



## CONFERENCE INTERNATIONALE

► Une sélection de résultats présentés en Afrique du Sud dans le domaine des traitements antirétroviraux et de leur gestion

## de retour de **durban**, ou faire du neuf avec du vieux

**"Faut faire avec ce qu'on a", c'est ce que mon médecin a l'habitude de dire. Pour le paraphraser, je dirai, pour présenter la conférence de Durban, que nous devons surtout : "Faire au mieux avec ce qu'on a". Oui, assurément, cela pourrait être une excellente présentation de Durban. Car au niveau de la thérapeutique, il n'y a rien eu de neuf. On en est juste à faire du figlage. On admet que le patient ne peut pas toujours se plier à ses traitements parce qu'ils sont parfois très contraignants. Alors, on essaie de les adapter pour son confort. On étudie, par ici, la possibilité de diminuer le nombre de prises quotidiennes, on tente, par là, de réduire la toxicité et/ou les effets indésirables. On essaie même de faire du neuf avec du vieux. Et finalement, c'est déjà pas si mal !**

**V**oici une sélection d'abstracts portant sur la thérapeutique - pertinents pour les uns, novateurs pour les autres, parfois à des fins purement promotionnelles -, présentés lors de la treizième Conférence Internationale sur le sida de Durban, en Afrique du Sud, du 9 au 14 juillet 2000. Il faut savoir qu'un abstract est un outil de communication de tout premier ordre. Il jouit d'un caractère scientifique. Et qui dit scientifique, dit a priori, rigueur et sérieux. Un contexte et des qualités qui permettent aux laboratoires pharmaceutiques, qui sont souvent les commanditaires de ces abstracts, de vanter les mérites de leur produit ou de leur médicament. Et ainsi, d'en faire la promotion. Il ne s'agit pas ici d'abstracts originaux mais de vrais faux abstracts s'inspirant des originaux et complétés par les posters qui allaient avec. Les textes ont été réécrits et les aspects purement promotionnels évincés. Et nos conclusions mettent parfois en doute leurs conclusions.

### Faire du neuf avec du vieux

Ce principe simple mais efficace s'il est mené avec succès est appliqué avec plus ou moins de bonheur à trois médicaments : la délavirdine (Rescriptor),

dont les ventes sont toujours restées confidentielles, et l'indinavir (Crixivan) et le ritonavir (Norvir) qui sont en perte de vitesse. Dans les deux cas, il s'agit de profiter des interactions médicamenteuses. ▼

**Méthodologie et résultats.** C'est une analyse rétrospective de 2 études cliniques (0063 et 0074) en ouvert (les personnes savaient ce qu'elles prenaient), comprenant 270 patients randomisés (répartis au hasard) en 5 bras :

### "Relancer la délavirdine, en l'associant avec l'indinavir : fini les lithiases ! L'indinavir en une seule fois par jour : est-ce possible ?

**1. Incidence réduite des lithiases rénales avec la délavirdine et l'indinavir en association.** (TuPeB3220, Abstract Book Volume I, p 361).

**Contexte.** L'indinavir (Crixivan®) est responsable d'un taux assez élevé de lithiases rénales ou urinaires : 9,3 % environ des patients ont souffert de calculs rénaux lors d'essais cliniques. Réduire la posologie de l'indinavir diminuerait l'incidence de ces lithiases, mais conduirait aussi à des concentrations thérapeutiques suboptimales<sup>1</sup>. La délavirdine (Rescriptor®), en inhibant le cytochrome P450, celui-là même qui métabolise l'indinavir, peut-elle permettre d'augmenter les taux sanguins d'indinavir et donc de réduire sa posologie tout en offrant une concentration suffisante (d'indinavir) sur le plan de l'efficacité antivirale ?

- 1/ indinavir 600 mg + délavirdine 400 mg + AZT,
- 2/ indinavir 600 mg + délavirdine 400 mg + 3TC,
- 3/ indinavir 600 mg + délavirdine 400 mg + AZT + 3TC,
- 4/ indinavir 400 mg + délavirdine 400 mg + AZT,
- 5/ indinavir 800 mg + AZT + 3TC (bras contrôle).

**Pourcentage de patients dont la charge virale est à moins de 50 copies par ml à 40 semaines.**

Etude 0063 : 80 % dans le bras contrôle indinavir 800 mg 3 fois par jour associé à AZT et 3TC, 60 % dans le bras indinavir 600 mg + délavirdine 400 mg + AZT (pas de bras délavirdine + indinavir + AZT + 3TC dans cette étude).

Etude 0074 : 30 % dans le bras contrôle indinavir 800 mg 3 fois par

## brèves<sup>2</sup>

**Avant de s'injecter le scrub typhus, déguster une soupe d'herbes chinoises !**

Encore la Thaïlande, où des chercheurs ont étudié les propriétés thérapeutiques de plusieurs herbes chinoises. Cinq d'entre elles seraient aussi efficaces que les molécules mises au point en Occident pour lutter contre le sida, alors que deux autres seraient intéressantes pour lutter contre le cancer du poumon. Ces informations ont été présentées au début du mois de juillet par Monsieur Korn Dabaransi, Ministre de la santé de Thaïlande, qui a annoncé ces découvertes en précisant qu'il n'y avait pas d'effets secondaires...

