

La thérapie antirétrovirale chez l'adulte : où en sommes-nous ?

par Pierre Côté

Jacques vient vous consulter, car il a besoin de votre avis. Il est séropositif depuis 8 ans, et n'a jamais suivi de traitement. Son médecin lui dit qu'il n'en a pas besoin pour l'instant. Pourtant, un de ses amis, qui a contracté l'infection, il y a environ 18 mois, est sous trithérapie et sa numération de lymphocytes CD4, qui est de 380 cellules/ μ l, est à peu près identique à celle de Jacques. Ce dernier est très inquiet. Il craint que l'infection par le VIH qu'il a contractée n'évolue s'il ne suit pas de traitement.

LE TRAITEMENT DE L'INFECTION par le VIH a pris un tournant important en 1996, année où une nouvelle classe de médicaments anti-VIH, celle des inhibiteurs de la protéase, a été lancée sur le marché. Grâce à ces médicaments, pour la première fois, le VIH devenait durablement indétectable dans le sang des personnes infectées. À cette époque, certains chercheurs ont même émis l'hypothèse que la trithérapie pouvait complètement éradiquer le virus¹.

À partir de ce moment-là, le traitement de l'infection par le VIH s'est transformé. En croyant, non sans une certaine logique, qu'en empêchant le virus de se répliquer dans le sang le plus rapidement possible au cours de l'infection, on éviterait la destruction éventuelle du système immunitaire, les virologistes ont lancé comme message qu'il fallait **frapper tôt et frapper fort**.

Malheureusement, on s'est vite rendu compte que c'était beaucoup plus compliqué que prévu. En effet, on savait que le virus se logeait dans des réservoirs de l'organisme, tels les ganglions lymphatiques, les gonades, le système nerveux central, etc., mais on s'est bientôt aperçu que les médicaments disponibles pénétraient moins bien dans ces réservoirs. Par conséquent, même si la trithérapie pouvait inhiber la réplication du virus dans le plasma, elle ne l'empêchait pas de se répliquer, bien à l'abri.

On s'est également rendu compte que l'efficacité des traitements dépendait de leur observance rigoureuse par le patient, seule façon de prévenir la réplication virale et

l'émergence d'une résistance aux antirétroviraux utilisés.

De plus, certaines toxicités, comme la lipodystrophie et les complications métaboliques, que les premières études cliniques n'avaient pas constatées, sont apparues après une exposition prolongée aux agents antirétroviraux (voir l'article « Les effets indésirables des traitements antirétroviraux sont-ils importants ? » par les D^{rs} Jean-Guy Baril et Patrice Junod).

En raison du fait que l'éradication complète du VIH de l'organisme n'est pas possible à moyen terme, que la résistance virale peut apparaître à moyen ou à long terme chez un sujet qui n'est pas absolument fidèle à son traitement, que les médicaments peuvent avoir des effets toxiques et que les options thérapeutiques disponibles sont peu nombreuses, le discours habituel, selon lequel il fallait frapper tôt et fort, s'est graduellement transformé. Maintenant, les spécialistes pensent qu'il est plus efficace de retarder le traitement et d'agir de façon plus stratégique. En somme, pour éviter de nuire aux patients, on les traite plus tard².

Les recommandations de cet article sont largement inspirées du document intitulé *La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH : Guide pour les professionnels de la santé*, publié au Québec³.

Compte tenu de l'évolution rapide des connaissances, du nombre de molécules disponibles (*tableau I*) et, surtout, de la complexité, de la toxicité et des effets secondaires de la médication, le Comité consultatif québécois sur la prise en charge des personnes vivant avec le VIH a publié le guide sur la thérapie antirétrovirale, qui recommande que les choix des régimes thérapeutiques soient faits de concert avec un clinicien expérimenté dans le suivi des personnes infectées par le VIH.

Le D^r Pierre Côté, omnipraticien, coordonnateur de l'Unité VIH/toxicomanie du CHUM et président du Programme national de mentorat sur le VIH/sida, exerce à la Clinique médicale du Quartier Latin, à Montréal.

