

Table des matières

I AGENTS ANTI-VIH

- | | |
|--|---|
| A. Nouveaux traitements expérimentaux | 1 |
| B. TAR à longue durée d'action et problèmes d'observance | 2 |
| C. GS-1720 : nouvel inhibiteur de l'intégrase à prendre une fois par semaine | 3 |
| D. MK-8527 : nouvel inhibiteur de la translocation | 4 |
| E. Islatravir + lénacavir une fois par semaine | 5 |
| F. Lénacavir + superanticorps | 6 |
| G. N6LS : nouveau superanticorps | 7 |
| H. Ce qu'il faut savoir sur les superanticorps | 8 |

II COMPLICATIONS

- | | |
|---|---|
| A. Lien découvert entre la dépression et un risque accru d'AVC chez certaines personnes séropositives | 9 |
|---|---|

I AGENTS ANTI-VIH

A. Nouveaux traitements expérimentaux

Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous résumons les résultats d'essais cliniques récents où l'on a évalué les effets de différentes associations de médicaments. Un grand nombre de ces médicaments sont expérimentaux, et les essais cliniques furent de relativement courte durée. Il est probable que plusieurs années s'écouleront avant que l'un ou plusieurs de ces médicaments soient approuvés après être passés par divers essais cliniques.

Certains des médicaments dont nous parlons sont des composés nouveaux, alors que d'autres sont des superanticorps (nom technique : anticorps neutralisants à large spectre ou bNAb [sigle anglais]). Ces anticorps se lient au VIH et se révèlent généralement très efficaces pour empêcher le virus d'infecter des cellules dans le cadre d'études de laboratoire sur des cellules ou des animaux. Chez l'humain, des études préliminaires ont permis de constater que certains anticorps agissaient très efficacement. Notons cependant que le VIH ne répond pas de manière très favorable à ces anticorps chez tout le monde.

Outre les superanticorps, nombre de compagnies pharmaceutiques mènent actuellement des études sur des formulations à longue durée d'action de traitements contre le VIH. Notons, à titre d'exemple, que le médicament cabotégravir est utilisé en association avec un autre agent appelé *rilpivirine*. Ces deux médicaments sont injectés tous les mois ou tous les deux mois, selon ce que conviennent de faire les médecins et leurs patient-e-s, pour traiter le VIH. Cette association se vend sous le nom de Cabenuva en Amérique du Nord. ViiV Healthcare,

la compagnie qui a mis au point ces médicaments, évalue en ce moment une formulation à plus longue durée d'action que l'on pourra administrer tous les quatre mois.

La compagnie Gilead Sciences a mis au point un médicament nommé lénacavir (Sunlenca) que l'on peut administrer par injection sous-cutanée (juste en dessous de la peau) une fois tous les six mois. Notons cependant que le lénacavir doit être associé à un autre médicament à longue durée d'action, et la recherche d'un tel agent partenaire se poursuit. Gilead travaille également à la mise au point d'un nouvel inhibiteur de l'intégrase.

Des scientifiques qui ne travaillent pas pour les deux compagnies mentionnées ci-dessus souhaitent la création d'un traitement associant deux formulations à longue durée d'action, soit le cabotégravir et le lénacavir, même si ces deux médicaments ont chacun un schéma posologique différent (tous les deux mois contre tous les six mois). Un essai clinique d'envergure sera nécessaire pour déterminer si une telle association peut être pratique pour les patient-e-s.

Notons que les détails se rapportant aux associations expérimentales de médicaments et d'anticorps sont limités à l'heure actuelle.

Les équipes de recherche ont beaucoup de travail à faire pour évaluer l'efficacité à long terme des superanticorps et déterminer à quelles personnes ils conviendront le mieux.

B. TAR à longue durée d'action et problèmes d'observance

À l'heure actuelle, l'un des principaux objectifs des traitements contre le VIH (traitements antirétroviraux ou TAR) consiste à atteindre et à maintenir une charge virale inhibée dans le sang. Certaines personnes séropositives ne parviennent pas à atteindre cet objectif parce qu'elles font face à des obstacles à la prise quotidienne de médicaments, ce qui constitue le mode de traitement le plus courant en matière de VIH.

Une équipe de recherche du AIDS Clinical Trials Group (ACTG), un réseau de scientifiques financé

par des gouvernements, a mené une étude pour comparer les effets de formulations injectables à longue durée d'action du traitement cabotégravir + rilpivirine (association appelée Cabenuva en Amérique du Nord) à ceux d'un TAR standard par voie orale. Dans l'ensemble, l'équipe a recensé moins de cas d'échec virologique chez les personnes recevant un TAR par injection.

