

HIV AIDS TREATMENT INSIDER™

Février 2004
Volume 5
Numéro 1

La Conférence Européenne sur le Sida Enlève les Illusions du Traitement VIH

par Kristen Kresge

La 9ème Conférence Européenne sur le Sida (EACS), juste par sa localisation à Varsovie, Pologne, se démarque des autres conférences VIH/SIDA de cette année. Dr Andrzej Horban, responsable adjoint de la conférence et directeur de l'Hôpital pour les Maladies Infectieuses de Varsovie, prononça le discours d'ouverture et accueillit les délégués de partout dans le monde à la première conférence sur le sida tenue en Europe de l'Est.

L'Europe de l'Est a connu une épidémie croissante du VIH-SIDA au cours des dernières années. Dans des pays comme la Russie et l'Ukraine, le VIH s'est propagé rapidement parmi les jeunes utilisateurs de drogues intraveineuses. L'Ukraine, voisin oriental de la Pologne, a la plus forte prévalence chez les adultes de toute l'Europe — 1%, un chiffre énorme comparé à des plus grands pays comme la France qui ont une prévalence de seulement 0,4%. Les pays d'Europe de l'Est, parallèlement à ceux d'Asie Centrale, font face à l'épidémie ayant la croissance la plus rapide dans le monde, faisant de Varsovie un lieu approprié pour le rassemblement et la discussion des dernières découvertes de la recherche du VIH par les chercheurs.

Encore plus significatif est le fait que la Pologne a accueilli cette rencontre la veille de son entrée dans la Communauté Economique Européenne. Longtemps avant la Conférence Internationale du Sida à Thaïlande, l'EACS projetait une rencontre en Europe. Les idées et les tendances du traitement en devinrent le point d'intérêt. La conférence a parfois réussi à remet-

tre en question certains dogmes élémentaires du traitement et à amener certaines idées marginales au premier plan du débat.

Plus n'est pas Toujours Meilleur

On pourrait dire que c'était une année difficile pour le Trizivir. Cette combinaison en un seul comprimé de trois analogues nucléosidiques (zidovudine [AZT], lamivudine [3TC] et abacavir) est une option simple et attrayante pour les médecins qui cherchent à éviter les effets secondaires entraînés par la combinaison de médicaments de classes différentes; cela est souvent le seul moyen de convaincre certains patients de prendre une médication. Toutefois, le rôle du Trizivir comme traitement unique du VIH a été sérieusement questionnée. Au début de l'année, l'étude ACTG 5095 comparait le Trizivir utilisé seul à une combinaison de Trizivir et

1 La Conférence Européenne sur le Sida Enlève les Illusions du Traitement VIH

Les nouveaux médicaments n'étaient pas la principale attraction à la Conférence EACS d'octobre dernier. Découvrez comment cette conférence informe sur les nouveaux façons de traiter le sida avec des médicaments déjà approuvés.

4 Perspectives Sombres pour le Traitement de l'Hépatite C

La co-infection à l'hépatite C et au VIH devient courante. Quelles sont les options efficaces de traitement?

6 Pleins Feux sur l'Hépatite à Varsovie

Les nouvelles données de la cohorte EuroSIDA révèlent que les hépatites B et C affectent les personnes séropositives à des taux alarmants. Lire les détails sur la recherche présentée à EACS.

du puissant non-nucléosidique efavirenz (Sustiva), trouva que l'addition de l'efavirenz était plus efficace que le Trizivir seulement. Très peu de gens prenant seulement le Trizivir ont pu supprimer le virus et ce groupe a eu un échec du traitement plus tôt que les participants qui prenaient aussi l'efavirenz. Deux fois plus de ceux qui prenaient le Trizivir tout seul avaient des charges virales détectables dans un intervalle de huit mois après le début du traitement.

Ces résultats ont poussé le NIH, commanditaire de l'étude, à discontinuer la branche offrant seulement le trizivir. Peu de temps après que les rapports initiaux de cette étude aient attiré l'attention, une autre étude concernant un régime à trois nucléosides eut une déchéance similaire. En octobre, Gilead Sciences (fabricant du tenofovir) annonça des taux élevés d'échec chez les personnes recevant un régime comportant trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : didanosine (ddI), 3TC et tenofovir. Lors d'un essai de 24 semaines commandité par Gilead, 24 personnes n'ayant jamais reçu de traitement VIH ont reçu cette combinaison médicamenteuse et 91% d'entre eux ont été classés comme échec: en effet, ils n'ont pas eu de réductions substantielles de la charge virale au bout de la douzième semaine. Gilead a envoyé une lettre aux médecins, leur recommandant de ne pas utiliser le tenofovir en combinaison avec seulement ddI et 3TC, chez les patients ayant le VIH.

A l'EACS, un rapport supplémentaire a seulement ajouté aux questions sur le rôle du Trizivir dans le traitement du VIH. Dr Schlomo Staszewski, de l'Université Goethe de Frankfurt, présenta les résultats intérimaires de l'étude QUAD (résumé F1/1). Ces résultats ont comparé le Trizivir avec le Combivir quand l'un ou l'autre était pris avec un inhibiteur de la protéase, renforcé par le ritonavir. Le but de cette étude était de comparer un régime à trois médicaments fait de Combivir (AZT et 3TC) et de saquinavir renforcés, à un régime à quatre médicaments fait de Trizivir et de saquinavir renforcés. En renforçant le saquinavir avec de petites quantités de ritonavir, le niveau du saquinavir augmente dans l'organisme et le médicament devient plus puissant.

