En fait, la problématique actuelle majeure demeure le non accès aux traitements des populations économiquement faibles, surtout en Afrique.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 378-81

ABSTRACT

Following the recent improvement of efficacy of treatment regimens, HIV disease is now considered as a chronic infection needing long term therapy.

Potential for occurrence of resistance to antiretrovirals and long term side effects, particularly metabolic and cardiovascular complications, are the major constraints of this approach.

New strategies are currently under evaluation aiming to improve treatment efficacy and patient's quality of life.

The major challenge remains access to care in developing countries, particularly in Africa, where only a minority of patients have access to treatment today.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 378-81

Key words : *HIV disease, HIV infection, recommendations*

Depuis 1997, date d'arrivée des anti-protéases et de l'initiation de ce qu'on appelle aujourd'hui le HAART (*Highly Active Anti Retroviral Therapy*), le cours de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH a été considérablement modifié.

D'une pathologie mortelle à plus ou moins brève échéance, l'infection à VIH est devenue une maladie chronique qui, si elle est diagnostiquée au bon moment et bénéficie du traitement adéquat dans de bonnes conditions, a probablement peu d'influence sur l'espérance de vie des patients.

Il n'en est pas de même pour les patients qui ont déjà connu des épisodes infectieux de type opportuniste (patients déjà au stade Sida) chez qui des immuno-restaurations significatives peuvent être obtenues mais pour lesquelles le recul manque afin de juger de leur durée.

De même, pour les patients présentant d'autres pathologies et en particulier une co-infection par les virus des hépatites C ou B, la mortalité et la morbidité restent importantes en particulier en raison de l'accélération de l'évolution des pathologies associées.

Le principal défi auquel est confronté le médecin, et son patient, est le maintien dans la durée de la gestion thérapeutique d'une maladie chronique et en particulier, la gestion des effets secondaires à long terme dont on sait qu'ils représentent un enjeu majeur dans le cadre des thérapies anti-VIH et la cause majeure de la malobservance.

LES TRAITEMENTS AUJOURD'HUI

Les médicaments disponibles agissent sur différentes étapes du cycle de réplication virale depuis la pénétration du HIV dans la cellule-cible jusqu'au

bourgeoisement de nouveaux virions en passant par la *reverse transcriptase*, l'intégration du virus dans le noyau cellulaire et la production de pro-virus.

Jusqu'en 2003, les thérapies disponibles s'attaquaient presque exclusivement aux deux enzymes *reverse transcriptase* et *protéase*, c'est-à-dire sur des cibles intra-cellulaires.

L'année 2003 a vu la mise sur le marché aux USA d'une nouvelle classe de traitement visant à bloquer le virus à l'extérieur de la cellule. Ce nouveau médicament agissant par inhibition de la fusion des membranes virale et cellulaire est l'enfuvirtide (Fuzeon®), commercialisé en Belgique depuis 2004. Cette molécule représente un progrès important pour les patients porteurs de virus multi-résistants ; elle n'est d'ailleurs remboursée que pour ces patients. C'est un traitement lourd car il comporte deux injections sous-cutanées par jour.

Récemment deux nouvelles classes thérapeutiques sont apparues dans le domaine de la recherche clinique : il s'agit tout d'abord des inhibiteurs de CCR5, qui agissent également au niveau extra-cellulaire en inhibant l'étape de fixation du virus à la membrane cellulaire et donc l'étape qui précède directement l'activité du Fuzeon® (inhibiteur de fusion). Ces médicaments sont à prise orale en deux prises par jour et leurs efficacité et tolérance sont actuellement en cours d'évaluation. Une autre classe thérapeutique qui fait son apparition dans le champ de la recherche clinique est constituée par les inhibiteurs de l'*intégrase*, médicaments qui agissent en inhibant l'intégration du DNA viral dans le DNA cellulaire avant la phase de reproduction de nouveaux pro-virus.

Nous devrions donc disposer dans un avenir proche de cinq classes thérapeutiques agissant à cinq étapes différentes de la réplication virale :

- les inhibiteurs du corécepteur CCR5 ;
- les inhibiteurs de la fusion ;
- les inhibiteurs de la *reverse transcriptase*, classe thérapeutique la plus ancienne dont le représentant le plus connu est l'AZT (zidovudine - Retrovir®) ;
- les inhibiteurs de l'*intégrase* ;
- les inhibiteurs de la *protéase*, apparus en 1996-1997 et qui ont permis la mise sur pied des premières trithérapies, aujourd'hui le standard de référence du traitement.

QUAND INITIER UN TRAITEMENT ?

La stratégie actuelle tend à retarder autant que possible le début du traitement et ce afin de postposer les effets secondaires et d'éviter le développement des résistances au long cours. Cette approche permet également aux patients de mieux se préparer à la fois pratiquement et psychologiquement avant de s'engager dans un traitement à long terme.

