

[édito]

Voilà bientôt 6 ans, que la commission Traitement & Recherche produit ce journal. En réalisant ce numéro Hors Série beaucoup d'entre nous avons feuilleté les anciens numéros afin de faire le point avec le maximum de recul. Car le sujet est large. Faire le point sur l'Etat de la recherche n'est effectivement pas une chose évidente, même si ce travail reste passionnant. C'est au moment de la XIVème Conférence internationale sur le sida, à Barcelone, en juillet 2002, que ce projet a pris naissance. La quantité d'informations diffusées sur ces quelques jours pouvait donner le vertige à toute personne nouvellement investie dans la lutte. Mais pour des militants, qui suivent des conférences depuis plusieurs années, la déception était au rendez-vous. Peu d'informations nouvelles étaient au rendez-vous, pas de coup d'éclat de la part des chercheurs, des médecins ou de la communauté scientifique dans son ensemble. Il s'agissait plutôt de confirmations, de résultats d'essais, de produits annoncés depuis longtemps, ou alors de piste pour un avenir lointain. Reste que cette conférence qui réunit tant de milliers de personnes est une mine d'informations qu'il faut arriver à décortiquer. Beaucoup d'entre elles sont présentes dans ce numéro Hors Série de Protocoles. Mais les articles sont issus de toutes sortes de sources ; Rapport Delfraissy, sites internet, abstract de conférences scientifiques, mais aussi articles de presse, tant spécialisée que généraliste. Bref nous espérons que cette compilation vous sera utile. Tous les articles ne se ressemblent pas et les tons diffèrent. La plupart restent dans la ligne de rédaction des numéros habituels, mais nous

publions également quelques articles, sans doute moins accessibles. S'il est important de porter nos efforts à la vulgarisation des données scientifiques, médicales et thérapeutiques, dans l'idée que l'information = pouvoir, il nous semblait intéressant de tirer vers le haut le niveau de connaissance. Il s'agit d'articles concernant les perspectives d'avenir, ce qui nous donne du temps pour mieux appréhender les termes techniques et les nouveaux concept présentés.

Malgré le nombre de pages, beaucoup plus important que d'habitude, vous ne trouverez pas dans ce numéro de fiches-essai. En effet, ce numéro n'a pas pour vocation de vous informer de la mis en place de nouvelles études, mais plus généralement de vous donné un aperçu de ce que donne la recherche aujourd'hui. Ainsi vous retrouverez les résultats d'essais dont vous avez pu lire les résumés tout au long des Protocoles passés

Pour aider la lecture de ce numéro nous ne nous pouvons que vous conseiller d'avoir à porter de main, un glossaire, et pourquoi pas celui d'Act Up. Les mots qui n'y sont pas présents, ont été défini, dans les articles eux mêmes.

Un dernier mot sur la pétition que vous trouverez en page 36. L'avenir de l'ANRS est actuellement une des préoccupations majeures des d'associations de lutte contre le sida. Les perspectives mises en avant pour cette agence nous inquiètent. C'est pourquoi, par le biais du TRT-5 nous lançons cette pétition, destinée à être présentée au Premier Minsitre courant mars. Il est important de la signer et de la diffuser au maximum pour montrer l'intérêt que représente aux yeux des malades, cette organisation de la recherche qui permet justement aux malades d'en être acteur, et pas seulement spectateur.

Ce numéro est financé par Ensemble Contre le sida,

- 2 MÉDIAS
DOSSIER DE LA THEORIE
À LA PRATIQUE
- 4 FEMMES
- 6 LABORATOIRES
- 8 PHARMACOLOGIE
DOSSIER TRAITEMENTS
- 11 COMMENCER
- 14 TABLEAUX
- 16 HIT PARADE
- 18 INTERRUPTIONS
DOSSIER TENDANCES
- 22 A VENIR
- 25 PRODRUGUES
- 27 CONTRACEPTION
HUMEUR
- 29 MANIPULATIONS
INTERVIEW
- 31 P^R LEIBOWITZ
ENQUETE TRT-5
- 34 NEUROPSY
- 35 SURINFECTION
PETITION
- 36 SAUVEZ L'ANRS
- 37 BREVES
- 38 GLOSSAIRE
- 40 LE NERF DE LA
GUERRE

les médias d'act up-paris

Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up-Paris a progressivement mis en place une série de médias accessibles à tous. Pour permettre à chacun de puiser aux meilleures sources l'information dont il a besoin. Et parce que plus que jamais, information = pouvoir.

► action, la lettre mensuelle d'Act Up-Paris

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats (disponible par abonnement, 7 numéros par an, 15,24 € soit 100 F).

► action = vie

Cette publication traite des droits sociaux des personnes atteintes par le VIH. Elle est distribuée dans plus de 120 services hospitaliers à Paris et en Ile de France, sa diffusion s'étend peu à peu aux régions. Elle est également insérée dans Action.

► internet

[http : //www. actupp. org/](http://www.actupp.org/)

Retrouvez protocoles en ligne, mais aussi les communiqués de presse, les infos médicales et sociales, les rendez-vous d'Act Up-Paris. **Sur notre site :** <http://www.actupp.org/>

► la revue de presse hebdomadaire d'act up-paris

Elle regroupe les principaux articles parus dans la presse française et internationale commentant des actions d'Act Up ou des sujets sur lesquels nous travaillons. Disponible sur demande contre frais de port, 1,52 € soit 10 F.

protocoles
est un bulletin édité
par Act Up-Paris.

**Directrice
de la publication**
Victoire Patouillard

**Rédactrice
en chef**
Claire Vannier

Design
Bleu Cobalt

Maquette
Sylvère Beltrando
Didier Billon

**Ont participé
à ce numéro**
Françoise Cheix
Sylvain Dambrine
Hugues Fisher
Catherine Kapusta
Maryvonne Molina
Alice Meier Oelkhe
Sibylla Peron
Fabrice Pilorge
Médéric Pouyé
Gérald Sanchez

Iconographie
Claire Vannier

Imprimerie
Autographe/Paris

réunion publique d'information

► la 41^{ème} RéPI
d'Act Up-Paris
aura pour thème :

Etat de la recherche

Elle se déroulera le mercredi 14 avril
de 19H00 à 22H00
au Centre Wallonie Bruxelles.

► pif, page des idées folles

La pif est le journal interne d'Act Up-Paris, il a pour but d'améliorer la communication interne. La pif est ouverte à tous et à toutes.

► les "répi" (réunions publiques d'information)

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois depuis deux ans et abordent autant les maladies opportunistes que les traitements antirétroviraux, la nutrition, les essais cliniques, les comptes rendus des principales conférences scientifiques, les droits sociaux etc. Chaque RéPI donne lieu à la publication d'un dossier complet, ainsi qu'à un compte rendu adressés à toute personne qui en fait la demande (contre frais de port, 2,29 € soit 15 F). Des RéPI sont organisées en province.

► information = pouvoir

Pour le moment trois brochures ont été éditées dans cette collection d'Act Up-Paris : **La première concerne les essais cliniques** pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer. **La deuxième est un glossaire** ayant pour but de mieux comprendre les termes médicaux, d'interpréter son bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec son médecin. Une liste des institutions et associations de lutte contre le sida complète ce deuxième numéro ainsi que de nombreuses pages supplémentaires sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / Hépatites. L'aide à la lecture des bilans a également été complétée pour mieux comprendre les enjeux des examens liés aux hépatites.

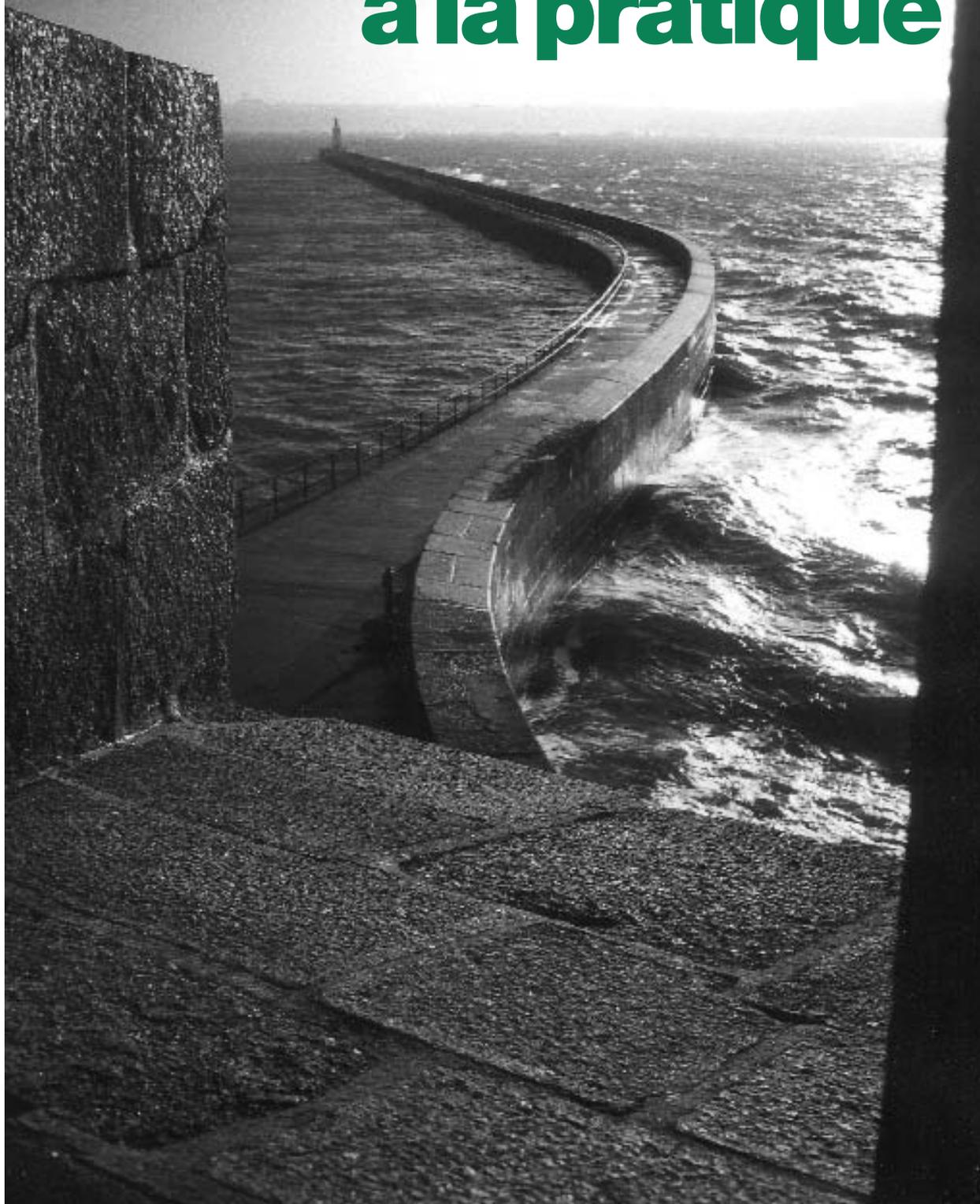
La troisième est un guide des droits sociaux qui permet une information claire et précise de tous les droits auxquels peuvent prétendre les personnes séropositives. Une liste plus complète des institutions, associations et administrations termine ce recueil.

**Pour en obtenir, écrivez à Act Up-Paris, BP 287
75525 Paris cedex 11. (contre frais de port, 3,05 €
soit 20F)**

► protocoles, bulletin d'information sur les essais cliniques en cours

Protocoles présente une information mise à jour régulièrement sur les essais thérapeutiques, les études physiopathologiques et les études de cohorte menées en France sur l'infection à VIH. Vous y trouverez le **résumé des essais en cours, les conditions d'entrée, ainsi que le commentaire critique** des membres de la commission Traitements & Recherches d'Act Up-Paris. Disponible par **abonnement** (équivalent à la couverture des frais d'envoi) : **7,62 € soit 50 Francs pour 6 numéros.**

de la théorie à la pratique



les femmes d'abord...

En décembre 2002, l'OMS estime que dans le monde, la moitié des adultes séropositifs sont des femmes. En Afrique subsaharienne, le nombre de femmes infectées est même supérieur à celui des hommes : elles représentent 58% des adultes séropositifs.

En France, au 31 mars 2002, 26% des nouveaux cas de sida sont des femmes. En 1998, sur l'ensemble des cas de sida, on comptait 1 femme touchée pour 2,8 hommes, contre 1 femme pour 5 hommes au début des années 90. Au 1^{er} semestre 2001, parmi les 15/29 ans ayant découvert leur séropositivité, 62% étaient des femmes.

Alors que de toute évidence l'anatomie, le poids, la masse grasseuse, le statut hormonal et immunologique sont différents entre les hommes et les femmes, il est primordial de **connaître l'impact de ces différences sur l'histoire naturelle de la maladie, l'efficacité, le métabolisme et les effets indésirables des antirétroviraux**, sachant que, dans l'état actuel des connaissances, ces médicaments doivent être pris à vie.

Les trop rares recherches effectuées montrent que les femmes ne progressent pas plus vite que les hommes vers le stade sida. Cependant, leur **charge virale plasmatique est 2 à 3 fois plus faible, à stades égaux de l'infection**. Elle pourrait de plus varier pendant le cycle ovarien mais la signification de ces différences n'est pas connue.

► effets plus que secondaires

Si les femmes répondent aussi bien que les hommes aux multithérapies, les effets indésirables sont différents. Ainsi :

- **la fréquence des effets secondaires est globalement plus importante chez les femmes**. Les rares études pharmacocinétiques montrent qu'**elles sont surexposées aux anti-rétroviraux**, les molécules antirétrovirales étant testées essentiellement chez des hommes, dont le poids est en moyenne plus élevé que celui des femmes.

- **les lipohypertrophies** (accumulation de graisses au niveau du tronc) **atteignent plus les femmes**, contrairement aux lipoatrophies (perte de graisses au niveau des membres). Il faut savoir que ces troubles de la répartition grasseuse entraînent

la masculinisation de leur silhouette.

- **les triglycérides sont plus élevées** chez les femmes sous traitement alors que le rapport LDH (mauvais cholestérol) / HDL (bon cholestérol) est le même que celui des hommes. L'impact des antirétroviraux sur la fonction cardio-vasculaire entraîne la **perte de la protection naturelle qu'elles possèdent avant la ménopause**. Ces résultats de la recherche, même s'ils ne sont que partiels, permettent d'élaborer une prise en charge plus adaptée des femmes séropositives.

- **l'acidose lactique est plus fréquente** chez les femmes, surtout en cas d'obésité. Elle correspond à une augmentation du taux d'acide lactique (sous forme de lactates) dans le plasma sanguin et démontre un dysfonctionnement des mitochondries (source d'énergie des cellules).

- une étude américaine, présentée lors de la conférence de Barcelone, a montré que **la densité minérale osseuse** chez des femmes séropositives était **significativement inférieure** à celle de femmes séronégatives. Rappelons que les femmes ménopausées sont naturellement sujettes à la déminéralisation osseuse, mais que la seule étude, réalisée en France, sur les troubles osseux consécutifs à la prise d'antirétroviraux n'a inclus que des hommes !

► comparaison

Les interrogations concernant les différences entre hommes et femmes sont donc pertinentes puisqu'elles ont déjà montré que :

- les femmes sont 7 fois plus sensibles aux éruptions cutanées sous **névirapine**,

- le **ddl** entraîne 3 fois plus de réactions indésirables chez les femmes,

- le **ritonavir** provoque plus de fourmillements autour de la bouche chez les femmes (mais davantage de diarrhées chez les hommes).

Quand on sait que **le système hormonal est fondamentalement différent entre les hommes et les femmes**, il serait important de s'y intéresser. Problème encore plus récurrent pour les femmes co-infectées par le VIH et le VHC. Les femmes étant prédisposées aux dérèglements thyroïdiens et le traitement de l'hépatite C par Interféron comportant parmi ses effets secondaires des risques d'atteinte thyroïdienne, indépendamment du sexe, ces risques sont de ce fait, accrus pour les femmes.

► quant à la gynécologie,
- **certaines infections génitales sont plus fréquentes et plus récurrentes, plus compliquées à soigner** chez les femmes séropositives que chez les femmes séronégatives. Citons les can-



didoses, l'herpès, et surtout les infections à papillomavirus, facteurs du cancer invasif du col de l'utérus,

- certains antirétroviraux sont transformés dans l'organisme par le foie. Il en est de même pour les oestrogènes de synthèses, hormones que l'on trouve dans certains contraceptifs oraux, ainsi que dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause. Il existe ainsi des risques théoriques entre ces antirétroviraux et les oestrogènes de synthèse. **Ces interactions provoquent ainsi, soit une baisse d'efficacité du moyen contraceptif et / ou des antirétroviraux, soit une augmentation de la toxicité de ces derniers.**

► vers une action coordonnée ?

En 2001, l'**ANRS a constitué un groupe de travail intitulé « Les enjeux spécifiques de l'infection VIH chez les femmes »**. Le premier constat de ce groupe fut qu'un grand nombre d'inconnues sur les questions spécifiques de la femme séropositive apparaissaient tant dans la recherche que dans les essais. La mission du groupe était dans un premier temps de faire un récapitulatif de l'état de la recherche sur ces femmes, puis de faire ainsi émerger les problèmes spécifiques de l'infection VIH qui pourrait donner lieu à des projets de recherche.

► de la recherche à la pratique

Le rapport Delfraissy, intitulé « Prise en charge des personnes infectées par le VIH », est un recueil de recommandations destiné aux médecins, aux associations et aux patients. **En 2002, pour la première fois, apparaît enfin un chapitre « Femmes et VIH »**, distinct de celui consacré à la grossesse.

Plusieurs points importants émergent :

- la **charge virale** plasmatique est différente entre les hommes et les femmes mais ne doit pas avoir d'impact sur le moment de l'instauration du traitement, celui-ci étant basé sur le taux de CD4.
- le **suivi gynécologique** est capital, et à un rythme plus soutenu encore que pour les femmes séro-négatives. Un frottis doit ainsi être réalisé tous les ans si le taux de CD4 est supérieur à 200/mm³, et deux fois par an en cas d'antécédents de lésion utérine, de frottis anormal, ou encore si le taux de CD4 est inférieur à 200/mm³,
- la **prise de contraceptifs oraux** à base d'éthinyl-oestradiol par une femme sous traitement antirétroviral pose deux types de problèmes. D'une part, ce composé peut interagir avec certains anti-

rétroviraux. D'autre part, il est déconseillé voire contre-indiqué en cas de troubles du métabolisme glucido-lipidique, troubles que peuvent, par ailleurs aggraver les antirétroviraux. Il peut être alors nécessaire d'adapter son dosage.

- lors de la **ménopause**, les femmes sont naturellement sujettes à une déminéralisation osseuse, ainsi qu'à des troubles cardio-vasculaires. Ces mêmes troubles pouvant également être provoqués par les antirétroviraux, le traitement hormonal de substitution est tout à fait indiqué. Il est cependant préférable d'administrer ce dernier par voie locale (patchs, crèmes...) et éviter ainsi d'éventuelles interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux puisque ces traitements sont normalement métabolisés par le foie.

- un suivi particulièrement attentif de la **fonction cardio-vasculaire** doit être effectué et la surveillance des éventuels dérèglements lipidiques accrue.

► dosages essentiels

Certains médecins passent outre l'absence de données sur les posologies des antirétroviraux chez les femmes, et **adaptent les doses** de ces traitements au poids des patientes. Cette pratique doit se généraliser. C'est aussi pour cela que **les dosages plasmatiques des médicaments sont d'une grande importance**. Cet examen par lequel on évalue la quantité d'un médicament présent dans le sang est pratiqué afin de corriger une trop faible ou trop forte concentration du produit, en cas d'intolérance, de toxicité, et également pour contrôler la régularité des prises. Le dosage plasmatique trouve sa place chaque fois que des interactions médicamenteuses sont possibles, lors de l'initiation d'un traitement, ainsi qu'en cas d'échec thérapeutique.

pharmacologie



En mars 1999, pour la première fois nous vous parlions des dosages plasmatiques dans les colonnes de Protocoles (n°9). Le temps a passé, les connaissances se sont approfondies, nous en faisons ici l'état des lieux.

Chaque patient infecté par le VIH est amené, à un quelconque moment, à **se poser des questions concernant les traitements qui lui sont prescrits** : est-ce que j'ai les bonnes molécules, est-ce que les doses sont bien adaptées, pourquoi ai-je des diarrhées, pourquoi chaque nuit les mêmes insomnies reviennent-elles ? Questions apparemment simples, réponses de plus en plus précises, une recherche en continu.

► persévérance

L'année 2002 a vu la publication des recommandations pour la prise en charge des personnes infectées par le VIH, sous la direction du Professeur J.F. Delfraissy. Il y a dans cet ouvrage un chapitre intitulé "Pharmacologie des antirétroviraux". Ce chapitre n'est pas là par hasard, il a fallu **beaucoup de temps et de persévérance pour que l'ensemble de la communauté scientifique admette son indiscutable utilité**. Il représente aujourd'hui une étape importante, il est le résultat de nombreuses études, qui apportent aux cliniciens des outils indispensables pour le suivi thérapeutique pharmacologique (c'est-à-dire le dosage des médicaments pour un suivi personnalisé) des patients traités par antirétroviraux. **La recherche en ce domaine doit se poursuivre**. C'est ce que nous allons essayer d'expliquer.

