

TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX : ORIENTATIONS STRATÉGIQUES FUTURES

P. DELLAMONICA, P. PUGLIESE, J. DURANT

Med Trop 2007 ; 67 : 363-366

RÉSUMÉ • L'objectif principal du traitement antirétroviral est d'aboutir à un contrôle de la charge virale (CV) plasmatique. La CV doit être maintenue inférieure à 50 copies. Le maintien prolongé de l'inhibition de la réplication permet la meilleure restauration immunitaire. En plus de leur efficacité, les traitements les plus récents permettent d'obtenir une tolérance acceptable, ce qui contribue à l'amélioration de la qualité de vie des patients. L'observance thérapeutique est le facteur principal de l'inhibition permanente de la réplication. Plusieurs paramètres sont donc à considérer : quand débiter ? Comment choisir l'association la plus efficace ? La puissance de certains IP boostés permet-elle d'envisager des monothérapies ? Le traitement doit avoir la barrière génétique la plus importante possible pour éviter, en cas de rupture d'observance, l'apparition de mutants résistants, eux-mêmes générateurs de l'échec. Le traitement initial doit prendre en compte les possibilités thérapeutiques secondaires, ce qui veut dire choisir des traitements susceptibles d'entraîner des mutations non croisées.

MOTS-CLÉS • VIH - Antirétroviraux - Nouvelles molécules - Echec - Succès à long terme.

ANTIRETROVIRAL THERAPIES: STRATEGIC PERSPECTIVES FOR THE FUTURE

ABSTRACT • The main goal of antiretroviral therapy (ART) is to decrease control serum virus load (CVL) by maintaining replication at less than 50 copies. Sustained suppression of replication results in recovery of the immune response. Current ART regimens are not only effective but also well-tolerated thus improving patient life quality. Adherence is an important factor in achieving sustained suppression of replication. Several parameters must be considered, i.e., when to initiate therapy, how to determine the most effective combination, and whether protease inhibitors (PI) are powerful enough for monotherapy. Treatment must optimize the genetic barrier to avoid appearance of resistant mutants that could lead to failure in case of non-compliance. Initial treatment must include secondary therapeutic possibilities, which means choosing treatments that can lead to uncrossed mutations.

KEY WORDS • HIV - Antiretrovirals - New molecules - Failure - Long-term success.

L'objectif principal du traitement antirétroviral est d'aboutir à un contrôle de la charge virale (CV) plasmatique. La CV doit être maintenue inférieure à 50 copies. Le maintien prolongé de l'inhibition de la réplication permet la meilleure restauration immunitaire.

DÉBUTER UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL EN 2007

Tout d'abord, chez les patients asymptomatiques, plusieurs études ont montré qu'il n'y a pas de bénéfice clinique à débiter le traitement tant que les CD4 sont supérieurs à 350/mm³. Font exception à cette règle, les patients qui présentent une charge virale très élevée supérieure à 100 000 copies d'ARN VIH/ml (1).

Par contre, chez les patients symptomatiques du fait d'une infection opportuniste ou toute autre affection classée C ou présentant des symptômes divers ou récidivants du stade B (classification CDC 1993), ceux chez lesquels le nombre de CD4 est inférieur à 200 ou 15 %, le bénéfice du traitement en terme de survie ou de réduction de la progression de la maladie est étayée (2). Le suivi de la restauration immunitaire en concordance avec la réduction de la charge virale qui doit atteindre moins de 50 copies, est indispensable. Cet objectif doit être atteint au plus tard dans les 6 mois, suivant l'initiation thérapeutique (3).

Pour les patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 350, le temps moyen pour que le taux de CD4 passe de 350 à 200 est de 3 à 5 ans (4). C'est dans cette période que peuvent s'installer un certain nombre de symptômes de stade B. Commencer le traitement à ce stade à pour but de les éviter. La discussion reste malgré tout ouverte, car on sait que l'exposition à long terme aux antirétroviraux a des conséquences toxiques, si bien que certains plaident pour débiter à 250 CD4. Les recommandations françaises donnent comme référence 350 lymphocytes CD4 (5) (Tableau I).

Dans la réflexion, doit être intégré le niveau de charge virale plasmatique. En effet, des études de cohortes, indiquent que le pronostic à long terme est plus péjoratif si la CV est

• Travail du Service d'infectiologie (P.D., Professeur ; P.P., J.D., Docteurs en médecine), CHU de Nice, France.

• Correspondance : P. DELLAMONICA, Service d'infectiologie, CHU de Nice, France.

