

Constats

Aujourd'hui, 2 millions de cas de sida ont été déclarés à l'OMS. Il y aurait actuellement 10 à 12 millions de patients séropositifs de par le monde; l'OMS prévoit qu'en l'an 2000, 30 à 40 millions d'individus auront été infectés par le virus. La France compte plus du quart des cas de sida déclarés en Europe. Les dépenses consacrées à la prise en charge médicale du sida représentent dans notre pays près de 4 milliards de francs.

L'Expertise collective s'est attachée à faire le point sur trois dimensions du problème médical posé par le sida : les aspects pathologiques de l'infection par le VIH et la morbidité induite, à savoir les maladies opportunistes et la dénutrition (chapitres 4 à 8); les traitements actuels et leurs limites (chapitres 9 à 14); enfin, les pistes de recherche et de développement de nouvelles thérapeutiques (chapitres 15 à 20). Cette démarche présentait l'avantage de tenir compte de l'histoire naturelle particulière de cette maladie (pathologies nombreuses, séquentielles, entraînant une polychimiothérapie) pour envisager la conception de nouvelles approches thérapeutiques. Le groupe a choisi de ne pas aborder les domaines de l'immunothérapie et de la stratégie vaccinale.

Le groupe d'experts a souhaité souligner un certain nombre de points représentatifs de la réflexion menée.

- L'infection à VIH est avant tout une maladie virale, chronique et active, et la baisse des lymphocytes CD4 en est une des conséquences directes.
- Le virus se réplique de façon persistante, principalement dans les cellules lymphoïdes des ganglions lymphatiques et autres organes lymphoïdes ou tissus contenant des cellules de type macrophagique. Il infecte également le système nerveux, les nerfs périphériques et les cellules intestinales.
- Il n'existe pas de véritable modèle animal spécifique du sida humain. Les animaux infectés par des lentivirus sont néanmoins des modèles précieux pour l'étude de l'infection par le VIH.
- Le spectre des maladies opportunistes s'élargit avec l'allongement de la survie. Des pathologies particulières sont devenues plus fréquentes, comme l'infection par le cytomegalovirus et les infections par les mycobactéries atypiques.
- La dénutrition est une cause importante de morbidité et de mortalité et reste insuffisamment prise en compte.
- Les antirétroviraux sont insuffisants, en nombre et en qualité. Seuls trois analogues de nucléosides (AZT, ddI, ddC) disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Un petit nombre d'autres médicaments (D4T, 3TC et trois anti-protéases) peuvent être obtenus hors AMM (protocoles thérapeutiques et compassionnels) et devraient très vite être largement diffusés. Le développement de résistances du VIH à ces molécules

modifie la stratégie thérapeutique, justifiant le recours à différentes associations de ces médicaments. L'année 1995 a été marquée par des progrès thérapeutiques importants, en particulier avec les bithérapies, qui ouvrent une voie prometteuse à l'utilisation de polythérapies antirétrovirales (en particulier de trithérapies associant un antiprotéase).

- Les maladies opportunistes posent des problèmes thérapeutiques à la fois sur les plans curatif et prophylactique. Pour certaines pathologies chroniques, répétitives et invalidantes comme par exemple les cryptosporidioses, il n'existe aucun traitement efficace. Envisageables pour certaines pathologies (cytomegalovirus, par exemple), les traitements prophylactiques posent parfois le problème de l'identification préalable des groupes les plus à risque, en raison des effets secondaires des traitements et du taux parfois modéré de protection. Compte tenu des progrès thérapeutiques réalisés ou prévisibles dans le domaine de l'infection par le VIH, le groupe a conscience qu'il est difficile de prévoir la place que tiendront à l'avenir les maladies opportunistes.
- Les malades sont soumis à des traitements nombreux et prolongés, en raison du caractère polypathologique de la maladie et de l'allongement de leur durée de vie. Cet état de fait entraîne des problèmes d'observance des traitements.
- La qualité de vie des patients n'est pas toujours considérée dans leur prise en charge médicale, alors qu'elle est gravement affectée à la fois par les pathologies induites du sida et par les contraintes liées au suivi de traitements prolongés et nombreux.

