

Recommandations concernant le traitement anti-VIH 2001

(Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit 2000;51, 18. Dezember 2000)

Résumé

Les traitements combinés antirétroviraux ont diminué la morbidité et la mortalité de l'infection par le VIH de quelques 85 pour-cent. Le système immunitaire se reconstitue chez presque tous les patients, même si l'immunodéficience était très avancée au début du traitement. Dans cette situation la plupart des médicaments prophylactiques pour la prévention des infections opportunistes peuvent être arrêtés.

Le virus n'est cependant pas éradiqué par les traitements disponibles aujourd'hui et chez beaucoup de patients les effets virologiques du traitement laissent prévoir à terme un épuisement de l'effet. De plus, les médicaments ont également des effets secondaires. Après avoir analysé ces différents points, la SKK conclut qu'un traitement antirétroviral doit être commencé seulement si l'immunodéficience est déjà modérément avancée ou s'il y a une indication de progression rapide, c'est-à-dire plus tard que l'on ne le pensait jusqu'à tout récemment. Les nouvelles techniques de laboratoire, tels que les tests de résistance et la mesure des concentrations médicamenteuses plasmatiques doivent être utilisées à bon escient. Les patients ont aussi besoin d'un soutien efficace pour améliorer leur compliance.

Introduction

En octobre 1998, la sous-commission clinique (SKK) de la Commission fédérale pour les questions du VIH/sida (EKAF) a publié ses dernières recommandations concernant le traitement de l'infection à VIH chez les patients adultes (1). Le traitement standard était défini comme étant une combinaison d'au moins trois médicaments de deux classes différentes. De tels traitements combinés produisent chez plus de la moitié des patients une suppression durable de la réplication virale telle que les ARN viraux ne sont plus détectables dans le plasma, ainsi qu'une récupération de l'immunité et, de ce fait, une diminution impressionnante de la morbidité et de la mortalité (2-4).

A côté de ces succès apparaissent également des problèmes. Le virus n'est pas éradiqué par les substances disponibles, la prise fiable des traitements combinés pendant des années est difficile, de plus, les traitements utilisés sont associés à des effets secondaires inattendus et encore mal compris (5-8).

Ces observations remettent en question le dogme du traitement le plus précoce possible. L'introduction de nouveaux médicaments et de nouvelles méthodes de laboratoire, telle que la mesure des résistances au médicament et des concentrations plasmatiques rendent également nécessaire une révision des recommandations. Le début et le maintien à vie d'un traitement antirétroviral (ART) est complexe. Des recettes du type « livre de cuisine », indiquant quelles substances doivent être utilisées dans quelles combinaisons et dans quelle chronologie, sont devenues impossibles. Pour cette raison, nous avons formulé des principes qui résument les problèmes essentiels liés au traitement antirétroviral (Table 1).

La SKK pense qu'un spécialiste VIH devrait être consulté chaque fois qu'un traitement antirétroviral est débuté ou changé. Celui-ci dispose des connaissances nécessaires pour garantir le choix d'un traitement aussi optimal que possible. Les spécialistes doivent offrir leur aide dans le cadre d'une coopération collégiale avec les médecins praticiens. Le but de cette collaboration doit toujours être l'optimisation du traitement de tous les patients infectés par le VIH.

Recommandations pour le traitement antirétroviral

Indications, début du traitement

A côté du nombre de cellules CD4, c'est-à-dire du degré de l'immunodéficience, c'est surtout la charge virale (le nombre de copies de l'ARN du VIH par ml de plasma) qui prédit le pronostic et le risque de progression vers le sida (9). Plus la charge virale est élevée, plus l'infection à VIH va progresser rapidement. Le VIH détruit les cellules CD4 ainsi que l'architecture lymphatique. Ceci amène une immunodéficience progressive. Le traitement antirétroviral supprime la réplication virale et empêche la destruction continue du système immunitaire, permettant une reconstitution immunitaire. Chaque patient est particulier et le traitement doit être adapté en tenant compte de la dynamique de la progression, l'acceptation du traitement par le patient, des prévisions concernant l'adhérence, l'utilité potentielle du traitement débuté immédiatement, en comparaison avec le même traitement débuté plus tard, et finalement les effets secondaires potentiels à long terme. Les recommandations de la Table 2 ne sont que des directives approximatives parce que des facteurs individuels mais décisifs ne peuvent être intégrés dans un tableau. Les possibles avantages et désavantages d'un traitement initié précocement chez un patient asymptomatique sont présentés dans la Table 3.

