

Nouvelles possibilités de traitement de l'infection

Au cours des dernières 17 années d'épidémie de VIH, des succès indéniables ont été enregistrés aussi bien dans le domaine de la recherche médicale fondamentale que dans celui du traitement clinique. Le présent article donne un aperçu des possibilités actuelles dans le traitement du VIH et du sida.

Le Dr Keikawus Arastéh s'occupe depuis 1986 de patients atteints de VIH et de sida à l'hôpital Auguste-Viktoria, Berlin. Depuis 1992, il est médecin-chef de la clinique de jour et responsable des traitements stationnaires. Viviana Simon a pratiqué la médecine à l'hôpital Auguste-Viktoria, Berlin de 1996 à 1999. Depuis 2000, elle fait de la recherche au Aaron Diamond AIDS Research Center, New York.

Définition de périodes historiques en fonction des possibilités thérapeutiques

Au début, les efforts médicaux cherchaient principalement à améliorer les possibilités de traitements des maladies opportunistes. Dans un second temps, des études cliniques ont été effectuées afin de déterminer des mesures prophylactiques pour empêcher ces maladies de se manifester ou de récidiver.

Dès lors que la prophylaxie primaire contre pneumocystis carinii, l'organisme qui déclenche une pneumonie, a été plus largement effectuée, le champ des infections liées au sida a changé. Ces mesures préventives ont également permis d'augmenter l'espérance de vie.

Les résultats cliniques obtenus avec la première substance antirétrovirale efficace, la Zidovudine (AZT, Rétrovir), qui a été introduite aux USA en 1987 pour le traitement des infections par le VIH, étaient quant à eux peu satisfaisants. Les effets secondaires parfois importants de ce médicament étaient surtout dus aux dosages beaucoup trop élevés à l'époque. Comme le développement de résistances virales ne se faisait pas attendre longtemps sous monothérapie, l'effet thérapeutique était de courte durée. Un autre inconvénient était qu'il n'était pas possible de mesurer objectivement l'inhibition de la réplication du virus.

Ce n'est qu'avec la découverte de la méthode appelée Polymerase Chain Reaction (PCR) en 1986 qu'on a pu multiplier in vitro des quantités infimes de matière virale et les mettre en évidence. Mais les méthodes de biologie moléculaire correspondantes n'ont été vraiment établies qu'au début des années 90. La standardisation des différents tests destinés à mesurer la charge virale a requis encore quelques années supplémentaires.

Jusqu'en 1994, d'autres substances de la catégorie des inhibiteurs de la transcriptase inverse ont été développées. Des premières études cliniques ont montré en 1993/94 qu'une combinaison de deux substances antirétrovirales permettait de mieux ra-

lentir la progression de la maladie qu'une monothérapie. Cependant, c'est le développement d'une nouvelle catégorie de substances, les inhibiteurs de la protéase, qui a permis de faire une percée dans la thérapie antirétrovirale.

En 1995/96, on a compris peu à peu qu'il fallait utiliser une combinaison de plusieurs médicaments pour inhiber à long terme la réplication du virus. Les termes «trithérapie» et «thérapie antirétrovirale hautement efficace» ont fait naître l'espoir de pouvoir guérir bientôt l'infection par le VIH. Bien que cet espoir ne se soit malheureusement pas réalisé pour ce qui est de l'élimination complète du virus, il faut bien dire que les manifestations cliniques du sida ont beaucoup changé au cours des dernières années.

Nouveaux systèmes de classification

Avec le temps, différents systèmes de classification se sont établis. Ces systèmes ont en commun qu'ils tentent de définir des stades de la maladie permettant d'établir un pronostic. Les systèmes de classification font la distinction entre personnes séropositives asymptomatiques, personnes séropositives présentant des affections et symptômes légers, et personnes séropositives atteintes de maladies complexes et graves, voire mortelles.

Ces systèmes de classification jouent un rôle important dans la coordination des mesures de politique de la santé, par exemple la mise en service et le maintien d'unités et structures de soins adéquates.

Pour les personnes touchées, cette classification, ou plutôt le passage du «pré-sida» au «sida» au cours de l'infection par le VIH, est en général une expérience traumatisante. Même si la personne se rétablit complètement à la suite d'une maladie classée comme définissant le sida, elle sera néanmoins considérée comme atteinte d'un sida déclaré. Ces classifications contraires aux sensations subjectives et aux espoirs personnels peuvent sus-

thérapeutiques dans le par le VIH – passé et avenir

MO-LU

DI-MA

MI-ME

DO-JE

FR-VE

SA-SA

SO-DI

07.00

12.00

15.00

19.00

23.00

Les traitements antirétroviraux

citer crainte et méfiance vis-à-vis du système médical.

L'introduction de tels principes de classification dans le quotidien médical entrave bien souvent une discussion individuelle dans le rapport médecin-patient. La communication entre ces deux partenaires peut être marquée par de graves malentendus en raisons des attentes différentes. Face au diagnostic, les patients pensent bien souvent: «On ne va plus s'occuper de moi, j'ai le sida.»

Pour le médecin au contraire, ce diagnostic signifie en principe qu'il va s'occuper de manière plus intensive du patient et contrôler par exemple plus fréquemment son état de santé. Ne nions toutefois pas la frustration du médecin qui, malgré ses efforts, voit apparaître les limites de ses possibilités.

Valeur de la classification des CDC à l'époque des thérapies antirétrovirales hautement efficaces

Il est probable que le système de classification des CDC actuellement en vigueur doive être modifié une fois de plus en raisons des thérapies antirétrovirales hautement efficaces (HAART). En plus du nombre de cellules CD4+, la charge virale dans le sang (nombre de copies du virus par ml de plasma) semble être un facteur de pronostic important et décisif pour la progression de la maladie. Sous traitement antirétroviral, on constate non seulement que la réplication du virus est fortement inhibée, mais aussi que certaines fonctions immunitaires se rétablissent. La déficience immunitaire est donc en partie réversible.

