

# L'atazanavir et les nouvelles **stratégies** thérapeutiques antirétrovirales dans les pays à **ressources limitées**

Etienne Guillard,  
Aimé Kourouma,  
Alain Akondé,  
Solthis

**Bien que des résultats d'essais menés avec l'atazanavir dans des pays africains n'aient pas fait l'objet de présentations spécifiques, plusieurs sessions de cette 16<sup>ème</sup> ICASA ont abordé l'importance de disposer de l'atazanavir dans l'arsenal thérapeutique de seconde ligne, comme l'OMS le préconise depuis 2007<sup>1</sup>.**

Avant même le début de la conférence, cette molécule avait fait parler d'elle car l'US-FDA<sup>2</sup> préqualifiait le premier générique d'atazanavir boosté contenant ATV300mg et RTV100mg dans un même comprimé thermostable. Si cette information a été relayée et a alimenté de nombreuses discussions c'est que ce médicament fabriqué par le laboratoire Matrix/Mylan comporte 2 avantages en plus de contenir une molécule particulièrement intéressante en thérapeutique: il est combiné avec du ritonavir, ce qui simplifie la prise, et est vendu à un prix très intéressant qui en fait l'inhibiteur de protéase boosté de 2<sup>ème</sup> ligne le moins cher aujourd'hui. Cette molécule devient ainsi accessible pour les patients des pays à ressources limitées, ce qui permet une mise en œuvre des dernières recommandations de l'OMS<sup>3</sup>, qui la recommandent comme un des inhibiteurs de protéase de référence. Cette actualité nous donne donc l'occasion de revenir sur cette molécule pour rappeler ses principales caractéristiques et cette

actualité, sans chercher cependant à réécrire la littérature déjà importante qui existe sur le sujet.

L'avantage principal de cette nouvelle forme demeure dans l'intégration du boost de ritonavir (RTV) dans une combinaison en un seul comprimé, lui offrant un avantage indéniable en nombre de prises/jour par rapport au lopinavir boosté<sup>4</sup> (respectivement 1 vs 2) et de comprimés /prise (respectivement 1 vs 2). Au final, cela permet de passer de 4 comprimés en 2 prises par jour (LPV/r) à 1 comprimés en 1 prise/jour (ATV/r).

## **Des économies**

Coté prix, cette combinaison boostée devrait être vendue approximativement à 25\$ par boîte, soit environ 307\$/patient/an<sup>5,6</sup>. Elle sera ainsi moins chère que le générique le moins cher de lopinavir boosté, à 402\$/patient/an. Bien qu'il n'y ait pas là de grandes avancées car les formes génériques déjà disponibles d'ATV et de RTV étaient déjà moins chères que le LPV/r, la forme combinée boosté a ici encore un atout, qui plus est dans un contexte actuel de restrictions budgétaires.

## **Plusieurs avantages thérapeutiques mais aussi quelques inconvénients**

Plus d'une dizaine d'études cliniques ont été menées avec l'atazanavir et ont clairement démontré son efficacité et son profil de tolérance, cela tant chez le patient adulte naïf de traitement ARV que chez l'adulte prétraité ou encore chez l'enfant de plus de 6 ans<sup>7</sup>. Sans revenir ici sur le détail de ces différentes études qui positionnent aujourd'hui l'atazanavir comme un inhibiteur de protéase de référence, nous nous inspirons ici de certaines d'entre elles, et en particulier des résultats de l'étude CASTLE tant à 48 semaines en 2008<sup>8</sup>, qu'ensuite à 96 semaines en 2010<sup>9</sup>, ainsi que d'autres revues de synthèse<sup>10,11</sup>.

## **Une efficacité indéniable**

L'efficacité de l'atazanavir n'est plus à démontrer.

Dans l'étude CASTLE, chez le patient infecté par le VIH1 naïf de tout traitement ARV en association avec TDF+FTC, les résultats à 96 semaines montrent un nombre de patients ayant une charge virale indétectable supérieur chez ceux recevant atazanavir (74 vs 68%, p<0,01).

**Cette molécule devient ainsi accessible pour les patients des pays à ressources limitées, ce qui permet une mise en œuvre des dernières recommandations de l'OMS<sup>3</sup>, qui la recommandent comme un des inhibiteurs de protéase de référence.**

Toutefois, si cette efficacité existe sur le VIH1, il est important de souligner qu'une absence d'efficacité in vitro sur le VIH2 a été observée. Bien que l'on ne sache pas complètement si cela est le cas in vivo, son utilisation est déconseillée chez les patients VIH2 ou VIH1+2 et cette option thérapeutique devra être discutée dans des pays à forte prévalence de VIH2. Chez le patient VIH1 prétraité en échec virologique, les résultats de l'essai BMS AI424-045<sup>12</sup> montrent que l'atazanavir boosté donne les mêmes résultats d'efficacité virologique que le lopinavir boosté (33 vs 36 %,  $p > 0,01$ ). Toutefois, l'utilité de l'atazanavir sur des virus multirésistants à d'autres IP est discutée et l'atazanavir n'a actuellement qu'une place limitée dans la prise en charge des échecs aux autres IP.

