

Les traitements antirétroviraux : progrès et limites

Jean-François Delfraissy

CHU Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)

L'infection à VIH a connu une véritable révolution thérapeutique depuis la prescription des traitements antirétroviraux en association. Aucune discipline médicale n'avait vu jusqu'ici un changement thérapeutique aussi rapide et efficace qui, en quelques années, a transformé le sida, maladie mortelle, en une maladie chronique, l'infection à VIH. Cette période a été pour les patients et pour les équipes soignantes un moment fabuleux qui restera peut être un fait unique en médecine, et qui marquera à jamais les médecins de notre génération. 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. **Sans tomber dans un optimisme déplacé, 1992 était une période sans traitement, en 2002 l'infection à VIH est une maladie chronique sous traitement dont les modalités optimales sont encore à trouver** (Rapport du groupe d'experts 06/2002).

L'échec médical

1992 : la monothérapie "- 0,6 log"

Après le premier essai initial de 1987 montrant une certaine efficacité de l'AZT en monothérapie chez les patients sida, nous sommes en plein pessimisme. Les monothérapies ont une efficacité minime, de courte durée. La ddC et la ddI viennent d'apparaître, suscitant des espoirs non justifiés. Les résultats de l'essai Concorde et de l'essai ACTG correspondant sont

évidemment mal reçus et en partie mal interprétés. La question n'était pas celle d'un "traitement précoce" *versus* un "traitement tardif", mais plutôt le problème d'un traitement insuffisamment puissant ! Curieusement, le concept même des bithérapies va mettre du temps à se mettre en place. Rappelons-nous cependant que les *endpoints* des essais étaient les événements cliniques. Les cultures quantitatives du VIH sont possibles mais longues et difficiles. Le Rapport des experts français dirigé par Jean Dormont comporte quelques pages sur le traitement et de longs chapitres sur le traitement et la prévention des infections opportunistes et la fin de vie. Beaucoup de décès dans les services, une grande sensation d'impuissance, un certain découragement qui s'installe, la période 1992-1996 est une période toujours aussi sombre au niveau de la clinique quotidienne, avec cependant les prémices des futurs progrès thérapeutiques : les premiers essais de bithérapie montrant une efficacité supérieure à la monothérapie : Delta, ACTG 175 ; les essais de phase II avec le premier inhibiteur de protéase disponible, le saquinavir, malheureusement peu efficace en raison de sa médiocre biodisponibilité ; l'effet préventif de l'AZT dans la transmission materno-foetale (ACTG 076-ANRS 024) ; la mesure de la charge virale plasmatique utilisée comme marqueur prédictif et comme marqueur d'efficacité thérapeutique à court moyen terme ; l'organisation structurée et réfléchie des essais thérapeutiques en France et du réseau de cliniciens sous l'égide de l'ANRS. Finalement, les futures directions étaient en place, mais nous n'en n'avons pris conscience que plus tard.

Le succès : les multithérapies "- 2 log"

Tous ceux qui ont assisté au CROI de février 1996 se souviennent encore des premiers résultats de l'étude Abbott avec le ritonavir en association avec d'autres antiviraux : les premières trithérapies. Le message était clair. Nous avons pour la première fois une association qui avait une efficacité clinique indiscutable, expliquée par la remontée des lymphocytes CD4 et par la baisse de la charge virale. Après une période difficile de quelques mois correspondant à l'arrivée retardée des inhibiteurs de protéase en France, tout va se mettre en place sous la pression du milieu associatif. L'utilisation des multithérapies comportant le ritonavir ou l'indinavir va se généraliser en quelques mois dans la majorité des sites cliniques. On perçoit que ces molécules sont complexes, on craint des interactions pharmacologiques, on se recycle sur le cytochrome p450, mais surtout on traite et on voit des patients qui s'améliorent. Les résultats des essais contrôlés sur trithérapie *versus* bithérapie arrivent avec un certain décalage, ne faisant que confirmer ce que montre la pratique quotidienne. Tout change en quelques

mois pour les patients dans les services. Le scénario le plus optimiste fait par un Groupe d'experts du ministère de la santé sur l'évolution du sida en France est dépassé (dans le bon sens).