L'étude QUAD comporta 59 personnes n'ayant eu préalablement aucun contact avec les médicaments anti-VIH mais qui ont des charges virales élevées (en moyenne 300.000 copies/mL) et des taux de CD4 bas (entre 22 et 31 cellules/mm³) au début de l'étude. Après 24 semaines, les deux groupes ont fait des progrès similaires, soit une chute de la charge virale et des comptes plus élevés de cellules CD4. Dans chaque groupe, 60% des volontaires avaient des charges virales non détectables.


Aucune différence significative, de quelque type que ce soit, ne fut notée entre le Trizivir et le Combivir. Staszewski arriva à la conclusion qu'il n'y avait aucun bénéfice à avoir quatre médicaments au lieu de trois. Ceci l'amena à demander à quoi sert le Trizivir, puisque ce dernier ne peut pas être utilisé seul et n'est pas supérieur au Combivir, quand ce dernier est utilisé en combinaison avec un autre médicament.

Dr Myrto Astriti de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris dont la présentation orale suivit celle de Staszewski essaya de répondre à cette question. Défendant le Trizivir, Astriti présenta une étude rétrospective de 120 patients ayant reçu le Trizivir comme traitement anti-VIH initial (résumé F1/2). Au début du traitement, les volontaires avaient une charge virale moyenne d'environ 83.000 copie/mL. Après deux ans seulement sous Trizivir, 58% des participants avaient des charges virales en dessous de 200 copies/mL. Seulement 15% des personnes évaluées ont été considérées comme échec avec le Trizivir, et la plupart de ces personnes n'avaient pas pris leur prescription médicamenteuse, d'après les rapports. Les données d'Astriti ont plaidé contre tout jugement hâtif contre le Trizivir.

"Cinquante pour cent des patients sont sous traitement depuis plus de deux ans et se portent bien", déclara Astriti. "C'est quelque chose que nous ne devons pas oublier".

Est-ce Qu'un Seul Suffit ?

Alors que le doute persiste sur le Trizivir, la recherche continue à supporter les valeurs du Kaletra, un inhibiteur de la protéase qui renforce le lopinavir avec le ritonavir. Dans une étude comparant le Kaletra à prise quotidienne unique avec le kaletra pris deux fois par jour en combinaison avec le tenofovir et l'emtricitabine (FTC), Dr. Daniel Podzamczar de l'Hôpital de Bellvitge à Barcelone rapporta qu'il n'y avait pas de différences



"Le meilleur traitement est peu ou pas de traitement".

entre les doses à 24 semaines (résumé F1/3). Sur 190 volontaires, 115 ont reçu 800 mg de lopinavir avec 200 mg de ritonavir ou huit pilules, une fois par jour. Les autres ont reçu, respectivement, 400mg et 100mg, ou quatre pilules prises deux fois par jour. Après six mois, 57% avaient des charges virales non-déetectables dans les deux groupes. Le taux d'effets secondaires était plus élevé dans le groupe à prise quotidienne unique, peut être à cause du pic élevé de la concentration sanguine du médicament. Toutefois, le niveau d'adhésion au traitement était plus bas dans le groupe à prise biquotidienne.

La signification de cette étude va au delà du Kaletra. Ce furent les premiers résultats cliniques pour la combinaison à dose fixe par Gilead du tenofovir et du FTC. En plus du Kaletra, les volontaires de cette étude ont reçu la combinaison de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse que Gilead est en train de développer sous forme d'une pilule unique. Il est prévu que cette combinaison sera en compétition serrée avec le Combivir et une autre combinaison très attendue contenant l'abacavir et le 3TC. Bien que le duo tenofovir/FTC sera le dernier à arriver sur le marché, ce sera le seul à être disponible en une seule pilule à prise quotidienne unique.

Les chercheurs continuent à se concentrer sur des régimes médicamenteux plus simples comme les combinaisons à doses fixes. L'intérêt augmente pour le Kaletra qui pourrait potentiellement être le seul traitement pour ceux qui refusent les régimes complexes mais qui accepteraient une seule médication. Au début de l'automne dernier, Dr Joe Gathe fit une présentation de poster au Congrès Interscience sur les Agents Antimicrobiens et la Chimiothérapie : il rapporta les résultats d'une étude, chez un petit groupe de patients de sa clinique privée qui prenaient seulement le Kaletra et se portaient bien (voir "Des Données déroutantes à l'ICAAC" dans le numéro de décembre 2003 du Treatment Insider). EACS apporta plus de données sur la monothérapie au Kaletra sous la forme d'une présentation orale intitulée "Lopinavir/r comme Seul Traitement de l'Infection VIH".

Dr Gerald Pierone de "AIDS Research and Treatment Center of the Treasure Coast" en Floride, s'est penché, dans sa présentation, sur une analyse rétrospective de 15 personnes qui avaient reçu une monothérapie au Kaletra pendant au moins huit semaines à sa clinique (résumé F1/5). Dans cette petite cohorte, 13 personnes ont continué à recevoir le Kaletra comme leur seul traitement pendant 68 semaines en moyenne (l'écart était de 39 à 104 semaines). Au fait, 12 des 15 personnes, ou 80%, avaient des charges virales en dessous de 400

copies/mL. La majorité de ce groupe (10 sur 12) était en dessous de 75 copies/mL.

