

Nouvelles molécules anti-VIH : les inhibiteurs d'entrée

Jacques Reynes
service des maladies infectieuses
et tropicales, Hôpital Gui de Chauliac,
Montpellier

Les inhibiteurs d'entrée du VIH dans les cellules humaines constituent une nouvelle voie thérapeutique prometteuse. Ils peuvent être classés selon l'étape d'entrée qu'ils inhibent (attachement au CD4, liaison au corécepteur CCR5 ou CXCR4, fusion avec la membrane cellulaire faisant intervenir la gp41 du VIH).

Les résultats à 24 semaines du T20

L'inhibiteur de fusion T20, ou enfuvirtide, est l'inhibiteur d'entrée ayant le développement clinique le plus avancé ; il devrait être commercialisé sous le nom de Fuzeon®. La Conférence de Barcelone aura été marquée par la première présentation officielle des résultats à 24 semaines des deux essais pivots du T20, TORO 1 et TORO 2¹. L'acronyme TORO (pour « T20 versus Optimized Regimen Only »), quelque peu piquant en terre ibérique, souligne le design similaire de ces 2 essais de phase III. Ces 2 études,

qui s'adressaient à des patients lourdement prétraités, comparaient l'effet de la meilleure association antirétrovirale possible seule ou augmentée de 2 injections sous-cutanées quotidiennes de 90 mg de T20.

Parmi les critères d'inclusion, tous les patients devaient avoir déjà reçu au moins un antirétroviral des trois classes (analogues nucléosidiques, non nucléosidiques et inhibiteurs de la protéase) ou présentaient une résistance virale documentée ; la charge virale devait être supérieure à 5 000 copies/ml. Le protocole prévoyait la possibilité de passer, à partir de la semaine 8, du bras « traitement optimisé (TO) » au bras « TO + T20 » en cas de constat d'un échec virologique.

Au total, 491 patients ont été inclus en Amérique du Nord et au Brésil pour TORO 1, et 504 patients en Europe et en

Australie pour TORO 2. Les caractéristiques à l'inclusion des patients des deux essais étaient proches : médiane de charge virale (CV) de 5,2 log pour TORO 1, 5,1 log pour TORO 2 ; médiane de CD4 de 80/mm³ pour TORO 1, de 98/mm³ pour TORO 2. Les scores de sensibilité génotypique et phénotypique (nombre d'antirétroviraux encore théoriquement actifs dans la combinaison optimisée) étaient respectivement de 1,7 et 1,9 pour TORO 1 et 1,4 et 1,6 pour TORO 2. Les résultats virologiques et immunologiques à 24 semaines comportent des différences hautement significatives entre

TO et TO + T20 dans les deux essais (voir tableau). En particulier, le « bénéfice » lié au T20 en réduction de charge virale à

Le « bénéfice » lié au T20 en réduction de charge virale à 24 semaines se situe à 0,93 log dans TORO 1 et 0,68 log dans TORO 2.

Les résultats à 24 semaines

	TORO 1		TORO 2	
	bras TO + T20 N = 326	bras TO N = 165	bras TO + T20 N = 335	bras TO N = 169
% de répondeurs à S24 (ITT, arrêt = échec)				
réduction CV ≥ 1 log	51,8 %	29,1 %	42,7 %	20,7 %
CV ≤ 400 copies/ml	37,1 %	16,4 %	28,4 %	13,6 %
CV ≤ 50 copies/ml	19,6 %	7,3 %	12,2 %	5,3 %
variation de la charge virale entre l'inclusion et S24	-1,70 log	-0,76 log	-1,43 log	-0,65 log
variation de CD4 entre l'inclusion et S24	+ 76	+ 32	+ 65	+ 38

24 semaines se situe à 0,93 log dans TORO 1 et 0,68 log dans TORO 2.

Ces résultats à 24 semaines prouvent déjà l'intérêt potentiel de cet antirétroviral chez des patients prétraités. Des analyses portant sur les réponses selon les caractéristiques initiales (en particulier selon les scores de sensibilité, les traitements antérieurs et associés, le statut immunologique) et sur les résultats à 48 semaines doivent être présentées aux prochains congrès (Glasgow, ICAAC, CROI...).

