

Infection à VIH 2001

Les recommandations actuelles du traitement chez l'adulte



Jean-François DELFRAISSY
Service de Médecine Interne,
Hôpital Bicêtre

La prise en charge de l'infection par le VIH s'inscrit de plus en plus autour de la gestion du traitement d'une « maladie au long cours ». À côté de l'efficacité antivirale, les problèmes de tolérance, de toxicité et d'acceptabilité du traitement représentent un enjeu essentiel. En l'absence de nouvelle classe d'antiviraux, l'éradication n'est plus l'objectif à court/moyen terme mais on s'oriente plutôt vers l'obtention d'un état d'équilibre immuno-virologique favorisé par une immunothérapie.

Le Groupe d'Experts* a retenu en décembre 2000 un certain nombre de points forts (détaillés plus loin) qui lui ont paru particulièrement importants. Parmi eux, il faut souligner la reformulation de notre stratégie thérapeutique liée à trois facteurs :

- la nécessité d'une prise en charge au long cours en l'absence de traitement permettant l'éradication du virus ;
- la fréquence des effets indésirables ;
- mais aussi l'efficacité des multithérapies, y compris lorsque existe un déficit immunitaire important.

Au plan thérapeutique, les points suivants méritent d'être soulignés :

- la reformulation des indications de mise sous traitement antirétroviral. Celle-ci peut être différée chez les patients asymptomatiques lorsque le nombre de lymphocytes CD4 reste supérieur à 350/mm³ et que la situation immuno-virologique est stable ;
- l'utilisation possible en traitement de première intention des trois combinaisons d'antiviraux 2 IN + IP, 2 IN + 1 INN, 3 IN (IN : Inhibiteur de la reverse transcriptase, INN : Inhibiteur non nucléosidique, IP : Inhibiteur de Protéase) ;
- l'utilisation de l'association du ritonavir à faible dose avec un inhibiteur de protéase qui permet de simplifier les schémas thérapeutiques ;
- les interruptions thérapeutiques programmées, chez les patients traités en succès immuno-virologique, doivent être réservées aux protocoles de recherche clinique. Il est essentiel d'accompagner et d'informer les patients qui ont pris d'eux-mêmes la décision d'une interruption de traitement ;
- les prises en charge individualisée et multidisciplinaire sont et restent les deux éléments clés pour la réussite sur le long terme du traitement antirétroviral.

Insuffisante prise en charge des co-infections VIH-VHC

Des éléments positifs sont à souligner : la bonne accessibilité des tests génotypiques de résistance et la place mieux définie des dosages plasmatiques des antirétroviraux pour le suivi des personnes infectées par le VIH. Toutefois, les dosages plasmatiques des inhibiteurs de protéase sont encore insuffisamment réalisés. Par contre, un point important reste à améliorer : le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des co-infections VIH-VHC. Les équipes médicales doivent mieux percevoir la gravité respective de ces deux infections chroniques. La ponction-biopsie hépatique est un élément majeur pour l'indication d'un traitement de l'infection par le VHC.

Plusieurs situations particulières doivent être soulignées :

- plus de la moitié des patients traités gardent une charge virale plasmatique détectable. Les causes d'insuccès sont essentiellement liées à des problèmes d'adhésion au traitement et aux problèmes de résistance. La situation des patients en échec thérapeutique sévère (environ 6%) demeure toujours aussi préoccupante. L'association de nouvelles molécules, dans le cadre d'essais thérapeutiques, est encore trop lente dans sa mise en place ;

- la prise en charge des femmes infectées par le VIH, dont le nombre augmente régulièrement, doit être améliorée tant au niveau du suivi gynécologique que dans la prise en compte du désir de grossesse et du suivi des anomalies métaboliques.

SIDA : le nombre de nouveaux cas vus chaque année est assez stable depuis deux ans

L'arrivée récente dans les services de patients vus pour la première fois, souvent au stade SIDA, non traités, souvent migrants et en situation de précarité est une situation préoccupante. Après la baisse significative de 1996-1998, le nombre de nouveaux cas de SIDA est malheureusement assez stable depuis deux ans ; 50 % des patients vus au stade de SIDA ne connaissent pas leur séropositivité ou n'étaient pas suivis (25 %) : beaucoup de ces patients ont été contaminés lors de pratiques hétérosexuelles à risque ; la perception du SIDA s'est significativement modifiée depuis les multithérapies, en particulier chez les jeunes homosexuels. Les différents acteurs de la lutte contre le SIDA, pouvoirs publics, milieux associatifs, médecins, doivent faire des propositions nouvelles pour lutter contre la « banalisation », promouvoir la prévention, favoriser le dépistage, permettre l'accès aux soins des patients infectés par le VIH.

Prendre en compte la « maladie VIH » sur le long terme avec ses nouveaux aspects, optimiser les stratégies thérapeutiques y compris l'immunothérapie, renforcer la prévention sont les trois objectifs pour les prochaines années.

La fréquence des effets indésirables, les difficultés d'adhésion au traitement sur une longue période, mais aussi l'efficacité des multithérapies, y compris lorsqu'il existe un déficit immunitaire important, ont fait évoluer nos stratégies thérapeutiques en prenant plus en compte le long terme de la maladie chronique qu'est devenue l'infection par le VIH sous traitement.

Traitement initial : quand commencer ?

On ne dispose toujours pas, début 2001, de réponse à la question : « Quand débiter un traitement antirétroviral ? » La décision de débiter un premier traitement antirétroviral doit prendre en compte les points suivants : [1]

- l'éradication du VIH n'est pas obtenue avec les traitements antirétroviraux actuels. Ceux-ci bloquent la réplication virale sans modifier réellement le pool de cellules infectées de façon latente à demi-vie longue. Chez les patients ayant une suppression profonde et durable de la réplication virale (charge virale plasmatique inférieure à 20 copies d'ARN/ml), il persiste une répli-

cation virale résiduelle au niveau de certains compartiments cellulaires [2-5];

- l'utilisation au long cours des traitements antirétroviraux induit fréquemment des effets indésirables, en particulier des anomalies métaboliques et un syndrome lipodystrophique. Ces effets indésirables peuvent entraîner une adhésion incomplète au traitement, ce qui favorise la sélection de souches virales résistantes et limite considérablement les options thérapeutiques;

- un traitement antirétroviral puissant et bien conduit permet une restauration immunologique des fonctions immunitaires même lorsque le traitement antirétroviral est débuté chez des patients présentant une immunodépression sévère;

- récemment, plusieurs analyses rétrospectives de cohortes ont cherché à définir un seuil de lymphocytes CD4 à partir duquel la réponse virologique au traitement antirétroviral serait moins bonne [6]. Chez les patients ayant des lymphocytes CD4 au-dessus de 200/mm³ et une charge virale au-dessous de 100000 copies/ml, il n'est pas prouvé que la réponse au traitement soit corrélée au taux de lymphocytes CD4 ou à la charge virale.