Des données de résistance sont disponibles pour les trois patients dont les charges virales n'avaient pas chuté à au moins 400 copies/mL. Une personne avait la mutation L63C alors que les deux autres avaient les mutations L63A et V77I. Une des personnes avec double mutation était connue comme étant non régulière avec la médication. Il n'y a toujours aucune évidence de résistance dans le groupe qui était resté avec succès sous Kaletra pendant aussi longtemps que deux ans.

Bien que Dr Pierone soit enthousiaste de ces données, il lance un avertissement contre toute présomption sur l'utilisation du Kaletra en monothérapie. "Nous devons être prudent quand nous tirons des conclusions d'études petites et rétrospectives avec quinze personnes. Il nous faut des études prospectives et grandes avec 100 ou 200 personnes", déclara Pierone.

Le rêve de Pierone va devenir réalité. Abbott, la compagnie qui fabrique le médicament, est entrain de commencer une grande étude du Kaletra en monothérapie. Cet essai va explorer l'approche d'utilisation appelée 'induction — maintien'. Les volontaires commenceront avec la prise du Combivir et du Kaletra. Une fois qu'ils auront suffisamment supprimé leurs charges virales (à moins de 50 copies/mL pendant trois mois consécutifs), le Combivir sera arrêté et le Kaletra continué. Si un échec à la monothérapie au Kaletra est noté, alors un autre médicament est ajouté afin de maintenir la suppression de la charge virale.

L'étude est conçue pour suivre les volontaires pendant une durée allant jusqu'à 96 semaines et inclura 150 personnes dans des sites repartis à travers le monde. Le groupe sous monothérapie au Kaletra sera comparé à un groupe de référence séparé qui recevra le Combivir et l'Éfavirenz, une combinaison thérapeutique excluant les inhibiteurs de la protéase pour la durée de l'étude. Abbott est encouragé par les récents résultats et espère que ce plus grand essai arrivera aux mêmes conclusions; ils sont toutefois prudents dans leurs recommandations.

"Les résultats de Gathe et de Pierone pour la monothérapie sont très prometteurs. Nous avons maintenant un protocole et nous étudions la mise en place de sites à l'échelle mondiale. Nous sommes encouragés par la chance élevée de succès. Cependant, je ne l'endosserais, en aucun cas, comme méthode clinique à grande échelle", déclara Scott Brun, responsable du projet mondial de développement antirétroviral pour les laboratoires Abbott.

Le risque avec l'utilisation du Kaletra est le développement potentiel de la résistance. D'après Mike Youle, un médecin du "Royal Free Hospital" de

Londres, il ne serait “pas très sage” de considérer cette stratégie avec les données limitées actuellement disponibles. Il avertit que le VIH peut plus lentement devenir résistant au Kaletra mais que la résistance est quand même possible. Les volontaires prenant le Kaletra comme monothérapie doivent par conséquent être surveillés de très près pour les signes d'échec virologique, afin qu'ils ne développent pas une résistance à toute la classe d'inhibiteurs de la protéase.

Toutefois, après Youle, s'il y a jamais eu un médicament que l'on pourrait utiliser en monothérapie, ce serait le Kaletra. Le VIH doit avoir plusieurs mutations avant de développer la résistance au Kaletra, ce qui est une embûche difficile à surmonter par le virus. Ceci n'est pas vrai pour tous les antirétroviraux. Une seule mutation peut conférer la résistance à l'efavirenz, aboutissant à un virus résistant à toute la classe des non-nucléosidiques.

“Dans notre essai clinique, nous n'avons pas vu se développer de résistance [au Kaletra] Cela ne veut pas dire qu'il n'y en aura jamais”, précisa Brun de Abbott. “Ce n'est pas quelque chose que vous voulez essayer à moins que vous ayez une très bonne connaissance du

médicament”, ajouta-t-il en se référant à l'essai de la monothérapie

Abbott a confiance dans sa compréhension du Kaletra après avoir présenté des résultats à long terme du médicament chez 100 volontaires n'ayant jamais reçu de traitement. Un poster de Abbott, présenté à EACS (résumé 7.3/16), rapporte que, après cinq ans, 64% des personnes prenant le Kaletra parallèlement à la Stavudine (d4T) et le 3TC, avaient des charges virales indétectables. Au bout de 252 semaines de suivi des personnes dont la charge virale avait rebondi, aucune résistance à un inhibiteur de la protéase n'a été notée.

Toujours sur la piste de la simplification du traitement VIH, la 9ème conférence EACS a mis l'accent non seulement sur les nouvelles combinaisons de médicaments, mais aussi sur le renversement d'une idéologie qui a existé depuis l'introduction du HAART. Les médecins considèrent maintenant utiliser moins de médicaments, au lieu d'en ajouter plus aux régimes actuels. “Le meilleur traitement est plus ou moins de traitement”, déclara Dr Jose Gatell de l'Hôpital Clinique de Barcelone.

