

Table des matières

I AGENTS ANTI-VIH

A. L'émergence de la bithérapie	1
B. Le dolutégravir + 3TC pour le traitement initial du VIH	3
C. La bithérapie d'entretien avec dolutégravir + rilpivirine	6
D. Une étude italienne explore des régimes de bithérapie comme traitement d'entretien	8
E. La bithérapie : son impact sur le réservoir de VIH	10
F. Les combinaisons de super-anticorps pourraient empêcher la progression du VIH	12
G. Une étude sur des singes découvre le potentiel du vésatolimod et des anticorps dans la recherche sur la guérison	13

I AGENTS ANTI-VIH

A. L'émergence de la bithérapie

Les combinaisons de traitements anti-VIH puissants (TAR) sont disponibles au Canada et dans les autres pays à revenu élevé depuis 1996. L'arrivée du TAR a marqué un tournant important dans l'histoire de la pandémie du VIH. Pour la première fois, le traitement réussissait à supprimer de façon durable la quantité de VIH dans le sang, ce qui permettait au système immunitaire de se réparer partiellement. Par conséquent, de nombreuses personnes sous TAR se sont rétablies de manière durable d'infections potentiellement mortelles, de pertes pondérales inexorables et de cancers liés au sida. Ces effets du TAR sont tellement importants que les chercheurs s'attendent à ce que de nombreux utilisateurs du TAR aient une espérance de vie quasi-normale.

Aux prises avec la complexité

En 1996 et pendant de nombreuses années après, les régimes de TAR étaient complexes et nécessitaient la prise de nombreux comprimés deux ou trois fois par jour, souvent en respectant des restrictions alimentaires. De plus, ces régimes de la première heure provoquaient des effets secondaires désagréables qui devenaient parfois une source de détresse.

Les combinaisons de TAR qui étaient les plus utilisées en 1996 et après ont établi la norme de ce qui était considérée comme un régime de traitement acceptable, soit une combinaison de trois ou quatre médicaments. Chaque régime était fondé sur un médicament puissant tel qu'un

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

inhibiteur de la protéase ou un INNTI (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse). De nos jours, le principal médicament des régimes de première intention est le plus souvent un inhibiteur de l'intégrase. Les inhibiteurs de l'intégrase sont puissants et généralement bien tolérés et ont tendance à interagir moins souvent avec les autres médicaments que les agents provenant d'autres classes qui servent de base aux régimes.

Vers la simplification du traitement

Certaines compagnies pharmaceutiques sont en train de remettre en question le concept des régimes anti-VIH fondés sur trois ou quatre médicaments en combinaison. À titre d'exemple, notons que les compagnies Viiv et Janssen ont collaboré à la mise au point d'un traitement qui associe l'inhibiteur de l'intégrase dolutégravir (Tivicay et dans Triumeq) et l'INNTI rilpivirine (Edurant et dans Complera) dans un seul comprimé appelé Juluca.

Juluca a été conçu pour l'utilisation dans le cadre d'une stratégie d'induction-entretien. En vertu de celle-ci, les médecins prescrivent d'abord un régime complexe contenant trois ou quatre médicaments (phase d'induction) afin de supprimer la charge virale de la personne. Une fois la suppression virale atteinte et maintenue, le régime initial peut être remplacé par Juluca (phase d'entretien).

L'utilisation du traitement d'induction-entretien est également à l'étude dans des essais cliniques de phase III portant sur les formulations à action prolongée de deux médicaments : l'inhibiteur de l'intégrase expérimental cabotégravir et l'INNTI rilpivirine. Ces médicaments sont injectés dans les fesses puis se libèrent lentement dans la circulation. Avant de commencer à prendre les formulations injectables, les patients reçoivent des trithérapies incluant la rilpivirine et le cabotégravir sous forme orale. Les patients prennent les formulations orales pendant six mois environ afin de s'assurer qu'ils n'auront aucun problème de tolérance lorsque les formulations injectables seront utilisées plus tard.

Selon des rumeurs qui circulent, un puissant analogue nucléosidique à action prolongée expérimental sera associé à un autre médicament anti-VIH pour créer une autre option de bithérapie pour le traitement du VIH à l'avenir. Le médicament en question porte le nom de code MK-8591 et est fabriqué par la compagnie pharmaceutique Merck.

Retour au traitement initial

Même si les exemples ci-dessus se rapportent au traitement d'induction-entretien, une autre paire de médicaments est à l'étude pour le traitement initial du VIH, soit la combinaison dolutégravir + 3TC (lamivudine). Le dolutégravir est un puissant inhibiteur de l'intégrase, et 3TC est un analogue nucléosidique dont le profil d'innocuité favorable est établi depuis 25 ans. Dans les essais cliniques, l'efficacité du traitement initial par dolutégravir + 3TC est comparable à celle de la combinaison dolutégravir + Truvada (ténofovir DF + FTC).

Comme plusieurs régimes de bithérapie sont en voie de développement, il est probable que leur homologation éventuelle aura un impact sur les lignes directrices en matière de traitement du VIH dans les pays à revenu élevé. Lorsqu'ils essaient d'aider leurs patients à choisir un régime, les médecins doivent chercher à équilibrer de nombreux facteurs, dont les suivants :

- Le VIH a-t-il acquis une résistance partielle ou intégrale à un médicament particulier ou à une classe de médicaments?
- tolérance
- capacité de la personne à prendre ses médicaments tous les jours
- interactions avec les médicaments utilisés pour traiter d'autres affections courantes (hypertension, diabète de type 2, taux de cholestérol anormal, dépression, problèmes de sommeil, etc.); en général, les inhibiteurs de l'intégrase ont tendance à interagir le moins souvent avec les autres médicaments

Le VIH est une infection chronique que l'on peut contrôler en utilisant le TAR. Les régimes de bithérapie pourront-ils contrôler l'infection de façon prolongée? Jusqu'à présent, les essais cliniques sur les régimes de bithérapie étudiés depuis deux ans (tel Juluca) laissent croire que oui. Les résultats à deux ans des essais sur le régime dolutégravir + 3TC sont attendus avec impatience.

Si les données à deux ans sur la combinaison dolutégravir + 3TC comme traitement initial du VIH s'avèrent solides, les médecins et les patients devront envisager une autre remise en question des idées reçues et accumulées depuis 1996 et se demander si, dans certaines situations, les régimes de bithérapie pourraient être aussi efficaces que les trithérapies et les quadrithérapies standards pour le traitement initial du VIH. En médecine, il n'est

pas facile de changer les pratiques acceptées. De nombreux patients et leurs médecins se sentent à l'aise et en sécurité avec les triples combinaisons de médicaments. Ainsi, il est probable que l'adoption des régimes de bithérapie se produira lentement au fil du temps. À mesure que les données d'essais cliniques s'accumuleront, les médecins et les patients se sentiront plus confiants à l'idée d'utiliser une bithérapie contre le VIH.

