

EDITO

sida, hépatites même combat!

Photo Alain Lobegot

Les hépatites sont aujourd'hui un réel problème de santé publique: En France, 600 000 personnes sont infectées par le virus de l'hépatite C, dont seulement 200 000 connaissent leur statut sérologique. L'hépatite B, maladie sexuellement transmissible concerne 150 000 personnes qui sont porteuses du virus. Des personnes sont également co-infectées par le VIH et l'hépatite B ou C ou les trois virus. Fort de l'expérience du VIH, où l'accès à l'information thérapeutique a été et est encore aujourd'hui notre objectif premier, l'ouverture d'un pôle hépatites au sein de notre structure entraine dans la logique de notre association.

C'est pourquoi, par le biais de notre journal Info Traitements, vous trouverez, désormais, des articles relatifs à ces pathologies.

Notre rôle est d'apporter des réponses à des demandes, dont le nombre augmente sans cesse. Il est important de faire en sorte que les patients bénéficient des traitements les plus efficaces, qu'ils aient accès à la bithérapie, comme la bithérapie interféron plus ribavirine contre l'hépatite C. Nous militons pour que des essais soient mis en place rapidement afin de faire émerger de nouvelles stratégies de traitement. Par exemple, le famciclovir, antiherpétique, actif sur le virus de l'hépatite B, devrait faire l'objet d'essais et notamment en association avec d'autres médicaments.

Etre acteur de sa santé pour ne plus subir la maladie permet de rompre avec l'isolement médical, social, psychologique auquel peut conduire une pathologie lourde. Actions Traitements, association de personnes atteintes, entend continuer à lutter dans l'intérêt des personnes concernées par le VIH, et aujourd'hui par les hépatites.

Catherine Favreau

TRAITEMENTS

de nouveaux schémas thérapeutiques

Les congrès de Genève en juillet 98, de Glasgow en novembre 98 et de Chicago en février dernier ont apporté leur lot de nouvelles, démontrant les limites et les problèmes des thérapies anti-VIH actuelles. Ils sont loin d'être pessimistes. En effet, les connaissances sur l'utilisation des thérapies antivirales se consolident et on sait de mieux en mieux utiliser l'arsenal médicamenteux actuellement disponible.

Qu'est-ce qu'un traitement optimal... aujourd'hui?

Dans l'absolu, un traitement efficace contre le VIH serait évidemment un traitement capable d'éradiquer le virus. Depuis 1996, date à laquelle la Conférence mondiale du sida à Vancouver laissa planer l'espoir qu'une trithérapie incluant une antiprotéase arriverait à éradiquer le VIH en quelques années, nous avons appris que cet espoir ne se réaliserait pas aussi simplement. Résistances, échappement, neuropathies, lipodystrophies, complications pharmacocinétiques, sanctuaires viraux, difficulté de la restauration immunitaire, problèmes d'observance ne sont que les principaux noms des embûches qui sèment le chemin vers la victoire finale.

TRAITEMENTS

Nouveaux schémas thérapeutiques 2

SYMPTOMATOLOGIE

Lipodystrophies, de nouvelles pistes 4

VIROLOGIE

le pluviomètre et le parapluie 5

MEDICAMENTS

Quel avenir pour les anti-fusion? 8

PRATIQUE

Une nouvelle initiative associative américaine 10

PRATIQUE

Le stylo à injection multidoses 11

3615 HEPATIT

Un point sur vos questions minitel 12

NOUS CONTACTER

01 **4367 6600**
et sur notre site web
<http://services.worldnet.fr/actreat>

Actions Traitements
190 bd de Charonne
75020 Paris

TEL °43676600 FAX °43673700

E.MAIL actreat@worldnet.fr

Directeur de la publication

Xavier Rey-Coquais

Rédacteur en chef

Bruno Jaeger,

assisté de Catherine Favreau

Coordinateur scientifique

Serge LeCoz

Comité de rédaction

Yves Béhar, Bruno le Ba,

Jean-Marc Bithoun,

Gonzalo Brauchy,

Jean-Louis Fraysse, Jacques

Doazan, Pierre-Jean Lamy,

Frank Rodenbourg (Internet)

Relecture

Caroline Corvez

Direction artistique

Silvère Beltrando

brèves

Pour avaler le sirop Norvir® plus facilement

On peut acheter des gélules vides en pharmacie (prix, environ 10 centimes la gélule, non remboursée) et les remplir soigneusement avec une petite seringue. Mais, il faut absolument mettre le volume nécessaire de sirop dans la gélule (attention aux pertes!) et préparer le nombre de gélules correspondant à la dose quotidienne, pas au delà! un truc: pour faciliter le remplissage des gélules, on peut les bloquer dans de la mie de pain. Manipulation à éviter, si vous n'êtes pas sûr d'y arriver.

Compléments nutritionnels : un buyer's club à la française ?

Suite au succès rencontré par l'article consacré aux Buyer's clubs (IT n° 62) et aux demandes de renseignements sur les compléments nutritionnels, nous envisageons de créer un groupe de réflexion sur l'opportunité de mettre en place un club d'achat français. Vous pouvez y participer en nous rejoignant le premier jeudi de chaque mois, à 17 heures dans nos locaux: Actions Traitements 190 Bd, de Charonne 75020 Paris-M° A. Dumas

Pour tout renseignement:
01 43 67 66 00 de 10h à 18h.

Réunions publiques d'information sur les hépatites

En partenariat avec le Kiosque Info Sida, et le soutien des laboratoires Roche, nous organisons une fois par mois des réunions d'information ouvertes à tous.

Mardi 20 avril à 19h00 :
co-infection VIH/hépatites.
Au 36, rue Geoffroy l'Asnier
75004 Paris, M° St Paul ou Pont-Marie

Pour tout renseignement :
01 43 67 66 00 ou
01 44 78 00 00.

amit

Les après-midis Info Traitements: rejoignez-nous chaque premier samedi du mois entre 15h et 17h.

Nous invitons dans nos locaux un intervenant qui propose un débat autour d'un thème lié à l'infection par le VIH. Le prochain Après-Midi Info-Traitement aura lieu le **samedi 10 avril 1999**. Pour y participer, merci de nous contacter au **01 4367 6600**.

TRAITEMENTS

► Avec une meilleure utilisation des traitements disponibles

vers de nouveaux schémas thérapeutiques

Ainsi, la définition du traitement optimal évolue au gré de chaque conférence en fonction des nouvelles connaissances scientifiques et des résultats des derniers essais thérapeutiques.

Aujourd'hui, le but d'un traitement antiviral est de faire baisser la charge virale autant que possible. Vu les moyens thérapeutiques et les marqueurs d'aujourd'hui, l'objectif est d'atteindre une charge virale plasmatique indétectable à moins de 50 copies/ml d'ARN. On peut dire que cet objectif fait l'objet d'un large consensus médical. En outre, plus la charge virale baisse vite, plus le traitement gardera son efficacité longtemps. Cette idée semble aussi acquise pour les chercheurs. Pour mettre cette règle en application dans le suivi des séropositifs, il faudrait, notamment en début de traitement, que les charges virales soient mesurées de façon rapprochée (tous les mois).

Cependant, il reste deux bémols à cette vision des choses. Le premier est la difficulté de l'observance, et le deuxième la grande variabilité de la biodisponibilité (l'absorption) des médicaments d'un individu à l'autre. L'observance est un problème multi-factoriel dont la solution ne peut être qu'individuelle (voir Info Traitements numéro spécial "Observance" de janvier/février 1999). L'assurance d'une bonne absorption des médicaments doit faire l'objet d'un recours plus large par les médecins traitants aux possibilités de mesure de la concentration plasmatique après la mise en place d'une nouvelle combinaison antivirale. En effet, un traitement perd son efficacité quand la pression médicamenteuse se relâche et que le VIH arrive à se répliquer en formant des souches résistantes au

traitement. D'où l'importance de la mise en place de stratégies thérapeutiques individualisées. Lorsqu'un premier traitement est démarré, il faut que le médecin ait déjà son idée sur le traitement de relais de deuxième, voire de troisième intention. Plusieurs schémas thérapeutiques s'offrent à lui pour atteindre son objectif.