Perspectives Sombres pour le Traitement de l'Hépatite C

par Daniel Raymond

Le secteur de l'hépatite B a été aidé par l'arrivée sur le marché de deux nouvelles formes du médicament interféron alfa: le Peg-Intron de Schering-Plough et le Pegasys de Roche. Selon un procédé appelé 'pegylation', le médicament injectable peut être utilisé une fois par semaine, au lieu des trois injections par semaine que nécessite la présentation standard de l'interféron. De plus, en le combinant avec la ribavirine, les fabricants de l'interféron pegylé ont enregistré un taux de succès de plus de 50% pour le maintien de la charge virale à un niveau indétectable, ce qui équivaut à une certaine “guérison”. Le matériel publicitaire a vanté “la puissance de la pegylation”.

Toutefois, l'expérience clinique combinée et les récents rapports de la réunion annuelle de la “AASD” (American Association for the Study of Liver Diseases = association américaine pour l'étude des maladies du foie) ont causé un passage de l'optimisme à une reconnaissance plus modérée des limites et réalités du traitement. Particulièrement délicats sont: — les questions sur l'efficacité du traitement chez les personnes ayant le VIH et chez les afro-américains; — les effets sec-

ondaires accompagnateurs comme l'anémie et la dépression; — et la prise en charge des personnes ayant une histoire d'abus de substances.

La co-infection au virus de l'hépatite C (VHC) est maintenant un problème pour les personnes ayant le VIH. David Nunes de l'Université de Boston, a rapporté les résultats d'une étude en cours, étude sur l'impact de la co-infection au VHC chez les personnes ayant déjà le VIH (résumé 602). Les données ont démontré une maladie hépatique plus avancée et des décès dus aux maladies du foie chez les personnes avec le VIH, comparé à ceux qui sont infectés seulement avec le VHC. Parmi 167 individus co-infectés et suivis pendant au moins un an, huit décès sur quatorze étaient dus à une maladie du foie. Un seul décès était dû à la maladie du foie chez les 111 personnes ayant seulement une infection au VHC.

Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans d'autres études récentes qui ont documenté une accélération de la maladie du foie chez les personnes co-infectées. Vu que plus de personnes meurent de maladies hépatiques dans l'ère du traitement antiviral, trouver un traitement efficace pour les personnes co-

infectées est devenu urgent. Toutefois, les analyses préliminaires de ces grandes études du traitement par interféron pegylé/ribavirine, chez les personnes ayant le VIH, n'ont pas été encourageantes. La principale mesure de succès du traitement est une réponse virologique soutenue, définie comme une charge virale indétectable du VHC, six mois après la fin du traitement. Vu que plusieurs patients ayant initialement répondu au traitement ont par la suite expérimenté un rebondissement viral, les taux de réponse virologique soutenue sont inévitablement plus bas que les taux de réponses rapportés au milieu ou à la fin du traitement. Les résultats à 24 semaines de l'étude 5071 de la "Adult AIDS Clinical Trial Group", rapportés en 2002, démontra que 66 participants traités avec Peg-Intron/Ribavirine avaient un taux de réponse de 44% à mi-chemin dans le cours du traitement. Toutefois, les experts prédisent que cela va se traduire en une réponse soutenue autour de 30%. Même sans les résultats finals, il devient de plus en plus clair que, comparé aux personnes ayant seulement le VHC, moins de personnes co-infectées auront des réponses soutenues.

Les données à 48 semaines de l'essai français RIB-ATIC révéla un taux de réponse en fin de traitement de seulement 37% chez les volontaires traités au Peg-Intron et à la ribavirine. Il y a eu un fort taux d'abandon dans l'étude RIBATIC, avec seulement 89 des 206 participants originaux à avoir complété le cours complet du traitement et 23% à avoir expérimenté des effets secondaires importants. Comme pour le A5071, une proportion encore plus faible de patients co-infectés du RIBATIC aura probablement des réponses soutenues, en partie à cause de taux d'abandon plus élevé et de plus de difficultés à tolérer le traitement.

Les analyses finales de ces études se baseront sur des données provenant d'individus suivis pendant 24 semaines supplémentaires après avoir complété 48 semaines de traitement. Les résultats de ces études et de APRICOT (un essai fait dans plusieurs centres évaluant Pegasys et ribavirine chez des participants co-infectés) sont attendus au printemps 2004. "La 11ème Conférence sur les Rétrovirus et les Infections Opportunistes sera très prisée", selon la prédiction de Mark Sulkowski du Centre d'Hépatite Virale de Johns Hopkins.

Traitement selon les Chiffres

Entre temps, la réunion d'octobre de l'AASLD a offert une pléiade de recherches sur la mono-infection au VHC ce qui émoussa l'optimisme au sujet du traitement. Une grande étude conduite dans plusieurs centres

par le Veterans Administration (VA) illustre certains des dilemmes actuels pour les personnes infectées chroniquement au VHC. Edmund Bini du VA Medical Center de New York a évalué 4.364 vétérans ayant le VHC, dont 7% étaient co-infectés au VIH (résumé 603). Selon les directives de traitement du VHC du système de santé des vétérans, seulement 25% étaient éligibles au traitement, directives basées sur des critères cliniques et l'exclusion pour utilisation illicite de drogues, maladie psychiatrique et autres conditions de santé. Près de la moitié de ceux à qui le traitement est offert, l'ont décliné, citant les effets secondaires et le désir d'attendre des options de traitement plus efficaces

Norbert Bräu, du 'VA Medical Center' du Bronx, présenta les résultats d'une autre étude faite dans un VA, étude dans laquelle 813 vétérans avaient une pire réponse à l'interféron standard et à la ribavirine que ceux des essais de phase III antérieurs (résumé 1009). Plus de la moitié des patients ont arrêté le traitement très tôt et le taux de réponse virologique soutenue était seulement de 17%. Les afro-américains avaient le taux de réponse le plus bas, soit un faible 7%.

