

Recommandations de la Commission d'experts clinique et thérapie VIH/sida (CCT) pour le début d'un traitement antirétroviral chez les adultes infectés par le VIH

1. INTRODUCTION

L'introduction de la thérapie antirétrovirale combinée (TAR) en 1995, composée de trois médicaments d'au minimum deux classes différentes de principes actifs, a provoqué une amélioration exemplaire du pronostic des personnes infectées par le *virus d'immunodéficience humaine* (VIH) [1-4]. Ces dernières années, le traitement de l'infection par le VIH a encore fait de grands progrès grâce à des médicaments plus efficaces, mieux tolérés et plus faciles à prendre.

La pose de l'indication pour commencer le traitement s'aligne sur les directives internationales [5-7] ainsi que sur une estimation individuelle des risques, et ce traitement doit être planifié soigneusement avec le patient. D'après les connaissances actuelles, une TAR doit être prise à vie. C'est pourquoi, le commencement réussi d'un traitement dépend de la motivation et de son acceptation par le patient, pour l'intégrer dans son quotidien et prendre ses médicaments régulièrement et sans interruption à long terme.

Ces recommandations visent à soutenir les médecins cliniciens sur la base des données existantes et des directives internationales lorsqu'ils évaluent la nécessité de la thérapie et son adhérence. Il est recommandé d'impliquer des centres spécialisés dans la décision d'un traitement et dans le choix des médicaments, parce qu'ils disposent d'une plus grande expérience à ce sujet.

2. BUT D'UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

L'éradication du VIH d'un organisme touché n'est pas possible avec des médicaments antirétroviraux. Le but d'une thérapie antirétrovirale est d'abaisser durablement la charge virale dans le plasma à des valeurs indétectables (ARN-VIH <50 copies/ml sang). De cette manière, dans la plupart des cas, on obtient une restitution de la réponse immunitaire cellulaire (augmentation du nombre de cellules

lymphocytaires CD4), accompagnée d'une réduction de la morbidité et de la mortalité. Le risque de transmettre le VIH, comme il a entre autres été démontré pour la transmission verticale (mère-enfant), se réduit de manière significative par une suppression maximale et durable du virus; ainsi, le risque de développer une résistance aux médicaments antirétroviraux utilisés et l'échec de la thérapie en résultant sont minimisés.

3. QUAND DOIT ÊTRE COMMENCÉ UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL?

La motivation du patient à suivre la thérapie est une condition essentielle pour le succès de celle-ci et un processus qui peut prendre du temps. Elle doit donc être éclaircie suffisamment tôt. D'éventuelles mesures de soutien et des aides décisionnelles doivent être discutées avec le patient.

Le moment optimal pour commencer une TAR dépend de plusieurs facteurs et il est déterminé selon des critères préétablis et une évaluation individuelle des risques pour le patient.

3.1 Critères de décision

Deux paramètres proposés par les *Centers for disease control and prevention* (CDC) établissent les critères pour l'indication d'un traitement selon les standards internationaux: soit d'une part les catégories cliniques de A à C (voir tableau 1) et, d'autre part, le nombre de cellules CD4 (critères de laboratoire, voir tableau 2) [8].

Pour l'utilisation quotidienne, le tableau synoptique n° 3 est recommandé dans la pratique clinique; il représente l'indication pour une thérapie en fonction des paramètres cliniques et du nombre de cellules CD4.

3.2 Recommandations pour le début d'un traitement antirétroviral

3.2.1 Patients symptomatiques (classification CDC, stades B, C)

Tous les patients avec une infection symptomatique du VIH (classifica-

tion CDC, stades B ou C; tableau 1), ont besoin d'une TAR d'urgence, indépendamment du nombre de cellules CD4 et de la charge virale.

3.2.2 Patients asymptomatiques avec un nombre de cellules CD4 <350/μl

La pose de l'indication individuelle chez des patients asymptomatiques s'oriente de façon prioritaire d'après le nombre absolu de cellules CD4 en tenant compte d'autres facteurs.

Un nombre de cellules CD4 <200/μl correspond à une faiblesse immunitaire très avancée et représente donc une indication impérative de thérapie. Comme le risque d'une infection opportuniste augmente rapidement sous ce seuil, une TAR doit être entreprise sans tarder.