B. Le dolutégravir + 3TC pour le traitement initial du VIH

Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, les chercheurs sont en train de tester des régimes simplifiés pour le traitement d'entretien du VIH. Les résultats d'études pilotes sur des régimes de bithérapie portent à croire que la combinaison de dolutégravir (Tivicay) et de 3TC (lamivudine) peut aider environ 90 % des personnes qui la prennent comme traitement *initial* à atteindre une charge virale inférieure à 50 copies/ml.

Pour explorer le potentiel de la combinaison dolutégravir + 3TC en tant que bithérapie initiale, les chercheurs ont mené deux essais cliniques randomisés et contrôlés contre placebo appelés Gemini 1 et Gemini 2. Ces études ont comparé les régimes suivants pour le traitement initial du VIH :

- dolutégravir + 3TC
- dolutégravir + Truvada (ténofovir DF + FTC)

À la 48^e semaine de l'étude, les proportions de participants ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml étaient semblables dans les deux groupes :

- dolutégravir + 3TC : 90 %
- dolutégravir + Truvada : 93 %

De plus amples détails apparaissent plus loin dans cet article. Les résultats à 96 semaines des essais Gemini 1 et 2 sont attendus. S'ils ressemblent aux résultats observés à la semaine 48, il est probable qu'un comprimé unique associant le dolutégravir et 3TC pour le traitement initial du VIH sera approuvé au printemps 2019 aux États-Unis et à l'été 2019 au Canada.

Détails de l'étude

Les participants aux essais Gemini 1 et 2 ont été recrutés dans les Amériques du Nord et du Sud, en Europe, en Afrique du Sud, en Corée du Sud et à Taïwan. Comme les deux essais ont été conçus de manière identique, leurs données ont été regroupées aux fins d'analyse.

Les participants avaient le profil moyen suivant lors de leur admission à l'étude :

- âge : 32 ans; environ 10 % des participants avaient 50 ans ou plus
- 85 % d'hommes, 15 % de femmes
- principaux groupes ethnoraciaux : Blancs – 68 %; Noirs – 13 %; Asiatiques – 10 %
- charge virale en VIH : 28 000 copies/ml (Notons que 20 % des participants avaient une charge virale de 100 000 copies/ml. De plus, environ 4 % des participants avaient une charge virale supérieure à 500 000 copies/ml.)
- compte de CD4+ : 430 cellules/mm³
- aucun participant n'avait la co-infection au virus de l'hépatite B ou C
- le VIH d'aucun participant n'était résistant aux médicaments à l'étude

Un total de 716 personnes ont reçu le régime dolutégravir + 3TC et 717 personnes ont reçu le régime dolutégravir + Truvada.

Résultats : accent sur la charge virale et le compte de CD4+

Nous résumons ci-dessous les résultats à la semaine 48 de l'étude.

Les proportions de participants ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml (indétectable) étaient les suivantes :

- dolutégravir + 3TC : 91 %
- dolutégravir + Truvada : 93 %

Cette différence, qui n'est pas significative du point de vue statistique, révèle que le régime dolutégravir + 3TC a une efficacité semblable à celle du régime standard comportant trois médicaments, soit la combinaison dolutégravir + Truvada.

En ce qui concerne les autres participants, les chercheurs ne disposaient d'aucune

donnée virologique à la semaine 48 dans les proportions suivantes :

- dolutégravir + 3TC : 6 %
- dolutégravir + Truvada : 5 %

Enfin, les participants n'ont pas réussi à atteindre une charge virale indétectable à la semaine 48 dans les proportions suivantes :

- dolutégravir + 3TC : 3 %
- dolutégravir + Truvada : 2 %

Charge virale élevée contre charge virale faible

Lorsque la charge virale des participants à la semaine 48 a été analysée en fonction de celle au début de l'étude, les chercheurs n'ont constaté aucune différence significative entre les proportions de participants ayant atteint la suppression virale. Toutefois, chez les participants qui avaient commencé l'étude avec un faible compte de CD4+ (200 cellules/mm³ ou moins), il semblait y avoir une différence entre les proportions de participants ayant atteint une charge virale indétectable, comme suit :

- dolutégravir + 3TC : 79 % (50 personnes sur 63)
- dolutégravir + Truvada : 93 % (51 personnes sur 55)

Comme le nombre global de participants ayant un compte de CD4+ de 200 cellules ou moins était relativement faible, il n'est pas possible de tirer des conclusions statistiques solides à partir de la différence entre ces résultats. Cependant, il est possible, voire probable, que les personnes ayant 200 cellules CD4/mm³ ou moins qui commencent un régime de bithérapie ne connaissent pas la même efficacité que les personnes qui commencent un régime de trithérapie standard.

Relativement peu de personnes ont connu un échec virologique (moins de 1 % des participants), comme suit :

- dolutégravir + 3TC : 6 personnes (moins de 1 %)
- dolutégravir + Truvada : 4 personnes (moins de 1 %)

Parmi ces personnes, on n'a constaté aucun cas où le VIH était résistant aux classes de médicaments utilisées dans cette étude, soit les analogues nucléosidiques et les inhibiteurs de l'intégrase.

Changement dans les comptes de cellules CD4+

Le compte de CD4+ moyen des participants a grimpé d'environ 220 cellules/mm³, peu importe le régime de médicaments utilisé durant l'étude. Autrement dit, leur compte de CD4+ moyen est passé de 430 cellules/mm³ au début de l'étude à 650 cellules/mm³ un an plus tard.

Accent sur les complications et effets secondaires

Le terme *effet indésirable* est utilisé par les chercheurs pour décrire une variété d'événements malheureux qui peuvent se produire dans le cadre d'un essai clinique. Ces événements peuvent être causés par les effets secondaires des médicaments, le processus pathologique sous-jacent ou encore des circonstances n'ayant rien à voir avec l'essai clinique.

Dans l'analyse des essais Gemini 1 et 2, les effets indésirables que les chercheurs ont attribués aux médicaments à l'étude se sont produits dans les proportions suivantes :

- dolutégravir + 3TC : 18 % (126 personnes)
- dolutégravir + Truvada : 24 % (169 personnes)

La plupart de ces effets indésirables liés aux médicaments ont été classés comme légers et incluait les problèmes suivants :

- maux de tête
- diarrhées
- nausées

Les effets secondaires dont l'intensité était décrite comme modérée ou pire, tels les maux de tête, se sont produits dans les proportions suivantes :

- dolutégravir + 3TC : 6 %
- dolutégravir + Truvada : 7 %

Voici la répartition des effets indésirables qui ont poussé des participants à quitter prématurément l'étude :

- dolutégravir + 3TC : 2 %
- dolutégravir + Truvada : 2 %

Aucune tendance claire des effets secondaires n'a été observée pour expliquer l'abandon prématuré de l'étude.

