

les médicaments et vous

De l'espoir pour les patients expérimentés

Les nouveaux médicaments pour combattre les virus multirésistants

par le Dr Ken Kasper

Le traitement anti-VIH vise à rendre la charge virale indétectable (moins de 50 copies/mL). En 2007, cet objectif devient une réalité pour bon nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH), et ce, grâce à deux nouvelles classes de médicaments (les inhibiteurs de l'intégrase et les inhibiteurs de CCR5), ainsi qu'à des médicaments expressément conçus pour les virus multirésistants, dont le tipranavir (Aptivus^{MD}), le darunavir (Prezista^{MD}) et le TMC-125 (étravirine).

Chez la plupart des PVVIH, la charge virale est ramenée à des niveaux indétectables dès la première intervention thérapeutique. Mais si le virus est déjà résistant à des antirétroviraux (ARV) au moment de l'infection ou s'il développe une résistance à l'un des médicaments du régime de départ, la charge virale peut augmenter et la numération des CD4 chuter, d'où un risque accru d'infections opportunistes. Dans un tel scénario, le médecin proposera de remplacer un ou plusieurs médicaments dans l'espoir de rabaisser la charge virale et de rétablir ou de maintenir le système immunitaire.

Les défis de la thérapie de sauvetage

On fait appel à une thérapie de sauvetage après l'échec des combinaisons de traitement recommandées et le développement de mutations virales causant une résistance à un ou plusieurs médicaments de chacune des trois principales classes, soit les inhibiteurs de la protéase (IP), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

Plus il y a de mutations, plus il devient difficile de mettre au point un traitement qui sera bien toléré et

Le Dr Ken Kasper est un spécialiste des maladies infectieuses. Établi à Winnipeg, il dirige les activités anti-VIH au Manitoba.



capable d'abaisser la charge virale sous le seuil détectable. La thérapie doit comprendre au moins deux médicaments pleinement efficaces, soit un agent d'une classe inconnue du virus (par ex., T-20 [enfuvirtide, Fuzeon^{MD}] ou un inhibiteur de l'intégrase), soit un nouveau médicament de la même classe, assez puissant pour surmonter la résistance acquise par le virus (par ex. darunavir ou tipranavir).

Le risque d'épuiser toutes les options acceptables est une source d'inquiétude pour tous les PVVIH, mais les nouveaux médicaments qui arrivent sur le marché canadien contribueront à surmonter certaines résistances virales.

Ne changer qu'en cas de besoin

Les médicaments plus récents offrent des avantages distincts dans le traitement de virus résistants, mais si la thérapie actuelle est encore efficace, il est déconseillé de la changer. Les nouveaux médicaments ne fonctionneront sans doute pas pour tout le monde et pourront avoir des effets secondaires à long terme encore inconnus. Par exemple, l'arrivée de la D4T (stavudine, Zerit^{MD}) a causé tout un émoi étant donné sa capacité de contrôler le VIH, mais son rôle dans la lipoatrophie n'a été connu que bien plus tard. Des médicaments prometteurs ne sont pas toujours à la hauteur des attentes. Pour le moment, les nouveaux médicaments semblent inoffensifs et efficaces mais, contrairement aux régimes thérapeutiques actuels, nous n'avons pas encore de données à long terme.

Nouveaux médicaments dans des classes existantes

Pour combattre les virus résistants, on a mis au point de nouveaux médicaments dans des classes déjà existantes.

Inhibiteurs de la protéase (IP)

Deux nouveaux IP sont apparus sur le marché canadien depuis deux ans : le tipranavir (Aptivus^{MD}) et le darunavir (Prezista^{MD}). Pour atteindre des concentrations efficaces dans le sang, il faut les prendre avec du ritonavir (Norvir^{MD}). Le darunavir, plus récent, faisait l'objet d'un programme d'accès élargi, auquel on met progressivement fin à cause de sa commercialisation. Le principal essai clinique (POWER) portant sur ce médicament a été réalisé auprès de patients multirésistants, à qui l'on a administré le darunavir parallèlement au traitement de base optimisé. Chez environ 40 % des participants qui ont reçu le darunavir, la charge virale est passée sous le seuil détectable. Le tipranavir a montré une efficacité équivalente dans un autre essai (RESIST). Les deux essais ont

Nouveaux médicaments anti-VIH

Classe	Médicament
Inhibiteurs de la protéase	Tipranavir (Aptivus ^{MD}) Darunavir (Prezista ^{MD})
INNTI	TMC-125 (étravirine)
Inhibiteurs de l'intégrase	MK-0518 (raltegravir)
Inhibiteurs de CCR5	Maraviroc



révélé que plus le traitement de base contient d'agents actifs, meilleures sont les chances de succès des nouveaux IP.

