

Nouvelles approches en multithérapie antirétrovirale

Regard sur une décennie de progrès

par la D^e Marianne Harris



En 1996 a commencé l'ère du TAHA (traitement antirétroviral hautement actif), quand l'association de trois médicaments est devenue la norme en matière de traitement contre le VIH. Dix ans d'utilisation, de vérification et d'amélioration de ces médicaments ont permis d'établir des schémas posologiques plus efficaces et plus faciles à suivre. Voici un résumé de ce que nous avons appris et de ce qui a changé pendant cette récente décennie.

La D^e Marianne Harris est médecin de famille et participe actuellement au Programme de recherche sur le sida, à la clinique d'immunodéficience de l'Hôpital St-Paul's, à Vancouver.

Dans la trousse en 1996...

On trouvait les nucléosides (INTI) suivants : AZT, ddC, ddI, d4T et 3TC. Les seuls inhibiteurs de la protéase (IP) dont nous disposions étaient le saquinavir, l'indinavir et le ritonavir. Un quatrième IP, le nelfinavir, est arrivé en 1997. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ne sont apparus qu'en 1998, le premier approuvé

au Canada étant la délavirdine; ont suivi plus tard la névirapine et l'éfavirenz.

La médication initiale comportait souvent de 10 à 20 comprimés par jour, répartis en deux ou trois prises distinctes. (La liste complète des agents antirétroviraux approuvés figure aux pages 5 et 6.) Certains médicaments, en particulier le ddI et l'indinavir, devaient être pris à jeun, et l'indinavir

Autre percée importante : on a constaté que certains INTI pouvaient être pris en une fois sans perdre de leur efficacité

obligent à boire 1,5 litre d'eau par jour pour éviter les **calculs rénaux**. Parmi les effets indésirables on comptait les nausées et les vomissements (courants avec l'AZT, le ddl et les IP), la diarrhée (AZT, ddl et IP, surtout le nelfinavir) et la neuropathie périphérique (d4T, ddC et ddl). Rien d'étonnant à ce qu'il ait été difficile de rester fidèle au traitement de façon soutenue !

Tout un pan d'améliorations

Les nombreuses avancées des dix dernières années se sont traduites par des régimes de traitement à la fois plus simples et plus puissants.

Le potentialisateur ritonavir

L'IP ritonavir était mal toléré. À la dose requise (600 mg deux fois par jour), il causait de l'engourdissement autour de la bouche, des nausées, des vomissements et de la diarrhée... et il avait mauvais goût. On a toutefois découvert qu'à petite dose, en général 100 mg, il ralentissait la métabolisation d'autres IP, leur permettant ainsi d'atteindre un plus haut degré de concentration sanguine et de demeurer actifs plus longtemps. La pratique de « potentialiser par le ritonavir » était née. Dans un duo ritonavir-IP, on n'utilise pas le ritonavir pour sa propre action antivirale mais plutôt parce qu'il élève les taux du deuxième IP. Il s'ensuit qu'on peut réduire la dose de l'autre IP, le nombre de comprimés et le nombre de prises quotidiennes. C'est pourquoi la plupart des IP d'aujourd'hui (dont l'atazanavir, le fosamprénavir et le lopinavir [qui est coformulé avec le ritonavir sous la marque Kaletra^{MD}]) se prennent une fois par jour dans le cadre d'une multithérapie de premier recours.

Une prise quotidienne

Autre percée importante : on a constaté que certains INTI pouvaient être pris en une fois sans perdre de leur efficacité. Les INTI prescrits à l'origine pour deux prises par jour mais qui agissent tout aussi bien en une seule comprennent le ddl, le 3TC et l'abacavir. Les plus récents médicaments de cette classe (ténofovir et FTC) se prennent eux aussi en une dose quotidienne. Les régimes à deux INTI, tels abacavir-3TC ou ténofovir-FTC, n'exigent qu'une prise par jour.

Certains INTI tels que l'AZT et le d4T restent cependant répartis en deux prises quotidiennes.

