

From *TraitementActualités* 222

Médicaments à action prolongée contre le VIH

Les formulations à action prolongée de deux médicaments anti-VIH sont présentement à l'étude dans le cadre d'essais cliniques :

- cabotégravir : un inhibiteur de l'intégrase expérimental offert sous forme orale et injectable
- rilpivirine : la formulation orale de cet analogue non nucléosidique (INNTI) est approuvée pour le traitement du VIH depuis de nombreuses années mais la formulation à action prolongée est expérimentale

Dans les essais cliniques, ces médicaments ont été administrés par injection intramusculaire profonde dans les fesses toutes les quatre à huit semaines.

Lors d'une étude appelée Latte-2, les chercheurs ont testé des régimes à action prolongée (AAP) du cabotégravir et de la rilpivirine chez des participants qui n'avaient jamais suivi de traitement anti-VIH auparavant. Initialement, les participants ont reçu les traitements sous forme orale pendant cinq mois. Ensuite, une fois que leur charge virale était supprimée, on les a répartis au hasard pour continuer à prendre la formulation orale ou encore pour recevoir un de deux régimes AAP. Les chercheurs ont trouvé que les médicaments AAP réussissaient généralement à maintenir la suppression du VIH dans le sang. Les effets secondaires des médicaments AAP, soit l'enflure et l'inconfort au site d'injection le plus souvent, étaient généralement légers et temporaires. Les effets secondaires graves associés aux médicaments AAD n'ont pas été courants.

Deux essais cliniques de phase III, soit la dernière étape de la mise au point des médicaments avant l'homologation, sont en cours sur les formulations AAP du cabotégravir et de la rilpivirine. L'essai Flair se déroule auprès de personnes ayant commencé le TAR dans le cadre de l'étude, alors que l'essai Atlas porte sur des personnes déjà traitées.

Détails de l'étude

Dans l'étude Latte-2, les participants ont commencé le TAR par la prise des médicaments suivants sous forme orale une fois par jour :

- cabotégravir : 30 mg
- abacavir : 600 mg
- 3TC : 300 mg

Au bout de 20 semaines consécutives de traitement utilisant cette combinaison, les participants qui avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml ont été répartis au hasard pour recevoir l'un des trois régimes suivants :

- continuation de la formulation orale
- cabotégravir AAP 400 mg + rilpivirine AAP 600 mg en deux injections intramusculaires toutes les quatre semaines (régime de quatre semaines)
- cabotégravir AAP 600 mg + rilpivirine AAP 900 mg en deux injections intramusculaires toutes les huit semaines (régime de huit semaines)

Pour le régime de quatre semaines, on effectuait deux injections de 2 ml de liquide chacune. Pour le régime de huit semaines, il s'agissait de deux injections de 3 ml de liquide chacune.

Les participants ont été recrutés dans les pays suivants :

- Canada
- France
- Allemagne

- Espagne
- États-Unis

Les participants avaient le profil moyen suivant au début de l'étude :

- âge : mi-trentaine
- 92 % d'hommes, 8 % de femmes
- charge virale : 25 000 copies/ml
- 18 % des participants avaient une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml
- compte de CD4+ : 490 cellules/mm³
- 3 % des participants avaient la co-infection au virus de l'hépatite C

Un total de 309 participants se sont inscrits à l'étude; 286 participants avaient une charge virale supprimée à la semaine 20.

Résultats

Après 20 semaines consécutives de traitement utilisant les formulations orales, 286 participants avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml et ont été répartis au hasard pour poursuivre le traitement oral ou pour recevoir un régime AAP dans un rapport de 1:2:2, comme suit :

- continuation de la formulation orale : 56 personnes
- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : 115 personnes
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : 115 personnes

Résultats : semaine 32

À la 32^e semaine de l'étude, les proportions de participants ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml étaient les suivantes :

- continuation de la formulation orale : 91 %
- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : 94 %
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : 95 %

Ces résultats portent à croire que les deux régimes AAP ont une efficacité semblable à celle du régime oral.

