

« Nous venons ici parler des avancées thérapeutiques. Je suis médecin. Il est important pour moi de participer à une conférence comme celle-ci. Je sais aussi que je suis, comme beaucoup de mes collègues, dans une situation où notre exercice de la médecine ne consiste pas simplement à soigner des malades, mais où il faut aussi, par la force des choses, décider de qui vivra et qui mourra. Parce que lorsque l'on n'a que 30 traitements à donner et 120 malades, on sait qu'il va falloir faire un choix. Avez-vous déjà fait ce choix en face d'un malade ? »

D^r Marie-José Mbuzenakamwe, ANSS Burundi

■ sommaire

Politique

Ouverture de la 2 ^e Conférence de l'IAS _____	III
Fonds mondial contre le sida, la tuberculose et le paludisme _____	IV

Communautaire

Forum des militants de la lutte contre le sida _____	VI
--	----

Médical

Prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant dans les pays en développement _____	VIII
Traitement _____	X
Anomalies métaboliques _____	XI
Interruptions de traitement _____	XII
Nouvel antirétroviral _____	XIII
Pharmacologie _____	XIV

TABLE DES ABRÉVIATIONS ET DES ACRONYMES

ARV : médicaments antirétroviraux
 AZT : zidovudine, Rétrovir[®]
 CD4 m : taux moyen de cellules CD4
 Cp/mL : copies/millilitre de plasma
 Cvm : charge virale moyenne
 ddl : didanosine, Videx[®]
 d4T : stavudine, Zerit[®]
 HAART : thérapie antirétrovirale hautement active (*Highly Active AntiRetroviral Therapy*)
 IT : interruptions de traitement
 LPV : lopinavir
 NRTI (=NUC) : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (*Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*)
 NNRTI (= non-NUC) : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (*Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*)
 PI : inhibiteur de protéase
 RCP : résumé des caractéristiques du produit
 SQV : saquinavir, Fortovase[®], Invirase[®]
 3TC : lamivudine, Epivir[®]

INSTITUTIONS/ ORGANISATIONS

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
 AHF : *AIDS Healthcare Foundation*
 ANRS : Agence nationale de recherches sur le sida
 CDC : *Center for Disease Control and Prevention*
 CLC : Comité de liaison avec les communautés (*Community Liaison Committee*)
 EATG : *European Aids Treatment Group*
 EMEA : *European Medicines Evaluation Agency*
 IAS : *International Aids Society*
 NIAID : *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*
 NIH : *National Institutes of Health*
 OCDE : Organisation de coopération et de développement économique
 OMS : Organisation mondiale de la santé
 TRT-5 : Groupe inter-associatif sur les traitements et la recherche thérapeutique

Ce cahier spécial IAS est un supplément au *Journal de la Démocratie sanitaire* n° 159-160 octobre-novembre 2003, édité par Arcat (association membre du Groupe SOS) avec le soutien de la direction générale de la Santé.

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION : Jean-Marc Borello (jmb@asos.org) • RÉDACTRICE EN CHEF : Armelle Choupas (directeur@arcat-sante.org) • SECRÉTAIRE GÉNÉRAL DE LA RÉDACTION : Gilles Dumoulin (gd@asos.org) • RÉDACTION (journal@arcat-sante.org), 26, La Canebière - 13001 Marseille • Coordinatrice : Juliette Troussicot (juliette.troussicot@asos.org) Tél. : 01 44 93 29 27 • 1^{er} secrétaire de rédaction : Delphine Després (delphine.despres@asos.org) • Maquette : Rémi Balligand • Rédacteurs : Corinne Taéron et Sandrine Nouet • Remerciements à Hélène Rossert, Jacques Grassi, Maxime Journiac et Xavier Rey-Coquais • IMPRESSION : Imprimerie Nouvelle, Groupe Jouve, 45800 Saint-Jean-de-Braye • COMMISSION PARITAIRE n° 1007 H 82309 • ISSN : 1153-0863. Dépôt légal à parution • Les articles et graphismes du *Journal de la Démocratie sanitaire* sont la propriété exclusive du journal. Arcat est une association Loi de 1901. 94-102, rue de Buzenval, 75020 Paris • WWW.ARCAT-SANTE.ORG • WWW.GROUPE-SOS.ORG.

OUVERTURE DE LA 2^e CONFÉRENCE DE L'IAS

Accès aux soins : des arguments économiques revisités

Des économistes démontrent que les antirétroviraux sont rentables dans les pays du Sud et plaident pour l'ouverture du marché des médicaments anti-VIH aux génériques.

Des arguments économiques sont souvent avancés par les opposants à un large accès aux traitements antirétroviraux (ARV) dans les pays en développement. En ouverture de la conférence, l'économiste Jean-Paul Moatti, de l'université de la Méditerranée (Marseille), a réfuté ces arguments et a posé les bases d'un nouveau paradigme économique, en démontrant qu'étendre l'accès aux soins dans les pays du Sud peut au contraire constituer un choix économique rationnel. Il s'est appuyé pour cela sur les résultats (1) du programme de recherche Etapsud, lancé en 2001 par l'ANRS, et dont l'objectif est d'évaluer sur le plan économique différents programmes d'accès aux ARV dans les pays du Sud.

Les chercheurs d'Etapsud ont étudié les facteurs qui déterminent le prix des ARV, obstacle majeur à l'élargissement de l'accès aux soins. Après avoir martelé que, contrairement à ce que prétend l'industrie pharmaceutique, une politique de prix différenciés ne nuirait pas à l'innovation thérapeutique et serait viable économiquement, Jean-Paul Moatti a expliqué que son équipe avait analysé plus de mille transactions effectuées au Brésil et dans treize pays africains entre 1997 et 2002. Ils ont ainsi démontré que, contrairement à ce qui a été affirmé lors de la signature des accords Adpic, les brevets freinent l'accès aux soins : assez logiquement finalement, les prix des ARV sont plus élevés dans les pays où ils sont protégés par un brevet. Ils

ont aussi apporté les preuves scientifiques que l'ouverture du marché à la concurrence, notamment par l'introduction de médicaments génériques, est essentielle à la baisse des prix.

L'économiste a ensuite remis en question l'argument selon lequel les ARV ne seraient pas rentables en termes de rapport « coût/efficacité ». Pour preuve qu'ils le sont, le programme brésilien d'accès aux ARV a permis au gouvernement de réaliser une économie de 2,2 milliards de dollars, due en partie à une réduction importante du nombre d'hospitalisations. Pour les économistes, il vaut cependant mieux calculer ces bénéfices sur le long terme, du fait de la durée de vie prolongée des patients traités aux ARV et du coût supplémentaire que cela induit. Ainsi, dans les pays de l'OCDE, on estime qu'un traitement est « valable » dès lors que son coût par année de vie sauvée est inférieur à deux fois le PIB par personne. Selon Jean-Paul Moatti, l'application de ce critère aux pays en développement montre clairement que les traitements de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant sont « coût-efficaces ». Même chose pour les ARV dans les pays à revenus moyens comme le Brésil et l'Afrique du Sud. Et, d'après les résultats préliminaires d'une étude réalisée par la Banque mondiale en Inde, ce critère de « coût-efficacité » serait aussi vérifié dans des pays plus pauvres.

Enfin, l'impact de la maladie sur le développement socio-économique

Accès aux ARV au Burundi

Créée en 1993, l'Association nationale de soutien aux séropositifs et sidéens, coordonnée par le Dr Marie-Josée Mbuzenakamwe, fut le premier programme d'accès aux ARV au Burundi. Sur les 1 800 personnes qu'il accueille aujourd'hui (après sélection sur des critères cliniques et socio-économiques), 400 patients ont besoin d'ARV. Depuis octobre 2002, 134 de ces patients reçoivent un traitement et un suivi psychologique. 84 % paient leur traitement. Un financement du Fonds mondial devait permettre de traiter 375 patients d'ici à trois ans. Ces promesses pourront-elles être tenues ?

des pays du Sud a été sous-évalué. Les précédentes estimations macro-économiques prévoient une diminution de 1 % de la croissance du PIB de ces pays. Selon Jean-Paul Moatti, ces modèles ont oublié que le sida, en tuant des adultes jeunes en âge d'éduquer leurs enfants, empêche la transmission d'un savoir-faire entre les générations, notamment dans les zones rurales. Les nouveaux modèles, qui prennent en compte cet effet sur le « capital humain », sont alarmants. Une étude de la Banque mondiale, parue récemment, sur l'Afrique du Sud concluait ainsi : « *Si rien n'est fait pour combattre l'épidémie, ce pays connaîtra un effondrement économique total en quatre générations* », son PIB risquant d'être réduit à celui d'un pays pauvre comme le Kenya. ■

S. N.

(1) Ouvrage collectif, Economics of AIDS and access to HIV/AIDS care in developing countries. Issues and challenges, éditions ANRS, coll. Sciences sociales et sida, 2003.

