

Table des matières

I AGENTS ANTI-VIH

A. Biktarvy commence à figurer sur les listes de médicaments assurés provinciales	1
B. Dovato (dolutégravir + 3TC) pour le traitement initial du VIH	2
C. Dovato (dolutégravir + 3TC) pour remplacer un régime à base de TAF	5
D. Quelques enjeux à considérer à propos de Dovato (dolutégravir + 3TC)	8
E. D'autres bithérapies à l'horizon pour le VIH	13
F. Réduire le risque d'anomalies du tube neural associé au dolutégravir	14

I ANTI-HIV AGENTS

A. Biktarvy commence à figurer sur les listes de médicaments assurés provinciales

Biktarvy est un comprimé qui contient les trois médicaments suivants :

- bictégravir (inhibiteur de l'intégrase)
- TAF (ténofovir alafénamide; formulation plus sûre du ténofovir)
- FTC (emtricitabine)

Lors des essais cliniques, Biktarvy s'est révélé aussi efficace qu'un régime triple standard comportant le dolutégravir, qui est un des inhibiteurs de l'intégrase les plus utilisés. Biktarvy est généralement bien toléré.

Biktarvy est approuvé au Canada depuis environ un an. Son fabricant, Gilead Sciences, a entamé des négociations sur le coût du médicament avec les provinces et les territoires du pays. À la suite de ces négociations, certaines provinces ont ajouté Biktarvy à leur liste de médicaments subventionnés (on appelle celle-ci la liste de médicaments assurés). Au moment de mettre sous presse ce numéro de *TraitementActualités*, les provinces suivantes avaient ajouté Biktarvy à leur liste de médicaments assurés :

- Alberta
- Ontario
- Québec
- Saskatchewan

Espérons que d'autres provinces et territoires ajouteront Biktarvy à leur liste au cours des prochains mois.

produit par



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

RÉFÉRENCE :

Yousef N. Breakthrough HIV medication now fully covered for Albertans. *The Star Edmonton*. 30 August 2019. Disponible à l'adresse : <https://www.thestar.com/edmonton/2019/08/30/breakthrough-hiv-medication-now-fully-covered-for-albertans.html>

B. Dovato (dolutégravir + 3TC) pour le traitement initial du VIH

À la fin août 2019, un comprimé appelé Dovato (qui contient la combinaison dolutégravir + 3TC) a été approuvé pour le traitement du VIH au Canada et dans d'autres pays à revenu élevé. L'approbation de Dovato a été fondée sur les données d'un essai clinique appelé Gemini mené par ViiV Healthcare, fabricant de Dovato.

L'étude Gemini se poursuit et vise à déterminer l'efficacité d'une combinaison de deux médicaments pour le traitement initial du VIH, soit l'inhibiteur de l'intégrase dolutégravir et l'analogue nucléosidique 3TC. À la fin de la première année de l'étude, les résultats indiquaient que le régime de deux médicaments avait un profil d'efficacité et d'innocuité semblable à celui d'une trithérapie standard. Les données détaillées recueillies après deux ans de l'étude Gemini révèlent que la combinaison dolutégravir + 3TC continue de faire preuve d'une efficacité et d'une innocuité semblables à celles de la trithérapie standard.

Détails de l'étude

Aux fins de l'étude Gemini, des médecins et des infirmières ont recruté des personnes séropositives qui n'avaient jamais reçu de traitement anti-VIH (TAR) auparavant. Les participants vivaient à Taiwan, en Afrique du Sud et dans divers pays d'Amérique du Nord, d'Amérique du Sud et d'Europe.

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

- âge : 32 ans
- 85 % d'hommes, 15 % de femmes
- principaux groupes ethnoraciaux : Blancs – 68 %; Noirs – 13 %; Asiatiques – 10 %
- charge virale : 32 000 copies/ml (environ 20 % des participants avaient une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml)

- compte de CD4+ : 433 cellules/mm³ (environ 9 % des participants avaient un compte de CD4+ de 200 cellules/mm³ ou moins)
- aucun participant n'avait l'infection au virus de l'hépatite B
- aucun participant n'avait une souche du VIH qui avait acquis une résistance significative aux médicaments comme 3TC, FTC (emtricitabine) ou aux inhibiteurs de la protéase

Les participants ont été répartis au hasard pour recevoir un des régimes suivants :

- dolutégravir + 3TC (bithérapie à base de dolutégravir)
- dolutégravir + ténofovir DF + FTC (trithérapie à base de dolutégravir)

Il s'agit ici d'un essai clinique à double insu, ce qui veut dire que ni les participants ni la majorité de l'équipe de recherche ne savaient quels participants recevaient quelle combinaison. Le secret au sujet des médicaments utilisés a été maintenu jusqu'à la 96^e semaine de l'étude.

Résultats : charge virale

Les participants ont atteint et maintenu une charge virale indétectable (moins de 50 copies/ml) dans les proportions suivantes :

Semaine 96

- bithérapie à base de dolutégravir : 86 % (616 participants sur 716)
- trithérapie à base de dolutégravir : 90 % (642 participants sur 717)

Cette différence entre la charge virale des deux groupes à la semaine 96 n'est pas significative du point de vue statistique. On considérerait que le régime de deux médicaments était plus ou moins équivalent au régime de trois médicaments. Dans le langage technique, on parle dans un tel cas de « non-infériorité ».

Les participants avaient une charge virale de 50 copies/ml ou plus dans les proportions suivantes :

- bithérapie à base de dolutégravir : 3 %
- trithérapie à base de dolutégravir : 2 %

Les proportions de participants pour lesquelles on ne disposait pas de données virologiques étaient les suivantes :

- bithérapie à base de dolutégravir : 11 %
- trithérapie à base de dolutégravir : 9 %

(Notons que la somme des pourcentages n'est pas 100 parce que les chiffres ont été arrondis.)

La principale raison pour l'absence de données virologiques réside dans le retrait de l'étude de certains participants à cause d'effets secondaires. Les participants ont quitté l'étude dans les proportions suivantes :

- bithérapie à base de dolutégravir : 3 %
- trithérapie à base de dolutégravir : 3 %

Certains participants se sont retirés de l'étude pour d'autres raisons, notamment la perte de contact avec la clinique, l'incapacité de respecter les procédures de l'étude, le retrait par un médecin ou le retrait pour des raisons personnelles. Les départs de ce genre concernaient les proportions suivantes des participants :

- bithérapie à base de dolutégravir : 8 %
- trithérapie à base de dolutégravir : 5 %

Une personne qui recevait la trithérapie à base de dolutégravir a quitté prématurément l'étude parce que son régime était inefficace.

Charge virale et compte de CD4+

Les chercheurs ont évalué la réponse au traitement en fonction de la charge virale ou du compte de cellules CD4+ qu'avaient les participants lors de leur admission à l'étude. Voici ce qu'ont révélé leurs analyses :

Charge virale de 100 000 copies/ml ou moins

- bithérapie à base de dolutégravir : 87 % avaient une charge virale indétectable à la semaine 96
- trithérapie à base de dolutégravir : 90 % avaient une charge virale indétectable à la semaine 96

Charge virale supérieure à 100 000 copies/ml

- bithérapie à base de dolutégravir : 84 % avaient une charge virale indétectable à la semaine 96

- trithérapie à base de dolutégravir : 86 % avaient une charge virale indétectable à la semaine 96

Compte de CD4+ supérieur à 200 cellules/mm³

- bithérapie à base de dolutégravir : 88 % avaient une charge virale indétectable à la semaine 96
- trithérapie à base de dolutégravir : 90 % avaient une charge virale indétectable à la semaine 96

Compte de CD4+ de 200 cellules/mm³ ou moins

- bithérapie à base de dolutégravir : 68 % avaient une charge virale indétectable à la semaine 96
- trithérapie à base de dolutégravir : 87 % avaient une charge virale indétectable à la semaine 96

Même si le dernier sous-groupe ci-dessus ne comptait pas un grand nombre de personnes, la combinaison dolutégravir + 3TC semblait d'abord être moins puissante chez les personnes ayant un faible compte de cellules CD4+. Cependant, cette différence entre les proportions de personnes ayant une charge virale indétectable à la semaine 96 était attribuable au fait que nombre d'entre elles ont quitté l'étude pour de nombreuses raisons variées, et non à l'échec virologique. Lorsqu'on a tenu compte de l'absence d'échec virologique, on n'a constaté aucune différence majeure entre les personnes sous bithérapie et les personnes sous trithérapie qui ont commencé l'étude avec un faible compte de CD4+.

