



nature	antirétroviral
nom commercial	Viread®
dénomination commune internationale (DCI)	ténofovir
classe de médicaments	analogue nucléotidique
famille	inhibiteurs de la transcriptase inverse
laboratoire	Gilead
présentation	comprimés pelliculés de 245mg de tenofovir disoproxil flacon de 30 comprimés
posologie	un comprimé par jour, au cours d'un repas
disponibilité	pharmacie hospitalière

Source :
Infocarte Viread® (Juillet 2002)

infotraitements
190, bd de Charonne
75020 Paris

TEL *43676600 FAX *43673700
E.MAIL: at@actions-traitements.org
WEB: www.actions-traitements.org

Directeur de la publication

Jean-Pierre Fournier

Rédacteurs en chef

Odile Vergnoux,

Eugène Rayess

Coordinateur scientifique

Odile Vergnoux

Comité de rédaction

Jean-Pierre Fournier,

Eugène Rayess,

Odile Vergnoux,

Marek Korzec,

Pierre-Jean Lamy,

Yves Béhar,

Jean-Marc Bithoum,

Gonzalo Brauchy,

Fabrice Deschamps,

Frank Rodenbourg

Chef d'édition

Eugène Rayess

Réalisation

Actions Traitements

SPECIAL BARCELONE 2002

► Depuis quelques mois, Viread® (tenofovir) a fait son apparition dans le panel des antirétroviraux disponibles sur le marché. Le petit nouveau de la classe semble avoir un bel avenir devant lui.

Viread®, un nouveau-né plein d'avenir

par Odile Vergnoux
Coordination.scientifique@actions-traitements.org

Viread® a été développé par un petit laboratoire californien, Gilead, qui a également dans sa besace l'adéfovir, un autre médicament de la même famille dont le développement est axé sur le traitement de l'hépatite B (il a, lui aussi, une action sur le VIH, mais à des doses trop élevées qui s'accompagnent d'une toxicité pour le rein).

Comme tous les antirétroviraux récents, Viread® a fait l'objet d'un développement axé, au départ, sur les personnes en situation d'échec thérapeutique.

À Barcelone ont été montrés les résultats finaux de l'étude 907 qui a servi de support principal à l'enregistrement du produit.

Viread® a été ajouté en supplément au traitement antirétroviral «stabilisé», au cours d'une étude randomisée⁽¹⁾ où le groupe témoin consistait en patients recevant le traitement stabilisé seul (plus du placebo de tenofovir). Ce type d'étude en double aveugle, où ni le médecin ni le patient ne savent dans quel groupe celui-ci se trouve, offre la meilleure garantie de fiabilité des résultats.

Il s'agissait de personnes en situation d'échec virologique avec leur traitement (400 - 10000 copies/ml de charge virale), mais ayant conservé une immunité plutôt satisfaisante (426 CD4/mm³ en moyenne).

Au bout de 24 semaines, le groupe placebo a reçu lui aussi du tenofovir associé au traitement antérieur.

Les résultats finaux ont été évalués à 48 semaines.

Au bout de 24 semaines, le groupe ayant reçu le traitement Viread® + traitement de base avait clairement un meilleur résultat : une baisse de 0,6 log/ml en moyenne de charge virale

était observée, alors qu'elle restait stable dans le groupe témoin, et il y avait une différence de 24 CD4/mm³ entre les deux groupes.

40% environ des patients ont atteint une charge virale indétectable (au seuil de 400 copies/ml) alors que seulement 10% des patients du groupe placebo étaient dans ce cas. À noter cependant que ce dernier groupe ayant accès au tenofovir au bout de 24 semaines, est arrivé lui aussi, à 48 semaines au même résultat, malgré un traitement retardé.

on a l'intention d'utiliser Viread® (voir encadré pour plus de précisions).

Tolérance

Viread® appartient à la famille des inhibiteurs de la transcriptase inverse, mais il entre dans une catégorie un peu différente des médicaments utilisés jusqu'ici : c'est un inhibiteur nucléotidique, et cela semble s'accompagner d'un profil de tolérance différent. Bien qu'il soit encore un peu tôt pour se prononcer, Viread® semble bien toléré : dans l'étude citée ci-dessus, le pourcentage et

Viread® est clairement un médicament utile en cas d'échec thérapeutique, à condition toutefois de ne pas avoir à faire à un virus multirésistant aux inhibiteurs nucléosidiques