Ainsi, deux points essentiels sont à prendre en compte avant de décider de débiter un traitement antirétroviral :

- la décision d'instaurer un traitement précoce doit tenir compte de la survenue des effets indésirables majorés par la prolongation de la durée globale du traitement ;

- le traitement, une fois débuté, doit avoir pour objectif une suppression maximale et la plus prolongée possible de la réplication du VIH pour éviter le développement de résistance.

Chez les patients symptomatiques, le traitement doit être débiter si les CD4 sont inférieurs à 500/mm³.

Chez les patients asymptomatiques, compte tenu des remarques faites en introduction, on peut différer l'introduction du traitement même si la charge virale plasmatique est élevée lorsque les lymphocytes CD4 sont stables à niveau élevé (350/mm³).

L'instauration d'un traitement est recommandée chez les personnes dont le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 350/mm³ (ou inférieur à 20% des lymphocytes totaux), quel que soit le niveau de charge virale ;

Chez les patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm³, l'instauration d'un traitement peut être différée lorsque la situation immunologique (nombre et pourcentage de lymphocytes CD4) et virologique (charge virale plasmatique) est stable, sous réserve d'une surveillance régulière des ces deux paramètres. Une charge virale plasmatique supérieure à 30000 copies d'ARN VIH/ml est associée à une vitesse de progression plus grande, ce qui justifie une plus grande vigilance ;

Le choix de la date de début du traitement antirétroviral doit être individualisé et impérativement tenir compte du rythme de décroissance (pente) des lymphocytes CD4 ;

Il est essentiel, bien avant la date effective de début de traitement, d'aider le patient à comprendre l'intérêt du traitement et de lui donner l'ensemble des explications nécessaires pour favoriser une adhésion optimale.

Quel traitement proposer ?

Plusieurs types d'associations sont maintenant disponibles pour atteindre une suppression virale avec des efficacités globalement comparables, en tout cas à court/moyen terme. Il faut souligner l'importance du traitement initial car les options thérapeutiques futures peuvent être sévèrement compromises par une association initiale insuffisamment efficace ou difficile à observer (tableaux 1 et 2).

2IN+ 1 INN

Parmi les inhibiteurs de protéase, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir-SGC donnent des résultats similaires sur le plan antiviral bien qu'en l'absence d'études comparatives, il ne soit pas possible de recommander préférentiellement tel ou tel IP en première ligne.

Il n'est pas recommandé d'utiliser le saquinavir-HGC (Invirase[®]), sauf en association avec le ritonavir.

Le ritonavir n'est pratiquement plus utilisé en monothérapie d'IP en raison de la fréquence des effets indésirables, en particulier digestifs.

Le saquinavir-SGC (Fortovase[®]) a l'inconvénient de devoir être administré en trois prises quotidiennes de 6 gélules. C'est l'IP avec lequel l'expérience est actuellement la plus limitée.

Le nelfinavir et l'indinavir semblent avoir une efficacité comparable. Un taux légèrement plus élevé d'échec virologique avec le nelfinavir constaté dans une étude de cohorte demande à être confirmé [7].

Les deux nouveaux inhibiteurs de protéase, amprénavir (Agénérase[®]) et lopinavir-ritonavir (Kalétra[®]) n'ont jusqu'ici pas d'AMM

Tableau 1

Associations recommandées pour le traitement initial

Choix préférentiels

Association de 2IN + IP

AZT + ddi	=> l'une des 4 +	indinavir
AZT + 3TC		nelfinavir
d4T + ddi		saquinavir-HGC/ritonavir
d4T + 3TC		ritonavir (1)

Association de 2IN + 1INN

AZT + ddi	=> l'une des 4 +	éfavirenz
AZT + 3TC		névirapine (2)
d4T + ddi		
d4T + 3TC		

Association de 3IN

AZT + 3TC	l'une des 4 +	abacavir (2)
-----------	---------------	--------------

Alternative : expérience plus limitée

- 2IN + indinavir/ritonavir (faible dose)
- 2IN + amprénavir/ritonavir (faible dose)
- 2IN + lopinavir/ritonavir

Association non recommandée

2IN

(1) Rarement utilisé seul, à pleine dose.

(2) Attention aux risques de toxicité grave pouvant être associés à l'utilisation de ce produit (voir tableau 2).

pour le traitement de première intention. Le Kalétra[®] (du fait de l'association avec le ritonavir) semble avoir une efficacité supérieure aux IP de première génération.

Tableau 2

Mentions particulières pour le choix de la trithérapie initiale

INDINAVIR	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de coliques néphrétiques et d'insuffisance rénale • Nécessité d'une hydratation suffisante, même en 2 prises par jour à dose réduite en association avec ritonavir
NELFINAVIR	<ul style="list-style-type: none"> • Variabilité pharmacocinétique inter-individuelle • Diarrhée fréquente
RITONAVIR	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs fréquents à dose pleine • Intérêt de l'utilisation à petite dose (100mgx2) pour augmenter la concentration des autres IP
SAQUINAVIR	<ul style="list-style-type: none"> • Le saquinavir-HGC (Invirase[®]) ne doit pas être utilisé en monothérapie d'IP
EFAVIRENZ	<ul style="list-style-type: none"> • Observance facilitée par une administration uni-quotidienne • Effets indésirables neuropsychiques fréquents • Possible toxicité cutanée et hépatique
NEVIRAPINE	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité cutanée, possiblement grave, en début de traitement • Toxicité hépatique, rare mais possiblement grave, nécessitant une surveillance rapprochée des transaminases en début de traitement • Nécessité absolue d'administration à demi-dose (200 mg une fois par jour) pendant les deux premières semaines
ABACAVIR	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité, potentiellement grave, en début de traitement • Pas de réintroduction après arrêt pour hypersensibilité (risque de décès) • Réintroduction prudente après arrêt pour une autre cause qu'une hypersensibilité

2IN+ 1 INN

Plusieurs études ont montré que l'association 2IN+ 1INN a une efficacité similaire à l'association 2IN+ 1IP. L'éfavirenz (Sustiva®) a une efficacité comparable y compris chez les patients dont la charge virale est supérieure à 100000copies/ml [8]. L'éfavirenz est contre-indiqué durant la grossesse. La névirapine (Viramune®) a une efficacité virologique et immunologique comparable à celle de l'association avec un IP à 48 semaines [9, 10]. L'efficacité de la névirapine, chez les patients ayant une charge virale très élevée avant le traitement, demande à être mieux évaluée. Au cours des deux premiers mois d'un traitement par la névirapine, il est recommandé de surveiller les transaminases tous les quinze jours en raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse parfois sévère, voire très rarement mortelle.

