

Disponible en ligne à
www.catie.ca/fr/traitementactualites

Table des matières

I RECHERCHE SUR LA GUÉRISON DU VIH

- A. Thérapie génique : L'approche CRISPR gagne du terrain contre le VIH** 1
- B. La thérapie génique contre le VIH va-t-elle causer de la « toxicité financière »?** 4

II INFLAMMATION

- A. L'attention portée à l'inflammation se tourne vers les champignons** 6
- B. Interventions potentielles contre la translocation fongique** 8

I RECHERCHE SUR LA GUÉRISON DU VIH

A. Thérapie génique : L'approche CRISPR gagne du terrain contre le VIH

L'une des approches de thérapie génique qui a un grand potentiel porte le nom de CRISPR (courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées). Le CRISPR a été découvert il y a plusieurs décennies dans les bactéries, où il servait d'élément du système de défense contre les virus qui infectent les bactéries. Dans les bactéries en question, les virus envahissants insèrent des éléments clés de leur matériel génétique dans celui des bactéries. Les gènes viraux insérés produisent ensuite des protéines et d'autres molécules qui prennent le contrôle de la cellule et la convertissent en une mini-usine à virus, ce qui permet au virus envahissant de poursuivre son cycle de vie et de détruire finalement la bactérie.

Le CRISPR contient de petits morceaux du matériel génétique du virus qui peuvent être utilisés pour détecter la présence de l'ADN du virus dans les gènes de la bactérie. Autrement dit, le CRISPR est utilisé pour détecter des signes d'infection virale dans l'ADN de la bactérie, c'est-à-dire des signes de la présence de l'ADN viral. Une fois l'ADN viral détecté, le CRISPR a ensuite recours à une enzyme appelée Cas9 (protéine 9 associée au CRISPR) pour enlever ou modifier l'ADN viral indésirable. En enlevant l'ADN viral, la bactérie est protégée contre les effets de l'infection virale.

produit par



La source canadienne
de renseignements sur
le VIH et l'hépatite C

555, rue Richmond Ouest, bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada
téléphone : 416.203.7122
sans frais : 1.800.263.1638
télécopieur : 416.203.8284
site Web : www.catie.ca
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

La combinaison CRISPR-Cas a de nombreuses applications potentielles. En particulier, le CRISPR-Cas pourra potentiellement être utilisé pour traiter des troubles héréditaires comme l'hémophilie et certaines maladies infectieuses comme le VIH. Notons que nous utiliserons simplement le terme CRISPR pour désigner la combinaison CRISPR-Cas dans le reste de notre rapport. Avant de parler davantage du CRISPR, nous allons fournir quelques renseignements contextuels sur la façon dont le VIH infecte une cellule, la répartition du virus dans le corps et certains effets du TAR.

Supprimer le VIH

Comme dans l'exemple précédent où nous parlions d'un virus qui infectait des bactéries, un processus largement semblable a lieu dans les cellules immunitaires ciblées par le VIH. Les cellules qui expriment le récepteur CD4 à leur surface (ainsi que les corécepteurs CCR5 et CXCR4) peuvent être infectées par le VIH. Les cellules en question incluent principalement les lymphocytes T (cellules T), les cellules couramment appelées cellules CD4 T (ou simplement cellules CD4+), ainsi que les monocytes (appelées macrophages lorsque la maturité est atteinte) et les cellules apparentées aux macrophages (telles les cellules dendritiques de la peau et des tissus muqueux et les microglies cérébrales). Après que le VIH a inséré son matériel génétique dans les cellules cibles, elles sont susceptibles de s'activer, se convertissant en mini-usines à virus avant de finir par mourir.

TAR et réservoir du VIH

Le traitement du VIH (TAR) est extrêmement efficace lorsqu'on le prend en suivant les posologies à la lettre. Par conséquent, les chercheurs s'attendent de plus en plus à ce que de nombreuses personnes sous TAR aient une espérance de vie quasi normale. Le TAR ne permet toutefois pas de guérir le VIH. Les raisons ne sont pas claires, mais certaines expériences ont porté à croire que, malgré une bonne observance thérapeutique du TAR et une charge virale indétectable dans le sang, de faibles quantités de VIH persistent dans des régions profondes du corps, notamment dans les ganglions lymphatiques, le cerveau, certaines parties des intestins, les tissus adipeux et les testicules, entre autres. Pour désigner ces régions du corps où de faibles quantités de VIH persistent malgré la prise

du TAR, les chercheurs utilisent les mots sanctuaire ou réservoir.

