TraitementSida 196

vol. 25, Nº2

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse www.catie.ca/fr/traitementsida

Table des matières

I RECHERCHE SUR LA **GUÉRISON DU VIH**

A.	La recherche sur la guérison du VIH décolle	1
В.	La promesse d'une thérapie génique pour le VIH	4
C.	Les inhibiteurs de l'HDAC – faire sortir le VIH de ses cachettes	5
D.	Les inhibiteurs de l'HDAC et leurs conséquences possibles	7
E.	Deux études sur le vorinostat	7
F.	La promesse du romidepsin	9
G.	Évaluer l'impact de la chimio et de la transplantation de cellules	10
	souches sur le VIH	10
H.	Un rôle pour l'immunité	11
I.	Le mystère de l'étude Visconti	13
J.	La multithérapie très précoce et les interruptions du traitement	14
K.	Un bébé a-t-il guéri du VIH?	15

I RECHERCHE SUR LA **GUÉRISON DU VIH**

A. La recherche sur la guérison du VIH décolle

Il s'est écoulé 32 ans depuis l'apparition initiale du sida et 30 ans depuis la découverte de sa cause, soit le virus que nous appelons aujourd'hui le VIH. Des progrès énormes ont été accomplis durant cette période : il existe des tests qui détectent le virus, et le traitement (couramment appelé multithérapie ou TAR) a transformé l'infection au VIH en maladie chronique. De plus, la puissance de la multithérapie est telle que, de nos jours, les jeunes adultes séropositifs qui commencent le traitement peu de temps après leur diagnostic, qui prennent leurs médicaments tous les jours en suivant les prescriptions à la lettre et qui n'ont que des problèmes de santé coexistants minimes peuvent s'attendre à vivre plusieurs décennies.

Même si la multithérapie a aidé à transformer le VIH en maladie chronique — particulièrement dans les pays à revenu élevé comme le Canada, l'Australie, les États-Unis et les nations de l'Europe occidentale — des problèmes persistent. Entre autres, les patients doivent prendre le traitement au moins une fois par jour, tous les jours, pour le reste de leur vie. Un niveau d'observance thérapeutique aussi élevé peut être difficile à maintenir. De plus, les médicaments utilisés pour le traitement du VIH, et plus particulièrement les agents les plus récents et les plus tolérables, sont relativement chers. Comme la vaste majorité des personnes séropositives vivent dans les pays à revenu faible ou moyen, certains chercheurs s'interrogent sur la possibilité de dispenser des soins et des traitements à toutes les personnes séropositives dans ces endroits. En effet, à l'heure

produit par



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

555, rue Richmond Ouest, bureau 505, case 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

actuelle, les soins et le traitement ne sont pas accessibles à toutes les personnes vivant avec le VIH dans ces pays. Un remède curatif serait donc désirable pour de nombreuses raisons.

Connaissez vos corécepteurs

Le VIH a besoin d'au moins deux récepteurs pour entrer dans une cellule et l'infecter. Le premier s'appelle le CD4+ et se trouve à la surface de nombreuses cellules du système immunitaire. Ensuite, le VIH a habituellement besoin de l'un ou l'autre de deux corécepteurs appelés CCR5 et CXCR4.

Certaines souches du VIH préfèrent cibler le corécepteur CCR5, d'autres préfèrent le CXCR4 et d'autres encore utilisent les deux.

Survol des tentatives de guérison

Les chercheurs tentent de guérir l'infection au VIH depuis la fin des années 1980. Cependant, pendant les deux premières décennies de l'épidémie du sida, les tentatives en question étaient majoritairement dangereuses et vaines.

Puis il s'est produit un événement majeur en 2008. Des médecins à Berlin semblaient avoir guéri un homme séropositif atteint de leucémie, non seulement de son cancer mais aussi du VIH. Le « patient de Berlin » suivait une multithérapie depuis plusieurs années avant de commencer son traitement anticancéreux; celui-ci consistait en une chimiothérapie, une radiothérapie et des greffes de cellules souches. Ce cas était unique dans la mesure où le donneur des cellules souches était porteur d'une mutation rare (dénommée mutation delta-32 par les chercheurs) qui faisait en sorte que ses cellules n'avaient pas de corécepteurs CCR5. Cette mutation conférait à ces cellules une certaine résistance à l'infection par le VIH. Après une chimiothérapie et une radiothérapie intensives, les médecins ont interrompu la multithérapie et effectué des greffes de cellules souches qui ont pris dans la moelle osseuse, ce qui a aidé à créer le nouveau système immunitaire du patient. Cependant, ce nouveau système immunitaire s'est attaqué à d'autres parties de l'organisme du patient, et les médecins ont dû prescrire des médicaments immunosuppresseurs puissants pour contrer cette complication (on donne à celle-ci le nom de maladie du greffon contre l'hôte ou GvHD). Le cancer est revenu, et le patient a dû subir de nouveau une chimiothérapie intensive, ainsi qu'une autre greffe de cellules souches.

Le patient de Berlin a survécu à toutes ces interventions lourdes et au cancer récurrent. À ce jour, il n'a pas eu besoin de reprendre sa multithérapie, et des tests sophistiqués révèlent qu'il n'a soit aucun VIH dans son corps soit que des quantités extrêmement faibles du virus dans les profondeurs de son corps de temps en temps.

Pourquoi cette guérison?

Les opinions des chercheurs sont partagées quant à la raison de la guérison apparente du patient de Berlin. Des équipes de recherche ont avancé des explications différentes à ce sujet, dont les suivantes :

- les cycles intensifs de chimiothérapie et de radiothérapie
- la greffe de moelle osseuse d'un donneur porteur de la mutation delta-32
- la stimulation intensive de son système immunitaire causée par la GvHD
- l'emploi de médicaments immunosuppresseurs qui réduisent l'inflammation et affaiblissent la capacité du VIH d'infecter les cellules

Il est probable que plus d'un facteur de cette liste a joué un rôle dans le rétablissement du patient.

Enthousiasme

La guérison apparente du patient de Berlin a stimulé l'imagination de nombreux chercheurs et médecins partout dans le monde. Des essais cliniques se poursuivent, principalement aux États-Unis et en Europe occidentale, pour évaluer différentes méthodes visant à guérir l'infection au VIH. Certains de ces essais finiront par avoir lieu au Canada.

Appel à la prudence

Certaines des tentatives de guérison, telle la thérapie génique, ont été relativement sécuritaires. Toutefois, les efforts pour répliquer le succès du patient de Berlin ont causé la mort d'autres personnes vivant avec le VIH. Cela n'a rien d'étonnant, carla chimiothérapie et la radiothérapie intensives, avec ou sans administration de médicaments immunosuppresseurs, sont très débilitantes.

Des chercheurs à l'Université Harvard ont mis à l'essai une variante du protocole utilisé auprès du patient de Berlin. Bien que deux patients séropositifs atteints de cancer se soient portés volontaires pour cette expérience et soient encore vivants plusieurs années plus tard, ils sont faibles tous les deux, autant sur le plan physique qu'immunologique. Une différence importante entre ces patients et le patient de Berlin réside dans le fait qu'ils n'ont *pas* arrêté de suivre leur multithérapie. En raison du mauvais état de santé de ces patients, les médecins ont hésité à interrompre le traitement anti-VIH, alors il n'est toujours pas clair s'ils ont guéri.

Ces expériences sur les greffes de cellules souches, la chimiothérapie et l'administration subséquente de médicaments immunosuppresseurs sont dangereuses et ne pourront être menées à grande échelle, car chez les patients séronégatifs atteints de cancer, ces interventions sont associées à un taux de mortalité de près de 15 %. Personne ne pourrait préciser le taux de mortalité chez les personnes séropositives, mais il serait sans doute aussi élevé, sinon plus.

Les tentatives de guérison nécessiteront beaucoup de prudence, un suivi intensif et des hospitalisations. Ce sera particulièrement le cas lorsque les chercheurs mettront à l'essai plusieurs méthodes chez une même personne pour tenter de la guérir.

Malgré les bémols, il faut louer les chercheurs de faire preuve d'imagination et de s'adonner à la recherche d'un remède curatif. Un tel enthousiasme est nécessaire, car plusieurs des interactions complexes entre le VIH et le système immunitaire ne sont pas entièrement comprises. Ainsi, pour y voir plus clair, il faudra faire beaucoup de recherche sur des singes infectés par le SIV (virus de l'immunodéficience simienne), des souris auxquelles on a greffé un système immunitaire humain et des personnes séropositives.

Le chemin qui mènera à la guérison ne sera pas facile et les défis seront nombreux. Certains d'entre eux sont connus, alors que d'autres ne surgiront qu'au fur et à mesure des expériences. Comme lors de toute aventure scientifique, il y aura des revers. Les agences de financement et le public devront faire preuve de patience. Les premières expériences scientifiques qui auront lieu au cours des cinq prochaines années devraient être perçues comme exploratoires et leurs résultats comme préliminaires. Cette recherche s'efforcera de répondre à des questions scientifiques importantes qui serviront de base au travail des chercheurs dans leur recherche d'un remède contre le VIH.

Pour aider les chercheurs à développer de nouvelles pistes de recherche dans ce domaine, la principale agence scientifique canadienne, soit les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), compte solliciter des propositions d'équipes de recherche partout au pays. Ces propositions seront examinées par des scientifiques, et les plus prometteuses seront financées pendant cinq ans.

