

traitements de sauvetage, alternatives à un échappement viral sous trithérapie

De nombreux séropos qui suivent un traitement antirétroviral depuis plusieurs années sont en échappement virologique et/ou clinique à leur trithérapie. Ajout d'une seule molécule à un traitement défaillant, résistances déjà présentes, beaucoup d'explications peuvent être données.

Depuis le congrès de St Pétersbourg en juin dernier, les dangers de la réplication virale sous trithérapie ont été mieux définis : les résistances sont fortement croisées entre les inhibiteurs de protéase, et l'accumulation de mutations virales avec un inhibiteur de protéase hypothèque l'efficacité d'un traitement de relais en comprenant un autre. C'est pourquoi plus le changement de traitement est rapide après l'échappement, plus l'efficacité antivirale du nouveau traitement est assurée. Toutes ces données avaient conduit, en septembre 1997, le groupe interassociatif TRT-5 à alerter les autorités médicales et l'industrie pharmaceutique au sujet des 8000 séropositifs qui risquaient de se trouver en impasse thérapeutique. Depuis, les experts médicaux n'ont pas vraiment réagi à cette alerte.

► l'exemple étranger

Pourtant rapidement, un essai mené en Australie a montré l'efficacité d'une thérapie de sauvetage. Les premiers résultats de cet essai ont été présentés à la conférence de Hambourg en octobre 1997. **Il consistait à administrer six antirétroviraux dont seulement deux n'avaient jamais été pris auparavant.** Sur 12 patients inclus, les neuf ayant supporté le traitement étaient indétectables 3 mois après le début de l'essai (alors que la charge virale initiale allait de 1200 à 1 400 000 copies/ml).

Dans les semaines qui suivirent, s'affirmait **l'intérêt d'utiliser le ritonavir en minidose en association avec le saquinavir**, pour les patients qui n'avaient pas reçu trop longtemps de saquinavir auparavant. La mise en oeuvre d'essais destinés aux séropos en échappement lourdement prétraités s'est avérée judicieuse. L'encadrement est meilleur dans les essais qu'en pratique courante, et les outils plus performants. Par ailleurs les patients inclus dans ces protocoles bénéficient d'une thérapie dont les investigateurs de l'essai pensent qu'elle sera efficace. Il est absurde d'attendre les résultats définitifs des essais pour généraliser les protocoles testés : il s'agit avant tout d'avoir accès à un traitement qui marche.

Aujourd'hui, **quelques médecins ont adapté leurs prescriptions par des pratiques innovantes.** La plupart prescrivent un cocktail de 3 nouveaux antirétroviraux (souvent l'association abacavir+ efavirenz+ nelfinavir) à leurs patients en échappement qui ont déjà pris tous les antirétroviraux commercialisés. L'efficacité d'un tel traitement est pourtant très

compromise en tant que thérapie de sauvetage.

► la recherche prend son temps

Les laboratoires pharmaceutiques n'ont aucunement la volonté de promouvoir des essais de traitements de sauvetage qui ne présenteraient pas leurs molécules sous leur meilleur jour. La responsabilité des institutions chargées de la recherche clinique est donc très grande concernant le développement et la promotion de ces essais. Mais le niveau de motivation qui anime l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida n'est pas propice à son efficacité. **La plupart des médecins chargés de son fonctionnement apprécient particulièrement la tranquillité et associent congénitalement la réflexion à la lenteur.** Un document du 24 novembre sur les priorités à retenir par l'AC 5 (groupe chargé des essais thérapeutiques à l'ANRS) met en exergue l'importance de la mise en oeuvre des stratégies thérapeutiques dans les situations d'échecs aux traitements comprenant un inhibiteur de protéase. Il avait été demandé de définir des priorités afin de soulager l'activité de l'ANRS qui avait été trop intense pour la capacité de travail de ceux considérés comme la crème de nos chercheurs. L'ANRS est en fait passée d'une pseudo fébrilité à une atonie générale. A l'ANRS, aucune priorité ne peut avoir valeur d'urgence. En attendant **les séropos peuvent toujours griller toutes les cartouches antivirales.** Lors de la réunion des membres de l'AC 5 le 9 décembre cette priorité donne lieu à un débat au cours duquel seul F. Boué insiste sur la rapidité avec laquelle des réponses doivent être mises en oeuvre pour les patients en échec sous inhibiteur de protéase. Il lui a été répondu qu'il fallait réfléchir et que des propositions de protocoles devront être apportées ultérieurement. Il faut réfléchir. A la réunion suivante, le 14 janvier le sujet est totalement éludé sauf pour dire qu'une prochaine réunion se tiendra le 20 janvier. Trois mois après qu'un essai a montré un protocole intéressant pour les patients en échec, il faut encore réfléchir, l'ANRS est débordée.

Logiquement, des essais s'adressant aux séropos en échec à un traitement comprenant un inhibiteur de protéase se sont développés en dehors de l'ANRS : **l'essai CNAAB 3008 propose l'abacavir à des patients sans alternative thérapeutique dont le nombre de CD4 est inférieur à 100/mm³.**

L'abacavir est administré avec un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), un inhibiteur de protéase, le nelfinavir, et un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (IN) que le patient a pris auparavant. Reprendre un ou plusieurs antirétroviraux d'anciens traitements est intéressant si les résistances cellulaires ou génétiques ne sont plus présentes. Cependant, les antirétroviraux choisis dans cet essai ne semblent pas être à même de maintenir la charge virale indétectable. En effet, on connaît l'importance du croisement des résistances entre le ritonavir,

ZOOM

l'indinavir et le nelfinavir, ce qui hypothèque l'efficacité de ce dernier. Il en est de même pour l'abacavir avec les autres IN : après un traitement qui a sélectionné des virus résistants à l'AZT ou au 3TC, l'efficacité de l'abacavir est très réduite voire nulle. Il en est de même pour des mutations acquises avec d'autres IN. Celles-ci se développent beaucoup plus rarement avec le d4T ou la ddl, la résistance virale à ces IN étant souvent due à d'autres facteurs que la mutation virale.