Pathogénèse de l'infection par le VIH

L'infection par le VIH provoque une réduction des lymphocytes-T CD4+ qui jouent un rôle important dans la régulation du système immunitaire. Cette population de cellules, souvent appelées lymphocytes auxiliaires, active l'ensemble du système im-

munitaire dans le domaine spécifique et non spécifique. Quand le nombre de lymphocytes auxiliaires diminue, le système immunitaire perd sa capacité à réagir correctement aux structures ou virus étrangers. Une faiblesse immunitaire se développe, permettant aux maladies opportunistes d'apparaître.

Au cours du premier stade de l'infection, après pénétration du virus dans l'organisme, celui-ci s'installe rapidement dans les différents organes du système lymphatique. Dans la phase de compensation immunologique, le système immunitaire parvient, malgré la multiplication incessante du virus, à maintenir la quantité de virus dans le sang à un niveau individuel élevé mais stable. Le combat en lui-même entre le système immunitaire et le VIH a lieu dans les ganglions lymphatiques. Ce n'est qu'après destruction de la structure des ganglions lymphatiques que la charge virale augmente nettement dans le sang. En même temps, on dénombre de moins en moins de cellules CD4+ circulant dans le sang.

C'est alors qu'apparaissent en général des symptômes qui peuvent être de nature non spécifique, tels que fatigue, apathie et faiblesse générale. Mais les symptômes peuvent également être plus spécifiques: diarrhée, fièvre et sueurs nocturnes. Cet état, dont on ne peut souvent pas détecter une cause virale précise, mais qui indique une réduction générale de l'activité du système immunitaire, était appelée autrefois Aids related complex (ARC).

Dès lors, la capacité du système immunitaire à se défendre contre les structures étrangères (virus, bactéries, champignons par exemple) diminue de plus en plus, une catégorie de micro-organismes fait son apparition: les opportunistes. Contrairement aux nombreux micro-organismes symbiotiques vivant dans notre corps, la présence de ces opportunistes n'a pas d'utilité réciproque. Les micro-organismes opportunistes utilisent leur hôte (l'être humain) comme source ou fournisseur de nourriture, sans se rendre utiles pour l'organisme

MO-LU DI-MA MI-ME DO-JE FR-VE SA-SA SO-DI

07.00 07.00

12.00 12.00

15.00 15.00

19.00 19.00

23.00 23.00

www.stopsida.ch ou tél. 0800 866 455

© SIOB Basel
Eine Präventionskampagne des Bundesamtes für Gesundheit in Zusammenarbeit mit der Adis-Hels Schweiz.

**CES MÉDICAMENTS ONT DES EFFETS SECONDAIRES.
LE PRÉSÉRATIF N'EN A PAS.**

Nous nous réjouissons tous des progrès de la médecine en matière de lutte contre le sida.
Mais n'oublions jamais que le préservatif reste encore
et toujours le moyen le plus efficace de contrer cette maladie.
Protège ton prochain comme toi-même.

STOP AIDS

hôte en produisant par exemple des vitamines ou d'autres éléments nutritifs.

Maladies opportunistes et possibilités thérapeutiques au fil du temps

Dans les pays industrialisés dont l'Allemagne et la Suisse, cinq maladies opportunistes se manifestent fréquemment lors d'un sida: pneumocystis carinii (pneumonie), toxoplasmose cérébrale et infection au cytomégalovirus, ainsi que deux types de cancers, sarcome de Kaposi et lymphome non hodgkinien.

La pneumonie pneumocystis carinii (PcP)

La pneumonie causée par l'organisme pneumocystis carinii a longtemps été la principale maladie associée au sida. C'est souvent l'apparition de cette pneumonie atypique qui révélait la présence depuis longtemps d'une infection par le VIH.

L'amélioration de la thérapie de la pneumocystose s'est attachée à mieux gérer les possibilités existantes. Bien sûr, il convient en premier lieu de prévenir plutôt que de guérir une pneumonie – même si une guérison est possible. La pneumonie peut avoir des conséquences sur la structure pulmonaire, même si le patient se rétablit, en le laissant parfois très diminué dans ses activités.

La prévention de la pneumocystose et les consultations médicales régulières que celle-ci impose pour le contrôle ont introduit ce que l'on appelle la médicalisation de la maladie. La remise en question permanente de la nécessité et de l'application des mesures préventives a également sensibilisé les médecins traitants aux inconvénients qui peuvent apparaître comme médicalement justifiés mais sont impraticables pour les patients au quotidien.

La toxoplasmose cérébrale

Ce n'est qu'avec l'amélioration des traitements de la pneumocystose que le nombre de cas de toxoplasmose cérébrale a augmenté. En général, la déficience immunologique est nettement plus marquée lorsqu'une toxoplasmose se manifeste que lorsqu'il s'agit d'une pneumocystose. Autrement dit, seul le patient qui a surmonté la pneumocystose ou a pu la prévenir atteint le stade de déficience immunitaire où la toxoplasmose cérébrale menace.

Il s'agit d'une infection qui apparaît le plus souvent chez les enfants et les adolescents après in-

gestion de viande crue. Les micro-organismes restent dans le tissu nerveux sous contrôle du système immunitaire et ce n'est que lorsque les défenses immunitaires sont affaiblies que des symptômes graves apparaissent.

Le traitement adapté à une toxoplasmose cérébrale supposée comprend la pyriméthamine et un sulfamide. Dans le cas de la toxoplasmose cérébrale, la prévention primaire est extrêmement importante. En effet, même après guérison, des lésions neurologiques ne sont pas exclues. Il semble que la localisation du foyer de l'infection soit plus importante que sa taille pour ce qui est de la récupération des capacités cérébrales et physiques. Le problème est d'autant plus compliqué que la prévention secondaire nécessite la prise d'un grand nombre de comprimés et est donc accompagnée d'effets secondaires, ce qui ne permet pas toujours au patient de s'attacher au traitement avec toute la fidélité requise. Les problèmes d'observance ont ici une signification clé. Tout se complique lorsque d'autres infections qui atteignent également le cerveau sont en jeu en même temps, ou que le diagnostic supposé de toxoplasmose doit être révisé parce que le traitement n'agit pas.

