

Thérapies à l'horizon

D'autres options de traitement seront mises à la disposition des PVVIH au cours des prochains mois et années dans les pays à revenu élevé. La première sera la rilpivérine (Endurant, autrefois appelée TMC278). Ce médicament a récemment été approuvé aux États-Unis et devrait recevoir le feu vert au Canada avant la fin de l'été. La rilpivérine se prend une seule fois par jour et provoque moins d'effets secondaires que l'éfavirenz. La rilpivérine sera offerte sous forme de co-formulation avec le Truvada (ténofovir + FTC). Cette co-formulation de trois médicaments deviendra la deuxième combinaison triple que l'on pourra prendre une seule fois par jour.

L'elvitégravir pourrait être une autre option. Cet inhibiteur de l'intégrase en est aux phases finales des essais cliniques qui précèdent l'approbation. Il faudra prendre l'elvitégravir avec une faible dose de ritonavir ou d'un autre agent de potentialisation comme le cobicistat (GS-9350). L'elvitégravir pourrait s'avérer utile dans certains cas où le VIH est résistant au raltégravir.

L'inhibiteur de l'intégrase 1349572 ('572 pour faire court) en est aussi aux phases finales des essais cliniques. Ce médicament puissant pourrait lui aussi être utile contre les VIH résistants au raltégravir. Il est probable que le '572 sera offert en co-formulation avec le Kivexa (abacavir + 3TC).

RÉFÉRENCES :

1. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, et al. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). *AIDS*. 2011 May 17. [Epub ahead of print]
2. Métiénot M, Vandegraaff N, Maddali K, et al. Elvitegravir overcomes resistance to raltegravir induced by integrase mutation Y143. *AIDS*. 2011 Jun 1;25(9):1175-8.
3. Cohen C, Elion R, Ruane P, et al. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS*. 2011 Mar 27; 25(6):F7-12.

II COMPLICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES

A. La thérapie anti-VIH à long terme et la santé des os

Le traitement puissant de l'infection au VIH, couramment appelé trithérapie ou multithérapie, peut améliorer la santé et prolonger grandement la

survie des personnes qui suivent fidèlement leur traitement. Bien que les médicaments anti-VIH nouveaux qu'on utilise aujourd'hui soient généralement plus sûrs et bien tolérés, leurs effets secondaires à long terme sont inconnus, particulièrement en ce qui concerne la santé des os.

Les combinaisons suivantes d'analogues nucléosidiques sont couramment utilisées de nos jours :

- Kivexa (abacavir + 3TC)
- Truvada (ténofovir + FTC)

La liste de médicaments anti-VIH couramment utilisés comprend aussi les inhibiteurs de la protéase atazanavir (Reyataz) et ritonavir (Norvir) et l'analogue non nucléosidique (INNTI) éfavirenz (Sustiva et dans l'Atripla).

Des chercheurs américains ont mené une étude pour comparer les effets de différentes combinaisons des médicaments mentionnés ci-dessus sur la santé des os. Les chercheurs ont constaté que les os de la colonne vertébrale et des hanches des participants recevant le Truvada étaient plus susceptibles de s'amincir que les os des participants recevant le Kivexa. De plus, l'atazanavir-ritonavir aurait causé plus souvent l'amincissement des os de la colonne que l'éfavirenz.

Détails de l'étude

L'essai clinique sur la santé des os portait le nom de AA5224s; il s'agissait d'une sous-étude menée dans le cadre de l'essai d'envergure appelé ACTG 5202. Ces études ont été financées par le gouvernement des États-Unis.

Lors de l'essai 5202, des personnes séropositives qui n'avaient jamais pris de médicaments anti-VIH ont été affectées au hasard à l'un de deux groupes pour recevoir les combinaisons d'analogues nucléosidiques suivants. (Notons qu'il s'agissait d'un essai à double insu, ce qui veut dire que personne ne savait qui prenait quoi.)

- Kivexa
- Truvada

On a également choisi les participants au hasard pour recevoir les doses standards de l'atazanavir-ritonavir ou de l'éfavirenz.

