

On a signalé le nombre suivant de décès selon la combinaison :

- dolutégravir + Kivexa – aucun décès
- Atripla – deux décès (le premier d'un empoisonnement sanguin accablant et l'autre d'une pneumonie); ces décès n'ont pas été attribués à l'usage d'Atripla

Innocuité rénale

On n'a pas détecté de signes de lésions rénales au cours de cette étude.

Innocuité hépatique

On a constaté des taux élevés d'enzymes du foie, signe de lésions hépatiques, dans les proportions suivantes :

- dolutégravir + Kivexa – 2 %
- Atripla – 9 %

Signification statistique contre signification clinique

Dans l'ensemble, cette étude a permis de constater que la combinaison dolutégravir + Kivexa était statistiquement supérieure à l'Atripla sur une période d'un an pour la raison suivante :

Davantage de participants recevant le dolutégravir + Kivexa (88 %) avaient une charge virale de moins de 50 copies/ml, comparativement aux participants recevant l'Atripla (81 %).

Comme l'atteste cette étude, il ne fait pas de doute que le dolutégravir est un médicament très efficace et généralement sûr pendant un an de traitement. Nul doute non plus que la combinaison dolutégravir + Kivexa est statistiquement supérieure à l'Atripla.

Il est aussi à noter qu'un nombre bien plus grand de personnes sous Atripla ont quitté prématurément l'étude (pour diverses raisons), comparativement aux personnes recevant la combinaison dolutégravir + Kivexa, comme suit :

- dolutégravir + Kivexa – 12 %
- Atripla – 20 %

Il est possible que le taux d'abandon prématuré plus élevé parmi les personnes recevant l'Atripla (dans certains cas à cause d'effets secondaires) ait eu un impact sur les résultats de l'étude. Comme il restait moins de personnes dans le groupe Atripla après 48 semaines, il y en avait moins à évaluer à la fin de cette période. Ce résultat laisse aussi croire

que la combinaison dolutégravir + Kivexa est mieux tolérée.

Il reste à déterminer si la différence de 60 cellules CD4+ nouvelles en faveur des personnes recevant le dolutégravir et le Kivexa était significative sur le plan clinique.

Vers l'avenir

Espérons que tout continuera de bien se passer dans l'étude Single et les autres essais et que le dolutégravir finira par recevoir le feu vert des autorités en matière de réglementation des médicaments. Lorsque cela sera fait, le dolutégravir pourrait s'avérer particulièrement utile à certaines populations recevant une première thérapie grâce à son activité antivirale rapide et impressionnante, son bon profil de tolérance et son impact favorable sur le compte de cellules CD4+. Parmi les populations en question, mentionnons les personnes ayant un faible compte de CD4+, les femmes enceintes et les personnes récemment exposées au VIH qui suivent une prophylaxie post-exposition.

RÉFÉRENCES :

1. Walmsley S, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir (S/GSK 1349572) and abacavir/lamivudine once daily is statistically superior to tenofovir/emtricitabine/efavirenz: 48-week results – Single (ING11467). In: *Program and abstracts of the 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 9-12 September 2012. San Francisco, California. Abstract H-556b.
2. Geretti AM, Armenia D, Ceccherini-Silberstein F. Emerging patterns and implications of HIV-1 integrase inhibitor resistance. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2012; sous presse.
3. Underwood MR, Johns BA, Sato A, et al. The activity of the integrase inhibitor dolutegravir against HIV-1 variants isolated from raltegravir-treated adults. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012 Nov 1;61(3):297-301

B. Les nouvelles formulations de médicaments pourraient transformer le traitement et la prévention du VIH

Les combinaisons de médicaments puissants contre le VIH (couramment appelées multithérapies ou TAR) sont très efficaces. La multithérapie a toutefois pour inconvénient qu'elle nécessite parfois la prise de plusieurs pilules une ou deux fois par jour. Or prendre des médicaments pendant de nombreuses années en suivant fidèlement les prescriptions n'est pas chose facile pour tout le monde.

Soucieux de rendre les combinaisons de médicaments anti-VIH plus simples et plus faciles

à prendre, nombre de chercheurs étudient actuellement de nouveaux médicaments et de nouvelles formulations de médicaments.