Les recommandations d'aujourd'hui sont :

- de traiter tout patient symptomatique (amaigrissement,

diarrhée, candidose ou toute infection ou cancer opportuniste lié à l'immuno-déficience)

- chez le patient asymptomatique, de baser la décision thérapeutique sur le niveau de lymphocytose CD4 et d'initier le traitement à partir du moment où le patient se trouve dans la zone comprise entre 200 et 350 T4. Dans cette zone, on traitera précocement le patient avec haute charge virale et chute rapide des CD4 ; on pourra retarder l'initiation de traitement si la charge virale est faible ou si la cinétique des CD4 n'est pas préoccupante. La charge virale n'est donc plus considérée comme un critère d'institution du traitement mais plutôt comme un facteur pronostique permettant d'évaluer l'évolution ultérieure de la lymphocytose CD4.

Les traitements actuels permettent d'obtenir une suppression virale chez plus de 80 % des patients. Lorsque ce résultat n'est pas obtenu, il s'agit le plus généralement de problèmes d'observance. Une observance de 90 à 95 % est requise afin d'obtenir l'arrêt de la réplication virale et rendre la charge virale indétectable (moins de 50 copies d'ARN par ml de plasma). Lorsque la réplication virale n'est pas bien contrôlée, le risque de résistance apparaît ; en effet, sous pression thérapeutique suboptimale, des mutants résistants peuvent être sélectionnés qui remplaceront progressivement la population de virus sensibles au départ. Le patient devient alors résistant voire multirésistant si ces mutations concernent plusieurs classes thérapeutiques et l'on peut être dans ce cas, rapidement amené à imposer des traitements lourds (inhibiteur de la fusion, inhibiteur de CCR5, inhibiteur de l'*intégrase*).

A côté de ces problèmes de mauvaise observance qui expliquent la majorité des échecs thérapeutiques, il faut signaler la prévalence dans la communauté d'un certain nombre de patients qui sont d'emblée contaminés par des souches résistantes ; il s'agit là de patients dont le partenaire-source présentait des mutations de résistance qui ont été transmises au moment de la contamination. Dans ces cas, un virogramme réalisé précocement permettra de documenter les mutations et d'orienter au mieux l'attitude thérapeutique.

Enfin, rappelons-nous que le virus VIH1 n'est pas unique mais que de nombreux sous-types sont aujourd'hui décrits. Les données actuellement disponibles suggèrent que la réponse thérapeutique de ces différents sous-types n'est pas différente mais il est possible que les profils de résistance développés sous traitement par chaque sous-type puissent être hétérogènes. Ceci pourrait être particulièrement relevant lorsque le traitement sera accessible dans les pays en voie de développement où des sous-types différents du sous-type occidental sont largement majoritaires.

LES CONTRAINTES DU TRAITEMENT

On peut distinguer deux types de patients :

- Les patients traités depuis de nombreuses années

qui ont été exposés à des traitements suboptimaux par mono ou bithérapie et qui ont donc développé des mutations de résistance. Aujourd'hui, ces patients doivent être traités par des traitements plus lourds permettant de contourner ces problèmes de résistance. Ces multithérapies aux effets secondaires significatifs restent très contraignantes et source de malobservance.

- Les patients nouvellement diagnostiqués et traités, qui bénéficient de schémas considérablement allégés ; des schémas à une prise par jour sont disponibles aujourd'hui avec un nombre limité de comprimés et des profils de tolérance nettement améliorés. Cette tendance va se confirmer dans l'avenir avec la mise à disposition de combinaisons fixes de médicaments dans une seule gélule, améliorant ainsi le confort de vie des patients.

Quoique allégés, les traitements actuels continuent à exiger des prises quotidiennes et un traitement pris de manière imparfaite peut se révéler pire que l'absence de traitement. En effet dans ces conditions, des mutations de résistance peuvent survenir, réduisant les possibilités thérapeutiques. D'autre part, le patient doit se soumettre à des contrôles biologiques réguliers afin d'évaluer l'efficacité du traitement et d'en dépister les éventuels effets indésirables. Ceux-ci se présentent surtout en début de traitement sous forme de fatigue, maux de tête, troubles digestifs, allergies, etc. D'autres effets peuvent survenir à plus long terme, essentiellement les complications métaboliques : modification du profil lipidique avec augmentation des triglycérides et du cholestérol et modification de la répartition des graisses avec syndrome de lipodystrophie associant à des degrés divers des atrophies graisseuses périphériques (membres, visage, etc.) et des accumulations graisseuses au niveau de l'abdomen, des seins et de la nuque (bosse de bison). Ces anomalies métaboliques, biologiques et cliniques ont un impact sur le risque cardiovasculaire, accru en fonction de la durée d'exposition au traitement anti-rétroviral. Cependant, il faut rappeler que le bénéfice de ces multithérapies est largement supérieur aux complications cardiovasculaires et métaboliques. Il faut donc tenter de mettre sur pied des stratégies et des molécules qui permettent de maintenir le bénéfice des multithérapies tout en limitant au maximum leurs effets indésirables.

QUELLE STRATEGIE POUR L'AVENIR ?

