

## ACTUALITES SUR LES ANTIRETROVIRAUX (ARV)

Dr D. Bouhour, CH Bourg en Bresse

En France en 2002 :

- 86% des patients suivis à l'hôpital sont traités
- 58% des patients traités sont en succès virologique prolongé (42% des patients traités ont une charge virale détectable)
- 70% des patients traités ont des CD4 > 200/mm<sup>3</sup>
- 6% des patients sont en échec thérapeutique sévère
- patients vus au stade sida, non traités, souvent migrants et en situation de précarité.

En 1996-1998, on pouvait dire "Frapper tôt, frapper fort". En 2002, on dira "Ne pas frapper trop tôt, frapper fort, frapper astucieusement".

Pourquoi ces nouvelles recommandations ? On sait aujourd'hui qu'il est impossible d'éradiquer le VIH avec les traitements actuels, et surtout que l'on a une meilleure appréhension de la toxicité à long terme de ces médicaments, que l'observance est essentielle pour de bons résultats et qu'on a mieux perçu le facteur pronostic = le CD4, qu'on a connaissance de la mortalité et du bénéfice de la thérapie antirétrovirale.

C'est une véritable prise de conscience de la toxicité des antirétroviraux avec la mise à disposition accélérée donc peu d'information sur la toxicité à long terme, une augmentation de l'exposition à une multithérapie, un traitement prolongé+++ et une atteinte hépatique et une co-infection qui sont de grands facteurs de risque.

Conséquence de la toxicité des ARV :

- perte d'adhésion au traitement
- perte d'efficacité du traitement signifiant un rebond viral et résistance
- morbidité : lithiase rénale avec l'IDV, des troubles métaboliques avec l'ARV, une myopathie avec l'AZT et une neuropathie périphérique avec la ddi, ddc, d4T
- mortalité faible mais rapportée : stéatose hépatique et acidose lactique avec les analogues nucléosidiques de la transcriptase reverse, des pancréatites avec le ddl, une hypersensibilité avec l'ABC, une hépatite avec le NVP, un syndrome de Stevens-Johnson avec les analogues non nucléosidiques de la transcriptase reverse.

Les troubles métaboliques sont représentés par plusieurs syndromes :

- hypertrophie adipeuse du tronc
- lipoatrophie et fonte des graisses au niveau du visage, jambes, cuisses, fesses, bras, pseudoveinomégalie, pseudocachexie
- hyperlipidémie
- résistance à l'insuline, diabète
- toxicité mitochondriale.

Effets indésirables et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse :

Selon un rapport de la FDA sur la stavudine, des cas de neuropathies motrice évocatrice de syndrome de Guillain-Barré, associé dans tous les cas à une hyperlactatémie sont décrits. Ils apparaissent en quelques jours à quelques semaines, avec une aggravation après l'arrêt du traitement et absence d'amélioration à moyen terme. (JT Lonergan et al., CROI 2002, Seattle, abst, 35).

Existe-t-il un niveau minimum d'observance suffisant pour une efficacité maximum ? (D Paterson et al. Ann Intern Med 2000, 133 : 21-30). Si <70%, autant ne rien prendre. Il faut >95% pour avoir une bonne suppression de la charge virale à long terme.

Les objectifs de la thérapie antirétrovirale sont :

- réduire la morbidité et la mortalité
- améliorer la qualité de vie
- réduire la toxicité médicamenteuse
- prévenir la résistance du virus aux médicaments
- atteindre et maintenir la suppression virale plasmatique
- améliorer la fonction immunitaire
- conserver des options thérapeutiques pour le futur

Selon le rapport Delfraissy 2002, l'instauration doit se faire quand taux CD4<200, est possible quand CD4 entre 200 et 350 (le moment optimal n'est pas connu, il faut tenir compte de la charge virale et de la pente des CD4), et est non recommandée quand CD4>350 (sauf cas particuliers comme lymphome malin de Hodgkin, syndrome malin de Kapozi).