► développement

Les firmes pharmaceutiques, lorsqu'elles développent une molécule, après des tests in vitro, en laboratoire, s'assurent de l'activité de celles-ci in vivo, et cherchent ensuite à **déterminer les doses nécessaires** pour obtenir un effet antiviral certain. C'est une étape capitale dans le développement d'un médicament. Les industriels souhaitent le plus souvent que leur produit soit testé dans les conditions les plus favorables pour eux : patients naïfs de tout traitement, interactions médicamenteuses réduites au minimum, cependant les effets secondaires sont parfois sous-estimés !

Depuis quelques années, quelle que soit la classe d'antirétroviraux, le développement d'une nouvelle molécule exige pour arriver à son terme, la connaissance d'un certain nombre de données, la connaissance de son métabolisme, de sa pharmacocinétique (c'est-à-dire son dosage, qui nous dira son absorption, sa distribution et sa vitesse d'élimination). **Seule une partie de la dose du médicament sera absorbée et parviendra jusqu'à la circulation générale**. La diffusion vers le compartiment tissulaire est également limitée par les protéines du plasma. Une partie sera stockée, une autre partie agira sur la cible choisie, enfin une partie sera transformée par des enzymes. Les métabolites obtenus seront éliminés par les reins ou le foie. Il sera donc indispensable à partir du sang de doser une molécule et d'essayer de prévoir ce qui se passe dans l'organisme.

► concentration

On distingue donc : **une phase d'absorption, une phase de distribution et une phase d'élimination**. Cette dernière est caractérisée un paramètre important, la demi-vie d'élimination, qui est utilisée pour proposer un intervalle de temps optimal entre deux prises du médica-



ment. Les concentrations de celui-ci vont augmenter dès la première prise, la deuxième dose permet d'atteindre un pic maximal, pour redescendre ensuite à une concentration résiduelle ou minimale que l'on dosera avant la prise suivante. Il faudra donc **osciller entre des concentrations maximales non toxiques et des concentrations minimales toujours efficaces**.

Pour chaque molécule, il a fallu déterminer la zone de concentration plasmatique correspondant à une efficacité thérapeutique optimale avec le minimum de toxicité et d'effets indésirables. C'est donc un travail de recherche permanent et difficile car les antirétroviraux ont une marge thérapeutique étroite, leurs effets sont dose-dépendants et, comble de bonheur, **beaucoup sont métabolisés par le foie**. Cette recherche, en France, est menée pour une part importante par le groupe de pharmacologie constitué en 1999 au sein de l'ANRS.

► classes

Actuellement, la connaissance de la relation entre la concentration d'un médicament et son effet (thérapeutique ou toxique) n'est pas identique suivant la classe de l'antirétroviral :

- **Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse**. On sait qu'ils sont métabolisés dans la cellule sous forme de dérivés phosphorylés. Le dosage plasmatique de la forme inchangée et le dosage des formes phosphorylées intracellulaires est possible, mais la corrélation entre ces dosages est aléatoire, et les tentatives pour prédire les effets sur la charge virale sont difficiles. Les techniques de ces dosages existent, mais elles ne sont réalisées que dans certains centres spécialisés.

- **Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse**. Dans leur cas, au contraire, on a pu à l'aide de dosages plasmatiques établir une corrélation entre les concentrations résiduelles dite AUC (prélèvement effectué le matin, 10 à 12 heures après la dernière prise, et avant la prise matinale) et la réponse virologique. Ceci a été réalisé avec la névirapine. Pour l'éfavirenz, on a montré à l'aide de ces dosages qu'il existait une relation entre les concentrations plasmatiques et la toxicité sur le système nerveux.

- **Les inhibiteurs de la protéase**. La relation entre les concentrations et les effets virologiques a été mise en évidence pour toutes les molécules disponibles actuellement. On peut corréliser la diminution de la charge virale et l'apparition de mutations de résistance, en cas d'échec virologique, aux valeurs des paramètres pharmacocinétiques, en particulier aux concentrations résiduelles. Les antiprotéases, comme les inhibiteurs non nucléosidiques, sont en majeure partie métabolisés et éliminés au niveau du foie par le cytochrome P450 ; il peut ainsi y avoir compétition entre les diverses molécules et modification des concentrations plasmatiques ainsi que du temps d'élimination. Les interactions sont un problème majeur, parfois utilisées pour "booster" une molécule à l'aide d'une autre (c'est le cas du ritonavir).

► contrôle

Depuis plusieurs années, la question du suivi thérapeutique des médicaments se pose, en raison de la **variabilité intra et inter-individus**, d'interactions médicamenteuses modifiant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des différentes molécules composant

les multithérapies. On observe aussi la possibilité d'échecs thérapeutiques, même avec des posologies standard. Enfin, pendant longtemps, les dosages ont été utilisés pour vérifier l'adhésion au traitement, et par là même, mal perçus par les patients qui voyaient là une pratique de "flicage". Les choses ont changé maintenant. Le groupe de pharmacologie de l'ANRS a eu pour mission, ces dernières années, de **valider les techniques de dosages**, de mettre en place un **contrôle de qualité** pour que, comme cela s'est passé au moment de la mise en place de la mesure de la charge virale, les résultats soient exploitables et interprétés facilement par tous les virologues et cliniciens spécialistes du VIH.

► vigilance

Actuellement, dans les essais cliniques, il est important que, la présence d'un pharmacologue au sein du conseil scientifique soit systématique ; de même pour le suivi des cohortes. Pour aider à l'interprétation du suivi pharmacologique, des essais ou des sous-études sont indispensables afin d'étudier les relations entre le niveau d'exposition aux antirétroviraux, leur efficacité et leur tolérance.

L'efficacité est jugée à travers l'évolution des CD4, de la charge virale, l'apparition ou non des résistances. Il reste aussi à définir l'utilité du quotient inhibiteur, c'est-à-dire le niveau de concentration nécessaire par rapport au nombre et à la nature des mutations virales chez les patients en échec. Il faudra enfin **définir quelle concentration est la meilleure indication de l'efficacité** : la concentration plasmatique résiduelle, la concentration moyenne à l'équilibre, la concentration non fixée aux protéines plasmatiques, la concentration intracellulaire/tissulaire.

Les études d'interactions doivent être menées pour chaque nouvelle molécule, **en prenant aussi en compte des patients co-infectés, des enfants, des patients âgés**. Une thèse soutenue en novembre 2002 par Mayeule Legrand, intitulée "Etude de la relation concentration / effet des associations d'antirétroviraux in vivo" apporte une amélioration de la définition de la notion de marge thérapeutique (concentration nécessaire et suffisante pour inhiber la réplication virale et inférieure à la limite de toxicité), variable chez les patients naïfs ou en échec, en tenant compte de l'ensemble des molécules du traitement. Ce travail a été mené à partir de 3 études de l'ANRS : Comet, Gighaart et Cophar I.

Pour finir, il convient d'insister sur le fait que **l'interprétation des dosages des antirétroviraux doit se faire dans le cadre d'une collaboration entre les pharmacologues, les virologues et les cliniciens**, parce que nous sommes loin d'avoir ciblé avec certitude les valeurs des concentrations efficaces mais non toxiques, compte tenu de la complexité des traitements.

la recherche des laboratoires

L'objectif des services de Recherche & Développement des différents laboratoires est d'avoir un produit stable, efficace et sûr qui sera vendu avec profits pour une utilisation chez l'homme après avoir obtenu les autorisations gouvernementales. Les profits se traduiront par la valeur de l'action et la satisfaction des actionnaires.

1- processus de la R&D

► étapes et durée

La recherche s'exerce dans différents domaines.

D'abord, **la recherche du principe actif** : les équipes travaillent sur de nouvelles molécules, ou à l'amélioration de molécules déjà connues. **La recherche de la galénique** procède de la même façon, soit il s'agit de création d'une nouvelle forme, soit de l'amélioration d'une forme existante. **La recherche industrielle** se concentre sur les procédés de fabrication pour produire le médicament en quantité industrielle et améliorer les rendements. Enfin, **la recherche clinique** démontre l'efficacité et la tolérance dans une indication thérapeutique précise, là aussi en première indication ou en nouvelle indication.

La découverte d'un nouveau principe actif peut résulter de **différentes démarches** : synthèse chimique, extraction de substances actives à partir de matières premières naturelles (végétal, animal, humain) ou modification des substances naturelles pour en augmenter l'efficacité. Ces molécules sont testées systématiquement sur des modèles expérimentaux pour déceler une potentielle activité thérapeutique, c'est le « screening ». Parmi 10 000 molécules testées, une seule aboutira à l'AMM.

Il existe **une démarche plus récente : la modélisation de la molécule** à partir des données de physiopathologie et de la connaissance des récepteurs. Cette voie de recherche, plus ciblée, est actuellement privilégiée. Il s'agit d'un procédé moins consommateur de molécules ; parmi 5 000 molécules, une seule arrivera à l'AMM. Cette démarche est privilégiée pour les produits issus des biotechnologies, et ces derniers ont tendance à prendre de plus en plus d'importance. Aujourd'hui, les médicaments de biotechnologie représentent 6,70% du marché, contre 0,48% il y a quinze ans.

► phases de développement

Une fois qu'une molécule potentiellement active est sélectionnée, le développement du médicament va se dérouler en **5 phases principales**.

Le développement pharmaceutique consiste à synthétiser des quantités suffisantes de principe actif (chi-

mique), à le soumettre à des études détaillées pour connaître ses propriétés : structure, pureté, stabilité, conditions de conservation, etc. (analytique), et à trouver la forme pharmaceutique la plus adaptée (galénique).

Le développement pré-clinique fait appel à trois disciplines essentielles : la toxicologie, la pharmacodynamie, la pharmacocinétique. L'objet de la toxicologie est de tester la substance, présumée active, sur des modèles expérimentaux et sur l'animal, pour pouvoir ensuite l'utiliser chez l'homme avec le minimum de risques. On étudie alors les effets indésirables chez l'animal et on extrapole les résultats pour évaluer les risques pour l'homme. La pharmacodynamie étudie les propriétés (en rapport avec l'indication thérapeutique proposée et les propriétés générales) et le mécanisme d'action. La pharmacocinétique étudie le devenir du produit dans l'organisme. Enfin des études de tératogénèse, pour vérifier les risques de malformations sont également pratiquées afin de s'assurer de l'absence de danger sur le fœtus et la reproduction.

Le développement clinique à proprement parler ne peut démarrer qu'une fois ces étapes de sécurité franchies. **Il se déroule en trois phases**, le but étant la mise en évidence objective de la tolérance et de l'activité du principe actif, ainsi que sa forme galénique définitive.

La phase I correspond à la première administration chez l'homme. Elle est réalisée chez l'homme sain afin d'en étudier la sécurité d'emploi.

La phase II correspond à la première administration chez l'homme malade. Elle permet d'en connaître l'intérêt thérapeutique par des études dites « pilotes », où la dose active et la fréquence d'administration (ou schéma posologique) sont définies.

La phase III correspond à une utilisation à grande échelle chez l'homme malade pour confirmer l'intérêt thérapeutique, la sécurité d'emploi et le schéma posologique, à travers des essais comparatifs. Elle doit permettre aussi de définir la place du médicament dans l'arsenal thérapeutique.

Des études de pharmacocinétique sont réalisées en parallèle, pour étudier le devenir du médicament chez le malade et dans des sous-groupes à risque (exemple : antécédents génétiques). C'est à ce stade que sont réalisées la majorité des études d'interactions médicamenteuses, ainsi que les études médico-économiques pour l'examen en commission de transparence de l'AFSSaPS. Le médicament entre alors dans le processus d'évaluation qui aboutira à l'AMM.

► course

La durée totale de ces différentes étapes est de **10 à 15 ans**, et se décompose de la façon suivante : 2 à 3 ans pour la recherche de nouvelles molécules, 2 à 3 ans pour la recherche pré-clinique, 5 à 8 ans pour la recherche clinique, 1 à 2 ans pour la finalisation du dossier d'AMM puis son examen. Les premières années sont extrêmement



actives, **afin de déposer les brevets et de verrouiller tous les aspects de l'innovation**. Les brevets enregistrés dès la découverte de la molécule sont déjà anciens lorsque le médicament obtient son AMM. C'est là-dessus que s'appuient les laboratoires pour obtenir par tous les moyens possibles la prolongation de leur brevets.

► échecs et arrêts : les raisons

On a vu qu'avec les méthodes anciennes, sur 10 000 molécules ayant été retenues pour leur activité thérapeutique, une seule arrive à l'AMM. Avec les techniques de modélisation moléculaire, la performance est meilleure : sur 5 000 molécules une seule arrivera à l'AMM. Les échecs sont dus à la toxicité animale (10%), l'absence de démonstration d'efficacité (30%), une pharmacocinétique inappropriée (40%) et des effets secondaires inacceptables (10%).

50 % des arrêts se font dans les 12 mois qui suivent l'introduction chez l'homme et 10% surviennent au bout de 7 à 8 ans de développement. **Il est fondamental tant d'un point de vue de santé publique que dans l'intérêt des laboratoires, d'identifier au plus tôt un risque de revers** : un arrêt précoce de développement est infiniment préférable à un abandon en fin de phase III ou en début de commercialisation.

Mais, à part ces motifs d'échec, les laboratoires ont d'autres raisons pour arrêter la recherche : coûts prévisionnels de fabrication industrielle jugés excessifs, bénéfices escomptés jugés insuffisants, etc. On voit ainsi se développer **des études de pharmaco-économie** dès la phase II, **qui pèseront, au même titre que les résultats scientifiques**, sur la décision de poursuivre ou non le développement.

2- politique et coût de la R&D

Le paysage de la recherche et développement est caractérisé par plusieurs phénomènes. D'abord la **domination du marché pharmaceutique par les pays du G7-Pharma** (Royaume Uni, Japon, Italie, France, Allemagne, Etats Unis, Suisse). Ces pays dominent ce secteur de R&D, même quand celle-ci ne s'effectue pas sur leur territoire.

Les coûts de la recherche et développement, pour un médicament, oscillent **entre 300 et 450 millions d'euros** (entre 2 et 3 milliards de francs). Les investissements sont répartis de la façon suivante : **un tiers va à la recherche et deux tiers au développement**. Les brevets permettent de compenser ces investissements. Les coûts se répercutent ensuite lors des négociations avec les autorités nationales, et expliquent les prix obtenus. La R&D est auto-financée et ne représente que 10 à 20% du chiffre d'affaires de l'entreprise.

► concentrations et sous-traitance

Afin de réduire les risques financiers, les firmes tentent d'équilibrer leur portefeuille entre les différentes phases de développement et les différents axes thérapeutiques « rentables », ainsi qu'entre les molécules découvertes en interne et celles qui proviennent de l'extérieur : sociétés

de biotechnologie, laboratoires académiques ou universitaires, etc. **Cette sous-traitance de la recherche dépouille les laboratoires centraux de leur créativité**. Or, actuellement, cette tendance s'accroît, alors qu'en parallèle, l'industrie pharmaceutique mondiale se concentre. Les fusions entre groupes pharmaceutiques internationaux sont le plus souvent défensives, elles **permettent de compenser les pertes dues à l'expiration des brevets**. Les petites entreprises de biotechnologie émergent autour d'une idée nouvelle ou d'une technique nouvelle. Il y en aurait 800 à 1 000 aux USA et 300 à 350 en Europe, et autant de laboratoires de recherche universitaires. Alors que les laboratoires centraux perdent de leur créativité et gagnent en lourdeur administrative, les départements marketing prospèrent. **Ce phénomène de concentration est inquiétant : les agences d'enregistrement font de moins en moins le poids face à ces super-puissances** et les politiques de santé risquent, à terme, d'être dictées par l'industrie. C'est ce que l'on constate déjà au regard des choix et des axes de la R&D.

► orientations

La voie de la recherche et développement est décidée essentiellement par le marché : maladies fréquentes et développées dans les pays à haut niveau de protection sociale. L'industrie pharmaceutique est peu encline à développer des médicaments pour des maladies rares et/ou apanage des pays non solvables : le coût du développement et de la mise sur le marché ne serait pas amorti par les ventes escomptées de produits. Et ceci **malgré les mesures incitatives prise par les autorités nationales**. Pour les médicaments destinés à traiter les maladies rares (maladies orphelines), il existe sur les trois continents des mesures incitatives : aide scientifique à l'établissement de protocoles, exigences réglementaires adaptées, prise en charge des droits d'enregistrement, exclusivité pendant 10 ans en Europe, etc.

► internationalisation du médicament aux trois grands continents

Les agences de ces trois grands continents (**EMA pour l'Europe, FDA pour les Etats-Unis et Koseicho pour le Japon**) ont harmonisé les normes scientifiques de développement et d'évaluation des médicaments ainsi que le format du dossier d'enregistrement, grâce au processus d'ICH (International Conference of Harmonisation). Cette harmonisation a permis de réduire les coûts et d'accélérer la commercialisation sur des marchés porteurs. **Mais cela ne reste pas suffisant**.



les traitements



quand commencer un traitement

Celui qui apprend sa séropositivité est à coup sûr en proie aux questionnements, aux inquiétudes, voire à l'angoisse. Entrer dans un monde inconnu entouré d'une image sinistre demande à chacun un effort pour apprivoiser cette Terra incognita et y trouver ses marques.

Mais il est une deuxième étape dans ce parcours de la maladie qui reste probablement aussi traumatisante : **le début d'un traitement antiviral**. Toutefois, force est de constater que cette étape a non seulement fortement évolué au cours de l'histoire récente au gré des connaissances acquises tant sur le virus que sur les traitements, mais, de plus, l'inégalité est grande d'une personne à l'autre en la matière. Et la science médicale sur ce dernier point s'est toujours vue confrontée au grave dilemme de savoir **sur quels critères déterminer la nécessité de ce traitement**.

► avant l'apparition du premier antiviral,

l'AZT, la question ne se posait pas : on est passé d'une absence de solution à des possibilités. Et, comme toujours dans ce cas, tout le monde s'est engouffré dans cette voie. **Rétrospectivement, on sait que cette thérapie était dangereuse, car insuffisamment puissante**, et elle a été, chez de nombreux malades, à l'origine de l'émergence de virus résistants. D'ailleurs, dès l'apparition de la deuxième molécule sur le marché, nombreux furent ceux qui envisagèrent immédiatement l'usage simultané des deux produits. **L'essentiel, à ce moment-là, était de permettre d'enrayer la des-**

truction du système immunitaire des personnes atteintes qui se retrouvaient exposées aux pires maladies opportunistes. Le critère était donc essentiellement le nombre de CD4, mais la limite précise était floue, et plusieurs questions sont encore sans réponse. Outre le fait qu'on ne disposait de toute façon pas d'un traitement suffisamment efficace pour arrêter la chute des lymphocytes CD4, personne ne savait à ce moment là si le processus était réversible et si on parviendrait à reconstituer ses défenses immunitaires une fois le virus éliminé. Le principal élément d'appréciation qu'a laissé cette période est que **l'évolution de la maladie se faisait lentement**, et qu'entre la contamination et la période critique, il se passait, chez la plupart des personnes atteintes, plusieurs années.

► après l'apparition

D'où les grandes discussions rendues encore plus importantes dès l'apparition des antiprotéases et donc des trithérapies. Disposant alors d'un arsenal suffisant pour arrêter la progression du virus, **la question de savoir sur quel critère démarrer le traitement devint le centre des discussions de stratégie thérapeutique. Simultanément, la mesure de la charge virale se généralisant, elle fournit un paramètre supplémentaire à prendre en compte**. Dès lors, devait-on initier un traitement le plus tôt possible, à la fois pour éviter autant que possible la destruction du système immunitaire et limiter l'installation du virus dans les cellules infectées ? De nombreux résultats de la recherche sont venus moduler cette considération. En effet, il apparut que, sous l'effet des trithérapies, le système immunitaire se reconstituait, et ce même chez des personnes qui avaient subi des dommages très avancés. Il n'y avait donc pas d'urgence de ce point de vue à prendre un trai-



tement. Par ailleurs, l'hypothèse d'une éradication du virus fut aussi avancée, ce qui supposait donc que l'élimination la plus précoce possible serait aussi la plus rapide. **C'est de cette époque que datent les essais thérapeutiques de traitement dès la primo-infection.** Mais avec les années, un certain nombre de constats sont venus alimenter le débat.

► résistances

Le premier problème est celui de l'apparition de résistances du virus aux antiviraux. La question est simple : le virus est connu pour se répliquer de manière imparfaite. A chaque génération, il apparaît donc des virus plus ou moins dynamiques, c'est-à-dire plus ou moins fonctionnels, et capables de se multiplier plus ou moins vite et facilement. Sans la pression des médicaments, ce sont évidemment les plus performants qui l'emportent. Mais en introduisant dans le circuit une molécule qui perturbe une étape précise de la réplication virale, il se peut que certains virus, moins performants en l'absence de traitement, deviennent les plus efficaces parce qu'ils sont pourvus d'un moyen d'échapper à l'effet du médicament employé. Ce sera alors cette souche qui dominera la population virale. Mais en disant cela, on sous-entend que le traitement employé n'a pas empêché totalement la réplication des virus présents dans le corps. C'est là **la délicate question de l'efficacité des antiviraux.**

Pour bien comprendre cette idée, il faut savoir deux choses. D'une part, **certains antiviraux agissent en tant que compétiteurs d'éléments naturels** dans les processus de réplication du virus ; leur efficacité est donc inévitablement plafonnée par la présence possible des molécules naturelles qui permettent la production de virus qui marchent, tandis que l'augmentation de la quantité de médicament est limitée par les effets toxiques que ces produits ont sur les fonctions naturelles de l'organisme. D'autre part, **la présence d'un antiviral, à l'endroit où il peut agir, n'est pas un phénomène simple et statique.** Le médicament absorbé doit circuler dans le corps pour être présent à l'endroit voulu, en tenant compte que ceci n'est pas instantané et que tout produit ingéré est aussi éliminé s'il n'est pas utilisé par les fonctions vitales de l'organisme. Par ailleurs, on ne pénètre pas dans tous les endroits du corps avec la même facilité. Dans ce cas encore, **il existe une limite de toxicité qui fait qu'on ne peut dépasser une certaine concentration de produit dans l'organisme.** Or, éviter l'apparition de résistances consiste à bloquer au maximum la réplication virale. Les médicaments disponibles actuellement permettent un résultat de ce type, mais seulement parce qu'on associe plusieurs traitements différents pour augmenter l'efficacité d'ensemble des molécules dirigées contre la réplication virale, mais chacun ayant par ailleurs une toxicité de nature différente permettant de ne pas cumuler ces effets. La question qui se pose ici est donc bien de savoir si l'efficacité du traitement utilisé est suffisante pour empêcher l'apparition de résistances.