FONDS MONDIAL CONTRE LE SIDA, LA TUBERCULOSE ET LE PALUDISME

Hélène Rossert :

« Nous avons le devoir de le faire **vivre** »



Photo : D.R.

Hélène Rossert

En parallèle de l'IAS, en face du Palais des Congrès, se tenait la conférence de soutien au Fonds mondial contre le sida, la tuberculose et le paludisme. Bien que réunissant de nombreux donateurs, l'événement n'aura pas permis de soulager les inquiétudes pesant sur l'avenir d'un Fonds qui fait face à ses premières difficultés de financement. Entretien avec Hélène Rossert, directrice générale de l'association Aides et représentante des ONG du Nord au conseil d'administration du Fonds mondial.

Qui était à l'initiative de la mise en place de cette conférence et quel en était l'objectif initial ?

Hélène Rossert : C'est la France qui a voulu cette conférence et l'a programmée dès janvier 2002. Initialement, il était question d'organiser une conférence de financement du Fonds mondial. Puis, face aux réticences de donateurs peu enclins à donner, l'événement s'est mué en conférence sur le mode de financement du Fonds, pour finalement devenir une simple conférence de communication. Décevant... Les pays du G8 en ont profité pour rappeler qu'ils étaient les seuls à payer et pour lancer un appel aux autres éventuels donateurs. Le fait d'adosser cette conférence à la Conférence de l'IAS aura peut-être également permis de mobiliser davantage la communauté scientifique sur l'accès aux soins des pays pauvres.

Le Fonds a besoin que l'on parle de lui, dans les hautes instances, dans les médias, dans la société civile... La conférence aura donc au moins servi à cela. Evidemment, à l'heure où le Fonds connaît des difficultés budgétaires, nous espérons mieux !

La mobilisation des entreprises privées, notamment

des industries pharmaceutiques, est-elle envisageable et souhaitable ?

H. R. : Le Fonds étant un partenariat public privé, nous sommes en droit d'attendre une participation du privé. Mais jusqu'à présent, seule la fondation Bill et Melinda Gates a apporté une contribution significative...

Certains partenaires privés proposent des dons en nature – en clair, ils veulent distribuer leurs produits –, mais nous, ONG (Organisations non gouvernementales), sommes très réticents face à de telles méthodes. En effet, si le don de kits de DOTS (1) a du sens, on ne peut pas procéder de la même manière avec les antirétroviraux (ARV). Nous ne voulons pas que les pays se fassent imposer des distributions ponctuelles de lots d'ARV au gré de la générosité des industries pharmaceutiques. Les pays doivent pouvoir organiser un accès optimal et stable aux ARV.

A-t-on finalement réussi à réunir les fonds nécessaires au 3^e appel d'offres ?

H. R. : Force est de constater qu'après l'engouement de 2001, le souffle est vite retombé... A ce jour (2), le financement du 3^e appel d'offres n'est pas totalement assuré... Le Fonds va

probablement être contraint de faire un emprunt sur les dons initialement prévus pour 2004. Nous ne pourrions pas réitérer cette façon de faire, les futurs appels d'offres devront absolument être mieux pourvus. Le prochain conseil d'administration du Fonds, prévu en octobre, s'annonce donc « musclé ».

Faut-il revoir certaines règles de fonctionnement du Fonds afin d'assurer un financement pérenne ? Jacques Chirac a notamment parlé de la taxation de certaines transactions commerciales internationales...

H. R. : Initialement, le Fonds a été conçu comme un outil de financement devant répondre à la demande. Illusoire ? Sans doute. Car aujourd'hui, c'est bien l'offre qui dirige son fonctionnement. Jacques Chirac parle beaucoup..., mais aura-t-il les moyens de traduire ses paroles en actes ? Effectivement, ce type de taxations est intéressant, seulement, parmi les décideurs, personne n'en veut. De notre côté, nous demandons l'instauration d'une contribution obligatoire, calculée au prorata du produit national brut des pays. Une proposition équitable, mais qui ne remporte pas plus de succès auprès des Etats donateurs !

Les demandes des pays bénéficiaires sont-elles suffisamment fortes au regard de leurs besoins sanitaires ?

H. R. : Hélas non, les programmes ne comblent pas les besoins énormes des pays, que ce soit en matière de sida, de tuberculose ou de paludisme. En fait, les états récipiendaires ont peur de faire des erreurs, car ils savent que l'argent provenant du Fonds est très regardé et très bien géré. Avant de demander un financement, ils veulent s'assurer d'être capables de tout absorber. Mais lorsque les ressources humaines et les infrastructures font défaut, il est très difficile d'élaborer des projets de grande ampleur. Certains pays partent de rien... Durant les premiers appels d'offres du Fonds, les pays récipiendaires doivent poser des bases de travail pour l'avenir. Progressivement, ils gagneront en confiance et construiront des projets plus ambitieux, ce qui implique également que les budgets suivent.

Peut-on s'assurer du caractère additionnel de l'argent versé par le Fonds mondial ? Ne risque-t-il pas de venir se substituer aux budgets santé des pays concernés ?

H. R. : Il existe une grande vigilance à ce niveau, mais il reste difficile de garantir que le Fonds apporte des financements strictement additionnels. Même si les règles de la politique d'ajustement structurel (3) – qui ont laminé les systèmes de santé et d'éducation des pays pauvres au moment où l'épidémie de sida émergeait – ne sont plus appliquées, les Etats gardent de mauvais réflexes, peinent encore à reconnaître les vraies priorités – sanitaires et éducatives – de leur population, la corruption existe toujours et aucune nouvelle politique économique internationale n'a été mise en place...

Un Fonds mondial tournant *a minima* a-t-il un intérêt ?

H. R. : Quoi qu'on en dise, les débuts du Fonds mondial sont encourageants, car jamais un organe international n'était parvenu à un tel résultat en si peu de temps. Dans les pays récipiendaires (plus de 90, nldr), cela fait vraiment une différence. Certes, l'avenir du Fonds est inquiétant, mais il faut que cela marche car il n'y a pas d'autre solution, pas d'autres voies de financement pour sortir ces pays de la situation catastrophique qu'ils vivent. Seul ce type d'aide multilatérale permet une mobilisation massive, pérenne, non dépendante du bon vouloir d'un pays donateur, des ressources. Nous avons le devoir de faire vivre le Fonds mondial. Et si le système de contribution obligatoire que nous proposons fait aujourd'hui l'objet d'un refus massif de la part des donateurs, nous ne devons pas perdre espoir.

La campagne pour le financement du Fonds – *Fund the Fund* (4) – doit donc se poursuivre ?

H. R. : Née du combat commun de Health Gap, Aides et Act Up-Paris, rapidement rejoints par plus de 150 organisations, *Fund the Fund* avait initialement des objectifs à court terme : exercer une pression médiatique sur les donateurs, lors du G8 à Evian et de la conférence de Paris, afin qu'ils financent le Fonds. *Fund the Fund* va-t-il poursuivre son action ? Il le faudrait... Nous avons été aussi loin que nous le pouvions et pourtant, ce fut un échec. Pour réussir, il nous manquait un appui, une implication forte de la société civile et des Etats du Sud. Jusqu'à présent, ceux-ci ont été trop silencieux, trop timides, peut-être parce que nos méthodes restent encore des méthodes « du Nord », que les sociétés civiles des pays du Sud n'entretiennent pas le même rapport avec leur gouvernement, que cette lutte nécessite un apprentissage

de la démocratie dans des pays où, justement, il n'y pas de démocratie. Cela revient à demander à des personnes déjà en danger vital, du fait de leur maladie, de se mettre en danger sur le plan politique. Pour les ONG du Sud, il y a là un grand défi à relever. ■

Propos recueillis par C. T.

(1) DOT pour Directly Observed Therapy : traitement de 6 à 8 mois sous surveillance directe optimisant les chances de guérison de la tuberculose.

(2) Entretien réalisé le 1/09/03.

(3) Politique mise en place début 90 par le Fonds monétaire international et la Banque mondiale, imposant aux pays en développement candidats à des prêts internationaux de ne pas dépasser un budget limité pour la santé et l'éducation.

(4) Campagne mise en place par les activistes du Nord pour soutenir le Fonds mondial. En savoir plus : <http://www.fundthefund.org>

Que sont devenus les 10 milliards de dollars ?

