

NOUVELLES MOLÉCULES

► Un nouvel anti-VIH dont le développement risque d'être ralenti

ténofovir : l'arlésienne

L'ancien PMPA, devenu le ténofovir, a pour principal intérêt d'inhiber, du moins en laboratoire, de nombreuses souches de VIH résistantes aux analogues nucléosidiques de la famille de l'AZT. C'est pourquoi nous avons déjà parlé de cette molécule encore expérimentale. Les associations réclament son accès compassionnel pour les malades en échappement thérapeutique multiple. Alors qu'il n'est toujours pas accessible en France, les autorités américaines reculent son enregistrement à cause de problèmes observés chez l'animal.

que ce soit dans les cellules actives ou dans les cellules au repos, on a montré que le ténofovir inhibe la réplication du VIH1. Il présente l'avantage d'avoir une longue demi-vie de 30 heures qui permet de ne le prendre qu'une seule fois par jour. Il n'y a pas de contraintes par rapport aux repas.

Le ténofovir se révèle actif sur les souches qui ont développé la résistance à la lamivudine-3TC (Epivir), à l'AZT et à l'abacavir (Ziagen). Au laboratoire, 85% des souches résistantes à l'AZT qui ont été testées restaient sensibles au ténofovir et 15% avaient une sensibilité réduite au ténofovir. Du côté des mutations de multirésistance Q151M et insertion 69, qui confèrent théoriquement la résistance à tous les analogues nucléosidiques, les choses sont contrastées. Le ténofovir est actif sur les souches porteuses de la mutation Q151M, mais il est inactif en présence de l'insertion 69. Si l'insertion 69 est associée à la mutation 184 alors une relative sensibilité au ténofovir serait maintenue mais il est difficile de savoir si ce type d'observations sophistiquées en laboratoire a une traduction dans l'organisme d'un patient.

LA CARTE D'IDENTITE DU TENOFOVIR DF	
FAMILLE D'ANTIRÉTROVIRAUX	Analogues nucléotidiques Inhibiteurs de la transcriptase inverse
DCI (DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE)	Ténofovir disoproxil fumarate
ABRÉVIATION USUELLE	Ténofovir DF
NOM COMMERCIAL	Pas encore déterminé
LABORATOIRE ASSURANT LE DÉVELOPPEMENT	Gilead Pharmaceuticals
POSOLOGIE	Prise unique quotidienne de 300 mg sous forme de comprimés, pas d'obligation d'être à jeun ou de prendre de la nourriture
NON MÉTABOLISÉ PAR LE FOIE / ELIMINATION RÉNALE	Absence théorique d'interactions médicamenteuses au niveau des cytochromes P450
TOXICITÉ MISE EN ÉVIDENCE CHEZ L'ANIMAL	Rénale, osseuse et gastro-intestinale

Les premières études

L'étude 901. C'est l'étude qui a montré que 300 mg par jour était la dose la plus efficace pour une tolérance acceptable. A cette dose et à quatre semaines de monothérapie la charge virale est réduite en moyenne de 1,51 log (30 fois) chez les naïfs et de 1,06 log (11 fois) chez les personnes qui avaient déjà été traitées. Le ténofovir se présente a priori comme une molécule assez puissante chez les naïfs. Elle est beaucoup plus active que l'adefovir (Preveon), qui n'est plus utilisé contre le VIH en raison d'une faible activité anti-VIH doublée d'une forte toxicité rénale.

L'étude 902. Etude de phase II en cours chez des patients n'ayant pas plus de 10000 copies de charge virale, déjà traités depuis environ quatre ans et demi en moyenne et qui rajoutent au traitement en cours un placebo ou du ténofovir, 75 mg, 150 mg ou 300 mg. A 24 semaines les CD4 ont augmenté de + 10 à + 25. Dans le groupe à 300 mg de ténofovir, la

charge virale moyenne était de 5500 copies au départ et la réduction est moyenne est de 0,68 log (à peu près cinq fois). 30% des patients sont à moins de 400 copies contre 8% des patients dans le groupe placebo. A 48 semaines, le gain de CD4 est de 11 dans le groupe 300 mg

La remontée des CD4 est très limitée. Mais ces patients prétraités depuis quatre ans et demi en moyenne avaient de 380 à 410 CD4 et des bilans stables depuis au moins huit semaines. Ainsi, la restauration de leurs CD4 était antérieure à l'essai. La baisse de la charge virale est calculée en intention de traiter en tenant compte des 20 à 26% de patients qui ont quitté l'essai. Il serait intéressant de connaître le pourcentage de patients à moins de 400 copies chez ceux qui sont restés sous traitement jusqu'au bout pour se faire une idée plus complète.