Effets secondaires et complications

En général, le risque d'effets secondaires et de complications était faible durant cette étude. Dans l'ensemble, les participants ont éprouvé un effet secondaire dont l'intensité était au moins modérée dans les proportions suivantes :

- bithérapie à base de dolutégravir : 7 %
- trithérapie à base de dolutégravir : 8 %

Départs prématurés

Dans l'ensemble, les participants ont éprouvé un effet secondaire qui les a incités à quitter prématurément l'étude dans les proportions suivantes :

- bithérapie à base de dolutégravir : 3 %
- trithérapie à base de dolutégravir : 3 %

L'abandon prématuré de l'étude a également été motivé par les facteurs suivants :

Problèmes neuropsychiatriques

- bithérapie à base de dolutégravir : 1 %
- trithérapie à base de dolutégravir : 1 %

Problèmes rénaux

- bithérapie à base de dolutégravir : moins de 1 %
- trithérapie à base de dolutégravir : 1 %

Amincissement grave des os (ostéoporose)

- bithérapie à base de dolutégravir : 0 %
- trithérapie à base de dolutégravir : moins de 1 %

Prise de poids

- bithérapie à base de dolutégravir : 1,8 %
- trithérapie à base de dolutégravir : 1,4 %

Trois participants sont morts des causes suivantes :

- crise cardiaque
- lymphome de Burkitt
- coronaropathie

Chacun des trois participants en question recevait la bithérapie à base de dolutégravir. Une enquête a toutefois révélé que les médicaments figurant dans l'étude n'ont pas joué de rôle dans leur décès.

Accent sur la santé des reins et des os

Dans l'ensemble, les participants qui recevaient la bithérapie à base de dolutégravir ont connu de meilleurs résultats sur le plan de la santé rénale que les personnes traitées par la trithérapie. Cette différence est largement attribuable au fait que la trithérapie incluait du ténofovir DF (TDF). Cette formulation du ténofovir est associée à l'apparition de lésions rénales chez certaines personnes. Les résultats ont également révélé que la combinaison dolutégravir + 3TC était généralement sans danger pour les reins.

Les chercheurs ont constaté des tendances semblables dans les évaluations de la santé osseuse fondées sur des tests sanguins permettant de mesurer les taux de certains peptides et protéines.

Lipides : cholestérol et triglycérides

Dans l'ensemble, les changements dans les taux de lipides ont été très modestes et plus favorables dans le cas de la bithérapie.

Vue d'ensemble

Les résultats constatés à la semaine 96 de l'étude Gemini confirment les bienfaits d'un régime puissant de deux médicaments fondé sur le dolutégravir. Il importe aussi de souligner qu'aucun participant n'a acquis de résistance virale aux médicaments utilisés dans cette étude.

Les deux régimes se sont généralement révélés sûrs, mais la bithérapie à base de dolutégravir était mieux tolérée et exerçait des effets favorables sur la santé des os et des reins.

À l'avenir

Comme nous l'avons mentionné plus tôt, un comprimé appelé Dovato (dolutégravir + 3TC) a été approuvé pour le traitement du VIH au Canada. Dès cet automne, les auteurs des principales lignes directrices sur le traitement du VIH produites sous l'égide du Department of Health and Human Services (DHHS) des États-Unis évalueront les données sur Dovato pour déterminer le rôle qu'il occupera dans les recommandations sur le traitement initial du VIH. Autrement dit, ils vont déterminer s'il faut établir Dovato comme un régime préféré ou comme un régime de rechange pour le traitement initial du VIH.

RÉFÉRENCE :

Cahn P, Madero JS, Arribas J, *et al.* Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection – 96-week results from the GEMINI studies. In: Proceedings and abstracts of the 10th IAS Conference on Science, 21–24 July 2019. Mexico City, Mexico. Abstract WEAB0404LB.

C. Dovato (dolutégravir + 3TC) pour remplacer un régime à base de TAF

Le régime contenant les deux médicaments dolutégravir et 3TC, vendus dans un seul comprimé sous le nom de Dovato, a été approuvé au Canada et dans d'autres pays à revenu élevé pour le traitement de l'infection au VIH. Le régime est fondé sur la puissance de l'inhibiteur de l'intégrase dolutégravir.

Les médecins peuvent alors envisager d'utiliser Dovato à deux fins :

- le traitement initial du VIH
- la simplification du traitement (voir l'explication ci-dessous)

Certaines personnes qui suivent une trithérapie ou une quadrithérapie standard et dont la charge virale est supprimée de façon stable pourraient être envisagées comme candidats à une simplification de régime en faveur de Dovato, qui ne contient que deux médicaments. Il est important que les personnes visées n'aient pas de résistance préexistante au dolutégravir ou à 3TC, la co-infection à l'hépatite B ou encore des antécédents d'échec virologique.

Les médecins s'attendent de plus en plus à ce que de nombreuses personnes sous traitement antirétroviral (TAR) aient une espérance de vie quasi normale. Étant donné ce bienfait énorme du TAR, il est logique de vouloir prendre en considération le nombre de médicaments que les gens prennent et depuis combien de temps, surtout en ce qui concerne les personnes qui suivent fidèlement leur traitement et qui ont une charge virale supprimée. Une étude menée en Alberta a révélé que certains patients avaient pris des kilogrammes de TAR en quelques décennies. Les bienfaits à long terme du TAR sont clairs, soit la prolongation de la survie et un état de santé généralement bon. Ce qui est moins clair, cependant, est de savoir si la prise du TAR sur plusieurs décennies peut avoir des conséquences négatives. Il est probable que ce concept sera débattu parmi les médecins et les chercheurs dans les années à venir. Plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous discutons de plusieurs enjeux qui pourraient être pertinents en ce qui a trait à l'utilisation de la bithérapie à base de dolutégravir.

Un essai clinique de phase III portant le nom de Tango est en cours. On a inscrit à cette

étude des participants qui suivaient un régime standard incluant le médicament TAF (ténofovir alafénamide). Chez certains d'entre eux, ce traitement a été remplacé par un régime de deux médicaments, soit la combinaison dolutégravir + 3TC.

Après 48 semaines de traitement par dolutégravir et 3TC, les chercheurs ont constaté des taux d'efficacité semblables entre les deux régimes. Aucun cas de résistance au dolutégravir ou à 3TC n'a été signalé. De plus, la bithérapie s'est généralement révélée sûre.

Détails de l'étude

Les participants avaient une charge virale supprimée depuis au moins six mois sous l'effet du régime utilisé avant l'étude; rappelons que tous les régimes en question incluaient le médicament TAF.