Le sarcome de Kaposi

Ce cancer cutané rouge-violacé, qui a souvent été assimilé à l'infection par le VIH, est l'une des rares maladies associées au VIH que l'on puisse «comprendre». On ne sait toujours pas exactement ce qui cause la lésion cancéreuse. Mais cette maladie montre les possibilités qu'une manifestation du sida offre à la science de mieux comprendre la maladie. On sait aujourd'hui que le virus de l'herpès humain de type 8 (HHV-8) est un cofacteur important dans l'apparition de ce cancer. Mais une charge virale de VIH élevée dans le sang est encore plus décisive. Ainsi, on peut atteindre des rémissions complètes sous traitement antirétroviral, même sans pratiquer une chimiothérapie dirigée contre le cancer. Du fait des traitements contre le VIH lui-même, le sarcome de Kaposi est aujourd'hui une manifestation relativement rare du sida.

L'infection au cytomégalovirus

Le cytomégalovirus (CMV) appartient à la famille des virus de l'herpès. Normalement, environ 80% de la population sont entrés en contact avec ce

12.00



virus et présentent des anticorps. Dans le cas d'une forte déficience immunitaire, une infection au CMV latente peut être réactivée. Cela conduit le plus souvent à une infection de la rétine ou des muqueuses de l'appareil digestif. Le cytomegalovirus entrave fortement l'irrigation sanguine des régions touchées, en particulier au niveau des petits vaisseaux sanguins, les capillaires. L'irrigation insuffisante, qui peut être très localisée, détruit les structures cellulaires des zones affectées.

Les chances de guérison des lésions dépendent bien sûr de la structure des organes touchés. Les cellules rétinienne détruites n'ont pas la capacité de se reformer. Le dépistage rapide de l'infection et l'inhibition du processus de perte de la vue sont donc d'une importance primordiale. Si l'œsophage et le gros intestin sont atteints, le cas est différent. Là aussi, des complications graves sont possibles: saignements, ulcères, diarrhées sévères. Cependant, la capacité de régénération de ces cellules est nettement meilleure.

La meilleure prévention primaire et secondaire passe dans la plupart des cas par un traitement antirétroviral efficace. Du fait du recours à ces traitements, le nombre d'infections au CMV a baissé nettement et rapidement.

La mycobactériose atypique

Les mycobactéries atypiques préfèrent normalement comme hôtes d'autres êtres vivants que l'homme. La forme que l'on rencontre le plus souvent chez l'homme fait partie du complexe mycobacterium avium, un bacille qui provoque la tuberculose de l'oiseau. Cette tuberculose atypique n'est contractée que si les défenses immunitaires sont très affaiblies. Contrairement à ce qui se passe pour la tuberculose humaine, des facteurs tels que pauvreté, faim ou mauvaises conditions d'hygiène ne suffisent pas à mettre l'homme en danger. Ces bactéries atypiques ne se transmettent pas non

plus d'un être humain à un autre. Au point de vue clinique, la maladie ne se distingue guère de la tuberculose normale. La certitude diagnostique doit être fournie par une analyse microbiologique qui permet de révéler l'espèce du bacille. Cela est important car le traitement ne mettra pas en jeu les mêmes antibiotiques. La découverte des médicaments Clarithromycine, Rifabutine et Azithromycine a été décisive pour le traitement de cette forme de tuberculose. En règle générale, ils ne peuvent améliorer sensiblement l'état du malade qu'en combinaison avec d'autres substances utilisées contre la tuberculose humaine. Ici aussi, il faut placer au premier plan la prévention d'un syndrome d'immunodéficience profond.

Le lymphome non hodgkinien

Le lymphome non hodgkinien associé au VIH peut en principe apparaître à n'importe quel stade de l'infection. Il est néanmoins plus fréquent chez les personnes ayant un nombre de lymphocytes auxiliaires réduit. Le lymphome non hodgkinien est dû d'une part au VIH et d'autre part à un autre virus sans lequel il ne se développe pas, le virus d'Epstein-Barr. Dans plus de 80% des tumeurs, on peut déceler ce virus directement. Cette tumeur est de type B, c'est-à-dire que les cellules cancéreuses se développent à partir des lymphocytes-B. Ce type de cellules est intimement lié au système de défense immunitaire spécifique et y participe en produisant des anticorps. On considère aujourd'hui que le combat immunologique qui met en œuvre une production permanente de nouveaux anticorps différents face au VIH favorise l'apparition de cette forme de cancer.

L'étude allemande du lymphome ainsi que d'autres études du même ordre dans d'autres pays ont montré qu'on peut prolonger nettement l'espérance de vie, même chez des patients à haut risque, c'est-à-dire des patients ayant un nombre de CD4 inférieur à 100/ μ l, et/ou souffrant d'une autre infec-

07.00 08.00 09.00 10.00 11.00 12.00 13.00 14.00



tion opportuniste. Toutefois, la prévention de la récurrence reste aujourd'hui encore un problème non résolu. Même les traitements antirétroviraux hautement efficaces ne sont pas en mesure de remplacer la prévention de la récurrence, contrairement à ce qui se passe pour la pneumocystose ou d'autres infections opportunistes. Même les patients dont la charge virale est en dessous du taux décelable, à savoir entre 50 et 20 copies par ml de plasma, ne sont pas à l'abri d'une récurrence de la tumeur.

