



brèves

Plusieurs études concernant les antifusions (T20) ont été présentées à Chicago, parmi lesquelles on peut retenir :

PIC paradoxal

La mise en évidence d'un pic paradoxal de RNA viral au début du traitement avec T20. Ce pic n'est pas expliqué mais serait lié à la présence d'anticorps anti GP41.

Le fils de T20

Comme espéré, T20 a déjà des descendants. Le peptide 2 bloque lui aussi la fusion du VIH... chez les souris de laboratoire pour l'instant.

Résultats préliminaires pour deux anti-fusion

FP21399 et PRO 542 : rien de fabuleux d'annoncé. A retenir juste qu'il y a compétition chez les antifusionnistes!

CXCR4 bloqué par un SDF

le corecepteur CXCR4 permet au HIV de rentrer dans certaines cellules. Le SDF (stroma cell derived factor) se fixe naturellement sur ce récepteur. Un SDF modifié a été testé in vitro. Il inhibe significativement la multiplication virale

AMD3100 contre CXCR4

N'est pas une aventure de Flash Gordon, mais une étude sur des volontaires séronégatifs pour tester la toxicité de la molécule AMD3100. Curiously (sic) nous dit le poster, tous les "cobayes" on eu une augmentation de leurs globules blancs.

A suivre...

NOUVEAUX MEDICAMENTS

► La conférence de Chicago a été l'occasion de faire le point sur la recherche consacrée aux *inhibiteurs de fusion*

quel avenir pour les *anti-fusion*?

Après la transcriptase inverse et la protéase virale, la gp41, une protéine de l'enveloppe du VIH, pourrait être à l'origine d'une nouvelle classe d'antirétroviraux : les anti-fusion. Cette avancée importante à l'heure où les antirétroviraux actuels montrent leurs limites en terme d'efficacité et d'effets secondaires aura-t-elle des répercussions prochaines sur les traitements? On aimerait répondre oui avec le T20 mais des contraintes se font jour ...

Limites des traitements actuels

On sait que les inhibiteurs de la transcriptase inverse et les antiprotéases ont successivement généré les plus grands espoirs puis certaines déceptions compte tenu des échappements virologiques, immunologiques et des effets secondaires que les malades ont à subir. Si le succès des combinaisons antirétrovirales n'est pas à remettre en cause, il faut bien admettre qu'il y a urgence à mettre au point de nouveaux traitements pour répondre aux situations d'échecs thérapeutiques qui se multiplient. Certains patients ont déjà grillé presque toutes leurs cartouches et n'attendent que le dernier analogue nucléosidique ou la dernière antiprotéase pour améliorer leur charge virale. Dans cette situation, la mise au point d'un nouvel antirétroviral est bien sûr une bonne nouvelle. Mais la venue d'une nouvelle classe thérapeutique, c'est-à-dire de molécules utilisant un nouveau concept pour bloquer le virus est un fait rare (ce fut le cas avec les antiprotéases) qui pourrait bousculer les données en matière de traitement et de pronostic de la maladie.

Des molécules contre la pénétration

Les polychimiothérapies actuelles n'utilisent que 2 mécanismes pour contrer la multiplication virale : ceux qui sont assurés par la transcriptase inverse et la protéase, les deux cibles visées par les traitements. Cela pourrait

paraître suffisant, mais en raison des capacités de mutation du virus et de la difficulté d'apporter ces molécules là où il se cache, on sait qu'il faut attaquer le virus à différents niveaux. Une des cibles depuis longtemps étudiée est l'enveloppe du virus, composée de protéines, la gp120 et la gp41, qui permettent à celui-ci d'entrer dans les cellules pour les infecter. Les différents essais pour empêcher la pénétration du virus dans les cellules sont pour la plupart restés des succès de laboratoire. Le passage in vivo a mis au rebut un certain nombre de molécules qui s'avéraient inefficaces ou toxiques. ▼

"Le T20 a été administré par voie intraveineuse, mais, comme pour l'insuline, une pompe pourrait administrer le produit en permanence évitant les perfusions"

