

L'indinavir et le ritonavir relancent l'intérêt pour les trithérapies

Les résultats de quatre essais évaluant des trithérapies comprenant une antiprotéase ont été présentés à la récente conférence de Washington. Tous montrent une grande efficacité à court terme de ce type d'association sur la charge virale et les CD4. Le plus élaboré d'entre eux indique également un effet important sur l'évolution clinique auprès de patients à un stade évolué de l'infection.

PARADOXE : la charge virale plasmatique a constitué le principal centre d'intérêt de la conférence (1), notamment en ce qui concerne les essais évaluant des trithérapies antirétrovirales. C'est pourtant un essai clinique au sens strict, avec des résultats portant sur l'évolution clinique de l'infection par le VIH, qui emporte le plus l'adhésion quant à l'intérêt de ces trithérapies (2). Il montre en effet un bénéfice sensible sur la survenue d'événements définissant le sida et sur la survie auprès de patients se situant à un stade avancé de l'infection. Or, c'est précisément chez ce type de patients que l'on observe habituellement les réponses les plus faibles avec les monothérapies ou les bithérapies.

L'essai en question, portant le numéro 247, comparait auprès de plus de 1 000 patients l'adjonction d'un placebo ou du ritonavir, l'antiprotéase développée par les laboratoires Abbott, au traitement pris antérieurement par les participants (AZT + ddI, AZT + ddC ou AZT + d4T, ou l'un de ces produits en monothérapie). Le nombre de CD4 des patients devait être inférieur à 100/mm³ et ils avaient suivi précédemment un traitement antirétroviral pendant au moins neuf mois. La dose de ritonavir était de 1 200 mg/jour en deux prises, et le suivi médian durant l'essai a été de 6,1 mois (allant de 0,2 à 7,7 mois).

Une association comprenant le ritonavir permet d'obtenir un effet sur l'évolution clinique de l'infection à un stade avancé de celle-ci.

Sur le plan virologique, une baisse maximale de la charge virale plasmatique de -1,3 log a été observée après deux semaines de traitement dans le groupe ritonavir (3). À 16 semaines, la charge virale était inférieure de -0,6 log par rapport à sa valeur initiale. En revanche, aucune modification n'a été observée dans le groupe sous placebo. Concernant les CD4, une augmentation moyenne de +40 CD4/mm³ est survenue dans le groupe ritonavir et s'est maintenue pendant 16 semaines. Mais c'est sur le plan clinique que les données sont les plus probantes. Une différence statistiquement significative apparaît lorsque sont associés les événements cliniques définissant le sida et les décès ; ils sont en effet deux fois plus nombreux parmi les patients du groupe placebo (voir tableau). Un effet sur la mortalité, de même ampleur, est également observé.

Bien entendu, ces résultats doivent être confrontés à l'analyse finale des données recueillies. Il sera ainsi intéressant de connaître le détail des autres antirétroviraux pris par les patients. De plus, il faudra tenir compte de la toxicité associée aux trithérapies évaluées, le nombre d'arrêts de traitement liés à des effets toxiques n'étant pas négligeable. Cependant, le fait le plus important reste qu'il est désormais possible, avec des associations comprenant le ritonavir, d'obtenir un effet sur l'évolution clinique de l'infection à un stade avancé de celle-ci. De tels résultats n'avaient jamais été observés jusqu'à présent.

Les trois autres essais présentés à la conférence de Washington ont suscité une importante couverture médiatique. S'ils sont intéressants, ils constituent cependant des sortes de prémices de l'essai 247. Dans les trois cas, le nombre de patients inclus est beaucoup plus faible et les résultats portent uniquement sur l'évolution à court terme (six mois en moyenne) de la charge virale plasmatique et des CD4. Le premier est un essai ouvert conduit auprès de 21 patients qui ont reçu pendant

au moins six mois une trithérapie associant le ritonavir (à 1 200 mg/jour), l'AZT et la ddC. Les deux autres essais ont été réalisés avec l'antiprotéase développée par les laboratoires Merck, l'indinavir. Ils s'agit, dans le premier cas, d'un essai conduit auprès de 78 patients dits « naïfs », n'ayant jamais pris auparavant d'antirétroviraux (essai 020) et, dans le second cas, d'une étude réalisée auprès de 97 patients sous antirétroviraux depuis au moins six mois (essai 035). Le premier comparait la triple association indinavir + AZT + ddI, la monothérapie par indinavir et la bithérapie AZT + ddI (5). Le second évaluait la triple association indinavir + AZT + 3TC, l'indinavir en monothérapie et la bithérapie AZT + 3TC (6). Dans les trois cas, les réponses virologiques et biologiques sont importantes et toujours (ou presque) supérieures avec les trithérapies comprenant une antiprotéase par rapport aux traitements de comparaison.

**Franck Fontenay
et Jean-François Chambon**

(1) Troisième conférence américaine sur les rétrovirus et les infections opportunistes, 28 janvier-1^{er} février 1996, Washington.

(2) B. Cameron et al., « Prolongation of life and prevention of AIDS in advanced HIV immunodeficiency with ritonavir », abstract LB6a ;

M. Heath-Chiozzi et al., « Anti-HIV activity and lymphocyte surrogate marker response dynamics to ritonavir therapy in advanced HIV immunodeficiency », abstract LB6b.

(3) Les résultats sur la charge virale et les CD4 concernent deux sous-groupes de 159 et 211 patients respectivement (4).

