

Infection à VIH 2002 : progrès et limites

S'il existe maintenant, dans les pays riches, des traitements pour soigner l'infection à VIH, ces traitements sont lourds et coûteux. Ils présentent des effets secondaires et un taux d'échecs non négligeable. Enfin, ils ne sont quasiment pas accessibles dans les pays du Sud, où l'épidémie fait des ravages.

Jean-François Delfraissy
Professeur, chef de service de médecine interne, CHU Bicêtre

L'infection à VIH a connu une véritable révolution thérapeutique depuis la prescription des traitements antirétroviraux en association. Certes, la bataille n'est pas gagnée, l'épidémie continue dans les pays du Nord, le virus n'est pas éradiqué par les antiviraux actuels, les effets indésirables liés aux traitements sont sévères et fréquents, mais fondamentalement le pronostic de l'infection à VIH a changé depuis l'arrivée en 1996 des multithérapies.

Les progrès thérapeutiques intervenus dans les pays du Nord ne doivent pas masquer que l'infection à VIH demeure une épidémie dramatique en Afrique, en Asie du Sud et du Sud-Est. Il existe de grandes inégalités dans l'accessibilité aux traitements entre les pays du Nord et les pays du Sud.

Le succès des multithérapies

En Europe et aux États-Unis, le pronostic de l'infection à VIH s'est nettement amélioré au cours des quatre dernières années grâce à l'utilisation des multithérapies (combinaison de plusieurs antiviraux). Sous traitement, le contrôle partiel de la multiplication du virus s'accompagne d'une restauration fonctionnelle du système immunitaire et d'une amélioration clinique. On a observé une diminution d'environ deux tiers des cas de sida, des décès ou du nombre de journées en hospitalisation classique. Parmi les patients suivis en France, environ 85 % reçoivent un traitement, et on peut donc parler d'une « maladie chronique sous traitement » (tableau ci-dessous).

On estime que le nombre de patients VIH+ est autour de 110 000 et que le nombre de

Infection à VIH 2002 : une maladie chronique sous traitement

88 % des patients suivis à l'hôpital sont traités

11 % des patients reçoivent une bithérapie

58 % des patients traités sont en succès virologique prolongé

42 % des patients traités ont une charge virale détectable

Adhésion incomplète

Résistance

Problèmes pharmacologiques

70 % des patients traités ont des CD4 > 200/mm³

6 % des patients sont en échec thérapeutique sévère

Patients vus au stade sida, non traités, souvent migrants et en situation de précarité



nouvelles contaminations en France est stable (autour de 5 000 par an environ). L'épidémie continue donc en France. L'expérience quotidienne montre que les services cliniques prennent de plus en plus en charge des personnes d'origine étrangère et/ou en situation de précarité, renforçant la nécessité des liens avec les travailleurs sociaux. La déclaration obligatoire et anonyme de l'infection à VIH, au moment du dépistage, devrait être prochainement généralisée en France et permettra de mieux connaître l'épidémiologie de l'infection à VIH. Cette déclaration devra être effectuée par le prescripteur du test ou le laboratoire le réalisant ; elle complètera la déclaration des cas de sida, non modifiée. En 1999, 20 % des patients ne connaissaient pas leur séropositivité au moment du diagnostic de sida.

Les limites des multithérapies

Quatre ans après l'arrivée des multithérapies, leur efficacité à moyen terme s'est bien confirmée, mais cette efficacité a un coût. Cette efficacité a un coût que l'on apprécie quotidiennement en termes de tolérance, de toxicité et d'acceptabilité du traitement par les patients. Comprendre les éléments déterminants de ce coût est un enjeu essentiel. En effet, le prix à payer peut se traduire par des effets secondaires notables, en particulier au niveau des anomalies métaboliques, rendant difficile la perspective d'un traitement continu sur de nombreuses années, mais aussi par un certain nombre d'échecs thérapeutiques.

