

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse
www.catie.ca/fr/traitementactualites

Table des matières

I COMPLICATIONS	
A. Défis à relever pour vivre plus longtemps	1
B. Problèmes émergents chez les personnes séropositives plus âgées	3
C. Une étude d'envergure examine les facteurs de risque de problèmes osseux liés au VIH	4
D. L'acide zolédronique maintient la densité osseuse chez des utilisateurs de la TAR	6
E. Ressources sur la santé des os	8
II AGENTS ANTI-VIH	
A. Traitements à action prolongée : questions d'innocuité et autres enjeux	8
B. Le cabotégravir à action prolongée : accent sur l'innocuité	10
C. La combinaison cabotégravir + rilpivirine à action prolongée pour le traitement d'induction suivi du traitement d'entretien	13
D. Émergence d'un analogue nucléosidique à action prolongée	15
E. Un médicament expérimental protège les cellules contre le VIH de trois façons différentes	15
F. TAF + FTC : le risque d'infection virale diminue chez les singes, mais qu'en est-il des humains?	16

I COMPLICATIONS

A. Défis à relever pour vivre plus longtemps

L'usage répandu des combinaisons de médicaments anti-VIH puissants (couramment appelées TAR) a donné lieu à une baisse énorme de la mortalité due aux complications du sida au Canada et dans d'autres pays à revenu élevé. Selon les chercheurs, de nombreuses personnes séropositives qui prennent la TAR tous les jours en respectant toutes les consignes à la lettre ont probablement une espérance de vie quasi normale.

Quels sont les facteurs qui peuvent réduire la survie de nos jours parmi les utilisateurs de la TAR? Pour répondre à cette question, des chercheurs travaillant pour l'organisation de soins de santé intégrés Kaiser Permanente de la Californie ont passé en revue et comparé des données de santé recueillies auprès d'environ 300 000 personnes. Ils ont trouvé que certains facteurs jouaient un rôle important dans la réduction de la survie parmi les personnes séropositives, dont les suivants : la co-infection par un virus causant l'hépatite, la consommation excessive d'alcool, la prise de drogues et le tabagisme.

Si l'on souhaite que les personnes atteintes du VIH vivent jusqu'à un âge avancé, les médecins et infirmières devront les évaluer pour détecter la présence de ces facteurs. Il est également important de tenir compte des forces biologiques et psychologiques qui poussent les gens à consommer de l'alcool et des drogues.

produit par



CATIE

La source canadienne
de renseignements sur
le VIH et l'hépatite C

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

Détails de l'étude

Les chercheurs de Kaiser ont amassé des données entre 1996 et 2011 auprès de 24 768 personnes vivant avec le VIH. Dans leur base de données, ils ont jumelé chaque personne séropositive à environ 10 personnes séronégatives présentant des caractéristiques semblables (telles que l'âge et le sexe).

Les personnes séropositives avaient le profil moyen suivant au moment de leur entrée à l'étude :

- âge : 41 ans
- 91 % d'hommes, 9 % de femmes
- principaux groupes ethnoraciaux : 56 % de Blancs, 21 % de Noirs et 18 % d'Hispaniques
- principaux groupes démographiques : 76 % d'hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, 16 % d'hommes ayant des relations sexuelles avec des femmes, 7 % de personnes partageant du matériel d'injection de drogues
- test positif pour l'hépatite B (VHB) ou l'hépatite C (VHC) : 12 %
- antécédents d'abus de drogues ou d'alcool : 21 %
- antécédents de tabagisme : 45 %
- 46 % suivaient une TAR
- 40 % ont commencé une TAR pendant la période à l'étude

Résultats

En ce qui concerne les personnes séropositives, les chercheurs de Kaiser ont constaté une baisse du taux de mortalité et une augmentation de l'espérance de vie à partir de 1996. Cette observation correspond aux rapports provenant d'autres pays à revenu élevé.

Les chercheurs ont effectué des calculs (un peu à la manière des compagnies d'assurance vie) pour estimer l'espérance de vie d'une personne type de 20 ans à différents moments dans le temps. Ils ont obtenu les résultats suivants :

En 1996

- Une personne séronégative de 20 ans pouvait s'attendre à vivre 63 ans additionnels, pour une espérance de vie totale de 83 ans.
- Une personne séropositive de 20 ans pouvait s'attendre à vivre 19 ans additionnels, pour une espérance de vie totale de 39 ans.

En 2011

- Une personne séronégative de 20 ans pouvait s'attendre à vivre 65 ans additionnels, pour une espérance de vie totale de 85 ans.
- Une personne séropositive de 20 ans pouvait s'attendre à vivre 53 ans additionnels, pour une espérance de vie totale de 73 ans.

Écart de temps

Lorsqu'on soustrait l'espérance de vie d'une personne séropositive de celle d'une personne séronégative en 2011, on obtient un écart de 12 ans. Des sous-analyses ont permis de constater que l'écart entre les espérances de vie existait peu importe le sexe, la race/l'ethnie ou le groupe à risque par rapport au VIH.

Traitement optimal

D'autres recherches récentes ont révélé que le fait de commencer la TAR lorsque le compte de CD4+ est relativement élevé procure de nombreux bienfaits pour la santé. Il est possible que les personnes qui ont commencé la TAR depuis quelques années avec un compte de CD4+ plus élevé soient quelque peu en meilleure santé que les personnes qui l'ont commencée avec des médicaments plus anciens à un moment plus tardif dans le cours de l'infection au VIH. En d'autres mots, il est probable que le système immunitaire des personnes ayant récemment commencé la TAR a subi moins de dommages. Pour tenir compte de cette possibilité et réduire le risque de biais non intentionnel, les chercheurs de Kaiser ont décidé d'effectuer une sous-analyse en se concentrant sur les données les plus récentes, soit celles recueillies entre 2008 et 2011. Selon l'équipe, lorsque les participants commençaient la TAR avec un compte de CD4+ de 500 cellules/mm³ ou plus, l'écart entre leur espérance de vie et celle des participants séronégatifs était de huit ans environ.

Lorsqu'ils se sont concentrés sur les participants qui avaient commencé la TAR avec un compte de CD4+ minimal de 500 cellules/mm³ au cours de cette période, les chercheurs ont trouvé ce qui suit :

- participants n'ayant ni le VHB ni le VHC : écart de 7,2 ans
- participants n'ayant pas de problèmes de drogue ou d'alcool : écart de 6,6 ans
- participants non-fumeurs : écart de 5,4 ans

À la lumière de ces résultats, les chercheurs encouragent les médecins et infirmières à proposer dépistages, traitements et counseling pour les problèmes susceptibles de réduire l'espérance de vie de leurs patients séropositifs. Grâce à ces interventions, les médecins et infirmières pourront aider à améliorer l'espérance de vie et la qualité de vie de leurs patients.

Notons que l'écart entre les calculs de l'espérance de vie persiste dans les données recueillies jusqu'en 2011. Toutefois, dans quelques années, la base de données de Kaiser devrait avoir accumulé suffisamment d'informations plus récentes pour faire une autre analyse de l'espérance de vie et déterminer si des écarts existent toujours.

RÉFÉRENCE :

Marcus JL, Chao C, Leyden W, et al. Narrowing the gap in life expectancy for HIV+ compared with HIV-negative individuals. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 22–25 February 2016, Boston, MA. Abstract 54

B. Problèmes émergents chez les personnes séropositives plus âgées

Les gens deviennent plus vulnérables à de nombreux problèmes de santé en vieillissant. À mesure que les personnes séropositives survivront plus longtemps, la prévention et le traitement des problèmes de santé liés à l'âge prendront de l'importance.

