Glossaire

(1) CROI :
"Conference on Retrovirus and Opportunistice Infections", congrès annuel scientifique américain sur le VIH et ses traitements.

(2) GP120 :
Protéine hétérogène formée d'une protéine et d'un glucide. La GP120 est une glycoprotéine de l'enveloppe virale.

► La 11ème conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes a également été l'occasion de faire le point sur les nouvelles molécules à venir...

Des *horizons lointains...*

par Odile Vergnoux
medical@actions-traitements.org

A quelques semaines du retourdu congrès américain annuel sur le VIH (CROI(1)), qui s'est tenu cette année à San Francisco, le recul permet de faire un bilan plus «distancié», et sans doute plus objectif, des apports de la conférence.

Des participants un peu déçus : c'était l'ambiance qui prédominait à la fin de la conférence, en l'absence de réelle avancée thérapeutique paraissant «à portée de main».



Le congrès était pourtant riche de communications dont l'intérêt était évident pour la compréhension de la maladie et de son traitement : les interactions de l'infection à VIH avec l'herpès, avec le paludisme, les espoirs contenus dans les essais qui démarrent avec des microbicides (voir l'éditorial), l'évolution des résistances virales, les résultats négatifs de certaines stratégies thérapeutiques, les succès mitigés du traitement des co-infections VHC/VIH (voir notre précédent numéro)...

Dans le domaine du VIH, comme dans tout autre domaine scientifique, des progrès réels sur le long terme se fondent aussi sur une amélioration des connaissances de base, et même sur la constatation de résultats négatifs de certaines approches qu'il faut impérativement avoir essayées pour en tirer les conclusions et passer à une étape suivante.

Dans le domaine du VIH, comme dans tout autre domaine scientifique, des progrès réels sur le long terme se fondent aussi sur une amélioration des connais - sances de base...

Parlons donc d'horizons thérapeutiques plus lointains, avec toute la part d'incertitude que cela comporte...

Reverset (D-D4FC)

Cette nouvelle molécule appartient à la famille des inhibiteurs nucléosidiques et a été sélectionnée en raison d'une puissante activité in vitro (en laboratoire) sur des souches virales résistantes aux médicaments de cette classe. Les résultats présentés à San Francisco ont été obtenus chez trente patients, vingt quatre ayant reçu le produit à différentes doses (50, 100 et 200 mg en une prise par jour) en monothérapie pendant dix jours, et six un placebo.

Les trois doses testées paraissent avoir une efficacité croissante, avec une baisse de la charge virale allant de 1,32 à 1,77 log/ml, sans effet indésirable important, ni apparition de nouvelles mutations virales à la suite du traitement.

Ces résultats prometteurs justifient le passage à un essai plus étoffé, qui est actuellement en cours chez 180 patients prétraités auparavant par d'autres produits.

SPD -754

C'est un autre inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (preuve que cette enzyme virale continue à susciter l'attention des chercheurs, et que cette famille de médicaments a encore de l'avenir devant elle). Cette

infotraitements
190, bd de Charonne
75020 Paris
TEL 01 43676600 FAX 01 43673700
E.MAIL: at@actions-traitements.org
WEB: www.actions-traitements.org
Directeur de la publication
Jean-Marc Bithoun
Rédacteurs en chef
Odile Vergnoux,
Eugène Rayess
Coordinateur scientifique
Odile Vergnoux
Comité de rédaction
Eugène Rayess,
Odile Vergnoux,
Jean-Marc Bithoun,
Yann Desdouets,
Frank Rodenbourg,
Eric Deliens,
Pierre-Jean Lamy,
Bernard Tessier,
Jeanne Kouamé,
Yves Béhar
Chef d'édition
Eugène Rayess
Réalisation
Actions Traitements

molécule a fait l'objet d'intéressantes études d'interactions intracellulaires avec un autre médicament de la même classe, la lamivudine (Epivir®), un domaine jusqu'à présent très mal connu de la thérapeutique antirétrovirale. Chez 63 patients, à la dose de 400 à 1600 mg par jour, l'effet est net sur la charge virale au bout de dix jours de monothérapie, sans là non plus d'évolution péjorative des mutations virales.

