

CR de la RQV Innovations thérapeutiques du 27 juin 2018

Introduction	1
Présentation de l'historique des traitements : de l'AZT à la PrEP	1
Les traitements en un seul comprimé (STR) - À VENIR	3
Les molécules en développement.....	3
Individualiser le traitement : les allègements.....	5
CURE / la rémission :	7

Présentation de l'intervenant : Dr Palich, infectiologue dans le service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris.

Introduction

- Les innovations thérapeutiques sont un sujet très large qui recoupe deux choses :
 - L'actualité en 2018 : le Dr Palich précise qu'il fera une présentation partielle car tous les centres n'adoptent pas les mêmes stratégies d'initiation de traitement.
 - Ce qui pourrait se faire dans le futur : quelques données sur de futurs scénarios sont déjà disponibles.

Présentation de l'historique des traitements : de l'AZT à la PrEP

Les premiers traitements étaient issus de la recherche contre le cancer, comme l'AZT.

1996 : 1^{ère} molécule antirétrovirale

2008 : première trithérapie en STR + Avis Hirshel sur l'absence de transmission en cas de charge virale indétectable

2016 : la PrEP. Aujourd'hui des personnes séronégatives prennent des traitements contre le VIH afin de se protéger contre celui-ci, alors qu'au départ il n'y avait pas de traitements.

⇒ en 30 ans, il y a eu énormément d'évolution :

- Le traitement est dit « universel » par l'OMS : une personne dépistée doit être mise sous traitement tout de suite.
- Présentation du TASP (U=U) : une personne prenant un traitement et ayant une charge virale indétectable n'est pas contaminante. C'est un message de prévention mais aussi un message de lutte contre les discriminations vis-à-vis

ACTIONS TRAITEMENTS

1

des personnes vivant avec le VIH. Ce message est trop peu connu. Le Dr Palich insiste sur la responsabilité des soignants de faire connaître le TASP à leurs patients.

Une personne intervient sur le fait que le concept de TASP n'est pas suffisamment connu et que les pouvoirs publics ne diffusent pas suffisamment le message, voire empêchent le message de passer. Une autre souligne l'étonnement quasi-systématique des personnes quand elle en parle.

Le Dr Palich ajoute que dans les milieux sexuellement très actifs, trop peu ont en tête qu'il n'y a pas de risques à coucher avec une personne séropositive sous traitement, mais qu'il peut en avoir avec une personne qui se dit séronégative mais qui ne connaît pas sa sérologie. Il ajoute que le traitement a permis d'éviter les transmissions de la mère à l'enfant.

- Dans les années 2000, l'objectif était l'efficacité antirétrovirale, et cela parfois au prix de toxicités pour le patient.
- Après 2010, l'objectif a été de simplifier les prises (une prise par jour, taille des comprimés)

Question d'un participant :

Est ce qu'on peut considérer que depuis l'arrivée des trithérapies sur le marché et jusqu'à 2010, il y a eu des nouvelles molécules ou pas ?

Selon le Dr Palich, c'est le cas. Ces années ont vu la création de familles de molécules qui agissent à différents stades du cycle de réplication virale.

- Le contexte en 2018 :

Le dogme aujourd'hui est la charge virale indétectable. Quoi qu'on entreprenne d'un point de vue thérapeutique, c'est la prérogative.

On parle dorénavant d'individualisation du traitement : adapter le traitement aux spécificités du patient (résistance, comorbidité, âge, toxicité, taille, poids, etc.)

Au sujet de CURE, les progrès sont encore au stade de la recherche, et donc pour le moment pas encore applicable pour la population concernée. Tout arrêt de traitement provoque une remontée de charge virale.

- Présentation des ARV avec l'affiche d'AT

Chaque famille agit à différents stades du cycle de réplication virale (entrée du virus dans la cellule, infection de la cellule, réplication, etc.). Ce qu'on peut constater, c'est surtout le choix de molécules disponibles. De plus d'autres arrivent dans les mois à venir.

Parmi les nouvelles molécules :

- tenofovir alafenamide fumarate (famille Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse – INTI) : remplace progressivement l'ancienne version (TDF).
- doravirine (famille Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse- INNTI) : pas encore sur le marché,
- bictégravir (INI) : a des similarités avec le dolutégravir

ACTIONS TRAITEMENTS

Question d'un participant :

Est-ce que le tenofovir alafenamide fumarate (TAF) est moins toxique pour les reins ? Oui il est moins toxique pour les reins et les os car moins de médicament circule en dehors des cellules.