Accent sur le cerveau

Lors des études randomisées antérieures sur le dolutégravir, une proportion relativement faible de participants ont éprouvé des effets secondaires cérébraux qui les ont probablement incités à quitter prématurément l'étude. Les effets secondaires en question incluaient des problèmes de sommeil, d'humeur (anxiété et dépression) et de concentration. Dans les essais Gemini, les effets secondaires cérébraux qui ont provoqué le départ prématuré de certains participants sont survenus dans les proportions suivantes :

- dolutégravir + 3TC : 6 personnes (moins de 1 %)
- dolutégravir + Truvada : 4 personnes (moins de 1 %)

Aucune tendance claire des effets secondaires observée n'a été observée pour expliquer l'abandon prématuré des essais Gemini. Voici la répartition des effets en question :

Dépression

- dolutégravir + 3TC : 1 personne
- dolutégravir + Truvada : 1 personne

Problèmes de sommeil

- dolutégravir + 3TC : 2 personnes
- dolutégravir + Truvada : 0 personne

Pensées d'automutilation

- dolutégravir + 3TC : 1 personne
- dolutégravir + Truvada : 1 personne

Tentative de suicide

- dolutégravir + 3TC : 1 personne
- dolutégravir + Truvada : 1 personne

Trouble psychotique

- dolutégravir + 3TC : 1 personne
- dolutégravir + Truvada : 0 personne

Psychose due à une consommation nuisible d'alcool

- dolutégravir + 3TC : 0 personne
- dolutégravir + Truvada : 1 personne

Surdose de drogue

- dolutégravir + 3TC : 0 personne
- dolutégravir + Truvada : 1 personne

Accent sur la santé des reins et du foie

Truvada contient du ténofovir DF, qui est l'ancienne formulation du ténofovir. Chez une minorité de personnes, l'utilisation du ténofovir DF est associée à un risque accru de lésions rénales. Selon les données des essais Gemini 1 et 2, les cas de lésions ou de dysfonction rénales graves n'ont pas été nombreux. Toutefois, les analyses de sang et d'urine ont laissé croire que la santé rénale globale était meilleure parmi les participants utilisant le régime dolutégravir + 3TC, par rapport aux personnes recevant le régime dolutégravir + Truvada.

Les chercheurs ont observé une tendance semblable en ce qui concerne la présence dans le sang de protéines associées à la santé des os. Spécifiquement, les participants utilisant le régime dolutégravir + 3TC étaient moins susceptibles que les participants utilisant le régime dolutégravir + Truvada d'avoir des protéines associées à une réduction de leur densité osseuse. Notons toutefois que ces résultats ne sont pas concluants parce qu'il aurait fallu qu'un sous-groupe de participants subisse des examens radiographiques de faible dose (DEXA) de leurs os pour effectuer une analyse claire des effets des médicaments sur la santé osseuse.

Deux personnes sont mortes durant les essais Gemini, la première d'une crise cardiaque et l'autre de complications liées au cancer (lymphome). Les deux participants prenaient le régime dolutégravir + 3TC et faisaient partie de l'étude Gemini 2. Les chercheurs ont toutefois jugé que ces décès n'étaient pas attribuables aux médicaments à l'étude.

À retenir

La combinaison dolutégravir + 3TC est plus ou moins aussi efficace que la trithérapie standard (dolutégravir + Truvada) pour le traitement initial de l'infection au VIH chez les personnes ayant plus de 200 cellules CD4+/mm³. Dans l'ensemble, le régime dolutégravir + 3TC a provoqué moins

d'effets secondaires que le régime dolutégravir + Truvada.

Les essais Gemini 1 et 2 se poursuivront pendant trois ans environ.

RÉFÉRENCES :

1. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week-48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2018; *in press*.
2. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Non-inferior efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) vs DTG Plus tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) fixed-dose combination in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection—week 48 results from the GEMINI studies. In: Program and abstracts of the 22nd International AIDS Conference, 23-27 July 2018, Amsterdam, Netherlands, abstract TUAB0106LB.

C. La bithérapie d'entretien avec dolutégravir + rilpivirine

Un comprimé contenant deux médicaments anti-VIH, soit le dolutégravir et la rilpivirine, a été approuvé pour l'utilisation au Canada, dans l'Union européenne et aux États-Unis. Ce comprimé se vend sous le nom de marque Juluca et est censé être utilisé comme traitement d'entretien. Avant le traitement d'entretien, on supprime initialement la charge virale du patient en lui donnant une combinaison standard de trois ou quatre médicaments (on appelle cela un traitement d'induction). Une fois la charge virale supprimée et maintenue (à moins de 50 copies/ml), le médecin pourrait proposer au patient de remplacer son régime actuel par un régime simplifié contenant deux médicaments, soit Juluca.

Dans le cadre d'essais cliniques appelés Sword 1 et Sword 2, des chercheurs ont testé la combinaison dolutégravir + rilpivirine chez plus de 1 000 participants pendant jusqu'à deux ans. À la fin de cette période, 89 % des participants recevant Juluca avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml, ce qui confirme que cette combinaison est puissante et tolérable.

Nous avons déjà rendu compte des résultats à 48 semaines des essais Sword 1 et Sword 2 à l'adresse suivante :

<https://www.catie.ca/fr/traitementactualites/traitementactualites-224/agents-anti-hiv/dolutegravir-rilpivirine-traitement-en>

Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous nous concentrons surtout sur les résultats obtenus après la semaine 52.

Comme les essais Sword 1 et Sword 2 ont été conçus de manière identique, leurs données ont été regroupées aux fins de la présente analyse.

Les participants qui prenaient déjà une combinaison anti-VIH puissante (TAR) et qui avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml sous l'effet d'un régime standard de trois ou quatre médicaments ont été répartis au hasard pour recevoir une des interventions suivantes :

- Juluca, un comprimé une fois par jour avec de la nourriture : 513 personnes
- continuation du régime de TAR en cours pendant les 52 premières semaines de l'étude, puis Juluca par la suite : 511 personnes

Comme les points ci-dessus l'indiquent, tous les participants prenaient Juluca à partir de la semaine 52. Ils seront tous suivis pendant un total de 144 semaines, mais l'analyse dont il est question ici porte sur des données se rapportant aux 100 premières semaines de l'étude.