Nano-TAR

Depuis au moins une décennie, des chercheurs à l'Université du Nebraska mettent au point ce qu'ils appellent des nano-formulations du TAR, soit des médicaments sous forme de cristaux minuscules enrobés d'une sphère de lipides. Lors d'expériences en laboratoire et sur des animaux, on a constaté que ces boules de graisse bourrées de médicaments pouvaient pénétrer dans une gamme de tissus et y exercer une bonne activité anti-VIH. Notons toutefois que des expériences de courte durée ont révélé que le nano-TAR ne pouvait guérir, à lui seul, l'infection au VIH chez les souris de laboratoire.

Retour au CRISPR

Des expériences sur des souris infectées par le VIH ont révélé que le CRISPR pouvait enlever une portion considérable de l'ADN du VIH des cellules infectées. Le CRISPR est toutefois incapable de guérir, à lui seul, l'infection au VIH chez les souris.

Nano-TAR et CRISPR en combinaison

Lors d'expériences récentes, les chercheurs de l'Université du Nebraska ont collaboré avec des chercheurs de l'Université Temple de Philadelphie qui possédaient de l'expertise en matière de CRISPR. Ils ont effectué une série d'expériences très complexes et détaillées sur des souris infectées par le VIH qui ont fait l'objet d'une des interventions suivantes :

- nano-TAR
- CRISPR
- nano-TAR + CRISPR
- aucune intervention

Le nano-TAR utilisé dans ces expériences se composait de trois médicaments anti-VIH couramment utilisés, que voici :

- dolutégravir + 3TC + abacavir

Une formulation à libération immédiate de ces trois médicaments se vend dans un seul comprimé sous le nom de Triumeq, et on le prend une fois par jour.

L'équipe a eu recours au CRISPR pour rechercher la présence d'éléments clés du matériel génétique du VIH dans les cellules immunitaires des souris.

Des analyses de sang et de tissus détaillées ont porté à croire que la combinaison du nano-TAR et du CRISPR était capable d'enlever le VIH d'environ 30 % des souris, sans causer de toxicité évidente.

Les résultats obtenus avec la combinaison du nano-TAR et du CRISPR sont enthousiasmants, mais il faut les considérer comme préliminaires. Ils laissent penser que cette combinaison pourra peut-être guérir un jour certains singes infectés par le VIS (virus de l'immunodéficience simienne). Rappelons que ce virus provoque une maladie semblable au sida chez les singes vulnérables. Les résultats soulèvent également la possibilité que la combinaison CRISPR + nano-TAR puisse être utilisée pour tenter de guérir l'infection au VIH chez les humains. Il reste cependant de nombreuses étapes à franchir et de nombreuses questions à explorer avant que nous soyons prêts à utiliser le nano-TAR et le CRISPR chez des humains. Nous parlons de certaines de ces questions ci-dessous.

CRISPR : innocuité et autres questions

Lorsqu'on rend compte des nouvelles enthousiasmantes sortant des expériences de laboratoire sur la guérison du VIH ou d'autres maladies catastrophiques, il faut insister sur le fait que les souris ne sont pas des êtres humains. En effet, si chaque thérapie expérimentale qui s'est avérée inoffensive chez les souris agissait également de façon sûre et efficace chez les humains, nous disposerions de bien plus de traitements hautement efficaces contre différentes affections.

En plus d'enlever le matériel génétique du VIH des souris, il est possible que le CRISPR par inadvertance puisse enlever des cellules de l'ADN utile. Cela s'est produit dans certaines expériences menées par d'autres chercheurs, mais pas dans le cadre de la collaboration dont nous parlons ici. Lorsque le CRISPR enlève de l'ADN utile, les chercheurs parlent d'effet « hors cible ». Jusqu'à présent, l'équipe qui collabore à la recherche sur le nano-TAR et le CRISPR chez les souris n'a découvert aucun effet hors cible.

Le CRISPR est également utilisé pour enlever du VIS chez certains singes infectés. Les résultats préliminaires de ces expériences semblent

prometteurs. Cependant, puisque certaines espèces de singes ressemblent plus étroitement aux humains sur le plan génétique que les souris, une observation à long terme et un suivi clinique rigoureux des singes traités par CRISPR (et nano-TAR) seront nécessaires pour évaluer le risque de tout effet secondaire chronique. Les études de longue durée sont importantes parce que les conséquences hors cible du CRISPR risquent de ne pas se révéler avant quelque temps, voire plusieurs années. Un tel suivi est également essentiel parce qu'il est impossible à l'heure actuelle d'évaluer chaque cellule du corps pour déterminer si son ADN a été endommagé accidentellement par le CRISPR.

Il n'existe aucune preuve manifeste sur la manière dont le CRISPR peut être désactivé chez les personnes qui le reçoivent. Il se peut même qu'il soit dangereux de laisser le CRISPR agir et de le garder activé chez une personne vivante.

