

VIH - TFV

Une nouvelle molécule contre le VIH et le VHB

Laurence Morand-Joubert

Laboratoire de virologie, Hôpital Saint-Antoine (Paris)

Genotypic and phenotypic analyses of HIV-1 in antiretroviral-experienced patients treated with tenofovir DF

Margot N.A., Isaacson E., McGowan I., Cheng A.K., Schooley R.T., Miller M.D. AIDS, 2002, 16, 1227-1235

Schooley R.T., Ruane P., Myers S.A., Beall G., Lampiris H., Berger D., Chen S.S., Miller M.D., Isaacson E., Cheng A.K. AIDS, 2002, 16, 1257-1263

Phenotypic susceptibilities to Tenofovir in a large panel of clinically derived human immunodeficiency virus type 1 isolates

Harrigan P.R., Miller M.D., McKenna P., Brumme Z.L., Larder B.A. Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 2002, 46, 1067-1072

Parmi les nouveaux antirétro-viraux figure désormais le ténofovir, molécule particulièrement intéressante dans la coinfection VIH-VHB car active sur les deux virus.

Le ténofovir (TFV) fait l'actualité parmi les antirétroviraux au vu des nombreuses communications et publications à son sujet depuis la dernière CROI, qui s'est tenue en février 2002 à Seattle (Etats-Unis). Les résultats des études cliniques ne cessent de s'accumuler et les données de résistance de plus en plus affinées permettent de mieux comprendre les mécanismes de la résistance à cet inhibiteur.

Le TFV est un antirétroviral appartenant à la famille des inhibiteurs nucléotidiques* de la transcriptase inverse. Sa

structure est acyclique. Il s'agit d'une plus petite molécule que les didésoxynucléotides et les autres analogues nucléosidiques**. Sa petite et flexible structure permet d'obtenir plusieurs conformations facilitant sa fixation et diminuant son excision par le phénomène de pyrophosphorolyse¹. Ce phénomène pourrait expliquer le maintien de l'activité antivirale chez les patients prétraités porteurs de virus mutés.

Publiée par Harrigan et coll. dans *Antimicrob Agents Chemother*, une étude *in vitro* sur des souches de patients jamais traités et de patients prétraités a permis d'établir des seuils de sensibilité et de résistance phénotypique au TFV (technique Virco). Sur les 1000 souches sauvages, la CI_{50} se situe dans 97,5% des cas à moins de 3 fois la souche témoin. Parmi les 5000 souches de patients prétraités, 88% des cas présentent une IC_{50} à moins de 3 fois et plus de 99% à moins de 10 fois. Ainsi, la résistance au TFV ne semble pas être directement liée à la résistance des autres inhibiteurs de la transcriptase inverse. Le niveau de résistance au TFV est très faible au vu de ces résultats.

Il faut remarquer que la marge entre ces deux seuils est extrêmement faible. La précision des tests phénotypiques actuels est peut-être insuffisante pour mettre en évidence une résistance à ce type d'antirétroviral. De plus, ces données de résistance phénotypiques doivent être confrontées à la réponse virologique.

On dispose aujourd'hui des résultats de trois études cliniques pour appréhender l'efficacité viro-immunologique et la tolérance du TFV. L'étude 902 d'intensification randomisée de Schooley et coll., contrôlée, menée en double aveugle, a comparé l'ajout au traitement antirétroviral en cours de trois doses de TFV (75 mg, 150 mg, 300 mg) contre placebo, chez des patients traités en moyenne depuis 4,6 ans. La charge virale initiale était peu élevée à 3,7 log. La diminution de la charge virale est significative à S4 et à S24 pour les 3 doses de TFV par rapport au placebo. L'effet antiviral le plus important est observé à la dose de 300 mg : -0,58 log à 24 semaines, et cela de façon durable jusqu'à 48 semaines (-0,62 log). Ces résultats sont d'autant plus intéressants que 94% de la population traitée de l'étude présente au moins une mutation de résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), 57% de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI) et 32% de résistance aux inhibiteurs de protéase (IP).

Dans cette première analyse, la diminution de la charge virale à la dose de 300 mg semble indépendante du profil de résistance aux INTI de départ. Il n'y a pas de différence, en termes de réponse virologique, entre les patients ayant des mutations de type Thymidine Analogs Mutations (TAMs) (M41L, D67N,

K70R, L210W, T215F/Y, K219Q/E/N) (-0,52 log) et ceux n'en n'ayant pas (-0,51 log). En présence de la mutation M184V, on note une plus grande baisse de la charge virale (-0,64 log) comparée à son absence (-0,35 log), mais on retrouve la même différence d'environ 0,3 log dans le groupe placebo entre présence et absence de M184V (0,08 log *versus* 0,33 log). L'effet observé est donc propre à la mutation M184V et non spécifique à l'action du TFV en sa présence.

La survenue de nouvelles mutations jusqu'à la semaine 48 concerne essentiellement des mutations associées à la résistance des nucléosides (42% des cas). Il n'y a pas plus de résistances à la dose de 300 mg. L'effet antiviral est le même chez les patients développant des mutations et chez les patients n'en développant pas (-0,59 log et -0,62 log, respectivement). Quatre patients seulement ont sélectionné la K65R, sans effet évident sur la charge virale. Cette mutation confère une faible résistance phénotypique, avec une augmentation de 2,8 à 3,9 fois l'IC₅₀ de la souche sensible.