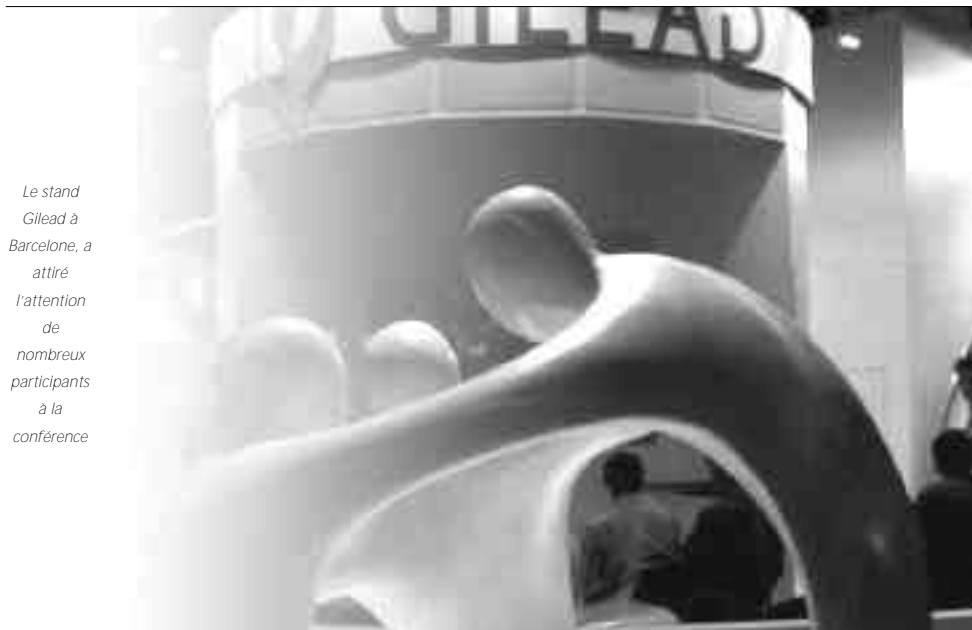
Echec thérapeutique

Viread® est donc clairement un médicament utile en cas d'échec thérapeutique, à condition toutefois de ne pas avoir affaire à un virus multirésistant aux inhibiteurs nucléosidiques (médicaments de la famille de Rétrovir®, Zerit®, Ziagen®, etc.). De ce point de vue, ce médicament a été bien étudié au cours de son développement, si bien que l'on sait, avec suffisamment de précisions, dans quelle mesure les mutations d'un virus plus ou moins résistant vont affecter l'efficacité potentielle du produit. Un test de résistance s'avère donc très utile en cas d'échec thérapeutique, si

la nature des effets indésirables reportés étaient similaires à ceux... du placebo. Aux doses utilisées, on n'observe pas non plus de toxicité rénale significative, ce qui était une crainte compte tenu de sa parenté avec l'adéfovir. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux modérés, tels que nausées, vomissements et diarrhées ; la tolérance à long terme reste à surveiller car l'expérience de traitements prolongés avec Viread® est encore limitée. Il faudra en particulier surveiller l'effet possible à long terme sur le capital osseux en raison de la baisse du taux de phosphate



SPECIAL BARCELONE 2002



Le stand Gilead à Barcelone, a attiré l'attention de nombreux participants à la conférence

Ténofovir et mutations...

L'activité du ténofovir sur des souches de VIH en laboratoire a été bien caractérisée, en fonction de la résistance de ces souches aux inhibiteurs nucléosidiques disponibles. La sensibilité ou résistance du VIH est évaluée grâce à un test génotypique qui identifie les mutations caractéristiques sur le gène de l'enzyme (la transcriptase inverse) qui est la cible du médicament. Les patients dont le virus porte la mutation K65R ne répondent pas au ténofovir. La mutation caractéristique de l'Epivir (M184V) semble au contraire conférer une bonne sensibilité au ténofovir. La mutation L210W est le plus fort marqueur de non-réponse à ce médicament. L'existence de 3 mutations ou plus, caractéristiques des inhibiteurs nucléosidiques (les TAMs), n'est pas un obstacle à la sensibilité au ténofovir, sauf si la mutation L210W ou M41L est présente.

dans le sang observée chez certains patients. Et même si la toxicité rénale potentielle de cette famille de médicaments ne s'est pas confirmée dans le cas de Viread®, l'association à d'autres médicaments potentiellement toxiques pour le rein doit faire l'objet d'une surveillance particulière.

premier chef pour une utilisation en traitement de première intention, chez des personnes n'ayant jamais reçu de médicament antirétroviral. De ce fait, et bien que l'AMM ne mentionne pas actuellement cette indication, Viread® trace son chemin clairement dans cette direction, sans même que le

Un produit aussi simple d'utilisation et bien toléré devrait logiquement intéresser au premier chef pour une utilisation en traitement de première intention, chez des personnes n'ayant jamais reçu de médicament antirétroviral.