Dans les expériences menées par l'équipe du Nebraska et de Philadelphie, il semble que les souris aient été infectées par un virus inoffensif qui avait été modifié pour permettre l'usage du CRISPR. Il n'est pas clair si la même technologie serait efficace chez les humains.

Nano-TAR : innocuité et autres questions

Les formulations du TAR utilisées par l'équipe du Nebraska et de Philadelphie ont été mises au point à petite échelle dans un laboratoire et étaient destinées à l'usage chez des souris. Si des expériences sur un grand nombre de singes ou d'humains sont prévues, les chercheurs devront fabriquer le nano-TAR à relativement grande échelle. Ils devront également s'assurer que le nano-TAR est exempt de contaminants. Ensuite, les chercheurs devront évaluer l'innocuité à court et à long terme chez les singes et les humains. Le nano-TAR sera capable de pénétrer et de se concentrer dans plusieurs réservoirs dans le corps, notamment le cerveau, les intestins, les ganglions lymphatiques, les testicules, et cetera. L'effet du nano-TAR sur la santé de ces tissus devra être évalué et élucidé complètement. Après être passé par les expériences initiales sur l'innocuité, le nano-TAR devra être évalué pour son innocuité à long terme et sa capacité à supprimer efficacement la charge virale de façon continue. Il est peu probable que le nano-TAR à lui tout seul puisse guérir le VIH.

Une autre préoccupation soulevée par le nano-TAR consiste à déterminer la manière idéale de faire entrer cette formulation dans le corps. Les perfusions intraveineuses régulières seraient-elles la meilleure façon? Ou d'autres méthodes, dont les injections intramusculaires, seraient-elles aussi efficaces?

CRISPR à l'étude en essais cliniques

Des essais cliniques se poursuivent dans certains pays pour évaluer l'utilisation du CRISPR chez des personnes séronégatives atteintes des affections suivantes :

États-Unis

- cancer de certains globules blancs : une personne
- cancer qui se déclare près des articulations : une personne

Chine

- cancer pulmonaire « non à petites cellules » : 12 personnes

Les résultats préliminaires de ces expériences sur des humains laissent croire que le CRISPR est sûr, mais il faut plus de temps avant que les médecins puissent savoir si le CRISPR sera efficace dans ces cas. Notons toutefois que certains chercheurs et médecins ont mis en garde contre la possibilité que la modification des gènes permette par inadvertance la propagation de cellules cancéreuses chez certaines de ces personnes. Ainsi, une surveillance à long terme des participants traités par CRISPR dans ces études sera nécessaire.

À retenir

Il importe de souligner qu'environ 30 % des souris infectées par le VIH dans l'étude menée au Nebraska et à Philadelphie ont guéri du VIH sous l'effet de la combinaison du nano-TAR et du CRISPR. Voilà un accomplissement scientifique incroyable. Il faudra toutefois que les taux de guérison augmentent lors des expériences futures. Les thérapies fondées sur le CRISPR et le nano-TAR en sont à leurs premiers balbutiements, et il reste beaucoup de recherche à faire avant qu'elles soient mises à l'épreuve chez un grand nombre de personnes vivant avec le VIH.

Pour atteindre un taux de guérison plus élevé que celui de 30 % signalé dans la présente étude, il est

probable que le CRISPR doive être affiné à l'avenir. L'intensification de la capacité de modification génique du CRISPR pourrait augmenter par inadvertance le risque que des gènes humains essentiels soient effacés.

Il est également possible que davantage de traitements expérimentaux doivent être utilisés en association avec le CRISPR et le nano-TAR. L'usage de plusieurs traitements expérimentaux chez des personnes vivant avec le VIH pourrait augmenter le risque de problèmes, et plus particulièrement le risque d'effets secondaires. Voilà une raison de plus d'assurer une surveillance rigoureuse en laboratoire et en clinique des animaux et des humains traités par CRISPR, et ce, à court et à long terme.

Dans le prochain article de ce numéro de *TraitementActualités*, nous parlons d'un autre enjeu lié à l'usage de CRISPR et d'autres traitements potentiellement curatifs du VIH.

Ressources

TraitementActualités 231 (<https://www.catie.ca/fr/traitementactualites/traitementactualites-231/recherche-guerison-vih>)

Consortium de recherche sur la guérison du VIH (CanCURE) (<https://www.cancurehiv.org/accueil>)

RÉFÉRENCES :

1. Dash PK, Kaminski R, Bella R, *et al.* Sequential LASER ART and CRISPR treatments eliminate HIV-1 in a subset of infected humanized mice. *Nature Communications*. 2019 Jul 2; 10(1):2753.
2. Panfil AR, London JA, Green PL, *et al.* CRISPR/Cas9 genome editing to disable the latent HIV-1 provirus. *Frontiers in Microbiology*. 2018 Dec 14;9:3107.
3. Wang L, Yang Y, Breton CA, *et al.* CRISPR/Cas9-mediated in vivo gene targeting corrects hemostasis in newborn and adult factor IX-knockout mice. *Blood*. 2019 Jun 27;133(26):2745-2752.
4. Pipe SW, Selvaraj SR. Gene editing in hemophilia: a "CRISPR" choice? *Blood*. 2019 Jun 27;133(26):2733-2734.

