

LA LETTRE DE



rsms.asso.fr

IMPRESSIONS SUR LA XIV^{ème} CONFERENCE SUR LES RETROVIRUS ET LES INFECTIONS OPPORTUNISTES

Cette année, c'est à Los Angeles que se tenait la CROI du 25 au 28 février 2007. Une grande place fut réservée aux stratégies de traitements dans les pays du sud et sur les complications des médicaments ; peu de grandes révélations sur les molécules mais des espoirs sur des nouvelles voies thérapeutiques.

* Le risque de **transmission mère-enfant** du VIH en Afrique est proche du taux rencontré dans les pays occidentaux. L'allaitement maternel sur les 18 à 24 mois qui suivent la naissance reste un facteur de contamination supplémentaire. Une étude montre qu'il y a **13%** de survie en plus des enfants grâce à l'allaitement maternel du fait d'une meilleure immunité et des moindres risques de malnutrition et de diarrhées des nourrissons, alors qu'on n'évite que **2%** de contaminations en utilisant l'allaitement artificiel, dans de plus ou moins bonnes conditions d'hygiène (les deux groupes ayant reçu la névirapine simple dose à la naissance) (H. COOVADIA, AFR. SUD).

Au Mozambique, sur 330 enfants il a été mis en évidence que lorsque le VIH est transmis sous névirapine monodose au moment de l'accouchement, cette transmission s'accompagne de mutations de résistances : 18 cas au total (dont 12/ 12 *in utero*) ; en association à l'AZT, le risque de transmission *in utero* diminue de 7,7% à 2,6%... A méditer dans les stratégies de traitement (M. MICEK, USA).

CROI 2007 LOS ANGELES

RESEAU DE SANTE MISTRAL



LES ACTIVITES DES RESEAUX

NUMERO 67 – MARS 2007

* **L'absence d'adhérence au traitement et le taux de CD4 bas < 200** sont les principaux facteurs associés à l'échec virologique selon une étude sur 12 mois réalisée en Côte d'Ivoire (247 patientes traitées d4T ou AZT + 3TC + NEV ou EFZ, qui avaient reçu au moment d'un accouchement antérieur AZT/3TC temps court associé ou non à NEV simple dose, AZT temps court ou NEV simple dose) 42 échecs sur 219 femmes. L'accompagnement au traitement est fondamental si l'on veut limiter les risques d'inefficacité des stratégies thérapeutiques adoptées pour les pays du sud à faibles ressources (F. DABIS, France).

* En Afrique du Sud (Kwa Zulu Natal) 3379 patients sous traitement ARV ont été évalués, 4% d'échecs virologiques, 83% des patients déclarent une bonne observance, le plus gros risque d'échec retrouvé est une infection opportuniste récente, il semble qu'il y ait plus de mutations de résistance dans le groupe AZT/3TC+NEV ou EFZ que sous d4T au lieu d'AZT (=TRIOMUNE très utilisé en Afrique), des stratégies de deuxième ligne sont en cours d'évaluation, **le coût des Inhibiteurs de Protéase est le principal obstacle à leur faible utilisation dans les pays du sud** (V. MARCONI, USA).

* L'utilisation large de TRIOMUNE générique de **D4T/3TC/NEV en monoprise**, dans les pays du sud mérite une attention particulière sur l'émergence de mutations : sur 346 patients suivis pendant 18 mois au Mali : 26 patients ont échappé, 11 sur les 22 étudiés présentaient des mutations liées à la névirapine, et une absence de TAMs

conférant une sensibilité conservée à l'AZT ou à la d4T (AG MARCELIN, SOLTHIS, France, Mali).

Au Zimbabwe où le sous-type C est prédominant l'émergence de mutations liées à la névirapine est importante dans une étude sur 87 patients dont 25% en échec virologique (J. LEDWABA, Afr. Sud).

Par contre l'étude **ANRS TRIVACAN** sur 824 patients en Afrique Sub-Saharienne montre un succès virologique de 85% à 6 mois et 4,2% de résistances virologiques (K103N, M184V) (ML CHAIX, France, Côte d'Ivoire).

* La place des **microbicides** reste difficile à préciser dans les stratégies de prévention, le CELLULOSE SULFATE a fait l'objet d'une présentation émouvante et très claire contre placebo s'appuyant sur les communautés au Bénin, Afrique du Sud, Ouganda et Inde, 1333 femmes enrôlées, 35 séroconversions dans 3 sites africains : arrêt prématuré de l'étude et retour de tous les produits demandés fin janvier 2007, les résultats complets seront connus fin 2007.

* Le **syndrome de restauration immunitaire** est causé par des réponses aberrantes de l'immunité lorsqu'on met sous traitement antirétroviral un patient victime d'une infection opportuniste récente (32% de décès en Afrique à 3 mois, dans 50% des cas en rapport avec une cryptococcose) il peut aussi y avoir des manifestations plus tardives jusqu'à 24 mois. Une meilleure compréhension de ce syndrome est importante afin d'améliorer les stratégies de prévention et de traitement (M. FRENCH, Australie).

