

tion virale importante en présence d'antirétroviraux à une concentration suboptimale.

L'utilisation d'associations d'antirétroviraux appartenant à des classes différentes ou simplement ayant un profil de mutagenèse différent permet d'éviter l'apparition de ces résistances.

On considère que la majorité des patients chez qui on n'obtient pas une inhibition « totale » de la réplication virale sont porteurs de souches mutées leur conférant une résistance à une ou plusieurs molécules.

Si l'inhibition de la réplication virale paraît totale au niveau plasmatique (charge virale en dessous du seuil de détection), cela n'exclut pas la persistance d'une réplication active dans des compartiments dans lesquels les antirétroviraux diffusent mal (système nerveux central, sécrétions génitales, ganglions). Les souches résistantes peuvent y être sélectionnées alors que la réplication virale semble bien contrôlée avec les marqueurs habituels.

L'évaluation de la sensibilité des souches virales des patients se fait soit par génotypage, soit par l'étude du phénotype. Cette dernière technique n'est pas à l'heure actuelle utilisable en routine. Pour certaines molécules, il faut plusieurs mutations afin qu'une résistance phénotypique puisse s'exprimer (ex : zidovudine). Pour d'autres, une seule peut suffire à rendre le produit inefficace (ex : mutation 184 et lamivudine).

Les mutations peuvent apparaître en quelques semaines et rendre inefficace l'ensemble d'une classe d'antirétroviraux (ex : mutation K 103 et NNRTI).

Sans concerner toute une classe, certaines mutations sont communes à plusieurs molécules (ex : indinavir et ritonavir).

Enfin, on a pu identifier des mutations entraînant des résistances à de multiples médicaments (Multidrug resistance).

2 - Dosages pharmacologiques :

Les posologies utilisées résultent des études cliniques préalables. Cependant, on s'est rendu compte qu'il y avait des variations interindividuelles très importantes rendant une posologie standard insuffisante ou au contraire toxique du fait de grandes variations de concentration plasmatique.

Le dosage des taux résiduels et des taux plasmatiques maximaux (PIC) des antiprotéases voire des NNRTI est particulièrement utile en particulier dans le cadre d'associations multiples.

Certaines molécules sont des inhibiteurs, d'autres des inducteurs du cytochrome P450 3A tout en étant des substrats de cette enzyme. Il en résulte des problèmes multiples d'interactions entre les antirétroviraux et avec d'autres molécules.

3 - Toxicité :

La majorité des molécules antirétrovirales ont été introduites après une période de développement très courte. La conséquence principale ayant été la découverte d'effets indésirables non identifiés auparavant ou dont la fréquence ou la gravité avait été sous-évaluée.

Les troubles métaboliques portant sur les métabolismes lipidiques et glucidiques sont au centre des préoccupations actuelles.

Le métabolisme lipidique est le plus concerné avec des anomalies plasmatiques (hypertriglycéridémie et hypercholestérolémies) surtout vues avec les inhibiteurs de protéase. Les conséquences cardiovasculaires sont possibles sans être prouvées (rôle d'autres facteurs comme le tabagisme).

Des troubles de la répartition des graisses faites de lipoatrophie

des membres et du visage et de dépôts lipidiques intraabdominaux et cervicaux (Buffalo Hump) sont particulièrement fréquents.

Attribués initialement aux inhibiteurs de protéase, il semble bien que d'autres molécules peuvent être en cause.

Ces anomalies qui entraînent une atteinte importante de la morphologie des patients qui en sont atteints peut conduire à des interruptions de traitements.

4 - Adhésion au traitement :

Pour qu'un traitement réponde à ses objectifs, on a calculé qu'il faut au moins 95 % d'adhésion à la prescription.

Il y a de nombreux obstacles à une adhésion optimale

- Nombre de prises par jour
- Horaire des prises
- Restriction alimentaire
- Nombre et taille des comprimés
- Effets secondaires immédiats
- Contraintes sociale (travail, famille...)
- Absence d'implication du patient.

On doit s'aider de tout ce qui est possible. Ont été mises en place des consultations dites « de compliance » afin d'accompagner le patient dans ses prises quotidiennes. Des instructions écrites précises doivent être fournies.

Cet accompagnement doit se faire au long cours en fournissant au patient tout à la fois un certain nombre d'instructions, d'informations et de soutien psychologique ou matériel (pilulier).

Les prescriptions devront tenir compte des difficultés du patient et le choix des associations antirétrovirales devra se faire à la fois sur des bases scientifiques et dans une perspective pragmatique. La stratégie à long terme a été comparée par Henry (4) à un jeu d'échec dans lequel l'adversaire (le VIH) nous serait très supérieur. Il faut éviter d'être mis en échec et mat tout en restant dans le jeu après (au moins) 20 ans.

Pour cela des stratégies alternatives sont proposées comme des traitements retardés, des traitements d'induction suivis de traitements de maintenance, des interruptions planifiées des traitements, des traitements épargnant des classes d'antirétroviraux (IP ou NNRTI) et des permutations de classes (IP/NNRTI).

Devant tous les obstacles rencontrés et en particulier les mutations de résistance, le besoin de molécules agissant à d'autres niveaux du cycle de réplication du VIH est évident. Les inhibiteurs de l'intégrase et surtout les inhibiteurs de fusion semblent des produits intéressants.

