

Table des matières

I COVID-19

- A. Evusheld : association de deux anticorps pour la réduction du risque d'infection par le SARS-CoV-2 1
- B. Evusheld : facteurs à considérer 4
- C. Paxlovid : renseignements essentiels 6
- D. Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir) pour le traitement précoce de la COVID-19 8
- E. Paxlovid : les CDC publient un avis sur la possibilité de récurrence de la COVID-19 10

II VIH

- A. Reprise de la mise au point du lénapavir 11
- B. Le lénapavir et le VIH multirésistant 12
- C. La préparation aux consultations améliore la satisfaction des patient·e·s et les soins 15

I COVID-19

A. Evusheld : association de deux anticorps pour la réduction du risque d'infection par le SARS-CoV-2

Les vaccins à ARNm de première génération contre le SARS-CoV-2 ont été conçus pour réduire le risque de manifestations graves de la maladie chez les personnes contractant le virus, ainsi que pour prévenir les hospitalisations et les décès dus aux complications de la COVID-19. Les vaccins ont été conçus pour combattre la souche originale du SARS-CoV-2, laquelle s'est propagée largement durant la première moitié de 2020.

Depuis ce temps-là, le SARS-CoV-2 a muté de sorte à produire plusieurs souches différentes que l'on appelle couramment des variants. Les vaccins à ARNm continuent de conférer une protection très efficace contre les complications graves, les hospitalisations et la mort, et les injections de rappel recommandées par les autorités de la santé publique sont une très bonne idée. Il semble toutefois que l'efficacité de ces vaccins soit en train de diminuer graduellement à mesure que le SARS-CoV-2 continue de muter.

Une autre manière de protéger contre le SARS-CoV-2 consiste à donner un traitement antiviral comme Paxlovid (association des médicaments nirmatrelvir et ritonavir) aux personnes récemment infectées par le virus qui sont très à risque d'éprouver de graves symptômes de la COVID-19.

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

Anticorps monoclonaux

Outre les vaccins et Paxlovid, des essais cliniques ont révélé une autre façon de réduire le risque de symptômes graves de la COVID-19, laquelle consiste à injecter des anticorps conçus pour s'attaquer au SARS-CoV-2. On trouve les anticorps en question dans le sang des personnes ayant survécu à une infection causée par un coronavirus, soit celui responsable de l'écllosion de SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) en 2003 ou encore celui à l'origine de la pandémie actuelle (SARS-CoV-2), car ces deux virus appartiennent à la même famille. Des scientifiques ont modifié les anticorps afin d'en favoriser le maintien de concentrations élevées dans le système circulatoire pendant beaucoup plus longtemps que normalement (vraisemblablement pendant des mois).

On parle d'anticorps monoclonaux lorsqu'on fabrique des anticorps en grande quantité en laboratoire (à partir de clones de lymphocytes B) pour traiter des infections virales, le cancer et d'autres maladies.

Evusheld

Le plus récent produit à base d'anticorps monoclonaux approuvé au Canada s'appelle Evusheld, nom de marque donné à une association de deux anticorps utilisés ensemble, soit le tixagévimab et le cilgavimab. On a mis ces derniers à l'épreuve dans un essai clinique randomisé et contrôlé contre placebo portant le nom de Provent. Cet essai s'est déroulé auprès de plus de 5000 personnes présentant un risque élevé d'éprouver de graves symptômes de la COVID-19. L'équipe de recherche a constaté qu'une seule dose des deux anticorps réduisait significativement le risque de contracter une forme symptomatique de la COVID-19.

Détails de l'étude

L'équipe de recherche a recruté des participant-e-s entre novembre 2020 et mars 2021. Leur profil moyen lors de l'admission à l'étude était le suivant :

- 54 % d'hommes, 46 % de femmes
- âge : 43 % avaient 60 ans ou plus, 24 % avaient 65 ans ou plus, et 4 % avaient 75 ans ou plus
- principaux groupes ethnoraciaux : Blanc-he-s – 73 %; Noir-e-s – 17 %; Asiatiques : 3 %
- indice de masse corporelle (IMC) : 29 kg/m²

Environ 75 % des participant-e-s présentaient au moins un facteur sous-jacent qui augmentait leur risque d'éprouver des complications graves de la COVID-19, dont les suivants :

- obésité : 42 %
- hypertension : 36 %
- tabagisme : 21 %
- diabète : 14 %
- asthme : 11 %
- maladie cardiovasculaire (autre que l'hypertension) : 8 %
- cancer : 7 %
- maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) : 5 %
- insuffisance rénale chronique : 5 %
- insuffisance hépatique chronique : 5 %
- utilisation de traitements affaiblissant le système immunitaire : 3 %

Les participant-e-s ont été réparti-e-s au hasard (dans un rapport de 2 à 1) pour recevoir soit des anticorps soit un placebo. Après avoir reçu une injection par un-e professionnel-le de la santé, les participant-e-s ont été surveillé-e-s pendant une à quatre heures afin que tout effet secondaire puisse être décelé.

Les participant-e-s choisi-e-s pour le traitement par anticorps ont reçu ces derniers en deux injections intramusculaires de 1,5 ml (dans les fesses). Une injection contenait le tixagévimab et l'autre, le cilgavimab.

Toute personne dont le test de dépistage du SARS-CoV-2 s'est révélé positif durant le processus de recrutement a été exclue de l'étude.

Au moment de leur admission à l'étude, aucune des personnes inscrites à l'essai Provent n'avait été vaccinée contre la COVID-19.

Une fois l'inscription faite, le personnel infirmier de l'étude communiquait avec les participant-e-s une fois par semaine pour évaluer leurs symptômes éventuels de la COVID-19. Les personnes présentant des symptômes caractéristiques de la COVID-19 passaient alors un test de dépistage et d'autres évaluations. Le suivi des participant-e-s durait un minimum de 83 jours, et s'est étalé sur tout au plus six mois dans de nombreux cas.

Résultats : innocuité

On utilise le terme *manifestations indésirables* pour décrire toute manifestation malheureuse qui se produit dans le cadre d'un essai clinique. Certaines d'entre elles sont attribuables aux effets secondaires du traitement ou des médicaments utilisés. Dans certains cas, les manifestations indésirables sont attribuables au processus pathologique sous-jacent, et d'autres encore sont la conséquence d'événements n'ayant aucun rapport avec l'étude, tels des accidents.

Selon l'équipe de recherche de l'étude Provent, « la plupart des manifestations indésirables étaient d'intensité légère ou modérée ». Voici la répartition globale des manifestations indésirables signalées :

Personnes recevant Evusheld

- n'importe quelle manifestation indésirable : 35 %
- manifestations indésirables légères : 22 %
- manifestations indésirables modérées : 11 %
- manifestations indésirables graves : 2 %

Personnes recevant le placebo

- n'importe quelle manifestation indésirable : 35 %
- manifestations indésirables légères : 21 %
- manifestations indésirables modérées : 11 %
- manifestations indésirables graves : 2 %

Réactions aux sites d'injection

Des réactions aux sites d'injection — rougeur, enflure, démangeaisons cutanées — se sont produites chez 2 % des personnes recevant les anticorps et 2 % des personnes recevant le placebo.

Anaphylaxie

Historiquement, une très faible proportion de personnes traitées par des anticorps monoclonaux pour une variété de maladies ont fait une grave réaction allergique connue sous le nom d'anaphylaxie. Dans cette étude, une personne a éprouvé d'intenses douleurs à la poitrine peu de temps après son injection d'Evusheld. Dans un premier temps, l'équipe de recherche a soupçonné l'anaphylaxie, mais une investigation et l'évolution subséquente de son état ont permis de croire que la douleur thoracique était une manifestation d'une maladie cardiovasculaire.

Un total de huit personnes sont décédées, comme suit :

Personnes recevant Evusheld

- deux personnes sont décédées de complications pulmonaires liées à la COVID-19
- deux personnes sont décédées de surdoses de drogues
- une personne est décédée d'une crise cardiaque
- une personne est décédée d'une insuffisance rénale

Personnes recevant le placebo

- deux personnes sont décédées de surdoses de drogues

Après investigation, on a déterminé qu'aucun des décès n'était attribuable aux anticorps ou au placebo.

