

La thérapie de sauvetage

Quelles sont vos options après plusieurs échecs pharmacothérapeutiques ?

par la D^{re} Marianne Harris et le D^r Julio Montaner

Le terme thérapie de sauvetage désigne généralement le stade de traitement où les options sont limitées en raison de l'échec de précédents traitements antirétroviraux (ARV).

Marianne Harris, M.D., CCMF, est médecin de famille. Elle fait de la recherche clinique depuis une dizaine d'années au Centre d'excellence pour le VIH-sida de la Colombie-Britannique, à Vancouver.

Julio Montaner, M.D., FRCPC, est directeur des activités au Centre d'excellence pour le VIH-sida de la Colombie-Britannique, et président de la recherche sur le sida, à l'Université de la Colombie-Britannique.

La plupart des médecins l'utilisent en rapport avec un patient qui a pris au moins un médicament de chacun des trois groupes disponibles à l'origine (c.-à-d. les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, INTI; les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, INNTI; et les inhibiteurs de la protéase, IP), mais dont la charge virale demeure encore détectable. À ce stade, les tests révèlent souvent que le VIH a développé une résistance aux médicaments de ces groupes, d'où l'efficacité nettement réduite des traitements disponibles. Le médecin trouvera peut-être un autre traitement pour rendre la charge virale indétectable, mais il y a de fortes chances que le traitement proposé ne soit pas aussi simple à respecter qu'une trithérapie de premier recours.

Causes de l'échec du traitement

Devant la perspective d'une thérapie de sauvetage, il faut se poser des questions. Primo, pourquoi les traitements ont-ils échoué ? Prenez-vous vos médicaments ? Si oui, respectiez-vous les posolo-

gies recommandées ? Si vous ne pouviez prendre vos médicaments régulièrement, que ce soit en raison de votre mode de vie ou des effets secondaires, vous devez régler ces questions pour éviter que le même scénario ne se reproduise lorsque vous suivrez un traitement plus compliqué.

Secundo, y avait-il une absorption efficace des médicaments par le sang ? Des facteurs tels qu'une faible absorption par l'appareil gastro-intestinal (en raison de la diarrhée par exemple) et des interactions entre ARV et d'autres produits (dont des plantes médicinales et des suppléments alimentaires) peuvent réduire les niveaux d'absorption des médicaments. Il faudra corriger ces problèmes pour donner toutes les chances de réussite au nouveau régime.

Tertio, le virus a-t-il développé une résistance à certains ARV, affaiblissant ainsi leur capacité de réduire la charge virale ? Le VIH peut résister à un médicament que vous n'avez jamais pris s'il a déjà résisté à un médicament semblable. Le médecin voudra probablement faire des tests de résistance à partir de spécimens sanguins recueillis au moment des traitements précédents et actuels, afin d'évaluer la pharmacorésistance et de déterminer les médicaments les plus susceptibles d'agir.

L'action du T-20

Après l'échec de quelques traitements et confirmation de la résistance du virus, quelles options restent-ils ? La meilleure consiste à suivre un nouveau régime comprenant au moins deux médicaments pleinement efficaces, à savoir des médicaments totalement inconnus du virus, auxquels celui-ci est vulnérable. Le premier agent approuvé appartenant à une nouvelle famille de médicaments est l'inhibiteur de fusion T-20 (Fuzeon^{MD} ou enfuvirtide). Contrairement aux INNTI, INTI et IP, ce médicament agit en empêchant le VIH d'entrer dans les cellules. Même un virus résistant à d'autres types d'agents demeurera vulnérable au T-20, car celui-ci appartient à une famille différente et échappe à la résistance croisée. Le T-20 est également différent d'autres ARV en ce qu'on doit l'administrer deux fois par jour, au moyen d'une injection sous-cutanée (comme l'insuline). Cela peut en effrayer certains, mais après avoir appris à se donner l'injection (on peut aussi demander à un proche de le faire), on s'habitue assez bien. Pour les personnes incapables de se piquer, le T-20 s'administre également au moyen d'un système à base de gaz sous pression.

Nouveaux médicaments

Bien que le T-20 soit très efficace, on ne peut l'utiliser seul comme thérapie de sauvetage car le virus pourra développer rapidement une résistance.

Pourquoi le traitement a-t-il échoué ?

Observance : Avant d'entreprendre la thérapie de sauvetage, il faut régler les problèmes qui ont donné lieu à la non-observance.

Absorption : Qu'il s'agisse de problèmes gastro-intestinaux ou d'interactions entre les ARV et d'autres médicaments, plantes médicinales ou suppléments, il faut corriger les problèmes d'absorption avant le début du nouveau traitement.

Résistance : Le prochain traitement devra déjouer la résistance développée par le virus à l'égard d'un médicament ou d'une famille de médicaments. Il faudra probablement faire des tests de résistance pour trouver la combinaison qui a le plus de chances de réussir.

Pour conserver son efficacité, le T-20 doit être combiné à au moins un autre médicament actif (c.-à-d. un agent auquel le VIH n'est pas résistant). Si le virus est très résistant aux INTI, INNTI et IP disponibles, il se peut que le seul agent efficace soit un médicament expérimental. Par exemple, le tipranavir nouvellement approuvé et le TMC114, un inhibiteur de protéase expérimental, se sont montrés très efficaces contre le VIH résistant aux IP actuels (les deux médicaments doivent être potentialisés par le ritonavir pour agir). Il y a aussi des INNTI expérimentaux, dont le TMC125, qui agissent contre un virus résistant aux INNTI actuels. Le TMC114 et TMC125 ne sont pas disponibles au Canada mais peuvent s'obtenir dans le cadre d'essais cliniques ou de programmes d'accès. Comme l'innocuité et l'efficacité des médicaments expérimentaux ne sont pas encore reconnues par Santé Canada, vous devrez lire et signer un formulaire de consentement éclairé avant d'y avoir accès.