TMC- 114

Cette nouvelle antiprotéase est issue du laboratoire belge Tibotec (racheté par Johnson & Johnson) qui est un spécialiste des tests de résistance, ce qui lui vaut de disposer d'une «banque» de virus multirésistants bien utile pour tester de nouveaux antirétroviraux… le TMC 114, boosté par Norvir®, a été testé àux doses de 300, 600, et 900 mg deux fois par jour sur 38 patients en multi-échecs, ayant un virus avec des résistances multiples aux antiprotéases. La baisse de charge virale atteint 1,4 log/ml après deux semaines de traitement, sans différence nette entre les doses, ni en fonction de l'importance de la résistance aux autres antiprotéases. Un produit qui semble également prometteur, même si l'on ne dispose guère de données de tolérabilité pour le moment.

SCH-D

Sur le plan du concept, c'est l'approche la plus intéressante, puisque la molécule s'adresse à une cible pour laquelle nous ne disposons pas encore de médicament efficace : le co-récepteur CCR5, une molécule située à la surface des cellules et qui est utilisée par le VIH pour y pénétrer. Un antagoniste de ce récepteur tel que le SCH-D a cependant un risque potentiel : faire « basculer » le VIH vers une variante utilisant un autre co-récepteur, le CXCR4, et considérée comme plus virulente que les souches utilisant le CCR5. Cela justifie une grande prudence dans le développement de ce type de médicament.

Nous disposons de données obtenues chez 48 patients traités par 10, 25, 50 mg par jour ou placebo pendant deux semaines. La baisse de charge virale atteint 1,6 log/ml, sans effet indésirable sévère ***(voir graphique ci-dessous)***.

BMS –488043

Il s'agit là aussi d'un inhibiteur d'entrée, qui bloque la fixation du virus à la surface cellulaire par l'intermédiaire de la gp 120[(2)].

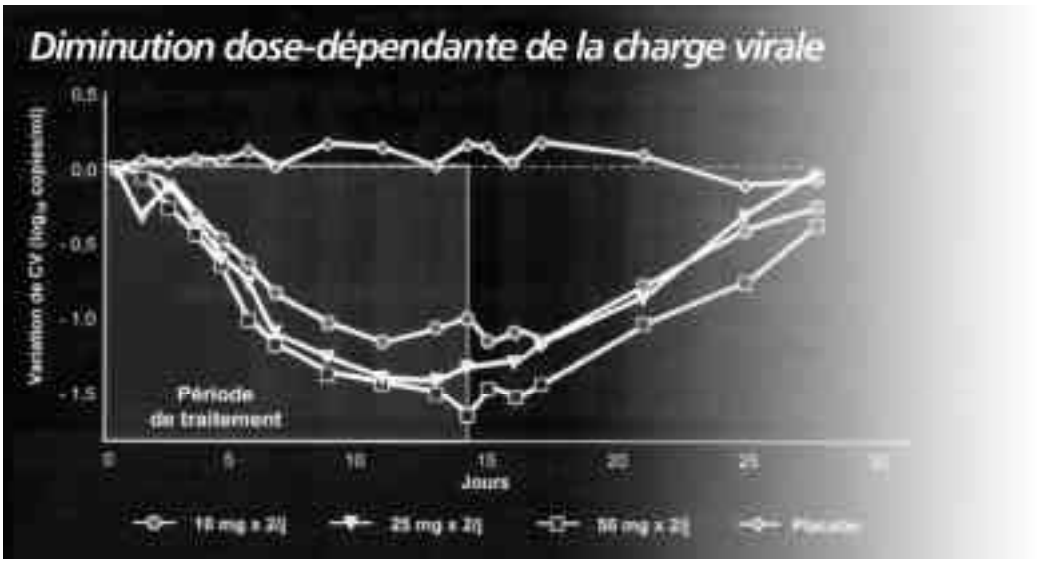
Les résultats présentés, sur trente patients recevant en monothérapie 800, 1600 mg ou un placebo deux fois par jour pendant huit jours, montrent une baisse de charge virale de 0,72 et 0,96 log/ml. Cela confirme la validité du concept sous-tendant le développement d'un agent de ce type, même si le choix de la dose n'est pas encore optimisé pour les futures études cliniques. La tolérance, dans cet essai, ne posait pas de problème particulier.