Détails de l'étude

L'équipe de recherche a recruté des adultes qui avaient eu des problèmes d'observance sous un TAR par voie orale et qui n'avaient pas l'infection chronique au virus de l'hépatite B (VHB). Notons à cet égard que les médicaments que contient Cabenuva n'agissent pas contre le VHB. De plus, les participant-e-s ne présentaient pas de résistance virale aux inhibiteurs de l'intégrase (classe à laquelle appartient le cabotégravir) ou aux analogues non nucléosidiques (classe à laquelle appartient la rilpivirine).

Notons que l'équipe n'a pas exclu de participant-e-s à cause de problèmes d'itinérance ou d'utilisation de substances.

Conçu de manière relativement complexe, cet essai clinique comportait plusieurs étapes par lesquelles les participant-e-s devaient passer avant d'être réparti-e-s au hasard dans deux groupes pour suivre un des traitements suivants pendant 48 semaines :

- Groupe A : cabotégravir + rilpivirine à longue durée d'action par injection toutes les quatre semaines
- Groupe B : TAR par voie orale conforme aux normes de soins

À la fin d'un an, tou-te-s les participant-e-s se faisaient offrir le TAR par injection.

L'équipe de recherche a inscrit 434 participant-e-s qui avaient le profil moyen suivant au moment de leur admission à l'étude :

- âge : 40 ans
- 70 % d'hommes, 30 % de femmes; 5 % de personnes trans
- principaux groupes ethnoraciaux : Noir-e-s – 64 %; Blanc-he-s – 27 %;
- compte de CD4+ : 270 cellules/mm³

- charge virale (CV) : 32 % avaient une CV inférieure à 200 copies/ml; 25 % avaient une CV entre 201 et 10 000 copies/ml; 28 % avaient une CV entre 10 001 et 100 000 copies/ml; 14 % avaient une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml
- temps écoulé depuis le diagnostic de VIH : 13 ans
- proportion de personnes utilisant ou ayant utilisé des drogues injectables : 14 %

Résultats : innocuité

L'équipe de recherche a analysé des données se rapportant à l'innocuité du TAR par injection que l'on avait recueillies auprès de 135 personnes. Elle a constaté que 57 % de celles-ci ont éprouvé des effets indésirables principalement légers ou modérés aux points d'injection, y compris douleur, sensibilité au toucher et formation de nodules. Ces effets furent tous temporaires.

Dans l'ensemble, 93 % des participant-e-s ont reçu leurs injections à la date prévue, 3 % ont manqué les rendez-vous fixés pour effectuer les injections et 3 % ont reçu leurs injections en retard (la somme des chiffres n'est pas 100 parce qu'ils ont été arrondis).

Accent sur l'échec virologique

Des échecs virologiques sont survenus dans les proportions suivantes au cours de 48 semaines de traitement :

- TAR par injection : 7 %
- TAR par voie orale : 25 %

Cette différence est significative du point de vue statistique.

Voici les proportions de personnes ayant subi un échec thérapeutique (défini dans cette étude comme l'arrêt du traitement à cause d'un effet indésirable ou d'un échec virologique) :

- TAR par injection : 10 %
- TAR par voie orale : 26 %

Des participant-e-s ont cessé définitivement de suivre leur traitement dans les proportions suivantes :

- TAR par injection : 21 %
- TAR par voie orale : 25 %

Compte tenu de tous ces résultats, le comité chargé de surveiller cette étude a recommandé de mettre fin à l'essai, et l'équipe de recherche a offert le TAR par injection à toute la cohorte.

Accent sur les échecs virologiques confirmés

Les cas d'échec virologique confirmé sont survenus comme suit :

- TAR par injection : 6 personnes
- TAR par voie orale : 28 personnes

L'équipe a détecté de nouvelles mutations conférant la résistance aux inhibiteurs de l'intégrase chez deux personnes dans chaque groupe seulement.

Selon l'équipe de recherche responsable de cette étude, le TAR par injection a fait preuve d'une « supériorité » globale face au TAR standard par voie orale chez des personnes éprouvant des problèmes d'observance qui n'avaient pas répondu au traitement auparavant.

RÉFÉRENCE :

Rana AI, Bao Y, Zheng L *et al.* Long-Acting Injectable CAB/RPV Is Superior to Oral ART in PWH With Adherence Challenges: ACTG A5359. *Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes*, 3 au 6 mars 2024. Résumé 212.

C. GS-1720 : nouvel inhibiteur de l'intégrase à prendre une fois par semaine

GS-1720 est le nom d'un nouvel inhibiteur de l'intégrase en voie de mise au point chez Gilead Sciences. À l'heure actuelle, la recherche porte sur des doses orales qui se prennent une fois par semaine. Le médicament a été testé chez des personnes séronégatives et des personnes séropositives, mais nous nous concentrons ici sur les résultats obtenus auprès de ces dernières. Les participant-e-s n'avaient pas pris d'inhibiteur de l'intégrase auparavant ou ne suivaient pas de

traitement contre le VIH (traitement antirétroviral ou TAR) depuis au moins 12 semaines.

