

Réémergence de la bithérapie

Depuis une décennie, on tente de simplifier le traitement du VIH (TAR) dans les essais cliniques dans l'espoir de remplacer l'approche standard reposant sur une combinaison de trois médicaments actifs par un traitement d'entretien utilisant deux médicaments, voire un seul. L'idée est la suivante : après avoir utilisé le nombre standard de médicaments pour commencer le traitement et supprimer la charge virale à moins de 50 copies/ml, on peut réduire le nombre de médicaments tout en maintenant la suppression virale. Notons cependant que la plupart des études de simplification ont eu leur lot de problèmes.

La compagnie pharmaceutique ViiV Healthcare met au point un traitement simplifié associant les médicaments oraux suivants :

- dolutégravir (Tivicay et dans Triumeq)
- rilpivirine (Edurant et dans Complera et Odefsey)

Le dolutégravir est un inhibiteur de l'intégrase puissant, et la rilpivirine est un analogue non nucléosidique. La combinaison de ces deux médicaments en un seul comprimé est homologuée aux États-Unis et se vend sous le nom de marque Juluca. Selon la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, la combinaison dolutégravir-rilpivirine peut remplacer le régime actuel d'un patient, pourvu que sa charge virale soit indétectable (moins de 50 copies/ml) et qu'elle suive « un régime stable depuis au moins six mois et qu'elle n'ait aucun antécédent d'échec thérapeutique ni aucune [mutation connue dans son VIH] associée à la résistance à [dolutégravir et rilpivirine] ».

Il est probable que la combinaison dolutégravir-rilpivirine sera homologuée au Canada et dans l'Union européenne au printemps 2018.

Études Sword

Les essais cliniques qui ont fourni les données à l'appui de l'homologation de la combinaison dolutégravir-rilpivirine s'appellent Sword-1 et Sword-2. Ces études ont montré que cette combinaison était très efficace et généralement sûre. De plus, les chercheurs n'ont constaté aucune augmentation des taux d'inflammation chez les participants qui ont remplacé un TAR standard par la combinaison dolutégravir-rilpivirine. Ce point est important parce que le VIH accroît l'inflammation, et les chercheurs soupçonnent celle-ci d'accélérer les lésions subies par de nombreux systèmes organiques. Cette inflammation s'atténue partiellement sous l'effet du TAR standard, et il est rassurant d'apprendre qu'elle reste ainsi lorsque la combinaison dolutégravir-rilpivirine est introduite.

Changements au fil du temps

L'approbation de la combinaison dolutégravir-rilpivirine par la FDA marque un changement majeur dans ce qui constitue un régime pour maintenir les effets du traitement du VIH. Avant 1996, le traitement standard consistait d'abord en un seul médicament puis en une bithérapie, c'est-à-dire deux médicaments, habituellement des analogues nucléosidiques. Au mieux, ces traitements procuraient des bienfaits temporaires car les analogues nucléosidiques étaient relativement faibles lorsqu'ils étaient utilisés seuls. De plus, les analogues nucléosidiques que l'on utilisait couramment à l'époque étaient relativement toxiques. Cependant, en 1996, plusieurs essais cliniques fondamentaux ont révélé que les combinaisons de trois médicaments provenant de deux classes différentes, habituellement un inhibiteur de la protéase et deux analogues nucléosidiques, donnaient généralement lieu à une amélioration marquée et durable de la santé et de la survie. Subséquemment, d'autres classes de médicaments, notamment les analogues non nucléosidiques et les inhibiteurs de l'intégrase, ont commencé à être utilisées largement en combinaison avec des analogues nucléosidiques. Les combinaisons comportant un inhibiteur de l'intégrase se sont révélées les plus puissantes contre le VIH. En plus de réduire rapidement la charge virale, les régimes à base d'inhibiteur de l'intégrase ont tendance à interagir le moins souvent avec d'autres médicaments et

sont généralement bien tolérés. Les combinaisons de ce genre sont recommandées pour le traitement initial du VIH par les principales lignes directrices thérapeutiques.

Pourquoi envisager une bithérapie?