La thérapie antirétrovirale

Problématique générale du traitement des maladies virales

La problématique du traitement de l'infection par le VIH est intimement liée à la problématique générale du traitement des maladies virales. Les bactéries et les champignons sont beaucoup plus faciles à combattre par chimiothérapie que les virus. Les organismes tels que champignons et bactéries ont besoin de processus et de structures complexes du métabolisme intracellulaire qui peuvent avoir différents effets sur les cellules humaines. Le développement d'antibiotiques est lié à la recherche sur ces processus propres à ces micro-organismes. En gros, il s'agit d'identifier des processus métaboliques qui n'ont pas leur pareil dans l'organisme humain.

Les virus par contre n'ont pas de métabolisme propre. Ils sont en général constitué de leur génome et d'une enveloppe qui contient, selon le type de virus, différents enzymes tout prêts (biocatalyseurs). Ces enzymes permettent au virus de pénétrer dans la cellule humaine cible et d'enclencher sa multiplication.

La recherche destinée à développer des substances pour le traitement du VIH a eu une influence bénéfique sur tout le domaine de la thérapie virale. Pour les médicaments antirétroviraux, il a fallu identifier des systèmes enzymatiques portés par le VIH dans son génome, mais qui ne sont activés

qu'après infection de la cellule cible. C'est cette méthode thérapeutique, destinée à influencer la cellule activée, c'est-à-dire productrice de virus, qui a permis de faire de grands progrès dans le développement de substances adéquates.

Angles d'attaque pour un traitement antirétroviral

L'enzyme transcriptase inverse permet au virus de donner à son information génétique une forme compatible avec l'information génétique humaine. Le VIH contient comme substance génétique l'acide ribonucléique (ARN), relativement instable. Grâce à la transcriptase inverse configurée, le VIH transforme son information génétique en ADN – compatible avec l'humain. L'ADN viral à deux brins ainsi fabriqué est transporté dans le noyau cellulaire et introduit dans le génome humain par l'enzyme viral intégrase.

La fonction de deux systèmes enzymatiques différents peut être inhibée par les médicaments dont nous disposons aujourd'hui. En inhibant l'activité de la transcriptase inverse, on empêche la transformation de l'ARN viral en ADN; la substance génétique virale ne peut pas s'introduire dans le génome humain. En inhibant la protéase virale, on obtient la production de virus immatures, ce qui empêche l'infection des cellules cibles.

Inhibition de la transcription inverse

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

L'information génétique présente au début sous forme d'acide ribonucléique (ARN) est transcrite en ADN à deux brins par l'enzyme transcriptase inverse. Pour ce faire, celui-ci dispose de quatre éléments différents, les nucléotides (Thymidine, Adénosine, Cytosine et Guanine).

L'ARN viral sert de matrice ou de plan pour la fabrication de l'ADN. Lorsque les éléments ont été transformés, le montage en chaîne arrive jusqu'à

l'élément transformé et s'interrompt à cet endroit. Les chaînes incomplètes d'ARN viral ne fonctionnent pas correctement et ne peuvent donc pas «s'emparer» des cellules hôtes pour les utiliser comme postes de commande. Les médicaments appartenant à ce groupe de substances sont donc appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) ou analogues de nucléosides. Toutes les substances de ce groupe doivent être transformées dans la cellule en métabolites actifs.

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Contrairement aux analogues de nucléosides, il ne s'agit pas ici de «faux éléments» de l'information génétique. Ils ne s'introduisent pas dans le génome pour empêcher la transcription, mais bloquent directement le fonctionnement de la transcriptase inverse. La forme des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI) est telle qu'ils entrent exactement dans la structure de l'enzyme (comme une clé dans une serrure). Si le NNRTI s'accroche à la transcriptase inverse, la structure à trois dimensions de la molécule de l'enzyme se transforme, son fonctionnement s'affaiblit, l'ARN ne peut plus être transformé en ADN. Contrairement aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, les substances de ce groupe n'ont pas besoin d'être activées à l'intérieur de la cellule.

Inhibition de la protéase virale

L'activité de la protéase du VIH est indispensable à la maturation des nouveaux virus. Les médicaments qui inhibent cet enzyme qui divise les protéines empêchent ainsi la production de nouveaux VIH infectieux. On peut empêcher ainsi que d'autres cellules soient infectées. Sans ces processus de division, le génome viral ne peut pas s'introduire dans les enveloppes virales produites. Les particules virales produites sous l'influence de l'inhibiteur de la protéase montrent bien au microscope électronique une enveloppe virale vide qui n'a pas d'information génétique et peut donc faire

office d'antigène, mais ne peut pas infecter d'autres cellules cibles.

Effets secondaires de la thérapie antirétrovirale

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Comme les NRTI sont des nucléotides modifiés, leurs effets secondaires se ressemblent en principe, mais leur pondération individuelle reste assez différente. Les effets secondaires de l'AZT tels que anémie, troubles de l'appareil digestif et des tissus de la moelle osseuse qui fabriquent des éléments du sang peuvent être assez bien s'expliquer logiquement. Comme les cellules infectées qui produisent des virus, ces tissus ont besoin de nucléotides pour synthétiser les cellules, si bien que l'utilisation de «faux nucléotides» peut expliquer l'anémie. Cette catégorie de substances provoque également des lésions nerveuses qui se manifestent sous forme de sensations d'engourdissement des bras et des jambes. On ne sait pas exactement d'où vient ce phénomène, où d'autres facteurs immunologiques semblent jouer un rôle.

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

La catégorie des NNRTI se caractérise par des exanthèmes plus ou moins développés. Ils peuvent apparaître dans 30 % des cas avec la Délavirdine, dans 3 à 5 % des cas avec l'Éfavirence. Ces pourcentages sont inverses pour les troubles du système nerveux central également causés par ces médicaments et que l'on peut décrire comme des sensations d'ivresse. Dans les cas plus graves, des symptômes de psychose peuvent apparaître. Néanmoins, les médicaments de la catégorie des NNRTI sont en général bien supportés.