3IN

Plusieurs combinaisons d'IN sont possibles en rappelant que l'association AZT + d4T doit être évitée en raison de leur antagonisme. L'efficacité des combinaisons de 3IN est documentée de façon plus récente qu'avec les autres associations. C'est le cas de d4T + ddI + 3TC [10]. Récemment, l'efficacité de l'association Combivir® + abacavir a été confirmée à 48 semaines chez les patients dont la charge virale plasmatique initiale est inférieure à 100000 copies d'ARN VIH/ml [11]. Chez ce type de patients, l'association Combivir® + abacavir est donc une option possible en traitement de première intention. Le risque de survenue d'hypersensibilité à l'abacavir impose une vigilance particulière en début de traitement.

Au total, les décisions de début de traitement doivent être individualisées et s'accompagner d'une information aussi complète que possible du patient. Le choix du traitement doit tenir compte non seulement de son efficacité antivirale intrinsèque mais également du nombre de prises, du nombre de comprimés, de la possibilité d'effets indésirables graves particuliers, de la possibilité d'interactions pharmacocinétiques importantes.

Les trois combinaisons (2IN+ 1IP, 2IN+ 1INN, 3IN) peuvent être utilisées.

Chez les patients ayant une charge virale supérieure à 100000 copies/ml et/ou un déficit immunitaire profond (lymphocytes CD4 < 200/mm³), l'association 2IN+ 1IP est celle dont l'efficacité est la mieux documentée.

Chez les patients vus d'emblée à un stade avancé (ce qui correspond à l'épidémiologie actuelle), a fortiori s'ils sont au stade de SIDA, on peut être amené à utiliser une combinaison de quatre antiviraux.

Association d'inhibiteurs de protéase

L'utilisation d'une combinaison d'IP concerne avant tout l'association IP + ritonavir à faible dose (100 ou 200 mg deux fois

par jour). Ce dernier permet de majorer de façon importante l'aire sous la courbe (AUC) ou la concentration maximale (C_{max}) de l'IP qui lui est associé et donc de réduire sa posologie ou la fréquence des prises. Le ritonavir à petite dose inhibe l'activité enzymatique du CYP3A et du CYP2D6 cytochrome impliqué dans le métabolisme et la clairance de plusieurs inhibiteurs de protéase mais aussi d'autres médicaments.

L'utilisation de l'indinavir en association avec le ritonavir est devenue une pratique courante bien que non formellement validée par les études cliniques. Cette association ritonavir + indinavir est prescrite selon deux modalités :

- 400 mg de ritonavir/400 mg d'indinavir deux fois par jour; c'est l'association la plus étudiée qui pose le problème d'une tolérance digestive médiocre liée à la dose de ritonavir;
- 100 mg de ritonavir/400 à 800 mg d'indinavir deux fois par jour; le ritonavir n'est utilisé que pour augmenter les taux plasmatiques de l'indinavir [12].

Dans les deux cas, la prise est bi-quotidienne et n'a pas besoin d'être faite à jeun. Par contre, il reste indispensable de maintenir une hydratation importante au cours de la journée sans oublier de boire après la prise du soir. De plus, il est nécessaire d'adapter individuellement les doses en raison d'une forte variabilité inter-individuelle des taux plasmatiques d'indinavir et d'une fréquente toxicité rénale (colique néphrétique, élévation de la créatinine) de l'indinavir 800 mg deux fois par jour parce qu'il est associé au ritonavir. Les dosages plasmatiques de l'indinavir sont recommandés après l'obtention d'un équilibre de concentration, c'est-à-dire vers le 15^e jour du traitement et doivent être répétés en raison des variations qui peuvent survenir et exposer alors le patient à des concentrations très élevées d'indinavir.

L'association ritonavir (400 mg deux fois par jour) + saquinavir-HGC (400 mg deux fois par jour) présente une efficacité démontrée en terme d'activité antivirale et a l'avantage d'une administration bi-quotidienne [13, 14]. Il en est de même pour l'association ritonavir (100 mg deux fois par jour) + saquinavir-HGC (800 mg deux fois par jour) qui est le choix préférentiel. L'association ritonavir + saquinavir-SGC n'apporte pas de bénéfice supplémentaire sur le plan pharmacologique ou virologique par rapport à l'association saquinavir-HGC et occasionne une fréquence plus élevée de troubles digestifs. Elle n'est donc pas recommandée.

Le «renforcement pharmacologique» du nelfinavir par le ritonavir est en cours d'évaluation [15].

L'association de l'amprénavir au ritonavir (100 mg deux fois par jour) permet d'améliorer la pharmacocinétique et de diminuer la posologie d'amprénavir de moitié (600 mg deux fois par jour). Le lopinavir (ABT 378-Kalétra®) est associé d'emblée dans la même gélule à du ritonavir, chaque gélule contenant 133 mg de lopinavir et 33 mg de ritonavir. Les niveaux plasmatiques de lopinavir sont augmentés de 50 à 100 fois en présence de ritonavir.

Un deuxième objectif pour l'association ritonavir petite dose + IP est celui d'augmenter l'efficacité antivirale sur certains virus mutés. En effet, certains IP peuvent garder une certaine activité antivirale sur des virus mutés si leur concentration in vivo aug-

mentée par l'ajout de ritonavir permet de dépasser l'IC90 du virus muté. Il s'agit là d'une indication possiblement intéressante mais qui à ce jour n'est pas validée.

Au total, lorsque l'association ritonavir faible dose + IP est utilisée, il est fortement recommandé de surveiller la tolérance clinique et biologique du traitement et de s'aider de dosages plasmatiques de l'inhibiteur de protéase pour ajuster individuellement le traitement. Ces dosages plasmatiques doivent être réalisés au début du traitement, en cas d'introduction de nouveaux médicaments, en particulier d'un INN, et répétés régulièrement au cours du suivi du patient.