Les traitements en un seul comprimé (STR) - À VENIR

- SYMTUZA®, BIKTARVY®, JULUCA®

La discussion porte sur le Symtuza®. Son remboursement partiel soulève beaucoup d'angoisse dans la salle. Les associations se sont mobilisées. Le TRT-5 a sorti un communiqué de presse et suit le dossier auprès de la HAS.

SYMTUZA® : Est ce que le STR (*single tablet regimen* : traitement en un seul comprimé) va vraiment dans le sens de l'individualisation de traitement ? Le Dr Palich définit fait une comparaison avec la cuisine : les prescripteurs tentent de cuisiner le traitement le plus adapté, mais ce n'est pas à tout prix un comprimé unique.

BIKTARVY : qui inclut bictégravir + TRUVADA®

JULUCA : c'est le premier STR qui inclue une bithérapie (rilpivirine + dolutégravir). Il devrait être disponible dans quelques mois. Selon le Dr Palich, cette nouveauté thérapeutique est directement liée à la pratique des cliniciens car ils proposent de plus en plus des bithérapies aux patients. Ça n'a rien de nouveau au final.

Question d'un participant :

Dans les STR, y a-t-il plusieurs dosages ?

Non malheureusement, si on veut changer les dosages il faut découper le traitement en plusieurs comprimés. Il y a parfois des anciennes molécules qui apparaissent avec des nouveaux dosages.

Isentress : apparition d'un nouveau dosage (1200 mg) qui permet de le prendre en une seule prise. Il n'est pas forcément souvent prescrit mais il interagit peu en cas de chimiothérapie et peut être intéressant dans ces cas-là. Dans le cas de la grossesse aussi.

Remarque d'un participant :

J'ai peur que les anciennes molécules disparaissent et qu'on soit bloqué.

Selon le Dr Palich, les premières ont disparues car étaient trop toxique mais il n'est pas inquiet à l'heure actuelle car il y a des alternatives adaptées.

Le Dr Palich présente des études qui démontrent que le TAF est moins toxique que son ancienne version le TDF. Les avis divergent dans la salle. Dr Palich souligne que pour le moment nous n'avons pas suffisamment de recul et qu'on ne peut que se baser sur les études.

Les molécules en développement

- Les injections de cabotégravir/rilpivirine : « long acting » (=durée d'action longue).
- ⇒ Cela permet de garder des concentrations de molécules dans le sang plus longtemps. Cela existe déjà en psychiatrie pour certains psychotropes (neuroleptiques par exemple).

Cette stratégie permet aux personnes qui vivent dans le secret de leur maladie de ne pas avoir à se cacher pour prendre les médicaments, et pourrait aider les personnes inobservantes à rester contrôlées sous ARV.

Question d'un participant :

Qu'en est-il des effets secondaires une fois le produit injecté ?

Comme le produit reste longtemps dans l'organisme, si c'est mal toléré, c'est mal toléré longtemps. Cependant, si l'on choisit cette stratégie, le traitement est initié en *per os* (voie orale) pendant plusieurs mois pour pouvoir évaluer les effets secondaires chez le patient. Si la tolérance est bonne par voie orale, il n'y a pas de raison que cela change par voie injectable. Il y a aussi la possibilité de switcher de traitement.

2 schémas sont évalués en ce moment :

- 1 injection par produit (600mg) tous les mois
- 1 injection par produit (800mg) tous les 2 mois

- Nouvel analogue non nucléosidique : la doravirine

Elle serait aussi efficace que les autres sur le plan virologique que le Sustiva® et le Prezista®. La doravirine serait efficace sur des virus résistants aux autres molécules de la même famille. A priori, il n'interagirait pas beaucoup, assez neutre en termes d'interactions contrairement aux autres de sa classe (tuberculose, cardiovasculaire etc)

- Inhibiteur de la Translocation et de la Transcription (étapes du cycle de réplication du VIH) : MK EFDA, Laboratoire MERCK

Cet inhibiteur agirait sur deux entrées et pourrait être utilisé en « long acting » par voie orale, peut être 1 fois par semaine. Il faudra voir avec quelle molécule il sera combiné.

Puissant ARV, il suffit d'une dose pour réduire la charge virale.

C'est une nouvelle stratégie car cette étape du cycle n'a pas été visée jusqu'à présent.