Efficacité

La distribution des sujets de l'étude ayant été infectés par le SARS-CoV-2, comme confirmé par test d'amplification en chaîne par polymérase (PCR), et qui ont subséquemment été atteints de la COVID-19, était comme suit :

- Evusheld : 0,2 %
- placebo : 1 %

Une analyse statistique a révélé une réduction relative de 77 % du risque de présenter la COVID-19 chez les personnes traitées par Evusheld. Cette différence est significative du point de vue statistique, c'est-à-dire non attribuable au seul hasard.

L'effet protecteur d'Evusheld était semblable chez plusieurs sous-groupes de participant-e-s, sans égard au sexe, à l'âge, à l'origine ethnoraciale, etc.

Taux d'anticorps

Après avoir été injectés par un médicament ou un anticorps, les muscles ont tendance à libérer lentement ces produits dans la circulation. Dans l'étude Provent, les taux d'anticorps ont atteint leur plus haute concentration un mois après l'injection, puis ont diminué graduellement pendant les cinq mois suivants.

À retenir

Les résultats de l'étude Provent laissent croire qu'Evusheld peut réduire significativement le risque de COVID-19. Il reste tout de même des facteurs à considérer à propos du déploiement de ce traitement. Nous en parlons dans la prochaine section.

RÉFÉRENCE :

Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S *et al.* Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for prevention of COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jun 9; 386(23):2188-2200.

B. Evusheld : facteurs à considérer

Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, une association de deux anticorps conçus pour s'attaquer au SARS-CoV-2, vendue sous le nom de marque Evusheld, a été approuvée au Canada et aux États-Unis. Lors d'un essai clinique d'envergure nommé Provent, Evusheld a réduit significativement le risque de contracter la COVID-19 chez des personnes non vaccinées. La question se pose alors : de quelle manière Evusheld devrait-il être déployé? Pour répondre à cette question, il vaudra la peine de prendre en considération les facteurs suivants.

Immunosuppression

Le principal essai clinique à tester Evusheld a porté sur des personnes susceptibles de connaître une faible réponse immunologique à l'infection au SARS-CoV-2 ou aux vaccins conçus pour combattre celle-ci. Selon la compagnie AstraZeneca, fabricant d'Evusheld, il est probable que de telles personnes appartiennent aux populations suivantes ou qu'elles présentent les facteurs de risque indiqués ci-dessous :

- personnes âgées de 60 ans ou plus
- personnes obèses
- immunosuppression (nous reviendrons sur ce point plus loin)
- antécédents de réactions indésirables aux vaccins (en général)
- insuffisance cardiaque congestive
- maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

- insuffisance rénale chronique
- insuffisance hépatique chronique

Au Canada, Evusheld est conçu pour l'usage chez des adultes et des adolescent-e-s (12 ans et plus). Pour maximiser l'efficacité d'Evusheld quant à la réduction du risque d'infection par le SARS-CoV-2 et à la prévention de la COVID-19, la monographie de produit stipule que les utilisateurs et utilisatrices potentiel-le-s ne devraient pas avoir été exposé-e-s récemment à des personnes infectées par le virus. Selon AstraZeneca, les candidat-e-s à ce traitement devraient satisfaire les critères suivants :

- être « immunovulnérables et peu susceptibles d'avoir une réponse immunitaire satisfaisante à la vaccination contre la COVID-19 »
- être quelqu'un « chez qui la vaccination contre la COVID-19 n'est pas recommandée »

En pratique, les médecins vont probablement restreindre l'usage d'Evusheld aux personnes immunodéprimées. Il s'agit généralement de personnes qui prennent des médicaments pour affaiblir leur système immunitaire, telles les suivantes :

- personnes ayant reçu une greffe d'organe
- certaines personnes recevant des traitements contre la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et la colite, les cas graves de psoriasis et d'autres maladies inflammatoires

VIH

Evusheld n'a pas été testé chez des personnes vivant avec le VIH. Il n'empêche que, selon des recherches menées au Canada et dans d'autres pays à revenu élevé dotés de systèmes de santé universels, les personnes qui suivent un traitement puissant contre le VIH (TAR) et qui ont une charge virale indétectable et un compte de CD4+ au moins modestement élevé connaissent généralement une bonne réponse aux vaccins anti-COVID-19. De telles personnes ne semblent pas courir de risques élevés de complications graves, d'hospitalisation ou de décès associés à la COVID-19.

Effets secondaires possibles

On a constaté un très faible déséquilibre entre les effets indésirables d'ordre cardiovasculaire survenus durant l'étude Provent, que voici :

- Evusheld : 0,7 % (23 personnes)
- placebo : 0,3 % (5 personnes)

Rappelons que deux fois plus de personnes ont reçu Evusheld que le placebo durant cette étude.

Les manifestations cardiovasculaires qui se sont produites durant l'étude incluaient les suivantes :

- rythmes cardiaques anormaux
- crise cardiaque
- douleur cardiaque
- coronaropathie (comme ce problème évolue sur de nombreuses années, il est extrêmement improbable que l'exposition à Evusheld l'ait causé)

L'équipe de recherche a également constaté un nombre légèrement plus élevé de problèmes neurologiques chez les personnes recevant Evusheld, dont certains semblaient liés à des maladies cardiovasculaires (comme un AVC). Dans l'ensemble, moins de 1 % des personnes traitées par Evusheld ont éprouvé de tels problèmes.

Tous les participant-e-s à cette étude qui ont éprouvé des effets indésirables d'ordre cardiovasculaire ou neurovasculaire avaient soit des antécédents soit des facteurs de risque associés à de telles manifestations lors de leur admission à l'étude.

Evusheld a également été testé dans le cadre d'une autre étude appelée Storm Chaser dont les résultats n'ont pas encore été publiés. Personne n'a présenté d'effet indésirable d'ordre cardiovasculaire durant cette étude. Notons cependant que les participant-e-s à Storm Chaser étaient plus jeunes que ceux et celles de l'étude Provent, et tendaient à présenter moins de facteurs de risque cardiovasculaires.

Camille Kotton, M.D., de la faculté de médecine de l'Université Harvard, a commenté ainsi les résultats de l'étude Provent : « Dans l'ensemble, le bienfait d'une protection additionnelle pour les patient-e-s immunodéprimé-e-s semble l'emporter sur le risque éventuel d'événements cardiaques ».

Les médecins pourraient trouver utile de peser les risques et les bienfaits éventuels d'Evusheld au cas par cas pour leurs patient-e-s présentant des facteurs de risques cardiovasculaires.

Le problème des variants

Le SARS-CoV-2 continue d'infecter de nombreuses personnes et de produire de nouveaux variants. Ceux-ci présentent des modifications (mutations) dans leur constitution génétique, ainsi que de subtils changements dans la structure du virus. L'ensemble de ces modifications peut aider certains variants à éluder plus aisément les anticorps et d'autres mesures prises par le système immunitaire pour contenir le virus. Elles peuvent également aider le virus à éluder les anticorps monoclonaux utilisés pour prévenir la COVID-19.

À la fin février 2022, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a recommandé que la dose d'Evusheld soit doublée dans des cas où on tentait de prévenir l'infection par les variants BA.1 et BA.1.1 du SARS-CoV-2, lesquels font partie de la famille Omicron.

Le variant Omicron a engendré plusieurs autres sous-variants, tels les BA.2, 3, 4 et 5 (et d'autres encore). Dans les mois à venir, de nouveaux sous-variants ou des variants jamais vus encore pourraient voir le jour et commencer à se propager.

Des scientifiques de l'Institut Pasteur de Paris et d'autres centres de recherche français ont évalué des anticorps dans des échantillons de sang prélevés auprès de personnes traitées par Evusheld et d'autres produits. Les équipes ont extrait des anticorps des échantillons de sang et les ont testés contre divers variants du SARS-CoV-2.

Les équipes françaises ont constaté que les anticorps d'Evusheld dans ces échantillons de sang étaient capables de s'attaquer au variant BA.1 chez 19 personnes sur 29 et au variant BA.2 chez 29 personnes sur 29.

Les participant-e-s en question avaient reçu au moins trois doses d'un vaccin à ARNm (habituellement celui de Pfizer-BioNTech). Toutes ces personnes avaient reçu une greffe d'organe ou avaient une maladie auto-immune (trouble qui survient lorsque le système immunitaire s'attaque à des parties de son propre corps). Pour cette raison, elles prenaient toutes des médicaments

conçus pour affaiblir partiellement leur système immunitaire.

