

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Les formulations à longue durée d'action dans le traitement du virus de l'immunodéficience humaine développements actuels et perspectives

DANVOYE, Servane

Award date:
2023

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Les formulations à longue durée d'action dans le traitement du Virus de l'immunodéficience humaine

Développements actuels et perspectives

Auteur : Danvoye Servane
Promoteur : Philippe Clevenbergh
Année académique 2022-2023
Intitulé du master et de la finalité : Master en sciences pharmaceutiques à
finalité spécialisée

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

DANVOY E. Sextraine

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

*Les somatostatines à forme... chère... d'action dans le traitement
du virus de l'immunodéficience humaine
Développements, effets et perspectives*

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à *Traidekapelle*..., le *08/01/2023*...

Signature de l'Etudiant,



Remerciements :

Je remercie l'ensemble des personnes qui m'ont aidée dans la réalisation de ce mémoire :

Mon promoteur, le Docteur Philippe Clevenbergh, pour sa contribution dans ce travail.
Merci pour ses conseils, ses idées, ses corrections apportées ;

Mes parents pour leur relecture attentive de ce travail et leur correction au niveau de l'orthographe et de la syntaxe ;

Charles Soupart pour ses commentaires concernant ce travail.

Table des matières

1.	Liste des abréviations :	2
2.	Introduction	4
2.1.	Le Virus de l'immunodéficience humaine :	5
2.1.1.	Cycle de réplication et pathogenèse :	5
2.1.2.	Les phases d'évolution du VIH :	7
2.1.3.	Les différentes classes médicamenteuses	8
2.1.4.	Épidémiologie :	10
2.1.4.1.	Situation dans le monde :	10
2.1.4.2.	Situation en Belgique :	10
2.2.	La prophylaxie préexposition :	11
3.	Évolution des traitements antirétroviraux :	12
4.	L'observance aux traitements chroniques :	14
4.1.	Les causes de la non-observance :	15
4.2.	Les conséquences d'une non-observance :	16
5.	Les formulations à longue durée d'action :	18
5.1.	Voie parentérale :	18
5.1.1.	Les nanotechnologies - les nanoparticules :	18
5.1.1.1.	Premier objectif :	18
5.1.1.2.	Deuxième objectif :	26
5.1.1.3.	Avantages et inconvénients de ces injections à longue durée d'action :	27
5.1.2.	Les technologies implantables :	29
5.1.2.1.	Les implants non biodégradables :	30
5.1.2.2.	Les implants biodégradables :	31
5.1.2.3.	Avantages et inconvénients :	33
5.1.3.	Les anticorps monoclonaux largement neutralisants :	34
5.2.	La voie vaginale :	37
5.2.1.	Les anneaux vaginaux :	37
5.3.	Voie orale	39
5.3.1.	Système intragastrique :	39
5.3.2.	Islatravir :	40
5.4.	Voie transdermique :	41
5.4.1.	Patchs microréseaux :	41
6.	Conclusion :	43
7.	Méthodologie utilisée :	45
8.	Bibliographie :	46

1. Liste des abréviations :

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messager
bNAbs	Broadly neutralizing antibodies – Anticorps largement neutralisants
cART	Thérapie antirétrovirale combinée
EMA	Agence européenne des médicaments
FTC	emtricitabine
HAART	Highly active antiretroviral therapy – thérapie antirétrovirale hautement active
HTL V-III	Human T-lymphotropic virus
IM	Intramusculaire
IST	Infection sexuellement transmissible
IV	Intraveineux
LT4	Lymphocytes T CD4+
MAP	Microarray patch – patch de microréseaux
mL	Millilitre
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ONUSIDA	Le Programme commun des Nations unies sur le VIH/SIDA
PCL	polycaprolactone
PGA	Polyglycolide
pka	Constante d'acidité
PLGA	Poly(acide lactique-co-glycolique
PrEP	Prophylaxie préexposition
PVA	Alcool polyvinylique
SC	Sous-cutané
SIDA	Syndrome de l'immunodéficience acquise
TAF	Ténofovir alafénamide
Tmax	Temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale
UE	Union européenne
VHB	Virus de l'hépatite B

VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VIH-1	Virus de l'immunodéficience humaine de type 1
VIH-2	Virus de l'immunodéficience humaine de type 2

Tableau 1 : Liste des abréviations

2. Introduction

Les traitements antirétroviraux ont permis d'améliorer considérablement le pronostic des personnes affectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). En effet, la morbidité et la mortalité liées au VIH sont largement réduites.

Les traitements utilisés pour traiter cette pathologie sont en constante évolution. Grâce à ces traitements, l'espérance de vie des personnes infectées est proche des personnes séronégatives pour le VIH.

Toutefois, les problèmes d'observance restent majeurs. En effet, à l'heure d'aujourd'hui, la plupart des traitements antirétroviraux sont des traitements oraux à prendre quotidiennement. Ces problèmes de non-adhérence peuvent résulter en de multiples conséquences, dont la non-suppression de la charge virale, ce qui peut être assez dramatique.

En 2021, il a été constaté que 650 000 décès liés au VIH sont encore survenus dans le monde pour cause d'une mauvaise observance et/ou d'un manque d'accès aux thérapies antirétrovirales dans les pays en voie de développement.(ONUSIDA, 2021) En effet, ceux-ci n'ont pas accès à toutes les stratégies de traitements que les pays développés peuvent posséder. Les nations à faible revenu bénéficient de formulations moins bonnes, moins efficaces. Elles sont associées à plus de toxicité et donc moins de tolérance et d'adhérence.

Une des solutions à la non-observance serait l'administration de formulations à longue durée d'action. Ces formulations d'antirétroviraux à longue durée d'action sont en plein développement clinique. Il s'agit là, de l'un des objectifs concernant le traitement du VIH pour tenter de résoudre le problème de l'adhérence aux traitements anti-VIH qui doivent être pris à vie et pour lesquelles, il y a généralement une lassitude chez les patients.

Les traitements utilisés pour les formulations à longue durée d'action impliquent des médicaments de différentes classes d'antirétroviraux, ce qui évite le développement de résistances induites par mutation du virus.

De plus, ce type de formulation serait intéressante pour toutes pathologies chroniques, que ce soit le VIH ou autres. En effet, les problèmes de non-observance se rencontrent avec la plupart des traitements à prendre chroniquement.

2.1. Le Virus de l'immunodéficience humaine :

2.1.1. Cycle de réplication et pathogenèse :

Le VIH est un rétrovirus, c'est-à-dire un virus à acide ribonucléique (ARN), qui provoque une maladie chronique et à évolution lente. Le VIH cible les cellules présentant à leur surface des récepteurs CD4, à savoir les lymphocytes T CD4+ (LT4) principalement mais aussi les macrophages et les cellules dendritiques... Il cible donc des cellules qui sont essentielles pour notre défense immunitaire. Dans l'immunodéficience humaine, il y a donc une mort excessive des cellules. L'infection entraîne une destruction progressive des LT4. Cela va mener à terme au syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA).

Il existe le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) qui est répandu dans le monde entier et qui est responsable du SIDA chez l'homme. Il existe également le virus de l'immunodéficience humaine de type 2 (VIH-2) mais celui-ci est plutôt limité à certaines régions d'Afrique et est moins virulent que le virus de type 1. Pour chacun de ces types, des sous-types existent. (Gerbouin and Grellet, 2017)

Le cycle de réplication de ce virus se déroule en plusieurs étapes. (Gerbouin and Grellet, 2017)
Le virus va s'attacher à la cellule. Pour ce faire, il y a une interaction entre la protéine de surface virale gp-120 et le récepteur CD4 de la cellule cible. Cette interaction va conduire à des modifications structurelles et à l'implication d'un corécepteur à savoir le CXCR4 pour les LT4 et le CCR5 pour les macrophages. (Gerbouin and Grellet, 2017)

Ensuite, il se produit une fusion entre la membrane cellulaire et la membrane du virus. Cette fusion est possible grâce à un peptide. La capsid du VIH va alors rentrer dans le cytoplasme de la cellule cible. Cette capsid va se dégrader, libérant les brins d'ARN du virus et les enzymes virales. (Gerbouin and Grellet, 2017)

L'ARN viral va ensuite être transformé en acide désoxyribonucléique (ADN) grâce à l'ADN polymérase virale (= la transcriptase inverse).

Cet ADN double brin viral va migrer vers le noyau de la cellule. Il va s'intégrer dans le génome de la cellule cible infectée. Cela est permis grâce à une intégrase. L'ADN va alors être transcrit en acide ribonucléique messager (ARNm). (Gerbouin and Grellet, 2017)

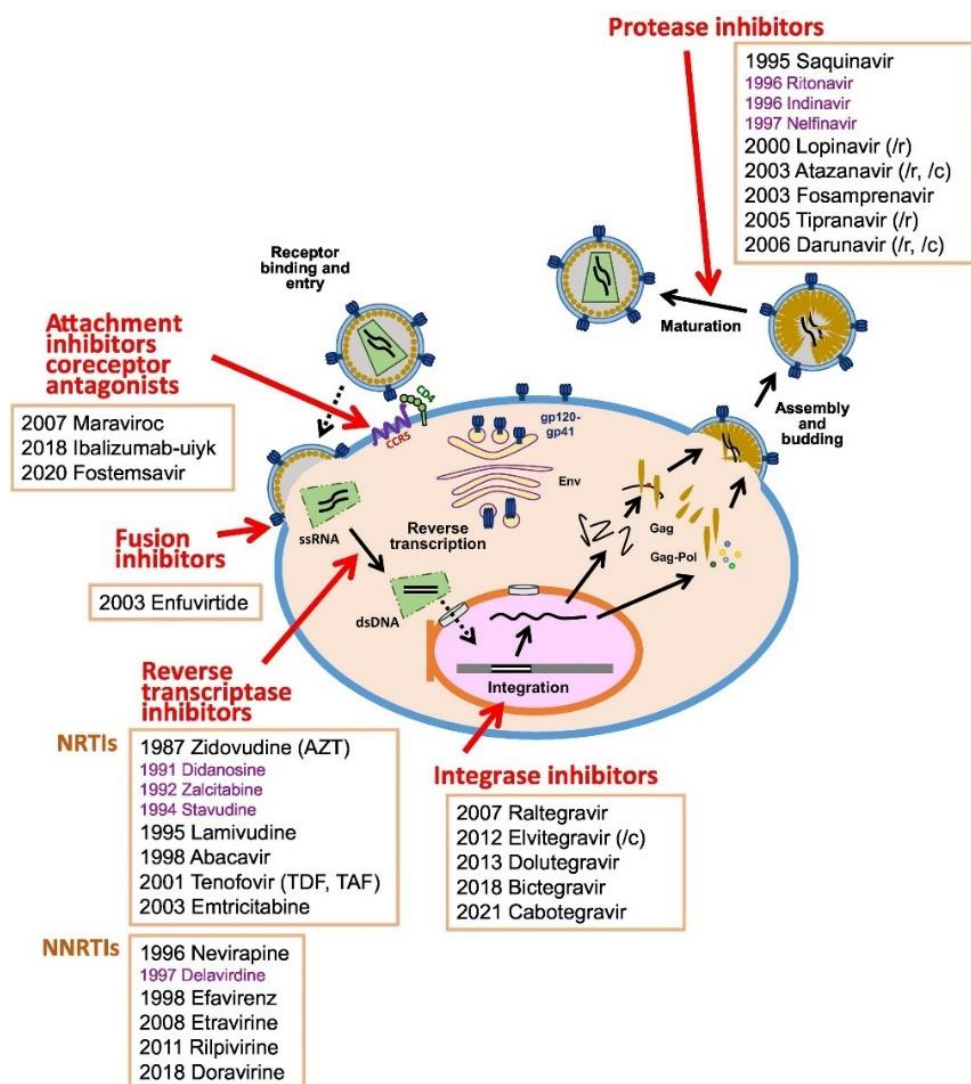
L'ARNm va sortir du noyau et se diriger dans le cytoplasme où aura lieu la traduction. En effet, l'ARNm va être lu par les ribosomes. Des polypeptides inactifs vont ainsi être formés.

Ces polypeptides, pour devenir des protéines fonctionnelles du virus, doivent être clivés par une protéase virale. (Gerbouin and Grellet, 2017)

Une fois ces polypeptides clivés, les protéines virales vont s'assembler formant de multiples virions qui vont, par la suite, sortir de la cellule, vont subir des maturations et vont ainsi pouvoir infecter de nouvelles cellules. (Gerbouin and Grellet, 2017)

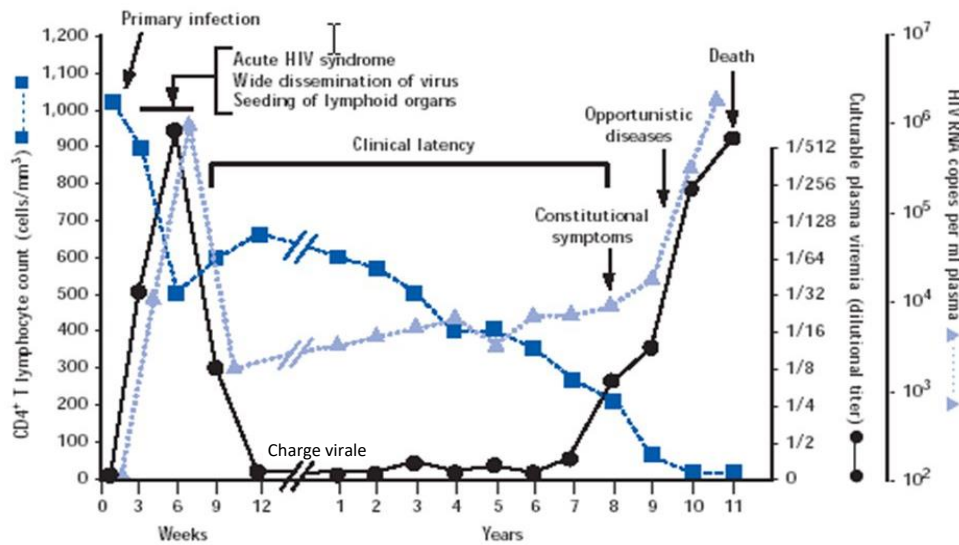
Les médicaments antirétroviraux vont avoir pour mécanisme d'action de bloquer ces différentes étapes de réplication du virus. (Gerbouin and Grellet, 2017)

Figure 1: Le cycle de réplication du VIH et les cibles médicamenteuses (Menéndez-Arias and Delgado, 2022)



2.1.2. Les phases d'évolution du VIH :

Figure 2 : Les différentes phases d'évolution du VIH (Clevenbergh, 2020)



1. Primo-infection :

Durant les premières semaines suivant la contamination se produit la primo-infection. Lors de cette phase, il y aura tout d'abord une augmentation de la charge virale durant laquelle le taux de LT4 va chuter rapidement puisqu'il s'agit de la cible essentielle du virus. Ensuite, le corps va réagir, le système immunitaire va produire des lymphocytes cytotoxiques et des anticorps contre le VIH (séropositivité) pour limiter la réplication du virus. Le taux de LT4 va ainsi réaugmenter et la charge virale va diminuer et sera maintenue à faible niveau. (Choisy, 2015) (Clevenbergh, 2020)

2. Phase de latence :

Cette phase peut durer plusieurs années (8 à 12 ans). Durant cette période, les personnes séropositives sont asymptomatiques. Les défenses immunitaires permettent de maintenir une charge virale faible. Toutefois, elles ne seront pas complètement efficaces. En effet, les anticorps anti-VIH produits par le système immunitaire ne peuvent pas atteindre le virus qui se trouve intégré dans le génome des cellules exprimant le CD4.