Combinaison de doses fixes

On parle ici de formulations qui réunissent deux médicaments antirétroviraux (ARV) ou plus dans un même comprimé, avec pour avantage que vous absorbez une quantité égale de médicaments tout en prenant moins de pilules. Par exemple, un comprimé de Combivir^{MD} deux fois par jour fournit au total autant d'AZT et de 3TC que si vous preniez individuellement une capsule d'AZT et un caplet de 3TC deux fois par jour. Kaletra^{MD}, qui contient du lopinavir et du ritonavir, vous évite de prendre du ritonavir séparément. Les formulations d'INTI à doses fixes les plus courantes — Truvada^{MD} (ténofovir-FTC) et Kivexa^{MD} (abacavir-3TC) — offrent toutes deux une « charpente » de régime INTI en un comprimé quotidien.

Il existe actuellement deux formulations combinant la dose complète de trois ARV. Trizivir^{MD} renferme les INTI abacavir, AZT et 3TC, et pendant un temps, on l'a prescrit comme traitement principal unique (1 comprimé/jour). Mais ce régime tout-INTI s'est révélé moins efficace que les régimes fondés sur deux INTI assortis d'un IP ou d'un INNTI, de sorte que Trizivir est désormais rarement utilisé seul en traitement de premier recours. La toute dernière formulation-trio est Atripla^{MC} (ténofovir-FTC-éfavirenz), une combinaison efficace de deux INTI et d'un INNTI en un seul comprimé qui peut être pris une fois par jour. Atripla^{MC} ne convient pas nécessairement à tout le monde, mais c'est une avancée remarquable quand on pense à l'époque où le traitement anti-VIH primaire obligeait à prendre de 10 à 20 comprimés par jour, en deux ou trois prises distinctes.

Atténuation des effets secondaires

Au chapitre de la qualité de vie, la réduction du nombre de comprimés et de prises quotidiennes a eu un impact indéniable, mais la plus grande amélioration est venue des effets moins lourds des agents plus récents. Après avoir repéré des agents anti-VIH puissants et les avoir combinés en trios efficaces, les chercheurs et les sociétés pharmaceutiques



ARV approuvés au Canada jusqu'à maintenant

Par ordre chronologique d'approbation et classe d'agents

INTI

zidovudine (ZDV, AZT)
Retrovir^{MD}



didanosine (ddl)
Videx^{MD}, Videx EC^{MD}



zalcitabine (ddC)
Hivid^{MD}
(n'est plus disponible)



stavudine (d4T)
Zerit^{MD}



lamivudine (3TC)
3TC^{MD}



abacavir (ABC)
Ziagen^{MD}



ténofovir (TDF)
Viread^{MD}



emtricitabine (FTC)
Emtriva^{MD}



INNTI

délavirdine (DLV)
Rescriptor^{MD}



névirapine (NVP)
Viramune^{MD}



éfavirenz (EFV, EFZ)
Sustiva^{MD}



étravirine (TMC125, ETV)
Intelence^{MC}



IP

saquinavir (SQV)
Invirase^{MD}, Fortovase^{MD}



ritonavir (RTV)
Norvir^{MD}

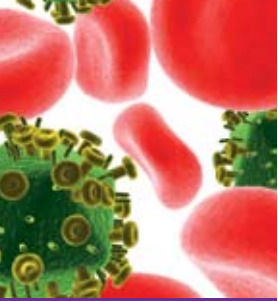


indinavir (IDV)
Crixivan^{MD}



nelfinavir (NFV)
Viracept^{MD}





suite des IP

amprénavir (APV)
Agenerase^{MD}
(n'est plus disponible)



lopinavir-ritonavir
(LPV/r)
Kaletra^{MD}



atazanavir (ATZ)
Reyataz^{MD}



fosampvénavir (FPV)
Telzir^{MD}



tipranavir (TPV)
Aptivus^{MD}



darunavir
(TMC114, DRV)
Prezista^{MD}



Inhibiteurs de l'entrée du VIH

enfuvirtide (T20)
Fuzeon^{MD}



maraviroc (MVC)
Celsentri^{MD}



Inhibiteur de l'intégrase

raltégravir (RAL)
Isentress^{MC}



Formulations à doses fixes

AZT-3TC
Combivir^{MD}



AZT-3TC-ABC
Trizivir^{MD}



ABC-3TC
Kivexa^{MD}



TDF-FTC
Truvada^{MD}



TDF-FTC-EFV
Atripla^{MC}



ont commencé à développer des médicaments non plus en fonction de leur seul potentiel mais aussi selon leurs effets indésirables.