La molécule est encore en cours de développement et n'a donc pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

- Inhibiteur analogue nucléosidique

GS 9131 : active sur des virus résistants à abacavir & tenofovir

Cette molécule serait active sur des virus résistants à l'abacavir et au tenofovir, ce qui est très prometteur car, quand un patient est résistant au tenofovir, il est quasiment systématiquement résistant à toute la classe.

- Inhibiteur d'attachement : le fostemsavir

Il devrait empêcher le virus d'entrer et d'infecter la cellule. Cette molécule est prometteuse mais encore en stade recherche.

Question d'un participant :

ACTIONS TRAITEMENTS

Association agréée pour représenter les malades et usagers du système de santé.

23 rue Duris – 75020 PARIS – Tél : 01.43.67.66.00

Est-ce que en trouvant des nouveaux inhibiteurs, on découvrira des nouveaux effets secondaires inconnus jusque-là ?

Dans une même famille, il y a des effets secondaires de classe qui sont déjà connus, mais il peut aussi y avoir des particularités par molécules. On ne sait pas donc encore ce qui peut apparaître, mais l'apparition d'effets secondaires n'est systématique pour chaque nouveau traitement.

Certains effets secondaires concernent toutes les familles, comme les problèmes digestifs.

- Anticorps monoclonal : Ibalizumab

La cible serait les patients en multi échecs et pour qui il n'y a plus de solutions thérapeutiques. L' Ibalizumab vise les cellules CD4. C'est un processus assez complexe. Par contre, il présenterait beaucoup de limites : des résistances, des effets secondaires importants. Ce n'est pas un traitement destiné à la majorité des patients.

Individualiser le traitement : les allègements

Les recommandations sont aujourd'hui de contrôler la réplication virologique et de mettre toutes les personnes sous traitement. Pour cela, on prescrit 2 INTI + 1 troisième agent : soit INI, soit INNTI, soit IP.

Plusieurs combinaisons sont possibles : soit en 1 comprimé, soit en plusieurs. Sont à prendre en compte dans le choix du traitement : les comorbidités du patient, la charge virale initiale, l'insuffisance rénale, la barrière génétique de la molécule (c'est à dire la capacité de la molécule à créer des résistances en cas d'oubli de prise), les effets secondaires, le mode de vie, les antécédents, etc.

Le but est de faire adhérer le patient à son traitement.

Les stratégies d'initiation innovantes sont accessibles pour un 1^{er} traitement mais aussi pour les patients en rupture de traitements.

Les allègements ont émergé autour de la question de la personnalisation du traitement pour chaque patient. La grande question est pourquoi faire avec beaucoup de médicaments ce que l'on est capable de faire avec moins, sous réserve d'une efficacité du traitement. En d'autres termes, l'idée est qu'avec « moins de chimie, on peut avoir le même résultat ». Pour cela il y a plusieurs modalités :

- réduire le nombre de molécules,
- réduire le nombre de comprimés,
- réduire le nombre de prises.

La bithérapie est possible en initiation mais cela dépend de chaque personne, il n'y a pas de règle universelle.

Il faut individualiser la prise en charge. Cela dépend de chaque personne. Il n'y a pas de règle universelle.

Question d'un participant :

Quand est-il du génotype en cas d'allègement dès l'initiation de traitements ?

Dans le cas de l'initiation d'un traitement allégé (ce qui ne se fait pour le moment que dans le cas des études), le génotype est obligatoire pour ne pas risquer de donner un traitement inefficace avec un impact sur la deuxième molécule de la combinaison.

La personnalisation du traitement doit se faire dans des conditions optimales de surveillance : elle implique une surveillance accrue, des rendez-vous plus fréquents avec l'infectiologue.

L'allègement n'est pas un dogme pour autant. Cette stratégie ne convient pas à tout le monde et ne fonctionne pas pour tout le monde.

Question d'un participant :

Est-ce qu'un génotypage peut apporter des informations intéressantes chez un patient indétectable ?

On fait un génotypage sur du virus qui se reproduit, qui est détectable. On ne peut pas faire de génotypage sur un virus indétectable. On peut par contre faire un autre examen : on amplifie l'ADN viral (=le virus intégré dans les cellules réservoirs). Cette technique n'apporte pas les mêmes réponses. Quand on regarde l'ADN du virus, on regarde le virus intégré et ce qu'il en reste : du virus meurt dans les réservoirs, se reproduit, parfois mute. Ainsi quand on trouve du virus dans l'ADN, on sait que cette version du virus a existé à un moment donné dans la vie du patient. Cela permet ainsi de connaître l'historique thérapeutique de la personne, notamment les résistances. En revanche, si on ne trouve pas de résistance dans l'ADN lors de l'examen, cela ne permet pas pour autant de dire que le virus ne sera jamais résistant à telle ou telle molécule.