Lors de leur admission aux essais Sword 1 ou Sword 2, les participants avaient le profil moyen suivant :

- âge : 43 ans
- 22 % de femmes, 78 % d'hommes
- principaux groupes ethnoraciaux : Blancs – 80 %; Noirs – 8 %; Asiatiques – 9 %; Autochtones – 3 %
- compte de CD4+ : 600 cellules/mm³
- charge virale : moins de 50 copies/ml

Avant la randomisation, c'est-à-dire la répartition aléatoire des participants pour recevoir un des

régimes à l'étude, les combinaisons couramment utilisées incluaient les suivantes :

- Atripla (éfavirenz + ténofovir DF + FTC)
- raltégravir (Isentress) + Truvada (ténofovir DF + FTC)
- darunavir (Prezista) + ritonavir + Truvada

Résultats

Comme les participants ont commencé l'étude avec une charge virale indétectable (moins de 50 copies/ml), les chercheurs s'intéressaient à déterminer dans quelles proportions cette suppression s'est maintenue :

Semaine 48

- Juluca : 95 %
- TAR initial : 95 %

Semaine 100

- Juluca pris de la semaine 1 à la semaine 100 : 89 %
- Juluca pris de la semaine 52 à la semaine 100 : 93 %

Ces différences entre les proportions de participants ayant une charge virale supprimée ne sont pas significatives du point de vue statistique. Ainsi, l'efficacité de Juluca comme traitement d'entretien est considérée comme semblable à celle de la trithérapie standard.

Les proportions de participants dont le régime n'a jamais réussi à supprimer la charge virale à moins 50 copies/ml (situation qualifiée d'« échec virologique » par les chercheurs) étaient les suivantes :

- Juluca pris de la semaine 1 à la semaine 100 : 13 personnes (3 %)
- Juluca pris de la semaine 52 à la semaine 100 : 10 personnes (2 %)

Dans certains cas d'échec virologique, l'analyse a laissé croire que le VIH des participants était partiellement résistant au dolutégravir ou à la rilpivirine dès leur admission à l'étude.

Les données de certains participants n'étaient pas disponibles pour l'analyse à la semaine 100 parce que les personnes en question avaient quitté l'étude pour une variété de raisons, telles que l'échec du traitement, un choix personnel, des

effets secondaires, un déménagement, une grossesse et d'autres.

Complications et effets secondaires

Le terme *effet indésirable* est utilisé par les chercheurs pour décrire une variété d'événements malheureux qui peuvent se produire dans le cadre d'un essai clinique. Ces événements peuvent être causés par les effets secondaires des médicaments, le processus pathologique sous-jacent ou encore des circonstances n'ayant rien à voir avec l'essai clinique.

Chez les participants recevant Juluca, les effets secondaires généraux courants ont été les nausées (2 %) et les maux de tête (2 %), lesquels ont généralement été légers et temporaires.

Les proportions de participants qui ont quitté l'étude à cause d'effets secondaires embêtants ont été les suivantes :

- Juluca pris de la semaine 1 à la semaine 100 : 7 %
- Juluca pris de la semaine 52 à la semaine 100 : 3 %

Accent sur le cerveau

Les médicaments se trouvant dans Juluca, soit le dolutégravir et la rilpivirine, sont capables d'entrer dans le cerveau. Voilà une bonne qualité parce que des cellules infectées par le VIH sont également présentes dans le cerveau. Cependant, l'inconvénient tient au fait que ces médicaments provoquent parfois des effets secondaires qui perturbent l'humeur et le sommeil d'une personne. Dans cette étude, les proportions de participants qui sont partis prématurément à cause d'effets secondaires d'ordre cérébral ont été les suivantes :

- Juluca pris de la semaine 1 à la semaine 100 : 34 personnes (7 %)
- Juluca pris de la semaine 52 à la semaine 100 : 15 personnes (3 %)

Voici la répartition des effets indésirables cérébraux spécifiques qui ont poussé certains participants à quitter prématurément l'étude :

Juluca pris de la semaine 1 à la semaine 100

- anxiété : 4 personnes
- effet lié à la dépression : 4 personnes

- pensées d'automutilation : 4 personnes
- problèmes de sommeil : 2 personnes
- cauchemars : 1 personne
- suicide : 1 personne

Juluca pris de la semaine 52 à la semaine 100

- problèmes de sommeil : 3 personnes
- effet lié à la dépression : 3 personnes
- confusion : 1 personne
- perte de libido : 1 personne
- « motivation diminuée » : 1 personne
- pensées suicidaires : 1 personne

En raison de la conception de cette étude, il n'est pas clair quelle proportion des effets neuropsychiatriques a été causée par l'exposition à Juluca entre la semaine 52 et la semaine 100. Cependant, l'examen des résultats à 48 semaines de l'essai pourrait aider à évaluer la répartition des effets secondaires touchant la santé mentale :

<https://www.catie.ca/fr/traitementactualites/traitementactualites-224/agents-anti-hiv/dolutegravir-rilpivirine-traitement-en>

Analyses de sang et d'urine

Les os

Les examens radiographiques de faible dose (DEXA) constituent l'étalon d'or en ce qui concerne l'évaluation de la densité minérale osseuse. Cependant, lors des études en question ici, au lieu d'effectuer des examens DEXA, les chercheurs ont évalué les taux de certaines protéines dans le sang qui sont associées aux changements dans la densité osseuse. Dans l'ensemble, ils ont trouvé que Juluca avait probablement un effet neutre sur les os.

Les reins

Les tests de sang et d'urine ont laissé soupçonner une modeste amélioration de la santé rénale au cours des études.

Les lipides : cholestérol et triglycérides

Il semble que Juluca n'ait pas eu d'impact significatif sur les taux de lipides dans le sang.

Vers l'avenir

Les résultats des essais Sword 1 et Sword 2 sont prometteurs. Ils laissent croire que le traitement d'entretien par Juluca est possible et qu'il peut réussir chez de nombreux patients. Les essais

cliniques de Juluca se poursuivront jusqu'à la semaine 144.

RÉFÉRENCE :

About M, Orkin C, Podzamczar D, et al. Durable suppression 2 years after switch to dolutegravir + rilpivirine 2-drug regimen: SWORD-1 and SWORD-2 studies. In: Program and abstracts of the 22nd International AIDS Conference, 23-27 July 2018, Amsterdam, Netherlands, poster THPEB047.

D. Une étude italienne explore des régimes de bithérapie comme traitement d'entretien

Le médicament dolutégravir est couramment utilisé comme ingrédient des combinaisons de traitement anti-VIH. Le dolutégravir appartient à une classe de médicaments appelée inhibiteurs de l'intégrase; il est puissant et généralement bien toléré. Le dolutégravir se vend seul et en combinaisons à doses fixes sous les noms de marque suivants :

- Tivicay : dolutégravir seul
- Juluca : dolutégravir + rilpivirine
- Triumeq : dolutégravir + 3TC + abacavir

Évaluation de combinaisons contenant le dolutégravir

Un comprimé contenant les deux médicaments dolutégravir et 3TC est actuellement à l'étude pour le traitement initial de l'infection au VIH dans le cadre d'essais cliniques. Les résultats de la première année de ces essais portent à croire que cette combinaison est très prometteuse. Il est probable que la combinaison dolutégravir + 3TC sera approuvée en 2019 par les agences de réglementation du Canada et d'autres pays à revenu élevé.

