



AIDS 2008

Sous le soleil de Mexico

La XVII^e conférence internationale sur le sida s'est déroulée du 3 au 8 août 2008 à Mexico, accueillant 23000 personnes venues du monde entier (médecins, associatifs..). Durant la session d'ouverture, le président de la République du Mexique a souligné l'ampleur de la conférence, une fierté pour son pays.

La conférence a alterné des sessions scientifiques et des sessions sur les discriminations, la prise en charge des usagers de drogues, la prévention, l'accès aux traitements... 180 000 personnes séropositives vivent à Mexico (11 % des cas VIH d'Amérique latine), qui est la «ville-frontière» entre l'Amérique du Nord et l'Amérique latine.

L'abacavir sur la sellette

A la Croi (Conference on retroviruses and opportunistic infections) de février 2008, des travaux menés sur l'étude multi-cohortes D:A:D (1) avaient mis en évidence un lien entre la prise d'abacavir (Ziagen®, Kivexa®, Trizivir®) pendant plus de six mois et un risque accru d'accident cardiaque (augmentation du risque d'infarctus du myocarde de 90). Ces résultats avaient surpris car depuis la mise sur le marché de l'abacavir (1999 en France), aucun mécanisme d'action n'évoquait de cardiotoxicité due à l'abacavir. La prise de Videx® était aussi associée à un risque accru, mais moindre (augmentation du risque de 49 %).

Après ce scoop, beaucoup d'experts ont «réservé» leur jugement sur la conduite à tenir car les limites de D:A:D ont été pointées (données observationnelles de force statistique moindre par rapport à celles issues d'essais randomisés). Des données très attendues ont été présentées et la même équipe a enfoncé le clou. En analysant les données de l'essai SMART (2) une étude de plus de 5 000 patients, ils ont de nouveau démontré l'association entre abacavir et risque cardiaque (3).

Ce sur-risque serait observé pour les atteintes sévères ou de gravité modérée : infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque congestive... Cette multiplication par deux à quatre du risque serait plus marquée chez les personnes ayant déjà au moins cinq des facteurs de risque cardiaque ; ce dernier résultat est nouveau par rapport aux données de D:A:D.

Les chercheurs proposent une explication physiopathologique pour ce sur-risque. L'abacavir ne serait pas directement athérogène, mais il stimulerait la production de marqueurs de l'inflammation (protéine C réactive hypersensible, IL-6, amyloïde A). Cette inflammation vasculaire rendrait les plaques d'athérosclérose préexistantes instables et pourrait «précipiter» la

survenue d'un accident cardiovasculaire. L'II-6 pourrait contribuer à ce risque par ses propriétés de pro-agrégation plaquettaire.

Si les données de l'essai SMART confirment les résultats de D:A:D pour l'abacavir, le Videx® apparaît cette fois hors de cause dans la survenue des accidents cardiovasculaires vus dans SMART.

De leur côté, les laboratoires GSK ont effectué une méta-analyse de 54 essais randomisés menés avec l'abacavir, et qui incluait un total de 14 683 patients (dont 9 639 ayant reçu de l'abacavir pendant au moins six mois). Cette méta-analyse (4) n'a révélé aucun lien entre la prise d'abacavir et un sur-risque cardiovasculaire. De même, les résultats de l'essai HEAT (GSK) présentés à Mexico (comparant Truvada®+ Kaletra® et Kivexa® + Kaletra® 96 semaines chez des naïfs) n'ont pas mis en évidence un risque accru de maladie cardiovasculaire avec l'abacavir (5). La force de HEAT et de la méta-analyse de GSK réside dans le fait que ces données sont randomisées, et que la comparaison entre les patients ayant pris de l'abacavir et ceux n'en ayant pas pris est donc valide. Mais plusieurs personnes dans la salle ont pointé les limites des travaux de GSK car les essais cliniques excluent des catégories de patients, dont ceux à trop fort risque cardiovasculaire, les patients avaient un historique VIH moins important et ont été suivis moins longtemps que dans D:A:D et SMART. A ce stade, des données sont encore nécessaires pour conclure sur l'association abacavir – risque cardiaque. Mais chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, dont l'infection par le VIH est ancienne et multitraitee, l'utilisation de l'abacavir semble à éviter.

Deux petits nouveaux

Deux nouveaux analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI) ont été présentés.

- L'IDX899 (laboratoires Idenix), présumé efficace (in vitro) sur des VIH résistants aux NNRTI disponibles, a été évalué pour la première fois chez des patients (6) ; 30 patients, naïfs de traitement et ayant plus de 200 CD4, ont reçu sept jours de monothérapie d'IDX899 ou de placebo. Trois doses d'IDX899 étaient testées, en une prise par jour (QD) : 200, 400 et 800 mg. Après sept jours, leur charge virale plasmatique a baissé de 1,78 à 1,83 log selon la dose reçue d'IDX899. Les CD4 ont aussi progressé par rapport au placebo (+66, vs -83). L'IDX899 a été bien toléré. La dose de 100 mg va être évaluée.