T A B L E A U I

Liste des agents antirétroviraux

INTI*	INNTI†	IP‡
Abacavir (ABC, Ziagen®)	Éfavirenz (EFV, Sustiva ^{MC})	Amprénavir (APV, Agenerase ^{MC})
Didanosine DDI, Videx ^{MC} , Videx ^{MC} EC)	Névirapine (NVP, Viramune®)	Indinavir (IND, Crixivan®)
Lamivudine (3TC, 3TC ^{MD})	Delavirdine (DLV, Rescriptor®)	Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV, Kaletra™)
Stavudine (D4T, Zerit ^{MD})		Nelfinavir (NFV, Viracept®)
Zalcitabine (DDC, Hivid®)		Ritonavir (RTV, Norvir®)
Zidovudine (AZT™, Retrovir®)		Saquinavir (SQV, Fortovase®, Invirase®)
Tenofovir ^S (TNF, Viread®)		Atazanavir (ATZ, Reyataz™)

* Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ; † Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse ; ‡ Inhibiteurs de la protéase ; § Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse ; || Non encore commercialisé au Canada.

Tiré de : Baril JG et coll. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. *La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH : Guide pour les professionnels de la santé du Québec*, février 2002 ; 21.

52 Quand commencer une thérapie antirétrovirale ?

La décision de commencer un traitement anti-VIH doit se baser sur l'état clinique du patient et sur les résultats de tests de laboratoire, telles la numération des lymphocytes CD4 et la charge virale de VIH plasmatique. Les résultats de ces deux paramètres biologiques donnent au clinicien un indice important sur les risques d'évolution de la maladie vers le sida⁴ et le guideront dans sa décision d'amorcer ou non une thérapie antirétrovirale.

Ces tests devront être effectués au moins à deux reprises, avant de commencer la thérapie, pour s'assurer que les résultats sont plus précis et plus homogènes. Cependant, chez les patients qui se présentent à un stade avancé de la maladie, on pourra commencer le traitement après une seule mesure pour éviter que l'état de santé du malade ne se détériore davantage. **Il n'est pas recommandé d'effec-**

tuer un dosage de la charge virale dans les quatre semaines qui suivent une infection aiguë ou une immunisation, car elle peut être passagèrement augmentée, donnant ainsi de faux résultats.

Chez les patients infectés par le VIH, l'infection peut prendre trois formes :

1. infection aiguë ou primo-infection ;
2. infection asymptomatique ;
3. infection symptomatique, incluant le sida.

L'infection aiguë par le VIH ou la primo-infection survient généralement de deux à huit semaines après la transmission du VIH et peut durer de une à quatre semaines. Le but ultime du traitement de la primo-infection est de supprimer la réplication et la dissémination virale, afin de préserver le système immunitaire. En revanche, l'avantage théorique de la thérapie antirétrovirale doit être évalué du point de vue du prix et de la toxicité des médicaments et du risque

Compte tenu de l'évolution rapide des connaissances, du nombre de molécules disponibles et, surtout, de la complexité, de la toxicité et des effets secondaires de la médication, le Comité consultatif québécois sur la prise en charge des personnes vivant avec le VIH a publié le guide sur la thérapie antirétrovirale, qui recommande que les choix des régimes thérapeutiques soient faits de concert avec un clinicien expérimenté dans le suivi des personnes infectées par le VIH.

