

Ajoutez là dedans un bon somnifère, tout le monde s'endort et le voyage finira mal. C'est à peu près ça, l'histoire de l'inhibiteur de maturation. Les particules virales qui ont quitté la cellule ont besoin d'une phase de réarrangement afin de constituer, à l'intérieur de l'enveloppe, une capsid contenant le génome et les protéines utiles à la suite du voyage. C'est la maturation. L'inhibiteur a donc pour but d'empêcher cette opération. Les premiers essais cliniques ont montré que le produit est tolérable et ne produit pas d'effets inquiétants. Il a permis

## **A quand le produit qui permette de nous faire oublier les effets indésirables tant redoutés des traitements actuels ?**

une réduction de charge virale de 0.5 log/ml en dix jours de monothérapie et sa longue biodisponibilité<sup>(5)</sup> pourrait en faire un produit utilisable en une seule dose quotidienne.

### **Et l'avenir...?**

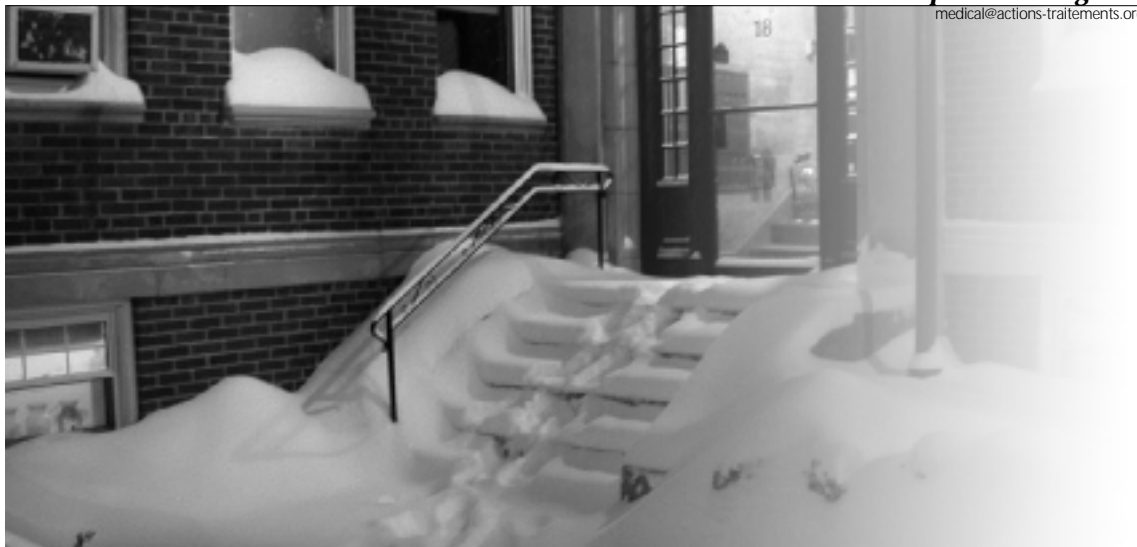
De nouveaux antirétroviraux

sont indispensables pour continuer la lutte contre l'épidémie. Les recherches fondamentales en virologie ont permis de comprendre bien des mécanismes du fonctionnement du virus. Ces connaissances permettent de découvrir et de mettre au point les médicaments de demain. Mais les expérimentations sont longues et hasardeuses. Espérons que parmi les composants en cours d'évaluation se trouve bientôt le produit qui permette de nous faire oublier les effets indésirables tant redoutés des traitements actuels.

# Quoi de neuf à la CROI ?

**Dans un congrès aussi riche en exposés divers, de recherche fondamentale et de recherche clinique, il est toujours difficile de faire une sélection, et celle-ci est forcément subjective. Dans cet article, on a donné la priorité aux informations qui peuvent avoir un impact à court ou moyen terme sur la prise en charge de l'infection à VIH.**

par **Odile Vergnoux**  
medical@actions-traitements.org



## **Évolution des défenses immunitaires sous traitement**

**U**ne série de posters présentant l'évolution sous traitement, avec un suivi prolongé, de patients inclus dans différentes cohortes<sup>(1)</sup> a été

présentée à Boston et a fait l'objet d'une discussion animée par Yves Lévy (Créteil). Les données sont parfois un peu discordantes, mais donnent un bon éclairage sur l'évolution de l'immunité pour les personnes traitées. Dans la cohorte française

