

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse
<http://www.catie.ca/ts.nsf>

Table des matières

*Ière partie : Faits saillants de la XIVe Conférence
sur les rétrovirus et les infections opportunistes,
du 25 au 28 février 2007, Los Angeles, États-Unis*

I AGENTS ANTI-VIH

A. Nouveaux médicaments, nouvel espoir, vieilles leçons	1
B. En route vers la lipodystrophie	3
C. Une étude américaine trouve un lien entre l'éfavirenz et la fonte des graisses	5
D. Une deuxième étude découvre un problème lié à l'éfavirenz	6
E. L'éfavirenz et la fonte des graisses—une hypothèse	8
F. L'inhibiteur de l'intégrase raltegravir fait sa marque	9
G. Le raltegravir—d'autres préoccupations	10

I AGENTS ANTI-VIH

A. Nouveaux médicaments, nouvel espoir, vieilles leçons

Tenue annuellement, la Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (couramment appelée CROI [sigle anglais]) est le plus important congrès scientifique axé sur le VIH/sida d'Amérique du Nord. Cette année, la conférence s'est déroulée du 25 au 28 février à Los Angeles. La conférence porte principalement sur la recherche sur le VIH/sida et le traitement de ce dernier. Il n'empêche que beaucoup de questions connexes ont été abordées cette année, notamment la mise au point d'un vaccin, le traitement des complications de l'infection au VIH, la prise en charge des co-infections, les mécanismes qui permettent au VIH de détruire graduellement le système immunitaire et la transmission du virus. De plus, les enjeux liés au traitement et à la transmission du VIH dans les pays pauvres suscitent de plus en plus d'intérêt à la CROI depuis plusieurs années.

Les progrès réalisés dans le traitement de l'infection au VIH ont toujours été un élément important de la CROI. Au milieu des années 90, la CROI nous a fait connaître les inhibiteurs de la protéase, ces médicaments puissants qui contribuent à prolonger la vie des personnes atteintes du VIH. En 2007, les attentes des délégués ont été largement satisfaites par les sessions portant sur les traitements émergents. On trouve parmi ces derniers les nouvelles molécules et classes de médicaments anti-VIH suivantes :

- maraviroc – Ce médicament agit en bloquant le récepteur CCR5 qui se trouve sur la surface des cellules. Le VIH a besoin de ce récepteur pour pénétrer dans les cellules. Les médicaments qui agissent comme le maraviroc s'appellent des inhibiteurs de l'entrée;

produit par



**Canadian AIDS Treatment
Information Exchange**
**Réseau canadien
d'info-traitements sida**

555, rue Richmond Ouest, bureau 505, case 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada
téléphone : 416.203.7122
sans frais : 1.800.263.1638
télécopieur : 416.203.8284
site Web : <http://www.catie.ca>
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

- inhibiteurs de l'intégrase – Ces médicaments agissent en bloquant l'action d'une enzyme appelée intégrase qui est utilisée par le VIH. Le raltegravir (MK-0518) est un inhibiteur de l'intégrase qui est en voie de développement chez la compagnie pharmaceutique Merck & Co. Gilead Sciences travaille pour sa part au développement d'un inhibiteur de l'intégrase appelé elvitegravir (GS 9137).

Lorsque le maraviroc ou le raltegravir est utilisé dans le cadre d'une multithérapie antirétrovirale, chaque médicament fait preuve d'une puissante activité anti-VIH dont les conséquences comprennent une augmentation du compte de CD4+, une réduction de la charge virale et un meilleur état de santé. Même si plusieurs nouveaux traitements anti-VIH sont en développement, il est probable que le maraviroc et le raltegravir seront offerts le plus rapidement dans le cadre de programmes d'accès élargi. En attendant l'approbation de tels programmes, les médecins peuvent s'adresser au Programme d'accès spécial de Santé Canada pour demander l'accès à ces médicaments.