- Le RDEA806, un autre NNRTI (Ardea Biosciences), a été évalué de manière similaire (7) : 48 patients naïfs l'ont testé sept jours de quatre manières différentes : capsules à libération modifiée 400 mg 2/jour (BID) ou 600 mg QD ou comprimés gastrorésistants à 800 mg et 1 000 mg QD.

La charge virale sous RDEA806 avait baissé de 1,8 à 2 log, tandis que celle sous placebo avait diminué de 0,09 log. La tolérance était bonne (pas de rash, pas d'effet grave). Les baisses de charge virale avec les capsules à 400 mg BID étaient similaires à celles constatées avec les comprimés gastrorésistants.

Le futur des naïfs

- TMC 278 chez le patient naïf

L'étude comparait l'efficacité et la tolérance du TMC278 (rilpivirine, Tibotec), un NNRTI, à Sustiva®, associés à Truvada® ou Combivir® chez 368 patients naïfs (8). Trois doses de TMC278 étaient évaluées, 25, 75 et 150 mg en QD. A 96 semaines, l'efficacité des trois bras

de TMC278 et du bras Sustiva® sont comparables, avec un taux d'échec virologique de 6 % et 7 %. L'apparition de mutations de résistance aux NNRTI associées à l'échec était comparable. La tolérance était en faveur des bras TMC278, moins associés à des effets neuropsychiques que le bras Sustiva®, et mieux tolérés sur les plans biologique (lipides) et cutané (moins de rash). Le TMC278 va entrer en phase III de développement à la dose de 25 mg QD. Une formulation injectable de TMC278, à effet longue durée est testée chez des volontaires sains (voie intramusculaire) et permettrait un traitement pour plusieurs mois en une injection !

- Raltégravir chez le patient naïf

Les résultats à 96 semaines d'une étude (9) comparant l'efficacité et la tolérance du raltégravir (Isentress®, anti-intégrase de MSD) à Sustiva® chez des patients naïfs ont été présentés ; 38 patients recevaient Epivir®/Viread®/Sustiva® et 160 patients Epivir®/Viread®/Isentress®.

A 96 semaines, l'efficacité virologique est comparable (83 % vs 84 %) de charge virale inférieure à 50 copies/mL. L'augmentation des CD4 était similaire (220 CD4). La tolérance était meilleure pour raltégravir, avec plus de troubles neuropsychiques (32 % vs 16 %) et plus d'élévation de cholestérol et de triglycérides pour Sustiva®. Les effets indésirables les plus fréquents avec raltégravir étaient des nausées, des vertiges et des maux de tête. Quatre personnes ont présenté un échec virologique sous raltégravir et une sous Sustiva®, avec apparition de mutations de résistance au raltégravir (Y153C, N155H) dans deux cas. Les résultats plaident pour l'obtention d'une indication du raltégravir chez le naïf.

Le futur comprimé Norvir®

Après le comprimé de Kaletra® ne nécessitant plus de réfrigération, Abbott développe un comprimé de Norvir® (ritonavir) selon la même technique « Meltrex » pour éviter la réfrigération. Les résultats d'une étude-pilote du nouveau comprimé de ritonavir (10) réalisée chez 93 volontaires sains ont été présentés. L'objectif était de vérifier la bioéquivalence du comprimé à 100 mg et capsule à 100 mg.

La concentration maximale (C_{max}) de ritonavir mesurée dans le sang est plus élevée avec le comprimé (26 % en plus). Mais selon Abbott, cela n'aurait pas d'impact significatif sur le boost, et la tolérance gastro-intestinale du comprimé et de la capsule est similaire chez les volontaires sains. Abbott conclut à la bioéquivalence du comprimé et pense déposer un dossier d'enregistrement prioritaire d'ici fin 2008.

Corinne Taeron et Marianne L'Hénaff

(1) D:A:D: Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs). Base de données des effets indésirables dus aux antirétroviraux de 11 cohortes (soit 33 347 patients). D:A:D. Lancet April 2008.

(2) SMART: Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy (traitement continu comparé à intermittent). SMART, NEJM 2007.

(3) J Lundgren et al. Use of NRTI and risk of myocardial infarction in patients in the SMART study. Abstract THAB0305.

(4) J. Hernandez et al, No association identified in pooled summary of 54 clinical trials. Abstract WEAB0106.

(5) KY Smith et al. Similarity in efficacy and safety of ABC/3TC compared to TDF/FTC with QD LPV/r over 96 weeks in the HEAT study. Abstract LBPE1138.

(6) C Zala et al. IDX899, a novel NNRTI with high barrier to resistance, provides suppression of HIV viral load in treatment-naïve subjects. Abstract THAB0402.

- (7) G Moyle et al. Antiviral activity of RDEA806, a novel HIV NNRTI in treatment naive HIV patients. Abstract THAB0403.
- (8) Santoscoy M et al. TMC278 (rilpivirine), a next-generation NNRTI, demonstrates long-term efficacy and tolerability in ARV-naïve patients: 96-week results of study C204, abstract TUAB0103.
- (9) Markowitz M, et al. Sustained antiretroviral efficacy of raltegravir as part of combination ART in naive patients. Abstract TUAB0102.
- (10) Klein C et al. A pivotal biostudy comparing ritonavir 100 mg film-coated tablet to a ritonavir 100 mg soft gelatin capsule, abstract THAB0405.