THÉRAPEUTIQUE

les actualités thérapeutiques de Mexico

Le congrès mondial est un grand rassemblement centré sur les problématiques communautaires, sociales et politiques de la prise en charge du VIH. La place de la thérapeutique y est moindre que dans les congrès scientifiques. Mais certaines avancées récentes y sont discutées, précisées, ou au contraire mises en doute.



Cette année encore, l'actualité thérapeutique y était présente, mais plus pour confirmer certaines études récentes, ou discuter certains éléments pas encore clairement établis. Voici le catalogue des "nouveautés".

Les "guidelines"

Ces recommandations pratiques pour la conduite du traitement contre le VIH sont régulièrement mises à jour (particulièrement à l'occasion des congrès mondiaux, une fois tous les deux ans). Dans l'article que nous avons consacré au Rapport Yéni dans notre numéro précédent, vous avez pu constater que quelques modifications notables ont été apportées aux recommandations françaises. Aux Etats-Unis, on conseille aussi maintenant de commencer le traitement dès le seuil de 350 CD4/mm^3 (200 dans la version précédente). Il en est de même en France, où il même conseillé de ne pas attendre ce seuil de 350 quand d'autres risques évolutifs sont surajoutés :

- charge virale supérieure à 100 000 copies/ml,
- baisse des CD4 rapide, ou pourcentage de CD4

PARTENAIRES

ActionsTraitements remercie, pour leur soutien à son action, les

LABORATOIRES

Abbott France, Bœhringer Ingelheim, Bristol Myers-Squibb, Gilead, Glaxo Smith Kline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme-Chibret, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Schering Plough, laboratoire du Chemin Vert

INSTITUTIONS

Direction Générale de la Santé, DRASS-URCAM-CRAMIF, Ville de Paris

ASSOCIATIONS

Sidaction



inférieur à 15 %,
- co-infection par le VHC ou le VHB,
- atteinte rénale liée au VIH,
- personne ayant plus de 50 ans,
- facteurs de risque cardio-vasculaire.

Controverses sur l'efficacité comparée de Truvada® et Kivexa®

Au dernier congrès CROI[1] de Boston (février 2008), la présentation de résultats préliminaires de l'étude ACTG[2] 5202 avait fait quelque bruit : les résultats obtenus avec Kivexa® étaient moins bons que ceux de Truvada® dans la tranche des patients ayant au départ une charge virale élevée (supérieure à 100 000 copies/ml). Le critère retenu était un critère composite, le "délai jusqu'à l'échec virologique", que celui-ci se manifeste de façon précoce, retardée, ou sous forme de rebond.

Des analyses complémentaires ont été réalisées, et leur résultat semble rendre le tableau encore plus confus :

- chez les patients en succès thérapeutique, avec deux charges virales indétectables successives, il n'y a pas de différence de risque de rebond viral entre les deux médicaments, même avec une charge virale élevée au départ.
- les grandes études cliniques de Kivexa® ont fait l'objet d'une nouvelle analyse statistique par le laboratoire GSK, en stratifiant les patients selon qu'ils avaient une charge virale élevée (toujours avec le seuil de 100 000/ml) ou non, et en utilisant le même critère d'échec virologique que dans l'étude ACTG 5202. Dans aucune de ces études, au nombre de six (trois où Kivexa® était associé à Sustiva®, trois où il était associé à un inhibiteur de protéase boosté[3]), aucune différence d'efficacité n'a été observée selon la charge virale de départ.
- L'étude Heat, également présentée à Boston en février dernier, qui est une "confrontation" directe entre Truvada® et Kivexa® montre des résultats strictement superposables entre les deux combinaisons thérapeutiques, à 96 semaines : 14 % d'échec dans chaque groupe.

Que conclure de ces résultats disparates ? Qu'il est bien difficile de conclure ! Ce n'est pas la première fois, et ce ne sera pas la dernière, que des études de conception voisine donnent des résultats opposés. On peut incriminer plusieurs facteurs, les conditions de réalisation peuvent être différentes, les populations aussi ; les groupes étudiés, supposés être strictement comparables (par randomisation[4]), peuvent malgré tout différer par un biais non identifié au départ ; ou bien il peut s'agir de hasard, l'analyse statistique ne permettant pas d'exclure complètement ce caprice des mathématiques...

Isentress® chez les naïfs

Le raltegravir (Isentress®) est une molécule très puissante dans l'échec thérapeutique, et son arrivée il y a deux ans a révolutionné le sort de nombreux patients ayant épuisé toutes les ressources disponibles. Sa bonne tolérance à court et moyen terme (pour le long terme il faudra avoir un peu plus de recul) et son faible risque d'interactions médicamenteuses ont amené logiquement à se poser la question de son utilisation en première ligne.

On a disposé à Mexico des résultats attendus à 96 semaines de la comparaison entre Isentress® et Sustiva® en traitement de première intention, associés à une bithérapie d'inhibiteurs nucléosidiques. Les résultats sont excellents dans les deux cas, avec un taux de succès thérapeutique de 83 % environ, sans différence significative entre les deux molécules, ni différence entre les quatre doses de raltégravir testées (100, 200, 400, 600 mg deux fois par jour).