Ressources

Indices de guérison — l'avenir des greffes de cellules souches chez les PVVIH – *Nouvelles CATIE* (http://www.catie.ca/fr/nouvellescatie/2010-12-21/indices-guerison-avenir-greffes-cellules-souches-chez-les-pvvih)

La thérapie génique pour le VIH — résultats d'une expérience récente – *Nouvelles CATIE* (http://www.catie.ca/fr/nouvellescatie/2011-09-27/therapie-genique-vih-resultats-dune-experience-recente)

Tentatives de guérison – TraitementSida (http://www.catie.ca/fr/traitementsida/traitementsida-193/agents-anti-hiv/tentatives-guerison)

RÉFÉRENCES :

- 1. Kent SJ, Reece JC, Petravic J, et al. The search for an HIV cure: tackling latent infection. *Lancet Infectious Diseases*. 2013; *in press*.
- 2. Katlama C, Deeks SG, Autran B, et al. Barriers to a cure for HIV: new ways to target and eradicate HIV-1 reservoirs. *Lancet*. 2013; *in press*.
- 3. Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*. 1996 Aug 22;382(6593):722-5.
- 4. Moore JP, Kitchen SG, Pugach P, et al. The CCR5 and CXCR4 co-receptors—central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2004 Jan;20(1):111-26.
- 5. Huzicka I. Could bone marrow transplantation cure AIDS? Medical Hypotheses. 1999 Mar;52(3):247-57.
- 6. Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2009 Feb 12;360(7):692-8.
- 7. Allers K, Hütter G, Hofmann J, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 $\Delta 32/\Delta 32$ stem cell transplantation. *Blood*. 2011 Mar 10;117(10):2791-9.
- 8. Gorry PR, Zhang C, Wu S, et al. Persistence of dual-tropic HIV-1 in an individual homozygous for the CCR5 Delta 32 allele. *Lancet*. 2002 May 25;359(9320):1832-4.

- 9. Soussain C, Ricard D, Fike JR, et al. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. Lancet. 2009 Nov 7;374(9701):1639-51.
- 10. Krishnan A and Forman SJ. Hematopoietic stem cell transplantation for AIDS-related malignancies. *Current Opinion in Oncology*. 2010 Sep;22(5):456-60.
- 11. Deeks SG and McCune JM. Can HIV be cured with stem cell therapy? *Nature Biotechnology*. 2010 Aug;28(8):807-10.
- 12. DiGiusto DL, Krishnan A, Li L, et al. RNA-based gene therapy for HIV with lentiviral vector-modified CD34(+) cells in patients undergoing transplantation for AIDS-related lymphoma. *Science Translational Medicine*. 2010 Jun 16;2(36):36ra43.
- 13. Hütter G and Thiel E. Allogeneic transplantation of CCR5-deficient progenitor cells in a patient with HIV infection: an update after 3 years and the search for patient no. 2. *AIDS*; 2011 Jan 14;25(2):273-4.
- 14. Sauce D, Larsen M, Fastenackels S, et al. HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis. *Blood.* 2011 May 12;117(19):5142-51.
- 15. Hunt PW, Landay AL, Sinclair E, et al. A low T regulatory cell response may contribute to both viral control and generalized immune activation in HIV controllers. *PLoS One.* 2011 Jan 31;6(1):e15924.
- 16. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annual Review of Medicine*. 2011 Feb 18;62:141-55.
- 17. Hatano H, Delwart EL, Norris PJ, et al. Evidence of persistent low-level viremia in long-term HAART-suppressed, HIV-infected individuals. *AIDS*. 2010 Oct 23;24(16):2535-9.
- 18. Sigal A, Kim JT, Balazs AB, et al. Cell-to-cell spread of HIV permits ongoing replication despite antiretroviral therapy. *Nature*. 2011 Aug 17;477(7362):95-8.
- 19. Mitsuyasu R, Lalezari J, Deeks S, et al. Adoptive transfer of zinc finger nuclease CCR5 modified autologous CD4 T-cells (SB-728-T) to aviremic HIV-infected subjects with suboptimal CD4 counts (200 to 500 cells/mm3). In: Program and abstracts of the 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 17-20 September 2011, Chicago, Ill. Abstract HI-375.
- 20. Henrich TJ, Sciaranghella G, Li JZ, et al. Long-term reduction in peripheral blood HIV-1 reservoirs following reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in two HIV-positive individuals. In: Program and abstracts of the *XIX International AIDS Conference*, 22-27 July 2012, Washington, DC. Abstract THAA0101.
- 21. Deeks S, Drosten C, Picker L, et al. Roadblocks to translational challenges on viral pathogenesis. *Nature Medicine*. 2013 Jan;19(1):30-4.
- 22. Towards an HIV cure: a global scientific strategy. International AIDS Society Scientific Working Group on HIV Cure. *Nature Reviews Immunology*. 2012 Jul 20;12(8):607-14

- 23. Deeks SG, Barré-Sinoussi F. Public health: Towards a cure for HIV. *Nature*. 2012 Jul 18;487(7407):293-4.
- 24. Pasternak AO, de Bruin M, Jurriaans S, et al. Modest nonadherence to antiretroviral therapy promotes residual HIV-1 replication in the absence of virological rebound in plasma. *Journal of Infectious Diseases*. 2012 Nov;206(9):1443-52.
- 25. Bangsberg DR, Haberer JE. Lifetime HIV antiretroviral therapy adherence intervention: Timing is Everything: comment on "Managed problem solving for antiretroviral therapy adherence". *JAMA Internal Medicine*. 2013 Feb 25;173(4):306-7.

B. La promesse d'une thérapie génique pour le VIH

Dès 1988, les chercheurs publiaient leurs idées concernant le recours à la thérapie génique pour guérir l'infection au VIH. Ce n'est pourtant que depuis quelques années que diverses approches de thérapie génique sont mises à l'épreuve.

La VIRxSYS Corporation (Gaithersburg, Maryland, É.-U.) a mis au point une thérapie génique qui est censée aider les cellules CD4+ T à résister aux effets destructeurs de l'infection au VIH. Cette thérapie expérimentale porte le nom de VRX496 ou Lexgenleucel.

La thérapie consiste à infecter les cellules par du matériel génétique qui les incite à fabriquer incorrectement des protéines liées au VIH. Les cellules traitées par le VRX496 qui sont infectées par le VIH produisent des copies défectueuses du virus.

Lors d'un essai clinique, cinq participants séropositifs dont la multithérapie échouait ont reçu une seule perfusion intraveineuse de cellules CD4+ T traitées par le VRX496. Grâce à cette intervention, les chercheurs ont constaté que les comptes de CD4+ des participants ont augmenté temporairement et que la charge virale d'un participant a chuté par un facteur pouvant monter à 100. Chose importante, cette thérapie génique s'est révélée sécuritaire.

À la lumière de ces résultats prometteurs, les chercheurs ont laissé entendre que des perfusions multiples de cellules CD4+ génétiquement traitées seraient probablement plus efficaces encore.

L'étude la plus récente

Le rapport le plus récent au sujet du VRX496 concerne 17 participants séropositifs qui suivaient tous une multithérapie. En général, la thérapie au VRX496 s'est révélée sécuritaire. Lorsque la multithérapie a été interrompue, la charge virale a augmenté puis a baissé modestement. Les effets secondaires des perfusions de cellules T comprenaient de la fièvre et des frissons temporaires.

Chez la plupart des participants, les cellules T perfusées ont disparu de l'organisme dans l'espace de quelques semaines. Chez quelquesuns, cependant, les cellules T génétiquement fortifiées étaient encore présentes, quoique en faible quantité jusqu'à cinq ans après la perfusion. La raison pour la disparition des cellules n'est pas connue.

Faire durer les cellules

L'administration de plus de trois perfusions de cellules traitées n'a pas réussi à les faire rester plus longtemps dans le corps des participants. L'équipe de recherche responsable de l'étude a laissé entendre que des « agents modificateurs » pourraient être un remède pour aider l'organisme à retenir les cellules T modifiées. Le terme agents modificateurs relève d'un langage codé qui veut dire chimiothérapie ou radiothérapie intensive. Ce genre de traitement s'accompagnerait toutefois de beaucoup plus de toxicité. Des thérapies géniques bien plus puissantes et plus sophistiquées seraient nécessaires longtemps avant que les chercheurs ne puissent envisager ce genre d'approche.

Frapper plusieurs cibles à la fois

Sous l'égide de la première agence de recherche scientifique de France, l'ANRS (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales), des chercheurs français, autrichiens, allemands, italiens et américains prévoient mener des essais cliniques sur une thérapie génique ayant le potentiel d'interférer avec des protéines clés du VIH (Tat, Rev et Vif) et aussi de bloquer le récepteur CCR5 des cellules. Une telle approche polyvalente comporte la possibilité non seulement de protéger les cellules contre l'entrée du VIH mais aussi d'aider le système immunitaire à surmonter l'effet toxique des protéines du VIH.