L'étude menée par Margot et coll. de la réponse virologique à S48 en fonction du phénotype initial au TFV (n = 53) montre qu'il existe une corrélation. Il existe une différence dans la réponse si on considère le seuil de résistance à 4 fois : jusqu'à 4 fois l'IC₅₀, la réponse virologique se situe entre -0,55 et 0,71 log. A plus de 4 fois, la réponse est diminuée à -0,17 log. La réponse virologique au TFV est évaluée également en fonction de la résistance phénotypique à l'AZT. Un effet virologique persiste en dépit d'un niveau élevé de résistance : -0,43 log quand l'IC₅₀ est supérieure à 10 fois *versus* -0,70 log quand elle est inférieure à 4 fois. Ces données montrent que le TFV est affecté par la résistance à l'AZT en conservant une certaine efficacité.

L'étude 907, de phase III, en double aveugle, randomisée, contrôlée, a comparé l'addition du TFV (300 mg) contre placebo chez des patients ayant une charge virale entre 400 et 10000 copies/ml. La diminution est significative à S24 avec -0,61 log dans le groupe TFV et -0,03 dans le groupe placebo. Le nombre de patients < 400 copies/ml est significativement plus important dans le groupe TFV : 45% *versus* 12% (à 50 copies/ml : 22% *versus* 1%). La durée jusqu'à l'échappement (> 400 copies/ml) est significativement plus grande dans le groupe TFV par rapport au groupe placebo. On notera qu'il n'y a pas de différence dans le nombre de modifications de traitement entre les deux groupes. Cinq patients présentent la K65R à la début du traitement et n'ont pas de réponse au TFV².

Après 48 semaines de TFV, on observe une sélection de la K65R chez 3% des patients³. L'incidence de la K65R est faible, avec

une difficile interprétation sur son impact réel en raison du faible nombre de patients et de l'effet concomitant des traitements associés.

L'effet des mutations de type TAMs sur la réponse virologique au TFV a été analysé à partir de l'étude génotypique des patients inclus dans les essais 902 et 907 d'intensification (TFV *versus* placebo). Ces deux essais démontrent, pour le bras TFV, une réduction significative de la charge virale de -0,6 log à S24. La réduction de la charge dans le bras TFV est significativement ($p = 0,0001$) différente comparée au bras placebo : 0,8 log copies/ml en l'absence de TAMs, 0,65 log en présence de 1 à 2 TAMs, 0,21 à 0,7 log selon la nature des mutations en présence d'au moins 3 TAMs.

En effet, on observe une réduction de 0,21 log en présence d'au moins 3 TAMs comprenant la mutation M41L ou la L210W, et une réduction de 0,7 log en présence d'au moins 3 TAMs sans M41L et sans L210W. A l'inverse, la présence des mutations D67N, K70R et K219Q/E/N n'affecte pas la réponse au TFV. Les résultats sur la durabilité de la réponse virologique à 48 semaines montrent que l'effet virologique se maintient quel que soit le profil génotypique initial. La présence de la L210W apparaît comme un marqueur prédictif de l'échec virologique au TFV. La présence d'au moins 3 TAMs avec les mutations M41L ou L210W est associée à la réduction moyenne de la sensibilité phénotypique au TFV de 2,9 fois. En l'absence de ces mutations, la diminution de la sensibilité n'est que de 1,7 fois.

Il existe une corrélation entre la réponse virologique et le niveau de la résistance phénotypique. La réponse virologique est réduite à partir d'une réduction de la sensibilité de plus de 4 fois (d'après la technique Antivirogram de Virco). Les patients présentant une sensibilité diminuée entre 3 et 4 fois ont une baisse de leur charge virale de 0,4 log ; chez ceux dont la sensibilité est diminuée de plus de 4 fois, la réponse est seulement de 0,2 log. Concernant les autres mutations, cette analyse globale sur les études 902 et 907 montre que la mutation K65R affecte la réponse virologique au TFV et confirme les données *in vitro* sur la sensibilité des virus porteurs de la Q151M vis-à-vis du TFV⁴.

Tout récemment, à la conférence de Barcelone, ont été présentés des résultats concernant l'efficacité virologique du TFV utilisé en première ligne⁵. L'étude 903, randomisée, en double aveugle, a comparé chez 600 patients deux trithérapies d4T+3TC+EFV versus TFV+3TC+EFV. L'analyse intermédiaire à 48 semaines montre en intention de traiter une efficacité comparable des deux traitements, avec 87% de patients indétectables au seuil de 400 copies/ml et 81% au seuil de 50 copies/ml. L'élévation des CD4

est également identique pour les deux bras (+169 CD4/mm³). Le bénéfice de l'utilisation du TFV par rapport au d4T apparaît sur les différences significatives en termes de modifications des paramètres lipidiques, avec une plus faible augmentation du cholestérol et une absence d'élévation des triglycérides.

Aucune donnée de résistance n'a été présentée chez ces patients naïfs traités par TFV. La rapidité de sélection et la nature des mutations sélectionnées chez les patients jamais traités restent évidemment des questions importantes pour déterminer la stratégie d'utilisation du TFV. La suite dans un prochain numéro...

* nucléotides : molécules résultant de l'union d'une base azotée, d'un groupement phosphate et d'un sucre (ribose ou désoxyribose).

** nucléosides : molécules résultant de l'union d'une base avec un sucre (ribose ou désoxyribose). Ils doivent être métabolisés par la cellule en nucléotides.

1 - CROI 2002 d'après S Tuske, abstract 44

2 - Barcelone 2002. D'après A Pozniak, abstract 1266

3 - CROI 2002 - D'après M.D. Miller, poster 414 W

4 - CROI 2002 - D'après M.D. Miller, abstract 43

5 - Barcelone 2002. D'après S Staszewski, abstract 17