Choix des médicaments

A présent, trois différentes classes de médicaments sont à disposition :

1. Des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) (p.ex: abacavir (ABC), didanosine (ddI), lamivudine (3TC), stavudine (d4T), zalcitabine (ddC), zidovudine (AZT)).
2. Les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI) (p.ex: delavirdine (DLV), efavirenz (EFV), névirapine (NVP)).
3. Les inhibiteurs de la protéase (PI) (p.ex: amprénavir (APV), indinavir (IDV), lopinavir/ritonavir* (LPV/r), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV), saquinavir (SQV)).

* Delavirdine et lopinavir/ritonavir : pas disponible en Suisse en novembre 2000

Afin de supprimer de manière optimale la réplication virale, il est nécessaire de combiner au moins trois médicaments, c'est-à-dire un ou deux NRTI avec un ou deux PI ou avec un NNRTI, ainsi que dans des situations particulières, trois NRTI. Les combinaisons ne contenant aucun NRTI n'ont pas été testées de manière suffisante pour établir des recommandations. Le choix des substances est influencé de manière non exhaustive par plusieurs facteurs tels que la nécessité de prendre d'autres médicaments, les interactions et les effets secondaires, les intervalles de prise (en fonction p.ex. de l'activité professionnelle), les options thérapeutiques ultérieures (résistance croisée), la grossesse.

Il n'est pas possible à ce jour d'émettre des directives claires concernant la place relative des inhibiteurs de protéase ou des NNRTI dans les thérapies combinées. Cependant, l'expérience avec les inhibiteurs de protéase est plus longue. Quelques possibles avantages et désavantages de ces deux classes de substances sont énumérés dans le Tableau 4. Par ailleurs, les options ou combinaisons suivantes ne sont pas recommandées :

- Toute monothérapie ou bithérapie
- Les combinaisons de NNRTI suivantes : ddI + ddC, zidovudine+d4T, ddC plus d4T ou ddC+3TC
- Des capsules de saquinavir à gel dur (Invirase®) sans l'utilisation concomitante de ritonavir
- Amprénavir (Agenerase®) ou saquinavir à gel mou (Fortovase®) en tant que seul inhibiteur de protéase, en combinaison avec l'efavirenz (Stocrin®).

La surveillance du traitement

- **Comment s'assurer que le traitement ne comporte pas de risque et est bien supporté ?**

Les NRTI peuvent produire un effet toxique sur les mitochondries (8). Des conséquences possibles de la toxicité mitochondriale sont des hépatopathies, l'hyperlipidémie, l'hyperlactatémie, la lipoprotéinopathie et la polyneuropathie. Les inhibiteurs de protéase causent

