

Une autre classe de médicaments a vu le jour plus récemment, soit les inhibiteurs de fusion, lesquels sont habituellement utilisés dans le cadre de traitements de sauvetage. D'autres classes de médicaments sont également en voie de développement.

Les IP et les analogues non nucléosidiques sont métabolisés dans l'intestin et le foie par un groupe d'enzymes appelé P450. Comme on utilise plusieurs médicaments en même temps pour combattre le VIH, certains d'entre eux, notamment les IP et les analogues non nucléosidiques, sont susceptibles d'interférer avec l'activité des enzymes du P450, soit en les faisant agir plus vite soit en les faisant agir plus lentement (inhibition). Lorsque l'activité des enzymes est inhibée, certains médicaments anti-VIH risquent de demeurer dans le corps plus longtemps que nécessaire, ce qui peut causer des effets secondaires ou intensifier ceux qui sont déjà présents. Lorsque l'action des enzymes du P450 est accélérée, le taux de certains médicaments risque de chuter rapidement, ce qui peut réduire leur efficacité et accroître le risque que le VIH devienne résistant à leurs effets.

Les médicaments anti-VIH ne sont pas les seuls à interférer avec les enzymes du P450. De nombreux autres produits ont le même effet, y compris des médicaments contre l'épilepsie, la tuberculose, la dysfonction érectile, la dépression et la maladie cardiovasculaire. La tâche qui consiste à déterminer comment les médicaments influent sur l'absorption, la livraison et l'excrétion les uns des autres revêt une très grande importance pour la recherche sur le VIH/sida. Voilà pourquoi les pharmacologistes étudient les nombreuses interactions qui sont susceptibles de survenir. Un élément clé de ce travail consiste à mesurer les concentrations des médicaments dans le sang des patients. S'ils comprennent les façons dont un médicament influe sur un autre dans le corps, les chercheurs pourront proposer des combinaisons plus sûres et plus efficaces pour les personnes ayant le VIH/sida.

Dans ce numéro de *TraitementSida*, nous mettrons l'accent sur les faits saillants d'études ayant examiné les questions suivantes :

- les interactions possibles entre les médicaments utilisés contre l'hépatite C et ceux utilisés contre le VIH;
- une mise à jour sur le ténofovir (Viread);
- les traitements pour les personnes co-infectées par la tuberculose et le VIH;
- le nelfinavir (Viracept) chez les femmes enceintes;
- une mise à jour sur le tipranavir, un inhibiteur de la protéase expérimental;
- des combinaisons d'IP insolites.

Ces sujets ont tous été abordés lors du 5^e Atelier international sur la pharmacologie, qui s'est déroulé à Rome du 1^{er} au 3 avril 2004.

II AGENTS ANTI-VIH

A. Le traitement de l'hépatite C et les interactions possibles avec les médicaments anti-VIH

La ribavirine est un médicament antiviral utilisé pour traiter plusieurs infections différentes, dont celle au virus de l'hépatite C (VHC). Vers la fin des années 80, des chercheurs ont réalisé des expériences de laboratoire sur la ribavirine en association avec d'autres médicaments, notamment l'AZT (zidovudine, Retrovir). Lors de ces expériences, la ribavirine a affaibli les effets anti-VIH de l'AZT et des médicaments semblables. Les chercheurs ont donc recommandé que la ribavirine soit évitée par les personnes infectées par le VIH et le VHC qui utilisaient également le 3TC, l'AZT (lamivudine, Epivir) ou le d4T (stavudine, Zerit).

Rappelons cependant que les études de laboratoire (éprouvettes) ne reflètent pas toujours ce qui se passe chez les humains. Pour évaluer l'efficacité de certaines approches thérapeutiques destinées à traiter l'hépatite C chez les personnes co-infectées par le VIH, des chercheurs en Amérique du Nord et en Europe ont mené une étude d'envergure appelée *Apricot*. Les résultats finals de cet essai clinique ont été publiés récemment. Dans une étude secondaire, les responsables de l'*Apricot* ont évalué les interactions possibles entre la ribavirine et les analogues nucléosidiques utilisés contre le VIH. Cette étude secondaire a permis de constater que la ribavirine n'influa pas sur les concentrations de l'AZT, du d4T ou du 3TC lorsqu'elle se prenait à raison de 800 mg par jour. Les résultats finals de l'étude *Apricot* sont présentés ci-dessous.

Détails de l'étude *Apricot*

Avant de s'inscrire à l'étude *Apricot*, tous les 868 sujets étaient co-infectés par le VIH et le VHC et suivaient une thérapie anti-VIH stable. Les traitements en question comportaient les analogues nucléosidiques 3TC, AZT et d4T. En moyenne, les comptes de CD4 se situaient à environ 500 cellules au début de l'étude. Environ 60 % des sujets avaient une charge virale en VIH inférieure à 50 copies.

