

Table des matières

I POLITIQUES		C. Étude Rio : des anticorps puissants permettent la prise d'une pause thérapeutique	
A. Déferlement d'une catastrophe	1		8
II PRÉVENTION DU VIH		D. Lénacavir + deux anticorps	
A. Approbation du lénacavir pour la prévention du VIH aux États-Unis	3		11
B. Une prophylaxie annuelle au lénacavir semble prometteuse	4	E. VH-184 : un nouvel inhibiteur de l'intégrase	
			12
		F. VH-499 : un nouvel inhibiteur de la capsid	
			13
III AGENTS ANTI-VIH		IV INFLAMMATION	
A. Doravirine + islatravir à faible dose dans un seul comprimé	5	A. Sémaglutide et VIH	
			13
B. Lénacavir + islatravir par voie orale une fois par semaine	8	B. Le sémaglutide peut-il être bénéfique au cerveau des personnes séropositives?	
			15

I. POLITIQUES

A. Déferlement d'une catastrophe

À peine quelques années après la découverte, en 1981, d'un nouveau syndrome qui porterait sous peu le nom de sida, les scientifiques commençaient à se rendre compte que cette maladie allait atteindre un très grand nombre de personnes. En 1994, les estimations du nombre de personnes devenues séropositives s'élevaient à 40 millions. À ce moment-là, il n'existait aucun traitement efficace, et la possibilité de freiner la propagation du VIH

et de stopper la vague de maladie et de mortalité déclenchée par le virus semblait inatteignable.

Dès 1996, des traitements efficaces ont toutefois fait leurs preuves dans des essais cliniques et sont devenus accessibles dans les pays à revenu élevé, et l'on a pu commencer à sauver des vies. Ce progrès a été rendu possible grâce à une immense initiative de recherche financée par le gouvernement américain sous l'égide des National Institutes of Health (NIH).

Au début des années 2000, le président George W. Bush a financé un programme appelé PEPFAR

(President's Emergency Plan for AIDS Relief). Ce programme permettait aux personnes de pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire de se faire traiter. Plus tard, l'argent du PEPFAR était utilisé pour augmenter les occasions de dépistage du VIH, d'arrimage aux soins et de traitement. Les fonds octroyés par le gouvernement des États-Unis ont aidé à offrir un traitement contre le VIH à plus de 20 millions de personnes, et au moins 84 millions se sont fait tester pour le VIH grâce à ce même programme. Le monde semblait donc en voie de réduire la propagation du VIH grâce au déploiement de services de dépistage, de traitement et de prophylaxie pré-exposition (PrEP).

Hélas, le gouvernement actuel des États-Unis a largement mis fin aux progrès de la lutte contre le VIH en coupant dans de nombreux programmes, puis en multipliant les directives chaotiques en matière de financement. Des milliers de personnes qui surveillaient l'aide internationale et les programmes liés au VIH ont perdu leur emploi. Selon les estimations, 270 000 personnes employées autrefois par le PEPFAR dans des pays à revenu faible ou intermédiaire qui jouaient un rôle crucial dans la lutte contre la pandémie de VIH se sont également trouvées sans travail.

Même si les législateur-trice-s américain-e-s ont récemment annulé certaines des coupures effectuées dans le budget du PEPFAR, le secteur VIH sait parfaitement que d'autres pourraient tomber à nouveau. Il est certain que toutes ces coupures et cette incertitude ont mis en péril toute possibilité de juguler la pandémie de VIH dans un proche avenir.

En conséquence de cet abandon des populations vulnérables les plus à risque à l'égard du VIH, les progrès réalisés contre le virus seront perdus à l'échelle mondiale. Les prévisions sont très sombres. Selon les estimations issues d'une étude, 15 millions de décès évitables liés au VIH se produiront d'ici 2040, dont un grand nombre en Afrique subsaharienne. Selon une autre estimation, 14 millions d'enfants deviendront orphelin-e-s d'ici 2040. Enfin, les coupures et le chaos infligés au PEPFAR signifieront ultimement que 26 millions de personnes deviendront séropositives.

Il est probable que les progrès ont déjà subi de nombreux revers, et d'autres encore se produiront à court et à moyen terme. Selon une étude, entre quatre et 11 millions de nouvelles infections par le

VIH sont prévues entre 2025 et 2030 à cause des coupures dans le financement. Et l'on pourrait déplorer trois millions de décès évitables parmi les personnes vivant avec le VIH durant cette même période, selon les estimations.

Ces chiffres sont énormes et difficiles à assimiler, mais il reste qu'ils laissent entrevoir une catastrophe pour des individus, des communautés et des pays. De nombreux pays ne peuvent dépenser les milliards que les États-Unis investissaient autrefois dans les programmes d'aide internationale. Chez les personnes qui suivaient auparavant un traitement contre le VIH mais qui n'y ont plus qu'un accès intermittent, voire aucun, des souches de VIH résistantes aux traitements risquent d'émerger. Lorsque ces souches se propageront au sein d'une ville, d'un pays ou d'une région, il sera difficile d'aider les gens à rester en santé et de freiner la propagation du VIH.

Le VIH n'est pas le seul domaine à encaisser des coups. Les efforts importants en cours pour juguler la tuberculose, la malaria et d'autres maladies seront tous affectés. Au mieux, ces coupures découlent d'un manque de discernement. Comme l'histoire du VIH, de la mpox et de la COVID-19 nous l'a révélé, les maladies infectieuses ne restent jamais dans un seul endroit.

Sciences en péril

L'administration américaine a également coupé énormément dans des programmes de recherche nationaux et internationaux. Un grand nombre de ceux-ci sont conçus pour aider des populations courant le risque de contracter le VIH et d'autres infections. Ces coupures finiront sans doute par faciliter la propagation des maladies infectieuses aux États-Unis.

Les coupures dans le financement des initiatives scientifiques nuiront probablement aux études de recherche en cours et prévues sur la guérison du VIH et le traitement de nombreuses autres infections et maladies.

Ces coupures budgétaires s'accompagnent d'animosité à l'endroit de la communauté 2SLGBTQIA+ et des personnes de couleur et de mépris à l'égard de leurs besoins en matière de santé et de recherche. En même temps, des messages irrationnels coulent à flots à propos des vaccins et d'autres interventions, dont la capacité de réduire le

risque de maladies et de sauver des vies est prouvée. C'est à se demander si des attitudes reléguées autrefois à l'époque médiévale n'ont pas ressuscité avec force. Notons aussi que les mesures de santé publique sont ignorées face à des campagnes de désinformation sur les médias sociaux.

Les ordonnateur·trice·s des coupures budgétaires ne semblent pas se soucier des méfaits qu'elles causent aux communautés vulnérables. Toutefois, comme nous l'avons mentionné, les maladies infectieuses restent rarement dans un seul endroit. À l'avenir, il est probable que des maladies anciennes resurgiront accompagnées de pathologies nouvelles aux États-Unis et ailleurs. Il s'ensuivra beaucoup de souffrance facilement évitable. Il est temps que d'autres pays à revenu élevé, comme le Canada, la Chine, le Japon, l'Australie, le Royaume-Uni et les nations de l'Union européenne montent au front pour revitaliser le combat international contre le sida.