Ajouter une molécule

Lorsqu'un nouveau traitement fait baisser la charge virale trop lentement (certains pensent qu'il faut atteindre la barre des 50 copies/ml d'ARN viral en 12 semaines au maximum), il est possible d'intensifier le traitement ▼

"La modification d'un traitement, soit en ajoutant une molécule, soit en changeant une molécule, ne peut se faire que si déjà le traitement de base est efficace"

par l'ajout d'une molécule supplémentaire. Mais il ne faut pas faire n'importe quoi. Ainsi, une intensification de traitement ne peut se faire que si elle intervient rapidement, avant que le traitement de base ne soit devenu inefficace. Dans cet ordre d'idée, beaucoup de gens ont critiqué la présentation à Glasgow de l'essai CNAB3002, où l'on ajoutait l'abacavir (Ziagen®) chez des patients ayant une charge virale entre 400 et 50000 copies/ml d'ARN plasmatique. Or, ajouter un antiviral quand la charge virale est à 50000 copies/ml est considéré aujourd'hui comme une monothérapie, car à ce niveau, il est fortement probable que le traitement de base ne soit plus efficace. D'ailleurs, seulement 39% des patients ainsi traités ont vu leur charge virale passer sous le seuil de 400 copies/ml au bout de 16 semaines.

Simplifier les régimes

Par ailleurs, on n'atteint pas toujours l'objectif d'une charge virale à moins de 50 copies/ml chez tous les patients. Les raisons d'un échec virologique peuvent être multiples. Dans le peloton de tête, on trouve les problèmes d'observance. Tout le monde reconnaît la difficulté de prendre des traitements compliqués au long cours. Beaucoup de laboratoires et de chercheurs travaillent aujourd'hui sur des pistes pour rendre les traitements plus faciles à prendre. Une des pistes étudiées est la simplification des régimes.

Le Dr Rottman de Francfort a présenté à Glasgow un essai portant sur 24 personnes traitées avec une trithérapie comportant une antiprotéase et ayant une charge virale indétectable. Elles sont passées à la trithérapie : ddI (Videx®), 3TC (Epivir®) et névirapine (Viramune®) où l'antiprotéase a donc été remplacée par le non nucléosidique névirapine qui se prend deux fois par jour sans contraintes alimentaires. Le profil pharmacocinétique de ces trois molécules permet, théoriquement, une prise unique, ce qui a été proposé aux patients. A vouloir trop simplifier on se brûle parfois les ailes : la charge virale restait indétectable à 400 copies au bout de 16 semaines chez 18 patients mais pour huit autres, elle redevenait détectable en moyenne à 8 semaines... La majorité de ces patients avaient déjà échappé à des combinaisons conte-

nant au moins l'une de ces molécules. La nouvelle thérapie proposée n'était donc pas forcément très efficace. De plus, alors que l'on est sûr que la ddi se prend sans problème une fois par jour, et qu'on commence à montrer la même chose pour la névirapine, il n'est pas sûr du tout que le 3TC en une fois ne soit pas une erreur thérapeutique.

Un essai actuellement en cours aux Pays-Bas et présenté à Glasgow par le Dr Heeswijk compare les concentrations plasmatiques de la névirapine (Viramune®) avec une prise quotidienne ou biquotidienne. Les résultats préliminaires sont encourageants, même si en cas de prise unique, la concentration plasmatique minimale (Cmin) est légèrement plus basse qu'en prise biquotidienne.

