

Molécules stratégiques

Antirétroviraux : quoi de neuf ?

Après un passage à vide entre 2009 et 2011, on verra arriver de nouveaux médicaments anti-VIH (ARV) en 2012. Important, car si grâce aux traitements actuels l'urgence thérapeutique est moindre, il s'agit de préparer l'avenir et d'avoir le plus large choix possible pour individualiser les stratégies. Voici l'essentiel des congrès de 2011 : CROI à Boston, EACS à Belgrade, en passant par l'IAS de Rome.

Isentress® : tout bon à quatre ans, mais en deux prises

Nous l'avons déjà dit (IT 206) : Isentress® en une seule prise quotidienne n'est plus à retenir (moins fiable que les deux prises habituelles). En revanche, comparée à celle de Sustiva®, son efficacité se maintient après quatre ans chez les personnes dont c'est le premier traitement (naïves). C'est important, car Isentress® est de plus en plus prescrit à ce type de personnes : associé à Truvada®, il fait partie des solutions « alternatives », selon le Rapport Yeni 2010.*

Intensification des trithérapies : plus ne fait pas mieux que bien

Déceptions en rafales pour les tenants de l'intensification des trithérapies (ajouter un ARV à une combinaison déjà efficace). À Boston, une étude n'a montré d'intérêt ni virologique (pas de baisse de la charge virale résiduelle**) ni immunologique (pas d'augmentation des CD4), après douze mois de penta-thérapie (cinq ARV, dont raltégravir et maraviroc ajoutés). À Rome, une étude similaire n'a montré aucun impact. Il va de même pour l'intensification par maraviroc (Celsentri®) pour augmenter les CD4 quand ils ne remontent pas au-dessus de 350. Dans les études française ANRS-Marimuno et italienne HSL/MVO1, on obtient un gain transitoire d'une trentaine de CD4. Dès l'arrêt de l'intensification, les CD4 reviennent à leur niveau d'origine.

Rilpivirine (Edurant®) : nouvelles données

Ce nouveau non nucléosidique, en une prise par jour, a obtenu son autorisation européenne de mise sur le marché (AMM) en octobre 2011, pour les personnes naïves de traitement avec moins de 100 000 copies/ml ; des personnes chez qui il est non inférieur à Sustiva® (efavirenz) mais provoque moins de vertiges, de rash (éruptions sur la peau), de cauchemars et de troubles des graisses dans le sang. Une étude sur cinquante personnes présentée à Belgrade montre qu'avec une charge virale (CV)

indétectable, on peut sans danger passer de l'efavirenz (Sustiva®) à la rilpivirine (Edurant®), ou plus précisément, d'Atripla® (Truvada® + Sustiva®) à Eviplera® (Truvada® + Edurant®). En effet, on craignait que l'efavirenz réduise d'un quart les concentrations nécessaires de rilpivirine dans l'organisme pendant quatre bonnes semaines. Edurant® et Eviplera® devraient être commercialisés en France au 2^e semestre 2012 (voir rubrique Lu, Vu, Entendu).



Elvitégravir : fait aussi bien qu'Isentress®

À Rome, résultats de l'étude comparant l'anti-intégrase elvitégravir à Isentress®

(raltégravir), la seule molécule de cette classe homologuée à ce jour. Cette étude portait sur 702 personnes : la moitié avaient moins de 200 CD4/mm³ ; un quart, plus de 100 000 copies de virus/ml ; les deux tiers, un virus résistant à au moins deux classes d'ARV. Dans des associations efficaces comprenant aussi une antiprotéase potentialisée (boostée) et un troisième ARV, chez des personnes ayant connu plusieurs échecs thérapeutiques, l'elvitégravir est, à 48 semaines de traitement, aussi efficace que le raltégravir (59 % de CV indétectable contre 58 % sous raltégravir), avec des effets indésirables similaires. L'elvitégravir s'utilise boosté par le cobicistat (concurrent expérimental de Norvir® pour augmenter les concentrations des antiprotéases), avec lequel il est formulé en un seul comprimé quotidien.