#### *Une utilisation possible chez les femmes enceintes*

Bien que cette molécule n'ait été utilisée que chez un nombre limité de femmes, il ressort que l'atazanavir serait bien toléré au cours de la grossesse<sup>13</sup>. Toutefois des données de pharmacocinétique montrent une diminution des concentrations plasmatiques en atazanavir au cours de la grossesse<sup>14</sup>. Si cela n'implique pas d'adaptation posologique systématique, l'administration concomitante de ténofovir<sup>15</sup> nécessite par contre d'augmenter la dose d'atazanavir à 400mg boosté par 100mg de ritonavir<sup>16</sup>.

#### *Un profil de tolérance intéressant mais imparfait*

En comparaison avec les autres IP, la tolérance gastrointestinale de l'atazanavir est très favorable et cela constitue un des points forts de cette molécule pour des patients ayant des troubles digestifs avec d'autres IP.

Il semblerait également que l'atazanavir ait moins d'effets secondaires à long terme, moins de syndromes métaboliques et de diabète qu'avec les autres IP. En outre, il entraîne moins de dyslipidémies que les autres inhibiteurs de protéase<sup>17</sup> et ce profil lipidique favorable lui donne un avantage pour des patients

chez qui l'on souhaiterait limiter les risques cardiovasculaires. En outre, il semble qu'il entraîne moins de lipodystrophies que d'autres IP et en particulier le lopinavir (LPV/r).

Cependant, à côté de ces différents avantages, l'atazanavir n'est pas dénué d'effets secondaires. Outre une fréquence non négligeable de nausées (suivant les études entre 4 et 12%<sup>18</sup>), ce sont surtout l'hyperbilirubinémie, qui survient chez plus de la moitié des patients et un ictère, survenant chez 5 à 10% des patients, qui sont des points faibles pour cette molécule. Enfin, des cas rares mais graves de lithiases urinaires ont été documentés et une attention doit donc être portée à la fonction rénale dans le suivi des patients.

#### *Un profil de résistance spécifique*

L'atazanavir présente une barrière génétique élevée et un profil de résistance intéressant avec des résistances qui ne sont pas croisées avec celles des autres IP, du LPV/r notamment<sup>19</sup>, comme le montre le tableau ci-joint (figures 1 et 2) En outre, l'atazanavir sélectionne la mutation spécifique I50L, qui augmente la sensibilité à d'autres IP, et en particulier celle du LPV/r<sup>20</sup>. Ces avantages sont favorables à une utilisation de l'atazanavir comme IP de première intention, ce qui permettraient ensuite l'utilisation du lopinavir boosté en cas d'échec thérapeutique.

#### **Conclusion**

L'existence d'une forme galénique combinée d'atazanavir avec un boost de ritonavir intégré et à un prix particulièrement intéressant, constitue une avancée majeure dans l'arsenal thérapeutique antirétroviral en Afrique et rend possible l'application des recommandations de l'OMS ou leurs transpositions africaines par le RESAPSI/IMEA<sup>21</sup>.

D'un point de vue thérapeutique, nous avons vu les nombreux avantages de l'atazanavir. Il n'en demeure pas moins

que certains problèmes de tolérance, et son inefficacité sur le VIH2, peuvent être des points faibles non négligeables. L'absence de plateaux techniques performants pour réaliser le dosage de la bilirubine devra être prise en compte

pour le choix d'une stratégie thérapeutique à base d'atazanavir, en particulier dans les pays à ressources limitées. En outre, les pays dont la prévalence du VIH2 est importante devront mesurer les difficultés que pourrait poser la sélection de cette molécule et la complexification des protocoles thérapeutiques.

Dans tous les cas, l'atazanavir sera prochainement une molécule incontournable des stratégies de 2ème ou 3ème ligne dans les pays en développement. Les laboratoires de génériques ont déjà un pas d'avance: Matrix/Mylan commercialise déjà un coblister contenant 2 comprimés à prendre 1 fois par jour: l'un de l'ATV/r mentionné ici et l'autre de TDF+3TC et développe actuellement un comprimé tout en un. Cependant, même si ces traitements de 2ème ligne deviennent plus accessibles, leur coût représente encore l'équivalent du coût de 2 à 3 patients en 1ère ligne et cela rappelle l'extrême importance qu'il y a à éviter l'échappement thérapeutique de ces patients et d'épargner le plus possible ces molécules de 2<sup>ème</sup> ligne. □

**Dans tous les cas, l'atazanavir sera prochainement une molécule incontournable des stratégies de 2ème ou 3ème ligne dans les pays en développement.**

1 - OMS. Prioritizing Second-Line Antiretroviral Drugs for Adults and Adolescents: a Public Health Approach Report of a WHO Working Group Meeting. World Health Organization HIV Department Geneva, Switzerland 21-22 May 2007

2 - US Food & Drug Administration. Programme de préqualification d'ARV pour les achats effectués par le PEPFAR dans les pays qu'il appuie. <http://www.fda.gov/InternationalPrograms/FDABeyondOurBordersForeignOffices/AsiaandAfrica/ucm119231.htm>.