Le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme a été créé en 2001 lors d'une assemblée extraordinaire des Nations unies. A l'époque, une majorité des Etats du monde s'engage à augmenter les ressources annuelles consacrées à la lutte contre les trois maladies transmissibles les plus meurtrières. Deux appels d'offres – en avril 2002 et janvier 2003 – ont pour l'instant permis le financement de 150 programmes – des initiatives conjointes des gouvernements, ONG, sociétés civiles et secteur privé – répartis dans plus de 90 pays. Le montant total des subventions accordées s'élève à 1,5 milliard de dollars.

Pour mémoire, en 2001, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) évaluait à 10 milliards de dollars par an les contributions nécessaires au fonctionnement efficace du Fonds. Cette mobilisation devait permettre la prise en charge de 3 millions de personnes infectées par le VIH d'ici 2005.

On est donc loin du compte. Lors de la conférence de Paris, l'Allemagne a annoncé le versement de 100 millions € supplémentaires, la Commission européenne de 460 millions €, l'Irlande et la Grèce ont fait des promesses de dons de respectivement 7,1 millions € et 250 000 €. La Fondation Bill et Melinda Gates a accepté d'avancer d'un an le versement de 50 millions € pour faciliter le financement du 3^e appel d'offres.

FORUM DES MILITANTS DE LA LUTTE CONTRE LE SIDA

■ Pour une militance **solidaire**

Organisé par le Comité international de liaison avec les communautés (CLC) et le TRT-5 en guise de préambule à la conférence, le Forum communautaire a réuni des militants de la lutte contre le sida venant des quatre coins du monde. Retour sur l'événement avec un membre du CLC et du TRT-5, modérateur de l'atelier sur les essais cliniques lors du Forum, Maxime Journiac (1).

Quels étaient les objectifs du Forum communautaire ?

Maxime Journiac : Lors de la première Conférence de l'IAS à Buenos Aires (Argentine, 2001), nous avons eu l'occasion de nous rendre compte des difficultés rencontrées par les communautaires : une majorité d'entre eux assiste pour la première fois à une conférence scientifique internationale, ils ont donc besoin d'un minimum d'informations leur permettant de tirer un maximum de bénéfices de la conférence à venir.

Parce qu'il n'était pas question de leur proposer un cours magistral, le CLC a organisé un forum divisé en trois ateliers couvrant les sujets pour lesquels les demandes d'informations étaient massives : la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, les essais cliniques et l'accès aux soins. Les trois ateliers étaient menés en parallèle : le matin, nous présentions un état des lieux des connaissances disponibles, l'après-midi était consacré aux échanges, au partage des expériences entre les communautés.

Il était aussi très important que les travaux du Forum soient en lien avec l'actualité de l'accès aux traitements, le point noir de la lutte contre le sida, et fassent écho, quelques jours avant la tenue de la conférence de soutien au Fonds mondial contre le sida la tuberculose et le paludisme, à la



« Que l'on vive dans un pays riche ou défavorisé, le fond des problèmes est identique. » M. Journiac

campagne *Fund the Fund* de financement du Fonds.

Le Forum a attiré 150 à 200 personnes originaires de toutes les régions du monde et posant des regards différents sur les questions abordées.

N'était-il pas difficile de « réunir » autour de sujets communs ?

M. J. : Notre pari était effectivement de dégager et de développer des problématiques communes au Nord et au Sud, mais cela n'a pas été difficile. Que l'on vive dans un pays riche ou défavorisé, le fond des problèmes est identique.

Par exemple ?

M. J. : Et bien, de façon récurrente, au Nord comme au Sud, tant au sujet des essais cliniques que des traitements,

on retrouve des préoccupations ayant trait à la relation soignés-soignants, à l'accès à l'information – détenir l'information, c'est détenir le pouvoir ; ceux qui le possèdent ne sont pas toujours prêts à le partager –, à la place des malades et des représentants associatifs dans les structures – une nécessité, pourtant toujours niée –, à la reconnaissance des patients en tant qu'« experts » – il ne s'agit pas de se substituer à des experts professionnels, mais de pouvoir faire valoir une expertise de vie avec la maladie et les traitements –, au rôle de médiateur que doivent jouer les représentants associatifs, à la notion de consentement éclairé – primordiale au Nord comme au Sud, compliquée à appliquer au Nord comme au Sud...

D'ailleurs, si Catherine Kapusta, de la commission femmes d'Act Up-Paris, et

Claudine Vebamba, du Burkina Faso, ont choisi de faire une présentation commune sur l'implication des femmes dans la recherche clinique, c'est bien parce qu'elles se sont aperçues qu'elles avaient les mêmes problématiques et les mêmes attentes. Aujourd'hui, dans plusieurs régions du monde, les femmes représentent 50% des personnes vivant avec le VIH. Une prise de conscience de la communauté scientifique et des autorités réglementaires est nécessaire et doit aboutir à la mise en place d'essais cliniques permettant de répondre aux questions spécifiques des femmes, avec une puissance statistique satisfaisante.

En somme, nous, activistes du Nord ou du Sud, avons les mêmes prises de conscience, les mêmes revendications.

La situation au Sud, particulièrement en Afrique subsaharienne, est autrement plus compliquée du fait de la pénurie de traitement et de l'absence de prise en charge. Comment rendre fructueuse la collaboration des communautaires du Nord avec ceux du Sud ?

M. J. : Les activistes des pays du Nord ont le devoir de transmettre leurs acquis pour que les communautaires des pays du Sud puissent éventuellement les adapter et s'en servir. Il ne s'agit pas d'exporter un modèle mais de partager des connaissances.

Dans le cadre de l'atelier sur les essais cliniques par exemple, nous avons vu qu'un consentement éclairé était plus difficile à obtenir en Côte d'Ivoire qu'en France. Il y a les problèmes de langue, d'illettrisme qui compliquent l'accès aux informations. Mais il y a aussi cette question, cruciale : peut-on librement choisir de participer à un essai clinique lorsque cela représente l'unique moyen d'accès à un suivi médical et, éventuellement, à un traitement... ? Cette question, nous

nous la sommes également posés en France, il y a dix ans. Nous avons donc peut-être des éléments de réponse qui peuvent leur être utiles. En revanche, une préoccupation propre au Sud est la nécessité d'étendre le suivi et la prise en charge aux proches d'une personne incluse dans un essai.

En session plénière (2), le directeur du *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (USA) en personne, Anthony S. Fauci, a reconnu que l'implication des associations avait contribué aux progrès de la recherche thérapeutique contre le VIH et que les scientifiques avaient bien fait d'*« inviter les activistes à leur table »*... En Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest, les associations ont véritablement acquis une place au sein de certaines structures-clefs et une « reconnaissance ». Au Sud, les mouvements d'activisme doivent davantage se développer, l'investissement de la société civile n'est pas suffisant et de vieux schémas hiérarchiques perdurent.

Voyez-vous des effets pervers à l'implication des associations ? Ne peut-on pas craindre des tentatives de « manipulation », notamment dans le domaine des essais cliniques et du développement de nouveaux médicaments ?

M. J. : Le terme « manipulation » est trop fort. Evidemment, patients, médecins et industriels du médicament défendent des intérêts divergents. L'industrie pharmaceutique souhaite mettre un produit sur le marché le plus tôt possible, ce qui peut rejoindre les aspirations des associations et des patients... Mais ces derniers ne sont pas prêts à tout accepter. Les industriels nous informent préférentiellement des plans de développement des produits prometteurs, en vue de créer une sorte d'attente... En ce moment, ils donnent le change avec la prise unique quotidienne,

certes intéressante pour certains groupes de patients, mais pas non plus révolutionnaire... Cela ne doit pas faire oublier que notre priorité est d'avoir des nouveaux médicaments efficaces et bien tolérés.

Quant aux investigateurs, leur intérêt est que l'essai recrute et que leur centre de recherche « tourne ». Ils peuvent ainsi établir des liens privilégiés avec certains industriels, acquérir une reconnaissance et attirer de nouveaux financements pour des recherches ultérieures. Comme ils connaissent bien leur file active, ils sont tentés d'encourager des patients correspondant aux critères d'inclusion de certains essais cliniques à y entrer... Une certaine forme de pression peut s'exercer. Or, le choix de participer ou non à un essai clinique, dans l'idéal, doit être libre. ■

Propos recueillis par C. T.

(1) Maxime Journiac est également membre du bureau de l'European AIDS Treatment Group (EATG), salarié de Sida Info Service (SIS) et membre du Collectif hépatites virales (CHV).