► toxicité

Le deuxième problème est précisément la toxicité des médicaments. L'usage de traitements efficaces a essen-

tiellement permis de prolonger la vie des personnes atteintes, et ce de façon considérable. On a pu constater l'effet à long terme de traitements dont la toxicité est loin d'être anodine sur des personnes infectées par **un virus dont on ne connaît pas non plus tous les effets délétères sur l'organisme.** En dehors de divers effets indésirables plus ou moins immédiats et la plupart du temps identifiés lors des essais cliniques des antiviraux, un certain nombre d'autres effets sont apparus avec leur usage à long terme. Les plus clairement établis sont à ce jour : **l'augmentation de risques cardio-vasculaires, la décalcification osseuse, les atteintes neurologiques et la grande variété des lipodystrophies.** Cette liste n'est non seulement pas exhaustive, mais elle se précise et se développe au fil des années. De plus, bon nombre de ces phénomènes demeurent encore mal compris aujourd'hui. En particulier, **il est difficile de dire quelle substance est responsable de quel effet,** pas plus qu'il n'est aisé de différencier l'effet du virus de celui du médicament. Il reste donc clairement observable que la plupart des personnes infectées et sous traitement subissent des effets indésirables suffisamment préoccupants pour qu'ils influencent sérieusement l'usage des antiviraux.

► l'expérience

Le troisième problème est un peu le résultat de tout ce qui précède. La situation d'une personne infectée par le VIH n'est plus la même aujourd'hui, autant parce que la plupart des gens ont une certaine idée de la maladie que parce que les professionnels de la santé ont acquis également beaucoup de connaissances sur elle. En fait, la plupart des gens auxquels on propose un traitement maintenant se portent bien en apparence. Or, on leur propose un traitement qui va provoquer des effets indésirables. De plus, **personne ne peut dire clairement quelle est la durée du traitement.** Tout le contraire d'un antibiotique contre une infection classique. L'héroïsme des pionniers des traitements n'est donc plus de mise. Le principal résultat de tout ceci est que, dans le meilleur des cas, les malades sous traitement sont tentés à un certain moment d'arrêter, de faire une pause dans leur thérapie, et que dans le pire des cas, ils oublient, négligent, refusent, omettent une partie de leur traitement, qu'ils ne le supportent plus, physiquement ou psychologiquement. Ils se retrouvent alors dans la situation d'une personne prenant un traitement insuffisamment efficace, et donc très probablement générateur de résistances.

► utopie

Enfin, l'idée d'**éradiquer le virus** n'est plus qu'un souvenir. Jamais chez un malade traité la décroissance de la charge virale ne s'est poursuivie au même rythme que lors de l'attaque du traitement. Au contraire, l'on observe non seulement des niveaux différents de décroissance chez bon nombre de personnes, mais, quelle que soit la durée de la baisse de la charge virale sous traitement, il n'a pratiquement jamais été observé de cas où l'activité virale ne reprenne pas après une interruption du traitement. **Force est donc de constater que le virus demeure présent dans l'organisme malgré les traitements puissants.** D'où la notion de réservoirs et le problème de



leur élimination. Cette notion est facile à concevoir : il s'agit d'identifier les endroits où les virus sont capables de subsister malgré la présence des traitements. **Les chercheurs s'intéressent à deux types d'aspects de ces réservoirs.** D'une part le virus infectant une cellule en copiant son patrimoine génétique dans celui de la cellule, cette dernière peut rester à l'état latent avec la capacité de produire de nouveaux virus à certaines conditions de stimulation. Toujours est-il que ladite cellule potentiellement productrice de virus peut très bien rester inactive. Combien de temps ? C'est là la question. D'autre part, comme on l'a déjà évoqué, les médicaments pénètrent plus ou moins facilement certains compartiments du corps dans lesquels on a détecté par ailleurs des virus. Le système nerveux, le liquide séminal ou la glaire cervicale peuvent-ils ainsi constituer des réservoirs de virus qui n'apparaissent pas lorsqu'on mesure la charge virale dans le sang ? Combien de temps faudrait-il pour **purger ces réserves** en présence d'un traitement antiviral ? C'est l'autre question qui suscite bien des controverses.

► inventaire

Bien des années se sont écoulées depuis l'apparition de l'AZT. Toutes les situations ou presque ont existé au gré des découvertes, des espoirs et de la témérité plus ou moins grande des thérapeutes. De nombreux chercheurs ont analysé les nombreuses stratégies employées et ont essayé également de répondre à la question de l'initiation des traitements grâce à des outils statistiques évaluant ces stratégies. **Que sait-on aujourd'hui de toutes ces études ?**

D'abord, le seuil de 200 CD4 / mm³ est clairement admis comme un minimum sous lequel il ne faut pas descendre sous peine d'être à la portée des infections opportunistes les plus dangereuses, celles qui causent le décès des personnes atteintes au début de l'épidémie, à l'époque où l'on ne disposait pas encore de traitements. Il est donc clair que les braves inconscients, trop nombreux encore, qui découvrent leur séropositivité à l'hôpital où ils sont arrivés en raison d'une maladie " inhabituelle ", laquelle se révèle être une de ces maladies opportunistes, ont toutes les chances d'être en dessous de ce seuil et risquent fort de tout avoir à gérer en même temps, séropositivité et traitement.

Ensuite, il y a une limite supérieure : 350 CD4 /mm³ selon le rapport du groupe d'experts français sous la direction du Pr. Jean-François Delfraissy. Au-dessus de cette limite, l'on considère qu'il n'est pas nécessaire de suivre un traitement sauf, précise le rapport, dans certains cas particuliers.

Que faire entre ces deux limites ? Bon nombre d'études ont été menées, alimentant la controverse entre les pourfendeurs de virus qui traitent le plus tôt possible et les modérés qui préservent l'avenir du traitement. Les arguments des uns et des autres sont principalement étayés par toutes sortes de résultats d'études statistiques qui ont bien du mal, aujourd'hui encore, à arbitrer ce dilemme.

Si l'on s'en tient à l'observation de ce que cela représente pour la personne concernée, on peut tout de même avancer quelques éléments de choix qui nous paraissent importants. En premier lieu, **le passage de 350 à 200**

CD4 peut bien prendre de longs mois chez nombre de personnes. Il semble que la personne avertie, donc qui connaît ses chiffres par **un suivi régulier**, peut mettre à profit ce temps pour s'informer et discuter la mise en place du traitement. Chaque individu a des habitudes et chaque médicament a des contraintes. Il est donc intelligent de réaliser l'adéquation entre ces deux aspects dans le respect des nécessités de la maladie : **un traitement insuffisamment efficace conduit inévitablement à l'échec.** Comme on l'a discuté précédemment, insuffisamment efficace est aussi synonyme de mal suivi, c'est-à-dire bien souvent mal compris ou mal adapté. Mais les choses ne sont pas aussi faciles. **Un traitement donné, s'il a été bien choisi, peut aussi générer des intolérances imprévisibles qui demanderont des adaptations** avant de parvenir à quelque chose d'efficace, de stable et de tolérable. La réussite de cette combinaison est d'une telle importance pour la suite de l'évolution de la maladie qu'il est difficile d'admettre que certains praticiens puissent encore pratiquer l'injonction avec un traitement standard ayant pour seul but des résultats d'analyse, et qu'ils puissent considérer que les effets indésirables soient les plaintes de leurs patients.

► et après

Vivre au long cours avec un traitement contre le VIH passe par **une étape cruciale : celle qui consiste à bien démarrer ce traitement.** La qualité de vie des personnes atteintes est essentielle à leur adhésion à la thérapie, inévitablement aliénante. La palette de médicaments antiviraux actuelle est suffisamment large pour permettre à chaque cas de trouver une solution adéquate. Encore faut-il que **les médecins prennent le temps d'expliquer et de trouver la complicité nécessaire avec leur patient pour qu'un traitement efficace le reste vraiment.** Les données physiologiques actuelles, admises comme seuils pour initier un traitement antirétroviral, permettent de prendre le temps de ce dialogue. Et que dire de l'interruption de traitement ? (voir page 18). Peut-on encore considérer aujourd'hui, au vu des résultats d'études, que le traitement est réellement à vie ? Ne pourrait-on pas, dès l'initiation du traitement envisager les conditions de son arrêt ? Ne serait-ce pas là donner à celui qui démarre son traitement de meilleures raisons d'adhésion et de vigilance pour réussir le challenge ?

Tableaux

appellations

Les médicaments utilisés dans l'infection à VIH portent souvent plusieurs noms. Trois dénominations sont le plus souvent utilisées au cours du développement du produit, par les médecins, les malades ou encore les médias : l'abréviation de la formule chimique (ex : AZT), la dénomination commune internationale (ex : zidovudine) et le nom commercial (ex : Rétrovir®) qui peut varier d'un pays à l'autre. Dans « protocoles », nous avons choisi le nom le plus couramment utilisé. Pour vous repérer, voici les équivalences pour chacun des antirétroviraux.

Type d'antirétroviral	Abréviation de la formule chimique	Dénomination Commune Internationale	Nom commercial	Date d'AMM
inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	AZT	zidovudine	RETROVIR®	1987
	ddl	didanosine	VIDEX®	1992
	ddC	zalcitabine	HIVID®	1994
	d4T	stavudine	ZERIT®	1996
	3TC	lamivudine	EPIVIR®	1996
	1592	abacavir	ZIAGEN®	1999
	AZT + 3TC	zidovudine + lamivudine	COMBIVIR®	1998
	AZT + 3TC + 1592	zidovudine + lamivudine + abacavir	TRIZIVIR®	2000
inhibiteurs de la protéase		saquinavir	INVIRASE®	1996
		saquinavir	FORTOVASE®	1998
		ritonavir	NORVIR®	1999
		indinavir	CRIXIVAN®	1996
		nelfinavir	VIRACEPT®	1998
	141 W 94	amprenavir	AGENERASE®	2000
	ABT 378	lopinavir + ritonavir	KALETRA®	2001
inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		névirapine	VIRAMUNE®	1998
		delavirdine	RESCRIPTOR®	
	DMP 266	efavirenz	SUSTIVA®	1999
inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse	PMPA	ténofovir	VIREAD®	2002

Traitement/dosage	Effets secondaires	Associations contre-indiquées et déconseillées	Recommandations
Inhibiteur analogue nucléosidique de la transcriptase inverse			
Retrovir® (AZT/zidovudine) Glaxo Wellcome 500-600 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	anémie, neutropénie.	stavudine, ribavirine.	suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie (baisse des globules rouges) ou de neutropénie (baisse des globules blancs).
Videx® (ddl/didanosine) Bristol-Myers Squibb 400 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	maux d'estomac, diarrhées, pancréatites, neuropathies, maux de tête.	ganciclovir, zalcitabine.	prendre à jeun et à distance des autres médicaments, éviter l'alcool qui augmente le risque de pancréatite.
Hivid® (ddC/zalcitabine) Laboratoires Roche 0,75 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	rashs, aphtes, nausées, neuropathie, maux d'estomac, pancréatites.	lamivudine, didanosine, stavudine.	surveiller les risques de neuropathie et de pancréatite.
Epivir® (3TC, lamivudine) Glaxo Wellcome 300 mg/jour (150 mg deux fois par jour) en solution pour usage pédiatrique	maux de tête, fatigue.	zalcitabine.	pas de surveillance particulière.
Zerit® (d4T/stavudine) Bristol-Myers Squibb 60 à 80 mg /jour en solution pour usage pédiatrique	neuropathie, pancréatite.	zidovudine, doxorubicine, zalcitabine.	surveiller les risques de neuropathie et pancréatite. Il peut être impliqué dans l'apparition de lipotrophies (perte de graisse sous-cutanée).
Ziagen® Glaxo Wellcome 600 mg/jour à l'étude pour usage pédiatrique	fatigue, douleurs abdominales, rash, fièvres, nausées.	éthanol.	problèmes d'hypersensibilité qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement. Ne jamais reprendre le traitement.
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse			
Viramune® (nevirapine) Boehringer Ingelheim 200 mg /jour pendant 14 jours puis 200 mg deux fois/jour	Fièvres, éruption cutanée sévère (rash).	saquinavir, kétoconazole, ethynil-oestradiol, rifampicine.	vous ne devez pas prendre Viramune en cas d'insuffisance hépatique sévère.
*Rescriptor® (delavirdine) Pharmacia & Upjohn 400 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	éruption cutanée sévère (rash).	rifampicine, rifabutine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terféfadine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.	surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash).
Sustiva® (efavirenz, DMP-266) DuPont Pharma 600 mg une fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	troubles système nerveux central : ébriété, vertiges, cauchemars. Eruption cutanée parfois sévère (rash).	saquinavir, astémizole, cisapride, midazolam, terféfadine, triazolam, ethynil-oestradiol, ritonavir.	à prendre au coucher. Si les effets secondaires sur le système nerveux se prolongent, parlez-en à votre médecin.
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse			
Viréad® (ténofovir) Laboratoires Gilead 300 mg/jour	troubles digestifs, nausées, diarrhées, flatulences, vomissements, diminution du phosphate sanguin d'où problèmes rénaux et osseux	lopinavir, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir	à prendre au moment du repas, est contre indiqué en cas d'antécédents d'allergie au ténofovir, et si insuffisance rénale
Inhibiteur de protéase			
Invirase® (saquinavir) Laboratoires Roche 1,800 mg/jour Fortovase® : nouvelle formule de saquinavir 3,600 mg/jour	Peu. La mauvaise biodisponibilité nuit à l'efficacité.	carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terféfadine.	à prendre dans les 2 heures qui suivent le repas. Il est recommandé d'associer Invirase avec Norvir en baby dose pour améliorer ses concentrations plasmatiques.
Norvir® (ritonavir) Laboratoires Abbott 1,000-1,200 mg/jour en solution pour les enfants	troubles digestifs, diarrhées, élévation des triglycérides.	astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terféfadine, primozide, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	à prendre pendant le repas.
Crixivan® (indinavir) Merck Sharpe & Dohme-Chibret 800 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	calculs rénaux, sécheresse cutanée, alopecie (perte de cheveux).	rifampicine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terféfadine.	à prendre à jeun, avec de l'eau, toutes les huit heures. Boire au minimum 1,5l d'eau pour éviter les calculs rénaux.
Viracept® (nelfinavir) Laboratoires Roche 750 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	diarrhées.	rifampicine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terféfadine, ethynil oestradiol.	surveiller les diarrhées.

* médicament sans AMM à ce jour.

Mise à jour janvier 2002.

Nous avons indiqué les principales molécules dont l'emploi avec les antirétroviraux est contre-indiqué ou à éviter. Il convient de préciser à votre médecin tous les autres médicaments que vous prenez.

Hit-parade des médicaments

Aujourd'hui, les infectiologues disposent d'au moins dix-huit molécules différentes d'antirétroviraux, plus quelques autres encore en phase de recherche. Aucun médecin ne peut prétendre maîtriser seul la prescription et le suivi de l'ensemble de ces molécules, ainsi que leurs effets secondaires, trop nombreux, et encore difficilement prévisibles. Ils ont donc tous leurs chevaux de bataille favoris, mais aussi leurs ennemis jurés. Voici un classement subjectif pour une première mise sous traitement.

Pourtant, lors de l'initiation d'un premier traitement pour un séropositif VIH, nous avons de trop nombreux témoignages d'attitudes irresponsables de la part de médecins peu scrupuleux et trop facilement influençables par les « visiteurs marketing » des laboratoires, nous prenant encore pour des cobayes à notre insu et, tout évidemment, hors cadre d'un essai thérapeutique. C'est ce qui nous a poussé à écrire **ce coup de gueule et ce classement arbitraire** correspondant à nos craintes et à nos angoisses de militants lassés d'entendre des horreurs au quotidien.

► recherche

Certains auront envie de discuter la pertinence du classement de telle ou telle molécule. **Le choix est subjectif** et part du principe que tant que les chercheurs n'auront pas résolu la question de l'inhibition spécifique du virus uniquement, tout en préservant les cellules, **les nouvelles molécules restent potentiellement dangereuses** car leur action est trop large et encore imprécise. Ensuite pour un malade, il est préférable d'initier un traitement avec des combinaisons connues et maîtrisées. De plus, si le traitement en une seule prise est un argument important, il n'est pas suffisant. Même si un médicament comme Trizivir®, qui est un « 3 antirétroviraux en 1 » représente une avancée, celle-ci **doit s'accompagner de recherches visant à améliorer les molécules existantes ou à en proposer d'autres qui soient réellement efficaces pour traiter la survenue d'effets secondaires majeurs.**

► première intention

Aujourd'hui, **en première intention** de traitement, nous avons suffisamment de données cumulées sur les antirétroviraux pour en isoler **quelques-uns, à la toxicité moins élevée** que d'autres, tout en restant efficaces. Les médecins ont à leur disposition plusieurs outils d'aide à la prescription thérapeutique et au suivi clinique,

et notamment le Rapport du groupe Delfraissy 2002. Mais combien de médecins commettent encore la lourde erreur de prescrire comme premier traitement, une molécule qui vient tout juste d'obtenir son AMM, alors même que **l'on ne connaît pas ses effets à grande échelle** ? Sachant que, dans la plupart des cas, il sera toujours temps, une fois la situation immunologique stabilisée, de changer de molécule pour remplacer l'actuelle « bienconnue » par sa concurrente, plus performante et « soit-disant » moins toxique.

Depuis l'an 2000, chaque année, **environ la moitié des nouveaux cas de sida sont des personnes apprenant leur séropositivité au VIH en même temps que le sida et le nom de leur maladie opportuniste.** Même dans ces situations très critiques, un médecin ne devrait pas avoir recours à une molécule qui vient tout juste de sortir sur le marché. Ce fut le cas lors de l'arrivée des antiprotéases, à juste titre, puisqu'en 1996 on n'avait pas d'outils aussi puissants. On connaît depuis leur efficacité, surtout dans les situations les plus désespérées. Mais aujourd'hui, nous disposons d'une palette de nombreuses molécules.

► les classes

En effet, il y a **quatre familles de traitement** (classe pharmacologique), selon la chronologie d'obtention de leur AMM :

- **les analogues nucléosidiques** : la première famille, depuis le Rétrovir® en 1987 jusqu'au Ziagen® en 1999, dont certains ont depuis été « combinés » dans un seul cachet, en bithérapie pour le Combivir® en 1998, puis en trithérapie pour le Trizivir® en 2000,
- **les antiprotéases** dont l'efficacité antivirale est reconvenue, grâce à l'Invirase® dès 1996, jusqu'à l'Agénérase® en 2000, suivie de la première combinaison d'antiprotéase « boostée » avec le Kalétra® en 2001,
- **les analogues non-nucléosidiques** seront la troisième famille, laquelle permet de recourir aux antiprotéases, depuis la Viramune® en 1998, jusqu'au Sustiva® en 1999,
- **les analogues nucléotidiques** sont officialisés depuis 2002 avec la première molécule de cette nouvelle famille, le Viréad®.

Il faut rappeler que, pour un « jeune séropositif », **une combinaison à base uniquement d'analogues nucléosidiques permet, le plus souvent, de contrôler la réplication virale, tout en économisant pour le futur le recours aux autres familles.** C'est le cas d'environ un séropositif sur sept. Dans ce sens, l'arrivée du Trizivir®, la trithérapie en un seul cachet, a rapidement remporté un succès mérité, puisqu'aujourd'hui, c'est la plus prescrite de toutes les combinaisons d'antirétroviraux, toutes classes confondues. En effet, **un patient séropositif traité sur dix** a pu opter pour cette formule confortable d'un cachet matin et soir. Les analogues nucléosidiques, plus que les autres classes d'anti-



rétroviraux, présentent pourtant un risque d'échappement à cause de résistances du virus en cas de mauvaise observance, trop fréquente au début. De ce fait, le recours à une autre classe d'antirétroviraux s'imposera, mais il faut souhaiter qu'il soit le plus tardif possible.

Les analogues non-nucléosidiques concernent environ **un patient sur quatre**. Chez certains patients, ils provoquent au début des effets secondaires particulièrement insupportables (hallucination, hépatotoxicité, etc.) et difficiles à gérer.

Les antiprotéases, encore plus que les autres molécules, **nécessitent une surveillance extrêmement rapprochée** lors de l'initiation et un suivi contraignant les premiers mois. Leur combinaison entre elles provoque des interactions qui ont la particularité de « booster » leurs dosages les unes les autres, et donc leur efficacité aussi. Les antiprotéases concernent environ un séropositif sur quatre, et environ **un séropositif sur vingt** est traité par une quadrithérapie incluant deux antiprotéases.

