

NOUVELLES MOLÉCULES

Le cru 2007 de l'arsenal thérapeutique

La 14^{ème} Conférence américaine sur le VIH/SIDA (CROI) s'est tenue à Los Angeles en février dernier. Plus de 3 800 médecins et chercheurs se sont rassemblés à cette occasion, venant de toutes les régions du globe. Durant quatre jours, près de 1 000 communications ont été présentées. Parmi elles, certaines, très attendues, ont fait état des avancées dans le domaine des nouveaux antirétroviraux.

Jusqu'à présent, nous disposions de quatre classes thérapeutiques (Figure). Avec le maraviroc et le raltegravir pour lesquels des résultats très prometteurs ont été présentés, c'est à la "naissance officielle" de deux nouvelles classes que nous assistons !

Les antagonistes du co-récepteur CCR5

Lors de sa fixation sur la membrane cellulaire, le VIH se lie au récepteur CD4 et à l'un des deux co-récepteurs, CCR5 ou CXCR4 présents à la surface des lymphocytes T, cellules cibles du VIH. Le VIH se fixe très préférentiellement sur le co-récepteur CCR5 pendant les premières années de l'infection, mais il peut changer de "tropisme"^(*) au cours du temps et utiliser davantage les co-récepteurs CXCR4 lors des phases avancées de la maladie.

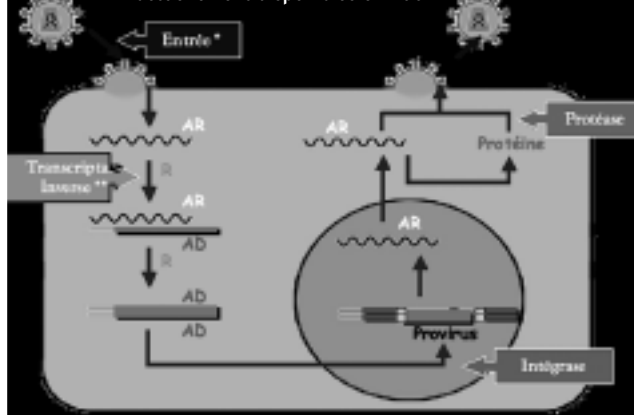
Il était dès lors logique d'essayer de contrer l'entrée du VIH par le développement de molécules bloquant ces co-récepteurs. Alors que les antagonistes du CXCR4 semblent rencontrer des difficultés majeures dans leur développement clinique, les antagonistes du CCR5 connaissent des jours bien plus favorables.

Il existe deux anti-CCR5 actuellement en développement : le plus avancé, le maraviroc développé par Pfizer, et le vicriviroc de Schering Plough dont le développement est plus lent en raison d'interrogations concernant son efficacité et sa tolérance. Le troisième agent de cette famille, l'aplaviroc développé par GSK, a vu son développement interrompu en raison d'une toxicité cardiaque chez l'animal, et hépatique chez l'homme.

Concernant le maraviroc, les résultats de deux études pivots de phase IIb/III, MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2, suscitent beaucoup d'intérêt. Environ 1000 patients déjà traités par plusieurs lignes d'antirétroviraux ont été inclus. Notons que seuls les patients dont le virus avaient un tropisme CCR5 étaient

concernés, soit la moitié de tous les patients pré-inclus, car le maraviroc ne semble logiquement pas apporter de bénéfice notable lorsque le virus arbore un tropisme CXCR4. Tous les patients recevaient un traitement antirétroviral optimisé en fonction des résistances mises en évidence, auquel le maraviroc, donné en une ou deux prises quotidiennes, était ajouté chez la moitié d'entre eux. À six mois, la baisse de la charge virale (CV) était deux fois plus importante avec le maraviroc et frôlait les 2 log/mL contre près d'1 log dans le bras témoin. Deux fois plus de patients recevant le maraviroc, soit près de la moitié, avaient une CV indétectable (inférieure à 50 copies/mL), contre 20-25 % dans le bras sans maraviroc. L'augmentation du taux de lymphocytes CD4/mm³ s'élevait à plus de 100 contre 50 à 60 dans le bras témoin. La tolérance paraissait comparable avec les différents traitements. Chez les patients en échec de maraviroc, il s'avérait que chez deux tiers d'entre eux, le virus avait changé de tropisme pour le co-récepteur CXCR4.

Figure : Sites d'action des antirétroviraux actuellement disponibles en 2007



* T20 (Fuzéon), antagonistes du CCR5 ou du CXCR4

** Inhibiteurs nucléosidiques ou non nucléosidiques de la transcriptase inverse

À la suite de ces résultats, la firme Pfizer a déposé en décembre 2006 en Europe et aux Etats-Unis une demande d'enregistrement accélérée pour le maraviroc. En attendant, il est disponible en France en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) et plus de 6 000 patients dans plus de 30 pays devraient pouvoir bénéficier de ce nouvel antirétroviral dans le cadre d'un programme d'accès élargi. Par ailleurs, un essai sur des patients naïfs est en cours.