Les afro-américains ont généralement une moins bonne réponse au traitement VHC. Lennox Jeffers du 'Miami VA Medical Center' présenta des données sur 78 afro-américains et 26 euro-américains qui ont pris le Pegasys et la ribavirine pendant 48 semaines (résumé 71). Tous avaient le génotype 1, la souche de VHC considérée comme la plus difficile à traiter (ceux ayant les génotypes 2 ou 3 requièrent seulement 24 semaines de traitement). Seulement 26% des afro-américains ont eu des réponses soutenues, comparé à 39% des euro-américains.

Les participants afro-américains avaient plus tendance à avoir des charges virales en VHC plus élevées avant traitement, ce qui est associé à une moins bonne réponse au traitement. Parmi les participants ayant une charge virale de départ élevée, seulement 20% des afro-américains et 25% des euro-américains avaient des réponses soutenues au traitement. Cependant, William Cassidy, de 'Louisiana State University', rapporta qu'une plus grande proportion afro-américains, dans l'étude de Jeffers, ont expérimenté une amélioration de leur fibrose hépatique après traitement — 25% contre 6% pour les euro-américains — dans une analyse de 69 personnes qui ont eu des biopsies avant et 24 semaines après traitement (résumé 307).

D'autres analyses de la même étude ont essayé d'identifier la source de ces différences. Charles Howell de l'Université de Maryland s'est penché sur les différences dans la réponse en mesurant les changements dans les niveaux des gènes stimulés par interféron chez

Pleins Feux sur Hépatite à Varsovie

par Kristen Kresge

L'inquiétude de la prévalence croissante de la co-infection VIH et hépatite était évidente à la 9ème Conférence Européenne du Sida à Varsovie, Pologne. Les chercheurs ont rapporté des taux élevés de la co-infection au virus de hépatite C (VHC) dans une analyse de la cohorte EuroSIDA, un large groupe de séropositifs européens. La cohorte EuroSIDA suit jusqu'à 10.000 volontaires dans 26 pays européens et en Argentine. Les données de ce groupe ont été présentées pendant plusieurs sessions plénières de cette réunion

Dr Jürgen Rockstroh de l'Université de Bonn, en Allemagne, parla de l'escalade des taux de co-infection au VHC (résumé F12/4). Dans un sous-groupe de la cohorte EuroSIDA consistant en approximativement 2.500 personnes ayant une sérologie VHC disponible, le taux global était de 34%. Cette figure est particulièrement alarmante puisque l'infection au VHC est encore à la hausse. Les chiffres étaient encore plus élevés dans certains sous-groupes géographiques du groupe EuroSIDA, lequel est divisé en Europe Centrale, de l'Est, du Nord, du Sud. La co-infection VHC était plus répandue dans les pays d'Europe de l'Est où le taux allait jusqu'à 48%, plus probablement dû au grand nombre

d'utilisateurs de drogues intraveineuses dans cette région. Le VHC est plus souvent transmis par les produits sanguins et est activement transmise par l'échange de seringues. En gros, dans cette cohorte, 76% des participants séropositifs pour le VHC ont utilisé les drogues intraveineuses.

Bien que les personnes co-infectées progressent plus souvent au sida, ou meurent même, la co-infection ne semble pas affecter la réponse des volontaires au traitement VIH avec les médicaments antirétroviraux hautement actifs. Les données de EuroSIDA ont indiqué que les personnes ayant VIH+ VHC étaient tout aussi capables d'avoir des niveaux indétectables qu'une personne ayant seulement le VIH. Pareillement, la co-infection au VHC n'a pas d'impact sur l'augmentation des cellules CD4. Ce point éclaircit davantage la controverse sur l'impact du VHC sur la thérapie du VIH, puisque plusieurs études antérieures sont arrivées à des résultats contradictoires. Les auteurs d'une étude publiée sur le VHC dans le cadre de la cohorte Suisse du VIH ont rapporté que la co-infection était associée avec de plus faibles augmentations en compte de CD4 après le début du traitement antirétroviral. Cependant, l'analyse de la

les afro-américains En gros, il ne trouva aucune corrélation entre les niveaux d'expression des gènes et la réponse au traitement (résumé 190). Le NIH est en train de mener un essai de 400 personnes, nommé VIRASHEP-C, afin d'examiner pourquoi les afro-américains répondent différemment au traitement par rapport aux euro-américains; toutefois, les résultats finaux ne seront pas disponibles avant 2006. En attendant, Jeffers recommande d'étudier les effets du traitement des afro-américains avec une plus forte dose interféron

