

# Stratégies en évolution, espoirs à l'horizon

Si le "focus" du congrès de l'IAS a été en premier la prévention, les médicaments n'ont pas été oubliés pour autant. Aucune révolution thérapeutique n'est apparue à l'horizon (d'autant que les dernières années ont été riches en nouveautés), mais on a noté de petits progrès en termes de stratégies et de simplification.



**R**evue des faits les plus marquants pour les classes thérapeutiques "traditionnelles", un autre article de ce même numéro faisant le point sur les molécules des classes thérapeutiques plus récentes ou en gestation...

## Antiprotéases : vers plus de simplicité, mais pas pour tous...

Les antiprotéases restent un des piliers du traitement, en particulier en France où l'on a tendance à les préférer aux inhibiteurs non nucléosidiques, en association avec une bithérapie d'inhibiteurs nucléosidiques comme traitement de référence.

Mais on se pose de plus en plus la question d'en rendre l'utilisation la plus simple possible, du moins pour les personnes qui n'ont pas eu d'échec thérapeutique significatif auparavant.

La monothérapie au darunavir (Prezista®) fait la preuve de son efficacité. Deux études ont été pré-

sentées au Cap, dans une optique de simplification du traitement et d'épargne d'effets indésirables, puisque dans ce cas on fait l'impasse sur la bithérapie d'inhibiteurs nucléosidiques habituellement associée.

Dans la première étude (MONET), 256 patients ayant une charge virale indétectable depuis au moins six mois ont été randomisés\* en deux groupes, l'un continuant sa trithérapie antérieure, l'autre traité uniquement par du darunavir boosté par du ritonavir (800/100), en une prise par jour. Les résultats sur la charge virale ont été quasiment identiques dans les deux groupes : 85 % d'indétectabilité à un an, dans l'analyse en "intention de traiter" (inclut tous les patients entrés dans l'un ou l'autre bras de l'étude).

La deuxième étude, MONOI, est uniquement française et 225 patients ont été inclus. Elle a donné des résultats un peu moins convaincants. Les patients inclus étaient traités en moyenne depuis huit ans et recevaient tous au départ une trithéra-

pie avec antiprotéase ou inhibiteur nucléosidique, puis ils ont pris pendant huit semaines une trithérapie incluant le darunavir et gardé une charge virale indétectable. Ils ont été ensuite randomisés en deux groupes, l'un avec sa trithérapie initiale, l'autre avec une monothérapie de darunavir boosté (600/100 mg deux fois par jour). Le critère d'échec était : soit deux charges virales consécutives, à deux semaines d'intervalle, au-dessus de 400 copies/ml (seuil qui paraît aujourd'hui élevé), ou un changement ou un arrêt du traitement. Dans l'analyse en « intention de traiter », il y avait une différence considérée comme significative (c'est-à-dire dépassant les bornes de non-infériorité fixées au départ) entre les pourcentages de succès à 48 semaines dans les deux groupes : 92 % dans le groupe trithérapie et 87,5 % dans le groupe monothérapie.

Les hypothèses pouvant être formulées pour expliquer cette petite différence, avec une antiprotéase pourtant considérée comme particulièrement puissante, reposent en particulier sur quelques cas où la charge virale était détectable dans le liquide céphalo-rachidien alors qu'elle ne l'était pas dans le sang, avec trois cas de troubles neurologiques dans le groupe monothérapie (un dans le groupe trithérapie). Il est possible en effet qu'une monothérapie par darunavir n'assure pas toujours une pénétration suffisante d'antiviral dans le système nerveux central. Cela pourrait être problématique pour certaines personnes ayant eu dans le passé une immunité très déprimée ou ayant des troubles neuro-cognitifs, même mineurs. On peut noter aussi que, le hasard ayant mal fait les choses, au départ 73 % des personnes randomisées vers le groupe trithérapie prenaient déjà une antiprotéase, et seulement 64 % de celles qui ont reçu la monothérapie. Il n'est pas exclu que pour celles-ci, l'adaptation au nouveau traitement (darunavir avec ritonavir) ait été plus difficile, conduisant un peu plus fréquemment à un changement de traitement.