RÉFÉRENCES :

- 1. Friedman AD, Triezenberg SJ, McKnight SL. Expression of a truncated viral trans-activator selectively impedes lytic infection by its cognate virus. *Nature*. 1988 Sep 29;335(6189):452-4.
- 2. Tebas P, Stein D, Binder-Scholl G, et al. Antiviral effects of autologous CD4 T cells genetically modified with a conditionally replicating lentiviral vector expressing long antisense to HIV. *Blood.* 2013 Feb 28;121(9):1524-33.
- 3. Jacobson JM. HIV gene therapy research advances. *Blood*. 2013 Feb 28;121(9):1483-4.
- 4. Kent SJ, Reece JC, Petravic J, et al. The search for an HIV cure: tackling latent infection. *Lancet Infectious Diseases*. 2013; *in press*.
- 5. Katlama C, Deeks SG, Autran B, et al. Barriers to a cure for HIV: new ways to target and eradicate HIV-1 reservoirs. *Lancet*. 2013; *in press*.
- 6. Cavazzana-Calvo M. Treatment with gene-modified hematopoietic stem cells may definitely abolish HIV-1 infection. In: Program and abstracts of the *20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 3-6 March 2013, Atlanta, U.S. Abstract 124.

C. Les inhibiteurs de l'HDAC – faire sortir le VIH de ses cachettes

Chez les personnes qui suivent une multithérapie depuis plusieurs années et qui n'ont pas de co-infection, les cellules infectées par le VIH produisent très peu de copies du VIH et semblent infecter les autres cellules à un rythme relativement lent. Dans bien de ces cas, le VIH peut rester dormant (latent) dans les cellules au repos, jusqu'à ce qu'il soit stimulé de temps en temps. Lors de toute tentative de guérison du VIH, il serait important de débarrasser le corps de ces cellules infectées. Les chercheurs emploient parfois l'expression « purger les cellules infectées de manière latente » pour décrire les interventions visant à chasser le VIH des cellules où il se cache.

Il y a plusieurs années, des chercheurs canadiens ont tenté de guérir le VIH en donnant à des patients sous multithérapie un médicament anticonvulsivant appelé acide valproïque en plus de la multithérapie, mais cette tentative a échoué.

Du nouveau...

L'acide valproïque appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de l'HDAC (histone-désacétylase). Depuis l'essai canadien

Page 6 TraitementSida 196 — vol. 25 nº2

mentionné ci-dessus, les chercheurs envisagent la possibilité d'utiliser des inhibiteurs de l'HDAC plus puissants, dont les suivants :

- panobinostat
- romidepsin
- vorinostat

Des essais cliniques sur ces médicaments se poursuivent auprès de personnes séropositives en Australie, en Europe occidentale et aux États-Unis pour en évaluer l'impact.

Le retour de l'Antabuse

Le médicament Antabuse (disulfirame) est utilisé pour traiter la dépendance à l'alcool chez certaines personnes; lorsque celles-ci boivent de l'alcool, le médicament provoque des réactions très désagréables. Une fois dans le corps, le disulfiram se convertit en un autre composé appelé ditiocarb (Imuthiol, diéthyldithiocarbamate). Les résultats d'expériences de laboratoire sur des cellules laissent croire que ce composé possède de l'activité antifongique et antiparasitaire et peut-être contre le VIH aussi. Les essais cliniques menés à la fin des années 80 et au début des années 90 ont donnée des résultats mitigés, et le médicament n'a jamais reçu le feu vert des agences de réglementation en tant que traitement anti-VIH.

À l'heure actuelle, les chercheurs se penchent de nouveau sur la question du disulfiram, car ce médicament semble activer le VIH latent lors d'expériences de laboratoire sur des cellules.

Bryostatine

La bryostatine est un médicament encore plus vieux que l'on a étudié aussi dans les années 80 afin d'évaluer son impact sur les cellules infectées par le VIH. Depuis quelques années, les chercheurs constatent que la bryostatine et les composés étroitement apparentés peuvent avoir des effets bénéfiques qui les rendent utiles à la recherche sur la guérison du VIH. En particulier, la bryostatine semble être capable de faire sortir le VIH de sa latence dans différents types de cellules immunitaires.

Vers l'avenir

Il est probable que les tentatives futures de guérir le VIH nécessiteront de multiples traitements novateurs. La nature précise éventuelle de ces thérapies est encore débattue par les scientifiques. Dans ce numéro de *TraitementSida*, nous rendons compte de plusieurs tentatives de faire sortir le VIH de sa latence chez des personnes sous multithérapie traitées par inhibiteurs de l'HDAC.

RÉFÉRENCES:

- 1. Kent SJ, Reece JC, Petravic J, et al. The search for an HIV cure: tackling latent infection. *Lancet Infectious Diseases*. 2013; *in press*.
- 2. Katlama C, Deeks SG, Autran B, et al. Barriers to a cure for HIV: new ways to target and eradicate HIV-1 reservoirs. *Lancet*. 2013; *in press*.
- 3. Rasmussen TA, Schmeltz Søgaard O, et al. Comparison of HDAC inhibitors in clinical development: Effect on HIV production in latently infected cells and T-cell activation. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2013 Jan 31;9(5).
- 4. Archin NM, Liberty AL, Kashuba AD, et al. Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature*. 2012 Jul 25;487(7408):482-5.
- 5. Deeks SG. HIV: Shock and kill. *Nature*. 2012 Jul 25;487(7408):439-40.
- 6. Gøtzsche PC. Ditiocarb in HIV infection. *Lancet*. 1988 Oct 29;2(8618):1024.
- 7. Doyon G, Zerbato J, Mellors JW, et al. Disulfiram reactivates latent HIV-1 expression through depletion of the phosphatase and tensin homolog. *AIDS*. 2013 Jan 14;27(2):F7-F11.
- 8. Hersh EM, Brewton G, Abrams D, et al. Ditiocarb sodium (diethyldithiocarbamate) therapy in patients with symptomatic HIV infection and AIDS. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *JAMA*. 1991 Mar 27;265(12):1538-44.
- 9. HIV87 Study Group. Multicenter, randomized, placebo-controlled study of ditiocarb (Imuthiol) in human immunodeficiency virus-infected asymptomatic and minimally symptomatic patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 1993 Jan;9(1):83-9.
- 10. Xing S, Bullen CK, Shroff NS, et al. Disulfiram reactivates latent HIV-1 in a Bcl-2-transduced primary CD4+ T cell model without inducing global T cell activation. *Journal of Virology*. 2011 Jun;85(12):6060-4.
- 11. Cillo A, Sobolewski M, Coffin J, et al. Only a small fraction of HIV-1 proviruses in resting CD4+ T cells can be induced to produce virions ex vivo with anti-CD3/CD28 or vorinostat. In: Program and abstracts of the *20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 3-6 March 2013, Atlanta, U.S. Abstract 371.
- 12. Elliott J, Solomon A, Wightman F, et al. The safety and effect of multiple doses of vorinostat on HIV transcription in HIV-positive patients receiving cART. In: Program and abstracts of the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 March 2013, Atlanta, U.S. Abstract 50 LB.

- 13. Kinter AL, Poli G, Maury W, et al. Direct and cytokine-mediated activation of protein kinase C induces human immunodeficiency virus expression in chronically infected promonocytic cells. *Journal of Virology*. 1990 Sep;64(9):4306-12.
- 14. DeChristopher BA, Loy BA, Marsden MD, et al. Designed, synthetically accessible bryostatin analogues potently induce activation of latent HIV reservoirs in vitro. *Nature Chemistry.* 2012 Sep;4(9):705-10.

D. Les inhibiteurs de l'HDAC et leurs conséquences possibles

Lorsque le VIH infecte une cellule du système immunitaire, il peut arriver plusieurs choses. Une possibilité est que le VIH prend le contrôle de la cellule et l'oblige à faire d'autres copies du virus. Dans d'autres cas, le VIH peut infecter la cellule mais rester dormant jusqu'à ce que la cellule soit activée et que la production de virus commence. L'élimination de ce VIH dormant sera cruciale si l'on espère guérir le VIH.

Des chercheurs aux États-Unis ont proposé d'utiliser le médicament anticancéreux vorinostat (SAHA, Zolinza), qui est un inhibiteur de l'enzyme HDAC (histone-désacétylase). Chez les personnes séropositives, cette enzyme aide à maintenir le VIH dans un état latent dans les cellules au repos. En inhibant l'HDAC, les chercheurs espèrent activer les cellules infectées par le VIH chez les personnes suivant une multithérapie. Même si l'usage d'inhibiteurs de l'HDAC provoquera la création de nouvelles copies de VIH, les chercheurs espèrent que ces nouvelles copies virales ne seront pas capables d'infecter de nombreuses cellules, car les personnes traitées suivront une multithérapie. En théorie, suite à une exposition prolongée au vorinostat et à des médicaments apparentés, les chercheurs espèrent qu'ils pourront réduire le nombre de cellules infectées par le VIH dans le corps, soit complètement, soit jusqu'à un niveau extrêmement faible. Il reste que cette réduction du nombre de cellules infectées par le VIH grâce à l'usage d'inhibiteurs de l'HDAC n'a pas été prouvée. De plus, l'innocuité et l'efficacité à long terme des inhibiteurs de l'HDAC puissants comme le vorinostat doivent être évaluées auprès de personnes vivant avec le VIH. Notons que ces médicaments sont généralement utilisés pour le traitement des cancers et ont des effets secondaires, dont certains sont légers et d'autres, graves.

Un avenir incertain

Bien que les inhibiteurs de l'HDAC soient censés exercer un effet sur l'enzyme qui maintient le VIH dans un état latent, il est possible que cette même enzyme maintienne d'autres rétrovirus possiblement mal compris dans un état latent aussi. Précisons : les humains portent dans leur ADN des traces de rétrovirus autres que le VIH qui évoluent en nous depuis des millions d'années. Même si ces traces sont insuffisantes pour causer de nouvelles infections, il est théoriquement possible que la libération de l'histone-désacétylase par l'usage d'inhibiteurs de l'HDAC fasse en sorte que ces traces de rétrovirus anciens peuvent combiner avec le VIH et créer de nouveaux rétrovirus. Les conséquences d'un tel phénomène pour la santé des personnes concernées ne sont pas connues. Jusqu'à présent, cependant, on n'a pas fait état d'émergence de nouveaux virus chez les personnes séropositives traitées par inhibiteurs de l'HDAC.

Dans ce numéro de *TraitementSida*, nous rendons compte d'essais cliniques sur le vorinostat, un inhibiteur de l'HDAC relativement puissant.

RÉFÉRENCES:

- 1. Cillo A, Sobolewski M, Coffin J, et al. Only a small fraction of HIV-1 proviruses in resting CD4+ T cells can be induced to produce virions ex vivo with anti-CD3/CD28 or vorinostat. In: Program and abstracts of the *20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 3-6 March 2013, Atlanta, U.S. Abstract 371
- 2. SenGupta D, Tandon R, Vieira RG, et al. Strong human endogenous retrovirus-specific T cell responses are associated with control of HIV-1 in chronic infection. *Journal of Virology*. 2011 Jul;85(14):6977-85.
- 3. Jones RB, Garrison KE, Mujib S, et al. HERV-K-specific T cells eliminate diverse HIV-1/2 and SIV primary isolates. *Journal of Clinical Investigation*. 2012 Dec 3;122(12):4473-89.

E. Deux études sur le vorinostat

Dans une tentative de faire sortir le VIH de sa latence chez des personnes sous multithérapie, des chercheurs ont d'abord mené une étude limitée sur le vorinostat. Initialement, le médicament a été administré en une seule dose orale de 200 mg. Quatre semaines plus tard, les participants ont reçu une dose de 400 mg, suivie d'une autre dose unique de 400 mg quatre semaines plus tard. Un échantillon de sang a été prélevé et examiné avant et après chaque dose de vorinostat. Spécifiquement,

Page 8 TraitementSida 196 — vol. 25 n°2

les participants ont subi une intervention appelée leucophérèse après avoir reçu le vorinostat. Cette intervention consistait à prélever un échantillon de sang, à en filtrer les globules blancs puis à retourner le sang aux participants par perfusion. Les globules blancs ont été analysés en profondeur au laboratoire.

Les tests ont révélé que la dose de 400 mg de vorinostat augmentait considérablement la production de VIH dans les cellules CD4+ au repos qui étaient infectées par le virus.

La deuxième étude

Encouragés par ces résultats positifs et soucieux de tenter un traitement par vorinostat de plus longue durée, des chercheurs australiens ont mené une étude de deux semaines durant laquelle ce médicament anticancéreux était administré à raison de 400 mg une fois par jour.

Les chercheurs ont recruté 20 participants séropositifs qui suivaient une multithérapie depuis au moins trois ans et dont le compte de CD4+ était supérieur à 500 cellules et la charge virale inférieure à 50 copies/ml.

Le profil moyen des participants était le suivant :

- âge 48 ans
- sexe 19 hommes, 1 femme
- compte de CD4+ 721 cellules
- durée de la suppression virologique accomplie par la multithérapie entre trois et 14 ans
- 14 participants suivaient un régime à base de névirapine (Viramune) ou d'éfavirenz (Sustiva et dans l'Atripla); les autres suivaient un régime à base d'inhibiteur de la protéase potentialisé

Même si le traitement par vorinostat n'a duré que 14 jours, les participants ont été suivis pendant jusqu'à trois mois.

Résultats

Chez 90 % des participants, on a constaté une augmentation significative de la production de VIH dans les cellules infectées qui avaient été dans un état de latence.

Il n'y a pas eu de changements significatifs dans la proportion de cellules infectées par le VIH dans le sang ou le tissu rectal (site de nombreux tissus lymphatiques riches en cellules CD4+).

Dans la plupart des cas (17 participants sur 20), la charge virale dans le sang est demeurée sous la barre des 20 copies/ml.

Deux participants ont vu leur charge virale devenir détectable (environ 40 copies/ml) — dans un cas dès le premier jour de l'exposition au vorinostat et dans l'autre lors du 20^e jour de l'étude, alors que le vorinostat n'était plus utilisé.

Le troisième participant suivait le régime suivant :

• lopinavir-ritonavir (Kaletra) + AZT (Retrovir, zidovudine) + ténofovir (Viread)

Le 7^e jour de l'étude, la charge virale du participant a dépassé les 150 copies/ml puis a chuté. Deux mois plus tard, elle se situait à moins de 20 copies/ml.

Aucun participant n'a subi d'activation importante des cellules T à cause de l'exposition au vorinostat.

Résultats - effets secondaires

Selon les chercheurs, la majorité des effets secondaires éprouvés étaient légers. Les effets secondaires courants comprenaient les suivants :

- diarrhée
- altération du sens du goût
- nausée
- léthargie

Les effets secondaires moins courants comprenaient les suivants :

- nausée et/ou vomissements
- maux de tête
- sécheresse buccale

Les analyses de laboratoire ont révélé une réduction du taux de plaquettes et une augmentation des taux de certaines enzymes hépatiques (GGT et ALP) chez certains participants.

De façon générale, les effets secondaires se sont rapidement produits lorsque les participants ont commencé le traitement par vorinostat puis ont rapidement disparu une fois le traitement arrêté.

Trouver un sens aux résultats

Ces deux études sur le vorinostat prouvent que ce médicament est capable de faire sortir le VIH de ses cachettes dans les cellules T au repos. De plus, l'exposition à ce médicament semblait généralement sans danger. Des études de plus longue durée seront toutefois nécessaires pour en évaluer l'impact sur le réservoir de cellules infectées de manière latente. D'autres études d'innocuité seront nécessaires aussi, car le vorinostat aurait causé des mutations lors de tests sur des bactéries. Supposément, les cellules humaines en santé peuvent réparer les dommages causés par le vorinostat, mais cela doit être évalué auprès de personnes vivant avec le VIH.

L'exposition limitée au vorinostat n'a pas guéri le VIH, alors il faut faire beaucoup plus de travail. Les essais cliniques futurs auront-ils recours à des doses plus élevées ou encore à la même dose de 400 mg sur des périodes plus longues?

Vers l'avenir

Le chercheur Steven Deeks, MD, de San Francisco a soulevé les questions suivantes au sujet de la première étude sur le vorinostat, et ces questions s'appliquent à d'autres études semblables :

- « Comment le domaine [du VIH] devraitil équilibrer les préoccupations éthiques concernant l'administration de médicaments potentiellement toxiques aux personnes infectées par le VIH qui sont autrement en bonne santé? La population idéale pour ces études est celle des personnes qui se portent bien sous l'effet d'une thérapie à long terme, mais il se trouve que celle-ci est le groupe qui a apparemment le moins besoin d'un remède curatif. »;
- « Les études futures sur les médicaments contre la latence nécessiteront-elles une leucophérèse coûteuse et incommode avant et après l'exposition au médicament? À San Francisco, cette intervention coûte plus de 2 500 \$US. Alors on a clairement besoin d'une épreuve sensible qui peut être utilisée facilement pour [rechercher la présence de VIH latent dans des millions de cellules]. »;
- « Combien du réservoir viral serait-il possible d'éliminer par l'inhibition de l'HDAC? »
 L'étude australienne n'a pas présenté de données à l'égard de cette question. »;
- « Quelles épreuves seront utilisées à l'avenir pour évaluer les médicaments susceptibles d'avoir une activité contre la latence? Le vorinostat a fait preuve d'activité [antilatence] dans la plupart des tests, mais pas tous. »;
- « Quel destin attend les cellules productrices de virus après l'inhibition de l'HDAC? Bien

que de nombreux chercheurs supposent que le virus ou le système immunitaire hôte détruirait ces cellules et éliminerait ainsi le virus, des données récentes laissent croire que cela pourrait être faux. ».

RÉFÉRENCES:

- 1. Archin NM, Liberty AL, Kashuba AD, et al. Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature*. 2012 Jul 25;487(7408):482-5.
- 2. Deeks SG. HIV: Shock and kill. *Nature*. 2012 Jul 25;487(7408):439-40.
- 3. Cillo A, Sobolewski M, Coffin J, et al. Only a small fraction of HIV-1 proviruses in resting CD4+ T cells can be induced to produce virions ex vivo with anti-CD3/CD28 or vorinostat. In: Program and abstracts of the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 March, 2013, Atlanta, U.S. Abstract 371.
- 4. Elliott J, Solomon A, Wightman F, et al. The safety and effect of multiple doses of vorinostat on HIV transcription in HIV-positive patients receiving cART. In: Program and abstracts of the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 March 2013, Atlanta, U.S. Abstract 50 LB.
- 5. McIlroy D. Do HIV-specific CTL continue to have an antiviral function during antiretroviral therapy? If not, why not, and what can be done about it? *Frontiers in Immunology*. 2013;4:52.