Les participants potentiels qui présentaient n'importe laquelle des affections médicales suivantes, qui risquent de nuire à la santé des os,

ont été exclus de la sous-étude sur les os (essai A5224s) :

- maladie thyroïdienne non maîtrisée
- taux de testostérone inférieur à la normale
- problème des glandes surrénales
- diabète de type 2

On a également exclu toute personne qui prenait l'un des médicaments suivants parce qu'ils peuvent avoir un impact sur la densité osseuse :

- hormone de croissance
- hormones anaboliques
- corticostéroïdes
- médicaments contre l'ostéoporose (usage actuel ou prévu)

Les chercheurs prévoient poursuivre l'étude pendant deux ans après l'inscription du dernier participant. Certaines personnes ont par conséquent été suivies pendant une période allant jusqu'à quatre ans.

La densité osseuse a été mesurée à intervalles réguliers à l'aide de radiographies à faible dose appelées DEXA (absorptiométrie à rayons X en double énergie).

Au début de l'essai A5224s, les 269 participants avaient le profil moyen suivant :

- 85 % d'hommes, 15 % de femmes
- âge – 38 ans
- indice de masse corporelle (IMC – la taille divisée par le poids au carré) – 25
- compte de CD4+ – 233 cellules
- charge virale – 40 000 copies/ml
- 9 % étaient co-infectés par le VHC

Résultats — changements dans la densité osseuse de la colonne

À la 96^e semaine de l'étude, la densité osseuse moyenne de la colonne vertébrale des participants avait diminué. La baisse la plus faible s'est produite chez les participants recevant du Kivexa. Voici les changements moyens selon les analogues nucléosidiques utilisés :

- Kivexa – baisse de 1,3 %
- Truvada – baisse de 3,3 %

Cette différence est significative du point de vue statistique.

Également à la 96^e semaine, on a détecté les baisses suivantes de la densité osseuse de la colonne des

participants recevant de l'atazanavir-ritonavir ou de l'éfavirenz :

- éfavirenz – baisse de 1,7 %
- atazanavir-ritonavir – baisse de 3,1 %

Cette différence est significative du point de vue statistique.

De façon semblable, les baisses de la densité osseuse de la colonne étaient les plus élevées chez les participants recevant de l'atazanavir-ritonavir et du Truvada, comparativement aux participants recevant de l'éfavirenz et du Kivexa.

Résultats — changements dans la densité osseuse des hanches

À la 96^e semaine, les tendances de la baisse de la densité osseuse des hanches favorisaient plus le Kivexa que le Truvada, car on a remarqué les changements suivants sous l'effet de ces différents analogues nucléosidiques :

- Kivexa – baisse de 2,6 %
- Truvada – baisse de 4,0 %

Cette différence est significative du point de vue statistique.

Chez les personnes recevant de l'éfavirenz, on a observé moins de changements dans la densité osseuse des hanches lorsque ce médicament était associé au Kivexa (baisse de 2,5 %) que lorsqu'il était utilisé avec du Truvada (baisse de 3,7 %), mais cette différence n'est pas significative du point de vue statistique.

On a observé une tendance favorable lorsque l'atazanavir-ritonavir était utilisé avec du Kivexa (baisse de 2,7 %), comparativement au Truvada (baisse de 4,3 %).

Contrairement aux effets exercés sur la densité osseuse de la colonne, les évaluations de la densité osseuse des hanches n'ont révélé aucune différence significative entre l'éfavirenz (baisse de 0,3 %) et l'atazanavir-ritonavir (baisse de 0,9 %) à la 96^e semaine.

Les résultats obtenus après 96 semaines sont résumés dans la section suivante de ce numéro intitulé « Vers une explication des changements de la densité osseuse ».

Fractures

Lors de l'essai A5224s, 15 personnes (environ 6 %) ont subi des fractures qui étaient attribuables dans

chaque cas à un trauma (accident, chute, violence). Dans 10 cas sur 15, la personne en question prenait de l'éfavirenz, mais cela n'avait pas de signification statistique. Aucune différence statistique n'a été remarquée en ce qui concerne les taux de fractures associés aux autres combinaisons de médicaments.

