

que Gilead et Pharmacia acceptent de collaborer avec l'ANRS. On est loin des 5000 à 8000 personnes qui ont besoin d'un nouveau traitement tout de suite.

L'AFSSAPS, et le Ministère de la Santé ?

Les efforts de l'ANRS devraient légitimement être soutenus par l'Agence des Produits de Santé. Or, on reste confondu de stupeur devant le manque de communication de ces

deux organismes. L'ANRS envoie à Gilead son projet pour les échappements multiples, c'est un travail d'une importance capitale pour les personnes aujourd'hui en difficulté avec le VIH, et ce document n'est même pas accompagné d'une lettre de soutien de l'Agence ! C'est à crever de rage.

Pire encore quand on réalise l'inadéquation entre ce qui est prévu et les besoins comme indiqué ci-dessus. Les firmes ne fournissent pas assez.

Abbott doit aussi s'engager dans ces essais et fournir de l'ABT378 en plus de ce qui est prévu en accès compassionnel.

L'ANRS peut difficilement faire plus. C'est à l'agence des produits de santé et au ministère de rentrer dans la danse, aux côtés de l'ANRS. On attend toujours.

Serge Le Coz

METHODOLOGIE

► dossier de l'AZT :

quand le passionnel l'emporte sur le rationnel rumeurs, marketing et pressions associatives /2

La démarche scientifique est toujours la même, mais pas toujours aisée à comprendre. Des dérapages alimentés de rumeurs vont alors se produire, ce qui bénéficie parfois à certains, mais ne peut finalement que nuire aux patients. Ce phénomène sera illustré par une série d'articles présentant des cas récents pour ensuite défendre la nécessité d'une méthodologie rigoureuse de la recherche. Après l'introduction présentée dans le numéro 68, voici deux exemples qui ont agité le petit monde du VIH.

La "réversion" de résistance à la zidovudine (AZT) par la lamivudine (3TC)

En 1995-96, est lancée l'association AZT + 3TC (produits de la même firme pharmaceutique), sensée être aussi, voire plus puissante et mieux tolérée que les deux associations AZT + ddI et AZT + ddC, validées peu avant par les essais Delta et ACTG 175. Il faudra attendre bien plus tard pour que des essais, comparent entre elles des doubles associations, mais à l'époque, AZT + 3TC avait l'avantage sur ses concurrentes d'être la première évaluée sur des critères virologiques, à savoir la mesure de l'ARN plasmatique, plus connue sous le nom de charge virale. Mais on s'aperçoit très vite que la 3TC, seule ou en

double association de nucléosides, sélectionne très rapidement la mutation M184V, qui confère au virus une résistance très élevée à cette molécule.

Le bruit court alors que cette mutation provoque justement une "réversion" de résistance à l'AZT. Ce qui sous-entend que chez des patients ayant déjà pris de l'AZT en monothérapie (ils sont nombreux à l'époque) et ayant sélectionné des mutations de résistance à cette molécule, ajouter de la 3TC (sous-entendu plutôt que de la ddI ou de la ddC) ne peut qu'améliorer l'efficacité plus ou moins perdue de l'AZT.

Or, s'il est exact que certaines souches de VIH porteuses des doubles mutations, la 184 pour la 3TC plus une ou plusieurs autres pour l'AZT, ont une sensibilité phénotypique à l'AZT peu altérée; ce n'est pas le cas de toutes. Dès 1995, une équipe de virologues néerlandais décrivait des souches résis-

tantes à la fois à l'AZT et à la 3TC. Généralement, cette bithérapie n'est que modérément virustatique, en d'autres termes, elle ne réduit que partiellement la réplication virale. Dans ces conditions, avec une multiplication virale qui continue plus ou moins à tourner, l'association AZT plus 3TC ne peut que sélectionner ces résistances. Par ailleurs, dès 1996, l'idée se répand qu'il ne faut de toute façon pas ajouter une nouvelle molécule à un traitement en échec, mais plutôt changer entièrement de traitement ou du moins le changer le plus possible. Quant à la stratégie inverse (après un échec de 3TC + ddI ou de 3TC + ddI, conserver la 3TC et y ajouter de l'AZT), son intérêt n'a été contredit qu'en 1999 par les résultats de l'essai ACTG 370.

