

## Revue des antirétroviraux de l'ère du SIDA à nos jours

*Anti-retrovirals: from AIDS to asymptomatic HIV infection*

HENRARD S. et GOFFARD J.-C.

Centre de Référence VIH, Département de Médecine interne, H.U.B – Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

### RÉSUMÉ

Si l'infection par le VIH a engendré de nombreux décès depuis le début de l'épidémie, l'évolution spectaculaire des antirétroviraux a permis de changer radicalement son pronostic. Malgré un vieillissement précoce et la survenue de cancers plus sévères, l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH sous traitement flirte néanmoins avec celle de la population générale. Alors que les nombreuses options thérapeutiques nous permettent de personnaliser le traitement de chaque patient, la guérison du VIH et la mise au point d'un vaccin continuent quant à elles de défier la communauté scientifique.

Rev Med Brux 2025 ; 46: 385-389

Mots-clés : VIH, anti-rétroviraux, PrEP, guérison, vaccin

### ABSTRACT

While HIV infection has caused many deaths since the beginning of the epidemic, the improvement of antiretroviral therapy has dramatically changed its prognosis. Despite early aging and the occurrence of more severe cancers, the life expectancy of people living with HIV under treatment is now approaching that of the general population. If therapeutic options allow treatment personalization, HIV cure and the development of a vaccine continue to challenge the scientific community.

Rev Med Brux 2025 ; 46: 385-389

Keywords : AIDS, HIV infection, antiretroviral therapy



**Vous étiez inscrit au congrès ?  
SCANNEZ ce QR-Code pour accéder  
aux diapositives des présentations**

Si vous n'avez pas pu assister au congrès, retrouvez ces séances en e-learning (avec accréditation INAMI)

Plus d'infos sur notre site internet : <https://www.amub-ulb.be/evenement/59e-congres-de-l-amub>

## HISTORIQUE DES PREMIÈRES THÉRAPIES ANTIRÉTROVIRALES

Depuis le début des années '80, l'infection par le VIH a fait l'objet de grandes avancées thérapeutiques permettant de mener une vie normale. Cependant, aucun traitement curatif n'a été validé à ce jour.

Les premières années furent marquées par une maladie inévitablement mortelle des suites d'infections opportunistes sévères et de cancers traduisant l'état de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Il faudra attendre quelques années pour voir apparaître le retrovir® (AZT), premier antirétroviral agissant sur la réplication du virus, qui n'a malheureusement pas pu éviter l'évolution vers le SIDA<sup>1</sup>. Utilisé en monothérapie, ce traitement a conduit à l'émergence de nombreuses résistances<sup>2</sup>. En 1996, la trithérapie antirétrovirale empêche efficacement la réplication du virus et permet de restaurer la fonction immunitaire<sup>3</sup>. Dès ce moment, l'infection par le VIH menant inexorablement au SIDA, prend le chemin de la maladie chronique avec une espérance de vie proche de la normale telle que nous la connaissons aujourd'hui. Cependant, les combinaisons d'antirétroviraux (cARV) d'aujourd'hui sont bien différentes des premières combinaisons. Ces dernières étaient responsables de nombreuses complications et d'effets secondaires. Dans ce contexte, la lipodystrophie a stigmatisé les patients en altérant leur apparence physique. La toxicité neurologique de certains cARV pouvaient conduire à des états de dépression voire de psychose alors que les troubles digestifs altéraient considérablement la qualité de vie. L'insuffisance rénale et les hépatites faisaient partie des complications fréquentes. De plus, le nombre élevé de comprimés à prendre par jour a rendu l'adhérence quotidienne au traitement quasi impossible. L'inconfort de ces premières combinaisons a contribué à l'émergence de nombreuses résistances dont l'impact sur l'efficacité variait selon les classes thérapeutiques. En raison de la lourdeur du traitement, il semblait impensable de le maintenir sur de longues durées, raison pour laquelle le traitement combiné n'était introduit que lorsque l'état de SIDA était atteint.