Quant au seul **analogue nucléotidique**, il semble avoir un avenir prometteur vu sa double efficacité contre le VIH, mais aussi l'hépatite virale B, avec de moindres effets secondaires. Il faut pourtant craindre qu'il ne fasse comme son prédécesseur, l'Epivir®, aussi efficace contre le VHB, mais rapidement victime de résistances, provoquant parfois des rebonds hépatiques très sévères pour le foie. En effet, l'Epivir® a une courte durée d'efficacité en cas de coinfection par une hépatite B chronique à forte réplication, puisqu'à un an, il y a déjà 15% de résistances et environ 90% à quatre ans.

► contre hit-parade

Pour tenter de vous rendre acteur de votre traitement et limiter le côté « cobaye » dont nous souffrons souvent, pour tenter de trouver un traitement efficace et limité en effets secondaires, nous donnons ici un **hit parade des molécules, certes subjectif, mais tiré de notre vécu et des témoignages reçus**. Nous rappelons, Cependant, que chaque patient est particulier, et que le traitement doit être le résultat d'une véritable discussion entre médecin et patient.

1 Les molécules trop toxiques qu'il faudrait pour- voir refuser en première intention.

Les quatre premières sont de très loin, les plus redoutables en terme de toxicité, d'intensité et de fréquences.

Crixivan® : coliques néphrétiques, insuffisance rénale, déshydratation, troubles de la répartition des graisses, diarrhées.

Zerit® : lipoatrophie, acidose lactique, neuropathies.

Norvir® (600mg) : trouble du métabolisme des lipides (cholestérol, triglycérides élevés, lipodystrophie, etc.), hépatotoxicité d'induction, la déconseillant absolument aux coinfectés VIH-hépatites.

Sustiva® : troubles neuropsychiques (dépression et idées suicidaires, hallucinations), trouble du métabolisme des lipides (accumulation de graisses, notamment au niveau des seins pour les hommes).

Kaletra® : troubles digestifs, troubles du métabolisme des lipides, peut induire des problèmes cardio-vasculaires, toxicité à long terme inconnue, coût très élevé et injustifié.

Hivid® : alopecie (perte des cheveux), neuropathies (douleurs aux extrémités des membres).

Viracept® : diarrhée très fréquentes et persistantes.

Fortovase® : Forme « boostée » de l'Invirase® sauf que sa biodisponibilité n'a pas vraiment été améliorée. Par ailleurs, cette antiprotéase a des effets secondaires que sa sœur (Invirase®) n'a pas. Lui préférer donc Invirase® boostée par le Norvir® (100mg).

2 Les molécules que l'on peut à la rigueur

prendre, mais il faut que votre médecin ait de bons arguments pour expliquer leur prescription en première intention.

Viramune® : rash, toxicité hépatique très rare mais foudroyante, à éviter absolument pour les patients coinfectés par une ou plusieurs hépatites virales, même minimes.

Videx® : neuropathie, acidose lactique.

Amprénavir® : gélules trop nombreuses et trop grosses, trouble du métabolisme des lipides. Toxicité à long terme inconnue.

3 Les molécules que l'on peut prendre, parce qu'il faut bien initier un traitement quand on a 200 CD4, ou quand on a entre 200 et 350 CD4 et que la charge virale est trop variable d'une analyse à l'autre.

Combivir® (composé de Rétrovir® & Epivir®) : plutôt bien toléré dans une grande majorité des cas. Suffisamment de recul pour anticiper et réagir à ses effets secondaires

Ziagen® : risque très rare de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité nécessitant l'arrêt impératif et définitif de cette molécule.

Invirase® / Norvir® (100mg) ou **Invirase®** : une antiprotéase qui a peu d'effets secondaires, son principal problème étant sa biodisponibilité trop courte. Cela a été corrigé en la boostant par le Norvir® en baby dose (100 mg). N'hésitez pas à demander des dosages plasmatiques à votre médecin pour ajuster la dose initiale (500, 400 ou 300mg) en deux prises par jour.

► partage

Ne vous laissez pas paniquer par ces informations, si elles sont nouvelles pour vous. **N'hésitez pas à appeler des associations de lutte contre le sida**, pour parler avec d'autres malades ou militants expérimentés afin d'adapter ces conseils à votre situation réelle et actuelle. Evidemment, à la lecture de cet article, bon nombre de professionnels (laboratoires pharmaceutiques, médecins) ne supporteront pas que nous puissions avoir un avis sur la question. **Certes, il n'y a pas de traitements antirétroviraux sans effets secondaires**, tout comme il n'y a pas de séropositif qui n'ait jamais oublié une seule prise. Certes, tous les antirétroviraux sont potentiellement hépatotoxiques et peuvent tous, plus ou moins, être à l'origine de lipodystrophies.

lors de la mise sur le marché de nouvelles molécules, afin de collecter les données d'effets secondaires qui n'apparaissent qu'avec le temps et une prescription large, c'est-à-dire pour un très grand nombre de malades.

interruption et intermittence

Pour comprendre ce qui permet d'envisager des interruptions de traitement à certains séropositifs, il apparaît important de rappeler les quelque grande étapes des thérapies anti-VIH depuis la prise en charge par la médecine des maladies opportunistes jusqu'aux multithérapies actuelles.

► historique

Avant 1987 les médecins ne disposaient d'aucun traitement antiviral contre le VIH. La prise en charge de la maladie consistait en une surveillance régulière du lent déclin du taux de CD4. Puis, quand ceux-ci avaient atteint le seuil critique des 200/mm³ et / ou qu'une maladie opportuniste survenait, l'on donnait un traitement spécifique pour traiter cette infection, et éventuellement des traitements prophylactiques secondaires pour en prévenir l'apparition de nouvelles.

A partir de 1987 aux USA et 1989 en France, l'AZT est utilisé pour son action antirétrovirale en monothérapie, c'est-à-dire la molécule seule. L'AZT est un analogue nucléosidique (AN). Si, dans les premiers temps du traitement, l'AZT contribuait visiblement à freiner la chute des CD4, cet effet ne s'avérait pas durable dans le temps. Dans la plupart des cas, au bout de trois ou quatre mois, la chute des CD4 reprenait. En effet, l'AZT seule n'étant pas assez puissante pour supprimer totalement toute réplication virale, des virus mutants se développent. Ceux-ci sont dits résistants au traitement parce que la molécule n'a plus d'effet sur eux, ou en a moins. A terme ce processus rend le traitement totalement inopérant.

Au tournant des années 80 et 90, le traitement antiviral s'est enrichi de deux nouvelles molécules, la ddI et la ddC, qui appartiennent à la même famille que l'AZT, les analogues nucléosidiques. Dès lors, des médecins et des malades ont pensé, pour améliorer la durée d'efficacité du traitement, à associer deux molécules, c'est ce que l'on appelle une bithérapie. Ces bithérapies avaient de meilleurs résultats : maintien et augmentation du nombre de CD4, mais leur efficacité ne se prolongeait pas non plus très longtemps dans la plupart des cas.

Dès cette époque, la toxicité de ces molécules rendait parfois l'arrêt du traitement inévitable pour certains malades. Par ailleurs, quelques cliniciens avaient déjà envisagé et testé sur leurs malades des traitements intermittents, dans le but d'essayer de prolonger dans le temps l'efficacité de la monothérapie ou de la bithérapie, en même temps que de réduire leurs effets toxiques.

Un essai réalisé en 1995 par l'équipe de J. Izopet (hôpital Purpan de Toulouse) compare une bithérapie intermittente AZT+ddC à la même bithérapie chez des patients asymptomatiques. Il montre une différence significative en faveur du bras intermittent dans le taux moyen de CD4 après 54 semaines de suivi.

► l'arrivée des antiprotéases

Au milieu des années 90 est mise à disposition des médecins et des malades une nouvelle famille de molécule, les inhibi-

teurs de protéase (IP). Celles-ci bloquent la réplication du virus en inhibant la protéase, une enzyme qui participe à la reconstruction des protéines servant à la fabrication des nouveaux virus. Avec les IP sont proposés des traitements associant trois molécules, les trithérapies. Celles-ci agissent à deux moments dans la chaîne de réplication du virus. Elles ont ainsi une indéniable puissance antivirale, pouvant aller jusqu'à rendre le virus indétectable dans le sang.

En 1996, au regard de l'efficacité visible des trithérapies, on a pu croire, comme nous l'avait généreusement prêté le bon docteur David Ho, que chez les séropositifs dont le traitement était efficace, ceux dont la charge virale était indétectable de façon prolongée, le virus du sida serait éradiqué tout au plus en deux ans. Force a été de constater dès 1997 que cela n'était pas le cas et que ce ne le serait peut être jamais. Aujourd'hui, selon les mêmes savants calculs, quelque peu dérisoires par ailleurs, il faudrait qu'une personne séropositive reste 64 ans sous traitement avec une charge virale indétectable pour éradiquer le virus de son corps.

Au fil du temps, malgré la puissance des antirétroviraux, on a compris que la possibilité d'obtenir une éradication du virus dans l'organisme avec les molécules dont nous disposons aujourd'hui est illusoire. Avec l'affinement des analyses biologiques des chercheurs, on a mis en évidence que, même indétectable dans le sang, le virus continuait à se répliquer dans des cellules infectées dites réservoirs. Dès 1997, en plus des effets secondaires visiblement liés à la prise des médicaments (nausées, diarrhées, maux de tête...), sont apparus chez certains malades des troubles du métabolisme glucidique et lipidique, ainsi que des modifications inesthétiques de répartition des graisses corporelles (lipodystrophie). Par ailleurs, le contrôle de la réplication virale permise par les trithérapies avait permis chez un bon nombre de malades l'amorce d'une remontée du nombre de CD4 (restauration immunitaire), les mettant nettement au-dessus du seuil dangereux des 200 CD4.

► autres voies

La promesse d'éradication du virus avait mis entre parenthèses les quelques stratégies de traitement intermittent timidement envisagées avant l'arrivée des trithérapies. L'absence d'espoir de guérison, la toxicité avérée des molécules et la bonne restauration immunitaire de certains malades permettaient à certains médecins, mais plus encore à certains séropositifs (en particulier dans les associations) d'envisager des pauses dans les traitements. C'est dans ce contexte que le chercheur américain Anthony Fauci (National Institute of Allergy and Infection Diseases) a présenté les résultats préliminaires de deux petites études de traitement intermittent. L'une de ces études (10 patients virologiquement bien contrôlés avec un taux de CD4 au moins égal à 300/mm³) proposait une stratégie intermittente, faisant alterner 7 jours avec traitement suivi de 7 jours d'interruption. Après 68 semaines d'essai, on n'a pas remarqué de modification significative ni du taux de lymphocytes CD4 ni de la charge virale, et il n'y a pas non plus eu de preuve de développement de résistances. L'annonce des résultats préliminaires très encourageants de cette étude présentée pendant la 13^{ème} conférence internationale sur le sida (Durban, juillet 2000) a déclenché



l'enthousiasme dans les associations de malades, et a permis d'ouvrir des perspectives de recherche.

A la suite de Durban, des malades ont arrêté leur traitement avec ou sans l'accord de leur médecin. De même, depuis trois ans, les interruptions de traitement font l'objet d'essais thérapeutiques de plus grande envergure que celui de Fauci, pour évaluer leur intérêt, leur tolérance et leur sécurité.

► les essais

Les essais d'arrêt de traitement en cours ou achevés cherchent à montrer l'intérêt éventuel de cette stratégie pour quatre objectifs thérapeutiques différents :

1 Stimulation de l'immunité spécifique du VIH :

Les interruptions de traitement programmées séquentielles, en réexposant à plusieurs reprises le système immunitaire au virus, auraient pour but de stimuler les défenses immunitaires spécifiques (CD4 et CD8) du VIH. Ainsi, on pourrait espérer qu'à la suite d'une série séquentielle d'arrêts réalisée avant un arrêt plus long, le niveau de la charge virale observé pendant cette dernière interruption serait plus bas qu'avant l'initiation du traitement antirétroviral. Les études suggèrent de distinguer deux cas, l'interruption pendant la primo-infection, et l'interruption pendant la phase chronique de l'infection.

D'après certaines études déjà publiées, au cours de la primo-infection, les arrêts de traitements programmés successifs réalisés avant une suspension de traitement antirétroviral pourraient induire un contrôle de la réplication virale. Ainsi les résultats préliminaires de l'essai Primstop (ANRS 100), qui propose des interruptions de traitements répétées à des patients traités pendant les semaines suivant leur infection. Ces résultats préliminaires montrent qu'il y a bien une augmentation de la charge virale pendant l'arrêt, mais que celle-ci atteint un niveau significativement plus bas qu'avant le début du traitement. En outre, on n'observe pas une baisse significative des CD4. Cet essai devrait parvenir à son terme en juillet 2003.

Par ailleurs, les résultats définitifs de l'essai Primoferon (investigateur ANRS 86), qui associait à des interruptions programmées répétées des cures d'une protéine immunostimulante, le peg-interféron, permettent de conclure que, malgré une indéniable remontée de la charge virale après l'arrêt définitif de la multithérapie et de l'interféron, cette remontée reste [si c'est bien de cela qu'il s'agit] modeste. Cette stratégie permettrait donc de prévenir le rebond viral. Attention : l'interféron peut avoir des effets secondaires graves, amenant à l'arrêt des cures, pour un quart des malades.

A la suite de ces bons résultats, l'essai Interprim de l'ANRS se propose d'évaluer l'intérêt des cures de peg-interféron pendant des interruptions séquentielles versus du traitement continu avant la suspension de la multithérapie.

Au cours de l'infection chronique, la stratégie d'interruption de traitement séquentielle pour stimuler l'immunité spécifique du VIH est nettement plus décevante que pendant la primo-infection.

En même temps que son étude, alternant 7 jours avec et 7 jours sans traitement, que nous avons évoqué plus haut, A. Fauci en avait lancé une autre, faisant alterner deux mois de thérapie antirétrovirale avec un mois d'arrêt. Si l'on n'a pas constaté de chute significative du nombre de CD4, on n'a pas observé non plus d'amélioration notable du niveau de la charge virale au fur et à mesure des arrêts.

L'équipe de B. Hirschel à Genève a réalisé un essai (Swiss, Spanish Interruptions of Treatment Trial) incluant 133 patients. Le schéma proposé consistait en 4 cycles d'interruptions de 2 semaines suivies de 8 semaines de reprise du

traitement, avant un arrêt complet de 40 semaines. Le contrôle de la réplication virale n'a été observé que chez 17% des patients.

Deux années de suite pendant la CROI, la grande conférence nord-américaine sur le sida, A. Fauci en 2000, puis B. Hirschel en 2002, ont exposé leurs doutes au regard des résultats de leurs études, c'est-à-dire quant aux chances de succès de la stratégie d'interruption de traitement séquentielle pour améliorer le contrôle de la charge virale, pendant les arrêts de traitement du patient en phase chronique de la maladie.

2 Permettre une repopulation par le virus majoritairement sauvage chez des patients en échec virologique :

Chez des personnes en échappement virologique, l'arrêt du traitement antirétroviral peut permettre de retrouver en partie du virus sauvage sensible aux traitements. Quelques études réalisées, certes avec (à chaque fois ?) un petit nombre de malades (entre 25 et 45), ont en effet permis de mesurer qu'après une période allant de 12 à 46 semaines d'interruption, entre 44% et 94% de la population virale résistant avait évolué vers du virus sauvage.

Les résultats de l'essai Gihart (ANRS 97) montrent qu'une interruption de traitement (8 semaines) précèdent le début d'une multithérapie de sauvetage (7 à 9 molécules) pour des patients en échec thérapeutique lourd (charge virale supérieure à 50 000 copies/ml, taux de CD4 inférieur à 200/mm³, et antériorité de traitements lourds avec plusieurs lignes thérapeutiques) pouvaient se traduire par un bien meilleur bénéfice du traitement. La supériorité d'efficacité de la gigathérapie après l'interruption de traitement s'est avérée tellement nette que pour des raisons éthiques, l'essai a été interrompu au bout de vingt semaines.

Il semble que cette capacité de réversion de virus mutant vers du virus sauvage pendant une interruption de traitement puisse être utilisée dans des cas d'échappement thérapeutique moins sévères que ceux présentés dans Gihart. Actuellement l'ANRS examine un protocole d'essai, présenté conjointement par deux équipes (P.M. Girard, Paris, H. St-Antoine, et P. Massip, Toulouse, H. Purpan), qui vise à évaluer l'intérêt d'un traitement de relais avec ou sans interruption chez des patients en échec virologique peu évolué. A suivre (ou "C'est à suivre" ?).

3 Epargne thérapeutique : limiter la toxicité liée au traitement :

En l'absence d'espoir d'éradication du virus avec les molécule dont nous disposons aujourd'hui d'une part, et en raison de leur toxicité avérée de l'autre, il semble raisonnable, voire vital, pour la qualité de vie des malades, d'envisager des interruptions de traitement pour certains d'entre eux. Du moins pour les malades qui, ayant obtenu sous thérapie antirétrovirale une bonne restauration immunitaire (CD4 supérieurs à 500/mm³) et une réplication virale sous contrôle (charge virale indétectable), souffrent aujourd'hui de lourds effets secondaires comme les lipodystrophies, certains troubles du métabolisme glucidique et lipidique, et des atteintes hépatiques et cardiovasculaires.

Dans ce domaine, il est envisagé plusieurs stratégies différentes d'arrêt de traitements, les traitements intermittents d'une part, les interruptions de traitement programmées avec ou sans stimulation immunitaire avant l'arrêt d'autre part. Les résultats de l'étude "7 jours avec 7 jours sans thérapie" d'A. Fauci présentés plus haut nous montraient que le traitement intermittent était une stratégie intéressante pour diminuer la quantité de molécules ingurgitée par les malades (épargne thérapeutique). Toutefois on peut légiti-



mement se demander si l'alternance d'une semaine avec traitement et d'une semaine sans n'est pas trop rapide pour réellement améliorer la qualité de vie des malades. En outre, cette étude n'avait inclus qu'un très petit nombre de personnes, par conséquent ses résultats restent à être confirmés par de plus grandes études. La plupart des études sur des interruptions intermittentes, dont celles que nous avons présentées plus haut, ont pour objet principal la stimulation de l'immunité spécifique du VIH.

L'essai Window (ANRS 106), toujours en cours d'inclusion (elles ont démarré en novembre 2001), propose de comparer deux bras, traitement continu versus traitement intermittent (8 semaines de traitement suivies de 8 semaines d'arrêt). Le but de l'essai est de valider ou non ce traitement intermittent qui permet 50% d'épargne thérapeutique, chez les patients sous antirétroviraux en succès virologique et immunitaire. En outre un des objectifs secondaires de l'essai est de comparer dans les deux bras l'incidence des effets indésirables, l'évolution des troubles métaboliques et morphologiques (lipodystrophie) et la qualité de vie.

Deux essais actuellement en cours proposent des arrêts de traitement précédés d'une période pendant laquelle différentes stratégies sont mises en œuvre pour tenter de stimuler l'immunité. La reprise du traitement est décidée en fonction de critères préétablis, c'est-à-dire la remontée de la charge virale au-delà d'un certain seuil, et la baisse du nombre de CD4.

Ils visent à évaluer dans quelle mesure ces stimulations immunitaires permettent de repousser le plus tard possible la reprise du traitement. Précisons que ces essais s'adressent à des patients bien contrôlés virologiquement, et avec une bonne restauration immunitaire (plus de 500 CD4 par mm³).

L'essai Intervac (ANRS 105) (inclusion depuis novembre 2001) propose de comparer deux stratégies d'arrêt de traitement précédés de trois "cycles" intermittents (1 mois d'arrêt suivi de 3 mois de traitement), visant à stimuler l'immunité spécifique du VIH. Dans le premier bras les cycles intermittents s'accompagnent de cures de peg-interféron, et dans l'autre non. Le critère principal d'évaluation est le nombre de personnes qui, après six mois d'arrêt de tout traitement, n'auront pas atteint le critère de reprise de traitement.

Par ailleurs Tilt 2 (Coordinateur C. Katlama, Medical Research British (?) Council) propose de comparer à un groupe témoin qui poursuit le traitement antirétroviral deux groupes d'arrêt. Dans l'un des deux groupes qui la suspension du traitement est précédée par deux cures d'interleukine 2 (un immunostimulant). Les critères d'évaluation de cet essai sont non seulement la baisse du taux de CD4 mais également les variations dans la manifestation des effets secondaires (cholestérol, lipodystrophies) et la qualité de vie.

Enfin, le dernier cas de figure que nous aborderons dans cet article concerne les interruptions de traitement sans stimulation d'aucune sorte de l'immunité chez des patients plus ou moins bien contrôlés virologiquement, mais avec une bonne restauration immunitaire. Un essai présenté par l'équipe de Parish MA à la 14^e conférence internationale sur le sida (Barcelone 2002) se proposait d'évaluer après l'arrêt des antirétroviraux chez 75 patients, les délais de reprise des traitements. La décision de reprise de traitement était prise par chaque médecin suivant les malades en arrêt sans que des critères immunologiques et virologiques aient été préalablement définis. Notons que les 75 patients avaient débuté leur traitement avec un nombre de CD4 élevé (médiane des CD4 : 426/mm³) et une charge virale basse (médiane de la charge virale : 27000 copies/ml). Au moment de l'arrêt du traitement la médiane des CD4 des malades était de 677/mm³ et celle de leur charge virale de 263 copies/ml. Dans un délai moyen de 30 semaines, 31% des patients ont repris leur traitement ; en revanche 52% d'entre eux étaient toujours en arrêt après 69 semaines de suivi. Une analyse plus poussée permet de dire que les facteurs permettant de prédire la reprise plus ou moins rapide du traitement sont les taux de CD4

avant le traitement et juste avant l'arrêt.