APROCO, la remontée des CD4 suit une courbe triphasique, avec une première remontée importante les quatre premiers mois (30 CD4 par mois en moyenne), puis une remontée lente de quatre mois à trois ans (6 CD4/mois en moyenne), et au bout de trois ans un plateau, les

## Glossaire

- (1) Cohorte :**  
Ensemble d'individus suivis chronologiquement, à partir d'un temps initial donné, dans le cadre d'une étude épidémiologique.
- (2) Patients "naïfs" :**  
Patients vierges de tout traitement antirétroviral.
- (3) Boosté :**  
Administré avec une dose de ritonavir permettant une augmentation de la concentration plasmatique de l'antiprotéase donnée en association
- (4) Fitness :**  
C'est la capacité d'une souche de VIH donnée à se multiplier dans son environnement
- (5) Fonction cognitive :**  
La cognition est l'ensemble des processus psychiques aboutissant à la connaissance.
- (6) Liquide céphalo-rachidien :**  
Liquide qui baigne l'ensemble du système nerveux central, du cerveau à la moelle épinière.

ligne  
info  
traitements  
01 4 367  
0000

C'est la ligne d'information sur les traitements de l'infection à VIH, qui fonctionne du lundi au vendredi de 15 h à 18 h.

# Solidaires

**Débarassez-vous de vos médicaments désormais inutiles, et faites un geste pour les pays du Sud !**

*Faites-nous parvenir les médicaments que vous n'utilisez plus et qui présentent un intérêt dans l'infection à VIH : antibiotiques, antifongiques et antiviraux classiques pour soigner les infections opportunistes ou prévenir leurs rechutes et, bien sûr, anti-rétroviraux.*

*Qu'il s'agisse de nous-mêmes ou de personnes de notre connaissance, nous avons souvent des médicaments rangés dans une armoire et que nous n'utilisons plus.*

*Ces médicaments qui dorment seront d'une grande utilité dans les pays où leur accès est excessivement restreint et où nous avons des contacts. Vous pouvez nous donner ces médicaments qui iront directement aux personnes qui en ont le plus besoin.*

*Notre action rejoint une dynamique développée par d'autres structures en France et dans le monde.*

6

CD4 n'augmentant plus que très faiblement. Dans la cohorte américaine ACTG 384, ce plateau n'est pas atteint avant quatre ans. Certains facteurs sont favorables à une remontée plus franche des CD4 : un âge plus jeune, le sexe féminin, une charge virale plus élevée avant traitement. À 48 semaines, 48% des personnes traitées ont eu un gain supérieur ou égal à 100 CD4/mm<sup>3</sup>. Mais 16% d'entre elles n'arrivent pas à atteindre un chiffre de CD4 supérieur à 100/mm<sup>3</sup>, leur état immunitaire reste franchement déprimé (ce qui en fait des candidats potentiels à une immunothérapie de complément, par l'interleukine-2).

## Certains facteurs sont favorables à une remontée plus franche des CD4 chez les personnes infectées par le VIH : un âge plus jeune, le sexe féminin, une charge virale plus élevée avant traitement

Dans la cohorte suisse, avec un suivi allant jusqu'à sept ans, 41% des patients ont atteint un chiffre de CD4 supérieur à 500 CD4/mm<sup>3</sup>. 41% des personnes traitées avaient une charge virale indétectable avec un suivi prolongé. Ceux qui avaient à un moment ou un autre interrompu leur traitement pour une durée supérieure à un mois avaient un gain de CD4 inférieur, de 100 CD4 en moyenne. D'autre part le

chiffre maximum de CD4 atteint sous traitement restait inférieur aussi chez ceux qui avaient commencé le traitement avec des CD4 inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>. Ces données doivent faire réfléchir à l'évaluation du rapport bénéfices/risques pour les interruptions de traitement ou la mise sous traitement différée, comme on a plutôt eu tendance à le recommander ces dernières années.