Les bithérapies validées en initiation sont :

- Prezista® lamivudine
- Tivicay® lamivudine

Question d'un participant :

Un allègement de traitement peut-il faire remonter la charge virale dans les réservoirs ?

On n'a pas de réponse définitive. Il y a encore des recherches sur le sujet, mais a priori non. On sait que la charge virale ne remonte pas dans le sang. Mais chaque personne a des réservoirs différents : certains ont d'emblée des réservoirs très bas, d'autres très haut, et on ne sait pas pourquoi. Ce que l'on sait aussi, c'est que plus on traite tôt, moins on remplit les réservoirs, et plus il y a des chances de vivre longtemps en bonne santé. On sait également que les 2 premières années, on vide une partie de ses réservoirs grâce aux traitements. Cependant, si on arrête, on perd ce bénéfice et on re-remplit ses réservoirs.

Quelle que soit la stratégie, l'objectif c'est d'obtenir une charge virale indétectable. S'adapter aux comorbidités, chercher moins de toxicité fait réfléchir aux traitements.

Il faut différencier deux choses quand on parle d'allègement :

- La simplification : moins de prises par jour, moins de comprimés, etc. Le but est d'améliorer le confort du patient. Par exemple : donner le traitement en un seul comprimé par jour.

- L'allégement : essayer de limiter la toxicité des médicaments en en donnant moins de produits. Pour cela il est possible de :
 - donner moins de molécules
 - diminuer les doses
 - débooster
 - prendre son traitement moins de jours dans la semaine

Le Dr Palich présente les bithérapies et monothérapies autorisées. Les laboratoires développent ces traitements en STR, soit en un seul comprimé : Stribild®, Triumeq®, Eviplera®...

Le Dr Palich présente les stratégie d'allègements : le « week-end off », l'essai 4D (essai pilote non randomisé, sur 100 patients), l'étude QUATUOR (étude randomisée avec la comparaison entre 4/7 VS traitement classique, environ 300 patients par bras)

Question d'un participant :

Quels sont les critères d'inclusions pour faire du 4/7 ?

Les recommandations n'ont pas encore été définies précisément, mais on part de certains principes :

- Le patient présente une charge virale indétectable depuis au moins un an,
- Il n'a pas de doute sur l'observance,
- Il n'a jamais eu de charge virale élevée, des CD4 trop bas, des infections opportunistes...
- Et SURTOUT une discussion avec le patient : certains ne veulent pas. Ca ne leur correspond pas. D'autres, en couple sérodifférent, ont peur de prendre des risques de transmission

Question d'un participant :

Si une personne indétectable depuis 20 ans arrête le traitement, est ce que la charge virale remonte ?

Oui, il faut environ 7-14 jours et la charge virale repart. Ce n'est pas parce qu'il est possible d'alléger le traitement, qu'on peut le faire de son côté sans son médecin. L'allègement nécessite une surveillance médicale rapprochée.

CURE / la rémission :

- La guérison : ce serait de trouver des stratégies thérapeutiques pour vider les réservoirs. Le problème actuel est que les ARV n'ont aucun effet sur les cellules dormantes qui composent les réservoirs.
- Le « *shock & kill* » : cette stratégie consiste à réveiller les cellules dormantes avec des molécules spécifiques, tout en continuant le traitement ARV pour éviter la contamination. Cela permettrait d'éliminer les cellules dormantes avec un traitement spécifique qui reconnaît les cellules qui viennent de se réveiller (vaccin thérapeutique, Anti Pd1, anticorps, agoniste du TLR7).
« On met un coup de pied dans la fourmilière et on les attend à la sortie »

En pratique dans les recherches : Essai sur les singes :

ACTIONS TRAITEMENTS

On donne de l'agoniste du TLR7 pour réveiller les cellules infectées dans les réservoirs et des ARV pour éviter la contamination des cellules non infectées. Par la suite, on administre un anticorps pour tuer les cellules infectées réveillées. Les résultats sont prometteurs pour le moment mais pas suffisants.