

II

Traitements actuels

9

Des antirétroviraux en évolution

Des médicaments homologués insuffisants en nombre et en activité

En 1987, il a été montré que la zidovudine (AZT) prolonge la vie des malades atteints de sida, au prix d'une toxicité notable et de contraintes liées à une administration très fréquente. L'AZT est le précurseur d'un analogue désoxynucléosidique triphosphate, substrat de la transcriptase inverse du VIH. Incorporé dans la chaîne d'ADN en cours de formation, il bloque son élongation. Dans les années qui ont suivi la première publication, les cliniciens ont appris à mieux utiliser l'AZT: prises quotidiennes moins nombreuses, doses plus faibles et moins toxiques, mais conservant le même effet antiviral. Deux autres médicaments inhibiteurs de la transcriptase inverse sont disponibles en France en 1995, la didanosine (ddI) et la zalcitabine (ddC). Leur efficacité est du même ordre que celle de l'AZT, mais ils ont des profils toxiques différents rendant possible leur association à l'AZT. Les progrès, dans ce domaine, ont donc été lents.

Donné seul en première intention, l'AZT était considéré comme étant plus actif que la ddI et la ddC, qui n'étaient donc prescrits, en monothérapie, qu'en relais d'un traitement par l'AZT devenu inefficace. La supériorité de l'AZT n'est plus, à présent, aussi évidente. En fait, tous ces médicaments sont particulièrement peu efficaces à un stade évolué de la maladie, où leur activité est difficile à démontrer dans les essais thérapeutiques. De façon générale, ils n'augmentent que peu le nombre de lymphocytes CD4 circulants (moins de 50/mm³) et diminuent modérément la charge virale plasmatique (de l'ordre de 0,6 log décimal). C'est dire que l'efficacité de ces trois traitements est insuffisante en monothérapie.

Vers des médicaments plus nombreux et plus actifs ?

Deux médicaments appartenant également à la famille des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH sont sur le point d'être enregistrés la stavudine (D4T) et la lamivudine (3TC). Leur niveau d'activité est vraisemblablement du même ordre que celui des précédents.

De nombreux médicaments, correspondant à deux familles thérapeutiques distinctes de celle des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, sont en cours d'essais thérapeutiques de phase III. Parmi eux, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui se fixent à distance du substrat et du site catalytique, et agissent vraisemblablement par inhibition stérique. Il s'agit de la névirapine, la première évaluée, de la delavirdine et du loviride. Leur niveau d'activité clinique n'est pas encore bien connu. Certaines de ces molécules exposent à une toxicité cutanée parfois fréquente.

D'autres médicaments appartenant à une autre famille thérapeutique, les inhibiteurs de protéase, sont en cours de développement et certains seront disponibles dès 1996. Le niveau d'activité de certains inhibiteurs de protéase (indinavir, ritonavir) est nettement plus élevé que celui des analogues nucléosidiques (diminution de la charge virale plasmatique de 1 à 2 log décimaux). La toxicité et l'activité des antiprotéases sont encore mal connues mais il est probable que ces molécules bénéficient d'un rapport activité/toxicité supérieur à celui de l'AZT et qu'elles pourront tenir une place importante parmi les médicaments anti-VIH dans un avenir proche. L'efficacité de ces médicaments est malheureusement brève, moins d'un an, lorsqu'ils sont administrés en monothérapie. Ceci est probablement à rapprocher des résistances virales observées in vitro chez tous les malades en cours de traitement. Ces résistances correspondent à des mutations ponctuelles sur le génome de la transcriptase inverse ou de la protéase virale selon le médicament utilisé. Cette résistance n'est guère surprenante compte tenu du taux de réplication très élevé du virus. De nombreuses mutations ont été identifiées pour les inhibiteurs de la transcriptase inverse. Elles sont en cours d'identification pour les inhibiteurs de la protéase. Les degrés de résistance croisée, dans chaque famille thérapeutique, sont encore mal connus.

Objectifs thérapeutiques

L'insuffisance de la puissance et du nombre des médicaments anti-VIH dont nous disposons aujourd'hui doit conduire à la mise au point d'autres molécules. A côté de médicaments agissant sur des cibles différentes de la transcriptase inverse et de la protéase virale, de nouveaux médicaments

appartenant aux familles thérapeutiques déjà explorées seraient également les bienvenus, avec la réserve, toutefois, des résistances croisées éventuelles. Des modifications galéniques de médicaments existants peuvent permettre d'augmenter leur activité intrinsèque et l'étendue des cellules accessibles (prodrogue monophosphate par exemple).