Le « Quad » : AMM* demandée aux USA**

La firme Gilead a dans ses tuyaux une nouvelle trithérapie en un comprimé par jour – le « Quad » – qui associe quatre molécules : elvitégravir, cobicistat, Truvada® (emtricitabine et ténofovir). L'AMM américaine a été demandée fin octobre, après les bons résultats de deux études d'efficacité chez des personnes naïves de traitement. Après 48 semaines, le « Quad » fait aussi bien qu'Atripla® dans l'une des études ; et que Truvada® + Reyataz® boosté dans l'autre.

Dolutégravir : anti-intégrase de nouvelle génération

Beaucoup de données sur cette anti-intégrase de nouvelle génération. À Rome, les résultats suggèrent qu'utilisé à la dose de 50 mg une fois par jour, le dolutégravir est puissant et bien toléré. Un essai le comparait à Sustiva® chez 205 personnes naïves :

à 48 semaines, 91 % de CV indétectable sous dolutégravir contre 82 % avec efavirenz (pas différent au plan statistique). Le dolutégravir ne produit aucun des troubles psychiatriques ou rash cutanés fréquents avec l'efavirenz. De nouveaux essais ont débuté pour évaluer un comprimé « tout-en-un », le 572-Trii, associant le dolutégravir à deux autres molécules de la même firme (ViiV Healthcare) : lamivudine et abacavir (déjà co-formulées dans Kivexa®). À Belgrade, une étude sur 24 personnes suggère que le dolutégravir reste efficace en cas de mutations de résistance aux deux anti-intégrases déjà connues - Isentress® et elvitégravir - à condition d'être pris deux fois par jour. C'est d'ailleurs le schéma choisi pour une autre étude en cours.

Lersivirine : la petite nouvelle

Ce non nucléosidique provient lui aussi de ViiV Healthcare. Son profil de résistance inédit lui permettrait de rester efficace contre les virus résistants aux non nucléosidiques actuels (Sustiva®, Viramune®, Intelence®). Il a été testé chez 195 personnes naïves de traitement afin de déterminer sa dose efficace, par comparaison à l'efavirenz. Résultats ? À 48 semaines, 79 % des participants sous lersivirine à 750 mg avaient une CV indétectable, contre 89 % des participants sous efavirenz (pas différent au plan statistique). La lersivirine semble mieux tolérée que l'efavirenz, avec moins d'effets neuropsychiques, mais tout de même plus de nausées modérées. Poursuite des recherches...

GS7340 : ténofovir nouvelle génération

Le GS7340 pourrait être une version améliorée de Viread® (ténofovir). Les premiers résultats des études précoces montrent une efficacité supérieure du premier, à des doses plus faibles que pour le second. Sa formulation permettrait une meilleure absorption par les cellules de son principe actif, ce qui expliquerait sa plus forte efficacité. Ce faible dosage facilitera la mise au point de nouvelles co-formulations de trithérapie (une co-formulation avec le darunavir, le cobicistat et l'émtricitabine est en développement) en remplaçant le ténofovir 300 mg par le GS7340 50 ou 150 mg, et pourrait diminuer la toxicité à long-terme du ténofovir sur les reins.

Cénicriviroc : effet anti-inflammatoire

Le développement du cénicriviroc (laboratoires Tobira) se poursuit. Ce produit est à la fois un inhibiteur du co-récepteur CCR5 et du récepteur CCR2. Ce dernier n'est pas un co-récepteur du VIH mais joue un rôle dans l'inflammation chronique due au VIH (notamment liée aux troubles cardio-vasculaires). Une étude précoce de la pharmacocinétique du cénicriviroc chez 21 personnes séronégatives n'a pas mis en évidence de toxicités. Une étude plus poussée est en préparation (cénicriviroc associé à Truvada®).

BMS-068 : premier inhibiteur d'attachement

À Boston, ont été présentées les premières données de dosage chez l'homme, du premier représentant d'une nouvelle classe d'anti-VIH : les inhibiteurs de l'attachement du VIH au récepteur CD4 (qui donne son nom à la cellule ciblée par le virus), la première étape de l'entrée du VIH dans la cellule. La molécule (BMS-068) n'est pas la substance active elle-même, mais sa pro-drogue, c'est-à-dire une molécule qui va la produire (BMS-529) après avoir été absorbée dans l'organisme. Le 529 se colle à une protéine du virus (gp 141) et empêche l'attachement au récepteur CD4. Elle pourrait être prise une ou deux fois par jour, et sans booster. Il est trop tôt pour avoir une idée précise des effets indésirables du produit.

