## l'AZT, historique

*L'AZT (zidovudine) a été synthétisée en tant qu'anticancéreux en 1964 mais n'a pas été utilisé du fait de sa faible activité anti-tumorale. Son activité antivirale est démontrée en 1974 sur le rétrovirus de la leucémie murine de Friend et sur la réplication du VIH 1 en 1985. Un premier essai clinique sur 19 patients au stade sida fin 1985 démontre son efficacité clinique.*

*La zidovudine a très rapidement obtenu son enregistrement aux Etats-Unis puis en Europe sous le nom Rétrovir®. Elle est commercialisée par le laboratoire GlaxoSmithKline.*

*Source : ACT UP www.actupp.org*

**HAART = Highly Active Antiretroviral therapy : ("Traitement antiretroviral hautement actif")*

# Auriez-vous **commencé** votre **traitement trop tôt… ?**

***Cette question est de plus en plus présente à l'esprit des personnes infectées par le VIH, et traitées… Mais il n'y a pas forcément de réponse tranchée à ces interroga - tions. Tout dépend de l'histoire individuelle et thérapeutique de chacun.***

***par Eugène Rayess***
redaction@actions-traitements.org

Depuis l'arrivée des multithérapies, les ajustements du traitement d'un patient infecté par le VIH ont fait l'objet d'une remise en cause continue que ce soit au niveau des schémas thérapeutiques que de celui du début du traitement antirétroviral.

Il y a eu entre autres ces moments d'enthousiasme où l'on se disait qu'enfin on tenait un traitement efficace et que l'on pourrait éradiquer le virus en gardant les patients avec une charge virale indétectable pendant plusieurs années.

Cet optimisme a engendré les premières erreurs : les premières recommandations préconisaient de mettre sous HAART* les patients qui avaient une charge virale de plus de 30000 copies/ml et moins de 500 T4/mm$^3$. Et une grande vague de patients a bénéficié à cette époque (96/98) de ces traitements.

Finalement, les années passant, les comités scientifiques se sont rendus compte que l'hypothèse d'une éradication du virus était de plus en plus illusoire, parce qu'il existe des réservoirs de cellules latentes (dormantes) dans lesquelles les virus dorment tout autant ; ces cellules se réveillent de temps en temps, donc les virus qui s'y trouvent aussi… Ainsi, même un traitement bien pris qui garderait une charge indétectable pendant des années n'aboutirait pas, comme beaucoup le pensaient, à éradiquer le VIH.

Mais ce n'est pas tout… Ces médicaments qui ont certes prouvé leur efficacité ne sont pas inoffensifs ; ils ont des effets secondaires qui ont été reconnus tardivement après leur introduction. Ce sont principalement des troubles métaboliques, avec l'augmentation des graisses et des sucres dans le sang, des troubles morphologiques (lipodystrophies…) On serait donc tenté d'exposer moins longtemps le patient au traitement pour éviter une toxicité au long cours.

L'autre argument à mettre dans la balance, qui milite contre l'utilisation précoce des antirétroviraux, c'est qu'il est très difficile aux patients d'adhérer aux traitements. Les molécules disponibles actuellement ont une puissance restreinte, nécessitant une observance rigoureuse ; par exemple, si l'on oublie plus de 5% des prises, il y a beaucoup de risques de se retrouver en échec thérapeutique. Malheureusement les patients capables de prendre 95% de leurs doses en permanence ne sont pas nombreux, et tous les autres sont exposés au risque de développer (sélectionner) des virus résistants. Et lorsqu'on a un virus résistant, ce virus a toutes les chances de persister indéfiniment dans l'organisme; dès qu'on réutilise les médicaments contre lesquels ce virus a été résistant une fois, celui-ci aura tendance à émerger à nouveau assez rapidement.

Enfin, dernier pavé dans la mare, il a été démontré que les patients qui commençaient très tardivement leur traitement n'avaient finalement pas une évolution plus défavorable que ceux qui commençaient plus tôt. Exception faite de ceux qui ont débuté leur traitement avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm3.

