

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 1^{er} décembre 2020

Hôpital cantonal de Genève

[Des traitements \(toujours plus\) innovants contre le VIH](#)

Prof. A. Calmy

1^{er} décembre : c'est la journée mondiale contre le SIDA.

L'année 2020 a montré la vulnérabilité des PVA (Personnes Vivants Avec) aux formes sévères de COVID-19 et certains médicaments anti-VIH sont revenus en tête de l'info... en particulier le Kaletra® (Lopinavir + Ritonavir), qui avait déjà montré une certaine efficacité lors du MERS (Middle East Respiratory Syndrom) aussi dû à un Coronavirus.

Le Lopinavir est une « antiprotéase » (IP) comme le Ritonavir mais ce dernier a surtout la capacité d'accroître la concentration des autres IP en inhibant les enzymes hépatiques servant à les dégrader, ce qui permet de ne les prendre qu'1x par jour...

Depuis 1987 et la découverte de l'AZT (Zidovudine), le nombre de molécules antirétrovirales (ART) n'a fait qu'augmenter, ainsi que leurs associations en 1 seul comprimé.

On se rappelle des NRTI (Nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors) : AZT, Lamivudine, Abacavir, Emtricitabine, Tenofovir etc..., des NNRTI (Non Nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors) : Efavirenz (Stocrin®), Névirapine etc...

Des IP : atazanavir (Reyataz®), Kaletra®, Crixivan®, etc... auxquels se sont ajoutés les inhibiteurs de l'Intégrase (raltegravir : elvitegravir, dolutegravir puis les inhibiteurs de fusion (FI) agissant à différents niveaux : Maraviroc, Enfuvirtide, Ibalizumab.

En 2020, la nouveauté c'est chez les NNRTI, la Doravirine et la Rilpivirine LA (pour Long Acting).

Les inhibiteurs de l'intégrase qui restent invaincus : dolutégravir, bictégravir.

L'approbation par l'agence européenne des médicaments (EMA) de la 1^{ère} combinaison à longue durée d'action (mais pas encore par la FDA) : cabotegravir + rilpivirine en injection im.

Ces traitements injectables sont efficaces en administration mensuelle ou bimensuelle (tous les 2 mois) et rendent la charge virale indétectable après un suivi de 96 et 48 semaines respectivement.

Ils auraient l'avantage d'une prise directe observée (DOT) et pourraient être proposés chez les enfants et adolescents (More Options for Children and Adolescents (MOCHA) : Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Rilpivirine in HIV-Infected Children and Adolescents (MOCHA), NCT03497676).

Le désavantage est que le volume des doses à injecter est important (et douloureux...) que ça augmente la charge de travail des soignants, que ce n'est pas efficace contre les co-infections à hépatite B... contrairement à certaines associations antirétrovirales qui étaient efficaces aussi bien contre le VIH que l'hépatite B (le Tenofovir... je crois ?)

Ces nouveaux traitements pourraient être intéressants pour tous ceux qui présentent de multiples résistances aux médicaments antirétroviraux habituels, pour tous ceux qui n'en peuvent plus d'avaler des pilules et pour tous ceux qui ne sont pas inclus dans les essais cliniques... apparemment tous ceux qui ne sont ni jeunes, ni blancs, ni en bonne santé...

(Pour ceux que ça intéresse, on nous signale une publication de 1000 pages sur les molécules antirétrovirales en développement, en libre accès sur le Web : <https://www.livre-afravih.org/>).

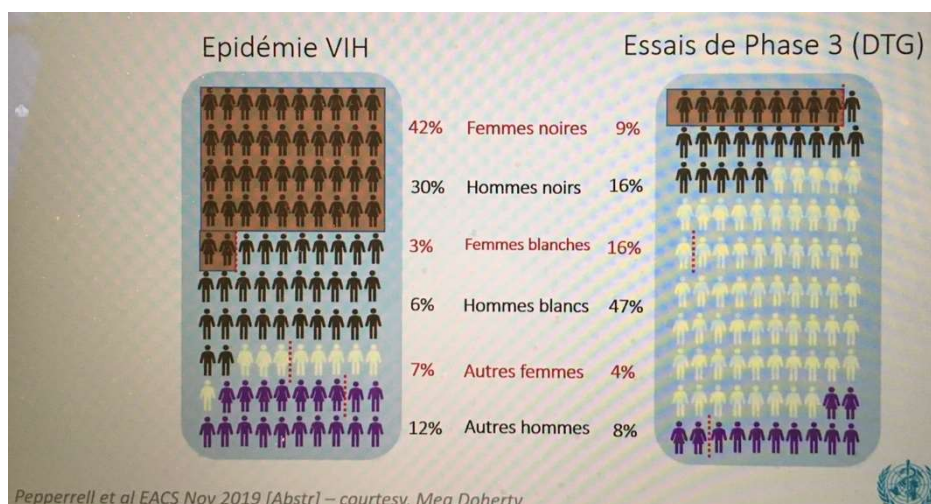
L'Islatravir par exemple agit à plusieurs niveaux. Il est un NRTTI (Inhibiteur de translocation nucléosidique de la transcriptase inverse) et INTTI (Inhibiteur de translocation nucléosidique de la transcriptase inverse).

