

Nouveaux antirétroviraux

Dr Merle De Boever Corinne
Service Maladies infectieuses et
tropicales
CHU-Montpellier

Objectifs thérapeutiques actuels

- Virologique: Indétectabilité de l'ARN VIH plasmatique
- Immunologique: Reconstitution immunitaire
 - CD4 > 500/mm³

HIV-Infected Adults With a CD4 Cell Count Greater Than 500 Cells/mm³ on Long-Term Combination Antiretroviral Therapy Reach Same Mortality Rates as the General Population

Lewden et al. JAIDS 2007

- Clinique: Qualité de vie

Antirétroviraux disponibles en France (début 2010)

Inhibiteurs nucléos(t)idiques Transcriptase inverse	Inhibiteurs non nucléosidiques Transcriptase inverse	Inhibiteurs de la protéase
<ul style="list-style-type: none">- AZT (Rétrovir)- D4T (Zérit)- Ddl (Videx) -3TC (Epivir)-FTC (Emtriva) - Abacavir (Ziagen)-Ténofovir (Viréad)	<ul style="list-style-type: none">- Névirapine (Viramune)- Efavirenz (Sustiva) - Etravirine (Intelence)	<ul style="list-style-type: none">- Ritonavir (Norvir) (booster) - Saquinavir (Invirase)- Indinavir (Crixivan)- Fosamprénavir (Telzir)- Atazanavir (Reyataz)- Lopinavir+ ritonavir (Kaletra)- Tipranavir (Aptivus)- Darunavir (Prezista)

Inhibiteur de fusion : T20-Enfuvirtide (Fuzeon)

Inhibiteur de l'intégrase: Raltégravir (Isentress)

Inhibiteur de CCR5: Maraviroc (Celsentri)

AMM récentes

- Etravirine : Intérence* : Août 2008
- Maraviroc : Celsentri* : Septembre 2007
- Raltégravir : Isentress : Décembre 2007

→ une nouvelle génération (INNTI) et deux nouvelles classes (inhibiteurs du CCR5 et inhibiteurs d'intégrase)