De plus, les lymphocytes T cytotoxiques produits par l'organisme vont s'attaquer aux cellules infectées, mais ces cellules sont en fait les cellules T CD4 du système immunitaire du patient. Il va donc y avoir une destruction lente des LT4. Lorsque cette destruction atteint un seuil critique, c'est la phase SIDA. (Choisy, 2015) (Clevenbergh, 2020)

3. Phase SIDA :

Cette phase est atteinte lorsque la concentration en LT4 est inférieure à 200 cellules/mm³. Le taux d'interleukines-2, que les LT4 sécrètent pour la différenciation des lymphocytes T8 et B, est faible. Cela entraîne une diminution de la production de plasmocytes et de lymphocytes cytotoxiques. Le virus va alors pouvoir se multiplier. Le taux de LT4 chute alors que la virémie augmente. (Choisy, 2015)

Durant cette phase, le patient va développer toute une série de maladies. En effet, le VIH provoque une immunodéficience et c'est cet état d'immunodéficience qui est responsable du développement de ces maladies. C'est donc suite à l'ensemble de ces maladies opportunistes causées par le VIH que le patient va décéder.

Il y a une corrélation entre le taux de LT4 dans le sang et l'apparition de ces maladies opportunistes. (Clevenbergh, 2020)

2.1.3. Les différentes classes médicamenteuses

En ce qui concerne les médicaments actuellement sur le marché, ceux-ci appartiennent à différentes classes.

➤ **Les inhibiteurs de la transcriptase inverse** : ils regroupent plus de la moitié des médicaments antirétroviraux disponibles sur le marché. Parmi ceux-ci, il y a les inhibiteurs nucléotidiques (ténofovir), nucléosidiques et non nucléosidiques (rilpivirine). La transcriptase inverse est une enzyme utilisée par les rétrovirus pour transcrire l'ARN du virus en ADN. L'ADN peut ainsi être intégré dans le génome de la cellule hôte. Cette enzyme est bloquée par les médicaments de cette classe médicamenteuse.

Les analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse sont en général des prodrogues. Pour être incorporés dans l'ADN viral, ils doivent être transformés en dérivés triphosphorylés. Ils ne disposent pas de 3'OH et jouent ainsi le rôle de bloqueurs, terminant la synthèse d'ADN viral. (Menéndez-Arias and Delgado, 2022) ("Antiviraux contre le VIH | 11. Infections," n.d.)

➤ **Les inhibiteurs de la protéase virale** : ces inhibiteurs vont inhiber l'enzyme qui est responsable de la transformation des polypeptides en protéines actives. Ils agissent donc sur la phase tardive du cycle de réplication du rétrovirus. ("Antiviraux contre le VIH | 11. Infections," n.d.)

➤ **Les inhibiteurs d'entrée** : ces médicaments vont inhiber l'entrée du virus dans la cellule cible. Pour ce faire, ils vont antagoniser un récepteur membranaire tel que le CCR-5. ("Antiviraux contre le VIH | 11. Infections," n.d.) (Menéndez-Arias and Delgado, 2022)

- **Les inhibiteurs d'intégrase** : les médicaments appartenant à cette classe (cabotégravir) vont inhiber l'enzyme qui permet d'intégrer l'ADN du virus dans l'ADN humain de la cellule infectée. (Menéndez-Arias and Delgado, 2022) ("Antiviraux contre le VIH | 11. Infections," n.d.)

De nouvelles classes médicamenteuses concernant les antirétroviraux apparaissent ces dernières années. Cela peut être intéressant pour les patients multirésistants aux différents médicaments déjà existants.

- **Les inhibiteurs de l'attachement** : le fostemsavir trométanol (prodrogue du temsavir) fait partie de cette classe. Il agit en inhibant la fixation du virus aux récepteurs CD4 en se liant à la gp-120. Cela permet de bloquer l'entrée du virus.

Ce traitement est efficace pour les personnes infectées par le VIH-1 et constitue une alternative en cas d'échec avec les autres thérapies. ("Antiviraux contre le VIH | 11. Infections," n.d.) (Menéndez-Arias and Delgado, 2022)

- **Les inhibiteurs de la capsid** : Cette classe comprend le lénacapavir, un nouvel agent médicamenteux pour le traitement du VIH-1. Celui-ci va agir au niveau de plusieurs étapes du cycle de réplication du virus en se liant à 2 sous-unités voisines de la protéine capsid du VIH. La capsid est une enveloppe protéique qui permet de protéger le matériel génétique et les enzymes du virus. En agissant au niveau de la capsid, cela va empêcher le virus de se multiplier. (Dvory-Sobol et al., 2022)

L'ensemble de ces médicaments inhibent donc chacun une des étapes qui sont essentielles pour la réplication et la survie du virus. En inhibant ces différentes enzymes, le virus est incapable de produire de nouveaux virions. Cela est représenté à la Figure 1.

C'est grâce à ces mécanismes qu'il est possible de rendre la charge virale des patients indétectable et ainsi d'empêcher la transmission du virus.

2.1.4. Épidémiologie :

2.1.4.1. Situation dans le monde :

Même s'il y a de nombreux progrès, le VIH est encore aujourd'hui un problème de santé publique majeur. Le VIH a entraîné plus de 40 millions de décès dans le monde.

En fin d'année 2021, 38,4 millions de personnes infectées par le VIH dans le monde entier étaient comptabilisées.

La principale région du monde qui est touchée est le territoire africain. En effet, il y a 25,6 millions de personnes infectées, soit deux tiers des personnes infectées par le VIH dans le monde.

Durant l'année 2021, il a été estimé que 1,5 million de personnes ont été infectées (soit une diminution de 32% par rapport à l'année 2010). Le nombre de décès dû au SIDA s'élevait à 650 000 personnes (la mortalité a diminué d'environ 50% depuis 2010) (WHO, 2022a). Néanmoins, c'est très loin de l'objectif d'atteindre moins de 500.000 nouvelles infections par an. C'est d'ailleurs pour cette raison que la prophylaxie préexposition (PrEP) a été mise en place. Cependant, en ce qui concerne le nombre de décès, l'évolution est « satisfaisante » puisque l'objectif est d'atteindre moins de 500.000 décès par an.(ONUSIDA, 2015) (Clevenbergh, 2020)

A la fin de l'année 2021, environ 28,7 millions de personnes séropositives avaient accès au traitement antirétroviral (pratiquement 8 millions de personnes en plus que l'année 2010). (ONUSIDA, 2021)

Il faut également savoir que la pandémie du coronavirus 2019 a eu un véritable impact sur la pandémie du VIH et sur sa prise en charge. En effet, les tests de dépistage ont diminué ainsi que l'accès aux soins de santé. Il n'y a eu qu'une baisse de 3,6% de nouvelles infections entre 2020 et 2021, c'est la plus faible baisse qui ait été enregistrée depuis 2016.(ONUSIDA, 2022)

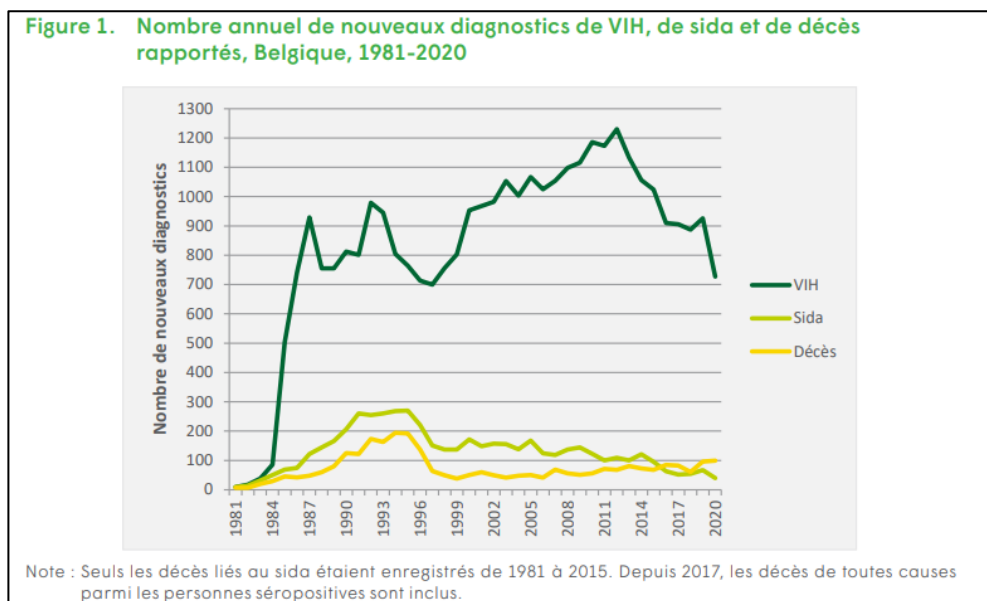
2.1.4.2. Situation en Belgique :

En Belgique, durant l'année 2020, 727 nouveaux cas ont été diagnostiqués (cela correspond à 6,3 nouveaux diagnostics pour 100 000 habitants et en moyenne, à 2 nouveaux cas par jour). Parmi ces cas, 69,5% étaient des hommes et 71,3% des cas diagnostiqués sont des patients âgés de 25 à 49 ans. (Clevenbergh, 2020)

Sur l'ensemble des personnes infectées par le virus, 47% sont des hommes ayant eu des rapports sexuels avec des hommes, 49% sont des patients hétérosexuels, 1% sont des patients infectés par la consommation de drogues par voie intraveineuse (IV) et 2% sont des personnes ayant été contaminées par la transmission parentérale. (Geyter et al., 2021).

Durant l'année 2020, 99 décès ont été notifiés parmi l'ensemble des personnes infectées par le VIH.

Figure 3 : Nombre annuel de nouveaux diagnostics de VIH, de SIDA et de décès rapportés - Belgique : 1981-2020 (Geyter et al., 2021)



2.2. La prophylaxie préexposition :

La PrEP consiste à donner un médicament antirétroviral aux personnes séronégatives qui sont à risque de contracter le VIH. Il s'agit donc, comme son nom l'indique, d'une prévention. Cela permet d'éviter une contamination par le virus en cas de contact avec celui-ci. La PrEP semble donc indispensable pour les personnes à risque. En effet, les infections ne s'arrêtent pas, car les patients ne sont en général pas conscients du risque qu'ils prennent et/ou du fait qu'ils soient peut-être déjà infectés.

La PrEP bloque les voies utilisées par le VIH et empêche ainsi le VIH de se répliquer. Pour être efficace, la concentration sanguine en principes actifs utilisés pour la PrEP doit être suffisamment élevée.

La PrEP peut être administrée de manière continue (1 comprimé par jour) ou à la demande, c'est-à-dire prendre la PrEP quand c'est nécessaire, avant un comportement à risque. Actuellement, il s'agit de la PrEP à prendre de manière continue qui est recommandée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). (Calmy and Hirschler, 2019)

En général, il s'agit de comprimés à prendre per os et qui contiennent 2 ou 3 principes actifs par comprimé. Ces médicaments sont aussi ceux qui sont utilisés dans la bi- ou la tri- thérapie pour les personnes déjà atteintes.

La PrEP est très efficace et diminue le nombre de nouvelles contaminations pour autant qu'elle soit prise correctement.(Calmy and Hirschler, 2019)

La PrEP est donc à distinguer de la prophylaxie post-exposition qui est destinée aux personnes séronégatives mais qui ont été exposées professionnellement ou sexuellement à des personnes séropositives. Le traitement est en général une trithérapie à prendre quotidiennement en postexposition pour une courte période (un mois).

Le recours à la PrEP, dans les populations les plus vulnérables, et en particulier chez les femmes, est encore relativement faible. Or, la PrEP s'est montrée efficace pour prévenir les infections à VIH.

L'utilisation de formulations à longue durée d'action pourrait donc faciliter et favoriser l'utilisation de la PrEP.(Menéndez-Arias and Delgado, 2022)

3. Évolution des traitements antirétroviraux :

Le VIH est une zoonose¹. Le VIH-1 semble être apparu chez l'homme en **1920** au Cameroun et le VIH-2 en **1940**. Ils résultent tous deux d'une transmission interspèces (ils dérivent d'un virus de chimpanzé).

C'est en **1959** que le premier cas de VIH-1 a été identifié chez un être humain et c'est en **1960** que le virus a commencé à circuler notamment dû à la mondialisation.

L'épidémie du SIDA a réellement débuté en **1981**. En effet, plusieurs personnes atteintes commençaient à être diagnostiquées.(Calmy and Hirschler, 2019) (Clevenbergh, 2020)

¹ Une zoonose est la transmission d'une maladie infectieuse d'un animal à un homme.

Ce n'est qu'en **1983** que le virus responsable du SIDA fut identifié. Il était appelé à l'époque Human T-lymphotropic virus (HTLV-III) et deviendra plus tard, le VIH.

C'est en **1987** que le premier médicament antirétroviral a été approuvé. Il s'agit d'un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, la zidovudine. La zidovudine est le premier médicament qui cible réellement le virus. Il permettait d'allonger l'espérance de vie de 10 à 20 mois, mais n'était utilisé que pour les patients qui étaient déjà au stade SIDA.

Entre **1991-1993**, les chercheurs tentent de trouver d'autres alternatives médicamenteuses qui pourraient être administrées plus tôt, c'est-à-dire avant que le stade SIDA ne soit atteint. En effet, la zidovudine s'avère être très peu efficace avant le stade SIDA. (Clevenbergh, 2020) (Calmy and Hirschler, 2019)

C'est en **1996** que la thérapie antirétrovirale hautement active ou en anglais, « Highly Active Antiretroviral Therapy » (HAART) voit le jour. Il s'agit d'une combinaison de plusieurs médicaments (en général, au moins 3 médicaments - trithérapie). Dans cette HAART, des inhibiteurs de la protéase et des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse sont généralement associés. La HAART a considérablement augmenté la survie des patients atteints du VIH. Grâce à l'introduction de cette HAART, les décès causés par le SIDA (en Europe et aux Etats-Unis) ont diminué de moitié sur une période de 3 ans. Toutefois, les premières HAART présentaient beaucoup de désavantages comme la présence de nombreux effets indésirables, le manque d'observance et le développement de résistances, ainsi que des dosages complexes. (Clevenbergh, 2020)

A la suite de ça, des comprimés combinés ont été développés. C'est-à-dire qu'un seul comprimé renferme plusieurs principes actifs. C'est donc en **2006** que la première thérapie antirétrovirale combinée (cART) a été approuvée. Il s'agissait d'une combinaison reprenant le fumarate de ténofovir disoproxil, l'éfavirenz et l'emtricitabine (FTC). Le patient ne devait donc plus que prendre un seul comprimé par jour. (Menéndez-Arias and Delgado, 2022)

Actuellement, la majorité des patients atteints du VIH-1 sont donc traités par une cART. Le médicament le plus prescrit à prendre par voie orale est le Biktarvy®. Celui-ci comprend comme molécule active le bictégravir, le FTC et le fumarate de ténofovir alafénamide (TAF).