Résultats : semaine 48

Près d'un an après le début de l'étude, les participants avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml dans les proportions suivantes :

- continuation de la formulation orale : 89 %
- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : 91 %
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : 92 %

Résultats : semaine 96

Près de deux ans après leur admission à l'étude, les participants avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml dans les proportions suivantes :

- continuation de la formulation orale : 84 %
- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : 87 %
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : 94 %

Accent sur la virologie

À la semaine 48, 10 participants n'avaient pas de charge virale supprimée, comme suit :

- continuation de la formulation orale : une personne

- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : une personne
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : huit personnes

Cinq des huit personnes recevant une formulation AAP avaient une charge virale détectable, soit entre 50 et 200 copies/ml. Quatre personnes sur cinq ont poursuivi l'étude et ont fini par avoir une charge virale inférieure à 50 copies/ml.

Des chercheurs d'Australie qui n'étaient pas affiliés à cette étude ont suggéré la possibilité que des co-infections temporaires (rhume, grippe ou autre) aient causé une activation temporaire du système immunitaire chez certaines personnes suivant le régime de huit semaines dont la charge virale avait été supprimée initialement. Cela aurait fait en sorte que leur charge virale dépasse le seuil des 50 copies. Une fois ces infections résorbées, la charge virale de ces participants serait retombée sous le seuil des 50 copies, selon les chercheurs.

Comme aucun des participants suivant le régime de quatre semaines n'a connu d'échec virologique ou de charge virale faible mais détectable de façon persistante, le fabricant des formulations AAP, Viiv Healthcare, a choisi un régime posologique fondé sur des injections aux quatre semaines pour les essais cliniques de phase III.

Effets indésirables

Le terme *effets indésirables* est utilisé pour décrire une variété d'événements malheureux qui peuvent arriver aux participants au cours d'un essai clinique. Ces événements peuvent être causés par le processus pathologique sous-jacent, par les médicaments à l'étude ou encore par des circonstances n'ayant rien à voir avec l'étude (tel un accident).

Recevoir des injections intramusculaires profondes de 2 ou 3 ml de liquide est au mieux inconfortable et le plus souvent douloureux. Il n'est donc pas étonnant que les participants à l'étude Latte-2 qui ont reçu de telles injections aient signalé la douleur au site d'injection comme l'effet secondaire le plus courant du traitement :

- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : 97 % des participants ont fait état de douleur
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : 96 % ont fait état de douleur

Selon les chercheurs, la plupart (84 %) des participants qui ont parlé de douleur au site d'injection ont décrit celle-ci comme légère, alors que 16 % d'entre eux l'ont qualifiée de modérée. La douleur au site d'injection avait tendance à s'estomper trois jours après l'injection.

Deux participants seulement ont quitté prématurément l'étude à cause de réactions au site d'injection.

Les autres effets secondaires signalés se sont produits dans les proportions suivantes :

Diarrhées

- formulation orale : 20 %
- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : 28 %
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : 23 %

Maux de tête

- formulation orale : 20 %
- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : 23 %
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : 25 %

Un seul effet indésirable grave a été lié à l'exposition aux médicaments à l'étude, soit une migraine survenue au cours de la phase initiale de l'étude.

Décès

Deux personnes sont mortes durant l'étude.

Le premier décès est survenu pendant la phase initiale de l'étude alors que tous les participants prenaient les médicaments sous forme orale. Le participant en question est décédé dans un accident de la route. Rien ne laissait

croire que sa médication ait joué un rôle dans l'accident.

Le deuxième participant qui est mort suivait le régime d'injections AAP de quatre semaines. Il participait à l'étude depuis un an lorsqu'il a subi une crise de nature épileptique. Les chercheurs ont affirmé que ce décès était probablement lié à des « indices d'usage de drogues ».

Anomalies de laboratoire

On a obtenu des résultats de laboratoire anormaux graves ou très graves auprès de 32 participants, dans les proportions suivantes :

- formulation orale : 21 %
- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : 28 %
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : 18 %

Des augmentations graves ou très graves ont été observées dans le taux de l'enzyme hépatique ALT dans les proportions suivantes :

- formulation orale : trois personnes
- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : quatre personnes
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : quatre personnes

Selon les chercheurs, ce problème était « largement attribuable » à une infection récente par le virus de l'hépatite C (qui infecte le foie et y cause de l'inflammation).