Le T20 est un peptide synthétique qui a une structure moléculaire comparable à une partie de la glycoprotéine d'enveloppe GP41. Les premières études portant sur des patients lourdement pré-traités et en échappement a montré son efficacité virologique et immunologique. L'inconvénient majeur est que ce produit ne peut être administré que par voie parentérale (2 injections par jour) D'autres peptides sont en développement.

D'autres molécules comme les BICYCLAMS qui interfèrent avec la fixation sur le récepteur CXCR4 ont montré leur efficacité (molécule AMD 3100).

Une petite molécule le SCH - C interfère avec le récepteur CCR5.

II – IMMUNOTHERAPIE

Alors que nous venons de vivre une décennie centrée sur le virus, il est probable que la prochaine décennie sera celle de la réponse immunitaire. Un certain nombre de pistes sont en cours d'exploration.

- Thérapies par minuscule Cytokine, et en particulier, par l'Interleukine 2 (IL-2) qui est déjà utilisée en particulier chez des patients ayant un déficit immunitaire notable malgré un bon contrôle de la replication virale. Cela permet une augmentation significative du nombre de lymphocytes CD4 (essai ANRS ILSTM). Cette cytokine peut avoir un intérêt également dans la mobilisation des formes provirales au niveau des réservoirs ganglionnaires (effet de purge).
- D'autres études sont en cours avec d'autres cytokines (IL12, Ac Anti IL-4, IL-7, ...)

D'autres approches sont proposées :

- Transfert de cellules immunocompétentes après expansion in vitro
- Vaccinothérapie utilisant des virus inactivés (REMUNE) ou de peptides recombinants avec un vecteur viral (canarypox)
- Injection de sérum hyperimmuns
- Thérapie génique

Toutes ces approches sont pour l'instant expérimentales et ne sont concevables qu'en association avec une thérapeutique antirétrovirale efficace.

III – PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS OPPORTUNISTES

Qu'il s'agisse du traitement curatif des infections opportunistes ou de l'indication d'une prophylaxie primaire ou secondaire, il n'y a pas eu d'évolution notable au cours de ces 5 dernières années.

Cependant, rapidement la question s'est posée de l'interruption des prophylaxies en cas d'amélioration des bilans immunitaires chez des patients en traitement antirétroviral efficace.

Il a été rapidement démontré que l'on pouvait interrompre une prophylaxie primaire par le cotrimoxazole dès que les lymphocytes CD4 dépassaient 200/mm³.

Plus récemment, on a montré que l'on pouvait également interrompre la prophylaxie des infections à mycobactéries non tuberculeuses.

En dehors des rétinites à cytomégalovirus où l'on a pu montrer que l'on pouvait interrompre la prophylaxie secondaire, peu de données sont disponibles pour d'autres infections.

Dans tous les cas il semble que les arrêts de prophylaxie ne doivent pas se faire très rapidement après la constatation d'une restauration immunitaire.

EN CONCLUSION

Le traitement de l'infection à VIH n'a pas connu de changement majeur au cours des 4 dernières années.

Par contre il apparaît que les difficultés sont de plus en plus

grandes ce qui conduit à adapter le traitement à chaque patient de manière individuelle. Pour cela on procède par des techniques de génotypage ou de phénotypage à l'évaluation de la sensibilité aux antirétroviraux.

De plus, toujours pour obtenir une adaptation de plus en plus précise à chaque individu, nous procédons aux dosages d'un certain nombre de molécules.

Un traitement efficace est donc coûteux du fait du prix élevé des molécules mais également des examens biologiques utiles à leur gestion. Les effets secondaires des médicaments représentent un coût supplémentaire de plus en plus important.

Comme ces traitements extrêmement coûteux vont être utilisés pendant de nombreuses années chez les patients (20 ans ou plus), le coût n'en sera que plus élevé.

Ces éléments économiques ne peuvent que contribuer à rendre les traitements de plus en plus difficiles à fournir aux patients des pays les plus pauvres. Un grand besoin émerge de définir des protocoles à la fois efficaces, simplifiés et moins coûteux.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) HO DD, NEUMAN AU, PERELSON AS, CHEN W, LEONARD JM, MARKOWITZ M - Rapid turnover of plasma virions and CD4 + lymphocytes in HIV 1 infection. *Nature*. 1995 ; 373 : 123 - 126
- 2) DORMONT J - Stratégies d'utilisation des antirétroviraux dans l'infection par le VIH - Rapport 1997 Médecine Sciences Flammarion, 1997
- 3) CARPENTER CJ, FISCHL MA, HAMMER SM et al - Antirétroviral therapy for HIV infection in 1997, Updated recommendations of the International AIDS society - USA panel - *JAMA*, 1997, 277 : 1962 - 1968
- 4) HENRY K - The case for more cautions, patient -focused antiretroviral therapy *Ann. Intern. Med.* 1999 ; 132 : 306 - 311
- 5) DELFRAISSY J.F. - Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'expert 1999 Médecine-sciences, Flammarion
- 6) CARPENTER CJ et al - Antirétroviral therapy in Adults updated recommendations of the International AIDS Society USA PANEL *JAMA*, 2000 ; 283, 381 - 391.

Jacques Moreau est PH en Médecine Interne et Maladies Infectieuses à Marseille où il a travaillé dans les services de H. Gallais, de A. Bourgade et, actuellement, de J. Delmont à l'Hôpital Houphouët Boigny ; il a une grande expérience africaine où il a été Interne du C.H.U. d'Abidjan puis Assistant de Faculté - Chef de clinique des Hôpitaux à Abidjan ; il a également eu des fonctions d'enseignement.