L'équipe de recherche a mis à l'épreuve diverses doses de GS-1720, soit 30 mg, 150 mg, 450 mg et 900 mg. Chacune de ces doses a été administrée en une seule prise. Sept personnes séropositives ont été choisies pour recevoir chaque dose différente. Elles avaient le profil moyen suivant au début de l'étude :

- âge : 33 ans
- 89 % d'hommes, 11 % de femmes
- principaux groupes ethnoraciaux : Blanc·he·s – 32 %; Noir·e·s : 21 %
- compte de CD4+ : 370 cellules/mm³
- charge virale : 79 000 copies/ml
- 82 % n'avaient jamais suivi de TAR auparavant
- aucune résistance aux inhibiteurs de l'intégrase n'a été détectée

Résultats

L'équipe a constaté globalement une baisse de la charge virale de 2 logs (100 fois moins). Jusqu'à présent, on n'a fait état d'aucune résistance acquise après une seule dose du médicament. Cela confirme que la posologie quotidienne devrait être efficace lorsque ce médicament sera administré en association avec un autre.

Même si elle n'a pas fourni de détails, l'équipe de recherche a souligné que quatre participant·e·s avaient éprouvé nausées, maux de tête ou vomissements temporaires, effets qui se produisent parfois lorsqu'une personne est exposée à un traitement contre le VIH.

D'autres études sont prévues où le GS-1720 sera associé à d'autres médicaments dans le cadre de traitements hebdomadaires.

RÉFÉRENCE :

Fichtenbaum CJ, Berhe M, Bordon J *et al.* Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics of GS-1720: A Novel weekly oral integrase strand transfer inhibitor. *Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes*, 3 au 6 mars 2024. Résumé 116.

D. MK-8527 : nouvel inhibiteur de la translocation

Les inhibiteurs nucléosidiques de la translocation de la transcriptase inverse (INTTI) sont une nouvelle classe de médicaments anti-VIH conçus pour agir contre les cellules infectées à plusieurs étapes du cycle de vie du virus. Le premier inhibiteur de la translocation à voir le jour s'appelait l'islatravir, lequel fait encore l'objet d'essais cliniques. Administré à forte dose, l'islatravir réduisait considérablement les taux de lymphocytes. On met actuellement à l'épreuve des doses moins élevées de ce médicament, et ce problème ne s'est pas reproduit. Il existe un médicament analogue de l'islatravir qui porte le nom de MK-8527. Administré par voie orale une fois par jour, ce dernier ne risque pas de causer de nombreuses interactions médicamenteuses. On envisage d'utiliser ce médicament une fois par semaine ou peut-être même une fois par mois.

L'innocuité de diverses doses de MK-8527 (1, 3 et 10 mg, en une seule prise) a été évaluée dans le cadre d'une étude préliminaire menée chez des adultes (étude A). Des doses moins élevées (1, 0,5 et 0,25 mg) ont été testées dans le cadre d'une autre étude (étude B).

Aucun membre de la cohorte de 37 participant·e·s n'avait suivi de traitement contre le VIH auparavant, et la charge virale du groupe variait entre 2 000 et 720 000 copies/ml.

Résultats

Dans l'étude A, les doses de 3 mg et de 10 mg ont causé une baisse significative de la charge virale, soit près de 1,5 log.

Dans l'étude B, on a constaté une baisse globale de la charge virale de plus de 1 log qui s'est maintenue pendant 10 jours après l'administration du médicament.

Le médicament a été bien toléré. Douze personnes se sont plaintes de maux de tête et d'autres symptômes, mais ceux-ci n'étaient pas associés au MK-8527, selon l'équipe de recherche.

Aucun effet indésirable grave n'a été signalé, aucun changement n'a été détecté dans les électrocardiogrammes, et personne n'est décédé.

D'autres études sur ce composé novateur sont prévues.

RÉFÉRENCES :

Gillespie G, Carstens RP, Zang X *et al.* Safety and Pharmacokinetics of MK-8527, a Novel nRTTI, in Adults without HIV. *Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes*, 3 au 6 mars 2024. Résumé 129.

Carstens RP, Kapoor Y, Vargo R *et al.* Single Dose Administration of MK-8527, a Novel nRTTI, in Adults With HIV-1. *Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes*, 3 au 6 mars 2024. Résumé 115.

E. Islatravir + lénacapavir une fois par semaine

L'islatravir est un agent expérimental appartenant à la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la translocation de la transcriptase inverse (INTTI). Le lénacapavir est un médicament approuvé appartenant à la classe des inhibiteurs de la capsid.