28 malades du sida ont été traités cette année en hôpital avec un "cocktail" de ces cinq herbes chinoises. 9 patients ont vu leur charge virale s'effondrer, 16 ont eu un résultat plus limité tandis que les 3 derniers, qui étaient à un stade plus avancé de la maladie, n'ont tiré aucun bénéfice du traitement. Les recherches ont montré que ces herbes étaient bien tolérées et qu'elles avaient permis de réduire toutes les infections opportunistes, toutefois ces herbes n'apportent pas la guérison, précise Paijit Warachit, du département des sciences médicales.

Dans le domaine du cancer du poumon, une combinaison de deux herbes administrée à des patients en phase terminale aurait permis d'obtenir une survie d'un à deux ans.

On estime à 950 000 le nombre de personnes séropositives au VIH en Thaïlande, soit une personne sur 60. 120 000 sont au stade du sida déclaré et seuls 5 % de ces malades sont en mesure de se payer les coûteux antirétroviraux de l'Occident.

Emporté par son enthousiasme, le ministre de la santé estime que "cette découverte apportera l'espoir à de nombreux patients et sera probablement la meilleure nouvelle du vingt-et-unième siècle pour la Thaïlande". Nous serons beaucoup plus réservés. On se souvient des déclarations tonitruantes d'une ministre de la santé en France. On voudrait y croire, mais attendons de nouvelles informations.

1. **concentrations suboptimales** relatif aux concentrations de médicaments dans le sang qui ne sont pas optimales parce qu'elles sont en dessous des seuils requis pour bloquer la réplication virale.

2. **non nuke** abréviation américaine pour non-nucléosidique, famille à laquelle appartient la délavirdine, l'efavirenz et la névirapine.

jour associé à AZT et 3TC, 20% dans le bras indinavir 600 mg + délavirdine 400 mg + AZT, 40% dans le bras indinavir 600 mg + délavirdine 400 mg + AZT + 3TC.

Ces résultats assez disparates pourraient s'expliquer par des effectifs et une démographie différents entre les deux études. Les résultats sont plus homogènes avec le test à 400 copies qui montre que 75 à 90% des patients sont indétectables selon ce critère.

Des 199 patients qui ont reçu une dose réduite d'indinavir associée à la délavirdine, 1 % (2/199) ont eu des lithiases rénales pendant le traitement. En comparaison, 9,9 % (7) des 71 patients qui ont reçu la dose standard d'indinavir (800 mg 3 fois/jour) dans une trithérapie comprenant AZT et 3TC, ont eu des lithiases rénales.

**Commentaire. Dix fois moins de lithiases ! Associer la délavirdine à une petite dose d'indinavir augmente de manière substantielle les concentrations minimales de l'indinavir, sans augmenter ses pics. Or, on sait que les lithiases sont relativement associées à l'importance des pics d'indinavir. C'est un grand progrès. Mais toujours trois prises à jeun par jour !**

Premier avantage de cette association, bloquer la réplication virale à 2 étapes, et avec 3 classes différentes. Deuxième avantage, bénéficier de la délavirdine, un non nuke<sup>2</sup> à l'efficacité comparable à la névirapine mais avec moins de problèmes de rash ou d'hépatite toxique. Pourtant, l'efficacité de cette combinaison pour réduire la charge virale à moins de 50 copies ne semble pas toujours clairement équivalente à celle de l'indinavir sans délavirdine dans ces deux études.

**2. Une thérapie d'indinavir, une fois par jour, chez des séropositifs avec contrôle virologique.**

(TuPpA1155, Abstract Book Volume I, p 291).

**Contexte.** Simplifier le schéma thérapeutique contraignant de l'indinavir (Crixivan), qui est de 800 mg trois fois par jour, à jeun, à huit heures d'intervalle, avec beaucoup d'eau, sans pour autant compromettre la bonne efficacité de l'indinavir. Et sans augmenter l'incidence des lithiases rénales (for-

mation de calculs dans les reins) ou urinaires (obstruction de l'uretère par des cristaux d'indinavir) ?

**Méthodologie et résultats.** on a cherché à booster l'indinavir avec une baby dose de ritonavir (Norvir) en en une prise par jour en comparant les résultats à la prise classique de l'indinavir. 24 patients ont été répartis au hasard entre ces deux bras :

- 1/ indinavir 1 seule fois par jour (qd) : indinavir 1 200 mg/ritonavir 100 mg + 2 INTIs
- 2/ indinavir 3 fois par jour (TID) et à jeun, bras contrôle : indinavir 800 mg + 2 INTIs

Les 2 INTIs ou Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse sont : d4T + 3TC, AZT + 3TC, ou d4T + ddI. 12 patients par bras, sous traitement stable et ayant tous une charge virale indétectable avec un test à 50 copies/ml.