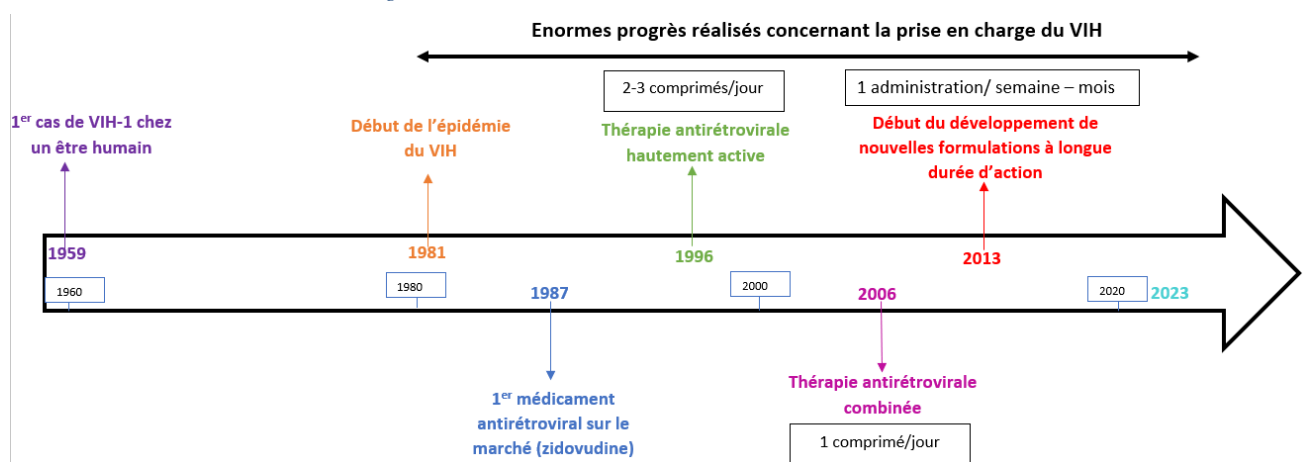
À l'heure d'aujourd'hui, le pas supplémentaire qui est en train d'être franchi est le développement d'une première génération de formulations à longue durée d'action. C'est en **2013** que la thérapie antirétrovirale à longue durée d'action a fait ses débuts.

Parmi les premières formulations à longue durée d'action qui sont développées, ce sont les injections de cabotégravir, rilpivirine et de lénacapavir qui sont les plus avancées au niveau du développement clinique ainsi que les anneaux vaginaux de dapivirine.

Mais d'autres formulations sont également en développement clinique. (Clevenbergh, 2020)

En plus de 40 ans, la prise en charge du VIH a considérablement évolué. (Clevenbergh, 2020)

Figure 4 : Evolution des traitements antirétroviraux



4. L'observance aux traitements chroniques :

Le VIH est une pathologie connue depuis longtemps mais pour laquelle il y a encore beaucoup de progrès à faire en termes de traitements. En effet, il n'y a pas encore de traitements curatifs, mais les traitements actuels permettent aux personnes atteintes du VIH de vivre « normalement » et d'avoir une espérance de vie proche des personnes non infectées par le VIH. De plus en plus de traitements à longue durée d'action sont développés pour les pathologies chroniques. Cela permet notamment d'améliorer les problèmes d'observance qui sont rencontrés avec ces pathologies chroniques.

L'observance est définie selon l'OMS comme « la mesure avec laquelle les comportements d'une personne devant prendre un médicament, suivre un régime alimentaire et/ou changer de mode de vie correspondent aux recommandations convenues avec un prestataire de soins de santé ».² (Sabaté and World Health Organization, 2003)

A l'heure actuelle, la majorité des traitements contre le VIH disponibles sur le marché sont des bi- ou tri- thérapies à prendre quotidiennement par voie orale. Ces comprimés à prendre oralement et quotidiennement entraînent généralement des problèmes d'adhérence. Or, l'observance est cruciale pour la bonne efficacité du traitement.

4.1. Les causes de la non-observance :

La mauvaise observance peut résulter de nombreux éléments.

Elle peut être due à la stigmatisation et à la discrimination liée au VIH. Même si, dorénavant, les personnes vivant avec le VIH ont une espérance de vie nettement améliorée et que grâce aux traitements, ils ne transmettent plus le virus, être atteint du VIH peut représenter un sujet sensible et donner lieu à des troubles psychologiques (anxiété, dépression ...). Un accompagnement psychologique peut être nécessaire pour certaines de ces personnes. (Toma et al., 2013)

Une autre cause de non-observance pourrait être les effets indésirables des antirétroviraux. Les effets indésirables qui sont le plus souvent mentionnés sont les troubles gastro-intestinaux, des troubles hématologiques, des effets métaboliques... ("Antiviraux contre le VIH | 11. Infections," n.d.)

L'oubli du traitement peut également en être une cause. De surcroît, beaucoup de personnes, en plus de leur traitement contre le VIH, prennent quotidiennement un cocktail de médicaments. Cette polymédication peut provoquer un épuisement chez les patients.

²<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=C4657D480CB19907E319E8BE8C7A8C22?sequence=1> , page 18

4.2. Les conséquences d'une non-observance :

Une non-observance peut entraîner de nombreuses conséquences.

En ce qui concerne la pathologie de l'immunodéficience humaine, l'observance doit être totale pour éviter l'échec thérapeutique et pour obtenir une suppression virale permettant ainsi de limiter la transmission du virus et éviter l'émergence de résistances.

Au niveau mondial, environ 28,7 millions de personnes ont reçu une thérapie contre le VIH à la fin de l'année 2021 alors que le nombre de personnes atteintes du VIH s'estime à 38,4 millions. Cela signifie qu'il n'y a que 75% des personnes infectées par le VIH qui ont accès à la thérapie. (ONUSIDA, 2021)

Ce pourcentage est faible surtout compte tenu de **l'objectif 90-90-90** qui a été fixé en 2014 par le Programme commun des Nations unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA). Il avait pour but que d'ici 2020, 90% des patients atteints devraient connaître leur statut VIH. Parmi ces patients qui connaîtraient leur statut, 90% de ces personnes devraient avoir accès à un traitement antirétroviral (soit 81% de l'ensemble des patients atteints). Et parmi celles qui auraient accès au traitement, 90% d'entre elles devraient avoir une charge virale indétectable, autrement dit, avoir un traitement efficace. Si cet objectif est atteint, cela signifierait qu'environ 73% des patients vivants avec le VIH au sein d'un pays auraient une suppression de leur charge virale. Cela permettrait de réduire la transmission du VIH de manière importante, même si 100% des patients atteints ne sont pas traités. (Clevenbergh, 2020)

En 2020, seulement 8 pays ont atteint cet objectif 90-90-90 mais 20 autres pays étaient proches de ce but. (WHO, 2022b)

En 2021, 85% des patients dans le monde connaissaient leur statut de séropositivité pour le VIH. Parmi ces 85%, 88% de ces patients avaient accès à un traitement antirétroviral (soit 75% de l'ensemble des personnes infectées par le VIH). Parmi les personnes ayant accès à un traitement, 92% avaient une suppression de la charge virale (soit 68% de l'ensemble des personnes infectées par le VIH). (ONUSIDA, 2021) Ces chiffres montrent la difficulté d'atteindre cet objectif 90-90-90.

Un des éléments qui serait intéressant de rajouter à cet objectif, ce serait la qualité de vie. Avoir une bonne qualité de vie est tout aussi important que d'allonger la durée de vie. Il faudrait donc que 90% des patients aient une bonne qualité de vie parmi les 90% ayant une suppression de la charge virale. (Calmy and Hirschler, 2019)

Cet objectif 90-90-90 ainsi que celui d'avoir moins de 500 000 nouvelles infections chez les adultes par an dans le monde devait normalement être atteint en 2020.

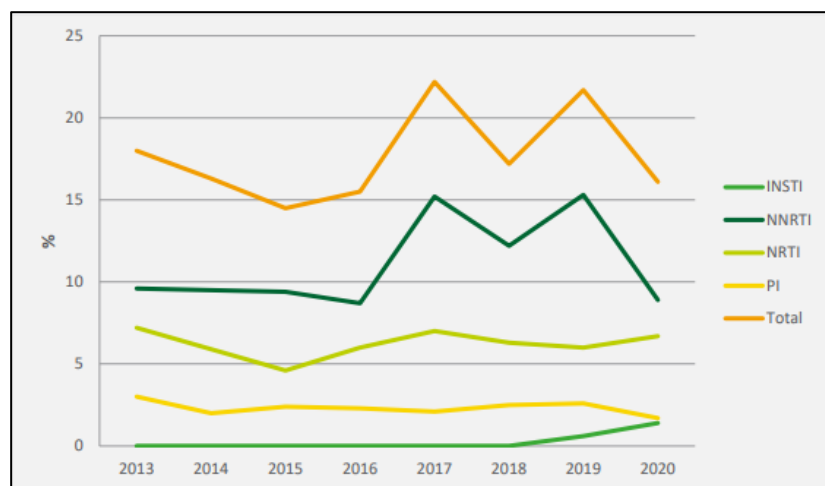
Pour 2030, c'est l'objectif 95-95-95 qui est fixé ainsi que d'avoir moins de 200 000 nouvelles infections chez les adultes par an. (ONUSIDA, 2015)

En outre, une non-observance pourrait entraîner le développement de souches résistantes suite à la mutation du virus. (Smith et al., 2022)

Cette résistance est en grande majorité due aux modifications structurelles génétiques du VIH, ce qui compromet l'efficacité des médicaments à agir sur la capacité de réplication du virus. Si les traitements deviennent inefficaces, cela pourrait conduire à une augmentation du nombre d'infections par le VIH ainsi que de la morbidité et de la mortalité. Pour éviter cette résistance, un élément important est l'observance thérapeutique. En effet, si les patients prennent correctement leur traitement, la charge virale sera supprimée et cette suppression sera maintenue. De plus, il est important de surveiller la résistance pour permettre de sélectionner le meilleur schéma thérapeutique pour les patients afin d'éviter l'échec au traitement. Un moyen de surveiller la résistance, c'est de mesurer la charge virale, de favoriser l'observance thérapeutique et d'adapter le traitement immédiatement en cas d'échec thérapeutique. (WHO, 2022c)

Toutefois, ce point de pharmacorésistance a été amélioré ces dernières années. En effet, la prévalence de virus résistants a drastiquement diminué. Ceci est bien reflété sur la figure 8 ci-dessous. Le nombre de personnes ayant une charge virale indétectable et donc un virus non répliquant et incapable d'acquérir des mutations (et donc des résistances) a considérablement augmenté car nous avons des médicaments qui sont très efficaces et très bien tolérés. Dorénavant, la proportion de personnes qui ont des charges virales indétectables est importante. Il y a très peu d'échecs au traitement.

Figure 5 : Evolution de la résistance chez les patients nouvellement diagnostiqués en Belgique _ 2013-2020 (Geyter et al., 2021)



5. Les formulations à longue durée d'action :

Actuellement, les formulations à longue durée d'action pour le traitement du VIH font l'objet de nombreuses études. Pour ces formulations, de nombreuses voies d'administration sont utilisées telles que la voie parentérale, orale, transdermique ou encore la voie vaginale. Pour le moment, ce sont les anneaux vaginaux et les injectables qui sont les méthodes les plus avancées dans le développement clinique. Cependant, les autres dispositifs semblent prometteurs.

Pour obtenir des molécules ayant une longue durée d'action, les chercheurs se basent sur la pharmacocinétique des principes actifs ainsi que sur les différentes stratégies galéniques. (Nawej Tshikung and Calmy, 2022)

Figure 6 : Antirétroviraux à longue durée d'action : différents modes d'administration (Nawej Tshikung and Calmy, 2022)



De nombreuses formes galéniques (des produits injectables, des implants, des anneaux vaginaux, des dispositifs intragastriques et des patches) sont donc utilisées afin d'obtenir des formulations à longue durée d'action pour le VIH. Ce paragraphe va présenter les différentes formulations galéniques qui sont utilisées.

5.1. Voie parentérale :

5.1.1. Les nanotechnologies - les nanoparticules³ :

5.1.1.1. Premier objectif :

L'un des objectifs des nanoparticules est d'obtenir une longue durée d'action pour les molécules utilisées. Cela permettrait d'avoir des concentrations plasmatiques constantes et efficaces pendant plusieurs semaines/mois. L'obtention d'une longue durée d'action pourrait être due à la formation d'un dépôt après l'injection. Le médicament serait ainsi libéré lentement à partir de ce dépôt de par sa nature hydrophobe. (Surve and Jindal, 2020)

³ Les nanoparticules sont des particules de l'ordre du nanomètre.

Pour être appropriées à ce type de formulation, les molécules doivent avoir une série de caractéristiques physicochimiques : présenter une faible solubilité aqueuse, un log P élevé ⁴ (compris entre 2 et 5), avoir une faible valeur de constante d'acidité (pka) et générer un effet puissant à faible concentration. De plus, dans les associations de plusieurs médicaments, la pharmacocinétique des différents principes actifs utilisés doit être relativement similaire. (Surve and Jindal, 2020)

Cabotégravir et rilpivirine :

Un exemple de traitement médicamenteux qui utilise ce type de stratégie est l'association cabotégravir et rilpivirine. Ces deux substances médicamenteuses sous forme injectable se présentent sous la forme d'une nanosuspension de nanocristaux. Après injection intramusculaire (IM), ces substances entraînent la formation d'une forme dépôt ce qui permet une administration bimensuelle. La longue demi-vie serait obtenue par une dissolution lente des nanoparticules dans le fluide interstitiel qui seraient peu solubles dans les tissus (car peu solubles en phase aqueuse). De plus, le bypass du cycle entéro-hépatique peut contribuer à leur longue demi-vie.

Le cabotégravir est un inhibiteur de l'intégrase du virus. Sa structure est similaire à celle du dolutégravir. La rilpivirine, quant à elle, est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Le cabotégravir, après administration orale, présente une demi-vie de 40 heures alors que par voie injectable, sa demi-vie est 25 fois supérieure à celle par voie orale et est donc de 5,6 à 11,5 semaines. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (Tmax) est obtenu après 7 jours et le steady state après 44 semaines.(EMA, 2021a) (Amesika et al., 2017)

La demi-vie d'élimination de la rilpivirine en injectable est de 13 à 28 semaines alors qu'elle est de 34 à 55 heures par voie orale.(Amesika et al., 2017) (EMA, 2021b)

⁴ Une substance possédant un log P élevé signifie qu'elle sera plus soluble dans l'octanol que dans l'eau. Elle présente par conséquent, un caractère plutôt lipophile.

Ces deux injections ont été approuvées par la Food and Drug Administration au Canada en 2021.

Vocabria® et Rekambys® ont tous deux reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 17 décembre 2020 qui est valable dans toute l'Union européenne (UE).

Le Cabotégravir et la rilpivirine ayant tous deux reçu une AMM dans l'UE, ces formulations sont donc passées en phase IV des développements cliniques.

En ce qui concerne les modalités de prises, les comprimés de cabotégravir (30mg) et de rilpivirine (25mg) sont pris par voie orale pendant un mois chaque jour pour tester la tolérance. Ensuite, une dose de charge est nécessaire (600mg pour cabotégravir et 900mg pour rilpivirine). Cette dose d'initiation se prend au mois un et au mois deux. Après quoi (au mois quatre), les injections de Vocabria® (600mg) et de Rekambys® (900mg) sont réalisées tous les deux mois. Les deux premières injections de cabotégravir et rilpivirine se font donc à quatre semaines d'intervalles et ensuite, ça passe à 8 semaines d'intervalles. (EMA, 2021a)

Le cout de cette association est de 1800 euros pour une administration tous les 2 mois. Ce traitement rentre dans la catégorie A de remboursement. ("Actualités | cabotégravir et rilpivirine injectable," n.d.)

Les trois études, ci-dessous, sont les principales études menées pour ces molécules. Elles tentaient de démontrer la non-infériorité de l'association cabotégravir et rilpivirine après un traitement de 48 semaines. Il a été démontré dans les études que cette association a une efficacité similaire à d'autres traitements antirétroviraux.

L'étude FLAIR (NCT02938520) est une étude randomisée de phase III, en open label. Celle-ci est une étude de non-infériorité qui a été menée durant 96 semaines. Elle a démontré que l'efficacité entre le traitement injectable de cabotégravir et de rilpivirine toutes les 4 semaines et le traitement oral quotidien conventionnel (dolutégravir, abacavir et lamivudine) était très similaire. Ils entraînent tous deux une suppression virologique d'environ 90%.

L'outcome primaire consistait à évaluer le pourcentage de patient ayant un échec virologique⁵, c'est-à-dire ayant un nombre de copies \geq 50 copies/millilitres (mL). Le seuil de non-infériorité était de 6% et la valeur obtenue était de 0,4%. Cela a donc démontré que le traitement injectable était non inférieur au traitement par voie orale. (Orkin et al., 2021)

⁵ On parle d'échec virologique quand la charge virale est détectable, c'est-à-dire lorsqu'elle est supérieure à 50 copies/ mL. Cela signifie que le traitement n'a pas été efficace et n'a pas permis d'avoir une charge virale indétectable.