On a en fait réalisé que l'efficacité du traitement repose sur l'observance très rigoureuse du régime ARV prescrit. Les gens qui subissent de déplaisants effets secondaires dus à leurs médicaments sont moins portés à les prendre tel qu'indiqué, et donc plus sujets à un **rebond viral** (quand, après une période d'indéteçtabilité, la charge virale redevient détectable dans le sang) ou à une résistance aux

recours, ne cause généralement pas de problème GI et n'élève pas les taux de cholestérol et de triglycérides autant que la plupart des autres IP. Reste à voir si cela se traduira par une incidence moindre de maladies cardiaques.

Un gain d'efficacité

La simplification des traitements primaires contre le VIH (nouveaux agents, seuls ou combinés, souvent plus faciles à prendre parce qu'il y a moins de comprimés en jeu et aussi moins d'effets indésira-

La plus grande amélioration est venue des effets moins lourds des agents plus récents

médicaments (quand les ARV agissent moins sur le VIH). C'est dans ce sens que les traitements qui donnent de bons résultats sont ceux qui causent le moins d'effets indésirables. Par ailleurs, comme le TAHA est plus efficace que les anciennes thérapies à base d'un ou de deux agents, les porteurs du VIH vivent plus longtemps et doivent se préoccuper des effets à long terme de leur médication. Les questions de lipodystrophie (redistribution des graisses) et de risque de maladie cardiaque ont fait surface.

Les anciens INTI entraînaient des effets secondaires notables (fatigue, nausées et maux de tête avec l'AZT, neuropathie périphérique avec le d4T). Et on a démontré récemment qu'ils contribuaient beaucoup à la lipoatrophie (perte de gras corporel), surtout le d4T. Ceux d'usage courant aujourd'hui, Kivexa^{MD} (abacavir-3TC) et Truvada^{MD} (ténofovir-FTC), sont en général mieux tolérés et ne semblent pas provoquer de perte de graisses. On a pu constater dans une étude que certaines personnes ayant passées d'un traitement à base d'AZT ou de d4T à un autre comprenant de l'abacavir ou du ténofovir, ont vu leur perte de graisse freiner et ont même vu un gain de graisse.

Les premiers IP (indinavir, saquinavir, ritonavir et nelfinavir) avaient souvent de graves effets indésirables sur le système gastro-intestinal (GI), y compris la diarrhée, des nausées, des vomissements, etc. L'indinavir et le ritonavir étaient intimement associés à la lipodystrophie, surtout au gain de gras abdominaux, d'où l'expression « bedaine Crix » (tirée du nom de commerce de l'indinavir, Crixivan^{MD}). Certains IP augmentaient également les taux de cholestérol et de triglycérides, deux facteurs qui haussent le risque de crise cardiaque et d'AVC. Les effets sur les lipides de tout nouveau médicament sont désormais étudiés de près au cours des essais cliniques. On sait que l'atazanavir, d'utilisation fréquente en thérapie de premier

bles) a accru le degré d'observance et a donc optimisé le potentiel bénéfique de ces traitements. En 2000, en Colombie-Britannique, 65 % des gens traités par des ARV avaient une charge virale inférieure à 50 copies/mL, la cible pour une thérapie antirétrovirale efficace. Ce pourcentage a grimpé régulièrement au fil des années, pour atteindre 86 % en 2007. Il est clair qu'une multithérapie plus simple et mieux tolérée est plus facile à suivre à long terme et qu'elle produira de meilleurs résultats anti-VIH. **R**