(2) « We brought the activists to the table and I can tell you from personal experience how clinical trials process and the process of access is much the better for it » in « 20 years of HIV science », Fauci A. S., Keynote lecture, 2^e conférence de l'IAS, 14/07/03.

Monomanie sécuritaire ?

Pour assister à la cérémonie de clôture des conférences de l'IAS et de soutien au Fonds mondial et notamment, au discours du président Jacques Chirac, il fallait :

- subir une fouille au corps ;
- passer au détecteur de métaux ;
- vider son sac ;
- laisser de côté des objets suspects tels les bouteilles d'eau entamées ;
- si possible ne pas avoir, sur soi ou dans son sac, de tee-shirt blanc portant l'inscription « HIV POSITIVE » (en vente à l'espace communautaire)...

« HIV POSITIVE » : la marque du refus des stigmatisations et des discriminations réduite au signe distinctif des individus potentiellement fauteurs de troubles.

PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DU VIH
DE LA MÈRE À L'ENFANT DANS LES PAYS EN DÉVELOPPEMENT

Une meilleure protection des enfants contre l'infection par le lait maternel

Les premiers résultats de l'étude Simba, rendus publics lors de la conférence, montrent qu'il est possible, en administrant une thérapie antirétrovirale à l'enfant, de prévenir efficacement la transmission du VIH de la mère à l'enfant pendant toute la durée de l'allaitement.



Photo : © who/P. Virat

En absence de traitement prophylactique, le taux de transmission du virus est d'environ 25 à 30%. En Afrique, dès 1996, des traitements de courte durée, utilisant des antirétroviraux peu coûteux comme la zidovudine (AZT), ont montré leur efficacité dans la prévention de la transmission mère-enfant. Administré à la mère à partir de la 36^e semaine de grossesse jusqu'à sept jours après l'accouchement, et au nour-

vail et par le nouveau-né, en complément d'un traitement à la zidovudine, améliorerait encore la prévention de la transmission – en Côte d'Ivoire, le taux a été abaissé à 6%. Enfin, les plus bas taux jamais obtenus en Afrique ont été présentés cette année à Paris (2) : un traitement combinant zidovudine et lamivudine (3TC) à partir de la 32^e semaine de grossesse et jusqu'à trois jours après l'accouchement, et « boosté » avec de la névirapine pendant le travail, a conduit à un taux égal à 4,5% – l'enfant, lui, reçoit de la zidovudine pendant une semaine ainsi qu'une dose de névirapine le 3^e jour suivant sa naissance.

Si performants soient-ils, ces protocoles présentent certaines limites. L'une de ces limites réside dans le fait que ces traitements de courte durée ne sont efficaces que pendant quelques semaines suivant la naissance et ne protègent pas l'enfant sur le long terme pendant l'allaitement. Or, le risque de transmission du virus augmente avec la durée de l'allaitement – il est en moyenne de 9,3% à dix-huit mois (3) – et il a été montré que des contaminations tardives peuvent venir annuler les bénéfices procurés par les traitements courts. En Afrique, 42% des cas de transmission mère-enfant ont lieu au-delà des quatre premières

A la fin de l'année 2002, l'OMS estimait à 3,2 millions le nombre d'enfants infectés par le VIH dans le monde. 90% de ces enfants vivent dans les pays en développement et sont infectés, pour la très grande majorité d'entre eux, après transmission du virus par la mère. La transmission du VIH de la mère à son enfant peut survenir pendant les dernières semaines de la grossesse, lors de l'accouchement, ou après la naissance si la mère allaite son enfant.

risson pendant six semaines, ce type de traitement a permis d'abaisser le taux de transmission à 15%. Puis, pas à pas, l'efficacité des protocoles s'est améliorée. La délivrance d'une dose unique de névirapine à la mère (au moment de la parturition) et au nouveau-né a fait passer le taux de transmission à 11%. Plus récemment, deux essais menés par l'ANRS en Côte d'Ivoire et en Thaïlande (1) ont révélé que la prise d'une dose de névirapine par la mère pendant le tra-

semaines de vie du nourrisson (3). A première vue, encourager le recours systématique à des substituts du lait maternel peut sembler le moyen le plus fiable pour prévenir toute transmission du virus par l'allaitement. Cette solution peut néanmoins s'avérer difficile à mettre en œuvre dans les pays les plus pauvres, pour des raisons économiques et sanitaires. Des obstacles socioculturels existent aussi : les femmes africaines qui n'allaitent pas sont souvent victimes de stigmatisation et doivent justifier leur choix, au risque de devoir révéler leur séropositivité.

L'étude Simba, au Rwanda et en Ouganda

C'est dans ce contexte que l'étude Simba (*Stopping Infection from Mother-to-child via Breastfeeding in Africa*), présentée par le Dr J. Vyan-kandondera lors d'une des dernières sessions de la conférence (4), revêt toute son importance. Cet essai, coordonné par le Centre international d'évaluation des thérapies antivirales (IATEC) et par l'Institut supérieur de

la Santé (ISS) italien, a été mené au Centre hospitalier de Kigali (Rwanda) et dans deux hôpitaux de Kampala (Ouganda), où il a débuté en juillet 2001. Les 413 femmes enceintes participant à l'étude, et présentant un taux moyen de CD4 égal à $427/\text{mm}^3$, étaient traitées par une combinaison de zidovudine et de didanosine à partir de la 36^e semaine de grossesse jusqu'à une semaine après l'accouchement. Elles étaient par ailleurs conseillées sur les meilleures pratiques à suivre pour allaiter leur enfant. Les 397 nouveau-nés inclus dans l'essai ont, eux, été répartis au hasard en deux groupes et ont reçu dès la naissance soit de la lamivudine, soit de la névirapine pendant toute la période de l'allaitement et jusqu'à un mois après le sevrage. Au cours des six premiers mois de leur vie, seulement 1 % des enfants nourris exclusivement au sein (environ 90%) ont été infectés par le lait de leur mère, quel que soit le traitement anti-VIH reçu. L'essai a aussi montré que la lamivudine et la névirapine étaient bien tolérées par les enfants suivis jusqu'à l'âge de dix-huit mois.

L'étude Simba est la première étude à fournir des données encourageantes sur la prévention à long terme de la transmission du VIH de la mère à l'enfant par le lait maternel. De nombreux essais évaluant diverses stratégies de prévention complémentaires sont en cours ou sur le point de démarrer dans plusieurs pays d'Afrique. Ils devraient livrer leurs résultats d'ici 2 à 5 ans. ■

S. N.

(1) « Multicenter, randomised controlled trial, assessing the safety and efficacy of nevirapine in addition to zidovudine for the prevention of perinatal HIV in Thailand : PHPT-2 update », *Lallemant M. et al., Abstract 62.*

(2) « Effectiveness of a short course of zidovudine + lamivudine and peripartum nevirapine to prevent HIV-1 mother-to-child transmission. The ANRS 1201 Ditrane-plus trial, Abidjan, Côte d'Ivoire », *Dabis F. et al., Abstract 219.*

(3) « Overview of existing knowledge on postnatal transmission », *communication de Marie-Louise Newell, Symposium institutionnel de l'IAS, 2^e Conférence de l'IAS, juillet 2003.*

(4) « Reducing risk of HIV-1 transmission from mother to infant through breastfeeding using anti-retroviral prophylaxis in infants (Simba-study) », *Vyan-kandondera J. et al., Abstract LB 7.*

Lopinavir/r + saquinavir en sauvetage

Evaluer l'efficacité d'une combinaison comportant uniquement des PIs chez des patients lourdement prétraités : tel était objectif visé par l'étude allemande LopSaq, présentée lors de la conférence. Pour ce faire, 63 personnes (CD4m : $168/\text{mm}^3$; CVm : 5,2 log cp/mL), dont 13 femmes, antérieurement exposées à une dizaine d'antirétroviraux, sous HAART depuis 6,7 ans en moyenne, présentant pour la plupart de multiples résistances aux inhibiteurs de la transcriptase (RTI) ou encore confrontés à de graves problèmes d'intolérance avec les RTIs, ont reçu un traitement à base de lopinavir (LPV) boosté par le ritonavir (400/100 mg) et de saquinavir (SQV) non boosté (1 000 mg).

A la 24^e semaine, 11 patients étaient exclus de l'étude, 52 personnes suivaient donc toujours le traitement. Leurs CV et taux de CD4 moyens étaient respectivement de 2,1 log cp/mL (de 1 à 6 log) et de $299/\text{mm}^3$ (de 1 à 750).