Howell n'a pas non plus trouvé de différence importante entre l'adhésion aux régimes entre les groupes, ce qui est défini comme la prise d'au moins 80% de la dose initialement prescrite pendant la durée du traitement (résumé 332). Quatre-vingt-six pour cent des afro-américains et 89% des euro-américains avaient bien suivi le traitement, avec environ 80% de chaque groupe à avoir complété le cours complet de la thérapie. Cependant, plus d'afro-américains ont eu une réduction de leur dose de Pegasys (46% vs 29% chez les euro-américains), principalement à cause de la neutropénie. Ceci peut être le reflet d'un compte moyen plus bas en neutrophiles des afro-américains Dans cette

étude, ces derniers avaient, au départ, des niveaux de neutrophiles plus bas, niveaux qui, avec le traitement, ont chuté plus rapidement que ceux des euro-américains. Des proportions similaires dans les deux groupes (40%–46%) ont dû ajuster leurs doses de ribavirine, principalement à cause de l'anémie

Gérer l'anémie pose aussi un défi important dans le traitement du VCH. L'anémie induite par la ribavirine, diagnostiquée par une chute du taux d'hémoglobine, est couramment traitée avec une réduction de la dose, ce qui, potentiellement, affaiblit l'efficacité du traitement. Certains cliniciens utilisent l'érythropoïétine pour traiter l'anémie durant le traitement à la ribavirine, permettant d'utiliser cette dernière à dose entière; cependant, l'impact de ce médicament sur les résultats du traitement n'est pas clair. Lauren Senkbeil du New York-Presbyterian Medical Center étudia 50 personnes traitées avec le Peg-Intron et la ribavirine; pour 16, il était nécessaire de réduire la dose de ribavirine pendant en moyenne 10 semaines (résumé 1213). Quatorze de ces participants ont reçu de l'érythropoïétine et tous sauf un ont recommencé à prendre la dose originale de ribavirine. Les taux de réponse soutenue étaient sem-

cohorte EuroSIDA qui comporte un grand nombre de volontaires et la plus longue période de suivi, ne trouva aucun effet du VHC sur le compte de CD4 et peut clore le débat.

En dehors de la cohorte EuroSIDA, il y a également eu plusieurs rapports d'une augmentation récente de transmission sexuelle du VHC à travers l'Europe. Selon l'école de pensée traditionnelle, le virus est plus facilement transmis par le sang que par le sperme ou les sécrétions vaginales. Cependant, après une présentation orale de l'Hôpital 'Chelsea and Westminster' de Londres, la transmission sexuelle est à la hausse.

Dr Brian Gazzard présenta les résultats d'une étude impliquant un groupe d'hommes séropositifs à cette clinique de Londres et arriva à la conclusion que, dans les récents mois, une épidémie de VHC est survenue après que des rapports sexuels par l'anus aient été reportés (résumé F12/3). Pendant les 18 derniers mois, sur 38 hommes qui ont eu un VHC aigu, 15 étaient aussi positifs pour la syphilis durant l'année précédente. Plusieurs de ces volontaires ont expérimenté une régression spontanée du VCH et n'ont pas eu besoin de médicaments antiviraux pour éliminer le virus. Vu que la transmission du VHC parmi les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes a augmenté de façon dramatique en 2002 et 2003 à travers toute

l'Europe, les chercheurs sont devenus plus inquiets que les mâles infectés au VIH s'engagent dans davantage de rapports à haut risque.

Tournant l'attention sur le virus de hépatite B (VHB), Dr Stephane De Wit du Centre Hospitalier Universitaire Saint-Pierre de Bruxelles, présenta des données sur la prévalence du VHB parmi les individus infectés au VIH dans la cohorte EuroSIDA (résumé F9/3). Une plus petite poussée de co-infection VIH+ VHB existe en Europe — seulement 9% de près de 6000 patients de ce sous-groupe sont co-infectés. Malgré tout, la co-infection au VHB a été trouvée responsable d'un taux plus élevé de mortalité due au foie chez les personnes ayant le VIH. Cependant, comme pour le VHC, cette analyse montra que le VHB n'a pas affecté la réponse d'une personne au HAART (traitement antirétroviral hautement actif). Les volontaires ayant le VHB avaient les mêmes chutes de charge virale et augmentation des cellules CD4 que ceux n'ayant que le VIH.

On continuera à suivre les membres d'EuroSIDA co-infectés au VHB ou au VHC afin d'évaluer l'impact de l'hépatite virale sur le VIH. Depuis l'inclusion des pays d'Europe de l'Est dans la cohorte EuroSIDA, cette recherche est devenue extrêmement importante pour surveiller l'épidémie croissant rapidement dans cette région du monde.

blables à ceux qui avaient la dose totale de ribavirine pendant toute la durée du traitement, suggérant un bénéfice de l'erythropoïétine dans la prise en charge de l'anémie. Cependant, peu de personnes nécessitant une réduction de la dose de Peg-Intron avaient des réponses soutenues, même lorsqu'on leur prescrit un stimulant granulocytaire afin de recommencer la dose originale de Peg-Intron.