Sur 29 personnes traitées par Evusheld, quatre ont présenté la COVID-19. Dans trois cas, l'infection était attribuable au variant Omicron, et les symptômes étaient légers. Ces cas se sont produits de 15 à 21 jours après les injections d'Evusheld.

Une quatrième personne a contracté le sous-variant BA.1 et a présenté de graves symptômes de la COVID-19 trois semaines après avoir reçu Evusheld. Cette personne a été hospitalisée.

L'équipe de recherche n'a pas précisé les conditions dans lesquelles les participant-e-s ont contracté l'infection, et comme cette étude n'était pas un essai clinique randomisé, il faut interpréter les résultats avec prudence. Il n'empêche que le rapport de l'Institut Pasteur permet de croire que 25 personnes sur 29 ont vu leur risque de contracter la COVID-19 diminuer grâce à Evusheld.

Prolonger l'effet potentiel d'Evusheld

Dans l'étude Provent, Evusheld a été utilisé à titre de prophylaxie pré-exposition (PrEP) contre le SARS-CoV-2. À en croire les résultats provisoires d'une autre étude appelée Tackle, en doublant la dose d'Evusheld pour passer de 300 mg à 600 mg, il serait possible de réduire le risque de progression vers le stade grave de la maladie chez les personnes traitées tôt dans le cours de l'infection au SARS-CoV-2. Il se pourrait donc qu'AstraZeneca décide de demander l'approbation des agences de réglementation pour utiliser Evusheld de cette manière.

À l'avenir

L'étude menée à l'Institut Pasteur sert à souligner la complexité de la pandémie actuelle. Les scientifiques peuvent mettre au point des vaccins, des médicaments et des anticorps monoclonaux contre le SARS-CoV-2, et ceux-ci sont efficaces dans une certaine mesure pour prévenir les complications graves de la COVID-19 ou la mort. Cependant, à mesure que le virus continuera de muter, il est probable qu'un large éventail d'interventions de deuxième génération — de meilleurs médicaments, vaccins et anticorps monoclonaux — seront nécessaires.

RÉFÉRENCES :

1. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S *et al.* Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for prevention of COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jun 9; 386(23):2188-2200.
2. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S *et al.* Efficacy of antiviral agents against the SARS-CoV-2 Omicron subvariant BA.2. *New England Journal of Medicine*. 2022 Apr 14;386(15):1475-1477.
3. Bruel T, Hadjadj J, Maes P *et al.* Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nature Medicine*. 2022; *sous presse*.
4. Kotton CN. Belt and Suspenders: Vaccines and tixagevimab/cilgavimab for prevention of COVID-19 in immunocompromised patients. *Annals of Internal Medicine*. 2022; *sous presse*.
5. Loo YM, McTamney PM, Arends RH *et al.* The SARS-CoV-2 monoclonal antibody combination, AZD7442, is protective in nonhuman primates and has an extended half-life in humans. *Science Translational Medicine*. 2022 Mar 9;14(635):eabl8124.

C. Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir) : renseignements essentiels

Paxlovid est le nom de marque que porte l'association des deux médicaments suivants :

- nirmatrelvir (anciennement PF-07321332)
- ritonavir

Paxlovid est conçu pour le traitement des cas légers à modérés de COVID-19 chez des adultes porteur-euse-s du SARS-CoV-2 qui courent le risque d'éprouver de graves symptômes de cette infection.

Le nirmatrelvir est un médicament antiviral conçu pour s'attaquer au SARS-CoV-2. Ce médicament perturbe l'activité d'une enzyme virale appelée protéase principale. En affaiblissant l'activité de cette dernière, le nirmatrelvir réduit la production de nouvelles copies du SARS-CoV-2.

Aux fins de ce traitement, chaque dose de nirmatrelvir est accompagnée d'une faible dose du médicament ritonavir. Celle-ci a pour objectif de ralentir la dégradation du nirmatrelvir dans le corps. Le ritonavir ne possède aucune activité antivirale contre le SARS-CoV-2.

Pfizer, fabricant de Paxlovid, recommande la posologie suivante pour ce dernier :

- nirmatrelvir à raison de 300 mg (deux comprimés de 150 mg)
- ritonavir à raison de 100 mg (un comprimé de 100 mg)

On prend ce traitement à raison de trois comprimés (voir ci-dessus) deux fois par jour pendant cinq jours consécutifs.

Paxlovid n'est pas approuvé pour les usages suivants :

- traitement des personnes hospitalisées pour la COVID-19
- prophylaxie pré-exposition ou PrEP (il s'agirait de prendre Paxlovid avant une exposition éventuelle au SARS-CoV-2)
- traitement d'une durée de plus de cinq jours consécutifs

Selon Pfizer, de nombreux facteurs peuvent accroître le risque que les personnes infectées par le SARS-CoV-2 éprouvent de graves symptômes de la COVID-19, dont les suivants :

- âge de 60 ans ou plus
- surpoids ou obésité
- tabagisme
- insuffisance rénale chronique
- diabète
- maladie affaiblissant le système immunitaire
- prise de médicaments affaiblissant le système immunitaire
- maladie cardiovasculaire
- insuffisance pulmonaire chronique
- cancer
- drépanocytose
- paralysie cérébrale et trisomie 21

Lésions ou dysfonction rénales

On a recours aux mesures du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) pour évaluer la santé des reins. Pour les personnes présentant une dysfonction ou des lésions rénales modérées, soit un DFGe de 31 ml/min ou situé entre 31 et moins de 60 ml/min, Pfizer recommande de réduire comme suit la dose de Paxlovid :

- nirmatrelvir à 150 mg (un comprimé)
- ritonavir à 100 mg (un comprimé)

On doit prendre ces deux comprimés toutes les 12 heures pendant cinq jours consécutifs.

Pfizer déconseille l'usage de Paxlovid chez les personnes ayant un DFGe inférieur à 30 ml/min.

Santé du foie

Selon Pfizer, aucun ajustement de la dose de Paxlovid n'est nécessaire aux personnes présentant une atteinte hépatique de l'ordre suivant :

- insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A)
- insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B)

Il n'existe pas de données d'innocuité se rapportant à l'usage de Paxlovid chez des personnes présentant une insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh C).

Interactions médicamenteuses

Les médicaments nirmatrelvir et ritonavir interfèrent avec des enzymes du foie qui les dégradent. Ces enzymes incluent les suivantes : CYP3A, CYP3A4 et CYP2D6. Les enzymes CYP3A et CYP3A4 agissent également sur de nombreux autres médicaments. Par conséquent, il peut arriver que le ritonavir, et dans une moindre mesure le nirmatrelvir, fassent augmenter ou diminuer les concentrations d'autres médicaments dans le corps, ou vice versa. Les interactions de ce genre sont susceptibles d'exercer les effets suivants :

- aggraver des effets secondaires déjà présents (causés par d'autres médicaments)
- causer de nouveaux effets secondaires
- réduire l'efficacité d'autres médicaments
- réduire l'efficacité de Paxlovid

Compte tenu des risques associés aux interactions médicamenteuses, il est toujours important d'aviser votre pharmacien·ne de tous les médicaments que vous prenez, qu'ils soient sur ordonnance ou en vente libre, avant de commencer à prendre Paxlovid. Il faut aussi l'aviser de tous les suppléments et remèdes à base de plantes médicinales que vous utilisez. Votre pharmacien·ne peut vous conseiller sur les interactions médicamenteuses potentielles et les moyens de les éviter ou de les minimiser.

Effets secondaires courants

Lors des essais cliniques de Paxlovid, on a signalé les effets secondaires courants suivants :

- altération du sens du goût
- diarrhée

Notons que cet article ne fait que résumer quelques données se rapportant à Paxlovid. Votre pharmacien·ne pourra vous renseigner davantage.

RÉFÉRENCES :

1. Lamb YN. Nirmatrelvir plus ritonavir: First approval. *Drugs*. 2022 Apr;82(5):585-591.
2. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A *et al.* Oral nirmatrelvir for high-risk, non-hospitalized adults with COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2022 Apr 14; 386(15):1397-1408.

D. Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir) pour le traitement précoce de la COVID-19

Paxlovid est le nom de marque d'une association de deux médicaments (nirmatrelvir + ritonavir). Le nirmatrelvir est un antiviral qui réduit la production de nouvelles copies du SARS-CoV-2, le virus responsable de la COVID-19. Le ritonavir est utilisé pour ralentir la dégradation du nirmatrelvir dans l'organisme.

Le nirmatrelvir a été conçu pour contrecarrer l'activité d'une enzyme utilisée par le SARS-CoV-2 portant le nom de protéase principale.

Lors d'un essai clinique nommé Epic-HR, une équipe de recherche a réparti au hasard 2246 personnes qui avaient récemment contracté le SARS-CoV-2 afin qu'elles reçoivent une des interventions suivantes toutes les 12 heures pendant cinq jours consécutifs :

- nirmatrelvir à raison de 300 mg + ritonavir à raison de 100 mg
- placebo

Au début de l'étude, les participant·e·s présentaient depuis récemment des symptômes de la COVID-19, mais personne n'était hospitalisé. L'équipe se doutait toutefois que les risques d'hospitalisation et de décès associés à la COVID-19 étaient plus élevés

chez ces participant·e·s. Notons de plus qu'aucune vaccination contre le SARS-CoV-2 n'avait eu lieu.

Vingt-huit jours après l'admission à l'étude, les risques de complications graves, d'hospitalisation et de décès étaient 6 % moins élevés chez les personnes recevant Paxlovid que chez les personnes recevant le placebo. Une analyse statistique a révélé que l'usage de Paxlovid a donné lieu à une réduction de 89 % des risques de complications graves, d'hospitalisation et de décès liés à la COVID-19.

Neuf personnes sont décédées durant l'étude. Toutes ces personnes appartenaient au groupe placebo.

Détails de l'étude

Voici le profil moyen des 2246 personnes inscrites à cette étude :

- 51 % d'hommes, 49 % de femmes
- âge : 46 ans
- principaux groupes ethnoraciaux : Blanc·he·s : 72 %; Asiatiques – 14 %; Autochtones – 9 %; Noir·e·s – 5 %

La majorité des personnes ont éprouvé des symptômes caractéristiques de la COVID-19 pendant trois jours ou moins. Un test de dépistage a révélé la présence du SARS-CoV-2 chez chacune d'entre elles.

L'inscription des participant·e·s a eu lieu entre le 16 juillet et le 9 décembre 2021 dans 343 cliniques situées un peu partout dans le monde.

Au début de l'étude, les facteurs sous-jacents les plus courants qui faisaient augmenter le risque d'aggravation de la COVID-19 étaient les suivants :

- indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25 kg/m² : 81 %
- tabagisme : 39 %
- hypertension : 33 %

Dans l'ensemble, 61 % des participant·e·s présentaient deux ou trois de ces caractéristiques.

Résultats : efficacité

Selon l'équipe de recherche, des hospitalisations et/ou des décès se sont produits dans les proportions suivantes :

- Paxlovid : 0,72 % (5 personnes hospitalisées, aucun décès)
- placebo : 6,45 % (35 personnes hospitalisées, 9 décès)

Cette différence est significative du point de vue statistique, c'est-à-dire non attribuable au seul hasard. Une analyse poussée a révélé que Paxlovid a réduit la probabilité d'évènements sérieux (hospitalisation et décès) de 89 %, comparativement au placebo.

Paxlovid a procuré des bienfaits significatifs indépendamment des facteurs suivants :

- âge, IMC, sexe, groupe ethnoracial, maladies sous-jacentes, quantité de SARS-CoV-2 produite (charge virale)

Paxlovid a réduit la production moyenne de SARS-CoV-2 par un facteur de 10.

Innocuité

Dans l'ensemble, les participant-e-s ont signalé des manifestations indésirables dans des proportions semblables, soit 23 % chez les personnes sous Paxlovid et 24 % chez les membres du groupe placebo. Rappelons que le terme *manifestations indésirables* désigne toute manifestation malheureuse qui survient pendant un essai clinique. Il peut s'agir d'effets secondaires des médicaments, de problèmes liés au processus pathologique sous-jacent ou d'évènements n'ayant rien à voir avec les médicaments à l'étude (tels des accidents).

En général, les personnes traitées par Paxlovid ont signalé moins de manifestations indésirables graves ou potentiellement mortelles (4 %) que les personnes recevant le placebo (8 %). Cette différence est attribuable au fait que les personnes sous placebo étaient plus nombreuses à présenter des manifestations indésirables liées à la COVID-19, telle la pneumonie.

La plupart des personnes sous Paxlovid ont signalé ou éprouvé certains effets secondaires, comme suit :

Altération du sens du goût

- Paxlovid : 6 %
- placebo – 0,3 %

Diarrhée

- Paxlovid : 3 %
- placebo : 2 %

Vomissements

- Paxlovid : 1 %
- placebo – 0,8 %

Selon l'équipe de recherche, ces effets secondaires étaient majoritairement légers ou modérés et se sont résorbés après la fin du traitement.

Prise en charge des interactions médicamenteuses potentielles

De nombreuses personnes qui courent le risque d'éprouver de graves symptômes de la COVID-19 prennent déjà des médicaments pour traiter des maladies sous-jacentes (hypertension, cholestérol élevé, etc.). Paxlovid contient les médicaments nirmatrelvir et ritonavir, lesquels peuvent perturber la façon dont l'organisme dégrade les autres médicaments. On appelle ce genre d'effet exercé par un médicament sur un autre une interaction médicamenteuse. Le ritonavir est reconnu pour son potentiel de causer des interactions. Consciente de la possibilité d'interactions, l'équipe de recherche a suggéré les démarches suivantes aux professionnel-le-s de la santé préoccupé-e-s par ce problème, pourvu qu'elles soient cliniquement appropriées :

- réduire la dose des autres médicaments
- utiliser un médicament différent pour traiter une maladie sous-jacente
- accroître la surveillance des effets secondaires éventuels
- faire mesurer en laboratoire les concentrations sanguines des médicaments utilisés par les personnes recevant Paxlovid
- discontinuer temporairement l'usage du médicament utilisé contre la maladie sous-jacente

RÉFÉRENCE :

Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A *et al.* Oral nirmatrelvir for high-risk, non-hospitalized adults with COVID-19. *New England Journal of Medicine.* 2022 Apr 14; 386(15):1397-1408.

E. Paxlovid : les CDC diffusent un avis sur la possibilité de récurrence de la COVID-19

Aux États-Unis, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont diffusé à l'intention des professionnel-le-s de la santé un avis au sujet de Paxlovid. Selon les CDC, depuis l'approbation de ce traitement, des rapports faisant état d'une récurrence de la COVID-19 chez certaines personnes utilisant Paxlovid ont vu le jour.

Dans son avis, les CDC se voulaient d'abord rassurants :

«On continue de recommander Paxlovid pour le traitement précoce de la COVID-19 légère ou modérée chez des personnes présentant un risque élevé de progression de la maladie. Le traitement par Paxlovid aide à prévenir les hospitalisations et les décès attribuables à la COVID-19».

Les CDC ont fait ensuite la déclaration suivante à propos d'une récurrence possible chez certaines personnes utilisant Paxlovid :

«Selon les rapports, la récurrence de la COVID-19 se produit entre la deuxième et la huitième journées suivant le rétablissement initial et se caractérise par la récurrence de symptômes de la COVID-19 ou par un nouveau test viral positif arrivant à la suite d'un résultat négatif. Un bref retour des symptômes pourrait faire partie de l'évolution naturelle de l'infection au SARS-CoV-2 (virus responsable de la COVID-19) chez certaines personnes, indépendamment du traitement par Paxlovid et sans égard au statut par rapport à la vaccination. Les données limitées provenant actuellement des rapports de cas laissent croire que les personnes traitées par Paxlovid qui éprouvent une récurrence de la COVID-19 présentent une maladie légère; aucun rapport n'a fait état d'une maladie grave. À l'heure actuelle, rien ne laisse croire qu'un traitement additionnel par Paxlovid ou

d'autres traitements contre le SARS-CoV-2 est nécessaire si un cas de récurrence de la COVID-19 est soupçonné».