Les participants n'avaient aucun des problèmes suivants :

- co-infection au virus de l'hépatite B
- épisodes antérieurs d'échec virologique
- résistance aux inhibiteurs de l'intégrase ou aux analogues nucléosidiques

Les participants ont été répartis au hasard dans les deux groupes suivants :

- changement pour le régime dolutégravir + 3TC
- continuation du régime à base de TAF

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

- âge : 40 ans
- 92 % d'hommes, 8 % de femmes
- principaux groupes ethnoraciaux : Blancs – 80 %; Noirs – 15 %; Asiatiques – 4 %
- compte de CD4+ : 700 cellules/mm³

Régimes avant l'étude

Avant l'étude, les participants prenaient les régimes suivants dans les proportions indiquées :

- 80 % prenaient Genvoya, un régime à doses fixes contenant l'élvitégravir, le cobicistat, TAF et FTC

- 12 % prenaient Odefsey, un régime à doses fixes contenant la rilpivirine, TAF et FTC
- 8 % prenaient le darunavir (Prezista) en association avec le ritonavir ou le cobicistat, ainsi que TAF et FTC

L'étude Tango est censée se poursuivre pendant quatre ans environ.

Résultats

Les participants avaient une charge virale indétectable (moins de 50 copies/ml) à la semaine 48 dans les proportions suivantes :

- bithérapie à base de dolutégravir : 93 % (344 personnes sur 369)
- régime à base de TAF : 93 % (346 personnes sur 372)

Cette étude a été conçue pour évaluer la non-infériorité de la bithérapie à base de dolutégravir par rapport à des régimes fondés sur TAF (qui contiennent habituellement trois ou quatre médicaments anti-VIH). L'étude a permis de constater que les deux régimes avaient une efficacité semblable sur le plan statistique. En d'autres mots, la bithérapie à base de dolutégravir ne s'est révélée ni plus efficace ni moins efficace que les régimes à base de TAF.

Effets secondaires et complications

De nombreux événements malheureux peuvent se produire durant les essais cliniques. Ces événements peuvent être causés par les médicaments à l'étude, le processus pathologique sous-jacent ou encore par des facteurs n'ayant rien à voir avec l'essai clinique. Les chercheurs appellent tous ces événements malheureux des «événements indésirables». Dans l'ensemble, les événements indésirables se sont produits dans les proportions suivantes durant cette étude :

- bithérapie à base de dolutégravir : 80 %
- régimes à base de TAF : 79 %

Notons cependant que les événements indésirables dont l'intensité était au moins modérée et qui

étaient les effets secondaires des médicaments se sont produits dans les proportions suivantes :

- bithérapie à base de dolutégravir : 6 % (17 personnes sur 295)
- régimes à base de TAF : 1 % (trois personnes sur 292)

Voici des exemples d'effets secondaires qui se sont produits chez plus de 0,5 % des participants :

Problèmes de sommeil

- bithérapie à base de dolutégravir : 1 %
- régimes à base de TAF : 0 %

Constipation

- bithérapie à base de dolutégravir : 1 %
- régimes à base de TAF : 0 %

Flatulence

- bithérapie à base de dolutégravir : 1 %
- régimes à base de TAF : 0 %

Maux de tête

- bithérapie à base de dolutégravir : 1 %
- régimes à base de TAF : 0 %

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

- bithérapie à base de dolutégravir : 2 %
- régimes à base de TAF : moins de 1 %

Poids corporel

À la semaine 48, les participants qui recevaient les deux sortes de régimes à l'étude avaient pris à peu près un kilogramme (environ 2,2 livres), et cette prise pondérale a été ajoutée à la liste des effets indésirables généraux possibles. La prise de poids a toutefois été signalée comme un effet secondaire des médicaments chez trois personnes (1 %) recevant le dolutégravir et chez six personnes (2 %) recevant un régime à base de TAF.

Retrait prématuré de l'étude

Des personnes appartenant aux deux groupes ont quitté prématurément l'étude à cause d'événements indésirables. Dans les cas ci-dessous concernant les participants recevant la bithérapie à base de dolutégravir, il est à noter que certaines personnes

ont vécu plus d'un événement indésirable, ce qui les a poussés à quitter l'étude. Dans certains cas, une enquête a permis de déterminer la cause du problème :

- anxiété : 3 cas
- problèmes de sommeil : 3 cas
- prise de poids : 2 cas
- manque d'énergie : 2 cas
- malaise abdominal : 1 cas
- brûlures gastriques : 1 cas
- nausées : 1 cas
- sensations d'engourdissement ou de picotement dans la bouche : 1 cas
- hypersensibilité aux médicaments : 1 cas
- blessure par balle : 1 cas; cet événement n'avait rien à voir avec les médicaments utilisés dans l'étude
- lymphome : 1 cas; aucun lien avec les médicaments à l'étude
- cancer du poumon : 1 cas; aucun lien avec les médicaments à l'étude
- problèmes de concentration : 1 cas
- sensations de fourmillement, diminution du sens du toucher : 1 cas
- irritabilité : 1 cas
- pensées suicidaires : 1 cas; aucun lien avec les médicaments à l'étude
- perte de sensation dans les organes génitaux : 1 cas
- sensations de picotement ou d'engourdissement dans les organes génitaux : 1 cas
- démangeaisons de la peau : 1 cas

Un grand nombre des cas ci-dessus n'avaient vraisemblablement rien à voir avec les médicaments à l'étude. Il est plus probable qu'ils étaient attribuables à un processus pathologique sous-jacent ou encore à des médicaments que les participants prenaient pour des affections autres que le VIH.

Départs prématurés parmi les utilisateurs de TAF

Dans les cas ci-dessous, il importe de noter que certaines personnes ont vécu plus d'un événement indésirable, ce qui les a poussés à quitter l'étude. Dans certains cas, une enquête a permis de déterminer la cause du problème :

- prise de poids : 1 personne
- dépression : 1 personne

- tentative de suicide : 1 personne; aucun lien de cause à effet avec le médicament à l'étude

Accent sur les lipides, les reins et les os

Dans l'ensemble, quel que soit le régime utilisé, les taux des marqueurs suivants étaient généralement acceptables ou bons dans les échantillons de sang et d'urine d'un grand nombre de participants :

- lipides (cholestérol, triglycérides)
- marqueurs de la santé osseuse
- marqueurs de la santé rénale

Un mot à propos des virus « archivés »

Avant de s'inscrire à cette étude, il est possible que certaines personnes aient été infectées par une souche du VIH qui avait acquis une résistance partielle ou totale à des médicaments comme 3TC, FTC ou TAF. Rappelons aussi que la résistance aux médicaments peut également se produire lorsque les patients ne prennent pas fidèlement leurs médicaments. Comme l'usage d'un régime puissant permet de supprimer le VIH dans le sang, les cellules infectées par une souche virale qui est potentiellement résistante à 3TC et à FTC ne produisent pas activement de virus; ces cellules peuvent circuler en très faible quantité dans le sang ou encore se loger dans les régions profondes des ganglions et tissus lymphatiques. Dans le contexte d'une charge virale supprimée, les virologistes affirment que les cellules infectées par le VIH qui possèdent la capacité de résister partiellement au traitement sont « archivées » quelque part dans le corps. Les souches archivées (et pharmacorésistantes) du VIH peuvent émerger de leurs cachettes et se propager dans l'organisme si des doses sont sautées ou oubliées.

Quelle importance ont les souches du VIH pharmacorésistantes archivées chez les personnes dont la charge virale est supprimée par des médicaments puissants comme le dolutégravir utilisé en bithérapie? Afin d'étudier cette question, les chercheurs affiliés à l'étude Tango ont analysé des échantillons de sang entreposés, ce qui leur a permis de découvrir un faible nombre de cellules infectées qui pouvaient résister à 3TC et/ou à FTC. Les souches du VIH qui possèdent la capacité de résister à ces médicaments portent dans leur génome des mutations appelées M184V et/ou

M184I. Au début de l'étude, les participants avaient ces mutations dans les proportions suivantes :

- bithérapie à base de dolutégravir : 4 personnes (environ 1 %)
- régimes à base de TAF : 3 personnes (environ 1 %)

À la semaine 48, chacune de ces sept personnes avait une charge virale inférieure à 50 copies/ml.