Des chercheurs travaillant dans d'importants centres médicaux de France ont comparé des informations portant sur la santé de plus de 13 000 personnes séropositives, dont un certain nombre avaient plus de 75 ans. Les chercheurs ont trouvé que l'incidence de plusieurs complications liées à la santé était plus élevée parmi certaines personnes plus âgées. Dans certains cas, il s'agissait de complications multiples. Par conséquent, les chercheurs réclament des programmes pour dépister ces affections chez les personnes séropositives afin qu'il soit possible de les prévenir et de les traiter dès les stades les plus précoces. Les chercheurs préconisent aussi la collaboration entre les spécialistes qui prennent soin de cette population.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont extrait de l'information d'une base de données appelée Dat'AIDS pour laquelle on a recruté près de 44 000 participants séropositifs. Ils ont ensuite choisi deux groupes qu'ils décrivaient comme suit :

- « participants âgés » (50 à 75 ans) : 12 748 personnes
- « participants gériatriques » (75 ans et plus) : 654 personnes

Les participants âgés avaient le profil suivant lors de leur inscription à la base de données Dat'AIDS :

- âge : 56 ans
- 75 % d'hommes, 25 % de femmes
- co-infection au virus de l'hépatite C : 25 %
- co-infection au cytomégalovirus (CMV) : 87 %
- tabagisme actif : 37 %
- abus d'alcool : 13 %
- utilisation actuelle ou antérieure de drogues injectables : 21 %
- compte de CD4+ actuel : 560 cellules/mm³
- charge virale de moins de 50 copies/ml : 89 %
- âge au début de la TAR : 44 ans

Les participants gériatriques avaient le profil suivant lors de leur inscription à la base de données Dat'AIDS :

- âge : 78 ans
- 72 % d'hommes, 28 % de femmes
- co-infection au virus de l'hépatite C : 9 %
- co-infection au cytomégalovirus (CMV) : 95 %
- tabagisme actif : 5 %
- abus d'alcool : 13 %
- utilisation actuelle ou antérieure de drogues injectables : 2 %
- compte de CD4+ actuel : 494 cellules/mm³
- charge virale de moins de 50 copies/ml : 89 %
- âge au début de la TAR : 65 ans

Résultats

Les taux de maladies liées à l'âge étaient les suivants dans les deux groupes :

Diabète de type 2

- âgés : 11 %
- gériatriques : 22 %

Tension artérielle supérieure à la normale

- âgés : 21 %
- gériatriques : 42 %

Maladie cardiovasculaire (sauf l'AVC)

- âgés : 9 %
- gériatriques : 21 %

AVC (accident vasculaire cérébral)

- âgés : 3 %
- gériatriques : 6 %

Cancer (non lié à l'infection au VIH)

- âgés : 12 %
- gériatriques : 23 %

Dysfonction rénale grave

- âgés : 5 %
- gériatriques : 14 %

Lésions au foie causées par l'hépatite

- âgés : 5 %
- gériatriques : 2 %

Dépression

- âgés : 17 %
- gériatriques : 15 %

Comme nos lecteurs peuvent le constater, presque toutes les affections étaient plus courantes parmi les participants gériatriques, à l'exception de la dépression et des lésions hépatiques.

Les proportions de participants aux prises avec deux complications liées à l'âge ou plus étaient plus élevées chez les participants gériatriques, comme suit :

Une affection liée à l'âge

- âgés : 71%
- gériatriques : 46 %

Deux ou trois affections liées à l'âge

- âgés : 25%
- gériatriques : 40 %

Quatre affections liées à l'âge ou plus

- âgés : 4 %
- gériatriques : 15 %

Point à retenir

Selon les chercheurs, les deux groupes de participants connaissaient des taux élevés de

« succès virologique », c'est-à-dire une charge virale inférieure à 50 copies/ml, grâce à la TAR. De plus, les comptes de CD4+ moyens des participants étaient de l'ordre de 500 cellules/mm³ dans les deux groupes.

Soulignons toutefois que les personnes âgées de 76 ans et plus étaient plus susceptibles de souffrir de problèmes de santé liés à l'âge.

Les chercheurs recommandent que les cliniques donnent la priorité au dépistage et au traitement des affections médicales liées à l'âge, surtout celles touchant les systèmes organiques suivants :

- cœur et système circulatoire
- foie
- reins
- os
- cerveau

Les chercheurs incitent également les médecins à rester prudents face à la possibilité que les personnes âgées prennent de nombreux médicaments, car cela pourrait causer des interactions inattendues.

Les chercheurs encouragent les médecins et les infirmières à incorporer des évaluations visant le dépistage d'affections gériatriques dans les soins réguliers, ainsi que des interventions pour les traiter lorsque nécessaire.

Les chercheurs français souhaitent également voir plus de collaboration parmi les spécialistes du VIH, les médecins de famille et les gérontologues afin de mieux aborder le problème des affections liées à l'âge chez les patients séropositifs.

RÉFÉRENCE :

Allavena C, Bernaud C, Lariven S, et al. Aging with HIV: emerging importance of chronic comorbidities in patients over 75. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 22–25 February 2016, Boston, MA. Abstract 709.

C. Une étude d'envergure examine les facteurs de risque de problèmes osseux liés au VIH

De nombreuses études ont révélé que les personnes séropositives courent un risque accru d'ostéopénie et d'ostéoporose (amincissement anormal des os). Dans des cas rares, le risque d'ostéonécrose

(dégénérescence et destruction des os, surtout des articulations) augmente aussi chez cette population. Ces complications augmentent le risque de fractures.

Des chercheurs affiliés à une grande base de données appelée EuroSIDA ont examiné des informations liées à la santé accumulées depuis 2004. Ils se sont concentrés sur 11 820 participants séropositifs dont le suivi avait duré sept ans en moyenne. En ce qui concerne les fractures et l'ostéonécrose, les événements suivants s'étaient produits :

- 416 personnes ont subi 619 nouvelles fractures
- 73 personnes ont présenté 89 nouveaux cas d'ostéonécrose

Les sites courants des fractures incluaient les suivants :

- bras
- côtes
- pieds

Lien immunologique

En général, le risque de fracture était le plus élevé parmi les participants ayant un compte de CD4+ de 200 cellules/mm³ ou moins. Le risque de fracture était beaucoup moins élevé chez les personnes ayant un compte de CD4+ entre 501 et 750 cellules/mm³. Le risque de fracture était le plus faible chez les personnes ayant un compte de CD4+ supérieur à 750 cellules/mm³.

Aucune tendance semblable n'a été remarquée en ce qui concerne le compte de CD4+ et le risque d'ostéonécrose.

Facteurs de risque de fractures

En ce qui concerne les 619 nouvelles fractures, les chercheurs ont découvert les facteurs de risque suivants :

- âge avancé
- poids corporel sous-optimal
- injection de drogues
- co-infection au virus de l'hépatite C
- diagnostic antérieur d'ostéonécrose et de fractures

- diagnostic récent (depuis les 12 derniers mois) d'un cancer non lié au sida
- diagnostic récent (depuis les 12 derniers mois) d'une maladie cardiovasculaire

Le risque de fractures liées à l'ostéonécrose était considérablement plus faible chez les personnes de couleur et celles dont le compte de CD4+ était relativement élevé au début de l'étude EuroSIDA.

Facteurs de risque d'ostéonécrose

En ce qui concerne les 89 nouveaux cas d'ostéonécrose, les chercheurs ont constaté les facteurs de risque suivants, entre autres :

- diagnostic antérieur d'ostéonécrose
- fractures antérieures
- diagnostic antérieur de sida
- diagnostic antérieur d'un cancer lié au sida

Tout comme dans l'analyse précédente des fractures, les chercheurs d'EuroSIDA ont découvert que les personnes de couleur couraient un moindre risque d'ostéonécrose.

