

Traitements antirétroviraux - Nouvelles molécules, prise unique, atteintes neurologiques

Christophe Piketty

Immunologie - Hôpital Européen George Pompidou

Nouvelles molécules, nouveaux espoirs ?

Pour la huitième édition de la traditionnelle "Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections", la neige, le froid et le légendaire vent glacial de Chicago avaient remplacé le climat plus clément de San Francisco, l'an passé.

La cérémonie d'ouverture était axée sur l'épidémiologie de l'infection à VIH à travers le globe (présentée par Kevin De Cock) sur l'impact socio-économique du VIH ainsi que sur la nécessité de financer les antirétroviraux pour les pays en voie de développement. Un discours rarement entendu au cours de cette conférence. Volonté de se donner bonne conscience ou véritable prise de conscience ?

Une première session de communications orales était consacrée aux traitements antirétroviraux. Pas de molécules révolutionnaires à l'horizon, mais cependant quelques données intéressantes :

DPC 681 et DPC 684 (Dupont Pharmaceuticals)¹, TMC126 (Tibotec)² : trois noms de code pour trois nouveaux inhibiteurs de protéase qui pourraient être actifs sur les virus résistants et posséder un profil pharmacocinétique intéressant. Autant de données *in vitro* qui doivent être confirmées par des essais cliniques ; c'est dire si l'on est encore loin de pouvoir juger l'avenir de ces nouvelles molécules. Le TMC 120³ est, lui, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse qui serait actif sur les virus ayant les mutations K103N, Y181C ou G190A/S. Un essai de phase I/II comparant deux doses à un placebo a été présenté. Les principaux résultats figurent dans le tableau ci-dessous.

	Placebo	TMC 120 (50mg BID)	TMC
120 (100mg BID)	N=15	N=13	N=15
Charge virale initiale	4,48	4,60	4,52
CD4 (/mm ³)	632	519	649
Baisse de la charge virale à 8 jours (log/ml)	-0,17	-1,44	-1,53

Le traitement a été interrompu chez un patient coinfecté par le VHC en raison d'une cytololyse hépatique. Le principal effet indésirable était la survenue de maux de tête dans environ 10% des cas. Il n'a pas été observé d'apparition de mutations de résistance à la fin de l'essai. Là encore, ces données préliminaires ne permettent pas de présager de l'intérêt futur de cette molécule.

Alors que le T-20, premier inhibiteur de fusion, est attendu avec impatience en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) chez les patients en échec virologique, d'autres molécules de la même famille, à un stade de développement moins avancé, font l'objet de présentations. Le T-1249⁴ est un inhibiteur peptidique de la fusion, comme le T-20. Il s'administre comme le T-20 par voie sous-cutanée. Soixante-douze patients prétraités ont reçu le T-1249 en

monothérapie pendant 14 jours selon un protocole d'escalade de doses en une ou deux injections sous-cutanées (12 patients dans chaque groupe). La charge virale des patients était comprise entre 4,95 et 5,54 log/ml et les CD4 entre 84 et 146/mm³. La baisse maximale de la charge virale obtenue était de 1,32 log/ml avec la dose maximale de 50 mg en deux injections. Les paramètres pharmacocinétiques sont superposables lorsque le produit est administré en une ou deux prises. La tolérance du produit paraît très médiocre : 194 effets indésirables notés chez 45 patients, dont 2 effets indésirables sérieux (neutropénie de grade 4 et éruption cutanéomuqueuse fébrile).

Le composé BMS-232632, inhibiteur de protéase azapeptidique, a fait l'objet d'une présentation orale⁵. Il s'agissait de l'actualisation des données à 48 semaines de l'essai déjà présenté à l'ICAAC, à Toronto, en septembre 2000. Dans cet essai, le BMS-232 administré à différentes doses (200, 400 et 500 mg en une prise) a été comparé au nelfinavir administré en 3 prises, initialement en monothérapie pendant 15 jours puis en association avec d4T et ddI. Deux groupes de 98 et 322 patients naïfs ont été étudiés. La réduction de la charge virale était de 1,5 log à 15 jours et de 2,5 log à 24 semaines avec les deux analogues nucléosidiques. Il n'y avait pas de différence significative avec le groupe de patients traités par nelfinavir. Le pourcentage de charge virale indétectable ne diffère pas entre les deux molécules mais semble relativement modeste : environ 65% de charges virales inférieures à 400 copies et 40% inférieures à 50 copies à 24 semaines. Les résultats semblent se maintenir à 48 semaines mais ne concernent que quelques patients. Le principal effet secondaire est une élévation modérée de la bilirubine non conjuguée retrouvée chez 62% des patients traités. Il n'a par contre pas été observé de variation significative des triglycérides et du cholestérol dans le groupe traité par BMS-232632, ce qui représente une des originalités de cet inhibiteur de protéase. Des diarrhées ont été également notées plus fréquemment avec le nelfinavir qu'avec la molécule BMS. Cette molécule, du fait de son administration en prise unique, paraît très intéressante chez les patients non traités. Des études complémentaires sont maintenant attendues pour savoir notamment si elle peut avoir un intérêt chez les patients en échec de traitement par inhibiteur de protéase, compte tenu d'un profil de résistance qui serait distinct.