**A 4 semaines.** Charge virale restant à moins de 50 copies chez les 12 patients du bras contrôle et chez 10 patients sur douze dans le bras expérimental. ▼

## **“Comment relancer deux produits en perte de vitesse, le ritonavir et l'indinavir, par l'association ritonavir 400 mg + indinavir 400 mg deux fois par jour**

**A 16 semaines.** Charge virale à moins de 50 copies chez 6 patients et entre 50 et 500 copies chez 2 patients dans le bras contrôle (8 sur 12 au total) ; charge virale à moins de 50 copies chez 6 patients du bras expérimental.

**Commentaire.** Un end-point (critère prédéfini) était les coliques néphrétiques : il y en a 2 dans le bras 1, et 1 dans le bras contrôle. L'incidence des lithiases est donc double avec 1 200 mg d'indinavir boostés par 100 mg de ritonavir ! D'ailleurs, comment cette association ne pourrait-elle pas être responsable de plus de lithiases qui comme le dit l'abstract précédent sont assez élevées avec la posologie normale de 800 mg d'indinavir 3 fois par jour : au-dessus de 9%. Est-ce que passer de 3 prises par jour à une seule prise, suffit à réduire l'incidence des li-

thiases ? Rien n'est moins sûr. Car 1 200 mg d'indinavir boostés par 100 mg de ritonavir, cela doit faire un pic considérable. Toutefois, l'abstract ne précise pas si cette différence du simple au double est significative. Une étude avec beaucoup plus de patients est nécessaire. De plus, l'efficacité semblerait moindre que dans le bras contrôle. En conclusion, l'indinavir en une seule fois par jour selon cette méthode ? Scepticisme !

**3. Une étude rétrospective de la sécurité, de l'efficacité et de la tolérance de Ritonavir 400 mg/ Indinavir 400 mg 2 fois par jour (BID) et d'Indinavir 800 mg toutes les 8 heures (q8h).** (TuPeB3260, Abstract Book Volume I, p 370).

**Objectifs.** Comparer chez des séropositifs pré-traités avec une antiprotéase l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi d'un traitement de 48 semaines avec l'association ritonavir 400 mg/indinavir 400 mg (RTV/IDV) BID par rapport à l'indinavir en standard sans ritonavir : IDV 800 mg q8h.

**Contexte.** L'association ritonavir (Norvir<sup>®</sup>) + indinavir (Crixivan<sup>®</sup>) 400/400 ne nécessite que 2 prises par jour, sans contraintes alimentaires - bien qu'ici elle ait été étudiée avec de la nourriture - et permet d'obtenir des concentrations d'indinavir supérieures à l'IC50<sup>3</sup> 12 heures après la prise et supérieures à celles obtenue 8 heures après la prise d'indinavir 800 mg 3 fois par jour (IDV q8h).

**Méthodologie et résultats.** Le bras expérimental est comparé au témoin à 3 fois par jour.

- 1/ Bras contrôle : indinavir 800 mg 3 fois par jour et à jeun (TID),
  - 2/ Bras ritonavir + indinavir : indinavir 400 mg + ritonavir 400 mg 2 fois par jour et en mangeant.
- 12 patients par bras, charges virales médianes respectives de 185 000 et

## **brèves<sup>3</sup>**

**Le fléau du sida se propage allégrement en Birmanie**

Tous les ingrédients sont désormais là pour assister à l'explosion du sida parmi les 48 millions d'habitants qui peuplent la Birmanie. Selon un membre d'une ONG, "Le tourisme sexuel n'est qu'une boule de neige au sommet de l'iceberg" de l'épidémie dans une région où les plus forts taux de contamination des pays limitrophes, le Bangladesh, l'Inde, la Chine, le Laos et la Thaïlande se situent dans leurs régions frontalières avec la Birmanie...

L'ONU estime à 530 000 personnes, dont 14 000 enfants, le nombre de séropositifs fin 1999 et à 48 000 décès la même année. Pourtant, ces chiffres seraient beaucoup plus élevés. "Nous savons que les médecins ont reçu l'ordre d'arrêter de signaler les cas, notamment dans les régions les plus touchées", dit le Dr Chris Beyrer qui évalue à plus de 750 000 le nombre de séropositifs en Birmanie alors que la junte ne parle que de 25 000 cas en dix ans ! Les responsables militaires balayent les chiffres alarmistes qu'ils qualifient de propagande distillée par les ennemis de la Birmanie.

Pourtant, les signes sont là. Une étude a montré que 57% des prostituées sont contaminées dans les quartiers de plaisir d'une ville de province. Mais le virus se propage aussi en dehors de ces milieux à risque comme l'attestent les taux de contamination des donneurs de sang, 1%, et des femmes enceintes, 2%. Le Dr Owen Wrigley dirige un centre anti-sida du Programme des Nations unies pour le développement (PNUD) à Rangoon. Il estime les besoins réels à 20 millions de dollars pour une aide d'urgence et beaucoup de préservatifs. Et ce n'est pas l'attitude prude de la junte qui va aider les campagnes de prévention, inexistantes, à la télévision d'Etat. De toute façon, de telles campagnes seraient mal accueillies dans les milieux ruraux où de solides traditions bouddhistes condamnent toute relation sexuelle avant le mariage.