Une dose orale hebdomadaire de 10 mg fait baisser la charge virale de 1.6 log en 7-10 jours (ce qui paraît-il est très bon... pas tout à fait aussi bien que les inhibiteurs de l'intégrase, mais presque...)

L'Islatravir pourrait être donnée en bithérapie avec la doravirine (INNTI). On pourrait même développer un implant (comme pour la contraception : Nexplanon®) d'une durée de 12 mois qui pourrait être utilisé de façon préventive (PreP : pré-exposition prophylaxis).

Il y a aussi les inhibiteurs de la capsid (nouvelle classe de médicaments) comme le Lenacapavir, actif également à plusieurs niveaux, en injection sous-cutanée. Si j'ai bien compris il pourrait être administré trimestriellement (?).

On nous rappelle que les populations étudiées dans les essais cliniques ne correspondent de loin pas, à la répartition des patients touchés par l'épidémie VIH... voir ci-dessous :



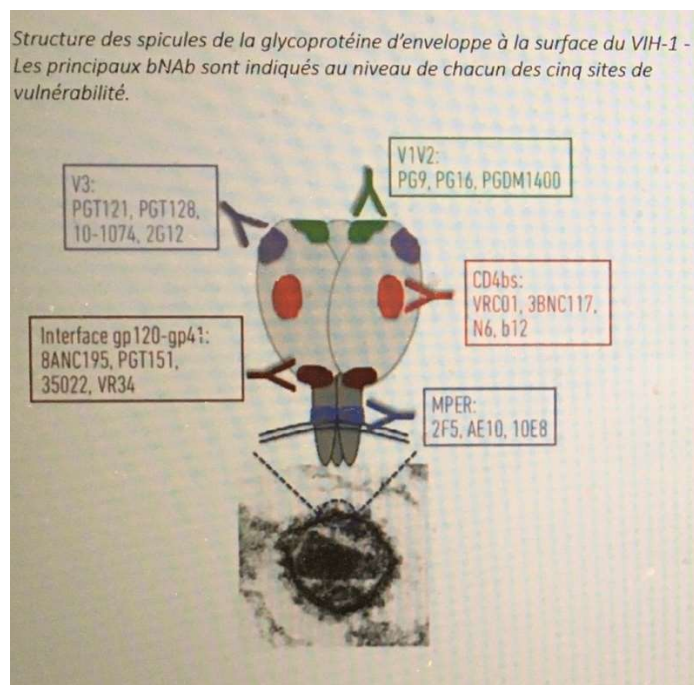
Et ce même risque d'erreurs se reproduit avec le COVID-19...

Sur plus de 700 essais, 75% excluait les femmes enceintes ou en âge de procréer (sans contraception) et 76 essais testaient des médicaments connus pour être sûrs durant la grossesse (LPV/r, chloroquine/ hydroxychloroquine, ivermectin...) et 74% excluait les femmes enceintes...

Dans les nouvelles molécules, il faut encore signaler les anticorps neutralisants de très large spectre (bNAbs : broadly neutralizing antibody) qui ciblent des Ag spécifiques de la membrane externe de la glycoprotéine 120.

Ils doivent être administrés par voie iv ou sc.

Des combinaisons ou des Ac-trispécifiques sont en développement pour éviter les résistances.



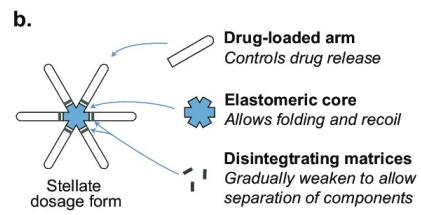
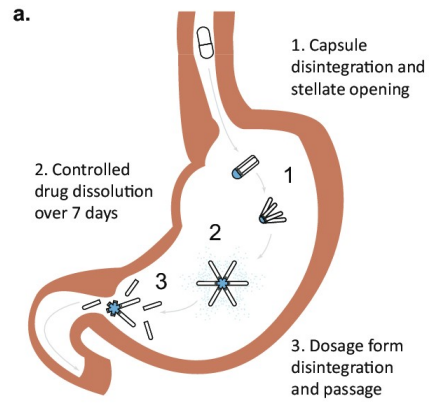
Mais de quelle façon vont-ils être utilisés ?