Des équipes de recherche évaluent actuellement l'association islatravir + lénacapavir, les deux médicaments administrés par voie orale une fois par semaine. Lors d'une étude, une équipe a prescrit les schémas thérapeutiques suivants à 106 participant-e-s :

- islatravir à raison de 2 mg + lénacapavir à raison de 300 mg, les deux médicaments une fois par semaine
- Biktarvy : un seul comprimé contenant l'association bictégravir + TAF (ténofovir alafénamide) + FTC (emtricitabine)

Après 48 semaines, tou-te-s les participant-e-s recevraient l'association islatravir + lénacapavir.

La cohorte avait le profil moyen suivant au début de l'étude :

- âge : 40 ans
- 82 % de personnes de sexe masculin à la naissance, 18 % de personnes de sexe féminin à la naissance; une femme trans et 1 personne non binaire

- principaux groupes ethnoraciaux : Blanc-he-s – 50 %; Noir-e-s – 36 %
- compte de CD4+ : 786 cellules/mm³
- charge virale : lors de l'évaluation pour déterminer l'admissibilité, toute la cohorte sauf une personne avait une charge virale inhibée (moins de 50 copies/ml) sous l'effet d'un traitement oral conforme aux normes de soins

Résultats

Des résultats provisoires à la 24^e semaine étaient disponibles pour la plupart des participant-e-s. Globalement, le taux d'inhibition virale était de 94 % dans les deux groupes.

Une personne recevant l'association islatravir + lénacapavir a vu sa charge virale passer de 241 copies/ml avant le traitement à 64 copies/ml à la 24^e semaine. À la semaine 30, la charge virale de cette personne se situait à moins de 50 copies/ml et elle continuait de participer à l'étude. Aucune résistance aux médicaments à l'étude n'a été détectée, et les taux de médicaments dans le sang de cette personne étaient suffisants pour assurer l'inhibition du VIH.

Effets indésirables

Dans l'ensemble, on a signalé plus d'effets indésirables dans le groupe recevant l'association islatravir + lénacapavir (17 %) que dans le groupe recevant Biktarvy (6 %). Notons cependant que tous les effets en question étaient légers ou modérés.

Il importe de souligner que deux personnes recevant l'association islatravir + lénacapavir avaient la bouche sèche et des nausées, mais ces problèmes n'étaient pas graves.

De façon générale, les anomalies constatées dans les résultats de laboratoire étaient légères et touchaient plus souvent le groupe islatravir + lénacapavir (cinq personnes) que le groupe Biktarvy (quatre personnes). Une personne recevant la bithérapie avait des taux élevés de l'enzyme hépatique ALT dans son sang, mais cela était attribuable à une infection par le virus de l'hépatite B (VHB).

Les comptes de CD4+ et de lymphocytes sont restés stables, quelle que soit l'association de médicaments utilisée. Il importe de souligner ce point parce que,

lors d'une étude menée il y a plusieurs années, les taux de lymphocytes et de cellules CD4+ avaient baissé sous l'effet de doses élevées de l'islatravir. Il est rassurant de savoir que ce problème ne s'est pas produit durant la présente étude.

Les résultats de cette étude sont prometteurs et justifient la poursuite de la recherche sur l'association islatravir + lénacapavir administrée une fois par semaine.

RÉFÉRENCE :

Colson A, Crofoot G, Ruane PJ *et al.* Efficacy and Safety of Weekly Islatravir Plus Lenacapavir in PWH at 24 weeks: A Phase II Study. *Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes*, 3 au 6 mars 2024. Résumé 208.

F. Lénacapavir + superanticorps

Des scientifiques ont mis au point des superanticorps (également appelés anticorps neutralisants à large spectre ou bNAb) qui sont généralement très actifs contre le VIH dans les expériences de laboratoire sur des cellules et des virus, ainsi que lors d'études sur des animaux. Ces anticorps se lient au VIH afin de l'empêcher de s'attacher au récepteur CD4 sur la surface des cellules, ce qui rend le VIH incapable d'infecter les cellules.

Gilead Sciences met au point les deux bNAb suivants :

- téropavimab (Tab)
- zinlirvimab (Zab)

Comme ces deux anticorps restent longtemps dans le corps après l'administration (intraveineuse), une dose tous les six mois suffit.

Gilead est en train de tester cette combinaison d'anticorps en association avec un médicament antiviral appelé lénacapavir, qui est un inhibiteur de la capsid. Lors d'expériences de laboratoire sur des cellules, le traitement associant ces trois agents s'est révélé puissant. De plus, des tests préliminaires chez des humains laissent croire que cette association de médicaments est très efficace. Lors d'une étude, l'inhibition virale s'est maintenue pendant six mois après l'administration chez 18 personnes sur 20.

L'un des inconvénients des traitements par anticorps tient au fait que les patient·e·s pressenti·e·s doivent

passer des tests pour déterminer si leur VIH est susceptible de répondre aux anticorps. Or, ce genre de dépistage ne se fait pas encore de façon routinière.

Lors d'une étude, l'équipe de recherche a inscrit des personnes dont le VIH était sensible à au moins un des anticorps. Les participant·e·s dont la charge virale était déjà inhibée sous l'effet d'un traitement oral (ou par d'autres médicaments) ont été réparti·e·s au hasard pour recevoir un des schémas thérapeutiques à longue durée d'action suivants :

- lénacapavir + Tab à 30 mg/kg de poids corporel + Zab à 10 mg/kg : 5 personnes
- lénacapavir + Tab à 30 mg/kg + Zab à 30 mg/kg : 6 personnes

Toutes ces personnes ont cessé de prendre leur traitement par voie orale en cours pour passer immédiatement à l'un des traitements expérimentaux.

Les médicaments ont été injectés une seule fois, et les participant·e·s ont été suivi·e·s pendant 26 semaines. Après cette période, les participant·e·s ont recommencé un TAR quotidien standard par voie orale.

Le lénacapavir a été administré par voie orale en une dose de 600 mg aux jours 1 et 2 de l'étude. Il a également été administré par injection sous-cutanée en une dose de 927 mg au jour 1.

Les anticorps ont été administrés par voie intraveineuse au jour 1.

Une personne recevant la dose de 10 mg de l'anticorps Zab a quitté l'étude parce qu'elle a contracté une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB). Tou·te·s les autres participant·e·s ont terminé l'étude.

Les participant·e·s avaient le profil moyen suivant au moment de leur admission à l'étude :

- âge : 49 ans
- 3 femmes et 8 hommes
- poids : 86 kg
- compte de CD4+ : 916 cellules/mm³
- durée du TAR précédent : 4 ans
- temps écoulé depuis le diagnostic de VIH : 16 ans

Résultats : innocuité

Tous les effets indésirables se rapportaient à l'injection sous-cutanée du lécanapavir, dont rougeur, douleur, enflure et démangeaisons cutanées. Ces effets étaient légers et temporaires. Aucun effet indésirable n'a été associé à la perfusion d'anticorps, et aucun résultat de laboratoire anormal n'a été signalé.

Résultats virologiques

Les six personnes recevant la dose plus élevée de Zab (30 mg/kg) ont toutes maintenu l'inhibition virale jusqu'à la fin de l'étude. En revanche, chez le groupe recevant la dose plus faible de Zab (10 mg/kg), l'inhibition virale s'est maintenue chez deux personnes sur cinq seulement.

Tous les participants avaient des titres élevés des anticorps dans le sang.

Accent sur le rebond viral chez deux personnes

Chez un participant, le VIH a répondu partiellement à l'anticorps Tab. Chez ce dernier, l'inhibition virale s'est maintenue jusqu'à la semaine 25 à peu près, puis sa charge virale a augmenté jusqu'à 72 copies/ml. Cet homme a alors recommencé son TAR précédent par voie orale, et sa charge virale a été inhibée à nouveau.

Chez une autre participante, le VIH a répondu à l'anticorps Tab mais est devenu moins sensible aux effets de l'anticorps Zab. Cette participante avait un faible taux de VIH détectable depuis le début de l'étude. Pendant celle-ci, sa charge virale a augmenté jusqu'à 112 copies/ml puis a baissé subséquentement jusqu'à 55 copies/ml à la semaine 26. Elle a recommencé son TAR par voie orale, mais sa charge virale est redevenue détectable un an plus tard, même si elle se maintenait sous la barre des 100 copies/ml.

Aucune résistance aux traitements n'a été détectée chez ces deux personnes.

À retenir

Le traitement associant le lécanapavir et des superanticorps s'est généralement révélé sûr, et la dose plus élevée de Zab a été plus efficace. D'autres

essais cliniques sont prévus auprès de personnes dont le VIH est très sensible aux effets des deux anticorps.

RÉFÉRENCE :

Eron JJ, Cook PP, Mehrotra M *et al.* Lenacapavir Plus bNAbs for People With HIV and Sensitivity to Either Teroipavimab or Zinlirvimab. *Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes*, 3 au 6 mars 2024. Résumé 120.

G. N6LS : nouveau superanticorps

La compagnie ViiV Healthcare est en train de mettre au point un superanticorps appelé N6LS (nom de code VH3810109). Ce dernier a récemment fait l'objet d'un essai clinique de phase II auprès de personnes qui n'avaient jamais été traitées pour le VIH auparavant. Cet anticorps se lie au VIH et l'empêche de s'attacher aux récepteurs CD4 sur la surface des cellules T. Ce médicament a déjà fait preuve d'une puissante activité anti-VIH lors d'une étude antérieure, et il était généralement bien toléré.

