

De Washington à Stralingrad... Evaluations des antiprotéases ritonavir et indinavir

Gilles Pialoux

Hôpital de l'Institut Pasteur (Paris)

Les publications de Sven Danner et de Martin Markowitz dans le *New England Journal of Medicine* ont précédé de quelques semaines à peine le coup de tonnerre de l'annonce des résultats de trithérapie à base d'antiprotéases lors de la 3e Conférence sur les rétrovirus de Washington. L'étude de Sven Danner a évalué l'activité antirétrovirale du ritonavir dans un essai en double aveugle, randomisé, contre placebo, chez 84 patients VIH + ayant plus de 50 CD4/mm³ (1). La randomisation portait sur 4 doses de ritonavir (300 mg, 400 mg, 500 mg, et 600 mg deux fois par jour) contre placebo prescrit pour 4 semaines, puis après par randomisation l'une des 4 doses de ritonavir.

A 4 semaines, les baisses de charge virale observées dans les groupes recevant 300, 400, 500 et 600 mg de ritonavir toutes les 12 heures sont respectivement de 0,78, 0,83, 0,97, et 1,13 logs de décroissance de la charge virale. Dans le groupe recevant la dose actuellement retenue pour les essais cliniques de 600 mg deux fois par jour, la décroissance moyenne à 32 semaines de la charge virale plasmatique est de 0,81 log, avec une ascension concomitante des CD4 de 230 cellules/mm³.

Comme le discutent les auteurs, il y a donc une décroissance partielle de l'activité antirétrovirale après 12 à 16 semaines de monothérapie avec les hauts dosages de ritonavir. Parmi les facteurs suspectés pour expliquer cette baisse du pouvoir antirétroviral figure la présence de mutations spécifiques au niveau du génome viral, notamment sur le codon 82, mais aussi sur les codons 54, 71 et 84.

Les effets secondaires retrouvés sont des nausées, des paresthésies notamment péri-buccales, une élévation des transaminases et une élévation des triglycérides. Il est à noter que ces essais ont tous été menés avec la préparation galénique du ritonavir sous forme de sirop, particulièrement difficile à ingérer...

L'étude de Markowitz, réalisée en collaboration avec Abbott, a consisté à administrer du ritonavir à 62 patients avec un schéma différent en ce qui concerne les doses: 200/300 mg 3 fois par jour ou 200/300 mg 4 fois par jour avec 4 semaines initiales randomisées contre placebo (2). 52 patients ont pu terminer les 12 semaines de l'essai.

Les patients inclus dans cet essai avaient arrêté tout traitement antirétroviral; leur taux de CD4 se situait entre 50 et 500/mm³ et leur charge virale était supérieure à 25 000 copies par ml de plasma. Les réductions maximales de charge virale observées avec cette monothérapie se situaient entre 0,86 et 1,18 log dans les 4 groupes de dosages différents. Après 12 semaines de traitement, l'effet antiviral s'était partiellement maintenu avec une réduction moyenne de la virémie plasmatique à seulement 0,5 log. Avec une technique de détection du RNA plasmatique plus sensible, les auteurs décrivent chez 20 patients une décroissance moyenne de charge virale de 1,5 log, ce qui est important pour une monothérapie. Il est clair que ces essais de monothérapie ont été à la base du choix du ritonavir dans deux essais qui ont été présentés lors de la conférence de Washington.

Le premier essai français multicentrique, présenté par Jacques Leibowitch (Hôpital Raymond Poincaré - Garches) en collaboration avec les hôpitaux de la Pitié-Salpêtrière, de Tarnier, de Bichat-Claude Bernard et de l'Hôpital de l'Institut Pasteur, était un essai ouvert de trithérapie associant ritonavir (600 mg x 2) - AZT (200 mg x 3) et ddC (0,750 mg x 3) après une période de 15 jours de monothérapie par le ritonavir. Les résultats chez 21 patients ayant pu tolérer cette tri-thérapie à 6 mois ont montré une augmentation des CD4 -qui passent de 156/mm³ en moyenne à 303/mm³ à M6- et une virémie plasmatique initialement à 69780 copies/ml au début de l'essai à 892/mm³, soit - 2,46 log de décroissance de la charge virale sur 6 mois de trithérapie. 12 patients sur 21 ont obtenu 99,9 % de décroissance de la virémie cellulaire, et les virémies cellulaires et plasmatiques étaient indétectables à M6 chez respectivement 6 et 5 des 21 patients.