R E P È R E

T A B L E A U II

Pourcentage de patients qui évoluent vers le sida en trois ans ou en six ans

Charge virale (copies/ml)	Numération de lymphocytes CD4 (cellules/ μ l)					
	< 200		de 201 à 350		> 350	
	trois ans	six ans	trois ans	six ans	trois ans	six ans
de 501 à 3000	—	—	0 %	20 %	2,2 %	16,4 %
de 3001 à 10 000	14,3 %	28,6 %	6,9 %	44,4 %	6,8 %	30,1 %
de 10 001 à 30 000	50 %	75 %	36,4 %	72,2 %	14,8 %	51,2 %
> 30 000	85,5 %	97,9 %	64,4 %	89,3 %	39,6 %	71,8 %

Tiré de : Baril JG et coll. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. *La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH : Guide pour les professionnels de la santé du Québec*, février 2002 ; 43.

d'émergence d'une résistance. Les effets bénéfiques, particulièrement ceux des traitements précoces, n'ont pas encore été clairement démontrés et le traitement utilisé en cas de primo-infection doit être considéré comme expérimental. Il a été recommandé que le traitement soit dispensé aux personnes présentant une séroconversion au VIH depuis moins de six mois, dans le cadre d'un essai clinique, en concertation avec un médecin expert.

L'infection asymptomatique. Les avantages de la thérapie antirétrovirale ont été bien démontrés chez les patients symptomatiques et sidéens, mais il n'en va pas de même chez les patients asymptomatiques. La décision de traiter un patient asymptomatique infecté par le VIH doit se fonder sur certains facteurs qui peuvent inciter le médecin à entreprendre un traitement ou, au contraire, l'en dissuader.

Les arguments en faveur de l'amorce d'une thérapie antirétrovirale chez un patient asymptomatique sont les suivants :

- la suppression de la réplication virale ;
- la préservation du système immunitaire ;
- la diminution du risque d'émergence de souches virales résistantes, si la thérapie est suffisamment puissante ;
- la diminution du risque de toxicité médicamenteuse ;
- le ralentissement de l'évolution de la maladie ;
- l'efficacité accrue de la thérapie, dans le cas d'une charge virale basse ou d'un nombre de cellules CD4 supérieur à 200/ μ l ;
- la réduction du risque de transmission du VIH.

Les facteurs qui vont dissuader le médecin d'amorcer

un traitement chez un patient asymptomatique sont, quant à eux :

- les effets indésirables des médicaments et leurs conséquences sur la qualité de vie ;
- le risque d'émergence de souches virales résistantes, en dépit de l'amorce précoce d'une thérapie, si celle-ci est insuffisante ou n'est pas bien suivie ;
- la limitation des choix thérapeutiques futurs, du fait que l'on utilise que les médicaments disponibles au moment où l'on amorce la thérapie ;
- le risque de transmission de souches résistantes ;
- la toxicité à long terme de certains médicaments.

Par conséquent, au moment où l'on prend la décision d'amorcer une thérapie anti-VIH chez un patient asymptomatique, il faut tenir compte de plusieurs facteurs :

- la volonté du patient de commencer une thérapie et sa motivation ;
- la gravité de l'atteinte de la fonction immunitaire, déterminée par la numération des lymphocytes CD4 ;
- le risque d'évolution de l'infection, déterminé par la charge virale et le nombre de cellules CD4 (*tableau II*) ;
- les avantages et les risques, chez ce type de patients, décrits précédemment ;
- la capacité du patient d'observer le régime thérapeutique proposé.

Tous les patients symptomatiques ou atteints du sida devraient suivre une thérapie antirétrovirale et ce, sans égard à la charge virale ou au nombre de cellules CD4. On ne devrait pas interrompre la thérapie des personnes

T A B L E A U III

Moment où il est propice de commencer la thérapie antirétrovirale chez un patient asymptomatique

CD4 (cellules/ μ l)	Charge virale (copies/ml)		
	< 10 000	de 10 000 à 30 000	> 30 000
> 500	Retarder	Retarder	Envisager
de 350 à 500	Retarder	Envisager	Envisager
de 200 à 350	Envisager	Envisager	Recommander
< 200	Recommander	Recommander	Recommander

Tiré de : Baril JG et coll. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. *La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH : Guide pour les professionnels de la santé du Québec*, février 2002 ; 26.

symptomatiques et sidéennes qui contractent une infection opportuniste ou un cancer, à moins qu'il n'y ait, bien entendu, un risque de toxicité, d'intolérance ou d'interactions médicamenteuses. On devrait également prendre en considération ces risques lorsqu'on décide d'amorcer ou non une thérapie antirétrovirale durant un épisode aigu de maladie opportuniste.