La Dépression

Parallèlement à l'anémie, la dépression est un effet secondaire courant du traitement du VCH et peut, elle-même, être un symptôme de l'infection chronique au VCH. La dépression est souvent attribuée au traitement à l'interféron, bien que la ribavirine puisse aussi jouer un rôle. Plusieurs rapports ont documenté des taux élevés de dépression avant et pendant le traitement du VHC. Une étude de 1500 patients recevant le Medicaid (assurance santé étatique) en Californie faite par Jeffrey Markowitz et Elane Gutterman de 'Health Data Analytics' trouva qu'environ la moitié des patients ayant le diagnostic de VCH recevaient aussi un antidé-

pressant (résumé 981). Plus important encore, environ 85% de ces patients ont été traités pour dépression avant de recevoir le diagnostic de VCH. Ce groupe avait aussi une plus grande probabilité de recevoir le traitement à l'interféron après le diagnostic. Les auteurs avancent deux scénarios possibles : les personnes ayant tendance à avoir la dépression peuvent aussi avoir une tendance à l'infection VCH ou que le VCH, lui-même, contribue à la dépression.

Bien que ce ne soit pas une composante de l'étude Medicaid de la Californie, d'autres personnes ont évalué la probabilité de traiter la dépression chez les personnes ayant le VCH. Paul Kwo, de l'École de Médecine de l'Université d'Indiana, a examiné les différences potentielles ou biais existant entre les habitudes de prescription de médecins individuels; il a lié l'utilisation d'antidépresseur et l'expérience clinique au traitement VCH (résumé 1225). Il analysa les données de 792 personnes qui ont pris l'interféron standard et la ribavirine. Avant de commencer le traitement, 24% des patients avaient déjà pris des antidépresseurs, et une proportion importante du reste avait reçu des antidépresseurs pendant le cours du traitement. Sur les 84

investigateurs impliqués dans l'étude, ceux qui avaient préalablement traité 100 patients ou plus pour le VCH, avaient plus tendance à prescrire des antidépresseurs pendant le traitement.

La dépression peut être débilitante et même mettre la vie en danger. Un nombre de suicides quoique faible est troublant et a été rapporté dans les études du traitement du VCH. La dépression peut aussi affecter l'adhésion au traitement mais son impact sur l'efficacité de la thérapie est inconnu. Charles Raison, de l'Université Emory à Atlanta, a suivi 102 personnes sous traitement VCH et a observé que les patients qui ont plus de symptômes de dépression pendant le traitement avaient moins tendance à avoir une réponse soutenue au traitement (résumé 344). Par contre, une autre étude de Jennifer Moss à New York Presbyterian avec 55 volontaires recevant un traitement de Peg-Intron et de ribavirine révéla un lien entre la réponse au traitement et l'augmentation de la dépression (résumé 1206). Les auteurs ont spéculé qu'il y avait une connexion biologique entre la dépression liée au traitement et celle due à la réponse virologique.

La dépression peut être un problème particulier pour les personnes co-infectées au VIH, selon une suggestion de Kenneth Sherman de l'Université de Cincinnati: "Nous avons une étude financée par le NIH qui se penche sur ce problème. A mon sens, la dépression est plus courante avec la co-infection, mais les données n'ont toujours pas été entièrement analysées", déclara Sherman.

Prendre en charge la dépression est aussi un problème important pour le traitement du virus de l'hépatite C chez les personnes ayant un passé d'utilisation de drogues injectables, la plupart desquelles sont infectées par le VHC. Les taux de dépression et des autres types de maladies mentales dans ce groupe peuvent aller aussi haut que 50%. Marcus Schaefer, à l'Université Humboldt de Berlin, a traité 11 personnes du bras de contrôle n'ayant aucun passé de maladies psychiatriques et 25 patients sous méthadone avec interféron et la ribavirine (résumé 333). Quatorze participants sous méthadone ont commencé à prendre l'antidépresseur Citalopram (Celexa) deux semaines avant de commencer le traitement. Alors que l'incidence des épisodes de grande dépression était relativement élevée et semblable entre les groupes de contrôle et les patients sous méthadone qui n'ont pas reçu le Citalopram (55% et 64% respectivement), seulement 14% des patients sous méthadone prenant le citalopram ont expérimenté un épisode de grande dépression.

Une autre étude de la méthadone rapportée par Stefan Mauss du Centre pour le VIH et l'Hépatogastroentérologie de Düsseldorf, compara l'issue du traitement du VCH chez 50 personnes sous maintien de méthadone et un groupe de contrôle de 50 personnes n'ayant aucune histoire d'utilisation de drogues injectables ou de méthadone pendant les cinq dernières années ou plus (résumé 1218). Les taux de réponse soutenue n'étaient pas différents de manière significative entre les deux groupes (39% pour méthadone et 54% pour contrôle). Un plus grand nombre de patients sous méthadone ont abandonné dans les deux premiers mois du traitement (11 vs 2 contrôles), mais, 50% de ceux qui ont continué le traitement au-delà de cette période ont eu des réponses soutenues, en comparaison à 56% pour les contrôles.

En dépit de taux de réponse favorables et de la tolérabilité dans les études pilotes sur le traitement du VHC pour les patients sous méthadone, plusieurs personnes ayant une histoire d'abus de substances — particulièrement les utilisateurs actuels de drogues — ne reçoivent pas de traitement pour le VHC. En novembre, ce problème a été le point d'intérêt lors d'une rencontre commanditée par le NIDA (National Institute on Drug Abuse = Institut National pour l'Abus de la Drogue) et d'autres agences fédérales. Les chercheurs et les cliniciens ont présenté des données et des stratégies sur la prise en charge du VHC chez les utilisateurs de drogues, actuels ou passés. Ils ont porté l'emphase sur la faible incidence de la re-infection avec le VHC après traitement réussi, sur une relativement bonne adhésion au traitement et sur l'utilisation des antidépresseurs pour gérer les effets secondaires psychiatriques.

