

Reproduit avec l'autorisation de
l'Association Française de Sidénologie de Ville

Quels "traitements de sauvetage" après les triples associations divergentes ?

(J-M. Dariosecq, J-Louis Fraysse)

On sait depuis longtemps qu'une mauvaise utilisation des antibiotiques sélectionne peu à peu des souches bactériennes résistantes, ce qui permet à l'industrie de produire de nouvelles molécules très attendues (donc de prix élevé) et récemment brevetées (donc rentables).

Il semble qu'avec les antirétroviraux, le même chemin soit engagé, et que du fait des résistances croisées, les options soient limitées. Malheureusement, les données disponibles proviennent de petites séries, et les vrais essais de stratégies manquent.

Les triples associations divergentes composées de deux analogues nucléosidiques et d'un inhibiteur de protéase ("trithérapies" des médias) ne sont en réalité que des bithérapies antireverse transcriptase associées à des monothérapies antiprotéase.

Certes elles se potentialisent et sont ce qui a été démontré de plus puissant.

Mais elles agissent sur deux cibles différentes, deux enzymes mutent chacune pour son propre compte, soumises chacune à une pression de sélection indépendante, qui plus est dans deux types de cellules différents (les inhibiteurs de protéase dans les cellules déjà infectées par le HIV et les inhibiteurs de reverse transcriptase dans les cellules non infectées).

Ainsi, en cas de blocage incomplet de la réplication (reflété par un ARN plasmatique persistant), si chaque pression de sélection est insuffisante pour sélectionner des souches non répliquantes ou non pathogènes, leur association ne peut faire mieux.

Et par cette stratégie, on obtiendra au pire, à plus ou moins long terme, des souches résistantes aux deux types d'inhibiteurs utilisés.

Or justement, malgré leur effet spectaculaire depuis avril 1996 (lié surtout à l'introduction des inhibiteurs de protéase), ces triples associations divergentes ne sont souvent pas complètement virustatiques.

Le risque est alors grand d'un échappement viral, dont la courbe actuariale sera peut-être un jour montrée par une méta-analyse des diverses cohortes mondiales. Et qui ouvre en principe une voie royale aux nouvelles molécules arrivant sur le marché... s'il n'y avait pas de résistances croisées...

En conséquence, pour les patients non encore traités, on espère la définition d'associations et de stratégies vraiment virustatiques, bien tolérées et faciles à prendre.

Et pour les autres, on ne peut pour l'instant envisager que des traitements dits "de sauvetage", avec ce qui reste quand on a déjà "grillé" plusieurs cartouches, voire plusieurs classes de cartouches.

Dans le tableau qui suit, sont répertoriées différentes tentatives, présentées dans des congrès récents de 1997 et début 1998.

Un seul inhibiteur de protéase paraissant insuffisant, deux sont souvent associés, le ritonavir ayant à la fois un rôle anti-rétroviral (s'il est à dose suffisante) et un rôle de "booster" pharmacocinétique des substrats du cytochrome P450 (jusqu'à présent surtout le saquinavir).

Il s'agit dans l'ensemble de petites séries, l'euphorie de 1996 ne paraissant malheureusement pas avoir permis d'anticiper ces échecs et de mettre en chantier des essais solides et concluants.

N°	Congrès, abstract, 1er auteur	Inhibiteurs de protéase déjà utilisés	N	ARN moyen
1	Résistance 97 (St.Petersburg) 16, Dulioust	Saquinavir	22	> 3 K
2	USA 98 (Chicago) 422, Lawrence	Saquinavir	16	16,7 K
3	USA 98 (Chicago) 423, Cassano	Saquinavir	13	80 K
4	ICAAC 97 (Toronto) I-205, Deeks	Indinavir	19	30 K
5	ICAAC 97 (Toronto) I-201, Puig	Indinavir	11	?
6	USA 98 (Chicago) 427, Gallant	Indinavir	16	12,5 K
7	ICAAC 97 (Toronto) I-206, Piketty	Indinavir ou ritonavir	24	?
8	USA 98 (Chicago) 423, Cassano	Indinavir ou ritonavir	30	80 K
9	USA 98 (Chicago) 425, De Truchis	Indinavir (n = 64) ou ritonavir (n = 37)	101	32 K
10	EACS 97 (Hamburg) 925, Lohmeyer	Indinavir ou ritonavir	25	25 K
11	ICAAC 97 (Toronto) I-204, Henry	Nelfinavir	12	61 K
12	ICAAC 97 (Toronto) I-204, Henry	Nelfinavir	7	> 200 K
13	USA 98 (Chicago) 427, Gallant	Nelfinavir	7	9,7 K
14	USA 98 (Chicago) 510, Tebas	Nelfinavir	26	> 5 K
15	EACS 97 (Hamburg) 917, Hengge	Saquinavir ou ritonavir ou indinavir	43	> 100 K
16	? (accès étendu délavirdine) Bellman	Saquinavir ou ritonavir ou indinavir ou nelfinavir	46	?
17	USA98 (Chicago) 426, Workman	Saquinavir et ritonavir et indinavir	12	170 K (1,2-1.400)
18	USA 98 (Chicago) 424, Gerard	?	9	> 10 K

N = nombre total de patients dans la série.

