

VIH/SIDA

Vers un allégement thérapeutique

© Canal/Pharmie

Depuis quelques années, plusieurs essais cliniques sont menés pour tester l'efficacité de différentes stratégies d'allégement thérapeutique chez les patients porteurs du VIH. Avec des résultats prometteurs, en particulier pour la piste du traitement pris 4 jours sur 7.

Les patients atteints par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) sont obligés de suivre un traitement à vie pour contrôler l'infection et éviter que le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) ne se déclare. Une contrainte lourde, que la perspective d'un allégement thérapeutique pourrait soulager. L'objectif : réduire les effets secondaires, mais aussi le coût des thérapies, et améliorer l'adhésion à un traitement, souvent perçu comme contraignant. Un allégement thérapeutique d'autant plus séduisant qu'il est désormais recommandé d'instaurer au plus tôt une trithérapie, après la découverte de la séropositivité.

4 jours sur 7

L'une des options envisagées consiste à réduire la fréquence des prises de traitement. Après un test peu concluant sur un traitement pris une semaine sur deux, une nouvelle stratégie fondée sur la réduction du nombre de prises au cours de la semaine a été expérimentée, il y a une dizaine d'années, à l'hôpital Raymond-Poincaré de Garches. Les patients séropositifs concernés étaient sous traitement antirétroviral¹ qui leur permettait d'avoir une charge

virale indétectable dans le sang (moins de 50 copies du virus/mL). « La prise du traitement a été progressivement réduite. Le schéma le plus favorable était celui de 4 jours sur 7 : aucun patient n'a ainsi été en échec thérapeutique », rapporte Pierre de Truchis, médecin spécialiste des maladies infectieuses à l'hôpital de Garches. Selon l'infectiologue, « ce délai de 3 jours d'interruption apparaît comme une marge minimale de sécurité, qui correspond au délai de latence du virus avant qu'il ne reprenne sa réplication au sein des cellules infectées et donc sa dissémination dans l'organisme. » Ces résultats ont conduit l'Agence nationale pour la recherche sur le sida (ANRS) à lancer, en 2014, l'étude pilote ANRS 4D. Au total, 100 patients séropositifs sont passés à un traitement pris 4 jours sur 7. Après 48 semaines, 96 % d'entre eux avaient toujours une charge virale indétectable. « Cette stratégie doit désormais être validée dans l'essai randomisé ANRS QUATUOR, auquel vont participer 640 volontaires porteurs du virus », précise Pierre de Truchis, qui coordonne l'étude. Il faudra patienter deux ans avant de connaître les résultats et espérer de nouvelles recommandations.

Des doses restreintes

Si la réduction du nombre de prises devrait soulager les patients, il est également envisagé de diminuer les doses de certains antirétroviraux, pour les rendre économiquement plus accessibles. Actuellement, l'attention se porte sur le darunavir, un médicament anti-VIH de la classe des inhibiteurs de protéase. « C'est un médicament de référence, bien toléré, qui a aussi l'avantage d'être efficace chez des patients qui ont développé des résistances à d'autres inhibiteurs de protéase. Son coût élevé restreint toutefois son

¹ Traitement antirétroviral. Traitement utilisé pour lutter contre une catégorie particulière de virus, les rétrovirus, dont fait partie le VIH

utilisation dans les pays à ressources limitées », souligne **Jean-Michel Molina**, spécialiste des maladies infectieuses à l'hôpital Saint-Louis, à Paris. L'essai ANRS DARULIGHT, qu'il a coordonné, s'inscrit donc dans une perspective plus internationale, qui vise à faciliter l'accès aux traitements. Initié en 2015, cet essai a inclus plus de 100 patients avec une charge virale indétectable, sous trithérapie qui comprenait du darunavir à 800 mg/jour, combiné au ritonavir, un autre inhibiteur de protéase permettant de renforcer l'effet du darunavir. L'objectif était de vérifier si une réduction de moitié de la dose de darunavir, passant alors à 400 mg/jour, permet encore un contrôle de l'infection. Après 48 semaines de traitement, le taux de succès était de 91,6 %. Et, surprise : « *Que le darunavir soit administré à la dose de 800 ou 400 mg en association au ritonavir, sa concentration dans le sang reste quasiment la même*, souligne le professeur. *Cela est très probablement dû aux interactions médicamenteuses entre ces deux molécules.* » Menée actuellement en Afrique du Sud, une étude comparative plus large devrait confirmer ces résultats courant 2018.