## De nouveaux inhibiteurs non nucléosidiques prometteurs

**L**a classe des inhibiteurs non nucléosidiques (représentée en France par Sustiva® et Viramune®) n'a pas beaucoup "bougé" ces dernières années. Ces deux médicaments sont très utiles dans l'arsenal thérapeutique où leur facilité de prise les fait souvent prescrire en traitement de première intention. Chacun d'eux a ses inconvénients propres, mais tous les deux partagent le même problème potentiel : en cas d'efficacité insuffisante (attribuable souvent à des difficultés d'observance), le virus devient très vite résistant

(une seule mutation suffit) aux deux médicaments, et leur utilisation devient sans intérêt. Le laboratoire Tibotec®, filiale maintenant de Johnson et Johnson®, s'intéresse depuis plusieurs années à la mise au point d'inhibiteurs non nucléosidiques qui garderaient leur efficacité sur des virus résistants à Sustiva® et Viramune®. Une piste prometteuse, si l'on en croit les résultats actuellement disponibles : le TMC 278, testé à différentes doses allant de 25 à 150 mg par jour pendant sept jours, a entraîné une baisse de charge virale de 1,2 log/ml, sans différence clairement identifiée entre les doses. La tolérance était bonne, et aucune mutation de

résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques n'est apparue. Une étude de Phase II b destinée à identifier la dose la plus appropriée commence dans quelques semaines chez des patients "naïfs<sup>(2)</sup>". Un autre médicament du même laboratoire et présentant des caractéristiques voisines, le TMC 125, est en fin de Phase II, mais aucune donnée n'est encore disponible. La recherche de molécules restant performantes sur des virus résistants bénéficie, chez Tibotec®, de l'immense base de données de souches virales de la firme Virco®, une firme qui commercialise différents tests de résistance du VIH utilisés couramment en virologie.

## Le TMC 114/r, nouvelle "super- antiprotéase" ?

**C**ette molécule (également issue du laboratoire Tibotec®) a éveillé l'attention depuis quelques années en raison d'une efficacité semblant remarquable sur des virus résistants aux médicaments considérés comme les plus actifs de la classe (lopinavir, fosamprénavir, saquinavir). Les résultats préliminaires à vingt-quatre semaines de l'étude de Phase II, à laquelle 96 centres ont participé dans 14 pays, vont tout à fait dans le même sens. Sur une population de patients lourdement prétraités (18 mutations en moyenne sur le gène de la protéase !), la dose, finalement sélectionnée, de 600 mg matin et soir (boostée<sup>(9)</sup> par 100 mg de ritonavir matin et soir) a permis d'obtenir une baisse de 1,85 log/ml au bout de 24 semaines, par rapport au groupe témoin, dans lequel l'investigateur sélectionnait pour chaque patient l'antiprotéase, ou les antiprotéases semblant les plus appropriées, où la baisse n'a été que de 0,27 log/ml. Quand le



**Le TMC 114 a éveillé l'attention depuis quelques années en raison d'une efficacité supérieure sur des virus résistants aux médicaments considérés comme les plus actifs de la classe des antiprotéases (lopinavir, fosamprénavir, saquinavir)**

TMC 114 était donné en association avec le T-20 chez des patients qui n'avaient jamais reçu cette dernière molécule, on a pu obtenir 67% de charge virale indétectable à 24

semaines...

L'étude de Phase III avec la dose sélectionnée va démarrer, et on fonde de grands espoirs sur cette molécule qui semble de plus bien tolérée.

## Beaucoup de bruit pour... pas grand chose ?

**B**ranle-bas de combat au niveau des autorités de santé américaines, et dans les médias grand public (y compris en France, bien sûr) sur "LE" cas de ce patient identifié comme porteur d'un virus multirésistant et dont l'évolution a été très rapide (quelques mois) vers le sida. Une session spéciale a même été rajoutée au congrès de Boston en dernière minute, et, bien évidemment, la salle était archipleine. Heureusement, on a essayé de

replacer ce cas dans son contexte, qui comporte certaines incertitudes, et dans le contexte connu depuis vingt ans de l'infection à VIH, où d'autres cas d'évolution similaire ne sont pas exceptionnels.

Les deux cohortes de personnes atteintes les mieux étudiées sont américaines : la cohorte MACS est constituée d'hommes, la cohorte WIHS de femmes issues de minorités (c'est-à-dire non blanches) et résidant dans les villes. Ces cohortes nous apprennent, grâce à l'estimation des dates de contamination chaque fois que cela a été

possible, que la phase d'incubation de l'infection (qui sépare la contamination de la maladie sida quand la personne n'est pas traitée) varie de moins de six mois à plus de vingt ans. Les cas de progression vers le sida très rapide sont rares, mais pas si exceptionnels : 7 sur 10000 progressent en moins de six mois, 45 sur 10000 en moins d'un an, 262 sur 10000 en moins de deux ans, c'est-à-dire entre deux et trois pour cent des cas. Ceux qui progressent très rapidement vers le sida ne sont pas forcément ceux qui ont le moins de CD4, mais ce sont ceux

## agenda qualité de vie

Réunions d'informations organisées par Actions Traitements et Sida Info Service, avec la collaboration du Kiosque Info Sida

Réunions VIH et qualité de vie au Kiosque Info Sida 36, rue Geoffroy l'Asnier, 75004 Paris (M° Saint-Paul)

**jeudi 14 avril 2005  
à 19h**

**VIH et santé  
bucco-dentaire**

Avec  
**Mme Assia DJENDER**

(Dentiste / SIDA INFO SOIGNANTS)

- Pathologies liées à l'infection à VIH au niveau Buccal.