Une étude en cours d'approbation à l'ANRS se propose d'évaluer la proportion de patients dont le traitement antirétroviral a été instauré alors que leur taux de CD4 était supérieur ou égal à 350/mm³ et avec une charge virale inférieure à 50 000 copies/ml, qui peuvent interrompre leur traitement pendant un minimum d'un an. En outre l'objectif secondaire de cette étude est la recherche de facteurs permettant de prédire le délai de reprise de traitement.

► conclusion

Après une tentative de rappeler les quelques grandes étapes des thérapies anti-VIH et une longue énumération d'essais dont bon nombre sont encore en cours, avons-nous quelque certitude quant aux interruptions de traitement ?

Des certitudes non. Les études achevées ne sont pas d'assez grande envergure pour que l'on puisse généraliser leurs conclusions, par ailleurs parfois encourageantes. En ce qui concerne les larges études françaises dont nous avons parlé et celles actuellement en cours dans le reste du monde, nous ne connaissons pas leurs résultats avant deux ou trois ans.

Néanmoins, il est possible de livrer quelques éléments qui font, sinon consensus, du moins pas trop débat.

Jusqu'à présent, il apparaît que des interruptions de traitement menées dans de bonnes conditions de surveillance médicale peuvent être réalisées, sans risque de voir apparaître des virus résistants aux médicaments. Par ailleurs, si le virus était bien contrôlé par la thérapie antirétrovirale que l'on prenait avant l'interruption, il semble possible de réitérer la même combinaison de molécules à la reprise : elle aura, semble-t-il, le même effet sur le virus.

L'hypothèse du contrôle virologique par stimulation du système immunitaire à l'occasion de cycles de traitement intermittents n'est pas vérifiée.

Une interruption de traitement avant une thérapie de sauvetage pour des malades en échappement thérapeutique paraît améliorer considérablement les chances de succès.

Il semble que certains facteurs, notamment le nombre de cd4 présents lors du démarrage de la première thérapie antirétrovirale, pourraient être prédictif de la durée potentielle de l'interruption. Les études en cours devraient développer la connaissance de facteurs prédictifs qui permettraient de sélectionner une population de malades pour lesquels l'interruption de traitement serait une stratégie thérapeutique particulièrement viable.

Il apparaît envisageable de proposer une interruption à des malades réunissant deux caractéristiques : un virus bien contrôlé et un nombre de cd4 élevé. Ceci serait particulièrement approprié pour ceux qui souffrent de lourds effets secondaires liés à la thérapie antirétrovirale (lipodystrophie, trouble du métabolisme etc.). Invariablement, tous les articles publiés dans les revues des associations de malades et toutes les réunions publiques d'information portant sur les interruptions de traitement se concluent par la même mise en garde : il n'est pas indiqué d'interrompre son traitement en dehors d'un essai thérapeutique. De même, le petit chapitre consacré aux interruptions de traitement dans la dernière édition du rapport intitulé La prise en charge des personnes infectées par le VIH (sous la direction du Pr. Delfraissy, juillet 2002) commence par cette même mise en garde.

Cependant, si l'on souhaite malgré tout interrompre son traitement, il est fortement recommandé d'en parler avec son médecin. On peut d'ailleurs noter qu'après cette mise en garde, le rapport Delfraissy se poursuit en invitant les médecins à être à l'écoute de leurs malades qui souhaitent interrompre leur traitement, et détaille la meilleure manière de prendre en charge ces interruptions, ce qui constitue une indéniable et encourageante évolution dans l'attitude du corps médical.

tendance sciences & avenir





nouvelles molécules

L'histoire des traitements antirétroviraux a démarré en 1986/1987 avec l'AZT. Depuis la découverte de l'agent responsable de l'infection à VIH et donc pratiquement depuis le début de l'épidémie, cliniciens et chercheurs essaient de mettre au point des moyens de soigner les personnes atteintes. Cette histoire des traitements a connu bien des évolutions.

► équilibre

Depuis les premières molécules jusqu'aux trithérapies, cette aventure ressemble aujourd'hui à une sorte de course à l'échalote. Principal responsable : **le virus qui sait se défendre contre toutes les tentatives d'élimination**. Mais c'est oublier que, les traitements n'étant pas suffisants pour éliminer le virus, il a fallu trouver des stratégies qui permettent aujourd'hui de reculer le plus possible l'échéance fatale de la maladie, recherche qui a laissé **nombre de malades porteurs de virus devenus résistants**. Par ailleurs, la situation actuelle d'un traitement au long cours est fragile et dangereuse. L'observance plus ou moins grande de la thérapie prescrite conduit aussi certains malades à l'échec, les effets indésirables de ces traitements en sont certainement en

grande partie responsables. L'usage non encore totalement rationnel des antiviraux conduit certainement aussi à des échappements virologiques.

Pour toutes ces raisons, nous avons toujours besoin de nouveaux traitements. L'industrie a compris cela d'autant plus facilement qu'au prix où elle vend ses médicaments et compte tenu de la sévère concurrence que se livrent les différentes firmes, elle se montre toujours productrice de nouvelles idées et de produits innovants. Pour s'en convaincre, il suffit de voir **l'impressionnante liste de molécules à l'étude en 2002**, présentée dans le tableau ci-dessous.

Classes de médicaments connues antérieurement

inhibiteurs de la transcriptase inverse		Inhibiteurs de la protéase
Analogues nucléosidiques	Non nucléosidiques	
Emtricitabine (FTC)	Capravirine	atazanavir
Amdoxovir (DAPD)	DPC 083	tipranavir
D4C	DPC 961	mozanavir
ACH-126,443	TMC 125	TMC 114
BCH-10618	TMC 120	TMC 126
BCH-13520	Calanolide A	TMC 15
DPC 817	DABO	
	SJ-3366	
	HBV 1293	
	MIV-150	

Nouvelles classes de médicaments			
Inhibiteurs d'entrée			Inhibiteurs d'intégrase
Inhibiteurs d'attachement	Inhibiteurs de co-récepteurs	Inhibiteurs de fusion	
PRO 542	AMD-3100 SCH-C PRO 140 SCH-D UK-427,857	T-20 T-1249 d-peptides 5-helix	S-1360 Diketo Acid

Ce tableau montre que la recherche de nouveaux traitements est active. Mais il ne faut pas pour autant se leurrer avec un tableau aussi riche. Bon nombre de ces produits mettront encore de nombreuses années avant d'être disponibles en pharmacie. Certains ne verront d'ailleurs peut-être pas le jour. Mais d'autres sont déjà en essais de phase III et sont proches de la disponibilité pour tous.

► redoublement

Petit mémento plus précis sur certaines molécules. Parmi les classes de médicaments déjà connues :

- L'emricitabine fait partie des analogues nucléosidiques. Développé par la firme Triangle Pharmaceuticals et dénommé couramment FTC, c'est un produit comparable à la lamivudine. Dans les essais réalisés jusque-là, cette molécule se montre d'une efficacité assez importante pour un traitement en deux prises par jour. En dernière phase de développement, il sera prochainement commercialisé sous le nom de Coviracil®. À noter tout de même qu'il ne devrait pas être efficace chez les personnes dont le virus a acquis une résistance à la lamivudine (3TC).

- **L'amdoxovir** (DAPD) est aussi un analogue nucléosidique de la firme Triangle. Actif tant sur la réplication du VIH que du VHB, cette molécule a aussi un profil d'activité contre les virus résistants à l'AZT, au 3TC ainsi qu'aux analogues non nucléosidiques. De manière générale, l'amdoxovir se révèle plus ou moins actif dans bon nombre de schémas de virus résistants aux analogues nucléosidiques. Dans un essai conduit chez des personnes en échappement de traitements associant des analogues nucléosidiques, une baisse de 1,9 log de la charge virale a été obtenue en 15 jours en ajoutant l'amdoxovir aux traitements précédents.

- **Le TMC 125**, dont les premiers résultats nous avaient été présentés à Athènes (Conférence européenne sur les traitements, octobre 2001) est un nouvel inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) mis au point par une petite firme belge : Tibotec-Virco. Cette molécule a suivi pas mal d'essais dont les résultats ont été présentés au long de l'année 2002 et permettent de reconnaître ici un produit efficace et actif contre bon nombre de virus résistants, notamment à l'éfavirenz et à la névirapine.

- **Le DPC 083** est un INNTI de BMS. Les résultats des essais de phase II, proposés à des personnes en échappement d'un traitement comprenant un autre INNTI ou en traitement de première intention, montrent dans les deux cas des résultats encourageants, tant sur le plan virolo-

gique que sur celui de la tolérance du produit. Ces essais avaient aussi pour objet de déterminer les doses optimales. Ce produit devrait avoir une persistance suffisante dans le corps pour permettre une seule prise par jour. Essayé aussi chez des personnes en échappement, ce traitement s'est montré efficace chez un grand nombre d'entre elles.

- **L'atazanavir** est un inhibiteur de protéase en phase finale d'étude clinique. C'est donc un traitement qui devrait être bientôt sur le marché. Sa principale particularité, outre le fait d'être pris une seule fois par jour, est de ne pas perturber le métabolisme des graisses comme les autres inhibiteurs de protéase. Par ailleurs, il s'est montré extrêmement intéressant sur les virus résistants à ces mêmes antiprotéases et, a contrario, on a aussi constaté l'efficacité des autres inhibiteurs de protéase sur les virus résistants à l'atazanavir. Il s'agit donc probablement d'un des produits phares de l'année à venir. Les effets indésirables se sont donc révélés peu présents jusque-là. Une originalité : l'atazanavir provoque une hyperbilirubinémie grave chez 1% des personnes qui ont essayé ce produit, mais qui ne semble pas être associée à une toxicité hépatique.

- **Le Tipranavir** avance doucement. Cette molécule est dans les tuyaux depuis longtemps. Développé initialement par Pharmacia & Upjohn, il a ensuite été vendu à Boehringer Ingelheim. Ces derniers ont alors repris les études à la base et c'est seulement aujourd'hui qu'il semble enfin émerger. Il s'agit en fait d'un inhibiteur de protéase, assez original puisqu'il utilise des mécanismes nouveaux. Pris avec une dose booster de ritonavir, ce produit a subi déjà bon nombre d'essais dont certains chez des personnes ayant des virus fortement résistants aux antiprotéases (plus de 5 mutations). Il a montré la même efficacité sur des virus résistants aux antiprotéases que sur des virus sensibles à ces mêmes antiprotéases.

- **Le TMC 114** est l'antiprotéase de Tibotec-Virco. Cette molécule bénéficie d'un design particulièrement intéressant, puisqu'elle semble rester active dans les sites où elle se fixe, même en cas d'apparition de mutations. Comme beaucoup de médicaments de cette classe, son élimination est assez rapide, donc un traitement en plusieurs prises par jour. La présence de PolyEthylène Glycol (PEG) dans sa formulation est responsable de diarrhées à forte dose. Ces difficultés ont conduit à envisager une fois de plus l'usage du ritonavir comme booster pour améliorer la biodisponibilité du produit à des doses raisonnables.

► passage de classe

Les nouveautés concernent essentiellement deux classes de médicaments qui s'attaquent à deux nouvelles cibles et ce, selon des mécanismes différents :

1. Les inhibiteurs d'entrée sont des produits capables de s'opposer aux mécanismes que le virus utilise pour pénétrer dans les cellules qu'il espère infecter. Mais cette classe connaît de nombreuses pistes en cours d'étude, en particulier les inhibiteurs de co-récepteurs, ce qui nécessite quelques explications supplémentaires. En effet, **les cellules de l'immunité communiquent entre elles par des protéines particulières, baptisées chemokines**. Une cellule va libérer ce type de molécule qui sera captée par un récepteur approprié de la





membrane de ses voisines, réalisant ainsi une communication d'information entre elles. **Le virus de l'immuno-déficience humaine, quant à lui, utilise certains de ces récepteurs aux chemokines** comme co-récepteur pour pénétrer dans la cellule cible. Le procédé employé ici par les médicaments n'est pas de s'attaquer à une protéine du virus, mais de **se fixer sur les récepteurs aux chemokines**, afin que le virus ne puisse les employer. Evidemment, une des premières inquiétudes des chercheurs a été de savoir s'il n'y avait pas un risque de perturber des mécanismes naturels en opérant ainsi. Cette inquiétude est largement atténuée lorsqu'on sait qu'il existe des personnes qui vivent sans ces fameux récepteurs, sans que ça leur pose de problème particulier. Ainsi, dans les inhibiteurs d'entrée, on a :

- **Le T-20 et le T-1249** qui sont des inhibiteurs de fusion. Ils fonctionnent en bloquant le mécanisme d'accroche du virus sur ses cibles. Le T-20 a montré une efficacité particulièrement attendue chez les personnes en échappement ; il est encore en phase d'étude clinique, mais sera prochainement disponible, grâce au procédé des ATU. Les principaux essais de ce produit ont démontré chez des personnes fortement immunodéprimées (70 à 100 CD4 et une charge virale élevée, de plus de 5 log) des résultats encourageants. Le T-1249 est un autre produit, similaire, en phase de développement encore peu avancé. Il devrait se montrer plus efficace que son prédécesseur et devrait même rester actif contre des virus devenus résistants au T-20. Le problème principal de ces deux produits est d'être injectable. Il s'agit d'un mode d'administration fort peu confortable, qui devrait certainement limiter son usage aux personnes en situation difficile. Néanmoins, si leur emploi est délicat et compliqué, ces produits ont révélé jusque-là fort peu d'effets indésirables, principalement des douleurs au point d'injection.

- **Le SCH-C**, du laboratoire Schering Plough, est une molécule capable de se fixer sur les récepteurs aux chemokines CCR5 que le VIH utilise comme co-récepteur pour entrer dans la cellule hôte. En utilisant ce produit, on empêche la pénétration du virus car il ne trouve plus de ces co-récepteurs disponibles à la surface des cellules. Or ce mécanisme est incontournable. Le virus est donc ainsi bloqué à l'extérieur, où il ne peut survivre, ni surtout se reproduire. Les résultats du premier essai clinique de ce produit, effectué sur un tout petit nombre de personnes, sur une durée très courte (une semaine) et tant sur des personnes saines que sur des malades, a permis de démontrer l'intérêt de ce traitement, qui a été bien toléré jusque-là. Actuellement, ce produit est en phase II.

- **L'AMD-3100**. Les choses ne sont jamais simples avec le VIH et évidemment certaines souches virales n'utilisent pas le co-récepteur CCR5, mais un autre, le CXCR4. Aussi échappent-elles au traitement précédent. C'est pourquoi une équipe multinationale de chercheurs a-t-elle mis au point et testé cette molécule, antagoniste des récepteurs CXCR4. Il s'agit là aussi d'un petit essai auquel ont participé 40 personnes et qui a permis de démontrer l'intérêt de la méthode. Il reste encore beaucoup de travail en perspective pour arriver à votre pharmacie, mais il s'agit là vraiment de techniques totalement nouvelles.

2. Autre mécanisme : l'inhibition de l'intégrase.

L'intégrase est une protéine fabriquée par le virus, une fois qu'il a déjà pénétré la cellule prise pour cible. Le rôle de

cette protéine consiste à intégrer le brin d'ADN fabriqué par la transcriptase inverse dans celui de la cellule hôte, afin qu'elle se mette à produire de nouveaux virus. **Les inhibiteurs d'intégrase vont donc avoir un rôle un peu analogue à celui des antiprotéases**, c'est-à-dire de se fixer sur l'intégrase de manière à empêcher son fonctionnement. C'est un peu comme de mettre un chewing gum dans une serrure pour empêcher que la clé ne puisse y pénétrer. Les pistes existantes de ces molécules sont les suivantes :

- **Le S-1360** du laboratoire Shionogi. Le Japon se met ainsi dans la course aux antiviraux. Ils se sont associés au géant Glaxo pour la distribution du produit. Des essais préliminaires ont permis de démontrer l'efficacité du produit in vitro et concluent la partie pré-clinique, en donnant maintenant l'accès aux malades pour les essais cliniques.

- **Les acides Diketo** sont aussi une des pistes suivies pour leur effet anti-intégrase. C'est le laboratoire Merck qui a conduit les travaux expérimentaux sur ce produit. Néanmoins, il ne s'agit pour l'instant que de précurseurs à de nouvelles idées, car les chercheurs n'ont pas encore trouvé la molécule qui possède un profil pharmacocinétique utilisable pour en faire un médicament.

► c'est bien, mais

La recherche, comme on le voit, est fructueuse sur le terrain des antiviraux. Mais jusque-là, les pistes poursuivies ne font que produire des molécules capables de bloquer la multiplication du virus. **On peut se réjouir de savoir que la source de nouveaux produits ne semble pas tarie**, et espérer que, dans un proche avenir, on trouvera le moyen de contrecarrer le pouvoir extraordinaire d'adaptation du VIH, capable d'échapper aux traitements insuffisamment puissants. En revanche, **on ne tient pas encore la solution** qui permettra de se passer de traitement, c'est-à-dire conduisant à la guérison.



prodrogues

Bien comprendre le métabolisme des médicaments et les processus cellulaires qui les conditionnent est un préalable à l'élaboration des prodrogues : composés nécessitant une bio-transformation avant d'exercer un effet pharmacologique.

► définition

En anglais, le mot drug signifie d'abord un produit pharmaceutique, un médicament, ensuite seulement un narcotique, voire un stupéfiant, c'est-à-dire l'équivalent du mot français drogue, synonyme de stupéfiant. Suivant les cas, il s'agit de drogue douce ou de drogue dure. Il faut donc avancer prudemment lorsque l'on parle de prodrogue, traduction française du mot anglo-saxon prodrug (définition donnée par A. Albert en 1958).

Tout au long de cet article, **le mot prodrogue désignera tout composé destiné à l'usage thérapeutique qui doit subir une bio-transformation, après son administration à un organisme, pour que s'exerce une activité pharmacologique.** On modifie ainsi, non pas les propriétés pharmacodynamiques intrinsèques d'une molécule, mais ses propriétés pharmacocinétiques (ou même galéniques).

Prenons un exemple : nous avons tous pris de l'Aspégic®. Ce produit contient de l'acétylsalicylate de lysine. Dans l'organisme, après absorption de ce médicament, il se produit une scission en lysine et en acide acétylsalicylique. Celui-ci est rapidement absorbé et libère l'acide salicylique qui est le principe actif contre la douleur et la fièvre. Dans le cas de cette molécule, l'acétylsalicylate de

lysine en l'occurrence, **deux étapes sont nécessaires à la libération du principe actif.** L'Aspégic®, qui contient uniquement de l'acétylsalicylate de lysine, est une prodrogue.

Une prodrogue peut, comme nous venons de le voir, s'obtenir en liant une molécule active à un groupement temporaire, ce qui donne une nouvelle molécule moins active que le médicament d'origine, ou même inactive. La séparation doit se faire très vite et le groupement temporaire ne doit avoir, par lui-même, ni action pharmacologique ni toxicité.

De nombreuses situations nécessitent le recours aux prodrogues : passer de la formule liquide à la forme comprimé ou inversement, masquer une odeur ou une saveur, résister au milieu stomacal, aux enzymes hépatiques, passer la barrière intestinale, cutanée ou hémato-encéphalique, obtenir un effet retard. Il faut parfois aussi modifier le métabolisme et la répartition tissulaire pour diminuer la toxicité. Indépendamment de ce type de démarche, qui débouche sur des analogues simples d'une molécule connue dès le départ, **la recherche peut conduire à des structures nouvelles très différentes**, ayant simplement une probabilité d'activité thérapeutique voisine. Il faut expliquer tout ça !

► actions

Avant d'aller plus loin, il faut revenir sur le mécanisme d'action des analogues nucléosidiques sur la transcriptase inverse. Les molécules de cette classe n'ont aucune activité intrinsèque, **elles doivent être métabolisées préalablement en leurs dérivés triphosphatés correspondants, par des enzymes cellulaires** (thymidine kinase, nucléotidase etc.). Ils agiront ensuite de différentes manières sur la transcriptase inverse.



L'utilisation des analogues nucléosidiques se heurte à un certain nombre de limitations :

- **toxicité intracellulaire**,
- **émergence de résistances**,
- **pénétration** difficile derrière la barrière hémato-méningée,
- **excrétion** : ils sont éliminés rapidement, ils ont donc une demi-vie courte, ce qui implique une administration fréquente,
- la **métabolisation** en dérivés triphosphorylés indispensable. Cette dépendance constitue une limitation importante. L'activité de la thymidine kinase, par exemple, est dépendante du cycle cellulaire, donc inconstante. D'autres enzymes sont plus constantes. De plus les analogues nucléosidiques peuvent être de mauvais substrats pour les enzymes impliquées dans cette phosphorylation.

Pour améliorer l'efficacité thérapeutique des analogues nucléosidiques, il a été proposé l'utilisation des prodrogues nucléotidiques (pronucléotides).

Un analogue nucléosidique peut être considéré comme une prodrogue puisqu'il doit, pour devenir actif, être métabolisé en son dérivé triphosphorylé. L'administration directe de ces dérivés triphosphorylés ou de leurs précurseurs semblerait logique pour court-circuiter la limitation due à ces différentes étapes, en fait, leur pénétration dans la cellule est difficile et la présence de phosphatases dans les liquides biologiques, tels que le plasma, conduit à une rapide déphosphorylation.

► l'exemple du ténofovir

Pourquoi parler de prodrogues aujourd'hui, début 2003 ?

Un antirétroviral récent nous en donne l'occasion : le ténofovir. Le ténofovir, Viréad®, appartient à la classe des analogues nucléotidiques, c'est un nucléotide monophosphate stable, qui comporte un groupement phosphate dans sa structure moléculaire. **Il ne nécessite que deux phosphorylations pour être actif.** Il est ensuite transformé en métabolite actif par deux enzymes ou kinases présentes à la fois dans les lymphocytes T activés et dans les cellules au repos (lymphocytes T, macrophages, monocytes et cellules dendritiques). Le ténofovir est donc activé dans un grand nombre de cellules infectées (activées et au repos) et il ne subit pas l'effet limitant de la première phosphorylation.