Nouveaux médicaments : avançons prudemment

Le maraviroc et le raltegravir sont à l'étude depuis très peu de temps—seules les données recueillies pendant un an ont été rendues publiques. Jusqu'à présent, ces médicaments ne semblent pas provoquer de graves effets secondaires, ce qui est prometteur. Cependant, des effets secondaires imprévisibles pourraient apparaître à mesure que ces médicaments seront utilisés pendant des périodes de plus en plus longues. Ainsi, même si le besoin de ces médicaments est urgent, notamment pour les PVVIH déjà traitées, la prudence sera de rigueur tant que leurs effets à long terme ne seront pas connus.

La leçon de la lipoatrophie

La lipoatrophie—la perte de graisse sous-cutanée (couche graisseuse située sous la peau)—est un bon exemple de ce qui pourrait se produire si ces médicaments étaient utilisés à long terme. Lorsque cela se produit, on constate une perte de graisse au visage et dans les bras et les jambes, ce qui donne au patient une apparence défigurée. Lorsque ce problème est survenu chez un nombre important de PVVIH vers la fin des années 90, les chercheurs ne pouvaient expliquer son origine. Comme les inhibiteurs de la protéase avaient été introduits durant cette même période, il semblait naturel de faire un lien entre ces derniers et la lipoatrophie. Cependant, plusieurs années de recherche ont révélé que des médicaments appelés analogues de la thymidine—

d4T (stavudine, Zerit) et AZT (zidovudine, Retrovir)—étaient les principaux coupables en ce qui concerne la fonte des graisses. Récemment, les lignes directrices thérapeutiques, tant américaines que britanniques, ont été amendées de sorte que l'utilisation du d4T est déconseillée, du moins lors d'un traitement de première intention contre l'infection au VIH.

L'éfavirenz suscite des préoccupations

Lors de la XIVe CROI, des chercheurs ont soulevé la possibilité que l'éfavirenz (Sustiva, Stocrin), un analogue non nucléosidique, contribue à la lipoatrophie. Il y a plusieurs années, des essais cliniques ont permis de constater que l'éfavirenz possédait une puissante activité anti-VIH lorsqu'il était utilisé en association avec d'autres médicaments antiviraux. Dans les lignes directrices thérapeutiques de l'époque, l'éfavirenz était considéré comme un choix aussi judicieux que les inhibiteurs de la protéase pour un traitement de première intention contre l'infection au VIH. Cependant, au même moment, des chercheurs français qui s'intéressaient à la lipoatrophie réalisaient des expériences de laboratoire sur des cellules adipeuses humaines exposées à l'éfavirenz qui laissaient penser que ce dernier nuisait à la santé, à la croissance et au développement des cellules adipeuses (graisse). De plus, au fil du temps, la concentration de l'éfavirenz dans les cellules adipeuses dépassait de plusieurs fois la concentration sanguine du médicament. Il est possible que l'accumulation massive de l'éfavirenz dans les cellules adipeuses pousse ces dernières à mal fonctionner et, finalement, à mourir. Lors de la XIVe CROI, on a présenté les résultats de deux études qui ont comparé les effets des inhibiteurs de la protéase à ceux de l'éfavirenz. Chaque étude a permis de constater que l'usage d'éfavirenz était lié à un risque accru de lipoatrophie chez les PVVIH. Cette observation a été faite plusieurs années après l'homologation de l'éfavirenz et devrait donc servir de mise en garde.

Nouvel espoir : brûlons la graisse

Les personnes en multithérapie antirétrovirale risquent de présenter des anomalies adipeuses autres que la lipoatrophie, notamment la lipohypertrophie, soit une accumulation de graisse dans l'abdomen. Dans les cas de lipohypertrophie, la graisse s'accumule autour des organes vitaux situés dans les profondeurs du corps. Il s'agit d'une accumulation de graisse viscérale. Cette dernière est difficile à éliminer, donc la nouvelle voulant qu'un nouveau composé appelé TH9507 soit susceptible d'aider les PVVIH à perdre de la graisse abdominale est encourageante. Le TH9507, également appelé tesamorelin, est en voie de développement chez la