Les analyses pharmacocinétiques ont montré que les patients répondant au traitement présentaient des niveaux de concen-

trations plasmatiques de LPV et de SQV supérieurs à ceux des « non-répondeurs ». Chez ces derniers, les taux résiduels (mesurés juste avant une prise) de SQV et de LPV étaient respectivement de 244 ng/mL et 3790 ng/mL, alors qu'ils atteignaient 903 ng/mL et 4945 ng/mL chez les « répondeurs ». D'autres facteurs étaient associés à la (non) réponse au traitement : le taux de CD4 – CD4m : $196/\text{mm}^3$ chez les « répondeurs » contre $66/\text{mm}^3$ pour les « non-répondeurs » –, la fréquence des expositions antérieures aux PIs et logiquement, le nombre de mutations de résistance aux PIs. Selon les auteurs, les résultats à 24 semaines montrent que cette stratégie de sauvetage peut être efficace, hormis chez les patients dont le taux de CD4 est très faible et présentant un virus multirésistant aux PIs.

« The LopSaq study : 24 week analysis of the double-PI salvage regimen containing lopinavir plus saquinavir without additional antiretroviral therapy. » *Staszewski S et al. Abstract 583.*

Le crépuscule des tri-NUC

Les combinaisons de trois analogues nucléosidiques (NUC ou NRTI) ne permettent pas un contrôle optimal de l'infection par le VIH chez les patients naïfs. Quant à l'association abacavir-3TC-ténofovir, elle a conduit à l'échec virologique près de 50% des personnes traitées.

Les thérapies antirétrovirales à base de NRTIs avaient de quoi séduire : de posologie simple, elles permettaient également l'épargne des autres classes d'antirétroviraux. Les résultats d'une étude internationale – l'essai ACTG 5095 (1) – risquent pourtant de compromettre l'utilisation de ces combinaisons, sans autre association, en première ligne de traitement. L'essai ACTG 5095 incluait 1 147 patients naïfs (CVm : 4,9 log cp/mL ; CD4 m : 238/mm³), randomisés en trois groupes selon le traitement administré :

- 1^{er} groupe : traitement par AZT, 3TC et abacavir (Trizivir®) ;
- 2^e groupe : traitement par AZT, 3TC (Combivir®) et efavirenz (Sustiva®) ;
- 3^e groupe : traitement par AZT, 3TC, abacavir (Trizivir®) et efavirenz.

La comparaison entre les groupes devait permettre de jauger l'efficacité et la tolérance des trois traitements. Rapidement, les investigateurs ont été contraints de mettre fin au groupe Trizivir® seul, qui présentait un taux d'échec inquiétant.

En effet, parmi les 382 personnes prenant uniquement du Trizivir®, 82 (21%) présentaient les critères d'échec virologique – deux charges virales (CV) consécutives supérieures à 200 cp/mL après 16 semaines de traitement –, contre 85 des 765 personnes (10%) des patients des bras efavirenz. A la 48^e semaine, 89% des patients prenant de l'efavirenz avaient une CV inférieure à 200 cp/mL, contre 74% des personnes du bras Trizivir® seul. En outre, les échecs, plus nom-

breux sous Trizivir®, survenaient aussi plus rapidement avec ce traitement et ce, quelle que soit la CV initiale des personnes atteintes. Les variations des taux de CD4 étaient en revanche sensiblement identiques dans les différents bras. La mutation M184V a été retrouvée seule chez 34% des patients en échec du bras Trizivir®, associée à d'autres mutations de résistance aux NRTIs chez 11% d'entre eux. Il n'a pas été noté de différence entre les bras Trizivir® et efavirenz en termes d'observance – elle était excellente dans les 3 bras –, ni en termes de tolérance. L'étude a été poursuivie avec les 2 bras efavirenz.

Insuffisamment puissant pour être administré seul chez les naïfs, le Trizivir® doit-il être retiré du marché ? C'est en tout cas ce que demande la très sérieuse *Aids Healthcare Foundation* (AHF, USA). La fondation américaine craint que la simple communication des résultats de l'essai ACTG 5095 ne suffise pas à modifier les pratiques médicales. Depuis plusieurs années, le Trizivir®, facile à prendre, commode à prescrire, fortement soutenu par le marketing du laboratoire GlaxoSmithKline, est massivement prescrit seul. Si un retrait du marché de Trizivir® n'est pas d'actualité, une remise en cause de ses modalités d'utilisation est donc nécessaire.

Le ténofovir est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse supposé plus puissant et mieux toléré que l'AZT. Testée chez 17 patients naïfs

(CD4m : 273/mm³ ; CVm : 80 000 cp/mL) dans le cadre d'une étude-pilote, la combinaison abacavir-3TC-ténofovir, administrée en une prise par jour, a montré des résultats décevants (2). Sur ces 17 patients observants à plus de 95%, on dénombre 9 échecs virologiques rapides : un dès la 4^e semaine, 6 dès la 8^e et 2 à la 16^e. Les mutations de résistance M184V et K65R ont été retrouvées respectivement chez 9 et 4 de ces patients.

Ces résultats corroborent les données de l'étude ESS30009 de GlaxoSmithKline, également présentées lors de la conférence. Après 12 semaines de traitement, 48% des patients naïfs recevant l'association abacavir-3TC-ténofovir étaient en situation d'échec virologique. En conséquence, les agences européenne et française du médicament (EMEA et Afssaps) demandent aux professionnels (3) : de renoncer à la prescription de la combinaison abacavir-3TC-ténofovir ; d'accroître la surveillance (CD4 et CV) des patients recevant déjà ce type de traitement ; et d'envisager une modification du traitement dès le premier signe d'augmentation de la CV. ■

C. T.

(1) « ACTG 5095 : a comparative study of 3 protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV infection », *Gulick RM et al. Abstract 41.*

(2) « Early Virologic Failure in a Pilot Study Evaluating the Efficacy of Abacavir, Lamivudine and Tenofovir in Treatment-Naive HIV-Infected Patients », *Farthing C. et al. Abstract 43.*

(3) Lettre aux prescripteurs : www.emea.eu.int

Quelques pistes.

Le mécanisme physiopathologique des anomalies métaboliques observées chez les personnes séropositives au VIH sous traitement antirétroviral demeure à ce jour incomplètement élucidé. La correction de ces troubles – difficile – peut être envisagée selon deux stratégies : introduire un élément présumé correcteur ou retirer une des causes supposées de ces anomalies.

Le syndrome métabolique observé chez les personnes séropositives au VIH comprend des troubles des métabolismes lipidique et glucidique, dont la résistance à l'insuline. Celle-ci pourrait être liée à la répartition anormale des graisses corporelles (obésité viscérale, perte de graisse périphérique).

Parce qu'ils agissent précisément sur la résistance à l'insuline, les thiazolidine-diones, médicaments indiqués dans le traitement du diabète de type II, méritaient d'être évalués chez les patients infectés par le VIH souffrant de lipodystrophie.

L'essai préliminaire, présenté par le Dr Colleen Hadigan de l'hôpital général du Massachusetts, incluait 28 patients, lipoatrophisés et hyperinsulinémiques (1). Pendant les trois premiers mois de l'étude, ces personnes étaient réparties en deux groupes : le premier groupe recevait 4 mg par

jour de rosiglitazone (une thiazolidine-dione), le second un placebo. Puis, pendant les trois mois suivant, l'ensemble des 28 patients recevait la même dose quotidienne de rosiglitazone, soit 8 mg.

Comme l'on pouvait s'y attendre, les résultats montrent, dès les trois premiers mois, une nette amélioration de la sensibilité à l'insuline et de l'utilisation du glucose sous rosiglitazone. Des modifications significatives du tissu adipeux sous-cutané dues à la rosiglitazone sont également notées : ainsi, tandis que les patients du bras placebo perdent en moyenne 1 % de leur masse adipeuse sous-cutanée, les personnes du groupe rosiglitazone montrent un accroissement de cette masse de 8 % au terme des trois mois et de près de 15 % au terme des six mois. D'une manière générale, l'ensemble des bénéfices de la rosiglitazone observés à trois mois se

confirme après six mois de traitement. Cependant, des ombres assombrissent ce tableau encourageant : dans le groupe rosiglitazone, le cholestérol total a augmenté en moyenne de 25 mg/dL, alors qu'il a diminué de 16 mg/dL dans le groupe placebo. Les chercheurs pointent également une augmentation du LDL-cholestérol et une baisse de l'hémoglobine, autant d'effets indésirables mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la rosiglitazone. Ce médicament est également connu pour ces toxicités hépatiques et cardiaques.