3 - OMS. Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent: recommandations pour une approche de santé publique – mise à jour 2010. Rev. Genève, Suisse; OMS; 2010. p157.

4 - Difficile de ne pas comparer à l'inhibiteur de protéase de référence actuellement disponible dans les pays à ressources limitées, le lopinavir boosté (LPV/r)

5 - MSF. Untangling the Web of Antiretroviral Price Reductions, Actualités, Disponible sur: <http://msf-utw.tumblr.com/post/13260793909/first-ever-atv-r-combination-pill-improves-treatment>.

6 - Ces prix sont ceux à la sortie d'usine (Incoterm EXW), ils n'intègrent pas les frais de transport et de gestion.

7 - Résultats du protocole PACTG1020A: Rutstein R, Samson P, Kiser J & al. The PACTG 1020A Protocol: Atazanavir with or without Ritonavir in HIV-infected Infants, Children, and Adolescents. Présenté à la 14ème Conférence on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2007. Los Angeles, CA, USA, 25-28 Février 2007 (Abstract 715). <http://retroconference.org/2007/Abstracts/28255.htm>.

8 - Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination

with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study Lancet 2008;372:646-55

9 - Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;53:323-332

10 - Achenbach CJ, Darin KM, Murphy RL, Katlama C. Atazanavir/ritonavir-based combination antiretroviral therapy for treatment of HIV-1 infection in adults. Future virology 2011 Feb; 6(2):157-177

11 - Wood R. Atazanavir: its role in HIV treatment. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008;6(6):785-796

12 - Bristol-Myers Squibb Company. Atazanavir - Clinical Study Report for Study 19 Janv 2007. Disponible sur: <http://ctr.bms.com/pdf/A1424-045%20192wk.pdf>

13 - Natha M, Hay P, Taylor G et al. Atazanavir use in pregnancy: a report of 33 cases. Présenté à la 14ème Conférence on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Los Angeles, CA, USA, 25-28 Février 2007 (Poster 750) Disponible sur <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28351.htm>

14 - Mirochnick M, Best BM, Stek AM, et al. Atazanavir pharmacokinetics with and without tenofovir during pregnancy. JAIDS. 2011;56:412-419

15 - Ainsi que les antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine: cimétidine, ranitidine, ...

16 - US Food & Drug Administration. Atazanavir label - Full Prescribing Information. Label approved on 17/10/2011

17 - Carey D, Amin J, Boyd M et al. Lipid profiles in HIV-infected adults receiving atazanavir and atazanavir/ritonavir: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1878–1888

18 - D'après les différentes études menées avec l'ATV: A1424-138, A1424-034, A1424-007, et A1424-008. Résultats accessibles sur le site internet de BMS: [http://www.bms.com/clinical\\_trials/Pages/home.aspx](http://www.bms.com/clinical_trials/Pages/home.aspx) (Accès le 8 février 2012)

19 - Schnell T, Schmidt B, Moschik G, et al. Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprenavir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. AIDS 2003;17:1258-61

20 - Colonna, R., R. Rose, C. McLaren, A. Thiry, N. Parkin, and J. Friborg. 2004. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naïve HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. J. Infect. Dis. 189:1802-1810

21 - RESAPSI, IMEA. Conclusions du 5e Atelier RESAPSI - IMEA sur les recommandations OMS 2010. Disponible sur [http://imea.fr/imea-resapsi/100511\\_Girard\\_1.ppt](http://imea.fr/imea-resapsi/100511_Girard_1.ppt).

Figure 1 - Spectre de sensibilité des inhibiteurs de protéase après 1 an de traitement en échappement virologique VIH-1

Résistance croisée ↓	En commençant par			
	LPV Lopinavir	ATV Atazanavir	DRV Darunavir	SQV Saquinavir
LPV				
ATV				
DRV				
SQV				

- Après un an d'échappement, la sensibilité au LPV est partiellement diminuée
- DRV est l'IP la plus robuste
- ATV n'induit aucune résistance croisée avec les autres IP

Figure 2 - Spectre de sensibilité des inhibiteurs de protéase après 2 ans de traitement en échappement virologique VIH-1

Résistance croisée ↓	En commençant par			
	LPV Lopinavir	ATV Atazanavir	DRV Darunavir	SQV Saquinavir
LPV		?		
ATV				
DRV		?		
SQV		?		

- Résistance acquise
- Sensibilité partiellement diminuée
- Pas de baisse de sensibilité

Pr V. Calvez, JS Solthis, Paris, Juillet 2011