Des lésions hépatiques se sont produites chez deux participants recevant le cabotégravir par voie orale (en combinaison avec l'abacavir et 3TC). Un cas est survenu durant les 20 premières semaines de l'étude et l'autre plus tard. Les deux participants étaient asymptomatiques, et seules les analyses de sang effectuées au laboratoire ont détecté le problème. Lorsque les participants ont cessé de prendre les médicaments à l'étude, leurs enzymes hépatiques sont revenues à la normale.

Satisfaction

Des sondages ont révélé que 97 % des participants étaient très satisfaits de leur régime, qu'il soit oral ou injectable. En outre, plus de 99 % des participants recevant un régime injectable ont affirmé qu'ils aimeraient recommencer si on leur offrait l'occasion de le faire. Parmi les participants recevant le régime oral, 78 % ont dit qu'ils continueraient de prendre des formulations orales des médicaments s'ils avaient le choix.

Il est probable que le très haut degré de satisfaction associé aux formulations injectables est attribuable à ce que les chercheurs appellent le « biais de sélection ». Autrement dit, l'étude a recruté des personnes qui espéraient recevoir des formulations injectables à action prolongée. En général, de telles personnes choisiraient de continuer à recevoir des injections de formulations AAP et ne seraient pas trop embêtées par les injections intramusculaires ou la douleur et l'inconfort temporaires qui les accompagnent. Dans la vie quotidienne d'une clinique VIH, c'est-à-dire en dehors d'un essai clinique, il n'est pas encore clair quelle proportion de personnes seraient prêtes à accepter une offre de traitement AAP (advenant son approbation).

Points à retenir

Latte-2 est la première étude à analyser l'innocuité et l'efficacité à long terme de deux régimes AAP chez des personnes séropositives.

Les deux régimes AAP ont réussi à maintenir la suppression virale chez les participants dans une proportion semblable à celle du régime oral.

Il ne s'est produit que deux cas d'échec virologique (charge virale supérieure à 200 copies/ml de façon persistante) parmi les 230 participants qui ont reçu un régime AAP.

Les réactions au site d'injection (douleur) se produisaient fréquemment mais elles étaient généralement légères ou modérées et s'estompaient après quelques jours.

RÉFÉRENCE :

Margolis DA, Gonzales-Garcia J, Stellbrink H-J. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomized, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1499-1510.

Produit par:



555, rue Richmond Ouest, Bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada
téléphone : 416.203.7122
sans frais : 1.800.263.1638
télécopieur : 416.203.8284
site Web : www.catie.ca
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et à l'hépatite C et des traitements en question.

CATIE fournit des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ou auxquels CATIE permet l'accès ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni n'appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos utilisateurs à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos utilisateurs à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

CATIE s'efforce d'offrir l'information la plus à jour et la plus précise au moment de mettre sous presse. Cependant, l'information change et nous encourageons les utilisateurs à s'assurer qu'ils ont l'information la plus récente. Toute personne mettant en application seulement ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni aucun de ses partenaires ou bailleurs de fonds, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE ou auquel CATIE permet l'accès ne reflètent pas nécessairement les politiques ou les opinions de CATIE ni de ses partenaires ou bailleurs de fonds.

L'information sur l'usage plus sécuritaire de drogues est offerte comme service de santé publique pour aider les personnes à prendre de meilleures décisions de santé et ainsi réduire la propagation du VIH, de l'hépatite virale et de toute autre infection. Cette information n'a pas pour but d'encourager ni de promouvoir l'utilisation ou la possession de drogues illégales.

La permission de reproduire

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué dans son intégralité à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida). Pour plus d'information, veuillez communiquer avec CATIE par téléphone au 1.800.263.1638 ou par courriel à info@catie.ca.*

© CATIE

La production de cette revue a été rendue possible grâce à une contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada.

Disponible en ligne à
<http://www.catie.ca/fr/traitementactualites/traitementactualites-222/agents-anti-vih/medicaments-action-prolongee-contre-vi>