On entre alors dans une période du "tout virologique" qui va monopoliser la réflexion des stratégies thérapeutiques. Il faut traiter le plus tôt possible, le plus fort possible, pour avoir la meilleure efficacité virologique et éviter la survenue de résistance. L'éradication du virus est même envisagée, les travaux sur la dynamique de la réplication virale, la durée de vie des lymphocytes T CD4 mémoires font la "une" des CROI depuis 1996, avec la présentation de modèles mathématiques complexes sur la durée de vie des cellules infectées. La majorité d'entre nous ne comprenons rien ou peu de choses, mais c'est tellement agréable de se laisser séduire par une idée aussi folle que l'éradication ! Le réveil va être brutal, l'élimination du virus, prévue à 10 ans, passe à 40 puis 80 ans, et cette idée ne séduit plus ! Dans le même temps, l'efficacité clinique des multithérapies va se confirmer. Elle est durable, peut survenir chez les patients traités tardivement, elle s'accompagne d'une restauration immunitaire retardée mais quasi complète vis-à-vis des agents des infections opportunistes. A côté des deux familles d'antiviraux, inhibiteurs nucléosiques (IN), inhibiteurs de protéase (IP), une troisième famille vient confirmer son efficacité équivalente en trithérapie permettant d'épargner les IP. En France, la majorité des patients suivis à l'hôpital sont traités (>80%), environ 50% d'entre eux ont une charge virale indétectable (en-dessous du seuil de détection), un effort financier important est fait au niveau national, relayé par la Direction des Hôpitaux, pour la prise en charge du coût des antirétroviraux et des tests virologiques. Les médecins sont satisfaits, ils retrouvent leur savoir-faire, leur pouvoir : traiter un agent infectieux avec des antiviraux. Le Rapport d'experts 1999 aborde très largement l'utilisation des antirétroviraux. Les compagnies pharmaceutiques font des efforts considérables pour la mise à disposition en ATU ou sur le marché de nouveaux IN ou IP, plus faciles à prendre, de plus longue durée d'action... Les agences réglementaires facilitent la mise en place des ATU de cohorte ou nominatives, les essais thérapeutiques se multiplient. Les malades, eux, après la période initiale difficile des horaires complexes (avant, après les repas, prise tardive...) commencent à parler d'effets indésirables un peu curieux avec des modifications morphologiques. Il faudra aux médecins quelques mois de décalage pour qu'ils commencent à s'intéresser vraiment à ces problèmes.

Par ailleurs, les premières interruptions de traitement (non programmées) montrent que le virus est toujours présent sous

traitement sous une forme latente.

2000-2002 : 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.

Par rapport aux années précédentes, avec la maturité et le recul, l'espoir ou l'illusion d'une éradication virale s'éloignent. Ainsi, l'éradication, qui n'est plus un objectif en soi, a laissé la place à un réel espoir d'atteindre un équilibre immuno-virologique sous traitement antiviral seul, ou bien favorisé par l'association à un traitement fondé sur la manipulation du système immunitaire. À cet égard, l'étude de patients récemment infectés montre qu'un équilibre immuno-virologique s'installe dès la primo-infection. Cependant, si la réponse spécifique lymphocytaire T CD4 vis-à-vis du virus est présente chez un grand nombre de patients, la réponse cytotoxique, contrairement à ce qui a été précédemment rapporté, semble plus faible. Ceci soulève la question de l'intérêt d'un traitement antiviral précoce associé ou non à des stratégies d'immunothérapie permettant de renforcer la réponse T CD8 spécifique et de maintenir cet équilibre immuno-virologique à long terme.

Au cours de la phase chronique de l'infection, l'efficacité indiscutable des combinaisons d'antirétroviraux, y compris lorsqu'il existe un déficit immunitaire important, doit être mise en balance avec la fréquence des effets indésirables de ces traitements. Ceci a amené à redéfinir les indications du traitement antirétroviral. Ce traitement peut être différé, notamment chez les patients asymptomatiques lorsque le nombre de lymphocytes T CD4 reste supérieur à $200/\text{mm}^3$ ou lorsque la situation immunologique reste stable. Lorsqu'il faut débiter un traitement, les stratégies possibles sont maintenant élargies, en particulier en associant un IP à de petites doses "boostées" de ritonavir.