Les CDC ont adressé les conseils suivants aux professionnel-le-s de la santé dont des patient-e-s connaissent une récurrence de la COVID-19 à la suite d'un traitement par Paxlovid :

- À l'heure actuelle, rien n'indique qu'un traitement additionnel est nécessaire en cas de récurrence de la COVID-19. À en croire les données disponibles en ce moment, la surveillance des patient-e-s demeure la stratégie de prise en charge la plus appropriée pour les patient-e-s présentant une récurrence de symptômes après avoir terminé un traitement par Paxlovid.
- Conseiller aux personnes éprouvant une récurrence de la COVID-19 de suivre les directives des CDC en matière d'isolement et de prendre des précautions pour prévenir la transmission. Les patient-e-s devraient s'isoler à nouveau pendant au moins cinq jours. Comme le stipulent les directives des CDC, les patient-e-s peuvent mettre fin à leur isolement après cinq journées complètes si toute fièvre s'est résorbée depuis 24 heures (sans le recours à des médicaments pour réduire la fièvre) et que les symptômes s'atténuent. Les patient-e-s devraient porter un masque pendant 10 jours à partir du moment où les symptômes réapparaissent.
- Envisager une évaluation clinique des patient-e-s éprouvant une récurrence de la COVID-19 et des symptômes qui persistent ou s'aggravent.

RÉFÉRENCES :

1. CDC. COVID-19 Rebound after Paxlovid Treatment. *CDC Health Advisory.* 24 May 2022. Disponible à l'adresse : <https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00467.asp>
 2. Rubin R. From positive to negative to positive again – The mystery of why COVID-19 rebounds in some patients who take Paxlovid. *JAMA.* 2022; *sous presse.*
-

II VIH

A. Reprise de la mise au point du lénacapavir

Le lénacapavir est un médicament expérimental que l'on met au point pour les usages suivants, entre autres possibilités :

- traitement d'association pour les personnes porteuses d'un VIH multirésistant (qui résiste à plusieurs médicaments différents)
- réduction du risque de contracter le VIH

À propos du lénacapavir

Le lénacapavir est différent de tous les autres médicaments approuvés pour le traitement du VIH. Il appartient à une nouvelle classe de médicaments appelés inhibiteurs de la capsid. Les médicaments de cette classe ont pour cible les protéines de capsid.

Voici une description du rôle que jouent les protéines de capsid dans l'infection au VIH :

Lorsque le VIH entre dans une cellule, la protéine de capsid lui sert de coquille afin de protéger son matériel génétique contre les détecteurs de virus et le système de défense de la cellule. La capsid facilite également le transport du matériel génétique du virus vers le centre de contrôle de la cellule, c'est-à-dire son noyau. À mesure qu'elle s'approche du noyau, la capsid libère le matériel génétique du VIH afin qu'il puisse s'insérer dans le matériel génétique de la cellule. D'ordinaire, une fois cette insertion accomplie, le VIH s'empare du contrôle de la cellule et oblige celle-ci à devenir une mini-usine à virus. La cellule infectée produit ensuite de nouvelles copies du VIH.

Si la protéine de capsid est absente ou défectueuse, le VIH est incapable d'infecter une cellule cible.

Lénacapavir

Le lénacapavir (anciennement GS-6207) est le premier inhibiteur de la capsid mis au point pour combattre le VIH. Il en est actuellement aux essais cliniques de phase III, où il fait partie d'un traitement expérimental destiné aux personnes porteuses de souches multirésistantes du VIH. Il est

également à l'étude dans d'autres essais cliniques à titre de traitement préventif contre le VIH.

Le lénacapavir est offert en deux formulations : un comprimé et un liquide. Les personnes qui commencent le traitement reçoivent en premier le comprimé. Cela permet d'établir des concentrations élevées de lénacapavir dans le sang. Après deux semaines, les gens peuvent décider s'ils veulent continuer à prendre le lénacapavir oral ou s'ils veulent passer à la version liquide, laquelle est injectée sous la peau (injection sous-cutanée). Si la poursuite du traitement oral est choisie, les patient-e-s peuvent réduire la fréquence des prises à une fois par semaine parce que le médicament aura atteint une concentration élevée. En ce qui concerne la formulation liquide, une fois l'injection faite, le lénacapavir est libéré graduellement dans la circulation. Notons aussi que le lénacapavir a été conçu pour se dégrader lentement. Grâce à ces deux propriétés, soit la libération graduelle à partir du tissu sous-cutané et la lente dégradation, il suffit d'injecter le lénacapavir une fois tous les six mois seulement.

Arrêt temporaire

En décembre 2021, on a mis fin à des essais de lénacapavir injectable à cause d'un problème se rapportant aux fioles de verre utilisées pour contenir le liquide. Il semble que, dans certains cas, de minuscules particules de verre soient entrées dans la solution de lénacapavir.

La compagnie Gilead a enquêté sur le problème et modifié la fabrication des fioles. La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a autorisé depuis la reprise des essais cliniques du lénacapavir injectable.

RÉFÉRENCES :

1. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ *et al.* Capsid inhibition with lenacapavir in multidrug-resistant HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine.* 2022 May 12; 386(19):1793-1803.
2. Marrazzo J. Lenacapavir for HIV-1 – Potential promise of a long-acting antiretroviral drug. *New England Journal of Medicine.* 2022 May 12;386(19):1848-1849.
3. Gilead Sciences. FDA Lifts Clinical Hold on Investigational Lenacapavir for the Treatment and Prevention of HIV. *Communiqué de presse.* 16 mai 2022.

B. Le lénacavir et le VIH multirésistant

Le lénacavir est un médicament expérimental qui fait actuellement l'objet d'essais cliniques auprès de diverses populations, dont les suivantes :

- personnes séropositives dont le VIH est partiellement ou intégralement résistant à d'autres traitements
- personnes séronégatives qui s'en servent pour réduire leur risque de contracter le VIH

Le lénacavir appartient à une nouvelle classe de médicaments contre le VIH appelés inhibiteurs de la capsid. Aux fins des essais cliniques, le lénacavir est offert sous forme de comprimés oraux ou sous forme d'un liquide injectable sous la peau (injection sous-cutanée). Lorsqu'une personne commence à utiliser le lénacavir, elle en prend d'abord plusieurs doses orales pour une période de deux semaines. Après cette période, elle peut choisir d'utiliser la formulation liquide. Comme le lénacavir est conçu pour se dégrader lentement, les injections sont nécessaires aux six mois seulement.

Options de traitement limitées

Des équipes de recherche des États-Unis et d'autres pays ont mené une étude contrôlée contre placebo de courte durée sur le lénacavir auprès de 36 personnes dont le traitement anti-VIH en cours était en train d'échouer. Après 14 jours, les personnes qui prenaient le placebo et leur traitement non efficace ont remplacé ceux-ci par le lénacavir et un schéma thérapeutique optimisé de base. (Ce dernier a été ajusté en fonction des résultats de tests de résistance du VIH afin d'en maximiser l'activité antivirale.) À la fin de la période initiale de 14 jours, les participant-e-s ont remplacé les comprimés de lénacavir par le liquide injectable. Les autres participant-e-s qui, au début de l'étude, prenaient le lénacavir oral avec leur traitement non efficace ont également remplacé ces derniers par le lénacavir injectable et un schéma thérapeutique optimisé de base après 14 jours.

L'équipe de recherche a recruté subséquemment 36 autres personnes dont le traitement anti-VIH échouait et leur a prescrit un traitement associant le lénacavir oral et un schéma thérapeutique optimisé de base pendant deux semaines. Après

cette période, le lénacavir oral a été remplacé par la version injectable du médicament.

Le suivi a duré un an.

Dans le volet contrôlé de l'étude, c'est-à-dire la partie où le placebo était utilisé, la charge virale en VIH a chuté des deux tiers ou plus (demi-log) chez 88 % des personnes sous lénacavir et chez 17 % des personnes sous placebo.

Après six mois, environ 82 % des 72 participant-e-s avaient une charge virale supprimée (moins de 50 copies/ml) et un compte de CD4+ enrichi de 75 à 104 cellules/mm³.

Durant les six premiers mois, les effets secondaires étaient généralement légers ou modérés puis se résorbaient.

Nous présentons les résultats obtenus après un an plus loin dans cette section.

