

Les femmes sous traitement antirétroviral présentent moins d'anomalies dans les frottis vaginaux que celles non traitées.

La 40e ICAAC s'est tenue à Toronto en septembre 2000. Des comptes rendus sont disponibles sur plusieurs sites, notamment Medscape (medscape.com), NATAP (natap.com) et HIV I-Base (anciennement Dr Fax, www.i-base.org.uk). Voici quelques-uns des posters les plus intéressants. Pas les plus en vedette, mais qui valent le coup d'œil. Les adresses électroniques des personnes à contacter pour chaque poster ont été incluses. Les textes complets sont consultables sur le site de l'ICAAC : www.asmusa.org/mtgsrc/40icaac.htm.

INNTI

- **Poster 1520** Étude italienne de prise unique. Patients naïfs avec 250 T4 (moy.) à l'inclusion. Après un an de tri-thérapie qd (ddl, 3TC, éfavirenz), 75 % sont indécelables et ont presque doublé leur T4, à 449. 5/77 ont interrompu le traitement pour effets indésirables, 3 autres sont en échec.
- **Poster 1541 NVP après IP** 54 hommes et 20 femmes, âge moy. 42 a., VIH+ depuis 7 a., multithérapie depuis 25 mois, indécelables depuis 20 mois en moy. À 6 mois, 5,4 % des patients en échec virologique. Arrêt chez 3 personnes avec rash sévère (15 jours), 2 avec hépatite (2e mois), 1 fièvre liée à NVP (5e mois). Reste à savoir si la lipémie a été mesurée à jeun ou non pour mieux évaluer l'écart par rapport aux valeurs normales, sachant que la lipodystrophie est le premier facteur de passage à la NVP.
p.chavanet@planetb.fr
- **Poster 1543 Combothérapie** : même efficacité, facile à prendre, moins chère. IDV + DLV bid + 2 AN en traitement de secours : à 6 mois, 60 % avaient arrêté à cause des effets ind. Le Dr Mallolas répond aussitôt : chez les patients à échecs répétés, il est difficile de concevoir un traitement efficace, et celui-ci peut être considéré comme tel. Le papier n'a fait que montrer que c'était une option possible pour ceux qui la toléraient. Autre argument, le traitement est moins cher, alors qu'à aucun moment le coût n'est présenté comme le critère principal et que les auteurs ne cherchaient pas à atteindre le plus bas prix à n'importe quelle toxicité (mon interprétation). Il faut souligner que l'efficacité à tout prix (humain) n'est l'objectif d'aucun traitement, ni d'aucun médecin. Étude Pharmacia Upjohn.
jmallolas@medicina.ub.es

Coût

- **Poster 2050** Pour l'auteur, la multithérapie abaisse l'infectiosité de 33 % (pour un coût de 17 milliards de dollars aux É.-U.). Le nombre de personnes infectées reste plus grand que s'il n'y avait pas de traitement, même si les infections sont moins nombreuses. Si le nombre de nouveaux cas baisse, mais moins vite que ne baisse le nombre de décès, le nombre total de cas de sida va augmenter. Effet pervers des traitements.
a.salzberg@worldnet.att.net
- **Poster 2056** De 1995 à 98, tous les coûts hospitaliers ont baissé dans le Massachusetts. Durée de séjour : -1,3 jours. Baisse des soins pour affections subaiguës. Mortalité des pers. hospitalisées : de 6,7 à 4,6 %. Soins après hospitalisation : -8,6 %. Séropositifs hospitalisés 1,8 fois/an en 98 (2 en 95). Coût de l'hospitalisation : 13 277 USD, hors honoraires médecin. Étude cofinancée par DuPont.
jobrien@caroresearch.com

Internet

- **Poster 2348** Toute personne (étudiant, scientifique, grand public) ayant accès à Internet peut apprendre autant qu'un médecin sur le sida. Résultat : traçabilité des maladies, transmission instantanée de l'info, baisse possible des infections, traitement plus précoce et meilleurs soins pour le public.
pkotra@phm.utoronto.ca