Deuxième stratégie : le switch

Reste désormais à poursuivre les investigations afin de déterminer la balance bénéfique/risques de la rosiglitazone – ou d'une autre thiazolidine-dione ? – chez les personnes séropo-

Ténofovir et toxicité rénale

Selon les données présentées à la conférence par des chercheurs canadiens (1), le ténofovir (Viread®) pourrait être à l'origine d'atteintes rénales sévères nécessitant l'arrêt du traitement. Dans le cadre d'un accès compassionnel comprenant le traitement de 563 patients par le ténofovir, 11 personnes ont présenté une augmentation significative de la créatinine sérique, survenue dans les 6 mois suivant l'initiation du traitement. Des biopsies rénales ont mis en évidence des atteintes tubulaires aiguës proximales, régressant après l'arrêt du ténofovir. La prise de ténofovir et un faible taux de CD4 apparaissent comme les deux facteurs de risque de l'augmentation de la créatininémie.

Le RCP du ténofovir a été modifié (2). Il affirme désormais la nécessité d'une surveillance étroite de la créatininémie et de la phosphatémie chez les insuffisants rénaux, et spécifie des

adaptations posologiques pour les personnes dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min (écarts entre 2 prises : 48 h pour une clairance comprise entre 30 et 47 ml/min, 72 à 96 h pour une clairance entre 10 et 29 ml/min). La rubrique « Effets indésirables » comporte également de nouvelles mentions : « *Élévation de la créatinine, altération de la fonction rénale, insuffisance rénale, tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi)* ». La contre-indication liée à l'insuffisance rénale sévère a en revanche été supprimée.

(1) « Increases in creatinine during therapy with tenofovir », Harris M. Abstract 55.

(2) Lettre aux prescripteurs du 01/08/03 « Viread® (fumarate de ténofovir disoproxil), modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) », sur <http://agmed.sante.gouv.fr>

sitives au VIH, ainsi que les meilleures conditions de son utilisation. Grâce aux premiers résultats de l'étude américaine Tarheel, on savait que le changement (ou *switch*), après six mois ou plus de traitement, de la stavudine (d4T) vers l'abacavir ou la zidovudine (AZT) se traduisait par une régression significative des lipoatrophies et des hyperlactatémies observées chez les personnes séropositives.

A l'occasion de la conférence, les chercheurs de Tarheel ont présenté des données complémentaires qui confirment ces résultats préliminaires (2). A 48 semaines de suivi, 79% des personnes ayant « switché » bénéficient d'un gain moyen de 4% de tissu adipeux sous-cutané, principalement localisé au niveau des membres et du tronc. Dans le même temps, 54% des patients de l'étude voient leur graisse viscérale réduite de 2% en moyenne. Ces améliorations, significatives avec

l'abacavir comme avec l'AZT, étaient cependant plus prononcées avec l'abacavir. Ces données rejoignent les résultats obtenus dans l'étude Mitox (3).

La durée de traitement par ARV, anti-protéases ou d4T, l'âge, le genre, l'ethnie, le taux de CD4, la classification CDC et les paramètres lipidiques (triglycérides, cholestérol) ne sont pas, d'après les investigateurs, des facteurs prédictifs de la régression des lipoatrophies. En revanche, une hyperlactémie initiale particulièrement importante et un index de masse corporelle avant le *switch* plus élevé sont des facteurs favorables d'une régression significative des lipoatrophies. Selon ces résultats, les patients présentant le dysfonctionnement le plus prononcé et les réserves de graisses les plus importantes semblent être ceux tirant le profit maximum du *switch*. ■

C. T.

(1) « A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rosiglitazone for patients with HIV lipodystrophy », *Hagidan C. et al. Abstract 50.*

(2) « Baseline lactate levels and CT scan values predict the regression of lipodystrophy in CT scan 48 weeks after a switch from stavudine to abacavir or zidovudine », *Hernandez J. et al. Abstract 51.*

(3) *Les données à deux ans de Mitox ont été présentées lors du 5^e Atelier international sur les effets indésirables et les lipodystrophies (Paris, 8-11/07/03). Dans cette étude, les patients « switchaient » d'un analogue de la thymidine (d4T ou AZT) vers l'abacavir. L'amélioration des lipoatrophies, déjà notée à 24 semaines, se poursuit après 48 semaines chez les patients ayant modifié leur traitement.*

Adipocytes et analogues de la thymidine

L'équipe du Pr Jacqueline Capeau a évalué les effets des 5 NRTIs – abacavir, ddl, 3TC, d4T et AZT – sur des adipocytes en culture. L'abacavir, la ddl et le 3TC n'ont pas montré d'effet délétère sur la différenciation et le fonctionnement des cellules. En revanche, l'AZT et la d4T – les analogues de la thymidine – induisent l'atrophie des adipocytes et favorisent leur apoptose (mort programmée des cellules). En outre, l'AZT provoque l'apparition d'une résistance à l'action de l'insuline des adipocytes en culture.

INTERRUPTIONS DE TRAITEMENT

Sous contrôle médical, les risques semblent minimes

Bien qu'elles provoquent depuis toujours des controverses entre experts, les interruptions de traitement font aujourd'hui partie de l'histoire médicale de nombreux patients infectés par le VIH. Il s'agit désormais d'en optimiser la sécurité.

Lors de la conférence, les interruptions de traitement (IT) ont fait l'objet d'une quinzaine de présentations aux conclusions globalement encourageantes : initiées adroitement (1) et au bon moment, menées sous contrôle médical, les IT présentent des risques minimes pour les patients (2). Grâce aux études menées, on connaît désormais les principaux facteurs prédictifs de l'évolution immuno-virologique des patients en IT :

- le nadir (taux le plus bas relevé

depuis le début de l'infection) de CD4 et le taux de CD4. Un nadir faible est associé à un échec prématuré en IT nécessitant la reprise du traitement. Inversement, un nadir élevé, un taux de CD4 précédant l'IT supérieur à 350/mm³, un gain de plus de 100 CD4 lors d'un traitement antérieur par HAART (3) sont des facteurs prédictifs d'un maintien prolongé en IT. Dans une étude argentine (4), 13,8% (20) des 145 patients en IT avaient repris le traitement à la 56^e semaine, la moitié

en raison d'une baisse des CD4. Une analyse approfondie des données montre que 33% des patients ayant un taux de CD4 inférieur à 350/mm³ avant l'IT ont dû reprendre le traitement, contre seulement 8,6% des patients présentant un taux supérieur. Un groupe de chercheurs français suivant 30 patients en IT a lui pointé l'importance du nadir (5) : tandis que les patients de nadir supérieur à 300 CD4/mm³ ont pu rester en IT pendant plus de 17 mois, ceux dont le nadir est

inférieur à ce seuil ont été contraints de reprendre le traitement après huit mois en moyenne ;

- la charge virale. Sans grande surprise, présenter une charge virale élevée est un facteur prédictif d'une évolution défavorable en IT. Selon les chercheurs de la cohorte Icona, une charge virale supérieure à 100 000 cp/mL multiplie le risque de progression clinique en IT par 1,64 en comparaison avec une charge virale inférieure à 30 000 cp/mL. En revanche, présenter une baisse de sa CV d'1 log ou plus sous traitement réduit significativement le risque d'événement clinique ultérieur en cours d'IT (3).

Dans la majorité des études présentées lors de la conférence, les personnes ont pu rester en IT pendant de longues périodes : de 6 à 18 mois dans les cas les plus favorables, soit chez les patients dont l'infection a toujours été bien contrôlée, avant et pendant

le traitement. Lorsqu'une chute des CD4 imposait la reprise du traitement antérieur, ces mêmes patients retrouvaient en quelques semaines une charge virale indétectable et un état immunologique satisfaisant.

Quel impact sur les effets indésirables ?

Si les IT sont synonymes d'amélioration de la qualité de vie pour le patient, leur impact sur les effets indésirables, spécialement sur les troubles métaboliques, reste à démontrer. Dans plusieurs études, les investigateurs notent une tendance encourageante à la normalisation des paramètres lipidiques. Cependant, celle-ci est rarement probante, ou porte sur un nombre restreint de patients. Ainsi, A. Krolewiecki note, sur un groupe de patients en IT (20 personnes), des diminutions significatives du LDL-cholestérol et des lactates (6). Mais des

données à plus grande échelle et à plus long terme manquent toujours. ■

C. T.

(1) *Lorsqu'on décide d'arrêter une multithérapie, il est important de connaître et de respecter les caractéristiques pharmacocinétiques des différents médicaments, afin de ne pas laisser le patient sous une monothérapie propice à l'émergence de résistance virale.*

(2) *Peu d'événements cliniques sont à déplorer dans les études présentées en posters à la Conférence de l'IAS ; il s'agit pour la plupart de syndromes antirétroviraux aigus, dont les manifestations sont proches de celles de la primo-infection.*

(3) « The effect of HAART interruptions on clinical progression : evidence from ICONA cohort », d'Arminio Monforte A et al. Abstract 145.