Cette forme active, le ténofovir diphosphate, **a une demi-vie intra-cellulaire de 10 heures dans les cellules activées du sang périphérique.** Le ténofovir est le premier nucléotide inhibiteur de la transcriptase inverse mis sur le marché pour le traitement de l'infection par le VIH.

► stratégies

De nombreux groupes de recherche ont élaboré différentes stratégies, concernant un grand nombre d'agents thérapeutiques, **dans le but de se libérer des contraintes de leur utilisation** et ceci dans le cas des infections par le VIH et le VHB, lesquelles présentent certaines similitudes. En effet, elles ont toutes les deux une étape de transcription inverse dans leur cycle de répllication.

Ont aussi été étudiés des agents anti-herpétiques, pour aboutir à des formulations orales et de meilleure bio-disponibilité. On voit qu'il ne s'agit pas ici de contes de fées, mais de recherches souvent très longues avant de déboucher sur des progrès réels.

Il y a déjà plusieurs années, le TRT-5 avait rencontré le professeur Jean Louis Imbach de l'Université de Montpellier II. Il avait parlé des travaux réalisés dans son laboratoire, lesquels concernaient les prodrogues. Actuellement, le professeur C. Périgaud continue cette recherche dans le laboratoire de Chimie Bioorganique de l'Université de Montpellier II. Les thèses de doctorat ont pour sujets "Les prodrogues mononucléotides" en 1998, en 2002, les "Analogues nucléosidiques et une approche pronucléotide" ou encore "Chimiothérapies anti-VIH et anti-VHB et approche pronucléotide". Il semble que la voie vers des composés prometteurs soit ouverte. Le relais pour prolonger le développement de ces molécules doit se faire au niveau de l'industrie et éviter que ces travaux ne soient inutiles ! **On peut s'étonner du peu d'empressement des firmes pharmaceutiques à prendre en charge le parcours terminal.**

Des essais sont en cours pour évaluer le GW 433908, une prodrogue de l'antiprotéase Amprénavir. A suivre.

*Des mots de ce texte semblent difficiles à comprendre. Ils sont expliqués dans le glossaire d'Act Up. En voici certains pour faciliter la lecture de ce texte ardu. Pharmacologie, pharmacocinétique, nucléoside, nucléotide, enzymes, kinases.....

contraception



La contraception des femmes séropositives est souvent source d'étonnement. Il n'en reste pas moins que le contrôle de la reproduction, le désir ou le risque de grossesse selon les cas, conduit les femmes, séropositives et séronégatives, à faire des choix qui peuvent, suivant leur mode de vie, leur environnement et la connaissance qu'elles ont des moyens actuels de contraception, leur permettre de mieux maîtriser leur avenir.

La recherche a avancé ; aujourd'hui, la palette des outils contraceptifs propose un large choix aux femmes. Bien entendu, le préservatif est le moyen contraceptif qui doit être proposé en priorité aux femmes, car il protège en même temps des maladies sexuellement transmissibles et du VIH. Les moyens contraceptifs actuels, accessibles en France vous sont présentés ici.

► la contraception physique

***Le préservatif masculin.** C'est la référence, il protège du VIH et aussi des MST (syphilis, candidose, trichomonas, gonocoque, herpès, etc.).

***Le préservatif féminin.** Il demande une bonne connaissance de son propre corps et de l'usage de celui-ci. Il est d'accès difficile en raison du manque de points de vente et de son prix prohibitif.

***La stérilisation tubaire.** Autorisée en France depuis seulement 2001. C'est la ligature des trompes, elle nécessite une intervention chirurgicale et a un caractère irréversible. Il faut une confirmation écrite de la personne après un délai de réflexion de 4 mois.

***Les spermicides** (nonoxynol-9 et chlorure de benzalkonium). Ils sont peu efficaces comme contraceptifs. In vitro, ils ont une activité contre certaines bactéries et le VIH, mais cette activité n'a pas encore été démontrée chez l'homme ou la femme. Ils peuvent être à l'origine d'ulcérations vaginales, sources possibles d'infections. Un travail long et important pour la mise au point de nouvelles molécules et leur validation par des essais reste à faire.

***Le stérilet.** Aussi efficace que les pilules œstro-progestatives, contre-indiqué en cas d'infection vaginale, il est peu utilisé par les femmes séropositives, à cause de risque d'infection.

► la contraception hormonale

La contraception hormonale, peut exister sous plusieurs formes ; soit les pilules œstro-progestatives*, soit les progestatifs* purs par voie orale, intramusculaire, intra-utérine ou par implant. Plusieurs études ont évalué ce mode de contraception pour savoir s'il y avait un risque augmenté de transmission du VIH par modification du pH vaginal*, de la glaire cervicale ou du col de l'utérus. D'une façon générale, il n'a pas été constaté que la contraception hormonale modifie le risque théorique de contamination, mais elle reste clairement associée à une moindre utilisation du préservatif. Les pilules œstro-progestatives sont les plus utilisées en France. Elles sont contre-indiquées si le cholestérol et les triglycérides sont élevés, de plus des interactions existent avec les antirétroviraux (antiprotéases et analogues non nucléosidiques). Il y a peu de contre-indications en cas de coinfection par le VHB et le VHC, mais cela reflète l'absence de connaissances sur le sujet.



***La contraception hormonale d'urgence**, comme son nom l'indique, ne peut en aucun cas être considérée comme une contraception efficace au long cours. Elle peut être œstro-progestative ou progestative pure, prise dans les 72 heures qui suivent l'oubli de la pilule ou un rapport non protégé. Ex : Norlevo® (pilule pour les mineures). Quelques exemples de contraceptifs hormonaux.

Œstroprogestatifs combinés.

Minidosés (0,04 mg d'ethinylœstradiol) : Minidril®, Varnoline®, Adepal®, Miniphase®, Trinordiol®.

Normodosés (0,5 mg d'ethinylœstradiol) : Stédiril®
Progestatifs seuls.

Microdosés en continu, par voie buccale : Milligynon®, par injection : Depo Provera® et en implants : Implanon®.

► l'implant contraceptif

***L'implant contraceptif** (Implanon®) est basé sur le blocage de l'ovulation, c'est un progestatif pur. Il est commercialisé en France depuis 2001, c'est un petit bâtonnet long de 4 centimètres, et moins épais qu'une allumette. Une fois implanté, il va diffuser progressivement la dose d'hormone nécessaire à l'inhibition de l'ovulation pendant une durée de 3 ans. Il est prescrit comme la pilule, au cours d'une simple consultation. Il doit être posé par un gynécologue ou par un médecin généraliste habitué à ce genre de petite intervention, soit entre le 1^{er} et le 5^{ème} jour des règles, soit directement après une IVG ou encore entre le 21^{ème} et le 28^{ème} jour suivant un accouchement (sauf en cas d'allaitement). Avec une petite anesthésie, on le glisse sous la peau à la face interne du bras, il est invisible à l'œil nu; parfois il se produit un léger hématome qui disparaît très vite. Il peut être extrait, à la demande, avant l'échéance de 3 ans, et la femme redevient féconde au cycle suivant.

Avantages : c'est un progrès pour les femmes qui ont du mal à prendre leur pilule très régulièrement, tous les jours, à la même heure. Financièrement il n'est pas plus cher (prix 140 €, remboursé à 65 %). Le taux d'efficacité est aussi bon que celui des pilules œstro-progestatives, supérieur à celui des micro-pilules progestatives qui doivent être prises de façon très rigoureuse. L'implant progestatif peut être utilisé dans la plupart des contre-indications métaboliques (hypercholestérol, diabète, tabagisme...). Interactions possibles avec les barbituriques, la rifabutine, la troglitazone... Il permet à la femme d'être totalement maîtresse du problème de la grossesse, ce choix supplémentaire comme mode de contraception n'a pas à être motivé d'une manière quelconque, il leur appartient en toute liberté.

Inconvénients : l'implant peut être à l'origine de certains effets indésirables, comme une irrégularité des cycles, des saignements en dehors des règles, voire même une disparition de celles-ci. Toutes modifications parfois stressantes et plus ou moins mal vécues. Il suffit, alors, d'enlever l'implant.

► glossaire

- Gonades. Glandes génitales (testicules chez l'homme, ovaires chez la femme).

- Gonadotrophines. Terme pour désigner un groupe d'hormones dotées d'un pouvoir stimulant sur les glandes génitales (ovaires et testicules).

- Gonadotrophines hypophysaires, secrétées par le lobe antérieur de l'hypophyse, ce sont la FSH (hormone folliculostimulante, produite en permanence chez la femme, de façon cyclique chez l'homme), et la LH, hormone lutéinisante.

- Gonadotrophine chorionique, HCG (human chorionic gonadotrophine) secrétée par le cytotrophoblaste, ayant une activité de type LH. Elle est composée de 2 fractions _ et _ HCG. Elle peut être dosée en cas de grossesse dès les premiers jours de fécondation.

- Œstrus. Ensemble de phénomènes hormonaux se produisant au moment de l'ovulation et préjudicant à la fécondation.

- Œstrogènes. Groupe d'hormones naturelles (dont l'œstrone et la folliculine) synthétisées chez la femme dans les follicules ovariens et le placenta pendant la grossesse. On appelle œstrogène toute hormone capable d'induire l'œstrus. Ils sont utilisés en association avec les progestatifs pour inhiber l'ovulation, parfois aussi dans certains troubles menstruels.

- Œstroprogestatifs (contraceptifs oraux). Ensemble des substances hormonales administrées par voie orale destinées à faire obstacle chez la femme aux conditions nécessaires à la fécondation, c'est à dire sécrétion de la glaire cervicale, ovulation et transformation de la muqueuse utérine. Ils sont souvent composés d'une association d'œstrogènes et de progestatifs de synthèse.

- Ovulation. Rupture du follicule de Graaf, arrivé à maturité, avec libération de l'ovule devenu apte à s'unir avec un spermatozoïde.

- Progestérone. Principale hormone produite en grande quantité par le corps jaune pendant la deuxième partie du cycle ovarien et par le placenta pendant la grossesse.

- Progestatifs. Se dit de toute hormone ayant la même action que la progestérone, hormone naturelle, ils ont donc une activité proche de celle du corps jaune sur la muqueuse utérine. En association avec les œstrogènes, ils peuvent inhiber l'ovulation.

- Lutéinisation. Transformation du follicule ovarien rompu en corps jaune, ainsi appelé parce que les cellules lutéiniques qui constituent son enveloppe sont ocre pâle.

- Corps jaune. Glande endocrine, temporaire et cyclique, développée après l'ovulation, sécrétant de la progestérone. En l'absence de fécondation, le corps jaune disparaît à la menstruation suivante, début d'un nouveau cycle. Si l'œuf fécondé fait sa nidation, il persiste pendant les 2 ou 3 premiers mois de la grossesse.

manipulation, sciences et médias

Vous ne saviez pas ? Le sida sera bientôt vaincu ! A quoi bon se casser la tête en recherches compliquées et se lamenter sur les pénibles effets indésirables des antiviraux, la radio (France Inter, 7h – 9h) l'a annoncé ce matin du vendredi 27 septembre 2002, la fin du cauchemar est pour bientôt !

Incrédules, vous vous êtes sans doute précipité ce matin-là dans le premier kiosque à journaux pour vérifier si vous n'aviez pas rêvé. Et quelle ne fut pas votre surprise de découvrir sur une pleine page (Libération 27/09/2002) la belle, la merveilleuse nouvelle !

Le cœur léger, vous avez dévalisé la boulangerie de ses croissants pour faire le plus beau petit déjeuner depuis bien longtemps. Une fois à la maison, vous avez regardé d'un air mauvais vos immondes gélules antivirales du matin. Pour un peu, elles seraient passées tout droit à la poubelle... mais un vieux réflexe, tout de même... Bon, il faut lire ça. « ... Les scientifiques attribuaient aux défensines des effets contre l'herpès ou la grippe. Mais c'est la première fois que ces molécules dévoilent leur combat contre le virus du sida... » On a des alliés dans la place ? « ... Depuis une quinzaine d'années, les chercheurs les soupçonnaient d'empêcher la multiplication du virus du sida chez quelques patients, baptisés "survivants à long terme" ». Quinze ans, ils ont mis le temps, mais bon, on y est ! « ... En attendant, ils appelaient ces molécules les CAF. David Ho et son équipe du Centre de recherche Aaron-Diamond sur le sida à New York viennent de réussir à les identifier et savent maintenant qui elles sont. Ils ouvrent ainsi une voie thérapeutique entièrement nouvelle. » Génial !

On se serait cru un jour de printemps. Et vous vous êtes sans doute rendu au travail avec une telle impression de bonheur que personne ne vous a reconnu. Il y en a même un qui vous a demandé si vous aviez gagné le gros lot. "Mieux que ça !" avez-vous répondu...

A la pause vous avez poursuivi la lecture. C'était plein de batailles et de valeureux combats. On se serait cru dans une épopée mythique. Le combat des preux chevaliers, "de vieilles connaissances, les alpha-défensines mobilisées dans la lutte antibactérienne, ces molécules qui montent en première ligne lorsque le corps est agressé" qui, vaillamment " bloquent le virus le temps de laisser au système immunitaire la possibilité de mettre en place une défense plus ciblée ". Et quelle humilité, quelle modestie, car " c'est la première fois que les défensines dévoilent leur combat contre le virus du sida ".

La sonnerie du téléphone a interrompu un peu le bruit des batailles, le café de la pause a refroidi, la ferveur du texte aussi : " ... Les chercheurs devront aller plus loin s'ils veulent reproduire chez tous les malades ce qui se passe chez les survivants à long terme. Un médicament ne verra pas le jour avant plusieurs années. "Actuellement, les antiviraux détruisent le virus", rappelle Michel Kazatchkine. " Mais les chercheurs ont maintenant entre leurs mains un nouveau concept de traitement contre le sida... ". Zut ! avec tout ça, j'ai oublié mes médicaments à la maison, avez-vous soudain pensé.

Et puis, comme un feu de paille, la nouvelle s'est apaisée comme elle est apparue. A midi la radio l'avait oubliée, pas un mot au " 20 heures ", plus rien le lendemain.

► savoir raison garder

Reprenons un peu l'histoire comme elle aurait pu se dérouler à la rédaction d'un média, dans le bureau du (ou de la) spécialiste des questions médicales, un profession-

nel du journalisme, en principe, disposant pour le moins des mêmes sources d'information que celles dont nous, militants bénévoles, disposons à Act Up ce même jour. En trois clics de souris, la toile mondiale révélait ce matin-là un peu plus du conte de fées.

La revue "Science" avait publié mercredi 25 septembre le boulot de David Ho. Un texte un peu imbuvable pour qui n'est pas spécialiste. La presse américaine s'en est aussitôt saisie et a interrogé son auteur. Ainsi, on a pu lire jeudi dans les journaux américains l'annonce fracassante, telle qu'elle fut reprise vendredi dans la presse française, agrémentée également de l'interview du brillant chercheur qui déclare: "Les alpha défensines sont promises à devenir un additif à l'arsenal des traitements contre le VIH". Il ajoute que les chercheurs de son centre "sont en train de poursuivre de nouvelles approches thérapeutiques basées sur les données publiées aujourd'hui".

En creusant un peu plus, on trouve aussi des interviews des collaborateurs, à l'esprit peut-être moins triomphalistes, moins stratèges aussi: "En comprenant comment le système immunitaire de certaines personnes est capable de contrôler l'infection à VIH, nous devrions être capables de développer de nouveaux traitements qui tirent profit de ce phénomène" (Dr Linqi Zhang de l'ADARC, l'un des auteurs de la découverte).

Mais il est temps de revenir à la raison. Le lendemain, vendredi, aux Etats Unis, David Ho, certainement satisfait de son effet médiatique, répond aux questions de la presse spécialisée. Il s'adresse donc au monde de la recherche: "Nous sommes très gratifiés d'aider ainsi à résoudre le mystère qui entoure les CAF" (CAF = CD8 Antiviral Factor). Il ajoute que les chercheurs ne comprennent pas comment les défensines agissent contre le VIH et il est encore incertain qu'elles puissent être utilisées comme médicament. "Il n'est pas encore clair qu'on puisse transformer cette découverte en thérapeutique utile" dit encore Ho. Il ajoute que la molécule est très grosse et que les chercheurs tentent de mettre au point une version réduite qui pourrait être utilisée plus facilement contre le VIH.

► éradiquer le virus ?

En bons journalistes bénévoles que nous sommes, nous avons aussi nos connaissances. Et d'ailleurs qui ne se souvient pas que David Ho est le sémillant patron du prestigieux "Aaron Diamond Aids Research Center" (ADARC) de New York ? Le genre smoking-nœud-papillon dans les conférences internationales, qui donne toujours l'impression de monter sur la scène du festival de Cannes pour y recevoir sa palme d'or. C'est aussi celui qui, il y a quelques années, a annoncé que les trithérapies étaient capables d'éradiquer le virus et qui, quelques temps après et beaucoup de critiques plus loin, a annoncé que c'était toujours vrai mais qu'il faudrait quelques 70 ans d'antiviraux pour y arriver. Or le "Aaron Diamond Aids Research Center", comme beaucoup de centres de recherche américains, a besoin de beaucoup d'argent et il lui faut régulièrement collecter des fonds: on est dans un système libéral, et comme on ne prête qu'aux riches, il est nécessaire de redorer son blason... D'autant plus que depuis quelque temps, malgré les effets de barrage, la rumeur dit que la pointe de la recherche VIH est plutôt en Europe. Bon les

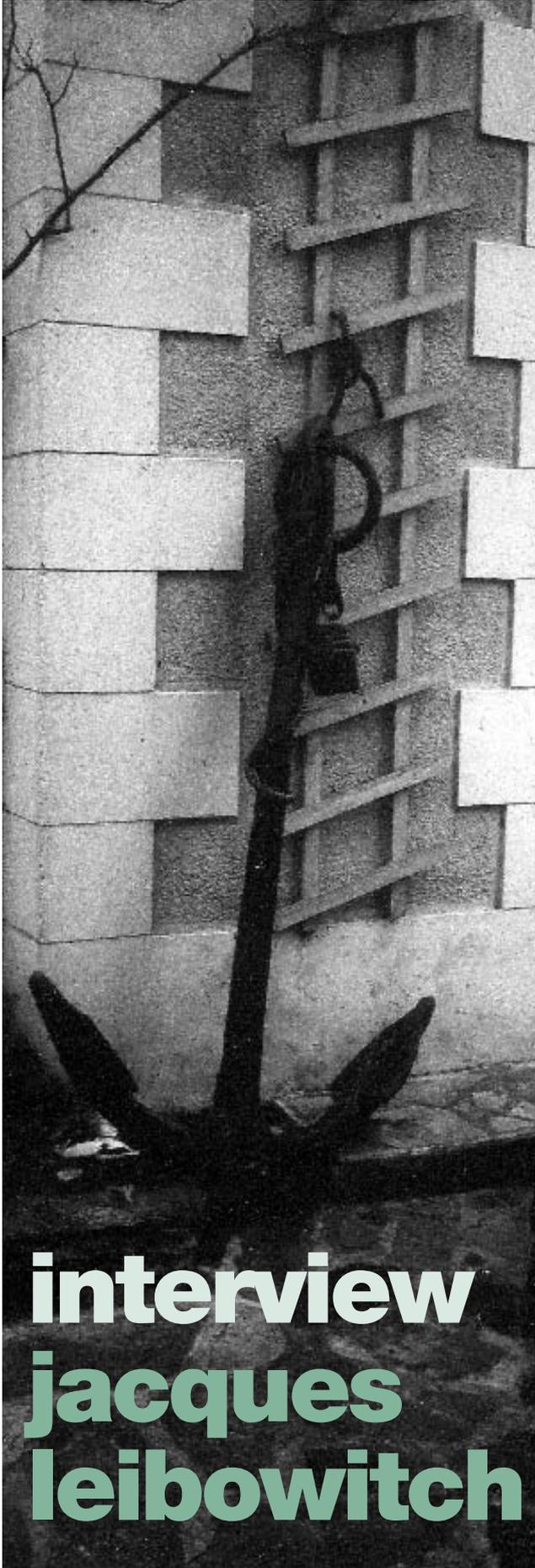
rumeurs... et les jalousies... ne sont pas toujours bonnes conseillères. Mais les rumeurs alimentent bien la frénésie boursière, alors...