Il ne fait pas de doute, le monde traverse une période difficile qui n'est pas près de se terminer. Les tensions entre divers pays et les guerres qui ne cessent de sévir feront en sorte que des fonds destinés aux économies civiles seront détournés à des fins militaires. La dégénérescence actuelle des États-Unis devrait apprendre une leçon à la population du Canada et d'autres pays, à savoir que la démocratie représentative est extrêmement fragile et a besoin d'être pensée. Nous encourageons les gens à contacter les représentant·e·s de leurs gouvernements local, provincial et national pour leur faire savoir qu'ils ont à cœur les politiques fondées sur la science, les soins de santé de qualité et l'humanité collective.

RÉFÉRENCES :

Bajaj SS. Trump blew up the global fight against AIDS. Can it recover? *Nature*. 2025 May;641(8061):22-25.

Brink DT, Martin-Hughes R, Bowring AL *et al*. Impact of an international HIV funding crisis on HIV infections and mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet HIV*. 2025 May;12(5):e346-e354.

Brink DT, Martin-Hughes R, Bowring AL *et al*. Impact of an international HIV funding crisis on HIV infections and mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet HIV*. 2025 May;12(5):e346-e354.

Hill A, Fairhead C, Manalu S *et al*. Could reduced dosing maintain more people on antiretrovirals after the sudden cuts in USAID funding? A crisis response. *AIDS*. 2025 Jun 1; 39(7):F1-F4.

Kozlov M. Judge rules against NIH grant cuts - and calls them discriminatory. *Nature*. 2025 Jun;642(8069):845-846.

Kozlov M. NIH grant cuts will axe clinical trials abroad - and could leave thousands without care. *Nature*. 2025 Jun; 642(8067):279-280.

II PRÉVENTION DU VIH

A. Approbation du lénacapavir pour la prévention du VIH aux États-Unis

À la mi-juin 2025, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé l'utilisation du lénacapavir pour la prévention du VIH. Le médicament portera le nom de marque Yeztugo.

L'approbation du lénacapavir marque un jalon très important parce que le traitement consiste seulement en deux injections abdominales effectuées tous les six mois. Le lénacapavir est administré par injection sous-cutanée (juste en dessous de la peau) par un·e prestataire de soins de santé.

Le fabricant du lénacapavir, Gilead Sciences, a soumis un dossier sur son médicament à Santé Canada. La compagnie espère que son produit sera approuvé pour la prévention du VIH au Canada d'ici juin 2026.

À l'heure actuelle, un grand nombre de personnes suivent une prophylaxie contre le VIH sous forme de comprimés (ténofovir + FTC), lesquels se prennent habituellement tous les jours. Il existe aussi un médicament injectable du nom de cabotégavir (Apretude) qui est administré tous les deux mois après une période d'induction de courte durée. Notons cependant que le cabotégavir doit être injecté profondément dans les muscles du fessier par un·e prestataire de soins, ce qui peut causer de la douleur.

Utilisé aux fins de la prévention, le lénacapavir offre l'avantage de n'être injecté que tous les six mois (par un·e prestataire de soins). Cela peut faciliter la vie aux gens en les dispensant de se rappeler de prendre des comprimés tous les jours.

Le fait de pouvoir recevoir des injections d'un médicament puissant tous les six mois seulement a le potentiel d'intéresser plus de personnes à

la prévention du VIH, notamment celles qui ne peuvent pas ou ne veulent pas prendre des comprimés tous les jours.

Le lénacavir pourrait devenir une option importante pour de nombreuses personnes se souciant de la prévention du VIH. Il sera intéressant de voir comment il sera déployé aux États-Unis, et le Canada et d'autres pays auront peut-être des leçons à en tirer lorsque le lénacavir sera approuvé ici.

RÉFÉRENCE :

Gilead Sciences. Yeztugo (Lenacapavir) Is Now the First and Only FDA-Approved HIV Prevention Option Offering 6 Months of Protection. *Communiqué de presse*. 18 June, 2025.

B. Une prophylaxie annuelle au lénacavir semble prometteuse

Des essais cliniques ont permis de constater que, à raison d'injections sous-cutanées administrées dans l'abdomen tous les six mois, le lénacavir réduit le risque de contracter le VIH de 96 % à 100 %, selon l'étude. Lors des essais en question, on utilisait initialement une formulation orale du lénacavir pendant les deux premiers jours de la prophylaxie pour faire augmenter rapidement les concentrations du médicament dans le sang afin qu'elles atteignent un niveau protecteur.

Le lénacavir est maintenant approuvé aux États-Unis pour la prévention du VIH, et l'on espère que le Canada suivra l'exemple d'ici la mi-2026.

L'utilisation du lénacavir est déjà approuvée dans le cadre de traitements d'association contre le VIH au Canada et dans de nombreux autres pays. Le lénacavir est censé être utilisé par des personnes séropositives ayant peu d'options thérapeutiques. Notons cependant que seul un très faible nombre de personnes s'en servent à cette fin au Canada.

Traitement annuel

Gilead Sciences est le créateur du lénacavir. Des scientifiques travaillant pour cette compagnie pharmaceutique ont mis au point de nouvelles formulations liquides à longue durée d'action de son médicament. La compagnie met à l'épreuve ces nouvelles formulations dans le cadre d'essais cliniques où le médicament est injecté

profondément dans les muscles situés sur le côté des hanches.

Un essai clinique de relativement faible envergure a été conçu pour évaluer l'innocuité du lénacavir et surveiller les taux du médicament dans le sang pendant jusqu'à un an suivant l'administration d'une seule dose intramusculaire.

Cette étude a permis de constater que, de façon générale, les taux de lénacavir étaient plus élevés sous l'effet de la dose annuelle que ce que révélaient les données historiques se rapportant à la posologie biannuelle. Dans l'ensemble, le médicament s'est révélé sécuritaire, et les participant·e·s n'ont éprouvé que de la douleur temporaire aux sites d'injection.

Détails de l'étude

L'équipe de recherche a réparti au hasard 40 participant·e·s pour recevoir une des formulations suivantes du lénacavir :

- formulation 1 : lénacavir à 5 000 mg contenant 5 % d'éthanol
- formulation 2 : lénacavir à 5 000 mg contenant 10 % d'éthanol

Les participant·e·s étaient âgé·e·s de la mi-trentaine et n'avaient pas le VIH; 65 % d'entre eux et elles avaient été assigné·e·s garçons à la naissance et 35 %, filles. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 27 kg/m².

Des prestataires de soins ont effectué des injections profondes de 5 ml de liquide dans les muscles situés sur le côté des hanches. Chez la moitié des participant·e·s ayant reçu la formulation 2, on avait placé un sac de glace sur la hanche pendant 10 minutes avant de faire les injections de lénacavir.

Au cours de l'étude, l'équipe de recherche a prélevé des échantillons de sang et effectué des examens physiques occasionnels, et les participant·e·s ont rempli des questionnaires.

Résultats

En général, le taux de lénacavir dans le sang des participant·e·s était plus élevé que ce qui avait été rapporté lors des études antérieures (où le médicament était administré par injection

sous-cutanée et non intramusculaire). De plus, lors de la présente étude, les taux sanguins élevés de lénacavir se sont maintenus pendant un an suivant l'injection.

Chez les participant-e-s qui ont reçu des injections intramusculaires, le lénacavir a mis plus de temps à atteindre des concentrations élevées dans le sang, comparativement aux personnes qui avaient reçu des injections sous-cutanées lors d'études menées auparavant. Notons cependant que celles-ci avaient également reçu une dose de charge d'une formulation orale du lénacavir pendant les deux premiers jours de la prophylaxie. Cette dose orale a fait augmenter rapidement le taux de lénacavir dans le sang afin qu'il atteigne un niveau protecteur.