- une hypercholestérolémie et une résistance à l'insuline, et contribuent peut-être aux modifications de la répartition des graisses (7). Les NNRTI et certains NRTI causent fréquemment des exanthèmes allergiques. Les effets secondaires fréquents sont présentés dans le Tableau 5.
- **Interactions de médicaments**
Les inhibiteurs des protéases et les NNRTI sont métabolisés de préférence par le cytochrome P3A et ont ainsi un potentiel considérable d'interactions. Lorsque plusieurs inhibiteurs de protéase ou d'inhibiteurs de protéase sont utilisés en combinaison avec des NNRTI, des ajustements de dosage seront nécessaires. On évitera des substances qui interagissent avec le cytochrome P3A, tels que la rifampicine ou l'hypericum (millepertuis) ainsi que des médicaments avec une marge thérapeutique étroite, qui sont des substrats pour le cytochrome P3A et dont la métabolisation serait inhibée par les IP et les NNRTI. Les connaissances des interactions évoluant très vite, il est recommandé de consulter l'Internet, p.ex. la homepage du Département de pharmacologie et de thérapeutique de l'Université de Liverpool (www.hiv-druginteractions.org) ou le journal électronique Medscape® (<http://HIV.medscape.com/Home/Topics/AIDS/AIDS.html>).
- **Adhérence au traitement**
L'adhérence est décisive pour le succès à long terme. L'adhérence exige une volonté énormes puisque pour garantir un succès optimal, plus de 95% des doses prescrites doivent être ingérées correctement (6). Ainsi, le patient doit déjà être consulté quand le traitement est planifié ; par la suite, il a besoin d'un support continu dans ses efforts d'adhérence thérapeutique. Le patient devra avoir une idée adéquate concernant la pathogénèse de l'infection à VIH et connaître le but et le sens du traitement antirétroviral, ainsi que les principes de la pharmacocinétique. Il devrait également connaître les effets secondaires possibles et comment les gérer. Il faut également utiliser les outils disponibles tels que, par exemple, l'élaboration d'un plan détaillé concernant les prises quotidiennes, incluant les repas, la prise de liquide en fonction des préférences personnelles, des aides techniques (des alarmes utilisant le téléphone ou un service de « pager »), des boîtes avec distributeur de doses quotidiennes, la prise de médicaments sous observation ou, le cas échéant la prise de méthadone en même temps que la prise des médicaments ART (10).
- **Efficacité**
Il existe une relation linéaire entre le degré de réduction de la charge virale, l'élévation du nombre des cellules CD4 et les effets cliniques. La charge virale minimum atteinte sous traitement (le nadir) prédit la durée de la suppression virale. Le temps qui s'écoule jusqu'à la non-déteçtabilité de la charge virale dépend de la charge virale avant l'introduction du traitement, le type de traitement et la sensibilité du test utilisé.
Le traitement combiné doit produire une diminution rapide de la charge virale ; celle-ci devrait être de moins de 400 copies/ml après 12 semaines et moins de 50 copies/ml après 24 semaines (si la valeur initiale est très élevée après 9 mois). L'efficacité du traitement antirétroviral doit être contrôlée par les mesures de la charge virale au moins tous les trois mois et des cellules CD4 (tous les 3 à 6 mois).
- **Tests de résistance**
La sélection de mutants résistants est une conséquence d'un traitement sous-optimal et/ou d'une puissance insuffisante des médicaments, une biodisponibilité sous-optimale, des interactions pharmacologiques ou une adhérence insuffisante. A présent, il existe des méthodes de détection pour les génotypes et les phénotypes résistants. Des études montrent qu'ils sont utiles surtout parce qu'ils permettent d'exclure dans le traitement les médicaments contre lesquels le virus est résistant (11-13).
Les tests de résistance sont recommandés chez des patients avec infection aiguë à VIH, si l'infection a été acquise depuis 1997 et après un échec précoce du traitement, en particulier après le premier échec (14).
- **Mesures des concentrations médicamenteuses**
Dans les études prospectives les concentrations plasmatiques minimales des inhibiteurs de protéase montrent une bonne corrélation avec le degré et la durée de la suppression virale (15). Cependant, l'utilité de ces mesures dans la pratique courante n'est pas encore établie. Les mesures sont cependant recommandées s'il faut utiliser des substances propices à des interactions, rendant difficile la prévision des concentrations sériques.

Modifications des traitements

Après le succès d'un régime compliqué, se pose la question de sa simplification. Des études montrent qu'il est risqué de remplacer une trithérapie (un inhibiteur de protéase et deux NRTI) par une bithérapie (16-18). Cependant, lorsque l'on remplace un PI par un NNRTI, le succès virologique persiste pendant au moins un à deux ans (19). Le remplacement d'une combinaison triple contenant un inhibiteur de protéase, par la combinaison des NRTIs ABC+AZT et 3TC, est possible, si la première combinaison a débuté chez des patients préalablement naïfs de tout autre traitement antirétroviral (20). La résistance à l'insuline et l'intolérance au glucose induites par les inhibiteurs de protéase disparaissent. L'effet sur le cholestérol et le triglycérides est variable, et en tout cas petit quand l'efavirenz est le médicament remplaçant. Il n'y a pas d'évidence que la lipodystrophie s'améliore sous un traitement sans inhibiteur de protéase (21). Les traitements intermittents (pause thérapeutique) font l'objet d'études dont les résultats ne sont pas encore connus. Pour cette raison, ils ne peuvent pas être recommandés à présent (22).

Procédures en cas d'échec de traitement

Les échecs virologiques imposent un changement du traitement, en cas de virémie de plus de 50 copies par ml après six mois de traitement (si la valeur initiale est très élevée après 9 mois (23)) ou après remontée de la charge virale à plus de 200 copies/ml. L'intolérance médicamenteuse ou les interactions avec d'autres médicaments peuvent également imposer un changement. En cas d'intolérance ou d'interaction qui imposerait un tel changement, et si la charge virale est sous le seuil de détection, un seul médicament peut être remplacé. Dans les autres cas, la nouvelle combinaison devrait si possible contenir une classe de substance non encore utilisée et ne devrait contenir que des médicaments dont on peut supposer qu'ils restent efficaces sur la base de l'anamnèse et de tests de résistance.

Début et fin de la prophylaxie d'infections opportunistes

Le traitement antiviral commencé à temps et durablement efficace, prévient l'installation d'une immunodéficience. Même si le traitement commence chez un patient dont l'immunodéficience est déjà avancée, la récupération de l'immunité a dépassé les attentes. Presque toutes les prophylaxies instituées chez des patients avec infection à VIH avancée peuvent être arrêtées si le traitement antirétroviral a prouvé son efficacité (24-26). Les indications pour le début et la fin des prophylaxies primaires et secondaires des infections opportunistes les plus importantes sont résumées dans le Tableau 6.

Conclusions

Le traitement antirétroviral moderne est efficace et a profondément diminué la morbidité et la mortalité de l'infection par le VIH. Cependant, la mise en œuvre d'un traitement combiné est complexe. Il est difficile de proposer des thérapies adaptées à chaque cas dans le cadre de recommandations..

La première chance est la meilleure chance et tout doit être fait pour éviter un échec de la 1^{ère} thérapie ! Pour commencer un tel traitement, ainsi que pour faire face aux effets secondaires et de prévoir les interactions ou changements thérapeutiques, il est recommandé de consulter un confrère spécialisé.

L'adhérence au traitement reste un facteur décisif pour l'efficacité à long terme. Tous les médicaments doivent absolument être pris sans faille. En général, il est préférable de ne pas donner de traitement du tout que de donner un traitement insuffisant. Il n'est pas utile de persuader un patient réticent vis-à-vis du traitement si son status immunitaire et virologique permet d'attendre. Le refus de se faire traiter doit être accepté.

Malgré tous les succès, les traitements antirétroviraux ne guérissent pas l'infection à VIH. De même les patients traités continuent à être potentiellement infectieux. Les mesures préventives (préservatifs, seringues propres) doivent toujours être observées.

Les recommandations américaines et britanniques sont plus extensives et contiennent, en plus, des informations sur la pathogénèse (27-29). D'autres directives concernant la prophylaxie après exposition et la prévention de la transmission materno-fœtale ont également été publiées (30-32).

Auteurs

M. Flepp, J. Jost, B. Hirschel, R. Weber, E. Bernasconi pour la sous-commission clinique (SKK) de la Commission fédérale pour les questions relatives au VIH-sida (EKAF): Membres et experts : Pr M. Battegay, Bâle, Dr E. Bernasconi, Lugano (Président), Dr H. Binz, Soleure, Dr M. Flepp, Zürich, Dr HJ Furrer, Berne, Pr B. Hirschel, Genève, Dr J. Jost, Zurich, PrR. Lüthy, Zurich, PD Dr Ch. Rudin, Bâle, Pr J. Schüpbach, Zürich, PD Dr. A. Telenti, Lausanne, Dr J.J.Thorens (OFSP), PD Dr P. Vernazza, St Gall.

Consultations spécialisées pour le traitement du VIH

Bâle	Medizinische Poliklinik, Kantonsspital, 4031 Bâle, Tél. 061 265 50 05
Berne	Ambulatorium für Infektionskrankheiten, Inselspital PKT2 B, 3010 Bern Tel. 031 632 27 45
Genève	Division des maladies infectieuses, HUG, 1211 Genève 14, Tél. 022 372 96 17
Lausanne	Division des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne, Tél. 021 314 10 22
Lugano	Ambulatorio di malattie infettive, Ospedale Civico, 6900 Lugano, Tel. 091 805 60 21
St Gall	Infektiologische Sprechstunde, Kantonsspital 9007 St. Gall, Tel. 071 494 10 28
Zurich	Sprechstunde der Abteilung Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital, 8091 Zürich, Tel. 01 255 33 22

Littérature

:

1. Subkommission Klinik (SKK) der Eidg. Kommission für Aids-Fragen (EKAF): Antiretrovirale HIV-Therapie: Empfehlungen 1998. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit 1998;44:5-9
2. Egger M., Hirschel B., Francioli P., Sudre P., Wirz M., Flepp M., Rickenbach M., Malinverni R., Vernazza P., Battegay M.: Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. *BMJ* 1997;315: 1194-1199
3. Ledergerber B., Egger M., Opravil M., Telenti A., Hirschel B., Battegay M., Vernazza P., Sudre Ph., Flepp M., Furrer H., Francioli P., Weber R. for the Swiss HIV Cohort Study. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:863-868.
4. Ledergerber B., Egger M., Erard V., Weber R., Hirschel B., Furrer H., Battegay M., Vernazza P., Bernasconi E., Opravil M., Kaufmann D., Sudre P., Francioli P., Telenti A. Aids-related opportunistic illness occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999;282:2220-6.
5. Finzi D., Blankson J., Siliciano J.D., Margolick J.B., Chadwick K., Pierson T., Smith K., Lisziewicz J., Lori F., Flexner C., Quinn T.C., Chaisson R.E., Rosenberg E., Walker B., Gange S., Gallant J., Siliciano R.F. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999;5:512-7.
6. Paterson D.L., Swindells S., Mohr J., Brester M., Vergis E.N., Squier C., Wagener M.M., Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000 Jul 4;133(1):21-30.
7. Carr A et al.: A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*, 1998; 12: F51-F58
8. Brinkman K., Smeitink J.A., Romijn J.A., Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999 Sep 25;354:1112-5
9. Mellors J.W.: Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272:1167-1170
10. Chesney M.A. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;Suppl 2:171-6
11. Clevenbergh P., Durant J., Halfon P., del Giudice P., Mondain V., Montagne N., Schapiro J.M., Boucher C.A., Dellamonica P. Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART. The Viradapt Study: week 48 follow-up. *Antivir Ther.* 2000;5:65-70
12. Chaix C., Grenier-Sennelier C., Clevenbergh P., Durant J., Schapiro J.M., Dellamonica P., Durand-Zaleski I. Economic evaluation of drug resistance genotyping for the adaptation of treatment in HIV-infected patients in the VIRADAPT study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;24:227-31
13. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA, Mannheimer SB, Thompson MA, Abrams DI, Brizz BJ, Ioannidis JP, Merigan TC. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 2000;14:F83-93

14. Subkommission Klinik (SKK) der Eidg. Kommission für Aids-Fragen (EKAF): HIV-1-Resistenz gegen antiretrovirale Substanzen in der Schweiz. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit 2000;5: 104-105, 31. Januar 2000
15. Durant J., Clevenbergh P., Garraffo R., Halfon P., Icard S., Del Giudice P., Montagne N., Schapiro J.M., Dellamonica P. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. AIDS 2000;14:1333-9
16. Havlir D.V., Marschner I.C., Hirsch M.S., et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV-infected subjects with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. N Engl J Med 1998;339: 1261-1268
17. Pialoux G., Raffi .F, Brun-Vezinet .F, et al. A Randomized Trial of Three Maintenance Regimens Given after Three Months of Induction Therapy with Zidovudine, Lamivudine, and Indinavir in Previously Untreated HIV-1-Infected Patients. N Engl J Med 1998;339:1269-1276
18. Reijers M.H.E., Weverling G.J., Jurriaans S., et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. Lancet 1998; 352: 185-90
19. Negrodo E., Cruz L., Ruiz L., Bonjoch A., Gel S., Johnston S., Fumaz C.R., Tuldra A., Romeu J., Sirera G., Tural B., Clotet B. Impact of Switching from Protease Inhibitors (PI) to Nevirapine (NVP) or Efavirenz (EFV) in Patients with Viral Suppression. 40th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, Abstr. 473
20. Opravil M., Hirschel B., Lazzarin A., Chave J.P., Furrer H., Vernazza P., Bernasconi E., Battegay M., Yerly S., Python C., Perrin L., Swiss HIV Cohort Study. Simplified Maintenance Therapy with Abacavir + Lamivudine + Zidovudine in Patients with HAART-Induced Long-Term Suppression of HIV-1 RNA: Final Results. 40th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, Abstr. 476
21. Powderly W.G. The Strategy of Antiretroviral Switch Studies - A Review. 40th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, Abstr. 1375
22. Hirschel B., Fagard C., Lebraz M., Tortajada C., Garcia F., Bernasconi E., Battegay M., Gunthard H., Furrer H-J., Vernazza P., Oxenius A., Phillips R., Yerly S., Gatell J., Perneger T., Erb P., Perrin L. The Swiss-Spanish Intermittent Trial (SSITT). XIII International AIDS Conference, Durban, 2000
23. Moyle G.J. Nelson N., Ruiz N.M., Manion D.J., Labriola D.F., Farina D.R. Time to treatment success: 24 weeks is not enough in patients starting with high viral load (vI) in DPC-006. 40th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, Abstr. 547
24. Furrer H., Egger M., Opravil M., Bernasconi E., Hirschel B., Battegay M., Telenti A., Vernazza P.L., Rickenbach M., Flepp M., Malinverni R. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. Swiss HIV Cohort Study. New Engl J Med 1999 Apr 29;340(17):1301-6
25. Ledergerber B., Mocroft A., Reiss P., Furrer H.J., Kirk O., Miller V., Pradier C., Uberti-Foppa C., D'Arminio Monforte A., Schneider M.M., Lundgren J.D. It Is Safe to Discontinue Secondary Prophylaxis for PCP in HIV-Infected Patients Treated with HAART: Results from Eight Prospective European Cohorts. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Jan 31 – Feb 04, 2000, San Francisco, Abstract LB5
26. Furrer H., Telenti A., Rossi M., Ledergerber B. Discontinuing or withholding primary prophylaxis against *Mycobacterium avium* in patients on successful antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. AIDS 2000 Jul 7;14(10):1409-12

27. Carpenter C.J. et al.: Antiretroviral Therapy in adults, Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2000; 283: 381-390
28. Feinberg M.B. et al.: Report of the NIH Panel To Define Principles of Therapy of HIV Infection and Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. Ann Intern Med 1998; 128: 1057-1100
29. Gazzard B. et al.: 1998 revision to the British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. Lancet 1998; 352: 314-316
30. Subkommission Klinik (SKK) der Eidg. Kommission für AIDS-Fragen (EKAF): HIV-Exposition im Medizinalbereich: Allgemeine Massnahmen, Chemoprophylaxe und Meldung. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheitswesen 1997; 7: 5-12
31. Subkommission Klinik (SKK) der Eidg. Kommission für AIDS-Fragen (EKAF): HIV-Postexpositionsprophylaxe: Vorläufige Empfehlungen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe ausserhalb des Medizinalbereichs. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheitswesen 1997; 22: 4-8
32. Subkommission Klinik (SKK) der Eidgenössischen Kommission für Aids-Fragen (EKAF), Pädiatrischen AIDS-Gruppe Schweiz (PAGS) und Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Vorläufige Empfehlungen für die antiretrovirale Behandlung während der Schwangerschaft. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit 1998; 44, 10-13

