

Association AZT+3TC: des résultats encourageants

Les résultats de deux essais de phase II sur l'association AZT+3TC se révèlent encourageants ; les effets observés sur la remontée du taux de lymphocytes CD4 et la baisse de la charge virale sont importants et se maintiennent après 24 et 48 semaines. Mais la signification clinique de ces données reste à évaluer.

LES RÉSULTATS de deux essais de phase II conduits en Europe pour évaluer l'association de l'AZT (zidovudine, Rétrovir®) et du 3TC (lamivudine) ont été présentés en novembre dernier à Glasgow (Ecosse) lors de la seconde conférence sur le traitement de l'infection par le VIH. Le premier essai, portant le numéro de code NUCB 3001, a été réalisé auprès de 129 patients ayant entre 100 et 400 lymphocytes CD4/mm³ (271/mm³ en moyenne) et n'ayant jamais pris auparavant de traitement antirétroviral ou le cas échéant pendant moins de quatre semaines. Soixante-six pour cent d'entre eux étaient asymptomatiques et 29 % présentaient une antigénémie p24 positive. Ils ont reçu en double-aveugle après sélection soit l'AZT en monothérapie à 600 mg/jour associé à un placebo, soit ce dernier à la même posologie associé au 3TC à 600 mg/jour. Après 24 semaines de suivi, le 3TC était proposé en ouvert à tous les patients. Les données présentées par le P^r Christine Katlama (hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris) portent, d'une part, sur la période de traitement en aveugle de 24 semaines et, d'autre part, sur les 24 semaines qui ont suivi en ouvert (1).

L'analyse en intention de traité des données recueillies durant la phase aveuglée montre une nette différence entre les deux groupes de traitement sur l'évolution des lymphocytes CD4.

Ainsi, on constate une augmentation moyenne de +80 CD4/mm³ chez les patients ayant reçu l'association et, en revanche, une baisse moyenne de -7 CD4/mm³ chez ceux sous AZT seul, la différence étant hautement significative sur le plan statistique ($p \leq 0,0001$). A 24 semaines, le nombre de CD4 était revenu à sa valeur initiale chez 57 % des patients sous monothérapie par rapport à 13 % de ceux sous association. De même, pour les patients dont l'antigénémie p24 était initialement positive, celle-ci était après 24 semaines négative chez 29 % des patients sous AZT et chez 55 % de ceux recevant AZT+3TC ($p \leq 0,0001$). Enfin, la mesure de la charge virale, par virémie cellulaire et par PCR-ARN, montre dans les deux cas une différence statistiquement significative en faveur de l'association ($p = 0,0007$ et $p \leq 0,01$ respectivement). Ainsi, pour 50 % des patients recevant celle-ci, la virémie cellulaire était indétectable à 24 semaines par rapport à 9 % de ceux sous AZT. Chez ces derniers, une baisse moyenne de -0,3 log de la charge virale par PCR-ARN a été observée alors qu'elle a été supérieure à -1 log en moyenne chez les patients recevant l'association.

L'intérêt de ces résultats est renforcé par les données obtenues au cours des 24 semaines de traitement en ouvert. Dans le groupe de patients initialement sous association, l'effet observé sur les CD4, l'antigénémie et la charge virale se maintient après 48 semaines de traitement : le taux moyen de CD4 reste supérieur à la valeur de départ (+49 CD4/mm³), la réduction de l'antigénémie est toujours de 80 %, et la réduction de la charge virale (en virémie cellulaire et en PCR-ARN) reste de même niveau. Pour les patients ayant reçu la monothérapie par AZT pendant les 24 premières semaines, le passage à l'association se traduit après 24 semaines par un bénéfice sur l'ensemble des paramètres biologiques et virologiques : les CD4 remontent en

moyenne de +40 cellules/mm³, l'antigénémie baisse de plus de 75 % et la charge virale diminue dans des proportions équivalentes à celles observées chez les patients placés d'emblée sous AZT+3TC.