Rôle possible du ténofovir

La formulation actuelle et largement utilisée du ténofovir (fumarate de ténofovir disoproxil ou TDF), qui est un ingrédient de Truvada et de plusieurs autres médicaments, a été associée à un risque accru de problèmes osseux.

Dans les pays à revenu élevé, on est en train d'introduire graduellement une nouvelle formulation du ténofovir appelée TAF (ténofovir alafénamide). Cette version du médicament semble être moins nuisible aux os (et les reins).

Si les participants à l'étude EuroSIDA utilisaient le ténofovir, il est certain qu'ils prenaient l'ancienne formulation.

Dans l'ensemble, les chercheurs ont trouvé que les personnes qui avaient été exposées au ténofovir couraient un risque accru de fractures osseuses. Le risque avait augmenté dès la première année d'usage. Si les patients continuaient de prendre le médicament, le risque de fracture demeurait plus élevé mais se stabilisait, c'est-à-dire qu'il ne continuait pas d'augmenter de façon importante.

Point à retenir

Il existe de nombreux facteurs qui réduisent la densité des os (et/ou qui augmentent le risque de problèmes osseux), tels les suivants :

- tabagisme
- consommation excessive d'alcool
- usage de corticostéroïdes

Ces facteurs n'ont pas été analysés dans la présente étude, peut-être parce que les chercheurs n'avaient pas de données suffisantes à leur sujet.

EuroSIDA est une étude par observation et ne peut par conséquent prouver de « lien de cause à effet ». En d'autres mots, cette étude ne peut prouver que les éléments reconnus comme facteurs de risque ont bel et bien causé les problèmes évalués. Cependant, comme d'autres études ont donné des résultats largement semblables à ceux de l'étude EuroSIDA, il est probable que les résultats de cette dernière sont fiables.

Les chercheurs ont présenté ces résultats à la Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI 2016). Comme ils avaient à peine 10 minutes pour le faire (c'est souvent la durée standard des présentations lors des conférences scientifiques internationales prestigieuses), ils n'ont pas expliqué le contexte de certains de leurs résultats. Par exemple, il est possible que le lien entre l'ostéonécrose et le diagnostic d'une infection ou d'un cancer potentiellement mortel caractéristique du sida existe parce que les patients atteints de ces affections éprouvent parfois d'intenses réactions inflammatoires qui nécessitent la prise de doses puissantes de médicaments anti-inflammatoires, tels les corticostéroïdes. Notons que ces médicaments ont déjà été liés à l'amincissement des os. De plus, si les patients étaient suffisamment malades pour recevoir un diagnostic de sida, il est possible qu'ils vivaient depuis longtemps avec une infection au VIH non traitée. Pendant cette période, ils ont peut-être souffert de malabsorption, d'une perte de poids importante et d'une activation et d'une inflammation excessives de leur système immunitaire. En théorie, tous ces facteurs auraient pu avoir un impact sur leur densité osseuse au fil du temps.

Le lien entre les fractures et un diagnostic récent de maladie cardiovasculaire est intéressant et mérite d'être étudié davantage.

RÉFÉRENCE :

Borges AH, Hoy J, Florence E, et al. Antiretrovirals, fractures, and osteonecrosis in a large European HIV cohort. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 22–25 February 2016, Boston, MA. Abstract 46.

D. L'acide zolédronique maintient la densité osseuse chez des utilisateurs de la TAR

Les personnes vivant avec l'infection au VIH sont plus à risque d'avoir des os anormalement minces et de subir des fractures. Le risque d'une baisse de la densité osseuse peut se produire à cause de nombreux facteurs, dont certains seraient liés à l'impact du VIH sur le système immunitaire. D'autres facteurs sont de nature personnelle et peuvent être liés aux activités suivantes :

- consommation excessive d'alcool
- tabagisme
- injection de drogues
- usage de corticostéroïdes

Des études ont révélé que la densité osseuse avait tendance à diminuer de 1 % à 4 % au cours de la première année de la TAR. La densité osseuse avait tendance à se stabiliser par la suite. La raison de cette baisse de la densité osseuse n'est pas claire.

Des chercheurs d'Atlanta, en Géorgie, ont mené un petit essai clinique bien conçu pour évaluer l'impact d'une seule perfusion d'un médicament dénommé acide zolédronique (appelé également zolédronate et vendu sous plusieurs noms de marque comme Aclasta, Reclast et Zometa) sur la densité osseuse des personnes qui commencent une TAR. Les chercheurs ont constaté qu'une seule perfusion de l'acide zolédronique prévenait les pertes osseuses induites par la TAR pendant un an (durée de l'étude en question).

Détails de l'étude

Les chercheurs ont évalué 343 volontaires potentiels avant d'en choisir 63 qu'ils ont ensuite répartis

au hasard pour recevoir l'une des interventions suivantes :

- TAR + perfusion unique d'acide zolédronique : 34 personnes
- TAR + perfusion unique de placebo (acide zolédronique factice) : 29 personnes

Les participants avaient le profil moyen suivant lors de leur admission à l'étude :

- âge : 39 ans
- 79 % d'hommes, 21 % de femmes
- la plupart (80 %) étaient de race noire
- au moins 70 % des participants fumaient (facteur de risque d'ostéoporose)

Les chercheurs n'ont pas recruté de femmes enceintes ou d'autres personnes souffrant d'une maladie osseuse, d'une carence en vitamine D ou d'un ulcère gastrique.

Tous les participants ont reçu la TAR quotidienne suivante : atazanavir (Reyataz) + Truvada (ténofovir + FTC).

Un mot au sujet de l'évaluation de la santé osseuse

Les techniciens ont mesuré les taux de plusieurs protéines dans les échantillons de sang prélevés chez les participants. Ils s'intéressaient en particulier aux deux protéines (ou marqueurs) suivantes qui ont servi en partie à l'évaluation de la santé osseuse :

- CTx : télopeptide C-terminal du collagène; un taux élevé de cette substance porte à croire que les os se dégradent (le terme technique pour ce phénomène est résorption)
- ostéocalcine : un taux élevé de cette protéine porte à croire que les os se construisent

Ces tests sanguins sont principalement utilisés dans les études de recherche.

Les techniciens ont également évalué la santé osseuse des participants à l'aide de radiographies de faible dose appelées DEXA (absorptiométrie à rayons X en double énergie). Les examens de cette sorte sont utilisés de façon routinière dans les cliniques.

La durée prévue de cette étude est de 144 semaines, et nous en présentons maintenant des résultats préliminaires.

Résultats

Comparativement au placebo, les taux de CTx ont chuté considérablement chez les utilisateurs de l'acide zolédronique, comme suit :

- baisse de 73 % à la semaine 12
- baisse de 65 % à la semaine 24

Même si le déclin du taux de CTx était moins considérable à la 48^e semaine, il demeurait bien plus important que la baisse observée chez les personnes recevant le placebo.

Dans l'ensemble, ce résultat porte à croire que la densité osseuse augmentait probablement chez les utilisateurs de l'acide zolédronique et diminuait chez les utilisateurs du placebo.

Selon les résultats des examens DEXA des personnes recevant l'acide zolédronique, la densité minérale osseuse avait augmenté de 8 % à la semaine 12 et de 11 % à la semaine 24 et est restée relativement stable jusqu'à la 48^e semaine. Des tendances semblables ont été observées dans les résultats des examens DEXA de la hanche.

En guise de contraste, notons que la densité minérale osseuse des utilisateurs du placebo avait chuté de 2 % à la semaine 12 et de 4 % à la semaine 24 et était légèrement plus faible encore à la semaine 48.