F. La promesse du romidepsin

Comme nous l'avons déjà mentionné dans cenuméro de *TraitementSida*, le médicament anticancéreux romidepsin (Istodax) peut aussi inhiber l'activité de l'HDAC (histone-désacétylase), une enzyme qui aide à maintenir l'infection au VIH dans un état de latence.

Des chercheurs de la compagnie pharmaceutique Gilead Sciences ont mené des expériences de laboratoire sur des cellules extraites de 46 personnes séropositives sous multithérapie dont le compte de CD4+ était supérieur à 350 cellules et la charge virale inférieure à 50 copies/ml. Spécifiquement, les chercheurs ont testé les inhibiteurs de l'HDAC suivants :

- romidepsin
- panobinostat
- givinostat
- vorinostat
- mocétinostat

Le romidepsin semblait être le plus puissant inhibiteur de l'HDAC lors de ces études effectuées

dans des tubes à essai. Sa capacité à faire sortir le VIH de sa latence s'est avérée constante au fil du temps avec les cellules provenant du même donneur ou de donneurs différents.

Les autorités américaines ont approuvé l'utilisation du romidepsin pour le traitement de certains cancers en une dose intraveineuse de 15 mg par mètre carré de superficie cutanée. Toutefois, à en croire les expériences menées par Gilead, on peut utiliser des doses bien plus faibles pour tenter de faire sortir le VIH de sa latence. Ces doses plus faibles varient entre 2 et 5 mg/m².

À la lumière de ces expériences prometteuses mais préliminaires, on peut s'attendre à la tenue d'un essai clinique sur le romidepsin à l'avenir.

RÉFÉRENCES:

- 1. Kent SJ, Reece JC, Petravic J, et al. The search for an HIV cure: tackling latent infection. *Lancet Infectious Diseases*. 2013; *in press*.
- 2. Katlama C, Deeks SG, Autran B, et al. Barriers to a cure for HIV: new ways to target and eradicate HIV-1 reservoirs. *Lancet*. 2013; *in press*.
- 3. Wei G, Chiang V, Fyne E, et al. Histone deacetylase inhibitor romidepsin induces HIV in resting CD4+ T cells from ART-suppressed subjects at concentrations achieved by clinical dosing. In: Program and abstracts of the *20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 3-6 March 2013, Atlanta, U.S. Abstract 376.

G. Évaluer l'impact de la chimio et de la transplantation de cellules souches sur le VIH

Le succès des médecins allemands qui ont apparemment guéri une personne atteinte du VIH (le « patient de Berlin ») a incité des scientifiques dans les pays à revenu élevé à tenter de faire la même chose. Il est à noter que l'apparent succès des chercheurs berlinois auraient pu reposer sur l'un ou plusieurs des facteurs suivants :

- Le patient a subi de multiples greffes de cellules souches provenant d'un donneur dont les cellules n'avaient pas le corécepteur CCR5; le VIH a besoin de ce corécepteur pour infecter les cellules;
- Le patient a reçu des doses intensives de chimiothérapie et de radiothérapie;
- Après les greffes, le patient a eu une réaction immunologique intense où les cellules

- transplantées s'attaquaient à ses tissus. On appelle de genre de réaction la maladie du greffon contre l'hôte ou GvHD. Cette complication a finalement été contrôlée par l'usage de médicaments immunosuppresseurs. Mais certains chercheurs se doutent que la GvHD aurait aussi contribué à détruire des cellules résiduelles infectées par le VIH;
- Il est également possible que l'administration de médicaments immunosuppresseurs ait joué un rôle en supprimant l'inflammation et en affaiblissant la capacité du VIH à infecter les cellules. Depuis le début de l'épidémie du VIH, les chercheurs mènent des essais cliniques sur les médicaments immunosuppresseurs donnés aux receveurs d'organes et les corticostéroïdes. Même s'il semble contraire à l'intuition d'administrer des médicaments immunosuppresseurs dans le contexte du VIH, des essais cliniques qui en ont utilisé des doses faibles auprès de personnes séropositives ont soulevé la possibilité qu'ils soient bénéfiques pour le système immunitaire. Cela serait attribuable au fait que ces médicaments réduisent l'inflammation excessive et d'autres dysfonctions immunologiques causées par le virus.

Le protocole utilisé par les médecins de Berlin est toxique et a causé des complications qui ont persisté pendant plusieurs années. Les tentatives subséquentes de répliquer leur protocole ont d'abord causé plusieurs décès. Il n'empêche que les chercheurs tentent toujours de guérir le VIH en apportant quelques modifications au protocole de Berlin et en faisant preuve de beaucoup de prudence.

Des chercheurs en Pennsylvanie et en Californie ont évalué 10 personnes séropositives avant et après l'administration d'une chimiothérapie intensive contre le cancer (lymphome) et une greffe de cellules souches subséquente. Chaque personne s'est fait extraire quelques cellules souches avant la chimiothérapie, puis les a fait transplanter après la fin de celle-ci. Ces cellules n'ont pas été modifiées afin de résister au VIH. Les participants suivaient une multithérapie qu'ils réussissaient généralement à tolérer durant la chimiothérapie. Trois d'entre eux ont toutefois été obligés d'interrompre la multithérapie à cause d'effets secondaires graves liés à la chimiothérapie.

Des techniciens ont mis au point un test de la charge virale maison qui pouvait détecter une seule copie d'ARN VIH dans le sang. Cet outil leur a permis de constater que les participants avaient une charge virale d'environ 2 copies/ml après la transplantation.

Chez un patient, les chercheurs n'ont pas été capables de détecter de réplication du VIH à l'aide de leur épreuve ultrasensible. Cependant, lorsqu'ils ont analysé son sang avec d'autres épreuves, ils ont trouvé que le patient avait encore des cellules infectées par le VIH (comme tous les autres participants d'ailleurs). Malgré un suivi qui a duré jusqu'à 10 ans, la proportion de cellules infectées n'a diminué chez aucun participant après la greffe.

Pourquoi cette persistance du VIH?

La chimiothérapie est conçue pour détruire les cellules tumorales qui se divisent rapidement. Or, les cellules du système immunitaire qui contiennent du VIH latent comprennent un groupe que les chercheurs appellent les « cellules CD4+ T au repos ». Comme ces cellules ne sont pas actives, il est possible que la chimiothérapie ne les détruise pas.

Une autre possibilité est que les cellules souches utilisées aux fins de la transplantation incluaient des cellules infectées par le VIH. Dans ce cas, la transplantation aurait aidé à rétablir l'infection.

À la lumière de ces résultats, on peut affirmer que les cellules souches qui sont extraites puis retransplantées après la chimiothérapie chez des personnes sous multithérapie ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml ne peuvent réduire le nombre de cellules infectées par le VIH ni guérir l'infection au VIH.

RÉFÉRENCES :

- 1. Kent SJ, Reece JC, Petravic J, et al. The search for an HIV cure: tackling latent infection. *Lancet Infectious Diseases*. 2013; *in press*.
- 2. Katlama C, Deeks SG, Autran B, et al. Barriers to a cure for HIV: new ways to target and eradicate HIV-1 reservoirs. *Lancet*. 2013; *in press*.
- 3. Cillo AR, Krishnan A, Mitsuyasu RT, et al. Plasma viremia and cellular HIV-1 DNA persist despite autologous hematopoietic stem cell transplantation for HIV-related lymphoma. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013; in press.
- 4. Henrich TJ, Hu Z, Li JZ, et al. Long-term reduction in peripheral blood HIV-1 reservoirs following reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Journal of Infectious Diseases.* 2013; *in press.*
- 5. Petz LD, Redei I, Bryson Y, et al. Hematopoietic cell transplantation with cord blood for cure of HIV infections.

Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2013 Mar;19(3):393-7.

6. Mitsuyasu R. Curing HIV: Lessons from cancer therapy. Current Opinion in HIV/AIDS. 2013; in press.

H. Un rôle pour l'immunité

Dans ce numéro de *TraitementSida*, nous avons mentionné quelques expériences existantes et proposées qui visent à éveiller le VIH dans les cellules CD4+ T au repos afin que l'on puisse réduire le nombre de cellules infectées par le VIH dans le corps. Il faut souligner toutefois que le destin qui attend ces cellules après l'activation du VIH n'est pas connu. Entre autres, une cellule infectée par le VIH au repos qui est activée pourrait faire ce qui suit :

- produire de nombreuses copies de VIH puis mourir
- comme la cellule a commencé à produire du VIH, le système immunitaire est susceptible de reconnaître que la cellule a été infectée et de mobiliser des cellules T tueuses (cellules CD8+) pour l'attaquer et la détruire
- produire brièvement un faible nombre de copies de VIH puis retomber dans état de repos, de sorte qu'elle élude le système immunitaire tout en maintenant la capacité de produire du VIH à l'avenir.

Cette dernière possibilité est préoccupante parce que les expériences de laboratoire sur des cellules infectées de manière latente et l'inhibiteur de l'HDAC vorinostat ont découvert une faiblesse du système immunitaire de nombreuses personnes séropositives suivant une multithérapie : leur système immunitaire semble incapable de monter ou de soutenir une réponse efficace contre le VIH.