B. La thérapie génique contre le VIH va-t-elle causer de la « toxicité financière »?

La technologie qui consiste à modifier les gènes par le recours au CRISPR a le potentiel de débarrasser

les cellules des humains du matériel génétique du VIH, de traiter certains cancers et de guérir des troubles héréditaires comme l'hémophilie.

De temps en temps, les différentes équipes qui tentent d'exploiter le CRISPR ou d'autres formes de thérapie génique pour traiter des maladies humaines publient des communiqués de presse qui sont reproduits par certains médias. Ces communiqués de presse ne font pas mention du coût qu'aura éventuellement le traitement par CRISPR s'il est approuvé un jour par les agences de réglementation du Canada et d'autres pays à revenu élevé.

Le coût élevé des traitements du cancer

Le CRISPR est une technologie de pointe qui coûtera sans doute très cher. Pour se faire une idée du coût éventuel du CRISPR, il peut être utile d'examiner le coût des traitements de pointe utilisés contre le cancer. Les prix courants de certaines thérapies immunologiques approuvées (comme les «inhibiteurs des points de contrôle») pour le traitement du cancer vont de 100 000 \$ à 200 000 \$ US par année par personne. Le coût peut varier selon l'inhibiteur des points de contrôle utilisé et la dose administrée et selon qu'il est prescrit seul ou en combinaison. Notons aussi que certaines personnes ont besoin d'au moins deux années de traitement.

Si l'on considère les thérapies immunologiques anticancéreuses qui nécessitent un certain degré de manipulation des gènes, tel Kymriah (produit par Novartis), on constate que les prix courants sont encore plus élevés, soit 500 000 \$ US par personne par année, sans compter le coût élevé de la prise en charge des effets secondaires. Le prix élevé des médicaments, et plus particulièrement celui des traitements anticancéreux les plus récents, donne lieu à ce que nombre de chercheurs appellent une «toxicité financière» pour les patients. Par «toxicité financière», les chercheurs veulent dire que le coût astronomique des soins donnés aux personnes atteintes de cancer risque de «réduire la qualité de vie et d'empêcher la prestation de soins de la meilleure qualité». Selon les chercheurs, «les données actuelles soulignent le fardeau financier objectif et la détresse financière subjective comme deux composants clés de la toxicité financière ».

Il est certain que son coût est un enjeu qui va causer des problèmes au domaine émergent qu'est la thérapie génique.

Thérapie génique : Est-ce le médicament le plus cher au monde?

En mai 2019, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé la vente et l'utilisation d'une thérapie génique appelée Zolgensma. Celle-ci a été conçue comme traitement unique pour les personnes souffrant d'atrophie musculaire spinale, une maladie héréditaire qui est présente chez environ un bébé sur 11000 à la naissance. La compagnie pharmaceutique Novartis a fixé le prix de cette thérapie génique à environ 2,1 millions \$ US par personne, soit 425 000 \$ par année étalés sur cinq ans. Il s'agit probablement du médicament le plus cher au monde. Selon Novartis, la société «travaille étroitement avec les assureurs pour établir des ententes de cinq ans fondées sur l'efficacité du traitement, ainsi que d'autres options de paiement étalé novatrices».

À l'heure actuelle, faute de percée majeure, il est peu probable qu'une méthode rapide, simple et sûre de guérir le VIH soit largement disponible d'ici cinq ans. Quoi qu'il en soit, si les agences de réglementation approuvent subséquemment une thérapie génique et d'autres technologies susceptibles de guérir le VIH, leur coût sera sans doute très élevé.

Grâce aux pressions exercées par le public sur les compagnies pharmaceutiques, il est possible que les gouvernements obtiennent un jour une réduction substantielle du prix des thérapies géniques et d'autres traitements conçus pour guérir le VIH. Une telle réduction des coûts sera nécessaire si l'on souhaite qu'un remède curatif contre le VIH soit disponible à grande échelle, notamment dans les pays à faible ou à revenu intermédiaire.

