

A close-up photograph of a hand holding a thin, light-colored plant stem. The hand is positioned in the center, with fingers gently gripping the stem. The entire image is overlaid with a semi-transparent green gradient that is darker at the bottom and lighter at the top. A thin white rectangular border frames the central part of the image, enclosing the text and the hand. The background is a soft, out-of-focus light green.

**Retour  
de  
CROI**



# quelques perspectives

**Cette année encore nous étions présents à la XIII<sup>ème</sup> conférence mondiale sur les rétrovirus et les maladies opportunistes CROI. Voici un condensé des informations que nous avons pu ramener. Une série de 4 articles écrits au jour le jour est toujours consultable sur notre site\*.**

<http://www.actupparis.org/article1577.html>  
[article1578.html](http://www.actupparis.org/article1578.html)  
[article1581.html](http://www.actupparis.org/article1581.html)  
[article1583.html](http://www.actupparis.org/article1583.html)

Positives for positives Denver, Colorado, le « Wild West », le pays du western, des cow-boys et des indiens ! Les montagnes rocheuses, si proches, dont on pouvait apercevoir les sommets enneigés scintillant au soleil depuis les verrières du centre de congrès. A l'approche, l'avion survole Cheyenne, tout proche de Denver. Comment ne pas avoir une pensée pour Jeff Palmer qui nous a quitté si vite. L'ironie du sort veut que ce soit précisément cette année que la conférence se tienne là. C'est pourquoi nous lui dédions ces pages sur la CROI 2006 parce qu'elles ne se veulent pas simplement du reportage ou de l'événement, mais parce qu'elles sont écrites par des séropositifs pour des personnes séropositives, avant tout, parce que la connaissance est une arme pour se battre autant contre le virus que contre ses complices.

## 10 ans de traitements

C'est en 1996, il y a 10 ans, lors de la XI<sup>ème</sup> conférence mondiale de Vancouver, que les traitements ayant pour cible le VIH, faisaient leur apparition. Les fondements de la maladie étaient alors énoncés : la dynamique de réplication virale était clairement établie, l'importance de la charge virale était proposée comme marqueur d'évolution de la maladie et surtout, les premiers résultats d'essais de combinaisons de trois antirétroviraux associant des analogues nucléosidiques à une molécule d'une autre classe montraient leur capacité à contrôler la réplication virale. Ce fut une véritable révolution puisqu'en peu de temps, la tendance s'est inversée : le nombre de décès a considérablement chuté et de ce fait l'on a commencé à voir le nombre de séropositifs augmenter. Parmi les principaux faits marquants de ces dix années, le premier est sans conteste l'utilisation de la charge virale considérée comme un standard dès 1997. Puis en 1999, l'apparition de l'efavirenz, en 2002 Abbott met sur le marché le Kaletra, en 2003 l'essai ACTG384 consacre la trithérapie efavirenz/AZT/3TC comme le traitement de référence. En 2004, Gilead montre l'intérêt de son nouveau produit, le ténofovir. La même année, l'essai ACTG5095 démontre qu'avec une association de trois analogues nucléosidiques on peut faire aussi bien, c'est l'avènement du Trizivir®, combinaison de AZT/3TC/abacavir. Enfin, tout récemment, l'essai Gilead 934 détrône le traditionnel Combivir® (AZT/3TC) en montrant l'intérêt de l'association efavirenz/ténofovir/emtricitabine.

## Faisons une pause

A l'heure actuelle, l'infection à VIH reste une maladie chronique, à pronostic défavorable, incurable. Il n'est pas possible d'interrompre les traitements malgré les études évaluant les pauses thérapeutiques (voir plus bas) qui pour l'instant ne donnent pas de résultat satisfaisant. Toutes les stratégies engagées ont échoué, à commencer par les arrêts après le traitement initié lors de la primo-infection dans l'hypothèse de renforcer l'immunité. Il en est de même des essais d'arrêt en phase chronique destinés à re-sensibiliser des virus devenus résistants. Même les essais

de vacances thérapeutiques n'ont pas démontré leur intérêt. Plus récents, les essais d'induction maintenance n'ont pas encore permis de cerner la bonne stratégie. Toutes ces idées sont le résultat de l'apparition de plus en plus marquée d'effets indésirables de la prise de traitements au long cours.