# agenda hépatites

Réunions d'information sur les hépatites organisées par Actions Traitements, le Kiosque Info Sida, et l'Institut Fournier :

► **12 septembre à 19h00**  
Au Kiosque Info-Sida,  
36 rue Geoffroy L'Asnier,  
75004 Paris, sur le thème  
L'hépatite B, avec le Docteur  
Stanislas Pol (avec le soutien  
des Laboratoires Roche).

► **4 octobre à 19h00**  
Au Kiosque Info-Sida,  
36 rue Geoffroy L'Asnier,  
75004 Paris, sur le thème  
L'hépatite C : les traitements et  
la sexualité (avec le soutien  
des Laboratoires Roche).

Infos : contactez-nous à  
Actions Traitements au  
01 43 67 66 00 ou appelez  
Catherine Favreau au  
01 44 78 00 00.

## Pourcentage de patients avec moins de 400 copies

	A 24 SEMAINES	A 48 SEMAINES
IDV	42	50
RTV/IDV	100	100

## Nombre médian de CD4

	A 24 SEMAINES	A 48 SEMAINES
IDV	266 (154)	355 (154)
RTV/IDV	328 (172)	367 (172)

(Entre parenthèses, le nombre de CD4 de départ).

## Nombre et causes d'arrêt du traitement entre la semaine 24 et la semaine 48.

	IDV
DIFFICULTÉS D'ADHÉSION AU TRAITEMENT	2
INTOLÉRANCE	2
NAUSÉES	1
NAUSÉES ET DIARRHÉES	1

  

	RTV/IDV
NOMBRE DE COMPRIMÉS ET GÉLULES	2
DIARRHÉES	1
PERDU DE VUE	1

190 000 copies et nombres de CD4 médians respectifs de 154 et 172. Dans le bras indinavir, 2 patients (17 %) ont été en échec à au moins une antiprotéase contre 10 (92%) dans le bras ritonavir + indinavir.

Les résultats présentés ci-dessous correspondent à l'effectif complet à 24 semaines, soit 12 patients par bras, alors qu'à 48 semaines il n'y a plus que 6 personnes qui continuent le traitement de l'essai dans le bras IDV et 8 personnes dans le bras RTV/IDV.

**Commentaire.** Le pourcentage de patients présentant moins de 400 copies de charge virale à 24 semaines est de 42% avec l'indinavir en standard toutes les 8 heures mais il est de 100% avec le ritonavir associé à l'indinavir alors même que 10 patients sur 12 étaient en échec d'au moins une antiprotéase contre seulement 2 sur 12 dans le bras contrôle. Résultats confirmés à 48 semaines : 50 % contre 100 % pour RTV/IDV. **L'association RTV/IDV BID se montre efficace en termes d'écrasement de la charge virale et d'une activité durable, chez**

**des patients ayant été en échec thérapeutique à une multithérapie comprenant une antiprotéase.**

## Nouvelle confirmation de l'intérêt du nelfinavir deux fois par jour

**4.** *Le mésylate de nelfinavir BID est plus durable et se traduit par un nombre de CD4 plus important que TID.* (WePeB4118, Abstract Book Volume II, p 59).

**Contexte.** il y a 2 façons de prendre le nelfinavir (Viracept®) : 750 mg (3 comprimés de 250 mg) 3 fois par jour (ou TID) ou bien 1 250 mg (5 comprimés) 2 fois par jour (ou BID) toutes les 12 heures. Du point de vue de l'efficacité, quelle est la meilleure façon de prendre le nelfinavir (NFV) ? Et pour les patients prenant le nelfinavir 750 mg TID, que se passe-t-il, si on les bascule au nelfinavir 1 250 mg BID ? Petite précision : quel que soit le schéma thérapeutique, nelfinavir se prend toujours avec de la nourriture.

**Méthodologie et résultats.** Etude rétrospective de patients naïfs recevant une trithérapie avec NFV 750 mg TID ou NFV 1 250 mg BID, plus 2 INTIs : AZT + 3TC ou AZT + 3TC sous la forme Combivir®, d4T + 3TC, d4T + ddI, AZT + ddI. Trois bras ont été comparés :

- 1/ nelfinavir 750 mg 3 fois par jour + 2 INTIs
- 2/ nelfinavir 1 250 mg 2 fois par jour + 2 INTIs
- 3/ groupe switch : nelfinavir 750 mg 3 fois par jour + 2 INTIs puis passage à 1 250 mg 2 fois par jour

Le tableau qui suit présente le pourcentage de patients qui ont une charge virale indétectable.

Les résultats correspondent en moyenne à une trentaine de mois de suivi. Ils montrent aussi une récupération plus importante de lymphocytes CD4 pour les patients avec nelfinavir BID. Cette différence par rapport aux deux autres régimes thérapeutiques est statistiquement significative.

À l'exception de l'adhérence à 2 fois par jour, plus favorable que 3 fois par jour, la posologie plus élevée de nelfinavir 2 fois par jour (2 X 1 250 mg soit 2 500 mg au lieu de 2 250 mg avec 3 X 750 mg par jour), pourrait expliquer la suppression virale plus durable et une remontée de CD4 plus importante que 3 fois par jour.