Plusieurs groupes de travail ont proposé des lignes directrices de traitement anti-VIH. Elles peuvent différer légèrement les unes des autres, mais sont toutes en faveur d'un traitement lorsque le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/ μ l^{5,6}. À ce niveau de lymphocytes CD4, le risque d'évolution de l'infection vers le sida est très élevé, quelle que soit la charge virale. Il a également été démontré que la réponse au traitement était moins bonne si l'on amorçait celui-ci lorsque le nombre des CD4 était inférieur à 200/ μ l. Il en ressort qu'il serait souhaitable de commencer une thérapie avant même que le nombre de lymphocytes CD4 chute en deçà de la barre de 200/ μ l. Le niveau de la charge virale peut également être un indice de la vitesse de l'évolution de l'infection. Selon les lignes directrices de traitement publiées au Royaume-Uni, il faudrait prendre en ligne de compte la vitesse à laquelle chutent les CD4⁷. D'après les auteurs de ces lignes directrices, une diminution du nombre de CD4 de 80 cellules/ μ l ou plus, annuellement, pourrait traduire une évolution rapide de l'infection, et indiquer qu'il serait avantageux de commencer une thérapie antirétrovirale.

Nous présentons au *tableau III*, à titre de référence, les recommandations de traitement chez les patients asymptomatiques, en vigueur au Québec. Le clinicien devra tenir compte des avantages et des inconvénients d'un tel traitement dans chaque cas particulier.

La modification de la thérapie antirétrovirale

Le médecin peut modifier un traitement anti-VIH en cours pour plusieurs raisons, dont le désir de simplifier ce traitement en vue d'en améliorer l'observance, de réduire ou de prévenir des toxicités médicamenteuses ou de renforcer l'inhibition de la réplication virale. Si le médecin modifie la thérapie dans le but d'inhiber davantage la ré-

plication du virus, il peut parfois se limiter à intensifier le traitement en cours, mais, dans bien des cas, l'apparition de souches résistantes l'obligera à passer à des stratégies de sauvetage.

Les traitements de substitution sont plutôt fréquents, mais les études menées sur les stratégies qui sous-tendent ces traitements sont plus rares. Précisons ici que les substitutions des inhibiteurs de la protéase par l'éfavirenz, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, ou par l'abacavir, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, ont été celles qui ont fait l'objet du plus grand nombre d'études cliniques. Nous savons que les inhibiteurs de la protéase peuvent exercer des effets toxiques, comme l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie ou la lipodystrophie (voir l'article « Les effets indésirables des traitements antirétroviraux sont-ils importants ? » par les D^{rs} Jean-Guy Baril et Patrice Junod). Nous savons également que le traitement par certains inhibiteurs de la protéase est en général plus complexe que celui par les autres classes de médicaments anti-VIH, en raison du nombre de comprimés que le patient doit prendre quotidiennement et des restrictions alimentaires qu'il doit observer. Des études récentes ont tenté de démontrer que la simplification de la thérapie antirétrovirale était efficace et qu'elle pouvait prévenir, et même faire régresser les complications, si on remplaçait l'inhibiteur de la protéase par l'éfavirenz, la névirapine ou l'abacavir. Lorsque la charge virale était au-dessous du seuil de détection, la substitution par l'éfavirenz n'a pas entraîné

un excès d'échecs virologiques. Toutefois, dans le cas des patients chez lesquels une monothérapie ou une bithérapie à base d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse s'est soldée antérieurement par un échec, la substitution d'un inhibiteur de la protéase par l'abacavir peut provoquer une recrudescence de la virémie. Ces modifications ont été accompagnées de légères améliorations métaboliques, mais les manifestations morphologiques de la lipodystrophie ont persisté.