Tableau III

Critères de choix des trithérapies
<p>Ils font intervenir les molécules et le patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efficacité antivirale des molécules - Tolérance immédiate et à long terme - Simplicité du régime thérapeutique - Interactions médicamenteuses - Options thérapeutiques de 2ème intention - Situation clinique et immuno-virologique du patient

Tableau IV

Améliorer l'adhérence
<p>Prise en charge sociale et psychologique avec information la plus complète possible du patient. Développer des molécules ayant moins d'effets indésirables à court et moyen terme. Proposer des traitements "pratiques" pour les patients (nombre/taille/goût des gélules, fréquence des prises, horaires).</p>

Changement de molécules : «Transfert-switch»

Récemment, les résultats de plusieurs études de «switch» (essais randomisés ou études de cohortes) ont été obtenus. Le changement thérapeutique a été réalisé chez des patients bien contrôlés au plan virologique. L'IP était changé par 1INN ou l'abacavir. Lorsque les patients ont été d'emblée traités par une trithérapie avec un IP, le changement de l'IP pour un INN (éfavirenz ou névirapine) montre une activité antivirale au moins équivalente à celle d'un traitement avec poursuite de l'IP [16-18]. Cela est également vrai pour l'abacavir [19].

Lorsque les patients avaient été prétraités avant la trithérapie avec 2IN + 1 IP, les résultats du changement de l'IP sont plus nuancés en particulier avec l'abacavir [20]. Un traitement antérieur par l'AZT semble être un facteur prédictif d'échec virologique.

Au niveau des anomalies métaboliques, bien que la durée de suivi soit encore limitée, des tendances peuvent être dégagées.

- ces anomalies biologiques sont parfois réversibles: essentiellement pour le taux de triglycérides et l'insulino-résistance;
- les anomalies cliniques ne semblent pas réversibles après la substitution de l'IP.

Ainsi, après une première trithérapie avec un IP en succès immuno-virologique, il est possible de changer l'IP par un INN et probablement par l'abacavir sans risque d'échappement virologique.

Tableau V

Prévenir la toxicité à long terme des trithérapies
<p>Prévenir la toxicité à long terme des trithérapies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais de switch (IP vs. NNRTI vs. NRTI) • Interruptions répétées des traitements antiviraux • Evaluer de nouvelles combinaisons antivirales sans NRTI ?

Interruptions thérapeutiques programmées

Au cours de la dernière année, l'accent a été mis sur l'intérêt ou les risques des interruptions programmées de traitement (IPT). Il faut en réalité distinguer deux situations.

3.1 Interruptions programmées de traitement après échec virologique sous protocole de multithérapie.

L'idée est ici que l'interruption de traitement peut entraîner une réversion du virus résistant vers un type sauvage permettant ainsi le recyclage des médicaments antirétroviraux chez les patients qui sont en échec virologique et sans option thérapeutique. Les résultats préliminaires encourageants du groupe de V. Miller sont à nuancer. Plusieurs études pilotes ont montré qu'on observait une réversion de certaines mutations génotypiques associées à la résistance au niveau du virus plasmatique, mais sans qu'on en connaisse la signification clinique. De plus, une diminution importante du nombre de lymphocytes CD4 se voit chez 30 à 40% des patients avec un risque de survenue d'infections opportunistes chez les patients qui ont un déficit immunitaire important au moment de l'arrêt du traitement [21]. Le gain en terme de sensibilité aux antirétroviraux est en cours d'évaluation. Ce type d'interruption, chez les patients en échec, doit donc s'inscrire dans des protocoles de recherche thérapeutique et ne trouve sa pleine justification que lorsque l'on peut proposer aux patients dans un deuxième temps un nouveau traitement comportant des nouvelles molécules et lorsque les CD4 sont supérieurs à 100/mm³.

3.2 Interruption programmée de traitement chez des patients ayant une charge virale plasmatique indétectable

Deux objectifs sont recherchés par une telle interruption :

* Un objectif immunologique

L'objectif est que les interruptions programmées de traitement répétées entraînent une stimulation de la réponse immunitaire spécifique CD4 et CD8 anti-VIH pour aboutir à un meilleur équilibre immuno-virologique. Plusieurs études ont été réalisées au cours des douze derniers mois avec un recul et des effectifs limités. Il est encore trop tôt pour juger de l'efficacité immunologique potentielle de ces interruptions répétées et ceci justifie pleinement la mise en place d'études cliniques contrôlées [22-29].

En dépit des nombreuses différences dans les schémas des études (durée de l'arrêt, nombre d'arrêts, niveau initial des lymphocytes CD4, passé thérapeutique...), on peut faire le constat suivant:

- à l'arrêt des traitements, on observe dans tous les cas, une reprise de la réplication virale dans les semaines qui suivent l'interruption ;
- au cours du rebond viral, le virus a une sensibilité conservée aux antirétroviraux du traitement antérieur [30]. La ré-institution du traitement entraîne une réduction de la charge virale qui met parfois plus de trois mois avant de redevenir indétectable ;
- chez certains patients, on observe des symptômes proches de ceux d'une primo-infection comme en particulier une poussée ganglionnaire [31]. Lors du premier arrêt thérapeutique, les lymphocytes CD4 peuvent parfois chuter de plus de 100/mm³, mais ils remontent lors de la reprise thérapeutique. La chute est moins prononcée lors des arrêts ultérieurs ;
- une augmentation ou une apparition de la réponse immunitaire spécifique CD4 anti-VIH et une amélioration qualitative de la réponse CD8 CTL sont observées chez certains patients ;
- chez certains patients, après le troisième ou quatrième arrêt de traitement, il est possible d'obtenir un équilibre immuno-virologique avec une charge virale plasmatique persistante mais « contrôlée ». Cet équilibre est obtenu chez peu de patients lors de l'infection chronique [32], mais de façon plus fréquente quand les patients ont été traités dès la primo-infection. On ne sait pas encore si cette situation est durable dans le temps [33].

En résumé, les interruptions thérapeutiques programmées ne semblent pas avoir d'effet délétère majeur en particulier chez les patients ayant des lymphocytes CD4 relativement haut au moment de l'arrêt thérapeutique. Le bénéfice immunologique de cette approche est encore incertain.

* Un objectif d'«épargne» thérapeutique

L'objectif est ici de réduire, dans une stratégie de long terme, la durée de prise des médicaments et donc la quantité globale de médicaments tout en essayant d'obtenir un maintien de la restauration immunitaire et donc du chiffre de lymphocytes CD4/mm³. Cette approche pourrait avoir un intérêt pour limiter la fréquence de survenue des effets secondaires et/ou leur intensité et favoriser l'adhésion des patients à leur traitement dans le cadre de ces «vacances thérapeutiques». Cette stratégie n'est pas encore validée et justifie que des études contrôlées soient rapidement mises en place.