- Les effets des Traitements Antirétroviraux sur la cavité buccale.

- L'importance du suivi bucco-dentaire et l'accès aux soins dentaires pour les personnes séropositives.

Pour tous renseignements, contacter Jeanne Kouamé au 01 43 67 20 60

# liste e.mail

**L'information  
thérapeutique en temps  
réel: le forum e.mail  
d'ActionsTraitements**

Il s'agit d'une liste de diffusion internet d'informations thérapeutiques sur le VIH et les hépatites venant de sources associatives, institutionnelles et industrielles du monde entier. Nous y diffusons aussi des comptes rendus des principales conférences médicales sur le sida et les hépatites. Une revue de presse scientifique hebdomadaire y est également disponible. Les textes diffusés sont soit en français, soit en anglais. Il est aussi possible pour les abonnés de contribuer à fournir des informations à la liste ou d'envoyer des demandes de renseignements auxquelles tous les abonnés sont susceptibles d'apporter des réponses. Cette liste est gratuite et ouverte à tous.

Pour s'abonner,  
envoyer un message à :  
atf0-owner@yahoo.com

8

qui ont eu la chute la plus rapide par rapport à leur chiffre initial. Beaucoup reste à élucider, dans ces cas, sur le rôle propre du virus (sa virulence), et celui des caractéristiques de l'hôte (ses défenses immunitaires, son patrimoine génétique qui peut certainement le rendre plus ou moins apte à lutter efficacement contre ce virus grâce à ses récepteurs cellulaires). Dans le cas de ce patient new-yorkais, on ne connaît pas en fait précisément la date de sa contamination. La transmission de virus multirésistants est connue depuis longtemps, même si ce type de virus, dont la "fitness"<sup>(4)</sup> est souvent altérée par rapport à un virus "sauvage" a en général une capacité de transmission plutôt diminuée. Bref, dans le cas cité, on se demande si des motivations autres que scientifiques ne sont pas à l'origine de tout ce tapage médiatique : attirer l'attention sur les coupes drastiques dont ont été victimes les programmes de suivi de l'épidémie et la prévention sous l'administration Bush, et pour l'équipe à l'origine de la publication de ce cas (celle du Docteur Ho), faire parler d'elle alors que rien de bien nouveau n'était à mettre à son actif ces dernières années. Reste le fait, très préoccupant, du relâchement des conduites de



***Ceux qui progressent très rapidement vers le sida ne sont pas forcément ceux qui ont le moins de CD4, mais ce sont ceux qui ont eu la chute la plus rapide par rapport à leur chiffre initial.***

prévention, en particulier dans les communautés gays des grandes villes ou dans les relations initiées par internet : un poster présenté à la CROI a

montré l'augmentation du pourcentage des dons de sang contaminés récemment par le VIH chez les donneurs homosexuels.

## Traiter le "neurosida"...?

**L'**exploration des fonctions cognitives<sup>(5)</sup> chez les personnes infectées par le VIH est loin d'être entrée dans la pratique courante, mais des tests pratiqués de façon systématique révèlent que 15 à 20% des personnes ont une détérioration, même si elle peut passer inaperçue. Il existe des cas de personnes n'ayant aucune progression apparente de la maladie sans traitement ("non progresseurs à long terme"), ou traitées efficacement avec une charge virale indétectable dans le plasma, qui ont une progression de l'atteinte cérébrale. Cela est très

vraisemblablement dû au fait que la pénétration de la majorité des médicaments dans le liquide céphalo-rachidien<sup>(6)</sup> est insuffisante. Dans la plupart des combinaisons thérapeutiques, un seul des médicaments pénètre réellement dans le système nerveux central, et l'on pourrait assimiler le traitement à ce niveau à une monothérapie (10 à 15% seulement des associations sont composées de trois médicaments pénétrant efficacement dans ce compartiment de l'organisme). Ainsi, la pénétration de la plupart des antiprotéases est insuffisante, celle du Fuzéon<sup>®</sup> quasiment inexistante. Il n'y a aucune recommandation officielle de traitement pour le