► médias sans honte

Alors, peut-on en vouloir à David Ho de faire marcher sa boutique ? C'est un débat idéologique que nous laisserons pour une autre fois. D'autant plus qu'il n'a pas fallu beaucoup de temps entre cette annonce et le début de la controverse, amenée par de nombreuses critiques émanant d'autres chercheurs. Mais que penser de l'attitude des médias ? Le petit scénario proposé en tête de cet article n'est-il pas en passe de se reproduire régulièrement, environ quatre fois par an, à chaque occasion où une équipe de recherche a quelque besoin de faire sa publicité, et que simultanément un journaliste en quête de notoriété a convaincu son rédacteur en chef avide de scoop qu'il tient LA découverte du siècle ? Seulement, la différence entre l'annonce fracassante de la découverte d'un prototype génial et jusque-là tenu secret de la voiture à moteur à eau et le genre d'information telle qu'elle fut traitée ce 27 septembre n'a pas les mêmes conséquences. Il y a un risque qui n'est pas le même: d'un côté quelques pédégés amateurs de bonnes sauces et de bons vins risquent l'infarctus, de l'autre, des milliers de séropositifs parmi lesquels quelques-uns, qui ont appris la veille que leur vie venait de basculer, se mettent à rêver un temps, avant de retomber lourdement dans la réalité du quotidien des antiviraux qui, malgré tout, existent et sauvent des vies avec leurs inévitables effets indésirables, diarrhées, nausées, lipodystrophies, neuropathies... dont aucun journaliste ne parle jamais ou tout au plus lorsque c'est très loin, en Afrique, en Thaïlande, hors d'atteinte, là où d'ailleurs il n'y a pas d'antiviraux, là où la mort rôde et fait frissonner le téléspectateur repu et rassuré d'habiter dans un pays si bien tenu... Et le journaliste, fier de son coup, s'en va le lendemain en quête du prochain scoop qui fera bientôt de lui la future vedette du petit écran. Est-ce la honte du journaliste que l'aveuglement béat a inévitablement fait tomber dans le panneau, ou est-ce l'espoir du rédacteur en chef de pouvoir compter une fois de plus sur la courte mémoire de ses lecteurs, toujours est-il qu'on n'a jamais vu ce genre de nouvelle suivie d'un approfondissement ou d'une rectification ramenant à leur juste valeur les propos triomphalistes du début. Pas même un mot d'excuse.

► série harlequin

Mais il nous faut ici tout de même remercier les médias de nous apporter de temps en temps un instant de bonheur, comme dans ces romans de science-fiction d'autrefois où l'an 2000 était décrit comme devant être si merveilleux. Heureusement, la presse sait faire rêver: un beau titre, une belle photo, quelques propos ronflants sont plus faciles à produire et attirent mieux le chaland qu'un dossier sur la difficulté de vivre le sida à notre porte. Ah, encore un dernier mot: n'oubliez pas de prendre en compte que cet article est décidément vraiment totalement excessif.



interview jacques leibowitch

Lipodystrophie : cette appellation recouvre plusieurs syndromes différents, pouvant s'associer, correspondant à des troubles du métabolisme des graisses. La lipoatrophie est la perte de masse grasseuse, affectant particulièrement le visage, les membres supérieurs et inférieurs, les fesses. La lipohypertrophie est une obésité tronculaire avec graisse périviscérale, une hypertrophie mammaire ou une masse grasseuse au niveau de la nuque (bosse de bison). La dyslipidémie, anomalie des lipides sanguins, est parfois incluse, à tort, dans le terme de lipodystrophie. Elle est mise en évidence par le bilan lipidique avec dosage du cholestérol et des triglycérides dans le sang. Nous avons rencontré le Professeur Jacques Leibowitch sur ce sujet, à l'Hôpital Raymond Poincaré de Garches. Entretien.

Protocoles : vous avez été associé récemment à une publication qui soulève l'hypothèse que le VIH pourrait infecter les adipocytes, ces cellules qui stockent la graisse du corps. Pouvez-vous nous expliquer cette découverte et ses conséquences sur la prise en charge de l'infection à VIH ?

Jacques Leibowitch : Nous travaillons avec les fondamentalistes de Cochin depuis 1999. Chez eux, dans l'équipe d'Axel Kahn, un groupe, Uriel Hazan et France Piétri-Rouxel, faisait des travaux in vitro sur le tissu grasseux et l'infection à VIH en laboratoire. Cela ne nous intéressait que marginalement. Et puis ce travail a finalement été convaincant en montrant que le tissu adipeux était infectable par le VIH in vitro. Elles ont

réussi à infecter le tissu adipeux en laboratoire. Ces chercheuses ont publié un article en août dernier montrant que, dans des conditions de laboratoire expérimental, il y avait toutes les raisons pour que le VIH puisse infecter les cellules graisseuses, les adipocytes. Plus précisément les pré-adipocytes, et non pas les adipocytes eux-mêmes parce que l'on ne peut pas les mettre en culture dans des conditions ordinaires.

Il y avait donc ce résultat de laboratoire d'un côté, mais surtout les lipodystrophies de l'autre. En effet, la lipodystrophie serait à la limite acceptable si ce n'était qu'une séquelle, et encore provisoire, d'un traitement curatif du VIH. Mais à partir du moment où le traitement n'est pas définitif, et que, qui plus est, les gens sont jeunes, cela devient un vrai problème. Voilà le contexte dans lequel je me suis intéressé à la clinique du gras et son rapport avec le VIH.

Tout ce qui touche de près ou de loin aux lipodystrophies nous intéresse. C'est la raison pour laquelle on a prêté l'oreille à ces travaux sur le tissu graisseux. En effet, je ne m'intéresse pas toujours à ce que font et trouvent les fondamentalistes. Depuis vingt ans, il y a eu beaucoup d'exemples de découvertes sur telle ou telle cellule qui n'ont pas donné de suite en clinique. Un chercheur fondamentaliste produit des phénomènes avec des cellules, mais on reste assez loin de nos affaires.

Au départ, l'annonce de l'infectabilité des adipocytes par le VIH ne m'avait pas beaucoup ému. Ce sont Uriel Hazan et France Piétri-Rouxel qui ont vraiment insisté pour avoir des échantillons de tissu gras de gens qui étaient en réparation plastique à cause d'une lipodystrophie. On a donc étudié des personnes particulièrement atteintes, sept personnes, qui ont eu des auto-transplants graisseux pour réparer leur lipodystrophie, selon la technique dite de Colman.

Or, elles ont trouvé dans cette graisse prélevée pour la transplantation, un peu plus d'ARN VIH que ne l'aurait voulu la présence de lymphocytes. Il semblait y avoir quelque chose, comme s'il y avait une mine de VIH dans un dépôt. Mais c'est un résultat de fondamentalistes, non pas de cliniciens.

Mon équipe a donc repris le sujet et est en train de refaire les manipulations de laboratoire, en collaboration avec ces chercheuses. S'il est vrai qu'il y a autant de VIH qu'elles en ont trouvé, alors la graisse devient un stock très important, puisqu'il y a 50 ou 100 fois plus de graisse que de lymphocytes chez n'importe qui. S'il y a autant de VIH dans les adipocytes que dans les lymphocytes, la graisse devient alors la caverne d'Ali Baba du VIH. On est en train de le vérifier, mais il est encore trop tôt pour que je dise si c'est cela ou non.

Notre intérêt pour la graisse est un peu différent, il est lié aux lipodystrophies. En effet, la lipodystrophie est un événement majeur des traitements antiviраux. Ce qui est sûr, c'est que, sans le traitement, il n'y a pas de lipodystrophie. Les gens qui disent qu'il y a des lipodystrophies spontanées dans l'infection à VIH se trompent, ce n'est pas vrai. Du temps où il n'y avait pas de traitements, l'évolution spontanée de la maladie ne produisait pas de lipodystrophie. Tous les arguments sont réunis pour dire qu'il n'y a pas de lipodystrophies de ce type avant l'arrivée des anti-

viраux. La lipodystrophie n'aurait donc pas besoin du VIH pour advenir, mais des antiviраux. Pourtant, on ne peut pas jurer que le VIH ne soit pas dans le coup puisque l'on n'a jamais donné des antiviраux pendant aussi longtemps à qui que se soit, pas même à des lapins. Autrement dit, il n'y a pas de groupe contrôle chez les humains qui permettrait de dire que ce sont les médicaments seuls qui provoquent la lipodystrophie ou l'association VIH / médicaments. Évidemment, on n'aura jamais ce groupe témoin. Par conséquent, on ne sait toujours pas si la présence du VIH n'a pas une influence dans la survenue des lipodystrophies.

En logique formelle, on ne peut pas exclure que le VIH n'ait pas un rôle puisque que l'on n'a pas montré le contraire. Toutefois, si le VIH a un rôle, il n'est pas l'unique facteur puisque seul, sans les antiviраux, on n'observe pas de lipodystrophie. C'est ce qu'ont établi les observations des dix premières années de l'épidémie. Il n'empêche que l'on ne peut pas jurer que le VIH et les antiviраux, ensemble n'ont pas un effet, et par conséquent les deux à la fois, dans le gras, peuvent peut-être produire quelque chose de particulier.

Protocoles : avant les traitements il y avait tout de même des personnes atteintes par le VIH qui étaient affectées par la cachexie. Ne peut-on tout de même pas supposer qu'il y avait de la lipodystrophie là-dedans ?

Jacques Leibowitch : Pas du tout ! Et si je vous dis cela de façon aussi péremptoire, croyez bien que c'est appuyé sur l'observation : la lipodystrophie touche le tissu graisseux. Lorsque l'on fait des scanners et des IRM, que l'on coupe le corps de façon virtuelle, en regardant quelle est la part de l'amincissement qui revient à la perte de tissu graisseux et celle qui revient au tissu musculaire, aucune discussion n'est permise. Dans la lipodystrophie, c'est bien le tissu graisseux qui part. Or, dans la cachexie qui était autrefois très fréquente, c'était le tissu musculaire qui disparaissait. Quand on est mince, il y a plusieurs raisons. Entre la lipodystrophie et la cachexie, il n'y a pratiquement pas de chevauchement : la cachexie, le wasting syndrom, n'a rien à voir avec la lipodystrophie. Il y a peut-être des similitudes d'aspect, mais aucune ressemblance sur le plan de la physiopathologie, de l'anatomie et de la chimie. La lipodystrophie est un événement iatrogène (NdIR : provoqué par la médecine, suite à des traitements prescrits) qui n'arrive que chez des personnes porteuses de virus. Je ne peux donc pas exclure qu'il n'y ait pas une partie de virus qui soit en cause. D'autant plus que l'infection à VIH, même traitée, n'est pas guérie. On sait bien qu'il reste des bouts de virus par-ci par-là, ou plus précisément, qu'il demeure une activité virale, puisque dès que l'on arrête le traitement, le virus recommence à se multiplier. Et cela repart en flèche en quinze jours. Par conséquent, même sous traitement, le virus est présent en permanence et on est absolument certain que des foyers restent toujours actifs, à faible activité peut-être, mais bien présents. Il y a donc du VIH actif chez des personnes traitées. Serait-il dans le gras alors ? C'est pour cela que chercher du virus dans la graisse est une recherche pertinente, et c'est pour cela que l'on y est encore.

Rechercher la présence de VIH dans le gras revient à se

poser la question de l'existence d'un réservoir VIH supplémentaire. C'est ce qui nous est apparu en août dernier quand Uriel Hazan et France Piétri-Rouxel nous ont montré leurs résultats. Je me suis intéressé à leur travail et leurs résultats sont très importants. Ce sont elles qui montrent que le gras n'est pas un réservoir, mais un hangar. Du moins c'est ce que suggèrent leurs résultats. Cela nous a semblé très important, et par conséquent on s'est mis à chercher aussi. La première hypothèse est intéressante, mais il ne s'agira que d'un réservoir de plus. Par contre, si c'est un hangar, c'est une autre affaire. Cela voudrait dire que le VIH aurait dans le gras des conditions de résidence et peut-être de reproduction particulièrement favorable, à un endroit où l'on n'a jamais regardé si les traitements étaient efficaces. Par conséquent, s'il est vrai et vérifié que le tissu grasseux est un réservoir de virus, ni modéré, ni modeste, ni minime, mais plutôt un stock important comme le suggèrent les premiers résultats, alors une quantité de questions subsidiaires se posent.

Ce qui m'intéresse dans cette affaire, c'est que nos travaux ne sont pas terminés, mieux, c'est du "work in progress". Ce que l'on a fait jusqu'ici, ce n'est déjà pas si mal, mais la recherche n'est pas finie. Par conséquent tout ce qui relance la question, qui ouvre à nouveau le champ de la recherche et qui remet sur le chantier la question de l'infection à VIH est biologiquement et politiquement correct. L'expérience que l'on a depuis treize ans nous montre que l'on ne guérit pas du VIH. S'il y avait du VIH dans le gras en quantité substantielle, cela donnerait à la lipodystrophie de la légitimité virologique. Pour l'instant ce n'est qu'un dommage médicamenteux.

Je remarque la discrétion de la recherche sur le sujet de la lipodystrophie. Ce n'est pas anodin. Dans l'histoire de la pharmacie industrielle, les effets secondaires des médicaments ne sont pas la source d'une recherche intensive, et c'est tout à fait naturel. Un laboratoire n'a en effet aucune raison de consacrer des milliards de dollars à expliquer pourquoi un médicament est toxique. Il vaut mieux pour eux en trouver un autre qui ne le soit pas. Par conséquent, le prix à payer pour trouver la cause de la toxicité d'un médicament est dissuasif, comparé à l'espoir et au désir de trouver une autre molécule.

La lipodystrophie est d'origine médicamenteuse et c'est pourquoi il ne faut pas espérer que l'on ait un jour l'explication. Tout le monde espère trouver une combinaison de molécules qui n'aura pas d'effet lipodystrophiant, sachant par ailleurs que personne n'a les moyens de prédire si telle ou telle combinaison sera plus ou moins lipodystrophiante avant d'en avoir observé les effets.

Sur ce sujet, la recherche fondamentale qui, en France, est financée par l'ANRS, n'a pas beaucoup d'argent. Autrement dit, il n'y a pas assez d'entrain sur le sujet pour rechercher les causes de la toxicité médicamenteuse. Ce type de recherche est très intéressante sur le plan de la recherche fondamentale, mais pas motivante sur le plan médical et industriel. S'il y avait du VIH dans le gras, cela changerait radicalement la question et donnerait de la noblesse à cet effet désagréable des médicaments. La lipodystrophie serait « anoblée » par la présence de virus dans le tissu cible. Voilà pourquoi il est intéressant de se

poser la question de savoir si, oui ou non, il y a du VIH dans le gras. Il va de soit que s'il n'y a que des traces de VIH, on arrêtera. Il s'agira alors d'un réservoir de plus, moins percutant qu'un hangar. Démontrer l'inféctabilité du gras par le VIH n'a pas pour but de faire un scoop afin d'être au devant de la scène, mais de relancer de façon naturelle l'intérêt des industriels du médicament antiviral pour l'étude de la physiologie du tissu grasseux. Avoir un critère grasseux serait même intéressant pour la FDA et les agences d'enregistrement. Mais cela peut devenir un critère si nos travaux prouvent qu'il y a un gîte de virus substantiel dans le tissu grasseux.

Aujourd'hui je pense que l'on ne peut pas en dire plus. On aura les résultats numériques, au mieux, à la fin de la première quinzaine du mois de février, au moment de la réunion américaine (la CROI à Boston). On présentera aussi certainement un abstract à la conférence de Paris dans lequel on donnera la quantité de VIH présent dans le tissu grasseux, ce qui permettra par conséquent de dire si le gras est un réservoir ou un hangar à VIH.



enquête du trt-5 résultats

Au printemps 2002, des associations membres du TRT-5 (Act Up, Actions Traitements, Aides) activaient leurs réseaux pour lancer une enquête sur les effets neuro-psy des traitements antirétroviraux. Quelque mille questionnaires nous sont revenus et ont été traités dès le mois de juillet. En voici les résultats. Ils montrent bien l'intérêt de faire des études à long terme et de manière longitudinale.

► contexte

Cela fait déjà quelques années que nous nous battons pour obtenir des données à long terme des traitements antirétroviraux. Il n'existe pas d'études longitudinales appropriées sur l'effet à long terme des non-nucléosidiques, et peu sur les antiprotéases. Pourtant, certains antiviraux sont connus pour leur effet sur le moral, notamment l'interféron. L'éfavirenz pour sa part est connu pour être neurotoxique. À être confrontés, à l'absence de données et à des laboratoires qui refusent de mettre en place des études de phase IV, nous avons décidé de prendre l'initiative et de lancer ce questionnaire.

► qui et quoi

Sur les 831 questionnaires reçus, 828 étaient exploitables, et nous en avons reçu 150 hors délais. Sur les 828 réponses, l'âge moyen est de 41 ans, 22% sont des femmes, 61% ont le bac, 39% ont un logement très confortable, 50% n'ont pas d'emploi, 34% vivent en couple et 51% ont un partenaire principal. Ces facteurs nous font dire que l'échantillon représenté n'apparaît pas particulièrement précarisé, malgré le nombre important de chômeurs.

Concernant les caractéristiques biomédicales, là encore les 828 personnes ne sont pas forcément représentatives de l'ensemble des patients infectés par le VIH : 74% ont plus de 500 CD4, 13% entre 500 et 200 et 13% en ont moins de 200. 67% ont une charge virale indétectable ; ce chiffre est très supérieur aux données du DMI2 (recueil de données hospitalières françaises).

Au moment de l'enquête, 50% prennent une combinaison comprenant une antiprotéase. En moyenne, toutes combinaisons confondues, la combinaison actuelle est en cours depuis 16 mois. 18% déclarent des effets secondaires très gênants, 35% assez gênants, 31% peu gênants, 16% non gênants ou inexistantes. Parmi les traitements pris, 24% sont traités par éfavirenz, 3% par Interféron et 28% par abacavir.

► comment

Concernant les problèmes psy, les chiffres obtenus sont très importants au vu du relatif bon état clinique général. Pour classer les réponses, une échelle de dépression a

été utilisée, il s'agit du CES-D. 62% des personnes ont ainsi été définies comme déprimées, 21% déclarent prendre des antidépresseurs. Ce chiffre est important, car seuls les antidépresseurs réels ont été retenus, c'est à dire que le Lexomil® par exemple n'en fait pas partie. La moitié des répondants ont été pris en charge au moins une fois au cours de leur vie pour une dépression, dont la moitié plusieurs fois. 16% déclarent avoir assez souvent ou tout le temps des pensées suicidaires. Ces trois catégories de réponses (classés déprimés par le CES-D, sous antidépresseurs, ou ayant des pensées suicidaires) représentent 70% des répondants et ont été considérés comme déprimés.

► comparaison

La nature transversale de l'enquête a permis de comparer les personnes ayant arrêté l'éfavirenz avec celles qui le poursuivent. Il en résulte que sur les 828 personnes, plus de la moitié (478) n'ont pas été exposées à l'éfavirenz. 175 personnes prennent de l'éfavirenz depuis plus de 6 mois, 23 depuis moins de 6 mois et 152 personnes ont pris et arrêté l'éfavirenz soit 46%, sur une durée moyenne de 4 mois. Certains facteurs ont été considérés comme significatifs à l'arrêt de l'éfavirenz : le sexe féminin, l'absence d'emploi et les antécédents multiples de prise en charge pour dépression. Le fait d'être une femme multiplie par 2,2 le fait d'arrêter l'éfavirenz.

D'autres facteurs ont été associés à la dépression. Dans l'ordre d'importance : la santé et la vie sociale arrivent en tête ; les antécédents de dépression jouent un rôle presque aussi important que les effets secondaires des traitements. Enfin, la prise d'abacavir est impliquée chez un bon nombre de répondants, mais ce dernier critère ne s'étend pas à la prise de Trizivir®. Curieusement, les personnes sous éfavirenz se sont révélées moins déprimées sur l'ensemble des répondants.

► anticipation

Certes cette étude a des limites, concernant notamment la représentativité des répondants par rapport à la file active des personnes séropositives de notre pays. Mais nous avons été surpris du nombre de personnes atteintes de dépression. On nous reprochera sans doute également le biais de sélection des répondants. Car pour la plupart il s'agit d'abonnés de journaux associatifs ou de personnes en contact avec les associations, donc de personnes informées. La nature transversale de l'enquête n'a pas permis d'obtenir des données rétrospectives, sauf sur l'éfavirenz. Mais grâce à ces données, nous savons que près de la moitié des personnes qui en ont pris ont dû l'arrêter et pas seulement au cours du 1er mois, comme le répète sans cesse le laboratoire producteur. De plus, des critères liés à l'arrêt de l'éfavirenz ont été identifiés, que seules des études de phase IV auraient pu faire émerger. Certes, cette étude, menée par nos propres moyens, est critiquable sur certains points, elle n'en révèle pas moins l'intérêt et la nécessité d'études post-AMM.

surinfection, la controverse

La surinfection est un sujet à controverses. C'est d'abord l'histoire d'un serpent de mer : tout le monde en parlait sans jamais l'avoir vu.

Une surinfection est une deuxième infection chez une personne pour qui une première infection au VIH a été dépistée, avec un virus du même sous-type que l'infection primaire, ou par un virus d'un autre sous-type (avec la présence possible de mutations de résistances différentes).

. Mais depuis la conférence de Barcelone en juillet 2002 et la description de plusieurs autres cas, beaucoup de questions sont posées, non plus en hypothèses théoriques, mais comme implications directes dans les recherches actuelles. On se demande si le comportement des scientifiques vis-à-vis de la surinfection n'a pas été d'éluder la question : " rien ne prouve que la surinfection existe, faisons comme si elle n'était pas possible ". Sa démonstration récente fait donc des vagues et soulève pas mal d'inquiétudes. Cela relève de la tendance qu'a eu cette même communauté scientifique en 1996 lorsque les antiprotéases ont fait rêver à l'éradication du virus. C'était un vœu, mais pas la réalité. La surinfection était redoutée, mais on n'osait y croire ; pourtant elle est là.