• Courriel : dellamonica.p@chu-nice.fr

Tableau I - Débuter un 1^{er} traitement antirétroviral dès que le nombre de lymphocytes CD4 devient inférieur à 350/mm³ : bénéfices potentiels et inconvénients d'après le Rapport Yéni (5).

Bénéfices potentiels	Inconvénients
Restauration des fonctions immunitaires. La pente de remontée des lymphocytes CD4 est la même, quel que soit le niveau initial des lymphocytes CD4	Augmentation du risque cumulé de survenue d'effets indésirables pouvant altérer la qualité de vie
Le risque de progression clinique est d'autant plus faible que le nombre de lymphocytes CD4 est élevé à l'initiation d'un traitement antirétroviral, particulièrement lorsque ce nombre est inférieur à 350/mm ³	Augmentation du risque de sélection de souches virales résistantes, surtout en cas d'observance suboptimale, susceptible de limiter le bénéfice de thérapeutiques à venir
Réduction du risque de transmission du VIH	

supérieure à 100 000 (6,7). Les autres facteurs intervenants sont l'âge du patient, une co-infection par le VHC ou le VHB.

La surveillance biologique à mettre en place concerne les paramètres sur lesquels les antirétroviraux sont directement actifs, l'ARN VIH plasmatique et indirectement, les CD4. Ces mesures sont à effectuer d'après les recommandations du Rapport Yéni (5) à 1 mois après le début du traitement et par la suite, tous les 3 mois. A 1 mois, la charge virale doit avoir baissée d'un log. A 3 mois, de 2 log. A 6 mois de traitement, la charge virale doit être inférieure à 50 copies. La préparation du patient à ce traitement au long cours est impérative. Il doit avoir compris la chronicité de sa maladie, mais aussi avoir parfaitement intégré qu'en l'absence de traitement, son infection peut lui être fatale. L'explication des objectifs du traitement antirétroviral et des mesures qui seront effectuées au cours du temps permettront d'évaluer le succès potentiel. Un suivi régulier, soit en milieu hospitalier, soit en relais par un médecin de ville (à la condition que chaque patient ait une consultation hospitalière par an). L'intérêt de ces visites régulières est de dépister les différents problèmes, de pouvoir en parler, d'y remédier. S'assurer de l'observance est la démarche primordiale.

LES TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX DE 1^È INTENTION

Le choix du traitement initial doit être documenté par un test génotypique. En effet, un certain nombre de patients infectés par des virus déjà porteurs de mutations de résistance qui peuvent rendre certains traitements de première intention inefficace. En France, la fréquence des virus résistants, à l'occasion de la primo-infection, a au moins 1 antirétroviral, est de 12,3%. L'augmentation de cette résistance est très faible. Elle est à peu près équivalente à celle observée dans d'autres pays européens. La fréquence de résistance à 2 antirétroviraux de classes différentes et de 3 classes différentes, est respectivement de 3 et 2%. Globalement, la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques et aux inhibiteurs non-nucléosidiques est équivalente aux alentours de 6%, alors qu'elle est moindre pour les antiprotéases aux alentours de 3,4% (8,9). De plus, il est important de sous-typer les virus. En effet, les sous-types non B sont en augmentation et sont souvent résistants,

environ 20% en 2003/2004, alors que ce problème était inexistant en 1999/2000. Ce problème est particulièrement important dans les pays en développement où les inhibiteurs non-nucléosidiques ont été utilisés en monothérapie dans la prévention de la transmission materno-fœtale. Même si le bénéfice a été important pour la réduction de transmission, les mutations aux NNRTI sont fréquentes chez les mères.

Les schémas thérapeutiques validés

Les stratégies les plus utilisées font appel à des trithérapies comportant 2 inhibiteurs nucléosidiques associés à un IP boosté ou à un inhibiteur non-nucléosidique. Cette dernière stratégie est valable pour les patients ayant une charge virale inférieure à 100 000. Si elle est supérieure à 100 000, il est préférable d'utiliser un IP boosté. Entre névirapine et efavirenz, il n'y a pas de différence en terme d'échec virologique, par contre, l'efavirenz semble mieux toléré (problème hépatique avec la névirapine) (10). Dans un essai comparant lopinavir à l'efavirenz, l'efavirenz permet à plus de patients d'atteindre une charge virale inférieure à 50 copies, mais il y a plus d'échecs documentés avec mise en évidence de mutations spécifiques des inhibiteurs non-nucléosidiques et nucléosidiques. Le fosamprénavir montre aussi son efficacité comme premier traitement (11). D'autres essais du même type sont en cours avec le saquinavir boosté, l'atazanavir boosté qui partagent peu de mutations avec les IP pouvant être utilisés en relais. Le nelfinavir ne doit plus être utilisé en raison de sa puissance insuffisante et de l'impossibilité d'être boosté. Du fait d'un incident récent, la commercialisation de cet IP a été suspendue. Le seul IP utilisé non boosté est l'atazanavir, mais elle n'a pas l'autorisation en France à ce jour, dans cette indication. Elle est par contre, largement utilisée à la dose de 400 mg, 1 fois par jour, aux USA.