Les inhibiteurs de la protéase

Avec les inhibiteurs de la protéase, on observe souvent des perturbations de l'appareil digestif. Bien que ces substances aient un vaste effet thérapeu-

R-VE

SA-SA

SO-DI

tique, on ne peut pas empêcher complètement le blocage des protéases de la digestion. Cela provoque des diarrhées plus ou moins fortes. Cependant, le corps parvient généralement à s'adapter assez vite et l'intensité de ces troubles diminue au bout de 6 à 8 semaines. En plus de ces effets secondaires directs se pose le problème des interactions avec d'autres médicaments. Les inhibiteurs de protéases peuvent modifier le métabolisme d'autres médicaments. A l'inverse, certaines substances non antirétrovirales peuvent faire nettement baisser ou augmenter le niveau d'efficacité des inhibiteurs de la protéase. Dans la thérapie, on peut utiliser ce phénomène dans le cas d'une résistance virale moyenne: grâce au Ritonavir, on augmente l'efficacité de l'inhibiteur de la protéase sans trop augmenter sa toxicité. Une combinaison avec les NNRTI réduit en général l'efficacité à telle enseigne qu'il faut compenser par d'autres médicaments.

Nécessité de concepts thérapeutiques

D'une manière générale, le développement de concepts thérapeutiques dépend de quelques critères décisifs. Tout d'abord, il est nécessaire de donner une estimation de l'efficacité des médicaments, de vérifier leurs effets secondaires et leurs interactions dans une thérapie combinée et de vérifier la faisabilité individuelle du concept modifié. Si on s'en tient à ce principe, force est de constater que les thérapies antirétrovirales disponibles actuellement n'ont qu'une faible efficacité sur le VIH. Ce n'est qu'en combinaison que ces thérapies ont un effet, probablement limité dans le temps. La deuxième exigence que l'on a normalement vis-à-vis des médicaments est qu'ils aient peu d'effets secondaires et que ceux-ci soient sans gravité pour le patient. Ici aussi, tous les médicaments dont nous disposons sont loin de répondre à cet idéal. Le troisième point porte sur la faisabilité des mesures. On considère que des comprimés sont préférables à des injections, et qu'un traitement comportant peu de comprimés est préférable à un concept compre-

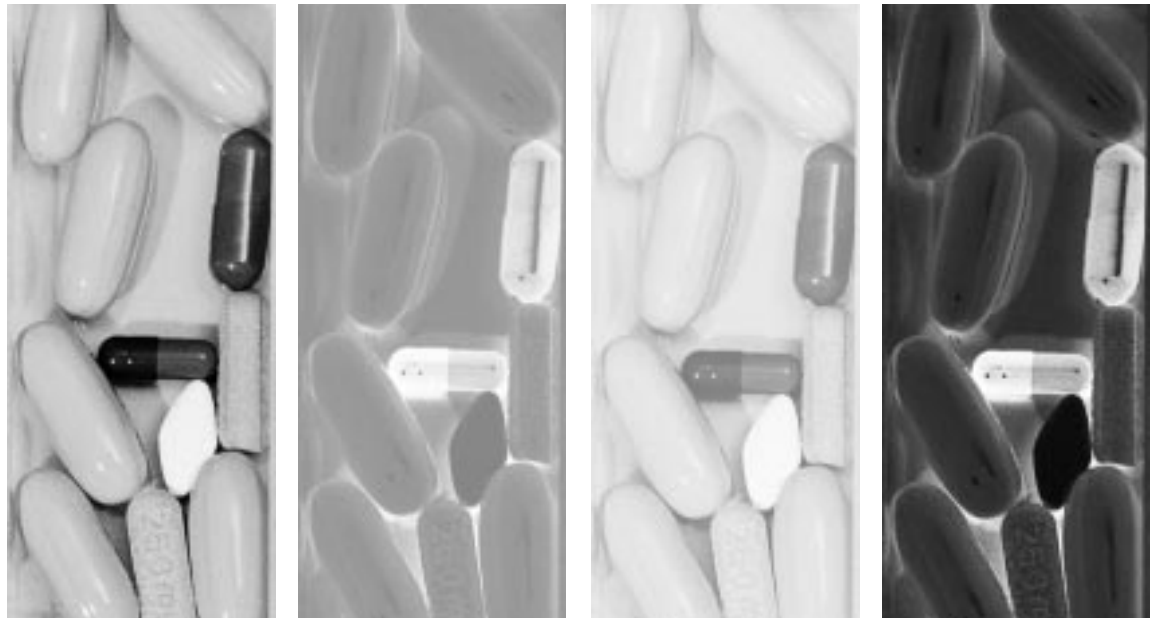
nant un grand nombre de comprimés car il sera mieux suivi. De plus, il est appréciable de pouvoir prendre les comprimés indépendamment des heures des repas ou d'une phase à jeun. C'est dans ce domaine que les plus grands progrès ont été effectués ces quatre dernières années.

Une question qui continue à être difficile et discutée est celle du moment pour commencer une thérapie antirétrovirale. Pour mieux comprendre la question, un petit retour en arrière s'impose. En 1996, après la Conférence Internationale sur le Sida de Vancouver, il régnait une grande euphorie également reprise par les médias. La vision de David Ho et d'autres prévoyait à l'époque qu'au bout de 3 à 5 ans de trithérapie antirétrovirale suivie sérieusement, le virus serait chassé de ses cellules hôtes, c'est-à-dire qu'il pourrait être éradiqué. Aujourd'hui, force est de constater qu'aucun patient de par le monde n'a atteint ce résultat.

Au contraire, on a pu constater que des cellules mnémoriques à grande longévité sont infectées, si bien qu'on doit supposer qu'une personne séropositive est porteuse de tant de cellules infectées à grande longévité que les concepts thérapeutiques dont nous disposons actuellement ne peuvent en aucun cas éradiquer le virus. Ce rappel est nécessaire pour comprendre les recommandations thérapeutiques très simples telles que «hit hard and early» (frappez fort et tôt), qui plus tard, après les premiers résultats décevants, ont été remplacées par «hit hard, but wise» (frappez fort, mais intelligemment), pour enfin déboucher sur l'appel de Ian Weller: «don't run out of options before you get sick» (n'épuisez pas vos options avant de tomber malade).