L'association avec la didanosine (Videx®) est à l'origine d'une interaction qui augmente nettement la concentration de Videx® dans l'organisme, et peut provoquer un risque de toxicité de ce dernier médicament. Il n'y a pas (encore) de recommandation officielle de réduction de la dose de Videx® en cas d'association à Viread®, mais celle-ci pourrait venir prochainement.

Traitement de première intention...?

Un produit aussi simple d'utilisation et bien toléré devrait logiquement intéresser au

laboratoire ait besoin de se donner la peine d'en faire la promotion (ce qu'il n'est d'ailleurs pas autorisé à faire). Les résultats intérimaires à 48 semaines d'une importante étude (903) présentée à Barcelone conforteront certainement les prescripteurs dans cette idée. Les patients étaient naïfs⁽²⁾ de tout traitement : une trithérapie avec ténofovir, lamivudine (Epivir®) et efavirenz (Sustiva®) était comparée à une trithérapie de stavudine (Zerit®), Epivir® et Sustiva®. Là encore, si s'agissait d'une étude randomisée, en double aveugle (avec utilisation de



Viread®, l'essentiel à savoir

Le ténofovir est un médicament antirétroviral contre le VIH 1, toujours utilisé en association avec d'autres antirétroviraux. C'est un analogue nucléotidique qui appartient à la famille des inhibiteurs de la transcriptase inverse : en agissant sur cette enzyme, il bloque la première étape de réplication du virus. Une efficacité a également été montrée in vitro sur le VIH 2.

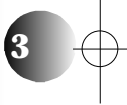
Viread® est prescrit dans le cadre des multithérapies associant plusieurs médicaments antirétroviraux, chez des patients de plus de 18 ans, infectés par le VIH et en échec virologique, c'est à dire ceux dont le traitement précédent ne permet plus de contrôler la multiplication du virus.

Viread® peut contribuer à reprendre le contrôle de l'infection par le VIH pour stabiliser ou augmenter le nombre de CD4, abaisser ou maintenir la quantité de virus présente dans le sang à un niveau le plus bas possible.

La posologie recommandée est d'un comprimé par jour, tous les jours, au cours d'un repas. Viread® ne doit pas être pris au cours de la grossesse. Pendant le traitement, une contraception efficace est instituée. On ne sait pas si la substance active de Viread® passe dans le lait maternel.

Il est également contre-indiqué en cas d'antécédents d'allergie au ténofovir et dans les insuffisances rénales sévères.

Source : Infocarte Viread® Juillet 2002



Glossaire

(1) randomisé

Réparti au hasard (méthode utilisée en particulier dans les essais thérapeutiques comparatifs)

(2) naïfs

personnes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral

(3) Papillomavirus

Virus responsable de diverses lésions cutanées, surtout chez les personnes immunodéprimées, chez qui il provoque des lésions tenaces, récidivantes et étendues.

(4) Condylome

Lésion génitale sexuellement transmissible d'origine virale, bénigne, indolore, semblable à une verrue

(5) Dysplasie

Anomalie du développement d'un organe ou d'un tissu, entraînant des lésions et un trouble du fonctionnement.

(6) Frottis cervical

Prélèvement et étalement sur une lame de cellules du vagin et du col de l'utérus en vue de leur observation microscopique.

(7) Colposcopie

Examen du vagin et du col de l'utérus à l'aide d'un colposcope (loupe binoculaire fixée sur un spéculum)

(8) AIN (Anal Intraepithelial Neoplasia)

classification similaire à celle des néoplasies (cancers) du col de l'utérus, déterminant le stade d'évolution d'une tumeur maligne.

(9) Prévalence

Nombre de cas de maladie ou de malades, ou de tout autre événement tel qu'un accident, dans une population déterminée

(10) Cytologie

Etude des caractères morphologiques et fonctionnels des cellules

(11) Biopsie anale

Prélèvement d'un fragment de tissu ou d'organe (ici au niveau de la paroi anale) à des fins d'examen microscopique

* Cf Voir IT N° 70 juillet-août 99: Des études confirment que les sujets immunodéprimés ont un risque accru de cancer, ainsi que IT N°92 mai 2001 - IT N°93 juin 2001 : Dossier cancers et VIH

** Prise en charge des personnes infectées par le VIH

Rapport 2002 sous la direction du Professeur JF Delfraissy

SPECIAL BARCELONE 2002

placebo du traitement non administré) afin que les traitements soient indiscernables par le patient ou le médecin.