Les inhibiteurs nucléosidiques de la trithérapie

Les associations stavudine / lamivudine ou zidovudine / didanosine sont plus mal tolérées que les associations zidovudine / lamivudine (Combivir®), elles-mêmes supplantées par l'association lamivudine/abacavir (Kivexa®) ou par tenofovir / emtricitabine (Truvada®). Il a été par ailleurs montré que l'association tenofovir / emtricitabine est plus efficace

sur le plan virologique et immunologique et mieux tolérée que zidovudine / lamivudine (12). Il est important de noter qu'en cas de co-infection par le virus de l'hépatite B, emtricitabine et tenofovir ont une action virostatique puissante sur ce virus. La trithérapie d'inhibiteur nucléosidique en co-formulation zidovudine / lamivudine / abacavir (Trizivir®) dont la posologie est de 1 comprimé matin et soir, doit être évitée car moins efficace qu'un traitement comportant de l'efavirenz à laquelle elle a été comparée. Elle n'est encore utilisable que chez les patients ayant une charge virale inférieure à 100 000 ou qui sont intolérants à un inhibiteur non-nucléosidique et un IP boosté et chez les patients recevant un traitement anti-tuberculeux comportant de la rifampicine (13). Dans cette situation, la mise en route de la trithérapie par NRTI est repoussée de 30 jours pour éviter le syndrome de restauration immunitaire (IRIS). Ce syndrome clinique peut être observé en cas d'infection opportuniste latente, non encore clinique. Il se manifeste par une réascension ou par l'apparition de fièvre associée à des symptômes divers. Le traitement repose sur les corticoïdes. Des traitements comportant une quadrithérapie ont été essayés, mais leur supériorité n'a pas pu être démontrée et ils entraînent un nombre important d'effets indésirables (14,15).

Autres stratégies

Les stratégies d'allègement avec des associations ne comportant pas d'IP, ne sont pas recommandées car génératrices d'échecs. Pour les patients à un stade très avancé (SIDA avec un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 50), il a été proposé une stratégie d'induction maintenance avec une quadrithérapie initiale de deux inhibiteurs nucléosidiques, une antiprotéase boostée et de l'enfuvirtide. Un essai est en cours pour vérifier l'intérêt d'une telle stratégie impliquant un traitement nécessitant une injection sous-cutanée matin et soir.

Les traitements intermittents ont été largement évalués. Ils avaient pour objet de diminuer la durée cumulée d'exposition aux antirétroviraux et par là, diminuer la fréquence d'effets indésirables et pour les pays en développement, de diminuer le coût. Dans ces stratégies, l'interruption du traitement antirétroviral est guidée par les CD4 pour des durées qui peuvent varier en fonction de l'évolution ultérieure des CD4. L'essai SMART conduit dans les pays du Nord et l'essai TRIVACAN en Côte d'Ivoire ont montré un nombre plus élevé d'infections opportunistes et de décès dans le bras « intermittent » que dans le bras « traitement continu » (16). Sauf indication très particulière, ce type de stratégie n'est donc plus proposé (17,18). Une autre stratégie du même type proposait des interruptions à périodes prédéterminées : l'essai WINDOW qui n'a pas montré de bénéfices immuno-virologiques par rapport au traitement continu (19).

D'autres schémas comportant une mono-thérapie d'IP sont en cours d'évaluation. Les résultats initiaux montrent que dans le groupe mono-thérapie, il y a plus d'augmentations transitoires de la charge virale. Les stratégies d'allègement par arrêt des NRTI, dans le cadre d'une trithérapie comportant un IP boosté après l'obtention d'une CV inférieure à

50 copies, semblent plus sûres que dans le groupe comportant une trithérapie puis une monothérapie.