Mais le clinicien peut déjà espérer améliorer l'efficacité du traitement anti-rétroviral de deux façons en affinant les indications thérapeutiques et en augmentant l'effet des traitements disponibles. La mise à disposition récente de techniques simples de quantification de la charge virale plasmatique peut conduire, lorsque cet outil sera maîtrisé, à mieux déterminer la date de début d'un traitement et le moment d'en changer. Les premières données disponibles suggèrent que l'intérêt de ces techniques est indépendant de celui de la mesure du déficit immunitaire par les CD4. La mise au point de nouveaux outils d'aide à la décision thérapeutique est donc indispensable, à côté de la recherche médicamenteuse proprement dite.

Pour augmenter l'efficacité (activité et durée) des traitements, lorsque les médicaments disponibles ont une activité insuffisante et induisent l'émergence de résistance, les associations thérapeutiques sont largement utilisées dans le domaine des maladies infectieuses et de la cancérologie. De nombreux essais thérapeutiques ont donc été effectués, évaluant l'intérêt d'associations doubles voire triples de médicaments dont les profils de toxicité diffèrent et dont les résistances induites ne proviennent pas des mêmes mutations. Il est maintenant clairement démontré que certaines associations exercent un effet plus important et surtout plus prolongé que les monothérapies. Ceci était établi depuis plusieurs années sur les données virologiques et les CD4 circulants et vient d'être confirmé par l'évaluation de l'efficacité clinique, dans deux essais thérapeutiques internationaux de phase III (Delta et ACTG 175), qui ont montré que les associations AZT + ddI et AZT + ddC retardent l'évolution des symptômes de la maladie et en diminuent la mortalité, par rapport à l'AZT donnée seule. La recommandation officielle est donc dorénavant de traiter par des associations et non par l'AZT seul ces associations sont pour le moment des bithérapies; cependant des renseignements sur l'intérêt des trithérapies commencent à être disponibles. Il est déjà démontré que la puissance de ces associations est encore augmentée par l'utilisation des antiprotéases.

Il est à présent établi que la notion de latence clinique, qui s'écoule entre la primo-infection et la maladie symptomatique ultérieure conduisant au sida n'est pas sous-tendue par une faible répllication virale. Il est donc logique d'envisager de traiter les malades à un stade précoce où la charge virale est encore peu élevée, mais où la répllication du virus est déjà rapide. Ceci pourrait diminuer la fréquence d'émergence des mutants résistants. L'application de cette logique reste cependant encore limitée par le nombre insuffisant des médicaments disponibles, compte tenu de leur activité transitoire qui contraste avec la durée de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMS DI, GOLDMAN AI, LAUNER C, KORVICK JA, NEATON JD, CRANE LR, GRODESKY M, WAKEFIEUD S. MUTH K. KORNEGAY S. COHN DL, HARRIS A, LUSKIN-HAWA R. MARKOWITZ N. SAMPSON JH, THOMPSON M, DEYTON L and the Terry Bein community Programs for Clinical Research on AIDS. A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1994, 330: 657-662
- BRANSON BM. Early intervention for persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infec Dis*, 1995, 20 Supp 1: 3-22
- FISCHL MA, RICHMAN DD, GRIECOM H. GOTTLIEB MS, VOUBERDING PA, LASKIN OL, LEEDOM JM, GROOPMAN JE, MILDVAN D, SCHOOUEY RT, JACKSON GG, DURACK DT, PHIL D, KING D and the AZT Collaborative Working Group. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987, 317: 185-191
- FISCHL MA, RICHMAN DD, HANSEN N. COLLIER AC, CAREY JT, PARA MF, HARDY WD, DOLIN R. POWDERLY WG, ALLAN JD, WONG B. MELLIGAN TC, McAULIFFE VJ, HYSLOP NE, RHAME FS, BALLOUR HH, SPECTOR SA, VOLBERDING P. PETTINELLI C, ANDERSON J and the AIDS Clinical Trials Group. The safety and efficacy of Zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 1990, 112: 727-737
- FISCHL MA, STANLEY K. COLLIER AC, ARDUINO JM, STEIN DS, FEINBERG JE, ALLAN JD, GOUDSMITH JC, POWDERLY WG and the AIDS Clinical Trials Group. Combination and monotherapy with Zidovudine and Zalcitabine in patients with advanced HIV disease. *Ann Int Med* 1995, 122 :2432
- HAMMER S et coll. Nucleoside monotherapy versus combination therapy in HIV infected adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in persons with CD4 cell counts of 200-500/mm³. *35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco CA, Abstract LB-1
- HO D. Time to hit, early and hard. *N Engl J Med* 1995, 333: 450-451
- JOHNSON VA. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors and resistance of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1995, 171 Supp 2: 140-149
- KAHN JG, LAGAROS SW, RICHMAN DD, CROSS A, PETTINELLI A, LIOU SH, BROWN M, VOLBERDING PA, CRUMPACKER CS, BEALL G. SACKS HS, MERIGAN TC, BELTANGADY M, SMALDONE L, DOLIN R and the NIAID AIDS Clinical Trials Group. A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1992, 327: 581-587
- KATLAMA C. The european lamivudine HIV working group. Combination 3TC/ZDV vs ZDV monotherapy in naive HIV-1 positive patients with a CD4 count of 100-400 cells/mm³. *Second National Conference on Human Retroviruses and Related infections*. **LB 31**. Washington DC, 29 January-2 February 1995.
- KEMPF DJ, MARSH KC, DENISSEN JF, McDoNALD E. VASAVANONDA S. FLENTGE CA, GREEN BE, FINO L, PARK CH, KONG XP, WIDEBURG NE, SAUDIVAR A, RUIZ L, KATI WM, SHAM HL, ROBINS T, STEWART KD, HSU A, PLATINER JJ, LEONARD JM NORBECK DW. ABT-538 is a potent inhibitor of human immunodeficiency virus protease and has high oral bioavailability in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995,92: 2484-2488