Parmi les participants qui n'avaient pas de mutations archivées conférant la résistance à 3TC et/ou à FTC au début de l'étude, la charge virale était supprimée à la semaine 48 dans les proportions suivantes :

- bithérapie à base de dolutégravir : 100 %
- régimes à base de TAF : 99 %

Le chiffre inférieur se rapportant aux utilisateurs de TAF est dû au fait que deux personnes avaient une charge virale supérieure à 50 copies/ml à la fin de l'étude. Notons toutefois que les mutations M184V/M184I n'ont pas eu d'impact sur l'efficacité du traitement durant cette étude.

À retenir

La plupart des participants à l'étude Tango n'avaient pas de mutations archivées conférant la résistance à 3TC, et ceux qui en avaient ont généralement été exclus de l'étude (seulement environ 1 % des personnes inscrites à Tango avaient de telles mutations). Il reste cependant que l'analyse des mutations et de la charge virale dans cette étude a donné des résultats rassurants en ce qui concerne la puissance de la combinaison dolutégravir + 3TC lorsque celle-ci est utilisée pour remplacer le régime des personnes dont la charge virale est supprimée (moins de 50 copies/ml). Notons qu'une autre étude appelée Salsa est prévue. Dans celle-ci, les chercheurs évalueront l'efficacité de la combinaison dolutégravir + 3TC pour remplacer des régimes différents.

RÉFÉRENCE :

van Wyk J, Ajana E, Bisshop E, *et al.* Switching to DTG+3TC fixed dose combination (FDC) is non-inferior to continuing a TAF-based regimen (TBR) in maintaining virologic suppression through 24 weeks (TANGO Study). In: Proceedings and abstracts of the 10th IAS Conference on Science, 21–24 July 2019. Mexico City, Mexico. Abstract WEAB0403LB.

D. Quelques enjeux à considérer à propos de Dovato (dolutégravir + 3TC)

Les essais cliniques de Dovato (combinaison de dolutégravir et de 3TC) pour le traitement initial du VIH ou la simplification d'un régime plus complexe ont permis de constater que cette bithérapie était aussi efficace que la trithérapie standard.

Dovato a été approuvé par les agences de réglementation d'Amérique du Nord et de l'Union européenne pour le traitement du VIH. Depuis 1996, les lignes directrices nord-américaines n'avaient pourtant recommandé que les régimes comportant trois (ou dans certains cas quatre) médicaments pour le traitement du VIH. Dans le contexte du traitement initial du VIH, l'utilisation de Dovato est inusitée et peut-être même révolutionnaire. Soulignons toutefois qu'il faut tenir compte de quelques mises en garde avant d'envisager l'usage de Dovato; nous en parlons plus loin.

Lignes directrices

Afin de traiter les personnes atteintes du VIH, les médecins et les infirmières se fient aux lignes directrices les plus exhaustives produites sous l'égide du Department of Health and Human Services (DHHS) des États-Unis. Les personnes œuvrant dans le domaine du traitement du VIH appellent couramment celles-ci les lignes directrices DHHS. Ce document sera mis à jour au cours de l'automne 2019 et précisera le rôle qu'occupera dorénavant Dovato, à savoir si ce dernier sera considéré comme un régime préféré pour le traitement initial du VIH ou pas.

Expériences antérieures en matière de traitement initial

D'autres bithérapies ont été étudiées dans le passé, soit pour le traitement initial du VIH (TAR), soit pour réduire le nombre de médicaments figurant dans un régime (simplification). Ces traitements n'ont pas donné lieu aux mêmes taux de suppression virologique élevés et relativement rapides que la combinaison dolutégravir + 3TC. Dans les cas où une telle suppression s'est produite, elle n'a pas duré, et les études en question étaient relativement petites comparativement à l'étude Gemini. Certaines études préliminaires qui ont tenté d'utiliser un nombre réduit de médicaments

pour le TAR initial ou à la suite de l'atteinte de la suppression virale par un régime plus complexe ont porté sur les médicaments suivants, entre autres :

- indinavir (Crixivan)
- ritonavir + lopinavir (dans Kaletra)
- ritonavir + atazanavir; atazanavir + 3TC
- ritonavir + darunavir

Le régime Dovato a ceci de particulier qu'il est fondé sur le dolutégravir, un inhibiteur de l'intégrase possédant une puissante activité anti-VIH. Cependant, malgré les très bons résultats observés lors des essais cliniques de dolutégravir + 3TC, les médecins et leurs patients se heurtent parfois aux idées reçues issues de deux décennies d'essais cliniques où les bithérapies n'ont pas réussi. Pour certains, il peut être difficile de surmonter cette barrière psychologique, au moins initialement.

Importance du compte de cellules CD4+

L'étude Gemini comptait une proportion relativement faible de personnes ayant un compte de cellules CD4+ de 200 cellules ou moins. De telles personnes ont habituellement des problèmes qui compromettent l'absorption (inflammation intestinale, diarrhées) à cause de lésions intestinales sous-jacentes liées au VIH et/ou à d'autres infections; ces personnes ont généralement besoin de prendre trois médicaments anti-VIH. Bien que Dovato ait donné de bons résultats chez ce sous-groupe de participants, certains médecins souhaiteront peut-être voir davantage de données d'essais cliniques menés auprès de personnes ayant moins de 200 cellules CD4+/mm³ avant de prescrire ce médicament à cette population.

Charge virale de base

Dans l'étude Gemini, parmi les participants qui avaient une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml au début de l'étude, on a constaté l'atteinte et le maintien de la suppression de la charge virale dans les proportions suivantes à la semaine 48 :

- bithérapie à base de dolutégravir : 92 % (129 personnes sur 140)
- trithérapie à base de dolutégravir : 90 % (135 personnes sur 153)

À la semaine 96, les personnes qui avaient commencé l'étude avec une charge virale élevée maintenaient encore la suppression de la charge virale dans les proportions suivantes :

- bithérapie à base de dolutégravir : 84 % avaient encore une charge virale indétectable
- trithérapie à base de dolutégravir : 86 % avaient encore une charge virale indétectable

Les analyses des essais cliniques de la bithérapie dolutégravir + 3TC (Dovato) — notamment Gemini, réalisé par le fabricant de Dovato, ViiV Healthcare, et une étude de plus faible envergure réalisée par l'American AIDS Clinical Trials Group (ACTG) — ont révélé que les personnes qui utilisent Dovato comme traitement initial du VIH semblent connaître de bons résultats pourvu que leur charge virale de base soit inférieure à 500 000 copies/ml. Il reste à voir si cela donnera de la confiance aux médecins pour prescrire une bithérapie à base de dolutégravir à des patients dont la charge virale est élevée (soit inférieure de peu à 500 000 copies/ml).

Importance cruciale d'une bonne observance thérapeutique pour l'efficacité à long terme

Pour certaines personnes, prendre le TAR sous forme de comprimé unique quotidien pendant de nombreuses années n'est pas un problème, et elles réussissent à intégrer facilement le traitement dans leur vie. Pour d'autres personnes, comme celles dont la vie est chaotique ou qui ont de la difficulté à prendre des médicaments à cause d'autres problèmes, il n'est pas clair que la bithérapie à base de dolutégravir soit la meilleure option. D'ordinaire, les personnes éprouvant des problèmes d'observance ne sont pas inscrites aux études d'envergure clés sur le TAR.

Si la résistance à la combinaison dolutégravir + 3TC survient à cause d'une mauvaise observance thérapeutique, les conséquences peuvent être graves, surtout chez les personnes ayant déjà suivi de nombreux traitements. Un VIH qui est résistant au dolutégravir et à 3TC sera vraisemblablement résistant à d'autres inhibiteurs de l'intégrase aussi, tels que le bictégravir (dans Biktarvy), l'élvitégravir (dans Genvoya), le raltégravir et l'inhibiteur de l'intégrase expérimental cabotégravir. Lorsque le VIH est résistant à un médicament d'une classe, il peut devenir résistant aux autres membres

de cette classe aussi; on parle dans un tel cas de résistance croisée.