La compréhension du mécanisme de pénétration du virus dans les cellules est récente. Il implique la liaison de la gp120 sur le récepteur CD4 et le corécepteur (CXCR4, CCR5 etc..) à la surface de la cellule, puis des interactions gp41-membrane qui permettent la fusion du virus avec la membrane cellulaire. Cette découverte laisse présager des progrès notables dans la conceptualisation de molécules bloquant la pénétration du virus. Le T20, un "anti-fusion", c'est-à-dire une molécule originale agissant sur la gp41, en est l'exemple. (Pour en savoir plus sur le mécanisme d'action de T20, lire l'excellent article de Serge le Coz publié dans *InfoTraitements* n° 51).

Le premier essai clinique

Résultats immunologiques et virologiques

Développée par Trimeris cette molécule est la première du genre à franchir un essai de phase I. Des études chez l'animal datant de 1993 avaient déjà montré la puissance antivirale du produit ainsi que sa relative innocuité. Il restait à passer chez l'homme. C'est chose faite avec cette étude réalisée par Michael Kilby à Birmingham (USA) et dont les résultats ont été publiés dans *Nature Medecine* de Novembre 1998.

17 patients ont reçu par voie intraveineuse différentes doses de T-20 en monothérapie dans le but d'établir les premières données pharmacocinétiques du produit afin d'évaluer son activité antirétrovirale in vivo. Ils présentaient une charge virale de 10 000 copies ou plus, au moins 100 CD4 et n'avaient jamais été traités ou étaient sans traitement antirétroviral depuis plus de 14 jours. Le produit administré par voie intraveineuse 2 fois par jour pendant 15 jours n'a induit que des effets secondaires mineurs de type maux de tête, douleurs des extrémités, légère fièvre passagère.

A 100 mg par injection, la concentration retrouvée dans le sang est largement supérieure à la concentration in-

1 Prophylactiques traitement préventif visant à éviter l'apparition d'une maladie, prophylaxie primaire, ou d'une rechute de cette maladie, prophylaxie secondaire.

2 NIH National Institute of Health (Institut National de la Santé), plus ou moins l'équivalent américain de notre Ministère de la Santé.

3 Buyer's club club d'achat qui permet de se procurer des compléments nutri-

tionnels à moindre frais, généralement par Internet. Typiquement anglo-saxon, légalement impossible en France.

4 JAMA revue médicale de réputation internationale

hibitrice 50 (CI50) calculée in vitro. C'est avec cette dose que la diminution de la charge virale a été la plus importante. De 1,96 log dans le groupe 100 mg, elle est comparable à celle observée dans les mêmes conditions avec les molécules qui composent les polythérapies actuelles. Après 15 jours de traitement, la charge virale n'est pas devenue indétectable mais c'était aussi le cas avec les combinaisons antirétrovirales les plus actives. Cet essai montre que T20 est un produit prometteur.

Etude génétique

Les patients avaient reçu 3, 10, 30 ou 100 mg de T20 deux fois par jour. Comme précisé ci-dessus, le meilleur résultat, 1,96 log de baisse de charge virale à 14 jours, avait été obtenu avec deux fois 100 mg. A deux fois 3 et deux fois 10 l'impact sur la charge virale était à peu près nul alors qu'un effet assez modeste s'observait avec deux fois 30 mg. Une étude du gène de la protéine gp41 (analyse par test génotypique) a été menée sur le virus des 4 groupes de patients à 14 jours. Les résultats de cette étude génétique ont été présentés à Chicago (tableau 1). ▼

pas assez de produit dans le sang pour exercer une pression sur le virus. Inversement, à 2 x 100 la multiplication virale est suffisamment inhibée (du moins à 14 jours) pour qu'il n'y ait pas de mutations possibles. Enfin, à 2 x 30, l'inhibition de la multiplication virale est dite permissive : elle est incomplète. La multiplication résiduelle est suffisante pour sélectionner des mutations de la gp 41.

Le premier essai de phase II

L'essai de phase I remonte tout de même à un an et demi. On attendait avec impatience les premiers résultats de l'essai de phase II à la conférence de Chicago. Contrairement au premier essai, celui-ci a fait appel à des patients déjà largement prétraités, 9 antirétroviraux utilisés en moyenne, et en situation d'échec immunologique et virologique : médiane des CD4 à 96 et charge virale moyenne supérieure à 100 000 copies (5 log). Ces personnes étaient au nombre de 78 et ont été incluses pour un traitement de 28 jours. On n'obtient pas de remontée des CD4, ▼

peptides sont dégradés par les sucs digestifs. Il paraît donc très difficile d'administrer des peptides par voie orale. Pour autant, on ne s'affranchit pas de ces molécules en clinique humaine. L'insuline est aussi un peptide que les diabétiques s'injectent eux-mêmes par voie sous-cutanée.

T20 a été administré par voie intraveineuse, mais, comme pour l'insuline, une pompe pourrait administrer le produit en permanence évitant les perfusions. Ce choix a été fait dans l'essai de phase II : une partie des patients a reçu le T20 en administration intraveineuse par pompe et les autres par injections sous cutanées deux fois par jour. Les résultats ont montré une bonne efficacité des injections sous-cutanées qui n'ont pas conduit à des sous-dosages, cause de résistances... Par contre, 5 patients sont sortis de l'essai pour intolérance cutanée au site d'injection alors que la lourdeur du système de pompe a poussé 14 patients à l'abandonner pour passer aux injections.

Le deuxième problème est la production de ce type de médicament à l'échelle industrielle. Certains argumentent qu'il sera très difficile de satisfaire la demande. Effectivement, la synthèse de peptides est très lourde. Trimeris annonce une capacité de production de 20 Kg par an ce qui ne représente que 275 patient par an à la dose de 200 mg par jour. De plus, il est probable que la dose la plus efficace pour une tolérance acceptable est de plus de 200 mg par an alors que Trimeris prétend ne pas pouvoir augmenter substantiellement sa production avant fin 2000 !!! Pourtant, l'exemple de l'insuline, produite par génie génétique nous prouve là encore le contraire. Chaque jour des centaines de milliers de diabétiques en font usage sans qu'il y ait de pénurie !

En attendant ... des miracles meilleurs

Le laboratoire Trimeris est resté remarquablement silencieux sur son nouveau produit après le premier essai. Nouveau silence après la publication des résultats dans Nature en novembre, silence rompu à Chicago. Les nouveaux résultats sont encourageants

internet3

Abacavir (Ziagen) : ATU de cohorte en France et AMM aux Etats-Unis.

Au mois de décembre 1998, l'abacavir (Ziagen) de Glaxo-Wellcome a obtenu son AMM aux Etats-Unis. L'abacavir est le 15ème antiviral anti-VIH approuvé par la FDA (Agence du Médicament Américaine). La FDA s'est satisfaite de données sur 16 semaines pour accorder son approbation. Cette courte durée d'un essai de phase III est de plus en plus considérée comme insuffisante car elle ne permet d'estimer ni le pouvoir antiviral ni d'éventuels effets indésirables sur de plus longues périodes. On pense évidemment à des manifestations comme les lipodystrophies qui ne semblent apparaître que loin au-delà de 16 semaines de traitement antiviral. Les problèmes rénaux constatés avec une autre molécule en développement, l'adefovir dipivoxil, n'apparaissent aussi qu'au-delà de 24 semaines de traitement. Mais Glaxo Wellcome a des essais en cours avec l'abacavir qui vont au-delà de cette durée de 16 semaines. En France, l'abacavir est accessible par le biais d'une ATU de cohorte depuis le 20 novembre dernier. Dans le cadre de cette ATU, l'abacavir peut être prescrit après un échec à une antiprotéase et d'une impossibilité d'avoir recours aux nucléosides existants pour construire un nouveau régime antiviral viable. Le médecin prescripteur peut contacter l'unité ATU Virologie de Glaxo Wellcome au numéro 0 800 50 57 54.