Ressources

TraitementActualités 231 (<https://www.catie.ca/fr/traitementactualites/traitementactualites-231/recherche-guerison-vih>)

Consortium de recherche sur la guérison du VIH (CanCURE) (<https://www.cancurehiv.org/accueil>)

RÉFÉRENCES :

1. Gilligan AM, Alberts DS, Roe DJ, *et al.* Death or debt? National estimates of financial toxicity in persons with newly diagnosed cancer. *American Journal of Medicine*. 2018 Oct;131(10):1187-1199.e5.
2. Collado L, Brownell I. The crippling financial toxicity of cancer in the United States. *Cancer Biology and Therapy*. 2019 Jul 10:1-3.
3. Kohn CG, Zeichner SB, Chen Q, *et al.* Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibition in BRAF wild-type advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Apr 10;35(11):1194-1202.
4. Chu JN, Choi J, Ostvar S, *et al.* Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibitors for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2019 Jan 15;125(2):278-289.
5. Kuehn B. Surviving cancer costs. *JAMA*. 2019;322(4):297.
6. Beasley D. The cost of cancer: new drugs show success at a steep price. *Reuters*. 3 April 2017. Disponible à l'adresse : <https://www.reuters.com/article/us-usa-healthcare-cancer-costs-idUSKBN1750FU>
7. Sagonowski E. The top 10 most-expensive meds in the U.S.—and they're not the usual suspects. *Fierce Pharma*. 13 June 2019. Disponible à l'adresse : <https://www.fiercepharma.com/pharma/most-expensive-meds-u-s-topped-by-novartis-and-spark-gene-therapies>
8. Lovelace B, LaVito A. FDA approves Novartis' \$2.1 million gene therapy—making it the world's most expensive drug. *CNBC*. 24 May 2019. Disponible à l'adresse : <https://www.cnbc.com/2019/05/24/fda-approves-novartis-2-million-spinal-muscular-atrophy-gene-therapy.html>
9. Mukherjee S. Is \$475,000 too high a price for Novartis' "historic" cancer gene therapy? *Fortune*. 31 August 2017. Disponible à l'adresse : <https://fortune.com/2017/08/31/novartis-kymriah-car-t-cms-price/>
10. Sagonowsky E. With "remarkable" data, Biogen's Spinraza sharpens its case against Novartis gene therapy. *Fierce Pharma*. 1 July 2019. Disponible à l'adresse : <https://www.fiercepharma.com/pharma/amid-new-zolgensma-competition-biogen-touts-remarkable-spinraza-data-presymptomatic-sma>
11. Weintraub A. Novartis struggling to win payer coverage for \$2.1M gene therapy Zolgensma: analysts. *Fierce Pharma*. 3 July 2019. Disponible à l'adresse : <https://www.fiercepharma.com/pharma/insurer-response-to-novartis-2-1m-sma-gene-therapy-reflects-material-resistance-report>
12. Zafar SY, Abernethy AP. Financial toxicity, Part I: a new name for a growing problem. *Oncology* (Williston Park). 2013 Feb;27(2):80-1, 149.
13. Pisu M, Henrikson NB, Banegas MP, *et al.* Costs of cancer along the care continuum: What we can expect based on recent literature. *Cancer*. 2018 Nov 1;124(21):4181-4191.
14. Rotter J, Spencer JC, Wheeler SB. Financial toxicity in advanced and metastatic cancer: Overburdened and underprepared. *Journal of Oncology Practice*. 2019 Apr;15(4):e300-e307.
15. Dash PK, Kaminski R, Bella R, *et al.* Sequential LASER ART and CRISPR treatments eliminate HIV-1 in a subset of infected humanized mice. *Nature Communications*. 2019 Jul 2; 10(1):2753.
16. Panfil AR, London JA, Green PL, *et al.* CRISPR/Cas9 genome editing to disable the latent HIV-1 provirus. *Frontiers in Microbiology*. 2018 Dec 14;9:3107.
17. Wang L, Yang Y, Breton CA, *et al.* CRISPR/Cas9-mediated in vivo gene targeting corrects hemostasis in newborn and adult factor IX-knockout mice. *Blood*. 2019 Jun 27;133(26):2745-2752.
18. Pipe SW, Selvaraj SR. Gene editing in hemophilia: a "CRISPR" choice? *Blood*. 2019 Jun 27;133(26):2733-2734.

II INFLAMMATION

A. L'attention portée à l'inflammation se tourne vers les champignons

L'infection au VIH cause une gamme de dommages complexes au système immunitaire qui, faute de traitement, entraînent à la longue des infections potentiellement mortelles, certains cancers et une perte de poids imputoyable. Cependant, au Canada et dans les autres pays à revenu élevé, la grande accessibilité du dépistage et du traitement du VIH (TAR) a réduit considérablement la mortalité liée au sida. Le TAR réussit cet exploit en supprimant la production de VIH par les cellules infectées. Lorsque la quantité de VIH dans le sang a chuté jusqu'à un niveau très faible, le système immunitaire commence à se rebâtir. L'effet du TAR est tellement énorme que les médecins et les chercheurs s'attendent à ce que de nombreuses personnes sous TAR aient une espérance de vie quasi normale.