► sortie de l'ombre

On soupçonnait qu'elle était possible depuis que l'on sait que le virus mute, avant même que les traitements n'existent. Puis les médicaments sont arrivés, et des mutations ont commencé à s'exprimer, sous la pression médicamenteuse, chez un nombre grandissant de malades. Aujourd'hui on suit à la loupe les mutations des virus en fonction des médicaments. L'une des implications scientifiques principales porte sur la recherche d'un vaccin efficace. La question est posée depuis longtemps : à quel stade la réponse immunologique au vaccin sera-t-elle assez large pour empêcher l'infection par le VIH, dans une stratégie de vaccin préventif ? Les chercheurs observent les mutations et cherchent des " cibles ", des parties du virus qui sont communes au plus grand nombre possible de sous-types. **Le fait que les malades puissent être surinfectés avec des virus différents implique que le vaccin doit être " très " efficace.**

► prévisions

L'autre implication touche à la thérapeutique des malades. Les malades peuvent avoir des virus qui vont muter dans leur organisme et développer des résistances aux médicaments, mais ils peuvent également être victimes de ces résistances en étant contaminés par des virus qui auront muté chez d'autres malades. Les craintes quant à la réalité de la surinfection ont été renforcées lorsque **les premiers cas de virus résistants ont été trouvés chez des malades en primo-infection, naïfs de tout trai-**

tement. Si eux pouvaient être contaminés par des virus résistants, pourquoi les séropositifs seraient-ils épargnés ? Ils ne le sont pas, la preuve est faite. Mais certains avaient déjà anticipé la surinfection : les investissements des laboratoires pharmaceutiques dans des traitements efficaces contre des virus mutés ne sont pas le fruit d'une philanthropie surprenante. Les industriels ont compris qu'ils devaient fournir des molécules de plus en plus performantes. Il ne s'agit pas de " fidéliser " les malades en échappement, car cela représente encore un marché trop restreint. Les nouveaux séropositifs dans les pays où les médicaments sont disponibles ont plus de risques d'être contaminés par des virus mutés que par des virus dits " wild type ", c'est-à-dire sauvages : il y a tout de même plus de séropositifs en échappement que dans les pays pauvres, où tout le monde meurt faute de traitements.

► prévention

Enfin, l'implication très pragmatique de la mise en évidence de la surinfection, c'est **la nécessité de maintenir des précautions dans les rapports sexuels des séropositifs**, ou d'y revenir pour ceux qui les délaissent. Certains séropositifs " barebackers ", refusant l'usage du préservatif, justifient leur comportement en arguant qu'ils n'ont de rapports sexuels qu'avec d'autres séropositifs. Aujourd'hui, cet argument est solidement réfuté : même quand on est séropositif, on peut se surcontaminer, et même si son partenaire est déjà séropositif, on peut le contaminer.



oui au renouvellement de l'anrs

L'avenir de la recherche française sur le sida est étroitement lié à l'avenir de l'agence nationale de recherches sur le sida (ANRS) dont le sort doit se décider d'ici le mois d'avril 2003. Or nous craignons que ses activités ne soient pas renouvelées.

► depuis sa création en 1992

l'ANRS a œuvré pour :

- une recherche de **qualité**, reconnue au plan **international**,
- l'adéquation de la recherche aux **besoins** des personnes séropositives, possible notamment grâce à leur **participation** aux commissions de l'ANRS,
- une approche **multidisciplinaire** qui fait son originalité et son **efficacité**,
- un engagement en faveur de l'**accès** aux traitements dans les pays du **Sud**.

Le non-renouvellement des activités de l'ANRS dans sa forme actuelle signerait **l'arrêt de mort** de la recherche française sur le sida.

A l'heure où les pouvoirs publics envisagent la création d'une Agence de recherche sur le **cancer**, la disparition de l'ANRS serait incompréhensible.

Cette décision manifesterait, une fois de plus, que le sida n'est plus une **priorité** de santé publique.

Pourtant, la recherche sur le sida doit se poursuivre car l'épidémie est plus que jamais active :

- l'**échec** thérapeutique et les effets **indésirables** à long terme des traitements antirétroviraux sont un problème majeur au **Nord**,
- plusieurs **milliers** de personnes se contaminent chaque année en France et il importe de mieux cerner les comportements qui sont à l'origine de ces **contaminations** afin d'imaginer de nouvelles stratégies de **prévention**,

- l'accès aux **traitements** dans les pays du **Sud**, trop fragile, doit être accompagné par des recherches permettant d'**optimiser** les programmes nationaux de prise en charge,
- la recherche **vaccinale** et **prophylactique** est plus que jamais une nécessité.

pour ces raisons, M. le premier ministre

Je vous demande de **maintenir l'engagement** français dans la lutte contre le sida

Je vous demande de **pérenniser la structure** de l'ANRS

NOM :

Prénom :

Organisme / Association (facultatif) :

.....

Adresse :

.....

Code Postal :

Ville :

Signature :

Retour de la pétition **AVANT LE 20 MARS 2003** à :
Véronique Collard - TRT-5 - Tour Essor - 14 rue Scandicci - 93508 Pantin cedex. Le groupe TRT-5 (Act Up, Actions Traitements, Aides, Arcat, Dessine Moi Un Mouton, Nova Dona, Sida Info Service, Sol En Si) transmettra toutes les pétitions simultanément au Premier Ministre.

Conformément à l'article L.27 de la loi du 6/1/1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification aux données personnelles vous concernant.

brèves

► 3^{ème} journée du TRT-5

Le groupe TRT-5, collectif de huit associations françaises de lutte contre le sida travaillant sur les traitements et la recherche a organisé **le 29 mars 2002** une journée de réflexion sur l'échec thérapeutique. **Les actes de cette journée, sont aujourd'hui disponibles** auprès du TRT-5.

Cette année, le TRT-5 organise **le vendredi 14 mars 2003 une journée de réflexion sur l'immunothérapie et les interruptions thérapeutiques**. Sept ans après l'introduction des multithérapies antirétrovirales, si l'on mesure le bénéfice énorme apporté par ces traitements, on peut également en mesurer les limites. La restauration du système immunitaire grâce au traitement est évidente sur les pathogènes de maladies opportunistes, mais elle est douteuse, voire inexistante contre le VIH.

Stimuler l'immunité anti-VIH est d'une importance cruciale. Un certain nombre d'essais d'immunothérapie sont en cours en France et dans le monde. Cette journée permettra de décrire les moyens testés pour faire remonter l'immunité d'une manière générale (immunothérapie non spécifique) et l'immunité dirigée contre le VIH (immunothérapie spécifique), de préciser la place de l'immunothérapie dans la prise en charge du VIH, et de dégager les orientations prioritaires des essais à venir.

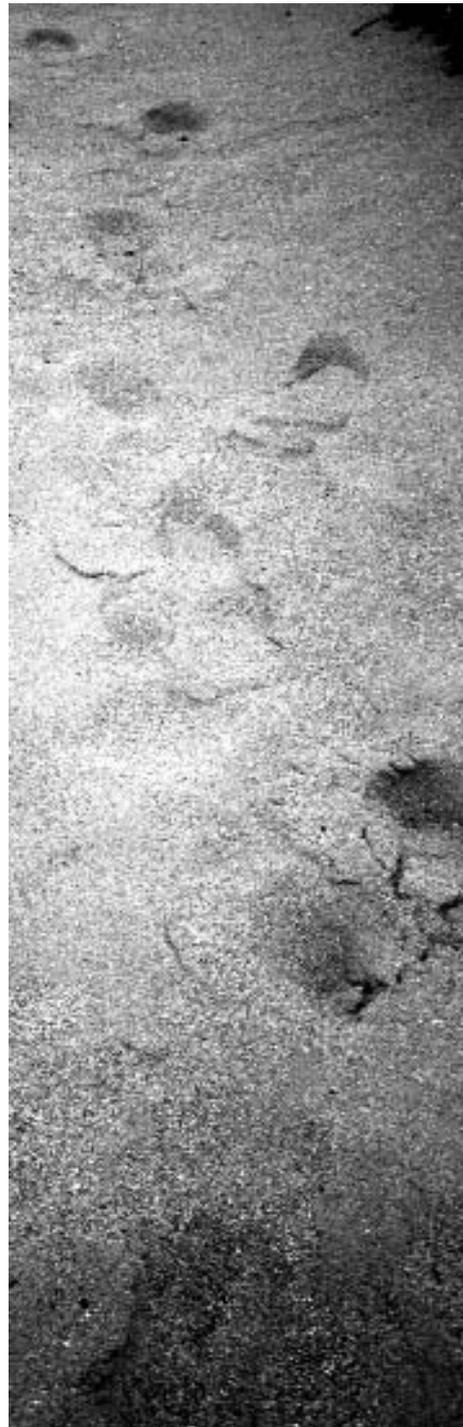
Comme l'an dernier, cette journée se déroulera à la Direction Générale de la Santé (8, avenue de Ségur, Paris 7^{ème}) et rassemblera représentants associatifs, médecins, chercheurs, représentants des agences (ANRS et AFSSaPS), des pouvoirs publics et de l'industrie pharmaceutique. **Pour vous inscrire envoyez vos coordonnées** (Nom, Prénom, Organisme, Fonction, Adresse, Téléphone, Fax, E-mail) par Fax au 01 41 83 46 19 ou par courrier : TRT-5 - Tour Essor - 14 rue Scandicci - 93508 Pantin cedex, avant le vendredi 7 mars 2003. Une prise en charge de certains frais (déplacements, logement) peut être demandée mais uniquement si une telle dépense devait représenter un effort pour votre organisme.

► calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours le jeudi à 19H30. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas. Les prochaines réunions se tiendront les **30 janvier, les 13 et 27 février, et les 13 et 27 mars**. Une permanence téléphonique est assurée tous les jeudi de 14H à 18H, au 01.49.29.44.82. La prochaine RéPI se tiendra le 22 janvier prochain et fera le point de l'état de la recherche.

► adresse mail

Des questions ? Des remarques ? Des critiques ?
Protocoles a une adresse mail où vous pouvez nous écrire :
protocoles@actupp.org



glossaire

► analogue nucléosidique

Composé synthétique similaire à l'un des nucléotides présents dans l'ADN ou l'ARN d'un virus ou d'un rétrovirus. On utilise généralement ce terme pour désigner les médicaments de la première famille historique des antirétroviraux, les inhibiteurs de la transcriptase inverse (AZT, ddC, ddI, d4T, 3TC à ce jour).

► ANRS

Agence Nationale de Recherche sur le Sida. Elle initie et coordonne les essais cliniques réalisés sur le sida, en France ou en collaboration avec d'autres pays. Ses fonds sont publics. Directeur : Pr. Michel Kazatchkine.

► antiprotéase

Antiviral utilisé dans le traitement du VIH, agissant sur le virus au niveau de sa protéase : INVIRASE®, CRIVIVAN®, NORVIR®, VIRACEPT®.

► antivirogramme

On utilise ce terme par analogie à l'antibiogramme, un test qui détermine la sensibilité ou la résistance d'une bactérie à des antibiotiques. L'antivirogramme établira le degré de sensibilité du VIH aux antirétroviraux disponibles.

► aveugle

Traitement en aveugle se dit, dans un essai, lorsque le patient ne sait pas quel produit lui est effectivement administré.

► B.P.C. (Bonnes Pratiques Cliniques)

Ensemble de dispositions qui garantissent la qualité dans la conduite d'un essai, le recueil des résultats, les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que la confidentialité des informations.

► biodisponibilité

Efficacité biologique d'un produit (hormone, médicament, etc.) au niveau de son organe cible.

► biopsie

Prélèvement sur un patient ou un animal vivant d'un fragment d'organe, de tissu ou d'une tumeur pour un examen histologique (étude à l'échelle microscopique de l'aspect des cellules, de leurs propriétés chimiques et fonctionnelles). Peut se faire sous anesthésie locale.

► CCPPRB

Comité de Consultation pour la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale. Comité émettant un avis chaque fois qu'un essai thérapeutique est mis en place, en vue de protéger les personnes participant à l'essai, soit sur le plan moral, soit sur le plan médical. Un tel comité existe pour des groupes d'hôpitaux et son refus entraîne un refus d'autorisation de l'essai.

► CD4

Protéine de surface caractéristique de certaines cellules comme les macrophages et surtout les lymphocytes T4. Le VIH utilise cette protéine pour pénétrer à l'intérieur de ceux-ci et les détruire. On emploie souvent le terme CD4 pour désigner les lymphocytes T4.

► CD8

Protéine de surface caractéristique des lymphocytes T8. On emploie souvent ce terme pour désigner les lymphocytes T8.

► charge virale

La charge virale plasmatique correspond au nombre de particules virales contenues dans un échantillon de sang. La charge virale, dans le cas du VIH, est de plus en plus utilisée comme marqueur afin de suivre la progression de la maladie et d'autre part mesurer l'efficacité des traitements. Elle s'évalue aujourd'hui à l'aide de deux techniques (PCR et bDNA) et s'exprime en nombre de copies ou en log.

► cohorte

Ensemble de sujets inclus en même temps et suivis dans une étude épidémiologique.

► compassionnel (accès)

Programme sous l'autorité de l'Agence du Médicament qui permet aux personnes atteintes de maladies graves d'accéder à des médicaments expérimentaux.

► compliance

Correspond à l'attitude générale d'un patient au cours d'un essai. Elle consiste entre autre à observer strictement les recommandations concernant les visites et la prise des médicaments.

► consentement éclairé

Nom donné à la procédure par laquelle une personne pèse les avantages et inconvénients de participer à un essai et au bout duquel elle accepte ou renonce librement.

► double aveugle

Les volontaires participant à un essai en double aveugle sont répartis au hasard dans différents groupes (l'un des groupes reçoit le médicament expérimental, un autre le placebo ou le même médicament expérimental mais à une autre dose, ou bien encore un traitement de référence). Ni le volontaire, ni le médecin qui le suit au cours de l'essai ne savent dans quel groupe le hasard l'a affecté.

► échappement

Il peut être soit virologique, soit biologique, clinique ou encore défini par la variation du nombre de CD4.

► escalade de dose

Dans ce type d'essai, quelques volontaires reçoivent une faible dose d'un produit expérimental. Si tout se passe bien, un autre groupe sera autorisé à tester une dose supérieure, et ainsi de suite jusqu'à la dose qui occasionne trop d'effets secondaires (dose maximale tolérée).

► essai clinique

Test d'un produit expérimental chez l'être humain. On parle aussi parfois d'étude clinique. Il peut être **comparatif** (un médicament expérimental est comparé à un médicament de référence ou à un autre produit expérimental), **contrôlé** (dans le cas où le médicament est comparé soit à un placebo, soit à un traitement de référence), **en ouvert** (dans ce cas, les participants et les médecins savent quel produit est donné).

► galénique

Se dit de la forme sous laquelle se présente un médicament (gélule, comprimé, sirop, suppositoire).

► génotypie

L'analyse génotypique détermine la structure des gènes du VIH liés à l'action du virus. Les différentes parties du gène sont numérotées. Si des changements, c'est-à-dire des mutations, interviennent à des endroits donnés, il s'agit d'une résistance génotypique. Mais la présence de mutations ne veut pas forcément dire perte de sensibilité ou résistance du VIH au médicament (voir phénotypie).

► in vitro/in vivo

In vitro : expression latine faisant référence à des expériences de laboratoire conduites sur des cellules ou des germes en culture dans un environnement artificiel.

In vivo : expression latine faisant référence à des études conduites sur des humains ou des animaux vivants dans un contexte naturel.

► INNTI

Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse. Classe de médicaments agissant au niveau de la transcriptase inverse du VIH mais de manière différente des analogues nucléosidiques. Trois sont disponibles : la delavirdine, l'efavirenz et la névirapine.

► lymphocytes T

Les lymphocytes T4 sont les coordinateurs des différentes réactions immunitaires, ils sont la cible principale du VIH qui les détruit. Les lymphocytes T8 agissent en éliminant les cellules malades.

► MEC

Moniteur d'études cliniques.

► phénotypie

L'analyse phénotypique consiste à cultiver le virus en laboratoire, en lui donnant des cellules à infecter. On ajoute le médicament à tester dans la culture et on examine s'il inhibe la multiplication virale. Si le VIH n'est plus inhibé par ce médicament, c'est qu'il y est résistant : on parle alors de résistance phénotypique. Le plus souvent, celle-ci existe parce le VIH a développé une résistance ou une mutation génotypique (voir génotypie). Théoriquement, si le virus montre une résistance phénotypique à un médicament, alors celui-ci ne sera pas efficace pour traiter le patient mais ce n'est pas une vérité absolue.

► PCR

Polymérase Chain Reaction. Technique biologique de haute sensibilité qui permet de détecter dans le sang et dans les tissus des fragments d'ADN et d'ARN de virus (ex: VIH ou CMV) ou d'autres organismes vivants. C'est la technique, avec ses variantes, qui sert à mesurer la charge virale.

► placebo

Substance inerte, sans activité pharmacologique, ayant la même apparence que le produit auquel on souhaite le comparer.

► primo-infection

Désigne la période pendant laquelle un sujet est pour la première fois en contact avec un micro-organisme donné. Il correspond à la période d'invasion de l'organisme par le VIH, avant l'apparition des anticorps. Une primo-infection peut être symptomatique ou asymptomatique.

► protocole

Plan détaillé du déroulement d'un essai, de ses justifications scientifiques, de son calendrier, de la population choisie, etc.

► randomisation

Vient du terme anglais "random", qui signifie "hasard", l'équivalent de tirage au sort. Le but de la randomisation dans un essai est de créer deux groupes de sujets comparables pour que les différences observées entre ces groupes de patients soient bien attribuables aux traitements reçus.

► résistance

La résistance correspond à l'aptitude d'un micro-organisme ou d'un parasite à survivre et même à se reproduire en présence de médicaments qui normalement devraient le détruire ou les empêcher de se multiplier. La résistance croisée signifie que deux médicaments produisent le même type de résistances.

► synergie

Interaction de deux ou plusieurs agents dont l'effet conjoint est supérieur à l'effet de chacun. C'est parfois le cas de certains médicaments.

► toxicité

Décrit les effets secondaires liés à un produit et dont la gravité est appréciée selon des échelles décrites dans le protocole.

► transcriptase inverse

Enzyme virale nécessaire à la copie de l'ARN viral en ADN, étape essentielle dans le cycle de vie du virus. Cette enzyme est la cible principale des traitements antiviraux.

► versus

Signifie en latin contre, opposé à. Ce terme indique que, dans un essai, le produit est comparé, soit à un traitement de référence, soit à un placebo.

► *Oui, je souhaite soutenir Act Up-Paris dans son combat quotidien contre le sida.*

Par prélèvement

J'autorise Act Up-Paris à prélever la somme de :

10 €

20 €

30 €

autre montant :

sur mon compte tous les 10 du mois.
Je remplis l'autorisation de prélèvement ci-dessous, et je joins à mon courrier un relevé d'identité bancaire ou postal.

Par chèque bancaire ou postal
(CCP Paris 561 41 D)
à l'ordre d'Act Up-Paris

30 €

50 €

80 €

autre montant :

* après déduction fiscale mon don ne me revient qu'à 25 €

J'ai bien noté que je recevrai par retour du courrier un reçu fiscal me permettant de déduire 50% du montant de ce don de mes impôts.

Pour les prélèvements, je recevrai un reçu récapitulatif des sommes versées pendant l'année courant janvier.

Act Up-Paris

BP 287

75525 Paris cedex 11

Tel : 01 48 29 44 75

Fax : 01 48 08 18 74

0815 actup 11 287 (min)

Email : actup@actupp.org

Web : <http://www.actupp.org>

site : 394 895 869 0025 - APE : 913E

Par carte bancaire

30 €

50 €

80 €

autre montant :

numéro de carte :

date d'expiration : mm/aa

merci de noter ici vos nom et adresse pour l'établissement du reçu :

Signature :

BIEN VEUILLEZ AUPRÈS D'UN PRÉLÈVEMENT MENSUEL, LA FORMULE EST SOUPLE ET AINSI VOUS CONCRÉTISEZ VOTRE SOUTIEN TOUT AU LONG DE L'ANNÉE.

LES INFORMATIONS CONTENUES DANS LA PRÉSENTÉ EN MANÈRE NE SERONT UTILISÉES QUE POUR LES SEULES NÉCESSITÉS DE LA GESTION ET POURRAIENT DONNER LIEU À UN EXERCICE DU DROIT INDIVIDUEL D'ACCÈS ET D'INFORMATION, DANS LES CONDITIONS PRÉVUES PAR LA DÉLIBÉRATION N° 2004-203 DU 18 FÉVRIER DE LA COMMISSION INFORMATIQUE ET LIBERTÉS D'ADRESSE À ACT UP.

AUTORISATION DE PRÉLÈVEMENT :

JA VOUS LÈVE L'ÉCHELONNEMENT TENU DE MON COMPTE À PRÉLÈVER SUR CE DÉBITER SI LA QUANTITÉ LE PERMET. TOUS LES PRÉLÈVEMENTS ORDONNÉS PAR LE CRÉANCIER CI-DESSOUS EN CAS DE LITIGE SUR UN PRÉLÈVEMENT, JE POURRAI EN FAIRE SUSPENDRE L'EXÉCUTION PAR SIMPLE DEMANDE À L'ÉTABLISSEMENT TENU DE MON COMPTE. JE RÉSERVE LE DROIT DE MODIFIER ÉVENTUELLEMENT LE CRÉANCIER.

N° NATIONAL D'ÉMETTEUR

421 849

NOM, PRÉNOM ET ADRESSE DU DÉBITEUR :

NOM ET ADRESSE DU CRÉANCIER :

ACT UP-PARIS
BP 287
75525 PARIS CEDEX 11

nom et adresse postale de l'établissement tenu du compte à débiter :

CODE ÉTABLISSEMENT

CODE GUCHE

N° DE COMPTE

CLÉ RB

DATE

Signature :

AUTORISATION DE LA POSTE :

PA / B / 07 / 96

PRÉRE DE RENVoyer CET IMPRIME À ACT UP, EN Y JOIGNANT, SVP, UN RELEVÉ D'IDENTITÉ BANCAIRE (RIB), POSTAL (RPP) OU DE CAUSE D'ÉMISSION (RCE).