- fatigue modérée et difficulté à s'endormir – une personne
- diarrhée modérée – une personne

Chez deux participants, les taux d'enzymes pancréatiques étaient gravement élevés; il n'est pas encore certain que cet effet soit dû à l'exposition au '572. Il reste qu'aucune complication sérieuse ou potentiellement mortelle ne s'est produite après l'exposition au '572.

Il faudra connaître les résultats à long terme de l'étude Viking pour évaluer les bienfaits du '572 chez les personnes ayant acquis une résistance au raltégravir.

RÉFÉRENCE :

Eron J, Durant J, Poizot-Martin I, et al. Activity of a next generation integrase inhibitor (INI), S/GSK1349572, in subjects with HIV exhibiting raltegravir resistance: initial results of VIKING study (ING112961). In: Program and abstracts of the *18th International Conference on AIDS*, 18–23 July 2010, Vienna, Austria. Abstract MOAB0105.

D. Le '572 unique quotidien pour un premier traitement contre le VIH

Le '572, un inhibiteur de l'intégrase expérimental, se prend une seule fois par jour et n'a pas besoin d'être potentialisé par le ritonavir (Norvir) ou tout autre médicament. Le '572 est à l'étude chez quelques centaines de personnes pour en déterminer l'efficacité dans le cadre d'un premier traitement contre le VIH. Les résultats préliminaires de l'essai Spring sont très prometteurs.

Détails de l'étude

Les participants recrutés pour l'étude Spring ont été affectés au hasard à quatre groupes pour recevoir soit une de trois doses de '572 (10 mg, 25 mg ou 50 mg), une fois par jour, soit de l'efavirenz 600 mg, une fois par jour. Tous les participants recevaient également deux analogues nucléosidiques. De conception complexe, l'étude Spring aura une durée minimale prévue de 48 semaines. Jusqu'à présent, seules les données portant sur les 16 premières semaines ont été publiées.

Le profil moyen des 205 volontaires recrutés au début de l'étude était le suivant :

- 14 % de femmes, 86 % d'hommes
- âge – 37 ans

- compte de CD4+ – 324 cellules
- charge virale – 29 000 copies/ml
- 21 % des participants avaient une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml
- 67 % des participants prenaient une combinaison de ténofovir et de FTC (Truvada)
- 33 % des participants prenaient une combinaison d'abacavir et de 3TC (Kivexa)

Résultats — 16 semaines plus tard

Toutes les doses de '572 ont donné de bons résultats, notamment une suppression plus rapide de la charge virale qu'avec l'efavirenz. Cela n'a rien de surprenant, vu que les inhibiteurs de l'intégrase suppriment rapidement les niveaux de VIH.

À la 16^e semaine, les participants de chaque groupe recevant du '572 avaient une charge virale sous la barre des 50 copies/ml dans les proportions suivantes :

- 10 mg – 96 %
- 25 mg – 92 %
- 50 mg – 90 %

Ces différences ne sont pas significatives du point de vue statistique.

Chez les participants recevant de l'efavirenz, la charge virale se situait à moins de 50 copies/ml chez 60 % des personnes à la 16^e semaine de l'étude. Cette différence est significative du point de vue statistique.

L'incapacité de l'efavirenz à rendre la charge virale indétectable dès la 16^e semaine tient partiellement au fait que le VIH n'était pas supprimé chez 30 % des personnes recevant ce médicament. Par contre, le '572 n'avait pas réussi à supprimer la charge virale de seulement 10 % des participants après 16 semaines de traitement.

L'absence de suppression virologique se répartissait comme suit selon la combinaison d'analogues nucléosidiques utilisée :

- Truvada + '572 – 3 personnes
- Truvada + efavirenz – 11 personnes
- Kivexa + '572 – 4 personnes
- Kivexa + efavirenz – 4 personnes

Changements dans les comptes de CD4+

De façon générale, les augmentations du compte de CD4 + étaient plus impressionnantes après 16 semaines chez les participants recevant du '572, comparativement au groupe efavirenz. L'analyse

combinée des différentes doses de '572 a donné le résultat suivant :

- '572 – 165 cellules CD4+ additionnelles
- efavirenz – 116 cellules CD4+ additionnelles

Effets secondaires

Environ 8 % des participants recevant de l'efavirenz ont quitté l'étude à cause d'effets secondaires graves, comparativement à seulement 2 % des personnes des trois groupes '572.