ARN moy. = ARN HIV plasmatique moyen en kilocopies/ml (K) ; (1 kilocopie = 1.000 copies)

Traitement "de sauvetage" (* = nouveau)	Résultats
Indinavir* (... x ...)	ARN < 3.000 : à M4 chez 10/22
Nelfinavir* (3 x 750) + 2 RTI ; et si échec : indinavir* (3 x 1g) + névirapine* + 2RTI	ARN - 0,6 log à S2, revenu à niveau initial à M3 ; puis chez 11 échecs : < 400 chez 6 à S4 et 3 à S20
Ritonavir* (... x ...) + saquinavir (... x ...) + 2RTI	ARN au moins -1,5 log : à M3 chez 6/8 ; à M6 chez 6/9 ; à M9 chez 2/3
Ritonavir* (2 x 400) + saquinavir* (2 x 400)	ARN < 500 : à M3 chez 3/19 ; à M6 chez 2/15 (ces 2 avaient changé dès la remontée, alors < 1.500)
Ritonavir* (2 x 400) + saquinavir* (2 x 600)	ARN < : à M6 chez 2/8
Ritonavir* (... x ...) + saquinavir* (... x ...)	ARN < 400 : à M6 chez 10/16. Tendance à délai échec-switch plus court chez les répondeurs.
Ritonavir (... x ...) + saquinavir* (... x ...)	ARN < 500 : à M4 chez 2/24
Ritonavir (... x ...) + saquinavir* (... x ...) + 2RTI	ARN au moins -1,5 log : à M3 chez 6/20 ; à M6 chez 9/24 ; à M9 chez 2/10.
Ritonavir (200 à 800 /j) + saquinavir* (800 à 1.200 /j) + 2 AN	ARN < 200 : à M2 chez 31/92 ; à M6 chez 38/92
Nelfinavir* (2 x 1.250) + saquinavir* (2 x 1 g) + 2 RTI	ARN < 500 : à M2 chez 10/17
Ritonavir* (... x ...) + saquinavir* (... x ...)	ARN < 500 : à M2 chez 12/12 ; à M4 chez 6/7
Ritonavir* (... x ...) + saquinavir* (... x ...)	ARN < 500 : à M2 chez 3/7
Ritonavir* (... x ...) + saquinavir* (... x ...)	ARN < 400 : à M6 chez 6/7.
Ritonavir* (2 x 400) + saquinavir* (2 x 400) + d4T + 3TC	ARN < 500 : à M6 chez 13/19
Nelfinavir* (3 x 750) + d4T* + ddl*	ARN < 500 : à M3 chez 9/29
Indinavir (3 x ...) + delavirdine* (... x ...)	ARN < : à M6 chez 12/46 ; à M10 chez 12/46
Saquinavir (3 x 600) + d4T + 3TC + ddl + nelfinavir* (3 x 1 g) + névirapine*	ARN < 400 : à M3 chez 9/12 (3 arrêts pour intolérance)
Nelfinavir* (3 x 750) + névirapine* + foscarnet* + AZT	ARN < 400 : à S3 chez 3/7 ; à S20 chez 0/4 2/4 infections sur cathéter central.

ARN = ARN HIV plasmatique, en copies/ml
M = mois ; S = semaine

Discussion

1) Les séries présentées sont le plus souvent rétrospectives, avec des effectifs faibles et hétérogènes, tant en ce qui concerne la définition de l'échec, le délai attendu pour changer de traitement, la production virale au moment du changement, la présence ou non de mutations de résistance, et parfois les inhibiteurs de protéase déjà reçus.

Elles diffèrent entre elles sur ces différents critères, comportent rarement une étude génotypique (voir plus loin) et jamais d'étude phénotypique (CI90) ni de dosage des inhibiteurs de protéase circulants. Enfin, on ne sait (comme d'habitude) pas ce que sont devenus les patients inclus non évalués.