(4) « Strategic treatment interruption : an observational study of 145 patients in Argentina », Perez C. et al. Poster 595.

(5) « Predictive factors of prolonged treatment interruption in chronically HIV-infected patients with successful viral suppression under HAART », Pavie J. et al. Poster 611.

(6) « A prospective randomized trial of treatment discontinuation in asymptomatic patients who started antiretrovirals with preserved immune function – 48 week data », Krolewiecki A. et al. Poster 599.

Prudence en cas de mono ou de bithérapies antérieures ?

Des chercheurs français ont mis en évidence, chez deux personnes en IT, l'apparition – ou plutôt la réapparition – de mutations de résistances aux NRTIs (1). Selon les auteurs, ces mutations devaient préexister avant les IT à un niveau indétectable pour les tests de génotypage et seraient probablement liées à la prescription de mono ou bithérapies antérieures. L'arrêt de la trithérapie efficace permettrait leur réémergence. Mais cela a-t-il une incidence clinique ? Chez l'un des deux patients,

la réintroduction d'une trithérapie identique à celle précédant l'IT a permis une bonne suppression virologique. Tel ne fut pas le cas pour l'autre patient qui a dû passer de la combinaison AZT + 3TC + névirapine à la multithérapie ténofovir + abacavir + lopinavir pour retrouver un bon contrôle virologique.

(1) « Emergence of HIV-1 mutated strains after HAART interruption in chronically infected patients », Daniel N. et al. Poster 610.

NOUVEL ANTIRÉTROVIRAL

L'emtricitabine, en une prise par jour ■

A quelques mois de la commercialisation d'Emtriva® en Europe, plusieurs études probantes ont montré ses bénéfices cliniques.

Suite à la recommandation favorable donnée le 24 juillet dernier par l'Agence européenne du médicament, les laboratoires Gilead espèrent obtenir une AMM européenne pour l'emtricitabine (FTC, Emtriva®), leur nouvel ARV en une prise par jour, d'ici à la fin de l'année. Trois semaines

auparavant, le 2 juillet, ce dernier-né de la classe des NRTIs avait reçu l'approbation de la FDA américaine, sur la base de deux études cliniques majeures. Les résultats de l'une d'entre elles, l'étude FTC301, mis à jour à 60 semaines, ont été présentés par le Dr F. Raffi du Centre hospitalier universitaire de

Nantes, le 14 juillet à la conférence (1). Cet essai multicentrique, réalisé en double aveugle, visait à comparer l'emtricitabine en une prise par jour à la stavudine en deux prises par jour chez des patients naïfs de traitement. Les 571 participants (charge virale médiane : 4,9 log₁₀ cp/mL ; CD4m :

318/mm³), répartis au hasard en deux groupes, recevaient soit 200 mg de FTC en une prise quotidienne, soit une dose standard (40 mg) de d4T en deux prises par jour. Pour tous les sujets, le traitement comprenait en

Co-formulation emtricitabine/ténofovir

L'étude 934 de phase III est ouverte aux Etats-Unis et en Europe depuis août. Elle a pour but de comparer l'efficacité de la combinaison emtricitabine 200 mg/ténofovir 300 mg/efavirenz 600 mg administrée une fois par jour à celle du régime Combivir® (deux prises quotidiennes)/efavirenz (600 mg, une prise par jour). L'essai ouvert concernera 300 patients infectés par le VIH et naïfs d'ARV. L'objectif de Gilead est de lancer dès 2005 une formulation en une prise par jour comprenant les deux molécules.

complément un régime de ddl et d'efavirenz en une prise par jour. L'analyse des données d'efficacité virologique et de tolérance à 60 semaines a confirmé la supériorité de l'emtricitabine sur la stavudine, déjà observée à 24 et à 48 semaines : 76% des patients traités à l'emtricitabine ont pu atteindre une charge virale inférieure à 50 cp/mL, contre seulement 54% des patients traités

à la stavudine. De plus, dans ce dernier groupe, un plus grand nombre de personnes (16,6% contre 7,4%

des patients sous FTC), ont dû abandonner leur traitement en raison d'effets indésirables trop importants tels que diarrhées, nausées, rêves anormaux, toux, symptômes de neuropathie et taux de lactates élevés.

L'efficacité clinique et la bonne tolérance de la combinaison FTC/ddl/efavirenz en une prise quotidienne semblent se maintenir sur le long terme, selon les données, également présentées à Paris, du suivi à trois ans de l'essai Montana (2) : 33 sur 40 patients étaient toujours sous traitement et, chez 75% d'entre eux, la charge virale plasmatique est restée inférieure à 400 cp/mL. Des signes cliniques de lipohypertrophie ont été rapportés pour 30% des sujets.

Switch

Une deuxième série de résultats favorables à l'emtricitabine, cette fois chez des patients bien contrôlés (moins de 400 cp/mL depuis au moins six mois) par une thérapie comprenant un PI, ont été communiqués le même jour par J.-M. Molina de l'hôpital Saint-Louis à Paris (3). L'essai randomisé Alizé-ANRS99 avait pour objectif d'étudier chez ces personnes les bénéfices éventuels d'un switch vers

un traitement simplifié contenant de l'emtricitabine en une dose par jour. 355 patients, naïfs de NNRTI, soit continuaient leur thérapie (le plus souvent à base de nelfinavir ou d'indinavir), soit changeaient pour un régime efavirenz/ddl/FTC. A 48 semaines, la charge virale est restée inférieure à 400 cp/mL dans le groupe qui avait switché pour le régime simplifié. Mieux encore : le traitement à l'emtricitabine en une prise quotidienne a permis d'améliorer l'observance des patients (74% de complète observance dans le bras FTC contre 64% dans le bras PI), et d'augmenter leur taux de « bon » cholestérol. ■

S. N.

(1) « A randomized, double-blind, multicenter comparison of emtricitabine QD to stavudine BID in treatment-naïve HIV-infected patients », Raffi F. et al., Abstract 38.

(2) « Once-daily combination therapy with emtricitabine (FTC), didanosine (ddl) and efavirenz (EFV) in treatment naïve HIV-infected adults : 3-year follow-up of the Montana (ANRS 091) trial », Molina JM. et al., Abstract 594.

(3) « Emtricitabine, didanosine and efavirenz once-daily (OD) versus continued PI-based HAART (C) in HIV-infected adults with undetectable plasma HIV-RNA : 48-week results of a prospective randomized multicenter trial (Alize-ANRS 99) », Molina JM. et al., Abstract 37.

PHARMACOLOGIE

Optimiser l'usage des NRTIS

(1) J. Grassi est responsable du service de pharmacologie et d'immunologie du Commissariat à l'énergie atomique (Gif-sur-Yvette).

Depuis plusieurs années, l'équipe de J. Grassi (1) étudie le métabolisme intracellulaire des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTIS) (2). In fine, ces recherches pourraient permettre d'optimiser l'usage des traitements ARV.

Pourquoi s'intéresser spécifiquement au métabolisme intracellulaire des NRTIS ?

Jacques Grassi : A la différence des antiprotéases (PIs) et des inhibiteurs non nucléosidiques (NNRTIS) administrés sous forme active, les NRTIS doivent subir une transformation – précisément, une triple phosphorylation – à l'intérieur même des cellules infectées pour développer leur activité antivirale. Les métabolites

ainsi formés sont responsables de l'efficacité du médicament administré, mais également de sa toxicité. Pendant plusieurs années, nous étions incapables de mesurer les concentrations intracellulaires de ces métabolites triphosphates. Nos travaux ont permis la mise au point d'une technique sensible de mesure de ces concentrations à partir d'échantillons de sang (3). Grâce à cette méthode, utilisable en routine (50 échantillons/

jour), nous espérons mieux connaître la pharmacocinétique intracellulaire des NRTIs.

La cinétique intracellulaire des NRTIs « suit-elle » leur cinétique plasmatique ?

J. G. : Non, il n'existe pas, chez les individus traités, de corrélation directe entre les taux plasmatiques de NRTIs et les concentrations intracellulaires de métabolites triphosphates. Alors qu'un médicament n'est plus dosable dans le sang et semble avoir été éliminé de l'organisme, des métabolites actifs contre le VIH, et responsables d'effets indésirables, peuvent perdurer à l'intérieur des cellules.

