

À la

Les thérapies anti-VIH en 2006

par le Dr Alex Klein

fine pointe

Quel bonheur de constater que l'arsenal de traitements anti-VIH ne cesse de s'enrichir et que les efforts tout aussi importants d'élaboration et de mise à jour des lignes directrices se poursuivent pour intégrer les nouveaux agents, en maximiser les bienfaits et en atténuer les risques. Plus faciles à respecter, les traitements auront moins d'effets secondaires et offriront plus d'options aux personnes dont les virus sont résistants aux médicaments.

Les traitements évoluent en réponse à trois défis :

- **Simplifier le traitement** : C'est un objectif qu'on poursuit depuis quelque temps déjà et, au fil des ans, on a réduit le nombre de comprimés et de doses à prendre chaque jour. Pour un traitement en particulier, indiqué pour un nombre limité de personnes, on a réussi l'exploit d'un comprimé par jour.
- **Réduire la toxicité** : Connaissant mieux les toxicités potentielles des médicaments, on utilise des médicaments plus « sécuritaires » lorsque c'est possible. Avec une meilleure espérance de vie, il devient important pour les personnes vivant avec le VIH (PVIH) de prendre les médicaments le plus longtemps possible. On fait donc un suivi à long terme de leur efficacité et de leurs effets secondaires. Les options étant plus nombreuses, on évite plus facilement les produits les plus toxiques.
- **Contre la résistance** : De nouveaux médicaments, assez puissants pour contre les virus très résistants, donnent espoir aux personnes dont toutes les options avaient été épuisées.

Les traitements de premier recours

Il existe plusieurs régimes pour la personne qui amorce un traitement. Autrefois, on recommandait comme médicament de base la d4T et l'AZT, deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), responsables entre autres de la lipodystrophie. Désormais, on conseille comme INTI de départ l'abacavir et le ténofovir, dans des formulations contenant du 3TC^{MD} ou du FTC^{MD}, un proche cousin. Ces médicaments, le Kivexa^{MD} (abacavir + 3TC) et le Truvada^{MD} (ténofovir + FTC^{MD}), ont peu d'effets secondaires et se présentent en un seul comprimé par jour. Grâce à un test génétique, on peut déterminer si quelqu'un a une hypersensibilité (allergie) à l'abacavir*.

Le Dr Alex Klein est omnipraticien spécialisé en VIH. Il travaille en pratique privée ainsi qu'à l'Hôpital Mount Sinai, à Toronto.

L'agent qui complète le trio est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de la protéase (IP), et des options existent sous forme de doses quotidiennes uniques (de 1 à 3 comprimés).

Des études ont montré que les IP et les INNTI sont également efficaces dans la suppression de la charge virale et dans l'augmentation des CD4. Dans certaines, les IP affichaient un taux d'échec légèrement supérieur en raison des effets secondaires, mais avec les nouvelles formulations, les effets sur les lipides (augmentation de gras comme le cholestérol sanguin) et le système

*Le fabricant de l'abacavir, GlaxoSmithKline, offre le test à Vancouver, Toronto et Montréal.

LE DÉBUT DU TRAITEMENT

ON DEVRAIT COMMENCER UN TRAITEMENT ARV DANS LES CIRCONSTANCES SUIVANTES :

- Tout antécédent médical qui entraîne un diagnostic de sida
- Symptômes du VIH
- Numération des CD4 inférieure à 200/ μ L
- Numération des CD4 inférieure à 350/ μ L, si recommandé par le médecin

IL Y AURAIT LIEU DE SUBIR UN TEST DE PHARMACORÉSISTANCE (GÉNOTYPE) AVANT D'ENTREPRENDRE UN TRAITEMENT : IL SE PEUT QUE LE VIRUS SOIT DÉJÀ RÉSISTANT À DES MÉDICAMENTS QUE LA PERSONNE N'A JAMAIS PRIS.

Premières combinaisons* IDÉALEMENT

	ANTIRÉTROVIRAUX	NBRE COMPRIMÉS/JOUR
1 INNTI	éfavirenz (Sustiva ^{MD})	2-3
+	+	
2 INTI	lamivudine (3TC ^{MD}) ou emtricitabine (FTC ^{MD})	
	+	
	zidovudine (AZT) ou ténofovir (Viread ^{MD})	
1-2 IP	lopinavir-ritonavir (Kaletra ^{MD})	6-7
+	+	
2 INTI	lamivudine (3TC ^{MD}) ou emtricitabine (FTC ^{MD})	
	+	
	zidovudine (AZT) ou tenofovir (Viread ^{MD})	

*Selon les directives du Département de la Santé et des Services humanitaires des États-Unis, mai 2006

gastro-intestinal (p. ex., nausée, diarrhée) sont moins fréquents, le nombre de comprimés a été réduit et le dosage est plus commode. Dans le cas des INNTI, le risque de rebond de la charge virale et d'échec virologique est plus grand si on saute des doses. Ainsi, la personne qui oublie parfois de prendre ses médicaments devrait voir avec le médecin s'il s'agit de la meilleure option.