### l'atazanavir "déboosté"

L'un des intérêts de cette antiprotéase, outre ceux connus dès le départ (relative bonne tolérance métabolique, une seule dose de 100 mg de ritonavir nécessaire comme boost et une seule administration par jour) consiste en la possibilité de l'utiliser aussi "déboosté", c'est-à-dire sans ritonavir. Il est vraisemblable que ce schéma thérapeutique soit un peu moins puissant en traitement initial. De plus, il nécessite une augmentation de la dose quotidienne,

de préférence une mesure de la concentration plasmatique, et dans certains cas on conseille, sur la base de cette information, de prendre Reyataz® en deux prises par jour.

Dans l'étude ARIES présentée au Cap, 419 patients naïfs de traitement ont pris Kivexa® et Reyataz® boosté, puis après 36 semaines, la moitié d'entre eux ont été randomisés vers le même traitement sans boost, l'autre moitié continuant le traitement initial. Après 48 semaines (soit 84 au total), il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes pour l'efficacité, qui a été excellente : 86 % de charge virale indétectable dans le groupe sans ritonavir, sans perte d'efficacité même pour les patients ayant au départ une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml.

### l'abacavir réhabilité ?

L'IAS ne fait pas exception aux congrès qui se sont tenus depuis un an et demi environ: une session consacrée au risque cardio-vasculaire revient sur les interrogations entourant l'éventuel risque spécifique lié à l'abacavir. Mais la tonalité est aujourd'hui différente, et les résultats précédents mis en doute. Dominique Costagliola (INSERM\*\* Paris) a répertorié les risques d'infarctus du myocarde (IDM) identifiés dans la base de données hospitalière française. Outre ceux bien connus (le tabac en premier lieu), elle en a identifié plusieurs autres : l'utilisation de drogues (par voie intra-veineuse ou cocaïne), une charge virale détectable, un rapport CD4/CD8 bas, qui témoignerait d'un état d'activation inflammatoire, et une atteinte rénale préexistante.

Celle-ci semble un facteur de risque bien réel d'IDM, méconnu jusqu'à présent, et on constate que les patients ayant cette pathologie sont plus fréquemment traités par abacavir que par ténofovir, pour des raisons évidentes de toxicité rénale potentielle avec cette dernière molécule. Quand on corrige les données pour cette différence au départ, la "responsabilité" de l'abacavir n'apparaît plus significative. Dans une présentation suivante (étude Bicombo), chez des patients sans facteurs de risque cardio-vasculaire et randomisés, avec une charge virale indétectable, vers une trithérapie comprenant soit Kivexa® soit Truada®, il n'y avait aucune différence entre les deux associations sur les marqueurs de l'inflammation et de fonction de la paroi vasculaire, la résistance à l'insuline ou les paramètres de la coagulation.

Va-t-on maintenant vers une "réhabilitation" de

l'abacavir?

## Viramune® confirme son efficacité et son bon profil de tolérance cardio-vasculaire

Les résultats de l'étude ARTEN étaient attendus : pour la première fois la névirapine était comparée dans une étude de taille significative (569 patients naïfs de traitement) à une antiprotéase boostée, l'atazanavir. Chacun des trois groupes de traitement - cette étude était également destinée à comparer la névirapine en une ou deux prises par jour, mais les résultats de cette stratégie n'ont pas été présentés - recevaient également du Truvada® (ténofovir + emtricitabine).

Les résultats à un an ont été équivalents dans les groupes névirapine et atazanavir boosté : 66,8 % et 64 % de charge virale indétectable. Ce résultat tient bien sûr compte des arrêts de traitement, plus nombreux avec la névirapine (12,5 % pour toxicité et 3,6 % avec l'atazanavir), car on connaît le risque d'effets indésirables hépatiques et cutanés en début de traitement avec cette molécule.