Bien qu'il s'agisse ici d'une petite étude, les effets relativement importants constatés lors des évaluations faisaient en sorte qu'il était possible d'effectuer des sous-analyses. Les chercheurs ont trouvé que les bienfaits de l'acide zolédronique n'étaient pas influencés par les facteurs suivants :

- race
- âge (en comparant les personnes de moins de 40 ans à des personnes plus âgées)
- charge virale
- présence d'ostéopénie au début de l'étude
- sexe

Les chercheurs ont toutefois souligné que les hommes étaient plus susceptibles de subir un amincissement osseux que les femmes dans le

groupe placebo. Parmi les personnes traitées par acide zolédronique, les hommes semblaient moins sujets aux pertes osseuses causées par la résorption.

Aucune différence importante n'a été constatée entre les effets secondaires signalés par les personnes recevant l'acide zolédronique et celles du groupe placebo. Les chercheurs ont donc laissé entendre que le médicament était bien toléré.

Des chercheurs d'autres endroits ont testé l'acide zolédronique comme moyen de stabiliser la densité osseuse des personnes vivant avec le VIH. Vous trouverez des liens vers ces autres études dans la section sur les ressources en matière de santé osseuse.

RÉFÉRENCE :

Ofotokun I, Titanji K, Vunnavu A, et al. A single dose of zoledronic acid prevents antiretroviral-induced bone loss. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 22–25 February 2016, Boston, MA. Abstract 47.

E. Ressources sur la santé des os

Voici quelques ressources utiles sur la santé des os provenant d'anciens numéros de *TraitementActualités* :

- Ressources sur la santé des os – *TraitementActualités* 209
 - Essai clinique sur le zolédronate pour accroître la densité osseuse – *TraitementActualités* 209
 - Effet à long terme du zolédronate sur la santé osseuse des hommes séropositifs – *TraitementSida* 189
-

II AGENTS ANTI-VIH

A. Traitements à action prolongée : questions d'innocuité et autres enjeux

Les combinaisons de médicaments anti-VIH puissants (couramment appelées TAR) aident à contrôler l'infection au VIH et assurent à certaines personnes une espérance de vie quasi normale.

Cependant, telle que la TAR existe aujourd'hui, les personnes atteintes doivent la prendre tous les jours, parfois deux fois par jour, pour le reste de leur vie.

Des formulations à action prolongée de la TAR sont en voie de développement. Les régimes de ce genre pourraient être offerts dans le cadre d'un programme visant à réduire le risque d'infection par le VIH (prophylaxie pré-exposition ou PrEP) ou encore comme option intéressante pour certaines personnes séropositives qui envisagent le traitement pour la première fois.

Les régimes à action prolongée simplifieraient les posologies parce qu'il serait possible de les prendre moins fréquemment, soit toutes les six à huit semaines peut-être. Les régimes en développement doivent être injectés dans les fesses.

Selon des psychologues de New York, les formulations à action prolongée « pourraient convenir particulièrement bien aux patients ayant des préoccupations par rapport au dévoilement, qui pourraient tirer avantage du fait de se faire injecter dans l'intimité d'un cabinet de médecin, sans avoir besoin de garder des médicaments sur eux et à leur domicile ».

Il y a plus de cinq ans, la compagnie pharmaceutique ViiV Healthcare a commencé à mettre au point un inhibiteur de l'intégrase expérimental portant le nom de cabotégravir. En collaboration avec une autre compagnie appelée Janssen, ViiV Healthcare travaille aussi au développement d'une formulation à action prolongée de la rilpivirine, un médicament appartenant à la classe des analogues nucléosidiques.

La mise au point des médicaments anti-VIH à action prolongée prend plus de temps que celle des versions orales à libération immédiate des mêmes produits. Le développement de ces formulations nécessite plus de temps pour diverses raisons, notamment le fait qu'il s'agit de nouvelles formulations qui n'ont pas encore été éprouvées chez des humains. Nous expliquons ci-dessous quelques enjeux qui doivent être pris en considération et explorés en ce qui concerne les nouvelles formulations expérimentales. Il est probable que d'autres enjeux existent aussi.

Taux de médicaments et questions d'innocuité

1. Les formulations à action prolongée sont libérées graduellement des fesses pour entrer dans le sang circulant. Afin de s'assurer que les quantités de médicaments dans le sang sont au moins suffisantes pour réduire la production de VIH, il est très probable que les patients devront commencer par prendre des versions orales (à libération immédiate) des médicaments en question. Pendant combien de temps la prise de médicaments oraux devra-t-elle durer?

2. Un avantage de prendre initialement une formulation orale d'un régime pendant plusieurs mois est que cela donne aux médecins et aux infirmières assez de temps pour détecter des effets secondaires embêtants. Les questions importantes encore à l'étude sont les suivantes : Quelle dose d'un médicament à action prolongée est nécessaire, et à quelle fréquence sera-t-il nécessaire de l'injecter?

3. Si une personne recevant un régime à action prolongée décidait de discontinuer son traitement, pendant combien de temps la formulation à action prolongée resterait-elle dans son corps? Pour les utilisateurs potentiels de la PrEP, cette information serait cruciale pour aider à réduire le risque que le VIH devienne résistant aux médicaments si les formulations à action prolongée étaient approuvées à titre de PrEP.

4. En matière d'innocuité, une autre préoccupation se rapporte aux interactions médicamenteuses. Si une personne recevant une formulation à action prolongée prenait un autre médicament qui interagissait avec celle-ci de sorte à changer le taux de l'un ou l'autre des médicaments, ou des deux, les événements suivants pourraient se produire :

- augmentation du taux de la formulation à action prolongée, causant de nouveaux effets secondaires ou l'intensification des effets secondaires existants
- baisse du taux de la formulation à action prolongée, causant une perte d'efficacité et une augmentation du taux de VIH
- taux plus élevé qu'escompté de l'autre médicament, causant des effets secondaires
- taux réduit de l'autre médicament, causant une réduction de son efficacité

Dans le cas des régimes à libération immédiate, il est relativement facile de surmonter certaines interactions médicamenteuses : le patient arrête simplement de prendre le ou les médicaments responsables et les taux de médicaments baissent rapidement. Toutefois, dans le cas des formulations à action prolongée aux posologies intermittentes, qui libèrent constamment du médicament dans le corps, il n'y a aucun moyen d'arrêter soudainement de les prendre.

Les interactions médicamenteuses entre les formulations à action prolongée et les traitements suivants sont une possibilité :

- traitements contre l'infection au virus de l'hépatite C
- contraceptifs hormonaux
- antidépresseurs
- antipsychotiques
- traitements contre les dépendances

5. Que feraient les médecins si une femme recevant une formulation à action prolongée tombait enceinte? Quel impact ces médicaments auraient-ils sur la croissance et le développement du fœtus?

6. Pour le moment, les formulations à action prolongée destinées potentiellement au traitement ne sont à l'étude que chez des personnes n'ayant jamais suivi de traitement anti-VIH. Il faudra donc mener des essais cliniques additionnels si les personnes déjà traitées pour le VIH souhaitent utiliser ces formulations.

Autres enjeux

Les planificateurs des politiques en santé ne font que commencer à identifier les enjeux qui pourraient surgir si les formulations à action prolongée étaient homologuées par les agences de réglementation. Au minimum, une fois l'approbation accordée, on devra explorer et comprendre quelques enjeux fondamentaux comme la distribution, l'entreposage, la formation du personnel pour effectuer les injections intramusculaires et le maintien de dossiers efficaces afin de s'assurer que les patients sont avisés en temps opportun de leur prochaine injection. Même si tout se passe bien dans les essais cliniques de phase III, il est peu probable que les formulations à action prolongée soient approuvées au Canada avant 2019 au plus tôt. Puisque l'approbation réglementaire est encore relativement loin, il serait prématuré de

parler en profondeur des modalités de distribution éventuelles de ces médicaments ou des autres mesures qui pourraient en faciliter leur usage.