Effets secondaires

Utilisées pour l'administration de nombreux médicaments, les injections intramusculaires peuvent causer de l'inconfort et de la douleur temporaires.

Environ 80 % des personnes ayant reçu la formulation 1 du lénacavir ont éprouvé de la douleur aux sites d'injection, comparativement à 75 % des personnes ayant reçu la formulation 2. La douleur était généralement légère ou modérée et a duré trois ou quatre jours.

Quatre personnes ayant reçu la formulation 2 ont éprouvé temporairement de la difficulté à marcher à cause de la douleur dans les muscles de la hanche.

Quatre personnes ont signalé une enflure aux sites d'injection sous l'effet de la formulation 1, mais cela n'a pas été un problème chez l'autre groupe.

Selon Gilead, l'application d'un sac de glace pendant 10 minutes avant les injections a réduit l'intensité de la douleur.

Chez quatre personnes dont le taux de C-LDL (le « mauvais » cholestérol) était déjà élevé avant l'étude, le taux de cette protéine a augmenté encore, atteignant un sommet plus de six mois après l'injection chez trois personnes sur quatre. Cependant, après cette période, les taux de C-LDL sont revenus graduellement aux niveaux d'avant l'étude.

À l'avenir

Les scientifiques de Gilead ont besoin de peaufiner leurs formulations intramusculaires, et il est possible que la dose élevée utilisée dans cette étude soit nécessaire. Des doses orales du lénacavir devront être administrées initialement afin d'assurer l'atteinte rapide d'une concentration efficace du médicament.

Même si aucune personne n'est devenue séropositive au cours de l'étude, l'équipe de recherche a souligné que ces participant-e-s couraient un faible risque de contracter le VIH.

Des études devront être menées auprès de populations incluant des personnes susceptibles de vouloir utiliser le lénacavir en prise annuelle à l'avenir. Cela nécessitera le recrutement d'une cohorte diversifiée en ce qui a trait à l'âge et au genre. Rappelons aussi que les participant-e-s à cette étude venaient des États-Unis. Il est important qu'une étude future sur le lénacavir intramusculaire inclue des personnes vivant dans différentes régions du monde.

RÉFÉRENCES :

Jogiraju V, Pawar P, Yager J *et al.* Pharmacokinetics and safety of once-yearly lenacapavir: a phase 1, open-label study. *Lancet*. 2025 Apr 5;405(10485):1147-1154.

Ogbuagu OE, Avihingsanon A, Segal-Maurer S *et al.* Efficacy, safety, and pharmacokinetics of lenacapavir oral bridging when subcutaneous lenacapavir cannot be administered. *AIDS*. 2025 May 1;39(6):639-648.

III AGENTS ANTI-VIH

A. Doravirine + islatravir à faible dose dans un seul comprimé

La doravirine (Pifeltro) est un médicament dont l'usage est approuvé pour les traitements d'association contre le VIH. Elle est offerte sous forme de comprimé et se prend une fois par jour comme ingrédient du médicament suivant :

- Delstrigo (doravirine + TDF + 3TC)

La compagnie pharmaceutique Merck (également connue sous le nom de MSD dans certains pays) met actuellement au point un nouveau médicament à

base de doravirine qui contient également l'antiviral islatravir. Cette bithérapie est surnommée « dora-
isla » par nombre de scientifiques).

La doravirine appartient à une classe de médicaments anti-VIH appelés inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI ou analogues non nucléosidiques).

L'islatravir appartient à une nouvelle classe de médicaments anti-VIH appelés inhibiteurs de la translocation. Il agit contre les cellules infectées par le VIH à plusieurs étapes du cycle de vie viral. L'islatravir empêche notamment le virus d'utiliser l'enzyme virale transcriptase inverse.

Dans le cadre d'essais cliniques de doses relativement élevées (0,75 mg/jour) de l'islatravir, on a constaté que ce dernier réduisait les taux de lymphocytes (cellules T et B) dans le sang, ainsi que le compte de CD4+ de personnes séropositives et de personnes séronégatives. Des études subséquentes ont toutefois révélé que des doses plus faibles d'islatravir étaient sécuritaires. Dans cet article, nous nous intéressons à la dose de 0,25 mg/jour.

Lorsque l'islatravir est associé à la doravirine, cette association agit puissamment contre le VIH dans le cadre d'expériences de laboratoire sur des cellules infectées par le VIH.

Deux essais cliniques de l'association doravirine + islatravir (100 mg/jour et 0,25 mg/jour, respectivement) ont récemment été menés auprès de personnes vivant avec le VIH. Lors de l'une de ces études, des personnes dont la charge virale était déjà indétectable sous l'effet d'un traitement quotidien à Biktarvy (bictégravir + TAF + FTC) ont été réparties au hasard pour recevoir soit leur traitement en cours, soit l'association doravirine + islatravir une fois par jour. Ce dernier traitement s'est révélé sûr et très efficace dans cet essai clinique. Des détails à ce sujet suivront plus loin.

Détails de l'étude

L'équipe de recherche a inscrit 513 personnes séropositives qu'elle a réparties au hasard dans un rapport de 2 à 1 pour recevoir la doravirine-islatravir ou Biktarvy pendant 48 semaines.

Les participant-e-s avaient le profil moyen suivant lors de leur admission à l'étude :

- âge : 47 ans
- sexe assigné à la naissance : 78 % de garçons, 22 % de filles
- principaux groupes ethnoraciaux : Blanc·he-s – 61 %; Noir·e-s – 31 %; Asiatiques – 6 %
- temps écoulé depuis le diagnostic de VIH : 11 ans
- compte de CD4+ : 700 cellules/mm³
- charge virale inférieure à 50 copies/ml chez l'ensemble du groupe

Résultats

Au bout de 48 semaines, les participant-e-s avaient encore une charge virale indétectable dans les proportions suivantes :

- doravirine-islatravir : 92 %
- Biktarvy : 94 %

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

Cinq personnes sous doravirine-islatravir et une personne sous Biktarvy avaient une charge virale de 50 copies/ml ou plus. Chez deux d'entre elles, la charge virale s'élevait à 200 copies/ml ou davantage. Aucune résistance du VIH à la doravirine ou à l'islatravir n'a été décelée dans les échantillons de sang de ces deux personnes.

L'équipe n'a pas fourni de données concernant les quatre autres participant-e-s.

Tests de laboratoire et autres

Au cours de l'étude, les taux de lymphocytes ont continué de grimper modestement dans les deux groupes. Le compte de CD4+ moyen a augmenté, quel que soit le traitement utilisé.

Une personne du groupe doravirine-islatravir a connu une baisse significative de son taux de plaquettes sanguines (fragments de cellules nécessaires à la coagulation). Cette personne a été retirée de l'étude par mesure de prudence.

Ni l'association doravirine-islatravir ni Biktarvy n'a semblé causer d'effets secondaires remarquables ou importants. Une faible proportion des

participant·e·s des deux groupes ont éprouvé de la douleur osseuse et de la fatigue légères et temporaires. Il n'est pas clair si ces effets ont été causés par les médicaments à l'étude ou par la COVID-19.

En moyenne, les personnes sous doravirine-islatravir n'ont connu aucun changement de poids ou seulement une baisse légère de ce dernier. Chez les personnes sous Biktarvy, on a constaté une légère augmentation du poids. Cette différence entre les deux traitements n'est pas significative.