1987- 2009: Evolution des problématiques et des exigences

1987

2009

Demandes pour un nouvel antirétroviral

- Puissance

- Puissance

- Puissance

- Puissance **élevée**

- Tolérance

- Tolérance à **court et long terme**

- **Pas ou peu de résistance acquise**

- **Facilité de prise**

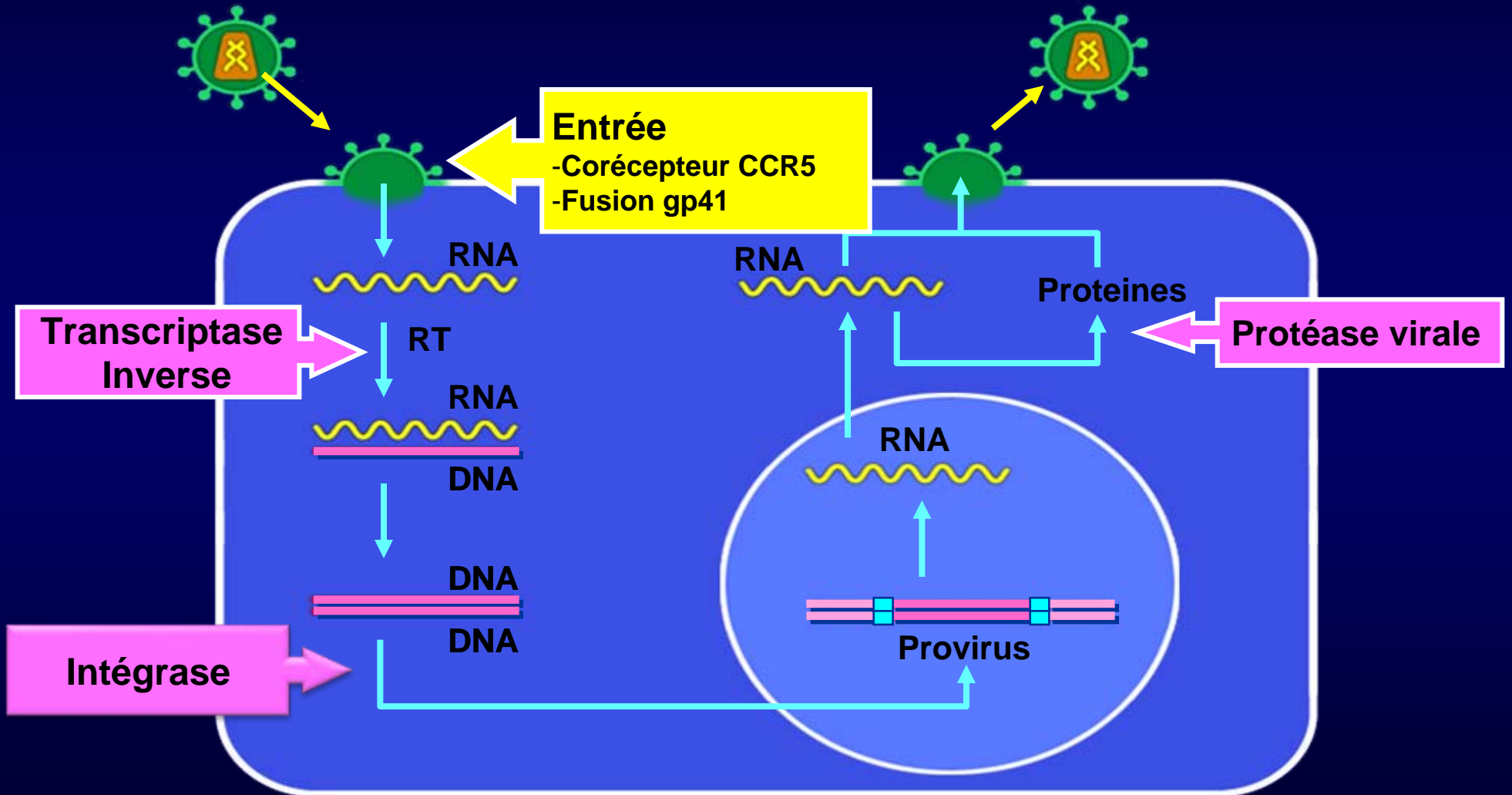
- Tolérance à court et long terme

- Facilité de prise, **pas ou peu d'interactions**

Taux de réponse à S48 chez des patients en échec : comparaison de différents essais

	CV<400 cp/ml	CV<50
Toro-1 (T20)	30,4 %	18,3 %
Resist (Tipranavir)	26,7% (sans T20) 43,2 % (avec T20)	21,1% 28,4%
Benchmark (raltégravir)	72 %	62 %
TRIO (ralté+etra+daru)	-	86 %

Cycle VIH et cibles des antirétroviraux



**Inhibiteur Non
Nucléosidique de la
Transcriptase Inverse de
2ème génération :
ETRAVIRINE**

Mécanisme d'action

- Inhibition de la transcriptase inverse du VIH-1: blocage de la synthèse d'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral avant son intégration dans le génome de la cellule hôte (inactif sur VIH-2)
- 3^{ème} médicament de la famille comprenant l'efavirenz et la névirapine
- Une structure chimique flexible permettant plusieurs conformations et ainsi une fixation à la transcriptase inverse malgré la présence de certaines mutations aux INNTI (INNTI de 2^{ème} génération)

Indications

- En association à d'autres antirétroviraux chez l'adulte prétraité :
 - En situation d'échec virologique avec une combinaison d'ARV comprenant une IP boostée choisie d'après le génotype (souvent de type essai TRIO)

Posologie/Mode d'administration

- 2 cp (100 mg) 2 fois par jour (demi-vie longue)
(cp à 200 mg pour fin 2010)
- À la fin du repas (diminution de l'absorption de 50% si pris à jeun)
- forme dispersible possible dans un grand verre d'eau
- Une forme pédiatrique avec des cp à 25 mg est disponible dans le cadre d'un essai clinique pour les 6-17 ans

Métabolisme et élimination

- Métabolisme réalisé par les enzymes du cytochrome P450 (interactions+++)
- Elimination quasi exclusive dans les fécès (1,2% dans les urines)
 - pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale
 - utilisation possible si insuffisance hépatique légère; pas de donnée en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère

Intéractions médicamenteuses

- Autres ARV :
 - Ne pas associer avec les autres INNTI, aux antiprotéases non boostées, au tipranavir/r
 - Adapter la posologie du maraviroc à 150 mg deux fois par jour
- Autres médicaments :
 - Ne pas associer à certains anticonvulsivants, à la rifampicine
 - Diminution de la concentration de sildénafil* de 41 à 57 % (augmenter les doses)
- Association possible avec les agents modifiant le PH gastrique, la méthadone, les contraceptifs oraux, la paroxétine