L'autre étude, baptisée NUCB 3002, visait à évaluer l'association AZT+3TC en relais de la monothérapie par AZT. Elle a été conduite auprès de 223 patients ayant entre 100 et 400 CD4/mm³ (251/mm³ en moyenne) et qui avait préalablement pris de l'AZT pendant au moins 24 semaines (23,8 mois en moyenne). Cinquante-quatre pour cent d'entre eux étaient asymptomatiques et 30 % présentaient une antigénémie p24 positive à leur entrée dans l'essai. Les sujets traités ont été répartis en trois groupes : le premier recevant uniquement l'AZT (600 mg/jour), le second l'association avec une « faible » dose de 3TC (300 mg/jour), et le troisième celle avec une « forte » dose de 3TC (600 mg/jour). La structure de cet essai était similaire au précédant, avec une période de traitement en double-aveugle de 24 semaines, puis un suivi en ouvert avec l'association. Les résultats communiqués sur cet essai par le D^r Staszewski (Goethe Universität, Francfort, Allemagne) portent uniquement sur la partie aveuglée de l'étude et ne comprennent pas les données sur la charge virale (2). Au terme des 24 premières semaines, une augmentation moyenne de 30 CD4/mm³ a été observée pour les deux groupes de patients ayant reçu l'association AZT+3TC. En revanche, les CD4 ont baissé d'environ 20 cellules/mm³ en moyenne par rapport à leur valeur initiale dans le groupe sous AZT seul. La différence entre la monothérapie et les deux associations est statistiquement significative ($p \leq 0,0001$). Toujours après 24 semaines de suivi, le nombre de CD4 de 69 % des patients sous AZT était revenu à sa valeur initiale par rapport à 32 % de ceux ayant reçu l'association à forte dose et 27 % de ceux

Après 24 semaines,
on constate une
augmentation
moyenne de
+80 CD4/mm³ chez
les patients ayant
reçu l'association.

ayant pris l'association à faible dose. Sur le plan de l'antigénémie p24, celle-ci a baissé de 80 % en moyenne pour les patients sous AZT+3TC à 300 mg/jour, de 52 % pour ceux sous AZT+3TC à 600 mg/jour et de 22 % pour ceux sous AZT seul ($p = 0,0009$). L'antigénémie p24 est restée négative à 24 semaines chez 70 % des patients ayant reçu l'association à faible dose ($n = 7$), 42 % de ceux sous association à forte dose ($n = 8$) et 14 % de ceux sous monothérapie par AZT ($n = 3$). Ces résultats sont là encore nettement en faveur de l'association AZT+3TC, les différences observées entre les deux posologies de 3TC méritant d'être explorées plus avant.

Un réel effet synergique

Les résultats de ces deux essais peuvent être considérés comme encourageants dans la mesure où les effets biologiques et virologiques constatés sont, en particulier dans l'essai NUCB 3001, d'une ampleur jamais observée *in vivo*. De plus, ces effets se maintiennent sur la durée de l'essai, ce qui n'avait encore une fois jamais été constaté avec des molécules antirétrovirales. Par ailleurs, l'association ne s'est pas montrée plus toxique que l'AZT en monothérapie. Enfin, il est intéressant que l'effet de l'association soit sensible à la fois chez des patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux et chez ceux ayant une expérience relativement longue d'un traitement en monothérapie. Cela pourrait

signifier que cette association présente un bénéfice pour ces deux populations de personnes séropositives. Toutefois, il convient comme d'habitude de rester prudent. D'une part, les effets constatés sur les CD4 et la charge virale pourraient évoluer défavorablement au-delà du délai de suivi en ouvert. D'autre part, les données recueillies concernent uniquement des marqueurs biologiques et virologiques. Compte tenu de ce que l'on sait aujourd'hui de la valeur relative (en ce qui concerne les CD4) ou encore incertaine (pour la mesure de la charge virale) de ces marqueurs pour apprécier l'influence des antirétroviraux sur l'évolution clinique de l'infection par le VIH, il faut se garder de toute extrapolation prématurée.

Il n'en reste pas moins vrai que l'association de l'AZT et du 3TC donne, sur les marqueurs de substitution, les meilleurs résultats jamais observés jusqu'à présent chez l'homme avec des antirétroviraux. Selon B. Larder, virologue des laboratoires Wellcome, ces deux molécules auraient *in vitro* un réel effet synergique (3). C'est chez les patients traités par AZT+3TC (versus AZT+ddl et AZT+ddC) qu'il a observé la plus forte diminution de la charge virale. Par ailleurs, il a constaté que le délai de survenue de la modification génétique du VIH lui conférant une résistance à l'AZT (mutation du codon 215) survenait plus tardivement chez les patients recevant ces deux molécules par rapport à toutes les autres associations d'antirétroviraux. Il est également avancé que l'adjonction du 3TC à un traitement en monothérapie par AZT puisse entraîner une réversion de cette mutation 215 lorsqu'elle existe, et rétablir ainsi une sensibilité de la souche au médicament.

