têtu+

SOMMAIRE

TOUT SUR LES ANTIRÉTROVIRAUX DE DEMAIN Par DIDIER LESTRADE et CHRISTOPHE MARTET p. 170

BRÈVES MÉDICALES Par EMMANUELLE COSSE, DIDIER LESTRADE et CHRISTOPHE MARTET p. 172

INTERVIEW : SI QI, LE LYCÉEN QUI S'ATTAQUE AUX TABOUS Par PATRICE VICTOR p. 176

Tout sur les antirétroviraux de demain

QUOI DE NEUF SUR LE FRONT DES TRAITEMENTS ? ALORS QUE L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE COMPTE DÉJÀ PRÈS DE 20 ANTIRÉTROVIRAUX, LES LABORATOIRES DÉVELOPPENT DE NOUVELLES ARMES CONTRE LE VIH ET LE COUPLE PATIENT-MÉDECIN AFFÛTE SA STRATÉGIE. REVUE DES FORCES EN PRÉSENCE.

Depuis plusieurs années, les médias mettent rarement l'accent sur les avancées thérapeutiques en matière de lutte contre le sida. L'idée couramment admise est que les antirétroviraux ont désormais une efficacité maximale et que la recherche avance plutôt bien. Ce constat simpliste entraîne malheureusement des idées souvent fausses. Les séropositifs sont moins attentifs qu'ils ne l'étaient aux progrès de la recherche. Quand ils choisissent, avec l'accord de leur médecin, d'arrêter leur traitement pendant six mois ou un an, ils profitent évidemment de cette période de repos pour se vider la tête de l'information sur le VIH. C'est légitime et cela fait du bien à tout le monde. Mais, souvent, quand il faut reprendre le traitement, ils ont l'impression d'avoir tout oublié. De même, l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules provoque moins d'écho. Certains essais, moins controversés que d'autres, ne suscitent pas d'effet médiatique particulier et de nouveaux produits intègrent l'arsenal thérapeutique sans que l'on sache vraiment si ce sont de bons médicaments, quels sont leurs effets secondaires, etc. Si les associations suivent bien les dossiers, elles sont malgré tout fatiguées par des années de travail minutieux et exigeant. Comme dans les autres domaines, la relève se fait attendre. Tout cela provoque une certaine perte des connaissances médicales chez les gays et – c'est nouveau – chez de nombreux séropositifs. Certains ne sont pas au courant des multithérapies à posologie unique développées par certains industriels. D'autres se voient toujours proposer par leur médecin des antirétroviraux très difficiles à supporter. Le rôle de *Têtu* n'a jamais été de recommander tel traitement plutôt que tel autre, mais le recul sur certains médicaments permet d'en écarter quelques-uns qui sont vraiment trop handicapants. Enfin, certains séropositifs ne savent toujours pas que de nouvelles techniques de suivi sont à leur disposition. Après l'instauration d'un nouveau traitement, le médecin et le patient doivent ainsi avoir la possibilité de vérifier, grâce aux dosages plasmatiques, la concentration d'un médicament dans le sang. Si elle est trop basse, le médicament risque de ne pas être suffisamment puissant et le virus ne pourra alors être tenu sous contrôle. Si elle est trop élevée, cette concentration peut provoquer des effets secondaires très importants.

POUR DE NOMBREUX SÉROPOSITIFS, IL EST POSSIBLE D'ACCÉDER À UN TRAITEMENT QUI COMPORTE MOINS DE PILULES ET MOINS DE PRISES, CE QUI FACILITE L'OBSERVANCE.

L'ATTRAIT POUR DES COMBINAISONS SIMPLES

La simplicité accrue des traitements est un des éléments qui motivent de plus en plus le choix des combinaisons. Pour de nombreux séropositifs, il est désormais possible d'accéder à un traitement qui comporte moins de pilules et moins de prises, ce qui facilite l'observance et la vie de tous les jours. Dans le classement des 30 combinaisons les plus utilisées au premier semestre 2004, consultable sur www.tetu.com, Trizivir arrive nettement en tête des prescriptions. Avec sa trithérapie zidovudine + lamivudine + abacavir, GlaxoSmithKline (GSK) dispose d'une trithérapie facile à prendre, qui séduit quand il s'agit de gérer un système immunitaire stable. De fait, l'association des deux analogues nucléosidiques zidovudine + lamivudine (contenue dans Combivir) est encore souvent la base des combinaisons utilisées, ce qui est étonnant quand on sait que ces molécules sont anciennes. Mais elles ont fait leurs preuves et, en association avec le lopinavir (Kaletra), l'antiprotéase phare d'Abbott, elles constituent un traitement puissant. Kaletra figure d'ailleurs dans quatre des quinze premières combinaisons les plus utilisées. L'analogue nucléotidique ténofovir (Viread) de Gilead est compris dans trois des quinze premières combinaisons. Les analogues non nucléosidiques efavirenz (Sustiva) et névirapine (Viramune) restent très utilisés. Mais, dans ce palmarès des traitements, les bithérapies anciennes comme Combivir (à la cinquième place du classement !) sont peut-être sous-optimales en regard de ce qui doit être fait pour maintenir une bonne pression antirétrovirale. Ce traitement, standard en 1995, devrait être moins utilisé aujourd'hui. Zerit qui a été très souvent associé aux lipoatrophies les plus sévères, reste pourtant très bien placé.