Par contre, aucune différence significative n'a été démontrée chez ceux qui ont commencé avec un taux compris entre 200 et 350 ou supérieur à 350/mm3.

***il a été démontré que les patients qui commençaient très tardivement leur traitement n'avaient finalement pas une évolution plus défavorable que ceux qui commençaient plus tôt…***

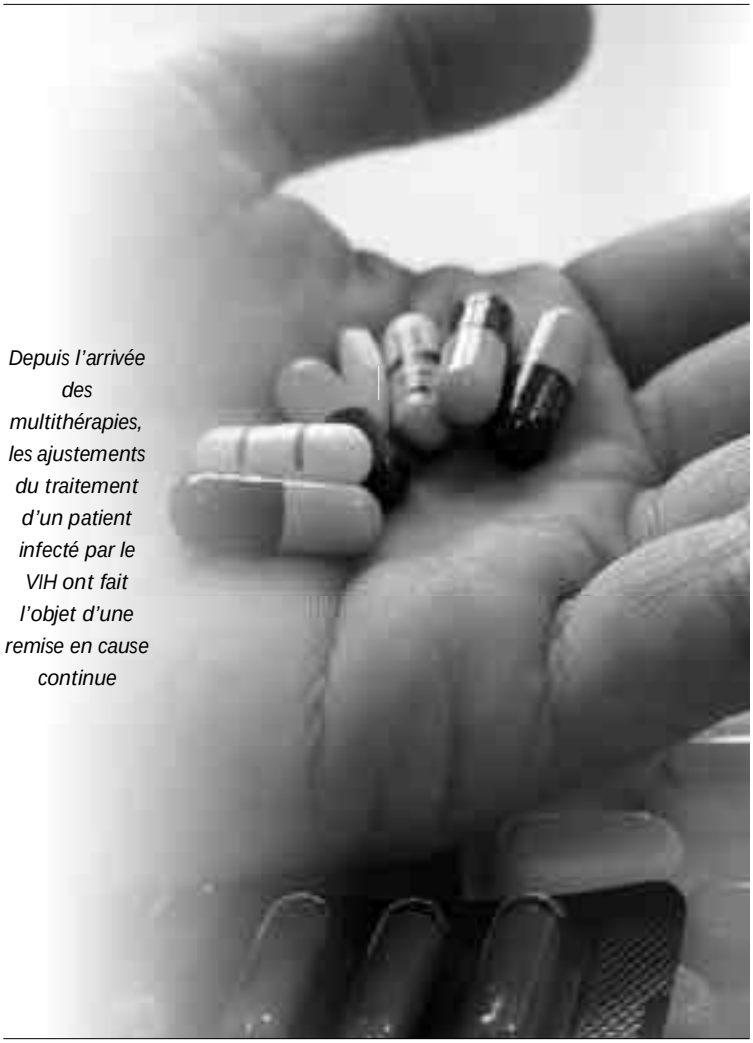
### *Que faire avec les patients ayant déjà commencé leur traitement ?*

Pour chaque individu, après la primo-infection s'établit un état d'équilibre entre les CD4 et la charge virale du virus : c'est cette lutte entre l'agressivité du virus et les réactions immunitaires de l'organisme qui fait que le patient après la primo-infection se stabilise à un certain niveau de charge virale, les CD4 restant ensuite plus ou moins stables ou en déclin progressif. Les CD4 permettent de définir le risque de faire une infection opportuniste à court terme: à moins de 200 CD4, ce risque est élevé, au dessus (en général plus de 250), ce risque baisse

**par tenaires**

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

LABORATOIRES
**AbbottFrance**
**Bœhringer Ingelheim**
**Bristol-Myers Squibb**
**Chiron France**
**Gilead**
**Glaxo Smith Kline**
**Merck Sharp & Dhome**
**Produits Roche**
INSTITUTIONS
**Direction générale de la Santé**
**Ensemble contre le Sida**



*Depuis l'arrivée des multithérapies, les ajustements du traitement d'un patient infecté par le VIH ont fait l'objet d'une remise en cause continue*

## *La faculté de restauration des CD4 est également liée à l'âge du patient*

considérablement. La charge virale quant à elle détermine la rapidité avec laquelle la maladie va évoluer : c'est donc le moteur de l'infection.