Les effets indésirables les plus notables à 24 et 48 semaines avec 300 mg de ténofovir sont l'hypertriglycéridémie chez 11% des patients (14%

brèves3

Bientôt des antiviraux écolo ?

L'équipe du Pr. Laurent Meijer du CNRS de Roscoff a identifié et développé une substance capable d'inhiber les enzymes cellulaires indispensables aux virus de l'herpès HSV1 et HSV2 pour se multiplier, les cycline-kinases - ou cdk, tout en préservant les cellules infectées. Les autres anti-herpétiques tuent en effet la cellule infectée. A la 13^e Conférence internationale de recherche sur les antiviraux, l'équipe de l'université de Pennsylvanie du Pr. Luis M. Schang, qui collabore avec celle de Roscoff, a rendu publics les premiers résultats obtenus.

Ces travaux pourraient connaître d'importantes répercussions dans la mesure où 80% de la population adulte est porteuse de ces virus et que 20% de ces porteurs souffrent de crises d'herpès buccal ou génital. Les résultats obtenus à Baltimore sont pour le moment expérimentaux et doivent être confirmés chez l'animal avant qu'une expérimentation chez l'homme soit envisageable. La recherche n'en est qu'aux premiers stades mais ces découvertes provoquent une efflorescence de travaux. Au Texas, le laboratoire du Pr. Thomas Albrecht travaille sur un autre virus du genre herpétique, le cytomégalovirus ou CMV. Avec semble-t-il, des résultats tout aussi prometteurs.

Une affaire à suivre, à terme, pour les séropositifs qui sont très nombreux à souffrir d'herpès génital récidivant.

info line

Attention ! Changement d'horaires de notre permanence téléphonique au 04367 0000.

Constatant qu'un certain nombre de personnes ont du mal à nous appeler aux heures de bureau, nous avons décidé d'élargir le service en soirée le vendredi. Ainsi, la ligne d'information fonctionne désormais **selon les horaires suivants :**
du lundi au jeudi :
15h00 / 18 h00
le vendredi :
15h00/21h00
samedi et dimanche :
pas de permanence.

agenda hépatites

Réunions d'information sur les hépatites organisées par Actions Traitements, le Kiosque Info Sida, et l'Institut Fournier, avec le soutien des Laboratoires Roche :

► 12 septembre à 19h00
Au Kiosque Info-Sida,
36 rue Geoffroy L'Asnier,
75004 Paris, sur le thème
L'hépatite B, avec le Docteur
Stanislas Pol, avec le soutien
des Laboratoires Roche.

Infos : contactez-nous à
Actions Traitements au
04367 6600 ou appelez
Catherine Favreau au
04478 0000.

1. FDA Food and Drug Administration. C'est l'agence qui enregistre les médicaments et délivre les autorisations pour leur commercialisation sur le territoire des États-Unis.

sous placebo), l'élévation de la créatine kinase chez 11 % (11% sous placebo) et des transaminases hépatiques chez 4 et 7% des patients (0% sous placebo). Pour les triglycérides et la créatine kinase, les pourcentages sous ténofovir et sous placebo se confondent et il est probable que ces troubles métaboliques relèvent de l'ensemble de la combinaison thérapeutique. Il semblerait donc que l'on ne retrouve pas la toxicité rénale qui caractérisait l'adefovir.

tients déjà traités deux combinaisons : - ténofovir + efavirenz (Sustiva) + lamivudine (Epivir) + placebo de stavudine (Zerit)

- placebo de ténofovir + efavirenz (Sustiva) + lamivudine (Epivir) + stavudine (Zerit)

Pour cette étude, le laboratoire a prévu de contrôler l'évolution de la minéralisation osseuse en faisant passer un DXA scan aux patients à l'inclusion dans l'essai, à 24 et à 48 semaines.