Les interruptions non programmées par le médecin

De nombreux patients souhaitent interrompre le traitement de façon temporaire ou permanente pour des raisons personnelles ou médicales particulières ou même sans raison spécifique dans le cadre d'une lassitude générale vis-à-vis des traitements au long cours. Trop souvent encore, ces patients sont amenés à prendre leur décision sans pouvoir en discuter avec leur médecin et plusieurs semaines peuvent s'écouler avant que l'équipe médicale se rende compte que le traitement est arrêté. Il faut insister sur le fait que ces interruptions de traitement, souhaitées par les patients, même si elles ne peuvent pas être conseillées, doivent pouvoir bénéficier d'une écoute et d'une information de la part de l'équipe soignante. Il ne s'agit pas de culpabiliser le patient, mais plutôt de l'informer au mieux sur nos incertitudes actuelles, sur les risques, mais aussi sur l'absence d'effets délétères majeurs que comportent ces interruptions.

Dans ces circonstances, trois notions importantes sont à considérer:

- penser à prescrire une prévention des infections opportunistes lorsque le nombre de lymphocytes CD4 se rapproche de 200/mm³;
- réintroduire, avec une grande prudence et une surveillance médicale, l'abacavir, même s'il a été bien toléré lors du premier traitement (voir Recommandations de l'AFSSAPS, août 2000) ;
- arrêter tout le traitement dans son ensemble si une interruption de traitement est envisagée et prévoir après l'arrêt une surveillance clinique et biologique rapprochée.

Au total début 2001, l'intérêt des interruptions thérapeutiques programmées de traitement demeure très controversé. Il est donc essentiel que des études contrôlées se mettent en place pour répondre aux nombreuses questions qui se posent encore.

Nouvelles molécules antirétrovirales

La pharmacopée de l'infection à VIH comprend aujourd'hui 15 molécules appartenant à 3 classes thérapeutiques différentes : 6 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, 3 inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, 6 inhibiteurs de protéase.

Les nouvelles molécules en développement appartiennent, d'une part, aux 3 classes existantes, d'autre part, à de nouvelles classes thérapeutiques. L'enrichissement de l'arsenal thérapeutique du VIH est aujourd'hui justifié par les nombreux problèmes rencontrés au quotidien dans la gestion des antirétroviraux : résistances virologiques très souvent croisées pour les molécules d'une même classe thérapeutique, effets secondaires à court terme ou à long terme, toxicité notamment hépatique et métabolique, schéma thérapeutique complexe pour certaines molécules ou associations thérapeutiques. Ces nouvelles molécules sont disponibles dans le cadre d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohortes nominatives ou sont encore en cours de développement [34].

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (IN) DAPD : le diaminopurine dioxolane (DAPD) est un analogue nucléosidique de la guanine. Le DAPD est transformé dans les cellules en DXG (dioxolane-guanine) qui est le produit actif. In vitro, le produit est actif sur le VIH et le virus de l'hépatite B. Les données pharmacocinétiques suggèrent une possibilité d'administration par voie orale en 1 ou 2 prises par jour. Cette molécule a in vitro une activité maintenue sur les souches de VIH résistantes aux dérivés thymidiniques (stavudine, zidovudine) et au 3TC ainsi que sur certaines souches résistantes aux nucléosides du fait de la présence d'une insertion au codon 69. Certaines mutations de la reverse transcriptase entraînent une diminution de sensibilité du DAPD : K65R ou L74V.

Dans les études préliminaires de phase I/II, l'activité antivirale in vivo est de l'ordre de -1,5 à -2 log₁₀ après 15 jours d'administration [35]. Outre son profil d'activité antivirale particulier, notamment sur les souches résistantes, avec une puissante activité antivirale, l'intérêt de ce produit pourrait résider dans son bon profil de tolérance : in vitro, absence de cytotoxicité mitochondriale ; in vivo, dans les études disponibles, pas de phénomène d'hypersensibilité, bonne tolérance sur les durées d'administration courte. Les études de phase II-III, en cours, permettront de confirmer les atouts éventuels de ce produit et son positionnement au sein de la famille des inhibiteurs nucléosidiques.

Emtricitabine (FTC) : il s'agit d'un dérivé fluoriné de la lamivudine (3TC). Ceci permet une pharmacocinétique plus favorable (une administration quotidienne) et une activité antivirale au moins aussi puissante que la lamivudine [36,37]. L'activité antivirale concerne le VIH et le VHB. La tolérance est excellente. Plusieurs essais sont en cours.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INN) : tous ces INN sont formellement contre-indiqués au cours de la grossesse.

L'objectif essentiel des produits en développement est d'offrir des avantages par rapport aux produits existants :

- Activité sur les souches résistantes à la névirapine et/ou à l'efavirenz
- Moindre risque d'effets secondaires cutanés, hépatiques ou neuropsychiques.

Emivirine : l'émivirine (Coactinon®) est actuellement en phase III de développement [38]. La résistance à ce produit est partiellement croisée avec les autres INN actuellement disponibles. Les effets secondaires sont cutanés et neurologiques, mais leur incidence exacte n'est pas connue. La posologie devrait être de 500 ou 750 mg 2 fois par jour.

Capravirine : ce nouvel inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse a pour caractéristique principale de rester actif in vitro sur les souches virales portant la mutation K103N sur la reverse transcriptase, cette mutation étant associée à une résistance de classe aux INN actuellement disponibles. Les études de phase I/II ont montré une bonne activité antivirale in vivo (-1,5 log₁₀ à J10), le produit étant administré en 2 prises quoti-

diennes, au cours des repas [39]. Du fait d'une métabolisation hépatique par les cytochromes (notamment CYP3A4), il existe de nombreuses interactions notamment avec les inhibiteurs de protéase qui augmentent de manière importante les concentrations plasmatiques de capravirine. Les principaux problèmes de tolérance sont représentés par les effets secondaires digestifs et les céphalées. A très fortes doses, il a été constaté quelques cas de vascularites chez le chien. La posologie sélectionnée pour les études de phase III est de 1400 mg x 2/jour.

TMC120 : cet INN est actif in vitro sur les souches présentant la mutation K103N ou la mutation Y181C. En présence de la mutation Y188L on observe une diminution de sensibilité à ce produit. Les études de phase I en monothérapie avec ce produit, chez des patients naïfs, ont mis en évidence une bonne activité antivirale : réduction de la charge virale de 1,5 log₁₀ après 7 jours d'administration, sans apparition de mutation associée à la résistance aux INNTI [40].

DPC083 : cet INN est une quinazolinone, très proche chimiquement de l'efavirenz. Les 2 produits ont le même profil de résistance mais le DPC083, grâce à une moindre liaison aux protéines et à des taux plasmatiques plus élevés, pourrait garder une efficacité sur les souches de VIH présentant une résistance à l'efavirenz du fait de la présence de la mutation K103N [41]. Toutefois ceci reste à prouver par des études cliniques. La biodisponibilité per os est bonne, avec une demi-vie supérieure à 90 heures, ce qui devrait permettre une administration en une prise quotidienne, voire moins (1 à 3 fois par semaine). Le produit est métabolisé par les cytochromes 3A4 et 2B6.