**Commentaire. Tout ce qui facilite les modalités de prise d'une d'une antiprotéase comme le nelfinavir, améliore l'adhérence du patient à son traitement. Et si en plus, c'est plus efficace plus longtemps et que les CD4 remontent davantage...**

Toutefois on peut se poser des questions au vu de ces résultats. 75 % de patients à moins de 400 copies avec le nelfinavir deux fois par jour, cela paraît un peu limité par rapport à d'autres antiprotéases classiques. Est-ce la raison pour laquelle aucun résultat d'analyse de la charge virale à moins de 50 copies n'est mentionné dans l'abstract et le poster alors que cela devient pourtant la règle dans les conférences ? Ensuite, on ne peut que s'interroger sur le fait d'avoir laissé des patients sous nelfinavir trois fois par jour alors que la FDA avait légalisé en 1999 la prise

3. **IC50** Concentration (C) de médicament nécessaire pour obtenir 50% d'inhibition (I) de la réplication du VIH en culture cellulaire au laboratoire.

4. **AUC** Area Under the Curve ou l'aire sous la courbe : c'est la quantité totale d'un produit

dans le sang pendant 24 heures.

5. **rash** terme anglo-saxon couramment employé qui désigne des manifestations cutanées de type rougeurs, boutons et autres pouvant être plus ou moins étendues. Le rash induit par un médicament (pas seule-

ment les antiviraux) est un grand classique de la dermatologie.

#### Pourcentage de patients avec moins de 400 copies.

	NFV-TID	NFV-BID	SWITCH
MOINS DE 400 COPIES	73 (30/41)	75 (54/72)	86 (56/65)
AUGMENTATION MÉDIANE DES CD4	NFV-TID	NFV-BID	SWITCH
MOINS DE 400 COPIES	+ 186	+ 244	+ 209

(Entre parenthèses, le nombre de patients au moment de l'analyse par rapport au nombre initial).

en deux fois par jour et avait donc reconnu depuis des mois l'équivalence de l'efficacité et la meilleure observance de ce régime thérapeutique.

### Nelfinavir & méthadone : pas d'ajustement posologique nécessaire

5. **Le nelfinavir n'a pas d'effet sur les doses de maintenance de la méthadone.** (WePeB4120, Abstract Book Volume II, p 60).

**Contexte.** La méthadone est un traitement de substitution pour des anciens toxicomanes ou des toxicomanes actifs. Une étude récente de la pharma-

– la durée du traitement conjoint thérapie au nelfinavir + méthadone allait de 3 à 113 semaines,  
– 70 patients (93,3 %), soit la majorité, n'ont fait état d'aucun problème de manque ou de surdosage,  
– 5 patients ont modifié le dosage de méthadone : 3 patients ont volontairement baissé leur dosage dans le but de limiter davantage leur addiction, 1 patient a augmenté sa dose de méthadone de 70 à 80 mg en raison de l'administration concomitante de phénobarbital et de phénytoïne (tous deux inducteurs du cytochrome P450). A noter que le phénobarbital diminue les concentrations de nelfinavir alors que la phénytoïne (Di-

### "Les résultats montrent une récupération significativement plus importante de lymphocytes CD4 pour les patients avec nelfinavir deux fois par jour

cocinétique du nelfinavir (Viracept®) fait état d'une diminution de l'AUC<sup>4</sup> de la méthadone de 47% avec nelfinavir. Il s'agit donc de s'assurer que le nelfinavir ne provoque pas de modification de la quantité de méthadone quand les deux sont associés, qui pourraient se traduire par des problèmes de manque ou de surdosage.

**Méthodologie et résultats.** 75 patients en traitement stable de substitution par la méthadone - c'est-à-dire à la même dose depuis au moins 1 mois - ont commencé un traitement avec nelfinavir. Au moment de l'analyse :

– 27 patients (64%) avaient arrêté le nelfinavir, soit en raison d'un rebond de la charge virale conduisant à changer de traitement, soit d'une mauvaise observance liée à la toxicomanie,

Hydan®) est contre-indiquée avec le nelfinavir et ne devrait donc pas y être associée. 1 patient nécessita une légère augmentation de méthadone. Il passa de 100 mg/jour à 110 mg peut être en raison d'un problème de sevrage dû à la méthadone.

**Conclusion. Le nelfinavir ne semble pas avoir d'effet significatif sur les doses de maintenance de méthadone sur la majorité des patients stabilisés.** C'est d'ailleurs une question que les praticiens ne se posent pas assez souvent : est-ce que mon patient prend de la méthadone ?

### Amprenavir : rash<sup>5</sup> en série chez des séronégatifs !

6. **Grande incidence de rash associés à l'amprenavir lors d'un essai d'interaction et de pharmacocinétique chez des volontaires séronégatifs en bonne santé.**

(WePeB4252, Abstract Book Volume II, p 90).

**Contexte.** L'amprenavir (Agénérase) est une antiprotéase dont les concentrations sanguines sont bien meilleures lorsqu'on l'associe à du ritonavir (Norvir) ce qui permet aussi de réduire le nombre de gélules d'amprenavir. L'étude de l'interaction ritonavir/amprenavir a déjà été menée chez des séropositifs au VIH et cette nouvelle étude s'est faite dans le contexte de personnes séronégatives.