D'ordinaire, avant de s'inscrire à une étude sur des anticorps thérapeutiques, les participants doivent passer des tests pour déterminer si leur VIH est sensible aux effets de l'anticorps en question. Cependant, lors de la présente étude, l'équipe a testé les échantillons de sang des participants après le début de l'étude, peut-être parce qu'elle a eu de la difficulté à se procurer l'épreuve nécessaire.

Durant cette étude, l'anticorps a été administré par perfusion intraveineuse ou injection sous-cutanée.

L'équipe de recherche a testé une seule administration de cet anticorps pour en évaluer l'effet contre le VIH. Les doses suivantes ont été utilisées :

- 700 mg par voie intraveineuse (10 mg/kg)
- 70 mg par voie intraveineuse (1 mg/kg)
- 700 mg par injection sous-cutanée (10 mg/kg)

Les 62 personnes admises à cette étude avaient le profil moyen suivant :

- âge : 30 ans
- 94 % d'hommes, 6 % de femmes

- principaux groupes ethnoraciaux : Blanc·he·s : 61 %; Noir·e·s : 18 %
- compte de CD4+ : 383 cellules/mm³
- charge virale : 25 000 copies/ml
- indice de masse corporelle (IMC) : 25 kg/m²

Résultats

En général, plus la dose de l'anticorps était élevée, plus l'inhibition du VIH était réussie. La dose intraveineuse de 10 mg/kg a donné lieu à une baisse approximative de la charge virale de 1,5 log. Lorsque l'anticorps a été donné par injection sous-cutanée, la charge virale n'a pas baissé de manière significative.

Cette équipe de recherche est en train de planifier une autre étude appelée « Embrace » pour tester cet anticorps en association avec le cabotégravir. Aux fins de l'étude Embrace, l'équipe prévoit utiliser également une enzyme nommée hyaluronidase. Cette dernière permet à l'organisme d'entreposer une plus grande quantité de liquide lorsque celui-ci est administré par injection sous-cutanée. L'équipe espère tester des personnes séropositives avant de commencer cette étude pour déterminer si leur VIH est susceptible de répondre à l'anticorps.

RÉFÉRENCE :

Leone P, Ferro A, Lupo S *et al.* VH3810109 (N6LS) in Adults With HIV-1 Who Are ART-Naive: Phase IIa BANNER Efficacy Data. *Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes*, 3 au 6 mars 2024. Résumé 117.

H. Ce qu'il faut savoir sur les superanticorps

Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, plusieurs superanticorps (également appelés anticorps neutralisants à large spectre ou bNAb) sont en cours de développement. Ces anticorps ont été conçus très spécifiquement pour s'attacher au VIH et l'empêcher d'infecter les cellules. Ce sont des agents expérimentaux qui ne sont pas approuvés pour le traitement ou la prévention du VIH à l'heure actuelle. Dans les essais cliniques, certains de ces superanticorps ont réussi à maintenir l'inhibition du VIH, au moins pour une certaine période.

Le rôle optimal que pourront jouer les superanticorps n'a pas encore été établi, mais de nombreux essais cliniques sont prévus. L'un des avantages de ces agents réside dans le fait qu'il suffit de les administrer une fois tous les six mois, le plus souvent par perfusion intraveineuse.

Voici quelques points à retenir au sujet des superanticorps :

Admissibilité

Avant de pouvoir recevoir des superanticorps, les personnes séropositives devront passer un test pour déterminer si leur VIH est susceptible de répondre à leurs effets. Si les anticorps sont approuvés, il sera important que le coût de ces tests soit relativement faible, ou encore les compagnies pharmaceutiques devront le prendre en charge.

Coût

Notons que des anticorps qui visent efficacement des cibles très spécifiques ont été mis au point pour le traitement de maladies inflammatoires (telles que l'arthrite, la maladie de Crohn, la colite et le psoriasis) et du cancer. Dans ces cas, les compagnies pharmaceutiques exigent des prix élevés pour ces traitements. Si les bNAb sont approuvés un jour pour la prévention et le traitement du VIH, il reste à voir combien ils coûteront.

Administration

Les anticorps doivent être administrés par voie intraveineuse ou injection sous-cutanée (juste en dessous de la peau). Comme certaines personnes préfèrent éviter les injections, il n'est pas clair si les traitements à base d'anticorps seront utilisés à grande échelle ou pas.

Un, deux ou trois?