Bithérapies d'antiprotéases

Deux exemples d'associations non conventionnelles ont été présentés à Rome : des bithérapies avec antiprotéases boostées. L'objectif est d'éviter les toxicités à long-terme des nucléosidiques - base de toute trithérapie actuelle - notamment sur les graisses et sur le rein. L'étude RADAR compare (a) Isentress® + Prezista®/Norvir® à (b) Truvada® + Prezista®/Norvir® chez 80 personnes. Après 24 semaines de traitement, la nouvelle combinaison (a) fait aussi bien en matière de CV indétectable (86 % vs 87 %). Concernant les graisses et les fonctions rénales, aucune différence n'a émergé, en tout cas à ce stade, et le nombre de patients est trop limité pour tirer des conclusions. L'étude ANRS 143/NEAT 001, sur 800 personnes, apportera plus d'éléments.



Quant à l'association Celsentri® et Reyataz®/Norvir®, si son efficacité est globalement bonne (80 % de CV indétectable avec Celsentri®, 89 % avec Truvada®), un petit nombre de personnes a connu des faibles rebonds de CV (moins de 200 copies/ml) entre les 24^{ème} et 48^{ème} semaines. Cela dit, le maraviroc n'était évalué qu'en une prise par jour. À suivre...

Traiter dans les six mois après l'infection ?

Déconvenue pour l'étude SPARTAC qui évaluait sur 371 personnes le bénéfice d'un traitement débuté dans les six mois suivant l'infection, puis arrêté. Cette stratégie pouvait-elle retarder la mise sous traitement à vie ? Ce traitement précoce (principalement Combivir® + Kaletra®) durait trois ou onze mois avant d'être interrompu.

Quatre ans et demi plus tard, les personnes ayant pris le traitement pendant onze mois, puis l'ayant interrompu, avaient besoin d'en reprendre un (selon leur nombre de CD4) en moyenne quinze mois après ceux qui n'avaient pas commencé dans les six mois suivant l'infection. Soit un bénéfice de « seulement » quatre mois ! Quant au traitement de trois mois, il n'a montré aucun bénéfice. Selon d'autres analyses faites par la suite, le bénéfice de ce traitement post-infection serait plus marqué chez les personnes ayant commencé dans les trois mois. Leur niveau de réservoirs de VIH était d'ailleurs plus bas que celui des autres. Nul doute que ces résultats seront examinés en détail par l'équipe de l'essai ANRS-OPTIPRIM qui évalue actuellement le bénéfice d'un traitement commencé huit semaines après l'infection.

Valacyclovir : un anti-herpès à double effet

De bons résultats pour cette version plus puissante et plus persistante que l'acyclovir... Un premier essai mené au Kenya sur 32 femmes co-infectées VIH et HSV-2 (virus de l'herpès) montre que le valacyclovir réduit la CV du VIH plus fortement que l'acyclovir. Ces femmes avaient en moyenne 12 500 copies/ml au début de l'étude. Trois semaines après la dernière prise de traitement anti-herpès, elles avaient 871 copies avec le valacyclovir, alors que celles sous acyclovir avaient 3 630 copies. La seconde étude, sur 148 femmes co-infectées VIH et HSV-2, enceintes ou allaitantes, a montré que le valacyclovir peut réduire la CV dans le lait maternel et limiter la progression de l'infection par le VIH chez ces femmes. Après six mois de traitement, la CV a été plus basse avec le valacyclovir qu'avec le placebo. Le taux de transmission de la mère à l'enfant était cependant de 7 % dans les deux groupes de l'étude. Après un an de traitement, les femmes sous valacyclovir avaient 73 CD4 de plus que celles sous placebo. Selon les chercheurs, le valacyclovir serait une option intéressante si les ARV ne sont pas disponibles.