**Méthodologie et résultats.** 74% des volontaires séronégatifs en bonne santé de cette étude ont présenté des manifestations cutanées ; 48 % sur le corps et les membres ; 35 % sur l'ensemble du corps ; 13 % sur le tronc uniquement ; 4 % sur le tronc et le visage, avec dix jours d'amprenavir (Agénérase) en monothérapie. Face à ce très fort taux d'effets secondaires dermatologiques, l'étude s'est arrêtée après dix jours et la seconde phase, où l'on devait ajouter le ritonavir à l'amprenavir, n'a pas été menée.

**Commentaire.** Doit-on s'attendre à autant, voire à plus de rash chez les séropositifs ? On sait déjà que la réponse est non. Officiellement, le laboratoire GlaxoWellcome indique dans la notice de l'Agénérase que 28% des personnes séropositives qui ont participé aux études de développement de l'amprenavir ont présenté des rash. On est donc loin des 74% observés chez ces volontaires séronégatifs même si l'incidence chez les séropositifs est probablement sous-estimée. Les auteurs de l'étude précisent qu'ils n'ont pas d'explication à fournir à cette flambée de rash pour le moment.

Il est utile de souligner qu'il ne vaut mieux pas démarrer l'amprenavir en même temps que les antirétroviraux connus pour provoquer eux aussi des réactions cutanées : abacavir (Ziagen®),

# réPI

29<sup>ème</sup> réunion publique d'information d'ActUp-Paris sur le thème "Transmission de virus résistants, surcontamination."

Aujourd'hui, il y a un relâchement des pratiques de prévention : la recrudescence des MST, anales notamment, le prouve. Le virus du sida peut muter et développer des résistances aux traitements. Actuellement 40 à 50% des séropositifs sont porteurs de virus mutés. Plusieurs questions auxquelles nos invités essaieront d'apporter des réponses claires :

- > Une charge virale indétectable dans le plasma, l'est-elle aussi dans le sperme ?
- > Les virus mutés peuvent-ils se transmettre ?
- > La surcontamination est-elle possible ?
- > Les prophylaxies post exposition sont-elles efficaces ?
- > Les tests génotypiques sont-ils utiles lors de l'initiation d'un premier traitement ?
- > Le VHC est-il transmissible lors de rapports sexuels ?

Avec : Sabine Yerly (Institut de virologie de Genève), Dr Enrique Casalino (Hôpital Bichat), Dr Spira (Institut de veille sanitaire), Dr Jean Derouineau (CDAG Paris 4).

**Cette réPI se tiendra mercredi 27 septembre, de 19h 00 à 22h00 au Centre Wallonie Bruxelles, 46 rue Quincampoix (Métro Châtelet-Les Halles ou Rambuteau).**



## brèves4

### Abacavir (ZIAGEN®) : manifestations d'hypersensibilité après une interruption de traitement.

L'agence du médicament française, l'AFSSAPS, fait écho à la FDA américaine quant à la grande vigilance qui doit accompagner le traitement par l'abacavir (Ziagen). Déjà, au mois de janvier, une première mise en garde avait été en faite en ce qui concerne les manifestations atypiques d'hypersensibilité à ce médicament sous forme de problèmes respiratoires. Cette fois, de nouvelles données révèlent que si le traitement est interrompu après le développement d'un seul signe d'hypersensibilité (on considère que plusieurs signes doivent être associés pour qu'il y ait réellement une hypersensibilité), il est malgré tout dangereux de le reprendre. Ces travaux montrent que dans ce cas de figure, il peut arriver qu'une hypersensibilité parfois grave se développe très rapidement à la reprise de l'abacavir. L'enquête a même découvert de très rares cas où une hypersensibilité s'est développée à la réintroduction de l'abacavir alors même qu'aucun symptôme ne s'était manifesté à l'initiation du traitement. L'AFSSAPS a donc émis quelques recommandations vis-à-vis des patients et des prescripteurs sur lesquelles nous reviendrons dans notre prochain numéro. Si vous avez arrêté de prendre Ziagen et que vous devez le reprendre, un contrôle médical étroit sera nécessaire.

névirapine (Viramune®), efavirenz (Sustiva®) et délavirdine (Rescriptor®), pour ne pas potentialiser tout rash éventuel. Attention aux personnes sujettes à ce genre de réaction ou ayant fait les frais d'éruptions cutanées à d'autres occasions.

### Névirapine + efavirenz + didanosine une fois par jour : un nouveau traitement ?

#### 7. Névirapine + Efavirenz + Didanosine QD : un traitement très simple, efficace et sans danger.

(TuPeB3207, Abstract Book Volume II, p 358).

