

KEYWORDS:

AIDS  
HAART  
HIV  
STRUCTURED TREATMENT  
INTERRUPTIONS

## Traitement de l'infection HIV: où en sommes-nous?

Pr Robert Colebunders, Institut de Médecine Tropicale, Antwerpen

Ces dernières années, des progrès considérables ont été réalisés au niveau du traitement de l'infection HIV. Le grand changement s'est produit en 1996, lorsque des antiviraux d'une nouvelle classe, les inhibiteurs de protéase, ont été testés en association avec deux analogues nucléosidiques. Ce traitement est appelé HAART (*Highly Active Antiretroviral Treatment*: thérapie antirétrovirale hautement active). Cette thérapie combinée a permis de réduire très rapidement la quantité de virus dans le sang à un niveau non détectable (< 50 copies/ml de plasma), trois à six mois après le commencement de la thérapie.

De nombreux patients, autrefois sévèrement atteints par le SIDA, ont pu reprendre leur travail et ont à présent de nouvelles perspectives d'avenir.

Grâce au traitement HAART, la qualité de vie des personnes atteintes du virus HIV s'est considérablement améliorée. De nombreux patients, autrefois sévèrement atteints par le SIDA, ont pu reprendre leur travail et ont à présent de nouvelles perspectives d'avenir. Le nombre d'hospitalisations pour infection HIV (y compris en Belgique) a diminué de façon spectaculaire, de même que la mortalité par SIDA. Les patients qui meurent encore du SIDA aujourd'hui sont généralement des patients qui ne se savaient pas infectés par le virus HIV et chez lesquels le diagnostic a été posé très tardivement, lors d'une complication grave susceptible d'être fatale. Il s'agit aussi parfois de patients qui refusent de suivre un traitement HAART.

Par ailleurs, ce traitement a permis de réduire considérablement les risques de transmission du virus HIV de la mère à l'enfant durant la grossesse et l'accouchement. Ce risque d'infection de l'enfant par sa mère est actuellement de moins de 2%, pour autant que le traitement HAART soit commencé au cours de la grossesse et que l'allaitement soit exclu.

Nous disposons maintenant de trois classes de thérapies antirétrovirales (ARV) qui font actuellement l'objet d'un remboursement en Belgique (Tableau 1).

### Quand commencer un traitement HAART?

Dès que le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup>, il y a un risque de développement d'infections opportunistes ou de malignités. Si un traitement HAART est commencé chez un patient présentant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100 copies/ml de plasma, il faut parfois attendre très longtemps avant que des valeurs CD4 normales ne puissent être à nouveau atteintes; chez certains patients, cela ne se produit même jamais. Il est donc important de commencer le traitement HAART bien à temps, surtout si le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup>, voire un peu plus tôt encore. Si le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 350/mm<sup>3</sup>, le traitement n'est généralement pas indiqué, car les avantages du traitement HAART ne contrebalancent pas les inconvénients (effets secondaires). Si le taux de lymphocytes CD4 se situe entre 250 et 350/mm<sup>3</sup>, le traitement doit être envisagé selon les plaintes éventuelles du patient, la vitesse à laquelle le taux de lymphocytes CD4 diminue, la charge virale et la motivation du patient à l'égard du traitement. La plupart des experts en matière de SIDA continuent à préconiser le traitement HAART durant la phase aiguë de l'infection HIV. Chez ces patients, le traitement ne doit toutefois pas être, comme

Il est donc important de commencer le traitement HAART bien à temps, surtout si le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à  $200/\text{mm}^3$ , voire un peu plus tôt encore.

La charge virale est, par ailleurs, le meilleur paramètre pour suivre l'efficacité de la combinaison antivirale.

On ne s'explique pas non plus la façon dont le traitement HAART provoque certains effets secondaires, comme la lipodystrophie.

auparavant, poursuivi "à vie", mais peut par exemple être stoppé après 6 à 12 mois (selon la réponse à la thérapie).

### Contrôle du traitement HAART

Au cours des dernières années, des progrès importants ont également été réalisés au niveau de la recherche de paramètres de laboratoire, afin de mieux suivre l'efficacité des thérapies antivirales. Le taux de lymphocytes CD4 indique la mesure dans laquelle le patient risque de développer des complications liées au virus HIV. La charge virale est, par ailleurs, le meilleur paramètre pour suivre l'efficacité de la combinaison antivirale. Si le traitement ne fait pas du tout ou pas suffisamment baisser la charge virale, son efficacité est jugée insuffisante. Ce manque d'efficacité peut s'expliquer par une éventuelle résistance, un taux trop faible d'un ou plusieurs antiviraux en raison d'une interaction avec d'autres médicaments ou par un mauvais suivi du traitement par le patient.