Récemment, une étude menée en Alberta (<https://www.catie.ca/fr/nouvellescatie/2018-08-23/clinique-albertaine-explore-survie-long-terme-personnes-seropositives>) a révélé que certains survivants à long terme prenaient des kilogrammes de médicaments depuis 20 ans. Le traitement d'entretien ou même le traitement initial par deux médicaments seulement (au lieu de trois ou quatre comme dans les combinaisons standards) pourrait donc alléger ce fardeau pharmaceutique et réduire potentiellement le nombre d'effets secondaires et/ou d'interactions médicamenteuses.

Comparaison des régimes de bithérapie

Les chercheurs œuvrant dans plusieurs cliniques d'Italie ont mené une étude par observation sur le traitement d'induction-entretien du VIH. Durant la phase d'induction de cette approche thérapeutique, les patients reçoivent une combinaison standard de trois ou quatre médicaments. Une fois que leur charge virale est supprimée à moins de 50 copies/ml et qu'elle se maintient ainsi pendant quelque temps (habituellement plusieurs mois), leur médecin peut leur proposer un traitement d'entretien fondé sur un régime de deux médicaments seulement.

Dans cette étude italienne, les chercheurs ont analysé les données portant sur 419 personnes qui avaient une charge virale supprimée et stable grâce à un régime standard qui a été remplacé subséquemment par une des bithérapies suivantes :

- dolutégravir + 3TC : 229 participants
- dolutégravir + rilpivirine : 187 participants

Les participants ont été suivis pendant environ deux ans pendant qu'ils prenaient ces régimes simplifiés.

Les chercheurs ont trouvé que près de 90 % des participants ont maintenu une charge virale supprimée au cours de l'étude. Les deux régimes de bithérapie ont été associés à une amélioration des taux de cholestérol dans le sang et ont généralement été bien tolérés.

L'étude italienne a fait une autre découverte importante, à savoir que les participants dont la charge virale avait été supérieure à 500 000 copies/ml plusieurs années avant cette étude étaient plus à risque d'éprouver un échec virologique durant celle-ci.

Détails de l'étude

Nous parlons dans cet article d'une étude rétrospective. Cela veut dire que les chercheurs ont choisi des données recueillies antérieurement et les ont analysées à une autre fin, soit pour comparer les régimes de bithérapie. Lors de la collecte des données antérieure, les participants n'avaient pas été répartis au hasard pour recevoir les régimes à l'étude.

Les chercheurs ont défini l'échec virologique des deux façons suivantes :

- deux tests de la charge virale consécutifs de 50 copies/ml ou plus sur une période de trois mois
- un seul test de la charge virale de 1 000 copies/ml ou plus

Les participants avaient le profil moyen suivant lors de leur admission à l'étude :

- âge : 53 ans
- 72 % d'hommes, 28 % de femmes
- 21 % des participants avaient été exposés au virus de l'hépatite C (VHC)
- 44 % avaient connu l'échec d'un des régimes utilisés avant l'étude
- temps écoulé depuis le diagnostic de VIH : 16 ans
- charge virale : moins de 50 copies/ml
- compte de CD4+ : 670 cellules/mm³

Résultats

Les proportions de participants dont la charge virale a été supprimée et est restée supprimée pendant deux ans après le début de l'étude ont été les suivantes :

- dolutégravir + 3TC : 95 %
- dolutégravir + rilpivirine : 97 %

Il est donc évident que les deux régimes exercent des effets semblables.

Les chercheurs ont toutefois remarqué une différence entre les proportions de personnes ayant atteint la suppression virale, et la différence en question se rapportait à leur charge virale dans le passé. Spécifiquement, les chercheurs ont trouvé que les participants dont la charge virale maximale avant cette étude avait grimpé jusqu'à 500 000 copies/ml ou plus étaient plus à risque d'éprouver un échec virologique durant la présente étude et ce, peu importe la combinaison de deux médicaments utilisée.

Parmi les participants recevant la combinaison dolutégravir + 3TC qui avaient eu une charge virale de 500 000 copies/ml ou plus à un moment donné avant l'étude, les proportions ayant atteint la

suppression de la charge virale durant l'étude ont été les suivantes :

- semaine 48 : 95 %
- semaine 96 : 87 %

Parmi les participants recevant la combinaison dolutégravir + rilpivirine qui avaient eu une charge virale de 500 000 copies/ml ou plus à un moment donné avant l'étude, les proportions ayant atteint la suppression de la charge virale durant l'étude ont été les suivantes :

- semaine 48 : 92 %
- semaine 96 : 88 %

Effets indésirables

Le terme *effet indésirable* est utilisé par les chercheurs pour décrire une variété d'événements malheureux qui peuvent se produire dans le cadre d'un essai clinique. Ces événements peuvent être causés par les effets secondaires des médicaments, le processus pathologique sous-jacent ou encore des circonstances n'ayant rien à voir avec l'essai clinique.

Dolutégravir + 3TC

Un total de 30 participants (13 %) ont quitté prématurément l'étude, principalement pour les raisons suivantes :

- événements neuropsychiatriques (y compris problèmes de sommeil, anxiété, dépression) : 8 personnes
- échec virologique : 6 personnes
- désir de prendre un régime consistant en un seul comprimé : 4 personnes
- problèmes gastro-intestinaux : 1 personne
- réaction d'hypersensibilité : 1 personne

Dolutégravir + rilpivirine

Un total de 13 participants (7 %) ont quitté prématurément l'étude, principalement pour les raisons suivantes :

- événements neuropsychiatriques (y compris problèmes de sommeil, anxiété, dépression) : 3 personnes
- échec virologique : 2 personnes
- problèmes gastro-intestinaux : 2 personnes
- lésions rénales : 1 personne

Changements dans les résultats des tests de laboratoire

En moyenne, les taux de cholestérol total ont chuté après que les participants ont commencé à prendre les régimes de bithérapie.

Aucun changement ne s'est produit dans les résultats des tests de la santé rénale au cours de cette étude.

À retenir

Rappelons qu'il s'agit ici d'une étude rétrospective. Les chercheurs ont choisi des données que l'on avait recueillies dans le passé à une fin particulière, puis les ont analysées en fonction des objectifs de cette étude. Les conclusions tirées des études rétrospectives doivent être considérées avec prudence parce que les études de ce genre ne sont pas les plus fiables sur le plan statistique. Malgré ce bémol, les résultats de cette étude italienne ressemblent largement à ceux des essais cliniques randomisés menés sur les régimes de bithérapie contenant le dolutégravir.

Dans la présente étude, le taux d'effets neuropsychiatriques global a été d'environ 4 %, ce qui est comparable aux taux observés lors d'autres études.

Il est intéressant de constater l'association entre une charge virale élevée dans le passé (500 000 copies/ml ou plus) et une augmentation du risque d'échec virologique durant une bithérapie subséquente. Cela pourrait servir de mise en garde à l'égard des limitations de la bithérapie.