## VIH ET COMORBIDITÉS

L'absence de contagiosité une fois la charge virale indétectable entre couples sérodiscordants hétérosexuels et homosexuels est ensuite démontrée en 2011 dans les études PARTNER 1 et 2<sup>4,5</sup>. En 2014, l'étude START démontre l'impact positif sur les comorbidités liées au SIDA ainsi que la mortalité toute cause confondue<sup>6</sup>. La communauté scientifique et médicale se rend à l'évidence d'une nécessité absolue de donner la trithérapie antirétrovirale dès que le diagnostic d'infection par le VIH est posé. Cette période concorde également avec la mise sur le marché des premières trithérapies en un seul comprimé, ce qui facilitera l'instauration rapide et l'adhérence au traitement. Une nouvelle histoire commence, on ne s'inquiète plus de traiter des infections opportunistes sévères, mais on se confronte

aux problématiques liées à un vieillissement précoce. Nos patients sont redevenus immunocompétents mais l'impossibilité d'éliminer le virus des réservoirs de l'organisme engendre de l'inflammation chronique qui provoque à son tour de l'athéromatose précoce, des cancers prématurés, des troubles neurocognitifs, de l'immunosénescence ou de l'insuffisance rénale. On assiste également au développement d'un syndrome métabolique sous traitement. On passe de la cachexie du SIDA (*wasting syndrome*) à la surcharge pondérale et à l'émergence d'un profil métabolique avec un risque cardio-vasculaire élevé. En plus de l'évaluation des réponses immunitaires, de la charge virale et du dépistage des infections sexuellement transmissibles, le travail du médecin se concentre donc aussi sur la prévention cardiovasculaire et du diabète, la prise en charge de la ménopause précoce et le dépistage anticipé des cancers plus précoces et agressifs que dans la population générale. Les premiers patients gériatriques infectés par le VIH font leur apparition avec une fragilité majorée par rapport à la population générale nécessitant la mise en place d'un trajet de soins spécifique plus précocement<sup>7</sup>. La survenue des complications dépend de l'origine ethnique, de la durée de l'infection, du nombre d'années sans traitement efficace et des antécédents personnels rendant chaque patient unique. Le choix de l'antirétroviral est donc spécifique du profil du patient. C'est dans ce nouveau paradigme que nous évoluons. Les options thérapeutiques sont toujours grandissantes en termes de combinaisons moléculaires et de mode d'administration. Le temps révolutionnaire de la trithérapie en un seul comprimé fait place à la bithérapie antirétrovirale, allègement thérapeutique qui se décline par voies orale et injectable.

## CHOIX DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL COMBINÉ

La trithérapie classique reste cependant majoritaire et consiste classiquement en une association de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à laquelle s'ajoute soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), un inhibiteur de la protéase boostée (IP) ou un inhibiteur de l'intégrase (II) (tableau). Parmi ces 3 dernières classes thérapeutiques, d'importantes améliorations en termes de tolérance, de toxicité et de robustesse vis-à-vis de l'émergence de résistances ont été réalisées ces 15 dernières années. La rilpivirine et la doravirine sont les deux INNTI de choix dans les associations les plus récentes, remplaçant le stocrin, trop toxique pour le système nerveux central, et la viramune hépatotoxique. En ce qui concerne les anti-protéases, le darunavir boosté par le ritonavir est le plus utilisé malgré de nombreuses interactions médicamenteuses. Finalement, la classe des « II » a connu de grandes améliorations, visant à réduire l'émergence de résistances surtout lorsque l'adhérence au traitement n'est pas optimale. Les II de dernière génération, comme le dolutégravir, le bictégravir et le cabotégravir, sont devenus les traitements de premiers choix généralement associés

Pipeline de traitement antirétroviraux disponibles en Belgique.