L'enjeu des traitements de première intention

Ces traitements devant être maintenus de nombreuses années, voire toute la vie, l'un des critères d'évaluation des différentes stratégies sera la durée de maintien possible sous un traitement, en terme d'efficacité antirétrovirale et de tolérance. L'enjeu des stratégies thérapeutiques va retenir de plus en plus les risques toxiques (toxicité mitochondriale) et les toxicités métaboliques comme critères de sélection de traitement au long cours. Pourront alors s'opérer différentes substitutions pour éviter les effets toxiques des différentes drogues selon la tolérance individuelle des patients. Il est clair que les produits ayant la meilleure barrière génétique, prévenant donc l'échec virologique et la meilleure tolérance seront privilégiés. De nouveaux IP, tel le darunavir (Prezista®) entrent dans la compétition des traitements de première intention (essais en cours), notamment en mono-thérapie et sera alors concurrent du lopinavir, de l'atazanavir en cours d'essai.

ORIENTATIONS STRATÉGIQUES EN CAS D'ÉCHEC VIROLOGIQUE

Soit à un premier traitement antirétroviral, soit suite à un X^e traitement, on parlera d'échec virologique chaque fois que la charge virale dépassera de façon significative 50 copies et ceci vérifié par une deuxième détermination. L'échec n'est toutefois exploitable que si le virus est génotypable, c'est-à-dire que l'ARN-VIH plasmatique se trouve au moins entre 500 et 1 000 copies/ml. Le résultat de ces génotypes, sous le traitement en cours comme de l'ensemble des génotypes de résistance antérieurement pratiqués chez le patient, ainsi que la connaissance des stratégies préalables permettra de proposer la stratégie nouvelle la mieux adaptée à la situation virologique. En cas d'absence de mutation, l'hypothèse principale de la remontée de la charge virale est un défaut d'observance. Il est alors impératif d'analyser les causes ayant abouti à cette situation et de proposer au patient une aide spécialisée, c'est-à-dire le plus souvent un programme d'éducation thérapeutique. Un certain nombre de facteurs peut prédisposer à une telle situation : une dépression, une situation psycho-sociale détériorée, une addiction non contrôlée (alcool, drogues...). Des effets indésirables pouvant expliquer la non prise est évidemment à investiguer. Dans ce type de situation, le changement de traitement peut constituer la réponse la plus appropriée. Si l'observance est satisfaisante, un contrôle des concentrations plasmatiques peut étayer un sous-dosage qu'il est licite de corriger. Il peut être en relation avec des traitements concomitants et/ou des interactions alimentaires et/ou à un défaut d'absorption. Si le génotype montre des mutations, un nouveau traitement doit être proposé en tenant compte de l'ensemble des données disponibles comme indiqué précédemment : génotype pré-existant, antériorité thérapeutique, tolérance des traitements déjà prescrits. Un dossier informatisé permet un accès facile à toutes les données nécessaires (NADIS, DIAM). La connaissance du

nombre de CD4 va orienter sur l'urgence de la stratégie à mettre en place. Dans la majorité des cas, le traitement est alors initié sur les indications d'un staff multi-disciplinaire comportant cliniciens, virologues, pharmacologues et psychologues.

Les médicaments encore actifs doivent être recensés et leurs associations discutées de façon à trouver la solution optimale qui doit comporter au moins un IP boosté, voire les nouvelles molécules récemment disponibles, inhibiteur du CCR5 (maraviroc), inhibiteur de l'intégrase (MK-0518, raltegravir (Isentress®)), l'etravirine (TMC 125). Concernant ce nouveau médicament, le taux d'échec dans les essais chez les patients présentant déjà des mutations aux NNRTI réduit sa place potentielle. D'une manière générale, dans ce type de situation, une IP comme le tipranavir (Aptivus®), l'inhibiteur d'entrée comme l'enfuvirtide (Fuzeon®) sont très largement sous-utilisés (données NADIS). La situation optimale est celle où trois médicaments encore actifs peuvent être identifiés. Ils sont alors prescrits si possible en association avec l'inhibiteur d'entrée l'enfuvirtide. Dans tous les cas, l'IP utilisé doit être boosté. Chez les patients pour lesquels le génotype n'indique que deux molécules théoriquement efficaces, les schémas comportant un IP boosté adapté + l'enfuvirtide, un IP boosté + 1 NNRTI (uniquement chez les patients n'ayant jamais reçu de médicaments de cette famille) peuvent permettre d'aboutir à une charge virale indétectable. Dans ces situations d'échecs parfois itératifs, l'observance et son contrôle jouent un rôle majeur dans la possibilité de succès. Dans des situations exceptionnelles de multi-échecs, peut être proposé en association le Foscariv®, mais son inconvénient majeur est que ce produit nécessite une perfusion 2 fois par 24 heures et par voie de conséquence, le plus souvent une hospitalisation.