RÉFÉRENCE :

Ciccullo A, Baldin G, Capetti A, et al. A comparison between two dolutegravir-based two-drug regimens as switch strategies in a multicentre cohort of HIV-1-infected patients. *Antiviral Therapy*. 2018; *in press*.

E. La bithérapie : son impact sur le réservoir de VIH

Comme nous l'avons expliqué plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, des essais cliniques sur des régimes de bithérapie fondés sur le puissant inhibiteur de l'intégrase dolutégravir sont en cours. Une telle combinaison, Juluca (dolutégravir + rilpivirine), a déjà été approuvée au Canada et dans

d'autres pays à revenu élevé. Conçu dans un objectif de simplification, Juluca est destiné à remplacer le régime plus complexe de certains patients dont la charge virale est inférieure à 50 copies/ml depuis quelque temps déjà. Une autre combinaison, dolutégravir + 3TC, devrait être approuvée en 2019 au Canada et dans d'autres pays à revenu élevé.

À propos du réservoir

Après que l'infection par le VIH s'est produite, le virus s'installe dans les cellules du système immunitaire, soit les cellules T et un groupe de cellules appelées monocytes dont l'espérance de vie est relativement longue (une fois leur maturité atteinte, on appelle ces cellules des macrophages). Les monocytes/macrophages se déplacent partout dans le corps et passent du temps dans les systèmes organiques majeurs. Par conséquent, des cellules infectées par le VIH se trouvent dans de nombreuses parties du corps, y compris les suivantes :

- cerveau et moelle épinière
- système immunitaire : ganglions lymphatiques et tissus lymphoïdes, ainsi que des organes comme la rate, la moelle osseuse et le thymus
- poumons
- reins
- tissus adipeux

Même si les combinaisons de traitements anti-VIH puissants (TAR) suppriment énormément la production de VIH dans le sang, certaines études donnent à penser que de faibles quantités de VIH continuent d'être produites dans les ganglions lymphatiques.

Les chercheurs utilisent le terme réservoir pour décrire le fardeau des cellules infectées par le VIH et présentes dans le corps. Des études sont en cours dans l'espoir de réduire et possiblement d'éliminer ce fardeau.

Une question importante à propos de la bithérapie se rapporte à son impact éventuel sur le réservoir de VIH.

Étude à Vérone

Des chercheurs de l'Université de Vérone en Italie ont mené une étude pilote pour évaluer l'impact du traitement d'induction-entretien. Tous les participants qui n'avaient jamais pris de

TAR ont reçu initialement une thérapie standard, en l'occurrence Triumeq (dolutégravir + 3TC + abacavir). Une fois la suppression de la charge virale atteinte et maintenue pendant 12 mois consécutifs, on leur a donné le régime simplifié associant le dolutégravir et 3TC.

Chez les 14 participants qui ont été en mesure de prendre la bithérapie pour une période de un à huit mois, les chercheurs n'ont trouvé aucune différence significative entre le fardeau de cellules infectées dans les échantillons de sang, comparativement au nombre de ces cellules après 12 mois de trithérapie.

Ainsi, les données de cette étude pilote portent fortement à croire que le traitement d'induction-entretien ne fait pas augmenter le volume du réservoir de VIH, du moins à court terme. Des études de plus longue durée et de plus grande envergure devraient être menées pour confirmer ce résultat.

RÉFÉRENCES :

1. Lanzafame M, Nicole S, Rizzardo S, et al. Immunovirological outcome and HIV-1 DNA decay in a small cohort of HIV-1-infected patients deintensified from abacavir/lamivudine/dolutegravir to lamivudine plus dolutegravir. *New Microbiologica*. 2018; *in press*.
2. Damouche A, Pourcher G, Pourcher V, et al. High proportion of PD-1-expressing CD4+ T cells in adipose tissue constitutes an immunomodulatory microenvironment that may support HIV persistence. *European Journal of Immunology*. 2017 Dec;47(12):2113-2123.
3. Al-Harti L, Joseph J, Nath A. Astrocytes as an HIV CNS reservoir: highlights and reflections of an NIMH-sponsored symposium. *Journal of Neurovirology*. 2018; *in press*.
4. Cenker JJ, Stultz RD, McDonald D. Brain microglial cells are highly susceptible to HIV-1 infection and spread. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2017 Nov;33(11):1155-1165.
5. Lamers SL, Rose R, Maidji E, et al. HIV DNA is frequently present within pathologic tissues evaluated at autopsy from combined antiretroviral therapy-treated patients with undetectable viral loads. *Journal of Virology*. 2016 Sep 29;90(20):8968-83.
6. Rose R, Lamers SL, Nolan DJ, et al. HIV maintains an evolving and dispersed population in multiple tissues during suppressive combined antiretroviral therapy in individuals with cancer. *Journal of Virology*. 2016 Sep 29;90(20):8984-93.
7. Nolan DJ, Rose R, Rodriguez PH, et al. The spleen is an HIV-1 sanctuary during combined antiretroviral therapy. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2018 Jan;34(1):123-125.
8. Clayton KL, Collins DR, Lengieza J, et al. Resistance of HIV-infected macrophages to CD8+ T lymphocyte-mediated killing drives activation of the immune system. *Nature Immunology*. 2018 May;19(5):475-486.

9. Castellano P, Prevedel L, Eugenin EA. HIV-infected macrophages and microglia that survive acute infection become viral reservoirs by a mechanism involving Bim. *Scientific Reports*. 2017 Oct 9;7(1):12866.
10. Bandera A, Ferrario G, Saresella M, et al. CD4+ T cell depletion, immune activation and increased production of regulatory T cells in the thymus of HIV-infected individuals. *PLoS One*. 2010 May 24;5(5):e10788.
11. Costiniuk CT, Salahuddin S, Farnos O, et al. HIV persistence in mucosal CD4+ T cells within the lungs of adults receiving long-term suppressive antiretroviral therapy. *AIDS*. 2018 Oct 23;32(16):2279-2289.
12. Blasi M, Balakumaran B, Chen P, et al. Renal epithelial cells produce and spread HIV-1 via T-cell contact. *AIDS*. 2014 Oct 23;28(16):2345-53.
13. Noto A, Procopio FA, Banga R, et al. CD32+ and PD-1+ lymph node CD4 T cells support persistent HIV-1 transcription in treated aviremic individuals. *Journal of Virology*. 2018 Sep 26;92(20).
14. Huot N, Bosinger SE, Paiardini M, et al. Lymph node cellular and viral dynamics in natural hosts and impact for HIV cure strategies. *Frontiers in Immunology*. 2018 Apr 19;9:780.
15. Dahl V, Peterson J, Fuchs D, et al. Low levels of HIV-1 RNA detected in the cerebrospinal fluid after up to 10 years of suppressive therapy are associated with local immune activation. *AIDS*. 2014 Sep 24;28(15):2251-8.
16. Reeves DB, Duke ER, Wagner TA, et al. A majority of HIV persistence during antiretroviral therapy is due to infected cell proliferation. *Nature Communications*. 2018 Nov 16;9(1):4811

F. Les combinaisons de super-anticorps pourraient empêcher la progression du VIH

Bien qu'il existe déjà des traitements efficaces contre le VIH (TAR), les chercheurs continuent à étudier d'autres traitements potentiels, notamment un groupe d'anticorps qui réussissent très efficacement à se lier au VIH et à le neutraliser. Les chercheurs appellent ces super-anticorps des « anticorps largement neutralisants » (bNAbs). Après s'être liés au VIH et aux cellules infectées par le VIH, ces anticorps mobilisent le système immunitaire pour aider à détruire le VIH et les cellules infectées. Alors que les médicaments anti-VIH doivent être pris tous les jours, il est possible que les bNAbs, lesquels sont administrés par perfusion intraveineuse, puissent être pris moins fréquemment, soit toutes les trois semaines ou même à des intervalles plus longs, pourvu qu'on les trouve efficaces.