Si une personne est résistante à 3TC, il est probable qu'elle sera également résistante à FTC, qui se trouve dans de nombreux régimes. Ainsi, les personnes ayant acquis une résistance au régime dolutégravir + 3TC auront des options de traitement limitées, et leur médecin devra confectionner un régime en utilisant des médicaments plus anciens qui se tolèrent moins bien et qui nécessitent probablement deux prises par jour.

Pour les personnes aux prises avec une vie chaotique ou qui ont de la difficulté à prendre des médicaments tous les jours, le TAR à action prolongée, dont l'approbation probable est attendue dans les pays à revenu élevé d'ici le milieu de 2020, pourrait être une option utile. Il est toutefois probable que les personnes ayant acquis une résistance aux inhibiteurs de l'intégrase et aux analogues nucléosidiques (3TC, FTC, etc.) ne pourront pas utiliser la première génération de traitements à action prolongée à cause de la résistance croisée.

Résistance préexistante

ViiV Healthcare recommande que la bithérapie dolutégravir + 3TC ne soit pas utilisée par les personnes dont le VIH est résistant à ces médicaments.

Co-infection au virus de l'hépatite B (VHB)

La co-infection au VHB est présente chez certaines personnes vivant avec le VIH. Un régime dont 3TC est le seul médicament possédant une activité anti-VHB ne constitue pas l'approche de traitement optimale pour les personnes co-infectées. Un régime comportant des médicaments qui sont actifs à la fois contre le VIH et le VHB serait sans doute mieux pour supprimer de façon continue le VHB, tel que les combinaisons TDF + FTC ou TAF (ténofovir alafénamide, version plus sûre du ténofovir) + FTC.

Le message I=I s'applique-t-il aux bithérapies à base de dolutégravir?

La trithérapie standard consiste habituellement en deux analogues nucléosidiques et un médicament

plus puissant servant d'ancre, notamment un des suivants :

- inhibiteur de la protéase
- inhibiteur de la protéase potentialisé (p. ex., le darunavir plus une faible dose de ritonavir)
- analogue non nucléosidique (tel que l'éfavirenz ou la rilpivirine)

Ces régimes standards ont fait l'objet d'essais cliniques bien conçus qui visaient à déterminer leur potentiel pour la prévention de la transmission sexuelle du VIH. Lors des essais en question, une fois que les participants ont atteint et maintenu une charge virale indétectable grâce à l'utilisation continue et fidèle du TAR, les chercheurs ont constaté que ces participants ne transmettaient pas le virus à leurs partenaires sexuels. Ce résultat a donné lieu à l'expression «indétectable égale intransmissible», qui veut dire que les personnes dont le VIH est indétectable dans le sang ne transmettent pas le virus à leurs partenaires sexuels. Cette idée s'est popularisée sous forme de l'abréviation «I=I». Mais qu'en est-il des bithérapies à base de dolutégravir? Peut-on soutenir I=I à leur sujet, et peuvent-elles supprimer le VIH dans le sang et les liquides génitaux?

Des chercheurs aux États-Unis ont décidé d'étudier cette question en analysant les données recueillies auprès d'un sous-groupe de personnes inscrites aux essais cliniques ayant comparé la bithérapie dolutégravir + 3TC à une trithérapie standard. Les chercheurs se sont concentrés sur les deux groupes de personnes suivants :

- Groupe 1 : 38 personnes – 18 personnes ont substitué la bithérapie dolutégravir + 3TC à une trithérapie standard, et 20 personnes ont continué de suivre une trithérapie
- Groupe 2 : 13 personnes dont le TAR initial était la bithérapie dolutégravir + 3TC

Sur les 51 personnes en question, 45 étaient des hommes et six des femmes. Les chercheurs ont analysé un total de 76 échantillons de sperme prélevés à différents moments sur une période de 48 semaines. Ils ont également prélevé des échantillons de liquide vaginal par frottis au cours de la même période.

Résultats

Les chercheurs ont constaté une charge virale détectable (plus de 40 copies/ml) chez trois hommes et aucune femme. Voici une description des cas des trois hommes :

- Dans le premier cas, l'homme figurait parmi 20 hommes qui prenaient la trithérapie rilpivirine + TDF + FTC; il avait une charge virale de 179 copies/ml dans le sang et de 42 copies/ml dans le sperme à la semaine 48. Cet homme avait omis de prendre des doses de ses médicaments au cours des deux semaines précédentes.
- Dans le deuxième cas, l'homme prenait la bithérapie dolutégravir + 3TC et avait une charge virale très faible dans son sang, soit moins de 20 copies/ml à la semaine 36 et 31 copies/ml à la semaine 48. Quant à la charge virale dans son sperme, elle était de 488 copies/ml à la semaine 36 et de 79 copies/ml à la semaine 48. Cet homme n'a oublié de prendre aucune dose de TAR (il n'est pas clair de quelle manière l'observance a été évaluée dans cette sous-étude).
- Dans le troisième cas, l'homme prenait la bithérapie dolutégravir + 3TC et ses tests de routine révélaient une charge virale supprimée (moins de 40 copies/ml). À la semaine 24, il avait une charge virale de 48 copies/ml dans son sperme. Cet homme faisait preuve d'une bonne observance thérapeutique.

Les chercheurs n'ont pas détecté d'infections à la chlamydia ou à la gonorrhée. Rappelons que les infections transmissibles sexuellement (ITS) de l'appareil génital peuvent causer une inflammation locale et faire augmenter la réplication du VIH à cet endroit. Cependant, des études de plus grande envergure ont trouvé que mêmes les personnes séropositives atteintes d'ITS qui avaient une charge virale supprimée dans le sang grâce au TAR ne transmettaient pas le VIH à leurs partenaires sexuels.

Comme les charges virales dans le sang et le sperme étaient généralement faibles, il était difficile d'analyser le VIH pour détecter la présence de résistance au TAR. Dans le cas de l'homme dont la charge virale dans le sperme était de 488 copies (deuxième cas), les techniciens n'ont pas détecté de VIH résistant aux médicaments.

Notons que, de temps en temps, même sous l'effet d'une trithérapie standard, il est possible

qu'une très faible proportion de personnes aient un niveau détectable de VIH dans leurs liquides génitaux même si le virus est supprimé dans leur sang. Cette faible quantité de VIH dans les liquides génitaux n'est pas suffisante pour causer l'infection chez un partenaire sexuel, pourvu que la personne séropositive continue de prendre son TAR en respectant fidèlement la posologie et les autres consignes et que sa charge virale reste supprimée dans son sang.

Vue d'ensemble

Les chercheurs américains ont examiné leurs résultats et fait la déclaration suivante :

« Dans notre étude pilote menée auprès de 51 adultes vivant avec le VIH, la fréquence de l'excrétion génitale du VIH dans le contexte de la suppression virologique dans le sang était semblable chez les personnes recevant un TAR à trois médicaments et les personnes utilisant la bithérapie dolutégravir + 3TC comme traitement initial ou d'entretien. La fréquence de l'excrétion génitale [du VIH] a diminué pour se situer dans les valeurs basses de la fourchette signalée pour les régimes de trois médicaments lors d'autres études (soit de 2 % à 20 %) ... Pris ensemble, ces résultats portent à croire que la bithérapie dolutégravir + 3TC est efficace pour contrôler l'excrétion génitale du VIH qui est à la source de la plupart des transmissions du VIH. »

Les chercheurs américains ont également affirmé ceci :

« En conclusion, dans cette petite étude pilote, nous n'avons pas détecté de signes préoccupants à l'égard de l'efficacité du régime double de dolutégravir + 3TC pour contrôler l'excrétion génitale de l'ARN VIH et, ainsi, pour prévenir la transmission virale lorsque l'ARN VIH est indétectable dans le plasma sanguin. Ces résultats préliminaires portent à croire que la bithérapie dolutégravir + 3TC procure vraisemblablement des bienfaits semblables à ceux de la trithérapie en ce qui a trait à la prévention de la transmission. »

Le VIH et le cerveau

Les cellules infectées par le VIH peuvent entrer dans le cerveau et la moelle épinière, c'est-à-dire le

système nerveux central (SNC). Une fois installées, les cellules infectées peuvent libérer des protéines qui nuisent aux cellules cérébrales et à leur capacité de fonctionner. Le dolutégravir et 3TC pénètrent tous deux dans le SNC, ce qui est de bon augure en ce qui concerne la protection de la santé cérébrale des personnes vivant avec le VIH. Cependant, lorsque les médecins font face à des cas confirmés ou soupçonnés de lésions cérébrales liées au VIH, il est probable que des régimes plus complexes sont nécessaires et il est très peu probable que les médecins prescrivent seulement une combinaison de dolutégravir et de 3TC.

