

VIH - MULTITHERAPIES

Traitement de sauvetage en situation d'échec thérapeutique

Jean-Luc Meynard

Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Saint-Antoine (Paris)

Efficacy of a five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz in patients who failed on a conventional triple-drug regimen : phenotypic resistance to protease inhibitors predicts outcome of therapy
Piketty C., Race E., Castiel P., Belec L., Peytavin G., Si-Mohamed A., Gonzalez-Canali G., Weiss L., Clavel F., Kazatchkine M.
AIDS, 1999, 13, F71-F77

Efficacy of salvage therapy containing ritonavir and saquinavir after failure of single protease inhibitor-containing regimens
Hall C.S., Raines C.P., Barnett S.H., Moore R.D., Gallant J.E.
AIDS, 1999, 13, 1207-12

Novel four-drug salvage treatment regimens after failure of a HIV-1 protease inhibitor-containing regimen: antiviral activity and correlation of baseline phenotypic drug susceptibility with virologic outcome
Deeks S.G., Hellmann N.S., Grant R.M., Parkin N.T., Petropoulos C.J., Becker M., Symonds W., Chesney M., Volberding P.A.
The Journal of Infectious Diseases, 1999, 179, 1375-81

Trois études récemment publiées permettent d'évaluer l'apport des analogues non nucléosidiques lors des traitements de sauvetage, les facteurs prédictifs de réponse à l'association ritonavir/saquinavir et l'intérêt potentiel des tests de résistance dans les situations d'échec thérapeutique.

L'introduction large de multithérapies incluant un inhibiteur de protéase a entraîné une diminution très significative des complications favorisées par l'infection par le VIH. Ce bénéfice est en grande partie lié à une diminution très significative de la réplication virale et une restauration immunitaire quantitative et qualitative.

Néanmoins, du fait des difficultés de prises au quotidien de traitements souvent assez contraignants, de leurs effets indésirables, d'interactions pharmacologiques, de résistances croisées à l'intérieur d'une classe médicamenteuse, de nombreux patients sont en échec thérapeutique. La persistance de la réplication virale quelle qu'en soit la cause initiale se traduit par l'accumulation de mutations associées à la résistance de différentes molécules, rendant les possibilités de succès thérapeutique souvent aléatoires.

Trois études récemment publiées permettent d'évaluer l'apport des analogues non nucléosidiques lors des traitements de sauvetage, les facteurs prédictifs de réponse à l'association ritonavir/saquinavir- et l'intérêt potentiel des tests de résistance dans ces situations.

Dans la première étude de Deeks et coll., 20 patients ont été suivis pendant 24 semaines de manière prospective au cours d'une étude pilote visant à évaluer l'intérêt de l'introduction d'un analogue nucléosidique en l'occurrence, la névirapine chez des patients en échec d'une trithérapie comportant deux analogues nucléosidiques associés à l'indinavir ou au ritonavir. Pour être inclus, les patients devaient être naïfs de nelfinavir, saquinavir, abacavir et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Les 10 premiers patients inclus ont reçu l'association nelfinavir (1 250 mg x 2/j), saquinavir " Soft gel " (1 200 mg x 2/j), abacavir (300 mg x 2/j) et un autre analogue nucléosidique, si possible jamais utilisé.

Le deuxième groupe de 10 patients a reçu nelfinavir, saquinavir, abacavir et viramune. Une étude de la résistance génotypique et phénotypique (RVA-VIROLOGIC) a été réalisée rétrospectivement en aveugle.

A l'inclusion, les deux groupes de patients sont comparables en termes de durée d'exposition à l'indinavir, au ritonavir (17,8 et 16,6 mois), pour la valeur médiane de la charge virale (4,5 et 4,24 log copies/ml), et les CD4 (293 et 288/mm³).

Sur les 16 patients analysés à S24, on observe une réduction médiane de la charge virale, de 0,39 log dans le groupe inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et de 2,67 log chez les patients ayant reçu la névirapine (p = 0,02). Il existe également un bénéfice significatif dans le groupe

névirapine lorsque l'on s'intéresse au nombre de patients ayant une charge virale < 500 copies (1/7 *versus* 7/9) mais pas pour le seuil à 50 copies (1/7 *versus* 5/9).

Il n'est pas retrouvé de corrélation entre la réponse virologique et le nombre de mutations primaires de résistance présentes à l'inclusion.

Par contre, la variation médiane de la charge virale est de 0,35 log chez les patients dont le phénotype à l'inclusion montrait 0 à 1 drogue sensible *versus* 2,24 log en cas de 2 à 3 drogues sensibles.

Du fait de son faible effectif, cette étude ne permet pas de tirer de conclusions définitives. L'absence de randomisation est également un biais important. Néanmoins, elle souligne deux points importants.

Bien que l'on ne connaisse pas la durée préalable d'exposition aux analogues nucléosidiques, l'introduction de deux nouveaux analogues nucléosidiques et du saquinavir ne s'accompagne pas d'une baisse très significative de la charge virale. Ceci est dû en partie à la fréquence des résistances croisées entre les différentes molécules d'une même classe. L'introduction d'une nouvelle classe thérapeutique se solde incontestablement par un bénéfice significatif. Le deuxième point important est le caractère semblant plus prédictif du phénotype par rapport au génotype qui reste bien entendu à évaluer au cours d'études prospectives.