Les effets secondaires suivants, qualifiés de modérés, ont été signalés par l'ensemble des utilisateurs du '572, dans les proportions indiquées :

- troubles gastrointestinaux – 2 %
- troubles psychiatriques – 0 %
- problèmes cutanés – 0 %
- effets secondaires généraux – 1 %

Et chez les participants recevant de l'efavirenz :

- troubles gastrointestinaux – 4 %
- troubles psychiatriques – 6 %
- problèmes cutanés – 4 %
- effets secondaires généraux – 2 %

Alors qu'aucun effet secondaire grave n'a été signalé par les participants du groupe '572, une personne recevant de l'efavirenz a tenté de se suicider.

Une personne a quitté prématurément l'étude à cause d'une indigestion causée par le '572. Quatre autres personnes ont quitté prématurément l'étude à cause d'effets secondaires liés à l'efavirenz :

- tentative de suicide
- rêves anormaux
- intolérance au médicament
- hypersensibilité

Rappelons que l'augmentation du taux de mauvais cholestérol (LDL-c) est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires. Dans cette étude, on a observé les augmentations suivantes du taux de LDL-c, selon le médicament utilisé :

- '572 : +0,066 mmol/l
- efavirenz : +0,436 mmol/l

En résumé, toutes les doses de '572 ont fait preuve d'une puissante activité anti-VIH, supprimant la charge virale jusqu'à un niveau indétectable plus rapidement que l'efavirenz. La dose unique quotidienne

de 50 mg a été choisie pour l'étude de phase III sur le '572, soit l'étape finale des essais cliniques d'envergure avant l'approbation par les agences de réglementation.

RÉFÉRENCE :

Arribas J, Lazzarin A, Raffi F, et al. Once-daily S/GSK1349572 as part of combination therapy in antiretroviral naïve adults: rapid and potent antiviral responses in the interim 16-week analysis from SPRING-1 (ING112276). In: Program and abstracts of the *18th International Conference on AIDS*, 18–23 July 2010, Vienna, Austria. Abstract THLBB205.

E. La rilpivirine contre l'efavirenz

La rilpivirine, également appelé TMC278, est un médicament anti-VIH qui s'apparente sur le plan chimique à la classe des analogues non nucléosidiques, qui compte l'efavirenz (Sustiva et dans Atripla), la névirapine (Viramune) et l'étravirine (Intelence).

On étudie la rilpivirine pour déterminer si elle convient aux combinaisons de première intention contre l'infection au VIH; les combinaisons comportant ce nouveau médicament sont souvent comparées à celles à base d'efavirenz. Contrairement à celui-ci, la rilpivirine ne semble pas causer d'anomalies congénitales lors des expériences sur des animaux. De plus, la rilpivirine demeure plus longtemps dans le sang, sa demi-vie étant de 45 heures, ce qui veut dire qu'on peut la prendre une seule fois par jour. Dans le cadre d'études de faible envergure et de courte durée, la rilpivirine, à raison de 25 mg par jour, a fait preuve d'une efficacité comparable à celle de l'efavirenz tout en étant mieux tolérée.

Des chercheurs ont récemment combiné les résultats de deux essais comparatifs d'envergure – les études Echo et Thrive – qui avaient mis la rilpivirine à l'épreuve contre l'efavirenz. L'analyse de ces deux études laisse croire que, dans l'ensemble, les combinaisons à base de rilpivirine valent plus ou moins celles comportant de l'efavirenz. On doit souligner, cependant, que les résultats de chaque essai diffèrent quelque peu et méritent d'être examinés de plus près.

Détails de l'étude

Lors de l'essai Echo, 690 personnes séropositives qui n'avaient jamais reçu de traitement anti-VIH