Effets à long terme du VIH et du TAR

Le TAR aide à restaurer le système immunitaire à un tel point que le risque de complications liées au sida (infections graves et certains cancers) se situe pratiquement à zéro chez la vaste majorité des utilisateurs du TAR dont la charge virale est supprimée et dont le compte de cellules CD4+ augmente de façon marquée.

Il est cependant à noter que, malgré une excellente observance thérapeutique et le maintien d'une charge virale supprimée à long terme, les chercheurs ont découvert que des déficiences immunologiques subtiles persistent. On trouve de faibles quantités de VIH dans les échantillons prélevés dans les régions profondes de l'organisme, ainsi que dans certains ganglions lymphatiques et organes du système immunitaire tels que la rate, le cerveau et d'autres. L'infection au VIH persistante est associée à des taux d'inflammation et d'activation immunitaire plus élevés que la normale, et ce, même chez les personnes sous TAR. À long terme, il est possible que cette inflammation et que cette activation immunitaire finissent par détériorer le système immunitaire. Qui plus est, à mesure que les personnes vieillissent, l'efficacité de leur système immunitaire diminue graduellement. La combinaison de ces problèmes — système immunitaire vieillissant et déficiences subtiles de l'immunité — ne veut pas dire que le sida va (ré)apparaître. L'accumulation de déficiences immunologiques subtiles pourrait cependant accroître le *risque* de cancer chez certaines personnes séropositives.

Selon une théorie avancée par certains chercheurs, la prise du TAR pendant quelques décennies pourrait contribuer d'une façon quelconque à l'endommagement léger des tissus ou des parties

vulnérables des cellules. Rappelons toutefois qu'il s'agit d'une théorie. Étant donné l'avantage énorme conféré par le TAR par rapport à la survie (de nombreuses personnes ont une espérance de vie quasi normale), ce bienfait l'emporte facilement sur tout inconvénient théorique, surtout lorsque des médicaments modernes sont utilisés.

Certains médecins pourraient décider, pour une raison ou pour une autre, de réduire de trois à deux le nombre de médicaments anti-VIH qu'ils prescrivent aux patients ayant le profil suivant :

- absence de résistance du VIH au traitement
- très bon taux d'observance thérapeutique antérieur
- absence de co-infection au virus de l'hépatite B

Chez les patients présentant ce profil, Dovato (dolutégravir + 3TC) et Juluca (dolutégravir + rilpivirine) pourraient être des options à envisager.

Pays à revenu élevé

Aujourd'hui au Canada et dans de nombreux pays à revenu élevé, les régimes anti-VIH de première et de deuxième intention sont très efficaces et généralement bien tolérés. Cette situation va sans doute continuer dans l'avenir prévisible. Par contre, il y aura toujours une faible proportion de personnes qui connaissent des problèmes avec un ou plusieurs médicaments pour les raisons suivantes :

- génétique : la présence de certains gènes peut rendre une personne plus sujette à une réaction d'hypersensibilité à un médicament anti-VIH nouveau ou ancien
- affections complexes sous-jacentes : comme certaines personnes ont subi des lésions hépatiques ou rénales, leur médecin doit concevoir un régime soigneusement adapté pour réduire le risque de toxicité pour les organes endommagés
- amorces du TAR lorsque le système immunitaire est gravement affaibli : ces personnes sont plus sujettes aux syndromes inflammatoires et aux effets secondaires jusqu'à ce que leur système immunitaire se renforce

Pour le moment, cependant, rien d'indique que les régimes de première intention recommandés en 2019 aient un impact nuisible et cliniquement significatif

sur la santé et le bien-être de la vaste majorité des personnes séropositives qui les prennent.

Vieillesse

Les personnes séropositives prendront de nombreux médicaments au cours de leur vie parce qu'elles vivent plus longtemps de nos jours. Les médicaments en question pourraient être prescrits pour traiter les affections suivantes, entre autres :

- taux de cholestérol anormaux
- anxiété ou dépression
- arthrite
- caillots sanguins excessifs
- tension artérielle supérieure à la normale
- problèmes de sommeil
- problèmes respiratoires
- dépendance à des substances

Dans un tel contexte, si les médecins avaient l'occasion de réduire le nombre de médicaments de façon sûre, un régime simplifié comme Dovato (ou Juluca) pourrait être envisagé pour des patients choisis avec soin.

RÉFÉRENCES :

1. Gianella S, Marconi VC, Berzins B, *et al.* Genital HIV-1 shedding with dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) dual therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2018 Dec 15;79(5):e112-e114.
2. Nelson JAE, de Paris K, Ramirez C, *et al.* Female genital tract shedding of HIV-1 is rare in women with suppressed HIV-1 in plasma. *AIDS*. 2019; *en voie d'impression*.
3. Pasquier C, Walschaerts M, Raymond S, *et al.* Patterns of residual HIV-1 RNA shedding in the seminal plasma of patients on effective antiretroviral therapy. *Basic and Clinical Andrology*. 2017 Sep 8;27:17.
4. Hocqueloux L, Gubavu C, Prazuck T, *et al.* Genital human immunodeficiency virus-1 RNA and DNA shedding in virologically suppressed individuals switching from triple- to dual- or monotherapy: Pooled results from 2 randomized, controlled trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; *en voie d'impression*.
5. Prazuck T, Chaillon A, Avettand-Fènoël V, *et al.* HIV-DNA in the genital tract of women on long-term effective therapy is associated to residual viremia and previous AIDS-defining illnesses. *PLoS One*. 2013 Aug 21;8(8):e69686.
6. Krentz HB, John Gill M. Long-term HIV/AIDS survivors: Patients living with HIV infection retained in care for over 20 years. What have we learned? *International Journal of STD and AIDS*. 2018 Nov;29(11):1098-1105.
7. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, *et al.* Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a

multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. 2019 Jun 15;393(10189):2428-2438.

8. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, *et al.* Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016; 316: 171–81.
9. Heath JJ, Fudge NJ, Gallant ME, *et al.* Proximity of cytomegalovirus-specific CD8+ T cells to replicative senescence in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Frontiers in Immunology*. 2018 Feb 15;9:201.
10. Ballegaard V, Brændstrup P, Pedersen KK, *et al.* Cytomegalovirus-specific T-cells are associated with immune senescence, but not with systemic inflammation, in people living with HIV. *Scientific Reports*. 2018 Feb 28;8(1):3778.
11. Shive CL, Clagett B, McCausland MR, *et al.* Inflammation perturbs the IL-7 axis, promoting senescence and exhaustion that broadly characterize immune failure in treated HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2016 Apr 15;71(5):483-92.
12. Appay V, Sauce D. Assessing immune aging in HIV-infected patients. *Virulence*. 2017 Jul 4;8(5):529-538.
13. McLane LM, Abdel-Hakeem MS, Wherry EJ. CD8 T cell exhaustion during chronic viral infection and cancer. *Annual Review of Immunology*. 2019 Apr 26;37:457-495.
14. Buggert M, Nguyen S, McLane LM, *et al.* Limited immune surveillance in lymphoid tissue by cytolytic CD4+ T cells during health and HIV disease. *PLoS Pathogens*. 2018 Apr 13;14(4):e1006973.
15. Samarani S, Abulkhir A, Amre D, *et al.* The anti-inflammatory IL-37/SIGIRR axis is functionally compromised in HIV infection. *AIDS*. 2019 Sep 1;33(11):1693-1703.
16. Korencak M, Byrne M, Richter E, *et al.* Effect of HIV infection and antiretroviral therapy on immune cellular functions. *Journal of Clinical Investigation Insight*. 2019 Jun 20;4(12). pii:126675.
17. Sereti I, Sheikh V, Shaffer D, *et al.* Prospective international study of incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and death in people with HIV and severe lymphopenia. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; *en voie d'impression*.