La deuxième étude de l'équipe de J.-E. Gallant a évalué l'efficacité de l'association ritonavir, saquinavir, après échec d'un traitement comportant l'indinavir ou le nelfinavir. L'objectif de cette étude rétrospective ayant inclus 29 patients est également de mettre en évidence des facteurs associés au succès de cette thérapeutique. Tous ces patients étaient naïfs de ritonavir et de saquinavir et ont reçu cette association à la posologie de 400 mg x 2/jour, pour chacune des deux drogues. Les autres molécules reçues par les patients ont été modifiées (sauf pour 5 d'entre eux) et la névirapine a été utilisée chez 9 d'entre eux.

Chez les 23 patients en échec d'indinavir, 13 (56,5 %) étaient répondeurs (charge virale < 400 copies/ml) à S16. La durée préalable de traitement par indinavir n'est pas différente chez les répondeurs et les non répondeurs (38 et 37 semaines). La charge virale au moment du switch était respectivement à 3,8 Iog copies/ml chez les répondeurs et 4,405 chez les non répondeurs ($p = 0,04$). Chez les 6 patients en échec de nelfinavir, 4 ont répondu à l'association ritonavir-saquinavir. Aucun facteur prédictif n'a pu être mis en évidence. Cette étude présente un certain nombre de limites. Son caractère rétrospectif, les faibles effectifs et l'absence de données sur la résistance phénotypique

ou génotypique sont autant de points négatifs.

Elle suggère qu'après échec d'une première ligne d'inhibiteur de protéase (IP) (indinavir ou nelfinavir), il est possible d'obtenir une réponse significative, à condition que le niveau de charge virale soit relativement faible (3,8 log). Par ailleurs, il est évident que l'apport d'une nouvelle classe (9 patients ont reçu de la névirapine) explique en partie que les résultats de cette étude soient supérieurs à ceux habituellement rapportés.

Le troisième article évalue l'intérêt d'une pentathérapie comportant ritonavir+saquinavir+efavirenz et deux analogues nucléosidiques. Tous les patients sont naïfs d'efavirenz (et de INNTI) et de saquinavir.

Outre l'évaluation de l'efficacité de ce régime thérapeutique, cette étude a également évalué de manière rétrospective la corrélation entre la résistance phénotypique, génotypique et l'efficacité thérapeutique. Une étude pharmacologique (pic et résiduel des concentrations de saquinavir) a également été pratiquée.

A l'inclusion, les 32 patients avaient un chiffre de CD4 médian à 258/mm³ et une charge virale à 4,31 log/ml. Les 2/3 des patients étaient en échec d'indinavir (durée médiane d'exposition : 9 mois), et 30/32 n'avaient reçu qu'une seule ligne d'inhibiteur de protéase.

Après 24 semaines de traitement, il existe une diminution médiane de la charge virale de 1,20 log/ml et une augmentation de 62 CD4/mm³.

Soixante et onze pour cent des patients ont une charge virale inférieure à 500 copies, 45 % ont une charge virale inférieure à 50 copies. Il n'existe pas de différence significative en termes de réponse, quel que soit le chiffre de CD4, la valeur de la charge virale, la durée d'exposition à l'INTI.

Lorsque l'on s'intéresse à la réponse virologique en fonction de la résistance phénotypique (définie par une augmentation d'un facteur 10 de l'IC 90), on observe une résistance à l'indinavir dans 81 % des cas, au ritonavir dans 59 %, au nelfinavir dans 56 %, au saquinavir dans 40 % et à l'amprénavir dans 12 %.

L'absence de résistance au saquinavir à la baseline est associée à la réponse (% de patients < 500 copies/ml) à S24 (84 % *versus* 50 %), et également si le seuil retenu est de 50 copies (58 % *versus* 25 %).

A l'inclusion, la valeur de la charge virale, le taux de CD4, la durée d'exposition aux IP ne sont pas corrélés avec l'existence ou non d'une résistance phénotypique au saquinavir. Au contraire

de la résistance phénotypique, la présence des mutations 90 et 48, connues pour être associées à la résistance au saquinavir, n'est pas corrélée avec une diminution significative de la charge virale à S24 (1,14 log *versus* 1,45 log, $p = 0,3$).

Cette étude mérite plusieurs commentaires :

- elle confirme l'apport des INNTI dans des schémas thérapeutiques de sauvetage, pour les patients naïfs de cette classe ;
- elle montre que l'association ritonavir/saquinavir peut être une possibilité de deuxième ligne d'IP chez des patients en échec de l'indinavir et ayant une charge virale peu élevée ;
- elle semble montrer un meilleur intérêt prédictif du phénotype par rapport au génotype.

En conclusion, plusieurs remarques s'imposent à l'issue de ces 3 études. Bien que ces 3 essais soient présentés comme des traitements de sauvetage, ils concernent dans l'immense majorité des patients en échec d'une première ligne d'inhibiteur de protéase, et naïfs d'INNTI. Dans ces conditions, il semble logique que les résultats soient supérieurs aux données rapportées avec l'association ritonavir/saquinavir déjà présentées dans plusieurs congrès internationaux.

Elles semblent démontrer l'intérêt des tests de résistance phénotypique. Bien entendu, leur réelle valeur prédictive doit être évaluée au cours d'essais prospectifs. Des résultats concernant l'utilisation de ces tests devraient être disponibles en cours d'année 2000. - Jean-Luc Meynard