La rencontre était en partie une réponse à l'histoire d'exclusion du traitement du VHC pour les utilisateurs de substances. Un communiqué de consensus patronné par le NIH et publié en 1997 recommanda de ne pas traiter jusqu'à ce que la personne s'abstienne d'utiliser la drogue ou l'alcool pendant au moins un an, ceci dû aux inquiétudes sur l'adhésion et la réinfection causée par l'utilisation persistante de drogues injectables. En 2002, cette recommandation a été renversée par un nouveau communiqué de consensus qui recommanda que les utilisateurs de substances soient évalués sur une base individuelle, mais, les participants à la rencontre ont insisté sur le fait que la pratique clinique ne s'est pas mise en jour. "Pour quelle autre maladie est-ce que le groupe le plus probable à être infecté est aussi celui qu'on a moins de chances de traiter"? demanda Sharon Stancliff, de l'Institut du Sida du Département de la Santé de l'Etat de New York.

Entre temps, le nombre de personnes bénéficiant du traitement du VHC demeure relativement bas, à 100.000 par année, après les données des compagnies pharmaceutiques. Schering-Plough, le fabricant du Peg-Intron, a eu une érosion de sa part de marché par le Pegasys de Roche et aura probablement encore moins de profits après le lancement de la ribavirine générique dans les prochains mois. En réponse, Schering annonça les plans d'un essai clinique sur 2.880 personnes : cette étude appelée IDEAL va comparer le Peg-Intron au Pegasys quand chacun est combiné à la ribavirine et inclura les personnes ayant le VHC génotype 1. L'étude va aussi comparer une forte dose et une faible dose de Peg-Intron afin de remplir un engagement après que le FDA eut approuvé le médicament

Un Grand Besoin pour les Inhibiteurs Protéases

Indépendamment de l'issue de IDEAL, plusieurs personnes avec le VHC ajourneront le traitement jusqu'à ce que des médicaments plus efficaces et mieux tolérés deviennent disponibles. De tels traitements peuvent inclure les inhibiteurs de la protéase tant attendue pour le VHC. Contrairement à l'interféron et à la ribavirine, qui agissent à travers des circuits généraux de modulation immunitaire et antiviraux, cette nouvelle vague de médicaments visera spécifiquement le VHC. Comme les inhibiteurs de la protéase pour le VIH, les médicaments essaient de bloquer l'enzyme serine protéase du VHC qui joue un rôle crucial dans la réplication du VHC. "Le concept d'inhibiteurs de la serine protéase du VHC est très intéressant", après Sulkowski de Johns Hopkins.

Boehringer Ingelheim développa le premier inhibiteur de la protéase du VHC pour études chez l'homme, le BILN 2061 et rapporta qu'un traitement de deux jours peut réduire les charges virales du VHC de 100 à 1000 fois. La compagnie a, selon les rapports, arrêté le développement de ce médicament à cause de toxicité observée à forte dose chez les animaux. Toutefois, d'autres substances arrivent pour les essais cliniques. Schering-Plough a un inhibiteur de la protéase du VCH qui va être étudié chez l'homme et, au début de 2004, 'Vertex Pharmaceuticals' commencera des études de phase 1 pour son inhibiteur de la protéase VX-950. D'autres composés dont il a été question à la rencontre du AASLD visent d'autres aspects de la réplication du VCH.

Au moins initialement, les nouveaux médicaments seront très probablement ajoutés à l'interféron et à la



**Service d'Information
sur les Traitements**

Gretchen Schmelz
Directeur du Programme et Editeur

Daniel Raymond
Editeur Invité

Elizabeth Paukstis
Rédactrice de l'Annuaire des Traitements

Kristen Kresge
Journaliste Permanente

Olivia Weisser
Adjointe à la Rédaction

Bernard Boey
Webmestre / Directeur Artistique

Greg Dore
Howard Grossman
Consultants Médicaux

Raoul Norman-Tenazas
Yolande Hunter
Graphiques et Conception

Version Espagnole
Grupo de Trabajo sobre
Tratamientos de VIH (gTt)
Barcelone, Espagne

Version Française
Haïti Medical
Haitimedical.com
New Hartford, NY

Version Chinoise
President Translation
Service Group International

© 2004, Tous Droits Réservés
120 Wall Street, 13th Floor
New York, NY 10005-3908
Tel: 212-806-1600 • Fax: 212-806-1601
reporters@amfar.org

ribavirine, puisque les chercheurs s'attendent à ce que le VCH devienne rapidement résistant au VCH utilisé tout seul. Même avec les projections les plus optimistes, ces nouveaux traitements ne seront pas disponibles en clinique avant 2007, au mieux. Pour le moment, les chercheurs continuent à travailler à optimiser les résultats du traitement et à gérer les toxicités, alors que les personnes ayant chroniquement le VHC font face à de difficiles décisions de traitement.