Les résultats d'études randomisées [9-10] et de grandes études de cohorte internationales [1-2] justifient le début d'un traitement chez tous les patients présentant un nombre de cellules CD4 de 350/μl, et moins, car chez ces patients, une amélioration du pronostic avec une espérance de vie presque normale sous TAR pouvait être avancée. Un traitement tardif en cas de faiblesse immunitaire avancée entraîne un risque croissant et élevé d'infections opportunistes, ainsi qu'une comorbidité non associée au VIH comme des maladies cardiovasculaires et certaines tumeurs [11-14].

3.3 Envisager le début d'un traitement antirétroviral

3.3.1 Nombre de cellules CD4 entre 350 et 500/μl

L'indication d'un traitement chez des patients présentant un statut immunitaire relativement bon (nombre de cellules CD4 entre 350 et 500/μl) n'est pas scientifiquement avéré et fait donc l'objet de recherches, mais la plupart des directives actuelles le préconise [5-7]. Parmi les arguments en faveur du début d'un traitement précoce, on peut mentionner les suivants: le risque élevé d'une morbidité non associée au VIH (entres autres, les maladies cardiovasculaires, hépatiques et rénales ainsi que certaines tumeurs)

Tableau 1

Les catégories cliniques de A à C

Catégorie A

- Infection VIH aiguë, symptomatique (primaire)
- Phase asymptomatique de l'infection VIH
- Lymphadénopathie généralisée persistante

Catégorie B

Comprend les symptômes de la maladie ou les maladies qui n'entrent pas dans la catégorie C révélatrice du sida, mais qui sont attribués à l'infection du VIH ou révèlent une baisse des défenses immunitaires cellulaires

- Néphropathie associée au VIH
- Neuropathie périphérique
- Purpura thrombopénique idiopathique
- Lymphome de Hodgkin
- Carcinome anal
- Angiomatose bacillaire
- Candidose oropharyngée
- Candidose vulvovaginale, soit chronique (plus d'un mois) ou aggravée par un traitement
- Dysplasie cervicale ou carcinome in situ
- Leucoplasie orale
- Zona (Herpes Zoster) en cas de plusieurs dermatomes ou après récurrence sur un dermatome
- Listériose
- Annexite, principalement par complication d'un abcès des trompes ou des ovaires
- Symptômes constitutionnels comme de la fièvre au-dessus de 38,5 °C ou une diarrhée qui dure plus de 4 semaines

Catégorie C (maladies révélatrices du sida)

- Tuberculose
- Oesophagite étendue de Soor
- Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (auparavant *carinii*)
- Pneumonies bactériennes récurrentes
- Lésions persistantes d'*Herpes simplex*
- Sarcome de Kaposi
- Cancer du col invasif
- Diarrhées chroniques causées par les kryptosporidies ou *Isospora belli*
- Encéphalopathie à VIH
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Toxoplasmose du système nerveux central (SNC)
- Lymphome primaire du SNC
- Lymphome non hodgkinien
- Méningite à cryptocoques
- Rétinite, oesophagite, colite à cytomégalovirus
- Infections disséminées avec mycobactérioses atypiques
- Histoplasme ou coccidioidomycose extrapulmonaires
- Syndrome cachectique à VIH

Tableau 2

Valeurs de laboratoire

• Nombre de cellules CD4	<200/μl
• Nombre de cellules CD4	201-350/μl
• Nombre de cellules CD4	351-500/μl
• Nombre de cellules CD4	>500/μl

chez les patients présentant un nombre de cellules CD4 >350/μl, lorsque ceux-ci interrompent leur TAR [10-12]; le risque plus élevé de maladies opportunistes/de mortalité qui a été démontré au sein de grandes études de cohorte [3; 13-15]; la disponibilité de nouveaux médicaments avec une amélioration de la tolérance et des modalités simplifiées pour les prendre comme, p. ex., une prise quotidienne en une fois [16];

ainsi qu'une diminution des risques de transmission du VIH sous TAR. Les problèmes rencontrés lors d'un traitement précoce sont une exposition plus longue à celui-ci, dont on ne connaît pas encore toute la toxicité possible à long terme, le risque de développement d'une résistance précoce en cas d'adhérence sous-optimale de la part du patient et des coûts de traitement considérables.