Chaque patient est unique : il y a des patients qui ont été mis sous traitement sans doute trop tôt par rapport à ce qui serait nécessaire. Dans la littérature, les avis sont partagés sur les différentes options possibles. Certains experts sont plutôt pour et d'autres contre le fait de commencer les traitements tardivement. Les arguments de ceux qui sont en faveur de commencer les traitements tôt sont basés sur le souci de la reconstitution de l'état immunitaire: il est vrai que les patients ayant commencé avec des CD4 élevés auront à priori tendance à garder ces CD4 élevés au cours de leur évolution. Par contre, si on commence un traitement avec un taux bas (CD4 < 200), on n'arrive pas toujours à regagner les CD4 perdus (une espèce d'épuisement de «l'usine à produire les CD4»).

L'histoire a montré que contrairement à ce que l'on pensait au début de la maladie, commencer un traitement avec des CD4 bas n' est pas forcément un facteur de risque d'échec virologique, à la différence d'une charge virale élevée; donc même avec des CD4 bas, le fait d'avoir perdu sans doute des CD4 spécifiques anti-VIH n'augmente pas le risque d'échec virologique.

La faculté de restauration des CD4 est également liée à l'âge du patient. En effet, les CD4 et les cellules immunitaires ont une maturation au niveau des ganglions et migrent au niveau d'une glande appelée thymus. Le thymus est surtout présent chez les enfants et au fur et à mesure de l'âge, la glande s'atrophie et devient de moins en moins efficace pour donner une fonctionnalité aux CD4. Donc, plus la personne vieillit, plus elle perdrait sa faculté de restauration des CD4. Dans une étude, il a été prouvé qu'un traitement commencé avant l'âge de 37 ans permettait d'avoir une plus grande chance de récupération des CD4, que si le traitement a été commencé après cet âge. Mais hors du cadre de cette étude, l'expérience clinique ne montre pas de manière évidente une moins bonne évolution que les patients traités plus jeunes.

### *La diversité génétique*

Le virus du VIH se multiplie à grande vitesse et fait des erreurs à chaque cycle de reproduction. Ainsi, des mutants apparaissent et, avec le temps, la diversité génétique du virus augmente. Par ailleurs, au cours de ces mutations, le virus peut produire par hasard des mutants résistants à un certain type de médicaments, même si celui-ci n'a jamais été administré.

C'est ce qui apporte de l'eau au moulin des partisans d'un traitement précoce.

Cependant, chez les patients qui sont traités de manière chronique avec les molécules disponibles actuellement, on obtient un taux de succès très important et les dernières études montrent près de 90% d'efficacité avec des traitements qui deviennent plus simples à utiliser.

Donc l'argument de multiplicité des souches n'est pas franchement un argument que l'on peut retenir.

Résoudre le problème de la transmission du VIH par le traitement des personnes dont la séropositivité est identifiée est une hypothèse de santé publique qui pourrait être séduisante ; mais elle n'est pas forcément réaliste, parce que le facteur le plus important est le comportement des personnes, et l'on ne sait pas dans quelle mesure il est influencé par la

### *De la spécificité des CD4…*

*Les CD4, cible privilégiée du VIH, sont des cellules plus spécifiques qu'il n'y paraît. Il est vrai qu'en nombre absolu, le taux de CD4 est important et détermine l'état immunitaire de la personne infectée. Mais ce que l'on ne sait pas forcément, c'est que dans les CD4, il y a des répertoires, c'est à dire que les CD4 sont spécialisés contre des infections, des agresseurs étrangers en particulier et que chaque CD4 est spécifique et dirigé contre une cible particulière.*