Quel est le nombre optimal d'anticorps à utiliser? Rappelons que le VIH pourrait muter rapidement à l'intérieur des cellules et acquérir conséquemment une résistance à un anticorps particulier. Il est donc possible que, en matière d'utilisation de superanticorps, la priorité soit donnée aux personnes dont la charge virale est déjà inhibée ou faible. Il est probable que le VIH aurait plus de difficulté à devenir résistant à deux anticorps ou davantage s'ils étaient utilisés en même temps. Il reste à déterminer le nombre optimal de superanticorps à donner aux gens. Les perfusions devraient-elles inclure au moins deux ou trois anticorps administrés le même jour?

Un virus sachant se cacher

Des cellules infectées par le VIH peuvent pénétrer dans les régions profondes du cerveau et des organes lymphoïdes comme la rate et les testicules. Il est possible que ces anticorps aient de la difficulté à s'accumuler en concentrations élevées dans ces organes et certaines autres parties du corps. Ainsi, lorsque des anticorps seront utilisés à des fins thérapeutiques, il sera probablement nécessaire de les associer à des médicaments anti-VIH conçus pour pénétrer dans le cerveau, la rate et d'autres réservoirs de virus.

Des superanticorps sont également en cours de développement dans le cadre d'efforts visant la guérison de l'infection au VIH. Pour atteindre cet objectif, des superanticorps feront partie de plusieurs approches différentes dans le cadre d'essais cliniques. Comme ces derniers en sont à leurs premiers balbutiements, il reste à déterminer quels médicaments expérimentaux il faudra associer aux superanticorps pour faire avancer la recherche d'un remède contre le VIH.

Les superanticorps constituent une nouveauté passionnante, mais des études seront nécessaires pour aborder les enjeux que nous venons de souligner.

RÉFÉRENCES :

Waters L, de Miguel-Buckley R, Poulin S *et al.* Broadly neutralizing antibodies for human immunodeficiency virus treatment: Broad in theory, narrow in reality. *Clinical Infectious Diseases*. 2023 Mar 21;76(6):1136-1141.

McMyn NE, Varriale J, Fray EJ *et al.* The latent reservoir of inducible, infectious HIV-1 does not decrease despite decades of antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Investigation*. 2023 Sep 1;133(17):e171554.

Banga R, Perreau M. The multifaceted nature of HIV tissue reservoirs. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2024 May 1;19(3):116-123.

Keele BF, Okoye AA, Fennessey CM *et al.* Early antiretroviral therapy in SIV-infected rhesus macaques reveals a multiphasic, saturable dynamic accumulation of the rebound competent viral reservoir. *PLoS Pathogens*. 2024 Apr 9;20(4):e1012135.

Wang M, Yoon J, Reisert H *et al.* HIV-1-infected T cell clones are shared across cerebrospinal fluid and blood during ART. *Journal of Clinical Investigation Insight*. 2024 Apr 8;9(7):e176208.

Kufera JT, Armstrong C, Wu F *et al.* CD4+ T cells with latent HIV-1 have reduced proliferative responses to T cell receptor stimulation. *Journal of Experimental Medicine*. 2024 Mar 4; 221(3):e20231511.

Kumar MR, Fray EJ, Bender AM *et al.* Biphasic decay of intact SHIV genomes following initiation of antiretroviral therapy complicates analysis of interventions targeting the reservoir.

Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 2023 Oct 24;120(43):e2313209120.

Board NL, Yuan Z, Wu F *et al.* Bispecific antibodies promote natural killer cell-mediated elimination of HIV-1 reservoir cells. *Nature Immunology*. 2024 Mar;25(3):462-470.

Lim SY, Lee J, Osuna CE *et al.* Induction of durable remission by dual immunotherapy in SHIV-infected ART-suppressed macaques. *Science*. 2024 Mar 8;383(6687):1104-1111.

II COMPLICATIONS

A Lien découvert entre la dépression et un risque accru d'AVC chez certaines personnes vivant avec le VIH

Pour nombre de raisons d'ordre social et psychologique, la dépression est relativement courante chez les personnes vivant avec le VIH. Certaines études ont également permis de constater un risque plus élevé d'AVC chez cette population que chez les personnes séronégatives.

Dans le cadre d'une étude particulière, des cliniques ont regroupé leurs données se rapportant à près de 14 000 personnes séropositives afin de recenser les cas d'AVC survenus sur une période de huit ans. Des neurologues ont examiné les dossiers médicaux pour vérifier que des AVC s'étaient en effet produits. Des dépistages de la dépression ont été effectués à intervalles réguliers à l'aide de questionnaires normalisés.

Au début de l'étude, le profil moyen des participant·e·s était le suivant :

- âge : 45 ans
- 81 % d'hommes, 19 % de femmes
- la majorité (58 %) se composait de personnes de couleur, comparativement à 42 % de personnes blanches
- maladie concomitante : 13 % suivaient un traitement contre l'hypercholestérolémie et 26 %, un traitement contre l'hypertension
- usage de substances : 64 % buvaient de l'alcool; 38 % fumaient du tabac; 8 % utilisaient de la méthamphétamine; 7 % utilisaient de la cocaïne
- 23 % avaient des symptômes de dépression

Résultats

Au cours de la période à l'étude, 173 participant-e-s ont fait un AVC.

Dans l'ensemble, une analyse statistique a révélé que les personnes atteintes de dépression étaient 16 % plus susceptibles de subir un AVC. Ce lien entre la dépression et l'AVC ne concernait que des personnes âgées de moins de 50 ans. On a remarqué une tendance selon laquelle les jeunes personnes souffrant de dépression grave couraient un risque accru d'AVC. Aucune différence à cet égard n'a été constatée selon le sexe des gens.

À retenir

Le lien entre la dépression et l'AVC est sans doute complexe. Il est possible que l'inflammation soit plus présente chez les jeunes personnes et que cela augmente leur risque d'AVC. L'équipe de recherche souligne que d'autres facteurs doivent être analysés, comme ceux se rapportant au profil sociodémographique, au VIH et à l'usage de substances. Il est également possible que les personnes déprimées n'aient pas l'énergie nécessaire pour prendre des médicaments régulièrement ou qu'elles aient de la difficulté à se rappeler de les prendre. Il reste beaucoup de travail à faire pour clarifier ces questions et offrir des recommandations aux clinicien-ne-s qui soignent de jeunes personnes atteintes de dépression et du VIH.

Lors d'une étude menée à Paris entre 2017 et 2021, une équipe a constaté que les personnes séropositives couraient un risque accru d'AVC. Dans cette étude française, les personnes de moins de 55 ans étaient plus susceptibles d'avoir une charge virale détectable, ce qui a probablement contribué à l'inflammation et au risque d'AVC.

RÉFÉRENCES :

Ma J, Nance RM, Tirschwell D *et al.* Associations Between Depressive Symptom Severity and Incident Stroke among people with HIV. *Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes*, 3 au 6 mars 2024. Résumé 110.

Stammler R, Guillaume J, Mazighi M *et al.* First-ever acute ischemic strokes in HIV-infected persons: A case-control study from stroke units. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2024; *sous presse*.

Déni de responsabilité

CATIE s'efforce d'offrir l'information la plus à jour et la plus précise au moment de mettre sous presse, mais cette information ne doit toutefois pas être considérée comme des conseils médicaux. Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un-e professionnel-le de la santé qualifié-e. À des fins de promotion de la santé publique, les ressources offertes par CATIE peuvent contenir des descriptions ou des représentations de nature sexuelle ou concernant l'usage de drogues. Les opinions exprimées dans ce document peuvent ne pas refléter les politiques ou les opinions de CATIE ou de ses partenaires ou bailleurs de fonds.

La reproduction de ce document

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué dans son intégralité à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida).*

Crédits

Auteur	Sean Hosein
Révision	RonniLyn Pustil
Traduction	Alain Boutilier

© CATIE, vol. 36, n° 4
juin 2024

ISSN 2369-9183

Le présent document a été produit grâce à la contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada. Les opinions exprimées ne représentent pas nécessairement celles de l'Agence de la santé publique du Canada.

Que fait CATIE?

CATIE renforce la réponse pancanadienne face au VIH et à l'hépatite C en faisant le pont entre la recherche et la pratique. Nous mettons les travaux scientifiques les plus récents à la disposition des prestataires de soins de santé et de services communautaires et promouvons les pratiques exemplaires des programmes de prévention, de traitement et de réduction des méfaits.

À titre de courtier officiel du Canada en connaissances du VIH et de l'hépatite C, vous pouvez compter sur nous pour obtenir de l'information à jour, exacte et impartiale.

Les publications de CATIE

TraitementActualités

La publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements sur le VIH/sida et l'hépatite C. Abonnez-vous à *TraitementActualités* et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne.

Nouvelles CATIE

Nouvelles concises de CATIE sur le VIH et l'hépatite C.

Hépatite C et réduction des méfaits

Les dernières actualités en matière de réduction des méfaits, d'hépatite C et de VIH : ressources, programmes, études de recherche et bien plus encore.

Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH

Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

Magazine Vision positive

Renseignements et opinions holistiques écrits par et pour des personnes vivant avec le VIH.

Feuillets d'information

Ces documents offrent un aperçu concis des troubles, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des thérapies complémentaires, des vitamines et des plantes médicinales, entres autres.

www.catie.ca
www.facebook.com/CATIEInfo
www.x.com/CATIEInfo

555, rue Richmond Ouest,
bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1
Canada