Wood et coll. ont présenté un essai du composé GW433908 ou fos-amprénavir, prodrogue de l'amprénavir (APV)⁶. Cette formulation permet de réduire le nombre de gélules par prise. Quatre-vingt-cinq patients naïfs ont été randomisés pour recevoir soit le GW433908 3 tablettes matin et soir, soit le GW433908 4 tablettes matin et soir, soit l'APV 8 capsules matin et soir. Le profil pharmacocinétique est comparable entre les trois bras ainsi que la réponse immunovirologique à 28 jours. Cette nouvelle formulation de l'amprénavir devrait permettre de simplifier l'utilisation de cette molécule, dont le profil de résistance reste singulier comparé aux autres inhibiteurs de protéase.

Des traitements antirétroviraux actifs en prise unique quotidienne ?

Un essai de traitement en prise unique quotidienne a été présenté sous forme de poster⁷. Il s'agit d'un essai ouvert avec l'association de la ddI (300 mg) à la 3TC (300 mg) et à l'efavirenz (600 mg). 75 patients naïfs ont été inclus dans l'essai ; 37 étaient usagers de drogues et la prévalence de la sérologie VHC positive était de 41,3%. La moyenne des CD4 à l'inclusion était de 251/mm³ et la moyenne de la charge virale de 123000 copies/ml. L'analyse à 48 semaines montre une réponse virologique à moins de 50 copies de 78% en intention de traiter parmi le sous-groupe de patients ayant une charge virale inférieure à 100000 copies/ml. La proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 50 à 48 semaines parmi le sous-groupe de patients ayant une charge virale supérieure à 100000 copies à l'inclusion était de 76% en intention de traiter. La moyenne des CD4 à 48 semaines était de 449/mm³. Quinze patients (20%) ont été sortis de l'essai en raison d'effets indésirables (toxidermies, troubles psychiatriques) ou d'échecs virologiques⁴. Ces premiers résultats paraissent très encourageants pour un traitement encore peu conventionnel (ddI+3TC) administré en une prise par jour.

Les résultats à 64 semaines de l'essai Montana ANRS 091 ont été présentés⁸. Il s'agit d'un essai évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement en prise unique par efavirenz, ddI et FTC (emtricitabine, un nouvel antirétroviral proche du 3TC). Quarante patients ont été inclus avec une médiane de charge virale de 4,77 log/ml et une médiane de CD4 de 396/mm³. A 64 semaines, 87% des patients étaient toujours sous traitement dans l'étude. La charge virale était inférieure à 400 copies/ml chez 36/40 patients en intention de traiter et chez 7/8 patients ayant une charge virale supérieure à 100000/ml à l'inclusion. Le gain de CD4 à 64 semaines était de 219/mm³. Trois arrêts de traitement sont survenus en raison d'effets indésirables.

Toxicité des antirétroviraux

Dans une session consacrée aux atteintes neurologiques liées à l'infection à VIH, une étude suggère que l'élévation des lactates sériques pourrait permettre de distinguer les neuropathies périphériques toxiques des atteintes périphériques spécifiques du VIH⁹. Sur 20 patients ayant une neuropathie périphérique induite par la d4T (imputabilité intrinsèque et régression à l'arrêt), 18 avaient une élévation des lactates. Parmi les 10 patients ayant une neuropathie non induite par les antirétroviraux, un patient seulement avait des lactates élevés. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

d4T neuropathie	d4T Neuropathie liée au VIH	sans d4T avec neuropathie	Pas de Pas de
N=20	N=20	N=23	N=10
Moyenne lactates	1,68	3,16	1,54
N< 2,2 mmoles/l			1,8
%> normale	15%	90%	0%
			10%

Ces résultats, outre leur intérêt diagnostique potentiel, suggèrent que les effets neurotoxiques des inhibiteurs de la transcriptase inverse sont également liés à une toxicité mitochondriale.

Le syndrome d'hypersensibilité (HS) à l'abacavir survient approximativement chez 4% des patients traités et nécessite un arrêt immédiat et définitif de l'abacavir. Easterbrook et coll. ont présenté une étude cas contrôle dont le but était d'identifier des facteurs prédictifs épidémiologiques et immunologiques de survenue d'un syndrome d'HS à l'abacavir¹⁰. Trente-deux cas d'HS à l'abacavir ont été appariés à 35 cas contrôles. La médiane de survenue de l'HS était de 12,5 jours (1-63). Les symptômes les plus fréquents étaient : fièvre (72%), rash (69%), nausées, vomissement et/ou diarrhées (50%), malaise (66%), frissons (44%), maux de tête (38%), dyspnée (31%), toux (28%), myalgies (28%), tachycardie (28%), arthralgies (25%), douleurs abdominales (22%), stomatite (16%), conjonctivite (13%), hypotension (10%). Le seul facteur prédictif retrouvé était la race blanche, mais probablement du fait d'un biais de sélection. Aucun autre facteur démographique et immunovirologique n'était prédictif de survenue d'HS. Une étude immunologique peu convaincante suggère une association avec un profil de réponses de type TH2.