Un traitement est opportun lors d'une progression rapide de la maladie comme une chute rapide du nombre de cellules CD4 (>100/μl par an), une charge virale très élevée (ARN-VIH >100 000 copies/ml) ou un âge avancé (>50 ans) ainsi qu'une coinfection avec l'hépatite B et/ou C. En cas de risque cardio-

vasculaire élevé (p.ex., score de Framingham >20%) le début d'un traitement devrait être pris en compte à cause de risques cardiovasculaires empiriques élevés démontrés lors d'interruptions du traitement et de l'association de l'athérosclérose avec une infection au VIH.

En revanche, chez des patients présentant un bon statut immunitaire, la comorbidité qui pourrait influencer négativement l'adhérence à une TAR (p.ex., la dépression et les dépendances) doit être éclaircie et traitée avant le début du traitement.

3.2.2 Nombre de cellules CD4 >500/μl

Pour les patients asymptomatiques présentant un nombre de cellules CD4 >500/μl, il n'y a jusqu'à présent aucune preuve incitant à recommander généralement une TAR, mais chaque cas doit être évalué individuellement.

Une étude de cohorte américaine à grande échelle [17] a montré également une diminution de la mortalité lorsque l'on commence un traitement au moment où le nombre de cellules CD4 >500/μl. Ces résultats n'ont toutefois pas été appuyés par une analyse de l'ART-CC (cohorte collaborative) [15], qui n'a pu montrer une utilité clinique que lorsque le nombre de cellules CD4 <350/μl. Les résultats d'une étude randomisée internationale (START-Insight) ne seront vraisemblablement disponibles que dans quelques années et répondront à cette question. Un traitement est justifiable en cas de facteurs supplémentaires, qui sont associés à un taux de progression élevé, p.ex., une chute rapide du nombre de cellules CD4 (>100/μl par an), une charge virale très élevée (ARN-VIH >100 000 copies/ml) ou un âge avancé (>50 ans) ainsi qu'une coinfection avec l'hépatite B et/ou C.

4. SITUATIONS PARTICULIÈRES

4.1 Grossesse

Toutes les femmes enceintes infectées par le VIH doivent, pendant leur grossesse, indépendamment du nombre de cellules CD4, se soumettre à un traitement antirétroviral en prévention de la transmission

Tableau 3

Recommandation pour le début d'une thérapie antirétrovirale chez des adultes infectés par le VIH

Clinique	Nombre de cellules CD4 (n/μl)	Indication de la thérapie	Preuve
Symptomatique CDC, stades B et C	Toutes les valeurs	TAR indiquée	RCT
Asymptomatique	CD4 <200	TAR urgente indiquée	RCT
	CD4 201-350	TAR indiquée	RCT
	CD4 351-500	TAR à envisager (voir texte)	NRCT
		TAR indiquée, à traiter en cas de facteurs supplémentaires: – Coinfection VHC – Coinfection VHB – ARN-VIH >10 ⁵ copies/ml et/ou chute des CD4 >100 cellules/an – âge >50 ans – risque cardiovasculaire élevé	
	CD4 >500	TAR non recommandée en général (voir texte)	EO
Grossesse	Toutes les valeurs	TAR indiquée (prévention de la transmission verticale)	RCT
Primo-infection	CD4 <200 maladie révélatrice du sida	TAR indiquée	EO
	CD4 >350	Evaluation individuelle	EO

Légende: RCT = données d'études contrôlées randomisées; NRCT = données d'études non-randomisées de qualité élevée ou d'études de cohorte avec données cliniques à long terme. EO = avis d'expert

verticale (mère-enfant). Celui-ci a pour objectif de supprimer complètement la réplication du virus (ARN-VIH <50 copies/ml) à la 36^e semaine de grossesse, et au plus tard au moment de l'accouchement [18-19]. En cas d'inhibition complète du virus, aucun traitement supplémentaire au moment de l'accouchement n'est nécessaire. Si la réplication du virus n'est pas totalement inhibée, il incombe au groupe de spécialistes concernés d'élaborer une recommandation individuelle avant l'accouchement. Tous les nouveaux-nés doivent recevoir une prophylaxie post-exposition, indépendamment du mode d'accouchement.