Les processus complexes qui conduisent à la production des triphosphates varient de façon importante d'un individu à l'autre. La connaissance des paramètres pharmacocinétiques intracellulaires des NRTIs pourrait nous permettre de mieux comprendre, à l'échelle individuelle, l'efficacité et la toxicité de ces médicaments.

Précisons que nous sommes parfois amenés à revisiter complètement le métabolisme mal connu de certains médicaments. C'est ainsi que nous avons découvert qu'à l'intérieur de la cellule, l'AZT donne de l'AZT triphosphate (AZT-TP) mais aussi du d4T triphosphate (d4T-TP).

Quelles sont les incidences cliniques du métabolisme particulier de l'AZT ?

J. G. : Actuellement, nous ne sommes pas en mesure de répondre à cette question. Simplement, nous pouvons dire que cette découverte apporte un éclairage nouveau sur un problème observé empiriquement : l'AZT et la d4T sont sujets à des résistances croisées. La d4T-TP, en étant présente en concentrations sub-optimales dans les cellules, favorise-t-elle l'émergence de résistance ? Nous ne pouvons l'affirmer. En outre, les proportions

de d4T-TP formée varient de 3% à 37% selon les individus ; ainsi, il est probable que lorsqu'elle représente plus du tiers des métabolites formés, la d4T-TP participe à l'activité antivirale et à la toxicité de l'AZT. Mais dans les autres cas ?

Comment vos recherches pourraient-elles contribuer à mieux connaître les interactions médicamenteuses ?

J. G. : Nous l'avons vu : il faut une triple phosphorylation pour que les NRTIs soient efficaces. Dès lors, toutes les substances utilisant les mêmes mécanismes de phosphorylation sont susceptibles d'entrer en compétition avec les NRTIs. Cela explique d'ailleurs les interactions observées entre AZT et d4T. On peut se poser la même question pour d'autres associations comme celle, par exemple, de la ddl avec le ténofovir.

On parle parfois de la notion de bons et de mauvais métaboliseurs. De quoi s'agit-il ?

J. G. : Ce concept a effectivement été avancé, mais il n'est pas pour l'instant définitivement validé. Des chercheurs américains ont montré que les patients qui ont un fort taux de 3TC-triphosphate ont également un taux important d'AZT-TP. Pour notre part, nous avons observé que les personnes métabolisant largement la ddl en ddA-triphosphate, sont aussi celles qui produisent les concentrations les plus importantes de d4T-TP. En d'autres termes, tout semble se passer comme si certains individus étaient « plus doués » que d'autres pour phosphoryler les NRTIs.

Participez-vous à des essais cliniques menés par les laboratoires pharmaceutiques ?

J. G. : Oui, nous travaillons beaucoup avec les industriels – nos recherches sur la pharmacocinétique intracellulaire

Comptes... à rebours ?

135 083 publications scientifiques consacrées au VIH référencées sur Medline au 11/07/03 : tel est l'impressionnant chiffre avancé par le Pr Anthony S. Fauci (NIAID, USA) pour attester – si besoin était – du dynamisme de la recherche médicale. Et encore... Medline ne référence pas la totalité des publications ni des travaux scientifiques ! Curieusement, la même requête (« HIV » sur www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed) à l'heure où nous mettons sous presse (15/09/03), ne donne « que » 130392 références... Où est la différence ?

des ARV les intéressent, évidemment – et nous avons aussi participé à certains essais de l'ANRS (4).

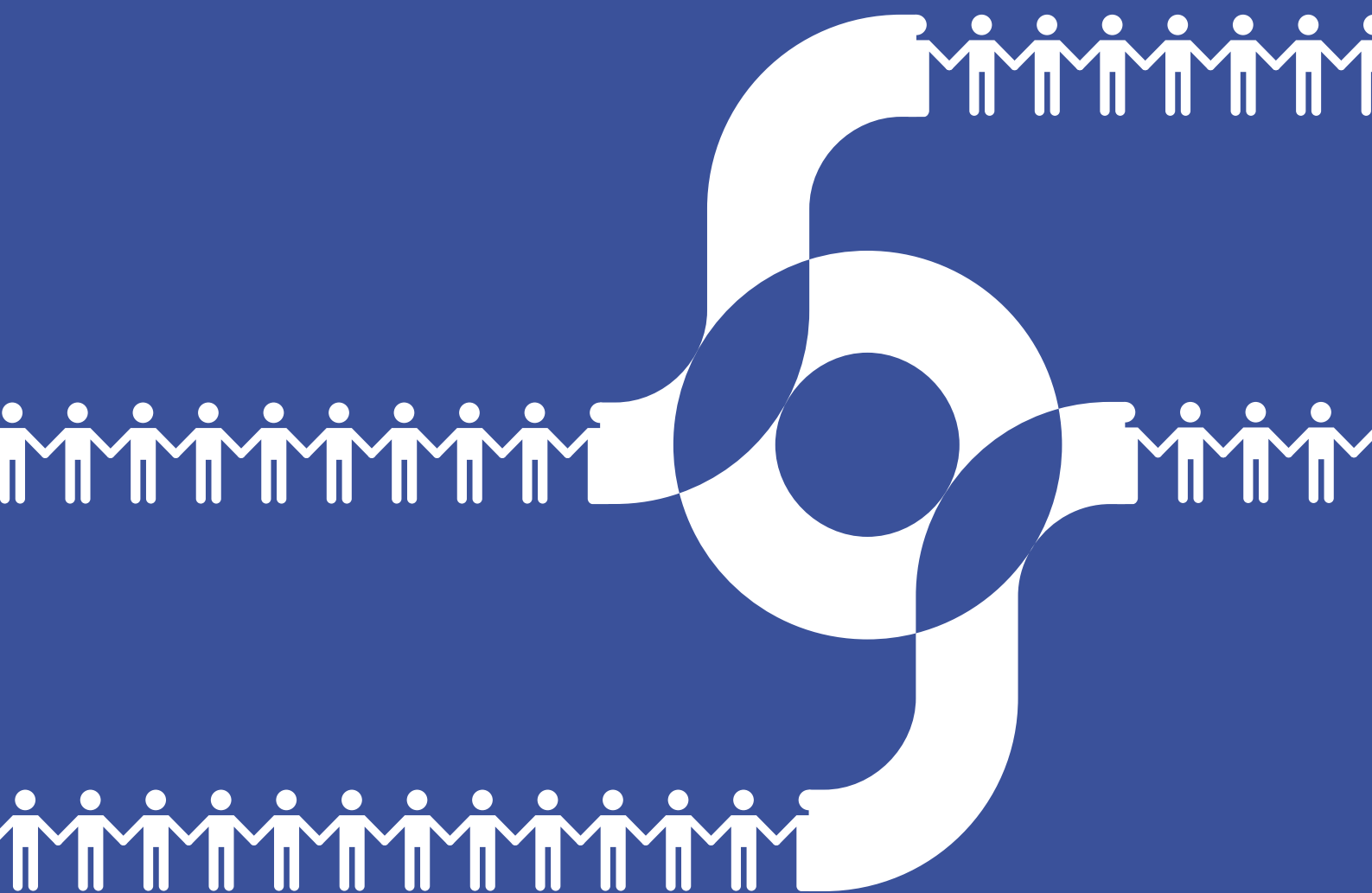
Nous pensons que les mesures des concentrations intracellulaires des NRTIs phosphates sont importantes pour étudier d'éventuelles interactions médicamenteuses, mais sont également essentielles dans les études de bioéquivalence visant à valider une posologie en une seule prise quotidienne. Dans le cas des NRTIs, il nous semble aujourd'hui nécessaire d'effectuer ces études sur la base des mesures des métabolites triphosphates intracellulaires – les seules molécules actives contre le VIH – et non sur les concentrations plasmatiques des nucléosides. ■

Propos recueillis par C. T.

(2) « What role for the intracellular pharmacology of nucleoside analogues ? », Grassi J. et al., *Abstract 166.*

(3) La méthode comporte une chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) couplée à une spectrométrie de masse en tandem (système LC/MS/MS). Après isolement des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC), l'extrait cellulaire est directement injecté dans le système LC/MS/MS. La méthode permet de très fines mesures des concentrations de nucléosides mono, bi, ou triphosphates présents dans les cellules.

(4) Corist (étude pilote chez des patients coïnfectés par le VIH et le VHC de l'interaction ribavirine/d4T), Cophar 2 (étude pilote d'adaptation posologique précoce des PIs en fonction de leurs concentrations plasmatiques résiduelles chez des patients infectés par le VIH et naïfs de PIs).



solidaires, obstinés, sereins



www.groupe-sos.org

Le Groupe SOS lutte contre les exclusions.