Il vaut cependant la peine de mentionner qu'il n'est pas nécessaire de réfrigérer le cabotégravir à action prolongée, ce qui n'est pas le cas de la rilpivirine à action prolongée. Cette différence pourrait influencer le choix de ces médicaments à titre de PrEP.

RÉFÉRENCES :

1. Landovitz RJ, Kofron R, McCauley M. The promise and pitfalls of long-acting injectable agents for HIV prevention. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2016 Jan;11(1):122-8.
2. Andrews CD, Heneine W. Cabotegravir long-acting for HIV-1 prevention. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2015 Jul;10(4):258-63.
3. Arya V, Au S, Belew Y, Miele P, et al. Regulatory challenges in developing long-acting antiretrovirals for treatment and prevention of HIV infection. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2015 Jul;10(4):278-81.
4. Havlir D, Gandhi M. Implementation challenges for long-acting antivirals as treatment. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2015 Jul;10(4):282-9.
5. Meyers K, Golub SA. Planning ahead for implementation of long-acting HIV prevention: challenges and opportunities. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2015 Jul;10(4):290-5.
6. Margolis DA, Boffito M. Long-acting antiviral agents for HIV treatment. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2015 Jul;10(4):246-52.
7. Reese MJ, Bowers GD, Humphreys JE, et al. Drug interaction profile of the HIV integrase inhibitor cabotegravir: assessment from in vitro studies and a clinical investigation with midazolam. *Xenobiotica*. 2016 May;46(5):445-56.

B. Le cabotégravir : accent sur l'innocuité

Le cabotégravir est un inhibiteur de l'intégrase expérimental dont les formulations à libération immédiate et à action prolongée sont actuellement à l'étude. Dans une étude portant le nom de code Éclair, des chercheurs ont testé le cabotégravir à action prolongée administré par injection toutes les 12 semaines chez des hommes séronégatifs courant un faible risque d'infection par le VIH. L'étude Éclair avait pour objectif d'évaluer l'innocuité du médicament et de mesurer les changements dans les concentrations sanguines du cabotégravir au fil du temps. Dans l'ensemble, le médicament n'a pas causé d'effets secondaires

graves à long terme. Cependant, comme dans le cas de tous les traitements à action prolongée, on a signalé des effets secondaires temporaires liés à la douleur au site d'injection. Les participants se disaient satisfaits du traitement à action prolongée et exprimaient une préférence pour ce dernier par rapport au traitement oral à libération immédiate. Il n'est pas encore clair quelle serait la fréquence de prise idéale du cabotégravir s'il était utilisé dans le cadre d'un ensemble d'efforts visant la prévention du VIH.

Détails de l'étude

L'étude Éclair était divisée en deux parties :

Partie 1 : Administration orale

Durant cette phase orale initiale, les participants recevaient soit le cabotégravir (30 mg une fois par jour) soit un placebo pendant quatre semaines consécutives.

Partie 2 : Administration par injection

Immédiatement après la phase orale, les infirmières de l'étude administraient 800 mg du cabotégravir à action prolongée (AP) ou un placebo par injection intramusculaire dans les fesses. Spécifiquement, elles injectaient une solution de 2 ml du cabotégravir AP dans chaque fesse toutes les 12 semaines sur une période de 36 semaines. Après la troisième injection, le suivi des participants a duré 40 semaines additionnelles. Une semaine après chaque série d'injections, les participants retournaient à la clinique de l'étude pour passer des tests sanguins et d'autres évaluations.

Les participants avaient le profil moyen suivant lors de leur admission à l'étude Éclair :

- âge : 31 ans
- hommes séronégatifs en bonne santé
- principaux groupes ethnoraciaux : la majorité était de race blanche, suivie en importance des hommes noirs et enfin des hommes latinos

Les chercheurs ont évalué 205 participants. Sur ces derniers, ils ont choisi 127 qu'ils ont ensuite répartis au hasard dans un rapport de 5 à 1 pour recevoir les interventions suivantes :

- cabotégravir : 105 hommes
- placebo : 21 hommes

Résultats : effets secondaires lors de la phase orale

La plupart des effets secondaires signalés étaient d'intensité légère à modérée; cependant, des effets secondaires d'intensité modérée à grave se sont produits chez 19 % des participants du groupe placebo et 23 % des participants recevant le cabotégravir oral. En général, dans ce deuxième cas, les effets secondaires se sont seulement révélés dans les tests sanguins effectués en laboratoire, comme suit :

- Taux élevé de l'enzyme créatine phosphokinase. Selon des rapports, ce dernier serait un effet secondaire rare des inhibiteurs de l'intégrase et pourrait être associé à la faiblesse musculaire.
- Taux inférieur à la normale de globules blancs appelés neutrophiles. Cependant, ce résultat n'a pas été associé à une infection.
- Degré modéré de fatigue et un manque d'énergie inattendu.

Résultats : effets secondaires lors de la phase d'injection

Dans l'ensemble, 90 % des participants sous placebo ont éprouvé un effet secondaire, tout comme 98 % des participants recevant le cabotégravir.

Les participants ont éprouvé des effets secondaires d'intensité modérée, grave ou très grave dans les proportions suivantes :

- placebo : 48 %
- cabotégravir : 80 %

Les effets secondaires se sont produits dans les proportions suivantes :

Douleur au site d'injection

- placebo : 5 %
- cabotégravir : 59 %

Fièvre

- placebo : 0 %
- cabotégravir : 7 %

Démangeaisons cutanées au site d'injection

- placebo : 0 %
- cabotégravir : 6 %

Enflure au site d'injection

- placebo : 0 %
- cabotégravir : 6 %

Un participant du groupe placebo a quitté l'étude à cause de l'apparition d'un caillot sanguin dans ses veines. Chez une personne recevant le cabotégravir, on a constaté une inflammation de l'appendice vermiforme.

Accent sur la douleur au site d'injection

Au total, on a associé de la douleur à 27 % des injections du placebo et à 92 % des injections du cabotégravir. Voici la répartition des participants selon l'intensité de la douleur au site d'injection :

Douleur légère

- placebo : 26 %
- cabotégravir : 45 %

Douleur modérée

- placebo : 2 %
- cabotégravir : 37 %

Douleur grave

- placebo : 0 %
- cabotégravir : 10 %

En moyenne, la douleur durait deux jours chez les personnes recevant des injections du placebo. Parmi les personnes injectées par cabotégravir, la douleur durait plus de cinq jours.

Au site d'injection

Une réaction temporaire à la substance injectée peut se produire dans la partie du corps injectée. Les réactions en question incluent une enflure molle, la formation d'une petite enflure dure appelée nodule ou bosse ou encore l'apparition d'une ecchymose. Voici la répartition de certains de ces effets secondaires :

Nodule/bosse

- placebo : 0 %
- cabotégravir : 8%

Ecchymose

- placebo : 2 %
- cabotégravir : 6 %

La plupart de ces effets secondaires se résorbaient après quelques jours. Cependant, les nodules/bosses duraient en moyenne 10 jours chez les personnes injectées par cabotégravir.

Concentrations de cabotégravir

Les injections du cabotégravir AP donnaient lieu à des concentrations élevées du médicament dans le sang des participants. Après les injections, le taux de ce médicament grimpa rapidement et atteignait une concentration élevée en moins d'une journée. En théorie, si le cabotégravir AP était utilisé à titre de PrEP, une telle concentration élevée offrirait une forte protection contre l'infection par le VIH. Cette estimation est fondée sur les résultats d'expériences sur des singes et un virus d'immunodéficience hybride appelé VISH (virus de l'immunodéficience simienne-humaine). Chez les personnes traitées par cabotégravir, les fortes concentrations protectrices du médicament persistaient pendant environ huit semaines, et parfois plus longtemps. Dans la présente étude, cependant, les taux sanguins de cabotégravir n'atteignaient pas toujours les concentrations protectrices chez entre 15 % et 31 % des participants traités par ce médicament.