Classe d'antirétroviraux	Molécules	Nom commercial
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)	Emtricitabine (FTC) Ténofovir disproxil (TDF) Ténofovir alafenamide (TAF) Lamivudine (3TC) Abacavir (ABC) Zidovudine (AZT)	Emtriva (FTC)  Epivir (3TC) Ziagen (ABC) Rétrovir (AZT)
Inhibiteurs Non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Efavirenz (EFV) Rilpivirine (RPV) Doravirine (DOR) Etravirine (ETR)	EFV/3TC/FTC Edurant (RPV) Pifeltro (DOR) Intelence (ETR)
Inhibiteur d'intégrase (INI)	Raltegravir (RAL) Dolutegravir (DTG) Cabotegravir (CAB) Bictégravir (BIC) Elvitegravir (EVG)	Isentress (RAL) Tivicay (DTG) Vocabria (CAB) IM
Inhibiteurs de la protéase (IP)	Darunavir (DRV) Darunavir/cobicistat (DRV/c) Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Atazanavir (ATV) Aptivus (TPV) Telzir (FPV) Invirase (SQV) Norvir (RTV ou r)	Prezista (DRV) Rezolsta (DRV/c) Kaletra (LPV/r) Reyataz (ATV)
Inhibiteur de l'entrée (IE)	Maraviroc (MVC)	Celsentri (MVC)
Inhibiteur de l'attachement (IA)	Fostemsavir	Rukobia
Associations		Truvada (3TC/FTC) Kivexa (ABC/3TC) Combivir (AZT/3TC) Eviplera (RPV/FTC/TDF) Odefsey (RPV/FTC/TAF) Delstrigo (DOR/3TC/TDF) Biktarvy (BIC/FTC/TAF) Triumeq (DTG/ABC/3TC) Dovato (3TC/DTG) Juluca (RPV/DTG) Genvoya (EVG/c/FTC/TAF) Symtuza (DRV/c/FTC/TAF) Vocabria+rekambys (CAB+RPV IM)

à deux INTI comme dans le biktarvy© ou le triumeq©. Ils sont aussi utilisés en bithérapie avec un INTI comme la lamivudine dans le dovato©, un INNTI comme la rilpivirine dans le juluca© ou en bithérapie injectable intramusculaire avec la rilpivirine et le cabotegravir. Du côté des INTI, la nouvelle formulation du ténofovir TDF en ténofovir TAF favorisant une concentration davantage intracellulaire que plasmatisque a permis de se débarrasser des effets néphrotoxiques et du risque majoré d'ostéoporose<sup>8</sup>. Cependant, cette dernière formulation pourrait favoriser la prise de poids surtout en association avec le dolutegravir<sup>9</sup>. Les inhibiteurs de l'entrée du virus à l'intérieur de la cellule, comme le maraviroc, sont occasionnellement utilisés dans des cas précis de résistance.

## ANTIRÉTROVIRAUX EN DÉVELOPPEMENT

Dans le domaine de la recherche, de nombreuses molécules, dont l'utilisation est réservée aux patients présentant de nombreuses résistances aux trithérapies classiques, sont en développement. On retiendra d'une part le Sunlenca©, le lenacapavir, un inhibiteur de la capsid qui s'administre tous les 6 mois en sous cutané et qui fait l'objet de nombreuses associations notamment avec le bictégravir<sup>10</sup>. D'autre part, le rukobia, un inhibiteur de la fusion des membranes, qui se prend par voie orale en deux prises par jour est déjà disponible sur le marché. Par ailleurs, de nombreux autres traitements sont en cours d'évaluation. Par exemple, le MK-8527, un inhibiteur de la translocation de la transcriptase inverse en prise hebdomadaire est actuellement étudié en association avec le lenacapavir

(NCT05052996). Le GS-1720, un nouveau « II », a des propriétés pharmacocinétiques permettant une administration hebdomadaire et pourrait également être combiné avec le lénacavir pour des traitements à longue durée d'action (NCT06613685). Le cabotégravir à très longue durée d'action est également en cours d'évaluation pour une administration tous les 4 mois (NCT06223369).

