



Bilan annuel

Retour sur 2009 et perspectives pour 2010 **par le Dr Harold Dion**

Le Dr Harold Dion, CCMF, FCMF, est médecin de famille à la Clinique médicale l'Actuel, à Montréal, depuis 20 ans, membre du comité sur les infections transmissibles sexuellement et par le sang de l'Institut national de santé publique du Québec, ainsi que membre du comité exécutif du Collège des médecins de famille du Canada.

Le progrès ne se produit pas toujours sur tous les fronts en même temps. Par exemple, en 2008, il y a eu d'incroyables percées dans les options thérapeutiques : on observe désormais la suppression virologique chez presque toutes les personnes vivant avec le VIH (PVIH), peu importe le stade de la maladie et la résistance au traitement antirétroviral (ARV). En revanche, il n'y a pas vraiment eu de progrès dans la prévention, les essais sur les vaccins ayant donné des résultats lamentables.

Puis en 2009, le contraire s'est produit : peu de nouveaux médicaments sur le marché, mais les premiers signes encourageants d'un vaccin contre le VIH.

Nouvel espoir d'un vaccin préventif

En septembre dernier, le programme de recherche sur le VIH de l'armée américaine et le ministère de la Santé publique de Thaïlande ont annoncé qu'un vaccin avait démontré, pour la toute première fois, une certaine efficacité dans la prévention du VIH. Depuis 2003, quelque 16 000 sujets séronégatifs, hommes et femmes âgés de 16 à 30 ans, participent à l'étude thaïlandaise RV144. Ils ont reçu le vaccin ALVAC-HIV ou un placebo administré à quatre reprises, soit au début de l'étude, puis après un, trois et six

mois. Puis un second vaccin (AIDSVAX/B/E) ou un placebo leur a été administré trois mois et six mois après le début de l'étude. Les sujets ont été soumis à des tests de dépistage du sida tous les six mois pendant trois ans et ont reçu des conseils sur la prévention du VIH.

Les données ont montré que chez le groupe vacciné, par rapport au groupe placebo, la transmission du sida était réduite de 31,2 %. Les deux vaccins ont été bien tolérés, mais aucun n'a eu d'effet sur la charge virale ni sur la numération des cellules CD4 des sujets qui ont été infectés par le VIH pendant l'étude, malgré le vaccin.

Sans être spectaculaires, ces résultats sont tout de même encourageants : aucun essai clinique réalisé auprès de sujets humains n'avait démontré la capacité d'un vaccin à réduire la transmission du VIH. Les chercheurs tentent maintenant de préciser quel aspect du protocole explique l'effet observé. Un des deux vaccins est-il plus efficace ? La combinaison des deux est-elle préférable ?

À l'appui du traitement précoce

Depuis quelques années, un nombre grandissant d'études de **cohortes** de grande envergure donnent à penser que le fait d'amorcer le traitement antirétroviral (ARV) alors que la numération des CD4 est supérieure à 350 cellules/mm³ protège contre d'éventuelles complications. En 2009, deux études ont dégagé des résultats encore plus convaincants.

La première, appelée NA-ACCORD, a suivi 17 517 patients asymptomatiques de 22 cohortes aux États-Unis et au Canada entre 1995 et 2006. Chez les sujets qui ont retardé l'amorce du traitement jusqu'à ce que la numération soit inférieure à 350 cellules/mm³ (comprise entre 350 et 500 au départ), le risque de mortalité était 69 % plus élevé

Qu'est-ce qu'une étude de cohorte ?

C'est une étude qui suit deux groupes dans le temps afin d'observer d'éventuelles différences chez des participants traités d'une certaine manière et d'autres non traités. Il peut exister entre les deux des différences sous-jacentes qui influenceront sur la manière dont ils sont traités et les résultats. En revanche, dans une étude clinique aléatoire, les sujets sont affectés au hasard à l'un ou l'autre protocole de traitement, de sorte que l'on sait avec certitude si le traitement explique ou non la différence dans le résultat.

que chez les sujets traités plus tôt (c.-à-d. si une personne sur 100 mourait dans le groupe suivant le traitement précoce, 1,7 personne sur 100 mourrait dans le groupe suivant le traitement retardé). De même, chez les sujets qui ont attendu que leur numération de CD4 soit inférieure à 500 cellules/mm³ avant d'amorcer le traitement (supérieure à 500 au départ), le risque de mortalité était 94 % plus élevé que celui des sujets traités plus tôt (c.-à-d. si une personne sur 100 mourait dans le groupe suivant le traitement précoce, presque 2 personnes sur 100 mourraient dans le groupe suivant le traitement retardé).