Il reste toutefois que le TAR ne guérit pas l'infection au VIH et, même s'il restaure habituellement une partie importante des fonctions immunitaires, un certain degré de dysfonction immunologique perdure. À titre d'exemple, notons que le VIH est associé à l'activation excessive du système immunitaire et à une inflammation généralisée. Le TAR réduit considérablement ces effets, mais ne peut restaurer les niveaux très faibles d'activation immunitaire et d'inflammation observés chez les personnes séronégatives en bonne santé. Certains chercheurs affirment que l'activation immunitaire et l'inflammation excessives observées chez les personnes séropositives pourraient accroître leurs risques de problème de santé à l'avenir. Pour en savoir plus, consultez *TraitementActualités* 223.

La cause précise de l'activation du système immunitaire et de l'inflammation excessives qui se produisent chez les utilisateurs du TAR n'est pas claire. Selon une théorie, l'infection au VIH affaiblirait les intestins et permettrait ainsi aux microbes (bactéries, champignons) et/ou aux protéines associées à ces microbes de fuir dans le sang. Une fois dans le sang, ces microbes et/ou leurs protéines se mettraient à circuler et contribueraient à une activation immunitaire et à une inflammation excessives. Des essais cliniques de diverses interventions potentielles sont en cours pour régler ce problème. Jusqu'à récemment, les chercheurs qui étudiaient la migration des microbes et/ou de leurs protéines des intestins vers le sang des personnes séropositives se sont concentrés exclusivement sur un groupe de microbes : les bactéries. Ils ont donné à cette migration le nom de « translocation microbienne » ou de « translocation bactérienne ». La recherche sur la minimisation de la translocation bactérienne se poursuit.

Champignons

Certains chercheurs dont le travail porte sur la translocation microbienne ont obtenu des résultats qui les ont incités à examiner le rôle des champignons dans ce phénomène. Des données émergentes portent à croire que les champignons et/ou des produits fongiques présents dans les intestins contribuent également à l'activation immunitaire et à l'inflammation excessives associées à l'infection au VIH chronique. Pour désigner la migration des champignons et/ou des produits fongiques des intestins vers le sang, ils utilisent le terme « translocation fongique ».

Une équipe de chercheurs à l'Université McGill de Montréal a mené une série d'expériences élégantes et sophistiquées qui portent fortement à croire que la translocation fongique a lieu dans les intestins des personnes vivant avec le VIH. De plus, les chercheurs ont trouvé que les taux de champignons et/ou de produits fongiques étaient élevés chez ces personnes lorsqu'elles commençaient le TAR dès un stade précoce de l'infection. Même après deux ans de TAR, les taux de translocation fongique n'ont pas diminué. Les taux élevés de translocation fongique étaient associés à l'activation immunitaire et à l'inflammation excessives.

Grâce au travail sur la translocation fongique des chercheurs de Montréal et d'ailleurs, des équipes de recherche envisagent des études pilotes pour

tester des interventions susceptibles de réduire l'activation immunitaire et l'inflammation liées au VIH.

Nous ne rendons pas compte des détails des différentes expériences menées par les chercheurs de Montréal parce qu'elles ont été très complexes. Au lieu de cela, nous mettons l'accent sur les résultats et, plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*, les interventions susceptibles d'empêcher la translocation fongique.

Résultats

Les chercheurs de Montréal se sont concentrés sur une substance appelée bêta-D-glucane (BDG). Cette substance se trouve dans la paroi cellulaire des champignons et peut également être décelée dans le sang ou le liquide céphalorachidien des personnes atteintes d'infections fongiques invasives. Cependant, comme les chercheurs de Montréal ont pris des mesures pour écarter la possibilité d'infections fongiques invasives, les taux de BDG élevés dans le sang des personnes séropositives étaient attribuables à la translocation fongique.

Résultats clés

- Les taux de BDG dans le sang des personnes récemment infectées par le VIH étaient plus élevés que chez les personnes séronégatives en bonne santé.
- Les taux élevés de BDG chez les personnes séropositives ne suivant pas de TAR étaient associés à un faible compte de CD4+, à une charge virale élevée et à la présence d'une gamme de protéines associées aux lésions intestinales, à l'inflammation et à l'activation immunitaire.
- Le fait de commencer le TAR tôt dans le cours de l'infection au VIH a permis de stabiliser les taux de BDG dans le sang des participants. Autrement dit, le TAR a empêché les taux de BDG d'augmenter, mais ces derniers n'ont pas diminué, même après deux ans de TAR.
- L'âge ou le sexe n'avaient aucun impact sur les taux de BDG.