Attendons la CROI 2012 pour en savoir plus sur toutes ces options !

ALEXANDRE SERRA
at@actions-traitements.org

*Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH – Recommandations du groupe d'experts, Rapport 2010

**Charge virale qui reste présente sous le seuil des tests utilisés pour la mesurer (par ex. si ce seuil est de 50 copies/ml, et qu'au-dessus, la charge virale est indétectable, elle est peut-être détectable avec un test dont le seuil est de 20 copies/ml).

*** Autorisation de Mise sur le Marché

Co-infection VIH/VHC

À quand les nouveaux traitements ?

On estime qu'en France environ 20 % des personnes séropositives au VIH seraient aussi co-infectées par le virus de l'hépatite C (VHC). Mais souvent la prise en charge du VHC n'est pas une priorité car les traitements sont lourds et les chances de succès parfois faibles. Heureusement, de nouvelles antiprotéases arrivent, mais seulement pour les patients mono-infectés... Et pour les co-infectés ?

N'oublions pas un paramètre important : la réponse au traitement diffère en fonction du génotype du VHC responsable de l'infection. Pour traiter les génotypes 2 et 3, la bithérapie standard (peginterféron + ribavirine) permet des taux d'éradication du VHC de 80 à 90 %. Si les personnes sont prêtes à être traitées ou si leur situation le leur impose, il n'est pas nécessaire d'attendre.

Concernant les génotypes 1 et 4, les taux de réussite sont de 40-50 %. Cependant de nouvelles antiprotéases viennent de montrer leur efficacité dans l'éradication du VHC chez des patients mono-infectés, offrant ainsi de nouvelles perspectives de traitement pour les personnes co-infectées.

Attendre ? Pas forcément !

Le gène de l'IL28B est un marqueur intéressant de réponse au traitement qui permet d'estimer l'efficacité d'une bithérapie standard chez les personnes atteintes des génotypes 1 ou 4. Ce facteur prédictif est bien plus puissant que ceux utilisés jusqu'alors : génotype, charge virale, degré de fibrose (dégâts causés au foie), âge...

Certains polymorphismes* de ce gène aident à la guérison spontanée de l'hépatite C alors que d'autres favorisent l'état chronique de la maladie. Ainsi le polymorphisme IL28CC prédispose à une meilleure réponse à la bithérapie standard, par rapport aux polymorphismes IL28CT ou TT. Aussi sa détection permet d'envisager comment certaines personnes infectées par le VHC pourraient répondre au traitement par bithérapie standard. Mais attention, la détection d'un polymorphisme laissant présager d'une réponse moyenne ne doit pas freiner certains patients désirant débiter un traitement. Le marqueur IL28CC doit être pris en considération avec d'autres et la décision de traiter ne doit pas s'arrêter à ce seul résultat.

Pour les personnes dont le pronostic de réponse au traitement n'est pas très bon, on

peut aussi imaginer, si la situation le permet, l'instauration d'une trithérapie comprenant les nouvelles antiprotéases.

Suite aux bons résultats obtenus chez les patients mono-infectés, deux essais conduits par l'ANRS (Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites) sont en cours de recrutement depuis mai 2011. Leur but est de déterminer l'efficacité de deux antiprotéases, le bocéprévir et le télaprévir, chez des patients co-infectés VIH/VHC de génotype 1, après un échec de traitement par bithérapie standard.

Trithérapies à venir

Le **bocéprévir (Victrelis®)** a depuis peu son autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'hépatite C chronique (génotype 1) en combinaison avec la bithérapie standard chez des patients naïfs ou en échec de traitement.

Le laboratoire MERCK a récemment publié les résultats préliminaires obtenus chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC qui ont reçu du Victrelis® (800 mg) trois fois par jour, en association avec la bithérapie standard. Au bout de 24 semaines, 70,5 % des patients sous trithérapie avaient une charge virale VHC indétectable par rapport à 34,4 % des patients sous bithérapie standard. Ainsi, cette nouvelle molécule a permis de doubler les chances d'éradication du VHC. Les résultats à la 48ème semaine de traitement sont attendus en 2012.