Recommandations thérapeutiques

Si les médicaments avaient été idéaux, le concept «hit hard and early» aurait été correct, même si ces médicaments n'avaient pas permis l'éradication du virus. Le problème des possibilités thérapeutiques dont nous disposons actuellement est la durée limitée de leur efficacité ou en tout cas la nécessité



MO-LU

DI-MA

MI-ME

DO-JE

FR-VE

SA-SA

SO-DI

d'un taux d'observance très élevé (environ 95 %), très difficile à réaliser dans la pratique mais nécessaire pour éviter le développement de résistances.

Il n'y a actuellement que peu de médecins de par le monde qui proposent un traitement à un patient ayant un taux de CD4 normal et une charge virale peu élevée. Bien sûr, il en va différemment si la charge virale est élevée et le nombre de CD4 bas. Mais le bon moment pour débiter le traitement n'est toujours pas clair, même au bout de dix ans de thérapies antirétrovirales. Il n'y a pratiquement pas de doutes pour les patients ayant plus de 50 000 copies de virus par ml de plasma ou moins de 350 à 400 CD4 par μ l. S'il ne s'agissait que de prévenir les infections opportunistes, on pourrait même trouver qu'il est encore trop tôt à ce moment. Mais comme le traitement a surtout pour but de renforcer la réponse immunitaire, force est de constater qu'on ne peut pas indiquer ici un moment idéal ou des taux limites. Les avis d'experts nationaux et internationaux publiés ne peuvent servir que de recommandations pour une décision individuelle. En effet, ces experts n'ont sur ce point critique ni plus ni moins de données que n'importe quel médecin.

Il existe deux cas qui justifient le démarrage immédiat d'une thérapie antirétrovirale. En premier lieu, il s'agit de la prophylaxie post-exposition

(PEP), éventuellement avec un concept élargi impliquant des séroconvertisseurs. On entend par séroconvertisseurs des personnes dont l'infection par le VIH est découverte très rapidement (trois mois par exemple) après leur contamination. Le deuxième cas est celui des personnes séropositives ayant un taux de CD4 assez bas et dont les défenses immunitaires affaiblies laissent supposer qu'elles sont menacées par des infections opportunistes.

Vu la rapidité avec laquelle les connaissances dans le domaine du VIH évoluent, il n'est pas étonnant qu'en Allemagne, en 1994 encore, nous ayons adopté des directives recommandant une thérapie séquentielle, consistant à ne remplacer un médicament par un autre qu'après certitude que le premier ne fonctionne plus. De même, la recommandation d'une monothérapie ne peut être considérée aujourd'hui que comme une erreur. La conviction avec laquelle certains médecins défendent un concept thérapeutique plutôt qu'un autre apparaît par conséquent déplacée. Lorsque certains médicaments d'une catégorie de substances sont catégoriquement déclarés meilleurs ou moins bons que d'autres médicaments de la même catégorie, cela ne peut être considéré que comme un instrument publicitaire du médecin pour faire parler de lui.

Développement de méthodes de laboratoires spécifiques au VIH

Dans le traitement du VIH, on emploie depuis longtemps les CD4 comme marqueurs indirects pour contrôler la progression de la maladie et en tirer des conséquences thérapeutiques. Les cellules qu'on appelle CD4 – leur nom exact est lymphocytes-T CD4+ – ont une fonction de commande pour l'ensemble des défenses immunitaires. La mesure de la charge virale au moyen de différentes méthodes telles que RT-PCR (réaction de polymérase en chaîne de la transcriptase inverse) ou bDNA (branched DNA) est de plus en plus utilisée depuis 1996.

Chez la plupart des personnes séropositives, on parvient à diminuer nettement la réplication du virus grâce à une multithérapie antirétrovirale hautement efficace. Dans l'idéal, la charge virale passe en dessous du seuil détectable par les tests les plus sensibles (par exemple moins de 50 copies de virus par ml de plasma). Cependant, il n'est pas rare qu'après une période d'une durée très variable selon le cas, la charge virale remonte. Une reprise de la réplication du virus peut s'expliquer par une quantité de médicament insuffisante pour être efficace, ou encore par des mutations dans les gènes des enzymes propres au virus, transcriptase inverse et protéase. Il y a plusieurs définitions de «l'échec thérapeutique». Cette expression décrit par exemple une réponse insuffisante à la thérapie antirétrovirale, mais aussi la remontée de la charge virale après une baisse au début du traitement. Comme cela n'a rien à voir avec une faute personnelle, il nous semble plus approprié de parler dans ce cas d'une perte d'efficacité ou d'un échec virologique.

La transcriptase inverse, un enzyme spécifique au VIH, produit à chaque transcription d'ARN en ADN des erreurs dans l'ordre des éléments. L'ordre des bases ainsi modifié produit un code génétique différent, qui finalement transforme la séquence d'acides aminés des protéines et enzymes. Chaque nouvelle copie du génome du VIH contient en moyenne une erreur à un endroit ou encore une mutation. Au cours de l'infection à VIH apparaissent ainsi des variantes du virus génétiquement différentes mais capables de se reproduire.

Les populations de virus VIH avec mutations qui parviennent à se reproduire face à un inhibiteur (par exemple un médicament) sont appelées «ré-

sistantes». Nos connaissances actuelles concernant la perte d'efficacité des médicaments antirétroviraux du fait de mutations reposent principalement sur des données obtenues sous monothérapie. De même, les méthodes de recherche employées ne s'appliquent qu'à des médicaments isolés. C'est pourquoi on ne peut en tirer que des conclusions limitées pour les multithérapies. Ces faits doivent être pris en compte lorsqu'on applique et interprète des tests de cette sorte.