Bon profil de tolérance

- Profil de tolérance neuro-psychiatrique comparable au placebo dans les essais cliniques
- Eruptions cutanées fréquentes (délai médian : 14 j) (incidence jusqu'à 30%) mais qui régressent sans l'arrêt du traitement (syndrome de Steven-Johnson < 0,1%) et Lyell (<0,01%); incidence majorée chez les femmes mais pas de différence d'intensité

Tolérance biologique

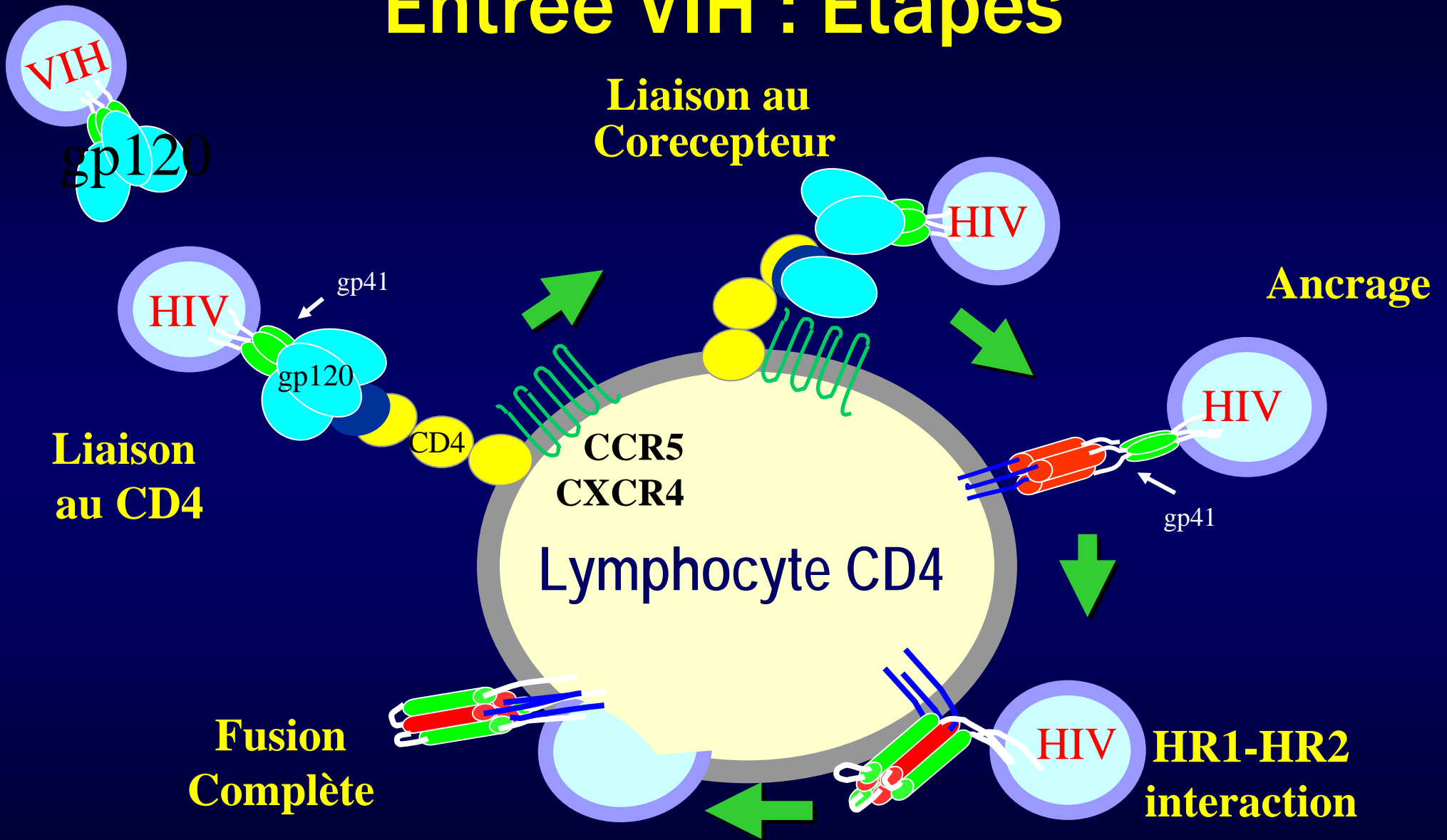
- Peu de risque d'hépatite mais prudence chez les patients coinfectés car données limitées
- Dans les essais, risque plus élevé de dyslipidémies que dans les groupe placebo mais ce risque reste faible et est lié aux autres thérapeutiques associées