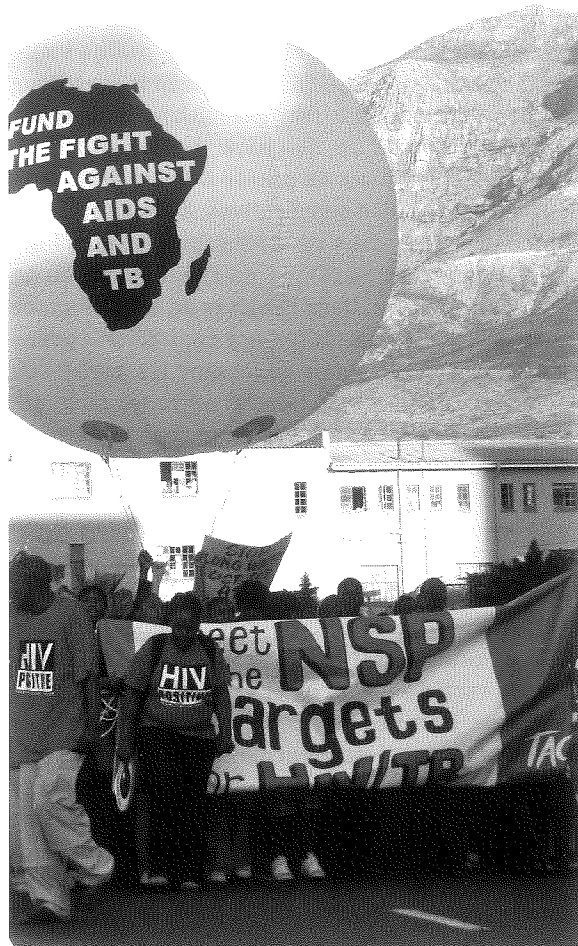
L'analogue nucléosidique s'est montré supérieur à l'atazanavir boosté sur le plan lipidique, avec une hausse significative du "bon" cholestérol et une amélioration du ratio cholestérol total sur cholestérol HDL, qui est un bon critère de substitution du risque cardio-vasculaire.

La névirapine confirme donc sa place originale comme seul antirétroviral à améliorer le profil lipidique, une caractéristique intéressante alors qu'on s'intéresse de plus en plus au risque cardio-vasculaire aggravé des personnes infectées par le VIH.

## Des week-end sans souci de traitement ?

L'étude FOTO est de petite taille (60 patients), mais elle explore une alternative au traitement continu qui peut s'avérer intéressante pour certains patients utilisant des antirétroviraux à longue durée d'action : ténofovir, emtricitabine et efavirenz. Des patients recevant cette association et ayant une charge virale indétectable depuis trois mois, ainsi que plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, ont été randomisés en deux groupes, l'un continuant sa trithérapie selon le mode habituel, l'autre ne la prenant plus que cinq jours sur sept, samedi et dimanche étant libres de traitement.

À 24 semaines, ceux du premier groupe ont également adopté le second schéma thérapeutique. 50 patients ont terminé l'étude (48 semaines) et aucun



échec virologique n'a été observé dans aucun des groupes.

Des mesures de concentration sanguine effectuées chez certains ont montré que ces taux étaient plus souvent bas dans les groupes traités cinq jours sur sept, sans que cela n'ait de conséquences négatives au plan du contrôle viral.

Une idée à retenir ? Peut-être, pour des personnes sans antécédent d'échec thérapeutique, et suffisamment bien organisées pour surtout ne pas oublier de redémarrer leur traitement chaque début de semaine

PAR ODILE VERGNOUX

medical@actions-traitements.org

\* La randomisation (de l'anglais random, signifiant hasard) est une méthode qui permet d'introduire un élément aléatoire dans une étude. Utilisée notamment dans les essais thérapeutiques destinés à tester une substance médicamenteuse, elle consiste par exemple à distribuer au hasard un placebo (substance dénuée d'effet) ou la substance médicamenteuse testée. Cette méthode peut se pratiquer par un tirage au sort de la substance à attribuer.

\*\* INSERM : Institut National de la santé et de la recherche nationale