Selon les estimations des chercheurs, environ 50 % des personnes séropositives en Amérique du Nord et en Europe occidentale ont plus de 50 ans aujourd'hui. À mesure que les personnes ayant le VIH vieillissent, il arrive souvent qu'elles aient besoin de prendre plusieurs médicaments pour traiter des problèmes de santé émergents, tels que l'hypertension, les taux de lipides anormaux, le prédiabète, l'anxiété et la dépression, l'ostéoporose et d'autres encore. Certains chercheurs et médecins, notamment les spécialistes de la gériatrie, s'inquiètent des effets nuisibles qu'un tel fardeau pharmaceutique peut avoir sur le corps et la santé au fil du temps. Ils croient qu'il est possible de réduire le nombre total de médicaments que certaines personnes prennent, y compris les médicaments anti-VIH dans certains cas. En particulier, nombre de médecins pensent qu'il est possible que certains patients puissent bénéficier d'une exposition réduite aux analogues nucléosidiques.

Surmonter l'héritage du passé

La plupart des essais cliniques sur la simplification du traitement ont été imparfaits. En général, ils ont compté peu de sujets, n'ont pas recueilli une large variété de données et ont évalué des combinaisons moins puissantes que celles utilisées aujourd'hui ou, si les résultats étaient prometteurs initialement, ils n'ont pas été confirmés par une autre étude. Tout cela a changé depuis l'introduction du comprimé unique contenant le dolutégravir et la rilpivirine, car cette combinaison a été testée dans le cadre de deux essais cliniques randomisés d'envergure. Chacun de ces médicaments sert de complément à l'autre et bloque de façon différente la production de copies virales par les cellules infectées par le VIH.

Il reste néanmoins des questions à régler à propos de la combinaison dolutégravir-rilpivirine, telles les suivantes :

Réservoir

Quel effet cette combinaison aura-t-elle sur les cellules infectées par le VIH qui s'accumulent dans les régions profondes de l'organisme (les chercheurs utilisent le mot « réservoir » pour décrire ce phénomène), tels les ganglions et tissus lymphatiques, le cerveau, la moelle osseuse et la rate? Pour être juste, il faut mentionner que ce réservoir se maintient aussi sous l'effet du TAR standard. Des études seront donc nécessaires pour comparer le volume du réservoir chez les personnes sous dolutégravir-rilpivirine à celui des personnes recevant un TAR standard.

Cerveau

Quel impact la combinaison aura-t-elle sur la fonction neurocognitive? Le dolutégravir et la rilpivirine sont tous deux capables de pénétrer dans le liquide céphalorachidien (LCR) qui entoure le cerveau et la moelle épinière et ce, en quantité suffisante pour supprimer le VIH. Il est donc très probable que ces médicaments atteignent des concentrations relativement élevées dans le cerveau. Ce point est important parce que les cellules immunitaires infectées par le VIH peuvent se déplacer et se loger dans le cerveau.

Innocuité

Dans les essais cliniques, la combinaison dolutégravir-rilpivirine s'est généralement révélée sûre et bien tolérée, mais une faible proportion de participants recevant la combinaison ont éprouvé des problèmes neuropsychiatriques, notamment de la difficulté à dormir, l'anxiété et la dépression. Ces effets se sont également produits lors d'autres essais cliniques sur le dolutégravir. À l'avenir, il est probable que les médecins recommanderont d'autres combinaisons à leurs patients souffrant de problèmes préexistants de ce genre.

À suivre

La combinaison orale dolutégravir-rilpivirine en un seul comprimé à prendre avec de la nourriture est le premier de plusieurs régimes doubles (bithérapies) qui sont en voie de développement à titre de traitements d'entretien simplifiés. Des essais cliniques sont en cours sur des formulations injectables à action prolongée associant l'inhibiteur de l'intégrase expérimental cabotégravir et la rilpivirine. Des études plus petites ont également eu lieu pour

évaluer une autre combinaison, soit le dolutégravir et 3TC (lamivudine). Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous examinons des essais cliniques sur des bithérapies associant le dolutégravir et un autre médicament, principalement pour le traitement d'entretien mais également pour le traitement initial du VIH.

—Sean R. Hosein

RÉFÉRENCES :

1. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-ritonavir for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet*. 2018; *in press*.
2. Boyd MA, Cooper DA. Combination ART: are two drugs as good as three? *Lancet*. 2018; *in press*.
3. Darcis G, Moutschen M. The effect of treatment simplification on HIV reservoirs. *Lancet HIV*. 2017 Aug;4(8):e328-e329.

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-224/agents-anti-hiv/reemergence-bitherapie>