Une résistance est apparue dans quatre des six cas d'échec sous raltégravir. L'une et l'autre molécule, bien que puissantes, ne "pardonnent" en effet guère l'échec (à la différence des antiprotéases boostées), dont la sanction est presque inévitablement l'apparition de résistances. Sans doute est-ce une des raisons principales pour laquelle les prescripteurs français (c'est une particularité de notre pays) préfèrent dans les deux tiers des cas utiliser une trithérapie avec antiprotéase comme traitement de première intention.

La tolérance de l'Isentress® et du Sustiva® dans cette étude était bonne, avec plus d'augmentation

des CPK[5] dans le groupe raltégravir et plus d'effets indésirables neuro-psychiques dans le groupe efavirenz.

Résultats positifs avec la rilpivirine en traitement de première intention

La rilpivirine (TMC 278) est un analogue non-nucléosidique, de la famille de Viramune®, Sustiva®, et Intelence® (qui sera commercialisé cet automne). Il est développé par le laboratoire Tibotec, et c'est un "petit frère" de ce dernier médicament, qui, à la différence d'Intelence®, sera positionné en traitement de première intention. Les raisons en sont essentiellement sa facilité d'utilisation (une prise par jour) et ... les besoins du "marché". En effet, il est devenu peu intéressant pour un laboratoire de développer un médicament ayant pour indication l'échec thérapeutique : peu de malades se trouvent désormais dans cette situation dans les pays occidentaux, ce qui rend à la fois les études très difficiles à réaliser *(cf notre article dans le précédent numéro : "Traitement du VIH : et maintenant, la crise ?")* et les prévisions de vente peu attractives.
Une étude comparant plusieurs doses de rilpivirine et efavirenz (Sustiva®) chez des patients naïfs a donné des résultats très similaires avec les deux molécules (71 % et 76 %) avec un critère d'évaluation strict et composite (TLOVR[6]) qui prend en compte tous les arrêts de traitements quelle qu'en soit la cause. Les effets indésirables ont été plutôt de type cutané (rash) avec la rilpivirine, et plutôt de type neuro-psychologiques avec le Sustiva®.
Il n'y avait pas de différence d'efficacité entre les doses de rilpivirine, la dose la plus faible a été sélectionnée pour la Phase III, comme la moins susceptible de provoquer une toxicité.

Un trio gagnant

L'étude ANRS baptisée TRIO était attendue, car proposant une approche innovante pour la prise en charge de patients en multi-échec : il s'agissait d'associer les molécules les plus récentes (darunavir, étravirine, raltégravir) sur une base d'autres antirétroviraux. La majorité des patients (103 au total) avaient moins d'une molécule considérée comme active dans leur association "de base".
Le résultat est impressionnant, avec 90 % de succès virologique à vingt-quatre semaines, et une augmentation de 99 CD4/mm^3.
Ces résultats confirment et amplifient ceux qui ont été rapportés dans l'analyse des patients ayant bénéficié de l'accès précoce à l'étravirine (Intelence®). Dans ce cadre, où la molécule était également associée à d' autres médicaments nouveaux et puissants (darunavir, raltegravir, T-20 dans certains cas), environ trois quarts des patients ont obtenu une charge virale indétectable.

Sustiva® contre Kaletra® : une confirmation

Cette étude réalisée chez des patients naïfs nettement immunodéprimés (moins de 200 CD4/mm^3) a confirmé l'efficacité de deux combinaisons thérapeutiques, Combivir® Kaletra® d'une part, et Combivir® Sustiva® d'autre part. Le résultat final à 48 semaines était meilleur avec Sustiva® (70 % contre 53 % de charges virales indétectables à 50 copies/ml), avec un petit bémol pas si négligeable : en cas d'échec virologique sous Sustiva®, on assistait plus souvent à l'apparition d'un virus ayant des mutations de résistance, soit à une classe thérapeutique (inhibiteurs non nucléosidiques), soit à deux (inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques). La trithérapie avec Kaletra® provoquait plus d'augmentation des triglycérides, mais également une meilleure remontée des CD4.

Ce petit tour d'horizon des derniers résultats cliniques présentés à Mexico permet de conforter les orientations actuelles des recommandations internationales et d'envisager le futur. Dans les prochaines années le panel des molécules utilisables en première intention sera ainsi probablement enrichi du darunavir, du raltégravir et de la rilpivirine.

PAR ODILE VERGNOUX medical@actions-traitements.org

GLOSSAIRE

(1) CROI :
"Conference on Rétrovirus and Opportunistic Infections", congrès annuel scientifique américain sur le VIH et ses traitements.
(2) ACTG :
"AIDS Clinical Trial Group" organisation de recherche clinique sur les fonds publics aux États Unis.
(3) Boosté :
Terme emprunté à l'anglais qui signifie augmenter. Certaines molécules augmentent l'efficacité d'autres molécules en retardant leur élimination par voie hépatique et en augmentant ainsi leur concentration sanguine. Le ritonavir (Norvir®) est très utilisé à petites doses en association avec les antiprotéases pour cette propriété.
(4) Randomisation :
La randomisation est une méthode de répartition fondée sur le hasard, qui permet d'introduire un élément aléatoire dans une étude.
(5) CPK :
La Créatine PhosphoKinase est une protéine importante dans le métabolisme énergétique, elle est essentiellement présente dans les muscles (muscles du squelette et muscle cardiaque).
(6) TLOVR (Time to Loss of Virologic Response) :
Délai jusqu'à la perte de l'efficacité virologique.