Accent sur le virus de l'hépatite B

Certaines personnes séropositives vivent également avec une co-infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB). Dans un grand nombre de ces cas, les médecins prescrivent des schémas thérapeutiques comportant des médicaments qui agissent à la fois contre le VIH et le VHB afin de maintenir la suppression des deux virus. En voici quelques exemples :

- TAF + FTC
- TDF + FTC
- TDF + 3TC

La doravirine et l'islatravir agissent seulement contre le VIH et pas contre le VHB. L'équipe de recherche a néanmoins constaté que le VHB ne s'est réactivé chez aucun·e des participant·e·s sous doravirine-islatravir durant l'étude, et aucun symptôme d'une maladie liée au VHB n'a été signalé.

Chez deux personnes sous doravirine-islatravir qui avaient la co-infection par le VHB, l'équipe a détecté des taux faibles de cellules infectées par le VHB dans le sang. Elle n'a toutefois décelé aucune protéine liée au VHB ni aucune augmentation des enzymes hépatiques susceptible d'évoquer la présence d'inflammation hépatique causée par ce virus.

Deux personnes sous doravirine-islatravir qui n'avaient pas la co-infection au VHB au début de l'étude ont fini par présenter subséquemment cette co-infection.

Aucune nouvelle co-infection par le VHB ou co-infection de faible intensité n'a été constatée chez les personnes sous Biktarvy. Cela n'a rien de surprenant parce que Biktarvy contient les

médicaments TAF et FTC, lesquels agissent tous deux contre le VIH et le VHB.

À retenir

Cette étude a permis de constater que l'association doravirine-islatravir était sûre et efficace chez des personnes dont la charge virale était indétectable sous l'effet de Biktarvy avant qu'elles aient changé de traitement.

L'équipe a constaté deux cas de réactivation du VHB seulement, ce qui est rassurant. Cette étude souligne toutefois la nécessité pour les médecins de faire passer un test de dépistage aux utilisateur·trice·s potentiel·le·s de l'association doravirine-islatravir pour s'assurer qu'aucune infection active par le VHB n'est présente.

Cette étude soulève également la question du rôle que le traitement par doravirine-islatravir jouera éventuellement à l'avenir. Cette bithérapie a beau être sécuritaire et efficace, que doivent faire les médecins lorsque leurs patient·e·s courent le risque de contracter le VHB?

Cette question deviendra de plus en plus importante à l'avenir au fur et à mesure que davantage de personnes séropositives et de prestataires de soins envisageront d'utiliser une bithérapie pour traiter le VIH.

Il y a lieu d'espérer qu'un comprimé contenant le duo doravirine-islatravir, pris une seule fois par jour, sera approuvé au Canada en 2026. Cela marquerait l'arrivée d'une nouvelle option de traitement. Il reste cependant à déterminer quel groupe de personnes pourraient en bénéficier le plus.

Une deuxième étude

Lors d'une autre étude, une équipe de recherche a réparti au hasard 551 personnes sous TAR oral dans un rapport de 2 à 1 pour recevoir soit l'association doravirine-islatravir soit leur traitement en cours. (Notons que les doses de doravirine et d'islatravir étaient les mêmes que celles mentionnées précédemment, soit 100 mg et 0,25 mg une seule fois par jour, respectivement). Après un an, les résultats étaient largement semblables à ceux de l'essai dont nous venons de rendre compte. Précisons : 96 % des personnes sous doravirine-islatravir et 92 % des personnes qui continuaient de

recevoir leur traitement d'avant l'étude avaient une charge virale indétectable. Cette différence entre les deux groupes n'est pas significative du point de vue statistique.

RÉFÉRENCES :

Colson AE, Mills AM, Ramgopal M *et al.* Switch to doravirine/islatravir (100 mg/0.25 mg) once daily from bicitgravir/FTC/TAF: a blinded phase 3 study in adults with HIV-1. *Programme et résumés de la 32^e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes*, 9-12 mars 2025, San Francisco. Résumé 204A.

Orkin C, Mngqibisa R, Diego Velez J *et al.* Switch to doravirine/islatravir (100 mg/0.25 mg) once daily from oral ART: an open label phase 3 study in adults with HIV-1. *Programme et résumés de la 32^e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes*, 9-12 mars 2025, San Francisco. Résumé 204B.

B. Lénacapavir + islatravir par voie orale une fois par semaine

L'association lénacapavir + islatravir, les deux médicaments par voie orale, est à l'étude comme traitement potentiel contre le VIH.

Le lénacapavir entrave l'activité d'une protéine du VIH appelée capsid. De son côté, l'islatravir empêche le VIH d'utiliser à sa guise une enzyme virale appelée transcriptase inverse. Les deux médicaments ont le potentiel d'agir sur une longue période.

Lors d'un essai clinique, les participant·e·s qui recevaient Biktarvy (bicitgravir + TAF + FTC) et qui avaient une charge virale indétectable ont été réparti·e·s au hasard pour recevoir soit l'association lénacapavir + islatravir sous forme de comprimé une fois par semaine, soit Biktarvy en continu.

Les données intérimaires de l'étude portent à croire que l'association de lénacapavir à 300 mg et d'islatravir à 2 mg était capable de maintenir la charge virale indétectable chez 94 % des participant·e·s (contre 92 % du groupe sous Biktarvy).

Après 48 semaines, les participant·e·s dont la charge virale était encore indétectable sous l'effet de Biktarvy pouvaient choisir de passer à l'association hebdomadaire lénacapavir + islatravir. Cet essai clinique se poursuit.

Des analyses sanguines effectuées au cours des 48 premières semaines de l'étude portent à croire que l'association lénacapavir + islatravir est active, car elle a réussi à maintenir la charge virale indétectable chez une personne dont le VIH était partiellement résistant à l'islatravir lors de son admission à l'étude (ainsi qu'aux médicaments 3TC et FTC).

La dernière étape (phase III) des études mettant à l'épreuve l'association lénacapavir + islatravir est en cours.

RÉFÉRENCES :

Colson A, Crofoot G, Ruane PJ *et al.* Efficacy and safety of weekly islatravir plus lenacapavir in PWH at 24 weeks: A phase II study. *Programme et résumés de la 32^e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes*, 9-12 mars 2025, San Francisco. Résumé 208.

Vanderveen L, Chang S, Selzer L *et al.* Resistance analysis of weekly islatravir plus lenacapavir in people with HIV at 48 weeks. *Programme et résumés de la 32^e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes*, 9-12 mars 2025, San Francisco. Résumé 736.

C. Étude Rio : des anticorps puissants permettent la prise d'une pause thérapeutique

Les traitements contre le VIH se sont améliorés énormément depuis 1996. De nos jours, ils sont plus sûrs, et il est possible de prendre un schéma thérapeutique complet dans un seul comprimé quotidien, ou encore sous forme d'injections effectuées tous les deux mois.

Cependant, malgré un bilan favorable en matière d'innocuité, le fait que les traitements antirétroviraux modernes (TAR) doivent se prendre à vie soulève des préoccupations chez nombre d'équipes de recherche et de compagnies pharmaceutiques, lesquelles s'inquiètent de voir des effets secondaires se déclarer chez certaines personnes après des décennies d'exposition au TAR.