Une molécule de moins

Un autre essai récemment lancé par l'ANRS explore, quant à lui, la piste d'un allègement thérapeutique après un échec de traitement, lorsque le virus a développé des mutations qui lui confèrent une résistance aux antirétroviraux. Il s'agit cette fois de supprimer une molécule et de passer d'une trithérapie à une bithérapie. Mené dans trois pays d'Afrique subsaharienne (Burkina Faso, Cameroun, Sénégal), l'essai ANRS MOBIDIP a

inclus 265 patients, avec une charge virale à nouveau indétectable après avoir changé de trithérapie (traitement de deuxième ligne). Ils ont été répartis en deux groupes, l'un recevant une monothérapie avec un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (IPB), l'autre une bithérapie associant IPB et lamivudine, un antirétroviral de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. « *L'idée était d'évaluer l'effet d'un ajout de lamivudine, alors même que les virus ont développé une résistance à cette molécule utilisée en première intention*, explique **Laura Ciaffi** du laboratoire TransVIHMI à Montpellier, qui a coordonné l'étude. *La lamivudine a,*

en effet, l'avantage d'être peu chère, facile d'accès et bien tolérée. Et, en présence de cet antirétroviral, les virus qui y résistent se maintiennent. Or, ceux-ci se répliquent moins bien et développent moins facilement de nouvelles résistances. » C'est donc finalement un atout et c'est ce que confirment les résultats qui ont montré seulement 8,3 % d'échec après 96 semaines de bithérapie, alors que la monothérapie a dû être interrompue, faute d'efficacité. L'essai permet ainsi de valider, pour la première fois, une stratégie d'allègement thérapeutique de deuxième ligne, moins chère et mieux tolérée. Elle laisse espérer, à nouveau, plus de confort pour les patients, même chez ceux qui ont expérimenté un échec. Et elle vient surtout confirmer que l'allègement thérapeutique, en réduisant les coûts de traitement, devrait rendre les thérapies anti-VIH plus accessibles, en particulier dans les pays les plus touchés par l'épidémie.

Vincent Richeux

« L'objectif : réduire les effets secondaires et le coût des thérapies »

Jean-Michel Molina : unité 941 Inserm/ Université Paris Diderot-Paris 7, Génétique des virus et pathogénèse des maladies virales

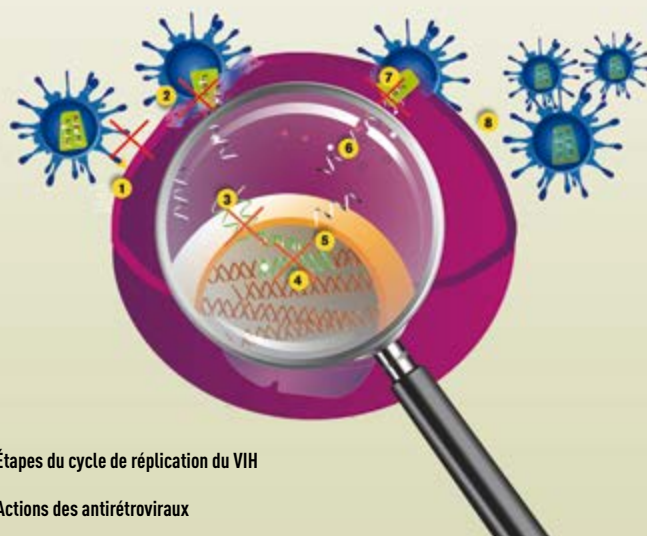
Laura Ciaffi : unité 1175 Inserm/IRD/Université de Montpellier, Recherche transnationale sur le VIH et les maladies infectieuses (TransVIHMI)

L. Ciaffi et al. *The Lancet HIV*, 28 mai 2017 ; doi : 10.1016/S2352-3018(17)30069-3

P. de Truchis et al. *Efficacy of a Maintenance Four-days-a-week Regimen, the ANRS 162-4D Trial*, AIDS 2016, Durban (Afrique du Sud), 18-22 juillet 2016

J.-M. Molina et al. *Efficacy and Safety of Darunavir Dose Reduction from 800 to 400 mg Daily with Ritonavir and TDF/FTC or ABC/3TC in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults: an Open-label Study (ANRS-165 DARULIGHT)*, IAS 2017, Paris, 23-26 juillet 2017

LE CYCLE DE RÉPLICATION DU VIH ET LE MODE D'ACTION DES ANTIRÉTROVIRAUX



- 1 Reconnaissance de la cellule à infecter via le récepteur CD4 et le corécepteur CCR5
Inhibition du corécepteur
- 2 Fusion de l'enveloppe du virus avec la membrane de la cellule
Inhibition de la fusion
- 3 Transcription inverse de l'ARN du virus : le matériel génétique du virus est copié en ADN grâce à une enzyme virale, la transcriptase inverse
Inhibition de la rétrotranscription
- 4 Intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule grâce à une enzyme virale, l'intégrase
Inhibition de l'intégration
- 5 Transcription de l'ADN viral : synthèse de molécules d'ARN viral
- 6 Synthèse des protéines virales
- 7 Formation de virions, maturation des protéines virales (grâce à une enzyme virale, la protéase) et bourgeonnement
Inhibition de la maturation
- 8 Libération de nouveaux virus