



## Les nouveaux antiretroviraux

# Le TMC114, le TMC125 et les autres...

Cet article est paru dans le Journal du sida n°186 (juillet 2006)

**Lorsqu'une firme pharmaceutique arrive sur le marché des antirétroviraux, c'est un événement intéressant. Quand elle y apporte tout un tas de produits nouveaux, c'est du jamais vu. Mais que nous réserve ces produits ?**

Les traitements contre l'infection à VIH, on le sait, ne sont pas curatifs mais réduisent la réplication virale jusqu'à arrêter l'évolution de la maladie. Ce type d'approche thérapeutique a deux conséquences : d'une part, de ne pouvoir être interrompu et d'autre part, de n'être efficace que tant que le virus n'y échappe pas. Le traitement à long terme pose inévitablement la question de la tolérance et des effets secondaires. Le risque d'échappement pose celui de disposer de nouveaux médicaments efficaces là où les précédents ne le sont plus. C'est pour cela que le monde du sida accueille toujours avec grand intérêt les nouvelles pistes thérapeutiques, les nouvelles molécules mais aussi les nouveaux partenaires. La firme Tibotec entre ainsi sur le marché des antirétroviraux avec plusieurs produits intéressants, un inhibiteur de protéase, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et d'autres encore à venir.

## Les produits en développement

Le TMC114 vient de recevoir sa dénomination internationale : darunavir. Lors de la dernière conférence américaine à Denver, les résultats des essais cliniques ont montré que cette molécule était non seulement d'une efficacité intéressante, mais aussi qu'elle restait active chez des personnes dont le virus avait développé des résistances aux autres antiviraux de la même classe. Le résultat de 24 semaines d'essais à diverses doses de TMC114 renforcé par 100 mg de ritonavir (RTV) chez des personnes ayant déjà pris les trois classes d'antiviraux et développé des résistances aux antiprotéases ont montré une réduction de charge virale de - 1,85 log(10) dans le groupe à plus fort dosage (600 mg/100 mg deux fois par jour) contre - 0,27 log(10) de réduction dans le groupe témoin qui prenait un traitement standard déterminé par le clinicien. Les participants de l'essai ont reçu soit un traitement de base optimisé plus une des quatre doses de TMC114/RTV (400 mg/100 mg par jour ; 800 mg/100 mg par jour ; 400 mg/100 mg deux fois par jour ; 600 mg/100 mg deux fois par jour), soit le traitement de base optimisé plus les antiprotéases de contrôle sélectionnées par les chercheurs. Après 24 semaines, le pourcentage de patients ayant atteint une charge virale indétectable (inférieur à 50 copies/ml) se situait entre 30 et 47 % dans le groupe TMC114/RTV contre 10 % dans le groupe témoin. Les effets indésirables, maux de tête et diarrhée, n'étaient pas particulièrement différents entre les groupes. Ces essais se prolongeront jusqu'à la 96e semaine. Dès lors, la dose déterminée pour les essais de phase III est celle de 600 mg/100 mg de TMC114/RTV en deux prises quotidiennes. Les essais en laboratoire avaient déjà montré que le TMC114 restait actif sur des virus résistants aux autres antiprotéases. Ces études ont aussi montré que l'émergence de souches résistantes au TMC114 intervenait moins rapidement qu'avec du nelfinavir, de l'amprenavir ou du lopinavir. La résistance observée ne serait pas croisée avec les autres antiprotéases (excepté avec le saquinavir). A l'inverse, ces derniers demeureraient efficaces sur des virus ayant développé des mutations de résistance spécifiques au TMC114. Le TMC125 est, quant à lui, un nouvel inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Non seulement il vient renforcer cette classe de

médicaments peu fournis, mais il se montre actif sur les virus résistants aux autres composants de la classe. Une très bonne nouvelle puisque la caractéristique des virus ayant acquis des mutations de résistance à une de ces molécules est de devenir résistant à toute la classe. Le TMC125, dont les études de phase II ont été présentées à la conférence européenne de Dublin en novembre dernier, a montré un intérêt tant chez les personnes ayant déjà expérimenté des traitements que chez celles naïves de traitement. Plus récemment, à Denver, ont été présentés les premiers résultats d'un essai dans lequel Tibotec associait ces deux molécules, TMC114 et TMC125. Il s'agissait d'une étude de pharmacologie incluant une dizaine de personnes porteuses de virus aux nombreuses mutations. Leur traitement associait ces deux molécules à du ritonavir à faible dose comme renfort du TMC114 et à deux analogues nucléosidiques. Au bout de douze semaines, alors que tous les participants avaient eu une réduction de charge virale d'au moins 2 log(10), huit d'entre elles atteignaient moins de 40 copies par ml. Mais Tibotec a encore deux autres molécules en cours d'étude. D'une part, le TMC278 : il s'agit là encore d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Les premiers résultats de cette molécule étudiée dans une étude de courte durée et de comparaison de doses, a montré une réduction de charge virale entre - 1,1 log(10) et - 1,3 log(10) en sept jours chez 47 personnes n'ayant jamais pris d'antirétroviraux. Pour cette molécule également, les essais in vitro ont montré une efficacité du produit sur les virus résistants aux autres composés de sa classe. D'autre part, le laboratoire étudie des composés d'une classe d'inhibiteurs de la transcriptase inverse différents des deux classes déjà connues. Agissant en compétition avec les nucléotides naturels dont ils ne partagent pas la structure, ces composés ont été baptisés NcRTI pour : inhibiteurs de la transcriptase inverse en compétition avec les nucléotides.

## Qui est donc ce laboratoire ?

Tibotec Pharmaceuticals Ltd. est une société de recherche et de développement pharmaceutique basée à Cork, en Irlande. Les principales implantations de la firme sont à Mechelen, en Belgique et elle compte aussi un bureau américain en Pennsylvanie, à Yardley. Les recherches sont essentiellement consacrées aux maladies infectieuses et à l'infection par le VIH. Pour assurer la distribution de ses produits il existe deux sociétés :

- Tibotec Therapeutics est une division de Ortho Biotech Products, LP, une société américaine de marketing et de vente dans le domaine de la pharmacie située dans le New-Jersey, à Bridgewater. Elle distribue des produits pharmaceutiques dans les domaines de l'oncologie, la virologie notamment.
- Tibotec est une division de Janssen-Cilag chargée du marketing et de la vente des produits pharmaceutiques dans le domaine du VIH pour l'Europe, le Moyen-Orient et l'Afrique. Janssen-Cilag est une firme pharmaceutique qui se consacre entre autres à la gastroentérologie, la neurologie, l'oncologie, l'hématologie et la néphrologie. Dans un proche avenir à l'heure actuelle, les essais du TMC114 se poursuivent en vue de collecter les données nécessaires pour l'autorisation de mise sur le marché aussi bien aux Etats-Unis qu'en Europe. En attendant, Tibotec a mis en route un accès compassionnel pour 600 personnes sous forme d'un essai « Open label ». Démarré depuis août dernier, cet essai arrive au bout de ses inclusions. Un accès compassionnel plus ouvert se traduit en France par une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. Elle concerne des personnes en impasse thérapeutique ayant un compte de CD4 à moins de 100. Une demande d'ATU de cohorte est en cours d'instruction auprès de l'AFFSAPS. Le TMC125 fait actuellement l'objet d'essais cliniques l'associant au TMC114. Ce sont les essais DUET 1 et DUET 2. Ils concernent les Etats-Unis, l'Europe et d'autres pays. En France, une dizaine de centres sont concernés. Il s'agit d'essais dans lesquels l'association de TMC114 renforcé par le ritonavir et de TMC125 auxquels sont associés des analogues nucléosidiques est comparée à des traitements standards. Les participants recrutés pour ces essais devront avoir l'expérience de traitement ainsi qu'un virus résistant à la fois aux non nucléosidiques et avec au moins trois mutations primaires conférant une résistance aux antiprotéases. De toutes parts, des idées de recherche se montent. L'ANRS n'est pas en reste. Les inventeurs de nouvelles molécules comme les anti-intégrases non plus, puisqu'il est question de les associer aux molécules de Tibotec. Il semble qu'une nouvelle génération d'antirétroviraux soit en passe de remplacer les anciens produits aux effets secondaires tant redoutés.

**Hugues FISCHER**