Sur le plan fondamental, des connaissances restent à acquérir sur:

- certaines phases de la réplication du VIH;
- la structure et la fonction de plusieurs protéines régulatrices du VIH;
- les protéines cellulaires partenaires des protéines du VIH;
- la nature des cellules cibles de l'infection par le VIH au niveau des ganglions lymphatiques et du système nerveux central;
- l'interaction de ces cellules et les conséquences fonctionnelles de la destruction des organes lymphoïdes périphériques;
- le mécanisme exact de la destruction des lymphocytes CD4;
- la manière dont le virus pénètre dans le système nerveux;
- les liens réciproques entre le syndrome de dénutrition et l'immunodéficience, ainsi que les mécanismes moléculaires de la dénutrition;
- les méthodes pour étudier dans des modèles expérimentaux, in vitro et in vivo, les mécanismes infectieux des agents responsables de certaines maladies opportunistes (cytomegalovirus, microsporidies, cryptosporidies ...);

- les mécanismes de développement de résistance des micro-organismes vis-à-vis des médicaments.

Sur le plan thérapeutique, des progrès sont à réaliser pour:

- augmenter le nombre de molécules antirétrovirales agissant à des niveaux différents du cycle de réplication, pour lutter contre l'efficacité insuffisante des molécules actuelles et compenser les résistances induites qui limitent la durée d'efficacité des traitements;
- développer des prophylaxies plus efficaces et mieux tolérées communes à plusieurs pathogènes;
- promouvoir de nouvelles modalités de protocoles thérapeutiques (incluant en particulier la mesure de la charge virale plasmatique);
- améliorer les modalités d'interventions nutritionnelles, psychologiques, psychothérapeutiques et d'accompagnement social visant à soutenir les malades.

Recommandations

Conformément à l'objectif de l'expertise et sur la base des connaissances analysées, le groupe d'experts a sélectionné, parmi les pistes de recherche et de développement qui sont présentées dans les chapitres précédents, celles qu'il semble prioritaire d'explorer pour aboutir à de nouveaux traitements ou à l'amélioration des traitements actuels.

Développer des modèles expérimentaux pour ouvrir la voie à la recherche de nouvelles thérapeutiques

- Toutes les recherches actuellement engagées sur le VIH sont importantes pour identifier de nouvelles cibles pharmacologiques. La recherche de molécules actives sur ces cibles suppose la mise au point de modèles expérimentaux in vitro et in vivo pour tester leur efficacité. Les modèles animaux de l'infection par le VIH mériteraient probablement d'être mieux utilisés dans une optique thérapeutique.
- Parmi les nombreuses pistes de recherche concernant les pathologies opportunistes, la recherche de modèles expérimentaux, in vitro et in vivo, pour les microsporidioses et, les cryptosporidioses, qui provoquent des diarrhées chroniques et invalidantes résistantes aux médicaments classiques constitue aujourd'hui un axe prioritaire.
- Un modèle d'étude in vitro du cycle réplcatif du cytomegalovirus permettrait d'identifier les cibles potentielles de nouvelles molécules antivirales,

le cytomegalovirus provoquant une infection majeure par sa fréquence croissante et les risques de cécité et de létalité qu'elle entraîne.

- La multiplicité des prises médicamenteuses constitue un réel handicap pour le patient. La recherche de médicaments actifs sur plusieurs pathogènes présente donc un grand intérêt. Aussi, le développement de modèles de co-infection, comme par exemple toxoplasmose/mycobactériose, toxoplasmose/pneumocystose, permettrait d'étudier les interrelations entre pathogènes et de tester la sensibilité des différents micro-organismes à une même molécule.

- Plusieurs objectifs de recherche transversale s'appuient sur la mise en évidence récente, chez les bactéries et les parasites, de voies métaboliques spécifiques. L'étude de métabolismes communs à plusieurs pathogènes -métabolisme phospholipidique, enzymes du stress oxydatif... - pourrait permettre de découvrir des molécules capables d'interférer avec ces voies de synthèse.