D'autres recherches

Les résultats obtenus à Montréal sont étayés par d'autres recherches. À titre d'exemple, notons qu'une étude menée aux États-Unis par le AIDS

Clinical Trials Group (ACTG) a permis de constater que les taux élevés de BDG étaient associés à une augmentation statistiquement significative des risques d'événements non liés au sida, y compris les suivants :

- crise cardiaque/AVC
- cancers non liés à l'infection au VIH
- infections bactériennes graves
- décès non liés au sida

D'autres études américaines ont révélé que les taux élevés de BDG dans le sang étaient associés à des problèmes cardiopulmonaires (telle une tension artérielle élevée dans les poumons) et même à des problèmes neurocognitifs liés au VIH.

L'ensemble des résultats obtenus à McGill et aux États-Unis porte à croire que la translocation fongique, telle que déterminée par les taux de BDG dans le sang des personnes séropositives non atteintes d'infections fongiques invasives, devrait maintenant devenir la cible d'interventions thérapeutiques.

Ressource

TraitementActualités 223 (<https://www.catie.ca/fr/traitementactualites/traitementactualites-223/inflammation-vih>)

RÉFÉRENCES :

1. Mehraj V, Ramendra R, Isnard S, *et al.* Circulating (1→3)-β-D-Glucan is associated with immune activation during HIV infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; en voie d'impression.
2. Hoenigl M. Fungal translocation: A driving force behind the occurrence of non-AIDS events? *Clinical Infectious Diseases*. 2019; en voie d'impression.
3. Hoenigl M, Moser C, Funderburg N, *et al.* Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is predictive of non-AIDS events during antiretroviral therapy-mediated viral suppression. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; en voie d'impression.
4. Ramendra R, Isnard S, Mehraj V, *et al.* Circulating LPS and (1→3)-β-D-Glucan: A folie à deux contributing to HIV-associated immune activation. *Frontiers in Immunology*. 2019 Mar 18;10:465.
5. Weiner LD, Retuerto M, Hager CL, *et al.* Fungal translocation is associated with immune activation and systemic inflammation in treated HIV. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2019 May;35(5):461-472.

B. Interventions potentielles contre la translocation fongique

Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, la recherche porte fortement à croire que les champignons et/ou les produits fongiques fuient des intestins et entrent dans le sang des personnes vivant avec le VIH. Les chercheurs appellent cette migration la «translocation fongique». Une fois dans le sang, les champignons et/ou leurs produits fongiques, tel le bêta-D-glucane (BDG), se mettent à circuler partout dans le corps et pourraient contribuer au problème d'une activation immunitaire et d'une inflammation excessives. Ce problème ne s'atténue pas sous l'effet du TAR.

Retour vers le futur

Des chercheurs aux États-Unis ont testé le médicament antifongique fluconazole (Diflucan, Diflucan One) dans une petite étude contrôlée contre placebo auprès de personnes vivant avec le VIH. Toutes ces personnes éprouvaient des problèmes de mémoire et de la difficulté à penser clairement (désignés collectivement par le terme déficience neurocognitive). Le fluconazole n'a pas amélioré l'état des participants.

Il faut toutefois souligner que le fluconazole possède un spectre d'activité limité contre les champignons qui habitent normalement les intestins. Le Dr Martin Hoenigl, médecin chercheur et expert en mycologie de l'Université de la Californie à San Diego, recommande que différents agents antifongiques soient testés pour leur capacité potentielle de réduire l'activation immunitaire et l'inflammation excessives liées au VIH. Dans un éditorial publié dans la revue *Clinical Infectious Diseases*, le Dr Hoenigl affirme que les antifongiques en question devraient posséder les propriétés suivantes :

- «sont bien tolérés»
- «possèdent un large spectre d'activité (qui couvre idéalement la gamme complète des champignons producteurs de BDG [vivant] dans les intestins humains, y compris [espèces d'*Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium*])»
- «sont faciles à utiliser en ce qui a trait à la fréquence et au mode d'application»

Même si des antifongiques à large spectre comme le posaconazole (Posanol, Noxafil) pourraient

être envisagés pour les études futures sur la translocation fongique, le Dr Hoenigl a souligné que les médicaments antifongiques émergents étaient vraisemblablement «mieux tolérés et/ou permettaient une posologie hebdomadaire». Des antifongiques de ce genre font actuellement l'objet d'essais cliniques de phase II ou III, dont les suivants :

- ibrexfungerp
- rézafungine

La translocation fongique est un concept émergent dans le domaine de la recherche sur le VIH, et il s'écoulera peut-être du temps avant qu'elle soit acceptée par davantage de chercheurs. La cause précise de l'activation immunitaire et de l'inflammation excessives observées chez les personnes séropositives n'est pas claire. Quoiqu'il en soit, si les autorités réglementaires des pays à revenu élevé finissent par homologuer des médicaments comme l'ibrexfungerp et la rézafungine, il est probable qu'à l'avenir on mènera au moins des études pilotes sur la translocation fongique. Entretemps, même si les données probantes se rapportant à la translocation fongique s'accumulent, les chercheurs qui tentent d'empêcher la translocation bactérienne doivent poursuivre leurs efforts.