L'essai ATLAS est un essai ouvert randomisé de phase III. Cet essai avait les mêmes objectifs que l'essai FLAIR et démontrait des résultats similaires.

Dans l'essai ATLAS-2M, étude de phase III randomisée, ils comparent l'efficacité d'une injection tous les 2 mois de cette association plutôt que tous les mois.

Les régimes injectables offraient des résultats très similaires et donnent tous deux une charge virale indétectable chez la majorité des patients.

L'outcome primaire consistait à évaluer le pourcentage d'échecs virologiques (≥ 50 copies virales/ mL). Ce pourcentage était faible (1,7% dans le bras 8 semaines et 1 % dans le bras 4 semaines). Les échecs sont généralement associés à des mutations entraînant le développement de résistances.

Pour ce qui est des effets indésirables, ils sont relativement faibles. En effet, il n'y a seulement eu que 1,3% des patients qui ont arrêté pour cause d'effets indésirables liés aux injections dans le bras 8 semaines contre 2% dans le bras 4 semaines.

De plus, cette étude de non-infériorité avait fixé un seuil de non-infériorité à 4%. La valeur mesurée était acceptable par rapport à la borne de non-infériorité. (Orkin et al., 2021)

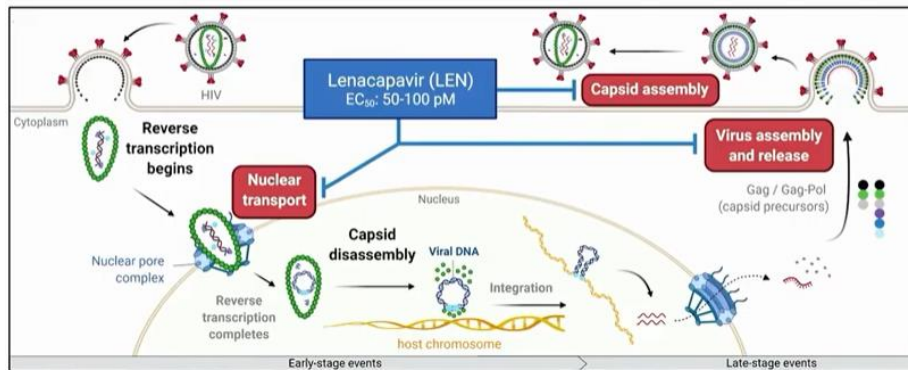
Les différentes études réalisées sur le sujet concluent toutes sur le fait que cette association de thérapies serait une bonne alternative pour les personnes prenant un traitement oral et qui ont déjà une charge virale indétectable. (ViiV Healthcare, 2022)

Pour l'utilisation en préventif, l'utilisation du cabotégravir à longue durée d'action permettrait, d'après certaines études, de réduire de 79% le risque d'infection par le VIH par rapport à l'utilisation de la PrEP orale. Ce résultat serait dû à une meilleure observance pour les injections que pour les comprimés oraux. (WHO, 2022d)

L'OMS recommande l'utilisation de cabotégravir à longue durée d'action pour la PrEP. (WHO, 2022d)

Le lénacapavir :

Figure 7 : Mécanisme d'action du lénacapavir (Dvory-Sobol et al., 2022)



Le lénacapavir est un candidat intéressant pour les formulations à longue durée d'action. En effet, il a un effet antirétroviral puissant (de l'ordre du picomolaire) et sa clairance systémique est faible. Sa cinétique de libération est lente lorsqu'il est injecté par voie sous cutanée (SC). Il a une cinétique d'ordre un. Il a une demi-vie de 8 à 12 semaines en SC et le Tmax serait obtenu après 77 à 84 jours. Par voie orale, sa demi-vie est de 10 à 12 jours.(EMA, 2022a)

Il peut donc être administré par voie SC à raison d'une fois tous les 6 mois. Les injections SC sont précédées d'une phase d'induction par voie orale d'une durée de deux semaines. En effet, l'augmentation de la concentration dans le sang après la première injection est lente d'où l'utilité d'une prise orale (dose de charge) avant d'initier l'injection. La prise en orale est réalisée lors de la phase d'induction et est ensuite relayée par une prise en SC. Cette prise orale permet donc à la fois d'augmenter plus rapidement la concentration sanguine du médicament et de vérifier la tolérance au médicament. (Dvory-Sobol et al., 2022)

Comme mentionné ci-dessus, le lénacapavir appartient à une nouvelle classe médicamenteuse à savoir les inhibiteurs de la capsid. Il peut agir sur une phase précoce ou tardive du cycle de réplication du VIH. (Segal-Maurer et al., 2022) Il a une puissance intrinsèque importante à faible concentration. Il agit à faible concentration (0,5nM) au niveau de la phase précoce (étape de décapsidation lors de l'entrée du virus). Pour les phases tardives (assemblage de la capsid), il agit à plus forte concentration (5-50nM). ("Lenacapavir," n.d.) Étant donné qu'il s'agit du premier composé de cette nouvelle classe, cette substance devrait être totalement active chez les patients. Le lénacapavir serait donc un bon candidat pour les patients qui sont infectés par le VIH-1 et dont le virus a acquis de multiples résistances. En effet, ces personnes ont peu de choix thérapeutiques. (Dvory-Sobol et al., 2022)

Parmi les nombreux essais réalisés sur cette molécule, les principaux essais menés sont présentés ci-dessous.

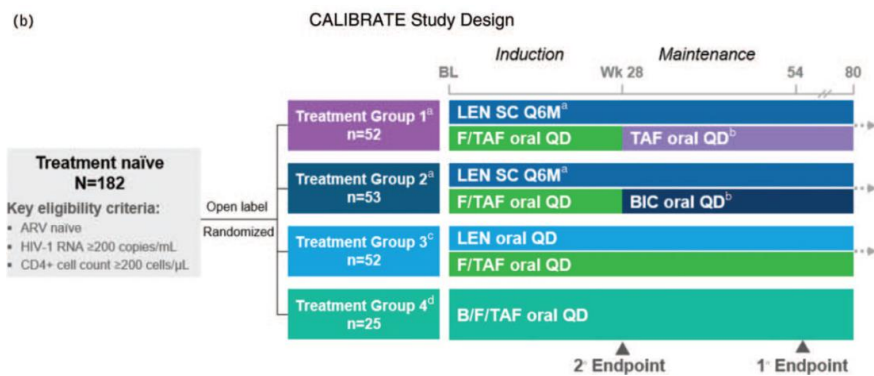
L'essai CALIBRATE (NCT04143594) est un essai de phase II dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des schémas thérapeutiques contenant du lénacapavir chez des patients qui n'avaient jamais reçu de traitements antirétroviraux auparavant.

Il y avait quatre bras d'étude : deux bras recevant du lénacapavir en SC tous les 6 mois avec un traitement de fond (FTC, TAF ou bictégravir), un bras recevant du lénacapavir par voie orale avec un traitement de fond (TAF et FTC) et un bras comparateur qui recevait une trithérapie orale conventionnelle (bictégravir, FTC et TAF).

L'outcome primaire consistait à mesurer le succès virologique (<50 copies/mL ARN VIH-1) après 54 semaines de traitement. Dans les trois groupes recevant le lénacapavir, environ 85 à 90% des patients ont présenté une charge virologique < 50 copies /mL contre 92% des patients recevant la trithérapie conventionnelle. Ce qui montre que la thérapie utilisant le lénacapavir n'est pas moins efficace que la trithérapie conventionnelle.

Seulement une personne a démontré une résistance partielle au traitement suite au développement de mutations. Et entre 10 et 20% des patients ont présenté des réactions au site d'injection.(Gilead Sciences, 2022a) (Dvory-Sobol et al., 2022)

Figure 8 : Plan de l'étude CALIBRATE (Dvory-Sobol et al., 2022)



L'essai CAPELLA (NCT04150068), qui est une étude de phase III, randomisée, en quadruple aveugle, a évalué l'innocuité et l'efficacité du lénacapavir en association avec un traitement de fond chez les personnes infectées par le VIH-1 et qui ont développé une résistance à plusieurs antirétroviraux.

Il y a deux objectifs dans cette étude. D'abord, ils évaluent une monothérapie fonctionnelle, c'est-à-dire qu'ils vont évaluer le lénacapavir en association avec un traitement de fond qui n'est pas optimal et ensuite, avec un traitement de fond optimal.

Les patients ont été répartis dans deux cohortes en fonction de leur taux d'ARN du VIH-1 au début de l'étude. Dans la première cohorte, il y a deux bras d'étude : un bras recevant un placebo (groupe contrôle) et un bras recevant le lénacavir par voie orale. Pendant 14 jours, les deux bras, en plus du placebo ou du lénacavir, vont continuer leur traitement de fond non optimal (monothérapie fonctionnelle). Après 15 jours, le groupe ayant reçu le lénacavir par voie orale va recevoir du lénacavir par voie SC tous les six mois avec un traitement de fond optimisé. Le bras ayant reçu le placebo va recevoir du lénacavir par voie orale et ensuite, du lénacavir en SC avec un traitement de fond optimisé. Dans la deuxième cohorte, les 14 premiers jours, les patients ont reçu du lénacavir par voie orale avec un traitement de fond optimal. Ensuite, ils ont reçu du lénacavir par voie SC tout en continuant le traitement de fond optimal. (Segal-Maurer et al., 2022)

Pour ce qui est des résultats, l'outcome primaire consistait à évaluer le pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins $0,5 \log_{10}$ de copies/mL de l'ARN du VIH-1 au jour 15 dans la cohorte 1. Cette réduction a été observée chez 88% des patients recevant du lénacavir contre seulement 17% dans le groupe contrôle. Cela montre la supériorité du lénacavir.

Pour ce qui est de l'outcome secondaire, plus de 80% des patients recevant le lénacavir ont une charge virale de moins de 50 copies de virus/ml après 26 semaines de traitement que ce soit dans la cohorte un ou deux.

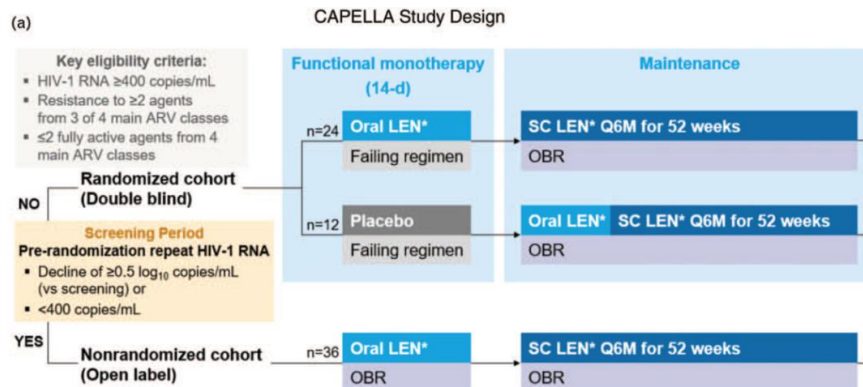
Le taux de suppression virologique a donc été atteint même chez les patients chez qui le traitement de fond n'était pas optimal. Cela démontre donc, que pour les patients étant en échec virologique suite à un traitement de fond qui n'est pas optimal, l'ajout de lénacavir peut être intéressant pour obtenir tout de même une suppression virologique chez ces patients. (Dvory-Sobol et al., 2022)

Dans cet essai, une résistance au lénacavir a été observée chez certains patients. Chez 10 à 20% des patients, des substitutions de capsides se sont développées. Un développement de résistances à ce nouvel agent est donc possible. Toutefois, ces patients continuaient à avoir une suppression de la charge virale.

Pour ce qui est des effets indésirables, des réactions au site d'injection ont été observées chez 63% des patients. Des nausées, de la constipation, de la diarrhée ont aussi été rapportées. Ces effets étaient de faible intensité (grade 1). En effet, aucun participant n'a arrêté l'étude pour cause d'effets indésirables. (Segal-Maurer et al., 2022)

Les résultats obtenus dans cette étude semblent relativement fiables et statistiquement et cliniquement pertinents. Mais la taille de l'échantillon est assez faible et contient une grande proportion d'hommes et peu de femmes.

Figure 9 : Plan de l'étude CAPELLA (Dvory-Sobol et al., 2022)



Dans ces études, le lénacavir est toujours associé à un traitement de fond pris par voie orale. Certes, il a déjà été démontré qu'il est préférable d'utiliser des multithérapies plutôt qu'une monothérapie. Mais si le patient doit prendre en plus de son lénacavir en SC, un traitement de fond par voie orale tous les jours, l'objectif de réduire la prise des médicaments antirétroviraux pour améliorer l'observance n'est pas vraiment atteint. Dans la vie réelle, il faudra veiller à cela.

Des études de phase III pour évaluer l'efficacité du lénacavir (en injection SC tous les six mois) en PrEP chez les adolescents et les jeunes femmes à risque d'infection ainsi que chez les femmes et hommes transgenres, hommes cisgenres et personnes non binaires sont en cours. Aucun résultat n'a encore été publié. (NCT04994509 et NCT04925752). (Gilead Sciences, 2022b) (Gilead Sciences, 2022c)

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a approuvé la mise sur le marché du Sunlenca® qui a reçu une AMM le 17 août 2022. Celui-ci est disponible sous forme de comprimés à prendre par voie orale les jours un (600mg), deux (600mg) et huit (300mg). Ensuite, les patients vont recevoir une injection SC (927mg) tous les six mois.

Sunlenca® constitue une alternative pour les personnes qui présentent une résistance aux autres antirétroviraux. (EMA, 2022b) (Scarsi and Swindells, 2021).

Le lénacavir est donc passé en phase IV du développement clinique.

5.1.1.2. *Deuxième objectif :*

Un deuxième objectif de la nanotechnologie, c'est qu'elle peut aussi être utilisée pour permettre d'apporter les molécules actives directement au niveau du site d'action empêchant ainsi le principe actif d'être dégradé avant d'y arriver. Ces nanoparticules vont donc permettre la libération du médicament à un endroit spécifique et permettent également d'avoir une libération contrôlée. Les nanoparticules servent donc de véhicule pour les principes actifs.

Apporter la substance active à un site bien précis est possible en fixant des ligands spécifiques à la surface des nanoparticules.

Pour le VIH, des nanoparticules imitant les LT4 du patient ont été développées. Cela pourrait permettre de neutraliser le virus.

Ces nanoparticules sont recouvertes de membranes plasmiques de LT4 non infectées. Les antigènes de surface clés tels que le CD4, les récepteurs de chimiokines CXCR4 et CCR5 ont également été transloqués avec la membrane des LT4.

Le noyau de ces nanoparticules est formé de poly(acide lactique-co-glycolique) (PLGA) biodégradable. Une fois absorbé, le PLGA va se dégrader ce qui permet de libérer le principe actif encapsulé.

Ce noyau de PLGA a été chargé de peptidomimétiques DIABLO/SMAC LCL-161 et AT-406. Ce sont des protéines qui agissent par antagonisme des inhibiteurs des protéines d'apoptose ce qui permet d'activer des caspases ainsi que l'apoptose. Ces peptidomimétiques DIABLO/SMAC induisent préférentiellement la mort des cellules infectées par le VIH-1. En effet, les concentrations nécessaires pour entraîner la dégradation des cellules infectées par le VIH-1 sont 10 à 100 fois moindres que pour les cellules non infectées.

Le but de ces nanoparticules serait de neutraliser le virus VIH-1, de tuer sélectivement les cellules qui seraient infectées par le virus (tels que les LT4 et les macrophages) par l'intermédiaire d'un mécanisme d'apoptose dépendant de l'autophagie. En effet, il semblerait que le VIH-1 augmente l'expression des inhibiteurs des protéines de l'apoptose ainsi que d'autres protéines anti-apoptotiques.

