

STRATÉGIES D'UTILISATION DES ANTIRÉTROVIRAUX DANS L'INFECTION PAR LE VIH

Le rapport **Stratégies d'utilisation des antirétroviraux dans l'infection par le VIH** réalisé en 1997 sous la direction du Pr. Jean DORMONT à la demande du Secrétariat d'État à la Santé est disponible en librairie. Il est édité par FLAMMARION dans la collection Médecine-Science. Il sera édité fin 1997 dans la collection VIH/SIDA « Traitement de l'infection à VIH » du ministère de l'Emploi et de la Solidarité et sera diffusé par le CFES. En voici un extrait :

TRAITEMENT INITIAL

1. Quand débiter un traitement antirétroviral ?

Tout en tenant compte des réserves à propos des seuils d'ARN VIH plasmatique et de la nécessité d'une certaine souplesse d'interprétation, les propositions suivantes paraissent actuellement raisonnables :

1.1. Le traitement est recommandé chez toute les personnes symptomatiques et chez la plupart des personnes dont le nombre de lymphocytes CD4 est < 500/mm³. On peut envisager néanmoins de différer le traitement pour les patients ayant de manière stable entre 350 et 500 lymphocytes CD4/mm³ et un ARN VIH plasmatique faible (< 10 000 copies/ml) ;

1.2. Le traitement peut être proposé chez les personnes ayant plus de 500 lymphocytes CD4/mm³ et un ARN VIH supérieur à 10 000 copies/ml ;

1.3. Le traitement est possible mais n'est pas recommandé chez les personnes ayant plus de 500 CD4 et un ARN VIH plasmatique inférieur à 10 000 copies/ml, sous réserve d'une surveillance tous les 3 ou 6 mois.

La primo-infection VIH est étudiée dans un chapitre particulier.

2. Quel traitement proposer ?

L'objectif du traitement initial doit être de réduire la charge virale plasmatique au maximum (afin de la rendre si possible « indétectable » en utilisant les tests de mesure disponibles) et de façon durable afin de prévenir toute évolution clinique ou altération immunologique. L'association de plusieurs molécules antirétrovirales est la seule façon d'atteindre cet objectif et d'empêcher ainsi l'émergence de résistance du VIH aux antirétroviraux.

Le choix des molécules antirétrovirales utilisées lors de l'institution du traitement doit être minutieux dans la mesure où il influencera les options thérapeutiques ultérieures. Il faut donc envisager d'emblée une alternative thérapeutique si l'objectif virologique n'est pas atteint ou si le traitement est mal toléré. Répétons une fois de plus la nécessité primordiale de créer les conditions de l'observance thérapeutique par un accompagnement de la personne. Cet enjeu est particulièrement stratégique lorsqu'un inhibiteur de protéase est utilisé car il n'existe pas aujourd'hui d'alternative thérapeutique satisfaisante en cas d'échappement virologique avec résistance à ce type d'inhibiteur.

2.1. La stratégie qui répond le mieux aujourd'hui aux objectifs définis ci-dessus consiste (tabl. 1) à associer deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (IN) et un inhibiteur de protéase (IP) bien qu'on ne soit pas encore certain de la tolérance et de l'efficacité de cette stratégie à long terme.

Les associations de deux IN recommandées sont celles pour lesquelles on dispose de bons arguments d'efficacité (cliniques ou virologiques) et de tolérance : AZT + ddI, AZT + ddC, AZT + 3TC, d4T + ddI, d4T + 3TC. Toutefois, on ne sait pas si ces associations sont équivalentes entre elles lorsqu'elles sont associées à un IP. D'autres associations ne sont pas recommandées en raison d'incertitudes sur leur effet antirétroviral ou de leur toxicité : AZT + d4T, ddI + ddC, d4T + ddC, ddC + 3TC.

Parmi les IP, l'indinavir le ritonavir et le nelfinavir ont une activité antivirale d'intensité comparable. Seuls leurs profils de tolérance et leur mode d'administration sont différents. Bien qu'elle ait démontré son efficacité dans les essais cliniques, la formulation actuelle du saquinavir n'est pas prioritairement recommandée en première intention car la réduction de la charge virale obtenue avec cet IP en association avec deux IN est moins importante que celle obtenue avec d'autres combinaisons triples, en raison probablement de sa faible biodisponibilité. Une nouvelle formulation du saquinavir à biodisponibilité améliorée est actuellement à l'étude.