Les problèmes préoccupants apparus depuis l'introduction des traitements antirétroviraux imposent une prise en charge individualisée, et de plus en plus multidisciplinaire, indispensable pour la réussite sur le long terme du

traitement antirétroviral. En effet, près de la moitié des patients traités gardent une charge virale plasmatique détectable. Les échecs sont essentiellement liés à des problèmes d'adhésion et à l'apparition de résistances virales. Une situation particulièrement préoccupante est celle des patients en échec thérapeutique sévère (environ 8% des patients). Ceci rend nécessaire, et de manière urgente, le développement de la recherche de nouvelles molécules et l'évaluation de l'association de ces nouveaux traitements, dans le cadre d'essais thérapeutiques dont la mise en place est encore trop lente. Dans les dernières années, des éléments positifs permettant d'améliorer la prise en charge de ces situations d'échec sont apparus, comme la bonne accessibilité des tests génotypiques de résistance (dont l'interprétation n'est pas toujours facile), ou la place mieux définie des dosages plasmatiques des antirétroviraux. D'autre part, la fréquence des complications associées à ces traitements, comme les anomalies métaboliques avec ou sans manifestation clinique de lipodystrophie, ou la toxicité mitochondriale, souligne la nécessité de poursuivre les études permettant de comprendre la physiopathologie de ces complications, qui reste encore obscure. Il s'agit d'une préoccupation, majeure pour les cliniciens.

Parler d'interruption thérapeutique, structurée ou non, dans le cadre de l'infection par le VIH peut paraître surprenant en 2002 quand on relit les articles parus en 1998, soulignant la nécessité d'un traitement continu ayant pour objectif la diminution maximale et prolongée de la charge virale à long terme. Différentes situations doivent être envisagées, mais toujours avec prudence. Les perspectives d'interruption thérapeutique, principalement chez les patients en succès immuno-virologique, doivent être évaluées dans des protocoles de recherche clinique. En effet, il existe peu de situations comparables en médecine, au cours de maladies chroniques, où il peut être envisagé d'interrompre et de reprendre des traitements. Ce concept ne doit pas faire perdre de vue l'essentiel qui est que, lorsque le traitement est introduit, son objectif est de contrôler au mieux la réplication virale. Un des fondements des interruptions thérapeutiques programmées, en dehors de "l'épargne thérapeutique" pour les patients, pourrait être la réexposition du système immunitaire au virus. L'objectif est de stimuler, ou de renforcer, une immunité antivirale qui s'amoinde ou en tout cas qui n'est qu'incomplètement restaurée lorsque la réplication virale est contrôlée par les traitements efficaces. Chez les patients infectés et traités de manière chronique, il est peu probable que les interruptions seules permettent d'obtenir cet objectif. L'utilisation d'immunogènes précédant ou accompagnant les interruptions devrait théoriquement renforcer

cette approche sans réexposer le système immunitaire au rebond virologique observé lors des interruptions thérapeutiques. Les immunogènes actuellement disponibles n'ont pas fait encore la preuve de leur efficacité clinique. Les outils actuellement disponibles sont directement issus de la recherche d'un vaccin prophylactique.

Perspectives

En 2002, les combinaisons d'antirétroviraux sont multiples. A côté de l'efficacité (et donc de la puissance antivirale de ces molécules), le clinicien est préoccupé par les problèmes de toxicité. De nouvelles bithérapies associant 1 IP + 1 INN sont ainsi testées, avec une efficacité comparable aux trithérapies classiques (2 INN + 1 IP) mais en espérant limiter la toxicité mitochondriale.

De nouvelles familles de molécules sont en phase II ou en phase III, en particulier les inhibiteurs d'entrée ou de fusion (T20) bloquant les corécepteurs ou les étapes suivantes : les premières données de toxicité et d'efficacité paraissent intéressantes pour le T20. Ces molécules sont efficaces sur des souches de virus résistantes aux trois autres familles d'antiviraux. Les premiers essais avec un inhibiteur d'intégrase vont enfin commencer. C'est un enjeu essentiel car ce type de molécules en association pourrait reposer la question de l'éradication.

Le futur repose probablement sur la combinaison de molécules moins toxiques à des stratégies de stimulation de la réponse immune via des cytokines et/ou une stimulation spécifique avec des antigènes viraux vaccinaux, qui amplifieraient le contrôle de la réplication virale.