Certaines compagnies, comme ViiV Soins de santé, ont mis au point des schémas thérapeutiques consistant en deux médicaments seulement, comme suit :

- Dovato : dolutégravir + 3TC sous forme de comprimé

- Juluca : dolutégravir + rilpivirine sous forme de comprimé
- Cabenuva : dolutégravir + rilpivirine sous forme d'injections à longue durée d'action administrées tous les deux mois (après une courte période de traitement d'induction oral)

Les autres bithérapies en cours de mise au point pour le traitement du VIH incluent les suivantes :

- doravirine + islatravir
- lénacapavir + islatravir

Études sur des superanticorps

Des scientifiques ont mis au point des anticorps possédant une puissante activité contre le VIH. Le terme technique pour désigner ceux-ci est anticorps neutralisants à large spectre (bNAb); le terme superanticorps est utilisé aussi en raison de leur activité puissante contre le VIH.

En matière de bNAb, le concept consiste à donner ceux-ci à des patient·e·s dont la charge virale est déjà indétectable sous l'effet d'un TAR. Les personnes pressenties pour utiliser des bNAb seront testées pour déterminer si leur VIH est sensible aux anticorps. Les personnes dont le VIH s'avère sensible remplaceront ensuite leur TAR en cours par une association de deux anticorps ou davantage qui seront administrés tous les six mois. Les médicaments peuvent être administrés par voie intraveineuse ou par injection. Comme la substitution d'anticorps au TAR constitue une approche expérimentale, il reste de nombreuses choses à éclaircir, notamment le mode d'administration le plus propice, la durée de l'efficacité et d'autres.

Étude Rio

Une équipe de scientifiques du Royaume-Uni et du Danemark ont mené une étude nommée Rio. Lors de cette dernière, des participants (tous des hommes) dont le diagnostic de VIH est tombé tôt dans le cours de l'infection ont été répartis au hasard pour recevoir un TAR pendant au moins 12 mois pour rendre leur charge virale indétectable. Au bout de cette période, les participants ont été sélectionnés au hasard pour recevoir une des interventions suivantes après la cessation du TAR

(notons que les participants ne savaient pas quelles perfusions on leur donnait) :

- perfusions de deux anticorps (3NBC117-LS + 10-1074-LS) : 34 personnes
- perfusions d'un placebo : 34 personnes

Pendant les huit premières semaines, l'équipe de recherche a suivi les participants au moyen de tests sanguins hebdomadaires en se concentrant particulièrement sur les changements dans la charge virale et le compte de cellules CD4+. Après cette période, les prélèvements de sang avaient lieu deux fois par mois.

Les participants dont la charge virale demeurait indétectable après 20 semaines pouvaient ensuite recevoir une autre perfusion intraveineuse, et le suivi continuait (avec maintien du double insu).

Les participants dont la charge virale a rebondi ou dont le compte de CD4+ a baissé significativement ont été retirés de l'étude.

Voici le profil moyen de la cohorte au début de l'étude :

- âge : 40 ans
- tous des hommes cisgenres
- indice de masse corporelle (IMC) : 25 kg/m²
- majoritairement (80 %) des Blancs
- compte de CD4+ : 800 cellules/mm³
(rappelons que les participants en étaient aux stades précoces de l'infection par le VIH)
- charge virale indétectable chez tous grâce au TAR utilisé avant l'étude
- 80 % des participants étaient porteurs du clade B du VIH, soit la variante ou souche du VIH la plus courante en Europe occidentale, en Amérique du Nord, en Australie et en Nouvelle-Zélande

L'équipe a offert un test de dépistage du VIH et une PrEP gratuite aux partenaires des participants.

Résultats

Vingt semaines après la première perfusion, les participants avaient une charge virale indétectable dans les proportions suivantes :

- anticorps : 75 %
- placebo : 9 %

Cette différence est très significative du point de vue statistique, c'est-à-dire non attribuable au seul hasard. Elle laisse croire qu'une seule perfusion de deux anticorps puissants suffit à maintenir la charge virale indétectable pendant 20 semaines consécutives chez de nombreuses personnes séropositives.

Après 20 semaines

Vingt semaines après la première perfusion, la plupart des participants dont la charge virale était encore indétectable ont reçu une deuxième perfusion d'anticorps. En tout, la suppression virale s'est maintenue pendant 62 semaines chez 50 % des personnes traitées par une deuxième dose d'anticorps. Jusqu'à ce jour, soit après 72 semaines de traitement, la charge virale est encore indétectable chez 39 % de ces participants.

Seules deux personnes qui avaient reçu une perfusion de placebo et qui avaient encore une charge virale indétectable à la semaine 20 ont reçu une deuxième perfusion et avaient toujours une charge virale indétectable à la semaine 120.

Effets indésirables

Une personne est décédée, mais l'équipe de recherche a affirmé que l'usage de bNAb ou l'interruption du TAR n'y étaient pour rien (aucun détail n'a été fourni). Aucune réaction aux perfusions des anticorps ou du placebo n'a été signalée.

Tous les participants qui ont recommencé un TAR ont agi ainsi à cause d'un rebond de leur charge virale, et non à cause d'une baisse importante de leur compte de CD4+.

En moyenne, les personnes traitées par bNAb avaient une charge virale de 55 000 copies/ml au moment de la reprise du TAR. Chez les personnes sous placebo, la charge virale moyenne s'élevait à un million de copies/ml.

Après la reprise du TAR, le traitement a mis en moyenne 12 semaines à faire passer la charge virale sous la barre des 50 copies/ml. Chez les personnes ayant une charge virale très élevée (un million de copies ou plus), le TAR a mis jusqu'à 24 semaines à rendre la charge virale indétectable dans certains cas.

Pourquoi la suppression virale après l'interruption du TAR?

Chez la plupart des personnes ayant reçu des anticorps, il est possible que ceux-ci aient interagi avec leur système immunitaire de sorte à aider ce dernier à mieux maîtriser le VIH. Cet effet des superanticorps est à l'étude. Entre autres, les études laissent croire que les bNAb font rétrécir le bassin de cellules infectées dans le corps en aidant le système immunitaire à mieux les combattre.

En ce qui concerne les personnes sous placebo qui ont maintenu une charge virale indétectable, il est possible qu'elles soient dotées de mécanismes naturels innés qui aident à maîtriser le VIH.

À retenir

Les données de l'étude Rio sont enthousiasmantes, mais il reste de nombreux défis à relever. Notons, par exemple, que le VIH ne sera pas sensible aux anticorps utilisés chez de nombreuses personnes. Aussi, la fréquence des tests de suivi de la charge virale, soit une fois par semaine initialement, puis toutes les deux semaines, peut causer du stress aux personnes qui s'inquiètent d'infecter leurs partenaires ou de voir leur santé se détériorer. Dans l'étude Rio, aucun participant n'a infecté ses partenaires, et personne n'a subi de méfaits en interrompant son TAR tant que son VIH était maîtrisé.

Rio est un essai clinique important qui ouvrira sans doute la voie à de nombreuses études futures sur des interventions (anticorps, médicaments, etc.) visant à renforcer la capacité du système immunitaire à maîtriser efficacement le VIH pendant des mois, de sorte que le TAR ne soit pas nécessaire. En s'inscrivant à de telles études, on contribue de façon importante à l'avancement du domaine.

Les essais cliniques futurs devront inscrire plus de femmes, des personnes d'origines ethnoraciales différentes et des personnes porteuses de différents clades du VIH.