Une équipe de recherche est née d'une collaboration entre deux sociétés pharmaceutiques — Shionogi & Co. Ltée du Japon et GlaxoSmithKline des États-Unis. Cette équipe s'est concentrée sur la mise au point d'inhibiteurs de l'intégrase novateurs dotés des caractéristiques suivantes :

- administration orale ou par injection
- seules des doses relativement faibles sont nécessaires
- potentiel de traiter des souches du VIH devenues résistantes à d'autres inhibiteurs de l'intégrase (comme le raltégravir et l'élvitégravir)
- association à d'autres médicaments dans un seul comprimé

Jusqu'à présent, cette collaboration a donné lieu aux deux inhibiteurs de l'intégrase suivants :

- dolutégravir – ce médicament en est aux phases finales des essais cliniques qui précèdent l'homologation
- S/GSK 1265744 (également appelé '744) – ce médicament existe sous forme de formulation orale à longue durée d'action et de suspension nasale injectable

Ayant éprouvé différentes doses (allant de 100 à 800 mg), les chercheurs ont constaté qu'il était possible d'injecter le '744 dans le muscle ou juste en dessous de la peau, donnant lieu à de fortes concentrations dans le sang.

Dans le laboratoire

Lors d'expériences de laboratoire sur des cellules et le '744, on a observé que ce médicament possédait une activité antivirale considérable contre le VIH, soit plus forte en général que tout autre inhibiteur de l'intégrase étudié jusqu'à présent.

Le '744 est aussi actif contre une gamme de souches ou sous-types du VIH-1, y compris les sous-types A, B, C, D, E, F, G et les groupes O et M. Il s'est également montré efficace contre le VIH-2 lors d'expérience de laboratoire.

Le '744 a fait preuve d'une activité substantielle contre des souches du VIH qui sont résistantes aux trois autres inhibiteurs de l'intégrase (dolutégravir, elvitégravir, raltégravir).

Expériences sur des humains

Lors d'expériences menées auprès de 42 volontaires séronégatifs en bonne santé, les chercheurs ont constaté que le '744 était généralement bien toléré. Chose importante, la concentration de ce médicament s'est maintenue dans le sang pendant de longues périodes, selon la dose utilisée. En théorie, cela pourrait permettre d'injecter le '744 une fois par mois ou aux trois mois (encore une fois, selon la dose utilisée).

Lors d'un essai clinique contrôlé contre placebo mené auprès de 20 participants séropositifs qui n'avaient jamais été exposés aux inhibiteurs de l'intégrase, on a testé deux doses différentes de '744, soit 5 mg ou 30 mg par voie orale une fois par jour pendant 10 jours. Aucun autre médicament anti-VIH n'a été utilisé durant cette période.

Après 10 jours de cette monothérapie par '744, la charge virale a chuté d'entre 2 et 2,5 logs. En revanche, il n'y pas eu de baisse significative de la charge virale parmi les participants recevant le placebo. À partir de la 11^e journée, les participants recevaient une multithérapie standard (sans '744). Quatorze jours après la première prise de '744 et trois jours après le changement pour la multithérapie standard, la charge virale se situait à moins de 50 copies/ml chez sept participants sur huit qui avaient reçu le '744 à raison de 30 mg par jour. Les résultats obtenus avec la dose de 5 mg n'étaient pas aussi impressionnants.

Aucune résistance au '744 n'a été détectée dans le sang après 10 jours de monothérapie.

Ces résultats mettent en évidence la puissance et la nature prometteuse du '744.

Les schémas posologiques particuliers qui pourraient être utilisés avec le '744 (une fois par mois ou aux trois mois) ont le potentiel de réduire considérablement le nombre de pilules nécessaires au traitement du VIH. Il faut maintenant que de nouveaux médicaments soient créés ou que des anciens médicaments soient reformulés afin que des posologies mensuelles ou trimestrielles soient possibles avec une combinaison intégrale.

RÉFÉRENCES :

1. Yoshinaga T, Kobayashi M, Seki T, et al. Antiviral characteristics of S/GSK 1265744, an HIV integrase inhibitor dosed by oral or long-acting parenteral injection. In: *Program and abstracts of the 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 9-12 September 2012. San Francisco, California. Abstract H-550.