Le choix entre le tipranavir et le darunavir dans une thérapie de sauvetage repose sur des facteurs individuels, principalement liés aux mutations de résistance du virus. Les médecins préfèrent parfois le darunavir, qui risque moins d'accroître le taux de mauvais cholestérol dans le sang et dont les effets néfastes sur le foie sont peut-être moindres. Chez les gens qui ne tolèrent pas le darunavir ou qui y développent une résistance, le tipranavir pourra s'avérer efficace.

Chez 30 % des participants aux essais cliniques, la charge virale n'a pu être ramenée sous le seuil de détectabilité en raison d'une résistance aux inhibiteurs de la protéase, même avec le meilleur traitement de base optimisé. Cependant, la combinaison de nouveaux IP et des nouvelles classes d'ARV décrites en page 6 offrira peut-être suffisamment d'agents actifs pour abaisser la charge virale.

Le nouvel INNTI : le TMC 125 (étravirine)

Par le passé, lorsque le virus développait une résistance aux INNTI (par ex., éfavirenz [Sustiva^{MD}], névirapine [Viramune^{MD}]), on éliminait habituellement toute la classe aux fins de la thérapie de sauvetage. L'étravirine (TMC-125) a été mise au point comme solution de rechange efficace, même après le développement d'une résistance à la classe. Disponible au Canada dans le cadre d'un programme d'accès élargi, le médicament se prend en doses de deux comprimés deux fois par jour, de préférence avec des aliments.

On considère habituellement l'étravirine comme étant l'un des deux agents pleinement actifs nécessaires au succès de la thérapie de sauvetage, mais les mutations de résistance réduisent son efficacité: plus les mutations du virus auront été nombreuses avec les régimes INNTI précédents, moins le médicament sera efficace.

L'efficacité de l'association étravirine et darunavir fait présentement l'objet d'un essai clinique (DUET), dont les résultats seront bientôt disponibles. Le tipranavir et l'étravirine ne peuvent être combinés en raison d'une interaction néfaste.

Nous aurons en 2007 de nouvelles options quant aux traitements destinés à combattre les virus multirésistants

Nouveautés 2007

En 2007, deux nouvelles classes de médicaments seront disponibles dans le cadre d'un programme d'accès élargi qui offriront des options inédites pour les thérapies de sauvetage, car il s'agit de médicaments avec lesquels le virus n'est jamais entré en contact.

Inhibiteurs de l'intégrase

Le premier inhibiteur de l'intégrase disponible sera probablement le MK-0518 (raltegravir). À l'occasion d'une récente conférence sur le VIH, tenue en février à Los Angeles, les données de deux essais cliniques (BENCHMRK) ont montré que l'ajout de 400 mg de raltegravir deux fois par jour à un régime de base optimisé a permis, en 16 semaines, d'abaisser la charge virale à un niveau indétectable chez 60 % des participants infectés par un virus résistant à trois classes de

médicaments. Le médicament était très bien toléré et aucune anomalie importante n'a été relevée en laboratoire.

Inhibiteurs de CCR5

Le maraviroc, un inhibiteur de CCR5, a été étudié dans deux essais cliniques (MOTIVATE 1 et 2), et les résultats ont aussi été présentés à la conférence de Los Angeles. Associé à un régime de base optimisé, le maraviroc a permis à 50% des participants ayant pris des médicaments des trois principales classes de réduire à un niveau indétectable la charge virale. Une seule contrainte toutefois : il fallait faire un test (tropisme) pour s'assurer que le virus se fixait au récepteur CCR5, condition essentielle à l'efficacité du médicament. (Voir la rubrique *En bref* à la page 7.) Chez 45 % des participants, le virus n'utilisait pas uniquement ce récepteur, si bien que le médicament avait peu de chances de rendre la charge virale indétectable.

Des traitements réussis

Avec la venue des médicaments mentionnés ci-dessus, nous aurons en 2007 de nouvelles options quant aux traitements de base optimisés destinés à combattre les virus multirésistants. On espère ainsi abaisser à moins de 50 copies/mL la charge virale des patients expérimentés ayant connu des échecs thérapeutiques. Les nouveaux médicaments ne fonctionneront peut-être pas pour tous les patients, mais il est important de discuter des antécédents en matière de médicaments et d'effets secondaires avec votre médecin pour déterminer les meilleures options possibles.

Si la thérapie de sauvetage actuelle a réduit votre charge virale à moins de 50 copies/mL et que vous tolérez bien les médicaments, vous devriez poursuivre avec ce régime. En cas d'échec, vous pourrez compter sur d'autres options.

Si vous suivez déjà une thérapie de sauvetage et que votre charge virale est indétectable mais que vous tolérez mal les médicaments, vous pourriez envisager de prendre un des nouveaux médicaments. Le risque, par contre, c'est de remplacer un régime efficace par un régime moins bon ou un régime entraînant d'autres effets secondaires.

Avec l'arrivée de nouveaux agents pour la thérapie de sauvetage, le futur est prometteur mais, comme toujours, il faudra quelques années d'observation en essais cliniques et d'accumulation de données pour connaître la place que ces médicaments occuperont dans les futures directives. 