Ces nanoparticules ont ainsi été testées dans le but de permettre de cibler spécifiquement les cellules infectées par le VIH-1. (Campbell et al., 2021)

Ce développement représente un pas supplémentaire sur la route vers la guérison du VIH.

5.1.1.3. *Avantages et inconvénients de ces injections à longue durée d'action :*

Les avantages **des nanoparticules** sont donc multiples. Elles ont ainsi pour but de diminuer la fréquence de prise des médicaments, de limiter les effets secondaires par un ciblage des cellules malades (améliorant ainsi la tolérance aux médicaments) et de protéger les principes actifs sensibles de la dégradation.

L'avantage supplémentaire, c'est qu'avec les nanoparticules, il est possible d'atteindre des sites où il est difficile d'éliminer le virus tels que, par exemple, le système nerveux central, les ganglions lymphatiques, la rate et le tissu lymphoïde associé à l'intestin. C'est très limité avec les traitements oraux actuels. Le passage de la barrière hémato-encéphalique est très intéressant pour l'amélioration de l'efficacité des médicaments antirétroviraux. C'est un point qui va être exploité ces prochaines années dans le développement des traitements antirétroviraux. (Campbell et al., 2021)

Le cabotégavir et la rilpivirine atteignent le liquide céphalorachidien. (EMA, 2021a)

Pour ce qui est **des injections**, elles peuvent présenter un grand nombre d'avantages mais également de désavantages.

Pour les **avantages**, la longue demi-vie permet d'éviter la lourdeur de la prise quotidienne des comprimés. Cela permet aussi de réduire la stigmatisation et de mieux protéger la vie privée des patients. Il permet également de réduire la peur de l'oubli d'une dose et évite de rappeler quotidiennement que ces personnes sont atteintes du VIH. Tout cela peut contribuer à un soulagement pour le patient.

Les formes injectables vont éviter l'effet de premier passage hépatique ainsi que la dégradation par les enzymes digestives. (Weld and Flexner, 2020a)

D'après les études, il y a peu d'effets indésirables mis à part les réactions au site d'injection.

Parmi les **désavantages** des injections, c'est qu'une fois le médicament injecté, il n'est pas possible d'éliminer le principe actif du corps en cas d'intoxication. La stratégie actuelle utilisée est donc d'administrer en premier lieu le médicament par voie orale. Cela permet de voir si le patient tolère bien le médicament, s'il ne présente pas d'effets indésirables importants et pas d'allergies.

En effet, pour l'association cabotégravir et rilpivirine, il y a une phase d'induction orale de quatre semaines et de deux semaines pour le lénacavir. Cette phase d'induction orale serait donc intéressante pour tous médicaments avec une longue action pour lesquels l'administration est irréversible.

Les volumes injectés sont relativement élevés. Un des prochains objectifs est donc d'essayer de diminuer ce volume d'injection.

De plus, pour les associations de cabotégravir et de rilpivirine, les résistances à ces traitements se développent assez rapidement. Ces associations doivent donc être destinées aux patients ayant déjà une faible virémie (<50 copies ARN VIH-1), ne présentant pas de signes de résistances à ces molécules et qui y sont à priori adhérents.

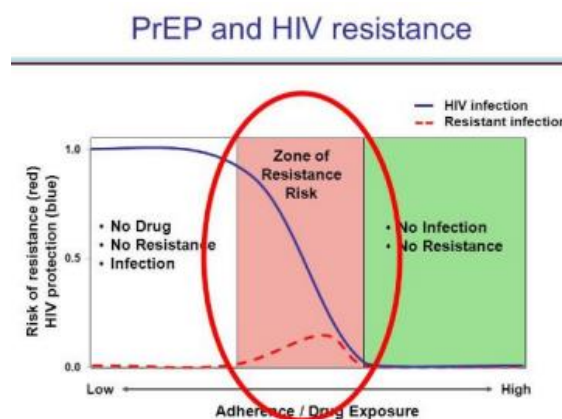
En outre, les patients bien contrôlés par un traitement oral doivent venir 1 fois tous les 6 mois à l'hôpital pour un contrôle. Pour les injections en SC, ce délai ne devrait pas changer étant donné que les patients peuvent se faire eux-mêmes leurs injections en SC. Par contre, avec les injections IM de cabotégravir et de rilpivirine, le patient devra revenir tous les 2 mois, car ces injections IM doivent se faire en milieu hospitalier ou chez un médecin généraliste. Cela peut constituer une contrainte aussi bien pour le patient que pour le personnel soignant. (Margolis and Boffito, 2015) En effet, le personnel devra veiller à ce que le patient vienne pour assurer une bonne observance. En cas d'oubli de doses avec l'association de cabotégravir et de rilpivirine, dans un essai de phase III, il a été démontré qu'un délai d'environ 7 jours pouvait être acceptable et la grande majorité (98%) des patients respectaient cela. Si ce délai de 7 jours ne peut pas être respecté, alors il faut fournir un traitement oral. Si le patient prend ce traitement oral suite au délai qui ne peut pas être respecté et qu'il y a eu moins de 2 mois qui se sont écoulés depuis la dernière injection, une dose de charge n'est pas nécessaire. L'état d'équilibre (steady state) peut être de nouveau rapidement atteint. Mais si plus de 2 mois se sont écoulés, il faudra refaire une dose de charge. Toutefois, cette passerelle avec un comprimé oral n'est pas optimale. Si l'injection n'est toujours pas possible après 2 mois, il faut se diriger vers d'autres traitements antirétroviraux par voie orale. (Scarsi and Swindells, 2021) (EMA, 2021a)

Parmi les inconvénients de ces injectables, il y a aussi la durée de la queue pharmacocinétique. La queue pharmacocinétique est la concentration sanguine en médicament qui reste détectable après l'administration de la dernière dose. Elle varie fortement en fonction du sexe et de l'indice de masse corporelle.

Lors de l'arrêt des médicaments, les concentrations en principes actifs vont diminuer au cours du temps. Au bout d'un certain temps, ces concentrations arriveront en dessous du seuil efficace pour la prévention ou pour la suppression virologique lors du traitement du VIH. Cela pourrait conduire au développement de résistances. De plus, les patients, qui prennent ce traitement à titre de PrEP, risquent de contracter le VIH.

Dans l'essai HPTN077 concernant le cabotégravir, il a été démontré que le temps nécessaire pour obtenir une concentration plasmatique indétectable était de 44 semaines pour les hommes et de 67 semaines pour les femmes (US Public Health Service, 2021). Le lénacavir peut également être présent à des concentrations sous-thérapeutiques pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Une des solutions serait de passer à un autre traitement antirétroviral ou à une autre prophylaxie après la dernière injection pour ne pas avoir cette queue pharmacocinétique et éviter le développement de résistances. (Scarsi and Swindells, 2021)

Figure 10: Risque de résistance du virus en fonction de la décroissance de la concentration (US Public Health Service, 2021)



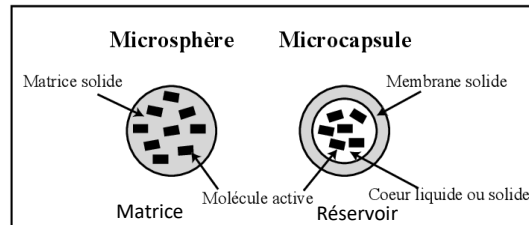
5.1.2. Les technologies implantables :

En ce qui concerne les formes à libération prolongée pour la voie parentérale, outre les injections, il existe également les implants de type réservoir et de type matrice. Les médicaments antirétroviraux adéquats pour ce type de formulation sont des agents qui ont un effet antirétroviral puissant (à faible dose) étant donné que les implants ne peuvent contenir que de petites quantités de principes actifs. (Exemple : TAF, islatravir, dolutégravir)

- Les implants de type réservoir comprennent un noyau contenant le médicament antirétroviral. Celui-ci est enfermé par une membrane solide généralement formée par des polymères. Les propriétés de cette barrière permettent de contrôler la vitesse de libération du médicament.

- Pour les implants de type matrice, le principe actif est dispersé dans un polymère. Ce polymère va progressivement se dégrader permettant de contrôler la vitesse de libération. (Weld and Flexner, 2020a)

Figure 11 : Implants de type réservoir et de type matrice (Kreuter, 1994)



Des implants non biodégradables et biodégradables sont à l'étude.

Les implants non biodégradables contiennent des polymères non dégradables. L'implant devra donc être retiré au bout de x années. Les implants biodégradables contiennent quant à eux des polymères biodégradables qui sont en général le polylactide, le polyglycolide (PGA) et le polycoprolactone (PCL).

Ci-dessous sont représentés quelques exemples d'implants à l'étude pour la PrEP et/ou pour le traitement du VIH.

5.1.2.1. Les implants non biodégradables :

Un implant non biodégradable à l'étude est celui qui contient du **TAF** (prodrogue du ténofovir). Il est contenu dans un tube en silicone microperforé qui est couvert d'alcool polyvinylique (PVA). (Rajoli et al., 2020)

Le TAF a une activité à la fois contre le VIH, mais également contre le virus de l'hépatite B (VHB). Cet implant pourrait donc servir comme prévention ou comme traitement pour ces deux types d'infections. Le TAF ne peut être un candidat pour les injections sous forme de nanoparticules car il a une solubilité élevée en phase aqueuse. (Amesika et al., 2017)

Dans les études précliniques chez des chiens beagles, cet implant offrait une cinétique d'ordre 0 pendant 30 jours suivi d'une cinétique d'ordre 1 suite à l'épuisement du médicament.

Des études utilisant un modèle pharmacocinétique à base physiologique ont montré qu'une libération de 1,4mg/ jour de TAF pourrait donner une efficacité pendant une durée de 6 mois à 1 an. (Rajoli et al., 2020) Toutefois, certaines études précliniques ont démontré que des réactions inflammatoires se produisaient plus fréquemment lorsque la quantité de ce principe actif libérée était supérieure à 1mg/ jour. Un défi de ces implants est donc d'éviter les réactions cutanées importantes en évaluant différents paramètres. ("SAUT | TS2022," n.d.)

Cet implant est rentré en phase II du développement clinique.

Un implant contenant du **TAF et du FTC** utilisé dans la PrEP est à l'étude. Il s'agit d'un implant nanofluidique rechargeable. En effet, il est possible de le recharger par voie transcutanée via les orifices de l'implant sans nécessairement devoir le retirer. (Weld and Flexner, 2020a) Cet implant pourrait donc présenter l'avantage de ne pas devoir être retiré (contrairement aux autres implants non biodégradables) mais en cas de toxicité, celui-ci pourrait être tout de même retiré.

Dans des études in vitro chez des macaques, ils ont évalué la libération du produit pendant 3 mois. Pour le TAF et son métabolite actif, une augmentation de la concentration sanguine a été observée jusqu'au jour 70 et les concentrations sanguines atteintes permettaient d'avoir un effet préventif. Alors que pour le FTC, une diminution de la concentration a déjà été observée après le jour trois probablement dû à son faible temps de demi-vie (8 à 10 heures) et par conséquent, les concentrations sanguines nécessaires pour obtenir une prévention n'ont pas été atteintes. Le FTC ne serait donc pas un bon candidat pour les implants. Toutefois, des recherches pour augmenter sa demi-vie sont menées. (Chua et al., 2018)

Il est en développement pré-clinique.

Un autre exemple est un implant de type matrice contenant comme principe actif l'**islatravir**. Il pourrait être utilisé en prévention du VIH ou en combinaison avec d'autres antirétroviraux pour le traitement du VIH. Cet implant serait constitué d'un polymère non biodégradable, à savoir l'éthylène et l'acétate de vinyle. Des études suggèrent qu'il pourrait être efficace sur une durée d'un an voire plus. (Weld and Flexner, 2020a)

Toutefois, les essais cliniques qui étaient au stade de phase II du développement clinique concernant l'islatravir sont interrompus suite au développement de lymphopénie. Pourtant, ce composé s'avérait être un candidat prometteur dans la prise en charge du VIH. Mais le développement de composés ayant un mécanisme similaire devrait probablement être investigué. (Merck, 2021)

5.1.2.2. Les implants biodégradables :

Le **dolutégravir** pourrait être utilisé dans des implants biodégradables. Cet implant serait constitué de PLGA, de N-méthyl-2-pyrrolidone et de dolutégravir dans un rapport 1 :2 :0,3. (Sang et al., 2020) Lors de l'injection, celui-ci formerait un gel et le principe actif diffuserait progressivement à partir de ce gel au cours du temps. Il fournirait des concentrations efficaces jusqu'à plus de 9 mois.

En cas d'effets indésirables, ce type de dispositif pourrait être retiré en cas de toxicité lorsque celui-ci ne s'est pas encore désagrégé. (Weld and Flexner, 2020a)

Cet implant en est toujours au stade pré-clinique de développement.

Un autre implant biodégradable serait un implant de type réservoir formé d'un polymère biodégradable à savoir le PCL et renfermant du **TAF** et de l'huile de ricin (excipient) en proportion 2 :1. (Weld and Flexner, 2020a) Cet implant est développé pour la PrEP.

Dans une étude *in vivo*, l'implant contenait 120 mg de principe actif et offrait une cinétique de libération d'ordre 0 pendant plus de 4 mois et sa durée de validité serait de plus d'un an.

Lorsque l'implant est inséré en SC, les fluides biologiques vont pénétrer dans l'implant permettant la dissolution du principe actif. Ce principe actif va donc se répartir au niveau de la membrane du polymère et diffuser passivement au travers.

Il est possible de jouer sur les différentes caractéristiques de l'implant (l'épaisseur de la paroi de l'implant, la surface, le poids moléculaire et la cristallinité du PCL) pour adapter la vitesse de libération du principe actif. Dans cette étude, ils ont testé différents types de PCL avec des poids moléculaires et des cristallinités différentes. En effet, un implant fait de PCL à haut poids moléculaire libère le médicament plus rapidement qu'un implant formé de PCL de faible poids moléculaire. Lorsque la cristallinité du PCL est importante (plus de régions cristallines qu'amorphes), cela constitue une plus grande barrière à la diffusion du médicament et donc le taux de libération du principe actif est plus faible. A savoir que plus un PCL à un poids moléculaire bas, plus il a une cristallinité importante et donc plus le taux de libération du TAF est faible. Il est donc important de jouer sur le poids moléculaire et sur la cristallinité pour influencer le taux de libération du TAF. (Li et al., 2021)

De plus, le TAF, comme mentionné ci-dessus, peut être intéressant comme choix thérapeutique pour les patients étant coinfecteds par le VIH et le VHB. Il semblerait que 15 à 20% des patients infectés par le VIH, le soient également par le VHB, surtout en Asie ou en Afrique. (Sang et al., 2020)

Les implants sont donc très prometteurs à la fois pour le traitement, mais surtout pour la prévention contre le VIH.

Les implants en sont encore aux premières phases des développements cliniques et pour la plupart, au stade préclinique.

5.1.2.3. *Avantages et inconvénients :*

Les implants peuvent présenter de multiples avantages par rapport aux injections.

L'avantage des implants, c'est qu'ils offrent une libération beaucoup plus prévisible que les injections IM. Leur pharmacocinétique ne dépend pas du site d'injection contrairement aux injections IM. La durée d'action est plus longue que les injectables. Ils peuvent rester en place pendant plusieurs années. En outre, les quantités de principes actifs que contiennent ces implants sont plus faibles que celles nécessaires pour les injections.

Il serait possible de combiner plusieurs substances actives ayant des propriétés pharmacocinétiques similaires dans un seul dispositif ou éventuellement d'administrer plusieurs implants. Il serait également possible de combiner les implants aux injections de cabotégravir et rilpivirine ou à un anticorps par exemple.

De plus, s'ils sont non biodégradables, il est possible de les retirer en cas de toxicité. Et pour les implants biodégradables, il peut être possible de les retirer lorsque ceux-ci ne sont pas encore complètement désagrégés.

D'après les études, avant d'administrer un implant, aucune induction par un traitement oral ne serait nécessaire contrairement aux injections.

En outre, aucun traitement oral n'est nécessaire pour protéger du risque de la queue pharmacocinétique du moins pour les implants non biodégradables. En effet, une fois l'ensemble du principe actif libéré, l'implant peut être retiré, ce qui entraîne une décroissance plus rapide de la concentration sanguine en médicament évitant ce problème de queue pharmacocinétique.

Enfin, en jouant sur les caractéristiques des produits, il est possible de modifier la vitesse de libération. (Weld and Flexner, 2020a)

Cependant, les implants présentent également des désavantages. Il est nécessaire d'avoir recours à des procédures et dispositifs médicaux spécifiques ainsi qu'à des professionnels formés pour la mise en place et pour le retrait de l'implant. En effet, s'il est non biodégradable, un retrait est obligatoire à la fin du temps de vie.

L'implant est palpable sous la peau et peut être visible, ce qui peut encore conserver le problème de stigmatisation. L'implant peut également migrer au-delà du site d'insertion.

Ils sont également plus coûteux et plus difficiles à fabriquer que les injectables. (Weld and Flexner, 2020a)

5.1.3. Les anticorps monoclonaux largement neutralisants :

Les anticorps monoclonaux largement neutralisants ou en anglais « broadly neutralizing antibodies » (bNAbs) ont pour but de neutraliser un grand nombre de souches différentes du VIH. Ils ont pour cible différents épitopes. Ils ciblent des antigènes présents au niveau de la glycoprotéine de la membrane externe du VIH, à savoir la gp120. Cela permet d'inhiber l'entrée du virus. Ils peuvent aussi cibler le site de liaison CD4, la boucle V3, la boucle V1/V2 ou encore la région externe de la membrane proximale. (Walsh and Seaman, 2021)

Les bNAbs doivent être administrés par voie IV ou SC. Le désavantage avec la voie IV, c'est que cela nécessite une administration en milieu hospitalier. Pour avoir une administration SC, le volume injecté doit être faible.(WHO, 2020)

Une des craintes serait le développement d'anticorps anti-médicaments ce qui entrainerait une diminution de l'activité des bNAbs. Des études supplémentaires sont donc nécessaires afin de s'assurer de l'absence de réaction anti-anticorps.(WHO, 2020)

Le VRC01, qui cible le site de liaison CD4, est le premier bNAbs dont l'efficacité pour la prévention a été testée. Ces premiers bNAbs ont une demi-vie d'environ trois semaines. Dans des essais cliniques, le VRC01 utilisé dans le PrEP (en perfusion IV de 30mg/ kg ou 10mg/kg tous les 2 mois) n'a pas pu prévenir l'acquisition du VIH-1 de manière plus efficace que le placebo. (Walsh and Seaman, 2021)

Parmi les bNAbs, les mutants LS (obtenus par substitution de deux acides aminés) ont une demi-vie qui est de deux à trois fois plus longue que les autres anticorps. En effet, leur demi-vie est plus longue car, par la substitution de deux acides aminés, cela permet d'augmenter l'affinité pour la liaison au récepteur Fc et permet une induction d'un recyclage endosomal. Cela pourrait conduire à une administration SC tous les trois à six mois. (Walsh and Seaman, 2021)

Ces anticorps semblent avoir un potentiel dans toute une série de situations. C'est-à-dire qu'ils pourraient être utilisés dans le cadre d'une prévention ou d'une primo-infection. Ils pourraient également être utilisés dans des infections tardives, notamment chez les patients chez qui une diminution rapide de leur charge virale est nécessaire. Il serait également possible de les utiliser en association avec d'autres antirétroviraux pour maintenir une suppression de la charge virale (exemple : cabotégravir + VRC07-523 LS) ou pour avoir un effet plus marqué et ainsi obtenir une intensification du traitement. (Calmy and Hirschler, 2019)

Le VRCO1-LS (forme modifiée du VRCO1) a été obtenu par mutation de la méthionine et l'asparagine de l'extrémité C-terminale de la chaîne lourde. Ces deux acides aminés ont été mutés par une leucine et une sérine respectivement. Ces mutations permettent d'augmenter l'affinité de l'anticorps pour sa liaison avec le récepteur Fc. (Amesika et al., 2017).

La demi-vie de VRCO1-LS est 4 fois plus longue que la forme non modifiée. Il a ainsi présenté une demi-vie de 71 jours \pm 18 chez les individus non infectés par le VIH. (Caskey, 2020)

Le VRC07-523LS est un anticorps qui a également pour cible le site de liaison CD4. Dans les études, il fut démontré qu'il avait une demi-vie d'environ 33 jours (en SC) et 38 jours (en IV) chez les personnes non infectées par le VIH. (Caskey, 2020) (Walsh and Seaman, 2021)

Dans les premières études, les bNAbs semblaient être bien tolérés. Toutefois, lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie, ils sont associés à des développements de résistances ou à des effets rebonds suite à des mutations.

Étant donné ces résistances, l'essai AMP décrit la nécessité que les bNAbs devront probablement être utilisés en combinaison avec d'autres médicaments à longue durée d'action ou avec d'autres anticorps. En effet, l'utilisation de plusieurs anticorps va permettre de cibler différents épitopes permettant d'obtenir une activité synergique. Certaines études émettent l'hypothèse qu'il faudrait au moins deux bNAbs pour avoir une protection suffisante contre l'acquisition du VIH.

Cependant, administrer plusieurs anticorps pourrait entraîner des coûts supplémentaires et des doses plus importantes. Des anticorps bi- ou tri- spécifiques (qui vont donc combiner la puissance et l'effet de plusieurs anticorps dans un seul) pourraient être intéressants. (WHO, 2020)

Des combinaisons bi- et tri- spécifiques de ces anticorps sont donc développées pour tenter d'éviter les résistances. Il semblerait que ces combinaisons soient plus efficaces qu'une monothérapie chez les patients ayant une faible charge virale au début du traitement par ces anticorps. Cependant, que ce soit en combinaison ou en monothérapie, pour les patients ayant une charge virale élevée, ces anticorps ne permettent pas à la virémie de devenir indétectable.(Caskey, 2020)

En effet, cela peut notamment être illustré par plusieurs études qui ont été menées.

Étant donné qu'un échappement viral se produit fréquemment avec un seul anticorps ou même deux, une étude de phase I a été menée afin d'évaluer l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité antivirale d'une association de trois bNAbs.

Cette étude (NCT03205917) consistait à évaluer l'efficacité du PGDM-1400 seul ou associé au PGT121 ou lorsqu'il était associé au PGT121 et au VRC07-523LS. En effet, la monothérapie de bNAbs s'est révélée largement insuffisante pour contrôler la virémie suite au développement rapide de mutations. Pour ce qui est des combinaisons de 2 anticorps (notamment l'anticorps 3BNC117 du site de liaison CD4 et l'anticorps V3-glycane 10-1074), ils ont pu démontrer une certaine efficacité dans le contrôle de la virémie. Toutefois, lorsqu'un anticorps exerçait une activité sous-thérapeutique après un certain temps, il a été observé une augmentation de la virémie. C'est donc pour cette raison qu'une combinaison de trois bNAbs semble plus efficace. Malgré la combinaison de trois anticorps, dans cette étude, des rebonds suite à des mutations ont tout de même été observés. Les bNAbs ont également un profil de neutralisation variable contre les différentes souches du virus. De plus, dans l'étude, l'efficacité varie en fonction de la virémie initiale des patients traités, ce qui démontre bien ce qui a été dit ci-dessus. Les patients ayant un plus faible nombre de copies donc une faible virémie au début du traitement pourraient être plus facilement contrôlés par les bNAbs contrairement à ceux ayant une virémie élevée au début du traitement.(Barouch et al., 2022) (Walsh and Seaman, 2021)

Tout cela montre la complexité des bNAbs. En effet, ces bNAbs semblent avoir un potentiel dans la prise en charge du VIH, mais il y a encore de nombreuses limites à leur utilisation. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires.

Des études supplémentaires évaluant différentes combinaisons de bNAbs sont en cours.

5.2. La voie vaginale :

5.2.1. Les anneaux vaginaux :

Les anneaux vaginaux peuvent distribuer les molécules actives dans les tissus cibles par l'intermédiaire de la circulation systémique et agissent localement par un effet microbicide en empêchant le virus de se multiplier et de se propager dans le corps. (EMA, 2021c)

L'avantage des anneaux vaginaux, c'est qu'il s'agit d'un moyen tout à fait et uniquement contrôlable par les femmes. Pour la PrEP des infections à VIH, les anneaux vaginaux semblent donc être une alternative très intéressante compte tenu du fait que l'utilisation de comprimés dans le cadre de la PrEP est encore relativement faible chez les femmes. (Menéndez-Arias and Delgado, 2022) Et cela est surtout vrai pour certaines régions du monde comme l'Afrique subsaharienne.

En effet, ces femmes n'ont en général pas accès à la PrEP orale ou à des mesures de protection comme les préservatifs. Ces anneaux permettent donc à ces femmes de les utiliser en toute discrétion et de contrôler le risque d'infection par le VIH. (EMA, 2020)

L'anneau vaginal à base de **dapivirine**, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, est le plus avancé dans les phases de développement clinique. En effet, il est maintenant en phase IV.

L'anneau est de type matrice en élastomère de silicone qui permet une libération dans le plasma et dans les sécrétions vaginales pendant 28 jours avec une cinétique d'ordre 0. (Sang et al., 2020) Les femmes sont protégées 24 heures après la mise en place de l'anneau. Toutefois, pour maintenir cette protection, il est important de le remplacer tous les 28 jours et de ne pas laisser passer plusieurs jours sans anneaux. (EMA, 2020) (Sang et al., 2020)

Dans les études, les effets indésirables les plus souvent relatés pour l'anneau de dapivirine étaient l'infection des voies urinaires, les démangeaisons et les pertes vaginales. (EMA, 2020)

L'anneau doit être utilisé uniquement pour la PrEP et non comme traitement du VIH. (EMA, 2021c)

L'OMS et l'EMA recommandent l'utilisation des anneaux vaginaux de dapivirine en prévention chez les femmes présentant un risque accru de se faire infecter par le VIH. (WHO, 2021).

L'EMA a émis un avis favorable (le 23 juillet 2020) concernant l'utilisation de cet anneau hors UE. (EMA, 2020) C'est donc un anneau destiné à être utilisé en dehors de l'UE et ce, notamment pour les femmes n'ayant pas accès à la PrEP orale. Il est important que le VIH soit contrôlé également hors UE étant donné qu'il s'agit d'un problème de santé mondial (EMA, 2021c)

Concernant l'anneau renfermant de la dapivirine, deux essais principaux ont été menés.

L'étude ring (NCT01617096) est un essai clinique de phase III, randomisé en double aveugle contrôlé par un placebo qui avait pour but d'évaluer la sécurité et l'adhésion de l'anneau vaginal contenant 25mg de Dapivirine chez les femmes séronégatives. (Nel et al., 2016). Cet anneau devait être changé tous les mois.

L'outcome primaire était la mesure du taux de séroconversion au VIH-1. Cette étude aurait démontré une réduction de 31% du risque de contracter le VIH chez les femmes utilisant l'anneau vaginal de Dapivirine sans différence significative entre les femmes de moins de 21 ans et de plus de 21 ans contrairement à l'essai APSIRE (où une différence a été observée et qui pourrait être due à des différences physiologiques au niveau du tractus, à une plus faible adhésion, à des relations sexuelles plus fréquentes ...). Cette réduction semble, cependant, assez faible.

Les concentrations plasmatiques de dapivirine augmentent rapidement après la mise en place de l'anneau. En effet, la dapivirine serait déjà détectable dans le sang après une heure.(Nel et al., 2016)

Pour ce qui est de l'essai ASPIRE (NCT02858037), c'est un essai de phase III, randomisé en double aveugle contrôlé par un placebo. Il avait pour principal objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'anneau vaginal en élastomère contenant 25mg de dapivirine chez les femmes séronégatives pour la PrEP. Cet essai a démontré que l'incidence du VIH a diminué de 27% dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. Ce pourcentage coïncide avec celui obtenu dans l'étude RING.

Pour évaluer l'acceptabilité de l'anneau, ils ont posé toute une série de questions aux patientes. Suite à ça, environ 66% des femmes de l'étude ont dit qu'elles étaient très susceptibles d'utiliser cet anneau par la suite comme moyen de prévention et 30% comme probable.

L'anneau semble être une bonne alternative pour beaucoup de femmes de par le fait qu'il est facile d'utilisation, qu'il n'est pas perceptible : tant dans la vie de tous les jours que pendant les rapports et est confortable, il n'offre aucune gêne. De plus, les femmes témoignaient qu'elles acceptaient de plus en plus l'anneau au fur et à mesure de le porter. Toutefois l'acceptabilité varie en fonction des pays.

Un risque de non-adhérence serait plus élevé chez les femmes qui témoignent que l'anneau les gêne, elles ou leur partenaire lors du rapport sexuel, si il a un impact sur le plaisir sexuel, le changement au niveau de la sphère vaginale, le port pendant les menstruations.

L'acceptabilité face à l'anneau pourrait donc influencer l'observance. Aborder ces sujets est donc important. Mais dans l'étude un grand nombre de femmes avait une bonne acceptabilité. Pour évaluer l'adhérence, ils ont mesuré le taux de dapivirine résiduel dans les anneaux vaginaux chaque mois pendant un an. Si le taux de libération est \leq à 0,9 mg par mois, cela était considéré comme non adhérent. (Mayo et al., 2021)

Ces deux études relativement bien menées montrent que l'anneau semble être sûr et bien toléré. Les études d'extension DREAM et HOPE montrent une réduction du risque de contracter le VIH de 63%. (WHO, 2020)

Un anneau de dapivirine avec une libération de 3 mois serait en cours d'étude. (WHO, 2020)

Des études sont en cours pour le développement d'anneaux qui servirait à la fois pour la prévention contre le VIH et à la fois comme moyen de contraception. (Krovi et al., 2021)

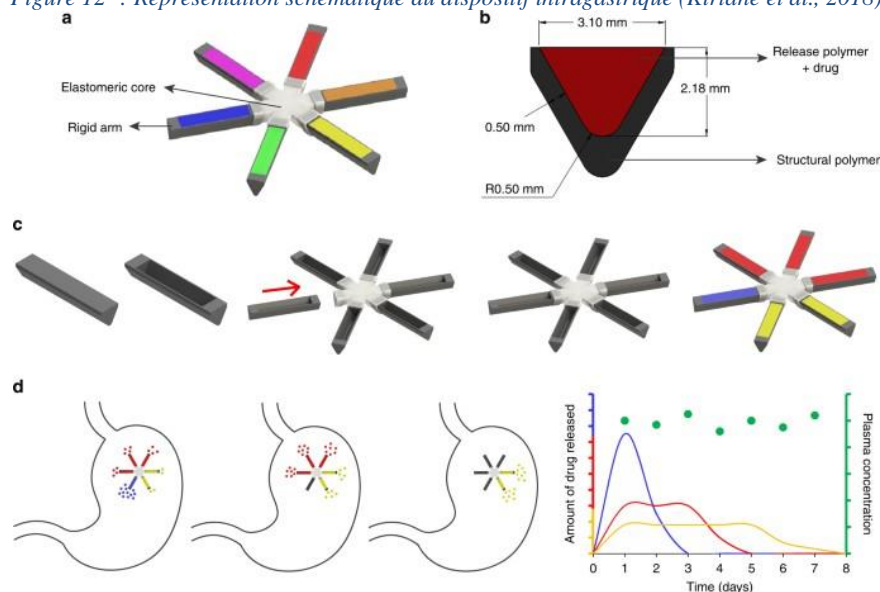
5.3. Voie orale

5.3.1. Système intragastrique :

Il existe également un système intragastrique. Il s'agit d'un dispositif qui est constitué de six bras reliés en leur centre par un noyau d'élastomère. Chacun de ces bras contient le ou les substances actives antirétrovirales. En effet, il pourrait contenir six principes actifs antirétroviraux différents. L'ensemble est replié dans une capsule. Après administration orale, la capsule se dissout, le dispositif s'ouvre et reste ainsi dans l'estomac.