**Contexte.** Les multithérapies antirétrovirales avec antiprotéase(s) se sont montrées efficaces, mais avec des contraintes de prises parfois très lourdes et des effets secondaires préoccupants, surtout à long terme : lipodystrophies, toxicité mitochondriale. Remplacer une antiprotéase par un non-nucléosidique pour contourner ces obstacles, cela se fait de plus en plus. Mais associer 2 non-nukes entre eux avec un INTI : voilà une approche novatrice qui mérite d'être évaluée ! La combinaison proposée à en outre l'intérêt de se prendre une seule fois par jour, mais à jeun à cause de la ddI. L'efavirenz (Sustiva®) et la didanosine (ddI, Videx®) se prennent déjà en une seule prise quotidienne, pour la névirapine (Viramune®), ce mode d'administration, pratique, n'est pas encore validé et fait l'objet d'essais.

**Méthodologie et résultats.** 26 patients ont reçu le traitement suivant : névirapine 400 mg + efavirenz 600 mg + didanosine 400 mg, le tout en une fois par jour (qd).

Sur les 26 patients 15 étaient naïfs et 11 étaient pré-traités. Les naïfs avaient une charge virale moyenne de 33 000 copies et des CD4 moyens de 351. Ces chiffres étaient de 2025 copies et 368 CD4 pour les pré-traités dont 9 sur 11 avaient moins de 400 copies. La charge virale a été évaluée avec un test à 400 copies et un test à 25 copies.

**Charge virale et CD4.** Les deux tableaux ci-dessous résumant les résultats obtenus avec un an de recul.

**Les effets secondaires.** 5 patients sur 26 (3 naïfs et 2 pré-traités) ont interrompu leur traitement en raison d'effets secondaires : insomnie ingérable (2 cas), rash (2 cas) et 1 cas de toxicité neurologique au niveau du système nerveux central.

**Commentaire.** Deux rash seulement ? Une étude de plus grande envergure est nécessaire pour évaluer l'incidence des rash. Les résultats sont excellents mais que se passe-t-il au-delà de 12 mois de traitement ? Deux non-nukes plus un INTI : une option d'avenir ? Pour les patients naïfs : peut-être ! Mais pour les patients pré-traités avec ou sans antiprotéase, il subsiste un gros doute ! Affaire à suivre... ▼

### "Il ne vaut mieux pas démarrer l'amprénavir en même temps que d'autres antirétroviraux connus pour provoquer eux aussi des réactions cutanées"

**Recommandation de dernière minute.** la FDA vient de demander à Bristol-Myers Squibb, le laboratoire produisant la didanosine (ddI, Videx), de porter le changement suivant sur les notices d'information fournies dans les boîtes de Videx® : la didanosine doit de préférence être prise 2 fois par jour, car une étude sur 48 semaines montre une efficacité supérieure quand la didanosine est prise 2 fois par jour au lieu d'une seule fois (voir page 12).

### Persistance à long terme d'effets secondaires neurologiques dus à l'efavirenz

8. Les effets secondaires de l'efavirenz sur le système nerveux central peuvent persister chez des patients pensant supporter la drogue. (WePpB1377, Abstract Book Volume II, p 57).

**Contexte.** L'efavirenz (Sustiva®) est connu pour induire des problèmes neurologiques, parfois sérieux, pouvant amener certains patients à arrêter le traitement au bout de quelques semaines.

**Méthodologie et résultats.** Des travailleurs sociaux ont cherché à évaluer, auprès de 2 groupes de 32 patients sous efavirenz ou sous antiprotéase, les symptômes psychiatriques et somatiques, en s'aidant d'une liste pré-établie de 90 questions ayant trait à des symptômes précis avec une échelle d'intensité allant de 1 à 9, et 3 scores généraux. Pour pouvoir faire partie de l'étude, les patients devaient avoir pris, et bien toléré, au moins 4 semaines de

#### Pourcentages de patients à la charge virale indétectable

	MOINS DE 400 COPIES	MOINS DE 25 COPIES
A 3MOIS	PLUS DE 90%	UN PEU PLUS DE 40%
A 6MOIS	100%	PLUS DE 60%
A 9MOIS	100%	100%
A 12MOIS	92% <sup>1</sup>	NON DISPONIBLE

1. Deux patients ont effectué une interruption programmée de traitement. Les 24 autres, qui restent traités, ont tous moins de 400 copies.

#### Evolution des CD4

	NAIFS	PRE-TRAITES
A 3MOIS	ENVIRON + 140	ENVIRON + 80
A 6MOIS	ENVIRON + 200	ENVIRON + 100
A 12MOIS	ENVIRON + 400	ENVIRON + 300

## 3614 hivinfo

Depuis quatre ans, un service minitel est à votre disposition.

Un médecin spécialiste du VIH répond à vos questions concernant les traitements, les infections opportunistes, les nouveaux essais, les stratégies thérapeutiques...

## “Après 45 semaines de traitement par efavirenz (Sustiva), il y a persistance d’effets secondaires neuropsychiatriques chez certains patients

traitement avec efavirenz. Les scores des symptômes de la liste ont été ajustés en fonction de l’âge et d’un groupe d’adultes non traités.

La durée moyenne de traitement par efavirenz est de 314 jours. Les problèmes de somatisation, de troubles obsessionnels et compulsifs, de dépression, de phobies, de paranoïa et de psychoses étaient régulièrement plus élevés avec l’efavirenz qu’avec les antiprotéases mais pas de manière statistiquement significative. En revanche, en ce qui concerne l’animosité et l’anxiété, la différence était significative entre l’efavirenz et les antiprotéases.