compagnie canadienne Theratechnologies. L'action du médicament consiste à stimuler le cerveau de sorte qu'il libère de l'hormone de croissance (HC). Chez les personnes infectées par le VIH, le taux de HC est inférieur à la normale. Cette hormone est importante pour le maintien des muscles et de la force et pour brûler la graisse. Lors d'un essai contrôlé contre placebo de six mois mené auprès de PVVIH, le TH9507 a contribué à réduire la graisse abdominale. Le bémol est que le médicament doit être injecté sous la peau tous les jours. Une deuxième étude en est déjà à la phase de recrutement aux États-Unis et le recrutement de participants canadiens devrait commencer sous peu.

Vivre plus longtemps

Maintenant que le nombre d'agents anti-VIH disponibles semble être à la hausse dans les pays à revenu élevé, certains doivent éprouver un sentiment de soulagement justifié, notamment les PVVIH déjà traitées qui ont urgemment besoin d'autres thérapies. Nos lecteurs devraient cependant noter que seulement deux nouvelles classes de médicaments— inhibiteurs de l'entrée et inhibiteurs de l'intégrase— ainsi que deux analogues non nucléosidiques prometteurs—TMC125 (étravirine) et TMC278 (rilpivirine)—arriveront vraisemblablement sur le marché au cours des trois prochaines années. Les PVVIH et leurs médecins devront utiliser ces médicaments avec prudence. Leur défi consistera à construire des combinaisons d'agents anti-VIH qui permettront de maximiser l'efficacité des nouveaux médicaments tout en minimisant le risque de résistance.

Dans *TraitementSida* 160, nous présentons des faits saillants sélectionnés de la XIVe CROI. Dans notre prochain numéro, nous poursuivrons notre couverture de la conférence en examinant, entre autres, les autres traitements anti-VIH expérimentaux, les recherches canadiennes sur le traitement de la lipohypertrophie et les monothérapies par inhibiteurs de la protéase.

RÉFÉRENCE :

Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, et al. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002 May 1;287(17):2215-20.

B. En route vers la lipodystrophie

Plusieurs traitements anti-VIH se trouvent sur le marché des pays à revenu élevé. Ces traitements se répartissent dans les quatre catégories suivantes :

Analogues nucléosidiques :

- 3TC – lamivudine (Epivir);
- ABC – abacavir (Ziagen);
- AZT – zidovudine (Retrovir);
- ddI – didanosine (Videx);
- d4T – stavudine (Zerit);
- FTC – emtricitabine (Emtriva).

Analogue nucléotidique :

- ténofovir (Viread).

Même si le ténofovir est un analogue nucléotidique, il est généralement considéré comme un membre de la famille des analogues nucléosidiques.

Les analogues nucléosidiques sont souvent offerts sous forme de co-formulations, c'est-à-dire deux ou trois médicaments réunis dans un seul comprimé. En voici quelques exemples :

- AZT + 3TC – Combivir ;
- 3TC + ABC – Kivexa ;
- AZT + 3TC + ABC – Trizivir ;
- FTC + ténofovir – Truvada.

Analogues non nucléosidiques :

- éfavirenz (Stocrin, Sustiva);
- névirapine (Viramune).

Analogues non nucléosidiques en voie de développement :

- TMC125 (étravirine);
- TMC278 (rilpivirine).

Inhibiteurs de la protéase :

De nos jours, la plupart des inhibiteurs de la protéase (IP) se prennent en association avec une faible dose de ritonavir (Norvir), un autre inhibiteur de la protéase. On adopte cette approche parce que le ritonavir aide à ralentir la dégradation des autres IP, ce qui leur permet d'atteindre des concentrations élevées dans le sang et de rester ainsi pendant de longues périodes. Par conséquent, il est possible de prendre la plupart des IP une seule ou deux fois par jour. Les IP suivants sont généralement disponibles dans les pays à revenu élevé :

- fosamprenavir (Telzir);
- atazanavir (Reyataz);
- darunavir (Prezista);
- indinavir (Crixivan);
- lopinavir + ritonavir (Kaletra, Aluvia);