

Consensus et dissonances franco-américaines

Les recommandations américaines en matière de stratégies antirétrovirales et d'utilisation des tests de résistance

Jean Dormont

Agence nationale de recherches sur le sida (Paris)

Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection. Recommendations of an international AIDS Society-USA panel Hirsch M.S., Brun-Vézinet F., D'Aquila R.T., Hammer S.M., Johnson V.A., Kuritzkes D.R., Loveday C., Mellors J.W., Clotet B., Conway B., Demeter L.M., Vella S., Jacobsen D.M., Richman D.D. JAMA, 2000, 283, 2417-2426	Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of the international AIDS Society-USA panel Carpenter C.C.J., Cooper D.A., Fischl M.A., Gatell J.M., Gazzard B.G., Hammer S.M., Hirsch M.S., Jacobsen D.M., Katzenstein D.A., Montaner J.S.G., Richman D.D., Saag M.S., Schechter M., Schooley R.T., Thompson M.A., Vella S., Yeni P.G., Volberding P. JAMA, 2000, 283, 381-390
---	---

Les recommandations publiées dans le *JAMA*, respectivement en janvier et en mai actualisent celles qui ont été émises par les mêmes groupes en 1998. Précisons que ces groupes comprennent une majorité d'experts américains, mais aussi un nombre appréciable d'experts internationaux : 7 sur 17 dans le premier, formé de cliniciens, et 4 sur 13 dans le deuxième, formé en majorité de virologues. Ces deux textes ne contiennent pas de prises de position fortement divergentes par rapport à celles qui ont été adoptées par le groupe d'experts français en 1999 (1), dont l'objectif, rappelons-le, ne se limitait pas au maniement des antirétroviraux, mais se voulait plus global, en vue de conseiller, comme l'indique son titre, une " prise en charge thérapeutique ". Nous aurons donc à faire état de nuances légères ou fortes plutôt que d'oppositions franches.

Traitement antirétroviral chez l'adulte

Un climat de prudence est annoncé dès l'introduction, qui rappelle la fin des illusions quant à la possibilité d'éradiquer le virus, et souligne à la fois le bénéfice des trithérapies, mais aussi les difficultés d'adhérer à un traitement complexe de durée indéfinie, et les craintes suscitées par les complications métaboliques à long terme.

Les critères d'initiation du traitement sont presque identiques à ceux retenus par les experts français, peut-être un peu plus larges car le traitement peut être envisagé même au dessus de 500 CD4 si la charge virale est comprise entre 5 000 et 30 000 copies par ml. Il n'y a pas non plus de surprise quant au traitement conseillé : une trithérapie avec 2 nucléosides associés soit avec un inhibiteur de protéase soit avec un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : les deux traitements sont proposés sensiblement sur le même plan, avec quelques réserves sur le long terme pour le second.

Les médicaments passés en revue sont ceux qui ont reçu l'AMM aux Etats-Unis. L'analyse des essais cliniques qui valident les principales associations thérapeutiques est particulièrement claire et s'appuie sur de nombreuses références. Sans être véritablement recommandée, la combinaison de petites doses (100 ou 200 mg) de ritonavir avec soit le saquinavir s.g.c., l'indinavir ou l'amprénavir est particulièrement bien positionnée.

La surveillance du traitement s'accompagne d'une insistance attendue sur les problèmes d'adhérence du patient ; sont particulièrement soulignés la congruence souhaitable entre le traitement proposé et l'activité quotidienne du patient et la nécessité pour le médecin d'être très attentif aux effets indésirables des médicaments. Par contre, on est surpris de la brièveté du paragraphe consacré aux dosages sanguins des médicaments, notamment celui des inhibiteurs de protéase. Les experts insistent, à juste titre, sur la forte variabilité interindividuelle des résultats et sur le manque d'études prospectives contrôlées. Ils auraient pu cependant ouvrir la porte un peu plus largement à cette exploration, notamment dans l'analyse des échecs et des effets indésirables et pour dépister les interactions, comme l'ont proposé les experts français.

L'utilisation des *tests de résistance génotypique* est évoquée très brièvement, car il fait l'objet du second article que nous analysons. Le commentaire à propos de ces tests est réservé, en soulignant (indépendamment des problèmes de coût) la difficulté de codifier leurs indications et l'inaptitude des tests à explorer les populations minoritaires ; la conclusion générale est que les résultats des tests génotypiques ne peuvent guère servir qu'à éliminer un médicament auquel le virus est devenu résistant et qu'on ne peut jamais, à l'inverse, interpréter facilement l'absence de résistance trouvée *in vitro* comme un sauf-conduit en faveur d'un médicament. Cependant, il est manifeste que l'usage quotidien de ces tests est beaucoup plus large : on constate, en effet, dans la suite des recommandations que l'exploration du génotype viral est toujours évoquée en cas d'échec virologique, qu'il s'agisse d'échec à charge virale basse ou élevée, qu'il s'agisse d'un premier échec ou d'échecs répétés...

La manière de conduire les *changements thérapeutiques*, avec toutes les incertitudes de cette démarche, est exposée avec clarté, en distinguant les changements pour intolérance médicamenteuse et les changements pour échec virologique. Les échappements virologiques à charge virale peu élevée et sans résistance détectable sont abordés dans un paragraphe spécifique, en soulignant la difficulté de la conduite pratique et les risques potentiels de l'"intensification thérapeutique" préconisée par certains cliniciens. Dans les multiéchecs, le recyclage des médicaments et les "suspensions thérapeutiques" provisoires

sont mentionnés, en soulignant, à juste titre, que ces tentatives compliquées restent encore du domaine des essais cliniques. Il est souligné que les arrêts thérapeutiques, même en cas de multirésistance, peuvent s'accompagner d'une chute des lymphocytes CD4, sans entrer dans la discussion des mécanismes explicatifs.