* Les **complications cardiovasculaires** constituent une préoccupation légitime du fait du vieillissement de nos patients sous traitement : une chose est sûre l'évolution spontanée vers la maladie SIDA reste plus grave sans traitement que les complications à long terme qui sont associées aux toxicités des molécules. Après les résultats de **SMART** (5472 patients, 40% de fumeurs) qui indiquent que les arrêts séquentiels de traitement tendent à

augmenter les risques de complications cardiovasculaires, rénales et hépatiques, l'étude **FIRST** (cohorte de 197 patients sur 60 mois) montre que de laisser baisser trop bas le taux de CD4 avant de débiter un traitement anti-VIH est un facteur qui augmente le risque de maladies non opportunistes : cardiovasculaires, rénales, hépatiques et néoplasiques (J. BAKER, USA). Ce qui va à l'encontre de certaines idées reçues selon lesquelles il faut attendre le plus longtemps possible avant de traiter pour diminuer les toxicités des médicaments...

L'élévation du LDL Cholestérol est un cofacteur important dans les maladies cardiovasculaires, l'utilisation de certaines statines n'est pas recommandée, l'association statine + ézétimibe est également utilisée, mais c'est la première fois qu'un étude (modeste sur 48 patients) montre que l'ézétimibe employée seule chez les patients VIH+ sous traitement ARV permet une baisse de 12% du LDL (D. WOHL, USA). A noter qu'une association fixe existe (ézétimibe + simvastatine) mais qu'elle n'est pas recommandée dans la plupart des cas chez les patients VIH+ traités par ARV.

* Le traitement de la **lipoatrophie faciale** par l'Acide Poly-L-Lactique a fait l'objet d'une présentation australienne sur 101 patients, objectivement les effets paraissent modestes, mais la perception est meilleure par les patients que par les cliniciens (controverses sur la technique d'injections) (D. CAREY)

La monothérapie par Lopinavir/rit. semble moins induire de lipoatrophie que la trithérapie AZT/3TC/EFZ dans une étude menée sur 155 patients naïfs de traitement sur 96 semaines (DW CAMERON, Espagne., Canada).

* Un **analogue synthétique de l'hormone de croissance** TH 9507 a été évalué avec succès et une bonne tolérance sur 412 patients en double aveugle contre placebo (2mg sous-cutané, 1 fois par jour), il diminue la graisse viscérale induite par les

traitements anti-VIH. (J. FALUTZ, USA, Canada).

La prévalence de **l'ostéopénie** chez les patients VIH+ est importante, une étude sur 152 femmes (28 VIH+ de petit poids, 124 VIH+ de poids normal, 100 VIH- de poids normal et en bonne santé) montre de façon significative : une baisse de la densité osseuse chez les femmes VIH+ en association avec un petit poids, la réduction de la masse maigre, les taux bas d'androgènes et les anomalies menstruelles (S. DOLAN, USA).

Une cohorte américaine de 562 patients HIV+/cas témoins appariés a été étudiée : ostéopénie 47%, ostéoporose 11%, la baisse de la densité osseuse est associée à l'âge, le sexe masculin, le chômage, un index de masse corporel bas, l'augmentation de la graisse viscérale, le délai depuis la séropositivité et l'utilisation de la stavudine. Pour l'ostéoporose s'ajoutent les non caucasiens, le tabagisme...

L'utilisation des biphosphonates n'est pas encore validée dans cette indication, l'alendronate a été évaluée chez 82 patients contre placebo, sur 48 semaines en association au calcium et à la vitamine D, une amélioration significative ($p < 0,0006$) a été constatée dans le bras alendronate quel que soit le traitement ARV associé et sans toxicité notable (G. McCOMSEY, USA).

* Une petite étude bien documentée rappelle que le ténofovir n'est pas recommandé chez l'enfant et qu'il entraîne une baisse de la densité osseuse dans une période essentielle de la croissance (J PURDY, USA).

* Malgré la contre-indication que constitue l'utilisation de l'efavirenz pendant la grossesse, 38 femmes thaïlandaises ont mis au monde des enfants ne présentant aucune malformation congénitale (ouf !) cette option thérapeutique pendant le 3^{ème} trimestre reste à évaluer (N PHANUPHAK, THAÏLANDE).

* **COINFECTIONS** : les premiers cas de transmission sexuelle du **VHC** dans la communauté homosexuelle par l'utilisation des sextoys et du fisting ont été mis en évidence en 1990, une cohorte

observationnelle s'est mise en place à Brighton (GB) : 3907 homosexuels VHC-suivis entre 2000 et 2006 : 25 séroconversions VHC+ avec un taux de prévalence augmentant de façon régulière de 2001 à 2006, risque relatif de 1,59 à 2,25 (+ 59%/an). Malgré le grand nombre, l'étude est peu documentée sur les risques associés et sur les souches de VHC transmises (génotype 1 majoritaire) (M. FISHER).