Plusieurs points importants, confirmés ces derniers mois, sont susceptibles de modifier les stratégies thérapeutiques dans les années à venir :

- l'efficacité confirmée des multithérapies permet d'obtenir de façon durable une charge virale plasmatique (ARN VIH) non détectable (<200 ou 50 copies/ml) chez un grand nombre de patients, mais sans baisse significative du DNA viral (virus intégré) ;
- la notion d'une prise en charge au long court avec des effets indésirables plus fréquents que prévus conduit à nuancer le moment de l'initiation au traitement et à renforcer la relation entre les soignants et les soignés ;
- la persistance du virus, sous une forme intégrée, quiescente ou plutôt faiblement répliquative, au niveau des lymphocytes CD4 et des monocytes du sang périphérique, y compris chez les patients ayant depuis plus de deux ans un virus indétectable au niveau du sang ;
- une restauration immunitaire sous trai-

tement retardée, efficace vis-à-vis des agents infectieux endogènes ou exogènes, mais incomplète vis-à-vis du VIH lui-même en particulier au niveau de la fonction CD4 amplificatrice.

Ces données suggèrent qu'en l'absence de nouvelles classes d'antiviraux, l'éradication n'est plus l'objectif à court-moyen terme, mais que l'on s'oriente plutôt vers l'obtention d'un état d'équilibre immunovirologique éventuellement favorisé par une immunothérapie.

Les échecs thérapeutiques

À côté du succès virologique, déjà cité, il faut souligner que 40 % des patients traités gardent une charge virale détectable. Les causes d'insuccès sont essentiellement liées à des problèmes d'adhésion au traitement (observance) et aux problèmes de résistance acquise. Environ 6 % des patients sont en échec thérapeutique sévère. Il s'agit surtout de patients traités de longue date. Cette catégorie de patients nécessite à court terme l'obtention de nouvelles molécules en association, avec la collaboration active des différentes agences et de l'industrie pharmaceutique.

Les facteurs d'échec peuvent être liés (i) au virus lui-même : charge virale très élevée, présence de mutations de résistance aux différents antirétroviraux, (ii) au traitement prescrit, interactions pharmacocinétiques réduisant le taux sérique des médicaments ou leur métabolisme intracellulaire, puissance thérapeutique insuffisante, en particulier en cas de charge virale élevée, difficultés d'adhésion (on estime qu'environ 30 % des patients ont une adhésion incomplète à leur traitement). On dispose maintenant d'outils permettant d'expliquer l'échec et d'aider au choix du nouveau schéma antirétroviral de relais. Les dosages plasmatiques des inhibiteurs de protéase permettent d'authentifier un éventuel sous-dosage lié à des problèmes d'absorption ou d'interactions médicamenteuses.

Les tests génotypiques de résistance (« virogramme ») permettent de guider le choix vers des molécules encore actives, en sachant que de nombreuses molécules de même classe thérapeutique ont une résistance croisée et que, par exemple, l'échappement à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse donné s'accompagne généralement d'une résistance à l'ensemble de ce type d'inhibiteurs. Chez des patients en multiéchec, avec des virus résistants à tous les antirétroviraux, des protocoles de mégathérapies comportant six à huit antirétroviraux ou d'interruption thérapeutique pour re-sensibiliser le virus sont à l'étude.

Toxicité fréquente des antiviraux

La toxicité des analogues nucléosidiques est bien connue probablement par un mécanisme d'atteinte mitochondriale : toxicité hématologique, hépatique, musculaire, neurologique... L'ère des multithérapies a fait émerger de nouveaux effets secondaires, inconnus jusqu'alors dans cette population. Plus de 50 % des patients traités présentent un syndrome lipodystrophique caractérisé par une anomalie de la répartition des graisses, avec des signes de lipotrophie. Ce syndrome entraîne un aspect dysmorphique avec un préjudice esthétique parfois majeur, très difficile à accepter par le patient atteint. Des hyperlipidémies et des intolérances glucidiques peuvent également survenir, nécessitant une prise en charge diététique voire médicamenteuse correctrice. Le mécanisme de ces anomalies métaboliques n'est pas connu. Les inhibiteurs de protéase initialement suspectés ne sont pas seuls en cause. La réversibilité de ces anomalies est inconstante en cas de modification thérapeutique. Des conséquences à long terme, en particulier cardiovasculaires, sont redoutées et l'interrogatoire d'un patient infecté par le VIH doit maintenant comporter la recherche de facteurs de risque cardiovasculaire, en particulier le tabac.