L'ensemble de ces résultats a conduit le laboratoire Glaxo à poursuivre seul le développement du 3TC (a) et à envisager de lancer rapidement un essai de phase III qui puisse évaluer l'association AZT+3TC sur le plan clinique. Un protocole, baptisé NUCB 3007, est actuellement à l'étude chez Glaxo. Il comprendrait trois bras où les patients recevraient tous un « traitement standard », c'est-à-dire l'AZT avec ou non l'une ou l'autre des molécules actuellement disponibles sur le marché. Ce « traitement standard » constituerait le traitement de référence du premier bras, il serait associé au 3TC à 300 mg/jour dans le deuxième bras, et au 3TC plus loviride (un inhibiteur non nucléosidique de la reverse trans-

criptase) à 300 mg/jour dans le troisième bras. Cet essai serait conduit en double-aveugle après randomisation auprès d'environ 1 200 patients ayant entre 25 et 250 CD4/mm³ et n'ayant jamais pris d'antirétroviral ou, à défaut, pendant moins de trois mois. La durée du suivi serait de 52 semaines et le critère principal de jugement la survenue d'un événement clinique définissant le sida. Cet essai devrait être conduit en Europe, au Canada et en Australie et devrait démarrer au début de l'année 1995. D'ici là, on devrait connaître les résultats des deux essais de phase II conduits aux Etats-Unis qui comparaient, d'une part, l'AZT et le 3TC en monothérapie à l'association des deux molécules (avec une faible et forte dose de 3TC) auprès de patients similaires à ceux de l'essai NUCB 3001 et, d'autre part, les associations AZT+3TC (faible et forte doses) et AZT+ddC.

Franck Fontenay

La délivrance du 3TC en compassionnel

Depuis le mois de novembre 1993, le 3TC est accessible en France dans le cadre d'un protocole d'accès pré-AMM. Lors d'une rencontre avec le groupe interassociatif TRT-5 (qui réunit les associations Actions-Traitements, Act Up, Aides, Arcat-Sida et VLS) le 23 novembre dernier, les laboratoires Glaxo ont indiqué qu'à cette date 1 655 patients avaient été inscrits en Europe dans ce protocole depuis son initiation, dont 1 362 en France. 1 206 personnes recevaient effectivement le 3TC, dont 947 en France, et il y a eut en un an 124 arrêts de traitement. Ce protocole d'accès au 3TC est actuellement ouvert aux patients se trouvant dans l'impossibilité de prendre les autres antirétroviraux disponibles (AZT, ddl et ddC) et ayant moins de 300 CD4/mm³. Officiellement, ce protocole permet de prescrire le 3TC uniquement en monothérapie. Lors de cette même réunion avec le TRT-5, Glaxo s'est engagé, compte tenu des résultats présentés à la conférence de Glasgow, à ce qu'un amendement au protocole soit rapidement porté afin d'autoriser l'association du 3TC à l'AZT.

- (1) C. Katlama, « Combination 3TC (lamivudine) ZDV (zidovudine) vs ZDV monotherapy in ZDV naive HIV-1 positive patients with CD4 of 100-400 cells/mm³ », 2nd International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, abstract 7.5, Glasgow, 18-22 novembre 1994.
- (2) S. Staszewski, « Combination 3TC (lamivudine) ZDV (zidovudine) vs ZDV monotherapy in ZDV pre-treated HIV-1 positive patients with CD4 of 100-400 cells/mm³ », 2nd International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, abstract 7.6, Glasgow, 18-22 novembre 1994.
- (3) B.A. Larder, « The influence of combination therapy on HIV-1 viral load and drug resistance », 2nd International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, abstract 7.1, Glasgow, 18-22 novembre 1994.

(a) Le 23 mars 1994, les laboratoires Glaxo et Wellcome annonçaient la signature d'un accord optionnel prévoyant que le premier céderait au second le développement et la commercialisation future du 3TC. Cet accord devait être finalisé une fois connus les résultats des essais de phase II en cours. Six mois plus tard, ces derniers étant rendus publics, les laboratoires Glaxo ont déclaré ne plus vouloir donner suite à l'accord. La firme anglaise a ainsi décidé de conserver l'entière responsabilité du développement du 3TC dans toutes ses indications, et notamment pour le traitement de l'infection par le VIH.