Depuis longtemps, ce sujet d'importance ne se voyait pas attribué la place qu'il méritait dans les conférences dans l'attente des résultats des essais. Lors de la session «Antiretroviral therapy II» les résultats des essais d'interruption de traitement ont fait l'objet de plusieurs communications très attendues. Et puis, après les déconvenues qui avaient succédé à l'euphorie, tout le monde semblait s'accorder une trêve en attendant les résultats. La tension est encore montée récemment lorsque l'on apprenait début janvier l'interruption de l'essai SMART. Devant l'importance de ce sujet, les organisateurs de la conférence ont proposé que la session de présentation se prolonge par une discussion entre congressistes et chercheurs venus présenter leurs résultats. Mais d'abord nous avons assisté à la présentation de ces résultats :

**ACTG 5170** - Cet essai américain a inclus des personnes en traitement depuis au moins 6 mois ayant plus de 350 CD4. En entrant dans l'essai, les personnes participantes arrêtaient leur traitement. Sa reprise n'était conditionnée à aucun critère. Le principal critère de jugement était l'évolution du stade de la maladie, notamment le passage au stade sida ou le décès ou le passage sous 250 CD4. Le suivi des participants était de 96 semaines. Au final, l'expérience est concluante puisque les interruptions n'ont pas conduit à plus d'événements classant sida. Sur les 167 personnes incluses, 17 sont passées sous le niveau de 250 CD4, 46 ont repris un traitement et 5 décès non-dus à l'interruption sont intervenus. Le paramètre permettant de prédire au mieux l'apparition d'événement clinique ou de baisse plus rapide des CD4 s'est révélé être le nadir de CD4, c'est-à-dire le niveau le plus bas atteint dans l'histoire du malade.

**STACCATO** - Cet essai conduit en Thaïlande, en Suisse et en Australie, répartissait en deux groupes les 430 participants ayant plus de 350 CD4 et une charge virale indétectable. Le premier groupe continuait le traitement en cours tandis que le deuxième groupe interrompait son traitement avec pour consigne de le reprendre si le compte de CD4 passait sous 350. La durée moyenne de suivi des personnes a été de 22 mois. L'économie de traitement moyenne dans l'essai a été de 61 %. Mis à part l'apparition plus importante de candidoses dans le groupe à interruptions, on a noté peu d'apparitions de résistances et les effets indésirables ont été plus nombreux dans le groupe n'ayant pas interrompu la prise du traitement.

**ISS PART** - C'est un essai italien qui a inclus 273 personnes sous traitement antirétroviral répartis en deux groupes. Le premier poursuivait le traitement tandis que le deuxième effectuait des interruptions de durée progressive (1, 1, 2, 2, 3 mois) séparées par trois mois de traitement. Selon le critère de jugement, la solution avec interruption n'a pas montré une infériorité de résultat par rapport à la prise continue de traitement. En effet, à l'issue de l'essai, il n'y a pas de différence significative de variation du taux de CD4. Néanmoins, il est noté l'apparition de mutations de résistance dans le groupe avec interruptions chez la moitié des personnes enrôlées dans ce groupe. Il apparaît donc que les meilleurs candidats pour l'interruption sont ceux dont le compte de CD4 avant les interruptions est élevé et dont le virus n'a pas acquis de mutations archivées. Par ailleurs, l'apparition de résistances est moindre avec l'utilisation d'un traitement comprenant un inhibiteur non nucléosidique.

**WINDOW ANRS106** - L'essai français a proposé à deux groupes de 403 personnes dont le compte de CD4 était supérieur à 450, la charge virale inférieure à 200 copies et le nadir de CD4 inférieur à 100, d'étudier l'évolution des deux selon la stratégie définie. Le premier groupe poursuivait la prise continue du traitement, le deuxième procédait à une alternance de 8 semaines avec traitement, 8 semaines sans. Cet essai a montré la non-infériorité de la stratégie d'interruption basée sur le résultat immunologique, c'est-à-dire le décompte de CD4. Sur le plan virologique, il n'a pas été noté de différence d'apparition de résistance entre les deux groupes. La stratégie d'interruption de traitement a permis une réduction de 48 % de l'exposition aux antiviraux.

**TRIVACAN ANRS1269** - Cet autre essai de l'ANRS a été mené à Abidjan, en Côte d'Ivoire. Il a inclus en décembre 2002 des personnes en traitement ayant plus de 350 CD4 et une charge virale à moins de 300 copies dans trois groupes. Le premier recevait le traitement en continu, le deuxième réalisait des interruptions de traitement de 2 mois entre une période de quatre mois de prise de traitement. Le

Voir Protocoles N°20  
septembre -octobre 2001

troisième groupe devait interrompre le traitement à plus de 350 CD4 et le reprendre à moins de 250 CD4. Lors de l'analyse intermédiaire en novembre 2005, le comité indépendant de l'essai a décidé l'arrêt du groupe avec interruption guidée par les CD4 en raison de trop nombreuses apparitions de maladies bactériennes dans ce groupe comparé aux autres. Le résultat actuel laisse apparaître que les seuils de CD4 choisis pour guider la reprise du traitement sont trop bas. L'intérêt de la stratégie avec interruption régulière nécessite la poursuite de l'essai.