**Commentaire. Après 45 semaines de traitement par efavirenz, il persiste des effets secondaires neuropsychiatriques subtils chez certains patients.**

### Administrer progressivement l’efavirenz pour réduire son principal effet secondaire

**9. Prescrire l’efavirenz en escalade de doses diminue l’incidence des effets neurologiques indésirables sévères.** (WePpB1376, Abstract Book Volume 2, p 56).

**Contexte.** Chez l’adulte pesant plus de 40 kg la dose d’efavirenz (Sustiva) est de 600 mg, 3 gélules de 200 mg, en une seule prise, le soir au coucher pour éviter de subir durant la journée ses effets indésirables, le plus souvent d’ordre neuropsychiatrique, qui conduisent environ 3 % des patients à interrompre leur traitement. L’efavirenz induisant son propre métabolisme (auto-induction), est-ce qu’une escalade de dose pourrait permettre d’améliorer sa tolérance sans compromettre son efficacité antivirale ?

**Méthodologie et résultats.** Une étude pilote a été menée avec 41 patients : 5 naïfs, et 36 pré-traités, commençant une multithérapie contenant l’efavirenz.

L’efavirenz a été prescrit :

- à la dose de 200 mg (1 gélule) une fois par jour (qd) la première semaine,
- à la dose de 400 mg (2 gélules) une fois par jour (qd) la deuxième semaine,
- à la dose de 600 mg (3 gélules) par jour la troisième semaine.

Les effets indésirables ont été méthodiquement répertoriés : vertiges, somnolence, insomnie, rêves étranges, confusion, pensées bizarres, baisse de la concentration, amnésie, agitation, hallucinations, dépersonnalisation et rash. Une valeur a été assignée en fonction des patients : léger (score 1-3), modéré (4-7), et sévère (8-10).

12 (29,2 %) des patients ont rapporté 90 effets indésirables neurologiques dont 24 de score léger, 40 de score modéré et 26 de score sévère. La moyenne de ces effets indésirables était de 7,5 par personne. 2 patients ont subi un rash sévère alors que leur multithérapie incluait de l’abacavir qu’ils cessaient. Un troisième cas de rash, léger, n’a pas nécessité l’arrêt de l’efavirenz (ce médicament peut aussi générer des rash cutanés).

Les 5 patients naïfs avaient une charge virale médiane initiale de 97 953 copies (de 17 560 à 316 100) et leur première charge virale sous traitement était en dessous de 500 copies.

**Conclusion. Dans cette étude pilote, une escalade de dose montre un meilleur profil de tolérance qu’avec l’administration à pleine dose dès le départ, sans indication de moindre efficacité antivirale.** Des études de plus grande envergure, avec des mesures de la pharmacocinétique sont en cours pour confirmer ces observations. Tout ce qui peut améliorer la tolérance neurologique de l’efavirenz est bien venu. Affaire à suivre...

**Bruno Le Ba**

## brèves5

**Laver le sperme pour réduire la transmission du VIH et du VHC dans les couples sérodifférents**

L’équipe de l’hôpital Purpan à Toulouse a étudié la corrélation entre la charge virale dans le sang et dans le sperme, les CD4 et les traitements. L’objectif était de déterminer si le “lavage” du sperme permet de réduire le risque de transmission du VIH ou du VHC lors de l’insémination chez des couples sérodifférents (= un seul membre du couple contaminé) qui veulent avoir un enfant. L’étude a porté sur 51 échantillons de sang ou de sperme prélevés chez 32 hommes séropositifs au VIH dont 17 étaient co-infectés par le VHC.

82% des échantillons de sang et 31% des échantillons de sperme étaient positifs pour la recherche de l’ARN du VIH. Aucune corrélation entre CD4, traitements, charge virale dans le sang et charge virale dans le sperme n’a été trouvée. La positivité du sperme est même variable d’une fois à une autre dans des prélèvements consécutifs chez une même personne. Chez les hommes séropositifs au virus VHC, 20% des échantillons de sperme étaient positifs pour l’ARN du VHC.

Le plus intéressant c’est que si l’ARN du VIH a pu être détecté dans les différentes fractions cellulaires du sperme “lavé”, il n’a en revanche jamais été mis en évidence dans la fraction de spermatozoïdes mobiles, celle la même qui est utilisée pour l’insémination. Quant au VHC, il n’a pas été détecté du tout dans le sperme lavé. Les auteurs soulignent que cette technique de lavage de sperme pourrait donc réduire le risque de transmission du VIH ou du VHC à la femme et à l’enfant par insémination à partir du sperme d’hommes contaminés.

## infoline

**Attention ! Changement d’horaires de notre permanence téléphonique au 04367 0000.**

La ligne d’information fonctionne désormais **selon les horaires suivants :**  
**du lundi au jeudi :**  
**15h00 / 18 h00**  
**le vendredi :**  
**15h00/21h00**  
**samedi et dimanche :**  
**pas de permanence.**