De plus il induit l'activité du cytochrome 3A. On peut donc s'attendre avec ce produit à de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment avec les autres antirétroviraux. Le profil de tolérance semble comparable à celui de l'efavirenz.

Analogues nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse : il s'agit d'une nouvelle classe d'antirétroviraux inhibiteurs de la transcriptase inverse. Le développement de la l'adéfovir dipivoxil (Preveon®) a été stoppé dans l'infection à VIH, en raison d'une fréquente toxicité rénale. Le produit reste en développement, à plus faible dose, dans l'hépatite virale B.

Le ténofovir disoproxil fumarate (bis-POC-PMPA) est une prodrogue du ténofovir. Le ténofovir est un analogue nucléotidique de l'adénosine monophosphate, actif in vitro sur le VIH, le SIV et le virus de l'hépatite B. Le produit reste actif in vitro sur les souches résistantes à la zidovudine, à la didanosine, à la zalcitabine et sur les souches de VIH multirésistantes aux nucléosides du fait de la mutation Q151M. Il présente une hypersensibilité sur les souches virales ayant la mutation M184V (résistance au 3TC) [42]. La mutation K65R diminue la sensibilité du virus au ténofovir. Le produit est actif à la fois sur les cellules activées et les cellules quiescentes. La demi-vie plasmatique est de 17 heures et la demi-vie intracellulaire du métabolite actif, le PMPApp, est supérieure à 30 heures, ce qui permet une administration en monoprise quotidienne. Le produit est éliminé par voie rénale et n'interagit pas avec les cytochromes P450. L'activité antivirale

du ténofovir est modérée (- 0,5 à - 0,7 log₁₀). Toutefois, l'originalité de ce produit, premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, en fait un candidat potentiel intéressant pour de nouvelles stratégies thérapeutiques. Les premières études de phase II et de phase III ont évalué le produit en intensification thérapeutique chez des patients en échec virologique [43]. Dans cette situation le ténofovir a confirmé son potentiel d'activité. La tolérance, dans les études disponibles, est bonne avec notamment une absence de néphrotoxicité. La posologie est de 300 mg en 1 prise par jour. Le produit est disponible depuis début 2001 dans le cadre d'une ATU de cohorte.

Inhibiteurs de protéase

L'enjeu des produits en développement est l'obtention de molécules maintenant une puissante activité antivirale, tout particulièrement sur les souches multirésistantes aux inhibiteurs de protéase déjà commercialisés. Il s'agit également d'aller vers des produits d'administration simplifiée (monoprise quotidienne et/ou peu de comprimés/gélules) et avec une tolérance améliorée tant sur le court terme (troubles digestifs et toxicité hépatique notamment) que sur le long terme : modification du métabolisme glucido-lipidique, troubles de répartition des graisses.

Tipranavir : il s'agit d'une nouvelle classe d'inhibiteur de protéase, non peptidique, ayant une puissante activité anti-VIH-1 et anti-VIH-2 in vitro. In vitro, le tipranavir reste actif sur les souches virales résistantes à indinavir, ritonavir, nelfinavir et/ou saquinavir [44,45]. L'administration est bi-quotidienne, l'absorption étant améliorée par la prise au cours d'un repas riche. La liaison aux protéines plasmatiques est très élevée (> 99,9 %).

Du fait d'un métabolisme par le cytochrome 3A4, il existe d'importantes interactions pharmacocinétiques avec les autres anti-rétroviraux, non seulement les inhibiteurs de protéase (en particulier le ritonavir qui augmente d'un facteur 7 à 40 les concentrations minimales de tipranavir), mais aussi les inhibiteurs non nucléosidiques et les inhibiteurs nucléosidiques. Des études pharmacocinétiques sont en cours pour déterminer les schémas posologiques optimaux du tipranavir en association avec les différents autres antirétroviraux. Les premières études de phase I/II ont montré une excellente activité antivirale du tipranavir à la posologie de 300 à 1200 mg x 2/jour, en association avec ritonavir 200 mg x 2/jour, après 14 jours d'administration : réduction de la charge virale de plus de 1,5 log.

Les effets secondaires sont principalement digestifs : diarrhées, nausées, plus rarement vomissements. Sur le plan biologique, on observe des élévations de transaminases.

BMS-232632 : il s'agit d'un inhibiteur de protéase azapeptidique qui présente une pharmacocinétique autorisant une administration en monoprise quotidienne. In vitro, il resterait actif sur des souches de VIH résistantes à l'ensemble des inhibiteurs de protéase actuellement disponibles, la mutation N88S entraînerait une diminution de sensibilité de ce produit. La demi-vie sérique

prolongée (environ 8 heures) permet une administration en une seule prise quotidienne. Les premières études in vivo ont montré une excellente activité antivirale, en association avec des nucléosides [46]. Les effets secondaires sont digestifs (diarrhée) et hépatiques : élévation des transaminases et hyperbilirubinémie. La posologie sélectionnée pour les études de phase III, en cours, est de 400 mg/jour. L'administration du produit doit se faire au cours des repas.

Inhibiteurs de l'entrée du VIH

Mécanismes de l'entrée du virus dans les cellules : une meilleure connaissance des différentes étapes de l'entrée du virus dans les cellules cibles et des mécanismes moléculaires de ces différentes étapes a permis au cours des dernières années le développement de molécules actives sur les différentes étapes de cette entrée virale.

Les cellules cibles du VIH portent à leur surface le récepteur CD4, 1er récepteur nécessaire au VIH pour s'attacher à la cellule à infecter. La 2^e étape de l'attachement de l'enveloppe virale à la cellule cible fait intervenir un second récepteur (corécepteur) qui est différent selon le type de cellules : récepteur CXCR4 à la surface des lymphocytes T, CCR5 à la surface des monocytes-macrophages. Les lignées "primaires" de lymphocytes T CD4+ ont les 2 corécepteurs, CXCR4 et CCR5.

L'entrée du VIH comporte plusieurs étapes [47] :

- Attachement = interaction de la gp120 avec le récepteur CD4 ;
- Interaction avec les corécepteurs : une autre partie de la gp120 se lie au corécepteur (CXCR4 et/ou CCR5) ;
- Ancrage : la protéine d'enveloppe gp41 interagit avec l'enveloppe cellulaire ;
- Modification conformationnelle de l'enveloppe du virus à la suite de ce processus d'ancrage et d'interaction ;
- Fusion de l'enveloppe virale et de l'enveloppe cellulaire avec libération du matériel génétique du virus dans la cellule.