RÉFÉRENCE :

Fidler S, Lee MJ, Collins S *et al.* RIO: A randomised placebo-controlled study of 2 LS-bNAbs in people treated in early HIV. *Programme et résumés de la 32^e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes*, 9-12 mars 2025, San Francisco. Résumé 107.

D. Lénacapavir + deux anticorps

Comme nous l'avons mentionné dans l'article précédent, il existe des anticorps qui sont dotés d'effets puissants contre le VIH. Des scientifiques œuvrant dans plusieurs centres de recherche du Canada, des États-Unis et d'Australie ont mis à l'épreuve une association de deux anticorps, soit le téropavimab (3BNC117-LS) et le zinlirvimab (10-1074-LS). Ces derniers ont été administrés par perfusion dans une dose de 2550 mg. Les participant·e·s ont également reçu du lénacapavir injectable, un médicament anti-VIH à longue durée d'action, dans une dose de 927 mg. Près du moment de la perfusion des anticorps, on a également donné aux participant·e·s une formulation orale du lénacapavir (600 mg) pendant deux jours consécutifs afin d'en faire augmenter la concentration dans le sang.

Les anticorps agissent en empêchant le VIH de s'attacher aux cellules et, ainsi, de les infecter. Le lénacapavir entrave également le VIH dans ses efforts pour infecter les cellules.

Avant de s'inscrire à l'étude, les personnes souhaitant y participer suivaient un TAR oral depuis au moins un an et avaient une charge virale indétectable et un compte de cellules CD4+ stable.

L'équipe de recherche a effectué des prélèvements de sang pour déterminer si le VIH des participant·e·s pressenti·e·s était sensible aux effets des anticorps qu'elle comptait utiliser. Seules les personnes dont cela était le cas sont passées à la prochaine étape.

Ensuite, les participant·e·s ont été affecté·e·s au hasard à l'un des deux groupes suivants dans un rapport de 2 à 1 :

- cessation du TAR et amorce immédiate des perfusions d'anticorps, suivies des perfusions (et des doses orales) du lénacapavir : 53 personnes
- continuation du TAR oral : 27 personnes

Ces interventions ont continué pendant 52 semaines.

Voici le profil moyen des participant·e·s lors de leur admission à l'étude :

- âge : 50 ans
- sexe assigné à la naissance : 85 % de garçons et 15 % de filles
- la plupart étaient des personnes blanches, suivies de personnes noires
- indice de masse corporelle (IMC) : 30 kg/m²
- compte de CD4+ : 700 cellules/mm³
- plus de 70 % des participant·e·s vivaient aux États-Unis

Résultats

La charge virale est demeurée indétectable (moins de 50 copies/ml) chez la plupart des participant·e·s, quelle que soit l'intervention utilisée, comme suit :

- anticorps + lénacapavir : 96 %
- TAR oral : 96 %

L'équipe ne disposait pas de données se rapportant à deux personnes, dont une de chaque groupe, parce qu'elles avaient quitté l'étude à cause d'un déménagement ou de l'apparition d'un cancer (non lié aux médicaments à l'étude).

Une personne avait une charge virale détectable sous l'effet de l'association anticorps + lénacapavir. Cette personne prenait Biktarvy (bictégravir + TAF + FTC) au début de l'étude, soit avant de recevoir les anticorps. À la 24^e semaine, elle avait une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml. Notons que le VIH de cette personne avait perdu sa sensibilité au zinlirvimab en plus de montrer des signes de résistance au lénacapavir. Une analyse sanguine a laissé croire que le taux de lénacapavir dans le sang de cette personne avait commencé à baisser mystérieusement 12 semaines après leur première perfusion de ce médicament. Cette personne a quitté l'étude et recommencé à prendre Biktarvy. Sa charge virale était de nouveau indétectable 12 semaines plus tard.

Effets indésirables

Le lénacapavir peut causer des réactions aux sites d'injection, dont de la douleur légère ou modérée temporaire, de l'enflure et la formation de petites bosses persistantes appelées nodules dans certains cas. Dans cette étude, de nombreuses personnes (62 %) ont éprouvé des réactions aux sites

d'injection sous l'effet du lénacavir; la plupart de celles-ci étaient légères. Trente-huit pour cent des personnes sous lénacavir ont présenté des nodules aux sites d'injection, et 20 % d'entre elles ont éprouvé de la douleur temporaire.

Aucun-e participant-e n'a fait état de réactions aux sites des perfusions des anticorps.

Cinq personnes qui ont reçu des perfusions ont eu de la diarrhée, comparativement à une seule personne sous TAR oral.

À retenir

Les résultats de cette étude sont enthousiasmants dans la mesure où ils révèlent qu'il est théoriquement possible pour de nombreuses personnes de maintenir une charge virale indétectable sous l'effet d'une association de perfusions d'anticorps et d'injections de lénacavir données une fois tous les six mois.

Pour assurer la réussite de cette approche, il est essentiel de tester le VIH des candidat-e-s au traitement pour confirmer qu'il est sensible aux effets des anticorps utilisés. Notons, à titre d'exemple, que les tests utilisés dans cette étude ont échoué à révéler une telle sensibilité chez 40 personnes sur 241. L'équipe de recherche disposait alors de résultats de sensibilité se rapportant à quelque 200 personnes, dont seules 80 ont été affectées à un volet de l'étude. Il est donc clair que le traitement aux anticorps ne conviendra pas à toutes les personnes séropositives.

RÉFÉRENCE :

Mponponso K, McMahon JH, Gorgos L *et al.* Efficacy and safety of lenacapavir, teropavimab, and zinlirvimab: Phase II week 26 primary outcome. *Programme et résumés de la 32^e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes*, 9-12 mars 2025, San Francisco. Résumé 151.

E. VH-184 : un nouvel inhibiteur de l'intégrase

Le premier inhibiteur de l'intégrase à être approuvé fut le raltégravir (Isentress), suivi de l'élvitégravir (ingrédient de Stribild et, plus tard, Genvoya).

Une deuxième génération d'inhibiteurs de l'intégrase est arrivée avec l'approbation des médicaments dolutégravir (ingrédient de Dovato, Juluca, Tivicay et Triumeq), bictégravir (ingrédient de Biktarvy) et cabotégravir (ingrédient de Cabenuva).

De nos jours, un inhibiteur de l'intégrase expérimental de troisième génération est en voie de mise au point chez la compagnie ViiV Soins de santé. Ce médicament porte le nom de code VH-184 (numéro d'identification complet : VH-4524184). Le VH-184 offre le potentiel d'être utilisé comme traitement à longue durée d'action.

Lors d'expériences de laboratoire sur des cellules infectées par le VIH, le VH-184 s'est révélé actif contre de nombreuses souches du virus qui avaient acquis une résistance partielle ou intégrale à des inhibiteurs de l'intégrase de deuxième génération.

VH-184 chez l'humain

Une équipe de recherche a recruté 22 personnes séropositives auxquelles elle a donné différentes doses du VH-184 ou d'un placebo tous les trois jours. Dans le cas du VH-184, les doses utilisées étaient de 10, de 50 et de 300 mg. Après 10 jours, ces dernières ont été remplacées par des TAR déjà approuvés.

Les participant-e-s avaient le profil moyen suivant lors de leur admission à l'étude :

- âge : 32 ans
- sexe assigné à la naissance : 86 % de garçons, 14 % de filles
- principaux groupes ethnoraciaux : Blanc-he-s (68 %) et Noir-e-s (14 %)
- compte de CD4+ : au moins 500 cellules/mm³
- charge virale : moins de 100 000 copies/ml

Tou-te-s les membres de la cohorte ont terminé l'étude et n'avaient pas suivi de traitement contre le VIH avant de participer à l'étude.