2. ViiV Health Care. Shionogi and ViiV Healthcare announce new agreement to commercialise and develop integrase inhibitor portfolio. *Press release*. 28 October, 2012. Available at: http://www.viivhealthcare.com/media-room/press-releases/2012-10-28.aspx?sc_lang=en

C. Inhibiteurs de l'intégrase – dolutégravir, S/GSK 1265744 et interactions avec la rilpivirine

On travaille actuellement au développement de formulations à longue durée d'action de l'analogue non nucléosidique rilpivirine (Edurant et dans le Complera et l'Eviplera) et du S/GSK 1265744 ('744), un inhibiteur de l'intégrase de deuxième génération. Comme ces médicaments pourraient être utilisés en combinaison à l'avenir — dans le cas de la rilpivirine, avec un autre inhibiteur de l'intégrase appelé dolutégravir — il est important que l'on évalue toutes les interactions médicamenteuses qui risquent de survenir.

Des expériences ont été effectuées auprès de 28 volontaires séronégatifs en bonne santé qui ont reçu du dolutégravir à raison de 50 mg par jour et/ou de la rilpivirine à raison de 25 mg par jour. L'inhibiteur de l'intégrase expérimental '744 a également été testé à raison de 30 mg par jour, en combinaison avec la rilpivirine. Tous les médicaments ont été utilisés pendant une période allant de cinq à 12 jours.

Les chercheurs ont constaté des augmentations très modestes des taux de dolutégravir et de rilpivirine dans le sang, soit une hausse moyenne de 20 %. Les chercheurs travaillant pour les sociétés GSK et Janssen (respectivement fabricants des inhibiteurs de l'intégrase et de la rilpivirine) ont affirmé qu'il était improbable que « cela soulève des préoccupations concernant l'innocuité ».

Les effets secondaires suivants ont été signalés :

- rilpivirine – un cas d'insomnie
- rilpivirine avec ou sans dolutégravir – quatre cas de maux de tête légers
- '744 avec ou sans rilpivirine – baisse de l'appétit

RÉFÉRENCE :

Ford S, Gould E, Chen S, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between rilpivirine and the integrase inhibitors dolutegravir and S/GSK 1265744. In: *Program and abstracts of the 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 9-12 September 2012. San Francisco, California. Abstract A-1249.

D. GS-7340 (TAF) – variations sur un thème

Le ténofovir (Viread) est un médicament largement utilisé qui agit contre le VIH et le virus de l'hépatite B. Le ténofovir se trouve dans les combinaisons à dosages fixes suivantes :

- Truvada – ténofovir + FTC
- Atripla – éfavirenz (Sustiva) + ténofovir + FTC
- Complera – rilpivirine (Edurant) + ténofovir + FTC
- Stribild – elvitégravir + cobicistat + ténofovir + FTC

Le GS-7340 – également dit TAF (ténofovir alafénamide) – est un promédicament du ténofovir. Les promédicaments sont des produits pharmaceutiques qui se convertissent en leur forme active lorsqu'ils sont métabolisés à l'intérieur de l'organisme. Pour sa part, le TAF se prend par voie orale et passe dans le sang une fois absorbé. À partir du sang, le TAF est absorbé par les cellules du système immunitaire et se convertit en ténofovir.

L'avantage du TAF réside dans le fait qu'il suffit de doses très faibles pour exercer le même effet antiviral que le ténofovir ordinaire. Gramme pour gramme, le TAF est plus puissant que le ténofovir. De plus, des expériences de laboratoire sur des cellules et le VIH laissent croire que le TAF pourrait être utile contre des souches du VIH qui sont résistantes au ténofovir.

Lors d'expériences menées auprès de personnes recevant le ténofovir régulier (300 mg/jour) ou le TAF (25 mg/jour), on a constaté que la charge virale a baissé de 1,0 log sous l'effet du ténofovir, comparativement à une baisse de 1,5 log sous l'effet du TAF.

Les résultats des mêmes essais cliniques indiquent que le TAF est bien toléré.

Des études de phase III sur le TAF sont prévues. Éventuellement, le TAF sera offert sous forme de co-formulations (une combinaison de médicaments dans un seul comprimé) comme les suivantes, où il remplacera le ténofovir ordinaire :

- elvitégravir + cobicistat + TAF + FTC
- darunavir + cobicistat + TAF + FTC

Lors d'expériences de laboratoire sur des cellules, le TAF a fait preuve d'une activité anti-VIH