

VIH - OPPORTUNISTE

L'association ganciclovir oral et implant intravitréen de ganciclovir dans le traitement des rétinites à CMV

Linh Goichot

Hôpital Broussais (Paris)

**Oral ganciclovir
for patients
with
cytomegalovirus
retinitis treated
with a
ganciclovir
implant**
Martin D.F.,
Kuppermann
B.D., Wolitz
R.A., Palestine
A.G., Li H.,
Robinson C.A.
The New
England Journal
of Medicine,
1999, 340, 1063-
70

Une étude publiée dans le NEJM démontre l'intérêt de l'association implant intravitréen de ganciclovir et ganciclovir oral dans le traitement d'entretien des rétinites à CMV. Les retombées pratiques de ces résultats sont sûrement limitées car

ils concernent principalement des patients traités avant l'aire des inhibiteurs de protéase.

Il y a deux ans étaient publiés dans le *New England Journal of Medicine* les résultats d'une étude comparant dans le traitement des rétinites à cytomégalovirus deux types d'implants intravitréens de ganciclovir libérant 1 µg/h ou 2 µg/h de ganciclovir avec le traitement intraveineux classique anti-CMV (1).

La supériorité de l'implant en terme de contrôle des rétinites était nette quel que soit le taux de relargage, grâce à l'obtention d'une concentration intravitréenne stable de ganciclovir à 4,1 µg/ml. Le temps médian de progression était de 221 jours pour l'implant à 1 µg/h, 191 jours pour celui à 2 µg/h et 71 jours pour le traitement intraveineux.

Cependant, le risque de bilatéralisation et d'atteintes systémiques dans le groupe avec implant seul sous-tendait l'étape de recherche suivante: la comparaison entre l'efficacité d'un implant de ganciclovir utilisé sans autre traitement anti-CMV et celle d'un traitement associant implant et ganciclovir oral.

C'est l'objet de ce nouvel article, publié en avril 1999. Dans ces deux articles sont malheureusement publiés des résultats recueillis lorsque la plupart des patients n'étaient pas encore traités par trithérapie, ce qui ne permet pas d'extrapoler à la situation thérapeutique actuelle. En revanche, le second article dégage des conclusions intéressantes et inattendues sur l'effet du ganciclovir oral.

La dose habituelle de ganciclovir oral (3 g/j) n'empêchant pas un taux de récurrence des rétinites important, les auteurs ont utilisé dans cette étude des doses de 4,5 g/j.

L'étude comporte 3 bras dans lesquels ont été randomisés 377 patients porteurs de rétinite à CMV récente ou cicatricielle sans atteinte extra-oculaire ni systémique entre mai 1994 et juillet 1996:

- 123 patients ont été traités par un implant et 4,5 g de

ganciclovir oral en 3 prises journalières;

- 122 patients ont reçu un placebo oral et un implant;

- 132 patients ont été traités par ganciclovir intraveineux pendant 14 à 21 jours, puis/ou un traitement d'entretien de 5mg/kg/j, pour ceux qui avaient déjà été traités.

Les implants étaient remplacés s'il y avait une progression de la rétinite ou selon le jugement des investigateurs. La sortie de l'étude survenait en cas d'atteinte controlatérale ou extra-oculaire et, de toute façon, après 52 semaines de suivi.

Le suivi moyen a été de 251 jours pour le groupe implant et ganciclovir oral, de 211 jours pour le groupe implant et placebo et de 176 jours pour le groupe traitement intraveineux.

L'incidence de nouvelles atteintes CMV, controlatérales ou extra-oculaires, à 6 mois était de 44,3% (34,4 à 54,2) dans le groupe implant et placebo, de 24,3% (16,1 à 32,5) dans le groupe implant et GCV oral, et de 19,6% (11,4 à 27,7) dans le groupe IV.

L'incidence de nouvelles rétinites à 6 mois était de 37,8% dans le groupe implant et placebo, 22,4% dans le groupe implant et GCV oral et 17,1% dans le groupe IV seul. Ainsi, le risque de nouvelles atteintes est réduit de 27% par l'addition du traitement oral.

Certains patients (103) ont reçu des inhibiteurs de protéase (IP) après leur entrée dans l'étude. Les auteurs ont comparé leurs résultats à ceux de l'étude rétrospective des 274 patients qui n'en ont pas reçu :

l'incidence de nouvelles atteintes à CMV est de 9% dans le groupe IP et placebo contre 61% dans le groupe sans IP, 11% dans le groupe IP et GCV oral contre 32% dans le groupe GCV oral sans IP et 7% dans le groupe IP et traitement IV contre 25% dans le groupe IV sans IP.

