

De nouvelles molécules anti-VIH pour des associations inédites

Jacques Reynes

Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Montpellier et UMR 145 « VIH et maladies associées » (Montpellier)

Même si Mexico n'a pas apporté de révolution, les données s'accroissent pour indiquer que les INNTI de deuxième génération, les anti-intégrases et les anti-CCR5 vont modifier les associations antirétrovirales du présent et du futur.

La rilpivirine chez des patients naïfs, à 96 semaines

La rilpivirine (TMC278, Tibotec) est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) à demi-vie longue autorisant une seule prise quotidienne. L'essai 204 est un essai randomisé rilpivirine *versus* efavirenz (EFV), aveuglé sur la dose de rilpivirine (25, 75, 150 mg qd). Les résultats à 96 semaines confirment les résultats à 48 semaines présentés à la CROI 2007¹.

Les pourcentages de charge virale (CV) < 50 copies/ml à S96 (ITT-TLVOR) sont de 76 % (25 mg), 72 % (75 mg), 71 % (150 mg et EFV). Des échecs virologiques ont été observés chez 8 % des patients sous rilpivirine et sous EFV avec une proportion similaire de patients avec émergence de mutations de résistance aux INNTI (rilpivirine : 9/16, EFV : 3/5).

Au plan des effets indésirables, il a été observé dans les bras rilpivirine moins de rashes, de symptômes neuropsychiques et de dyslipidémies. Des études de phase 3 avec la posologie de 25 mg/j sont en cours.

Deux nouveaux INNTI : IDX899 et RDEA806

Mexico a été l'occasion de la première présentation de résultats d'efficacité de deux nouveaux INNTI : IDX899² et RDEA806³. Ces molécules de « deuxième » génération se caractérisent en particulier par une activité *in vitro* sur des souches virales résistantes aux INNTI de première génération (névirapine et efavirenz) et par un profil de tolérance a priori favorable.

Le schéma de ces deux phases II est similaire : monothérapie de sept jours, évaluation de plusieurs doses et présence d'un groupe placebo (chaque groupe étant constitué de 6 à 12 patients). Les réductions de charge virale sont similaires avec les différentes doses testées et sont de l'ordre de -1,8 log après sept jours de traitement. Les deux molécules n'ont pas généré d'effets indésirables particuliers.

Raltégravir en première ligne : résultats à S96

Pour l'instant, l'inhibiteur d'intégrase raltégravir (Isentress®, laboratoire MSD) est uniquement approuvé en Europe et aux Etats-Unis pour les personnes en échec

d'un traitement antirétroviral. L'essai randomisé 004 a concerné pour sa part 198 patients naïfs d'antirétroviraux, ayant à l'inclusion plus de 100 CD4/mm³, et a comparé initialement, en association avec le ténofovir et la lamivudine, quatre doses de raltégravir (100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg bid) à l'efavirenz. Après 48 semaines les patients des bras raltégravir étaient regroupés et recevaient tous 400 mg bid⁴. A 96 semaines, les pourcentages des patients avec CV < 50 copies/ml étaient quasi-identiques (ITT-NC = E : 83 % pour raltégravir *vs* 84 % pour efavirenz ; analyse sous traitement : 92 % *vs* 91 %). Après 48 semaines, un seul échec virologique dans chaque bras est constaté (sans mutation de résistance

pour le raltégravir).

Les symptômes neuro-psychiatriques, majoritairement apparus avant 48 semaines, étaient moins fréquents avec le raltégravir (16 %) qu'avec l'efavirenz (32 %). Des cancers étaient observés chez 1,9 % (3/160) des patients sous raltégravir *versus* 2,6 % (1/38) avec l'efavirenz. Ces données à 96 semaines confirment les bons résultats à 48 semaines du raltégravir chez le patient naïf tant en termes d'efficacité que de tolérance.

Des données à 96 semaines confirment les bons résultats à 48 semaines du raltégravir chez le patient naïf tant en termes d'efficacité que de tolérance.