Le régime thérapeutique idéal est

- d'être le plus puissant,
- le plus facile possible à prendre (avec le moins de comprimés par jour, le moins de prises et une biodisponibilité non influencée par les repas)
- le moins toxique possible
- le moins d'interactions médicamenteuses

*Les choix préférentiels du traitement initial sont :*

- soit 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse + un inhibiteur de la protéase

AZT + ddl	Nelfinavir
AZT + 3TC	Indinavir/ritonavir
D4T + 3TC	Lopinavir/ritonavir
	Saquinavir/ritonavir

- soit 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse + un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase reverse

AZT + ddl	efavirenz
AZT + 3TC	nevirapine
D4T + 3TC	

- soit association de 3 inhibiteurs nucléosidiques : AZT + 3TC + abacavir = trizivir®

Les alternatives de traitement sont :

- expérience moindre ou absence d'AMM :
  - 2 inhibiteurs nucléosidiques + amprenavir/ritonavir
  - ddl 3TC + inhibiteur protéase ou inhibiteurs non nucléosidiques
  - ABC + 3TC + inhibiteur protéase ou inhibiteur non nucléosidique
  - ABC + 3TC + ddl
  - ABC + 3TC + D4T
  - AZT + 3TC + ddl

- Rapport bénéfice/inconvénients moins bon :  
2 inhibiteurs nucléosidiques + indinavir seul  
D4T + ddl+ inhibiteur protéase ou inhibiteur non nucléosidique

En résumé, il y a un consensus pour débiter la thérapie antirétrovirale avant que les CD4 soient <200. A l'heure actuelle, aucun régime thérapeutique n'a démontré sa supériorité en première ligne. Il faut individualiser les choix et respecter ceux que les patients veulent bien accepter.

Il existe de nouvelles formes galéniques comme des formes à libération prolongée (Zérit LP), des associations (combivir<sup>®</sup>, trizivir<sup>®</sup>).

Aussi, de nouvelles molécules :

- ténofovir DF (Viread<sup>®</sup>, prodrogue du ténofovir. Les effets indésirables de cette molécule sont des troubles gastrointestinaux légers à modérés et des hypophosphatémies. En pratique, Viread<sup>®</sup> c'est une monoprise quotidienne, peu interactif avec les cytochromes (interaction médicamenteuse possible avec ddl), contre-indiqué dans l'insuffisance rénale sévère. La dose retenue est de 300mg/j sur des patients déjà traités.

- un nouvel inhibiteur de protéase est l'atazanavir dont la biodisponibilité orale se situe entre 57 et 80% non influencée par les repas, dont la demi-vie plasmatique est de 5-9h, une liaison aux protéines plasmatiques égale à 86%, avec une élimination hépatique et rénale. Il est inhibiteur du CYP 3A4. La dose retenue est 400mg/j.

- d'autres nouvelles cibles thérapeutiques se tournent vers les inhibiteurs de la fusion T20, les inhibiteurs d'entrée SCH-C, les inhibiteurs d'intégrase S-1360.

Quelles sont les stratégies thérapeutiques au sujet de changement de molécules (switch) ?

- chez des patients traités d'emblée par une trithérapie avec un inhibiteur de protéase et bien contrôlés au plan virologique, il est possible de changer l'inhibiteur de protéase par un inhibiteur non nucléosidique ou l'abacavir.

- anomalies biologiques parfois réversibles (élévations des triglycérides et insulino-résistance) à l'opposé des anomalies cliniques.

On peut également pratiquer des interruptions thérapeutiques programmées (cohorte SSITT.croi 2002. d'après B. Hirshel, Genève, Suisse, abstract S18 et P528, actualisés.)

CONCLUSION :

"Le traitement antirétroviral des patients infectés par le VIH est devenu complexe et il implique la prise en compte de multiples facteurs, différents selon les patients"

*JF Delfraissy et al. Prise en charge des patients infectés par le VIH. Rapport 2002.*

QUESTIONS :

y a-t-il des modifications dans la prise en charge des AES ? Non, on garde la bithérapie classique Combivir<sup>®</sup>/Viramune<sup>®</sup> pendant un mois . C'est à instaurer le plus tôt possible dans les 48h et l'idéal dans les 4 heures.