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 anglo-saxons et des résultats d'enquêtes. Ce service est gratuit pour les membres de l'association, il faut aussi disposer d'une adresse e-mail fonctionnelle. Contactez le :

Frank_RR@compuserve.com
Vous pouvez aussi communiquer avec les rédacteurs du journal ou le staff : **acttreat@worldnet.fr**

Tableau 1 : résultats génétiques

GROUPE 2X3 ET 2X10 MILLIGRAMMES	GENE DE TYPE SAUVAGE, PAS DE MUTATIONS
GROUPE 2 X 30 MILLIGRAMMES	GENE MUTÉ (VIH DE 3 PATIENTS SUR 4), LA GP 41 COMPORTE PLUSIEURS MUTATIONS
GROUPE 2X100 MILLIGRAMMES	GENE DE TYPE SAUVAGE, PAS DE MUTATIONS

Tableau 2 : résultats virologiques à 14 jours

GROUPE 100 MG PAR JOUR EN INTRA-VEINEUX CONTINU (POMPE)	BAISSE DE 1 LOG
GROUPE 2 X 50 MG PAR JOUR EN INJECTION SOUS CUTANÉE	BAISSE DE 1,2 LOG
GROUPE 2 X 100 MG PAR JOUR EN INJECTION SOUS CUTANÉE	BAISSE DE 1,5 LOG

Les mutations mises en évidence dans la gp41 concernent, comme par hasard, la région de la protéine qui interagit avec l'inhibiteur T20. Il est donc très probable que ces mutations sont porteuses d'une résistance au T20, bien que des tests phénotypiques n'aient pas été réalisés (eux seuls permettraient de tester la sensibilité de ce VIH muté au T20).

L'absence de mutations dans les deux groupes à faible dose révèle qu'il n'y a

après 28 jours. Pour les résultats sur la charge virale à 14 jours, (tableau 2).

un médicament à injections

A l'issue de l'essai de phase I, il restait néanmoins à lever un obstacle non négligeable pour amener ce produit au rang de médicament commercialisable. Cette molécule est un peptide, c'est-à-dire une petite protéine. Comme les protéines que nous mangeons, les

internet4

Controverse : des chercheurs américains veulent boycotter la conférence mondiale sur le sida en l'an 2000 à Durban en Afrique du Sud

En réponse à la suppression par le ministre sud-africain de la Santé d'un programme thérapeutique expérimental visant la réduction de la transmission mère-enfant du VIH, un certain nombre de chercheurs américains pourraient boycotter la prochaine conférence mondiale sur le sida prévue à Durban en juillet 2000. Le programme thérapeutique supprimé consistait à distribuer de la zidovudine (AZT / Rétrovir) à des femmes séropositives enceintes. Les chercheurs américains dont il s'agit sont surtout furieux que ce programme ait été supprimé alors que le gouvernement sud-africain vient d'annoncer qu'il dépense cinq milliards de dollars pour la modernisation de ses forces armées.

Actuellement les chercheurs n'ont pas encore pris de décision ferme sur un éventuel boycott. Aussi la suppression du programme de distribution d'AZT ne pourrait pas uniquement être basée sur des raisons de coût car le Fonds International de Solidarité basé à Paris et mis en place suite à une initiative du secrétaire d'Etat à la Santé Bernard Kouchner a proposé au gouvernement sud-africain de fournir les fonds nécessaires à l'achat de l'antiviral dans le cadre du programme pour les femmes enceintes.

Le programme expérimental pourrait avoir été supprimé car le gouvernement sud-africain craindrait les réactions des femmes qui n'auraient pas pu bénéficier de ce programme d'aide.

Toutefois, le gouvernement sud-africain pourrait reconsidérer sa décision en fonction du prix auquel le pays pourrait acheter de l'AZT.

("Correction to 16/12/98 CDC HIV/STD/TB Prevention News Update: US Scientists May Boycott AIDS Congress" Nature du 10/12/98, Vol. 396, No.6711, P. 504; Cherry, Michael)

: le T20 agit chez des patients très prétraités et en impasse thérapeutique. Mais, des remontées de charge virale ont été observées chez certains patient à partir de la troisième semaine (ces données sont confuses et nous essaierons d'y revenir).