Ces six bras sont formés de polymères. La nature de ces polymères peut varier et libérer ainsi les différentes substances actives constituant le dispositif à des vitesses différentes.(Kirtane et al., 2018)

Figure 12⁶ : Représentation schématique du dispositif intragastrique (Kirtane et al., 2018)



Cela permet une libération contrôlée pendant 7 jours (voire maximum 14 jours). Durant ces 7 jours, le dispositif séjourne dans l'estomac. Une fois, les 7 jours passés et l'ensemble des médicaments libérés, ce dispositif se désagrègerait en composé plus petit pour, par la suite, être éliminé.

Cela pourrait potentiellement être utilisé aussi bien dans le traitement que la prévention du VIH. Parmi les molécules actives potentielles utilisées pour ce type de dispositif, il s'y retrouve le dolutégravir, la rilpivirine et le cabotégravir.(Flexner et al., 2021)

Ce dispositif en est encore au début des développements cliniques, en phase préclinique.

5.3.2. Islatravir :

Des comprimés renfermant de l'islatravir ont également été en cours de développement. En effet, des études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de ce médicament lors d'une administration mensuelle ou hebdomadaire. Toutefois, la plupart des recherches furent stoppées (durant l'année 2021) suite au développement d'une toxicité (lymphopénie) lors d'une utilisation à long terme comme mentionné au point 6.1.2.

L'ensemble des essais concernant l'utilisation de l'islatravir pour la PrEP n'ont pas repris. Mais, certains essais pour le traitement du VIH et non pour la PrEP de phase II et III associant l'islatravir à d'autres antirétroviraux (lénacavir ou doravirine) ont repris. Ces études sont réalisées pour tester une administration quotidienne. Cela implique donc des doses plus faibles. (Merck, 2022, 2021)

⁶ L'image d représente une modélisation d'une situation idéale. Ce ne sont pas des valeurs obtenues expérimentalement.

5.4. Voie transdermique :

5.4.1. Patchs microréseaux :

Les patchs microréseaux ou microarray patches (MAP) sont des patchs avec des aiguilles.

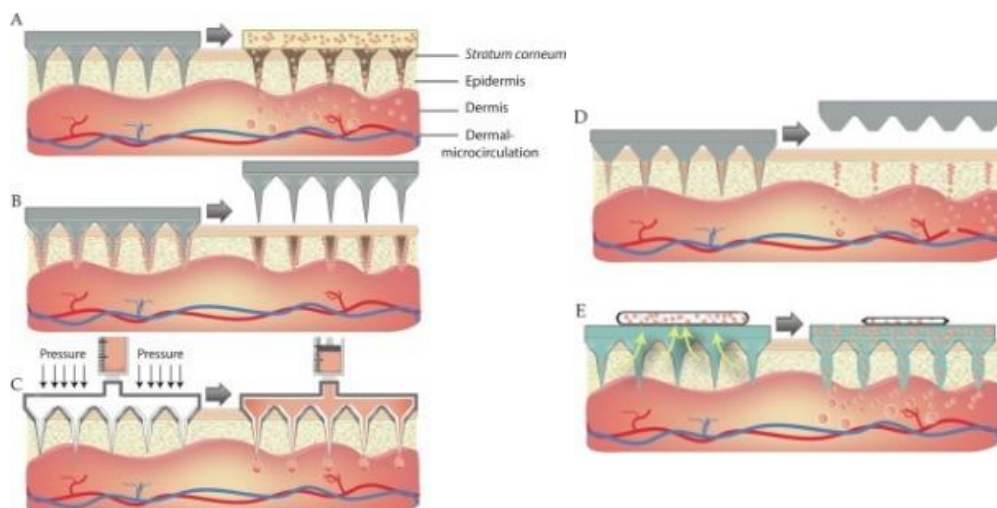
Il s'agit d'une stratégie qui s'annonce très prometteuse : tant pour la PrEP que pour le traitement.

Ce dispositif en est encore au stade préclinique du développement, mais d'ici quelques années, des études chez des volontaires sains seront certainement lancées. Il existe des patchs placebo qui sont testés chez les individus pour évaluer les réactions cutanées.

De tels patchs sont également à l'étude pour la contraception. (Paredes et al., 2021)

Il existe 5 types de patchs avec des microaiguilles.

Figure 13: Représentation schématique des différents types de patchs microréseaux (Paredes et al., 2021)



Il y a le dispositif de type solide (A).

Le dispositif de type enrobé (B) qui contient des aiguilles solides enrobées par une formulation contenant la substance active.

Des patchs « creux » (C) contiennent des aiguilles solides creuses au centre. Ces patchs sont donc adaptés pour la délivrance de médicaments liquides.

Il y a également les patchs de type dissolvants ou biodégradables (D) qui sont composés d'une matrice soluble/ biodégradable dans laquelle le médicament est dispersé. Au contact des fluides interstitiels, les aiguilles vont se dissoudre et libérer la substance active.

Et enfin, il existe les dispositifs formant un hydrogel (E). Ces derniers contiennent des aiguilles formées de polymères qui vont gonfler au contact du liquide interstitiel formant une matrice hydrogel. La substance active contenue dans un réservoir va diffuser au travers de cette matrice hydrogel. (Paredes et al., 2021)

La recherche se base surtout sur des MAPs contenant des polymères biocompatibles et biodégradables.

Les micro-aiguilles qui constituent ces patchs permettent d'atteindre l'épiderme. Les fluides extracellulaires contenus au niveau de cette couche de la peau vont dissoudre les substances actives leur permettant de diffuser au travers de la peau et atteindre la circulation sanguine via les vaisseaux du derme. Les aiguilles sont assez longues pour atteindre l'épiderme, mais pas suffisamment pour stimuler les nocicepteurs des neurones sensoriels (moins de 1 mm) ce qui ne provoque donc pas de douleurs.

De plus, ce type de système permet de contourner l'effet de premier passage hépatique.

Ces patchs peuvent s'administrer par le patient lui-même, ce qui peut être un avantage pour le patient qui ne doit donc pas se rendre à l'hôpital. (Paredes et al., 2021)

Des patchs dont le gel aqueux serait chargé avec de hautes concentrations en principes actifs nanoformulés seraient en développement notamment des patchs contenant du cabotégravir ou de la rilpivirine ou du TAF.

Un patch dont le principe actif serait **la rilpivirine** sous forme d'une formulation nanocristalline devrait se porter pendant 24 heures et la libération du médicament se ferait sur une période de 7 jours. (Flexner et al., 2021). Il s'agirait d'un patch de type dissolvant dont les aiguilles seraient formées de PVA.

Une étude menée chez des rats avait démontré que les taux plasmatiques obtenus avec ce patch, après 24h d'administration, étaient supérieurs à ceux obtenus avec les injections IM de rilpivirine et qu'après 56 jours, ces taux étaient équivalents. De plus, la rilpivirine a atteint les ganglions lymphatiques (site important de réplication du virus). Cette étude a ensuite extrapolé le fait que des patchs de 28cm² pourraient délivrer pendant 7 jours des doses cliniquement efficaces chez l'homme. (Paredes et al., 2021)

Il existerait un patch similaire pour **le cabotégravir** où les aiguilles seraient formées de PVA, mais aussi de polyvinylpyrrolidone.

Des études in vivo chez le rat ont montré que ces patchs pouvaient libérer des taux plasmatiques largement supérieurs à ceux nécessaires pour la PrEP (>664ng/mL) et ce pendant 28 jours. (Paredes et al., 2021). En comparaison aux injections IM, la quantité libérée de cabotégravir libéré par les MAPs était inférieure, mais atteignait tout de même un seuil d'efficacité. Des patchs de 30-40cm² pourraient délivrer pendant 7 jours des doses cliniquement efficaces chez l'homme. ("SAUT | TS2022," n.d.)

Il existe également un patch transdermique contenant du TAF qui entrainerait une libération de 8,4mg de TAF par jour sur une période de 1 semaine. (Weld and Flexner, 2020a)

Les premières études suggèrent que les patchs placebo sont relativement bien tolérés (pas ou très peu de douleurs, pas de réaction cutanée, pas d'altération de la barrière cutanée...).

6. Conclusion :

Depuis plus de 40 ans, la prise en charge du VIH s'est considérablement améliorée. Mais malgré le développement de nouvelles stratégies, le VIH n'est toujours pas curable. Le nombre d'infections et de décès liés au VIH a largement diminué, mais ce virus n'est toujours pas éradiqué.

Les traitements antirétroviraux permettent une suppression de la charge virale, mais si les traitements sont arrêtés, la maladie reprend. En effet, malgré les traitements, le virus persiste dans l'organisme (dans des ganglions, dans les cellules immunitaires ...) et ce sont des endroits difficiles à atteindre par les traitements.

Pour limiter la pandémie du VIH, des formulations à longue durée d'action ont été développées avec pour principal but l'amélioration de l'observance et ainsi pouvoir diminuer l'incidence mondiale de ce virus.

Un autre objectif est que certains de ces dispositifs à longue durée d'action soient peu coûteux et accessibles aux pays à faible revenu particulièrement touchés. (Barnhart, 2017)

Ces formulations à longue durée d'action peuvent également être intéressantes pour de nombreuses autres pathologies chroniques (diabète, épilepsie, hypertension, dépression, schizophrénie, les addictions, l'ostéoporose...). En effet, les problèmes d'observance se rencontrent avec toutes pathologies chroniques.

Pour de nombreuses pathologies chroniques, les articles montrent que des injections pour une longue durée d'action sont en cours de développement clinique ou sont sur le marché.

Mais il y a très peu d'autres types de formulations pour une longue durée d'action. Avec le développement d'anneaux, de patchs ou autres dans l'infection à VIH, cela va peut-être pousser le monde scientifique à faire des recherches pour le développement de ce type de formulation dans d'autres pathologies.

Un exemple de thérapie pour laquelle de nombreuses formulations à longue durée d'action sont déjà sur le marché depuis quelques années, c'est la contraception.

De nombreux de ces dispositifs utilisés pour le VIH le sont déjà (implants, anneaux...) ou sont en développement (MAP) pour la contraception.

De telle sorte qu'il y a un projet de combinaison de regrouper dans un seul dispositif à longue durée d'action, une contraception et un effet anti-VIH/ anti-infection sexuellement transmissible (IST). Cela permettrait à la fois d'exercer un effet préventif contre la grossesse, contre le VIH et d'autres IST. De plus, cela permettrait de réduire la stigmatisation qu'il y a autour de ces sujets, d'améliorer l'observance thérapeutique et de simplifier la vie des femmes.

Les formulations à longue durée d'action vont probablement prendre une place importante dans la prise en charge de nombreuses pathologies chroniques ces futures années. Ces formulations à longue durée d'action constituent un pas supplémentaire dans la médecine et s'avèrent être très prometteuses.

Pour le VIH, elles vont permettre d'apporter à la fois un bénéfice pour le patient lui-même et à la fois pour l'ensemble de la population. En effet, elles vont permettre d'alléger la prise des antirétroviraux pour le patient améliorant l'observance. Cette amélioration de l'adhérence, va à l'échelle mondiale, permettre la limitation de la transmission du virus, et ce aussi, grâce à un accès pour les pays peu développés (comme l'anneau de Dapivirine).

Pour voir l'impact de ces formulations à longue durée d'action sur l'épidémiologie du VIH, il faudra probablement attendre quelques années.

7. Méthodologie utilisée :

J'ai choisi ce sujet car le VIH est une pathologie connue depuis longtemps mais pour laquelle il y a encore d'énormes progrès à faire en termes de traitements. Après discussion avec le Docteur Clevenbergh, je me suis décidée à traiter du sujet des formulations à longue durée d'action.

Pour réaliser ce travail, diverses bases de données ont été consultées telles que pubmed, tripdatabase, ScienceDirect, cbip, ... Des sites tels que ceux de l'Organisation mondiale de la Santé, de l'Agence européenne des médicaments ... ont également été consultés.

Les recherches ont été réalisées grâce au Mesh de pubmed afin de cibler les recherches grâce à des mots clés (HIV, antiretroviral agents, delayed action preparations, long acting drug delivery, vaginal ring, implant, injectable, ...). Pour la recherche sur les autres sites, je me suis basée sur ces mots clés également.

Les recherches sur la base de données tripdatabase ont été réalisées grâce au PICO.

Pour illustrer certaines des explications, des études cliniques sur clinicaltrial.gov ont été recherchées.

Pour les données épidémiologiques, les sources ont été tirées de sites tels que Sciansano ou l'ONUSIDA.

8. Bibliographie :

- CBIP. Actualités | cabotégravir et rilpivirine injectable [WWW Document], n.d. URL <https://www.cbip.be/fr/gows/query?number=1096> (accessed 1.14.23).
- Amesika, N., Sean, K., Babafemi, T., 2017. Long-Acting Antiretrovirals : where are we now ? [WWW Document]. Google Docs. URL <https://link.springer.com/article/10.1007/s11904-017-0353-0> (accessed 10.16.22).
- CBIP. Antiviraux contre le VIH | 11. Infections [WWW Document], n.d. URL <https://www.cbip.be/fr/chapters/21?frag=18218> (accessed 10.20.22a).
- Barnhart, M., 2017. Long-Acting HIV Treatment and Prevention: Closer to the Threshold. *Glob. Health Sci. Pract.* 5, 182–187. <https://doi.org/10.9745/GHSP-D-17-00206> (accessed 12.30.22)
- Barouch, D., Tomaras, G., DeJesus, E., Arduino, R., Gama, L., 2022. Safety and antiviral activity of triple combination broadly neutralizing monoclonal antibody therapy against HIV-1: a phase 1 clinical trial - PMC [WWW Document]. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9205771/> (accessed 12.28.22).
- Calmy, A., Hirschler, B., 2019. L’histoire du sida - YouTube [WWW Document]. URL <https://www.youtube.com/watch?v=iQPe7lX0Ojc> (accessed 10.29.22).
- Campbell, G.R., Zhuang, J., Zhang, G., Landa, I., Kubiawicz, L.J., Dehaini, D., Fang, R.H., Zhang, L., Spector, S.A., 2021. CD4+ T cell-mimicking nanoparticles encapsulating DIABLO/SMAC mimetics broadly neutralize HIV-1 and selectively kill HIV-1-infected cells. *Theranostics* 11, 9009–9021. <https://doi.org/10.7150/thno.59728> (accessed 24.09.22)
- Caskey, M., 2020. Broadly-Neutralizing Antibodies (bNAbs) for the Treatment and Prevention of HIV Infection. *Curr. Opin. HIV AIDS* 15, 49–55. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000600> (accessed 12.30.22)
- Choisy, M., 2015. ORIGINE ET ÉVOLUTION DU VIH. (accessed 10.09.22)
- Chua, C.Y.X., Jain, P., Ballerini, A., Bruno, G., Hood, R.L., Gupte, M., Gao, S., Di Trani, N., Susnjari, A., Shelton, K., Bushman, L.R., Folci, M., Filgueira, C.S., Marzinke, M.A., Anderson, P.L., Hu, M., Nehete, P., Arduino, R.C., Sastry, K.J., Grattoni, A., 2018. Transcutaneously refillable nanofluidic implant achieves sustained level of tenofovir diphosphate for HIV pre-exposure prophylaxis. *J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc.* 286, 315–325. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.08.010> (accessed 11.08.22)
- Clevenbergh, P., 2020. Gestion médicale de l’infection par le VIH. (accessed 10.12.22)
- Dvory-Sobol, H., Shaik, N., Callebaut, C., Rhee, M.S., 2022. Lenacapavir: a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor. *Curr. Opin. HIV AIDS* 17, 15. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000713> (accessed 12.28.22)
- EMA, 2022a. Résumé des caractéristiques du produit - Sunlenca. URL https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunlenca-epar-product-information_en.pdf (accessed 11.07.22)
- EMA, 2022b. Sunlenca [WWW Document]. Eur. Med. Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sunlenca> (accessed 12.26.22).