Ce qu'il faut éviter à tout prix, c'est d'ajouter un nouveau médicament à la fois à un régime inefficace

La multithérapie de sauvetage

Si les agents expérimentaux ne constituent pas une option, on peut essayer la recombinaison de médicaments. Voici le principe : on peut obtenir l'équivalent d'un agent totalement efficace en associant deux ou trois médicaments partiellement efficaces (en raison d'un certain degré de résistance). Il faut savoir que dans le cas de certains médicaments, la résistance n'est pas une question de « tout ou rien ». Donc, une combinaison comprenant des médicaments déjà pris ou des médicaments de la même famille pourra donner de bons résultats, surtout en association avec un nouveau médicament comme le T-20. Malheureusement, cette approche « mettre le paquet », comme certains l'appellent, peut se transformer en une multithérapie de sauvetage très compliquée. Un tel régime peut ramener la charge virale à un niveau indétectable, mais il est habituellement difficile à suivre pendant de longues périodes, surtout en raison des effets secondaires. Cependant, c'est parfois une option temporaire, le temps d'avoir accès à un nouveau médicament. Ce qu'il faut éviter à tout prix, c'est d'ajouter un nouveau médicament à la fois à un régime inefficace, car cela fera augmenter la résistance et mènera à l'échec du traitement.





Le maintien du virus résistant

Que faire si l'on n'a pas accès à de nouveaux agents ou si l'on ne peut tolérer la multithérapie de sauvetage ? Certaines personnes ont trouvé la solution dans la « thérapie minimale », soit un régime composé de quelques médicaments tolérables qui réduisent la charge virale, mais sans la supprimer complètement. L'efficacité de ce traitement tient peut-être au fait qu'il n'élimine pas complètement les virus résistants, lesquels ne se reproduisent pas aussi facilement que le VIH non résistant. Par conséquent, la charge virale reste faible. À la longue, la thérapie minimale entraîne le risque de laisser

serait plus efficace. Cette stratégie a fait l'objet de plusieurs grandes études et, malheureusement, elle ne fonctionne pas. La cause : le virus pharmacorésistant ne disparaît jamais complètement (mais comme le nombre de copies diminue, le virus n'est plus détecté par les tests de résistance). À la reprise du traitement, il revient. Pire encore, pendant l'interruption, le compte de CD4 peut chuter dangereusement et laisser le champ libre aux infections opportunistes. Donc, une IST avant le début d'une thérapie de sauvetage n'est pas recommandée comme moyen d'améliorer la réponse au traitement. Cependant, s'il faut une pause thérapeutique pour d'autres raisons, notamment la toxicité médicamenteuse, il peut s'agir d'une bonne option pour une minorité de patients, sous supervision médicale et avec contrôles sanguins réguliers.

Une IST avant le début d'une thérapie de sauvetage n'est pas recommandée comme moyen d'améliorer la réponse au traitement

le virus développer de plus en plus de résistance. La thérapie minimale peut aussi servir de solution provisoire pour maintenir le compte de CD4 le temps que de nouveaux traitements plus efficaces soient mis au point.

Interruption structurée du traitement (IST)

L'IST, soit un arrêt du traitement ARV après échec dans l'espoir de rendre la thérapie de sauvetage plus efficace, a suscité beaucoup d'intérêt il y a quelques années. En théorie, on se disait que le virus pharmacorésistant disparaîtrait et que le virus de type sauvage (plus vulnérable aux médicaments) reviendrait; ainsi, le prochain traitement

Volonté et espoir

La personne qui a suivi plusieurs thérapies ARV qui ne fonctionnent plus doit, en compagnie de son médecin, chercher à déterminer les raisons de l'échec et planifier la prochaine étape. Même si les options sont limitées, on peut habituellement mettre au point des thérapies de sauvetage efficaces, au moyen du T-20 et d'anciens et nouveaux médicaments, ou d'agents expérimentaux. Il y a de bonnes chances que la thérapie de sauvetage soit plus compliquée à suivre que les régimes précédents et exige une volonté encore plus grande. Mais il ne faut pas oublier que les chercheurs du monde entier s'emploient à trouver de nouveaux anti-VIH qui prendront la relève où d'autres ont échoué. **R**

Options de thérapie de sauvetage

T-20 (inhibiteur de fusion) — Empêche le virus d'entrer dans les cellules; s'administre par injection sous-cutanée et doit être pris parallèlement à un autre médicament actif.

IP expérimentaux — Le TPV, tout récemment approuvé, et le TMC114 paraissent efficaces contre un virus résistant à d'autres IP; le TMC114 est disponible dans les essais cliniques et programmes d'accès seulement.

INNTI expérimentaux (TMC125) — Agissent contre le virus résistant aux INNTI; disponibles dans les essais cliniques et programmes d'accès seulement (dans un proche avenir).

Maintien du virus résistant, plus faible que le virus de type sauvage, par une pharmacothérapie minimale — Peut favoriser la résistance du virus à long terme.

Arrêt du traitement — Permet au virus de type sauvage, plus vulnérable aux médicaments, de resurgir, tandis que le virus pharmacorésistant demeure, mais peut ne pas être visible au test de résistance; peut entraîner une chute grave du compte de CD4 et augmenter la probabilité d'infections.