Appliqués dans de bonnes conditions, au bon moment et avec le suivi adéquat, les traitements actuels procurent probablement aux patients qui initient leur traitement aujourd'hui une espérance de vie proche de la normale pour autant que leur observance au traitement soit bonne. Qu'est-ce que cela représente concrètement ? Prenons l'exemple d'une patiente de 35 ans qui initie un traitement et pour qui ce traitement devenu relativement léger aujourd'hui se passe bien. Au bout de quelques mois, son immunité est corrigée, sa charge virale est devenue indétectable. Elle a une espérance de vie de 75 à 80 ans : va-t-on lui donner

des antiviraux pendant 40 ans ?

Le projet SMART (*Strategic Management of Anti-Retroviral Therapy*), la plus vaste étude jamais menée dans le domaine du VIH, tente de répondre à cette question.

- Deux stratégies à long terme y sont comparées :
- la stratégie actuelle qui a pour objectif de rendre le virus indétectable par un traitement continu (stratégie de suppression virale) ;
 - une stratégie de traitement basée uniquement sur le niveau de lymphocytes T4, et dont l'objectif est de maintenir le niveau immunologique au-dessus de la zone à risque, sans tenir compte de la charge virale. En pratique, le patient interrompt son traitement tant que ses T4 sont supérieurs à 250 et ne le reprend que lorsque ses lymphocytes T4 passent en dessous de cette valeur et qu'il n'a pas de symptômes. Le traitement est à nouveau réinterrompu lorsque le taux de T4 passe au-dessus de 350 (stratégie d'épargne thérapeutique).

Le patient est donc traité de manière intermittente avec pour objectif le maintien d'une situation immunologique satisfaisante tout en réduisant au maximum le temps d'exposition au traitement et en espérant ainsi réduire les effets indésirables à long terme. Sur les 6.000 patients prévus, 3.500 ont, à ce jour, été enrôlés dans l'étude. Le comité indépendant chargé de sa surveillance n'a pas détecté jusqu'à présent de différence d'évolution entre les deux groupes mais la durée de suivi est trop courte pour affirmer que la nouvelle stratégie pourra être un jour recommandée.

Il est clair que si cette stratégie s'avère efficace sans que des problèmes collatéraux ne surviennent (de type émergence de résistance ou autre), elle permettra une modification fondamentale de la prise en charge de l'infection à VIH et représentera potentiellement une perspective extrêmement intéressante, en particulier pour les pays à ressources limitées où elle pourrait permettre une réduction des coûts liés au traitement.

A côté de cette étude se poursuivent également des recherches concernant le renforcement de l'immunité par l'administration d'interleukines. A cet égard, plusieurs protocoles sont actuellement en cours avec l'interleukine 2 qui agit en stimulant la production de CD4. On ne peut à ce jour rien conclure quant à l'efficacité clinique de cette approche et en particulier, quant à la possibilité que des schémas intermittents d'interleukine puissent soutenir la stratégie d'épargne thérapeutique décrite ci-dessus en maintenant le niveau de CD4 à un niveau satisfaisant sans l'intervention des antirétroviraux.

Enfin, les recherches de vaccin tant prophylactique que thérapeutique se poursuivent ; les résultats actuellement disponibles sont relativement décevants et tous les experts s'accordent à penser qu'il faudra encore 10 à 15 ans de recherches pour disposer d'un tel vaccin.

CONCLUSION

L'infection par VIH est maintenant devenue une infection chronique dont le principal défi est la gestion à long terme du traitement en ce qui concerne l'efficacité (et *a contrario* le développement de résistance) et le profil de tolérance (en particulier, les complications métaboliques et cardiovasculaires).

Diverses stratégies sont à l'étude actuellement afin de concilier au mieux l'efficacité thérapeutique et la qualité de vie du patient. Le principal défi reste malgré tout l'accès aux soins dans les pays à forte endémie et en particulier sur le continent africain où seule une minorité de patients bénéficie actuellement du traitement minimal.

En terme collectif, c'est là que tous les efforts devraient maintenant être portés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS *et al* : Treatment for adult HIV infection : 2004 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2004 ; 14 : 266-8
2. Wood E, Hogg RS, Harrigan PR, Montaner JS : When to initiate antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults : a review for clinicians and patients. Lancet Infect Dis 2005 ; 5 : 407-14

3. Reynes J : New antiretroviral treatment modalities. Presse Medicale 2005 ; 34 (Suppl 10) : 1S23-30
4. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D *et al* : Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. N Engl J Med 2003 ; 348 : 2186-95
5. Costagliola D, Potard V, Duvivier C *et al* : Impact of newly available drugs on clinical progression in patients with virological failure after exposure to three classes of antiretrovirals. Antiviral Therapy 2005 ; 10 : 563-73
6. Vandamme AM, Sonnerborg A, Ait-Khaled M *et al* : Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. Antiviral Therapy 2004 ; 9 : 829-48

Correspondance et tirés à part :

S DE WIT
C.H.U. Saint-Pierre
Service des Maladies Infectieuses
Centre de Référence Sida-U.L.B.
Rue Haute 322
1000 Bruxelles

Travail reçu le 7 juillet 2005 ; accepté dans sa version définitive le 19 août 2005.