Ressource

TraitementActualités 223 (<https://www.catie.ca/fr/traitementactualites/traitementactualites-223/inflammation-vih>)

RÉFÉRENCES :

1. Mehraj V, Ramendra R, Isnard S, *et al.* Circulating (1→3)-β-D-Glucan is associated with immune activation during HIV infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; *en voie d'impression*.
2. Hoenigl M. Fungal translocation: A driving force behind the occurrence of non-AIDS events? *Clinical Infectious Diseases*. 2019; *en voie d'impression*.
3. Hoenigl M, Moser C, Funderburg N, *et al.* Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is predictive of non-AIDS events during antiretroviral therapy-mediated viral suppression. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; *en voie d'impression*.
4. Ramendra R, Isnard S, Mehraj V, *et al.* Circulating LPS and (1→3)-β-D-Glucan: A folie à deux contributing to HIV-associated immune activation. *Frontiers in Immunology*. 2019 Mar 18;10:465.

5. Weiner LD, Retuerto M, Hager CL, *et al.* Fungal translocation is associated with immune activation and systemic inflammation in treated HIV. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2019 May;35(5):461-472.

6. Sofjan AK, Mitchell A, Shah DN, *et al.* Rezafungin (CDI01), a next-generation echinocandin: A systematic literature review and assessment of possible place in therapy. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2018 Sep;14:58-64.

7. Larkin EL, Long L, Isham N, *et al.* A Novel 1,3-Beta-d-Glucan Inhibitor, Ibrexfungerp (formerly SCY-078), shows potent activity in the lower pH Environment of vulvovaginitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019 Apr 25;63(5).

Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et à l'hépatite C et des traitements en question.

CATIE fournit des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ou auxquels CATIE permet l'accès ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni n'appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos utilisateurs à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos utilisateurs à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

CATIE s'efforce d'offrir l'information la plus à jour et la plus précise au moment de mettre sous presse. Cependant, l'information change et nous encourageons les utilisateurs à s'assurer qu'ils ont l'information la plus récente. Toute personne mettant en application seulement ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni aucun de ses partenaires ou bailleurs de fonds, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE ou auquel CATIE permet l'accès ne reflètent pas nécessairement les politiques ou les opinions de CATIE ni de ses partenaires ou bailleurs de fonds.

La permission de reproduire

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). Pour plus d'information, veuillez communiquer avec CATIE par téléphone au 1.800.263.1638 ou par courriel à info@catie.ca.*

Crédits

Auteur

Sean Hosein

Révision

RonniLyn Pustil

Traduction

Alain Boutilier

© CATIE, vol. 31, n° 3
août 2019

ISSN 2369-9183

Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE

ATI-60265F

(also available in English, ATI-60265E)

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 est la source d'information à jour et impartiale sur le VIH et l'hépatite C au Canada. Notre but est de partager les connaissances, les ressources et l'expertise avec les personnes vivant avec le VIH ou l'hépatite C, les communautés à risque, les fournisseurs de soins de santé et les organismes communautaires afin de diminuer la transmission des virus et d'améliorer la qualité de vie.

Depuis plus de 20 ans, CATIE travaille à fournir de l'information qui permet aux personnes de faire des choix avisés concernant leur santé et aide les fournisseurs de soins de santé et autres organismes de première ligne à répondre aux besoins de leurs clients.

CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet (www.catie.ca), de ressources électroniques et imprimées, de webinaires et d'autre apprentissage en ligne, d'une bibliothèque nationale de référence, de conférences régionales, d'abonnements à des bulletins électroniques et d'une ligne de renseignements sans frais confidentielle.

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 ou contactez CATIE à 1.800.263.1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

Nouvelles CATIE

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

Actualités infobépatiteC

Bulletin électronique de CATIE qui paraît toutes les deux semaines et met l'accent sur de l'information importante en matière de prévention, traitement et épidémiologie de l'hépatite C.

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.

Communiquez avec nous

Par courrier : info@catie.ca

Via le Web : www.catie.ca

Par téléphone : 416.203.7122

(sans frais) 1.800.263.1638

Par télécopieur : 416.203.8284

Via les médias sociaux : www.facebook.com/CATIEInfo;

www.twitter.com/CATIEInfo

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