Le grand nombre de variantes du virus décrit au début se trouve diminué au cours d'un traitement antirétroviral par un processus de sélection. Les virus qui sont moins sensibles à certaines substances du fait de mutations profitent de cette situation et se multiplient. C'est ainsi que la charge virale peut progressivement augmenter à nouveau.

Place du problème des résistances dans le quotidien clinique

Même chez des personnes qui n'ont pas encore été traitées par médicaments antirétroviraux, il se peut que des mutations primaires restreignent les possibilités thérapeutiques théoriquement disponibles. La cause la plus probable est une contamination par des virus résistants par l'intermédiaire d'une personne ayant été en contact avec un traitement antirétroviral. Les mutations les plus fréquentes se rapportent à l'AZT. Cela n'est pas étonnant après une longue phase de monothérapie qui a permis à ces transformations de se répandre. Les possibilités thérapeutiques s'étant élargies au cours des dernières années, et les médicaments étant de plus en plus souvent prescrits, il se pourrait que ce problème s'aggrave à l'avenir. On a déjà constaté quelques cas de résistances aux inhibiteurs de la protéase et aux NNRTI chez des personnes n'ayant pas encore reçu de traitement. Des tests de résistance peuvent représenter une aide pour juger les multithérapies actuelles. Ils permettent d'identifier relativement bien les substances théoriquement combinables mais qu'il n'est guère utile de continuer à prescrire.

Le rôle de l'industrie pharmaceutique

Un problème de fond pour le développement de nouveaux médicaments contre le VIH est le coût énorme que cela représente. De ce fait, seuls les pays industrialisés constituent des marchés poten-

tiels. Il serait néanmoins faux de conclure que ce secteur ne permet pas de réaliser des bénéfices; cependant, ces produits sont classés comme «éthiques». Ce classement se fonde sur le fait que les bénéfices réalisés sur les investissements sont souvent beaucoup moins élevés que par exemple pour la fabrication d'antibiotiques, de comprimés contre les maux de tête ou de médicaments destinés à faire perdre du poids. En général, de telles branches peu profitables sont purement et simplement supprimées par la direction des entreprises. Aux Etats-Unis en particulier, l'industrie ne fait que céder aux pressions publiques américaines lorsqu'elle investit dans des produits «éthiques». En Allemagne, il n'y a aucune pression publique sur l'industrie pharmaceutique pour lui faire prendre conscience de ses responsabilités.

Certains critiques réclament la vente de médicaments contre le VIH à prix coûtant dans les pays en voie de développement ayant un fort taux d'infections. Il faut cependant rétorquer à cela que la distribution de médicaments n'est pas en elle-même une solution. C'est surtout vrai des pays où les soins médicaux les plus fondamentaux font défaut. On ne peut pas vraiment imaginer exporter une médecine ultramoderne comme les thérapies antirétrovirales dans des pays et régions où des personnes meurent encore de diabète ou de tuberculose non soignés. Un problème supplémentaire est le fait qu'en Allemagne en particulier, les budgets de l'industrie pharmaceutique destinés au développement de médicaments et aux études cliniques sont relativement faibles. L'exemple de la Suisse montre qu'il est possible de placer d'autres accents. En effet, la Suisse possède un budget de recherche distinct destiné à la lutte contre le VIH et le sida, alors qu'en Allemagne, la recherche sur le VIH est par exemple en concurrence avec la rhumatologie et la cardiologie ainsi qu'avec la recherche fondamentale, qui tous se disputent les fonds mis à disposition par le Ministère de la recherche et de la technologie (BMFT). Pour la recherche allemande, le VIH/sida est toujours une «dirty disease», ce qui permet de deviner qui remporte la lutte pour les fonds. Comme il n'y a pratiquement plus de fonds publics disponibles, les responsables politiques se retranchent derrière leurs positions selon lesquelles le développement de stratégies, même régionales, est du ressort de l'industrie pharmaceutique.

Les études cliniques représentent un autre aspect relevant de la responsabilité de l'industrie pharmaceutique. Au début de l'ère du sida, les entreprises avaient encore le devoir d'assurer correctement ces études. Dans le cadre de l'infection par le VIH, elles participaient largement à la mise en œuvre de ce que l'on appelle «Good Clinical Practice (GCP)» et autres mesures destinées à assurer la qualité. Les compétences nécessaires dans ce cadre ne sont pas enseignées à l'université, et les médecins n'ont aucune pratique de projets scientifiques à l'issue de leurs études. Or, c'est justement dans le domaine de la recherche clinique que ces normes de qualité sont décisives. Pour les assurer, il faut notamment que le processus soit contrôlé régulièrement pendant toute la durée de l'étude par des personnes indépendantes, qui comparent chaque indication du rapport d'étude avec les données originales, mais aussi contrôlent l'ensemble du déroulement administratif. Elles doivent par exemple vérifier que la condition essentielle est remplie, à savoir que les patients ont préalablement donné leur accord à la participation à l'étude. Bien entendu, cette règle est également valable pour les études dites de laboratoire. Soulignons que la participation à une étude est toujours volontaire et que le consentement donné peut être repris à tout moment. Le patient reste maître de son dossier dans tous les cas et à tout moment. Une différence capitale entre la situation aux Etats-Unis et en Europe, en tout cas en Allemagne, concerne l'accès aux études de médicaments et la signification de celles-ci. Aux Etats-Unis, le nombre de patients est évidemment plus grand. Mais on a surtout un tout autre système d'assurances. Les études permettent d'avoir accès à une thérapie gratuitement et sans assurance. C'est la raison pour laquelle on trouve beaucoup plus de volontaires pour les études de médicaments aux Etats-Unis qu'en Europe et en particulier en Allemagne.