Finalement, plusieurs études dites de guérison fonctionnelle sont en cours. Le concept de guérison fonctionnelle repose sur le principe d'arrêt du cARV puis d'administration dans le même temps des traitements efficaces en intraveineux pour maintenir une charge virale indétectable sur une longue durée sans devoir reprendre de cARV au quotidien. Des combinaisons d'anticorps monoclonaux neutralisants à large spectre, tels que le Teropavimab (TAB) et le Zinlirvimab (ZAB), en combinaison avec le lénacavir par exemple, ont montré leur capacité à maintenir la charge virale indétectable sans traitement antiviral de fond pendant plusieurs mois (*data unpublished*). D'autres études de phase 3, associant des anti-PD1 avec des anti-intégrines, sont en cours (NCT06032546). L'effort scientifique se concentre actuellement plus volontiers sur la guérison fonctionnelle que sur les études de guérison stérilisante. Les expériences de guérison d'abord avec l'étude Visconti<sup>11</sup> puis des personnes vivant avec les VIH atteintes d'une leucémie myéloïde aiguë, ont apporté beaucoup d'espoir sur une possible guérison du VIH. En effet, la greffe de cellules souches hématopoïétiques issue d'un donneur CCR5 muté, récepteur indispensable à l'attachement du VIH à la surface du lymphocyte CD4+, a permis la guérison chez plusieurs patients dont le patient de Berlin<sup>12</sup>. Cependant, l'étape indispensable d'aplasie médullaire avant une greffe de cellules souches demeure une approche trop dangereuse pour des patients dont l'espérance de vie est quasiment normalisée sous cARV. Les études qui travaillent actuellement sur la guérison s'attachent plutôt à anéantir le réservoir viral. Par exemple, l'essai EBT 101 s'attaque à l'ADN proviral des réservoirs en coupant certaines portions par la méthode CRISPR- Cas9 (Cinicaltrials.gov Study of EBT-101 in Aviremic HIV-1 Infected Adults on Stable ART).

D'autres méthodes, comme celles qui réveillent le virus latent des réservoirs pour ensuite le détruire<sup>13</sup> ou celles qui bloquent sa réactivation pour le verrouiller ensuite dans un état épigénétiquement inactif se sont montrées encourageantes<sup>14</sup>.

## PRÉVENTION

En matière de prévention de la contamination, la prophylaxie de pré-exposition (PrEP) a démontré dès 2010, son efficacité. Elle consiste en une bithérapie qui associe deux INTI (3TC+TDF). Si l'efficacité chez les hommes ayant du sexe avec les hommes (HSH) a largement été démontrée<sup>15</sup>, les résultats chez les femmes hétérosexuelles d'Afrique subsahariennes sont décevants, identifiant la difficulté d'adhérence comme explication<sup>16</sup>. Depuis 2017, la PrEP est remboursée en Belgique pour les publics à risque et connaît un essor immense avec près de 10.000 utilisateurs en Belgique en 2024, essentiellement des HSH selon Sciensano. La PrEP est actuellement délivrée par les centres de référence VIH alors que de nombreux généralistes manifestent un intérêt croissant pour le suivi des utilisateurs. A ce jour, les dispositifs de PrEP se multiplient, avec par exemple, le cabotégravir injectable autorisé en France, et plus récemment, le lénacavir avec des résultats prometteurs y compris chez les femmes, le problème d'adhérence étant solutionné grâce à une administration injectable en sous cutané deux fois par an<sup>17</sup>. Seule la PrEP orale est remboursée en Belgique à ce jour.

Bien qu'un effort soutenu dans le domaine de la recherche soit déployé, la mise au point d'un vaccin efficace contre le VIH demeure un défi complexe. Plusieurs raisons expliquent cette difficulté, avec entre autres, la grande variabilité génétique du VIH et son tropisme pour le système immunitaire. Depuis les années '90, plusieurs études de grande envergure, utilisant des protéines virales avec des vecteurs variables, ont été menées et se sont soldées par un échec en termes d'efficacité, allant de l'absence complète de protection dans les études VAX 003/004, HVTN 702/705 à des taux modestes dans l'étude RV 144<sup>18-20</sup>. Récemment, l'étude Mosaico (HVTN 706), menée au sein de populations HSH en Europe et aux USA, a dû être arrêtée prématurément pour inefficacité. Actuellement, des études prometteuses de phase 1 visant la production d'anticorps neutralisants à large spectre<sup>21</sup> et/ou utilisant la technique de l'ARN messenger ont montré des résultats prometteurs (NCT05414786).