Dynamique du VIH

- **Poster 559** Le virus évolue-t-il différemment dans la salive ? Charge virale sans corrélation apparente avec celles du sang ou du sperme : souvent plus basse, mais dans 10 % des cas, beaucoup plus haute.
- **Poster 535 4 valent mieux que 3** Un 4e médicament peut-il faire baisser le taux d'échec d'une trithérapie standard ? 52 patients indécélables ajoutent un 4e médicament / restent avec 3. La stabilité (ARN VIH <50) sous trithérapie était d'au moins 3 mois, et pour la plupart, >12 mois (chiffre à confirmer à la 48e sem.). L'échappement viral, défini comme ARN >50, survient chez 17 % des patients restés sous trithérapie, aucun du bras quadrithérapie. Résultats à 20 semaines. Il faudra prendre en considération le surcoût et les effets secondaires (4/28 ont interrompu la quadrit. pour effets ind.). Étude financée par Kaiser Permanente et DuPont.
jeffrey.fessel@kp.org

Nouvelles familles

- **Poster 549** Étude in vitro sur 3 nouvelles classes d'anti-VIH. Inhibiteurs de fixation du glycoprotéine et de fusion. Collaboration Progenics/Boehr sur inhibiteurs

de fusion. American Home Products et Roche sur gp120 et gp41.

- **Poster 550 Inhibiteurs du CCR5** PRO 140 et PRO 542 sont des inhibiteurs d'entrée. Différence sémantique entre entrée et fusion : l'entrée est un concept englobant au moins 3 étapes : fixation gp120-T4, interactions gp120- corécepteur et fusion par la gp41. La fusion n'est donc qu'une composante du processus d'entrée. olson@progenics.com

Pédiatrie

- **Poster 188** Des chercheurs brésiliens affirment (mais résultats provisoires) avoir trouvé un lien entre virus du rhume et pneumonie. Sur 73 enfants sidéens et 73 VIH-, les enfants avec rhume (RVH et/ou VSR) et sida progressent plus vers la pneumonie que les enfants séronégatifs. Enfants hospitalisés avec infection des voies respiratoires inférieures répartis en deux groupes : enfants VIH+ avec diagnostic sida clinique et biologique / enfants VIH- sans autre déficit immunitaire. La fréquence des infections à virus syncytial respiratoire et des infections par rhinovirus humains a été mesurée par aspiration nasale. oacindra@keynet.com.br

Femmes

- **Poster 66** Les femmes sous traitement antirétroviral présentent moins d'anomalies dans les frottis vaginaux que celles non traitées. Étude longitudinale du NIH commencée en 1996 à l'université de Rochester (cf. Brèves).

Observance

- **Poster 793** Être capable de reconnaître ses comprimés par la taille ou la forme permet-il d'être plus observant ? C'est ce qu'une équipe française semble avoir montré : si vous savez à quoi ressemblent vos comprimés, vous répondrez « oui » à la question « Êtes-vous observant ? » et serez considéré comme tel. Roche et le MRF ont financé une étude demandant à 224 personnes d'évaluer leur observance (allant de « pas observant » à « satisfaisant »). La définition des catégories n'a pas été précisée. Ces personnes devaient ensuite reconnaître les médicaments qu'ils prenaient sur photo. Selon le questionnaire, 67 % des personnes faisaient part d'une « bonne » observance, et 78 % reconnaissaient leurs comprimés de façon « satisfaisante ». Connaître ses médicaments, c'est donc les prendre bien. Si vous ne savez pas quels sont leur taille, leur forme, leur couleur, le numéro de série ou la marque écrite sur les comprimés, il y a plus de chances que vous soyez peu observant. Connaître ses médicaments semble indiquer que l'on a une bonne mémoire visuelle, une bonne mémoire du planning des doses, et il pourrait y avoir un lien entre méticulosité, intérêt pour le traitement et souci de ne pas rater une dose. Pour les auteurs, ces facteurs « pourraient définir le cadre d'une bonne observance ». Mais le titre du poster peut induire en erreur puisqu'il affirme que ce test est un

FACTEURS D'OSTÉOPÉNIE	VALEUR P
Temps de séropositivité	0,008
Temps sous traitement	n.s.
Temps sous traitement / IP	n.s.
Consommation quot. de calcium	0,033
Lipodystrophie	0,03
CTX (bone formation)	n.s.
Calcium	n.s.
Testostérone	n.s.
Charge virale	n.s.

Plus la valeur de p est basse, plus le résultat est statistiquement significatif.