Quelles stratégies pour le long terme ?

La prise en charge d'un patient infecté par le VIH s'envisage donc maintenant dans la chronicité. Cet allongement de l'espérance de vie s'observe chez des patients dont l'état de santé est préservé ou a été amélioré par la restauration immunitaire sous traitement. Un traitement démarré doit être poursuivi à vie. Chez les patients traités, il persiste du virus latent intégré dans les cellules sanguines circulantes et dans les organes lymphoïdes. Ce virus peut reprendre son cycle replicatif sous divers stimuli, ou en cas d'arrêt de traitement. Cela explique l'apparition inéluctable d'un rebond virologique en cas d'arrêt de traitement, même chez des patients parfaitement contrôlés sous traitement prolongé. Les modèles mathématiques estiment à plusieurs dizaines d'années la durée nécessaire pour aboutir à une éradication virale avec les traitements actuels, ce qui oblige à envisager d'autres approches thérapeutiques.

Dans de rares cas d'arrêt de traitement, l'existence d'une réponse immune cellulaire anti-VIH permettrait de contrôler la répllication virale, mais cette stratégie d'interruption thérapeutique programmée n'est pas encore validée et pourrait avoir

des effets délétérés. Par ailleurs, on sait que certains patients sont infectés depuis plus de huit à dix ans, mais gardent un taux de lymphocytes CD4 normal et une charge virale basse. Ces patients « non progressifs » présentent également une réponse immunitaire spécifique anti-VIH qui a disparu chez les patients « progressifs ». Cela amène à développer des approches visant à stimuler la réponse anti-VIH efficace, soit par le biais de cytokines telles que l'interleukine-2, soit par une immunothérapie spécifique avec des peptides immunogènes du VIH. L'interleukine-2 a d'ores et déjà prouvé son efficacité avec l'observation d'une restauration immunitaire quantitative — augmentation du taux de CD4 — et qualitative — restauration des réponses spécifiques d'antigènes — lorsqu'elle est associée à un traitement antirétroviral actif. Des protocoles d'immunothérapie spécifique (vaccins de type lipopeptides), associés ou non à l'interleukine-2, sont en cours chez des patients ayant une charge virale indétectable en chronique ou après primo-infection traitée.


D'autres pistes sont à envisager : simplification des traitements avec une prise par jour, apparition de la deuxième ou troisième génération des inhibiteurs de protéase actifs sur des virus multirésistants, inhibiteurs de fusion T20, ligands modifiés des récepteurs de chemokines, inhibiteurs d'intégrase, mais il s'agit de perspectives à deux ou trois ans.

Une autre approche consiste en une prescription thérapeutique plus individualisée prenant en compte en particulier les différences immuno-génétiques. Des mutations ou des délétions sur les récepteurs de chimiokines (récepteurs du virus) peuvent influencer l'histoire naturelle, en retardant ou au contraire en accélérant l'évolution par le sida. Il est donc logique de proposer des traitements plus ou moins lourds, avec des stratégies d'interruption et/ou d'immunothérapie de façon plus individualisée en fonction du risque évolutif.

Les pays du Sud

L'ampleur de l'épidémie, son extension à l'Asie et probablement maintenant aux pays de l'Est est encore trop souvent méconnue ou sous-estimée par les pays du Nord. L'accès aux médicaments antiviraux, très limité pour l'instant en raison des coûts, est devenu un enjeu politique et associatif important. La prévention de la transmission de la mère à l'enfant par un traitement court (Névirapine ou AZT) est considérée comme un objectif

prioritaire ou en tout cas raisonnable à court-moyen terme.

On doit souligner que la lutte contre le sida dans les pays du Sud ne doit pas se focaliser sur tel ou tel aspect, en opposant par exemple prévention et soins. On ne peut pas faire de bonne prévention si l'on ne fournit pas aux personnes atteintes un minimum de prise en charge. Il serait illusoire également de consacrer la totalité des budgets à l'aide thérapeutique, mais celle-ci doit se mettre en place pour montrer que c'est possible, y compris dans les pays du Sud. 

Référence bibliographique

Delfraissy J. F. *Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Recommandations du Groupe d'Experts*. Paris : Flammarion, Médecine sciences, 2002.