**SMART** - Cet essai international a recruté 5 472 personnes dans 33 pays sur 318 sites. Il proposait la comparaison entre deux stratégies, un traitement en continu ou bien un traitement par intermittence, l'arrêt ayant lieu lorsque les CD4 étaient supérieurs à 350 et la reprise lorsqu'ils chutaient en dessous de 250. Les inclusions dans cet essai ont été arrêtées le 11 janvier en raison de l'évidence du risque encouru dans le groupe réalisant des interruptions et il a été proposé aux participants en interruption de reprendre le traitement. En effet, il est apparu après un suivi moyen de 11 mois des personnes incluses que les interruptions de traitement augmentaient sérieusement le risque de progression de la maladie vers le sida ou le décès.

## Pouce

Dans la discussion qui a suivi, il a été à maintes reprises affirmé que les seuils de CD4 choisis pour les interruptions et les reprises étaient trop bas et ne donnaient pas suffisamment de marge de sécurité. Il est aussi apparu que le succès des interruptions dépend fortement de l'état mais surtout de l'histoire des personnes. Tout le monde s'est accordé pour dire que les interruptions étaient nécessaires et souhaitables pour bon nombre de malades que ce soit pour faire face à la lassitude d'années de traitements, pour diminuer l'exposition aux antiviraux dans le cas de développement de complications dues aux médicaments ou bien, dans les pays à faible ressource, en raison du coût des traitements. C'est pourquoi ces études doivent être poursuivies à la lumière de ce que ces essais nous apportent : il est nécessaire de trouver de meilleurs seuils de décision d'interruption et de reprise. Il est aussi extrêmement important d'étudier les effets de ces interruptions sur l'immunité et sur l'apparition d'événements cliniques et d'effets indésirables.

## Quelques pistes en cours

Pas moins d'une soixantaine de molécules sont actuellement à l'étude à tous les stades de développement. Bon nombre d'entre elles ne passeront pas la barre des études cliniques mais la vitalité de cette recherche contraste singulièrement avec les autres domaines. Ainsi, l'analyse des innovations des cinq plus grandes firmes pharmaceutiques présente un résultat surprenant puisqu'elle montre 15 antirétroviraux, 4 autres antiviraux et rien dans les autres maladies infectieuses.

- Gilead travaille sur le GS9148, un nouvel analogue nucléotidique. L'ensemble des études précliniques actuelles permet d'imaginer un produit moins toxique et supérieur aux autres nucléosides occasionnant la survenue de moins de résistance et en une prise quotidienne.

- DOT (pour Dioxolane Thymine) est un produit issu de la recherche universitaire américaine. Il s'agit d'un inhibiteur nucléoside de la transcriptase inverse particulièrement étudié pour être efficace sur les virus ayant acquis les mutations de résistance aux grands classiques de cette classe. Il a aussi été étudié pour ne pas poser les mêmes problèmes de toxicité (sur la moëlle osseuse, les mitochondries, et sans élévation des lactates) que les produits existants.

- Chez Tibotec, on travaille sur un concept nouveau : un NcRTI. Il s'agit d'un produit bloquant la transcriptase inverse mais qui n'est ni un analogue, ni un non nucléoside. Le produit actuellement étudié a un profil de résistance tout à fait remarquable qui lui permet d'être actif sur les virus résistants au ténofovir. De plus il a été testé en association avec ce dernier avec lequel il pourrait agir en synergie.

- Un grand retour : celui de Trimeris, le fabricant de l'enfuvirtide (T20). Après l'abandon du T1249, on avait eu un peu de mal à croire à la poursuite des recherches sur les inhibiteurs d'entrée de la même classe dans cette firme américaine soutenue par le géant suisse Roche. Ils nous présentent les premiers résultats de deux produits beaucoup plus adaptés et performants, le TRI999 et le TRI1144. Beaucoup plus efficaces que le T20, ils ont aussi une biodisponibilité étonnante et une efficacité à très faible dose qui laisse imaginer un traitement en une prise hebdomadaire. Tant mieux puisque ces molécules seront, comme le T20, certainement utilisées en injection. Ils ont surtout l'avantage de posséder un haut



niveau de barrière génétique, c'est-à-dire que les mutations de la protéine qu'ils bloquent, la GP41, ne confèrent que peu de résistance au produit. Les essais sur l'homme devraient pouvoir démarrer prochainement.