Produits en développement

Inhibiteurs d'attachement : les préparations solubles de CD4 (sCD4), en se fixant spécifiquement sur la gp120, pourraient empêcher l'attachement de l'enveloppe virale au récepteur CD4. Ces inhibiteurs d'attachement pourraient donc être intéressants non seulement sur un plan thérapeutique mais également sur un plan prophylactique, notamment dans les situations de prophylaxie post-exposition.

Le PRO 542 est une immunoglobuline (IgG2) tétravalente couplée au récepteur CD4 soluble, qui se fixe avec une grande avidité à la gp120, inhibant l'attachement au récepteur CD4. L'activité antivirale (activité neutralisante) a été démontrée in vivo chez l'adulte et l'enfant, le produit étant administré par voie intraveineuse. Il ne semble pas y avoir pour l'instant de toxicité particulière et ce produit semble peu immunogène [47].

D'autres inhibiteurs d'attachement, qui pourraient être éventuellement actifs par voie locale comme microbicide (prévention de la transmission sexuelle) sont en phase préclinique de développement.

Inhibiteurs du CXCR4 : plusieurs produits sont en développement. L'AMD-3100 est un bicyclam de faible poids moléculaire, administrable par voie parentérale, qui présente in vitro et sur le modèle murin une activité sur les souches portant le corécepteur CXCR4 seul ou associé au CCR5 [48]. Les études de phase I, en administration intraveineuse ou sous-cutanée, ont mis en évidence une bonne tolérance jusqu'aux doses les plus fortes testées. Des composés peptidiques administrables par voie parentérale et actifs sur les souches virales résistantes à l'AMD-3100 sont à une phase préclinique de développement.

Antagonistes du CCR5 : le SC-351125 (SCH C) est une petite molécule non peptidique qui inhibe in vitro le récepteur CCR5. Les données de pharmacocinétique suggèrent la possibilité d'une administration orale (bonne biodisponibilité) et une administration quotidienne. Les premières études de phase I chez des volontaires sains sont en cours [49]. D'autres petites molécules (PRO 140, TAK-779) dérivés de chimiokine inhibiteur du CCR5, administrables par voie parentérale, sont en phase de développement préclinique [50].

Inhibiteurs de fusion : le pentafuside (T-20) est un composé peptidique de 36 acides aminés qui inhibe le processus de fusion en bloquant l'interaction de la gp41 avec la membrane des cellules cibles [51].

Le T-20 est surtout actif sur les souches CXCR4 [52]. L'administration se fait par voie sous-cutanée, avec 2 injections quotidiennes. Les premières études ont mis en évidence une bonne activité antivirale in vivo avec une réduction de 1,5 à 2 log₁₀ de la charge virale plasmatique, l'effet se maintenant à 48 semaines [53,54]. Les effets secondaires principaux sont d'ordres locaux : réaction modérée et transitoire au site d'injection. In vitro, une résistance par modification de la gp41 a été décrite.

Le T-1249 est un autre inhibiteur de fusion en développement : peptide de 39 acides aminés naturel actif sur les VIH-1, VIH-2 et SIV. Le mécanisme d'action est le même que celui du T-20 mais le site d'interaction avec la gp41 est différent. Grâce à une meilleure pharmacocinétique (T 1/2 = 9 à 14 heures) l'administration pourrait se faire en 1 seule injection sous-cutanée quotidienne. In vitro, ce produit est 2 à 100 fois plus actif que le T-20. Il est également actif sur les souches résistantes au T-20. Les premiers résultats d'administration jusqu'à 14 jours in vivo montrent une bonne activité antivirale [55].

Vers de nouvelles stratégies thérapeutiques ?

Après 15 années de développement de molécules actives sur le VIH par inhibition des principales enzymes clés de la replication virale, de grands espoirs sont aujourd'hui fondés sur le développement de molécules actives sur d'autres cibles virales. Les inhibiteurs d'entrée du virus pourraient constituer une nouvelle voie thérapeutique, soit dans les situations d'échec du traitement antirétroviral "classique", soit comme complément de celui-ci ou comme alternative dans certaines situations telles que la prophylaxie post-

exposition. Si les espoirs fondés dans les inhibiteurs d'entrée se trouvent confirmés au cours des 2 ou 3 années qui viennent, on pourrait assister à une éclosion rapide de nombreux composés. L'effet synergique des différents inhibiteurs des différentes étapes de l'entrée virale pourrait permettre de concevoir des multithérapies antirétrovirales inhibitrices d'entrée [56].

Une autre approche est celle de l'immunothérapie associée aux antiviraux afin d'obtenir un meilleur équilibre immuno-virologique.

Interleukine-2 : immunothérapie non spécifique

L'intérêt de l'interleukine-2 (IL-2) chez des patients ayant un déficit immunitaire modéré (lymphocytes CD4 >300/mm³) a été confirmé à long terme en terme de gain de lymphocytes CD4, sans augmentation de la réplication virale [57,58]. Mais le bénéfice clinique de cette approche n'a pas encore été prouvé et c'est l'objectif de l'essai international ESPRIT.

À la suite des résultats de l'essai ANRS «ILSTIM», l'utilisation de l'IL-2 en dehors des essais thérapeutiques est possible dans le cadre d'une ATU de cohorte pour les patients à charge virale contrôlée mais avec une restauration immunitaire partielle (lymphocytes CD4 <200/mm³). Mi 2001, environ 300 patients ont bénéficié de ce traitement.

Par ailleurs, l'essai SILCAAT évalue également le bénéfice clinique à long terme de l'IL-2 chez des patients ayant moins de 300 lymphocytes CD4/mm³ et une charge virale inférieure à 5 000 copies/ml.

Immunothérapie spécifique

Malgré les multithérapies, la réponse immune spécifique anti-VIH reste insuffisante ou inappropriée. Une immunothérapie spécifique avec différents vecteurs (canarypox ou canarypox+ lipopeptides) exprimant des antigènes du VIH est actuellement évaluée dans le cadre de trois essais ANRS: Vacciter, Vaccil-2 et Primovac, qui ont débuté durant l'été 2000. D'autres essais sont aussi en cours aux États-Unis.

Tableau VI

Quelles stratégies pour le futur ?