TMC-125

D'autres molécules ont fait l'objet de posters à San Francisco, exposant des résultats préliminaires chez des volontaires sains ou des résultats in vitro. Le TMC-125 en particulier (autre produit de Tibotec®, de la famille des inhibiteurs non nucléosidiques), est actuellement en Phase II de développement et suscite beaucoup d'intérêt en raison de son profil de résistance qui le rendrait efficace sur des virus résistants à Viramune® et Sustiva®.

Le petit répertoire ci-dessus s'est volontairement limité aux potentiels médicaments pour lesquels les connaissances disponibles, chez les personnes atteintes par le VIH, permettent d'espérer un jour un produit disponible sur le marché, soit celui testé, soit un autre relativement proche. Le «pipeline» de nouveaux produits est excitant, avec en particulier l'utilisation de nouvelles cibles d'attaque virale, mais les perspectives restent encore un peu lointaines, à l'échéance de quelques années. L'utilisation de nouveaux angles pour bloquer

Le TMC-125 est actuellement en Phase II de développement et suscite beaucoup d'intérêt en raison de son profil de résis - tance qui le rendrait efficace sur des virus résistants à Viramune® et Sustiva®



CROI 2004 - D'après D. Schurmann, Berlin, abstract 140LB, actualisé

Fiche technique

EMTRIVA®

(emtricitabine)

Gélules de 200 mg
Commercialisé par le laboratoire GILEAD,
Emtriva® est un antiviral de la famille des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes et des enfants infectés par le VIH-1.
En plus de son activité anti-VIH, Emtriva® est active in vitro contre le virus de l'hépatite B et est actuellement en cours d'évaluation pour son activité clinique chez les patients présentant une hépatite B chronique.
La posologie est de 200mg (une gélule) par voie orale, une fois par jour, au cours ou en dehors des repas.

E.R.

le VIH permet d'espérer des multithérapies prenant en tenaille le virus avec une efficacité accrue, et un profil de tolérance favorable (encore que beaucoup d'inconnues subsistent dans ce domaine, car l'interaction de ces molécules avec des récepteurs cellulaires nouveaux peut également perturber d'autres fonctions de la cellule de façon non identifiée actuellement).

Et pour tout de suite ?

2004 vient de nous apporter la commercialisation de deux nouvelles molécules.

Emtriva® (FTC, ou emtricitabine) est un proche parent de l'Epivir® (3TC ou lamivudine), avec exactement le même profil d'efficacité virologique. La posologie est d'une gélule de 200 mg par jour. Son « petit plus » : une persistance intracellulaire plus longue, ce qui rendrait un oubli de prise moins problématique. Les études cliniques n'ont pas cependant permis de démontrer la supériorité d'efficacité sur l'Epivir®. Son « petit moins » : il est plus cher…

Reyataz® (atazanavir) est une nouvelle antiprotéase. Ses « plus » : une posologie très simple (deux gélules de 150 mg associées à une gélule de 100 mg de Norvir® en une prise, et une bonne tolérance métabolique, qui s'accompagne probablement d'une bonne tolérance cardio-vasculaire à long terme. Ses « moins » : il n'est pour le moment pas officiellement autorisé en traitement de première intention. Le principal effet indésirable à surveiller est l'élévation de la bilirubine dans le sang, qui peut s'accompagner d'un ictère (jaunisse), mais qui est réversible à l'arrêt du traitement. Son profil de résistance virologique ne permet pas de l'utiliser si les résistances aux antiprotéases sont trop nombreuses. Dans ce cas, Kaletra® ou Agénérase® gardent semble-t-il plus de chances d'être efficaces.

