

## STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES EN ÉVOLUTION

# Traiter mieux et plus tôt

Par un retour de balancier qui n'a rien d'exceptionnel en matière de thérapeutique, on reconnaît maintenant les bénéfices à commencer sans trop attendre un traitement antirétroviral.

L'analyse d'une cohorte espagnole (dix centres, cohorte PISCIS) paraît bien démontrer qu'il vaut mieux se fixer un seuil de 350 CD4/mm<sup>3</sup> pour démarrer un traitement : en définissant au départ des "tranches" de CD4 (inférieurs à 200, de 200 à 350, supérieurs à 350), et en utilisant un traitement statistique complexe de l'information qui tient compte du temps nécessaire pour passer de la tranche supérieure à la tranche moyenne de CD4, les auteurs, qui ont présenté leurs données au récent congrès de l'ICAAC<sup>(1)</sup>, ont calculé un risque de progression vers le sida de 1,8 fois plus élevé si l'on attend d'être dans la tranche 200-350 CD4/mm<sup>3</sup> pour débiter un traitement, par rapport à la catégorie supérieure.

Un certain nombre d'autres facteurs qui nous sont plus familiers sont associés à un plus mauvais pronostic : des CD4 au départ inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>,

une charge virale de départ élevée (supérieure ou égale à 100 000 copies/mL), une co-infection avec le virus de l'hépatite C, un début du traitement avant 2001 (à une époque où les traitements contre le VIH étaient moins puissants et moins bien tolérés que maintenant, ce qui induisait un risque de moindre efficacité et de mauvaise observance plus élevé).

## Réduire le "boost" de ritonavir ?

Les trithérapies classiques associant deux inhibiteurs nucléosidiques à une antiprotéase boostée par le ritonavir ont l'avantage d'être très efficaces, avec un risque de résistance faible si la suppression virale n'est pas obtenue ou maintenue (du moins pendant un certain laps de temps), pour un problème d'observance en début de traitement ou plus tard par exemple. Les inconvénients en sont un nombre de comprimés ou gélules plus élevé, la nécessité le plus souvent de deux prises par jour, et des effets indésirables, en particulier troubles lipidiques et intolérance digestive, pour lesquels le ritonavir est souvent incriminé.

Une petite étude présentée à l'ICAAC a comparé, chez des patients naïfs de traitement, deux antiprotéases administrées en une prise par jour, boostées par une seule capsule de Norvir<sup>®</sup> (au lieu de deux comme cela est le plus souvent le cas) : il s'agissait de Telzir<sup>®</sup> (deux comprimés et un Norvir<sup>®</sup>, ce qui ne correspond pas à l'indication approuvée actuellement) et de Reyataz<sup>®</sup> à la dose classique de deux gélules de 150 mg accompagnées de 100 mg de Norvir<sup>®</sup>.

Certes, ce n'est qu'une petite étude (106 patients) et des résultats préliminaires à vingt-quatre semaines, mais l'efficacité et la tolérance sont très similaires dans les deux groupes : 79 et 83 % de patients ont atteint le critère principal d'efficacité (moins de 50 copies/mL de charge virale), avec une bonne augmentation des CD4. Les effets indésirables étaient similaires, avec un peu plus d'augmentation des triglycérides dans le groupe traité par Telzir<sup>®</sup>, et plus



d'augmentation de grade 3 ou 4 de la bilirubine<sup>(2)</sup> dans le groupe Reyataz®. À noter que cette utilisation "simplifiée" de Telzir® n'est pas officiellement autorisée chez nous, et, en tout état de cause, ne doit pas être envisagée chez des patients en situation d'échec, car sa puissance est vraisemblablement un peu inférieure au schéma posologique habituel (deux prises par jour, avec à chaque prise 100 mg de Norvir®).