On a eu recours à deux formes d'interféron dans le cadre de cette étude, soit :

- l'interféron régulier, qui doit être injecté trois fois par semaine;
- une forme d'interféron à action prolongée appelée Pegasys (interféron alfa-2a), qui ne demande qu'une seule injection par semaine.

Une étude contrôlée contre placebo, Apricot a comporté trois groupes de sujets qui recevaient ce qui suit :

- Pegasys (interféron alfa-2a) et ribavirine;
- Pegasys et placebo (ribavirine factice);
- interféron régulier et ribavirine.

Les sujets ont reçu ces médicaments pendant un an et ont fait l'objet d'un suivi qui a duré six mois de plus.

Dans l'étude secondaire conçue pour évaluer l'impact de la ribavirine sur les analogues nucléosidiques, on a recueilli des données sur 56 sujets (9 femmes, 47 hommes) qui avaient été affectés à l'un des groupes suivants :

- 31 sujets – Pegasys et placebo;
- 25 sujets – Pegasys et ribavirine.

Pegasys a été administré par injection sous-cutanée à raison de 180 mcg une fois par semaine. Aucun des sujets n'avait utilisé d'interféron ou de ribavirine auparavant. Aucune complication médicale sérieuse n'a été signalée non plus. Environ 60 % des sujets étaient porteurs du génotype 1 du VHC, c'est-à-dire la souche du VHC qui est la plus difficile à traiter.

Résultats — suppression du VHC

L'infection au VHC se distingue de l'infection au VIH en ce qu'elle est considérée comme guérie si le virus est indétectable dans le sang des patients après un an de traitement et six mois d'observation supplémentaires (rappelons que dans le cas du VIH, une charge virale indétectable ne signifie pas que le patient soit guéri). Dans l'ensemble, les sujets de l'étude Apricot se sont remis de l'infection au VHC dans les proportions suivantes :

- Pegasys et ribavirine — 40 %;
- Pegasys et placebo — 20 %;
- interféron régulier et ribavirine — 12 %.

Ces différences sont significatives du point de vue statistique, c'est-à-dire non attribuables au hasard seulement.

Chez les sujets atteints du génotype 1 du VHC, soit la souche la plus réfractaire au traitement, les taux de rétablissement ont été les suivants :

- Pegasys et ribavirine – 29 %;
- Pegasys et placebo – 14 %;
- interféron régulier et ribavirine — 7 %.

Dans le cas des génotypes 2 et 3, plus faciles à traiter, les taux de rétablissement ont été les suivants :

- Pegasys et ribavirine – 62 %;
- Pegasys et placebo – 36 %;
- interféron régulier et ribavirine — 20 %.

Résultats — effets secondaires

Des effets secondaires sont survenus fréquemment pendant cette étude, notamment les suivants :

- fatigue ou manque d'énergie inexplicable;
- fièvre;
- maux de tête;
- douleurs musculaires.

Ces symptômes se sont produits le plus fréquemment chez le groupe recevant Pegasys et la ribavirine. D'autres effets courants ont été signalés par les sujets de chacun des trois groupes, soit :

- une difficulté à s'endormir;
- sensation de faiblesse;
- dépression.

Au total, 15 % des sujets ont quitté l'étude à cause d'effets secondaires.

Changements dans le nombre de CD4+ et la charge virale en VIH

Depuis les années 90, les chercheurs savent que l'interféron peut causer une chute temporaire du nombre de cellules CD4+ lorsqu'il est administré aux personnes ayant le VIH/sida. Les versions à action prolongée de l'interféron, tel Pegasys, ont des effets semblables. De façon générale, les sujets des trois groupes ont connu des baisses de CD4+ au cours de cette étude. En moyenne, les sujets recevant Pegasys et la ribavirine ont perdu 140 cellules CD4+ pendant la première année. Au 18^e mois de l'étude, les comptes de CD4+ se situaient de nouveau aux niveaux d'avant l'étude.

Dans l'ensemble, la charge virale n'a pas augmenté pendant cette étude et a diminué légèrement et de façon temporaire chez les sujets recevant Pegasys. Toutefois, chez les sujets qui avaient une charge virale au-dessus de 50 copies au début de l'étude, celle-ci a diminué de façon considérable, soit par un facteur de dix.

L'étude Apricot nous montre que certains patients co-infectés par le VIH et le VHC, notamment les

porteurs des génotypes 2 et 3 de celui-ci, peuvent connaître un taux de rétablissement élevé sous l'effet de la combinaison Pegasys et ribavirine.