- EMA, 2021a. Résumé des caractéristiques du produit - vocabria. URL https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vocabria-epar-product-information_fr.pdf (accessed 11.07.22)
- EMA, 2021b. Résumé des caractéristiques du produit - rekambys. URL https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rekambys-epar-product-information_fr.pdf (accessed 11.07.22)
- EMA, 2021c. Dapivirine Vaginal Ring 25 mg [WWW Document]. Eur. Med. Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/opinion-medicine-use-outside-EU/human/dapivirine-vaginal-ring-25-mg> (accessed 12.29.22).
- EMA, 2020. Vaginal ring to reduce the risk of HIV infection for women in non-EU countries with high disease burden [WWW Document]. Eur. Med. Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/news/vaginal-ring-reduce-risk-hiv-infection-women-non-eu-countries-high-disease-burden> (accessed 12.29.22).
- Flexner, C., Siccardi, M., Owen, A., Swindells, S., 2021. LONG-ACTING DRUGS AND FORMULATIONS.pdf [WWW Document]. Google Docs. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920304313?via%3Dihub> (accessed 10.26.22).
- Gerbouin, O., Grellet, J., 2017. Virus de l'immunodéficience humaine : cycle viral et épidémiologie. *Actual. Pharm.* 56, 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2016.12.001> (accessed 10.01.22)
- Geyter, D.D., Martin, T., Vuylsteke, B., 2021. ÉPIDÉMIOLOGIE DU SIDA ET DE L'INFECTION À VIH EN BELGIQUE 100. (accessed 10.01.22)
- Gilead Sciences, 2022a. A Phase 2 Randomized, Open Label, Active Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Long-acting Capsid Inhibitor GS-6207 in Combination With Other Antiretroviral Agents in People Living With HIV (Clinical trial registration No. results/NCT04143594). clinicaltrials.gov. (accessed 22.12.22)
- Gilead Sciences, 2022b. A Phase 3, Double-Blinded, Multicenter, Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of Twice Yearly Long-Acting Subcutaneous Lenacapavir, and Daily Oral Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide for Pre-Exposure Prophylaxis in Adolescent Girls and Young Women at Risk of HIV Infection (Clinical trial registration No. NCT04994509). clinicaltrials.gov. (accessed 12.26.22)
- Gilead Sciences, 2022c. A Phase 3, Double-Blind, Multicenter, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Twice Yearly Long-Acting Lenacapavir for HIV Pre-Exposure Prophylaxis in Cisgender Men, Transgender Women, Transgender Men, and Gender Nonbinary People ≥ 16 Years of Age Who Have Sex With Male Partners and Are at Risk for HIV Infection (Clinical trial registration No. NCT04925752). clinicaltrials.gov. (accessed 12.26.22)
- Kirtane, A.R., Abouzeid, O., Minahan, D., Bense, T., Hill, A.L., Selinger, C., Bershteyn, A., Craig, M., Mo, S.S., Mazdiyasi, H., Cleveland, C., Rogner, J., Lee, Y.-A.L., Booth, L., Javid, F., Wu, S.J., Grant, T., Bellinger, A.M., Nikolic, B., Hayward, A., Wood, L., Eckhoff, P.A., Nowak, M.A., Langer, R., Traverso, G., 2018. Development of an oral once-weekly drug delivery system for HIV antiretroviral therapy. *Nat. Commun.* 9, 2. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02294-6> (accessed 12.29.22)

- Kreuter, J., 1994. Nanoparticles, in: J. Kreuter (Ed.), *Colloidal Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, New York, in: *Nanoparticles*, in: J. Kreuter (Ed.), *Colloidal Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, New York, pp. 219–343. (accessed 04.22.22)
- Krovi, S.A., Johnson, L.M., Luecke, E., Achilles, S.L., van der Straten, A., 2021. Advances in long-acting injectables, implants, and vaginal rings for contraception and HIV prevention. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 176, 113849. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113849> (accessed 10.10.22)
- Lenacapavir [WWW Document], n.d. URL <https://go.drugbank.com/drugs/DB15673> (accessed 1.7.23).
- Li, L., Areson, C., van der Straten, A., Johnson, L.M., 2021. Effects of Polymer Blending on the Performance of a Subcutaneous Biodegradable Implant for HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP). *Int. J. Mol. Sci.* 22, 6529. <https://doi.org/10.3390/ijms22126529> (accessed 04.19.22)
- Margolis, D.A., Boffito, M., 2015. Long-acting antiviral agents for HIV treatment. *Curr. Opin. HIV AIDS* 10, 246–252. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000169> (accessed 10.15.22)
- Mayo, A.J., Browne, E.N., Montgomery, E.T., Torjesen, K., Palanee-Phillips, T., Jeenarain, N., Seyama, L., Woeber, K., Harkoo, I., Reddy, K., Tembo, T., Mutero, P., Tauya, T., Chitukuta, M., Gati Mirembe, B., Soto-Torres, L., Brown, E.R., Baeten, J.M., van der Straten, A., 2021. Acceptability of the Dapivirine Vaginal Ring for HIV-1 Prevention and Association with Adherence in a Phase III Trial. *AIDS Behav.* 25, 2430–2440. <https://doi.org/10.1007/s10461-021-03205-z> (accessed 11.08.22)
- Menéndez-Arias, L., Delgado, R., 2022. Update and latest advances in antiretroviral therapy. *Trends Pharmacol. Sci.* 43, 16–29. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.10.004> (accessed 11.01.22)
- Merck, 2022. Merck to Initiate New Phase 3 Clinical Program with Lower Dose of Daily Oral Islatravir in Combination with Doravirine for Treatment of People with HIV-1 Infection [WWW Document]. Merck.com. URL <https://www.merck.com/news/merck-to-initiate-new-phase-3-clinical-program-with-lower-dose-of-daily-oral-islatravir-in-combination-with-doravirine-for-treatment-of-people-with-hiv-1-infection/> (accessed 12.30.22).
- Merck, 2021. Merck Announces Clinical Holds on Studies Evaluating Islatravir for the Treatment and Prevention of HIV-1 Infection [WWW Document]. Merck.com. URL <https://www.merck.com/news/merck-announces-clinical-holds-on-studies-evaluating-islatravir-for-the-treatment-and-prevention-of-hiv-1-infection/> (accessed 12.30.22).
- Nawej Tshikung, O., Calmy, A., 2022. VIH/sida. VIH et Covid-19 : deux pandémies virales en interaction. *Rev. Médicale Suisse* 18, 74–80. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2022.18.764-65.74> (accessed 09.27.22)
- Nel, A., van Niekerk, N., Kapiga, S., Bekker, L.-G., Gama, C., Gill, K., Kamali, A., Kotze, P., Louw, C., Mabude, Z., Miti, N., Kusemererwa, S., Tempelman, H., Carstens, H., Devlin, B., Isaacs, M., Malherbe, M., Mans, W., Nuttall, J., Russell, M., Ntshale, S., Smit, M., Solai, L., Spence, P., Steytler, J., Windle, K., Borremans, M., Ressler, S., Van Roey, J., Parys, W., Vangeneugden, T., Van Baelen, B., Rosenberg, Z., 2016. Safety and Efficacy of a Dapivirine Vaginal Ring for HIV Prevention in Women. *N. Engl. J. Med.* 375, 2133–2143. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1602046> (accessed 11.08.22)

- ONUSIDA, 2022. Introduction and summary. UNAIDS 2022 Rep. URL <https://indanger.unaids.org/intro/> (accessed 12.31.22).
- ONUSIDA, 2021. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [WWW Document]. URL <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet> (accessed 10.1.22).
- ONUSIDA, 2015. Slides (PDF) - Fast-Track: Ending the AIDS epidemic by 2030 [WWW Document]. URL <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/SlidesFastTrack> (accessed 12.31.22).
- Orkin, C., Oka, S., Philibert, P., Brinson, C., Bassa, A., Gusev, D., Degen, O., García, J.G., Morell, E.B., Tan, D.H.S., D'Amico, R., Dorey, D., Griffith, S., Thiagarajah, S., Clair, M.S., Solingen-Ristea, R.V., Crauwels, H., Ford, S.L., Patel, P., Chounta, V., Vanveggel, S., Cutrell, A., Eygen, V.V., Vandermeulen, K., Margolis, D.A., Smith, K.Y., Spreen, W.R., 2021. Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomised, open-label, phase 3 FLAIR study. *Lancet HIV* 8, e185–e196. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30340-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30340-4) (accessed 11.13.22)
- Paredes, A.J., Ramöller, I.K., McKenna, P.E., Abbate, M.T.A., Volpe-Zanutto, F., Vora, L.K., Kilbourne-Brook, M., Jarratian, C., Moffatt, K., Zhang, C., Tekko, I.A., Donnelly, R.F., 2021. Microarray patches: Breaking down the barriers to contraceptive care and HIV prevention for women across the globe. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 173, 331–348. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.04.002> (accessed 11.07.22)
- Rajoli, R.K.R., Demkovich, Z.R., Flexner, C., Owen, A., Siccardi, M., 2020. Predicting Pharmacokinetics of a Tenofovir Alafenamide Subcutaneous Implant Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling. *Antimicrob. Agents Chemother.* 64, e00155-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00155-20> (accessed 12.28.22)
- Sabaté, E., World Health Organization (Eds.), 2003. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization, Geneva. (accessed 07.09.22)
- Sang, Y., Ding, L., Zhuang, C., Chen, F., 2020. Design strategies for long-acting anti-HIV pharmaceuticals. *Curr. Opin. Pharmacol., Anti-infectives* 54, 158–165. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.10.005> (accessed 10.16.22)
- SAUT | TS2022 [WWW Document], n.d. URL https://longactinghiv.org/LEAPWRKSH2022-Text_Summary-MarcB (accessed 1.10.23).
- Scarsi, K.K., Swindells, S., 2021. The Promise of Improved Adherence With Long-Acting Antiretroviral Therapy: What Are the Data? *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care* 20, 23259582211009012. <https://doi.org/10.1177/23259582211009011> (accessed 10.25.22)
- Segal-Maurer, S., DeJesus, E., Stellbrink, H.-J., Castagna, A., Richmond, G.J., Sinclair, G.I., Siripassorn, K., Ruane, P.J., Berhe, M., Wang, H., Margot, N.A., Dvory-Sobol, H., Hyland, R.H., Brainard, D.M., Rhee, M.S., Baeten, J.M., Molina, J.-M., 2022. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N. Engl. J. Med.* 386, 1793–1803. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115542> (accessed 11.20.22)

- Smith, R., Villanueva, G., Probyn, K., Sguassero, Y., Ford, N., Orrell, C., Cohen, K., Chaplin, M., Leeflang, M.M., Hine, P., 2022. Accuracy of measures for antiretroviral adherence in people living with HIV. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013080.pub2> (accessed 09.21.22)
- Surve, D.H., Jindal, A.B., 2020. Recent advances in long-acting nanoformulations for delivery of antiretroviral drugs. *J. Controlled Release* 324, 379–404. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.05.022> (accessed 10.25.22)
- Toma, S., Sartori, M., Moayedoddin, B., Weber, K., Trellu, L.T., Canuto, A., Calmy, A., 2013. Bénéfices d'un accompagnement psychologique des patients vivant avec le VIH. *Rev. Médicale Suisse* 4. (accessed 05.07.22)
- US Public Health Service, 2021. US Public Health Service: PREEXPOSURE PROPHYLAXIS FOR THE PREVENTION OF HIV INFECTION IN THE UNITED STATES – 2021 UPDATE, A CLINICAL PRACTICE GUIDELINE 108. (accessed 05.15.22)
- ViiV Healthcare, 2022. A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Non-inferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine Administered Every 8 Weeks or Every 4 Weeks in HIV-1-infected Adults Who Are Virologically Suppressed (Clinical trial registration No. study/NCT03299049). clinicaltrials.gov. (accessed 11.09.22)
- Walsh, S.R., Seaman, M.S., 2021. Broadly Neutralizing Antibodies for HIV-1 Prevention. *Front. Immunol.* 12, 712122. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.712122> (accessed 10.11.22)
- Weld, E.D., Flexner, C., 2020a. Long-acting implants to treat and prevent HIV infection. *Curr. Opin. HIV AIDS* 15, 33–41. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000591> (accessed 04.08.22)
- WHO, 2022a. Principaux repères sur le VIH/sida [WWW Document]. URL <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (accessed 10.1.22).
- WHO, 2022b. Allocution liminaire du Directeur général de l'OMS à la 150e session du Conseil exécutif — 24 janvier 2022 [WWW Document]. URL <https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-150th-session-of-the-executive-board-24-january-2022> (accessed 10.17.22).
- WHO, 2022c. Pharmacorésistance du VIH [WWW Document]. URL <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-drug-resistance> (accessed 10.1.22).
- WHO, 2022d. L'OMS recommande le cabotegravir à longue durée d'action pour la prévention du VIH [WWW Document]. URL <https://www.who.int/fr/news/item/28-07-2022-who-recommends-long-acting-cabotegravir-for-hiv-prevention> (accessed 11.8.22).
- WHO, 2021. WHO recommends the dapivirine vaginal ring as a new choice for HIV prevention for women at substantial risk of HIV infection [WWW Document]. URL <https://www.who.int/news/item/26-01-2021-who-recommends-the-dapivirine-vaginal-ring-as-a-new-choice-for-hiv-prevention-for-women-at-substantial-risk-of-hiv-infection> (accessed 11.8.22).
- WHO, 2020. WHO preferred product characteristics for monoclonal antibodies for HIV prevention. (accessed 11.12.22)

Le virus de l'immunodéficience humaine reste à l'heure actuelle encore un problème de santé mondial. Depuis plus de 40 ans, de nouvelles stratégies de traitements tentent d'être trouvées afin de diminuer cette pandémie. Malgré ça, le virus de l'immunodéficience humaine n'est toujours pas curable.

Les formulations à longue durée d'action font l'objet, actuellement, de nombreuses recherches. Diverses stratégies sont utilisées pour leur développement. En effet, de nombreuses galéniques différentes sont utilisées et de nouvelles molécules sont recherchées.

Les formulations avec une longue durée d'action ont un grand potentiel à la fois dans le traitement et dans la prévention de cette pathologie.

Elles ont pour principal objectif d'améliorer l'observance aux traitements thérapeutiques afin d'éviter toute une série de conséquences. Ces formulations permettent ainsi d'alléger la prise des médicaments par le patient pour agir sur ce manque d'observance.

Ce travail tente de résumer les impacts d'une mauvaise observance ainsi que les différentes formulations à longue durée d'action disponibles aujourd'hui.

The human immunodeficiency virus is still a global health problem today. For more than 40 years, new treatments strategies have been developed to reduce this pandemic. Despite this, the human immunodeficiency virus is still untreatable.

Long-acting formulations are currently the subject of much research. Various strategies are being used to develop them. Indeed, many different galenics are used, and new molecules are being researched.

Long-acting formulations have enormous potential both in the treatment and prevention of this disease.

Their main purpose is to improve compliance with therapeutic treatments in order to avoid a series of consequences. These formulations make it possible to lighten the patient's medication intake to act on this lack of compliance.

This paper attempts to summarize the impacts of poor adherence as well as the different long-acting formulations available today.