CONCLUSION

A l'heure actuelle, les combinaisons des traitements disponibles permettent d'avoir une excellente efficacité thérapeutique. Selon les sites, le pourcentage de patients ayant une charge virale supérieure à 1 000 se situe entre 6,4 % et 12 % (données NADIS). L'enjeu des traitements au long cours est évidemment leur tolérance et les stratégies qui seront proposées devront être de plus en plus individualisées par rapport à cet objectif, notamment dans la prévention de la toxicité mitochondriale et des risques métaboliques, dont les conséquences cardio-vasculaires.

RÉFÉRENCES

- 1 - WOOD E, HOGG RS, YIP B *et Coll* - Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10⁹ cells/L. *Ann Intern Med* 2003; **139** : 810-6.
- 2 - CAMERON DW, HEATH-CHIOZZI M, DANNER S *et Coll* - Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998; **351** : 543-9.
- 3 - CHENE G, STERNE JA, MAY M *et Coll* - Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003; **362** : 679-86.
- 4 - PHILLIPS AN, LEPRI AC, LAMPE F *et Coll* - When should antiretroviral therapy be started for HIV infection? Interpreting the evidence from observational studies. *AIDS* 2003; **17** : 1863-9.
- 5 - Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2006 sous la direction du Pr P. YENI, Ed. Médecine Sciences Flammarion, Paris 2006, 348 p.
- 6 - EGGER M, MAY M, CHÈNE G *et Coll* - Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; **360** : 119-29.
- 7 - WOOD E, HOGG RS, YIP B *et Coll* - Higher baseline levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA are associated with increased mortality after initiation of triple-drug antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003; **188** : 1421-5.
- 8 - DESCAMPS D, CHAIX ML, ANDRÉ P *et Coll* - French National sentinel survey of antiretroviral drug resistance in patients with HIV-1 primary infection and in antiretroviral-naïve chronically infected patients in 2001-2002. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; **38** : 545-52.
- 9 - MASQUELIER B, BHASKARAN K, PILLAY D *et Coll* - Prevalence of transmitted HIV-1 drug resistance and the role of resistance algorithms : data from seroconverters in the CASCADE collaboration from 1987 to 2003. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; **40** : 505-11.
- 10 - VAN LETH F, PHANUPHAK P, RUXRUNGTHAM K *et Coll* - Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN study. *Lancet* 2004; **363** : 1253-63.
- 11 - ERON J, YENI P, GATHE J *et Coll* - The Klean study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; **368** : 476-82. Erratum in: *Lancet* 2006; **368** : 1238. PMID: 16890834 (PubMed - indexed for MEDLINE).
- 12 - GALLANT JE, DE JESUS E, ARRIBAS JR *et Coll* - Tenofovir DF, emtricitabine and efavirenz vs zidovudine, lamivudine and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006; **354** : 251-60.
- 13 - GULICK RM, RIBAUDO HJ, SHIKUMA CM *et Coll* - Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004; **350** : 1850-61.
- 14 - MARKOWITZ M, HILL-ZABALA C, LANG J *et Coll* - Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; **39** : 257-64.
- 15 - ORKIN C, STEBBING J, NELSON M *et Coll* - A randomized study comparing a three- and four-drug HAART regimen in first-line therapy (QUAD study). *J Antimicrob Chemother* 2005; **55** : 246-51.
- 16 - PALMISANO L, GIULINAO M, BUCCIARDINI R *et Coll* - Final results of a randomized controlled trial of structured treatment interruptions vs continuous HAART in chronic HIV-infected subjects with persistent suppression of viral replication. 13th CROI, Denver, 2006, abstract n°102.
- 17 - DANIEL C, MOH R, SORHO S *et Coll* - The CD4-guided strategy arm stopped in a randomized structured treatment interruption trial in West-African adults: ANRS 1269 Trivacan Trial. 13th CROI, Denver, 2006, abstract n°105LB.
- 18 - EL-SADR W, NEATON JD - Episodic CD4-guided use of ART is inferior to continuous therapy: results of the SMART study. 13th CROI, Denver, 2006, abstract n°106LB.
- 19 - MARCHOU B, TANGRE P, CHARREAU I *et Coll* - Structured treatment interruptions in HIV-infected patients with high CD4 cell counts and virologic suppression: results of a prospective, randomized, open-