

Disponible en ligne à  
[www.catie.ca/fr/traitementactualites](http://www.catie.ca/fr/traitementactualites)

## Table des matières

### I PRÉVENTION DU VIH

- A. Truvada contre Descovy pour la prévention du VIH 1

### II RECHERCHE SUR LA GUÉRISON DU VIH

- A. Retour sur les corécepteurs du VIH et leur rôle dans la recherche sur la guérison 5
- B. Le patient de Londres sera-t-il guéri du VIH? 7
- C. Le patient souvent oublié de Düsseldorf 10
- D. Au-delà des patients de Berlin, de Londres et de Düsseldorf 11
- E. L'unique cas du singe de Miami suscite l'espoir de réussir le transfert des gènes 14

## I PRÉVENTION DU VIH

### A. Truvada contre Descovy pour la prévention du VIH

Truvada est le nom de marque d'un comprimé contenant les deux médicaments anti-VIH suivants :

- fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)
- emtricitabine (FTC)

Il existe aussi des formulations génériques de ces médicaments qui se vendent en un seul comprimé.

Lorsqu'ils sont utilisés comme prescrits dans le cadre d'un ensemble d'outils, les médicaments que contient Truvada réduisent très efficacement le risque de contracter le VIH, comme l'ont attesté nombre d'essais cliniques randomisés et d'études par observation.

Comme nous l'avons mentionné, Truvada contient du TDF. Chez certaines personnes, cette formulation du ténofovir est associée à un risque accru de lésions rénales et, dans certains cas, d'amincissement osseux. Le fabricant de Truvada, Gilead Sciences, a mis au point une nouvelle formulation du ténofovir appelée TAF (ténofovir alafénamide). TAF s'accumule principalement dans les cellules du système immunitaire et est généralement associé à un meilleur profil d'innocuité que TDF. TAF est combiné à d'autres médicaments dans un seul comprimé. La combinaison spécifique de TAF + FTC se vend sous le nom de marque Descovy.

Lors d'un grand essai clinique randomisé et contrôlé contre placebo, commandité par Gilead Sciences et portant le nom de Discover, des

produit par



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

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

participants séronégatifs ont été répartis au hasard pour recevoir un des comprimés suivants une fois par jour :

- Truvada
- Descovy

Les participants ne savaient pas quelle formulation ils recevraient pendant les 96 premières semaines de l'essai. Après cette période, les chercheurs ont levé l'aveugle, et tous les participants se sont vus offrir Descovy.

La plupart des participants sont des hommes gais ou bisexuels, et environ 1 % sont des femmes transgenres.

Cette étude se poursuit, mais des résultats provisoires ont été publiés.

Dans l'ensemble, les nouveaux cas d'infection par le VIH se répartissaient comme suit :

- Truvada : 15 cas
- Descovy : sept cas

Cette différence entre les deux régimes n'est pas significative du point de vue statistique. Ces résultats révèlent que ces deux régimes ont une efficacité semblable en ce qui concerne la réduction du risque d'infection par le VIH (en langage technique, on parle de « non infériorité » d'un régime face à l'autre).

Il importe de noter que des analyses additionnelles ont été effectuées, notamment sur des échantillons de sang provenant de personnes ayant contracté le VIH durant l'étude. Ces analyses ont révélé que la plupart des personnes qui ont contracté l'infection n'avaient pas pris le médicament à l'étude comme il était prescrit, ou encore qu'elles avaient été infectées au tout début de l'étude, peut-être même dans les heures suivant le processus de sélection. Lorsqu'on prend en considération ces facteurs (et que l'on exclut les personnes en question de l'analyse), on constate qu'une seule personne recevant chaque formulation a été infectée.

Il est toutefois à noter que les analyses de l'innocuité, notamment en ce qui concerne l'amincissement osseux, ont révélé une nette différence en faveur de Descovy.

Plus tard cette année, Gilead Sciences prévoit demander l'approbation réglementaire de Descovy afin qu'il puisse être utilisé dans le cadre d'un ensemble d'outils visant la réduction du risque d'infection par le VIH au Canada, en Australie, dans l'Union européenne et aux États-Unis.

## Détails de l'étude

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

- âge : 34 ans (notons que les participants étaient âgés de 18 à 72 ans)
- principaux groupes ethnoraciaux : Blancs – 60 %; Hispaniques – 24 %; Noirs – 9 %; Asiatiques – 5 %

Les participants devaient répondre à au moins un des critères suivants :

- relation sexuelle anale sans condom avec au moins deux partenaires masculins différents au cours des 12 dernières semaines (les partenaires devaient être soit séropositifs soit au statut VIH inconnu)
- antécédent documenté de syphilis au cours des 24 dernières semaines
- antécédent documenté de gonorrhée ou de chlamydia rectales au cours des 24 dernières semaines

## Résultats globaux

Après 96 semaines, la répartition des infections par le VIH était la suivante :