Le **télaprévir (Incivo®)** a lui aussi son AMM (septembre 2011) pour le traitement de l'hépatite C (patients naïfs ou pré-traités). Mais à l'heure actuelle aucune donnée n'est disponible pour les patients co-infectés.

L'ensemble de ces résultats est encourageant et ceux des études de l'ANRS (Bocéprévih ; Télaprévih) sont très attendus. De plus, beaucoup de nouvelles molécules anti-VHC sont à l'étude chez les patients mono-infectés. Mais il faudra encore attendre les résultats pour les personnes co-infectées VIH/VHC.

Pour nos lectrices et lecteurs co-infectés : une hépatite n'est pas à prendre à la légère. Si le VHC n'a pas d'influence sur l'évolution de l'infection par le VIH, cette dernière accélère la progression de l'hépatite C et amplifie les dégâts causés au foie (phénomène appelé fibrose).

Si vous n'avez pas encore commencé un traitement, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin. Demandez-lui conseil, discutez avec lui des différentes opportunités qui s'offrent à vous.

CHARLINE OLLIVON
collivon@actions-traitements.org

* Un polymorphisme, c'est le fait qu'un même gène possède plusieurs versions (allèles) qui lui confèrent des caractères différents. Exemple très parlant, les gènes responsables de la couleur des yeux : selon les allèles donnés par chaque parent, l'enfant aura les yeux foncés (marrons) ou clairs (verts, bleus).

Co-infection VIH/Tuberculose

Quelle prise en charge ?

Quel est le moment optimal pour débiter une thérapie antirétrovirale (TARV) chez une personne vivant avec le VIH (PVVIH) également atteinte de tuberculose ? Cette question se posait depuis des années. La réponse se précise.

La tuberculose (TB) est causée par un germe (bacille de Koch ou BK) qui se propage dans l'air comme un banal rhume et qui, sans être traitée, est mortelle. Cette propagation aérienne explique qu'elle attaque principalement les poumons. Elle peut toutefois toucher d'autres organes (TB extra-pulmonaire) : méninges, os, ganglions lymphatiques, etc.

Une personne atteinte de TB pulmonaire qui tousse, éternue, parle, crache, en particulier dans un espace mal ventilé (prison, logement surpeuplé, salle d'attente) est contagieuse pour les autres. Attraper la TB dépend toutefois de facteurs comme le volume de bacilles inhalés, l'âge, l'état nutritionnel, la présence d'autres maladies et l'état du système immunitaire. Ce dernier peut en effet contrôler l'infection pendant des années (TB latente). S'il s'affaiblit, notamment à cause du VIH, la TB latente peut devenir active.

Le traitement classique de la tuberculose active n'est pas simple : phase d'attaque (deux mois, avec quatre ou trois antibiotiques), puis phase continue (quatre mois, avec deux antibiotiques). Pour les formes extra-pulmonaires, il peut durer douze mois.

Chez une PVVIH atteinte de tuberculose (co-infectée), le début d'une TARV peut être source d'inquiétude. Pourquoi ?

Deux préoccupations majeures



La reconstitution immunitaire qui résulte de la prise d'antirétroviraux (ARV) se traduit souvent par une inflammation qui peut « réveiller » une infection latente, par exemple une tuberculose localisée dans le système nerveux central (on parle d'IRIS, acronyme anglais de *syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire*). C'est la probabilité d'IRIS qui fait hésiter quant à l'instauration d'une TARV chez les personnes co-

infectées, même si dans la plupart des cas les IRIS se résolvent spontanément ou sont gérables médicalement.

L'autre souci majeur est la très probable lassitude du patient devant prendre beaucoup de médicaments sur une longue durée, et ses conséquences sérieuses ou graves : résistances des BK aux traitements, parfois multiples (à plusieurs médicaments) ou étendues (à tous les médicaments, pouvant entraîner la mort rapidement).

En 2009, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a néanmoins recommandé d'instaurer la TARV le plus tôt possible après le début du traitement anti-TB. Ce qui n'empêchait pas que cette notion de « plus tôt possible » méritait d'être précisée (quoique forte, la recommandation était basée sur des preuves modérées).