*Néanmoins au cours de l'infection par le VIH, les CD4 sont détruits de manière asymétrique. Ainsi, il y a des lignées de CD4 qui «souffrent» plus que d'autres. Par exemple, les CD4 qui sont spécialement destinés à se défendre contre le CMV (cytomégalovirus) vont être très atteints pendant l'évolution de la maladie et ils ne sont pas bien reconstitués. Donc, même si on a des CD4 normaux, on garderait un certain déficit contre un microbe ou un virus en particulier.*

*En fait, contre ce genre de pathogène opportuniste, ceci n'a pas été réellement démontré, et l'idée du répertoire reste quelque chose de théorique. Pour preuve, l'arrêt de la prophylaxie des infections opportunistes chez les patients une fois que les CD4 sont remontés, ce qui montre que la restauration du répertoire contre l'infection opportuniste en cause est possible.*

*Mais ici, le répertoire qui est peut-être le plus atteint, et de manière définitive, c'est celui de l'immunité anti-VIH. Nous sommes dans une situation inédite dans l'histoire des infections, car le VIH détruit les CD4 mais se sont également ces mêmes CD4 qui luttent contre le VIH. Au sein d'un ganglion où le VIH se reproduit, les CD4 qui sont nécessaires à sa destruction vont affluer, et déclencher le mécanisme de défense ; ce principe milite en faveur d'un traitement précoce, car on aurait plus de chance de conserver le répertoire des CD4 qui sont efficaces contre le VIH…*

***E.R.***

prise ou non de traitement. S'il y a seulement 10% des gens qui se mettent à avoir des rapports à risque, tout l'effet bénéfique de mettre tous les patients infectés sous traitement pourrait être perdu.

### *Traitement précoce ou tardif… ?*

Au vu de tous ces éléments quelquefois contradictoires, il est difficile de se prononcer. On ne dispose pas actuellement de médicaments dénués d'effets secondaires, de toxicité, ne provoquant pas de résistance... Tant que ces problèmes ne seront pas résolus, le choix restera difficile.

Quand on démarre un traitement, l'objectif essentiel est celui d'un bénéfice clinique et ce bénéfice n'a pas été démontré chez les patients qui ont commencé leur traitement entre 200 et 350 CD4. Aussi, certains médecins ont fait le choix, avec leurs patients dans cette situation (ceux qui ont commencé les traitements en dehors des recommandations actuelles) de remettre « le compteur à zéro » avec l'idée de retrouver l'état d'équilibre antérieur. Mais cette interruption doit se faire sous surveillance pour ne pas risquer de trop aggraver l'état immunitaire du patient.

### *Stratégies futures*

Cette polémique constitue un vrai débat, car on parle (dans l'état actuel des connaissances concernant le VIH) d'un traitement à vie: on va éventuellement gagner 2 à 5 ans sans traitement: cela a-t-il un réel impact en regard d'un traitement très prolongé ? A chacun de répondre en fonction des choix qui lui sont propres.

Une autre alternative intéressante serait de faire une économie de traitement en développant des stratégies non pas de retardement de mise sous traitement, mais plutôt d'arrêt-reprise, par exemple un mois avec et un mois sans ou une semaine avec et une semaine sans, ou encore « à la demande » (on traiterait le patient jusqu'à ce que ses CD4 remontent jusqu'à un certain chiffre, puis on arrête, on laisse redescendre les CD4 et on traite à nouveau…) Ce sont des stratégies qui sont en cours d'évaluation, et ne sont pas du tout validées. Il faut savoir qu'elles ne sont pas sans risque, loin s'en faut, avec par exemple la possibilité d'émergence de virus résistants.