Résultats

Administré à raison de 50 mg et de 300 mg tous les trois jours, le VH-184 a donné lieu à une baisse de la charge virale de 2 logs.

Aucune résistance virale n'a été détectée au jour 10.

Selon l'équipe de recherche, le médicament était généralement « bien toléré », et les effets secondaires signalés étaient généralement légers. Personne n'a abandonné l'étude à cause d'effets secondaires.

Des formulations à longue durée d'action du VH-184 sont en voie de mise au point, et des tests pour éprouver leur innocuité sont prévus.

Il est probable que le VH-184 sera utilisé comme traitement de fond des options thérapeutiques futures à longue durée d'action contre le VIH offerts par ViiV.

RÉFÉRENCE :

Rogg L, Nunez SA, Mingrone MV *et al.* Proof-of-concept trial of VH4524184 (VH-184), a third-generation integrase strand transfer inhibitor. *Programme et résumés de la 32^e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes*, 9-12 mars 2025, San Francisco. Résumé 152.

F. VH-499 : un nouvel inhibiteur de la capsid

Le VH-499 (numéro d'identification complet : 4011499) entrave l'activité d'une protéine du VIH appelée capsid. Ce médicament a le potentiel d'être utilisé comme traitement à longue durée d'action contre le VIH.

Notons que le VH-499 n'entrave pas l'activité d'un groupe d'enzymes dont la fonction consiste à métaboliser de nombreux médicaments.

Dans un essai clinique, des doses différentes du VH-499 (entre 25 mg et 250 mg tous les cinq jours) ou d'un placebo ont été données à 23 personnes qui n'avaient jamais suivi de traitement contre le VIH (TAR) auparavant. Les participant-e-s ont pris ces doses les jours 1 et 6, puis un TAR approuvé à partir du jour 11.

Voici le profil moyen des participant-e-s lors de leur admission à l'étude :

- âge : 31 ans
- sexe assigné à la naissance : 83 % de garçons et 17 % de filles
- indice de masse corporelle (IMC) : 24 kg/m²
- compte de CD4+ : 481 cellules/mm³
- charge virale : 71 000 copies/ml

Le recrutement des participant-e-s a eu lieu au Canada, en Argentine, en France, en Allemagne, en Italie, en Espagne, au Royaume-Uni et aux États-Unis.

Résultats

La baisse la plus importante de la charge virale s'est produite sous l'effet de la dose de 250 mg du VH-499. Il s'agissait d'un déclin de plus de 2 logs (contre 0,18 log avec le placebo).

Aucune résistance n'a été détectée chez 19 des personnes traitées par VH-499 sur 20. Chez une personne qui a reçu la dose la plus faible du VH-499, soit 25 mg, le VIH pouvait résister à ce dernier dès le sixième jour de l'étude. Cette personne a reçu subséquemment l'association dolutégravir + 3TC au jour 11, et sa charge virale se situait à 69 copies/ml plusieurs semaines plus tard, avant de passer subséquemment sous la barre des 20 copies/ml.

Les effets secondaires, principalement des maux de tête, étaient généralement légers. Aucun changement important n'a été observé dans les résultats de laboratoire.

À l'avenir

ViiV Soins de santé travaille à des formulations à longue durée d'action du VH-499, et d'autres essais cliniques sont en cours de planification.

RÉFÉRENCE :

Griesel R, Nunez SA, Perez Rios AM *et al.* Proof-of-concept trial of oral VH4011499 (VH-499), a new HIV-1 capsid inhibitor. *Programme et résumés de la 32^e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes*, 9-12 mars 2025, San Francisco. Résumé 153.

IV INFLAMMATION

A. Sémaglutide et VIH

Le sémaglutide (Ozempic, Wegovy) est un composé à longue durée d'action qui agit en imitant une hormone utilisée par l'organisme appelée GLP-1 (peptide 1 de type glucagon). Le sémaglutide appartient à une classe de médicaments appelés agonistes du récepteur du GLP-1.

Le GLP-1 est libéré par des cellules de l'intestin en réponse à l'entrée de nourriture dans cet organe. Certains tissus sont dotés de récepteurs du GLP-1, dont les suivants :

- pancréas
- estomac
- rein
- cœur
- cerveau (dans l'hypothalamus)

Lorsque le GLP-1 se lie à ses récepteurs, l'effet consiste à ralentir le transit de la nourriture dans l'intestin, de sorte que l'appétit diminue. Les agonistes du GLP-1 ont été créés initialement pour le traitement du diabète de type 2. Au fil du temps, les scientifiques ont découvert que certains agonistes du GLP-1 (tel le sémaglutide) pouvaient causer une perte de poids chez les personnes qui les toléraient.

Il importe de noter que les agonistes du GLP-1 sont susceptibles de causer une gamme d'effets secondaires, dont nausées, vomissements, diarrhée et constipation. Une perte de masse musculaire peut également se produire chez certaines personnes. Ces effets secondaires sont légers et se résolvent avec le temps chez de nombreuses personnes. Chez d'autres, cependant, ils peuvent être embêtants ou même graves. Pour cette raison, les personnes qui se font prescrire un agoniste du GLP-1 ne parviennent pas toutes à le tolérer à long terme. De plus, les scientifiques constatent qu'une minorité de personnes traitées par des médicaments comme le sémaglutide n'y répondent pas tout le temps. Les raisons de cette non-réponse ne sont pas connues.

Notons aussi que des améliorations de la glycémie et de la santé du cœur et d'autres organes ont été observées chez des personnes sous agonistes du GLP-1.

L'impact des agonistes du GLP-1 sur la santé humaine est devenu l'objet d'un domaine de recherche très actif. Comme des récepteurs du GLP-1 sont présents dans divers organes et tissus, il est possible que cette classe de médicaments ait un rôle à jouer contre de nombreuses maladies. Une étude a laissé croire que les agonistes du GLP-1 pourraient s'avérer utiles dans les domaines suivants :

- troubles liés à l'usage de substances
- troubles psychotiques

- crises de nature convulsive
- troubles neurocognitifs (y compris la maladie d'Alzheimer et la démence)
- troubles de la coagulation
- troubles cardiométaboliques, y compris l'inflammation hépatique
- maladies infectieuses
- certaines maladies respiratoires

Il importe cependant de considérer comme préliminaires les hypothèses se rapportant aux agonistes du GLP-1 (et aux médicaments apparentés), et des essais cliniques rigoureusement conçus devront être menés pour mieux comprendre les effets de ces médicaments contre diverses maladies.

Notons aussi que les bienfaits des agonistes du GLP-1 s'estompent rapidement aussitôt le traitement cessé.

VIH

Le VIH cause de l'inflammation excessive et l'activation immunitaire. Ces effets ne sont que partiellement normalisés sous l'effet d'un traitement efficace contre le virus (TAR). Par conséquent, les scientifiques tentent de mettre au point d'autres traitements pour réduire davantage l'inflammation. Il est donc important que le sémaglutide et les médicaments analogues soient testés auprès de personnes vivant avec le VIH dans le cadre d'essais cliniques de longue durée.

Le VIH est également associé à un risque accru de problèmes neurocognitifs. Avant l'arrivée du TAR, les maladies neurocognitives graves (telle la démence) devenaient un problème croissant chez les personnes séropositives. La grande accessibilité du TAR a toutefois réussi à faire de la démence liée au VIH une maladie rare de nos jours.