E. D'autres bithérapies à l'horizon pour le VIH

La compagnie pharmaceutique ViiV Healthcare a pris les devants en ce qui concerne la mise au point de régimes anti-VIH puissants consistant en deux médicaments, tels les suivants :

- Juluca : Il s'agit d'un comprimé contenant les médicaments dolutégravir et rilpivirine que l'on est censé prendre une fois par jour comme traitement d'entretien. Cela veut dire qu'une personne dont la charge virale est supprimée de façon stable sous l'effet

d'une trithérapie peut être envisagée comme candidat au changement pour Juluca. Comme le virus est déjà supprimé chez ces personnes, il n'est pas surprenant que les essais cliniques aient révélé que Juluca continue de maintenir la suppression du VIH.

- **Dovato** : Il s'agit d'un comprimé contenant les médicaments dolutégravir et 3TC que l'on est censé prendre une fois par jour pour le traitement initial ou d'entretien du VIH.

ViiV met également au point un régime injectable à action prolongée qui fonctionne comme suit : Pour commencer, le patient prend un traitement standard par voie orale pour supprimer sa charge virale. Après plusieurs mois de traitement oral et l'atteinte de la suppression virale (moins de 50 copies/ml) – et pourvu qu'aucun effet secondaire persistant ou grave ne se produise –, on peut substituer le traitement injectable, qui sera administré vraisemblablement tous les deux mois. Le traitement injectable consiste en deux médicaments : le cabotégravir et la rilpivirine. Les essais cliniques indiquent qu'un tel traitement injectable est bien toléré et efficace pour supprimer le VIH.

Les bithérapies d'autres compagnies

La compagnie pharmaceutique Merck entre également dans le domaine des bithérapies. Merck prévoit tester une combinaison de l'analogue non nucléosidique doravirine et d'un nouveau médicament appelé islatravir (anciennement MK-8591) chez des personnes n'ayant jamais suivi de traitement anti-VIH, ainsi que comme traitement de rechange pour des personnes suivant une trithérapie standard. Nous aurons plus d'information sur l'islatravir à l'avenir.

Gilead Sciences est un autre chef de file du domaine du traitement et de la prévention du VIH. Certains affirment que Gilead prévoit tester une bithérapie mais aucun détail n'est disponible en ce moment.

Au début des années 1990, le traitement du VIH de certaines personnes reposait sur des régimes de deux médicaments, tels que AZT + 3TC ou AZT + ddI. Or, les régimes d'analogues nucléosidiques de ce genre ne procuraient de bienfaits durables et étaient toxiques. De nos jours, la bithérapie est de retour sous forme de traitements plus puissants et plus sûrs qui sont fondés sur des inhibiteurs de

l'intégrase et éventuellement d'autres classes de médicaments à l'avenir.

La prochaine décennie promet d'être celle des bithérapies conçues autant pour le TAR initial que pour le traitement d'entretien/de rechange du VIH chez les patients dont le virus est supprimé.

F. Réduire le risque d'anomalies du tube neural associé au dolutégravir

Le dolutégravir appartient à une classe de médicaments anti-VIH appelés inhibiteurs de l'intégrase. Au Canada et dans les autres pays à revenu élevé, le dolutégravir est vendu dans diverses formulations sous les noms de marque suivants :

- **Tivicay** : dolutégravir seul
- **Dovato** : dolutégravir + 3TC
- **Juluca** : dolutégravir + rilpivirine
- **Triumeq** : dolutégravir + 3TC + abacavir

Une alerte précoce provenant du Botswana

Depuis approximativement 2014, le Botswana, pays d'Afrique australe, recueille des données sur les issues des grossesses chez les femmes séropositives. Cette collecte de données avait pour objectif principal d'assurer que le médicament anti-VIH éfavirenz (Sustiva et dans Atripla) était sans danger pour le fœtus lorsqu'il était utilisé au moment de la conception.

En 2016, le Botswana a commencé à délaisser les régimes à base d'éfavirenz pour le traitement initial du VIH en faveur du TAR à base de dolutégravir. Par conséquent, le pays a commencé à accumuler des données sur l'innocuité du dolutégravir lorsque ce dernier est pris lors de la conception ou plus tard dans la grossesse.

Grâce à ces données, les chercheurs botswanais ont découvert « un signal précoce potentiel » d'un genre d'anomalie congénitale appelée anomalie du tube neural. Ce signal précoce potentiel se rapportait à quatre bébés nés de 426 mères séropositives qui avaient pris du dolutégravir au moment de la conception. Par la suite, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et les agences de réglementation du Canada et d'autres pays ont diffusé des mises en garde et des recommandations concernant

l'utilisation du dolutégravir chez les femmes enceintes ou risquant de le devenir.

Il est important de se rappeler que les chercheurs botswanais ont découvert «un signal précoce potentiel». Les mises en garde et recommandations diffusées par la suite avaient pour objectif de réduire la possibilité de méfaits pour le fœtus jusqu'à ce que d'autres données soient recueillies et analysées. Notons que les études menées sur des animaux avant l'homologation du dolutégravir n'avaient découvert aucune association avec un risque accru d'anomalies du tube neural.

Une analyse mise à jour

Les chercheurs botswanais ont passé en revue les données portant sur la santé de 119 033 bébés nés de mères séropositives entre le 15 août 2014 et le 31 mars 2019. Ils ont constaté un total de 98 anomalies du tube neural (0,08 % des naissances). Voici la répartition des anomalies en question en fonction des médicaments utilisés au moment de la conception :

- TAR à base de dolutégravir : 0,30 % (cinq anomalies du tube neural sur 1683 bébés)
- ensemble des TAR excluant le dolutégravir : 0,10 % (15 anomalies du tube neural sur 14792 bébés)
- TAR à base d'éfavirenz : 0,04 % (trois anomalies du tube neural sur 7959 bébés)

Parmi les quelque 90 000 bébés nés de mères séronégatives durant la période en question, 70 avaient des anomalies du tube neural (0,08 %).

Toutes les anomalies congénitales associées au dolutégravir se sont produites avant mai 2018, sauf une. Ce point est important à noter parce que ce fut durant ce mois que les chercheurs ont pris conscience du lien potentiel entre la prise du dolutégravir au moment de la conception et les anomalies du tube neural.

Entre mai 2018 et mars 2019, une autre anomalie du tube neural a été décelée chez le bébé d'une femme qui avait pris du dolutégravir au moment de la conception. Cela correspondait à une proportion de 0,08 % (un bébé sur 1257).

Tendances

Selon Rebecca Zash, M.D., qui a présenté les résultats obtenus au Botswana, le nombre d'anomalies du tube neural associées au dolutégravir a commencé à chuter au cours de l'étude. L'association initiale entre le dolutégravir et des anomalies congénitales potentielles était totalement inattendue. La baisse du taux d'anomalies du tube neural qui s'est produite subséquentement durant l'étude était tout autant inattendue et s'est produite avant que l'OMS et les agences de réglementation aient diffusé leurs mises en garde et recommandations. De plus, la D^{re} Zash et ses collègues ont affirmé que le nombre de naissances «parmi les femmes qui utilisaient le dolutégravir lors de la conception a continué d'augmenter après mai 2018...»