Il est possible d'**intensifier une thérapie anti-VIH** sans modifier l'ensemble de la médication, lorsque l'option thérapeutique en cause ne parvient pas à faire baisser la charge virale sous le seuil de détection ou lorsque cette dernière commence à devenir décelable. Les stratégies d'intensification possibles sont :

- l'ajout d'un seul médicament (l'abacavir, par exemple) ;
- l'augmentation de la concentration plasmatique d'un inhibiteur de la protéase (l'ajout de ritonavir à faible dose, par exemple).

L'intensification n'est pas une stratégie thérapeutique bien évaluée, et elle doit être pratiquée avec beaucoup de prudence.

Les traitements antirétroviraux administrés après l'échec d'un traitement anti-VIH puissant sont appelés **thérapies de sauvetage**. L'échec virologique et la résistance virale se manifestent souvent durant le traitement de l'infection par le VIH. Afin de prévenir l'évolution de l'infection, le médecin doit recourir à une thérapie de sauvetage à base de médicaments auxquels le virus n'est pas résistant.

L'échec thérapeutique peut être primaire ou secondaire. Un échec primaire survient quand la virémie n'a jamais diminué de façon significative, et un échec secondaire, quand la virémie redevient détectable après une période de suppression intense. Plusieurs études ont déterminé les causes de l'échec thérapeutique, mais rares sont celles qui ont évalué rigoureusement la réponse aux thérapies de sauvetage. Les recommandations concernant ces thérapies sont donc

préliminaires. Il est fortement recommandé de consulter un médecin expert au moment de la sélection des médicaments. L'échec virologique est associé à une charge virale élevée avant le traitement, à un nombre initial de lymphocytes CD4 bas, à l'usage de thérapies sous-optimales et/ou à une faible observance du traitement. Après un échec virologique, les souches du VIH deviennent souvent résistantes à certains médicaments. La résistance est évaluée indirectement par la détection des mutations dans les gènes du VIH (génotypage). Il est également possible de détecter directement la résistance du VIH aux médicaments par le calcul des concentrations de médicaments nécessaires pour inhiber la réplication du virus (phénotypage). Mais ce dernier test n'est pas encore largement utilisé au Québec. Parfois, l'échec virologique survient sans que le VIH soit devenu résistant. Ce type d'échec est souvent associé à une réduction de la concentration plasmatique des médicaments, soit en raison de l'inobservance du traitement, soit en raison d'une pharmacocinétique perturbée.

Avant de modifier le traitement anti-VIH d'un patient, il faut tenter de déterminer la cause de l'échec virologique. S'agit-il de la sélection d'une souche résistante au traitement, de perturbations pharmacocinétiques, d'un problème d'observance du traitement ou d'une combinaison de ces facteurs ?

La conduite à tenir en cas d'échec virologique est la suivante :

- confirmer l'échec virologique par une seconde mesure de la charge virale ;
- déterminer le degré d'observance thérapeutique du patient ;
- évaluer, si possible, le rôle des perturbations pharmacocinétiques dans l'échec virologique, par le dosage des médicaments ;
- évaluer et interpréter la résistance virale aux médicaments, à la lumière des thérapies antérieures ;
- déterminer l'existence d'options thérapeutiques valables,

L'intensification n'est pas une stratégie thérapeutique bien évaluée, et elle doit être pratiquée avec beaucoup de prudence.

L'échec virologique est associé à une charge virale élevée avant le traitement, à un nombre initial de lymphocytes CD4 bas, à l'usage de thérapies sous-optimales et/ou à une faible observance du traitement.

en tenant compte des régimes thérapeutiques antérieurs suivis par le patient et des toxicités qui se sont déjà manifestées.

Les études sur les consignes à suivre en cas d'échec aux différents régimes thérapeutiques ont été menées chez de petits groupes de patients hétérogènes. Les recommandations sont donc préliminaires. On sait que la réponse aux thérapies de sauvetage est meilleure après un premier échec d'une trithérapie. Il faut prendre dans ce cas des précautions importantes, d'où la nécessité de consulter un médecin expert au moment où on doit choisir une nouvelle thérapie.