Tout cela veut dire que des injections plus fréquentes seraient nécessaires, soit toutes les huit semaines peut-être, pour protéger les gens contre l'infection par le VIH (s'il arrivait que le cabotégravir soit utilisé à titre de PrEP).

Infections par le VIH

L'étude Éclair a été conçue pour évaluer l'innocuité du cabotégravir et déterminer les concentrations du médicament dans le sang (ainsi que le temps que le corps mettait à l'éliminer). Elle n'a pas été conçue pour évaluer la protection conférée contre le VIH.

Deux cas d'infection par le VIH se sont produits pendant l'étude, comme suit :

Un participant qui recevait le placebo durant la phase d'injection est devenu séropositif. On l'a dirigé vers un spécialiste des maladies infectieuses pour recevoir des soins.

Chez le deuxième homme, les tests sanguins que l'on effectuait à intervalles réguliers au cours de l'étude donnaient des résultats négatifs pour le VIH

et son matériel génétique. Le patient a obtenu son dernier résultat négatif à la semaine 41; l'analyse d'un échantillon de sang prélevé à ce moment révélait un taux très faible de cabotégravir puisque sa dernière injection remontait à la semaine 21. L'homme a dévoilé aux chercheurs qu'il avait eu « une relation sexuelle non protégée avec un partenaire occasionnel entre la visite [à la clinique de l'étude] de la semaine 41 et celle de la semaine 53. »

À la semaine 53, des tests sanguins ont révélé qu'il avait des taux d'enzymes hépatiques élevés, ce qui laissait soupçonner des dommages au foie. Sa charge virale en VIH s'élevait à 3,8 millions de copies/ml. On l'a dirigé vers un spécialiste des maladies infectieuses pour recevoir des soins et le régime darunavir (Prezista) + ritonavir (Norvir) + Truvada (ténofovir + FTC).

On n'a pas détecté d'anticorps anti-VIH jusqu'à une visite subséquente à la clinique à la semaine 65.

L'analyse de la souche du VIH dont l'homme était infecté n'a pas détecté de mutation ou de changement dans le virus qui lui aurait permis de résister aux inhibiteurs de l'intégrase, y compris le cabotégravir, ou encore à tout autre médicament anti-VIH.

Satisfaction

Les chercheurs ont interrogé un sous-groupe de participants dont un grand nombre (74 %) préféraient continuer à recevoir les injections du cabotégravir AP plutôt que de prendre la formulation orale. Ce taux de satisfaction met en perspective la douleur temporaire qui peut se produire à la suite des injections de cabotégravir AP. Quoi qu'il en soit, nos lecteurs devraient reconnaître que les résultats de ce sondage recèlent probablement un certain biais parce que les participants qui s'inscrivaient à cette étude souhaitaient très probablement recevoir des injections d'un médicament à action prolongée plutôt que de prendre des formulations orales. Cette préférence préalable pourrait expliquer le taux de satisfaction très élevé exprimé par les participants à l'égard du cabotégravir AP.

L'étude Éclair illustre les complexités des essais cliniques sur les formulations à action prolongée des médicaments anti-VIH. Les essais cliniques

devront se poursuivre pendant plusieurs années encore avant que les chercheurs puissent déterminer si le cabotégravir AP offre une protection importante contre le VIH ou s'il peut être utilisé en combinaison avec la rilpivirine AP dans le cadre de traitements destinés aux personnes séropositives. Dans la section suivante, nous explorons les évaluations préliminaires des formulations à action prolongée pour le traitement du VIH.

RÉFÉRENCE :

Markowitz M, Frank I, Grant, R, et al. Éclair: phase 2A safety and PK study of cabotegravir LA in HIV-uninfected men. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 22–25 February 2016, Boston, MA. Abstract 106.

C. La combinaison cabotégravir + rilpivirine à action prolongée pour le traitement d'induction suivi du traitement d'entretien

Comme nous l'avons déjà mentionné dans ce numéro de *TraitementActualités*, une formulation à action prolongée de l'inhibiteur de l'intégrase expérimental cabotégravir est en voie de développement à titre de prophylaxie pré-exposition (PrEP).

Lorsque le cabotégravir à action prolongée (AP) est utilisé en association avec un autre médicament anti-VIH à action prolongée, soit l'analogue nucléosidique rilpivirine, il est possible que cette combinaison puisse servir de traitement. Il s'agit de réduire et de maintenir d'abord la charge virale sous la barre des 50 copies/ml grâce à une combinaison incluant les formulations orales du cabotégravir et de la rilpivirine. Les médecins peuvent ensuite envisager de changer le traitement du patient pour un régime comportant seulement les deux agents à action prolongée. Rappelons que les agents à action prolongée doivent être injectés profondément dans un muscle (habituellement dans les fesses), afin d'être libérés lentement par la suite dans le sang circulant sur une période de plusieurs semaines.

Lors d'une étude appelée Latte-2, des chercheurs ont évalué l'innocuité et l'efficacité de formulations à action prolongée du cabotégravir et de la rilpivirine. Ils ont trouvé que les formulations agissaient bien et obtenaient des taux de succès virologique élevés. Il n'est pas clair quel régime

sera choisi pour les essais cliniques de phase III où les injections auront lieu toutes les quatre ou huit semaines.

Détails de l'étude

L'étude Latte-2 était divisée en deux parties, comme suit :

Partie 1

Les participants ont reçu du cabotégravir oral à libération immédiate à raison de 30 mg une fois par jour en association avec deux autres médicaments anti-VIH oraux à libération immédiate, soit l'abacavir et 3TC (les deux vendus en un seul comprimé appelé Kivexa ou Epzicom), une fois par jour également. Les participants ont pris ce régime pendant 20 semaines consécutives. Pour les quatre dernières semaines de l'étude, les chercheurs ont ajouté de la rilpivirine orale à libération immédiate à raison de 25 mg par jour au régime des participants.

Partie 2

Les participants ont été répartis au hasard pour recevoir l'un des trois régimes, dont deux incluaient des formulations à action prolongée administrées par injection. Cette phase de l'étude a duré jusqu'à 96 semaines. Voici les trois régimes en question :

- cabotégravir 400 mg + rilpivirine 600 mg, les deux par injection toutes les quatre semaines : 115 personnes
- cabotégravir 600 mg + rilpivirine 900 mg, les deux par injection toutes les huit semaines : 115 personnes
- médicaments oraux en continu : 56 personnes

Les participants avaient le profil moyen suivant au moment de leur admission à l'étude :

- âge : 35 ans
- 92 % d'hommes, 8 % de femmes
- charge virale : 25 000 copies/ml
- 18 % des participants avaient une charge virale d'au moins 100 000 copies/ml
- compte de CD4+ : 490 cellules/mm³

Résultats

Durant la phase initiale de l'étude, environ 95 % des participants avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml.