Il existe, en outre, des données qui permettent d'espérer l'utilisation des antiprotéases en deux prises par jour au lieu de trois. Dans cette série, on peut citer le nelfinavir (Viracept®) et la nouvelle formulation du saquinavir ▶

(Fortovase®). Actuellement, ces deux médicaments sont encore prescrits trois fois par jour. Affaire à suivre...

Associer des molécules pour les "booster"

Une deuxième piste, plus ancienne que la première, mais qui est loin d'être explorée entièrement, est l'utilisation combinée des molécules dans le but de "booster" (potentialiser) la biodisponibilité de l'une d'entre elles, permettant ainsi la diminution des doses et des prises, et par ce biais, leurs effets secondaires et les problèmes d'observance. Ainsi, l'association ritonavir (Norvir®)/saquinavir (Invirase®) est aujourd'hui largement entrée dans les mœurs.

Le Dr Cassy Workman (Australie) a fait des études cliniques en associant ritonavir (Norvir®)/indinavir (Crixivan®). Le ritonavir permet d'augmenter la biodisponibilité de l'indinavir. Du coup, l'indinavir peut être pris en deux fois par jour au lieu de trois, et ▶

ceci sans restriction alimentaire (pour rappel, l'indinavir se prend aujourd'hui en trois fois par jour et à jeun). L'observance s'en trouve évidemment facilitée pour les patients (voir *InfoTraitements* n° 61). Les premiers résultats de cette étude clinique avaient été présentés à Genève. Leur intérêt s'est confirmé à Chicago.

D'autres cliniciens ont commencé à suivre ces schémas thérapeutiques. Dans le domaine des associations, le duo délavirdine (Rescriptor®)/antiprotéase montre aussi des résultats intéressants. La délavirdine est le non nucléosidique (INNTI) de Pharmacia & Upjohn et, des trois INNTI actuellement disponibles (éfavirenz, névirapine, délavirdine), c'est le seul qui augmente les taux sanguins des antiprotéases (nelfinavir : + 100% ; ritonavir : + 80% ; indinavir : + 200%). Des études sont en cours pour explorer les bénéfices cliniques de ce phénomène pharmacocinétique.

"Les informations s'accumulent pour dire qu'une trithérapie efficace n'est pas forcément constituée d'une antiprotéase et de deux analogues nucléosidiques..."

La fin du standard "deux analogues nucléosidiques et une antiprotéase" ?

La combinaison antivirale minimale pour débiter un traitement anti-VIH, appelé traitement de première intention, est aujourd'hui constituée d'une antiprotéase et de deux analogues nucléosidiques, même si quelques irréductibles s'excitent encore sur les bithérapies.

Le Dr Julio Montaner défend l'hypothèse selon laquelle une trithérapie avec la névirapine (Viramune®) et deux analogues nucléosidiques peut être aussi efficace qu'une trithérapie avec antiprotéase, et ceci, grâce à la comparaison de différents essais. Ce n'est pas une démarche très scientifique, car le profil des populations n'est pas strictement comparable

dans chaque essai. Mais les informations s'accumulent pour dire qu'une trithérapie efficace n'est pas forcément constituée d'une antiprotéase et de deux analogues nucléosidiques, comme le montrent les résultats de différents essais présentés à Genève (juillet 1998), Glasgow (novembre 1998) et Chicago (février 1999) :

— **essai DMP 006** : comparaison d'une trithérapie AZT + 3TC + éfavirenz à une trithérapie AZT + 3TC + indinavir. A 48 semaines de recul, les résultats confirment définitivement ceux de la 24^{ème} semaine (voir le détail de l'essai et des résultats à 24 semaines dans *Info Traitements* n° 59), à savoir qu'une trithérapie avec l'éfavirenz est au moins aussi efficace qu'une trithérapie à l'indinavir.

— **essai Virgo** : étude de la trithéra-

pie d4t + ddi + névirapine. Les résultats intermédiaires montrent une activité sur l'écrasement de la charge virale et la remontée des CD4 comparable à ce qui s'observe avec AZT + 3TC + indinavir dans l'essai DMP006, le profil des patients étant assez proche dans les deux essais.

— **essai Atlantic** : comparaison des trithérapies d4T + ddi + 3TC ou névirapine ou indinavir. Les tout premiers résultats à 24 semaines, présentés à Chicago, n'ont pas encore fait l'objet d'une analyse statistique complète et sont donc à prendre avec des pincettes. Toutefois, ils révèlent des tendances intéressantes : la trithérapie à la névirapine est aussi active que la trithérapie à l'indinavir, la trithérapie au 3TC semblerait un peu moins puissante.

Tous ces résultats vont dans le même sens : le traitement de première intention qui fait appel à une trithérapie avec un non-nucléosidique, tel que Viramune® ou Sustiva®, paraît aussi



abonnement

Abonnement annuel à InfoTraitements (11 n°)

Abonnement : **200 F.**
Demandeurs d'emploi, rrmistes et étudiants : **110 F.**
Etranger : **240 F.**

Veillez compléter et détacher ce bulletin, et le renvoyer accompagné de votre règlement à l'ordre d'InfoTraitements (service abonnements) 190 bd de Charonne 75020 PARIS

▲ NOM

▲ PRÉNOM

▲ ADRESSE

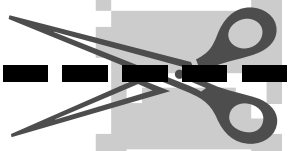
▲ CODE POSTAL

▲ VILLE

▲ TÉLÉPHONE

▲ DATE

▲ SIGNATURE



cotisation

□ **Adhésion annuelle : 150 F.** Elle vous permet de participer à la vie de l'association, aux séminaires qu'elle organise régulièrement, vous donne accès aux services exclusifs comme la consultation par e-mail d'une revue de la presse spécialisée internationale, et vous donne le droit de voter à son assemblée générale annuelle.

4 Veuillez compléter et détacher ce bulletin, et le renvoyer accompagné de votre règlement à l'ordre d'Actions Traitements 190 bd de Charonne 75020 PARIS

▲ NOM

▲ PRÉNOM

▲ ADRESSE

▲ CODE POSTAL ▲ VILLE

▲ TÉLÉPHONE

▲ DATE

▲ SIGNATURE

efficace sur la remontée des CD4 et la baisse de la charge virale qu'une trithérapie standard avec une antiprotéase. Le recul est de 48 semaines pour l'éfavirenz.

Par ailleurs, une trithérapie d'analogues nucléosidiques comme d4T + ddI + 3TC (essai Atlantic) ou AZT + 3TC + abacavir (essai CNAB 3005) montre une efficacité proche de celle des deux types précédents.

Quels résultats avec les non-nucléosidiques utilisés en relais ?

Il s'agit de voir si les patients bien contrôlés avec une trithérapie classique comportant une antiprotéase peuvent passer à une trithérapie avec des non-nucléosidiques sans perdre le bénéfice virologique et immunologique déjà acquis. Des résultats ont été présentés récemment à Chicago en février 1999.

— **étude Maintavir** (Nantes, Pr Raffi) : 18 patients en trithérapie à l'indinavir depuis au moins un an avec moins de 200 copies de charge virale depuis 6 mois ou plus sont passés à une trithérapie à la névirapine. A 3 mois de recul, ils conservent tous l'acquis virologique et immunologique précédemment obtenu, sauf un dont on a pu établir avec certitude qu'il n'était pas observant.

— **étude espagnole d'E. Martinez** : c'est une étude comparable, qui, elle, a 7 mois de recul au lieu de 3 ; après le passage à la névirapine, le bilan est conservé.

— **une étude anglaise** où l'on remplace l'antiprotéase par l'éfavirenz semble aller dans le même sens.

Ainsi, les patients sous tri ou quadrithérapie avec antiprotéases et dont la charge virale demeure indétectable semblent pouvoir remplacer l'antiprotéase par un non-nucléosidique. Pour ceux qui passent à un non-nucléosidique pour cause d'échec virologique aux antiprotéases, les résultats sont plus variés.

F.R.

- 0 la fameuse bosse de bison (buffalo neck)
- 1 hyperglycémie excès de glucose
- 2 index exprimant une caractéristique du métabolisme des sucres
- 3 de switch, en anglais
- 4 voir ci-dessus Quels résultats avec les

- non nucléosidiques utilisés en relais ?
- 5 ou des sucres
- 6 teneur sanguine en glucose
- 7 nouvelles rapportées de la conférence de Chicago par Frank Rodenburg, assisté de Serge Le Coz et Bruno Le Ba

SYMPTOMATOLOGIE

► Du nouveau sur les troubles métaboliques induits par les traitements lipodystrophies : de nouvelles pistes

Pour la première fois, des données encourageantes sur les lipodystrophies, présentées à Chicago en février.

Pour y voir plus clair sur les anomalies morphologiques, le Pr Garakanian a proposé une classification faite à partir de 655 patients français atteints de lipodystrophies, sous traitement par antiprotéases. **1/ Les formes atrophiques** se caractérisent par une lipopatrophy, disparition plus ou moins complète du tissu adipeux dans certaines zones corporelles : face (particulièrement la perte des boules de Bi chat des joues), membres supérieurs et inférieurs, fesses, tissu sous-cutané. Dans ce dernier cas, la disparition de la graisse fait fortement ressortir les veines des membres puisqu'elles ne ►

sont plus enrobées. **2/ Les formes à obésité tronculaire** où des graisses s'accumulent en différentes zones du tronc (d'où le terme tronculaire) : intérieur de l'abdomen, seins, tour de taille, nuque⁰. **3/ Les formes mixtes** dans lesquelles se manifestent les deux types de symptômes.

Ces troubles morphologiques peuvent s'accompagner de dyslipidémies, c'est-à-dire de teneurs anormales du sang en graisse, avec ici des excès de triglycérides et/ou de cholestérol qui sont quelquefois si importants qu'ils engendrent des problèmes cardio-vasculaires. On peut voir aussi d'autres modifications sanguines : hyperglycémie¹ et résistance à l'insuline².

► En ce qui concerne les aspects positifs, ils proviennent des essais de passage³ aux non nucléosidiques après trithérapies aux antiprotéases⁴.

Essai Maintavir

Après 3 mois de remplacement de l'antiprotéase par la névirapine, on observe une amélioration au niveau de l'accumulation des graisses et des modifications corporelles chez les 5 patients qui présentaient ces troubles.

Essai de Graeme Moyle

A 6 mois de remplacement de l'antiprotéase par l'éfavirenz on observe des modifications corporelles et une réduction du nombre de patients présentant une résistance à l'insuline.

Essai espagnol

A 7 mois de remplacement de l'antiprotéase par la névirapine on observe une amélioration corporelle, mais qui reste partielle. L'équipe annonce également une amélioration des anomalies

du métabolisme des graisses : diminution des teneurs sanguines en cholestérol et en triglycérides⁵, diminution de la glycémie⁶ ou de l'indice de résistance à l'insuline (indice reflétant une perturbation du métabolisme des sucres.

Le détail de ces résultats préliminaires est loin d'être simple. Par exemple, les modifications corporelles positives ne semblent pas statistiquement significatives, alors que l'amélioration des anomalies sanguines ne se maintient pas forcément dans le temps. Ces premières données sont fragmentaires et demandent à être confirmées. Elles n'en montrent pas moins qu'une régression des troubles corporelles, au moins partielle, est possible. Il faut aussi garder à l'esprit que des lipodystrophies apparaissent parfois sans antiprotéase, la présence de tel ou tel médicament n'explique pas tout de ce phénomène redoutablement complexe.

Franck Rodenburg⁷