Résultats d'études

Trois études (dont deux avaient été discutées à la CROI) publiées dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)* d'octobre 2011 sont venues compléter ces preuves.

Étude STRIDE : conduite parmi des PVVIH ayant moins de 250 CD4/mm³, l'étude a comparé :

- I) début de la TARV au cours des deux premières semaines du traitement anti-TB.
- II) début de la TARV entre huit et douze semaines après le début du traitement anti-TB.

Alors que généralement aucune différence significative n'apparaît entre I et II, c'est le contraire en ce qui concerne les patients ayant moins de 50 CD4 : le Groupe I a un taux de décès ou de nouvelles maladies classant sida inférieur au Groupe II. Les IRIS ont été deux fois et demie plus fréquents dans le Groupe I, quel que soit le nombre de CD4, mais ceux qui étaient associés à la TB n'ont pas été fatals.

Étude SAPIT : menée en Afrique du Sud, elle a comparé trois stratégies. Mais les résultats publiés ne concernent que la comparaison entre deux d'entre elles : une TARV débutée au cours des quatre premières semaines du traitement anti-TB versus une TARV débutée au cours des quatre premières semaines de la phase continue de ce traitement, chez des patients ayant moins de 500 CD4/mm³.

La réduction des risques de décès ou de sida n'a pas été statistiquement différente entre TARV « immédiate » et TARV « différée ». Mais elle a été plus importante chez les patients ayant 50 CD4/mm³ ou moins, sous TARV « immédiate ». Quant aux IRIS, leur taux a été presque cinq fois plus élevé avec la TARV « immédiate » qu'avec la TARV « différée ».

Au-dessus des 50 CD4/mm³, la TARV précoce n'a pas été plus bénéfique que la TARV « différée ». SAPIT a aussi confirmé que débiter la TARV dans les quatre premières semaines de la phase continue anti-TB réduit la probabilité d'IRIS et d'autres effets secondaires des ARV, sans pour autant augmenter les risques de décès ou de sida (mais attention : ce scénario vaut pour les patients entrés dans l'étude avec plus de 50 CD4/mm³).

Étude CAMELIA : le *NEJM* présente aussi les derniers résultats de cette étude menée par l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites (ANRS).

Menée au Cambodge parmi des PVVIH ayant 200 CD4/mm³ ou moins, et une TB récemment diagnostiquée, CAMELIA a comparé les effets de la TARV prise « tôt » ou « tard » (respectivement, après deux semaines ou après huit semaines de traitement anti-TB). Le risque de décès a été considérablement réduit parmi les PVVIH ayant débuté la TARV « tôt » (18 % vs. 27 % chez celles qui ont débuté « tard »). Encore une fois, les IRIS ont été plus fréquents parmi les PVVIH sous TARV précoce (dont six fatals). Les chercheurs mettent cependant en avant le taux de survie plus important dans le groupe précoce que dans l'autre.

Dans le *NEJM*, deux scientifiques commentent tous ces résultats et reviennent sur le potentiel impact négatif du nombre important de médicaments et de leurs effets secondaires sur l'adhésion au traitement. Avec en sombre toile de fond l'émergence possible de bacilles résistants.

Mais malgré ces légitimes interrogations, ils penchent pour l'instauration précoce de la TARV chez des personnes venant de débiter un traitement anti-TB, à l'exception de celles qui ont une méningite tuberculeuse (l'IRIS intracrânien étant souvent fatal).

Car le VIH reste tout de même un puissant moteur de l'épidémie mondiale de tuberculose.

STRIDE, SAPIT et CAMELIA constituent de grands pas en avant pour la prise en charge de la co-infection VIH/TB. L'OMS doit maintenant veiller à ce que l'application de leurs résultats se fasse partout où cela est nécessaire et dans les meilleures conditions possibles. Comme nous, elle s'est récemment félicitée de la diminution de la tuberculose dans le monde². Mais celle-ci est loin de disparaître, et il faut renforcer les actions engagées. Le plus tôt possible.

ALAIN VOLNY ANNE
avolnyanne@actions-traitements.org

¹<http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/index.html>

²CP de l'OMS : http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/tb_20111011/fr/index.html