La seconde étude a analysé des données se rapportant à 24 000 PVVIH en Amérique du Nord et en Europe. Chez les sujets qui ont attendu que la numération des CD4 soit comprise entre 251 à 350 cellules/mm³ avant d'amorcer le traitement, le risque de développer le sida ou de mourir était 28 % plus élevé que chez les sujets ayant amorcé le traitement alors que leur numération des CD4 était supérieure à 350 cellules/mm³.

Devant un tel constat, le département américain de la Santé et des Services sociaux et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont révisé leurs directives cliniques. Le département recommande maintenant l'amorce du traitement dès que la numération des CD4 est inférieure à 500 cellules/mm³, et l'OMS, à 350 cellules/mm³.

Plus de traitements administrés en un seul comprimé quotidien

Du côté des nouveaux traitements, une douzaine environ sont en cours de développement, mais aucun n'a encore été soumis à Santé Canada pour approbation. Parmi les plus prometteurs, mentionnons un nouvel inhibiteur de l'intégrase (S/GSK 1439572), qui a démontré une activité remarquable à une dose quotidienne de 50 mg. Ce composé est doublement avantageux : il est efficace contre un virus résistant aux inhibiteurs de l'intégrase de première génération (par ex. raltégravir [Isentress^{MD}] et elvitégravir) et il demeure plus longtemps dans le sang, donc un seul comprimé par jour suffit. Si la phase III donne de bons résultats, on s'attend à ce que ce composé entre dans une coformulation à trois médicaments, les deux autres étant l'abacavir (Ziagen^{MD}) et la lamivudine (3TC^{MD}).

On étudie également de nouveaux médicaments potentialisateurs, semblables au ritonavir mais sans activité anti-VIH. Une première étude s'est penchée sur un nouveau composé, le GS-9350, coformulé dans un nouveau comprimé comprenant quatre médicaments. Celui-ci comprend de

l'elvitégravir (un autre inhibiteur de l'intégrase que Santé Canada devrait approuver en 2010), de l'emtricitabine, du ténofovir (Viread^{MD}) et le GS-9350. Ce dernier composé multiplie par 11 la concentration de l'elvitégravir dans le sang. Le traitement, bien toléré, n'a pas eu d'effets néfastes sur le métabolisme des lipides. Les chercheurs entreprennent maintenant la phase II de l'essai et compareront le « quadruple » comprimé à Atripla^{MD} (qui combine l'emtricitabine, le ténofovir et l'éfavirenz).

Une deuxième étude a examiné la tolérance à un nouveau médicament, le SPI-452, et la capacité de celui-ci à potentialiser différents inhibiteurs de protéase. On a comparé différentes doses du médicament (25, 50, 100, 200, 400 et 600 mg) à un placebo. Les chercheurs ont pu démontrer l'innocuité et la tolérabilité du nouveau médicament, et observé que celui-ci augmentait considérablement les concentrations sanguines du saquinavir (Invirase^{MD}), de l'atazanavir (Reyataz^{MD}) et du darunavir (Prezista^{MD}). Ils ont conclu que ce nouveau composé de potentialisation de l'inhibiteur de protéase était prometteur et continueront à le développer.

En terminant, la rilpridine, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, fait également l'objet d'un essai de phase III. Si les études ECHO et THRIVE montrent qu'elle est tout aussi efficace que l'éfavirenz (Sustiva^{MD}), elle sera incorporée dans un comprimé contenant du ténofovir (Viread^{MD}) et de l'emtricitabine.

Et pour 2010 ?

Nous attendrons avec impatience non seulement les résultats de ces études, mais aussi ceux des essais sur la prophylaxie pré-exposition, où l'on a administré des ARV à des personnes séronégatives dans l'espoir de réduire le risque d'infection. Également, nous devrions pouvoir en apprendre davantage sur les effets du VIH et des ARV sur une population vieillissante.

Belle année en perspective, n'est-ce pas ? **R**