## CONCLUSION

Après plus de quarante années d'épidémie, l'infection par le VIH est passée d'une maladie mortelle à court terme à une maladie chronique avec une espérance de vie quasiment normalisée. Les dernières innovations thérapeutiques permettent l'introduction d'un traitement adapté aux besoins individuels alors que nous sommes aux portes de la guérison fonctionnelle. Il faudra cependant se montrer encore patients avant d'apercevoir la guérison définitive ou la mise au point d'un vaccin efficace.

**Conflits d'intérêt : néant**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, St Clair MH, Lehrman SN, Gallo RC *et al.* 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82(20):7096-100.
2. Brehm JH, Scott Y, Koontz DL, Perry S, Hammer S, Katzenstein D *et al.* ; AIDS Clinical Trials Group Study 175 Protocol Team. Zidovudine (AZT) monotherapy selects for the A360V mutation in the connection domain of HIV-1 reverse transcriptase. *PLoS One.* 2012;7(2):e31558.
3. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B *et al.* A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA.* 1998;279(12):930-7.
4. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, *et al.* PARTNER Study Group. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy: the PARTNER study. *JAMA.* 2016; 316(2):171-81.
5. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, *et al.*; PARTNER Study Group. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *The Lancet.* 2019;393(10189):2428-38.
6. INSIGHT START Study Group; Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S *et al.* Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(9):795-807.
7. Kehler DS, Milic J, Guaraldi G, Fulop T, Falutz J. Frailty in older people living with HIV: current status and clinical management. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):919.
8. Wang H, Lu X, Yang X, Xu N. The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(41):e5146.
9. Venter W, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M *et al.* Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *NEJM* 2019 ; 381(9):803-815.
10. Mounzer K, Slim J, Ramgopal M, Hedgcock M, Bloch M, Santana J, *et al.* Efficacy and safety of switching to daily bicitegravir plus lenacapavir in people with HIV-1: A randomized, open-label, multicenter phase 2 study (ARTISTRY-1). *Clinical Infectious Diseases* 2023.
11. Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecuroux C *et al.* ; ANRS VISCONTI Study Group. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog.* 2013;9(3):e1003211.
12. Hütter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Müssig A, Allers K *et al.* Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2009;360(7):692-8.
13. Sengupta S and Siliciano R. Targeting the latent reservoir for HIV-1. *Immunity* 2018; 48(5) :872-895
14. Pellaers A, Janssens J, Wils L, Denis A, Bhat A, Van Belle S *et al.* BRD4 modulator ZL0580 and LEDGINs additively block and lock HIV-1 transcription. *Nat Commun* 2025 ; 16 (1) :4226.
15. Molina JM, Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C, *et al.* On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *NEJM.* 2015;373:2237-46.
16. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, *et al.* Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *NEJM.* 2012;367:411-22.
17. Bekker LG, Das M, Abdool Karim Q, Ahmed K, Batching J, Brumskine W *et al.* Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women. *NEJM.* 2024;391:1179-92.
18. Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M, Heyward W, Martin M, van Griensven F *et al.* ; Bangkok Vaccine Evaluation Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis.* 2006;194(12):1661-71.
19. Gray GE, Bekker LG, Laher F, Malahleha M, Allen M, Moodie Z, *et al.* Vaccine Efficacy of ALVAC-HIV and Bivalent Subtype C gp120-MF59 in Adults. *NEJM.* 2021;384:1089-100.
20. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, *et al.* Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand. *NEJM.* 2009;361:2209-20.
21. Leggat DJ, Cohen KW, Willis JR, Fulp WJ, deCamp AC, Kalyuzhnyi O *et al.* Vaccination induces HIV broadly neutralizing antibody precursors in humans. *Science* 2022 ;378(6623).

*Travail reçu le 15 mai 2025 ; accepté dans sa version définitive le 20 juin 2025.*

AUTEUR CORRESPONDANT :

S. HENRARD

H.U.B -Hôpital Erasme

Département de Médecine interne - Centre de Référence VIH

Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles

E-mail : sophie.henrard@hubruxelles.be