Les chercheurs ont testé les bNAbs à titre d'agents individuels (c'est-à-dire une sorte d'anticorps à la fois), mais le VIH peut apprendre rapidement à

résister à un seul anticorps lorsqu'il est utilisé de cette manière. Tout comme le traitement efficace du VIH nécessite une combinaison d'antirétroviraux, il est très probable qu'une combinaison de bNAbs sera nécessaire pour assurer l'efficacité du traitement aux anticorps.

Des chercheurs aux États-Unis ont mis à l'essai une combinaison de deux anticorps chez 15 participants qui suivaient un TAR depuis de nombreuses années et qui avaient une charge virale très faible. Les participants ont reçu les perfusions d'anticorps aux semaines 0, 3 et 6 de l'étude; le TAR a été interrompu deux jours après la première perfusion. Neuf des 15 participants ont réussi à maintenir une charge virale indétectable en l'absence du TAR pour une moyenne de quatre mois après la dernière perfusion d'anticorps. Le VIH n'a acquis de résistance aux anticorps chez aucun de ces neuf patients. Les résultats de cette étude pilote suscitent beaucoup d'enthousiasme et soulèvent de nombreuses questions dont il faudra tenir compte lors des études futures sur les bNAbs.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté des participants qui suivaient un TAR depuis au moins 24 mois et qui avaient une charge virale sanguine inférieure à 50 copies/ml depuis au moins 18 mois. De plus, les chercheurs s'attendaient à ce que les participants aient une charge virale de moins de 20 copies/ml lors des évaluations effectuées avant l'étude en utilisant des tests de la charge virale plus sensibles. Enfin, les participants devaient avoir un compte de CD4+ minimal de 500 cellules/mm³.

Tous les participants ont subi des prélèvements de sang pour déterminer si leur VIH était sensible ou vulnérable aux anticorps utilisés dans l'étude.

Les participants ont reçu trois perfusions intraveineuses d'anticorps à une dose de 30 mg par kilogramme de poids corporel aux semaines 0, 3 et 6 de l'étude.

Les participants ont subi des évaluations fréquentes durant l'étude, notamment des prélèvements de sang chaque semaine ou toutes les deux semaines. Si l'on découvrait que leur charge virale était supérieure à 200 copies/ml, ils recommençaient le TAR.

Les participants avaient le profil moyen suivant lors de leur admission à l'étude :

- 14 hommes, 1 femme
- âge : 40 ans
- principaux groupes ethnoraciaux : Blancs – 40 %; Noirs – 27 %; Hispaniques – 27 %
- temps écoulé depuis le diagnostic de VIH : 6 ans
- compte de CD4+ : 730 cellules/mm³
- charge virale : moins de 20 copies/ml

Notons que le VIH était sensible ou vulnérable aux anticorps chez seulement 11 participants sur 15. Ces 11 participants sont devenus le point de mire de la recherche.

Les anticorps utilisés portaient les noms de code suivants :

- 3BNC117
- 10-1074

Résultats

Neuf participants sur 11 ont réussi à maintenir une charge virale indétectable en l'absence du TAR pour une moyenne de quatre mois après la dernière perfusion d'anticorps.

Les anticorps n'ont pas eu d'impact significatif sur le réservoir de cellules infectées par le VIH dans le corps.

À retenir

Cette étude est très encourageante. Elle révèle qu'une combinaison de deux anticorps a le potentiel de maintenir la suppression du VIH chez certaines personnes qui interrompent leur TAR, soit celles dont la charge virale est faible avant de commencer (moins de 20 copies/ml) et dont le VIH est sensible aux anticorps.

La présente étude soulève de nombreuses questions scientifiques intrigantes qui devront être explorées dans le cadre d'essais cliniques futurs, comme les suivantes :

- Quel est le nombre idéal de bNAbs à utiliser : deux, trois, quatre?
- Plus de 10 bNAbs ont été découverts. Lesquels devraient être utilisés dans les études?

- À quelle fréquence les perfusions d'anticorps devraient-elles avoir lieu et quelles doses devraient être utilisées?
- Devrait-on utiliser les bNAbs avec d'autres médicaments qui peuvent améliorer le fonctionnement du système immunitaire, tels que le vésatolimod (GS-9620; nous en parlons plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*) et une classe de médicaments appelés inhibiteurs des points de contrôle (utilisés à l'heure actuelle pour le traitement de certains cancers)?

Plusieurs années passeront avant que nous ayons les réponses à ces questions, alors il reste beaucoup de recherche à faire.

RÉFÉRENCES :

1. Mendoza P, Gruell H, Nogueira L, et al. Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression. *Nature*. 2018 Sep;561(7724):479-484.
2. Borducchi EN, Liu J, Nkolola JP, et al. Antibody and TLR7 agonist delay viral rebound in SHIV-infected monkeys. *Nature*. Nov;563(7731):360-364.
3. Sok D, Burton DR. Recent progress in broadly neutralizing antibodies to HIV. *Nature Immunology*. 2018 Nov;19(11):1179-1188.

G. Une étude sur des singes découvre le potentiel du vésatolimod et des anticorps dans la recherche sur la guérison

Le système immunitaire est muni de nombreux mécanismes différents qui lui permettent de détecter les bactéries, les champignons et les virus. Un tel mécanisme utilise un groupe de protéines appelées récepteurs Toll (TLR). De nombreuses recherches ont porté sur un récepteur Toll appelé TLR-7. Après avoir senti la présence du matériel génétique d'un virus, le TLR-7 aide à activer certaines cellules du système immunitaire qui y répondent en produisant des substances antivirales.

Le vésatolimod (également connu sous le nom de code GS-9620) est un médicament expérimental qui interagit avec le TLR-7. Les chercheurs sont en train d'étudier le vésatolimod parce qu'ils espèrent que l'interaction entre ce dernier et le TLR-7 renforcera la capacité du système immunitaire à déceler et à attaquer le VIH et les cellules qu'il infecte.