- Truvada : 15 infections
- Descovy : sept infections

Dans un premier temps, il semblait que Descovy ait réduit le risque d'infection d'au moins 50 %. L'analyse subséquente des échantillons de sang et d'autres données a toutefois poussé les chercheurs à souligner que la plupart des infections avaient vraisemblablement été causées par les facteurs suivants :

### Mauvaise observance thérapeutique

- Truvada : 10 infections ont été associées à un taux sous-optimal de ténofovir dans le sang, ce qui porte à croire que ces participants ne prenaient pas Truvada tous les jours

- Descovy : six infections ont été associées à un taux sous-optimal de ténofovir dans le sang, ce qui porte à croire que ces participants ne prenaient pas Descovy tous les jours

### Infection soupçonnée au début de l'étude (niveau de base)

- Truvada : quatre infections
- Descovy : une infection

Ainsi, lorsqu'on tient compte de ces données sur les taux de médicaments, l'observance thérapeutique et les infections très précoces, ainsi que le fait que les personnes en question ont été exclues de l'analyse, il s'avère que le nombre suivant de personnes recevant chaque formulation ont été infectées :

- Truvada : une infection
- Descovy : une infection

### Analyses de l'innocuité

Dans l'ensemble, Truvada et Descovy ont été bien tolérés. Les participants ont éprouvé des effets secondaires liés aux médicaments dans les proportions suivantes :

- Truvada : 23 %
- Descovy : 20 %

Comme la plupart des effets secondaires ont généralement été légers ou modérés, il se peut qu'un meilleur indice de la tolérance réside dans les proportions de personnes qui ont quitté prématurément l'étude à cause d'effets secondaires, que voici :

- Truvada : 2 %
- Descovy : 1 %

La diarrhée semblait être un problème relativement courant dans cette étude, car près de 16 % des participants recevant l'un ou l'autre des médicaments s'en sont plaints.

### Changements dans la densité minérale des os

Dans l'ensemble, les chercheurs ont évalué près de 383 participants afin de pouvoir détecter d'éventuels changements dans leur densité minérale osseuse (DMO). En général, les personnes recevant Descovy ont connu une légère augmentation de la DMO

de leur colonne vertébrale et de leurs hanches, comme l'ont attesté des radiographies à faible dose appelées DEXA (absorptiométrie à rayons X en double énergie). En revanche, les utilisateurs de Truvada ont connu une faible baisse de leur DMO (d'environ 1 %).

L'augmentation de la densité osseuse s'est produite chez les utilisateurs de Descovy parce qu'un grand nombre d'entre eux étaient des jeunes hommes en fin d'adolescence ou au début de la vingtaine dont les os se développaient encore. La densité osseuse de ces hommes aurait continué d'augmenter naturellement. Ce qui est important à souligner est le fait que Descovy n'a pas nui au développement de leurs os.

### Accent sur les reins

Les chercheurs ont utilisé plusieurs tests différents pour évaluer la santé des reins dans cette étude :

- DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé
- rapport de la protéine se liant au rétinol à la créatinine dans l'urine
- rapport de la bêta 2-microglobuline à la créatinine dans l'urine

Il s'est produit de très faibles changements dans le DFGe, soit une augmentation d'environ deux points chez les patients sous Descovy et une baisse d'environ deux points chez les patients sous Truvada; ce dernier résultat laisse soupçonner une baisse légère de la capacité des reins à filtrer le sang. En raison du grand nombre de participants inscrits à l'étude, ces faibles changements sont statistiquement significatifs.

### Rapport de la protéine se liant au rétinol à la créatinine

Ce rapport a augmenté au cours de l'étude chez les participants utilisant Truvada, ce qui laisse soupçonner une quantité très faible de lésions rénales. Cependant, le rapport accru se trouvait encore dans la fourchette de valeurs normales. En revanche, ce même rapport est resté stable chez les participants utilisant Descovy. Cette différence est significative du point de vue statistique.

## Rapport de la bêta 2-microglobuline à la créatinine

Chez les participants utilisant Truvada, ce rapport est resté dans la fourchette de valeurs normales. Chez les utilisateurs de Descovy, il est resté stable. Cette différence est significative du point de vue statistique.

### Un mot à propos des tests

Les rapports concernant la protéine se liant au rétinol et la bêta 2-microglobuline dans l'urine permettent tous deux d'évaluer la capacité des reins à réabsorber des nutriments de l'urine. Les anomalies de ces rapports indiquent que les parties des reins appelées tubules proximaux pourraient être endommagées. Notons cependant que les médecins travaillant dans les cliniques n'utilisent pas ces rapports de façon routinière pour suivre l'état de santé des reins, car ces tests sont utilisés comme outils de recherche. Pour déterminer si les tubules proximaux sont endommagés, des spécialistes des reins des États-Unis ont laissé entendre que les médecins pourraient utiliser des méthodes peu chères et facilement accessibles comme les tests de contrôle des taux de phosphate et de sucre dans l'urine des personnes recevant TDF.

