

Mécanismes, associations, interactions

Les inhibiteurs non nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse : mécanismes, associations, interactions

Gilles Pialoux

Hôpital de l'Institut Pasteur (Paris)

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) constituent une famille d'antirétroviraux structurellement et chimiquement différents des analogues nucléosidiques et se sont révélés des inhibiteurs puissants et très sélectifs de la transcriptase inverse (TI). Ils n'affectent pas la TI du VIH-2, ni les ADN polymérases des virus de l'hépatite ou des virus herpès, ni aucun des autres système enzymatiques. A la différence des analogues nucléosidiques, les INNTI inhibent la TI de façon non compétitive, en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme. Ces composés agissent directement, sans nécessité de modification chimique, indépendants de procédures de phosphorylation ; ils sont quasi exclusivement métabolisés dans le foie.

Ils n'affectent pas la TI du VIH-2, ni les ADN polymérases des virus de l'hépatite ou des virus herpès, ni aucun des autres système enzymatiques. A la différence des analogues nucléosidiques, les INNTI inhibent la TI de façon non compétitive, en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme. Ces composés agissent directement, sans nécessité de modification chimique, indépendants de procédures de

phosphorylation ; ils sont quasi exclusivement métabolisés dans le foie.

Les INNTI sont des antirétroviraux puissants mais qui, compte tenu du profil de résistance, doivent être utilisés en association dans le cadre de multithérapies.

L'association de deux nucléosides et d'un INNTI peut permettre de différer l'utilisation d'une antiprotéase. L'efavirenz présente l'avantage d'être efficace en prise unique quotidienne. Parmi les inconvénients liés à cette famille de médicaments, il faut retenir d'une part la sélection rapide de mutants résistants engendrée parfois par une seule mutation avec, en particulier, des mutations parfois communes à plusieurs INNTI sur la TI en position 103, 106, 108, 181, 190 et 236 ; d'autre part, la survenue de rashes cutanés à l'initiation du traitement est caractéristique de cette classe médicamenteuse ; enfin, compte tenu de leur métabolisation par le foie, des interactions médicamenteuses, en particulier en cas d'association avec les antiprotéases, sont possibles et doivent être prises en compte dans la prescription.

La puissance antirétrovirale de ces molécules est très variable en fonction des antécédents thérapeutiques des patients.

La névirapine (Viramune®)

La névirapine, une dipyridodiazépinone, est le premier des INNTI à avoir été commercialisé aux Etats-Unis.

La névirapine est inducteur métabolique hépatique des antiprotéases, des contraceptifs oraux, de la rifampicine et de la rifabutine. Elle n'est pas très liée aux protéines (60%) et pénètre bien dans les tissus, dont le système nerveux central. La prescription de la névirapine doit se faire en association avec des analogues nucléosidiques.

Ainsi, dans une étude internationale (INCAS), 151 patients ayant une moyenne de 376 CD4/mm³ et une virémie plasmatique de 25 700 copies/ml, ont reçu l'un des trois traitements suivants : AZT+névirapine *versus* AZT+ddI *versus* AZT+ddI+névirapine. Les résultats ont montré que 67% des patients recevant la triple combinaison AZT+ddI+névirapine avaient une charge virale sous le seuil

de détection de 200 copies/ml, *versus* 29% dans le groupe AZT+ddI et 0% dans le groupe AZT+névirapine. En utilisant le test de détection le plus sensible, le pourcentage de patients ayant une charge virale < 20 copies /ml à 1 an est de 50% dans le groupe AZT+ddI+névirapine, comparé à 0% dans les autres bras. L'élévation moyenne de CD4 dans le bras de trithérapie était de +138 cellules/mm³, à comparer à +80 cellules/mm³ dans le bras AZT+ddI et +6 cellules/mm³ dans le bras AZT+névirapine. D'autre part, à 12 mois de thérapeutique triple, une résistance phénotypique vis-à-vis de la névirapine a été détectée chez seulement 2 des 13 sujets testés, alors qu'il était de 7/7 dans le groupe recevant AZT+névirapine.

En revanche, chez des patients préalablement traités par analogues nucléosidiques, l'effet antiviral de la névirapine est beaucoup moins intense.

La névirapine est efficace et bien tolérée chez les enfants.

L'efficacité à court terme, même en monothérapie, de la névirapine fait de cette molécule un candidat intéressant dans l'arsenal thérapeutique visant à prévenir la transmission materno-fœtale (essai ACTG 250 en cours).

contre-indications

- Hypersensibilité connue au produit;
- insuffisance hépatique ou rénale;
- allaitement.

pharmacocinétique et métabolisme

Sa biodisponibilité par voie orale est excellente (plus de 90%).

Pour une prise de 200 mg, la concentration plasmatique maximale est obtenue après environ 4 heures. L'absorption n'est modifiée ni par la prise concomitante de repas ou d'anti-acides.