ANTIPROTÉASES EFFICACES ET MIEUX TOLÉRÉES

La montée en puissance d'une nouvelle génération d'antiprotéases mieux tolérées et plus faciles à prendre, symbolisée par Reyataz, va sûrement généraliser l'usage de multithérapies à la fois effica-

ces et mieux supportées. Abbott prépare une formule de Kaletra en comprimés, ce qui pourrait réduire les problèmes gastro-intestinaux liés à ce médicament. La crainte de voir les industriels réduire leur recherche de nouvelles molécules pour se concentrer sur la capitalisation des traitements déjà existants n'est plus aussi grande. Visiblement, les techniques de *screening* des nouvelles molécules ne cessent de s'améliorer et, grâce à la pression des associations, les industriels bénéficient d'une plus grande rapidité en ce qui concerne l'homologation de leurs nouveaux produits. La course au développement des anti-CCR5, par exemple, stimule la compétition entre les géants pharmaceutiques. Dans son dernier rapport sur les antirétroviraux à venir, le groupe américain TAG a un avis plutôt positif: «*Le pipeline des nouveaux antirétroviraux est étonnamment robuste.*» Outre la vingtaine d'antirétroviraux déjà disponibles, l'industrie s'active pour trouver les médicaments du futur. Plus de 20 molécules en sont au stade des essais cliniques chez l'homme. Et de nouveaux laboratoires, comme Tibotec, font leur entrée dans le club. Parmi ces produits, cinq nucléosides ont la capacité d'affronter des virus résistants à Epivir (mais il faudra en apporter la preuve), six analogues non nucléosidiques sont sur les rails, dont deux développés par le laboratoire Tibotec, basé en Belgique. Ce dernier développe notamment l'antiprotéase TMC-114r, qui pourrait être présentée à la FDA pour approbation dès la fin 2006. Tout le monde observe également l'avancée des études de GSK, Pfizer et Schering-Plough sur les inhibiteurs de CCR5, nouvelle famille d'antirétroviraux très prometteurs. Malgré l'annonce, le 15 septembre dernier, de l'arrêt des essais de GSK chez les patients naïfs, en raison de toxicité hépatique, les études se poursuivent chez les patients prétraités ou en thérapie de sauvetage. Chez GSK, on espère pouvoir annoncer des résultats au cours du second semestre 2007. Sur le front des hépatites, les nouvelles sont souvent tristes car le nombre de personnes infectées par le VHC est si important que l'enjeu thérapeutique paraît insurmontable. Un traitement par ribavirine et interféron péguilé, très cher et efficace chez seulement 50 % des patients qui ne sont pas séropositifs, a des effets secondaires autrement plus épuisants que ceux des antirétroviraux contre le VIH et un pronostic à long terme toujours aussi inquiétant. Mais la recherche est en train de marquer des points avec déjà 17 molécules anti-VHC, comportant des mécanismes d'action parfois différents et novateurs, au stade des essais thérapeutiques.

VACANCES THÉRAPEUTIQUES OU PAS ?

Une étude récente, publiée dans le numéro d'octobre 2005 de la revue *AIDS*, atteste que, chez les patients très immunodéprimés ayant subi plusieurs échecs thérapeutiques, l'interruption de traitement ne permettait pas d'initier un bénéfice virologique, même si le virus parvenait à une réversion initiale proche de son état sauvage. Cette étude s'oppose donc à un essai précédent, l'étude GigHAART, et semble indiquer que la reprise du traitement doit comporter des molécules toujours efficaces avant l'interruption thérapeutique. Pour les malades en échappement, surtout ceux qui ont moins de 200 CD4, l'interruption de traitement est à déconseiller, même si le confort des malades pendant cette période de «repos» n'a pas été pris en considération. Or, c'est un élément non négligeable pour tous ceux qui sont astreints à des gigathérapies très lourdes ou qui doivent arrêter leur traitement contre le VIH pour affronter ceux d'autres pathologies comme les hépatites. Une équipe de chercheurs italiens, après un commentaire de l'étude française publiée dans *AIDS*, insiste en outre sur le fait que l'épuisement des options thérapeutiques chez les malades en échappement peut toujours autoriser un arrêt surveillé dans des cas très spécifiques. Les chercheurs italiens rappellent que de nombreuses études ont montré qu'un traitement prolongé chez les patients très expérimentés présentait un risque de développement de résistance à plusieurs classes de médicaments de l'ordre de 20 à 42 %. Quand le séropositif bénéficie d'une bonne réponse au traitement, il est en revanche admis que les vacances thérapeutiques, sous surveillance du médecin, aident beaucoup le patient. La réintroduction d'une multithérapie mène souvent à une relance du système immunitaire avec une reprise des CD4 et une baisse de la charge virale assez proches de ce qu'on obtient quand on intervient en traitement de première intention ou lors de la première prise d'antiprotéase. Les vacances thérapeutiques peuvent donc être une option, à réaliser uniquement sous surveillance médicale, pour tous ceux qui ont envie de se sortir de l'observance forcenée des prises quotidiennes de médicaments pendant des années. L'effort prodigué par les associations de lutte contre le sida pour stimuler et accompagner la recherche de nouveaux médicaments continue de porter ses fruits. Dans les pays riches, le nombre d'antirétroviraux augmentera et facilitera la vie des séropositifs. Il est à craindre, malheureusement, que ces bonnes nouvelles aient un effet paradoxal en termes de prévention. Avec des médicaments plus faciles à prendre, la tentation d'abandonner la capote risque de devenir de plus en plus forte. **DL ET CM** ILLUSTRATION **KOA**

L'INDUSTRIE S'ACTIVE POUR TROUVER LES MÉDICAMENTS DU FUTUR. PLUS DE VINGT MOLÉCULES EN SONT AU STADE DES ESSAIS CLINIQUES.