Il n'existe donc pas sur cette question, d'essais multicentriques comparatifs randomisés et stratifiés, à la recherche de stratégies optimales en fonction de divers critères. De tels essais ne seraient pas inéthiques dans la mesure où la clause d'équivalence serait respectée, mais paraissent difficiles à réaliser compte tenu de la désormais grande hétérogénéité des traitements déjà reçus.

2) Les résistances génotypiques sont rarement étudiées.

Dans la série n° 2 (saquinavir puis nelfinavir), les facteurs associés à une réponse au nelfinavir > 2 semaines ont été : le delta de la chute de l'ARN, le nadir de l'ARN, la présence ou non de la mutation 90 à la mise au nelfinavir. Puis, l'échec au nelfinavir a été associé à la présence de cette mutation L90M, plus qu'à la mutation D30N, rare et tardive.

Inversement, dans la série n° 14 (nelfinavir puis saquinavir + ritonavir) : sous nelfinavir, la mutation D30N est passée de 0 % à 69 % et la mutation L90 de 1 cas à 5 cas (non prédictive de l'échec).

3) Les résultats sont globalement décevants du fait sans doute de résistances croisées multiples. Rappelons que si les mutations "primaires" de résistance aux inhibiteurs de protéase (qui apparaissent en premier et sont situées au niveau de la poche du site actif : 30, 48, 50, 82, 90) diffèrent selon les produits, les mutations "secondaires", situées en périphérie, sont en revanche communes et s'accumulent. Déjà présentes au changement de produit, elles contribuent sans doute à une plus grande rapidité de survenue des échecs ultérieurs.

4) Un changement de traitement quand l'ARN plasmatique est encore bas paraît bénéfique (séries n° 4 et n° 6), ce qui devrait inciter à ne pas attendre une remontée importante de l'ARN avant de décider de changer.

5) La nécessité de changer le plus possible d'antirétroviraux en cas d'échec paraît désormais acquise.

Dans une cohorte présentée à Chicago (ab. 420, Rozenbaum) de 500 patients à un stade avancé (SIDA = 53,8 %, CD4 moy. = 34, ARN plasm. moy. = 125.000) recevant de l'indinavir, la fréquence de l'échec (ARN plasmatique > 500) a été de 63 % à M6, 62 % à M14.

Et en analyse multivariée (qui recherche les facteurs indépendants), elle a été significativement liée à 3 paramètres lors de l'introduction de l'inhibiteur de protéase :

- les CD4 (OR = 2,1 pour 100 CD4 de moins),
- l'ARN plas. (OR = 0,6 pour 1 log de moins)
- et le changement ou non des autres antirétroviraux (OR = 3,3 si non changement).

Ce qui plaide à la fois pour un changement sans trop tarder et d'au moins 2 sinon de tous les antirétroviraux en cours.

6) Mais la réutilisation de molécules ayant échoué auparavant dans d'autres associations paraît pouvoir être bénéfique, du moins à court terme (série N° 17).

A noter cependant que dans cette série, l'ARN au moment du dernier changement était très dispersé (de 1.200 à 1.400.000 copies/ml) et que les mêmes données ont été présentées à Hamburg et à Chicago, sans résultats avec recul supplémentaire.

7) Sur de telles séries, il n'est pas pertinent de faire une méta-analyse comparative. On se hasarderait cependant à suggérer qu'à court terme (quelques mois), après :

- saquinavir : ajouter du ritonavir ou remplacer par indinavir ou indinavir + névirapine (mais pas par nelfinavir) pourrait avoir un intérêt dans environ la moitié des cas.
- indinavir : remplacer par saquinavir + ritonavir a peu d'intérêt, sauf peut-être en changeant vite et quand l'ARN est encore bas.
- nelfinavir : remplacer par saquinavir + ritonavir aurait un intérêt, sauf si ARN élevé.
- ritonavir : aucune série n'individualise ce cas ; l'ajout de saquinavir paraît peu intéressant ; le remplacement par saquinavir + nelfinavir peut-être un peu plus.

Conclusions

- 1) Les résultats présentés ressemblent plus à de la "cuisine individuelle" improvisée dans l'urgence et sous la pression du marketing des firmes, qu'à de la recherche thérapeutique.
- 2) L'utilisation "en sauvetage" des nouvelles molécules (abacavir, efavirenz) est en cours d'étude, mais ne paraît pas devoir susciter un espoir considérable.
- 3) Des associations divergentes plus puissantes que celles utilisées jusqu'à présent pourraient être nécessaires, que ce soit en première intention ou lors de tous changements.
- 4) Si les techniques évaluant *ex vivo* la résistance phénotypique s'avèrent prédictives de l'évolution, leur utilisation pour adapter un traitement serait d'un grand secours. J-M. D., J-L. F.