Des déterminations de la résistance doivent être effectuées dès que la charge virale s'élève à plus de 1.000 copies/ml de plasma et que cette hausse ne peut pas être clairement expliquée (par exemple, une mauvaise observance thérapeutique). La thérapie antivirale doit être adaptée en fonction du résultat de l'étude de la résistance. Les taux sanguins d'antiviraux peuvent également être déterminés. Cette étude s'avère particulièrement pertinente lors d'un traitement par inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et inhibiteurs de la protéase. Les taux sanguins de ces antiviraux peuvent être très différents d'un patient à l'autre, par exemple suite à une diarrhée et une mauvaise absorption ou en raison d'une interaction avec d'autres médicaments.

### Effets secondaires

Le traitement HAART présente des effets secondaires spécifiques aux classes et aux produits (Tableau 2). Les effets secondaires des thérapies antivirales, plus particulièrement à long terme, sont encore méconnus. Il est plus que probable que la prise prolongée d'inhibiteurs de protéase présente un risque cardiovasculaire accru, mais l'ampleur de ce risque reste inconnue.

On ne s'explique pas non plus la façon dont le traitement HAART provoque certains effets secondaires, tels que la lipodystrophie, tout comme on ignore toujours comment prévenir ou traiter ces effets secondaires.

### Résistance à une thérapie antivirale

Les traitements HAART restent des thérapies complexes pour le patient. Souvent, l'observance thérapeutique n'est donc pas optimale, ce qui peut favoriser le développement d'une résistance.

En Belgique, nous disposons en fait de 11 médicaments antirétroviraux remboursés par l'assurance maladie, mais ils appartiennent seulement à trois classes d'antiviraux. Au sein de chaque classe, le degré de résistance croisée est élevé. A titre d'exemple, un patient résistant à la névirapine sera très probablement résistant à l'efavirenz. Le choix d'antiviraux reste donc trop limité. Certains patients sont en effet devenus résistants à tous les antiviraux remboursés. Pour une partie de ces patients, la résistance immunologique est encore relativement bonne, car les virus mutés sont souvent moins 'en forme' que les virus originaux (sauvages). Pour améliorer l'observance du traitement, il convient donc de définir des schémas thérapeutiques plus simples. Actuellement, différents antiviraux peuvent être administrés une seule fois par jour. C'est notamment le cas de l'efavirenz, la lamivudine, la didanosine et, bientôt, la stavudine et l'atazanavir.

Tableau 1: Thérapies antirétrovirales remboursées en Belgique

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI)	
AZT (ZDV)	Zidovudine
DDI	Didanosine
DDC	Zalcitabine
D4T	Stavudine
3TC	Lamivudine
AZT + 3TC	
ABC	Abacavir
AZT + 3TC + ABC	
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI)	
Névirapine	
Efavirenz	
Inhibiteurs de protéase (PI)	
Indinavir	
Ritonavir	
Nelfinavir	
Saquinavir Hard Gel	
Saquinavir Soft Gel	
Amprenavir	
Lopinavir/Ritonavir	

### Nouveaux médicaments antiviraux

Récemment, de nouveaux produits ont été développés. Ils agissent d'une toute autre façon que les antiviraux actuellement remboursés. Il s'agit des analogues nucléosidiques, des inhibiteurs d'entrée et des inhibiteurs de l'intégrase.

Dorénavant, l'analogue nucléosidique ténofovir est également disponible en Belgique pour un "usage compassionnel" (*compassionate use*). Cet analogue nucléosidique, le premier du genre, a peu d'effets secondaires et une pilule par jour suffit. En outre, le ténofovir présente l'avantage d'agir également sur l'infection à hépatite B, même sur des souches résistantes à la lamivudine.

L'inhibiteur d'entrée le plus avancé en recherche est l'inhibiteur de fusion T20, l'enfuvirtide, encore en cours d'expérimentation

en Belgique. L'inconvénient de ce produit est qu'il doit être injecté en sous-cutané 2 fois par jour. Hormis les problèmes locaux à l'endroit de l'injection, il semble toutefois provoquer peu d'effets secondaires généraux. Il ne semble pas présenter non plus de résistance croisée avec d'autres antiviraux, mais une résistance à l'enfuvirtide peut se développer si le produit n'est pas administré en combinaison avec d'autres antirétroviraux efficaces.