Les anti-intégrases

L'intégrase est un enzyme clé du cycle cellulaire du virus et permet l'intégration du VIH dans le génome de la cellule hôte. Il existe actuellement deux agents en cours d'évaluation appartenant à cette famille, l'anti-intégrase de Merck et celle de Gilead (cf. "Du nouveau sur les anti-intégrases", InfoTraitements juillet/août 2006).

L'anti-intégrase de Merck, anciennement appelée MK-0518, a maintenant pour nom scientifique (DCI⁽²⁾) le raltegravir et pour nom commercial Isentress[®]. Il se donne en deux prises quotidiennes de 400 milligrammes et ne nécessite pas de boost par le ritonavir. Les résultats de deux études de phase III, intitulées BENCHMRK-1 et BENCHMRK-2 ont été présentés. Ces deux essais ont été menés sur près de 700 patients, tous résistants aux trois principales classes d'antirétroviraux actuellement commercialisés (inhibiteurs nucléosidiques, non nucléosidiques et inhibiteurs de protéase). Tous les patients recevaient un traitement antirétroviral optimisé en fonction des résistances de chacun, auquel on ajoutait chez deux tiers d'entre eux du raltegravir. À quatre mois de traitement, deux fois plus de patients traités par raltegravir, soit la moitié, atteignaient une CV indétectable contre un quart seulement avec le traitement optimisé sans ce produit. Le gain de lymphocytes CD4/mm³ était également doublé (83 cellules dans le bras raltegravir et 31 dans l'autre bras), et la baisse de la charge virale (CV) se situait autour de 1,7 log/mL avec le bras raltegravir contre 1 log/mL dans l'autre bras. Le raltegravir sera vraisemblablement la première anti-intégrase à obtenir son AMM fin 2007 ou début 2008. En attendant, il est d'ores et déjà disponible en France dans le cadre d'une ATU.

Le développement clinique du deuxième produit de cette classe, le GS-9137 de Gilead, est moins avancé. Cette molécule, dont le nom scientifique est l'elvitegravir, nécessite l'adjonction de ritonavir en boost et

s'administre en une seule prise par jour. Dans une étude clinique de phase II, 278 patients présentant des mutations de résistance ont reçu différentes doses de l'anti-intégrase (20, 50 et 125 mg) ou une anti-protéase boostée. À six mois, les résultats étaient en faveur des deux doses les plus élevées du GS-9137, sans que la différence avec le bras anti-protéase, bien que significative, ne soit majeure (baisse de la CV de 1,7 log/mL dans le bras 125 mg contre 1,2 log/mL dans le bras avec antiprotéase). La tolérance quant à elle était satisfaisante. Ces résultats mitigés peuvent s'expliquer par des difficultés méthodologiques rencontrées au cours de cet essai.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

L'analogue non nucléosidique TMC278 développé par Tibotec paraît prometteur. Cet inhibiteur se différencie par son action sur la plupart des souches résistantes au Sustiva[®] et/ou à la Viramune[®]. Il se prend en une prise quotidienne.

Dans une étude de phase IIb portant sur 370 patients naïfs de tout traitement, le TMC278 était testé à trois doses (25, 75 et 150 mg) et comparé au Sustiva[®], en association à deux analogues nucléosidiques. Les résultats à un an étaient similaires dans les quatre groupes, tant pour la baisse de la charge virale (autour de 2,6 log/mL) que pour l'augmentation du taux de CD4 (autour de 140 cellules/mm³). Cependant, la tolérance semblait un peu moins bonne sous TMC278 avec 25 % d'effets indésirables de grade 3 et 4, comparés à 16 % dans le bras Sustiva[®]. Notons toutefois que les éruptions cutanées et les effets psychiatriques observés avec le Sustiva[®] étaient moins fréquents sous TMC278. Finalement, la dose de 75 mg/jour sera celle testée dans les essais de phase III à venir.

Immunothérapie par interleukine 7

Alors que l'utilisation de l'interleukine-2 stimulant la remontée des CD4 ne semble pas s'étendre en raison, entre autres, de l'absence actuellement prouvée de bénéfice clinique (résultats d'essais cliniques en attente), de la mauvaise tolérance et du coût, des données étaient récemment publiées sur une nouvelle cytokine⁽³⁾, l'interleukine 7 (IL-7), avec quelques échos dans la presse grand public. En confirmation, des résultats intéressants ont été présentés à Los Angeles.