600 patients ont été inclus, ayant en moyenne 279 CD4/mm³ et une charge virale de 4,9 log/ml. Les résultats obtenus ont été identiques dans les deux groupes: 87% d'efficacité (charge virale inférieure à 400 copies/ml), une efficacité également identique (82% versus 81%) si on prend le critère le plus strict d'une charge virale indétectable au seuil de 50 copies/ml. L'augmentation des CD4 à 48 semaines était elle aussi identique (169 versus 167 par mm³).

Environ 9% des patients de chaque groupe ont arrêté le traitement, et le pourcentage d'effets indésirables était similaire. On peut cependant noter que le bras Viread® se distingue du bras Zérit® par une meilleure tolérance métabolique (sur les triglycérides et le cholestérol) et par la quasi-absence de toxicité mitochondriale (neuropathie

périphérique, lipodystrophie, acidose métabolique).

Cette étude apporte clairement la preuve de l'intérêt de Viread® en traitement de première intention. On note que Sustiva® était utilisé dans les combinaisons thérapeutiques des deux groupes traités. Or ce médicament apparaît actuellement comme un des plus puissants en traitement de première intention et il est possible que la puissance de Sustiva® ait en quelque sorte «écrasé» une faible différence possible entre Viread® et Zérit®, dans un sens ou dans l'autre. Mais cela n'enlève rien à la qualité de l'étude ni à la pertinence de ses conclusions.

Viread® devrait rapidement trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique pour les traitements de première intention, après un premier échec thérapeutique ou en remplacement d'un autre d'autant plus qu'il semble relativement «robuste» devant le risque d'apparition de mutations de résistance réduisant son

efficacité. Ceci signifie que, donné en monothérapie (cela a été le cas dans une étude au début du développement, mais ne doit bien sûr pas être envisagé dans une prise en charge thérapeutique de l'infection à VIH), on n'observe pas au bout de quelques semaines d'apparition de mutations de résistance, comme c'est le cas pour d'autres médicaments, tels les inhibiteurs non nucléosidiques. De telles propriétés peuvent permettre d'envisager l'utilisation du ténofovir dans d'autres contextes, originaux et (qui sait?) peut-être prometteurs, qui ont été évoqués à Barcelone : utilisation dans un gel vaginal dans le but de prévenir la transmission du VIH, ou en prise orale quotidienne en prévention de la contamination dans des populations très exposées. Mais ceci est une autre histoire, de même que son utilisation potentielle chez les patients infectés par le VIH et le VHB, sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir...

SPECIAL BARCELONE 2002

Péril dans le canal anal ?

par Franck Rodenbourg
frank.rodenbourg@wanadoo.fr

Au cours de la session des « late breakers » le Dr Palefsky (Université de Californie, San Francisco) a présenté une étude de suivi prospectif de l'état de la paroi anale d'hommes homosexuels séropositifs issus de deux cohortes et de l'impact de la multithérapie antirétrovirale sur d'éventuelles anomalies tissulaires anales.

Il est établi que le risque de cancer anal chez les hommes homosexuels séropositifs est 37 fois plus élevé que parmi les hommes homosexuels séronégatifs*. Ces cancers sont en général l'issue d'une infection par le papillomavirus⁽³⁾ (HPV). Ce virus, dont il existe des dizaines de sous-types, est souvent transmis par contact sexuel lorsqu'une lésion d'un partenaire infecté entre en contact avec une muqueuse d'un partenaire non infecté.

Le HPV est notamment la cause d'apparition de condylomes⁽⁴⁾ (aussi appelés « crêtes de coq ») au niveau génital aussi bien chez la femme que chez l'homme. C'est une manifestation bénigne de l'infection par HPV qui se traite relativement facilement.

Chez les femmes, ce virus peut causer des anomalies (dysplasies⁽⁵⁾) au niveau du col de l'utérus, pouvant évoluer vers un cancer. L'évolution est fortement corrélée avec le niveau de cellules T4 et depuis 1993 le cancer du col de l'utérus, comme d'ailleurs celui de l'anus, est classé comme une pathologie définissant le

stade sida. Ainsi les recommandations** de prise en charge des femmes séropositives sont de pratiquer un examen gynécologique complet annuel avec frottis cervical⁽⁶⁾ et si possible une colposcopie⁽⁷⁾. Ces mêmes recommandations proposent d'appliquer aux personnes ayant des rapports sexuels anaux réceptifs une surveillance proche de celle du cancer du col chez la femme, en pratiquant une anoscopie annuelle. L'apparition d'un cancer est normalement précédée par des modifications tissulaires