Maraviroc : un bénéfice immunologique

Les essais évaluant l'inhibiteur de CCR5 maraviroc (MVC, Celsentri®, laboratoire Pfizer) ont mis en évidence non seulement un effet antirétroviral mais également un gain immunologique supplémentaire apparemment lié au mécanisme d'action. Une analyse détaillée de la restauration immunitaire au cours des essais Motivate 1 et 2 a été présentée⁵. Ces essais concernaient des patients pré-traités, avec 3 bras de randomisation : MVC bid + traitement optimisé (TO), MVC qd + TO, placebo + TO.

En analysant séparément les patients ayant eu au moins une fois une CV < 50 copies/ml au cours du traitement et ceux n'ayant jamais eu une CV indétectable, les patients des bras MVC ont, dans les deux situations, un gain en CD4 à S48 significativement supérieur à ceux n'ayant pas reçu de MVC. Dans un modèle de régression multivariée, les éléments prédictifs d'une augmentation optimale des CD4 sont : un âge bas, des CD4 initiaux élevés, une CV initiale élevée, une réduction importante de la CV à S48 et un traitement par MVC.

1 - 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 », TUAB0103

2 - Zala C et al., « IDN899, A novel HIV-1 NNRTI with high barrier to resistance, provides suppression of HIV viral load in treatment –naïve HIV-1 infected subjects », THAB0402

3 - Moyle G et al., « Antiviral activity of RDEA806, a novel HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in treatment naïve HIV patients », THAB0403

4 - Markowitz M et al., « Sustained antiretroviral efficacy of raltegravir as part of combination ART in treatment –naïve HIV-1 infected patients : 96-week data », TUAB0102

5 - Asmuth D et al., « CD4+ cell restoration after 48 weeks in the maraviroc (MVC) treatment –experienced (TE) trials MOTIVATE 1 and 2 », TUPE0050

L'adhésion au traitement parmi des femmes travailleuses du sexe au Burkina Faso

Le sexe tarifé joue un rôle majeur dans la propagation du VIH en Afrique de l'Ouest. Parmi les femmes déjà séropositives, peut-on mesurer la faisabilité et l'efficacité du traitement par HAART ? C'est la question que s'est posée Charlotte Huet, du Centre Muraz de Bobo-Dioulasso, au Burkina Faso. Une étude prospective a été menée qui vise à décrire les résultats à long terme du traitement par HAART auprès d'une cohorte de travailleuses du sexe. Cent vingt-deux femmes de la cohorte Yerelon de l'ANRS ont été étudiées. Le suivi de ces femmes incluait des visites médicales mensuelles, un soutien à la compliance effectué par des psychologues et des pairs éducateurs, une mesure des CD4 et de la charge virale plasmatique tous les six mois. Cent dix-neuf femmes ont pu être suivies pendant une médiane de 38 mois (21-41) entre avril 2004 et octobre 2007. A l'initiation du traitement, toutes ces femmes étaient

naïves de traitement, la médiane des CD4 était de 142 CD4/mm³ et la charge virale était de 5,14 log₁₀ copies/ml. Il était proposé aux femmes une trithérapie à base de deux INTI [zidovudine ou stavudine, et lamivudine] et d'un INNTI [éfavirenz or névirapine]. Après 36 mois de traitement, la probabilité de survie était de 0,97 (IC_{95%} [0,91-0,99]), la baisse de la charge virale médiane était de -2,86 log₁₀ copies/ml, la médiane d'augmentation des CD4 était de +282 CD4/mm³. Cette étude montre que dans une population marginalisée, il est possible d'obtenir une réponse virologique et immunologique tout à fait satisfaisante avec des résultats similaires à ceux que l'on observe dans les autres populations d'Afrique. Les auteurs démontrent donc les bénéfices pour les individus et pour les services de santé de programmes d'accès au traitement et soulignent qu'il conviendrait maintenant de mesurer l'impact de ces mesures en termes de transmission du VIH. - CM

Huet C et al., « Feasibility and efficacy of HAART among hard-to-reach high-risk women in Burkina Faso », MOPE0058