La demi-vie est longue (de l'ordre de 25 à 30 heures).

présentation

Comprimés à 200 mg.

posologie et mode d'administration

200 mg x 2/j pendant 14 jours puis 400 mg/j.

effets indésirables

Les effets secondaires principaux de la névirapine sont la survenue d'un rash (environ 15%), habituellement modéré, limité, apparaissant au cours des 2 premières semaines de traitement. C'est une des raisons pour lesquelles la névirapine doit être administrée progressivement (1 comprimé/jour pendant 14 jours puis dose complète).

surveillance recommandée

- NFS
- transaminases
- état cutané au début du traitement

interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de névirapine peut faire baisser les concentrations plasmatiques de l'indinavir et du saquinavir (réduction de l'ordre de 28%). Il n'y a pas d'interaction significative avec le ritonavir et le nelfinavir. Par ailleurs, les inhibiteurs de protéase ne modifient pas les concentrations de névirapine.

résistances

La mutation principale responsable de résistance à la névirapine porte sur le codon 181 de la TI. D'autres mutations ont été décrites sur les codons 103, 106, 108 et 190. L'apparition de la mutation 181 restaure la sensibilité à la zidovudine. Cependant, elle est rare dans les associations

comportant zidovudine+névirapine.

La delavirdine (Rescriptor®)

La delavirdine est le second des INNTI approuvé par la FDA aux Etats-Unis.

La delavirdine inhibe le métabolisme hépatique (inhibiteur de CYP 3A) et peut induire une augmentation des concentrations sanguines de molécules habituellement métabolisées par le foie.

Peu d'essais cliniques ont été réalisés avec la delavirdine. L'essai ACTG 261 a comparé AZT+ddI+delavirdine à trois autres bithérapies AZT+ddI, AZT+delavirdine, ddI+delavirdine, chez plus de 500 patients dont le nombre de lymphocytes CD4 était d'environ 300/mm³, et dont environ les deux tiers n'avaient jamais été antérieurement traités par antirétroviraux. L'évaluation biologique réalisée en analyse en intention de traiter a concerné l'augmentation du nombre de lymphocytes CD4 (+66 CD4 dans le groupe AZT+ddI+delavirdine, non significativement différent de l'augmentation de 40 CD4/mm³ après 40-48 semaines de traitement observée dans le groupe AZT+ddI).

En revanche, en analyse sous traitement, la différence était significative en faveur du groupe recevant la delavirdine (47 CD4; p = 0,02). Un autre essai a comparé plusieurs doses de delavirdine -200, 300, 400 mg- parfois en association avec l'AZT, *versus* traitement par AZT en monothérapie, chez 700 patients modérément immunodéficients (CD4 à l'entrée dans l'essai de l'ordre de 350/mm³) dont 60% n'avaient jamais reçu de traitement antérieur. A un an de traitement, la réduction moyenne de la charge virale est de -0,6 log₁₀ avec les associations AZT+delavirdine 300-400 mg.

Actuellement, la place de la delavirdine dans l'arsenal thérapeutique semble modérée, peu avantageuse par rapport à la névirapine.

pharmacocinétique et métabolisme

Demi-vie: 5-8 heures. La pénétration dans le SNC est faible.

posologie et mode d'administration

400 mg x 3/j.

effets indésirables

Les effets secondaires de la delavirdine sont assez similaires à ceux de la névirapine : rash (18% des cas dont 3,6% sont des rashes sévères) en général plutôt moins intense qu'avec la névirapine, cytolysse modérée.

surveillance recommandée

- NFS
- transaminases
- bilirubinémie

interactions médicamenteuses

Associée aux inhibiteurs de protéase, la delavirdine augmente les concentrations d'indinavir par 2 et celle du saquinavir par un facteur 4 à 6.

résistances

Le profil de résistance de la delavirdine est un peu différent de celui de la névirapine avec des mutations en position 103 ou 103 et 181 sur le gène de la TI. La mutation 181 est rare si la delavirdine est associée à l'AZT. En revanche, l'association AZT+delavirdine est responsable de mutation en positions 103, 236 ou 103-236.

Le Loviride

Le loviride a été évalué dans 2 essais cliniques principaux (CAESAR, AVANTI 1) en association avec AZT+3TC. Les résultats n'ont montré aucun avantage à l'association du loviride à la bithérapie nucléosidique AZT+3TC. Il n'existe actuellement pas de projet de commercialisation de cette molécule, ni aux Etats-Unis, ni en Europe.

L'efavirenz (Sustiva®)

L'efavirenz (ou DMP 266) est un puissant INNTI en cours de développement. Comme tous les INNTI, il est spécifique de VIH-1, sans action sur les ADN polymérases d'autres virus. Il est *in vitro* actif sur les souches résistantes à l'AZT, à l'indinavir, et sur des souches portant des mutations uniques liées aux INNTI en position 181, 101, ou 103. En outre, si la sélection de mutants résistant à l'efavirenz est possible *in vitro*, elle est cependant plus difficile qu'avec les autres INNTI, et au moins 2 mutations semblent indispensables pour obtenir une résistance phénotypique. Bien que cette molécule soit très fortement liée aux protéines (99,5%), les taux plasmatiques excèdent les doses inhibitrices 90% (environ 3,0 nM pour les souches VIH-1 sauvages, 6 nM pour les variants Y181C et 100 nM pour les souches de variants K103N). La demi-vie de l'efavirenz est longue (40 à 50 heures) autorisant une seule prise quotidienne. La pénétration dans le SNC est excellente pour la fraction non liée aux protéines.