Les vaccins thérapeutiques

La plupart des vaccins sont homologués pour prévenir des infections — comme la rougeole, les oreillons et la poliomyélite — qui étaient jadis répandues dans les pays à revenu élevé. Or, les chercheurs sont maintenant intrigués par le potentiel des vaccins thérapeutiques pour le traitement des personnes atteintes du VIH. Les vaccins de ce genre seraient utilisés pour stimuler le système immunitaire, et plus particulièrement les cellules CD8+, afin qu'elles reconnaissent et attaquent plus efficacement les cellules infectées par le VIH. Il sera probablement

nécessaire de stimuler le système immunitaire avec un vaccin thérapeutique avant d'exposer des volontaires à certains des médicaments que nous avons mentionnés plus tôt dans ce numéro de *TraitementSida* qui sont utilisés pour faire sortir le VIH de ses cachettes.

Tirer profit de l'immunité

Dans les années 1980, alors que les médecins s'alarmaient de l'éclosion d'infections liées au sida chez des jeunes adultes qui avaient précédemment été en bonne santé, la réaction des médecins consistait à évaluer le système immunitaire des patients. Les tests effectués révélaient une déficience immunologique grave. Plus tard, les immunologues ont fait une découverte étrange : les cellules du système immunitaire des personnes atteintes du VIH se comportaient comme si elles étaient épuisées. Les cellules exprimaient des protéines ou marqueurs à leur surface qui laissaient croire qu'elles s'autodétruiraient bientôt dans le cadre d'un processus appelé mort cellulaire programmée ou apoptose. Une grande proportion de cellules immunitaires, et plus particulièrement les cellules T, sont très vulnérables à l'apoptose, même si elles ne sont pas infectées par le VIH. Ce phénomène s'est confirmé dans le cadre d'expériences de laboratoire sur des cellules neuves, le VIH et un virus étroitement apparenté appelé VIS (virus de l'immunodéficience simienne). Ensemble, ces résultats laissent croire que les virus comme le VIH et le VIS ont évolué de sorte qu'ils puissent abîmer le système immunitaire sans qu'il soit nécessaire d'infecter chacune de ses cellules. Ces virus réussissent cet exploit en incitant les cellules immunitaires à exprimer à leur surface des protéines ou marqueurs que les chercheurs appellent les récepteurs de la mort.

Bien que la multithérapie affaiblisse considérablement la capacité du VIH d'infecter de nouvelles cellules et qu'elle permette au système immunitaire de se réparer partiellement, ces réparations demeurent incomplètes. Des analyses de cellules immunitaires provenant de singes infectés par le VIS et d'humains séropositifs suivant une multithérapie portent à croire que les cellules immunitaires continuent d'exprimer des récepteurs de la mort dans les ganglions et les tissus lymphatiques, quoique dans une moindre mesure que chez les singes et les humains séropositifs qui ne suivent pas de multithérapie.

Au nombre des pistes à explorer pour les chercheurs, on pourrait tenter de rajeunir le système immunitaire en renversant l'impact des récepteurs de la mort sur les cellules. Lors d'expériences sur des singes infectés par le VIS et d'études préliminaires menées auprès de personnes séronégatives atteintes du cancer, les chercheurs ont utilisé des anticorps spécialisés pour essayer de mettre hors d'état les récepteurs de la mort présents à la surface des cellules immunitaires. Cette démarche a amélioré la capacité de ces cellules à s'attaquer aux germes et aux tumeurs. Si les thérapies de ce genre sont homologuées pour le traitement du cancer, comme on s'y attend au cours de la prochaine année dans certains cas, les chercheurs pourront s'en procurer pour les tester auprès de personnes vivant avec le VIH. En renversant l'impact des récepteurs de la mort, les chercheurs pourront peut-être aider le système immunitaire à mieux reconnaître les cellules infectées par le VIH et à les détruire.

RÉFÉRENCES:

- 1. Meyaard L, Otto SA, Jonker RR, et al. Programmed death of T cells in HIV-1 infection. *Science*. 1992 Jul 10;257(5067):217-9.
- 2. Herbeuval JP, Nilsson J, Boasso A, et al. Differential expression of IFN-alpha and TRAIL/DR5 in lymphoid tissue of progressor versus nonprogressor HIV-1-infected patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2006 May 2;103(18):7000-5.
- 3. Herbeuval JP, Grivel JC, Boasso A, et al. CD4+ T-cell death induced by infectious and noninfectious HIV-1: role of type 1 interferon-dependent, TRAIL/DR5-mediated apoptosis. *Blood.* 2005 Nov 15;106(10):3524-31.
- 4. Herbeuval JP, Nilsson J, Boasso A, et al. HAART reduces death ligand but not death receptors in lymphoid tissue of HIV-infected patients and simian immunodeficiency virus-infected macaques. *AIDS*. 2009 Jan 2;23(1):35-40.
- 5. Barblu L, Herbeuval JP. Three-dimensional microscopy characterization of death receptor 5 expression by overactivated human primary CD4+ T cells and apoptosis. *PLoS One.* 2012;7(3):e32874.
- 6. Rosignoli G, Cranage A, Burton C, et al. Expression of PD-L1, a marker of disease status, is not reduced by HAART in aviraemic patients. *AIDS*. 2007 Jun 19;21(10):1379-81.
- 7. Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, et al. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8+T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nature Medicine*. 2006 Oct;12(10):1198-202.
- 8. Yan J, Sabbaj S, Bansal A, et al. HIV specific CD8+ T cells from elite controllers are primed for survival. Journal of *Virology*. 2013; *in press*.
- 9. Nasi M, Riva A, Borghi V, et al. Novel genetic association of TNF-α-238 and PDCD1-7209 polymorphisms with long-term non-progressive HIV-1 infection. *International Journal of Infectious Diseases.* 2013; in press.

- 10. Xu H, Wang X, Lackner AA, et al. CD8 down-regulation and functional impairment of SIV-specific cytotoxic T lymphocytes in lymphoid and mucosal tissues during SIV infection. *Journal of Leukocyte Biology*. 2013; *in press*.
- 11. Palmer BE, Neff CP, Lecureux J, et al. In vivo blockade of the PD-1 receptor suppresses HIV-1 viral loads and improves CD4+ T cell levels in humanized mice. *Journal of Immunology*. 2013 Jan 1;190(1):211-9.
- 12. Hatano H, Jain V, Hunt PW, et al. Cell-based measures of viral persistence are associated with immune activation and programmed cell death protein 1 (PD-1)-expressing CD4+ T cells. *Journal of Infectious Diseases.* 2013; *in press.*
- 13. Dyavar Shetty R, Velu V, et al. PD-1 blockade during chronic SIV infection reduces hyperimmune activation and microbial translocation in rhesus macaques. *Journal of Clinical Investigation*. 2012 May 1;122(5):1712-6.
- 14. Estes JD. Enhancing immune responses to limit chronic immune activation during SIV. *Journal of Clinical Investigation*. 2012 May 1;122(5):1611-4.
- 15. Casazza JP, Bowman K, Adzaku S, et al. Therapeutic vaccination expands and improves the function of the HIV-specific memory T cell repertoire. *Journal of Infectious Diseases*. 2013; *in press*.
- 16. García F, Climent N, Guardo AC, et al. A dendritic cellbased vaccine elicits T cell responses associated with control of HIV-1 replication. *Science Translational Medicine*. 2013 Jan 2;5(166):166ra2.

I. Le mystère de l'étude Visconti

Lors d'une analyse de plusieurs bases de données et de dossiers médicaux de personnes vivant avec le VIH, des chercheurs en France ont découvert 14 cas où des patients avaient été mis sous traitement lors d'un stade très précoce de l'infection. Ces personnes ont interrompu plus tard leur multithérapie et, pour la plupart, leur charge virale est restée relativement faible (moins de 400 copies/ml), de sorte qu'elles n'ont pas eu besoin de recommencer le traitement. Cette étude française portant le nom de Visconti marque une découverte intéressante. Toutefois, à l'heure actuelle, il n'y a pas de données solides qui laissent croire à la probabilité d'un tel résultat chez la vaste majorité des personnes séropositives qui commencent très tôt le traitement. Et il est certain que l'étude Visconti n'a guéri personne. Les résultats devraient plutôt être perçus comme une découverte importante qui soulève de nombreuses questions de recherche qui pourraient servir de base à des expériences de laboratoire futures et peut-être à des essais cliniques conçus de manière rigoureuse sur le plan statistique.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont présenté les résultats obtenus auprès de 14 personnes (10 hommes et quatre femmes) qui ont commencé une multithérapie lors d'un stade très précoce de l'infection au VIH (soit la primo-infection) entre 1996 et 2002.

Douze personnes sur 14 présentaient des symptômes de la primo-infection au VIH (ces symptômes ressemblent à ceux de la grippe). On estimait généralement que la primo-infection s'était produite un ou deux mois après l'exposition au virus.

Les participants ont reçu les soins standards au moment où ils ont recherché un secours médical. Nous n'avons pas de données concernant les régimes spécifiques utilisés, mais il s'agissait surtout d'une combinaison de deux analogues nucléosidiques et d'un inhibiteur de la protéase.