Pourquoi cette association potentielle?

Les chercheurs, les agences de réglementation et ViiV Healthcare, fabricant du dolutégravir, ne s'étaient jamais attendus à constater un risque potentiellement accru d'anomalies congénitales de quelque sorte que ce soit associé à l'utilisation du dolutégravir lors de la conception. Ainsi, ils ne sont pas certains pourquoi le risque d'anomalies du tube neural s'est produit initialement et pourquoi ce risque semble être en train de diminuer maintenant au Botswana. De plus, notons que l'augmentation du risque a été signalée au Botswana seulement, et non au Brésil, au Cameroun, en Afrique du Sud, au Canada, en France ou dans d'autres pays à revenu élevé. À ce propos, on pourrait argumenter que la documentation des expositions au dolutégravir et la surveillance des anomalies congénitales possibles chez les bébés n'ont été effectuées dans ces autres pays que dans le cadre d'études où le nombre d'utilisatrices enceintes du dolutégravir était relativement faible par rapport à l'étude botswanaise.

Les chercheurs botswanais ont avancé au moins deux théories pour expliquer le lien éventuel entre le dolutégravir et les anomalies du tube neural :

- Un faible taux de la vitamine B folate dans le régime alimentaire des femmes (notons que la forme synthétique de cette vitamine s'appelle l'acide folique). Une carence en folate est associée depuis longtemps à un risque accru d'anomalies du tube neural dans les études menées, dans des pays autres que le Botswana, auprès de femmes séronégatives

enceintes. Pour réduire ce risque, certains pays enrichissent la farine d'acide folique, mais le Botswana ne le fait pas. Il est plausible qu'un taux élevé de dolutégravir était présent chez certaines femmes au moment de la conception, ce qui aurait pu empêcher l'accès du fœtus au folate et augmenter subséquemment le risque d'anomalies congénitales. Notons cependant que cette théorie n'est étayée par aucune donnée probante à l'heure actuelle.

- Il est possible que certaines femmes botswanaises soient porteuses de gènes qui augmentent le risque d'anomalies du tube neural lorsque le dolutégravir est présent lors de la conception. Ici encore, il n'existe pas de données solides à l'appui de cette hypothèse.

À retenir

Les chercheurs botswanais ont conçu et mené une étude par observation. Les études de ce genre ne peuvent pas prouver de lien de « cause à effet »; autrement dit, une telle étude ne peut pas prouver que le dolutégravir a causé des anomalies du tube neural. Les chercheurs botswanais ont pris en compte des facteurs qui auraient pu avoir un impact sur le risque d'anomalies du tube neural, comme les suivants :

- diabète
- prise de médicaments anticonvulsivants
- prise de l'antibiotique Bactrim/Septra (triméthoprime-sulfaméthoxazole)
- obésité

Aucun de ces facteurs n'était toutefois présent chez les mères qui utilisaient le dolutégravir lors de la conception et qui ont accouché subséquemment de bébés atteints d'anomalies congénitales.

Mise en contexte

Les chercheurs botswanais ont fait la déclaration suivante au sujet de leurs résultats :

« Les données... laissent soupçonner une association potentielle entre l'exposition au dolutégravir lors de la conception et l'apparition d'anomalies du tube neural. Même si la prévalence d'anomalies du tube neural était trois fois plus élevée avec le dolutégravir qu'avec le [TAR] non fondé sur le dolutégravir,

il s'agissait seulement de près de deux anomalies sur 1000 [naissances]. »

Dans un éditorial publié dans le *New England Journal of Medicine*, les spécialistes des maladies infectieuses Diane Havlir, M.D., et Meg Doherty, M.D., ont affirmé que les données sur le dolutégravir provenant du Botswana ne devraient pas « exclure son utilisation chez les femmes en âge de procréer ». Soulignant cependant la nécessité d'autres données, les auteures ont stipulé spécifiquement que la tenue « d'études de pharmacovigilance à grande échelle sur les issues des grossesses dans davantage de pays est la seule manière de déterminer le risque réel d'anomalies du tube neural et d'autres issues indésirables de la grossesse ».

Les données botswanaises indiquent également que l'éfavirenz utilisé au moment de la conception n'était pas lié à un risque accru d'anomalies congénitales. Les régimes à base d'éfavirenz étaient couramment utilisés autrefois dans les pays à revenu élevé. Cependant, l'utilisation de l'éfavirenz a été associée à un risque d'effets secondaires neuropsychiatriques et, chez une faible proportion de personnes (environ 1 %), à un risque accru de pensées et de tentatives suicidaires.

Au Canada et dans d'autres pays à revenu élevé, la prochaine étape pour les agences de réglementation consistera à mettre à jour les recommandations diffusées en 2018 au sujet de l'utilisation de dolutégravir lors de la conception et pendant la grossesse. En l'absence de telles recommandations, il est probable que les médecins continueront à utiliser les régimes qu'ils ont déjà prescrits à des femmes séropositives enceintes, notamment le darunavir potentialisé par le ritonavir ou la formulation plus ancienne du raltégravir en deux prises quotidiennes (Isentress). Ces régimes n'ont pas été associés à un risque accru d'anomalies du tube neural.

Ressource

Nouvelles CATIE : Les agences de santé recommandent la prudence lorsque le dolutégravir est utilisé par les femmes séropositives enceintes

(<https://www.catie.ca/fr/nouvellescatie/2018-05-24/les-agences-sante-recommandent-prudence-lorsque-dolutegravir-utilise-les-f>)

RÉFÉRENCES :

1. Zash R, Holmes L, Diseko D, *et al.* Neural tube defects by antiretroviral and HIV exposure in the Tsepamo Study, Botswana. In: Proceedings and abstracts of the *10th IAS Conference on Science*, 21–24 July 2019. Mexico City, Mexico. Abstract MOAX0105LB.
 2. Pereira G, Kim A, Jalil E, *et al.* No occurrences of neural tube defects among 382 women on dolutegravir at pregnancy conception in Brazil. In: Proceedings and abstracts of the *10th IAS Conference on Science*, 21–24 July 2019. Mexico City, Mexico. Abstract MOAX0104LB.
 3. Zash R, Holmes L, Diseko M, *et al.* Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *New England Journal of Medicine*. 2019 Aug 29;381(9):827-840.
 4. Raesima MM, Ogbuabo CM, Thomas V, *et al.* Dolutegravir use at conception – additional surveillance data from Botswana. *New England Journal of Medicine*. 2019 Aug 29;381(9):885-887.
 5. Havlir DV, Doherty MC. Global HIV treatment – turning headwinds into tailwinds. *New England Journal of Medicine*. 2019 Aug 29;381(9):873-874.
 6. Money D, Lee T, O'Brien C, *et al.* Congenital anomalies following antenatal exposure to dolutegravir: a Canadian surveillance study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019; *en voie d'impression*.
 7. Chouchana L, Beeker N, Treluyer JM. Is There a safety signal for dolutegravir and Integrase inhibitors during pregnancy? *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2019 Aug 1;81(4):481-486.
 8. Mandelbrot L, Ceccaldi PF, Duro D, *et al.* Placental transfer and tissue accumulation of dolutegravir in the ex vivo human cotyledon perfusion model. *PLoS One*. 2019 Aug 13;14(8):e0220323.
-

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. 31, n° 4
septembre 2019

ISSN 2369-9183

Numéro de catalogue du Centre de
distribution de CATIE ATI-60268F
(also available in English, ATI-60268E)

Le présent document a été produit grâce à la contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada. Les opinions exprimées ne représentent pas nécessairement celles 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 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