Perspectives

- Stratégies thérapeutiques non évaluées mais qui émergent en raison de la bonne tolérance du produit:
 - Switch pour intolérance d'un autre INNTI, d'une IP
 - Dans des schémas non classiques d'épargne d'IP ou d'INTI
- Essai en cours chez la femme enceinte : données fin 2010
- Essai en cours chez le naïf (évaluation tolérance versus efavirenz)

Inhibiteur du CCR5: Maraviroc

Entrée VIH : Etapes



Indications

- En association à d'autres antirétroviraux chez l'adulte prétraité, infecté par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5
- → en pratique, patients en échec virologique chez qui une association avec au moins une antiprotéase boostée et un autre antirétroviral actif est possible (choisis selon le génotype actuel et les antécédents thérapeutiques et génotypiques)

Prévalence des souches virales R5 et évolution dans le temps

- Détermination du tropisme du virus VIH **indispensable** avant la mise sous maraviroc : test de tropisme viral validé pour des charges virales > 1000 cp/ml
- Les virus utilisant uniquement le CCR5 pour pénétrer dans la cellule concernent 50 % des patients prétraités
- L'émergence de virus à tropisme X4 est corrélée à une diminution du taux de cellules CD4 et à la progression de l'infection vers le SIDA

Posologie

- Toujours 2 prises par jour, aucune contrainte de repas
- La posologie de référence est 300 mg par prise
- Le maraviroc est un substrat du CYP3A4
- Elle est divisée par 2 en cas d'association à une antiprotéase (sauf pour tipranavir/r et fosamprénavir/r) (150 mg 2 fois/j) (effet inhibiteur)
- Elle est multipliée par 2 en association à l'efavirenz en l'absence d'antiprotéase (effet inducteur)

Tolérance

- Bonne tolérance clinique
- < 5 % : quelques troubles digestifs, céphalées, dysgueusie, rash
- Utilisation prudente chez les patients avec une fonction hépatique altérée ou une insuffisance rénale (surtout si inhibiteur du CYP3A4)

Des indications non encore validées

- Utilisation plus précoce, en 2ème ligne après échec virologique en raison de sa bonne tolérance
- Chez le patient avec des CD4 bas en raison d'une restauration immunitaire particulièrement bonne sous maraviroc
- Dans une stratégie de switch d'une IP ou autre antirétroviral mal toléré
- Dans le cas de patients contrôlés virologiquement, le tropisme ne pourra se faire que sur l'ADN proviral (sur les lymphocytes)

Inhibiteur d'intégrase :
raltégravir

Mécanisme d'action/Indication

- Blocage de l'intégration de l'ADN proviral dans l'ADN chromosomique de la cellule infectée
→arrêt de la replication virale
- Indication chez le patient prétraité en échec virologique aux 3 classes (INTI, INNTI, IP), en association à d'autres antirétroviraux
- Barrière génétique faible : nécessite une observance optimale

Posologie/mode d'administration

- 1 comprimé à 400 mg deux fois par jour
- Pas de contrainte de repas mais meilleure absorption si pris estomac plein
- Peu d'interactions médicamenteuses; doubler la posologie en cas d'association à la rifampicine
- Pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale
- Métabolisme hépatique : prudence si insuffisance hépatique sévère (peu de données)

Tolérance

- Tolérance clinique et biologique très satisfaisante comparable à celle du placebo
- Effets secondaires les plus fréquents : céphalées, vertiges, insomnies, nausées, diarrhées, augmentation des transaminases
- Pas de modification des paramètres métaboliques

Des indications qui émergent

- Extension d'AMM en 2010 avec l'indication à tous les patients adultes infectés par le VIH, en association à d'autres antirétroviraux
- Patient prétraité en succès virologique en remplacement d'une molécule induisant des effets indésirables gênants (métaboliques, lipodystrophie...)
- En remplacement du T20 (essai EASIER)
- Chez le greffé hépatique ou le patient recevant une chimiothérapie (pas d'interaction médicamenteuse)

Conclusion

- La disponibilité de 3 nouveaux antirétroviraux avec 2 nouvelles classes permettent d'élaborer des stratégies efficaces chez des patients multitraités en échec virologique
- Leur bonne tolérance vont certainement ouvrir des indications plus larges notamment dans des stratégies de switch
- Néanmoins une observance optimale sera le garant d'une bonne efficacité avec ces nouvelles molécules comme avec les anciennes