Des doses relativement faibles du vésatolimod ont été testées dans le passé auprès de personnes atteintes de l'infection au virus de l'hépatite B chronique (VHB). Le médicament s'est révélé sûr, mais n'a pas augmenté de façon significative les taux de guérison du VHB lorsqu'il était utilisé à raison de 1 à 4 mg une fois par semaine pendant 12 semaines consécutives.

Du VIS au VIH au VISH

Chez les singes vulnérables, le virus de l'immunodéficience simienne (VIS) cause une maladie semblable au sida. Ce virus est étroitement apparenté au VIH, mais n'est pas identique. Il est probable qu'une forme quelconque du SIV fut l'ancêtre du VIH. Quoi qu'il en soit, comme il existe des différences entre le VIS et le VIH, les singes infectés par le VIS ne répondent pas toujours bien aux médicaments conçus pour traiter le VIH (TAR) ou aux vaccins conçus pour prévenir le VIH. La mise à l'épreuve du TAR et des vaccins chez les singes n'en demeure pas moins une étape importante du processus menant à leur évaluation chez les humains. Pour mieux comprendre la réponse du système immunitaire simien au TAR et aux vaccins, les chercheurs ont créé un virus hybride en utilisant des éléments du VIS et du VIH. Les chercheurs ont baptisé ce virus hybride le « VISH », et il est utilisé depuis plus de 20 ans dans des expériences de laboratoire sur des singes.

Une expérience importante sur des singes

Des chercheurs aux États-Unis ont mené des expériences sur des singes infectés par le VISH. Les chercheurs ont donné un TAR aux singes peu de temps après l'infection. Subséquemment, certains singes n'ont reçu aucune intervention additionnelle, alors que les autres ont reçu soit le vésatolimod, soit l'anticorps largement neutralisant (bNAb) PGT121, soit le vésatolimod et le PGT121 en combinaison. Les chercheurs ont ensuite interrompu le TAR de certains singes.

Les chercheurs ont trouvé que la combinaison de vésatolimod et de PGT121 a retardé la résurgence du virus qui se produit typiquement après l'interruption du TAR. Chez cinq singes sur 11 traités par les deux médicaments, le virus n'a pas resurgi pendant plus de six mois après le retrait du TAR. De plus, les chercheurs ont trouvé qu'il était difficile de détecter des traces de virus chez ces cinq

singes. La combinaison de vésatolimod et d'un anticorps puissant a suffisamment de potentiel pour être testée chez des personnes séropositives, car il est possible qu'elle leur permette d'interrompre le TAR sans danger et qu'elle réduise le fardeau de cellules infectées par le VIH.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont utilisé 40 singes qui ont tous reçu un TAR peu de temps après l'infection par le VISH. Les singes ont été répartis en sous-groupes et certains ont reçu des agents additionnels, comme suit :

- aucune intervention additionnelle
- vésatolimod
- PGT121
- vésatolimod + PGT121

Doses de médicaments expérimentaux

Un total de 10 doses du vésatolimod ont été administrées par voie orale toutes les deux semaines.

Les singes ont reçu cinq perfusions intraveineuses de l'anticorps PGT121 toutes les deux semaines pendant environ quatre mois et demi.

Après avoir arrêté les interventions, les chercheurs ont suivi les singes et prélevé des échantillons de sang chez chacun d'entre eux à des fins d'analyse et de comparaison.

Résultats clés

Les singes traités par le vésatolimod et le PGT121 avaient un nombre considérablement réduit de cellules infectées par le VISH dans leurs ganglions lymphatiques. Cela porte à croire que la combinaison de ces deux interventions réussit à réduire le fardeau de cellules infectées dans le corps des singes atteints du VISH. De plus, les singes ayant reçu les deux interventions ont bénéficié d'un retard considérable de la résurgence du virus dans leur sang après la cessation du TAR.

Les singes chez lesquels le virus a mis le plus de temps à resurgir avaient tendance à avoir un taux de VISH plus faible durant la phase initiale de l'infection (avant le TAR). Cela porte à croire que le VISH ne s'était pas propagé aussi largement dans

le corps des singes dont la charge virale était faible avant l'amorce du TAR.

À retenir

Les résultats de ces études sur des singes sont très prometteurs. Ils laissent croire qu'une combinaison de vésatolimod et de PGT121 (ou peut-être d'un autre anticorps puissant) peut maintenir la suppression du VISH pendant six mois après la cessation du TAR chez certains singes infectés par ce virus. De plus, cette combinaison de médicaments a le potentiel de réduire le fardeau de cellules infectées par le VISH chez les singes.

Les résultats de cette étude sur des singes soulèvent la possibilité suivante :

En théorie, la combinaison de vésatolimod et de PGT121 pourrait permettre l'interruption du TAR et accroître les chances de guérir l'infection au VIH chez les personnes qui répondent à cette combinaison.

La présente étude comporte toutefois au moins trois aspects qui incitent à la prudence lorsqu'on tente d'interpréter et d'extrapoler les résultats obtenus auprès des singes pour les appliquer aux humains :

- Les singes ont été traités avec un TAR peu de temps après avoir été infectés. En revanche, historiquement parlant, la plupart des personnes atteintes du VIH commencent le traitement plusieurs mois ou même plusieurs années après le diagnostic de l'infection au VIH.
- Les singes qui avaient une faible charge virale avant l'amorce du TAR semblent avoir été ceux qui répondaient le mieux à la combinaison de vésatolimod et de PGT121.
- On avait recours à un virus hybride appelé VISH dans ces expériences. Certains chercheurs ont laissé entendre que le VISH « est potentiellement plus facile à maîtriser pour le système immunitaire simien que d'autres virus touchant les singes ».

Malgré ces bémols, les résultats de la présente expérience ont encouragé certains chercheurs à commencer à planifier des études sur le vésatolimod et des anticorps largement neutralisants chez des personnes vivant avec le VIH.

RÉFÉRENCES :

1. Borducchi EN, Liu J, Nkolola JP, et al. Antibody and TLR7 agonist delay viral rebound in SHIV-infected monkeys. *Nature*. Nov;563(7731):360-364.
2. Petes C, Odoardi N, Gee K. The toll for trafficking: Toll-like receptor 7 delivery to the endosome. *Frontiers in Immunology*. 2017 Sep 4;8:1075.
3. Agarwal K, Ahn SH, Elkhatab M, et al. Safety and efficacy of vesatolimod (GS-9620) in patients with chronic hepatitis B who are not currently on antiviral treatment. *Journal of Viral Hepatitis*. 2018 Nov;25(11):1331-1340.
4. Sok D, Burton DR. Recent progress in broadly neutralizing antibodies to HIV. *Nature Immunology*. 2018 Nov;19(11):1179-1188.

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. 30, n° 6
décembre 2018

ISSN 2369-9183

Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE
ATI-00000F

(also available in English, ATI-00000E)

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