L'IL-7, développée par la firme Cytheris, est une cytokine impliquée dans le développement des lymphocytes T. Des études menées chez le singe ont montré qu'elle stimulait la prolifération des cellules CD4 sans pour autant avoir d'impact négatif sur la charge virale. Son action s'étend aussi aux cellules CD8, aussi bien naïves que mémoires.

Les résultats de deux petites études ont été présentés. La première de phase I/II est française et a porté sur 12 patients sous antirétroviraux, répartis en deux groupes recevant chacun pendant un cycle court de 16 jours, différentes doses d'IL-7 (3 et 10 µg/kg). À trois mois, l'augmentation du taux de CD4 par rapport au taux initial était importante : 50 % sous la petite dose, près de 130 % sous la plus forte dose. L'impact négatif sur la CV à la dose la plus élevée paraissait minime. La tolérance rapportée était bonne, avec seulement quelques réactions aux sites d'injection.

La deuxième étude, américaine cette fois, rapportait des résultats similaires mais à des doses plus éparpillées (de 3 à 100 µg/kg).

À la suite de ces résultats stimulants, une étude de phase I/II va voir le jour et bénéficier d'une collaboration franco-américaine. Au total, 42 patients seront inclus (14 en France et 28 aux Etats-Unis), ils recevront une dose hebdomadaire d'IL-7 pendant plusieurs semaines.

Cette thérapeutique pourrait être particulièrement intéressante chez les patients présentant un taux faible de CD4.

Conclusion

Au vu des 8 % de patients présentant un virus multirésistant en France, l'annonce de l'arrivée de plusieurs molécules puissantes et appartenant à de nouvelles classes d'antirétroviraux, donc indemnes de résistances acquises antérieurement, est rassurante. En particulier, les résultats obtenus chez des patients multi-traités avec l'anti-intégrase, le raltegravir, ou l'antagoniste du co-récepteur CCR5, le maraviroc, sont impressionnants. Rappelons toutefois qu'il existe quelques limites : le maraviroc n'est efficace que chez la moitié des patients à un stade avancé, ceux dont le virus a un tropisme CCR5 ; et nous connaissons encore très peu les interactions de ces molécules lorsqu'elles sont administrées ensemble.

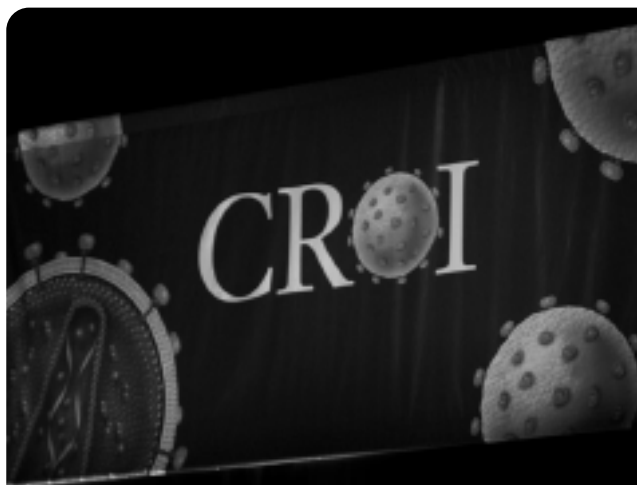
Toujours est-il que ces antirétroviraux sont déjà disponibles en France en ATU, en programme compassionnel ou en protocoles de recherche.

À ces molécules, s'ajoute une autre récemment parvenue sur le marché, le darunavir (Prezista®). Cet inhibiteur de protéase, actif sur la plupart des souches résistantes aux autres inhibiteurs de cette classe, vient en effet d'obtenir une AMM conditionnelle en Europe, il y a deux mois, pour les patients lourdement prétraités.

À la fin 2007, on devrait pouvoir avoir à disposition en France de 26 à 28 antirétroviraux en AMM et/ou en ATU (au lieu de 22 fin 2006). Reste que le défi majeur pour les soignants comme pour les patients est de maintenir une adhérence et une observance au traitement la meilleure possible pour éviter l'accumulation de mutations de résistance, et de maintenir un "climat" de prévention pour réduire les nouvelles contaminations, qui s'élevaient à 7 000 en 2006.

PAR XAVIER DE LA TRIBONNIERE

xdelatribonniere@cegetel.net



GLOSSAIRE

(1) Tropisme :

Affinité d'une substance, d'un médicament ou d'un micro-organisme pour un tissu ou un organe quelconque.

(2) DCI :

La DCI (Dénomination Commune Internationale) désigne le nom utilisé par tous les pays pour désigner un médicament.

(3) Cytokines :

Ces glycoprotéines solubles sont produites en réponse à un signal activateur, elles assurent la communication entre les différentes cellules de l'organisme, elles ont un rôle de stimulation ou d'inhibition, c'est-à-dire de régulation des phénomènes immunitaires.