- Augmenter l'efficacité des combinaisons antirétrovirales
- Améliorer l'adhérence au traitement
- Prévenir ou réduire le risque de lipodystrophie

Tableau VII

Augmenter l'efficacité des traitements

- Essais évaluant des quadrithérapies (INITIO)
- Immunothérapie spécifique anti-VIH (vaccins recombinants) ou non spécifique (IL-2)
- Développement de nouveaux antiviraux : inhibiteurs RT ou protéase (faible émergence de résistance) ou nouvelles cibles (fusion, intégrase)
- Optimisation des taux plasmatiques des antiviraux

Molécules antirétrovirales disponibles début 2001

Inhibiteurs de la reverse transcriptase

Analogues nucléosidiques :

- Zidovudine (Retrovir®)
- Didanosine (Videx®)
- Zalcitabine (Hivid®)
- Stavudine (Zerit®)
- Lamivudine (Epivir®)
- Abacavir (Ziagen®)

- Combivir® (Zidovudine-lamivudine)
- Trizivir® (Zidovudine-lamivudine-abacavir)

Inhibiteurs non nucléosidiques :

- Nevirapine (Viramune®)
- Efavirenz (Sustiva®)
- Delavirdine (Rescriptor®) : ATU

Analogue nucléotidique :

- Tenofovir : ATU

Inhibiteurs de protéase

- Saquinavir
 - Saquinavir-HCG (Invirase®)
 - Saquinavir-SGC (Fortovase®)
- Ritonavir (Norvir®)
- Indinavir (Crixivan®)
- Nelfinavir (Viracept®)
- Amprenavir (Agenerase®)
- Lopinavir®/(Kaletra®)

JEAN-FRANCOIS DELFRAISSY

Professeur d'Immunologie Clinique et de Médecine Interne à la Faculté de Médecine Paris Sud et Chef de Service, Service de Médecine Interne, Hôpital Bicêtre. Il est membre de nombreuses commissions sida, en particulier de l'ANRS, et expert UNAIDS Mère-Enfants.

Malgré ses lourdes charges, il est perpétuellement disponible. On le contactera à l'Hôpital de Jour, Service de médecine Interne, Hôpital Bicêtre, 78 rue du général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre.

*Téléphone : 01 45 21 28 91, Fax : 01 45 21 27 41,
mail : jean-francois.delfraissy@bct.ap-hop-paris.fr*

Bibliographie

- 1- Carpenter C.J., Cooper D.A., Fischl M.A. et al. Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2000 ; 283: 381-390.
- 2- Zhang L., Ramratnam B., Tenner-Raq K. et al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. N. Engl. J. Med. 1999 ; 340: 1605-1613.
- 3- Finzi D., Blankson J., Silliciano J.D. et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1 even in patients on effective combination therapy. Nature Medicine 1999 ; 5: 512-517.
- 4- Zhang L. et al. Genetic characterization of rebounding HIV-1 after cessation of highly active antiretroviral therapy. J. Clin. Invest 2000 ; 106: 839-845.
- 5- Chun T.W. et al. Relationship between pre-existing viral reservoirs and the re-emergence of plasma viremia after discontinuation of highly active antiretroviral therapy. Nature Medicine 2000 ; 6: 757.
- 6- Phillips A.N., Cozzi Lepri A. 5th international congress on drug therapy in HIV infection. Glasgow, October 2000.
- 7- Le Moing V., Chene G., Carrieri M.P. et al. Predictors of virological rebound in a cohort of HIV-2 infected patients started on a protease inhibitor (PI) containing regimen. 40th ICAAC, Toronto, September 2000, abstract 1527.
- 8- Staszewski S., Morales-Ramirez J., Tashima T.K. et al. Efavirenz+ zidovudine and lamivudine, efavirenz+ indinavir and indinavir + zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. N. Engl. J. Med 1999 ; 341: 1865-1873.
- 9- Nunez M., Rodriguez-Rosado R., Soriano V., Gonzalez-Lahoz J.M. The SENC trial: Spanish efavirenz vs nevirapine comparison trial. Preliminary results of a prospective, randomized, controlled. Open-label study in HIV+ naive individuals. 40th ICAAC, Toronto, September 2000, abstract 1472.
- 10- Murphy R., Katlama C., Johnson V. et al. The Atlantic study: a randomized, open-label trial comparing two protease inhibitor (PI-sparing antiretroviral strategies versus a standard PI-containing regimen, 48 week data. 39th ICAAC, September 26-29 1999, San Francisco, abstract ILB-22.
- 11- Staszewski S., Reiser P., Gathe J. et al. Comparison of antiviral response with abacavir/Combivir® to indinavir/Combivir® in therapy naive adults at 48 weeks. 39th ICAAC, September 26-29 1999, San Francisco, abstract 505.
- 12- Van Heeswijk R.P., Veldkamp A.L., Hoetelmans E. et al. Steady state plasma pharmacokinetics of indinavir alone and in combination with a low dose of ritonavir in twice daily dosing regimens in HIV-1 infected individuals. AIDS 1999 ; 13: 95-99.
- 13- Merry C., Barry M.G. et al. Saquinavir pharmacokinetics alone and in combination with ritonavir in HIV infected patients. AIDS 1997 ; 11: F29-F33.
- 14- Tebas P., Patick A.K., Kane E.M. et al. Virologic responses to a ritonavir-saquinavir containing regimen in patients who have previously failed nelfinavir. AIDS 1999 ; 13: F23-F28.
- 15- Gallant J.E., Raines C., Sun E. et al. A phase II study of ritonavir-nelfinavir combination therapy. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 31-February 4, 1999, Chicago, abstract 393.
- 16- Negredo E., Cruz L., Ruiz A. et al. Impact of switching from protease inhibitors (PI) to nevirapine (NVP) or efavirenz (EFV) in patients with viral suppression. 40th ICAAC, Toronto, September 2000, abstract 473.
- 17- Raffi F., Esnault J.L., Reliquet V. et al. The maintavir study, substitution of a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) for a protease inhibitor (PI) in patients with undetectable plasma HIV-1 RNA: 18 months follow-up. 40th ICAAC, Toronto, September 2000, abstract 1474.
- 18- Barreiro P. et al. Risks and benefits of replacing inhibitors by nevirapine in HIV infected subjects under long-term successful triple combination therapy. AIDS 2000 ; 14: 807-812.
- 19- Opravil M., Hirschel B., Cave J.P. et al. Simplified maintenance therapy with abacavir+ lamivudine+ zidovudine in patients with HAART induced long-term suppression of HIV-1 RNA: final results. 40th ICAAC, Toronto, September 2000, abstract 1476.
- 20- Montaner J.S.G. For the CNA30017 Study Team. A novel use of abacavir to simplify therapy & reduce toxicity in PI experienced patients successfully treated with HAART: 48week results (CNA30017). 40th ICAAC, Toronto, September 2000, abstract 1477.
- 21- Youle M. et al. Changes in CD4 lymphocyte counts after interruption of the-