Les inconvénients de cette multithérapie sont qu'une stricte observance est essentielle pour assurer l'efficacité du traitement et que la qualité de vie du patient peut être altérée par les contraintes et les effets indésirables de ce traitement. Enfin, une attention toute particulière doit être portée aux interactions médicamenteuses en présence d'IP (en particulier le ritonavir).

2.2. Autres associations triples

Ce sont des associations probablement moins puissantes que les précédentes, bien qu'aucune étude comparative ne permette d'en juger. Elles ne sont cependant pas à exclure chez les personnes refusant les IP ou ne les tolérant pas.

• L'association de deux inhibiteurs nucléosidiques (2IN) et d'un inhibiteur non nucléosidique (INN) de la transcriptase inverse a fait l'objet d'études assez nombreuses, mais seule l'association AZT/ddI/névirapine est relativement bien connue. Bien qu'exerçant une activité virale importante, cette association ne permet pas d'obtenir une charge virale indétectable aussi régulièrement que l'association de deux IN et d'un IP, et son efficacité clinique n'est pas encore démontrée. Enfin, ce traitement entraîne chez 5 à 15 % des patients des rashs cutanés parfois sévères, le plus souvent au cours des quatre premières semaines. Les INN sont des molécules avec lesquelles une seule mutation du virus peut entraîner un haut niveau de résistance : si la réduction de charge virale est incomplète, l'association risque donc de devenir rapidement inefficace.

• On ne peut que citer l'association de trois inhibiteurs nucléosidiques car l'expérience est limitée ; l'association AZT + ddI + 3TC a été correctement tolérée dans de petits essais cliniques.

2.3. Association de deux inhibiteurs nucléosidiques

Les associations de deux IN ne sont généralement plus recommandées en première intention. En effet, malgré la démonstration d'un bénéfice clinique avec ces associations, on constate que l'ARN VIH plasmatique diminue à moins de 500 copies/ml dans un pourcentage de patients et pendant une durée inférieure à ceux que l'on obtient avec les multithérapies décrites ci-dessus. On peut cependant être amené à utiliser cette stratégie lorsque les conditions d'observance au traitement ne sont pas réunies et qu'on estime qu'il serait imprudent de retarder le traitement, ou lorsqu'il y a intolérance aux solutions précédentes.

Pour certains, cette solution est également applicable à des patients ayant une charge virale faible et des lymphocytes CD4 peu ou pas diminués, à condition que l'ARN VIH diminue rapidement au-dessous de 500 copies/ml et s'y maintienne.

Si le 3TC est utilisé en bithérapie, la mutation entraînant la résistance au 3TC risque d'apparaître chez la plupart des patients alors que ce risque est minimisé dans une association triple comportant un IP. Certains considèrent donc qu'il est préférable en première intention d'éviter les associations contenant du 3TC pour éviter de diminuer l'efficacité ultérieure de cet IN. Cependant, il n'existe pas actuellement d'argument clinique pour conforter cette attitude.

Des combinaisons variées de deux nouvelles molécules sont à l'étude qui pourraient être assez puissantes pour trouver une indication en première ligne si elles étaient bien tolérées et efficaces à long terme.

2.4 Monothérapies

Des monothérapies avec les molécules actuellement disponibles sont maintenant déconseillées (sauf dans le cadre de la prévention de la transmission materno-fœtale) car on considère que leur efficacité est insuffisante.

Tableau 1

Antirétroviraux Stratégies thérapeutiques initiales

1. Recommandées en priorité : associations de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et d'un inhibiteur de protéase.

Association de deux inhibiteurs nucléosidiques		Inhibiteurs de protéase	
AZT + ddI AZT + ddC AZT + 3TC d4T + ddI d4T + 3TC	l'une des 5	indinavir nelfinavir ritonavir	l'un des 3

2. Multithérapies moins puissantes ou moins bien évaluées :

- 2 inhibiteurs nucléosidiques + saquinavir ;
- 2 inhibiteurs nucléosidiques + 1 inhibiteur non nucléosidique ;
- 3 inhibiteurs nucléosidiques.

3. Bithérapies associant deux inhibiteurs nucléosidiques

- si les conditions d'observance aux traitements précédents ne sont pas réunies ou en cas d'intolérance.

- envisageable aussi pour certains chez des personnes à charge virale faible et chiffre élevé de lymphocytes CD4.

4. Monothérapies : déconseillées.