Durant la primo-infection, soit avant le début de la multithérapie, la charge virale moyenne était de 100 000 copies/ml, et le compte de CD4+ moyen se situait à un peu plus de 500 cellules.

Quelques mois après l'instauration de la multithérapie, la charge virale moyenne a chuté à moins de 50 copies/ml, et le compte de CD4+ moyen a atteint un peu plus de 900 cellules.

Les participants sont restés sous multithérapie pendant trois ans environ avant d'interrompre leur traitement pour des raisons inconnues.

À la suite de l'interruption du traitement, huit participants sur 14 ont maintenu une charge virale très faible lors des tests subséquents; leurs charges virales sanguines allaient de 1 à 39 copies/ml.

Dans le cas des six participants restants, les charges virales dans le sang allaient de moins de 40 copies/ml à 400 copies/ml. Dans quelques cas, les charges virales étaient supérieures à 400 copies/ml à plusieurs reprises, mais redescendaient habituellement à moins de 400 copies/ml après quelque temps.

Les derniers comptes de CD4+ disponibles étaient généralement élevés, allant de 441 cellules chez un participant à près de 1 600 cellules chez un autre.

Les échantillons de sang des participants ont été analysés exhaustivement dans le laboratoire. Pour la plupart, les tests en question ont donné des résultats inattendus :

Génétique

Les participants ne semblaient pas être porteurs de gènes associés à une bonne maîtrise virologique du VIH. De plus, plusieurs participants avaient des gènes associés à l'apparition rapide du sida; il est donc remarquable que la suppression de la charge virale se soit maintenue chez ces personnes en l'absence d'une multithérapie.

Cellules CD8+

Les cellules CD8+ sont importantes pour maîtriser les infections et sont utilisées par l'organisme pour détruire les cellules infectées par le VIH. Dans ce cas, toutefois, les cellules CD8+ extraites des participants ne possédaient qu'une « faible » capacité de supprimer le VIH, d'après les chercheurs.

Cellules infectées

Chez huit participants à propos desquels les chercheurs disposaient de données, la proportion de cellules infectées par le VIH dans le sang est restée plus ou moins stable chez deux participants; elle a augmenté chez un autre et a baissé chez cinq autres malgré l'absence de traitement. Dans l'ensemble, cela laisse croire que le réservoir de cellules infectées par le VIH était « très petit » chez ces cinq participants, affirmait l'équipe de recherche.

Il est à noter qu'aucune des 14 personnes inscrites à l'étude Visconti n'a été guérie. Il n'empêche que, majoritairement, elles ont réussi à maintenir une charge virale relativement faible sans avoir besoin de recommencer le traitement. Les mécanismes précis à l'origine de ces résultats remarquables demeurent un mystère, mais les chercheurs français s'appliquent à les découvrir.

Nous abordons d'autres questions liées à l'étude Visconti (et à des études semblables) dans la section suivante.

RÉFÉRENCES :

- 1. Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI study. *PloS Pathogens*. 2013 Mar;9(3):e1003211.
- 2. Hamimi C, Pancino G, Barré-Sinoussi F, et al. Will it be possible to live without antiretroviral therapy? *Current Opinion in HIV/AIDS.* 2013; in press.

- 3. Sáez-Cirión A, Hamimi C, Bergamaschi A, et al. Restriction of HIV-1 replication in macrophages and CD4+ T cells from HIV controllers. *Blood.* 2011 Jul 28;118(4):955-64.
- 4. Lamine A, Caumont-Sarcos A, Chaix ML, et al. Replication-competent HIV strains infect HIV controllers despite undetectable viremia (ANRS EP36 study). *AIDS*. 2007 May 11;21(8):1043-5.

J. La multithérapie très précoce et les interruptions du traitement

L'étude Visconti n'est pas la seule à avoir découvert des cas rares où des personnes séropositives réussissaient à maintenir une charge virale très faible pendant longtemps malgré l'interruption d'une multithérapie. Lors d'une étude par observation menée par des chercheurs européens, canadiens et australiens, on a découvert des cas rares de suppression virologique ayant duré plus de deux ans après l'interruption de la prise de médicaments. Les chercheurs responsables de l'étude Cascade ont fouillé dans leur base de données regroupant 25 629 personnes séropositives et en ont trouvé 259 qui avaient commencé le traitement dès les trois mois suivant la séroconversion et qui ont interrompu subséquemment leur thérapie. Ces personnes avaient contracté le VIH entre 1996 et 2009. Dans l'ensemble, seulement 11 personnes sur les 259 (4 %) ont réussi à maintenir une charge virale inférieure à 50 copies pendant plus de deux ans après l'interruption du traitement. Il s'agissant de sept hommes et de quatre femmes âgés d'une trentaine d'années. La multithérapie avait duré un an avant d'être interrompue.

Plusieurs essais cliniques bien conçus ont permis de constater que l'interruption de la multithérapie chez les personnes qui commencent celle-ci plus tard dans le cours de l'infection augmentait significativement les risques de maladie grave et de mortalité. Il est cependant possible que l'instauration très précoce du traitement (c'est-à-dire lors de la primo-infection), comme on l'a fait lors de l'étude Visconti et d'autres, et le maintien du traitement pendant au moins trois ans puissent permettre à un petit groupe de personnes de bien maîtriser le VIH après l'interruption du traitement.

Malheureusement, aucune étude menée à ce jour n'a découvert de facteurs spécifiques — génétiques ou autres — qui pourraient aider les médecins à reconnaître dès la primo-infection des patients susceptibles de connaître ce genre de résultat. Des analyses poussées de grandes

bases de données seront nécessaires pour aider à confirmer que ce genre de patient rare existe et pour approfondir l'analyse de leur VIH et de leur système immunitaire afin que des essais cliniques puissent essayer de répliquer les résultats publiés par les équipes Visconti, Cascade et autres.

RÉFÉRENCES :

- 1. Hocqueloux L, Sáez-Cirión A, Rouzioux C, et al. Immunovirologic control 24 months after interruption of antiretroviral therapy initiated close to HIV seroconversion. *JAMA Intern Med.* 2013 Mar 25;173(6):475-7.
- 2. Porter K, Lodi S, Meyer L, et al. Immunovirologic control 24 months after interruption of antiretroviral therapy initiated close to HIV seroconversion. *JAMA Intern Med.* 2013 Mar 25;173(6):475-7.
- 3. Lodi S, Meyer L, Kelleher AD, et al. Immunovirologic control 24 months after interruption of antiretroviral therapy initiated close to HIV seroconversion. *Archives of Internal Medicine*. 2012 Sep 10;172(16):1252-5.
- 4. Katz MH. For human immunodeficiency virus disease, more treatment seems to be better: comment on "Immunovirologic control 24 months after interruption of antiretroviral therapy initiated close to HIV seroconversion." *Archives of Internal Medicine*. 2012 Sep 10;172(16):1256.

K. Un bébé a-t-il guéri du VIH?

Lors de la Conférence annuelle sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI) tenue aux États-Unis en mars 2013, des chercheurs ont présenté les détails du cas d'un bébé qui aurait guéri de l'infection au VIH. Les prétendues guérisons du VIH sont rares et, compte tenu de leur importance potentielle, elles méritent un examen minutieux et des réflexions critiques.

Détails du cas

L'équipe de recherche a rendu compte du cas d'une mère vivant dans le sud des États-Unis qui a recherché des soins parce qu'elle était sur le point d'accoucher. Selon les chercheurs, la femme « n'avait pas reçu de soins prénatals », et les médecins n'ont découvert sa séropositivité que lors de son travail prématuré quand ils ont effectué un dépistage rapide du VIH. La femme avait une charge virale faible (2 423 copies/ml) et un compte de CD4+ relativement élevé (644 cellules). L'analyse de son VIH suggérait que le virus n'avait pas été exposé à des médicaments anti-VIH.

Supposant que le bébé était infecté aussi, les médecins l'ont envoyé à un hôpital majeur pour le faire soigner. À l'hôpital, 31 heures après la

naissance du bébé, les chercheurs ont découvert des cellules infectées par le VIH dans son sang, et sa charge virale s'élevait à 19 812 copies/ml. Les médecins ont commencé immédiatement une thérapie anti-VIH associant la névirapine (Viramune), l'AZT (Retrovir, zidovudine) et le 3TC (lamivudine). Après une semaine, la névirapine a été remplacée par le lopinavir-ritonavir (Kaletra). Le bébé a bien répondu au traitement et, un mois après sa naissance, sa charge virale se situait à moins de 48 copies/ml.

Après 18 mois, le personnel de l'hôpital a perdu le contact avec l'enfant et sa famille. Les raisons pour cette perte de contact n'étaient pas claires.

Lorsque l'enfant avait presque deux ans, le personnel hospitalier a repris contact avec le bébé et son « gardien », selon les chercheurs. L'adulte en question a dévoilé aux fournisseurs de soins de santé que les médicaments anti-VIH donnés au bébé avaient été cessés vers l'âge de 18 mois. Les raisons pour cette décision n'ont pas été dévoilées.

On a soumis le sang du bébé à de nombreux tests virologiques, immunologiques et génétiques. L'objectif des tests génétiques était de confirmer qu'il s'agissait bel et bien du même bébé qui avait été soigné antérieurement à l'hôpital. À ce moment-là, l'épreuve expérimentale du laboratoire hospitalier, qui pouvait détecter aussi peu qu'une seule copie, a confirmé que la charge virale du bébé était de l copie/ml. L'enfant se portait bien sur le plan clinique et n'avait pas suivi de multithérapie depuis presque un an au moment où les résultats étaient présentés à la conférence.