Dans un domaine tel que le VIH où les processus diagnostics et thérapeutiques se succèdent à toute allure, la documentation des différents procédés d'études et l'interprétation de leurs résultats sont des facteurs essentiels pour le contrôle de la qualité

Modifications de la thérapie antirétrovirale
Dans l'histoire de la médecine du XX^e siècle, l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre de celles-ci dans la pratique quotidienne du

médecin ont rarement été aussi étroitement liés. Le défi tout particulier auquel les médecins traitants doivent faire face tient à ce que des pratiques considérées comme justes évoluent extrêmement rapidement, parfois au cours d'une seule année. Il est compréhensible que ce défi ne puisse pas toujours être relevé par la seule acquisition de connaissances nouvelles.

Le développement des thérapies antirétrovirales hautement efficaces (HAART) mettant en œuvre trois médicaments ou plus a nettement augmenté les possibilités de traitement deux ans seulement après leur introduction en 1996. Le traitement s'est individualisé, c'est-à-dire que, dans un premier temps, il est possible de combiner différents médicaments. Aujourd'hui, on dispose pour une trithérapie ou une quadrithérapie de combinaisons de substances appartenant aux NRTI, NRTI plus NNRTI et NRTI plus inhibiteurs de la protéase. Les choix au début du traitement sont donc relativement variés. Comme expliqué plus haut, on ne sait toujours pas quand survient le moment idéal pour démarrer la thérapie, qui présente de nombreux problèmes et effets secondaires puisque nous ne disposons pas encore d'un «médicament idéal».

Tout le monde ne semble pas avoir compris que les espoirs éveillés en 1996 d'éradication du virus, donc de sa disparition complète de l'organisme, n'ont pas pu être atteints.

De plus, de nombreux patients ont du mal à supporter les effets secondaires à long terme qui provoquent des transformations physiques. Par exemple, les tissus graisseux sous-cutanés dispa-

raissent aux extrémités, en même temps, des dépôts graisseux se forment au niveau du ventre et du cou, et, chez la femme, au niveau de la poitrine. De nombreux patients ne peuvent pas accepter ces transformations parfois importantes de leur apparence physique.

En plus de ces transformations extérieures, des troubles importants du métabolisme peuvent apparaître, tels que diabète ou forts taux de triglycérides et de cholestérol. Dans la mesure où le patient, même en suivant scrupuleusement le traitement, a la perspective de devoir prendre les médicaments toute sa vie, la fidélité au traitement en pâtit. Pour le moment, il est peu probable que s'effectue bientôt une individualisation de la thérapie, c'est-à-dire une adaptation du schéma de prise des médicaments à la vie quotidienne ou de la stratégie à l'état psychique du patient.

L'efficacité limitée dans le temps pose un problème supplémentaire. Les causes de la perte d'efficacité sont l'apparition de résistances virales, c'est-à-dire des transformations du génome qui s'adapte aux médicaments, ainsi que des résistances cellulaires. La cellule humaine rejette une partie des médicaments hors du milieu intracellulaire, en général dans le sang, ou bien encore des processus d'activation intracellulaires nécessaires ne fonctionnent pas ou pas suffisamment. L'organisme dans son ensemble, mais aussi chaque cellule, comprend tout médicament – aussi utile soit-il – comme un produit étranger toxique qui n'a pas à s'y introduire. Ces problèmes ont été résumés lors de la Conférence Mondiale de Genève en 1998 par



07.00
12.00
15.00
19.00
23.00

pêcher la progression dramatique du virus dans le monde entier. Les statistiques de décès de l'OMS montrent que le sida prend déjà la quatrième place à l'échelle mondiale des causes de décès, après les maladies cardio-vasculaires, les cancers et les pneumonies.

Conséquences du VIH et du sida pour le système de la santé

Le VIH et le sida ont eu une grande influence sur les structures du système de santé. Dans aucun domaine les structures ambulatoires et stationnaires n'ont de réseaux aussi bien développés que dans la thérapie du VIH et du sida. De plus, la participation de groupes de patients à la conception et aux stratégies thérapeutiques est exemplaire.

Aucun autre domaine du système de santé ne présente une interaction aussi intense entre les groupes de patients, le personnel soignant et la société. Une des conséquences de cette interaction est le partage des compétences, c'est-à-dire que les responsabilités sont partagées entre divers partenaires. Ce phénomène met en lumière l'étendue des transformations déclenchées par le sida. En général, les médecins sont très réticents à abandonner certaines de leurs responsabilités.

Ce partage des compétences tient à ce qu'au début, les possibilités d'agir médicalement sur la maladie étaient peu nombreuses. On peut ainsi comprendre comment on en est venu à dire «aussi peu d'hôpital, aussi peu de médecine que possible». Cela explique également pourquoi les hôpitaux, au moins dans certaines régions, se sont ouverts aux organisations de patients et aux institutions de soins ambulants. On peut y voir la conséquence naturelle de la situation mentionnée plus haut.

Le VIH dans la recherche fondamentale

Le VIH a conduit à l'introduction de méthodes et de procédés complètement nouveaux, et ce non seulement pour les soins aux personnes souffrant d'infections chroniques. L'application très rapide de découvertes de la recherche microbiologique à la thérapie, telles que le décompte de la charge d'ARN du VIH dans diverses régions du corps, en particulier dans le plasma sanguin, en est un exemple.

L'infection par le VIH et les maladies qui y sont associées ont permis de mieux comprendre le système immunologique humain: contrôle des mala-

dies infectieuses, rôle des infections virales dans l'apparition de tumeurs.

Ce lien étroit entre la recherche clinique et la recherche fondamentale n'est pas encore assez largement intégré au quotidien des établissements de recherche en Allemagne. Les avantages réciproques seraient sans le moindre doute très importants pour la recherche allemande, tout comme une réévaluation à la hausse de l'importance de la recherche clinique, dont l'urgence se fait sentir depuis longtemps. Une telle évolution serait également avantageuse au plan international.

Version abrégée du texte de Keikawus N. Arastéh et Viviana Simon extrait de Ulrich Marcus (éd.) Glück gehabt? Zwei Jahrzehnte AIDS in Deutschland EX LIBRIS ROCHE, vol. 11 Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, 1999.

(traduction: Sophie Neuberg)