Détails de l'étude

L'équipe de recherche a recruté 72 participant-e-s, principalement aux États-Unis, mais également en Europe et en Asie. Leur profil moyen au début de l'étude était le suivant :

- âge : 52 ans (de 23 à 78 ans)
- 75 % d'hommes, 25 % de femmes
- principaux groupes ethnoraciaux : Blanc-he-s – 41 %; Noir-e-s – 38 %; Asiatiques – 21 %
- charge virale : 15 000 copies/ml; 14 personnes avaient une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml
- compte de CD4+ : 150 cellules/mm³; 16 personnes avaient un compte de CD4+ inférieur au seuil des 50 cellules/mm³, ce qui révèle une grave immunodéficience

Les quatre classes de médicaments couramment utilisées dans les schémas thérapeutiques de base étaient les suivantes :

- inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- inhibiteurs de la protéase
- inhibiteurs de l'intégrase

Le VIH des participant·e·s avait acquis une résistance à deux médicaments ou davantage de chaque classe dans les proportions suivantes :

- INTI : 99 %
- INNTI : 97 %
- inhibiteurs de la protéase : 81 %
- inhibiteurs de l'intégrase : 69 %

Chez 33 personnes (46 %), le VIH était résistant à au moins deux médicaments de chacune des quatre classes. En effet, selon l'équipe de recherche, «un grand nombre de [participant·e·s] avaient épuisé la classe des inhibiteurs de l'intégrase (54 %) et celle des inhibiteurs de la protéase (42 %)».

Les posologies suivantes ont été utilisées pour le lénacavir dans cet essai clinique :

- jour 1 : 600 mg par voie orale (deux comprimés de 300 mg)
- jour 2 : 600 mg par voie orale
- jour 8 : 300 mg par voie orale
- jour 15 : deux injections sous-cutanées de 1,5 ml de la formulation liquide dans l'abdomen, pour une dose totale injectée de 927 mg

Résultats : les six premiers mois

Six mois après leur admission à l'étude, que les participant·e·s aient commencé immédiatement à prendre le lénacavir ou le placebo, les proportions ayant une charge virale supprimée étaient semblables, soit 82 % à peu près. De plus, après six mois, les comptes de CD4+ avaient augmenté d'au moins 75 cellules/mm³.

Accent sur la résistance au lénacavir

Des échantillons de sang de 19 participant·e·s ont été analysés subséquemment pour détecter la présence de souches du VIH ayant acquis une résistance au lénacavir. L'équipe a procédé ainsi parce que la suppression virale n'avait pas été atteinte ou maintenue chez tout le monde et, comme le lénacavir était un nouveau médicament, elle voulait éclairer le rôle qu'il aurait joué à cet égard. Chez ces 19 personnes, le VIH avait acquis une résistance partielle au lénacavir chez huit d'entre elles. Malgré ce résultat, quatre de ces huit personnes ont réussi à supprimer de nouveau leur charge virale en continuant d'utiliser le lénacavir.

Chez les quatre autres personnes (sur les huit ayant acquis une résistance partielle au lénacavir), deux sont restées dans l'étude avec une charge virale détectable. Une personne est décédée à la 10^e semaine de l'étude (voir l'explication plus loin) et l'autre personne a quitté l'étude à la quatrième semaine.

Chez les huit participant·e·s dont le VIH était partiellement résistant au lénacavir, l'équipe de recherche a constaté que ce médicament était présent dans une concentration acceptable. Ce résultat laisse croire que les tissus sous-cutanés libéraient les quantités escomptées du lénacavir dans le sang.

Selon l'équipe de recherche, quatre de ces huit personnes «faisaient preuve d'une mauvaise observance thérapeutique par rapport à leur schéma thérapeutique de base». Cela explique sans doute pourquoi leur charge virale est devenue détectable durant l'étude.

Parmi les 11 autres participant·e·s dont les échantillons de sang ont été analysés, dont aucune n'avait acquis de résistance au lénacavir, sept ont réussi à obtenir à nouveau la suppression de leur charge virale en continuant de participer à l'étude (et de prendre le lénacavir).

Innocuité

Il importe de souligner que les personnes ayant un compte de CD4+ relativement faible et une charge virale détectable, c'est-à-dire la majorité des participant·e·s lors de leur admission à cette étude, ont tendance à présenter une immunodéficience, ainsi que des taux élevés d'inflammation et d'exposition aux protéines du VIH dans le sang. Par conséquent, ces personnes sont plus susceptibles d'éprouver des effets secondaires des médicaments et de souffrir de fatigue, d'infections légères ou graves et, dans certains cas, de cancer.

Les participant·e·s ont éprouvé les effets indésirables généraux suivants au cours de l'étude, entre autres :

- nausées : 13 %
- constipation : 11 %
- diarrhée : 11 %

Une investigation a laissé croire que ces symptômes n'étaient pas liés au lénacavir et qu'ils étaient légers pour la plupart.

Notons que la personne qui est décédée (voir plus haut) a commencé l'étude dans un état d'immunodéficience extrême, comme l'attestait son compte de CD4+ d'à peine 7 cellules/mm³. Il est probable que cette personne était faible physiquement. Elle avait déjà eu un lymphome non hodgkinien et est décédée des suites d'un cancer non spécifié à la 10^e semaine de l'étude.

Réactions aux sites d'injection

Comme il arrive d'ordinaire avec les traitements injectables, la majorité des participant-e-s (63 %) ont éprouvé quelques effets secondaires aux sites des injections, dont les suivants :

- douleur : 31 %
- enflure : 31 %
- rougeur : 25 %
- formation d'un nodule : 24 %

La plupart de ces réactions étaient légères et se sont résorbées après quelques jours.

Une personne a quitté l'étude à cause d'un nodule qui s'est formé 10 semaines après sa deuxième injection de lénacavir.

Résultats anormaux à des tests en laboratoire

Chez 28 % des participant-e-s, des analyses de laboratoire d'échantillons de sang ou d'urine ont révélé des anomalies inquiétantes. Cependant, les mesures particulièrement anormales de la santé rénale ont été temporaires et, dans la plupart des cas, se sont normalisées rapidement sans nécessiter d'autres interventions.

Chez certaines personnes, on a détecté un taux élevé de sucre dans le sang et l'urine. Ce problème était habituellement temporaire ou lié à la présence d'un diabète préexistant.

Résultats : un an plus tard

L'équipe de recherche a publié quelques résultats se rapportant à 35 personnes un an après le début de l'étude. Au commencement de celle-ci, ces personnes avaient été réparties au hasard pour recevoir le placebo ou le lénacavir comme traitement d'appoint pendant 14 jours. L'équipe

a fourni des données d'innocuité se rapportant à environ 70 personnes.

Voici les résultats d'ordre virologique :

- 30 personnes ont obtenu la suppression de leur charge virale
- 5 personnes ont vécu un échec virologique

Une analyse a révélé une tendance : plus le schéma thérapeutique de base contenait de médicaments pleinement actifs (aucune résistance du VIH à leurs effets) à la fin de la première année, plus la probabilité augmentait que la charge virale serait supprimée. Voici les proportions de personnes ayant une charge virale supprimée en fonction du nombre de médicaments actifs dans leur schéma thérapeutique de base :

- aucun médicament actif : 4 personnes sur 6 (67 %) avaient une charge virale indétectable
- un médicament actif : 11 personnes sur 14 (79 %) avaient une charge virale indétectable
- deux médicaments actifs ou plus : 15 personnes sur 16 (94 %) avaient une charge virale indétectable

Le compte de CD4+ moyen s'est stabilisé avant la 36^e semaine de l'étude et est resté ainsi pour le reste de l'année. Les participant-e-s ont connu en moyenne un gain de 83 cellules CD4+/mm³ avant la fin de l'année. Le lénacavir a eu un impact impressionnant : après un an de traitement par lénacavir et un schéma thérapeutique optimisé de base, 60 % des participant-e-s avaient un compte de CD4+ d'au moins 200 cellules/mm³.

Malheureusement, tout le monde n'a pas connu de si bons résultats. Rappelons à ce propos que de nombreuses personnes ont commencé l'étude dans un état d'immunodéficience grave et avaient peu d'options thérapeutiques.