* La **vaccination contre le VHB** est un enjeu majeur, la réponse immune est moindre chez les patients VIH+, la coinfection VIH/VHB expose à plus de complications à long terme que le VHB seul, de nouvelles stratégies de vaccination (double dose, adjuvants...) sont à évaluer, le CpG 7909 ou placebo associé à une double dose vaccinale (J0, S4, S8) a été utilisé avec succès et confère une meilleure protection à 60 mois ($p = 0,004$), à noter une douleur au point d'injection ($p = 0,003$) pendant les 3 jours qui suivent l'injection S/C (COOPER, USA).

* Une étude **indépendante de l'industrie** remet en question l'AMM américaine qui recommande l'utilisation de l'entécavir même en monothérapie chez les patients coinfectés VIH/VHB qui ne requièrent pas de traitement anti-VIH, nous rappelant que le VHB mute lui aussi sous monothérapie... (C. THIO, USA).

* Le ténofovir a été évalué sur son efficacité et sa tolérance à 96 semaines dans les études 903 et 934 dans la **population noire** américaine (TDF=125, d4T ou AZT= 103 associé à 3TC ou FTC + EFZ) les résultats restent en faveur du ténofovir tant sur les performances immunovirologiques que sur la tolérance (J. GALLANT, USA).

* Plus d'échecs virologiques avec l'association 3TC/TENOF/NEV monoprise que dans le groupe AZT/3TC/NEVIRAPINE biprise dans une étude sur 71 patients qui a été suspendue prématurément (D. REY, France).

* Au niveau pharmacologique, il semblerait que le TMC 125 (non-nuc. en ATU) soit utilisable avec la plupart des IP boostés et le TDF (T. KATUDA, Labo. Tibotec),

l'AFSSAPS en tiendra-t-elle compte dans nos demandes ?

* **NOUVELLES MOLECULES** : Alors que 2006 avait déjà donné de bons signaux avec le TMC 114 (anti-protéase), le TMC 125 (non-nuc), le MK 0518 (anti-intégrase) se profilent déjà des éventuels successeurs, TMC 278 (non-nuc), MK 2048 et GS 9137 (anti-intégrases) AMD 3100, AMD 070 (inhib. CXCR4).

Les « vedettes de la CROI » furent MK 0518 à 16 semaines, et MARAVIROC (anti-CCR5) à 24 semaines, avec des présentations d'études sur le modèle des essais TORO, RESIST, POWER qui avaient fait le succès du T20, du tipranavir et du TMC 114...

Dans ces études, chez des patients prétraités, le traitement optimisé a été évalué à chacune de ces deux nouvelles molécules, montrant des baisses de charge virale et des remontées significatives des taux de CD4 (MOTIVATE 1 et 2, 1500 pts, 24 semaines, - 2log, +100 CD4, soit 50% mieux que le bras optimisé pour maraviroc) (BENCHMRK 1 et 2, 700 pts, 16 semaines, - 2 log, + 100 CD4, avec de meilleurs résultats en association au darunavir pour le raltegravir = MK 0518).

L'inhibition du CCR5 et du CXCR4 reste complexe, on a peu de données sur les résistances croisées et sur les toxicités à moyen ou long terme. (D. KURITZES, USA).

La place de ces nouvelles molécules dans nos stratégies (des pays riches) reste à définir, elles représentent en tout cas beaucoup d'espoir pour les patients.

Voilà donc « à chaud » les impressions de la conférence.

Une soirée post-CROI très attendue aura lieu le mardi 20 mars à partir de 20 heures au NOVOTEL VIEUX-PORT qui couvrira tous les aspects de façon plus exhaustive.

Pour RSMS,
Patrick PHILIBERT



XIème CROI LOS ANGELES 2007

DATES DE REUNION

RSMS

**AG DE RSMS
MARDI 27 MARS 2007
« La Nouvelle Cantine »
rue Glandeves**

**ACCES AUX ANTIRETROVIRAUX
EXEMPLE DU MALI
MARDI 3 AVRIL 2007
NOVOTEL VIEUX-PORT**

LE MEILLEUR DE LA CROI

GILEAD

**MARDI 20 MARS 2007
NOVOTEL VIEUX-PORT**

ASLP

**GESTION DE LA CIRRHOSE
VIH/VHB VIH/VHC
JEUDI 29 MARS 2007
HOPITAL SAINT JOSEPH**

RSMS

**95 RUE DE LA LOUBIERE
13005 MARSEILLE
04 91 92 74 84
ecrire@rsms.asso.fr**