À l'heure actuelle, certaines personnes séropositives souffrent d'obésité (tout comme de nombreuses personnes séronégatives). La cause de cette prise de poids excessive n'est pas claire, mais il est possible qu'elle soit liée à des tendances comportementales courantes dans la société (consommation excessive de glucides et de calories, activité physique insuffisante). Dans certains cas, il est possible que l'exposition à un traitement contre le VIH joue un rôle. L'obésité est associée à un risque accru de diabète de type 2, un problème qui nuit au fonctionnement du cerveau dans certains cas.

Les résultats préliminaires des essais cliniques laissent croire que les agonistes du GLP-1 sont généralement sécuritaires chez les personnes séropositives. Dans une étude, le sémaglutide a donné lieu à une perte de poids annuelle de près de sept kilogrammes chez des personnes obèses.

Qu'est-ce qui s'en vient?

Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous rendons compte de quelques études sur le sémaglutide, un agoniste du GLP-1 couramment utilisé. À l'heure actuelle, l'accès aux agonistes du GLP-1 puissants est restreint, notamment en vertu des listes de médicaments assurés des régimes provinciaux et territoriaux du Canada. Cependant, un brevet important sur le sémaglutide arrivera à échéance au Canada à l'avenir, peut-être en 2026, et il est possible que la concurrence d'éventuels produits nouveaux donne lieu à une baisse des prix et à un accès plus libre.

Les médicaments comme le sémaglutide agissent contre une seule protéine. Or, les médicaments et associations de médicaments plus récents conçus pour traiter l'obésité et le diabète de type 2 ont tendance à agir contre deux protéines ou davantage dans le corps. Par conséquent, ces nouveaux médicaments, dont le tirzépatide (Mounjaro, Zepbound), sont associés à une perte de poids plus importante que le sémaglutide.

RÉFÉRENCES :

Funderburg NT, Ross Eckard A *et al.* The effects of semaglutide on inflammation and immune activation in HIV-associated lipohypertrophy. *Open Forum Infectious Diseases*. 2025 Mar 20; 12(4):ofaf152.

Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2023 Dec 14; 389(24):2221-2232.

Li H, Fang Y, Wang D, Shi B, Thompson GJ. Impaired brain glucose metabolism in glucagon-like peptide-1 receptor knockout mice. *Nutrition and Diabetes*. 2024 Oct 10;14(1):86.

Petrie GN, Mayo LM. GLP-1 receptor agonists for the treatment of alcohol use disorder. *Journal of Clinical Investigation*. 2025 May 1;135(9):e192414.

Zhu Z, Gong R, Rodriguez V *et al.* Hedonic eating is controlled by dopamine neurons that oppose GLP-1R satiety. *Science*. 2025 Mar 28;387(6741):eadt0773.

Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN *et al.* Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jul 21;387(3):205-216.

Thiara D. GLP-1 Receptor Agonists-From Breakthroughs in Cardiometabolic Treatment to Emerging Neuroprotective Potential. *JAMA Neurology*. 2025 May 1;82(5):437-438.

Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D *et al.* What is the pipeline for future medications for obesity? *International Journal of Obesity*. 2025 Mar;49(3):433-451.

Lowe D. Novo Nordisk's Canadian Mistake. *In the Pipeline*. 10 June, 2025.

B. Le sémaglutide peut-il être bénéfique au cerveau des personnes séropositives?

Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, le sémaglutide est à l'étude chez différentes populations, dont des personnes vivant avec le VIH.

L'équipe responsable d'un essai clinique mené en Ohio a réparti des participant-e-s séropositif-ve-s présentant de la graisse abdominale excessive pour recevoir soit le sémaglutide soit un placebo.

Les participant-e-s affecté-e-s au groupe sémaglutide ont suivi le calendrier suivant :

- huit premières semaines : augmentation graduelle de la dose jusqu'à l'atteinte de 1 mg par semaine
- 24 semaines subséquentes : 1 mg par semaine

Le sémaglutide a été administré par injection sous-cutanée (juste en dessous de la peau) une fois par semaine. Le placebo a été administré de la même manière.

Les participant-e-s ont subi divers examens, dont des radiographies de faible dose conçues pour évaluer la composition corporelle, des tests sanguins et un outil d'évaluation neurocognitive informatisé appelé Cognivue qui est approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis.

Aucun-e des participant-e-s n'avait le diabète ou une maladie cardiovasculaire.

Voici le profil moyen des participant-e-s lors de leur admission à l'étude :

- âge : 53 ans
- sexe assigné à la naissance : 60 % de garçons et 40 % de filles
- 35 % fumaient la cigarette

- principaux groupes ethnoraciaux : Noir·e·s – 60 %; Blanc·he·s – 35 %
- indice de masse corporelle (IMC) : 33 kg/m²
- compte de CD4+ : 810 cellules/mm³
- charge virale indétectable chez l'ensemble des participant·e·s
- temps écoulé depuis le diagnostic de VIH : 18 ans

Résultats

Les scores de fonctionnement neurocognitifs n'étaient pas différents chez les personnes sous placebo et celles sous sémaglutide. Cependant, lorsque l'équipe de recherche a pris en compte le sexe et le compte de CD4+, elle a constaté que les personnes sous sémaglutide avaient des scores visuospatiaux améliorés.

Après avoir effectué des analyses additionnelles, l'équipe de recherche a constaté que l'amélioration de cet aspect de la fonction neurocognitive semblait être liée à un autre effet du sémaglutide. Chez les personnes recevant ce médicament, les taux de protéines associées à l'inflammation ont diminué, dont celui de la protéine C réactive et celui du CD163 soluble.

À retenir

Ces résultats doivent être considérés comme préliminaires et en attente de confirmation. La présente étude est une sous-analyse d'une étude conçue pour évaluer l'impact du sémaglutide chez des personnes en surpoids. Or, évaluer la fonction neurocognitive est complexe, et la santé cérébrale comporte de nombreux aspects. Il n'est pas clair quelle incidence l'amélioration du traitement visuospatial induite par le sémaglutide exerce sur la santé cérébrale et la fonction cognitive à long terme.

Lorsque les données ont été présentées, il semble que des facteurs comme l'alimentation, l'exercice et la dépression n'aient pas été pris en compte dans l'analyse. Il est donc important de considérer les résultats comme préliminaires.

Cette étude fournit des données qui pourraient servir à la conception d'une étude complexe de plus grande envergure et de plus longue durée pour déterminer l'impact du sémaglutide sur l'inflammation liée au VIH et les bienfaits de la

réduction de l'inflammation sur de nombreux aspects de la santé.

RÉFÉRENCE :

Atieh O, Baissary J, Wu Q *et al*, Semaglutide improves cognitive function in HIV, effect mediated by decrease in inflammation. *Programme et résumés de la 32^e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes*, 9-12 mars 2025, San Francisco. Résumé 172.

Déni de responsabilité

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

La reproduction de ce document

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

Crédits

Auteur	Sean Hosein
Révision	RonniLyn Pustil
Traduction	Alain Boutilier

© CATIE, vol. 37, n° 1
août 2025

ISSN 2369-9183

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

Que fait CATIE?

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

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

Les publications de CATIE

TraitementActualités

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

Nouvelles CATIE

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

Hépatite C et réduction des méfaits

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

Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH

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

Magazine Vision positive

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

Feuillets d'information

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

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

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