"neurosida", mais la pratique a démontré (sans qu'il y ait d'études randomisées pour le confirmer) qu'une chute plus importante de la charge virale dans le liquide céphalo-rachidien (prélevé par ponction lombaire) est corrélée avec une amélioration clinique plus importante. Des études seraient nécessaires pour confirmer la validité d'une approche "centrée sur le système nerveux central" (avec des médicaments qui y pénètrent et un suivi de leur concentration et de la charge virale à ce niveau), comparée à une stratégie thérapeutique standard.

## L'intérêt du Maxepa® se confirme

**D**ans la communauté des personnes atteintes, les omega-3 sous forme d'huiles de poisson et commercialisés en France sous le nom de Maxepa®, sont connus et utilisés depuis des années, mais cette approche destinée à faire baisser les taux de triglycérides (fréquemment augmentés sous traitement antirétroviral, en particulier avec certaines antiprotéases) était en manque de validation scientifique et réglementaire, faute d'études sérieuses et contrôlées. Il s'agit en effet d'un médicament assez ancien, et qui

n'est plus remboursé par l'Assurance Maladie depuis quelques années. L'étude présentée par Pierre de Truchis confirme l'intérêt de cette prise en charge chez les personnes infectées par le VIH et dont les triglycérides restent anormalement élevés malgré un régime adéquat (l'augmentation des triglycérides est généralement considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire, indépendamment des autres anomalies portant sur le métabolisme du cholestérol). Dans cette étude randomisée contre un placebo (à base d'huile de paraffine), avec deux groupes d'une soixantaine de patients

chacun, le groupe traité par Maxepa® a eu une baisse de triglycérides de 26%, alors que le groupe traité par placebo n'avait pas bougé. Le taux de triglycérides est revenu dans les limites normales chez 22% des personnes recevant le Maxepa®, et 7% du groupe contrôle ; le médicament paraît efficace même en cas de taux très élevé. La tolérance était similaire dans les deux groupes, avec un pourcentage de diarrhée voisin (12 et 14% : on peut considérer que l'huile de poisson n'est guère différente dans ce domaine de l'huile de paraffine utilisée comme placebo, et qui est parfois prescrite comme laxatif...)

## Regain d'intérêt pour l'IL-2

**Les traitements antirétroviraux sont de plus en plus efficaces, et la palette thérapeutique s'étoffe de jour en jour. Après les inhibiteurs nucléosidiques, les non nucléosidiques, les antiprotéases, de nouvelles classes font leur apparition, inhibiteurs d'entrée, inhibiteurs d'intégrase, inhibiteurs de maturation...**

**Mais tout cela n'occulte pas LE plus grand problème des personnes sous traitement, dont la qualité de vie n'est pas toujours très rose, entre les prises des médicaments contraignantes et l'apparition d'effets secondaires lourds et stigmatisants...**

par Eugène Rayess\*  
redaction@actions sida.fr



**U**ne des solutions qui intéresse de plus en plus est la possibilité d'interruption

thérapeutique dans un but de soulagement des effets toxiques des traitements ou pour des raisons d'ordre psychologique et de qualité de vie. Les interruptions de traitement peuvent avoir pour effet d'accroître le risque de

développer une résistance au VIH, sans parler du rebond de la charge virale qui, maîtrisée avec les multithérapies, peut à nouveau remonter, suivie par une chute des CD4. L'interleukine-2 (IL-2) est un messager chimique, dite

## agenda qualité de vie

**Réunions d'informations organisées par Actions Traitements et Sida Info Service, avec la collaboration du Kiosque Info Sida**

Réunions VIH et qualité de vie au Kiosque Info Sida 36, rue Geoffroy l'Asnier, 75004 Paris (M° Saint-Paul)

**jeudi 19 mai 2005  
à 19h**

**Prévention et prise en charge des troubles métaboliques**

Avec  
**Dr Laurent ROUDIÈRE**  
(HOPITAL NECKER / PARIS)

- Comment prévenir l'apparition des troubles métaboliques ?

- Quelles sont les techniques de réparation existantes ?

- Comment y accéder ?

**Pour tous renseignements, contacter Jeanne Kouamé au 01 43 67 20 60**