Huit personnes avaient moins de 50 CD4+ cellules/mm³ quand elles ont commencé l'étude. À la 16^e semaine, elles avaient toutes plus de 50 cellules CD4+/mm³. Cependant, après un an dans l'étude, une personne a vu son compte de CD4+ chuter sous la barre des 50 cellules. Cela s'est sans doute produit parce que son VIH acquérait une résistance croissante à son traitement.

Réactions aux sites d'injection

Au sixième mois de l'étude, les participant·e-s ont reçu leur deuxième injection de lénacavir. L'équipe de recherche était alors en mesure d'évaluer les réactions à la deuxième injection. Dans la plupart des cas, l'équipe a constaté des réactions légères ou modérées aux sites d'injection après la deuxième dose. Voici quelques détails à ce sujet :

- enflure : 13 %; durée moyenne : 12 jours
- rougeur : 11 %; durée moyenne : 6 jours
- douleur : 21 %; durée moyenne : 3 jours
- nodule : 11 %; durée moyenne : 180 jours
- durcissement de la peau : 10 %; durée moyenne : 118 jours

À retenir

Le lénacavir s'est révélé très utile à de nombreuses personnes disposant de peu d'options thérapeutiques. La plupart des personnes traitées l'ont toléré.

À l'avenir

Si tout se passe bien dans cet essai clinique, il est probable que le lénacavir sera approuvé dans de nombreux pays à revenu élevé au cours des 24 prochains mois pour le traitement de l'infection par un VIH multirésistant. L'approbation du lénacavir pour la prévention du VIH prendra plus de temps, car les essais cliniques en question ont été interrompus à cause d'un problème lié aux fioles de verre contenant le liquide (voir la section précédente). Ce problème a été résolu, et les essais cliniques du lénacavir sous forme injectable ont repris.

RÉFÉRENCES :

1. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ *et al.* Capsid inhibition with lenacapavir in multidrug-resistant HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2022 May 12; 386(19):1793-1803.
2. Marrazzo J. Lenacapavir for HIV-1 – Potential promise of a long-acting antiretroviral drug. *New England Journal of Medicine*. 2022 May 12;386(19):1848-1849.
3. Ogbuagu O, Segal-Maurer S, Brinson C *et al.* Long-acting lenacapavir in people with multidrug resistant HIV-1: Week 52 results. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 12 au 16 février 2022.
4. Gilead Sciences. FDA Lifts Clinical Hold on Investigational Lenacapavir for the Treatment and Prevention of HIV. *Communiqué de presse*. 16 mai 2022.

C. La préparation aux consultations améliore la satisfaction des patient·e-s et les soins

Au Canada et dans les autres pays à revenu élevé, l'accessibilité répandue des traitements puissants contre le VIH (TAR) a transformé les soins prodigués aux personnes séropositives. Pour un grand nombre de celles-ci, les soins ne sont plus centrés sur la prévention et le traitement d'infections potentiellement mortelles caractéristiques du sida. Le TAR est tellement puissant que les scientifiques prévoient une espérance de vie quasi normale pour de nombreuses personnes utilisant ce genre de traitement, et de nombreux rapports l'attestent.

De nos jours, pour de nombreuses personnes sous TAR, les rendez-vous médicaux sont axés dans une large mesure sur la prévention de problèmes découlant d'autres maladies chroniques, dont plusieurs se rapportent au vieillissement et à l'inflammation persistante. À mesure que les personnes sous TAR vieillissent, certaines d'entre elles se trouvent aux prises avec des problèmes qui ne les ont pas inquiétées outre mesure auparavant, tels que les troubles de santé mentale, la dépendance aux drogues, la violence dans les relations intimes, l'itinérance, la fatigue persistante, la fragilité et d'autres.

Résultats déclarés par les patient·e-s (RDP)

Pour aider leur personnel médical et leurs patient·e-s à mieux se préparer à leurs consultations, certains centres de traitement du cancer ont commencé à interroger les patient·e-s sur des aspects importants de leur santé et de leur bien-être avant leur prochain rendez-vous fixé. Les questionnaires utilisés se rapportent à une large gamme de sujets, dont la douleur, la santé générale, la qualité de vie, la santé mentale, etc. Les réponses aux questionnaires sont résumées puis envoyées à l'équipe médicale juste avant le rendez-vous avec le ou la patient·e. On a constaté que l'analyse des réponses aux questionnaires (appelés résultats déclarés par les patient·e-s ou RDP) avait un impact positif sur la satisfaction des patient·e-s et sur leurs communications avec leurs équipes médicales dans le domaine du traitement du cancer.

Étant donné ce succès, on ferait bien d'adapter ces questionnaires aux personnes vivant avec le VIH et d'évaluer l'impact que leurs résultats ont sur elles

et sur leurs interactions avec les professionnel·le·s de la santé et sur leurs soins.

Projet PROgress

Une équipe de recherche de l'Université du Washington a collaboré avec des équipes de recherche de cliniques situées en Floride et à Toronto pour concevoir et mettre sur pied une étude visant à évaluer la collecte et l'impact des RDP, autant sur les patient·e·s que sur les professionnel·le·s de la santé.

Le questionnaire servant à la collecte des RDP prenait environ neuf minutes à remplir sur une tablette électronique (iPad). Une fois le questionnaire rempli, les données étaient analysées à l'aide d'un logiciel puis résumées sur une seule page qui était envoyée aux professionnel·le·s de la santé juste avant leur rendez-vous avec un·e patient·e. Toute question importante à discuter était signalée par le logiciel lors de l'analyse des réponses au questionnaire.

L'équipe de recherche a constaté que les questionnaires de RDP accomplissaient ce qui suit :

- amélioration de la communication entre patient·e·s et professionnel·le·s de la santé
- augmentation du nombre de problèmes de santé et de comportement complexes repérés, documentés et pris en charge; les problèmes en question incluaient l'anxiété et les pensées se rapportant à l'automutilation

Le taux de satisfaction global par rapport au processus de collecte des RDP était élevé, tout comme la satisfaction à l'égard des discussions sur les problèmes soulevés. De plus, les patient·e·s (82 %) et les professionnel·le·s de la santé (82 %) ont trouvé que les questionnaires de RDP amélioraient la qualité des consultations.

À Toronto, le St. Michael's Hospital a servi de site à l'étude PROgress. À la lumière des résultats prometteurs, l'équipe de recherche travaille en partenariat avec le Réseau ontarien de traitement du VIH (OHTN) pour peaufiner et étendre l'usage des RDP à d'autres cliniques dans la province.

Détails de l'étude

L'étude PROgress était complexe et comportait plusieurs phases différentes, dont la préparation, la mise en œuvre et la mise à l'essai chez 200 volontaires avant l'extension auprès d'une population plus nombreuse. Les détails complets de l'étude dépassent la portée de ce rapport, mais nous en avons résumé les éléments clés.

Fort de son expertise en matière de RDP, une équipe de recherche de l'Université de Washington à Seattle a offert aux personnels des cliniques VIH participantes une formation sur les moyens d'intégrer les RDP dans les activités quotidiennes de leur clinique.

Les questionnaires servant au programme de RDP étaient fondés sur des questionnaires précédemment validés largement utilisés et couvraient un grand éventail de sujets, dont les suivants :

- consommation d'alcool
- utilisation de drogues
- utilisation sexualisée de drogues (*chemsex*)
- comportements sexuels
- observance du TAR
- symptômes physiques
- utilisation de nicotine
- identité de genre
- orientation sexuelle
- violence conjugale
- logement
- nutrition
- dépression
- anxiété
- soins de santé en cours
- capacité de payer les médicaments

L'équipe de recherche a examiné les dossiers médicaux des participant·e·s afin de déterminer quel impact les RDP auraient pu avoir. Elle a également demandé l'avis des patient·e·s et des professionnel·le·s de la santé quant à l'impact des RDP.

Résultats

Nous résumons ci-dessous quelques éléments évalués par l'équipe de recherche.

Portée : personnes vivant avec le VIH disposées à remplir des questionnaires de RDP

Sur 1813 patient·e·s admissibles, 90 % (1632 personnes) ont accepté de participer.