T1

nouvel outil de mesure de l'observance.

jjparien@club-internet.fr

- **Poster 699 À quoi tient l'échec ?** Les résistances et/ou la faible exposition aux médicaments (mesurée par suivi pharmacocinétique) ? Pour cette étude financée par Virco et menée au Chelsea & Westminster Hosp. de Londres, l'apparition de résistances

relèverait peut-être plutôt d'un mauvais profil pharmacodynamique que d'une mauvaise observance. L'observance était plus faible chez les patients en échec. A-t-on maintenant des résultats avec plus d'un IP et l'étude est-elle encore valable ? Combien de patients ont-ils été observés ?

johnwh@chelwest.org

- **Poster 798** Cette étude signée Roche visait à évaluer le rôle d'une personne tierce dans les équipes hospitalières, un « assistant à l'observance » mesurant l'importance des facteurs sociaux, économiques et psychologiques dans l'observance du patient (était-il bien nécessaire d'étudier 3166 personnes pour ce-la ?). Cet « assistant » n'était pas un inconnu, mais un infirmier, pharmacien ou psychologue présent dans le centre de soins et qui consacrait au moins 20 minutes à chaque patient (en Espagne, les médecins sont surchargés au point de consacrer moins de 5 minutes à chaque personne). Tous ces facteurs se sont révélés influencer sur l'observance, à l'exception de l'assistant. L'observance a été jugée « très bonne » dans les deux groupes (avec et sans aide), même si les critères de jugement n'ont pas été dévoilés. Elle s'est aussi modifiée entre le 3e et le 6e mois, sans que l'on sache si ce fut à la hausse ou à la baisse. Peut-être, et c'est une hypothèse que Roche devra évaluer, qu'une personne étrangère à l'hôpital ferait-elle un assistant efficace, c'est-à-dire capable de faire décoller l'observance de la barre des 62 %.
- gordillo@eucmax.sim.ucm.es

Quand commencer ?

- **Poster 808 Traitement précoce vs retardé Patients** ayant commencé un traitement dans les 120 jours suivant la séroconversion / patients ayant attendu. Comment la séroconversion a-t-elle été déterminée ? Combien le deuxième groupe a-t-il attendu ? Le taux de T4 était plus élevé chez ceux ayant commencé pendant la séroconversion. Combien de personnes ? Pas de différences dans les résultats cliniques. Ceux qui ont attendu étaient plus nombreux en échec de premier traitement ? Aucun de ceux qui ont commencé plus tôt n'a échoué ?
- regeise@u.washington.edu

Effets indésirables

INCIDENCE DE LA TB AVEC CUTIRÉACTION POSITIVE

Groupe	Cas de TB/1000 années-patients
<u>Sans facteur de risque</u>	
(20-39 ans)	0,65
(40-49 ans)	0,8
(50-59 ans)	1,2
MH	35-162
Silicose	68
<u>Séroconversion (MH)</u>	
(dans l'année écoulée)	12,9
(entre 1 et 7 ans)	1,6
<u>Usage de drogue en IV (MH-)</u>	
CXR anormale	
Perte de poids >15 %	2,6

T3

- **Poster 1305 Hypothyroïdie et multithérapie 2 %** chez la femme, 0,7 % chez l'homme. Les personnes souffrant d'hypothyroïdie ont tendance à présenter des symptômes de lipodystrophie et d'hypertriglycéridémie, et l'incidence générale est plus élevée que dans le reste de la population. Causes : acide rétinoïque, traitement par bexarotène, par IP ou lien entre lipodystrophie et hypothyroïdie biologique. La lipodystrophie pourrait faire chuter la leptine, d'où suppression de l'axe thyroïdien. L'hypothyroïdie périphérique pourrait être due aux antirétroviraux. Premier symptôme possible : asthénie.
- **Poster 1304 Quel est le rôle des antirétroviraux dans l'ostéopénie et l'ostéoporose ?** Étude française : ostéopénie chez 30 % des patients, ostéoporose chez 7 %. Cofacteurs : durée de séropositivité et charge virale. Corrélation entre lipodystrophie, et durée du traitement / des IP, mais

pas entre lipodystrophie et densité minérale osseuse. Dans d'autres affections, la stimulation chronique du système immunitaire s'est accompagnée de déminéralisation des os. Autre corrélation entre taux de calcium et T4. Au début du traitement, conseiller un régime riche en calcium et de l'exercice pour stimuler l'ostéogenèse (cf. T1).