Dans le cadre de l'étude principale ACTG 5202, pour laquelle on avait recruté plus de 1 800 personnes, 80 participants (4,3 %) ont subi des fractures; la distribution des cas en question était plus ou moins égale selon les traitements utilisés. De plus, 87 % des fractures recensées ont été causées par un trauma.

RÉFÉRENCE :

McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *Journal of Infectious Diseases*. 2011 Jun;203(12): 1791-801

B. Vers une explication des changements de la densité osseuse

Comme on l'avait observé lors des études antérieures, les personnes séropositives inscrites à l'essai 5524s ont subi une chute importante de leur densité osseuse durant les six premiers mois d'un traitement anti-VIH puissant, couramment appelé trithérapie ou multithérapie. En général, la densité osseuse de ces personnes s'est stabilisée par la suite.

Changements spécifiques

Chez les personnes recevant les analogues nucléosidiques abacavir + 3TC (Kivexa), la densité osseuse globale a diminué d'environ 2 % avant de se stabiliser. Ensuite, elle s'est mise à augmenter considérablement. Cette augmentation est devenue significative sur le plan statistique à la 144^e et à la 192^e semaine. De plus, lors de ces moments avancés de l'étude, la densité osseuse des patients sous Kivexa n'avait diminué que de 1 % comparativement au niveau d'avant le début de la trithérapie.

Chez les participants recevant les analogues nucléosidiques ténofovir + FTC (Truvada), la perte initiale de densité osseuse a été plus importante, soit 4 %. La densité osseuse a ensuite augmenté graduellement, mais elle était encore 3 % plus faible qu'au début de l'étude lors des mesures faites à la 144^e et à la 192^e semaine.

Même lorsque les chercheurs ont tenu compte des facteurs qui influencent habituellement la densité osseuse, des différences entre le Kivexa et le Truvada persistaient. Cela ne devrait pas nous surprendre, car d'autres études randomisées ont donné des résultats largement semblables, même si l'essai A5224s a duré plus longtemps que celles-ci. Cet essai a donc confirmé que les combinaisons comportant du ténofovir ont des effets qui « sont indépendants de l'infection au VIH ou d'autres médicaments antirétroviraux », comme l'affirmaient les chercheurs ayant examiné les données de l'essai A5224s.

Il y a plusieurs questions importantes auxquelles il faut répondre :

- Qu'est-ce qui cause la baisse marquée de la densité osseuse après le début de la trithérapie?
- Quels sont les impacts à moyen et à long terme de la baisse initiale de la densité osseuse?

Lors d'études antérieures, les chercheurs avaient constaté que l'exposition au ténofovir était liée à la dysfonction rénale et, dans certains cas rares, à l'apparition de lésions rénales. En particulier, les parties du rein appelées tubules rénaux perdaient leur capacité de réabsorber du phosphore à partir de l'urine. Comme ce minéral participe à la construction des os, une perte excessive de phosphore peut affaiblir les os au fil du temps.

S'ils sont endommagés, les tubules rénaux risquent de ne pas pouvoir produire suffisamment de vitamine D₃, soit la forme active de cette vitamine qui est essentielle à la santé des os.

La baisse de la densité osseuse observée lors de l'essai A5224s ressemble quelque peu à celle qui se produit chez les femmes durant les deux premières années de la ménopause. Rappelons que l'âge moyen des participants à cette étude était de 38 ans, et il s'agissait majoritairement d'hommes. Il est possible que la baisse initiale de la densité osseuse ait des conséquences plus sérieuses chez les PVVIH plus âgées, notamment celles présentant des facteurs de risque d'ostéopénie (amaigrissement des os).

Même si les examens DEXA peuvent révéler une baisse de la densité osseuse, ils ne permettent pas de voir ce qui passe dans la structure même des os. Pour évaluer la micro-architecture des os — la façon dont les os se forment et se renforcent —, il faudrait des techniques de balayage plus complexes et plus dispendieuses, et il serait peut-être même