Le tableau *ci-dessous* compare cet essai pilote de trithérapie à celui mené conjointement par Merck aux Etats-Unis avec la trithérapie AZT + ddi + indinavir, qui donne dans une population légèrement différente mais naïve de tout traitement antirétroviral une décroissance maximale de 3 log et minimale de 2 log. Dans les deux cas, ces trithérapies donnent des résultats en termes de charge virale qui n'ont jamais été observés ni avec des bithérapies, ni avec aucune combinaison antirétrovirale à ce jour.

L'essai avec l'antiprotéase de Merck, présenté par voie de presse par le docteur Emini, déterminait l'évaluation de la charge virale chez 70 patients entre 150 et 500 CD4 avec un ARN plasmatique supérieur à 20000 copies/ml et comparait des posologies de 800 mg 4 fois par jour à 800 mg 3 fois par jour et à 1000 mg 3 fois par jour. L'effet sur les CD4 et la réplication virale ne se distinguait pas selon les doses d'Indinavir utilisées. L'évolution moyenne à 36 semaines était de + 100 CD4/mm³. 80 % des patients inclus dans cet essai avaient une diminution de la charge virale de 1 log, 50 % une diminution de 2 log à 24 semaines, et 33 % un niveau d'ARN plasmatique indétectable à 28 semaines.

Par ailleurs, John Leonard, d'Abbott, a présenté à Washington l'étude ritonavir, portant sur 1090 patients ayant plus de 9 mois de traitements antirétroviraux, sans changement depuis au moins 6 semaines, et ayant moins de 100 CD4/mm³. Le profil de cet essai était particulier puisqu'il s'agissait de comparer, associée à la thérapeutique préconisée, l'adjonction de ritonavir (600 mg x 2/jour) *versus* la thérapeutique associée à un placebo.

Cet essai important a concerné 543 patients dans le groupe ritonavir et 547 patients dans le groupe placebo. La baisse de la charge virale a été de moins 1,3 log à 2 semaines de traitement dans le groupe ritonavir et à - 0,6 log à 16 semaines dans ce même groupe. Concomitamment, l'augmentation des CD4 observée était de + 50 CD4/mm³ dans le groupe ritonavir contre 0 dans le groupe placebo (p < 0,001).

Les événements cliniques ont été significativement différents dans les deux groupes, ce qui est

une donnée importante pour cette nouvelle famille d'antiprotéase. En effet, 85 événements (progression vers le sida + décès) ont été observés chez 15,7 % des patients inclus dans le groupe du ritonavir contre 181 événements (33,1 %) dans le groupe placebo ($P < 0,001$), ce qui correspond à 200 jours à une réduction de quelques 58 % des événements classants.

Il faut noter que les effets secondaires -nausées (10 %), vomissements (5,7 %), pharyngites (1,3 %), élévation de l'acide urique et des triglycérides comme observé dans les essais ouverts- ont été évalués dans cet essai dans une population très différente de celle concernée par les essais de trithérapie. Cet essai (M94 247) a aussi utilisé la forme galénique sirop du ritonavir. Depuis, ces patients ont eu accès à l'essai ouvert utilisant les gélules de ritonavir. - Gilles Pialoux

Essais pilotes de trithérapies (1995-1996)

	AZT + ddC + ritonavir	AZT + ddI + indinavir	
type d'essai	ouvert	comparatif	
patients	naïfs	naïfs	
CD4 initiaux	156/mm ³	221/mm ³	
log HIV-RNA initiale	4,8	4,9	
	charge virale		
delta moyen max	- 2,92 log	- 3 log	
delta moyen mini	- 1,96 log	- 2 log	

références: conférence de Washington, 1996

1 - Danner SA, Carr A, Leonard JM et al.

«A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease»
New Engl J Med, 1995, 333, 1528-1533

2 - Markowitz M, Saag M, Powderly WG et al.

«A preliminary study of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection»
New Engl J Med, 1995, 333, 1534-1539

Cameron B et al.

«Prolongation of life and prevention of AIDS in advanced HIV immunodeficiency with ritonavir»

...

Scott P et al.

«Loss of suppression of viral replication by ritonavir is quantitatively associated with the acquisition of genotypic mutations of codon 82 of the HIV-1 protease gene»

Stein DS et al.

«Follow up data from an open label phase I evaluation of the HIV-1 protease inhibitor MK-639»

Emini E

«Breakthrough results with MSD's Crixivan® could change the way doctors treat HIV disease and Aids»

«Study with MSD's Aids drug, Crixivan® shows major reductions in virus levels and immune system recovery»

(press information) - Mathez D et al.

«Ritonavir+AZT+ddC as triple combination in AIDS patients»