À la 32^e semaine du traitement à action prolongée, les participants avaient une charge virale de moins de 50 copies/ml dans les proportions suivantes :

- traitement à action prolongée par injection toutes les quatre semaines : 94 % avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml
- traitement à action prolongée par injection toutes les huit semaines : 95 % avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml
- régime à base de cabotégravir oral : 91 % avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml

Discontinuations

Les participants ont quitté prématurément l'étude à cause d'effets indésirables dans les proportions suivantes :

- traitement à action prolongée par injection toutes les quatre semaines : 3 %
- traitement à action prolongée par injection toutes les huit semaines : 0 %
- régime oral : 2 %

Les effets indésirables qui ont poussé ces participants à quitter prématurément l'étude étaient les suivants :

- infection au VHC
- éruption cutanée
- dépression
- psychose

Accent sur les effets secondaires

Quoique peu courants, les effets secondaires liés aux réactions au site d'injection se sont produits dans les proportions suivantes selon le régime :

Fièvre

- traitement à action prolongée par injection toutes les quatre semaines : 4 %
- traitement à action prolongée par injection toutes les huit semaines : 3 %
- régime oral : 0 %

Manque d'énergie inattendu

- traitement à action prolongée par injection toutes les quatre semaines : 3 %

- traitement à action prolongée par injection toutes les huit semaines : 2 %
- régime oral : 2 %

Maladie ressemblant à la grippe

- traitement à action prolongée par injection toutes les quatre semaines : 2 %
- traitement à action prolongée par injection toutes les huit semaines : 3 %
- régime oral : 0 %

Accent sur les réactions au site d'injection

Dans l'ensemble, les réactions les plus courantes au site d'injection étaient la douleur (67 %), l'enflure (7 %) et les nodules (6 %).

Voici la répartition des réactions au site d'injection en fonction de l'intensité :

Réactions légères au site d'injection

- traitement à action prolongée par injection toutes les quatre semaines : 83 %
- traitement à action prolongée par injection toutes les huit semaines : 80 %

Réactions modérées au site d'injection

- traitement à action prolongée par injection toutes les quatre semaines : 16 %
- traitement à action prolongée par injection toutes les huit semaines : 18 %

Réactions graves au site d'injection

- traitement à action prolongée par injection toutes les quatre semaines : moins de 1 %
- traitement à action prolongée par injection toutes les huit semaines : 1 %

Dans la plupart des cas (90 %), ces réactions se sont atténuées ou résorbées en une semaine ou moins.

Satisfaction

Lorsque les chercheurs ont demandé la préférence des participants quant au type de traitement (libération immédiate ou action prolongée), la plupart d'entre eux (plus de 96 %) se disaient très satisfaits du régime à action prolongée, et 98 % des participants ont exprimé le désir de continuer à le recevoir.

Concentrations des médicaments

Les analyses d'échantillons de sang ont révélé que les taux de cabotégravir étaient élevés mais pas toujours aussi élevés que les concentrations obtenues avec la version orale administrée à raison de 30 mg par jour.

Les taux de rilpivirine étaient moins élevés qu'escomptés mais ont graduellement augmenté pour atteindre les concentrations habituellement associées à la version orale du médicament.

Les chercheurs poursuivent la collecte de données et détermineront plus tard la dose des deux médicaments à action prolongée à utiliser lors des études de phase III.

Il faut se rappeler qu'il reste beaucoup de recherche à faire, et même si tout se passe bien dans les essais de phase III, il est peu probable que les formulations à action prolongée soient approuvées au Canada pour le traitement du VIH avant 2019 au plus tôt.

RÉFÉRENCE :

Margolis DA, González-García J, Stellbrink H-J, et al. Cabotegravir + rilpivirine as long-acting maintenance therapy: LATTE-2 week 32 results. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 22–25 February 2016, Boston, MA. Abstract 31LB.

D. Émergence d'un analogue nucléosidique à action prolongée

Les chercheurs de la compagnie pharmaceutique Merck ont mis au point un nouvel analogue nucléosidique portant le nom de code MK-8591. Les chimistes utilisent la version écourtée EFdA pour désigner cette molécule.

Ce nouvel analogue nucléosidique exerce une activité anti-VIH puissante dans les expériences de laboratoire sur le VIH et les cellules. Il agit partiellement en inhibant une enzyme appelée transcriptase inverse dont le VIH a besoin pour infecter les cellules avec succès.

Les études sur des animaux ont laissé croire que ce médicament persistait dans le corps de ces derniers, donc on a mené des études de phase I chez des humains pour explorer et comprendre cette possibilité.

Lors de l'étude de phase I (menée chez des humains), les participants ont pris différentes doses de MK-8591, soit 10, 30 ou 100 mg une fois par semaine, pendant trois semaines. Selon les chercheurs de Merck, ce médicament serait « bien toléré » et réduirait la charge virale en VIH d'environ 1,64 log.

Merck a créé des formulations injectables à action prolongée de ce médicament. Des expériences sur des rats portent à croire qu'une seule injection de ces formulations pourrait assurer la présence de concentrations élevées de MK-8591 dans le sang pendant une période jusqu'à six mois. Merck prévoit éprouver ces formulations chez des humains, peut-être en administrant des injections tous les six mois. Si la mise au point de MK-8591 réussit, ce médicament deviendra potentiellement une autre forme de prophylaxie pré-exposition (PrEP) ou de traitement (lorsqu'associé à d'autres agents à action prolongée).

RÉFÉRENCE :

Grobler J, Friedman E, Barrett SE, et al. Long-acting oral and parenteral dosing of MK-8591 for HIV treatment or prophylaxis. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 22–25 February 2016, Boston, MA. Abstract 98.

E. Un médicament expérimental protège les cellules contre le VIH de trois façons différentes

La compagnie pharmaceutique ViiV Healthcare a acheté un composé singulier surnommé combinectine. Ce médicament mis au point par la compagnie Bristol-Myers Squibb (BMS) a été conçu pour empêcher le VIH d'entrer dans les cellules de trois façons complexes différentes. Les actions du médicament consistent principalement à affaiblir la capacité du VIH d'interagir avec des molécules importantes sur la surface des cellules du système immunitaire. La combinectine (nom de code BMS-986197) est dotée d'une molécule de protéine qui l'aide à résister à la dégradation.

Des expériences sur des animaux portent à croire que la combinectine possède une puissance comparable à celle des trithérapies anti-VIH d'usage courant.

Les chercheurs s'attendent à ce qu'il soit nécessaire d'administrer la combinectine par injection sous-

cutanée une fois par semaine chez les singes et les humains.

Comme la compagnie ViiV vient tout juste d'acheter ce composé (ainsi que plusieurs médicaments anti-VIH expérimentaux mis au point par BMS), elle pourrait mettre plusieurs mois à prioriser ses plans de recherche et de développement pour ce médicament et d'autres. Tant que ces plans ne seront pas terminés, nous ne pourrions connaître l'échéancier de la mise au point de ce médicament unique.

RÉFÉRENCE :

Krystal M, Wensel D, Sun Y, et al. HIV-1 combinectin BMS-986197: a long-acting inhibitor with multiple modes of action. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 22–25 February 2016, Boston, MA. Abstract 97.

F. TAF + FTC : le risque d'infection virale diminue chez les singes, mais qu'en est-il des humains?

La formulation actuelle du ténofovir (vendu sous le nom de Viread) est souvent un élément important des combinaisons de médicaments utilisés pour la prévention et le traitement du VIH. Le ténofovir est également un ingrédient de plusieurs combinaisons à dose fixes offertes en un seul comprimé, dont les suivantes :

- Truvada : ténofovir + FTC
- Stribild : elvitégravir + cobicistat + ténofovir + FTC
- Complera : rilpivirine + ténofovir + FTC

Les médicaments contenant du ténofovir peuvent causer des effets secondaires, surtout chez certaines personnes déjà atteintes du VIH qui l'utilisent. Les effets secondaires associés au ténofovir peuvent inclure l'amincissement des os, un risque accru possible de fractures (comme indiqué plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*) et la dysfonction rénale. La formulation originale du ténofovir s'appelle TDF (fumarate de ténofovir disoproxil).