Compte tenu de la multiplicité des symptômes d'hypersensibilité à l'abacavir et de la ressemblance possible avec un syndrome grippal, Keiser et coll. ont réalisé une étude cas contrôle pour comparer les symptômes d'HS à l'abacavir survenus chez 15 patients aux symptômes de grippe de 30 patients¹¹. La régression logistique en analyse multivariée montre que les signes digestifs et le rash étaient significativement associés à un risque d'HS à l'abacavir (odds ratio à 8,7 et 16,9) alors que la toux était plus en faveur de la grippe (odds ratio à 0,04). La portée de cette petite étude cas témoins est limitée. La prudence est de rigueur, et l'abacavir doit être interrompu au moindre doute compte tenu du risque d'accidents mortels.

Enfin un effet métabolique bénéfique des antirétroviraux ? Van der Valk et coll. rapportent les résultats de l'analyse des lipides dans l'essai Atlantic¹². Dans cet essai comparant l'efficacité de trois trithérapies (d4T+ddI+névirapine versus d4T+ddI+indinavir versus d4T+ddI+3TC), seuls les patients dans le bras névirapine présentaient à 24 semaines un profil lipidique associé à une réduction du risque cardiovasculaire (augmentation du HDL cholestérol, baisse du rapport cholestérol total/HDL cholestérol, augmentation des ApoA1).

L'hépatotoxicité des analogues non nucléosidiques a été étudiée dans une cohorte présentée par Sulkowski et coll. 13. Trois cents patients ayant débuté un traitement par névirapine ou efavirenz ont été suivis prospectivement. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Névirapine N=203	Efavirenz N=97
Ag HBS+	9%	2%
VHC+	49%	45%
Charge virale VIH >10 000 copies/ml	76%	63%
Durée de suivi (jours)	280	167
Hépatotoxicité sévère (grade 3 ou 4)	34	8
Incidence de cas / 100 personnes-mois	1,3	1,2

L'existence d'une hépatite B ou C chronique n'était pas associée à un risque de toxicité hépatique (risque relatif = 1,2 (IC 95% : 0,65-2,06)).

Cette étude d'une part, ne montre pas de lien entre toxicité hépatique des INNTI et hépatopathie virale sous-jacente et d'autre part, suggère que l'efavirenz peut être associé à une toxicité hépatique sévère, ce qui n'est pas actuellement connu.

-
- 1 - Erickson-Viitanen S et al. DPC 681 and DPC 684 : Resistance and Cross- Resistance Profiles of Second Generation HIV Protease Inhibitors (abstract 11)
 - 2 - Erickson J et al. A Femtomolar HIV-1 Protease Inhibitor with Subnanomolar Activity against Multidrug Resistant HIV-1 Strains (abstract 12)
 - 3 - Gruzdev B et al. TMC120, a New Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, Is a Potent Antiretroviral in Treatment Naive, HIV-1 Infected Subjects (abstract 13)
 - 4 - Eron J et al. A 14-Day Assessment of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of T-1249, a Peptide Inhibitor of Membrane Fusion (abstract 14)
 - 5 - Squires K et al. 48-Week Safety and Efficacy Results from a Phase II Study of a Once-Daily HIV-1 Protease Inhibitor (PI), BMS-232632 (abstract 15)
 - 6 - Wood R et al. GW433908, a Novel Prodrug of the HIV Protease Inhibitor (PI) Amprenavir (APV) : Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics (abstract 333)
 - 7 - Maggiolo F et al. Once-a-Day Treatment for HIV Infection : Final 48-Week Results (abstract 320)
 - 8 - Molina JM et al. Once-Daily Combination Therapy with Emtricitabine, Didanosine and Efavirenz in Treatment-Naive HIV-Infected Adults : 64-Week Follow-Up of the ANRS 091 Trial (abstract 321)
 - 9 - Brew B et al. Lactate Concentrations Distinguish Between Nucleoside Neuropathy and HIV Distal Symmetrical Sensory Polyneuropathy (abstract 9)
 - 10 - Easterbrook PJ et al. Epidemiological Risk Factors and Immunological Mechanisms of Hypersensitivity Reactions to Abacavir (abstract 621)
 - 11 - Keiser P et al. Comparison of Symptoms of Influenza A Infection with Abacavir-Associated Hypersensitivity Reaction (abstract 622)
 - 12 - Van Der Valk M et al. Nevirapine Containing Potent Antiretroviral Therapy Results in Ananti-Atherogenic Plasma Lipid Profile : Results from the Atlantic Trial (abstract 654b)
 - 13 - Sulkowski M et al. Hepatotoxicity Associated with NNRTI Use : Role of Drugs and Chronic Viral Hepatitis (abstract 618)