## Solidaires

**Débarrassez-vous de vos médicaments désormais inutiles, et faites un geste pour les *pays du Sud* !**

Faites-nous parvenir les médicaments que vous n'utilisez plus et qui présentent un intérêt dans l'infection à VH : antibiotiques, antifongiques et antiviraux classiques pour soigner les infections opportunistes ou prévenir leurs rechutes et, bien sûr, antirétroviraux.

Qu'il s'agisse de nous-mêmes ou de personnes de notre connaissance, nous avons souvent des médicaments rangés dans une armoire et que nous n'utilisons plus. Ces médicaments qui dorment seront d'une grande utilité dans les pays où leur accès est excessivement restreint et où nous avons des contacts. Vous pouvez nous donner ces médicaments, qui seront très utiles à Donald de Gagné.

Celui-ci a développé des contacts directs avec des personnes atteintes impliquées dans des structures de prise en charge en Afrique et en Asie, et participe à des projets : il leur expédie des médicaments ou les leur apporte lors des missions qu'il est amené à effectuer. Vos dons de médicaments ont déjà permis à Donald d'apporter directement aux personnes touchées, actives dans les centres de traitement et de prise en charge, une aide dont elles ont immédiatement bénéficié.

Ces quelques boîtes peuvent paraître dérisoires face à l'énormité des besoins des pays du Sud. Mais il faut bien savoir, d'une part, que le réseau développé rassemble des destinataires eux-mêmes atteints et impliqués dans la prise en charge dans leurs pays respectifs, d'autre part, que la qualité et le sérieux de ces contacts nous assurent que ces médicaments vont directement aux personnes qui en ont le plus besoin.

Notre action rejoint une dynamique développée par d'autres structures en France et dans le monde.





# Le «**fitness**» du VIH, mot mystérieux, ***réalité complexe***

*Le terme anglo-saxon de « fitness », traduit de façon réductrice par «capacité réplicative», souvent galvaudé, recouvre une réalité virologique complexe, dont les implications sur la progression de la maladie à VIH, sur l'évolution des résistances au traitement, et sur l'évolution globale de l'épidémie sont de mieux en mieux connues.*

***par Dr Sophie Alain****
sophie.alain@unilim.fr

### *Qu'est-ce que le «fitness»?*

C'est la capacité d'une souche de VIH donnée à se multiplier dans son environnement. Cet environnement, c'est le corps humain, celui de la personne infectée, avec son système immunitaire, ses particularités génétiques, et son traitement antirétroviral éventuel. A plus petite échelle, cet environnement peut être le tissu lymphoïde, les lymphocytes, les différents réservoirs potentiels du virus. Dans cet esprit, une traduction plus appropriée du mot fitness serait le mot "virulence".

Le fitness est donc la résultante de plusieurs facteurs : non seulement la capacité du virus à se répliquer, mais aussi son adaptation à l'hôte, ses capacités à échapper au système immunitaire de l'hôte, à se maintenir chez l'individu. L'ensemble de ces caractères lui permet de dominer la compétition avec les autres souches de VIH qui infectent l'hôte.

Au sein d'un même individu, la population virale est en effet constituée de multiples souches génétiquement proches, formant des ensembles, ou quasi-espèces, en permanente évolution. Cette diversité provient des erreurs commises par la transcriptase inverse du VIH qui introduit des mutations dans le génome viral à chaque cycle de réplication. Au sein d'une quasi-espèce chaque souche possède un fitness différent. Ces souches sont en constante compétition pour croître dans le milieu complexe qu'est leur hôte. Les souches dont l'activité et la stabilité sont maximales dans le contexte du moment seront sélectionnées et vont devenir majoritaires dans la population virale, alors que les souches portant des mutations diminuant leur fitness vont se réfugier dans les réservoirs, ou sont éliminées.

La population virale est donc en évolution dynamique permanente sous l'effet de la croissance virale, de la compétition entre les souches et des pressions de sélection diverses.

### *Comment se mesure le fitness?*

La méthode la plus simple et la plus proche de la réalité de l'individu est la mesure de la