Au total un exposé remarquablement clair, bref (8 pages imprimées), complété par 4 tableaux, 113 références et un " Appendice " consultable sur le site internet du *JAMA* (www.jama.com) qui concerne les effets indésirables des médicaments (je l'ai consulté : il est accessible).

Etude de la résistance du virus aux antirétroviraux chez l'adulte

Ce second texte commence par une excellente description des méthodes destinées à évaluer la résistance génotypique et phénotypique. Ensuite, les études disponibles, encore limitées, sont passées en revue : cinq études rétrospectives dont trois comportent l'étude simultanée du génotype et du phénotype et trois études prospectives : VIRADAPT (génotype, 108 personnes), GART (génotype, 153 personnes), VIRA 3001 (phénotype, 127 personnes). Globalement, et sans distinguer entre études génotypiques et phénotypiques, les experts internationaux considèrent que la sensibilité à un médicament lors d'un test a une valeur prédictive de la réponse thérapeutique et apporte une donnée supplémentaire par rapport à la simple histoire thérapeutique de la personne, ou à la mesure de la charge virale. Néanmoins ils soulignent qu'une bonne réponse thérapeutique n'est pas toujours obtenue même quand le virus est considéré comme sensible. Le rôle de populations virales minoritaires, difficilement explorées par les tests actuels, ainsi que les problèmes pharmacologiques (taux sanguin du médicament insuffisant) et le manque d'adhérence au traitement peuvent intervenir pour expliquer des corrélations encore insuffisantes.

C'est pourquoi les experts internationaux proposent une série de suggestions pour améliorer l'usage et l'interprétation des tests de résistance, notamment les suivants :

- ne jamais se fonder exclusivement sur eux pour un changement thérapeutique, mais tenir compte de bien d'autres paramètres tels que : l'histoire thérapeutique du patient, l'évolution de la charge virale, la tolérance des médicaments, l'adhérence anticipée au traitement, les associations médicamenteuses et leurs interactions, la mesure du taux sanguin des médicaments (bien que le monitoring basé sur le taux sanguin ne soit pas encore validé sur de larges séries);
- tenir compte des interactions entre mutations pour interpréter les résultats des tests génotypiques;
- être prudent dans l'interprétation des résultats des tests phénotypiques, car on sait encore mal définir les taux sanguins capables d'inhiber la croissance virale, si bien qu'une résistance qualifiée de " bas niveau " peut parfois aller de pair avec un échec complet;
- bref, s'entourer de l'avis d'experts en génotype et phénotype intervenant lors de confrontations clinico-virologiques.

Les indications des tests proposés par les experts internationaux sont résumés dans le tableau 1 qui les compare à celles des experts français publiées en 1999 (1). Elles sont un peu plus larges que ces dernières, mais sans discordance majeure. On ne connaît pas encore les recommandations des experts français de l'an 2000.

Indications	Conclusion des experts internationaux (2000) français (1999)

Primo-infection	test possible	test recommandé (prélèvement immédiat, examen non urgent)
Infection chronique (Traitement initial)	test possible	test non recommandé
Premier échec	test recommandé	test possible
Echecs répétés	test recommandé	<i>2^e-3^e échec</i> : test recommandé <i>Multiéchecs</i> : test possible
Grossesse	test recommandé	test recommandé dans certains cas

Tableau 1 - Conclusions des experts internationaux et français sur l'usage des tests de résistance dans l'infection par le VIH
(les experts français ont uniquement considéré les tests génotypiques)

En fait, ce domaine comporte encore beaucoup d'incertitudes, et la logique apparente (qui n'est pas nécessairement bonne conseillère) ainsi que la pression de l'opinion conduisent à anticiper en permanence par rapport aux réalités objectives. C'est ainsi que les résultats préliminaires (2) de l'essai ANRS 088 (NARVAL) sont pour le moins nuancés, bien qu'il s'agisse d'un essai beaucoup plus large que les précédents (541 patients) et plus ambitieux (comparaison de la pratique habituelle et de la pratique guidée par la résistance génotypique ou par la résistance phénotypique). Cet essai, en effet, ne montre pas de différence entre les 3 bras au 3^e mois, en utilisant il est vrai un critère exigeant (moins de 200 copies d'ARN/ml de plasma), et le fait qui émerge est la constatation dans le bras guidé par la mesure de la *résistance génotypique*, du maintien plus fréquent d'une charge virale indétectable à 6 mois chez ceux dont la charge virale était déjà indétectable au 3^e mois. Ces résultats ne contredisent pas la valeur prédictive isolée d'un test vis-à-vis d'un médicament donné. Ils soulignent par contre qu'il est encore difficile d'utiliser les résultats dans une stratégie thérapeutique complexe chez un malade précis. Il faut aussi rappeler combien il est difficile de comparer entre eux les essais cliniques, tant sont nombreuses les variables qui peuvent influencer les résultats : populations de patients considérés, nombre de médicaments neufs offerts aux choix, données pharmacologiques, observance, temps écoulé, etc. En pratique courante, on peut donc prévoir encore des tâtonnements avant que chacun s'accorde sur la conduite optimale. Mais l'effort de recherche virologique et clinique est si intense de par le monde qu'on peut anticiper de nouveaux progrès.

1 - Delfraissy JF (sous la direction de)

Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH

Flammarion Médecine-Sciences, 1 vol 231 p., Paris 1999

2 - Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L et al.

" Impact of treatment guided by phenotypic or genotypic resistance tests on the response to antiretroviral therapy (ART) : a randomised trial (NARVAL, ANRS 088) "

Fourth international workshop on HIV drug resistance and treatment strategies, SITGES, June 2000