► l'essai BVI 22

Après un échec au ritonavir ou à l'indinavir, l'association du ritonavir (100 mg 2 fois par jour) au saquinavir (en 2 prises quotidiennes à forte dose) avec d'autres antirétroviraux paraît la plus fiable. Le saquinavir est en effet le seul inhibiteur de protéase **dont le profil de résistance diffère de celui des autres antiprotéases**. Le défaut du saquinavir étant sa faible biodisponibilité, l'ajout de ritonavir en minidose permet de booster la concentration plasmatique du saquinavir en bloquant la fonction hépatique qui l'élimine. L'association d'une minidose de ritonavir avec du saquinavir est choisie dans l'essai BVI 22 (voir page 3). Les deux inhibiteurs de protéase sont combinés avec de l'efavirenz et 2 IN à choisir. **Les investigateurs ont choisi l'efavirenz plutôt que d'autres INNTI car la compliance au produit semble facile** mais aussi peut être en raison d'un marketing plus efficace du laboratoire.

Deux IN peuvent être ajoutés en plus de ce qui est prescrit dans le protocole, afin d'assurer une meilleure efficacité du traitement pour les patients lourdement prétraités. Cette option est envisageable pour des patients qui peuvent adhérer au traitement et supporter les éventuels effets secondaires. Pour les autres, la combinaison de l'essai BVI 22 s'avérera peut-être suffisante en attendant de nouveaux antirétroviraux vraiment différents. D'autres associations d'inhibiteurs de protéase que le ritonavir avec le saquinavir peuvent être utilisées dans une thérapie de sauvetage comme le montre l'essai australien (saquinavir à 1800 mg/j et nelfinavir à 3000 mg/j).

► après un échec à un premier traitement

Les séropos en échec à leur première trithérapie qui disposent de plusieurs antirétroviraux jamais pris sont **dans une situation plus simple mais pas très différente de ceux lourdement prétraités**. La nuance majeure concerne ceux qui échappent à leur trithérapie en raison d'un défaut d'observance. Si tel est le cas, il faut déterminer les raisons de ce défaut d'observance (nombre de prises, effets secondaires, contraintes alimentaires, nombre de gélules) et discuter avec son médecin pour suivre une nouvelle trithérapie qui soit plus facile à observer. Les effets secondaires ne sont pas prévisibles pour un individu ; une démarche empirique peut être entreprise pour y remédier. En effet, lors du changement de traitement, l'usage d'un phénotest rapide (un test qui permet de signaler la résistance du virus aux différents produits, autrement appelé antivirogramme) permet de déterminer si un ou deux produits qui ne posent pas de problèmes d'observance peuvent être réutilisés dans la

trithérapie de seconde ligne. Sans ce test, **le choix des antirétroviraux est restreint** pour de nombreux patients, diminuant les chances de succès. Un patient peut avoir besoin d'une quadrithérapie pour suivre une trithérapie effective. Si c'est votre cas, n'hésitez pas à en discuter avec votre médecin. La compliance à certaines quadrithérapies est facilitée par rapport aux trithérapies. Si une trithérapie bien suivie par le patient ne permet pas de contenir le virus, il peut s'agir d'une résistance cellulaire à l'un des produits utilisés ; cette résistance doit être identifiée pour changer le traitement.

Autrement, une combinaison thérapeutique plus puissante doit être envisagée pour limiter la réplication virale. Dans ce cas, plusieurs options existent en fonction des antirétroviraux déjà pris et des résistances sélectionnées. Des combinaisons possibles sont ritonavir en minidoses + saquinavir + deux nouveaux IN + 1 INNTI, ou 3 nouveaux IN + 1 INNTI pour les échecs aux inhibiteurs de protéase ou bien deux inhibiteurs de protéase pour les échecs à un INNTI. Toutefois, on peut être dubitatif quant au succès virologique des bithérapies d'inhibiteurs de protéase chez les patients naïfs d'inhibiteur de protéase, car leur toxicité est probablement plus importante que celles des autres produits.

D'autres choix sont possibles et plus le nombre d'IN (sauf d4T+3TC) ajouté est élevé, plus l'activité antivirale de la thérapie est importante. L'efficacité antivirale d'un traitement est jugée en fonction du seuil de charge virale minimale atteint, lequel est prédictif du succès virologique. L'échappement virologique est le plus souvent défini comme **une charge virale qui redevient supérieure à 400 copies lors de deux tests successifs**, mais les avis sont très partagés sur ce point. Des tests de charge virale avec un seuil de détection bas sont en tout cas utiles afin de voir s'il est intéressant d'ajouter (ou non) un antirétroviral à la combinaison thérapeutique suivie.

► de nouveaux essais doivent être mis en oeuvre

La plupart de ces exemples de thérapie de relais ne sont validés par aucun résultat définitif d'essais thérapeutiques. D'autres combinaisons ont peut être une efficacité comparable ou supérieure, et le contexte thérapeutique évoluera avec l'arrivée de nouveaux antirétroviraux. Il faut que des essais soient mis en oeuvre afin que l'information concernant leur viabilité puisse être connue par les personnes concernées, et que tous les séropos aient enfin des traitements qui marchent.