Évalué pendant 14 jours en monothérapie, l'efavirenz entraîne chez des patients non antérieurement traités par INNTI ni IP, une réduction de la charge virale de -1,5 log₁₀. L'adjonction d'indinavir et de d4T permet de maintenir au moins jusqu'à 48 semaines une réduction de -2,5 log₁₀ avec 90% des sujets ayant une charge virale < 400 copies/ml, comparé à une réduction de -1,3 log₁₀ dont 70% ayant une charge virale < 400 copies/ml chez les patients recevant secondairement d4T, efavirenz, indinavir. Dans cette étude, l'augmentation des lymphocytes CD4 dans ces deux groupes est respectivement de +250 CD4/mm³ et +150/mm³.

Une autre étude réalisée chez des patients non antérieurement traités par antirétroviraux a évalué chez 120 patients trois doses d'efavirenz (200, 400, 600 mg 1 fois /jour) en association avec AZT+3TC comparées à une bithérapie AZT+3TC pendant 16 semaines.

Le pourcentage de patients ayant une charge virale <400 copies/ml à S26 est de 52% dans le groupe AZT+3TC *versus* 80% dans le groupe AZT+3TC+efavirenz, sans différence significative entre les doses d'efavirenz. Ces données préliminaires démontrent la puissance antirétrovirale de ce composé. Si sa bonne tolérance et son efficacité sont

confirmées, l'efavirenz devrait, compte tenu de la simplicité de prise unique quotidienne, jouer un rôle majeur dans la thérapie de l'infection VIH.

contre-indications

- Hypersensibilité connue au produit;
- Allaitement;
- insuffisance rénale sévère;
- insuffisance hépatique.

Utilisation déconseillée si:

- premier trimestre de grossesse;
- antécédant de toxidermie bulleuse grave sous névirapine.

présentation

Gélules à 200 mg.

posologie et mode d'administration

600 mg en une prise au coucher.

effets indésirables

Les principaux effets secondaires rapportés chez environ 500 patients ayant reçu l'efavirenz dans le cadre d'essais thérapeutiques sont des rashes (5%), céphalées, vertiges, sensation d'ébriété, qui ont conduit à administrer la molécule en une prise le soir pour minimiser l'impact de ces effets.

interactions médicamenteuses

Comme la névirapine, l'efavirenz est un inducteur de cytochrome hépatique P450. Les études d'interactions pharmacologiques montrent que l'efavirenz réduit l'aire sous la courbe de l'indinavir de 36% et du saquinavir de 39%, mais augmente celle du nelfinavir de 15 à 25%. Par ailleurs,

l'efavirenz réduit la concentration de clarithromycine de 44%.

résistances

Les mutations de résistance à l'efavirenz apparaissent dès 14 jours de traitement. La mutation la plus fréquente in vivo est la mutation au codon 103, seule ou associée à la mutation au codon 108.

L'adéfovir dipivoxil (Prévéon®)

Aussi appelé bis-pom-PMEA, cet analogue nucléotidique inhibiteur de la transcriptase inverse se distingue des autres analogues nucléosidiques par sa voie d'activation intracellulaire : étant déjà mono-phosphorylé, il suit des étapes biochimiques différentes de celles des analogues nucléosidiques avant d'être actif.

pharmacocinétique et métabolisme

La biodisponibilité est de l'ordre de 40%, et la demi-vie assez longue pour autoriser une prise quotidienne unique.

présentation

Comprimés de 60 ou 120 mg.

posologie et mode d'administration

Les doses de 60 et 120 mg par jour sont en cours d'évaluation. La prise journalière est unique, sans contrainte par rapport aux repas.

effets indésirables

Une toxicité rénale importante a été rapportée chez environ 40% des patients après six mois de traitement. Elle est réversible dans la plupart des cas après l'arrêt du traitement.

Diarrhées et nausées ont été aussi rapportées, ainsi qu'une diminution des taux de L-carnitine, ce qui implique la prise quotidienne de deux comprimés de 500 mg de carnitine.

résistances

L'adéfovir a l'avantage de donner peu de résistances après 6 à 12 mois d'utilisation et, surtout, peu de résistances croisées.

On a montré que l'adjonction d'adéfovir chez des personnes préalablement traitées par des analogues nucléosidiques (notamment AZT et 3TC) entraînait une diminution de la charge virale en moyenne de 0,4 log alors que si la souche ne présente aucune mutation de résistance, cette diminution est de 0,7 log.

En revanche, la mutation 184, qui confère la résistance au 3TC, semble augmenter la sensibilité de la souche virale à l'adéfovir et ce même en présence d'une résistance à l'AZT. Enfin, il a été discuté, comme c'est le cas pour la ddI, d'une potentialisation de l'adéfovir par l'hydroxyurée.