On a mis au point une nouvelle formulation du ténofovir portant le nom de TAF (ténofovir alafénamide). La compagnie pharmaceutique qui a créé le TAF met graduellement sur le marché des combinaisons à doses fixes qui incluent son médicament. La première combinaison contenant

du TAF à être approuvé au Canada et dans d'autres pays à revenu élevé s'appelle Genvoya; ce dernier ressemble à Stribild sauf qu'il contient du TAF à la place du TDF. Dans les essais cliniques, le TAF semble être beaucoup plus sûr que le TDF.

Qu'en est-il de la PrEP?

Truvada est approuvé au Canada, aux États-Unis et dans certains autres pays pour réduire le risque d'infection par le VIH lorsqu'il est utilisé dans le cadre d'un ensemble de mesures de prévention. Une question importante s'impose : la nouvelle version de Truvada, soit la combinaison TAF + FTC, sera-t-elle aussi efficace pour réduire le risque d'infection par le VIH?

Contrairement au TDF, le TAF ne s'accumule pas dans le sang mais est absorbé par les cellules du système immunitaire. En théorie, comme ces cellules constituent des cibles pour le VIH, le fait qu'elles contiennent du TAF (et du FTC) pourrait les protéger contre l'infection par le VIH.

Le TDF a été testé pour la première fois chez des singes au milieu des années 1990 et s'est révélé capable de réduire le risque que les animaux soient infectés par le VIS (virus de l'immunodéficience simienne), lequel peut causer une maladie semblable au sida chez des singes vulnérables. On a utilisé les expériences sur des singes pour orienter le développement réussi de Truvada à titre de PrEP. On reproduit maintenant ces expériences sur des singes afin d'évaluer la combinaison TAF + FTC.

Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis ont publié les données d'expériences sur des singes dont ils ont exposé le rectum à de faibles concentrations du virus de l'immunodéficience hybride VISH. Lors de ces expériences, les singes recevaient soit la combinaison TAF + FTC (six animaux) soit un placebo (six animaux). Les chercheurs administraient ces interventions (médicaments ou placebo) par voie orale 24 heures avant l'exposition au VISH. Deux heures après l'exposition au virus, les singes ont reçu une autre dose de TAF + FTC ou du placebo.

L'administration des doses et l'exposition au virus ont été répétées de cette manière une fois par semaine pendant 19 semaines au total. Toutefois, après les cinq premières semaines (et cinq expositions au virus), les chercheurs ont suspendu

l'essai parce qu'ils ont constaté que les animaux recevant le placebo ne contractaient pas l'infection aussi rapidement que prévu (seuls deux animaux sous placebo ont été infectés). Les chercheurs ont donc laissé les animaux se reposer pendant cinq semaines sans leur donner de médicaments, de placebo ou de virus. Après cette période, l'essai a repris, et les animaux ont subi 14 expositions additionnelles au VISH sur une période de 14 semaines.

Pendant toute l'étude, on analysait les échantillons de sang des singes afin de détecter une infection éventuelle par le VISH. Les tests utilisés incluaient la détection d'anticorps contre le virus et la recherche du matériel génétique du VISH. De plus, les techniciens analysaient des cellules immunitaires extraites des animaux afin de déterminer les concentrations de TAF et de FTC.

Résultats clés

Au cours de l'étude, tous les animaux traités par placebo ont été infectés, alors qu'aucun des animaux traités par TAF + FTC n'a contracté l'infection.

Appel à la prudence

Pendant qu'il présentait cette recherche à l'occasion de la Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI 2016), le chercheur des CDC a fait la déclaration suivante :

« ... bien que ces données révèlent que [la combinaison TAF + FTC] protège [les singes] contre les infections rectales par le VISH, elle ne devrait pas être utilisée chez des humains à titre de PrEP avant que les essais cliniques soient terminés et qu'elle soit approuvée [par les agences de réglementation] pour la PrEP ».

Lors d'autres expériences menées chez des femmes, on a constaté que, comparativement au TDF (les deux médicaments par voie orale), le TAF donnait lieu à des concentrations de ténofovir de deux à 10 fois moins élevées dans les tissus vaginaux et rectaux sur une période de 48 heures. Les implications de cette différence pour la prévention du VIH ne sont pas claires. Voilà pourquoi il est tellement important que nous attendions les résultats d'un essai clinique proposé sur la combinaison TAF + FTC à titre de PrEP.

Gilead Sciences a entamé des discussions avec la Food and Drug Administration (FDA, agence de réglementation américaine) à propos de la conception du genre d'essai(s) clinique(s) nécessaire(s) pour montrer que la combinaison TAF + FTC peut protéger les humains contre l'infection par le VIH.

RÉFÉRENCES :

1. Tsai CC, Follis KE, Sabo A, et al. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine. *Science*. 1995 Nov 17;270(5239):1197-9.
2. Massud I, Mitchell J, Babusis D, et al. Chemoprophylaxis with oral FTC/TAF protects macaques from rectal SHIV infection. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 22–25 February 2016, Boston, MA. Abstract 107.
3. Garrett KL, Cottrell ML, Prince HA, et al. Concentrations of TFV and TFVdp in female mucosal tissues after a single dose of TAF. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 22–25 February 2016, Boston, MA. Abstract 102 LB.

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.

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.*

Crédits

Auteur

Sean Hosein

Révision

RonniLyn Pustil

Traduction

Alain Boutilier

© CATIE, vol. 28, n° 3
mars/avril 2016

ISSN 2369-9183

Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE
ATI-60239F

(also available in English, ATI-60239E)

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

Que fait CATIE?

CATIE est la source d'information à jour et impartiale sur le VIH et l'hépatite C au Canada. Notre but est de partager les connaissances, les ressources et l'expertise avec les personnes vivant avec le VIH ou l'hépatite C, les communautés à risque, les fournisseurs de soins de santé et les organismes communautaires afin de diminuer la transmission des virus et d'améliorer la qualité de vie.

Depuis plus de 20 ans, CATIE travaille à fournir de l'information qui permet aux personnes de faire des choix avisés concernant leur santé et aide les fournisseurs de soins de santé et autres organismes de première ligne à répondre aux besoins de leurs clients.

CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet (www.catie.ca), de ressources électroniques et imprimées, de webinaires et d'autre apprentissage en ligne, d'une bibliothèque nationale de référence, de conférences régionales, d'abonnements à des bulletins électroniques et d'une ligne de renseignements sans frais confidentielle.

Les publications de CATIE

TraitementActualités

La publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements sur le VIH/sida et l'hépatite C. Abonnez-vous à *TraitementActualités* et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne ou contactez CATIE à 1.800.263.1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

Nouvelles CATIE

Nouvelles concises de CATIE sur le VIH et l'hépatite C.

Actualités infobépatiteC

Bulletin électronique de CATIE qui paraît toutes les deux semaines et met l'accent sur de l'information importante en matière de prévention, traitement et épidémiologie de l'hépatite C.

Un guide pratique du traitement antirétroviral

Cet ouvrage présente les dernières connaissances en matière de traitement, ainsi qu'une description du virus et du système immunitaire, des stades de l'infection au VIH, des tests utilisés pour évaluer l'état de santé et des médicaments anti-VIH.

Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH

Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

Magazine Vision positive

Renseignements et opinions holistiques écrits par et pour des personnes vivant avec le VIH.

Feuillets d'information

Ces documents offrent un aperçu concis des troubles, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des thérapies complémentaires, des vitamines et des plantes médicinales, entres autres.

Communiquez avec nous

Par courrier : info@catie.ca

Via le Web : www.catie.ca

Par téléphone : 416.203.7122

(sans frais) 1.800.263.1638

Par télécopieur : 416.203.8284

Via les médias sociaux : www.facebook.com/CATIEInfo;

www.twitter.com/CATIEInfo

par la poste :
555, rue Richmond Ouest,
bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1
Canada