## Prezista® (darunavir) également efficace après échec des antiprotéases actuellement disponibles

Les études Power 1, 2, et 3 ont clairement démontré l'efficacité du darunavir sur des virus devenus très résistants aux antiprotéases. Une sous-analyse de ces essais a évalué dans quelle mesure l'utilisation préalable de l'une ou l'autre de ces molécules (en situation d'échec thérapeutique) avait un impact sur l'efficacité du darunavir. Ces patients, au nombre de 458 traités par Prezista® à la dose approuvée de 600 mg (et 100 mg de Norvir®) deux fois par jour dans les études POWER 1, 2 et 3, avaient donc eu auparavant un traitement insuffisamment efficace avec Kaletra® (lopinavir/r, 192 patients), Telzir® (fosamprénavir/r, 74 patients) ou Aptivus® (tipranavir/r, 51 patients).

Il n'y a pas de différence d'efficacité du traitement comprenant Prezista®, quelle que soit l'antiprotéase ayant conduit à un échec auparavant : à vingt-quatre semaines, entre 40 et 44% des patients ont pu atteindre une charge virale indétectable, ce qui est un résultat remarquable dans ce contexte. Prezista vient de recevoir un avis favorable du Comité européen des Spécialités pharmaceutiques et sera donc commercialisé dans les prochains mois ; il est actuellement disponible en ATU de cohorte, et peut être dans certains cas d'échec grave, sur autorisation de l'Afssaps<sup>(3)</sup>, associé à d'autres molécules en ATU nominative (anti-intégrase de Merck, nouvel inhibiteur non nucléosidique TMC 125).

## Bithérapie Viread® / Sustiva® : un espoir déçu

Est-il plus "cool" de supprimer un des composants de la trithérapie classique tenofovir (Viread®) associé à la lamivudine (Epivir®), associé à efavirenz (Sustiva®), en l'occurrence la lamivudine ? C'est l'objectif que l'étude précisément baptisée COOL s'était proposée de démontrer, chez 143 patients n'ayant jamais été en échec thérapeutique. Mais les résultats de ce "switch" sont décevants : dans le

groupe qui, après randomisation (tirage au sort), s'est retrouvé avec deux médicaments au lieu de trois, la suppression de la charge virale à 48 semaines ne s'est pas maintenue aussi bien que dans le groupe gardant le traitement d'origine (82% au lieu de 97%). Il y a de plus un risque accru de mutation de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques (qui peut compromettre les options thérapeutiques futures) et davantage d'arrêts de traitement, pour intolérance ou perdus de vue (dix patients au lieu de deux). Il est maintenant évident que cette bithérapie n'est pas assez puissante et doit être déconseillée, en particulier du fait de sa faible barrière à la résistance génétique. Les résultats décevants de cet essai ne condamnent pas pour autant d'autres tentatives d'allègement thérapeutique, comme nous en discutons dans un autre article de ce même numéro (page 8), sur les monothérapies d'antiprotéases.

PAR ODILE VERGNOUX

medical@actions-traitements.org

## GLOSSAIRE

### (1) ICAAC :

Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy

### (2) Bilirubine :

La bilirubine, présente dans l'organisme, provient de la dégradation de l'hémoglobine (bilirubine libre). Puis elle est captée par le foie (bilirubine conjuguée) et dégradée.

### (3) Afssaps :

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

## APPEL A TEMOINS

### Sport & VIH

Le sport et l'activité physique en général sont reconnus par l'ensemble des acteurs de santé pour permettre de mieux vivre avec le VIH et les traitements. Des études ont montré l'intérêt d'une telle pratique régulière notamment pour prévenir l'accumulation des graisses et les risques cardio-vasculaires. Pour de nombreux patients c'est une façon de lutter contre la sédentarité mais aussi la fonte musculaire et certains reconnaissent à ce type d'activité des propriétés immunostimulantes.

**Séropositif, séropositive, vous pratiquez très régulièrement une activité physique, sportive ou de relaxation (individuellement ou collectivement) depuis plusieurs années.**

**En vue d'un article sur "SPORT ET VIH", voulez-vous témoigner anonymement de cette expérience et du rôle qu'elle joue (et a joué) dans votre parcours de santé et de soins ?**

Nous vous proposons de partager votre "vécu" autour de cette pratique, et tout particulièrement ses effets que vous avez pu repérer sur votre bien-être et qualité de vie.

**Merci de nous appeler en vue de vous proposer un échange téléphonique au 01 43 67 66 00**