Les obstacles ne manquent pas : production de la molécule en masse, résistance, tolérance aux injections. Pourtant, le T-20 est sans conteste une avancée majeure dans le traitement du sida. Cette molécule n'aura peut-être pas le succès des AZ-machin ou des 3 T-truc, mais il est à parier que ce premier anti-fusion sera suivi par des molécules qui suivront la stratégie qu'il a ouverte. On objectera qu'il suffit des traitements chroniques et qu'il est temps d'obtenir des molécules que l'on pourra arrêter. Il aura fallu à ces gens-là des heures de réflexions profondes pour accoucher d'un tel truisme! Il est évident qu'on demande des traitements EFFICACES. Mais pour l'heure, peut-on raisonnablement espérer trouver demain dans nos pharmacies les thérapies géniques que brandissent les marchands d'espoir ou les immunothérapies que ressassent depuis des lustres certains chercheurs en mal de découverte? Des mille et une poudres de perlimpinpin qui empêchent le virus de se multiplier in vitro (comme l'Harissa par exemple!) seules les molécules ayant une activité pharmacologique précise et spécifique d'une des phases de reproduction du virus ont permis d'aboutir à des médicaments utilisables en clinique humaine. D'autres solutions pour contrer le virus existent certainement, mais pour l'heure cette stratégie antivirale classique est incontournable.

Pierre-Jean Lamy

PRATIQUE

► **Elle exige un essai de *thérapie de sauvetage* avec l'ABT-378**

une nouvelle initiative associative américaine

Un nouveau groupe de travail interassociatif américain, "The Coalition for Salvage Therapy", a envoyé une lettre aux laboratoires Abbott pour exiger la mise en place immédiate d'essais thérapeutiques avec l'ABT-378 dans une population lourdement prétraitée.

devant l'urgence de la mise à disposition de thérapies de sauvetage, il est nécessaire que les nouvelles molécules fassent très tôt dans leur développement clinique l'objet d'une évaluation dans une population lourdement prétraitée. Dans la liste des nouvelles molécules en cours de développement clinique figure l'anti-protéase de deuxième génération ABT-378 des laboratoires Abbott. ▼

nouveaux antirétroviraux dans des combinaisons avec des médicaments déjà sur le marché, des patients naïfs de tout traitement sont beaucoup plus à même de bien répondre à toutes les molécules faisant partie de l'essai thérapeutique. Mais cette approche fait que les patients qui auraient le plus besoin des nouvelles molécules sont les derniers à y avoir accès. La lettre met en garde : "L'industrie doit reconnaître que le confinement des essais thérapeutiques aux populations naïves dans l'espoir de maximiser ainsi l'effet thé-

"Après un engagement de la part du laboratoire, six mois se sont écoulés et aucun essai n'a été mis en place

Le groupe inter-associatif accuse les laboratoires Abbott de ne pas respecter un engagement pris à ce sujet au cours de la conférence mondiale sur le sida de Genève en 1998. La lettre dit : " Presque six mois se sont écoulés depuis votre engagement initial d'entreprendre une telle étude et aucun progrès visible n'a été réalisé. Des délais de cette envergure ne sont pas acceptables quand des personnes séropositives risquent de tomber malade et même de mourir." La voie la plus rapide pour obtenir l'approbation d'un nouveau médicament contre le VIH est de le tester avec des patients jamais traités. Comme aujourd'hui il est nécessaire de tester les

rapéutiques pour obtenir rapidement une AMM n'est pas une option possible. Une telle stratégie ne fait qu'engendrer de l'hostilité, des débats controversés et une plus grande mise en cause des pratiques de l'industrie pharmaceutique en général. La lettre reconnaît qu'Abbott a actuellement de gros problèmes de production des capsules de ritonavir (Norvir). L'ABT-378 s'est montré beaucoup plus efficace quand il est pris en combinaison avec le ritonavir. Le groupe demande ainsi que les études commencent avec la formule sirop du ritonavir.

Franck Rodenburg