- KINLOCH-DE LOES S, HIRSCHL B, HOEN B, COOPER DA, TINDALL B, CARR A, SAURAT JH, CLUMECK N, LAZZARIN A, MATHIESEN L, RAFFI F, ANTUNES F, VON OVERBECK J, LUTHY R, GLAUSER M, HAWKINS D, BAUMBERGER C, YERLY S, PERNER TV, PERRIN L. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995, 333: 408-413
- KITCHEN Vs, SKINNER C, ARIYOSHI K, LANE E.A, DUNCAN IB, BURCKHARDT J, BURGER HU, BRAGMAN K, PINCHING AJ, WEBER JN. Safety and activity of saquinavir in HIV infection. *Lancet* 1995, 345: 952-955
- LARDER BA, KEMP SD, HARRIGAN PR. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* 1995, 269: 696-699
- MENG TC, FISCHL MA, BOOTA AM, SPECTOR SA, BENNET D, BASSIAKOS Y, LAI SH, WRIGHT B, RICHMAN DD. Combination therapy with Zidovudine and Dideoxycytidine in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *Ann Int Med* 1992, 116: 13-20
- RICHMAN DD, MENG TC, SPECTOR SA, FISCHL MA, RESNICK L, LAI S. Resistance to AZT and ddC during long-term combination therapy in patients with advanced infection with human immunodeficiency virus. *J Acquir Imm Def Synd* 1994, 7: 135-158
- VOLBERDING PA, LAGAROS SW, KOCH MA, PETTINELLI C, MYERS MW, BOOTH DK, BALFOUR HH, REICHMAN RC, BARTLETT JA, HIRSCH MS, MURPHY RL, HARDY WD, SOEIRO R, FISCHL MA, BARLETT JG, MERIGAN TC, HYSLOP NE, RICHMAN DE, VALENTINE FT, COREY L and the AIDS Clinical Trials Group of The National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990, 322: 941-949
- VOLBERLING PA, LAGAKOS S.w, GRIMES JM, STEIN DS, ROONEY K, MENG TC, FISCHL MA, COLUER AC, PHAIR JP, HIRSCH MS, HARDY WD, BALFOUR HH, REICHMAN RC. A comparison of immediate with deferred zidovudine therapy for asymptomatic HIV-infected adults with CD4 cell counts of 500 or more per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1995, 333: 401-407
- YEN P. Preliminary results of the European/Australian Delta Trial based on data up to 31st May 1995. *5th European Conference on Clinical Aspects and treatment of HIV Infection*. Copenhagen, September 1995.
- YERLY S, KAISER L, BAUMBERGER C, HIRSCHL B, PERRIN LH. Early and prolonged decrease of viremia in HIV-1-infected patients treated with didanosine. *J Acquir Imm Def Synd Hum Retrovirol* 1995, 8: 358-364