Points à considérer

1. Ce cas est un rappel brutal de ce qui peut se passer lorsqu'une femme enceinte ne reçoit pas de soins prénatals, de dépistage du VIH et de traitement antirétroviral durant la grossesse. Lorsque l'infection au VIH n'est pas traitée, le risque de transmission de la mère à l'enfant varie entre 25 % et 30 %. Dans les pays à revenu élevé comme le Canada et les États-Unis, on a réussi à réduire le risque de transmission mère-enfant à moins de 2 % grâce aux mesures suivantes : la prestation de soins prénatals aux femmes séropositives enceintes; le counseling et la mise sous traitement antirétroviral des femmes séropositives enceintes; le traitement temporaire du bébé par des médicaments anti-VIH juste après la naissance; et l'utilisation

d'une préparation pour nourrissons au lieu du lait maternel. Que ce bébé semble maintenant séronégatif est un résultat extrêmement heureux. Il reste que ce cas souligne la présence de lacunes sérieuses dans les systèmes de santé et de services sociaux dans la région de la mère en question.

- 2. Qu'un grand hôpital dans un pays à revenu élevé puisse perdre contact avec la famille d'un bébé séropositif pendant plusieurs mois semble, au mieux, très inhabituel. Cela souligne une autre lacune apparente dans le système de santé, particulièrement en ce qui concerne ce bébé et sa mère.
- 3. Même si les chercheurs associés à ce cas laissent entendre que l'instauration précoce d'une multithérapie qui a duré presque 18 mois aurait guéri ce bébé, il est prématuré de parler de guérison. Il est possible que la multithérapie du bébé ait agi comme une prophylaxie post-exposition ou PPE. Celle-ci est utilisée de façon routinière dans les pays à revenu élevé dans les contextes médicaux pour traiter les travailleurs de la santé qui sont exposés au VIH lors des piqûres d'aiguilles accidentelles. La PPE est également utilisée pour prévenir l'infection par le VIH à la suite d'une exposition sexuelle possible. Lorsqu'elle administrée dans les 72 heures suivant l'exposition, la PPE a de très bonnes possibilités de réussir. Ainsi, la multithérapie donnée à ce bébé durant ce laps de temps aurait pu agir comme une PPE, aidant à limiter considérablement l'infection par le VIH.
- 4. La mère en question était porteuse d'une souche (ou clade) du VIH qui est relativement répandue en Amérique du Nord, en Australie, au Japon et en Europe occidentale, soit le sous-type B. De plus, comme la charge virale de la mère semblait exceptionnellement faible, il est possible qu'elle ait été infectée par une souche affaiblie du VIH. Si cela était le cas, le système immunitaire du bébé, renforcé par la multithérapie, aurait eu moins de difficulté à maîtriser et peut-être à se débarrasser du virus.
- 5. Selon l'équipe de recherche, la mère n'a pas allaité son bébé. Ce point est important à souligner, car l'allaitement peut transmettre le VIH.
- 6. Il faut faire des analyses de ganglions et de tissus lymphatiques pour s'assurer qu'il n'y a plus de traces de VIH dans le corps du bébé.

7. Il est possible que les chercheurs n'aient pas encore avancé d'autres explications concernant la présence de faibles niveaux de VIH chez le bébé en l'absence d'un traitement continu.

Implications

Il est prématuré de suggérer que le recours systématique à une multithérapie prolongée puisse guérir les bébés séropositifs nés de mères séropositives. De nos jours, la majorité des bébés nés de mères séropositives viennent au monde dans les pays à faible ou à moyen revenu. Les raisons pour lesquelles certains des bébés dans ces pays naissent infectés incluent le manque ou l'absence de soins prénatals donnés à la mère, l'accès limité ou inexistant à la multithérapie et l'allaitement. Les organismes internationaux, les gouvernements locaux et les ONG travaillent fort pour faire baisser le taux de transmission mère-enfant à zéro.

Au Canada et dans les autres pays à revenu élevé, la vaste majorité des femmes séropositives qui tombent enceintes reçoivent des soins prénatals et un traitement antirétroviral et donnent naissance à des bébés en bonne santé. Il existe bien entendu des cas où les mères dans ces pays ne reçoivent peut-être pas de soins prénatals. Les raisons sont complexes et varient selon la femme, mais il y a habituellement un lien avec un ou plusieurs des facteurs suivants :

- collectivité éloignée
- mauvaise santé mentale et émotionnelle
- dépendances
- immigration récente d'un pays où le VIH est relativement courant

Le Canada, les États-Unis et les autres pays à revenu élevé pourront aider à prévenir une fois pour toutes la naissance de bébés séropositifs en prenant les mesures suivantes : rendre plus accessible l'offre des tests systématiques de dépistage du VIH; élargir les services de traitement et de prévention en matière de santé mentale et de dépendances, les soins prénatals et les autres services sociaux destinés aux populations dans le besoin; et impliquer les communautés dans le renforcement de la santé collective.

Ressources

Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (http://sogc.org/fr/)

Lignes directrices canadiennes en matière de planification de la grossesse en présence du VIH (http://sogc.org/fr/directives-cliniques/canadian-hiv-pregnancy-planning-guidelines-2/)

Renseignements à l'intention des femmes ayant reçu un diagnostic de VIH pendant leur grossesse (http://library.catie.ca/PDF/ ATI-20000s/26317.pdf)

Renseignements sur la planification de la grossesse à l'intention des femmes séropositives et de leurs partenaires (http://library.catie.ca/PDF/ATI-20000s/26315.pdf)

Renseignements à l'intention des nouvelles mamans qui sont séropositives (http://library.catie.ca/PDF/ATI-20000s/26319.pdf)

Renseignements sur la planification de la grossesse à l'intention des hommes séropositifs et de leurs partenaires (http://library.catie.ca/PDF/ATI-20000s/26321.pdf)

Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/143/introduction)

RÉFÉRENCES :

- 1. Mark S, Murphy KE, Read S, et al. HIV mother-to-child transmission, mode of delivery, and duration of rupture of membranes: experience in the current era. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;2012:267969.
- 2. Persaud D, Gay H, Ziemniak C, et al. Functional cure after very early ART of an HIV-infected infant. In: Program and abstracts of the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 March 2013, Atlanta, U.S. Abstract 48 LB.

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 (Le Réseau canadien d'info-traitements sida) fournit, de bonne foi, 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 ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni n'appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos clients à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos clients 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.

Nous ne pouvons garantir l'exactitude ou l'intégralité des renseignements publiés ou diffusés par CATIE, ni de ceux auxquels CATIE permet l'accès. Toute personne mettant en application ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE, ni l'Agence de la santé publique du Canada, ni le ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario, 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, sont celles des auteurs et ne reflètent pas les politiques ou les opinions de CATIE ou les points de vue de l'Agence de la santé publique du Canada ou du ministère de la Santé et des Soins de longue durée ontarien.

L'information sur l'usage plus sécuritaire de drogues par injection est offerte comme service de santé publique pour aider les personnes à prendre de meilleures décisions de santé et ainsi réduire la propagation de l'hépatite C et du VIH. Cette information n'a pas pour but d'encourager ni de promouvoir l'utilisation ou la possession de substances illicites.

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 Révision Traduction Sean Hosein RonniLyn Pustil Alain Boutilier

© CATIE, vol. 25, n°2 mars/avril 2013

ISSN 1181-7194 (imprimé) ISSN 1927-8926 (en ligne) Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE ATI-60208F (also available in English, ATI-60208E)

Que fait CATIE ?

CATIE, la source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hepatite C, s'est engagé à améliorer la santé et la qualité de vie des Canadiens qui vivent avec le VIH/sida. CATIE sert les personnes vivant avec le VIH/sida, de même que les organisations et les gens qui leur viennent en aide, en leur donnant accès à de l'information sur le traitement exacte, impartiale et récente. CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet, d'un service téléphonique bilingue sans frais, de publications électroniques et imprimées, d'une bibliothèque nationale de référence et d'ateliers tenus et d'expositions présentées dans le cadre de conférences partout au Canada.

Les publications de CATIE

TraitementSida—une publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements VIH/sida. Abonnez-vous à TraitementSida 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.

Un guide pratique du traitement antirétroviral—Cet ouvrage présente les dernières connaissances en matière de traitement, ainsi qu'une description du virus et du système immunitaire, des stades de l'infection au VIH, des tests utilisés pour évaluer l'état de santé et des médicaments anti-VIH.

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.

Également dans la série de guides pratiques :

- Un guide pratique de la nutrition
- Un guide pratique des thérapies complémentaires
- Un guide pratique des plantes médicinales

Magazine Vision positive

Renseignements et opinions holistiques à l'intention des PVVIH.

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.

pre * fix

Un livret qui traite de la réduction des méfaits à l'intention des utilisateurs de la drogue séropositifs.

Communiquez avec nous

par courrier électronique : 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 par la poste: 555, rue Richmond Ouest, bureau 505, case 1104

Toronto (Ontario) M5V 3B1

Canada

La production de cette revue a été rendue possible grâce à une contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada.