

# NOUVELLES APPROCHES DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION À VIH

K. CHANDRIKA (1), P. DELLOT (1), F. FRIPPIAT (1), J.B. GIOT (1), P. LÉONARD (1), R. MARÉE (3), N. MAYASI (1), C. MEURIS (1), D. MUKEBA TSHIALALA (1), S. RAHMOUNI (2), F. UURLINGS (1), D. VAIRA (4), L. WEHENKEL (3), J. DEMONTY (1), M. MOUTSCHEN (1, 2)

**RÉSUMÉ :** L'infection à VIH reste un problème majeur de santé publique dans notre pays comme dans le reste du monde. Le nombre de nouveaux diagnostics d'infections posés en Belgique reste entre deux et trois par jour. Vu la réduction importante de mortalité grâce aux trithérapies, le nombre de patients pris en charge ne cesse donc d'augmenter. Les problèmes liés à la prise en charge sont également différents. Le vieillissement et l'exposition chronique aux médicaments antirétroviraux fait émerger de nouvelles complications. Nous présentons dans ce bref article quelques approches novatrices de prise en charge dans lesquelles notre centre s'est inscrit au cours des deux dernières années.

**MOTS-CLÉS :** VIH - Sida - Antirétroviraux

## NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF THE HIV-INFECTED PATIENT

**SUMMARY :** HIV infection remains a major problem of public health in Belgium as well as globally. The number of new diagnoses of HIV infection in Belgium remains between two and three daily. Given the dramatic effect of antiretroviral therapy on the mortality due to HIV infection, the number of patients is constantly increasing. The different problems related to HIV care are also changing. Aging of the patients and chronic exposure to antiretroviral medications have induced new complications. We will present in this brief article several new experimental and clinical approaches in which our centre has participated during the last two years.

**KEYWORDS :** HIV - AIDS - Antiretrovirals

## INTRODUCTION

Chaque jour, deux à trois nouveaux cas d'infection à VIH sont diagnostiqués dans notre pays. Par contre, une réduction considérable de la mortalité a été acquise dans ce groupe de patients grâce à l'administration de trithérapies. Ces deux facteurs conjugués augmentent, de façon permanente, le nombre total de malades pris en charge. Or, les problèmes rencontrés chez ces derniers se modifient avec le temps; ainsi, le vieillissement de ces sujets et leur exposition prolongée aux médicaments antirétroviraux ont fait apparaître des complications d'une nature nouvelle. Pour faire face à ces développements, les modalités de la prise en charge doivent constamment s'adapter comme l'illustrent quelques exemples de l'évolution récente.

## ARRÊTS OU INTERRUPTIONS STRUCTURÉES DES TRAITEMENTS

On sait que les trithérapies actuelles ne peuvent éradiquer l'infection rétrovirale. Même après plusieurs années de traitement optimal ayant entraîné une indétectabilité de la charge virale, il persiste des cellules infectées de façon latente, à partir desquelles une réplication virale active peut recommencer en cas d'arrêt de traitement. L'approche classique utilisée depuis la fin des années 1990 est donc d'initier le traitement

antirétroviral quand une immunodéficience modérée s'installe (CD4 entre 300 et 350/mm<sup>3</sup>), puis de maintenir ce traitement pendant toute la vie de l'individu. De nombreuses observations fortuites ont toutefois permis de supposer que des interruptions parfois prolongées de la trithérapie pouvaient se faire sans conséquences fâcheuses pour le sujet. De nombreux patients décident, en effet, unilatéralement d'arrêter leur trithérapie. Dans la plupart des cas, on assiste à une reprise de la réplication virale et à une lente décroissance des lymphocytes T CD4. Le traitement est alors repris ultérieurement en fonction de ce taux. Ce type d'approche aurait pu permettre de diminuer l'exposition du patient aux molécules antirétrovirales, le risque d'un défaut d'observance, et aussi les coûts globaux des traitements. Un protocole mondial a testé la validité de l'hypothèse. L'étude SMART (Strategies for Management of AntiRetroviral Therapy) a enrôlé plus de 5.000 patients infectés par le VIH et conservant une immunité satisfaisante (lymphocytes T CD4 > 350 cellules/μl) (1). Dans un bras de l'étude, le traitement antirétroviral était maintenu de façon continue, comme les recommandations thérapeutiques actuelles le préconisent. Dans l'autre bras, le traitement antirétroviral était interrompu et n'était réintroduit que quand les lymphocytes T CD4 avaient décliné en dessous de 250 cellules/μl. L'étude incluait aussi des patients initialement non traités. Dans le premier bras, ils étaient d'emblée mis sous traitement et dans le second, on différerait la trithérapie jusqu'à ce que les lymphocytes T CD4 aient atteint le seuil de 250 cellules/μl. Les concepteurs de cette étude espéraient avant

(1) Service des Maladies Infectieuses et de Médecine Interne Générale, CHU Sart-Tilman, Liège.

(2) Laboratoire d'Immunologie et de Maladies Infectieuses GIGA Research, ULg, Liège.

(3) Biostatistique GIGA Research, ULg, Liège.

(4) Laboratoire de Référence SIDA, CHU Sart-Tilman, Liège.

tout démontrer une évolution clinique superposable dans les deux bras et moins d'effets secondaires (notamment moins de lipodystrophies et moins de manifestations cardiovasculaires) chez les patients interrompant ou différant le traitement. En fait, cette étude qui devait initialement porter sur cinq ans fut interrompue pendant la deuxième année. Le groupe de patients interrompant ou différant le traitement avait en effet présenté plus de décès et plus d'infections ou de cancers opportunistes que le groupe traité (OR: 2,6). De façon très surprenante, les maladies non opportunistes (hépatiques, rénales, cardiovasculaires) étaient également plus fréquentes dans ce groupe de patients. Laisser le VIH se répliquer n'est donc pas une bonne option, quel que soit le niveau des CD4. Un nouveau protocole coordonné par le même réseau INSIGHT (International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials) dont notre centre fait partie comparera prochainement de façon prospective et randomisée des initiations de traitement très précoces (CD4 entre 400 et 500/ $\mu$ l) à des initiations plus tardives, selon les recommandations actuelles.

Si les études prospectives randomisées restent indispensables pour établir le bien-fondé des stratégies thérapeutiques, l'exploitation *a posteriori* des données cliniques et biologiques présentes dans les bases de données est aussi d'un grand intérêt. De nouvelles approches biostatistiques (arbres de décision, k-nearest neighbours, réseaux de neurones) développées par l'équipe de Wehenkel et al. ont été utilisées sur des bases de données nationales pour répondre à certaines questions difficiles à évaluer par des études prospectives. Une de ces questions porte également sur l'arrêt de traitement, cette fois chez les patients en échec thérapeutique. Y a-t-il un quelconque intérêt à maintenir un traitement contre lequel le virus a généré des mutations de résistance ? Cette question est moins simple qu'il n'y paraît. En effet, les mutations qui confèrent la résistance altèrent souvent la capacité répliquative du virus et le rendent ainsi moins «virulent». En analysant l'évolution clinique et immunologique de patients en échec de traitement antirétroviral, nous espérons ainsi *a posteriori* répondre à cette question.

#### APPROCHES IMMUNOMODULATRICES

Le VIH est nécessaire et suffisant au développement du SIDA. Les mécanismes par lesquels l'immunodéficience apparaît restent toutefois discutés. Dans certains cas, le virus peut être très cytopathique et détruire directement les

lymphocytes T CD4. Néanmoins, dans la majorité des cas, et notamment dans les phases initiales de l'infection, d'autres mécanismes doivent nécessairement intervenir. Parmi ceux-ci, il faut souligner l'activation intense des réponses immunitaires et inflammatoires qu'induit chez l'individu la présence du VIH (2). Cette activation serait notamment responsable d'anomalies de différenciation des lymphocytes T et d'altérations irréversibles de certains organes lymphoïdes (3, 4). Il est à ce sujet intéressant de constater que l'infection à VIH n'induit pas de semblable activation chez le chimpanzé et que ces animaux bien qu'infectés ne deviennent jamais immunodéficients (5). Il semble donc *a priori* intéressant de moduler ces phénomènes immunoinflammatoires pour retarder la survenue de l'immunodéficience. A partir de données que nous avons obtenues chez l'animal (6) et en collaboration avec une équipe norvégienne (7), nous avons pu mettre en évidence le rôle de la cyclooxygénase de type 2 dans certaines modifications immunoinflammatoires induites par le VIH. L'activation des macrophages par le VIH induirait une surexpression de cette enzyme et une synthèse accrue de prostaglandine E2, notamment au sein des organes lymphoïdes où la plupart des cellules infectées sont situées. Dans cette optique, nous entamerons prochainement, en collaboration avec R. Hustinx une étude pilote dans laquelle l'inflammation des tissus lymphoïdes induite par le VIH sera étudiée par tomographie à positons. L'impact d'un traitement court par inhibiteurs de la cyclooxygénase de type 2 sera étudié.

Outre cette recherche clinique, le laboratoire attaché au service des maladies infectieuses et part intégrante du GIGA est impliqué dans le développement de vaccins thérapeutiques contre le VIH. Nous développons un modèle de souris immunodéficientes (souris NOD/Scid/IL-2R $\gamma$ <sup>-/-</sup>) chez lesquelles un système immunitaire humain peut être transplanté. Ces souris deviennent alors infectables par le VIH et permettent d'étudier *in vivo* de nouvelles approches thérapeutiques ou vaccinales. Nous y testerons en priorité l'effet vaccinal de cellules dendritiques humaines transfectées avec des mRNA codant pour des protéines du VIH (8).

#### NOUVELLES MOLÉCULES ANTIRÉTROVIRALES

La grande variabilité génétique du VIH implique l'apparition de résistances aux agents antirétroviraux. Celles-ci sont particulièrement problématiques chez les patients peu observants mais aussi chez ceux qui ont été traités, parfois

de façon suboptimale, depuis un grand nombre d'années. Il est donc nécessaire de développer de nouvelles molécules antirétrovirales. Au cours de la dernière année, le CHU du Sart-Tilman a participé à plusieurs études multicentriques de phase IIb et III. Citons notamment les études de phase IIb/III portant sur le Maraviroc (études A400-1028 et 1029) (9) qui est un inhibiteur de CCR5, l'un des plus importants corécepteurs utilisés par le VIH, et les études de phase III portant sur le raltégravir (10). Le raltégravir est un inhibiteur de l'intégrase qui permet au DNA proviral d'être intégré dans le génome cellulaire, étape indispensable dans le cycle du VIH. Citons aussi une étude de phase III sur l'étravirine (étude C216). L'étravirine est un nouvel inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH qui a le grand avantage de conserver une efficacité antirétrovirale même sur des souches résistantes à la névirapine et à l'efavirenz (11). Enfin nous avons participé à une étude de phase III portant sur le darunavir chez des patients en échec thérapeutique (12). Le darunavir actuellement commercialisé sous le nom de Prézista® est un inhibiteur de la protéase qui possède une haute barrière génétique. On qualifie généralement de barrière génétique le nombre de mutations que le virus doit développer pour devenir résistant au médicament.

## LIPODYSTROPHIES

Une des complications fréquemment observées chez les personnes infectées par le VIH sous traitement antirétroviral optimal de longue durée est le syndrome de lipodystrophie (pour revue voir (13)). Ce syndrome associe une atrophie du tissu graisseux sous-cutané au niveau du visage et des membres, une accumulation de graisse au niveau viscéral et abdominal et des anomalies métaboliques diverses (intolérance au glucose, hyperlipidémie mixte). Dans cette situation, le risque cardiovasculaire serait modérément accru (14). Les mécanismes de ce syndrome restent mal compris. Certains médicaments ont été particulièrement incriminés. C'est notamment le cas de certains inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse comme la stavudine ou la didanosine qui, via leur toxicité mitochondriale, induiraient une apoptose et une anomalie de la différenciation des adipocytes. D'autres mécanismes sont toutefois probablement impliqués. En ce qui concerne spécifiquement l'accumulation de graisse abdominale qui accompagne l'infection à VIH, des déficits de sécrétion d'hormone de croissance ont été rapportés (15). Si les déficits avérés nécessitent une

substitution par hormone de croissance, l'attitude à tenir devant des déficits frustes est plus difficile à définir. Récemment, un analogue stabilisé de GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone), le TH9507, a montré des résultats prometteurs chez les patients infectés par le VIH et lipodystrophiques. Ainsi, dans une étude pilote portant sur 61 patients, Falutz et al. ont observé que l'administration quotidienne de 2 mg de TH9507 diminuait la graisse tronculaire de près de 10%, tout en préservant la graisse sous-cutanée et en améliorant les triglycérides et le rapport cholestérol total/cholestérol HDL (16). Suite à ces données prometteuses, une large étude multicentrique de phase III a été initiée mondialement. Cinq patients du CHU de Liège participent à cette étude.

Il n'existe actuellement aucune solution médicamenteuse pour la lipoatrophie présente au niveau du visage et des membres. Celle-ci est pourtant très stigmatisante et a souvent un impact majeur sur la qualité de vie des patients. On doit donc souvent se résoudre à des approches cosmétiques, principalement au niveau de la face. Ces approches seront développées dans un article de F. Uurlings actuellement sous presse

## PRÉVENTION SECONDAIRE

La prévention reste essentielle en matière de VIH. Elle passe notamment par de vastes campagnes d'information destinées au grand public, en particulier adolescent. A côté de ces campagnes généralistes, des approches beaucoup plus ciblées sur les patients et les groupes à risques auxquels ils appartiennent sont cruciales pour limiter les nouvelles infections. Il est clair que ce sont les centres cliniques qui sont les mieux placés pour mettre œuvre de telles approches. En collaboration avec une ASBL liégeoise (SIDAction Pays de Liège), le centre de référence SIDA du CHU a récemment entamé plusieurs actions de prévention de la transmission du VIH. Ces actions placent le patient infecté au cœur de la prévention en l'aidant à limiter son risque de transmission à ses partenaires sexuels, notamment grâce à des consultations sexologiques et à des groupes de parole où les patients échangent leurs expériences en la matière. D'autre part, le patient nous permet souvent d'accéder à des groupes de personnes à haut risque de contamination et auprès desquels les messages préventifs adaptés et le dépistage des maladies sexuellement transmissibles ont une «rentabilité» majeure en termes de nombre de nouvelles infections évitées. Toutes ces actions se font

avec l'accord éclairé du patient et dans le strict respect du secret médical.

## CONCLUSIONS

Les recommandations thérapeutiques, les connaissances scientifiques, les caractéristiques démographiques des personnes infectées et le VIH lui-même, évoluent rapidement. Le traitement de l'infection à VIH est donc une science complexe, par essence pluridisciplinaire, où l'articulation entre recherche et prise en charge clinique est permanente. Plus d'efforts doivent être consacrés à une meilleure communication entre cliniciens et chercheurs des grands centres du pays.

## BIBLIOGRAPHIE

1. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al.— CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 2283-2296.
2. Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BH, et al.— Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *Aids*, 2003, **17**, 1881-1888.
3. Schacker TW, Reilly C, Beilman GJ, et al.— Amount of lymphatic tissue fibrosis in HIV infection predicts magnitude of HAART-associated change in peripheral CD4 cell count. *Aids*, 2005, **19**, 2169-2171.
4. Schacker TW, Nguyen PL, Beilman GJ, et al.— Collagen deposition in HIV-1 infected lymphatic tissues and T cell homeostasis. *J Clin Invest*, 2002, **110**, 1133-1139.
5. Gougeon ML, Lecoœur H, Boudet F, et al.— Lack of chronic immune activation in HIV-infected chimpanzees correlates with the resistance of T cells to Fas/Apo-1 (CD95)-induced apoptosis and preservation of a T helper 1 phenotype. *J Immunol*, 1997, **158**, 2964-2976.
6. Rahmouni S, Aandahl EM, Nayjib B, et al.— Cyclooxygenase type 2-dependent prostaglandin E2 secretion is involved in retrovirus-induced T-cell dysfunction in mice. *Biochem J*, 2004, **384**, 469-476.
7. Johansson CC, Bryn T, Aandahl EM, et al.— Treatment with type-2 selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors improves T-cell proliferation in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Aids*, 2004, **18**, 951-952.
8. Van Gulck ER, Ponsaerts P, Heyndrickx L, et al.— Efficient stimulation of HIV-1-specific T cells using dendritic cells electroporated with mRNA encoding autologous HIV-1 Gag and Env proteins. *Blood*, 2006, **107**, 1818-1827.
9. Meanwell NA, Kadow J.F.— Maraviroc, a chemokine CCR5 receptor antagonist for the treatment of HIV infection and AIDS. *Curr Opin Investig Drugs*, 2007, **8**, 669-681.
10. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, et al.— Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, **369**, 1261-1269.
11. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al.— Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2007, **370**, 39-48.
12. Clotet B, Bellos N, Molina JM, D. et al.— Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet*, 2007, **369**, 1169-1178.
13. Wohl DA, McComsey G, Tebas P, et al.— Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clin Infect Dis*, 2006, **43**, 645-653.
14. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, et al.— Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 1723-1735.
15. Koutkia P, Eaton K, You SM, et al.— Growth hormone secretion among HIV infected patients: effects of gender, race and fat distribution. *Aids*, 2006, **20**, 855-862.
16. Falutz J, Allas S, Kotler D, et al.— A placebo-controlled, dose-ranging study of a growth hormone releasing factor in HIV-infected patients with abdominal fat accumulation. *Aids*, 2005, **19**, 1279-1287.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. M. Moutschen, Service des Maladies Infectieuses et Médecine Interne Générale, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.