Tableau 1 : 10 principes du traitement antirétroviral

1. **Indication**
En principe, le diagnostic de l'infection à VIH établit l'indication pour un traitement antirétroviral. Cependant, le début du traitement est influencé par plusieurs autres facteurs.
2. **Combinaison**
Un traitement antirétroviral consiste en une combinaison d'au moins trois substances actives appartenant à au moins deux classes de substances différentes
3. **Première chance = meilleure chance**
Le choix de substances pour une première combinaison influence les possibilités qui restent lors d'une deuxième combinaison, plus tard. Les chances de réussite sont meilleures lors du premier essai. Toutes les alternatives successives sont limitées par la sélection de mutants résistants ; leurs chances de succès sont moindres.
4. **Complexité**
Le traitement antirétroviral est complexe. Il demande la connaissance des interactions médicamenteuses possibles, (en particulier les interactions entre les NNRTI et les inhibiteurs de protéase) ainsi qu'une connaissance des effets secondaires.
5. **Résistance**
La sélection de souches virales résistantes est fréquente. La résistance croisée à l'intérieur des classes de substances est variable ; elle est complète entre les NNRTI actuellement disponibles et partielle chez les NRTI et les inhibiteurs de protéase.
6. **Information**
La mise en œuvre et l'exécution d'un traitement antirétroviral demande beaucoup de temps et se base sur une information optimale par le médecin et une bonne relation entre médecin et patient.
7. **Motivation et adhérence**
La volonté du patient de prendre les médicaments sans faille est décisive pour le succès du traitement. Il est important que la relation entre une adhérence insuffisante et la sélection de résistance soit bien comprise.
8. **Monitoring**
L'efficacité d'un traitement antirétroviral est contrôlée par des mesures périodiques de la concentration de l'ARN du VIH dans le plasma et des lymphocytes CD4 dans le sang.
9. **But du traitement**
Un traitement antirétroviral efficace supprime largement la réplication du VIH. L'effet est optimal si la concentration de l'ARN-VIH diminue rapidement et durablement sous la limite de 50 copies/ml. Ceci devrait induire à la longue une restitution de la déficience immunologique et ainsi une réduction de la morbidité et de la mortalité liées au VIH.
10. **Etudes**
Les traitements antirétroviraux continuent à être améliorés et à être changés. Les patients devraient être motivés de participer aux essais cliniques dans le but d'optimiser les thérapies.

Tableau 2: Recommandations concernant le début du traitement (voir aussi le texte)

Stade clinique	Paramètres pronostiques* (VIH-RNA/ml et 4/ μ l)	Recommandations
Infection à VIH (CDC A)	sans importance	Considérer le traitement, consulter un centre spécialisé
Traitement asymptomatique VIH (CDC A)	CD4	<i>charge virale (copies/ml)</i>
		<10'000 10'000-50'000 >50'000
	>500	attendre attendre à considérer
	350-500	attendre à considérer traiter
	<350	traiter traiter traiter
Maladies associées au VIH (CDC B/C)	Sans importance	Traitement indiqué

* A part des valeurs absolues, il faut considérer la dynamique des changements, surtout si le nombre des CD4 est élevé. En général, des taux de CD4 bas ou en chute, ou des charges virales élevées ou en augmentation parlent pour le début d'un traitement antirétroviral.

Tableau 3: Avantages et désavantages possibles d'un traitement précoce de l'infection à VIH chez le patient individuel asymptomatique et infecté

Avantages prouvés ou possibles	Désavantages possibles
Suppression maximale de la réplication virale avec en conséquence un risque moindre de la sélection de mutants résistants	Risques du développement de résistances précoces en cas d'adhérence sous-optimale et en conséquence une limitation des options thérapeutiques futures
Prévention de l'immunodéficience et restauration de la fonction immune. Normalisation de l'activation pathologique du système immunologique	Durée inconnue de l'efficacité des traitements antirétroviraux actuels
Moindre risque d'intolérance médicamenteuse quand l'état général est bon	Atteinte de la qualité de vie par des effets secondaires médicamenteux. Toxicité à long terme des médicaments. Coûts
Moindre risques d'infection par le VIH	Risque d'infection par des virus résistants