Les traitements de première ligne sont censés conserver longtemps leur efficacité, sauf en présence d'une souche virale résistante aux médicaments au moment de l'infection initiale ou d'une superinfection. La résistance limite les options de traitement. On constate des cas de résistance dans 10 % à 14 % des nouvelles infections en Europe et en Amérique du Nord – 7 % au Canada. Elle se manifeste surtout face aux INNTI, car il suffit actuellement d'une mutation pour invalider toute la catégorie. C'est pourquoi on teste désormais le génotype (la résistance) avant d'amorcer le traitement, pour mieux choisir les bons médicaments.

Les traitements de deuxième intention

Les traitements de deuxième intention sont rarement aussi simples que les premiers, mais la plupart du temps, il s'agit de plusieurs comprimés à prendre deux fois par jour. Le choix du régime se fait en fonction des causes de l'échec et des résultats du génotypage. Cependant, le fait que le premier régime a échoué ne garantit pas que le second sera efficace. Une forte résistance aux agents du trio initial peut éliminer deux catégories de médicaments. L'important, c'est de dépister rapidement l'échec virologique, car cela peut prévenir le développement d'une résistance, et conserver ainsi le plus d'options possible. Comme le choix de médicaments est plus grand, on préfère arrêter plus tôt les régimes inefficaces.

Des options en réserve

Cette année, des chercheurs ont mis au point plusieurs nouvelles options en réponse aux échecs répétés. Le tipranavir et le darunavir figurent désormais sur la liste des IP approuvés. Ces agents visent l'indéteçtabilité de la charge virale et l'augmentation des CD4, en complément du Fuzeon^{MD} (l'énfuvirtide, ou T20, le premier médicament d'une quatrième catégorie, les inhibiteurs de fusion). Le nombre de comprimés est raisonnable, et les effets secondaires sont semblables à ceux des premiers régimes de deuxième intention. Le Fuzeon requiert deux injections par jour et peut maintenant s'administrer sans aiguille. Pour beaucoup, les régimes les plus récents sont radicalement simplifiés : considérablement moins de pilules à prendre, et moins de toxicités et d'effets secondaires que les anciennes thérapies de sauvetage.

En attendant la fin des essais

Les essais cliniques du TMC 125 (étravirine) vont bon train et le médicament devrait être disponible sous peu, dans le cadre d'un programme d'accès spécial. Premier médicament de la deuxième génération des INNTI, il peut contrer la résistance connue à cette catégorie. D'autres INNTI de seconde génération sont en développement.

Deux catégories de médicaments entièrement nouvelles s'en viennent. Tout d'abord, un inhibiteur de l'entrée, le maraviroc, bloque les récepteurs CCR5, utilisés par le virus pour entrer dans les cellules CD4 et souvent présents dans les infections moins avancées. On l'utilisera possiblement comme agent de remplacement dans le traitement de premier recours, mais il faudra établir sa position optimale dans la séquence des traitements.

Le médicament le plus prometteur appartient à la nouvelle famille des inhibiteurs de l'intégrase. Plusieurs agents, ayant chacun un mode d'action différent, sont à divers stades de développement. Les résultats des essais du premier composé, le MK 0518, ont été présentés lors du XVI^e Congrès international sur le sida. Il produit une chute rapide de la charge virale et de très bons résultats. Aucun effet secondaire néfaste n'a été observé. Contrairement aux inhibiteurs de l'entrée, les anti-intégrases agiront contre tous les virus et seront sans doute utilisés initialement pour les virus résistants.

Un traitement précoce

Avec l'amélioration de l'innocuité et de la tolérabilité des régimes, on reviendra probablement à l'intervention précoce, qui comporte deux avantages : la possibilité d'un rétablissement complet du système immunitaire, et non seulement des CD4, et d'une réduction des nouvelles infections étant donné l'infectiosité moindre des PVVIH lorsqu'elles sont traitées. Des études ont confirmé ces deux résultats. **R**

UN DOSAGE PLUS SIMPLE



NOUVELLES FORMULATIONS

atanazavir (Reyataz^{MD}) + ritonavir

DOSE

quotidienne unique
(3 comprimés)

lopinavir-ritonavir (comprimé Kaletra^{MD})

Aucune restriction alimentaire
ni réfrigération
(2 comprimés deux fois par jour
ou 4 comprimés une fois par jour)

COMBINAISONS INTI EN CO-FORMULATION

zidovudine-lamivudine (AZT-3TC^{MD})

Combivir^{MD}

abacavir-lamivudine (Ziagen^{MD}-3TC^{MD})

Kivexa^{MD}

ténofovir-emtricitabine (Viread^{MD}-FTC^{MD})[†]

Truvada^{MD}

zidovudine-lamivudine-abacavir (AZT-3TC^{MD}-Ziagen^{MD})

Trizivir^{MD}

COMBINAISON DE TROIS CLASSES DE MÉDICAMENTS EN CO-FORMULATION

éfavirenz-ténofovir-emtricitabine (éfavirenz-ténofovir-FTC^{MD})[†]

Atripla^{MD}

[†]N'est pas encore disponible au Canada