ebillaud@sante.univ-nantes.fr

VHB

- **Poster 172 Entecavir** Activité chez l'animal contre l'hépatite B. Traitement hebdomadaire à long terme : baisse de la charge virale, diminue l'incidence de cancer et prolonge la vie (chez la Marmotte d'Amérique). Chez l'animal, 31 sem. avant indécélabilité. Après arrêt du traitement, 2/3 meurent de cancer. 1/5 traités pendant 36 mois meurt de cancer. Un 4e meurt dans les 9 premiers mois de traitement, malgré une CV indécélable. Étude BMS. richard.colonno@bms.com

Tuberculose

- **Poster 1583** Efficacité du traitement prophylactique court. Rifampine pendant 4 mois ou rifampine + pyrazinamide pendant 2 mois. Mais pas pour patients sous IP (cf. T3). hercht@hotmail.com

Infections opportunistes

- **Poster 787 HHV-6** : cofacteur du sida. HHV-6 détruit le tissu lymphoïde et rend les leucocytes plus sensibles au VIH-1. Les taux de HHV-6 étaient beaucoup plus faibles chez 4 séropositifs non-progresseurs que chez 12 progresseurs. Le taux de T4 est inversement proportionnel à celui de HHV-6. Foscarnet et le ganciclovir peuvent inhiber HHV-6 et la mort cellulaire.
Kknox@hhv6.com

Traitements à base d'INNTI

Efficacité et tolérance

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) sont de plus en plus utilisés en première intention, dans les associations sans IP ou comme traitement de secours. Tout comme pour les IP, l'efficacité et la tolérance des INNTI peuvent différer grandement entre les essais cliniques et la pratique. Nous avons étudié l'efficacité et la tolérance de multithérapies à base de névirapine ou éfavirenz, dans une étude d'observation rétrospective sur des patients naïfs d'INNTI.

On a recruté des personnes prenant de la névirapine ou de l'éfavirenz et dont les valeurs de départ étaient disponibles (prélèvements sanguins conservés). Informations recueillies : profil démographique, historique du traitement, raison ayant motivé le traitement par INNTI et nouveau traitement. Un test génotypique (TRUGENE VIH-1 de Visible Genetics) a été pratiqué sur les échantillons. Le tableau des mutations JAMA 98 a été utilisé pour définir les résistances génotypiques au traitement. Le statut clinique, les effets secondaires, la CV et les T4 ont été évalués au départ, puis tous les 3 mois jusqu'à l'arrêt du traitement.

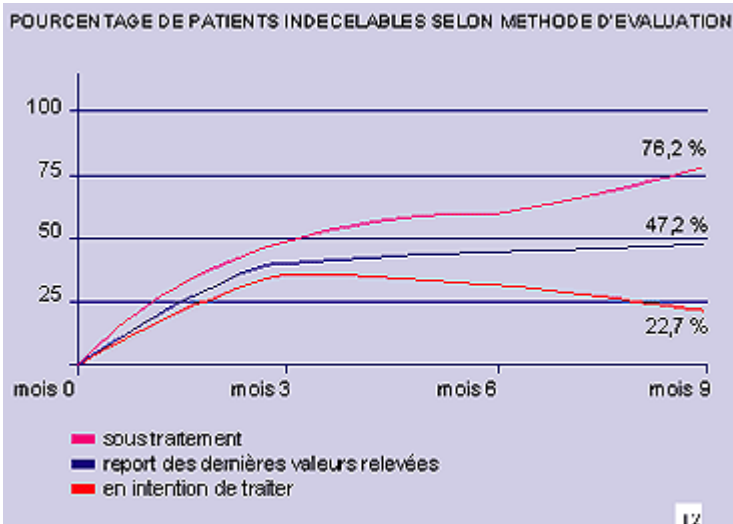
Résultats

De nov. 96 à déc. 99, 181 personnes recrutées : 130 h. ; âge moy. : 37 a. ; stade A (CDC) : 51 % ; T4 moy. : 324 (196-550) ; CV moy. : 8600 (1400-41 000).

Un traitement avec NVP a été donné à 102 (56,4 %) patients. Raisons : traitement de secours (TS) 57 % ; intolérance aux antiprotéases (IN) 24 % ; traitement de première intention (PI) 13 % ; autres (AU) 6 %. Au 6e mois, la baisse de la CV était de 0,9 log pour les patients TS, 0,6 pour les IN, 2 pour PI et AU. La CV était indécélable (<200 copies) chez 35, 25, 40 et 60 % d'entre eux respectivement.