Le risque de nouvelles atteintes CMV est donc réduit de 39%

pour les patients recevant des IP et du GCV oral par rapport au placebo. L'utilisation d'IP est un élément significativement prédictif dans ce modèle.

En ce qui concerne la progression des rétinites, l'implant est plus efficace à contrôler les rétinites que le traitement IV, dont le temps médian de progression est de 66 jours. Le temps pour atteindre 25% d'incidence de progression est de 180 jours dans le groupe GCV et placebo et 267 jours dans le groupe GCV et implant.

27 patients traités par un implant et GCV oral ont eu un changement d'implant contre 16 dans le groupe implant et placebo.

Dans le sous-groupe sans IP à 380 jours de recul, le temps médian de progression n'est pas atteint dans le groupe implant et GCV oral, il est de 213 jours dans le groupe implant et placebo, ce qui fait que le GCV oral ne représente pas un élément prédictif dans ce cas.

Les auteurs rapportent par ailleurs l'effet inattendu du GCV oral sur l'incidence des sarcomes de Kaposi. Celle-ci a été de 11,3% dans le groupe implant et placebo, de 2,7% (3 patients) dans le groupe implant et GCV oral et de 1,5% (1 patient) dans le groupe GCV IV.

Le risque d'avoir un Kaposi est réduit de 75% dans le groupe GCV oral à la dose de 4,5 g/j et de 93% dans le groupe IV, la proportion des patients recevant un IP étant équivalente dans les deux groupes.

Dans une étude précédente, cet effet protecteur n'était pas apparu, mais les doses de GCV n'étaient que de 3 g/j. Ces résultats sont à interpréter avec la plus grande prudence puisque cet essai n'a pas été conçu pour répondre à cette question. Les groupes étudiés étaient-ils comparables en terme de risque de maladie de Kaposi?

Les auteurs rapportent également une diminution du nombre de jours d'hospitalisation et du nombre d'hospitalisations pour les patients traités par GCV oral et implant.

La virurie CMV est positive pour 5% des patients du groupe GCV IV, 7% du groupe GCV oral et 62% du groupe placebo.

Les complications ophtalmologiques des groupes implantés ne montrent pas de différence entre le groupe placebo et le groupe GCV oral. Il y a eu 13% de décollements de rétine dans le groupe implant et GCV oral, 14% dans le groupe implant et placebo et 18% dans le groupe GCV IV, ce qui n'est pas significatif mais penche plutôt en défaveur du traitement IV, qui stoppe moins nettement le front viral CMV et laisse un plus grand risque d'agrandissement de la surface de rétine détruite par la rétinite à CMV. La finesse et la porosité de la rétine détruite induisent le décollement; plus la surface atteinte est grande, plus le risque de décollement est grand.

Pendant les 12 mois de surveillance, 24 décès sont survenus dans le groupe implant et GCV oral, 31 dans le groupe implant et placebo et 26 dans le groupe IV seul.

La survie moyenne est de 568 jours dans le groupe GCV oral, de 426 jours dans le groupe IV et de 388 jours dans le groupe placebo.

Il existe ici un biais relatif aux patients traités avec du GCV oral, qui sont restés plus longtemps dans l'étude.

En fait, la question qui émerge est la suivante : les patients sous IP ont-ils besoin de GCV oral lorsqu'ils sont implantés ? La réponse est à priori non, pour les patients qui ont une restauration immunitaire significative sous IP.

Un autre effet inattendu du GCV oral a été l'allongement du temps d'efficacité de l'implant, peut-être parce que le double mode d'action par voie locale intravitréenne et systémique est plus efficace par augmentation de la concentration de GCV intrarétinienne. En fin de course de l'implant, les concentrations tissulaires diminuent peut-être moins vite avec du GCV oral.

En conclusion :

- la dose de 4,5 g/j de GCV oral est bien tolérée;
- elle diminue le risque de pathologies CMV additionnelles pour les patients recevant un traitement local;
- elle augmente la durée de contrôle de la rétinite par un implant de GCV;

La légitimité de la maintenance de ce traitement en cas de multithérapie antirétrovirale reste cependant à évaluer. - Linh Goichot