Comme vous avez pu le constater, même si on dispose actuellement d'un grand nombre de médicaments beaucoup plus efficaces, leur utilisation, au début du traitement ou au moment de la modification d'une thérapie antirétrovirale déjà en cours, n'est pas une décision facile et doit tenir compte de plusieurs considérations.

Dans le cas de Jacques, notre patient du début, il vous faudra répondre à plusieurs questions avant de décider s'il doit ou non recevoir un traitement. Vous devriez, par exemple, vous demander s'il présente des symptômes reliés à sa maladie, savoir quelles étaient les valeurs de ses lymphocytes CD4 et de sa charge virale antérieurement et déterminer s'il peut rester fidèle à une thérapie éventuelle.

ON N'A PAS ENCORE ÉTABLI clairement à quel moment il était propice d'amorcer une thérapie anti-VIH. Il faut donc évaluer très soigneusement le risque d'évolution de la maladie chez le patient, tout comme sa capacité de suivre ce traitement avec une extrême rigueur, condition *sine qua non* d'efficacité. De plus, jusqu'à maintenant, aucune étude n'a pu démontrer quel était le régime thérapeutique le plus efficace en première ligne. Par ailleurs, avant de modifier un traitement, il faut bien comprendre la raison pour laquelle on veut le faire, en se rappelant que le premier changement de traitement est en général le plus efficace, d'où l'importance de consulter un expert, au préalable.

Le traitement de l'infection par le VIH est bien organisé au Québec, les professionnels de la santé ayant de nombreuses ressources à leur disposition. Il ne faudrait surtout pas hésiter à les utiliser (voir l'article « Ressources pour les professionnels de la santé » par les D^{rs} Pierre Côté et Yves Jalbert). ☞

Date de réception : 3 juin 2003.

Date d'acceptation : 7 août 2003.

Mots clés : infection par le VIH, thérapie antirétrovirale, lignes directrices sur le VIH, indications des thérapies anti-VIH.

S U M M A R Y

Antiretroviral therapy: What's up? Treating people living with HIV is a very complex endeavor, particularly since the highly active antiretroviral therapy (HAART) is accessible. Despite the fact that many molecules are now available, the clinician has to deal with many considerations. Patient must be extremely compliant to the therapy for a good efficiency. Many side effects are now recognized. Because of that, many experts suggest now to delay the initiation of HAART. Also, many precautions have to be taken before switching therapies. Therefore it is recommended to consult an expert in HIV before starting or switching an antiretroviral therapy.

Key words: HIV infection, antiretroviral therapy, guidelines on HIV, HIV therapy indications.

Bibliographie

1. Perelson AS et coll. HIV-1 Dynamics in Vivo: Virion Clearance Rate, Infected Cell Life-Span, and Viral Generation Time, *Science* 15 mars 1996; 271 : 1582-6.
2. U.S. Department of health and human services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents, *Morbidity and Mortality Weekly Report* 17 mai 2002; 51, (RR-07) : 1-57.
3. Baril JG, Bisailon C, Côté P et coll. *La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH, Guide pour les professionnels de la santé du Québec*. Gouvernement du Québec février 2002.
4. Mellors JW et coll. Plasma Viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 Infection. *Ann Intern Med* 1997; 126 (12): 946-54.
5. Delfraissy JF et coll. *Prise en charge des personnes infectées par le VIH: Recommandations du groupe d'experts*; Rapport 2002, Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées, République française.
6. Yeni PG et coll. Antiretroviral Treatment for Adult HIV Infection. *JAMA* 10 juillet 2002; 288 (2): 222-35.
7. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV disease with antiretroviral therapy février 2003, disponible : www.aidsmap.com

**Accès instantané
à vos données
médicales en cas
d'urgence**





MedicAlert
Toujours là
www.medicalert.ca

Pour information
1 800 668-6381