En ce qui concerne le refus ou l'incapacité de participer, les raisons données par 181 personnes étaient les suivantes :

- barrière linguistique : 68 personnes
- impression que les RDP étaient non nécessaires ou inutiles : 22 personnes
- problème d'alphabétisme : 21 personnes
- difficulté visuelle (y compris le manque de lunettes de lecture) : 11 personnes

Impact des RDP sur l'exercice clinique

Selon l'équipe de recherche, le signalement de questions importantes à discuter dans les résumés de RDP livrés aux professionnel·le·s de la santé «augmentait le nombre de problèmes de santé et de comportements complexes repérés, documentés et pris en charge».

L'équipe a trouvé que les professionnel·le·s de la santé «étaient significativement plus susceptibles de documenter [la présence de pensées d'automutilation chez les patient·e·s] et l'anxiété, et étaient significativement plus susceptibles de diriger [des patient·e·s] vers des services de santé mentale pour l'anxiété» qu'avant l'introduction des questionnaires de RDP.

Après l'introduction des questionnaires de RDP, les professionnel·le·s de la santé étaient plus susceptibles de documenter les problèmes suivants :

- insatisfaction à l'égard du TAR
- dépression
- expériences de détresse psychologique

Avis des professionnel·le·s de la santé

Onze professionnel·le·s de la santé ont été interrogé·e·s au sujet de l'impact des RDP. Selon l'équipe de recherche, «neuf d'entre eux et elles (82 %) étaient d'accord ou fortement d'accord que les RDP les aidaient à prioriser les points à discuter avec leurs patient·e·s, [qu'ils] déterminaient des sujets qui n'auraient pas été soulevés autrement, [qu'ils] stimulaient des discussions sur des sujets potentiellement sensibles et [qu'ils] amélioraient la qualité générale de la consultation». Et d'ajouter l'équipe : «la plupart des professionnel·le·s (huit

sur 11 ou 73 %) trouvaient que les RDP facilitaient la consultation».

À la lumière des résultats de cette étude, 100 % des professionnel·le·s de la santé et des personnels des cliniques ont décidé de continuer à utiliser les RDP au-delà de la durée de l'étude.

Impact du processus de collecte des RDP sur la charge de travail en clinique

Les cliniques VIH sont des lieux occupés, et leurs personnels médicaux ont tendance à être prudents à l'idée d'introduire de nouveaux processus et procédures qui pourraient accroître leur charge de travail. Cependant, selon cette équipe de recherche, les professionnel·le·s de la santé avaient l'impression que les RDP «avaient un impact minime ou gérable sur la charge de travail et le temps des professionnel·le·s». Quant à l'avis des autres membres du personnel des cliniques, les RDP apportaient une valeur ajoutée aux consultations, selon l'équipe de recherche. On a trouvé que les tâches additionnelles nécessaires à la collecte des RDP ajoutaient environ quatre minutes à chaque consultation. Ce temps additionnel incluait l'explication des procédures de la collecte et de l'analyse des RDP aux patient·e·s, la surveillance des patient·e·s pour savoir quand les questionnaires étaient remplis, la récupération des tablettes et la désinfection de celles-ci.

Avis des patient·e·s

Un sous-groupe de patient·e·s (200) a été interrogé au sujet de la collecte des RDP et de leur impact. Selon l'équipe de recherche, des majorités importantes se sont déclarées d'accord ou fortement d'accord avec les énoncés suivants :

Les questionnaires de RDP ont aidé les participant·e·s à :

- «considérer leur état de santé dans son ensemble» (88 %)
- «se rappeler des préoccupations de santé à soulever» (80 %)
- «discuter de sujets qui auraient pu être omis autrement» (76 %)
- «discuter de sujets dont il était difficile de parler franchement» (71 %)
- «décider de quels sujets parler» (67 %)

Les patient·e·s qui ont rempli des questionnaires de RDP ont exprimé un niveau de satisfaction élevé. Selon l'équipe de recherche, à en juger

par les formulaires d'évaluation «la plupart des participant-e-s ont eu du plaisir à remplir le questionnaire et l'ont trouvé facile à utiliser, bien expliqué, compréhensible et utile quant à la description de leurs symptômes et comportements liés à la santé. De plus, le temps nécessaire pour [le remplir] a été qualifié de hautement acceptable».

Selon l'équipe de recherche, 65 % des patient-e-s ont affirmé «avoir discuté du fardeau que constituaient leur médication anti-VIH et son impact sur leur vie».

Questions relatives aux coûts

Le coût de la mise en œuvre de n'importe quelle intervention est un facteur important qu'il faut prendre en considération. Cette équipe de recherche a trouvé que le coût de la mise en œuvre du programme de RDP était relativement faible et incluait l'achat de tablettes (quatre pour la clinique en Floride et huit pour la clinique VIH du St. Michael's Hospital à Toronto). Selon l'équipe, les coûts les plus importants se rapportaient aux «ressources humaines, y compris le temps nécessaire à la mise en œuvre, à la formation, à la surveillance et à l'évaluation. Une fois le programme de RDP établi, il prenait à peu près 9 % du temps de travail quotidien d'un-e employé-e à temps plein (estimation fondée sur une moyenne de 11 consultations par jour)».

À retenir

Cette étude a permis de constater que le recours aux RDP était utile aux patient-e-s et aux professionnel-le-s de la santé. De plus, l'équipe de recherche a trouvé que les RDP attiraient l'attention des professionnel-le-s de la santé sur des problèmes «reconnus comme étant moins faciles à observer, sous-déclarés ou insuffisamment couverts lors des consultations».

Selon l'équipe de recherche, les questionnaires de RDP ont révélé l'insatisfaction des patient-e-s à l'égard de leur TAR dans une proportion de 25 %. Cette étude s'est pourtant déroulée à un moment où il existait plusieurs options de traitement bien tolérées reposant sur un seul comprimé quotidien. Cette insatisfaction pourrait être attribuable à divers problèmes, comme la difficulté à avaler les comprimés, le stress lié à l'observance et des préoccupations concernant le risque que la prise de médicaments dévoile le statut VIH de la personne.

Notons que des problèmes de ce genre ont été signalés lors d'une autre étude.

Surmonter les obstacles

Comme nous l'avons mentionné plus tôt, environ 10 % des personnes admissibles à l'étude PROgress ont refusé d'y participer à cause de divers obstacles, notamment des barrières linguistiques et des problèmes de vue. L'équipe de l'étude a souligné que de nombreuses questions figurant dans le questionnaire de RDP avaient été tirées d'autres questionnaires bien validés et largement utilisés.

Pour surmonter les barrières linguistiques, on pourrait utiliser des versions traduites des questionnaires, dont il en existe déjà.

Les personnes éprouvant des difficultés visuelles (qui sont impossibles à résoudre avec des lunettes de lecture) ou un problème d'analphabétisme peuvent se renseigner sur une option audio.

Comme cette étude s'est déroulée dans des cliniques communautaires, ses résultats s'appliqueraient sans doute plus largement que ceux des recherches publiées précédemment sur la mise sur pied d'un programme de RDP.

À l'avenir

Cette équipe de recherche compte évaluer l'impact à long terme des RDP. Des entrevues additionnelles auprès de professionnel-le-s de la santé et de patient-e-s ont déjà eu lieu et seront évaluées à cette fin. Selon l'équipe de recherche, le Réseau ontarien de traitement du VIH (OHTN) espère élargir la collecte et l'utilisation des RDP à de nombreuses cliniques VIH qui lui sont affiliées.

Les résultats de l'étude PROgress indiquent que le fait d'interroger les patient-e-s sur des sujets importants avant un rendez-vous avec un-e professionnel-le de la santé peut aider à maximiser l'impact et la qualité des consultations médicales.

Pour en savoir plus sur le projet PROgress, visitez : <https://progresshivcare.org/> (en anglais seulement)

Cette recherche a été financée par ViiV Healthcare.

RÉFÉRENCE :

Short D, Fredericksen RJ, Crane HM *et al.* Utility and impact of the implementation of same-day, self-administered electronic patient-reported outcomes assessments in routine HIV care in two North American clinics. *AIDS and Behavior*. 2022 Jul;26(7):2409-2424.

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 courriel à info@catie.ca.*

Crédits

Auteur

Révision

Traduction

Sean Hosein

RonniLyn Pustil

Alain Boutilier

© CATIE, vol. 34, n° 3
juin/juillet 2022

ISSN 2369-9183

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.

Nouvelles CATIE

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

Infos hépatite C

Bulletin électronique de CATIE qui paraît régulièrement 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 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