Il est difficile de comprendre pourquoi

via le protocole d'accès compassionnel 908 pour près de 300 personnes en impasse thérapeutique et qui ont plus de 200 CD4. La mise en place d'un accès étendu (équivalent des ATU françaises) se trouve pour le moment compromise à cause des problèmes avec la FDA. Les associations américaines réclament l'augmentation du nombre de places compassionnelles et l'ouverture aux personnes en impasse qui ont moins de 200 CD4. Gilead serait prêt à augmenter le nombre de place du 908 ou à mettre en place un accès étendu mais avec un nombre de places limité.

En Europe et en France. Pas grand-chose à dire hélas ... L'ANRS (Agence Nationale de Recherches sur le Sida) est toujours en contact avec Gilead pour obtenir quelques dizaines de traitements pour monter un essai Puzzle dans lequel on combinerait le ténofovir et une deuxième molécule chez des patients en échec thérapeutique avancé. Les contacts ne sont pas rompus, mais la volonté du laboratoire Gilead ne peut pas être qualifiée de bonne. Pourtant il faut au moins deux molécules neuves et pouvant agir sur des souches résistantes pour réellement renouveler un traitement qui ne marche plus dans le contexte d'un VIH multirésistant.

Serge Le Coz

"Les perturbations osseuses chez l'animal, à doses bien plus fortes que chez l'homme, conduisent la FDA¹ à la méfiance, et à différer l'enregistrement de la molécule..."

Les essais de phase III

Plusieurs études sont en cours de recrutement ou bien débutent. Entre temps, la FDA¹ s'est inquiétée d'une toxicité osseuse portant sur des anomalies de la minéralisation osseuse observées dans les études animales, chez le rat, le chien et le singe. Il faut noter que les doses utilisées étaient de dix à trente fois plus fortes que chez l'homme. A ces doses la toxicité rénale s'est manifestée et pourrait être liée à la déminéralisation. Aucun patient de l'essai 903 ne montrerait d'analyses sanguines révélatrices de problèmes de minéralisation. Mais, seul un examen scanner appelé DXA scan pourrait le confirmer avec certitude.

L'étude 907 : patients naïfs. Cette étude internationale (USA, Europe, Australie) regroupe 74 centres et concerne des patients qui ne se sont encore jamais traités. Ils prendront pendant 48 semaines une combinaison incluant soit un placebo de ténofovir, soit du ténofovir. L'étude est en double aveugle : ni le médecin, ni le patient ne savent s'il y a placebo ou pas. 600 patients sont prévus, 400 sous ténofovir et 200 sous placebo, ils doivent avoir une charge virale comprise entre 400 et 1000 copies. Le recrutement est en train de s'achever.

L'étude 903 : patients expérimentés. Cette étude comparera chez des pa-

le contrôle osseux n'est pas mis en place dans l'étude 907. Certes, le recrutement des patients est fini et l'on n'aura pas leur état osseux initial, au moment où ils ont commencé mais la prudence la plus élémentaire commande d'effectuer cette surveillance malgré tout.

L'accès au ténofovir

C'est le pataqués ! Les perturbations osseuses chez l'animal, rappelons le à doses bien plus fortes que chez l'homme, conduisent la FDA à la méfiance. Elle réclamait les données de sécurité et de tolérance à 24 semaines d'un essai de phase III pour mettre en route le dossier d'enregistrement rapide (accelarated approval) du produit. Désormais elle demande des données à 48 semaines. Selon le laboratoire, cela repousserait l'enregistrement de la molécule (sous réserve que les données soient bonnes) à l'année 2003.

Cette prudence se justifie sans doute à l'heure où des données récentes indiquent que l'ostéoporose est un phénomène malheureusement assez fréquent chez des patients qui ne prennent pas de ténofovir ! Le problème est que cela ne doit pas perturber l'accès à cette molécule pour les personnes qui en ont le plus besoin.

Aux USA. Le ténofovir est disponible