En prévention ? Lors de primo-infection ? En intensification de traitement avec d'autres ART (antirétroviraux) ?

Affaire à suivre...

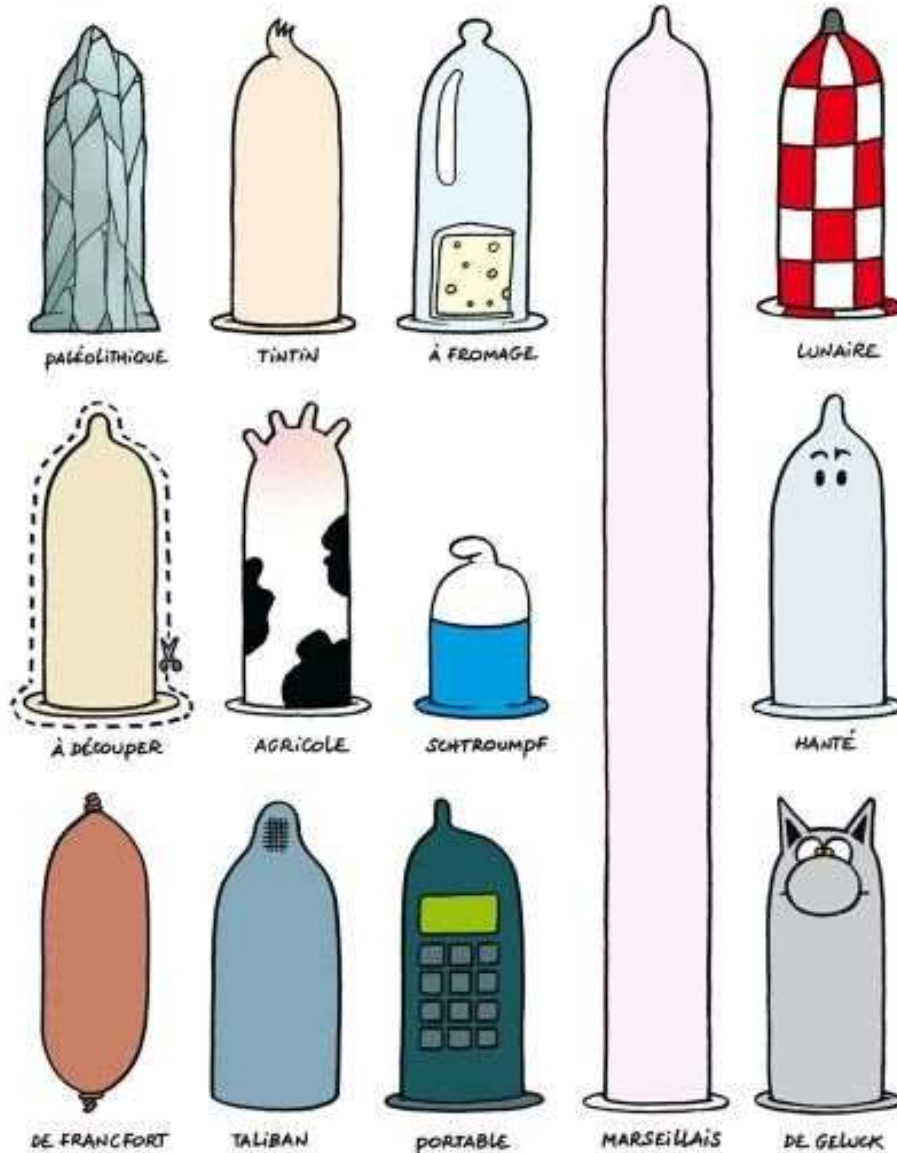
Un mot sur le VIH pédiatrique... une maladie négligée pour laquelle il y a encore beaucoup à faire...

Et un regard vers le futur avec les injectables, les implants, les patches avec de microaiguilles, les anneaux vaginaux (en PreP) et des systèmes de libération gastrique très progressive de médicaments comme le « Lyndra gastric resident system ».



Ce sera tout... allons faire un tour au musée :

(à l'occasion de la)
01/12 JOURNÉE MONDIALE DU SIDA
VISITONS ENSEMBLE LE MUSÉE DU PRÉSERVATIF...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch