

Table des matières

I PRÉVENTION DU VIH

- A. La venue du lénacavir pour la prévention du VIH 2
- B. Le lénacavir très efficace pour la prévention du VIH chez les femmes 3
- C. Le lénacavir très efficace pour la prévention du VIH chez les hommes cisgenres, les femmes trans et les personnes non binaires 6

II RECHERCHE SUR LA GUÉRISON DU VIH

- A. Diverses pistes de recherche visant la guérison du VIH 7
- B. Particules interférentes thérapeutiques (PIT) 11
- C. Guérison d'une deuxième personne à Berlin 13

III COMORBIDITÉS

- A. Fragilité chez les Autochtones vivant avec le VIH 15
- B. Peut-on atténuer les problèmes de sommeil en changeant d'inhibiteur de l'intégrase? 16

IV AGENTS ANTI-VIH

- A. Bictégravir + lénacavir : un duo en émergence 17
- B. Changements de poids sous l'effet de différents inhibiteurs de l'intégrase 18
- C. Étude de faible envergure sur l'association dolutégravir + 3TC chez des personnes lourdement traitées 20
- D. Études sur le TAR intermittent 22
- E. Nouveau signe préoccupant concernant l'abacavir et le risque de maladies cardiovasculaires 24

I PRÉVENTION DU VIH

A. La venue du lénacapavir pour la prévention du VIH

L'utilisation du médicament lénacapavir (Sunlenca) est approuvée au Canada et dans d'autres pays à revenu élevé pour les traitements d'association destinés aux personnes lourdement traitées pour le VIH, à celles présentant de nombreuses résistances aux médicaments et à celles dont le traitement en cours est en train d'échouer. Comme il existe de nombreux traitements puissants contre le VIH, le lénacapavir n'est pas utilisé couramment à cette fin au Canada. Notons pourtant que l'on mène des études sur une autre utilisation éventuelle.

De nombreux médicaments figurant dans les schémas thérapeutiques contre le VIH sont également utilisés par des personnes séronégatives avant qu'elles soient exposées au virus afin de prévenir l'infection. On appelle cet usage de médicaments contre le VIH une prophylaxie pré-exposition ou PrEP. Voici une liste de médicaments approuvés pour la PrEP :

- Apretude : cabotégravir
- Truvada : ténofovir DF + FTC, association offerte également en versions génériques
- Descovy : ténofovir alafénamide (TAF) + FTC

Le lénacapavir agit en interférant avec l'activité d'une protéine du VIH appelée capsid. Le virus se sert de cette protéine pour protéger son matériel génétique pendant qu'il entre dans une cellule pour l'infecter. La capsid protège également le matériel génétique du VIH lorsque les cellules infectées se mettent à produire de nouvelles copies du virus. Le lénacapavir appartient à la classe des inhibiteurs de la capsid. Comme ceux-ci ne sont pas utilisés couramment (le lénacapavir est le seul approuvé à l'heure actuelle), le risque que le VIH résiste à ses effets est faible.

Le principal avantage du lénacapavir réside dans sa posologie. Lors des essais cliniques sur la prévention du VIH, les participant·e·s recevaient d'abord deux injections du médicament. Il s'agissait d'injections sous-cutanées (juste en dessous de la peau) dans l'abdomen. Les participant·e·s prenaient également des comprimés de lénacapavir pendant deux jours consécutifs. Subséquemment, deux injections étaient effectuées tous les six mois. Aucune dose

orale de lénacapavir n'était alors nécessaire, à moins que les participant·e·s retardent de manière significative leurs rendez-vous pour se faire injecter. Ce long intervalle entre les injections devrait paraître attrayant à de nombreuses personnes envisageant de suivre une PrEP.

Essais cliniques en cours

L'équipe responsable d'un essai clinique en cours a récemment publié des résultats provisoires. L'équipe de recherche a constaté que le lénacapavir prévenait très efficacement l'infection par le VIH chez les femmes et les adolescentes. L'équipe de cette étude nommée Discover 1 a comparé les effets du lénacapavir (par injection tous les six mois) à ceux de Truvada et de Descovy, les deux en une seule prise par jour. Le lénacapavir a conféré une protection de 100 % contre le VIH. En revanche, les deux traitements à base de ténofovir se sont révélés bien moins efficaces. Il est probable que cette efficacité inférieure était attribuable à des problèmes d'observance thérapeutique chez les participant·e·s.

Le lénacapavir est généralement bien toléré et est associé à un moindre risque de nausées et de vomissements que les traitements contenant du ténofovir.

Prochaines étapes

Gilead Sciences, fabricant du lénacapavir, a lancé un programme de recherche de grande envergure sur ce médicament. Des essais se poursuivent chez des femmes et des adolescentes. On mène aussi des essais cliniques sur la prévention auprès d'hommes gais et bisexuels, de femmes trans et de personnes qui utilisent des drogues.

Les résultats provisoires d'un essai portant sur des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (hommes gbHARSAH), des hommes trans, des femmes trans et des personnes non binaires ont récemment été publiés (nous en parlons en détail plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*). Le lénacapavir a fait preuve d'une grande efficacité durant l'étude en question.

Les résultats complets de cette étude et d'autres essais cliniques seront connus dans les mois et les années à venir. Gilead prévoit soumettre un dossier sur le lénacapavir à titre de prophylaxie

aux autorités réglementaires des États-Unis, puis sans doute à celles de l'Union européenne et d'autres pays par la suite. La compagnie demandera probablement l'approbation accélérée étant donné que le lénacavir est administré deux fois par an seulement.

Lorsque les autorités réglementaires auront approuvé le lénacavir à titre de prophylaxie, les gouvernements entameront des négociations avec Gilead pour convenir d'un prix. Comme tous ces processus et procédures prennent du temps, il est possible que le lénacavir ne soit pas approuvé au Canada avant 2026 pour la prévention du VIH. Il s'écoulera ensuite au moins un an avant que le médicament ne soit ajouté aux listes de médicaments que les provinces et les territoires acceptent de subventionner pour la prévention du VIH. On appelle celles-ci les listes de médicaments.

Pertinence dans la communauté

Les scientifiques ont découvert que la plupart des personnes qui utilisent la PrEP au Canada sont des hommes gais ou bisexuels. Il va de soi que le lénacavir doit être accessible à cette population. Il existe pourtant d'autres populations touchées de façon disproportionnée par le VIH qui ont besoin d'un accès équitable au lénacavir pour réduire leur risque de contracter le VIH. La liste inclut les Autochtones, les personnes trans et non binaires, les personnes africaines, caraïbéennes et noires, les femmes et les personnes qui utilisent des drogues.

Compréhension du déploiement

Des études pilotes (projets de démonstration) sur le déploiement du lénacavir pour la prévention dans la communauté peuvent être utiles, car elles aident les cliniques achalandées à déterminer la meilleure façon de gérer le flux de patient·e·s ayant besoin d'injections sous-cutanées. Les données issues de ces études peuvent être utilisées pour faciliter l'intégration du lénacavir dans les cliniques de santé sexuelle et autres.

Le lénacavir deviendra une option attrayante pour de nombreuses personnes vivant avec le VIH. Espérons que Gilead fixera un prix raisonnable afin que les gouvernements puissent le subventionner. Il faudra aussi que le médicament soit distribué de façon équitable.

RÉFÉRENCES :

Bekker LG, Das M, Abdool Karim Q *et al.* Twice-yearly lenacapavir or daily F/TAF for HIV prevention in cisgender women. *New England Journal of Medicine*. 2024; *sous presse*.

Gilead Sciences. Gilead's twice-yearly lenacapavir for HIV prevention reduced HIV infections by 96% and demonstrated superiority to daily Truvada in second pivotal phase 3 trial. *Communiqué de presse*. 12 septembre 2024.

Bester SM, Wei G, Zhao H *et al.* Structural and mechanistic bases for a potent HIV-1 capsid inhibitor. *Science*. 2020 Oct 16; 370(6514):360-364.

Jang S, Engelman AN. Capsid-host interactions for HIV-1 ingress. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2023 Dec 20;87(4): e0004822.

B. Le lénacavir très efficace pour la prévention du VIH chez les femmes

Des scientifiques d'Afrique du Sud et de l'Ouganda ont mené une étude sur la prophylaxie pré-exposition (PrEP) portant le nom de Purpose 1. Étaient inscrites à cette dernière 5 338 adolescentes et jeunes femmes, toutes cisgenres. Toutes étaient séronégatives au début de l'étude.

L'équipe de recherche a réparti les participantes au hasard pour faire l'objet de l'une des interventions suivantes en matière de PrEP :

- lénacavir : administré par injection sous-cutanée (juste en dessous de la peau) tous les six mois après une période d'induction
- Truvada : pris sous forme de comprimé tous les jours
- Descovy : pris sous forme de comprimé tous les jours

Conçue de manière rigoureuse mais complexe, cette étude était un essai clinique à double insu, contrôlé contre placebo. Toutes les participantes recevaient un placebo (médicament factice). Autrement dit, les personnes sous Truvada ou Descovy recevaient également une injection de lénacavir factice tous les six mois. Quant aux personnes recevant le lénacavir véritable, on leur donnait également un placebo de Truvada ou de Descovy sous forme de comprimé tous les jours. Les faux comprimés et la fausse solution injectable étaient fabriqués de sorte à ressembler aux médicaments véritables. La plupart du personnel affilié à cette étude ignoraient quelles participantes recevaient quel médicament jusqu'à la levée du double insu.

L'équipe a sélectionné des personnes au hasard pour recevoir les médicaments à l'étude dans un rapport de 2 : 2 : 1, soit le lénacavir : Truvada : Descovy.

L'étude comportait plusieurs éléments, dont un suivi régulier, des rendez-vous en clinique et un counseling régulier sur l'observance thérapeutique. Les participantes recevaient condoms et lubrifiants et passaient régulièrement des tests de dépistage du VIH et d'autres infections transmissibles sexuellement (ITS).

Les femmes et les filles qui tombaient enceintes durant l'étude recevaient des documents additionnels se rapportant au consentement éclairé. Si elles signaient ceux-ci, elles pouvaient rester dans l'étude.

Schéma thérapeutique à base de lénacavir

Les participantes affectées au groupe lénacavir ont reçu deux injections sous-cutanées dans l'abdomen le jour 1. Elles ont également pris une forme orale du médicament les jours 1 et 2. L'équipe a demandé aux participantes de revenir à la clinique dans les 26 et 28 semaines suivant leur dernière injection. Si elles rataient cette période fenêtre et souhaitaient reprendre le lénacavir, elles devaient d'abord passer des tests de dépistage se rapportant au VIH (charge virale et détection de l'antigène anti-VIH). Si ces tests s'avéraient négatifs, les participantes pouvaient recommencer à prendre le lénacavir sous forme orale pendant deux jours consécutifs, suivi d'injections.

Schémas thérapeutiques à base de ténofovir

L'observance des traitements par Truvada et Descovy a été évaluée auprès d'un groupe de personnes choisies au hasard, soit environ 10 % de l'ensemble des participantes. L'équipe de recherche a analysé une petite quantité de sang prélevée chez chaque personne à cette fin.

Participant·es

Au début de l'étude, les participantes étaient généralement en bonne santé et âgées en moyenne de 21 ans (seulement 2 % d'entre elles avaient moins de 18 ans), et la plupart (85 %) venaient d'Afrique du Sud.

Résultats

L'analyse dont il est question ici porte principalement sur la première année de l'étude. En juillet 2024, le double insu a été levé, et l'équipe de recherche a commencé à dire aux participantes quel médicament elles recevaient. Elle a ensuite offert à celles-ci l'option de passer au lénacavir ou de continuer à prendre le médicament qu'elles recevaient jusqu'alors.

De nouvelles infections par le VIH se sont produites comme suit :

- lénacavir : 0 infection parmi 2 134 participantes
- Truvada : 39 infections parmi 2 136 participantes
- Descovy : 16 infections parmi 1 068 participantes

L'équipe de recherche a associé le lénacavir à une réduction significative du risque de contracter le VIH. Ce médicament a également réduit davantage le risque d'infection par le VIH que les traitements à base de ténofovir. La plupart des participantes qui ont contracté l'infection avaient un faible taux de ténofovir dans le sang, ce qui laisse soupçonner fortement une mauvaise observance thérapeutique.

Selon l'équipe de recherche, la différence entre Truvada et Descovy quant à la réduction du risque d'infection par le VIH n'était pas « significative ».

Les tests de dépistage d'ITS effectués toutes les 26 semaines ont révélé des taux élevés de chlamydie, de gonorrhée et de syphilis, quel que soit le genre de PrEP utilisé.

Rétention dans l'étude

Lors de tout essai clinique, peu importe la maladie en question, il est normal qu'un certain nombre de personnes s'en retirent prématurément pour diverses raisons.

Lors de cette étude, les taux de rétention furent les suivants à différents moments dans le temps :

- semaine 26 : 97 % des participantes restaient
- semaine 52 : 93 %
- semaine 104 : 91 %

Les taux de rétention n'ont pas varié selon les différents médicaments utilisés, soit le lénacavir, Truvada ou Descovy.

Innocuité

Le terme *effets indésirables* est utilisé pour décrire n'importe quel événement malheureux qui survient durant un essai clinique. Certains effets indésirables peuvent être causés par les médicaments à l'étude, d'autres par un processus pathologique sous-jacent et d'autres encore n'ont rien à voir avec l'étude, tel un accident.

Les effets indésirables incluaient des maux de tête qualifiés de légers ou modérés qui se sont produits dans les proportions suivantes :

- lénacavir : 13 %
- Truvada : 15 %
- Descovy : 17 %

En général, les effets indésirables étaient semblables dans les différents groupes, à l'exception des nausées et vomissements, lesquels étaient plus courants chez les personnes recevant un traitement fondé sur le ténofovir.

Lénacavir

- nausées : 7 %
- vomissements : 6 %

Truvada

- nausées : 13 %
- vomissements : 10 %

Descovy

- nausées : 11 %
- vomissements : 11 %

Comme nous l'avons mentionné, la plupart des effets indésirables étaient légers ou modérés. Certaines participantes ont toutefois éprouvé des symptômes plus graves dans les proportions suivantes :

- lénacavir : 4 %
- Truvada : 5 %
- Descovy : 4 %

Voici les proportions de départs prématurés des participantes pour cause d'effets indésirables :

- lénacavir : 0,2 %
- Truvada : 0
- Descovy : 0,1 %

Réactions aux sites d'injection

Les réactions aux sites d'injections étaient plus courantes chez les personnes recevant le lénacavir que chez celles recevant un traitement à base de ténofovir (incluant des injections de lénacavir factice). Notons cependant que les réactions chez les personnes traitées par lénacavir étaient généralement légères ou modérées et s'atténuaient au fur et à mesure que les injections se répétaient.

Voici les proportions de réactions aux sites d'injection selon le médicament utilisé :

- lénacavir : 69 %
- Truvada : 35 %
- Descovy : 35 %

Chez de nombreuses personnes, les réactions aux sites d'injection prenaient la forme de bosses que l'équipe de recherche appelaient des « nodules ». Des nodules se sont produits chez 64 % des personnes recevant le lénacavir et chez 17 % des personnes recevant des injections du placebo. Les nodules ont généralement rapetissé avec le temps, et le risque de nodules a diminué lors des injections subséquentes de lénacavir.

La plupart des réactions aux sites d'injections étaient légères ou modérées. Il n'empêche que quatre personnes ont quitté prématurément l'étude à cause de réactions attribuables au lénacavir. Aucun départ prématuré pour cause de réactions aux sites d'injection n'a été signalé parmi les personnes recevant des injections du placebo.

Anomalies dans les tests de laboratoire

À un moment ou à un autre de l'étude, l'équipe de recherche a constaté une anomalie dans les résultats des tests sanguins chez 91 % des participantes. Il s'agissait généralement d'anomalies légères ou modérées. Aucune participante n'a semblé subir de dommages permanents associés à des anomalies de laboratoire graves; les anomalies de ce genre étaient extrêmement rares.

Décès

Six personnes sont décédées durant l'étude, dont chacune prenait Descovy. Trois d'entre elles furent victimes de violence, et les autres ont succombé à des complications liées aux événements suivants :

- accident de la route
- maladie cardiovasculaire (confirmée par autopsie)
- cancer de l'ovaire

Aucun de ces décès n'était associé à Descovy.

Grossesse et anomalies congénitales

Un total de 510 grossesses se sont produites durant l'étude, dans les proportions suivantes :

- lénacapavir : 193 personnes
- Truvada : 98 personnes
- Descovy : 219 personnes

Au moment de l'analyse des résultats, l'équipe ne disposait que de données limitées sur l'issue de ces grossesses, que voici :

- 121 naissances
- 66 fausses couches
- 90 avortements

Même si le lénacapavir est approuvé pour le traitement du VIH dans des pays à revenu élevé, il est rarement utilisé à cette fin jusqu'à ce jour. Le médicament est réservé au traitement des personnes dont le VIH est résistant à de nombreux antirétroviraux. Par conséquent, l'expérience des médecins de son usage en dehors d'essais cliniques est limitée, et l'on comprend mal ses effets sur le fœtus et l'évolution de la grossesse.

Cette étude est la première à fournir une masse importante de données obtenues auprès d'un grand nombre de femmes traitées à long terme par lénacapavir et auprès de femmes enceintes. Ces données doivent être analysées plus en profondeur.

Une femme du groupe lénacapavir a accouché d'un enfant présentant un doigt ou un orteil de trop. Cependant, comme il y avait des antécédents de cette anomalie dans la famille de la femme en question (sans que le lénacapavir ne soit utilisé), l'équipe de recherche a jugé que le doigt ou l'orteil

additionnel était attribuable à une prédisposition génétique et non au lénacapavir.

À retenir

Cette étude menée auprès de femmes et d'adolescentes cisgenres a produit des résultats enthousiasmants. Lorsqu'il est administré par injection sous-cutanée tous les six mois, le lénacapavir est associé à un degré élevé de protection contre le VIH, bien plus élevé en fait que l'usage quotidien de Truvada ou de Descovy. Selon cette équipe de recherche, cette différence était attribuable à une « mauvaise observance thérapeutique » de la part des personnes utilisant la PrEP orale.

Selon l'équipe de recherche, les facteurs contribuant à la mauvaise observance de la PrEP orale incluraient « la stigmatisation, l'aversion ou le manque d'expérience à l'égard de la prise quotidienne de comprimés et une perception erronée de la probabilité de contracter l'infection par le VIH ».

Le lénacapavir deux fois par an pourrait aider de nombreuses femmes faisant face à ces problèmes.

RÉFÉRENCE :

Bekker LG, Das M, Abdool Karim Q *et al.* Twice-yearly lenacapavir or daily F/TAF for HIV prevention in cisgender women. *New England Journal of Medicine*. 2024; sous presse.

C. Le lénacapavir très efficace pour la prévention du VIH chez les hommes cisgenres, les femmes trans et les personnes non binaires

Gilead Sciences a annoncé les résultats provisoires d'un essai clinique de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) portant le nom de Purpose 2. Dans cette étude, on a comparé le lénacapavir injectable à un comprimé contenant deux médicaments (ténofovir DF + FTC) que l'on prenait une fois par jour. Ce comprimé se vend sous le nom de Truvada et existe en versions génériques aussi.

Les participant·e·s à cette étude randomisée à double insu avaient 16 ans ou plus, et le recrutement a eu lieu en Amérique latine, en Afrique du Sud, en Thaïlande et aux États-Unis.

Les 3 200 personnes inscrites à l'étude Purpose 2 incluait des hommes gais et bisexuels cisgenres, des hommes trans, des femmes trans et des personnes non binaires. Ces personnes avaient des relations sexuelles avec des partenaires auxquels le sexe masculin avait été assigné à la naissance.

L'équipe de recherche a réparti au hasard les participant-e-s dans un rapport de 2 à 1 pour recevoir soit le lénacavir soit Truvada.

Deux cas d'infection par le VIH ont été détectés durant l'étude chez des personnes recevant le lénacavir. Il importe de se rappeler qu'il s'agissait de deux cas chez un total de 2 180 personnes recevant ce médicament. Gilead souligne à cet égard que 99,9 % des personnes sous lénacavir n'ont pas contracté le VIH. Si l'on compare le taux d'infection par le VIH chez les personnes n'utilisant aucune forme de PrEP, on constate que le lénacavir a réduit le risque global de contracter le VIH de 96 %. De plus, le lénacavir s'est révélé près de 90 % plus efficace que Truvada pour la prévention d'infections par le VIH. Ce résultat tient probablement au fait que l'observance thérapeutique est plus facile avec le lénacavir, lequel est administré en deux injections tous les six mois.

Gilead présentera d'autres détails sur l'étude Purpose 2 lors d'une conférence scientifique future.

RÉFÉRENCE :

Gilead Sciences. Gilead's twice-yearly lenacapavir for HIV prevention reduced HIV infections by 96% and demonstrated superiority to daily Truvada in second pivotal phase 3 trial. *Communiqué de presse*. 12 septembre 2024.

II RECHERCHE SUR LA GUÉRISON DU VIH

A. Diverses pistes de recherche visant la guérison du VIH

Lorsqu'ils sont utilisés comme il se doit, les traitements contre le VIH d'aujourd'hui (traitements antirétroviraux ou TAR) inhibent très efficacement le virus. Lorsque le TAR réduit la quantité de VIH, le système immunitaire peut se rétablir presque complètement des dommages

infligés par le virus. Pour cette raison, les scientifiques prévoient une espérance de vie quasi normale pour de nombreuses personnes suivant ce genre de traitement. Qui plus est, lors d'essais cliniques rigoureux de grande envergure, on a prouvé que les personnes dont le VIH est inhibé grâce au TAR ne transmettent pas le virus lors des relations sexuelles.

Il importe toutefois de souligner que le TAR ne peut empêcher le VIH de se cacher à l'intérieur de cellules immunitaires situées dans les régions profondes des ganglions lymphatiques, de la rate, du cerveau et probablement dans d'autres tissus aussi. Les scientifiques appellent ce bassin de cellules infectées le réservoir. Des études de longue durée ont révélé que le réservoir de virus semblait prendre de l'ampleur au fil des décennies, et ce, même chez les personnes faisant preuve d'une excellente observance du TAR. Dans le réservoir, le VIH demeure surtout dans un état tranquille ou latent. Il semble aussi que les cellules infectées par le VIH qui s'y trouvent ne soient pas décelées par le système immunitaire. Tout cela veut dire que, même si le TAR aide les gens à rester en bonne santé, il ne peut éradiquer le VIH tout seul.

Une autre préoccupation des scientifiques réside dans la présence d'un niveau élevé d'inflammation et d'activation du système immunitaire même lorsque l'infection par le VIH est traitée. Il est probable que ces deux facteurs accélèrent le déclin de systèmes organiques essentiels et augmentent le risque que des maladies liées à l'âge se déclarent plus tôt chez les personnes séropositives.

Dans un monde idéal, ce serait mieux d'avoir un traitement simple et sûr qui permettrait de guérir l'infection par le VIH. Il est toutefois extrêmement difficile (et dangereux) de guérir les personnes séropositives à l'aide des technologies existantes. Au lieu de celles-ci, la plupart des équipes de scientifiques se vouant à la recherche sur la guérison du VIH tentent de réussir quelque chose de plus pratique sur le moyen terme. Ces équipes élaborent des stratégies qui visent à aider le système immunitaire des personnes séropositives à mieux reconnaître et à détruire les cellules infectées afin de réduire le réservoir de virus. Le résultat souhaité de telles stratégies serait de permettre aux gens de cesser de prendre le TAR pendant certaines périodes et de laisser leur système immunitaire maintenir l'inhibition du virus. Certaines équipes décrivent l'atteinte de cet objectif comme une « guérison

fonctionnelle », mais elles feraient peut-être mieux d'expliquer que cette stratégie aide à obtenir une maîtrise virologique sans qu'il soit nécessaire de prendre un TAR de façon régulière.

Avant d'explorer les différentes pistes de recherche visant la guérison du VIH, nous présentons ci-dessous quelques renseignements de base concernant certains des récepteurs utilisés par le VIH. Les scientifiques exploitent actuellement ces connaissances pour élaborer des stratégies de recherche susceptibles de conduire à la guérison du VIH.

Survivance des corécepteurs

Afin d'infecter une cellule du système immunitaire, le VIH s'attache à un récepteur présent à la surface des cellules T et d'autres cellules immunitaires. Il s'agit du récepteur CD4. Après s'être lié au CD4, le VIH a besoin d'un corécepteur, soit le CCR5 ou le CXCR4. Dans le cas de la plupart des souches du VIH, c'est le corécepteur CCR5 qui est nécessaire pour que l'infection de la cellule cible ait lieu. Les gènes de certaines personnes sont dotés d'une mutation très rare appelée delta-32. Celle-ci se trouve chez environ 1 % des personnes d'ascendance nord-européenne. Les personnes porteuses de la mutation delta-32 n'ont pas de corécepteur CCR5 sur leurs cellules et résistent ainsi très efficacement à l'infection par le VIH. Certaines approches de recherche sur la guérison tentent de bloquer le corécepteur CCR5 ou d'empêcher les cellules immunitaires d'en fabriquer.

Explorons maintenant diverses pistes de recherche visant la guérison du VIH.

Greffes de cellules souches

La transplantation de cellules souches comporte des risques. En ce qui concerne les tentatives de guérison du VIH, les greffes de cellules souches sont réservées pour les cas où une personne séropositive est atteinte d'un cancer potentiellement mortel contre lequel une greffe pourrait être utile (comme une leucémie ou un lymphome). Lorsqu'un ou une médecin croit qu'une personne a des chances de survivre à une greffe de cellules souches, il ou elle lance la recherche d'un donneur ou d'une donneuse de moelle osseuse qui a la mutation delta-32 et dont les gènes sont semblables à ceux de la personne séropositive. Trouver une telle compatibilité n'est

pas facile, alors les greffes de ce genre s'effectuent peu couramment dans le domaine du VIH. De plus, comme il s'agit d'une intervention dangereuse, les scientifiques réservent celle-ci pour des personnes ayant un diagnostic de cancer terminal.

Pour commencer le processus, la personne séropositive doit subir une radiothérapie ou une chimiothérapie intensive afin de détruire sa moelle osseuse (et son système immunitaire). Cette personne risque conséquemment de tomber gravement malade d'infections qui, sinon, seraient légères. Après la destruction de la moelle osseuse (et d'une bonne partie du système immunitaire), la personne séropositive peut recevoir une greffe d'un donneur ou d'une donneuse compatible. Si l'intervention réussit, les cellules transplantées repeupleront la moelle osseuse et créeront un nouveau système immunitaire. Ce dernier sera capable de résister au VIH parce que le corécepteur CCR5 aura été absent des cellules immunitaires du donneur ou de la donneuse.

Les greffes de cellules souches ne fonctionnent pas toutefois dans tous les cas parce que les cellules transplantées sont sujettes à des attaques de la part de cellules résiduelles de l'ancien système immunitaire. Des réactions inflammatoires intenses peuvent également se produire et rendre la personne en question très malade.

Il reste que, dans quelques cas, des greffes de cellules souches dotées de la mutation delta-32 ont réussi à guérir non seulement le VIH, mais aussi le cancer.

Des médecins ont récemment tenté de guérir des personnes du VIH en recrutant des donneur-se-s n'ayant pas la mutation delta-32.

Comme nous l'avons expliqué plus tôt, les greffes de cellules souches sont dangereuses et tentées dans certains cas seulement. Étant donné les risques nombreux, les greffes de cellules souches ne sont pas une option pratique pour la plupart des personnes séropositives. Ces interventions aident cependant les scientifiques à mieux comprendre le système immunitaire et les mécanismes qui lui permettent de résister au VIH. Pour l'avenir prévisible, les greffes de cellules souches visant la guérison du VIH resteront un outil de recherche.

Inhibiteurs des points de contrôle et d'autres protéines

Le système immunitaire est muni de mécanismes puissants qui lui permettent de s'attaquer aux cellules infectées et aux tumeurs. Comme ces attaques peuvent facilement se déchaîner, il arrive que le système immunitaire cible par inadvertance des tissus sains. Heureusement que le système immunitaire est également doté de mécanismes qui l'empêchent d'agir excessivement. Entre autres, la suractivité du système immunitaire est empêchée par des protéines appelées points de contrôle. En voici quelques exemples :

- PD-1 (protéine de mort cellulaire programmée 1)
- PD-L1 (ligand de mort cellulaire programmée 1)
- CTLA-4 (antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique)
- TIGIT (immunorécepteur des cellules T avec domaines Ig et ITIM)

Il semble que les tumeurs et certaines infections virales chroniques (comme le VIH) libèrent des signaux chimiques qui incitent le système immunitaire à exprimer un nombre trop élevé de points de contrôle. Cette action entrave la capacité du système immunitaire à débarrasser l'organisme de tumeurs et de virus.

Des compagnies pharmaceutiques ont créé des inhibiteurs des points de contrôle destinés au traitement du cancer. L'inconvénient de ce genre de traitement réside dans le fait qu'il risque d'inciter le système immunitaire à s'attaquer à des tissus sains.

Pour minimiser ce problème, des compagnies pharmaceutiques comme AbbVie mettent à l'essai des doses faibles d'inhibiteurs des points de contrôle, dont un produit nommé budigalimab, qui réduit la capacité du VIH d'affaiblir le système immunitaire tout en minimisant les attaques contre les tissus sains. Le budigalimab est un anticorps qui entrave l'activité d'un point de contrôle appelé PD-1.

AbbVie est également en train d'évaluer un traitement qui agit en se liant à une protéine située sur les cellules du système immunitaire. Il s'agit de l'alpha4bêta7 (a4b7). Des expériences de laboratoire sur des cellules immunitaires laissent croire que l'introduction d'anticorps qui bloquent l'a4b7 aide

à protéger les cellules contre le VIH. En couvrant cette protéine d'un anticorps, on empêche le VIH de déceler les cellules cibles. L'inhibition de l'a4b7 offre aussi l'avantage que les cellules immunitaires semblent mieux reconnaître le VIH et peuvent donc s'y attaquer. AbbVie met à l'épreuve une approche associant l'inhibition à faible dose des points de contrôle à l'usage d'anticorps bloquant l'a4b7. Un essai préliminaire de cette approche a donné des résultats intéressants : certaines personnes ont pu s'abstenir de prendre leur TAR pendant plus d'un an sans compromettre le maintien de l'inhibition virologique du VIH.

Cette approche devra faire l'objet d'essais cliniques auprès d'un grand nombre de personnes afin de déterminer si elle peut aider le système immunitaire à maintenir l'inhibition du VIH afin que des périodes de longue durée sans TAR soient possibles.

Agents d'inversion de la latence

Comme nous l'avons déjà mentionné, une bonne observance thérapeutique du TAR aide à maintenir l'inhibition du VIH, mais elle ne peut empêcher le virus de se cacher dans un bassin de cellules déjà infectées. Le VIH demeure dans un état tranquille ou latent à l'intérieur de ces cellules, et il est difficile pour le système immunitaire de les déceler. Des scientifiques proposent une approche en deux étapes pour résoudre ce problème. En premier lieu, on fait sortir le VIH de sa latence à l'aide de médicaments appelés agents d'inversion de la latence. Ensuite, on stimule les capacités antivirales du système immunitaire à l'aide de certains traitements ou vaccins en cours de développement pour combattre le VIH. Des essais cliniques d'agents d'inversion de la latence se poursuivent.

Thérapie par cellules CAR-T

La thérapie par cellules CART (lymphocyte T à récepteur antigénique chimérique) est fondée sur l'usage de cellules T génétiquement modifiées en laboratoire pour s'attaquer à une cible particulière. La thérapie par cellules CART a été mise au point initialement pour le traitement de certaines formes de cancer. Comme elle s'est révélée efficace à cette fin, des scientifiques souhaitent avoir recours aux cellules CART contre une autre cible, soit les cellules infectées par le VIH.

Aux fins de la thérapie par cellules CART, on prélève un échantillon de sang dont on extrait ensuite des cellules T. Ces cellules T sont ensuite modifiées de sorte à acquérir la capacité de s'attaquer uniquement au VIH. Les scientifiques sont également capables de rendre les cellules CART résistantes à l'infection par le VIH. Les cellules se développent et se multiplient dans le laboratoire afin de former des milliards de cellules qui sont ensuite introduites chez une personne par perfusion intraveineuse.

Les études initiales sur la thérapie par cellules CART se sont heurtées à un obstacle, soit le fait que les cellules T modifiées ne persistent pas longtemps. Notons toutefois que des tentatives pour surmonter ce problème sont en cours.

Des essais cliniques conçus pour mettre à l'épreuve diverses stratégies fondées sur les cellules CART pour le traitement du VIH se poursuivent.

Superanticorps

Des scientifiques ont mis au point des molécules appelées bNAb (anticorps neutralisants à large spectre). Ces anticorps peuvent s'attaquer au VIH et l'empêcher d'infecter des cellules. Les bNAb ont également réduit la production de VIH dans le cadre d'essais cliniques. Si, toutefois, les bNAb étaient utilisés seuls (sans l'ajout de médicaments contre le VIH), le virus pourrait acquérir une résistance à ces anticorps. Des essais cliniques sont en cours où les bNAb sont utilisés en association avec d'autres traitements, et d'autres portent sur l'usage simultané de plusieurs bNAb différents. Les National Institutes of Health (NIH) des États-Unis mènent actuellement des essais cliniques d'associations de bNAb. Les NIH facilitent également la mise au point de formulations à longue durée d'action de ces anticorps.

Un inconvénient potentiel des bNAb réside dans la possibilité qu'ils soient incapables de pénétrer dans les profondeurs du cerveau et des ganglions lymphatiques, là où des cellules infectées par le VIH peuvent se loger. Des études où les bNAb seraient utilisés en association avec la metformine pourraient s'avérer utiles (voir ci-après).

Metformine

La metformine est un médicament qui sert depuis près de 60 ans au traitement du diabète. Comme le VIH provoque des changements dans le métabolisme des cellules T, des équipes de recherche d'universités de Montréal s'intéressaient à étudier les effets de la metformine sur les cellules T de personnes vivant avec le VIH.

Des expériences menées auprès de personnes séropositives recevant la metformine et un TAR ont permis de constater que la metformine aidait des cellules T particulières (appelées cellules CD8+) à mieux reconnaître les cellules infectées par le VIH. De plus, des expériences de laboratoire portent à croire que la metformine pourrait aider les bNAb à mieux reconnaître celles-ci.

Les équipes de Montréal ont recommandé la tenue d'un essai clinique randomisé et contrôlé de l'association metformine + bNAb chez des personnes séropositives sous TAR.

Dans cette association de médicaments, le rôle de la metformine consisterait à améliorer la capacité du système immunitaire à réduire le réservoir de cellules infectées par le VIH ou à rehausser l'activité des bNAb.

Importance des essais cliniques

Les approches décrites ci-dessus ne représentent que quelques-unes des pistes de recherche qu'explorent les scientifiques dans l'espoir de combattre le VIH et de permettre aux personnes séropositives de se passer de leur TAR pour de longues périodes. Il est important que des personnes séropositives s'inscrivent aux essais cliniques visant la guérison du VIH afin que ce domaine puisse avancer.

Un rapport sur une approche complètement différente visant l'inhibition du VIH a récemment été publié. Nous en parlons en détail dans la section suivante.

RÉFÉRENCES :

- Siliciano JD, Siliciano RF. HIV cure: The daunting scale of the problem. *Science*. 2024 Feb 16;383(6684):703-705.
- McMyn NF, 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.

- Julg B, Walker-Sperling VEK, Wagh K *et al.* Safety and antiviral effect of a triple combination of HIV-1 broadly neutralizing antibodies: a phase 1/2a trial. *Nature Medicine*. 2024 Sep 12.
- Eichholz K, Fukazawa Y, Peterson CW *et al.* Anti-PD-1 chimeric antigen receptor T cells efficiently target SIV-infected CD4⁺ T cells in germinal centers. *Journal of Clinical Investigation*. 2024 Apr 1;134(7):e169309.
- Sobieszczyk ME, Mannheimer S, Paez CA *et al.* Safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunological activity of dual-combinations and triple-combinations of anti-HIV monoclonal antibodies PGT121, PGDM1400, 10-1074, and VRC07-523LS administered intravenously to HIV-uninfected adults: a phase 1 randomised trial. *Lancet HIV*. 2023 Oct;10(10):e653-e662.
- Mastrangelo A, Gama L, Cinque P. Strategies to target the central nervous system HIV reservoir. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2024 May 1;19(3):133-140.
- de Taeye SW, Schriek AI, Umotoy JC *et al.* Afucosylated broadly neutralizing antibodies enhance clearance of HIV-1 infected cells through cell-mediated killing. *Communications Biology*. 2024 Aug 9;7(1):964.
- Mitchell BI, Yazel Eiser IE, Kallianpur KJ *et al.* Dynamics of peripheral T cell exhaustion and monocyte subpopulations in neurocognitive impairment and brain atrophy in chronic HIV infection. *Journal of Neurovirology*. 2024; sous presse.
- Webb GM, Pessoa CT, McCullen AJ *et al.* Immune restoration by TIGIT blockade is insufficient to control chronic SIV infection. *Journal of Virology*. 2024 Jun 13;98(6):e0027324.
- Shalekoff S, Dias BDC, Loubser S *et al.* Higher CCR5 density on CD4⁺ T-cells in mothers and infants is associated with increased risk of in-utero HIV-1 transmission. *AIDS*. 2024 Jun 1;38(7):945-954.
- Mallarino-Haeger C, Pino M, Viox EG *et al.* HIV-1 DNA and immune activation levels differ for long-lived T-Cells in lymph nodes, compared with peripheral blood, during antiretroviral therapy. *Journal of Virology*. 2023 Apr 27;97(4):e0167022.
- Hattenhauer ST, Mispelbaum R, Hentrich M *et al.* Enabling CAR T-cell therapies for HIV-positive lymphoma patients—a call for action. *HIV Medicine*. 2023 Sep;24(9):957-964
- King HAD, Lewin SR. Immune checkpoint inhibitors in infectious disease. *Immunological Reviews*. 2024; sous presse.
- Lee J, Whitney JB. Immune checkpoint inhibition as a therapeutic strategy for HIV eradication: current insights and future directions. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2024 Jul 1;19(4):179-186.
- Fert A, Richard J, Raymond Marchand L *et al.* Metformin facilitates viral reservoir reactivation and their recognition by anti-HIV-1 envelope antibodies. *iScience*. 2024 Aug 5;27(9):110670.
- Chaudhary O, Trotta D, Wang K *et al.* Patients with HIV-associated cancers have evidence of increased T cell dysfunction and exhaustion prior to cancer diagnosis. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2022 Apr;10(4):e004564.
- Lim SY, Lee J, Osuna CE, Vikhe P *et al.* Induction of durable remission by dual immunotherapy in SHIV-infected ART-suppressed macaques. *Science*. 2024 Mar 8;383(6687):1104-1111.
- 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.
- 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.
- Statzu M, Jin W, Fray EJ *et al.* CD8⁺ lymphocytes do not impact SIV reservoir establishment under ART. *Nature Microbiology*. 2023 Feb;8(2):299-308.
- 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.
- Rubinstein PG, Galvez C, Ambinder RF. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapy in persons living with HIV. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2024 Aug 1;37(4):254-263.
- Su H, Mueller A, Goldstein H. Recent advances on anti-HIV chimeric antigen receptor-T-cell treatment to provide sustained HIV remission. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2024 Jul 1;19(4):169-178.
- Turk G, Seiger K, Lian X *et al.* A possible sterilizing cure of HIV-1 infection without stem cell transplantation. *Annals of Internal Medicine*. 2022 Jan;175(1):95-100.
- Excision BioTherapeutics. Excision BioTherapeutics announces data from the phase 1/2 trial of EBT-101 in HIV and in vivo efficacy data in herpes virus and hepatitis B. *Communiqué de presse*. 13 mai 2024.
- Jasinska AJ, Pandrea I, Apetrei C. CCR5 as a coreceptor for human immunodeficiency virus and simian immunodeficiency viruses: A prototypic love-hate affair. *Frontiers in Immunology*. 2022 Jan 27; 13:835994.
- Claireaux M, Robinot R, Kervevan J *et al.* Low CCR5 expression protects HIV-specific CD4⁺ T cells of elite controllers from viral entry. *Nature Communications*. 2022 Jan 26;13(1):521.
- Board NL, Moskovljevic M, Wu F *et al.* Engaging innate immunity in HIV-1 cure strategies. *Nature Reviews Immunology*. 2022 Aug;22(8):499-512.
- Rodari A, Darcis G, Van Lint CM. The Current Status of Latency Reversing Agents for HIV-1 Remission. *Annual Review of Virology*. 2021 Sep 29;8(1):491-514.

B. Particules interférentes thérapeutiques (PIT)

Une équipe de recherche de l'Université de la Californie à San Francisco (UCSF) a mis au point une approche originale pour combattre le VIH. Elle a récemment publié des résultats obtenus lors d'expériences sur des singes et des cellules humaines. L'approche en question repose sur l'usage de particules interférentes thérapeutiques ou PIT.

Voici une explication très simplifiée de cette approche fondée sur les PIT. Des scientifiques ont créé des versions largement mutées, mais inoffensives du VIH et de son analogue le VIS (virus de l'immunodéficience simienne, pathogène responsable d'une maladie semblable au sida chez des singes). Ces virus mutés, c'est-à-dire les PIT, sont incapables de provoquer le sida parce que des données essentielles ont été supprimées dans leur matériel génétique.

Lorsque les cellules infectées par le VIH sont exposées aux PIT, leur capacité de produire des copies infectieuses du virus faiblit considérablement. Selon l'équipe de l'UCSF, cet effet se produit parce que les PIT se reproduisent plus rapidement que le VIH infectieux et, ce faisant, les PIT « volent des protéines virales essentielles » aux cellules infectées par le VIH. Les scientifiques décrivent également les PIT comme des « parasites moléculaires » qui ciblent les cellules infectées par le VIH.

Recherche sur des singes

L'équipe de l'UCSF a collaboré avec des scientifiques de l'Oregon qui travaillent avec des singes. L'équipe de scientifiques a créé un virus hybride appelé VIHS en utilisant des éléments du VIH et du VIS. Elle a eu recours à ce virus hybride parce qu'il peut causer une maladie semblable au sida chez des singes dans les quelques mois suivant l'infection (plutôt qu'après un an dans le cas du VIS). Cela permet aux scientifiques de déterminer en relativement peu de temps si leur intervention contre le VIS est en train de réussir.

Une seule perfusion intraveineuse de PIT a protégé cinq singes sur six infectés par le VIHS contre le sida pendant au moins six mois, soit la durée de l'expérience. Les PIT ont agi ainsi contre le cours de la maladie parce qu'elles ont inhibé considérablement la production de VIHS dans le sang et les ganglions lymphatiques des animaux.

Des tests ont révélé que le système immunitaire des singes traités par PIT était pleinement fonctionnel, et aucune augmentation de l'inflammation ne s'est produite. Des analyses d'échantillons de VIHS prélevés chez les singes traités par PIT ont permis de constater que le virus hybride était incapable d'éluder les PIT ou de muter afin de l'éviter.

Les PIT ont réduit la quantité de VIHS chez les singes par un facteur approximatif de 10 000. Cet

effet et d'autres se sont maintenus pendant un peu plus de six mois.

D'autres études sur des singes seront nécessaires pour déterminer si des traitements contre le VIH (traitements antirétroviraux ou TAR) pourront inhiber le VIHS chez des singes infectés par ce virus. Si oui, on pourra leur donner des PIT et suspendre le TAR. Cette recherche est importante parce qu'elle pourrait simuler ce qui se passerait chez des humains s'ils recevaient des PIT.

Potentiel chez les humains après une seule dose

À la lumière des résultats obtenus auprès des singes atteints du VIHS, l'équipe de recherche a créé des simulations informatiques pour déterminer l'effet d'une seule dose de PIT chez des humains infectés par le VIH.

Les simulations ont indiqué que les PIT pourraient faire baisser la charge virale en VIH dans le sang à moins de 1 000 copies/ml. Selon des études antérieures, le risque qu'une personne séropositive présentant une telle charge virale transmette le VIH lors des relations sexuelles est très faible.

Nécessité d'études chez l'humain

Étant donné les expériences prometteuses sur des singes et des cellules T dans le laboratoire, les scientifiques qui mettent au point des PIT espèrent recruter des personnes séropositives pour déterminer l'effet d'une perfusion de PIT. Même si aucun signe de méfaits n'a été constaté chez les singes traités par PIT, les scientifiques n'en connaissent pas l'innocuité chez l'humain et ignorent son potentiel de causer des effets indésirables ou peut-être même le cancer. (Rappelons toutefois que les expériences de laboratoire sur des cellules et des singes n'ont révélé aucun indice de potentiel cancérogène des PIT). Ainsi, pour la première perfusion de PIT chez des humains, l'équipe de recherche souhaite recruter des personnes séropositives vivant avec un diagnostic de cancer terminal. Après le décès de ces personnes des suites du cancer, l'équipe espère effectuer des autopsies pour évaluer l'impact des PIT sur leurs organes et système immunitaire.

À l'avenir, si les PIT se révèlent sécuritaires, il est possible que certaines personnes traitées par PIT puissent en transmettre à d'autres personnes par

la même voie qu'emprunte le plus souvent le VIH pour se propager, soit des relations sexuelles sans condom. Cette possibilité doit toutefois être éclairée davantage. Le professeur Leor Weinberg, scientifique ayant découvert le potentiel des PIT, a laissé entendre que la transmission de celles-ci d'une personne à une autre pourrait être perçue comme un bienfait pour la santé publique parce que cela empêcherait la propagation du VIH. Cette question doit toutefois être examinée par des éthicien·ne·s. De plus amples données sur l'innocuité à long terme des PIT sont également nécessaires.

À retenir

Les PIT en sont à leurs premiers balbutiements. Il reste beaucoup de recherche à faire, et plusieurs années s'écouleront avant que des études d'envergure puissent commencer auprès de personnes en bonne santé.

RÉFÉRENCES :

Pitchai FNN, Tanner EJ, Khetan N *et al.* Engineered deletions of HIV replicate conditionally to reduce disease in nonhuman primates. *Science*. 2024 Aug 9;385(6709):eadn5866.

Cohen J. Fire-against-fire HIV therapy passes key test in monkeys. *Science*. 2024 Aug 9;385(6709):586-587.

C. Guérison d'une deuxième personne à Berlin

En juin 2009, des médecins ont publié des détails concernant une personne qui serait connue ultérieurement comme le premier patient guéri du VIH. Sa guérison fut obtenue grâce à une greffe de cellules souches dotées d'une mutation rare, ainsi qu'à un mélange complexe et parfois toxique de chimiothérapie, de radiothérapie et d'autres interventions. Il est probable que ce patient a guéri parce qu'un corécepteur utilisé par la plupart des souches du VIH pour infecter les cellules était absent chez son donneur ou sa donneuse de cellules souches. Il s'agit du corécepteur CCR5. Les donneurs et donneuses de ce genre portent une mutation très rare qui leur permet de vivre sans cellules dotées de ce corécepteur. Les scientifiques appellent cette mutation rare le delta-32, et elle se trouve chez environ 1 % des personnes d'ascendance nord-européenne. On trouve plus couramment des personnes porteuses d'une seule copie d'un gène

exprimant la mutation delta-32, soit chez 10 % de la population européenne. Certaines régions du monde comme l'Afrique du Sud et le Chili comptent une petite population possédant ce gène à cause de l'immigration. (Pour en savoir plus sur les corécepteurs utilisés par le VIH, consultez la section ci-dessus intitulée « Diverses pistes de recherche visant la guérison du VIH »).

Au cours des dernières années, on a fait état de la guérison du VIH chez cinq personnes sur sept qui ont reçu une greffe de cellules souches d'un donneur ou d'une donneuse présentant des gènes munis de deux copies de la mutation delta-32. (Notons que ces personnes ont également suivi une radiothérapie et une chimiothérapie intensives.) Dans la longue histoire des tentatives de guérison du VIH, les greffes de cellules souches n'ayant pas les deux copies de la mutation delta-32 n'ont pas marché.

Il importe de souligner que les tentatives de guérison sont difficiles et dangereuses parce qu'elles nécessitent la destruction de la moelle osseuse, soit la source des cellules destinées à composer le système immunitaire. Il est également essentiel que la personne qui donne les cellules souches ressemble à la personne qui les reçoit sur le plan génétique. Cette ressemblance génétique est nécessaire pour réduire le risque que les cellules transplantées soient détruites par le système immunitaire du receveur ou de la receveuse de la greffe. D'ordinaire, pour guérir le VIH, les médecins ne tentent des greffes de cellules souches que chez des personnes séropositives atteintes d'un cancer potentiellement mortel (la greffe de cellules souches étant également susceptible de guérir le cancer, tel un cas de leucémie ou de lymphome).

Les personnes choisies pour recevoir une greffe de cellules souches doivent d'abord subir la destruction de leur moelle osseuse par radiothérapie ou chimiothérapie. La perte du système immunitaire qui s'ensuit les met à risque de contracter de graves infections. On peut ensuite procéder à la greffe de cellules souches. Notons cependant que le nouveau système immunitaire met du temps à se créer. Pour empêcher que les cellules résiduelles de l'ancien système immunitaire s'attaquent aux cellules souches transplantées, on doit supprimer temporairement le système immunitaire du patient ou de la patiente. Un traitement contre le VIH (traitement antirétroviral ou TAR) est utilisé durant ces interventions pour minimiser

le risque que le virus infecte le nouveau système immunitaire. Plusieurs années après la greffe, lorsque les médecins ne peuvent plus déceler de VIH dans le sang et les échantillons de biopsies, le TAR est suspendu pour voir si le VIH devient détectable.

Comme nous l'avons mentionné, quelques personnes ont guéri du VIH à la suite de greffes de cellules souches provenant de donneur.se.s portant des gènes munis de deux copies de la mutation delta-32.

L'année dernière, un rapport issu de Genève a fait état d'un cas qualifié de « rémission » par des scientifiques chez un patient séropositif. À la suite de la greffe et des interventions connexes, les médecins ont été incapables de détecter le VIH après la suspension du TAR. Le cas du patient de Genève est intéressant parce qu'il a reçu une greffe de cellules souches d'une personne qui n'avait pas la mutation delta-32. Cette mutation rend le système immunitaire largement résistant à l'infection par le VIH. Notons que le nouveau système immunitaire du patient de Genève n'a pas la mutation delta-32 et est encore sujet à l'infection par le VIH, mais l'équipe de recherche n'a pas trouvé de virus dans ses échantillons de sang et de tissus.

Selon l'hypothèse avancée par l'équipe de recherche, il est probable que la réaction entre les éléments résiduels de l'ancien système immunitaire du patient et les cellules souches greffées — réaction appelée maladie du greffon contre l'hôte — a aidé à détruire des cellules infectées par le VIH.

Berlin

Des médecins de Berlin ont récemment fait état du cas d'un patient qui avait reçu son diagnostic de VIH en 2009. L'homme en question a commencé en 2015 un TAR associant le raltégravir, l'abacavir et le 3TC, et sa charge virale est tombée sous la barre des 50 copies/ml. En avril de cette même année, le patient s'est fait diagnostiquer une forme de leucémie qui se serait avérée mortelle sans traitement. Une analyse d'échantillons de sang a révélé que le VIH de cet homme ciblait des corécepteurs CCR5 dans une proportion de 99,7 %. Cela a amené ses médecins à croire qu'il serait bénéfique de pratiquer une greffe de cellules souches provenant d'un donneur ou d'une donneuse n'ayant pas de récepteurs CCR5 (c'est-à-dire une personne dotée de la mutation delta-32).

Les médecins ont cherché un donneur ou une donneuse dont le profil génétique ressemblerait à celui du patient et dont les cellules auraient les deux gènes dotés de la mutation delta-32, mais leur recherche n'a pas été concluante. Ils ont toutefois repéré quelqu'un dont les gènes avaient une seule copie de la mutation delta-32. (Notons que les greffes de cellules souches qui avaient réussi précédemment à guérir le VIH avaient utilisé des cellules dotées de deux copies du gène muté).

À la suite de la greffe, le patient a présenté des complications qualifiées de légères par les médecins. Les cellules souches transplantées ont commencé à repeupler son système immunitaire dans les 28 jours suivant la greffe. Comme il se produit d'ordinaire à la suite d'une greffe de cellules souches, la leucémie du patient a guéri.

À mesure que le temps passait, comme les médecins ne pouvaient déceler de VIH dans le sang du patient, il a cessé de prendre son TAR en septembre 2018. Les médecins n'ont pu constater subséquemment de VIH dans les échantillons de sang et les biopsies de ganglions lymphatiques. De plus, les cellules T du patient ne pouvaient reconnaître le VIH lors d'expériences de laboratoire où elles y étaient exposées. Cela laisse croire que les cellules T du patient n'étaient pas entrées en contact avec le virus depuis la greffe de cellules souches.

Il s'est écoulé six ans depuis que ce patient a arrêté de prendre son TAR. Comme les médecins n'ont toujours pas décelé de VIH dans son corps, ils estiment qu'il est possible que cet homme ait guéri du VIH.

À retenir

Les scientifiques ne peuvent expliquer avec certitude pourquoi cet homme a guéri parce que les cellules souches qu'on lui a greffées n'avaient pas les deux copies de la mutation delta-32 dans leurs gènes. Il reste que la recherche réalisée auprès de ce patient et sur ses échantillons de sang est prometteuse et pourrait fournir des indices susceptibles d'aboutir à la mise au point de nouveaux traitements et interventions plus simples et plus sûrs pour guérir le VIH.

RÉFÉRENCES :

Gaebler C, Kor S, Allers K *et al.* The next Berlin patient: sustained HIV remission surpassing five years without antiretroviral therapy after heterozygous CCR5 WT/Δ32 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *25e Conférence internationale sur le sida*, Munich, Allemagne, 22 au 26 juillet 2024. Résumé SSO4O2LB.

Jasinska AJ, Pandrea I, Apetrei C. CCR5 as a coreceptor for human immunodeficiency virus and simian immunodeficiency viruses: A prototypic love-hate affair. *Frontiers in Immunology*. 2022 Jan 27; 13:835994.

Hütter G, Bodor J, Ledger S *et al.* CCR5 targeted cell therapy for HIV and prevention of viral escape. *Viruses*. 2015 Jul 27; 7(8):4186-203.

Huyveneers LEP, Bruns A, Stam A. Vulnerability to reservoir reseeding due to high immune activation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in individuals with HIV-1. *Science Translational Medicine*. 2020 May 6; 12(542):eaay9355.

Claireaux M, Robinot R, Kervevan J *et al.* Low CCR5 expression protects HIV-specific CD4+ T cells of elite controllers from viral entry. *Nature Communications*. 2022 Jan 26;13(1):521.

III COMORBIDITÉS

A. Fragilité chez les Autochtones vivant avec le VIH

À mesure que les personnes séropositives vivent plus longtemps grâce aux traitements contre le VIH (traitements antirétroviraux ou TAR), elles courent le risque d'éprouver des complications liées au vieillissement. Selon les estimations, au moins 50 % des personnes séropositives vivant au Canada auraient plus de 50 ans, d'où l'importance de la recherche sur le vieillissement chez cette population. Entre autres complications liées à l'âge, les personnes séropositives sont sujettes à l'accumulation de comorbidités, ce qui peut augmenter leur risque de fragilité.

L'Ontario HIV Treatment Network (OHTN) recueille des données de nombreuses cliniques VIH ontariennes et les analyse périodiquement. Son analyse la plus récente a porté sur 6 582 personnes, dont 330 (5 %) Autochtones.

Aux fins de son analyse, l'équipe de recherche a avancé les définitions suivantes :

- Si une comorbidité ou davantage était présente, la personne en question était classée comme préfragile;
- Si trois ou quatre comorbidités étaient présentes, la personne était classée comme fragile.

Résultats

Dans l'ensemble, la fragilité et la préfragilité étaient plus courantes chez les personnes autochtones, comme suit :

Préfragilité

- Autochtones : 50 %
- non-Autochtones : 41 %

Fragilité

- Autochtones : 9 %
- non-Autochtones : 6 %

L'équipe de recherche a également constaté que, en moyenne, les Autochtones devenaient préfragiles quatre ans plus tôt que les non-Autochtones, et la fragilité se produisait cinq ans plus tôt chez les Autochtones.

Dans l'étude menée par l'OHTN, le nombre de femmes était disproportionné, et celles-ci étaient plus susceptibles de devenir fragiles que les hommes.

L'équipe de recherche a constaté que les antécédents d'usage de drogues injectables étaient trois fois plus courants chez les Autochtones (45 %) que chez les non-Autochtones (16 %). De plus, les Autochtones qui s'injectaient des drogues étaient plus susceptibles d'être fragiles (13 %) que les non-Autochtones qui s'injectaient des drogues (7 %).

Antécédents de sida

Les Autochtones étaient plus susceptibles que les non-Autochtones d'avoir eu le sida à un moment donné dans le passé (64 % contre 56 %). Les Autochtones qui avaient eu le sida étaient plus susceptibles d'être préfragiles ou fragiles que les non-Autochtones qui avaient eu le sida.

Causes et facteurs sous-jacents

Une analyse statistique a révélé que l'usage de drogues injectables augmentait de deux fois le risque de fragilité. Cependant, le fait d'être Autochtone augmentait le risque de fragilité indépendamment de l'usage de drogues.

Selon l'équipe de l'OHTN, l'héritage du colonialisme et le racisme qui sévit encore au Canada à l'endroit des Autochtones ont très probablement contribué à augmenter le taux de fragilité chez cette population, et ce, dès un âge plus jeune que chez les non-Autochtones.

L'équipe de recherche souhaite que les modèles de soins évoluent de sorte à répondre aux besoins des Autochtones vivant avec le VIH afin qu'ils « satisfassent leurs besoins dès un âge plus jeune et de manières qui tiennent compte de leur réalité culturelle et qui fonctionnent pour eux et elles ».

Notons que cette équipe de recherche doit faire d'autres analyses pour éclairer l'incidence d'autres facteurs sur le risque de fragilité, notamment le tabagisme parce que de nombreuses personnes évaluées dans le cadre de cette étude semblaient fumer ou avoir fumé dans le passé.

RÉFÉRENCE :

Bauer N, O'Brien KO, Light L *et al.* Time is of the essence: clinical frailty among a cohort of Indigenous peoples aging with HIV in Ontario, Canada. *25e Conférence internationale sur le sida*, Munich, Allemagne, 22 au 26 juillet 2024. Résumé OAB3602.

B. Peut-on atténuer les problèmes de sommeil en changeant d'inhibiteur de l'intégrase?

Les inhibiteurs de l'intégrase sont une pierre angulaire des traitements contre le VIH (traitements antirétroviraux ou TAR) à l'époque actuelle. Les membres de cette classe qui sont utilisés de nos jours incluent les suivants :

- bictégravir (ingrédient de Biktarvy)
- dolutégravir (ingrédient de Dovato, Juluca et Triumeq)
- raltégravir

La plupart des personnes tolèrent bien les inhibiteurs de l'intégrase. Il n'empêche qu'une

faible minorité de personnes éprouvent des problèmes de santé sous l'effet de cette classe de médicaments.

Une équipe de recherche du Royaume-Uni a effectué des IRM cérébrales (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) pour se faire une idée de l'oxygénation ayant lieu dans différentes parties du cerveau et pour déterminer comment celles-ci communiquaient entre elles.

Aux fins de son étude, l'équipe de recherche a visé le recrutement d'au moins 40 personnes dont la charge virale était indétectable sous l'effet d'un traitement incluant le dolutégravir. À l'aide de questionnaires validés, l'équipe a évalué les comportements de sommeil, la qualité de vie, les envies de manger, l'insomnie, la fatigue et la qualité du sommeil. Les participant-e-s ont passé un examen par IRM au début de l'étude et à nouveau 120 jours plus tard. Enfin, l'équipe de recherche a prélevé des échantillons de sang pour analyser des protéines associées à l'inflammation, dont l'IL-6 (interleukine-6) et la néoptérine.

Pendant la pandémie de COVID-19, l'équipe de recherche a réussi à recruter 19 participants seulement, soit tous des hommes insomniaques suivant un traitement à base de dolutégravir. L'équipe a réparti ceux-ci dans les deux groupes suivants :

- 7 participants ont été choisis pour passer à un traitement à base de bictégravir (il s'agissait de prendre Biktarvy, un seul comprimé associant le bictégravir, le TAF et le FTC);
- 12 participants devaient continuer à prendre leur traitement à base de dolutégravir.

Voici un bref profil des hommes lors de leur admission à l'étude :

- âge : 55 ans
- temps écoulé depuis le diagnostic de VIH : 11 ans
- compte de CD4+ : 600 cellules/mm³
- durée du TAR avant l'étude : 41 mois
- schémas thérapeutiques utilisés couramment avant l'étude : Triumeq (dolutégravir + abacavir + 3TC); dolutégravir + Truvada; dolutégravir + 3TC (Dovato)

Tous les participants éprouvaient de graves problèmes d'insomnie.

Résultats

L'équipe de recherche a constaté que les personnes qui étaient passées au bictégravir rapportaient une meilleure qualité de sommeil. Les IRM de ces personnes ont confirmé que leur activité cérébrale ressemblait à celle de personnes bénéficiant d'un sommeil reposant.

Le changement de traitement n'a eu aucune incidence sur les protéines sanguines associées à l'inflammation.

À retenir

Cette étude fut de faible envergure, et ses résultats ne sont pas définitifs. Une étude de bien plus grande envergure sera nécessaire pour confirmer ses résultats. L'étude comptait également plusieurs défauts, notamment l'absence d'un groupe témoin (personnes recevant un placebo) et de femmes.

Il importe aussi de signaler un facteur qui aurait pu fausser par inadvertance les résultats de cette étude. Notons à ce propos que plusieurs participants (12) suivaient un traitement incluant l'abacavir. Mis au point au début des années 1990, ce dernier a été conçu pour pénétrer dans le cerveau afin de s'attaquer au VIH s'y trouvant. À cette époque-là, soit avant l'arrivée des traitements efficaces contre le VIH, de nombreuses personnes éprouvaient des complications touchant le cerveau, telles que lésions cérébrales causées par le VIH et une diminution de la mémoire et de la fonction cognitive. De plus, des rapports portent malheureusement à croire que certaines personnes éprouvent des problèmes de sommeil sous l'effet de l'abacavir. Les études futures sur l'insomnie devront en tenir compte.

RÉFÉRENCE :

Henderson M, Alford K, Doyle N *et al.* A pilot study assessing changes in cerebral function parameters in persons with insomnia switching integrase inhibitors. *25e Conférence internationale sur le sida*, Munich, Allemagne, 22 au 26 juillet 2024. Résumé OAB3605.

IV AGENTS ANTI-VIH

A. Bictégravir + lénacapavir : un duo en émergence

Le bictégravir est un inhibiteur de l'intégrase et un ingrédient de Biktarvy, un comprimé contenant également l'association TAF + FTC. Biktarvy, qui se prend une fois par jour, est généralement bien toléré et très efficace contre le VIH.

Le lénacapavir entrave l'activité d'une protéine du VIH appelée capsid, d'où sa désignation comme inhibiteur de la capsid. À l'heure actuelle, le lénacapavir est réservé aux personnes dont le VIH a acquis une résistance à de nombreux médicaments. Il est également à l'étude pour la prévention du VIH.

Gilead Sciences, fabricant de ces deux médicaments, met actuellement à l'essai une association de bictégravir et de lénacapavir, les deux pris une seule fois par jour. L'objectif consiste à offrir un traitement simplifié à des personnes vivant avec le VIH.

Aux fins d'un essai clinique, une équipe de recherche a inscrit des participant-e-s suivant un traitement complexe contre le VIH (traitement antirétroviral ou TAR) qu'elle a réparti-e-s au hasard pour recevoir une des deux associations de médicaments suivantes :

- bictégravir 75 mg + lénacapavir 25 mg : 51 personnes
- bictégravir 75 mg + lénacapavir 50 mg : 52 personnes

Les 25 autres participant-e-s ont continué de suivre leur TAR complexe en cours.

Toutes les associations de médicaments se prenaient une fois par jour sous forme de comprimé.

Détails de l'étude

Voici le profil moyen des participant-e-s au début de l'étude :

- âge : 60 ans
- 24 % étaient de sexe féminin à la naissance et 76 % étaient de sexe masculin

- principaux groupes ethnoraciaux : Blanc·he·s – 65 %; Noir·e·s – 31 %; Asiatiques – 4 %
- compte de CD4+ : 610 cellules/mm³
- durée du TAR : 27 ans
- présence de VIH présentant un degré de résistance aux traitements antérieurs – 81 %

Avant l'étude, tou·te·s les participant·e·s suivaient un TAR complexe, comme suit :

- 41 % suivaient un traitement nécessitant deux prises de comprimés par jour;
- 27 % prenaient un minimum de cinq comprimés de médicaments contre le VIH chaque jour.

Voici des exemples de traitements complexes utilisés par les participant·e·s :

- darunavir + cobicistat + dolutégravir + TAF + FTC
- darunavir + cobicistat + dolutégravir + étravirine ou rilpivirine

Résultats

Au bout d'un an, les participant·e·s avaient une charge virale inhibée dans les proportions suivantes :

- bictégravir 75 mg + lénacavir 25 mg : 92 %
- bictégravir 75 mg + lénacavir 50 mg : 90 %
- TAR complexe : 100 %

Les comptes de CD4+ ont augmenté de manière modeste au cours de l'étude et étaient semblables dans les trois groupes.

Chez deux personnes recevant l'association bictégravir + lénacavir 25 mg, on a constaté temporairement une charge virale détectable, mais celle-ci a été inhibée à nouveau sous l'effet de ce traitement.

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont provoqué la discontinuation prématurée de l'étude :

- bictégravir + lénacavir 25 mg : nausées légères mais persistantes
- bictégravir + lénacavir 50 mg : nausées graves attribuables à une maladie préexistante

Une personne recevant la dose de 50 mg du lénacavir est décédée d'une maladie cardiovasculaire, mais celle-ci n'avait rien à voir avec les médicaments à l'étude.

Comme elle survenait dans les proportions suivantes, la diarrhée semble avoir été l'effet indésirable le plus courant :

- bictégravir + lénacavir 25 mg : 10 % des participant·e·s
- bictégravir + lénacavir 50 mg : 4 % des participant·e·s
- TAR complexe : 4 % des participant·e·s

La plupart des cas de diarrhée étaient légers ou modérés.

On n'a pas fait de lien entre la dose plus élevée de lénacavir et une augmentation des effets secondaires.

Un comprimé contenant 75 mg de bictégravir et 50 mg de lénacavir a été mis au point et fera l'objet d'essais cliniques de plus grande envergure à l'avenir. Si ceux-ci donnent de bons résultats, un comprimé contenant ces deux médicaments sera peut-être approuvé dans plusieurs années.

RÉFÉRENCE :

Mounzer K, Slim J, Ramgopal M *et al.* Efficacy and safety of bictégravir plus lénacavir: 48-week outcomes in virologically suppressed people with HIV-1 on complex antiretroviral regimens at baseline. *25e Conférence internationale sur le sida*, Munich, Allemagne, 22 au 26 juillet 2024. Résumé OAB2602

B. Changements de poids sous l'effet de différents inhibiteurs de l'intégrase

Des équipes de recherche de 30 cliniques d'Espagne ont mené une étude nommée Paso Doble. Aux fins de cette étude, les équipes ont réparti au hasard des participant·e·s qui suivaient un traitement contre le VIH (traitement antirétroviral ou TAR) et qui avaient une charge virale inhibée en deux groupes pour recevoir un des traitements suivants :

- dolutégravir + 3TC (Dovato) : 277 personnes
- bictégravir + TAF + FTC (Biktarvy) : 276 personnes

Les schémas thérapeutiques utilisés avant l'étude incluait des médicaments comme l'éfavirenz (85 %) et le ténofovir DF. Personne n'avait suivi auparavant de traitement contenant le bictégravir ou le dolutégravir, et personne n'avait la co-infection par le virus de l'hépatite B.

Les équipes de recherche ont évalué les changements de poids et comptent analyser à l'avenir les changements éventuels dans les cellules adipeuses à l'aide de biopsies et d'exams de balayage permettant de déceler des signes d'accumulation de graisse dans le foie, de problèmes métaboliques et de vieillissement prématuré.

Au début de l'étude, les participant-e-s avaient le profil moyen suivant :

- âge : 50 ans
- 27 % étaient de sexe féminin à la naissance, et 73 % étaient de sexe masculin
- durée du TAR : 12 ans
- temps écoulé depuis l'inhibition de la charge virale à moins de 50 copies/ml : 100 mois
- compte de CD4+ : 700 cellules/mm³ (9 % des participant-e-s avaient moins de 300 CD4+ cellules/mm³)
- surpoids ou obésité : 50 %

Résultats

Les essais cliniques antérieurs de cette association de médicaments s'étaient concentrés sur l'efficacité. Lors des études en question, l'efficacité de Dovato s'est révélée semblable à celle de Biktarvy (en statistique, le terme employé pour décrire un tel résultat est *efficacité non inférieure*).

Les résultats obtenus dans l'étude espagnole faisaient écho à ceux des études mentionnées ci-dessus. À la semaine 48, la charge virale était inhibée (moins de 50 copies/ml) chez les participant-e-s dans les proportions suivantes :

- Dovato : 93 %
- Biktarvy : 90 %

Hausse ponctuelles de la charge virale

Parfois, après l'atteinte de l'inhibition du VIH, la charge virale augmente temporairement et atteint un niveau peu élevé mais détectable. Les causes de ces augmentations incluent des infections (rhume,

grippe, infections transmissibles sexuellement), des vaccinations ou encore des allergies saisonnières. De façon générale, la charge virale redevient indétectable après quelque temps. On appelle couramment une telle augmentation temporaire de la charge virale un *blip*.

Les participant-e-s ont connu des *blips* (défini comme une charge virale entre 50 et 199 copies/ml) dans les proportions suivantes :

- Dovato : 6 %
- Biktarvy : 9 %

Cette différence n'est pas significative du point de vue statistique.

Une seule personne a subi un échec virologique, soit une charge virale se maintenant au-dessus de 200 copies/ml de façon persistante. Cette personne recevait Biktarvy.

Aucun changement significatif n'a été constaté dans les comptes de cellules CD4+.

Effets indésirables

Des effets indésirables ont été signalés, mais ils étaient généralement légers ou modérés et temporaires.

Douleurs musculaires/osseuses

- Dovato : 20 %
- Biktarvy : 19 %

Problèmes gastro-intestinaux

- Dovato : 14 %
- Biktarvy : 9 %

Problèmes neuropsychiatriques

- Dovato : 10 %
- Biktarvy : 13 %

Les équipes ont signalé les abandons prématurés suivants :

- Dovato : 1 personne éprouvant un malaise général, ainsi que douleurs musculaires/osseuses
- Biktarvy : 2 personnes éprouvant des problèmes de sommeil

Poids

Dans l'ensemble, les participant-e-s ont pris du poids, comme suit :

- Dovato : gain de 1 kg
- Biktarvy : gain de 2 kg

Il importe de signaler que le TAR n'exerce pas les mêmes effets chez tout le monde; il arrive que certaines personnes prennent du poids alors que d'autres en perdent, et d'autres encore maintiennent un poids stable.

Les participant-e-s ont pris 5 % de leur poids initial avant la 48^e semaine dans les proportions suivantes :

- Dovato : 20 %
- Biktarvy : 30 %

Selon les équipes de recherche, une augmentation de 5 % ou plus du poids d'avant l'étude était plus probable chez les personnes qui avaient utilisé auparavant l'abacavir ou le ténofovir DF et qui sont passées à Biktarvy. Un tel effet n'a pas été observé chez les personnes traitées antérieurement par abacavir ou ténofovir DF qui ont reçu subséquemment l'association dolutégravir + 3TC.

Les équipes de recherche n'ont pas constaté de changements dans les proportions de personnes en surpoids ou obèses dans le groupe recevant l'association dolutégravir + 3TC; ces proportions ont toutefois augmenté chez les personnes recevant Biktarvy.

À retenir

Les deux schémas thérapeutiques évalués dans cette étude sont très efficaces et se tolèrent bien au fil du temps. Dans l'ensemble, les prises pondérales observées sous l'effet de Biktarvy ont été modestes (2 kg) et étaient associées à l'usage antérieur d'autres médicaments (abacavir ou ténofovir DF). En moyenne, les personnes recevant l'association dolutégravir + 3TC ont pris un kilogramme.

Après analyse des TAR déjà utilisés, les équipes de recherche n'ont pas constaté de lien entre l'usage antérieur d'éfavirenz et un risque accru de prise de poids après le passage à Biktarvy.

Des analyses additionnelles sont nécessaires pour évaluer les accumulations de graisse abdominale, et tout particulièrement autour du foie. Les équipes espagnoles ont interrogé les participant-e-s au sujet de leur alimentation et de leur activité physique, mais n'ont pas encore analysé les données recueillies.

RÉFÉRENCE :

Ryan P, Blanco JL, Masia M *et al.* Non-inferior efficacy and less weight gain when switching to DTG/3TC than when switching to BIC/FTC/TAF in virologically suppressed people with HIV (PWH): the PASO-DOBLE (GeSIDA 11720) randomized clinical trial. *25e Conférence internationale sur le sida*, Munich, Allemagne, 22 au 26 juillet 2024. Résumé OAB3606LB

C. Étude de faible envergure sur l'association dolutégravir + 3TC chez des personnes lourdement traitées

L'association dolutégravir + 3TC (vendu sous le nom de Dovato) est une option de plus en plus utilisée pour le traitement du VIH. Comme ce traitement associe deux médicaments (au lieu de trois, qui est la norme historique depuis 1996), les médecins utilisent cette association avec prudence. De façon générale, on n'y a pas recours pour traiter les personnes dont le VIH a acquis une résistance au 3TC ou à d'autres médicaments. Notons que la résistance au 3TC est relativement courante.

Dans le laboratoire du regretté scientifique Mark Wainberg de l'Université McGill, une équipe a constaté que les VIH qui acquéraient une résistance au 3TC ne se répliquaient pas aussi rapidement que les virus non résistants.

Lors d'une étude appelée Solar-3D, une équipe de recherche américaine travaillant indépendamment de toute compagnie pharmaceutique a recruté des participant-e-s consécutif-ve-s entre 2019 et 2020 pour un essai clinique. La durée initialement prévue de cette étude, soit 96 semaines, a été prolongée jusqu'à 144 semaines. Tous les comptes de CD4 étaient acceptés. Les participant-e-s devaient répondre à au moins un des critères suivants :

- sous TAR mais sans jamais avoir atteint une charge virale indétectable (moins de 50 copies/ml)

- après atteinte initiale d'une charge virale indétectable, augmentation subséquente de celle-ci à plus de 200 copies/ml
- résistance documentée du VIH à un ou plusieurs médicaments

Les participant-e-s avaient le profil moyen suivant au début de l'étude :

- âge : 58 ans
- temps écoulé depuis le diagnostic de VIH : 25 ans
- durée du TAR : 22 ans
- nombre de schémas thérapeutiques antérieurs : 7
- temps écoulé depuis l'inhibition du VIH : 13 ans
- compte de CD4+ le plus faible depuis toujours : 190 cellules/mm³

Il existe une mutation portant le nom de code M184V/I qui est associée à la résistance du VIH au 3TC. Au moment de leur admission à l'étude, cette mutation était décelable dans le réservoir de VIH chez 37 % des participant-e-s. L'équipe de recherche a qualifié ce phénomène de « M184V/I historique ».

Environ la moitié des participant-e-s prenaient Triumeq (dolutégravir + 3TC + abacavir) avant de s'inscrire à l'étude. Un grand nombre des autres participant-e-s suivaient un traitement complexe.

Environ la moitié des participant-e-s ne présentaient aucune résistance historique au 3TC.

Résultats

À la semaine 144, 94 % des participant-e-s avaient une charge virale indétectable, soit moins de 50 copies/ml, comme suit :

- 37 des 39 personnes porteuses d'une mutation M184V/I historique
- 36 des 39 personnes sans cette mutation

Il n'y a pas de différence statistique entre ces résultats.

Lorsque l'équipe de recherche a analysé des échantillons de sang en utilisant un test plus sensible (seuil de détection de 20 copies/ml), elle

a constaté que les proportions de personnes ayant une charge virale indétectable étaient les suivantes :

- personnes porteuses de la mutation M184V/I : 68 %
- personnes sans la mutation M184V/I : 64 %

Parmi les personnes porteuses de la mutation M184V/I, huit sont décédées de complications n'ayant rien à voir avec les médicaments à l'étude, soit les suivantes :

- détérioration du muscle cardiaque chez une personne âgée de 69 ans
- arrêt cardiorespiratoire chez une personne âgée de 52 ans
- AVC chez une personne âgée de 72 ans
- cancer anal chez une personne âgée de 59 ans
- insuffisance cardiaque congestive chez une personne âgée de 74 ans
- surdose de méthamphétamine chez une personne âgée de 48 ans
- insuffisance rénale chronique chez une personne âgée de 73 ans
- fréquence cardiaque anormale et insuffisance cardiaque congestive chez une personne âgée de 62 ans

Deux décès ont eu lieu parmi les personnes n'ayant pas la mutation M184V/I, soit un suicide et un suicide soupçonné.

D'autres personnes sans la mutation M184V/I ont quitté l'étude et changé leur traitement pour l'association injectable cabotégravir + rilpivirine (Cabenuva).

L'équipe de recherche a trouvé que la plupart des effets indésirables étaient légers ou modérés. Elle a constaté de faibles taux de dépression (trois personnes), de maux de tête (deux personnes) et de problèmes de sommeil (deux personnes).

Une personne a abandonné prématurément l'étude à cause de vertiges.

À retenir

Notons que cette étude n'était pas un essai clinique randomisé et, comme elle était de relativement faible envergure, ses résultats ne peuvent s'appliquer à la personne séropositive moyenne. Elle a toutefois révélé que la présence de la mutation M184V/I n'était

pas nécessairement un obstacle à l'usage ultérieur d'un traitement efficace associant le dolutégravir et le 3TC. Même si ces résultats sont prometteurs, ils doivent être explorés en profondeur dans un essai clinique randomisé de grande envergure.

RÉFÉRENCE :

Blick G, Cerreta-Dial E, Mancini G *et al.* No confirmed virological failures (CVF) for 144 weeks when switching 2-/3-/4-drug ART to DTG/3TC in heavily treatment-experienced PLWHA with prior M184V/I and virological failures (VF) in the prospective SOLAR-3D study. *25e Conférence internationale sur le sida*, Munich, Allemagne, 22 au 26 juillet 2024. Résumé SS0403LB.

D. Études sur le TAR intermittent

Lorsque les traitements puissants contre le VIH (traitements antirétroviraux ou TAR) ont vu le jour en 1996, ils ont commencé à sauver des vies et à prévenir le sida. Ce fut la première fois que les traitements d'association se révélaient capables de faire cela de manière soutenue. Il reste que l'enthousiasme suscité par les premiers traitements se voyait tempérer par leur complexité. À l'époque, la plupart des schémas thérapeutiques nécessitaient deux ou même trois prises de comprimés par jour. Dans certains cas, il fallait respecter des consignes strictes concernant la consommation de nourriture et d'eau, et certaines personnes devaient prendre une poignée de comprimés plusieurs fois par jour. De plus, les schémas thérapeutiques de la première heure pouvaient provoquer des effets secondaires très troublants, dont des altérations de l'apparence et de la forme corporelle des personnes traitées. Tous ces facteurs rendaient l'observance thérapeutique difficile.

Études françaises

Depuis au moins une décennie, des médecins en France mènent des études sur le TAR intermittent. Pour les patient-e-s, il s'agit d'ordinaire de prendre le traitement pendant quatre ou cinq jours consécutifs puis de prendre deux ou trois jours de congé. En 2022, une équipe a publié les résultats obtenus après une année de TAR intermittent, comparativement à une année de traitement continu. Dans cette étude nommée Quatuor, les participant-e-s, dont la charge virale était inhibée depuis plusieurs années grâce à un TAR quotidien,

ont été réparti-e-s au hasard pour suivre un des traitements suivants :

- TAR quotidien continu
- TAR intermittent : quatre jours de TAR suivis de trois jours sans TAR, suivis de quatre jours de TAR, et ainsi de suite

Une analyse de 636 participant-e-s (318 personnes par groupe) a révélé que la charge virale était inhibée dans les proportions suivantes :

- TAR quotidien continu : 97 %
- TAR intermittent : 96 %

Cette différence n'est pas significative. Elle indique en outre que le TAR intermittent n'était ni plus efficace ni moins efficace que le TAR quotidien continu sur le plan statistique. (Dans le langage technique, on parle dans un tel cas d'*efficacité non inférieure*.)

Des sondages ont révélé que les personnes suivant un TAR intermittent avaient une qualité de vie améliorée.

L'équipe de recherche a constaté un résultat rassurant, soit aucune augmentation de l'inflammation et aucun risque excessif de caillots sanguins (problèmes observés lors d'études antérieures sur le TAR intermittent). Notons que lors de ces études antérieures, les périodes sans TAR étaient de plus longue durée, soit quelques semaines ou mois.

Dix cas d'échec virologique sont survenus durant l'étude, comme suit :

- TAR quotidien continu : 4 personnes (1 %)
- TAR intermittent : 6 personnes (2 %)

Selon l'équipe de recherche, le VIH des personnes sous TAR intermittent qui ont subi un échec virologique était plus susceptible d'avoir acquis une résistance au traitement (trois personnes sur six contre une personne sur quatre dans le groupe recevant le TAR de façon continue).

Réservoirs

Même si une bonne observance thérapeutique aide à maintenir l'inhibition virale, une faible proportion de cellules immunitaires contiennent encore du VIH. Les scientifiques appellent ce

bassin de cellules infectées un « réservoir ». Des cellules infectées peuvent se loger dans les régions profondes des ganglions et tissus lymphatiques, de la rate, du cerveau et des testicules, entre autres.

L'équipe française a analysé des échantillons de sang et de sperme pour déterminer l'ampleur des bassins de cellules infectées. Dans l'ensemble, elle n'a pas trouvé de différence significative à cet égard entre les deux groupes. Ce résultat est rassurant et porte à croire que le réservoir de VIH n'a pas pris de l'ampleur chez les personnes recevant l'un ou l'autre des traitements à l'étude.

À noter

Au moment de mettre sous presse, les principales lignes directrices thérapeutiques des États-Unis et de l'European AIDS Clinical Society ne recommandent pas le genre de TAR intermittent utilisé dans cette étude française, Quatuor. Notons que ces lignes directrices guident les habitudes de prescription des médecins du Canada et d'autres pays à revenu élevé.

Malgré l'absence de recommandation dans les lignes directrices, le TAR intermittent a suscité l'enthousiasme de nombre de médecins en France (et celui de leurs patient-e-s).

Il importe de noter que les participant-e-s avaient le profil moyen suivant au moment de leur admission à l'étude :

- excellente observance du schéma thérapeutique précédent
- compte de CD4+ n'ayant jamais baissé de façon significative sous la barre des 300 cellules/mm³
- rapport CD4/CD8 d'au moins 1,0, ce qui indique une normalisation du système immunitaire
- compte de CD4+ actuel de près de 700 cellules/mm³
- VIH sensible à tous les médicaments du TAR en cours dans les échantillons de sang
- absence d'infection active ou chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC)
- cohorte composée majoritairement (85 %) d'hommes

En guise de conclusion générale, notons que les participant-e-s à l'étude Quatuor ne représentent

pas nécessairement la personne moyenne vivant avec le VIH, et le TAR intermittent pourrait ne pas convenir à de nombreuses personnes.

Au-delà de Quatuor

Les personnes inscrites à l'étude Quatuor en 2017 et 2018 recevaient des classes de médicaments contre le VIH qui ne sont plus utilisées couramment de nos jours, tels les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. De plus, les inhibiteurs de l'intégrase qu'elles prenaient sont utilisés moins souvent de nos jours, tel le raltégravir (Isentress) et l'elvitégravir (ingrédient de Genvoya et de Stribild).

De nos jours, les associations de médicaments suivantes sont fréquemment utilisées ou recommandées pour le traitement du VIH dans les lignes directrices thérapeutiques des États-Unis :

- bictégravir (ingrédient de Biktarvy, association de bictégravir + TAF + FTC)
- dolutégravir (ingrédient de Dovato, association de dolutégravir + 3TC)
- cabotégravir (ingrédient de Cabenuva, association de cabotégravir + rilpivirine administrée par injection tous les deux mois après une période d'induction)
- doravirine (Delstrigo, Pifeltro)

Ces médicaments sont généralement bien tolérés et très efficaces.

Pour les médecins qui s'inquiètent à l'idée que leurs patient-e-s prennent de nombreux médicaments contre le VIH, les traitements associant deux médicaments (voir ci-dessus) pourraient être une option. Pour ceux et celles dont les patient-e-s éprouvent des problèmes d'observance, un traitement comme Cabenuva, qui est injecté tous les deux mois après une période d'induction, pourrait s'avérer une bonne option. Notons que des études se poursuivent pour déterminer s'il est possible d'espacer davantage les injections de Cabenuva.

Des compagnies pharmaceutiques mettent au point d'autres traitements complets associant deux médicaments, ainsi que des associations à longue durée d'action nécessitant des prises peu fréquentes. Ainsi, le paysage des traitements oraux quotidiens, seule option lors des débuts du TAR intermittent, a évolué. Et d'autres options verront le jour à l'avenir.

Cette équipe de recherche française mérite d'être louée pour avoir étudié et mis à l'épreuve des schémas thérapeutiques plus simples pour les patient-e-s. On peut s'attendre à connaître les résultats d'essais cliniques du TAR intermittent à l'avenir. Espérons que des études de longue durée seront menées auprès de centaines de participant-e-s afin que les médecins puissent comprendre le potentiel à long terme de ce genre de traitement.

Biktarvy intermittent

Les études menées en France ont inspiré des médecins à Taïwan. Une étude pilote y a été menée auprès de 60 personnes qui ont reçu Biktarvy de façon intermittente ou quotidiennement pendant un an. Une analyse préliminaire de cet essai, dont le volet intermittent consistait en cinq jours de TAR suivis de deux jours sans TAR, a révélé que ces deux schémas posologiques avaient une efficacité semblable. Selon les médecins de Taïwan, leurs résultats pourront servir de fondement à la conception d'une étude de bien plus grande envergure et, espérons-le, de plus longue durée.

RÉFÉRENCES :

Landman R, de Truchis P, Assoumou L *et al.* A 4-days-on and 3-days-off maintenance treatment strategy for adults with HIV-1 (ANRS 170 QUATUOR): a randomised, open-label, multicentre, parallel, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2022 Feb;9(2):e79-e90.

Lambert-Niclot S, Abdi B, Bellet J *et al.* Four days/week antiretroviral maintenance strategy (ANRS 170 QUATUOR): substudies of reservoirs and ultrasensitive drug resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2023 Jun 1;78(6): 1510-1521.

Abe E, Landman R, Assoumou L *et al.* Plasma concentrations of antiretroviral drugs in a successful 4-days-a-week maintenance treatment strategy in HIV-1 patients (ANRS 170-Quatuor trial). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2024 Jun 3;79(6):1380-1384.

Sun HY, Lin YT, Liu WC *et al.* Five-day-on-two-day-off (FOTO) vs daily BIC/FTC/TAF: a proof-of-concept randomized clinical trial. *25e Conférence internationale sur le sida*, Munich, Allemagne, 22 au 26 juillet 2024. Résumé WEPEB107.

E. Nouveau signe préoccupant concernant l'abacavir et le risque de maladies cardiovasculaires

En 2008, des scientifiques ont rapporté que l'usage d'abacavir (Ziagen, ingrédient de Kivexa, de Trizivir et de Triumeq) était associé à un

risque accru d'évènements cardiovasculaires (crise cardiaque, etc.). Notons cependant que les rapports en question étaient fondés sur des études par observation, lesquelles ne pouvaient donner de résultats définitifs. Notons aussi que des essais cliniques randomisés menés par la Food and Drug Administration (FDA) américaine n'ont pas trouvé de lien entre l'abacavir et de tels évènements. Il n'empêche que la possibilité que l'abacavir augmente le risque d'évènements cardiovasculaire a fait en sorte que les lignes directrices sur le traitement du VIH recommandent d'ordinaire que ce médicament soit utilisé avec prudence ou pas du tout, surtout auprès de personnes courant des risques cardiovasculaires élevés. L'usage d'abacavir a baissé significativement au fil des années, sans doute en raison des préoccupations concernant ces risques.

Lors d'un grand essai clinique à répartition aléatoire nommé Reprise mené auprès de personnes séropositives, on a constaté que le médicament hypocholestérolémiant pitavastatine a réduit de 36 % le risque de crise cardiaque, d'AVC, de maladie artérielle périphérique et d'autres évènements cardiovasculaires importants, comparativement au placebo. Le recrutement pour l'étude Reprise a eu lieu entre 2015 et 2019. Lors de leur admission à l'étude, les participant-e-s avaient le profil moyen suivant :

- âge : 50 ans
- 69 % d'hommes, 31 % de femmes
- 95 % de personnes cisgenres, 2 % de personnes trans et 3 % de personnes dont le genre n'a pas été documenté par l'équipe de recherche
- compte de CD4+ : 621 cellules/mm³
- 88 % avaient une charge virale indétectable (grâce à un TAR)
- 36 % faisaient de l'hypertension

Résultats

L'équipe de recherche a constaté que 9 % des participant-e-s avaient utilisé l'abacavir dans le passé pour une période moyenne de trois ans, et 13 % d'entre eux et elles le prenaient au moment de leur inscription à l'étude Reprise.

Compte tenu de nombreux facteurs — risques cardiovasculaires classiques, sexe, ethnie, tabagisme, hypertension, usage de substances, compte de CD4+, santé rénale et glycémie —, l'équipe de recherche a constaté que le risque de crise cardiaque, d'AVC et

d'autres évènements cardiovasculaires majeurs était 50 % plus élevé chez les personnes qui utilisaient ou avaient utilisé l'abacavir dans le passé.

Ce résultat est important et renforce des données antérieures se rapportant aux risques cardiovasculaires associés à l'abacavir. C'est un résultat préoccupant parce que les participant·e·s à l'étude Reprive couraient ce que l'équipe de recherche a qualifié de « risques faibles à modérés » de maladies cardiovasculaires. Il est probable que les résultats de cette étude feront accélérer la mise au rancart de l'abacavir.

RÉFÉRENCES :

Fichtenbaum CJ, Malvestutto CD, Watanabe MG *et al.* Abacavir is associated with elevated risk for cardiovascular events in the REPRIEVE trial. *25e Conférence internationale sur le sida*, Munich, Allemagne, 22 au 26 juillet 2024. Résumé OAB3406LB.

Huck DM, Weber B, Parks S *et al.* Coronary microcirculatory dysfunction in people with HIV and its association with antiretroviral therapy. *Journal of the American Heart Association*. 2023 Nov 10;12(22):e029541.

Yan Q, Huang S, van der Heijden W *et al.* Abacavir use is associated with increased prothrombin conversion. *Frontiers in Immunology*. 2023 Apr 14; 14:1182942.

Guaraldi G, Milic J. Comparing implications of cardiovascular risk of abacavir and integrase inhibitors: why is the scientific community is confused and timid? *AIDS*. 2023 May 1; 37(6):1005-1008.

Khawaja AA, Taylor KA, Lovell AO *et al.* HIV antivirals affect endothelial activation and endothelial-platelet crosstalk. *Circulation Research*. 2020 Nov 6;127(11):1365-1380.

Jaschinski N, Greenberg L, Neesgaard B *et al.* Recent abacavir use and incident cardiovascular disease in contemporary-treated people with HIV. *AIDS*. 2023 Mar 1;37(3):467-475.

Collado-Díaz V, Martínez-Cuesta MÁ, Blanch-Ruiz MA *et al.* Abacavir increases purinergic P2X7 receptor activation by ATP: Does a pro-inflammatory synergism underlie its cardiovascular toxicity? *Frontiers in Pharmacology*. 2021 Mar 31; 12:613449.

van der Heijden WA, Wan J, Van de Wijer L *et al.* Plasmatic coagulation capacity correlates with inflammation and abacavir use during chronic HIV infection. *JAIDS*. 2021 May 1; 87(1):711-719.

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 Boutillier

© CATIE, vol. 36, n° 5
novembre 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.twitter.com/CATIEInfo

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

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.