D. Mathez et al., « Ritonavir, AZT, ddC as a triple combination in AIDS patients », abstracts 285.

(5) F. Massari et al., « A phase II open-label, randomized study of the triple combination of indinavir, zidovudine (ZDV) and didanosine (ddI) versus indinavir alone and zidovudine/didanosine in antiretroviral naive patients », abstract 200.

(6) R. Gulick et al., « Potent and sustained antiretroviral activity of indinavir in combination with zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC) », abstract LB7.

EXCLUSIF : LES QUATRE ESSAIS PRÉSENTÉS À WASHINGTON

COMMENTAIRE

LES RÉSULTATS des quatre essais présentés à Washington (voir ci-contre et ci-dessous) appellent dans l'immédiat deux constatations liminaires : d'une part, les antiprotéases développées par Abbott et Merck ont, au vu de leurs résultats, une activité supérieure aux autres molécules antirétrovirales disponibles jusqu'à présent. D'autre part, leur utilisation en association avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (médicaments de la famille de l'AZT) est, sur les critères étudiés dans ces essais, plus efficace que celle des bithérapies associant deux analogues nucléosidiques. Il reste maintenant à apprécier plus précisément la toxicité de ce type d'associations afin de préciser leur maniement. Il convient également de poursuivre l'évaluation de

leur bénéfice, notamment à plus long terme, par des essais comparatifs. Par ailleurs, les phénomènes de résistance existent autant avec les antiprotéases qu'avec les anti-reverse transcriptase. L'indinavir et le ritonavir présentent par exemple une résistance croisée quasi complète. Ces deux produits pourront-ils être utilisés successivement ? Il n'existe aucune certitude à ce sujet. Cependant, dans l'attente d'informations plus précises sur ces différents points, il est, au vu des résultats présentés, urgent de mettre ces molécules à la disposition des personnes en situation d'impasse thérapeutique, dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU).

F. F. et J.-F. C.

Principaux résultats de l'essai 247 d'Abbott évaluant ritonavir versus placebo associé à un traitement standard antirétroviral

| | Traitement standard + ritonavir | Traitement standard + placebo | p (1) |
|--|---------------------------------|-------------------------------|--------|
| Nombre de patients | 543 | 547 | |
| Nombre moyen initial de CD4/mm ³ | 30 | 35 | |
| Nombre moyen initial de copies d'ARN VIH/ml | 5,3 log | 5,2 log | |
| Arrêt du traitement pour effets secondaires (2) | 17% | 6% | |
| Baisse maximale moyenne du nombre de copies d'ARN VIH/ml (3) | -1,31 log | 0 | |
| Augmentation moyenne du nombre de CD4/mm ³ (4) | +45 | 0 | <0,001 |
| Diminution moyenne du nombre de copies d'ARN VIH/ml (4) | -0,6 log | 0 | <0,001 |
| Nombre de décès (5) | 26 (4,8%) | 46 (8,4%) | 0,02 |
| Nombre de décès + événements sida (5) | 85 (15,7%) | 181 (33,1%) | <0,001 |

(1) Test statistique. La signification statistique est obtenue lorsque le p est < 0,05.

(2) Il s'agit principalement de nausées, de vomissements, de douleurs digestives et de diarrées.

(3) Observée à deux semaines de suivi.

(4) Données à 16 semaines de suivi.

(5) Données après une durée médiane de suivi de 6,1 mois.

Principaux résultats de l'essai 020 de Merck

Les 78 patients avaient initialement en moyenne 150 CD4/mm³ et une charge virale plasmatique de 5 log/ml.

| | Indinavir+AZT+ddI | Indinavir | AZT+ddI |
|---|-------------------|-----------|----------|
| Baisse maximale médiane du nombre de copie d'ARN VIH/ml (1) | -3,1 log | -1,9 log | -1,5 log |
| Diminution médiane du nombre de copies d'ARN VIH/ml à 24 semaines | -2,9 log | -0,7 log | -1 log |
| Augmentation moyenne du nombre de CD4/mm ³ à 24 semaines | +90 | +90 | +30 |

(1) Observée à 4 semaines de suivi.

Principaux résultats de l'essai 035 de Merck

Les 97 patients avaient initialement en moyenne 142 CD4/mm³ et une charge virale plasmatique de 4,6 log/ml.

| | Indinavir + AZT + 3TC | Indinavir | AZT + 3TC |
|---|-----------------------|-----------|-----------|
| Baisse maximale médiane du nombre de copie d'ARN VIH/ml (1) | -1,5 log | -1,5 log | -1,4 log |
| Diminution médiane du nombre de copies d'ARN VIH/ml à 24 semaines | -2,5 log | -1,2 log | -1 log |
| Augmentation moyenne du nombre de CD4/mm ³ à 24 semaines | +146 | +77 | +22 |

(1) Observée à 12 semaines de suivi.

Principaux résultats de l'essai dit « Stalingrad »

Les 21 patients avaient initialement un nombre médian de 156 CD4/mm³ et une charge virale plasmatique médiane de 4,6 log/ml

| | Ritonavir + AZT + ddC |
|---|-----------------------|
| Baisse maximale moyenne du nombre de copie d'ARN VIH/ml (1) | -2,9 log |
| Diminution moyenne du nombre de copies d'ARN VIH/ml à 24 semaines | -2,5 log |
| Augmentation moyenne du nombre de CD4/mm ³ à 24 semaines | +147 |

(1) Observée à 16 semaines de suivi.

* Pour une bonne compréhension de la signification et de la mesure logarithmique (log) de la charge virale, on se reportera utilement à notre dossier sur le sujet (pages 6 à 11).