Organiser le criblage des banques de molécules disponibles ou à synthétiser

- Le développement de nouvelles molécules dirigées contre l'infection par le VIH exige la mise au point de techniques de criblage hautement performantes. D'une façon générale, la coopération des équipes françaises travaillant sur les différentes protéines virales du VIH doit permettre la définition de tests de criblage appropriés et efficaces.

- Le criblage systématique de banques de molécules pré-existantes dans l'industrie demande la mise en commun et la standardisation de ces tests performants.

- La chimie combinatoire et la production de molécules aléatoires de type biologique doivent servir à produire de nouvelles banques de molécules.

Le dessin moléculaire est surtout utilisé lorsque la structure tridimensionnelle du site actif d'une protéine virale est connue, afin de produire une famille de molécules inhibitrices qui seront testées pour leur efficacité. Cependant à partir d'une molécule issue d'un premier criblage systématique, le dessin moléculaire peut également constituer une étape complémentaire destinée à générer une famille de molécules dérivées plus efficaces.

- Le criblage peut être utilisé lorsque des tests fiables existent. Il doit s'appliquer en priorité à la recherche d'inhibiteurs des protéines virales dont la fonction est connue - protéase, intégrase, Ncp7, Tat, Rev.

- Le criblage doit également concerner la recherche de médicaments actifs sur plusieurs agents pathogènes responsables de maladies opportunistes fréquentes, afin de diminuer les prises médicamenteuses des patients, en particulier pendant les épisodes infectieux. Ceci doit concerner la

recherche d'antiviraux agissant à la fois sur le cytomegalovirus et le VIH et la recherche de médicaments actifs contre plusieurs agents responsables de maladies opportunistes fréquentes (mycoses, parasitoses, bactérioses).

Améliorer la qualité des molécules

- Certaines molécules antirétrovirales commercialisées, en particulier les analogues de nucléosides, sont des prodrogues dont on doit chercher à augmenter l'efficacité et réduire la toxicité par des procédés plus ou moins complexes (vectorisation, addition de fonction lipophile, pharmacomodulation génétiquement contrôlée...).
- La surcharge thérapeutique à laquelle sont soumis les patients nécessite que davantage d'efforts soient consacrés à la galénique et aux propriétés organoleptiques des médicaments. Ainsi, la recherche de topiques antifongiques de meilleure qualité mériterait d'être encouragée.
- Le développement de stimulants de l'appétit, comme les molécules orexigènes, et l'amélioration des propriétés organoleptiques des suppléments nutritifs constituent deux aspects importants d'une meilleure prise en charge de la dénutrition.

La mise en synergie du savoir-faire industriel et des compétences disponibles dans le domaine de la chimie devrait permettre de mener à bien ces perfectionnements.

Adapter la recherche thérapeutique

Pour ne pas perdre le bénéfice des efforts considérables développés en amont, la recherche clinique doit s'adapter au contexte évolutif particulier de l'affection à VIH.

La multiplication des traitements antiviraux en cours d'investigation conduisent à augmenter le nombre des essais thérapeutiques. Il est probable que cette augmentation concernera également le traitement des affections associées, y compris le traitement de la dénutrition et la prise en charge psychothérapeutique visant à améliorer la qualité de vie des patients.

Sur le plan de l'organisation, cette multiplication des protocoles de complexité croissante exige un plus grand nombre d'investigateurs formés à cette activité. Il est nécessaire de créer une discipline nouvelle (méthodologie des essais thérapeutiques) en milieu hospitalier, d'autant que l'essai thérapeutique est la recherche clinique essentielle des décennies à venir.

Le groupe d'experts recommande que, dans une prochaine étape, soient définies de nouvelles modalités opérationnelles recenser les compétences

de la recherche publique et privée en matière de modèles expérimentaux, créer les conditions d'une étroite coopération entre recherche publique et industrielle pour la mise en œuvre d'une stratégie optimisée de criblage et inciter les divers acteurs à promouvoir l'amélioration des médicaments existants.

Depuis plusieurs années, l'ANRS coordonne divers programmes de recherche thérapeutique d'amont concernant les thématiques évoquées dans ce document (AC4, ACI4, infections opportunistes) et soutient un grand nombre d'essais thérapeutiques rapportés dans les tableaux suivants.