Étude secondaire d'Apricot

L'analyse des échantillons de sang prélevés pendant les trois premiers mois de l'étude n'a pas révélé de différence significative dans les taux d'AZT, de 3TC et de d4T comparativement aux niveaux d'avant l'étude. De plus, les concentrations intracellulaires (dans les cellules) de ces médicaments se situaient aux niveaux prévus. Ce dernier point mérite d'être souligné parce que l'action de la quasi-totalité des médicaments anti-VIH homologués consiste à bloquer la production de nouveaux virus à l'intérieur des cellules.

Ces résultats devraient atténuer l'inquiétude des médecins et des patients en ce qui a trait à un éventuel antagonisme entre le traitement du VIH et le traitement du VHC, notamment lorsqu'on a recours à une dose de ribavirine de 800 mg par jour.

RÉFÉRENCES

1. Torriani FJ, Rockstroh J, Rodriguez-Torres M, et al. Final results of Apricot: a randomized, partially blinded international trial evaluating peginterferon-alfa-2a + ribavirin versus interferon-alfa-2a + ribavirin in the treatment of HIV/HCV co-infection. *11th Conférence on Retroviruses and Opportunistic Infections*, San Francisco, February 8–11, 2004. Abstract 112.
2. Gries J-M, Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, et al. Ribavirin does not perturb the intracellular pharmacokinetics of nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients with HIV-HCV co-infection: final results of a randomized clinical study. *5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy*, Rome, April 1–3, 2004. Abstract 4.

B. L'échec virologique sous ténofovir – un vrai casse-tête

En 2003, des chercheurs ont constaté un taux d'échec virologique élevé chez les patients traités par une trithérapie comportant le ténofovir (Viread) et les médicaments suivants :

- ddI (didanosine, Videx) et ABC (abacavir, Ziagen), ou
- ABC et 3TC (lamivudine, Epivir)

Les raisons de cette apparition rapide de la résistance au ténofovir (dans le cadre de ces combinaisons) ne sont pas claires. Les médicaments mentionnés ci-dessus ne semblent pas réduire le taux de ténofovir dans le sang (source possible de la résistance), et le ténofovir n'a pas pour effet de réduire les taux de ces autres médicaments. De plus, les études de laboratoire n'ont permis de déceler

aucune réduction de l'activité antivirale de ces médicaments lorsqu'ils étaient utilisés en combinaison. Cependant, il est possible que ces médicaments, notamment le ténofovir et l'ABC, interagissent à l'intérieur des cellules de sorte que leur efficacité dimine.

Pour mieux comprendre les interactions éventuelles entre le ténofovir et ces autres agents, les chercheurs ont recueilli des échantillons de sang auprès de 15 sujets séropositifs (6 femmes, 9 hommes) dont l'âge moyen était de 45 ans. Des prises de sang ont été effectuées sur une période de quatre semaines, soit la durée totale de l'étude. Les combinaisons de médicaments suivantes ont été utilisées :

- ténofovir + ABC + 3TC (13 sujets);
- ténofovir + ABC + d4T (2 sujets).

Résultats

L'équipe de recherche n'a observé aucune interaction entre ces médicaments à l'intérieur des cellules. Chose intéressante, le ténofovir est demeuré dans les cellules pendant longtemps. Il est crucial de mettre l'accent sur l'activité des médicaments à l'intérieur des cellules car c'est là que plusieurs agents antirétroviraux agissent contre le VIH. De plus, de nombreux médicaments, y compris les analogues nucléosidiques, doivent entrer dans les cellules pour être activés.

L'équipe de recherche a constaté que le ténofovir avait une demi-vie de 60 heures – cela veut dire que le taux du médicament a mis 60 heures (2 jours et demi) à diminuer de 50 %. Ainsi, il est peu probable que l'échec virologique des combinaisons en question soit attribuable à la présence d'un taux de ténofovir inférieur à la normale.

La demi-vie de l'ABC a varié entre 12 et 19 heures pendant cette étude.

Cette étude a fourni une réponse à au moins une question : la résistance au ténofovir est-elle attribuable à une concentration trop faible du médicament ? Pourtant, des études plus poussées doivent être réalisées pour comprendre l'échec de certaines trithérapies comportant du ténofovir.

RÉFÉRENCES

1. Hawkins T, Veikley W, StClaire R, et al. Intracellular pharmacokinetics of tenofovir-DP and carbovir-TP in patients receiving triple nucleoside regimens. *5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy*, Rome, April 1–3, 2004. Abstract 6.
2. Ray A, Vela L, Olson G, et al. Lack of negative interaction between tenofovir and abacavir in human cells. *5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy*, Rome, April 1–3, 2004. Abstract 5.