Et pour bientôt ?

Le nouveau médicament le plus avancé dans son développement (la Phase III se termine) est le tipranavir, une antiprotéase des Laboratoires Boehringer-Ingelheim, attendu depuis longtemps en raison d'une efficacité présumée sur des virus résistants aux autres antiprotéases, ce qui permettra de l'utiliser pour des traitements de « sauvetage », en particulier associé au T-20 (Fuzéon). Environ une centaine de patients français ont eu la possibilité d'entrer dans un protocole d'étude « compassionnel », et il est prévu, cet été (cela est en cours de discussion avec l'Agence du médicament, l'Afssaps), que le tipranavir soit disponible en ATU de cohorte, en attendant sa commercialisation, pour des personnes en situation d'échecs graves avec les traitements précédents . Il devra être associé à 200 mg de Norvir® comme « booster » matin et soir, ce qui est une dose plus élevée que dans les schémas thérapeutiques habituels des antiprotéases, et pourrait poser quelques problèmes de tolérance digestive.

Le dépôt de dossier en vue de l'enregistrement européen est prévu pour cet automne, et la commercialisation en 2006.

Fiche technique

REYATAZ®
(atazanavir)

Gélules de 150 et 200 mg
Commercialisé par le laboratoire Bristol-Myers Squibb, Reyataz® est un antiviral de la famille des inhibiteurs de la protéase, indiqué en association avec d'autres molécules dans le traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte prétraité par des antirétroviraux.
La posologie recommandée est de 300mg (soit deux gélules de 150mg) associé à 100 mg de ritonavir (Norvir®) en une seule prise par jour. Reyataz® doit être administré avec de la nourriture.

E.R.

Recherche vaccin *désespérément…*

Par Eugène Rayess
redaction@actions-traitements.org

En matière de VIH, la recherche à fait sans nul doute de grands pas depuis le début de l'épidémie au début des années 80. Mais il y a eu aussi beaucoup de désillusions sur certains points, notamment en ce qui concerne les vaccins… Le sida n'est pas une infection comme les autres, et sa complexité en a dérouté plus d'un. Ainsi, même s'il y a des pistes en matière de vaccins, tant préventifs que curatifs, le che - min est encore long…

Le VIH a pour caractéristiques d'infecter et de s'attaquer directement aux lymphocytes T et de les détruire. De plus, il peut «se cacher» dans des endroits où il est inaccessible aux défenses de l'organisme, intégré au patrimoine génétique de certaines cellules . Et lorsqu'il est "découvert", il change de visage en déformant des protéines qui le recouvrent. Le principe d'un vaccin étant d'enregistrer un "portrait-robot" du virus ennemi, on comprend la difficulté d'élaboration d'un vaccin devant cet ennemi aux multiples visages. Cette capacité à muter interdit de fabriquer un vaccin à partir de virus tués ou inactivés, le risque qu'une forme dangereuse réapparaisse étant trop grand. Les chercheurs doivent donc trouver des parades inédites capables de piéger ce virus.

Développer un vaccin contre le VIH est un processus de longue

par tenaires

ActionsTraitements **remercie, pour leur soutien à son action, les**

LABORATOIRES
Abbott France
Bœhringer Ingelheim
Bristol-Myers Squibb
Chiron France
Gilead
Glaxo Smith Kline
Produits Roche
Pfizer Research & Dev.
INSTITUTIONS
Direction générale de la Santé
Ensemble contre le Sida
Mairie de Paris (DASES)