Tableau 4 : Avantages et désavantages d'une combinaison initiale de NRTI avec inhibiteurs de protéase ou NNRTI

	Avantages prouvés ou possibles	Désavantages possibles
Inhibiteur de protéase	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Effets cliniques documentés ◆ Développement de résistance plus lent lors de suppression virale partielle ◆ Résistance croisée partielle : possibilité d'un régime utilisant les 3 classes de substances lors d'un échec 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Nombre de comprimés élevés : 2-3 fois par jour ◆ Diarrhée. Effets secondaires gastro-intestinaux ◆ Hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie ◆ Intolérance au glucose ◆ Lipodystrophie ◆ Ostéopénie ?
NNRTI	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Petit nombre de comprimés à prendre 1 à 2 fois par jour ◆ Event. meilleure adhérence ◆ Event. moins de lipodystrophie 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Efficacité démontrée seulement par effet sur les marqueurs tels que la charge virale et le nombre de cellules CD4 ◆ Développement de résistance plus rapide en cas de suppression incomplète ◆ Résistance pour tous les membres de la même classe ◆ Effets secondaires cutanés, y inclus le syndrome de Stevens-Johnson

Tableau 5 : Effets secondaires fréquents des médicaments antirétroviraux chez l'adulte

Symptômes cliniques	Inhibiteurs de la reverse transcriptase								Inhibiteurs de protéase					
	NRTI						NNRTI							
	ABC	AZT	ddC	ddl	d4T	3TC	EFV	NVP	APV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV
Douleurs abdominales														
Diarrhées														
Vomissements														
Exanthème														
Fièvre														
Dysgueusie														
Syndrome d'hypersensibilité														
Céphalées														
Fatigue														
Myalgies														
Nausées														
Néphrolithiase														
Pancréatite														
Paresthésie														
Polyneuropathie														
Troubles du sommeil														
Vertiges														
Stomatite														
Symptômes SNC														
Hématologie/chimie														
Hb↓, Leuco-, Neutro, Tc-Pénie														
Macrocytose														
Amylase ↑														
Bilirubine ↑														
Cholestérol ↑														
Glucose ↑														
GOT/GPT ↑														
Creatinine ↑														
Lactate ↑														
Triglycéride ↑														

ABC = Abacavir, AZT = Zidovudine, ddC = Zalcitabine, ddl = Didanosine, d4T = Stavudine, 3TC = Lamivudine; EFV = Efavirenz, NVP = Nevirapine; APV = Amprénavir, IDV = Indinavir, LPV/r = Lopinavir + Ritonavir, NFV = Nelfinavir, RTV = Ritonavir, SQV = Saquinavir



 Observé en monothérapie ou en combinaison avec d'autres substances chez plus de 5% des participants à des études cliniques
 Effets secondaires principaux de chaque substance

Tableau 6 : Indications pour le début et la fin de la prophylaxie des infections opportunistes les plus importantes

Infections opportunistes par	<i>Prophylaxie primaire</i>		<i>Prophylaxie secondaire ou traitement de suppression</i>	
	Début	Stop	Début	Stop
P. carinii	CD4 <200/ul ou CD4 <14% ou Candidose/sida	CD4 >200/ul et CD4 >14% x ≥3 mois	toujours	CD4 >200/ul et CD4 >14% x ≥3 mois
T. gondii	CD4 <200/ul ou CD4 <14% et Toxo-IgG-AC+	CD4 >200/ul et CD4 >14% x ≥3 mois	toujours	Etudes en cours
M. tuberculosis	Infection TB latente	RIF + PZA x 2 mois ou INH x 6-9 Mois	aucune	
M. avium intracellulare	CD4 <50/ul, en l'absence de signes cliniques et d'ART	toute la vie	toujours	CD4 >100/ul x 6-12 mois (consensus d'expert sans résultats d'études)
Cytomégalovirus (CMV)	aucune		toujours	CD4 >100-150/ul x 3-6 mois, après discussion avec l'ophtalmologue traitant