- La recherche universitaire japonaise nous propose des anti-CXCR4, les KRH3955 et KRH3140. Les études précliniques ont permis d'espérer un produit à très longue durée de demi-vie qui pourrait être utilisé en quelques prises par semaine voire une prise tous les 15 jours.

- Une nouvelle piste qui donnera peut être une nouvelle classe de médicament a été présentée : les anti-maturation d'enveloppe. Ainsi le UK 201844, intervenant à la fin du stade de réplication du VIH, bloquerait la fabrication de l'enveloppe protectrice sans laquelle aucun virus fonctionnel ne peut être produit à partir des CD4.

- Autre anti-maturation, le PA457, qui pourrait bloquer une protéine virale capable de former la capsid contenant le génome viral à l'intérieur de l'enveloppe du virus. Il est en phase de détermination de dose.

Bien entendu, tous ces produits sont actuellement au stade préclinique. Il faudra encore de longs et rudes efforts pour les mener au stade clinique. Ceux qui sortiront des premières expérimentations humaines viendront peut-être renforcer le lot des molécules actuelles qui ont bien besoin de ces innovations.

## Autres molécules plus avancées

Plus tard des sessions de présentations orales nous ont permis de découvrir les résultats des essais portant sur d'autres nouvelles molécules antirétrovirales actuellement expérimentées. Signalons:

- Tibotec est venu présenter les résultats de l'étude de phase IIa de son nouvel inhibiteur non nucléoside de la transcriptase inverse, le TMC125. Cet essai de définition de dose a été mené pendant 48 semaines avec des personnes ayant au moins une mutation de résistance aux médicaments déjà existants de cette classe. Le TMC125 s'est montré efficace contre ces virus, même sur ceux qui avaient accumulé plusieurs mutations de résistance aux molécules de cette classe.

- Le TNX355 (TANOX) est un inhibiteur d'entrée capable de bloquer l'interaction entre la protéine clé du VIH et les corécepteurs des cellules cibles. Plusieurs essais de phase I et II ont montré qu'il était actif contre des virus résistants ainsi que de tropisme X4 ou R5 ou combinés. Il permet à faible dose de réduire la charge virale de plus d'un log.

- L'inhibiteur d'intégrase MK058 (Merck) a montré une efficacité remarquable dans les essais de monothérapie sur 10 jours en provoquant une réduction de charge virale de 1,7 à 2,2 logs. Ce médicament qui ne nécessite pas de booster est en cours d'essai chez des personnes dont le virus est résistant à au moins un antiviral de chaque classe. Les résultats intermédiaires de cette étude dans laquelle la moitié des participants sont résistants à toutes les classes thérapeutiques montrent entre 56 et 72 % de personnes ayant atteint une charge virale indétectable à 50 copies de seuil.

- L'autre inhibiteur d'intégrase, GS9137 (Gilead) donne des résultats aussi intéressants. Testées en monothérapie sur 10 jours, certaines doses ont permis d'obtenir une réduction de charge virale de 2 log. Le produit était bien toléré et va maintenant être testé en phase II sur une durée plus longue.

## Reste le présent

Mais toutes ces avancées ne doivent pas faire oublier les défaites. Elles sont au nombre de trois : l'absence de guérison, l'absence de vaccin, l'absence de prévention efficace. Les questions qui se posent à la recherche sont claires : quand commencer le traitement ? Comment gérer les hépatites ? Comment résoudre la question de la prévention ? Quel rôle donner aux nouvelles classes d'antirétroviraux ? Quelles solutions apporter aux effets indésirables à long terme ? Pour ce qui est des questions particulières aux pays à faible ressources, de nouveaux traitements abordables sont nécessaires, la question des résistances aux INNTI doit absolument être réglée. Vient ensuite le problème des infections opportunistes : comment gérer et quand commencer les traitements de la tuberculose et des maladies opportunistes ? Enfin quels problèmes posent la diversité des sous-types viraux ?

Ces dix ans ne sont qu'une étape. Bien des questions devront encore être résolues avant que se profile une nouvelle image de la pandémie. La prochaine grande conférence internationale sur le sida sera la conférence mondiale à Toronto du 13 au 18 août 2006. Nous y serons.