Réactions et résistance au T20

Les réactions au site d'injection du T20 ont été constatées chez 98 % des patients, avec une nécessité d'antalgique ou de réduction d'activité chez 10 %, mais seulement 3 % d'arrêt du T20 du fait de ces réactions locales. Ce faible taux d'arrêt doit être resitué dans un contexte d'essai thérapeutique avec des patients très motivés. Une enquête sur la perception de ces injections dans TORO 1 et 2 indique que seulement 8 % et 3 % des patients respectivement considéraient l'auto-injection comme difficile ou très difficile, et que le retentissement sur la vie courante était faible ².

Une communication affichée ³ présentait les résultats de pharmacocinétique du T20 selon trois sites d'injection (abdomen, cuisse et bras). L'absorption comparable dans ces trois régions du corps, même si elle est un peu meilleure dans le bras, permet d'envisager la possibilité d'une rotation des sites d'injection.

L'administration sous-cutanée de T20 chez 24 enfants à la posologie de 2 mg/kg deux fois par jour a permis d'obtenir une exposition similaire à celle de l'adulte à 90 mg deux fois par jour, et a été associée à des réactions locales minimales ou modérées à type d'érythème, prurit et sensibilité ⁴.

Parmi les questions essentielles, les modalités de résistance au T20 ont donné lieu à quelques présentations au Workshop de

résistance de Séville, qui précédait de quelques jours la Conférence de Barcelone. Si des mutations de résistance par substitution sur les aminoacides 36-45 de la gp41 sont rares avant traitement, les conditions de leur apparition sous traitement, et leur impact sur l'évolution en tenant compte d'une modification de fitness, sont encore imprécises.

Les inhibiteurs de la liaison au corécepteur CCR5

Pour les inhibiteurs de la liaison au corécepteur CCR5, Bahige Baroudy a actualisé les données cliniques disponibles concernant le SCH-C et le SCH-D des laboratoires Schering-Plough.

Dans la première étude d'évaluation d'efficacité du SCH-C, les résultats de la plus faible dose (25 mg, deux fois par jour), présentés à Seattle ⁵, avaient permis de prouver le concept d'inhibition du CCR5 comme nouvelle cible de la thérapie antirétrovirale. La réduction de la charge virale à J10, observée dans le deuxième groupe posologique (50 mg deux fois par jour), confirme la puissance potentielle : les 12 patients traités, sauf 1 ayant une souche SI, sont répondeurs, dont 4 patients avec une réduction supérieure à 1,5 log. La tolérance de ce composé administrable par voie orale, en particulier en termes d'allongement de l'intervalle QT, paraît satisfaisante. Les résultats du troisième groupe (100 mg deux fois par jour) permettront de mieux

Une enquête sur la perception de ces injections dans TORO 1 et 2 indique que seulement 8 % et 3 % des patients respectivement considéraient l'auto-injection comme difficile ou très difficile.

définir le développement futur de cette molécule. L'autre composé, le SCH-D, a bénéficié d'une première évaluation de tolérance et de pharmacocinétique favorable, et devrait, compte tenu des concentrations inhibitrices très

basses, connaître également un développement clinique.

L'usage d'inhibiteurs du corécepteur CCR5 pose le problème des modalités d'une résistance acquise. *In vitro*, l'échappement au SCH-C peut être obtenu ; il n'est pas lié cependant à la sélection de souches ayant un tropisme pour le deuxième corécepteur potentiel (CXCR4), mais à des mutations, en particulier dans la boucle V3 de la gp120, qui aboutissent à des isolats utilisant de façon plus efficace de faibles taux de CCR5, puis à une résistance complète ⁶.

1 - Henry K. et al., « Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs OB alone in patients with prior experience or resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals (ARVs) in North America and Brazil », LbOr19B.

2 - Clotet B. et al., « Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs OB alone in patients with prior experience or resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals (ARVs) in Europe and Australia », LbOr19A.

3 - Green J. et al., « Patient survey on injection of T-20: ease of use and impact on activities », TuPeB4480.

4 - Patel I.H. et al., « T-20 is optimally absorbed from three different subcutaneous injection sites », TuPeB4542.

5 - Bellibas S.E. et al., « Pharmacokinetics and safety of 2 mg/kg T-20 in combination therapy in HIV-infected children and adolescents », TuPeB4632.

6 - Reynes J., CROI 2002, abstract 1

7 - Moore J.P. et al., « Mechanisms of HIV 1 escape from a CCR5 specific small molecule entry inhibitor », ThOrA1433.