4.2 Primo-infection au VIH

Jusqu'à présent il n'est pas encore prouvé empiriquement que le début d'un traitement pendant l'infection aiguë au VIH (primo-infection) entraîne de façon générale un avantage virologique, immunologique ou clinique à long terme. C'est pourquoi chaque cas doit être examiné individuellement.

Une chute du nombre de cellules CD4 en dessous de 200/μl, une encéphalite à VIH et/ou l'apparition d'une maladie révélatrice du sida imposent un traitement urgent.

Dans le cas d'une primo-infection, le traitement doit être suivi dans le cadre d'études dans les centres spécialisés. Le conseil est spécialement important, en cas de primo-infection, en raison du risque particulièrement élevé de transmission du VIH.

Auteurs

Luigia Elzi, Markus Flepp, pour la Commission d'experts clinique et thérapie VIH/Sida (CCT)

Membres de la CCT

D^r Enos Bernasconi, PD, Lugano
D^r Matthias Cavassini, Lausanne
D^r Luigia Elzi, Bâle
D^r Markus Flepp, Zurich (président)
P^r Hansjakob Furrer, Berne
P^r Bernard Hirschel, Genève
D^r Josef Jost, Zurich
P^r Christoph Rudin, Bâle
P^r Pietro Vernazza, St-Gall
P^r Rainer Weber, Zurich
D^r Anne Witschi, Bâle

Office fédéral de la santé publique
Direction santé publique
Département Maladies transmissibles
Tél. 031 323 87 06

Referenzen

1. Egger M., et al., Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*; 360: 119-29 (2002).

2. Palella F.J., Knoll M., Chmiel J.S., et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-1-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med*; 138: 620-6 (2003).
3. May M., Sterne J.A., Sabin C., et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*; 21: 1185-97 (2007).
4. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*; 372: 293-9 (2008).
5. DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, January 2011. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL>
6. European AIDS Clinical Society (EACS). Clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. Guidelines Version 5-3, January 2011. <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelines.asp>
7. Thompson M.A., Aberg J.A., Cahn P. et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*, 304: 321-33 (2010).
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR* 41(RR-17) (1992).

9. Severe P., Juste M.A., Ambroise A. et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *New Engl J Med*; 363: 257-65 (2010).
10. Emery S., Neuhaus J.A., Phillips A.N. et al. Major clinical outcomes in antiretroviral (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*; 197: 1133-44 (2008).
11. El-Sadr W.M., Lundgren J.D., Neaton J.D., et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. The SMART study. *New Engl J Med*; 355: 2283-96 (2006).
12. Silverberg M., Neuhaus J., Bower M., et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS*; 21: 1957-63 (2007).
13. Kaufmann G.R., Elzi L., Weber R., et al. Interruptions of cART limits CD4 T-cell recovery and increases the risk for opportunistic complications and death. *AIDS*; 25: 441-51 (2011).
14. Mocroft A., Reiss P., Gasiotowski J. et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *JAIDS*; 55: 262-70 (2010).
15. Sterne J.A., May M., Costagliola D., et al. Timing of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*; 373: 1352-63 (2009).
16. Elzi L., Marzolini C., Furrer H.J., et al. Treatment modification in HIV-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med*; 20: 217-30 (2010).
17. Kitahata M.M., Gange S.J., Abraham A.G., et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *New Engl J Med*; 360: 1815-26 (2009).
18. Commission d'experts clinique et thérapie VIH/sida (CCT). Grossesse et VIH: recommandations de la CCT pour la prévention de la transmission verticale du VIH. Recommandations en cas de grossesse pour éviter la transmission VIH à l'enfant. *Bulletin de l'office fédéral de la santé publique*; 53: 1008-111 (2004).
19. Commission d'experts clinique et thérapie VIH/sida (CCT). VIH, grossesse et accouchement. Mise à jour des recommandations pour la prévention de la transmission verticale du VIH. *Bulletin de l'office fédéral de la santé publique*; 5: 70-76 (2009).