Une hausse médiane des T4 a été observée : +48, 47, 13 et 45 respectivement. Le traitement a été interrompu par 81 (45 %) patients, pour échec (48 %), effets indésirables neurologiques (18 %), gastro-intestinaux (11 %), rash (8 %) ou autres (15 %).

Discussion



La plupart des études sur les INNTI en date ont porté sur la névirapine ou sur l'éfavirenz. Aucune comparaison n'a été effectuée en termes d'efficacité ou de toxicité. Les essais cliniques ont montré que les traitements à base d'INNTI étaient aussi puissants que ceux avec IP chez les patients naïfs de traitement ou dans les traitements sans IP. Dans l'étude DMP-006, comparant EFV et indinavir avec AZT + 3TC, 70 et 48 % des patients étaient indécélables à la semaine 48 (EFV et IDV respectivement). Dans l'essai

INCAS comparant AZT/NVP, AZT/ddI et AZT/ddI/NVP, 0, 22 et 50 % des patients avaient <200 copies à la sem. 40-52 respectivement. Dans l'étude DMP-006, des troubles neurologiques survenaient chez 58 et 26 % des patients, et les effets indésirables entraînaient l'interruption du traitement chez 6,7 et 5,8 % des patients (EFV et IDV resp.). Les effets neurologiques entraînaient 3 % d'arrêt. Ces effets indésirables disparaissaient pour la plupart en 3 semaines. D'une façon générale, les effets neurologiques entraînaient 3 % d'interruption des traitements avec EFV.

Dans notre étude d'observation sur patients non sélectionnés, l'incidence d'effets indésirables étaient plus élevée (cf. T4). Les effets indésirables neurologiques dus à l'EFV entraînaient l'interruption du traitement chez 18 % des patients et pouvaient durer 6 mois.

SWITCH: PI TO EFV WITH 2 NUKES BACKGROUND

Side effects	Patients (N)	%
Rash	3	8.3%
CNS	35	97.2%
Insomnia	14	38.9%
Fatigue	6	16.7%
Dizziness	9	25%
Headache	2	5.6%
Depression	4	11.1%
Diahrea	2	5.6%
Constipation	1	2.7%

During the first few weeks of EFV therapy, 56.3% of patients had moderate nervous symptoms, 48.4% with mild, and 7.8% severe. Other side effects were much less frequently seen. One person discontinued at 24 w due to depression.

14

Dans l'essai INCAS sur la NVP, un rash sévère apparaissait chez 4 % des patients, et une hépatite chez 5 %. Dans notre observation, le rash lié à la NVP entraînait l'arrêt du traitement chez 8,5 %, et l'hépatite sévère chez 4 % des patients. Mais les troubles gastro-intestinaux étaient significativement plus fréquents dans le groupe NVP, entraînant l'arrêt du traitement chez 18 %.

Dans une analyse en intention de traiter (cf. T2), seuls 28 % des patients devenaient indécélables, compte tenu du grand nombre d'arrêts pour effets indésirables (contre 45 % des patients effectivement traités). Dans une autre cohorte de patients sous NVP, 39 % interrompaient le traitement pour échec virologique. L'efficacité s'est montrée bien corrélée

avec la sensibilité génotypique au début du traitement. Cette sensibilité permet de déterminer le nombre d'antirétroviraux de la nouvelle association auxquels le virus est sensible.

Conclusions

Dans notre cohorte rétrospective et internationale, les traitements à base d'INNTI ont présenté plus d'effets secondaires entraînant l'arrêt du traitement et moins d'efficacité que dans les essais cliniques. Les effets neurologiques de l'EFV ont duré plus longtemps que ne l'indiquent les précédentes publications. L'efficacité du traitement est liée à la sensibilité génotypique et les INNTI doivent toujours être associés à d'autres médicaments sélectionnés par tests de résistance.

P.A. Clevenbergh, 40e ICAAC, 2000, Toronto
Rob Camp, Espagne

Je tiens à remercier tous les auteurs de ces posters pour l'aide précieuse qu'ils m'ont fournie en m'envoyant des compléments d'information ou en répondant à mes questions.