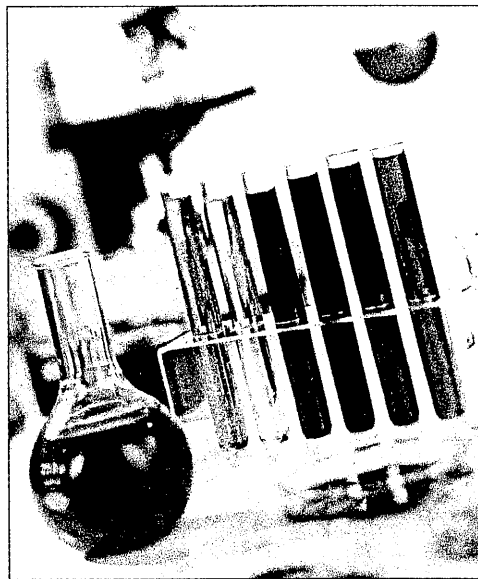
La recherche concernant les inhibiteurs de l'intégrase n'a démarré que lentement, mais semble actuellement dans la bonne voie. Des immunothérapies, notamment les vaccins thérapeutiques, sont en cours d'élaboration, mais l'efficacité de ces traitements n'a toutefois pas encore été démontrée.

### Interruptions Structurées de Traitement

L'interruption temporaire du traitement offre un autre moyen de le rendre plus acceptable pour les patients et de limiter les complications liées aux médicaments. L'hypothèse stipulait également que l'interruption de la thérapie antirétrovirale à intervalles réguliers activerait le système immunitaire contre le virus HIV. Des études récentes n'ont toutefois pas permis de confirmer ce phénomène.

En outre, l'arrêt de la thérapie antivirale provoque rapidement une augmentation de la charge virale avec, dans certains cas, le développement d'une résistance.

Les interruptions systématiques répétées du traitement ne constituent donc pas une stratégie à recommander. L'interruption de la thérapie antivirale pourrait toutefois être envisagée chez les patients soumis très précocement à une thérapie antivirale, dont le taux de lymphocytes CD4 est tout juste inférieur à 500/mm<sup>3</sup> et dont la charge virale n'est pas trop élevée. Si la thérapie antivirale est arrêtée chez ces patients, il est possible qu'ils n'aient plus besoin de thérapie pendant longtemps. La stratégie actuelle ne consiste donc pas à opter pour les interruptions de traitement, mais à limiter la durée de la thérapie, en évitant de la commencer trop tôt et éventuellement en la stoppant si elle a été commencée précocement dans le passé.



### Conclusion

L'infection HIV devient de plus en plus une maladie chronique qui peut être traitée, certes, mais pas guérie. Il n'existe pas de schéma optimal de traitement antiviral. Les combinaisons antivirales doivent être choisies en fonction des caractéristiques individuelles du patient, en tenant compte de ses antécédents médicaux, des affections concomitantes, des autres médicaments qu'il doit prendre, de la sévérité de son immunodéficience, de son mode de vie et de ses préférences.

En raison du risque de développement d'une résistance, l'observance thérapeutique et la recherche intensive de nouvelles thérapies antirétrovirales restent donc une priorité absolue. Les traitements sont plus simples à l'heure actuelle, mais restent associés à différents effets secondaires. La priorité doit également être accordée à la recherche de moyens de prévention et de traitement de certaines complications graves, comme la lipodystrophie et les anomalies métaboliques et osseuses.

Enfin, il faut faire en sorte que ce traitement HAART, apte à sauver des vies, soit également disponible dans les pays en voie de développement.

Pour améliorer l'observance du traitement, il convient donc de définir des schémas thérapeutiques plus simples.

Le ténofovir présente l'avantage d'agir également sur l'infection à hépatite B, même sur des souches résistantes à la lamivudine.

Tableau 2: Effets secondaires du traitement HAART

	Par classe	Par ARV
NRTI	Toxicité mitochondriale (acidose lactique, lipoatrophie?) Polynévrite (ddl, d4T) Pancréatite (ddl, d4T)	Anémie, pigmentation des ongles (ZDV) Hypersensibilité (abacavir)
NNRTI	Rash	Troubles fonctionnels du SNC (efavirenz) Hépatite grave (névirapine)
PI	Troubles métaboliques (hyperlipidémie, diabète insulino-résistant) Lipodystrophie Hémorragies (patients hémophiles) Dysfonctionnement sexuel	Néphrolithiase, périonyxis, alopecie (indinavir) Diarrhée (nelfinavir, ritonavir, lopinavir)

Les interruptions systématiques répétées du traitement ne constituent donc pas une stratégie à recommander.