Néanmoins globalement, AZT + 3TC est restée longtemps la double association de nucléosides la plus prescrite. Indépendamment de ses qualités

questions minitel2

Dans le cas où les traitements classiques (deux antitviraux et une antiprotéase) se révéleraient inefficaces y-a-t-il possibilité d'envisager autre chose (interféron ou interleukine-2) ?

Je suppose que vous voulez parler du schéma classique : deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (inti) et une antiprotéase. Cette association permet déjà plusieurs possibilités de traitement. Actuellement, on débute souvent un traitement par deux inti plus un non-nucléosidique (une autre famille de médicament). Vous avez beaucoup de possibilités d'association. Et d'ici l'année prochaine, de nouveaux médicaments seront commercialisés appartenant à ces familles, sans compter de nouvelles familles; soit une autre façon de bloquer le virus verront le jour. Quant à l'interleukine IL-2 et à l'interféron, ce sont deux modulateurs du système immunitaire. L'IL-2 est pour le moment d'accès limité pour des personnes ayant une charge virale indétectable ou presque et ayant moins de 200 CD4.

e-mail

Frank Rodenbourg, qui sélectionne et traduit les brèves Internet, peut vous faire parvenir une sélection d'e-mails au quotidien.

Le plus souvent en anglais, ces informations concernent les traitements de l'infection par le VIH, mais aussi des données épidémiologiques, les hépatites, les actions menées par les activistes anglosaxons et des résultats d'enquêtes. C'est gratuit, à deux conditions : disposer d'une adresse e-mail fonctionnelle et devenir membre de l'association. Contactez le : Frank_RR@compuserve.com Vous pouvez aussi communiquer avec les rédacteurs du journal ou le staff : acttreat@worldnet.fr

questions minitel3

Une sélection de questions posées sur notre serveur minitel 3614 HIVINFO et les réponses d'un médecin spécialiste du VIH.

Je suis sous trithérapie (Combivir + Viramune) depuis trois mois. J'ai souvent des fatigues et pire des vertiges, plutôt des troubles de l'équilibre. J'ai consulté généraliste, O.R.L., rhumatologue, ophtalmologiste, etc. Tout était normal selon eux. Mon médecin à l'hôpital ne me prend plus vraiment au sérieux. Et pourtant ces symptômes sont réels et parfois très handicapants notamment les vertiges. Je ne sais plus quoi faire.

De façon générale, tous les traitements antiviraux provoquent de la fatigue plus ou moins importante et persistante selon les individus. Mais une fatigue trop importante associée à une difficulté à respirer peut être un signe d'anémie. L'anémie étant souvent un effet secondaire de l'AZT (Combivir = AZT + 3TC), on la détecte grâce à un hémogramme, une analyse de sang que vous devez avoir dans le cadre de votre suivi. Quant aux vertiges, ils pourraient aussi être le signe d'une anémie, en tout cas, aucun des médicaments que vous prenez actuellement n'est connu pour provoquer des vertiges. Un examen neurologique complet permet de savoir de quel type de vertige il s'agit. De toute évidence, il faut faire le point de façon approfondie avec votre médecin.

réelles, les médecins ont pu être influencés pendant des années, notamment pour leurs prescriptions de deuxième intention, par cette idée de "réversion" de résistance. Idée qu'ils ne pouvaient évidemment pas étayer avec des tests de résistance phénotypique non disponibles, et qui ne sera infirmée en grande partie par une équipe virologique française qu'en...1998 !

La diminution de la phosphorylation de la stavudine (d4T) et de la lamivudine (3TC) après un traitement par zidovudine

Fin 1997, sont présentés les résultats de deux essais non comparatifs en ouvert : les gens savent ce qu'ils prennent. Les patients reçoivent tous l'association d4T+ 3TC. Les 42 patients de l'essai ALTIS-1, qui n'avaient jamais été traités auparavant, ont, à six mois, de meilleurs résultats que les 41 de l'essai ALTIS-2, qui eux avaient déjà reçu auparavant de l'AZT seule ou associée à ddI ou ddC. On s'interroge alors sur la cause de cette différence d'efficacité, alors qu'on connaît mal les mécanismes de la résistance à la d4T.

Un nouveau mécanisme sera alors présenté par un pharmacologue américain dans plusieurs symposiums en 1997 et 1998. L'hypothèse proposée est une diminution de la phosphorylation intra-cellulaire de la d4T et de la 3TC, mesurée par des techniques non publiées et donc non reproductibles par d'autres équipes, sur toujours les mêmes patients alors qu'il ne manque pas de patients traités par AZT...

De plus, la phosphorylation de l'AZT n'a pas été mesurée chez des patients d'abord traités par la d4T, ce qui aurait permis de voir si le même phénomène se produit ou non, donc s'il existe un meilleur ordre d'utilisation de ces deux molécules. Il y a bien des voix dubitatives parmi les pharmacologues, et aucune autre équipe ne confirmera ces résultats. Ce qui n'empêchera pas, avant même que ces résultats préliminaires et cette hypothèse pharmacologique ne soient présentés pour la première fois dans un congrès, que l'une

des associations françaises de patients appelle publiquement au boycott de l'AZT en première intention. Provoquant ainsi une certaine panique chez des patients, qui ne pouvaient bien sûr encore trouver de réponse auprès de leur médecin...

Ce ne sera que fin 1998 que les virologues impliqués dans les essais ALTIS révéleront qu'il existait bien une résistance phénotypique croisée entre AZT et d4T, indépendante de la phosphorylation. Au même moment, une équipe anglaise de pharmacologues dit ne pas avoir trouvé, avec des techniques de mesure validées, de diminution de phosphorylation.

Depuis, la rumeur s'est évanouie. Durant ces quelques années, les cliniciens ont sans doute peu cédé aux injonctions associatives fondées sur la rumeur. Mais régulièrement répétée, et sans vérification technique possible, l'hypothèse de la baisse de phosphorylation aura peut-être contribué pendant deux ans à ce que les prescriptions de d4T + 3TC rattrapent celles d'AZT + 3TC.

La leçon

Dans ces deux cas de rumeurs, c'est-à-dire d'hypothèses plausibles mais non encore démontrées de façon reproductible et dans un nombre suffisant de cas, il y a un enjeu économique évident : valoriser une molécule ou une combinaison par rapport à une ou des concurrentes. Dans ces deux cas aussi, il y a un

problème technique quant à l'établissement des corrélations entre résistance génotypique et phénotypique, sur la mesure de la phosphorylation intracellulaire et surtout sur le consensus et de reproductibilité.

Or les techniques nouvelles, peu répandues et coûteuses, ne sont souvent disponibles que dans un petit nombre de laboratoires, et parfois seulement dans ceux des firmes pharmaceutiques. Certes peu à peu, d'autres équipes présenteront des résultats qui confirmeront ou contrediront les premiers, et un débat peut ainsi durer des années avant qu'un consensus puisse être établi. Mais c'est pendant cette période qu'une rumeur habilement conduite par un service marketing peut fourvoyer des non-spécialistes à l'esprit insuffisamment critique. Et peut enflammer prématurément des associations de patients avides de scoops ou simplement voulant bien faire.

Pour accélérer la recherche, objectif extrêmement légitime, la démarche cohérente ne devrait pas être alors de médiatiser avec précipitation une hypothèse aussi attrayante soit-elle. Mais plutôt d'exiger qu'elle soit testée rapidement et sérieusement, par plusieurs équipes différentes, notamment ayant un financement public. Et qu'une réunion de consensus entre experts soit tenue dans un délai raisonnable.

Jean-Michel Dariosecq

Encadré 1. Petit rappel sur l'affaire de la phosphorylation

► Pour rester simple, disons que les analogues nucléosidiques, (AZT, ddI, d4T, ddC, 3TC et abacavir) n'agissent pas contre le VIH sous la forme qui est la leur lorsque le corps les a absorbés. Il faut encore que la cellule infectée les transforme en une forme active, c'est la phosphorylation, pour qu'ils exercent leur activité antirétrovirale. La nouvelle hypothèse supposait que le traitement à l'AZT "abîmait" les capacités de phosphorylation de la cellule. Conséquence : la cellule produisait moins de forme active phosphorylée de d4T et de 3TC lorsque le patient passait à cette bithérapie. Moins de forme active et donc moins d'efficacité comme l'attestaient les résultats d'Altis-2. Selon le même raisonnement, les patients d'Altis-1 répondaient mieux à l'association d4T + 3TC parce que leurs cellules produisaient de plus grandes quantités de forme active de ces deux molécules, n'ayant pas été intoxiquées au préalable par de l'AZT. Le modèle était cohérent et séduisant et infotraitement a aussi contribué à faire connaître cette nouvelle conception qui ne s'est pas vérifiée depuis.

Serge Le Coz