### À retenir

Les résultats de l'essai Discover sont très encourageants en ce qui concerne Descovy, car ce dernier a fait preuve d'une efficacité semblable à celle de Truvada pour la prévention de l'infection par le VIH. Il est cependant clair que Descovy a un avantage en ce qui a trait à la santé des os, car la plupart des participants ont connu une augmentation de leur DMO au cours de l'étude, alors que la plupart des participants recevant Truvada ont connu une baisse de celle-ci. L'innocuité de Truvada pour les reins s'est révélée bonne au cours de l'étude, mais il semblait y avoir des indices de lésions rénales modérées à long terme, alors les données futures de l'essai Discover sont attendues avec impatience.

### Coût : Truvada contre Descovy

Le coût est une préoccupation majeure pour de nombreuses personnes. Le coût mensuel d'une formulation générique de Truvada se situe à environ 250 \$ CA par personne. En revanche, le coût

mensuel de Descovy s'élève environ à 1000 \$ CA ou 1200 \$ CA par personne. Au Canada, de nombreux ministères de la Santé provinciaux et territoriaux subventionnent le coût de Truvada lorsqu'il est utilisé pour réduire le risque d'infection par le VIH. Cependant, les ministères de la Santé vont sans doute attendre que Santé Canada approuve cette utilisation de Descovy avant de prendre la décision de subventionner son usage pour la prévention du VIH. Descovy est déjà approuvé au Canada pour les combinaisons de traitements anti-VIH mais les ministères de la Santé ne l'ont pas subventionné. Les budgets alloués au remboursement des médicaments des provinces et des territoires subissent des pressions à cause du grand nombre de nouveaux médicaments (pour de nombreuses maladies), qui ont tous un prix élevé. Il sera intéressant de voir ce que les ministères feront lorsque Descovy sera approuvé dans le cadre d'un ensemble d'outils de réduction des risques visant la prévention du VIH.

### Ressource

Ressources et outils sur la prophylaxie pré-exposition (PrEP) ([www.catie.ca/fr/prep](http://www.catie.ca/fr/prep))

### RÉFÉRENCES :

1. Hare B, Coll J, Ruane P, et al. The phase III Discover study: daily F/TAF or F/TDF for HIV preexposure prophylaxis. *Conférence on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 4-11 March 2019, Seattle, Washington. Abstract 104.
2. Humphries B, Xie F. Canada's amendment to patented drug price regulation: A prescription for global drug cost control? *JAMA*. 2019;321(16):1565-1566.
3. Califf RM and Slavitt S. Lowering cost and increasing access to drugs without jeopardizing innovation. *JAMA*. 2019;321(16):1571-1573.
4. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, et al. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011 May;57(5):773-80.
5. Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance. *Nature*. 2019 Mar;567(7748):305-307

## II RECHERCHE SUR LA GUÉRISON DU VIH

### A. Retour sur les corécepteurs du VIH et leur rôle dans la recherche sur la guérison

Il y a environ 10 ans, le monde s'est étonné d'apprendre qu'une personne vivant avec le VIH avait guéri. La personne en question, Timothy Brown, avait été traitée pour un cancer potentiellement mortel à l'aide de deux greffes de cellules souches, de cycles de chimiothérapie et de radiothérapie intensives et d'interventions visant la suppression de son système immunitaire. Les greffes avaient comme source un donneur porteur d'une mutation génétique rare dénommée delta-32 par les scientifiques. Les cellules immunitaires des personnes porteuses de cette mutation n'ont pas de récepteur CCR5; notons que ce dernier est l'un des récepteurs dont le VIH a besoin pour infecter une cellule.

#### L'abc des récepteurs et corécepteurs

Le VIH a besoin de deux récepteurs pour infecter les cellules du système immunitaire. Ces récepteurs agissent comme des serrures de porte. Tant que la porte n'est pas déverrouillée, personne (dans ce cas le VIH) ne peut entrer dans la pièce.

Le principal récepteur est le CD4; ce dernier se trouve à la surface de nombreuses cellules du système immunitaire, notamment les cellules T, les macrophages et d'autres cellules apparentées. Après avoir interagi avec le CD4, le VIH a besoin d'interagir avec un autre récepteur; il s'agit habituellement du CCR5 (R5) ou du CXCR4 (X4). On appelle ces deux autres récepteurs (R5 et X4) des corécepteurs.

Dans les cas où l'infection au VIH n'est pas traitée, les souches du VIH qui utilisent le X4 sont relativement rares parce que les chercheurs soupçonnent fortement qu'il est plus facile pour le système immunitaire de trouver et d'attaquer les souches du VIH qui utilisent ce corécepteur. Par conséquent, les souches qui utilisent le corécepteur R5 sont généralement plus courantes. Cela dit, lorsque le sida se déclare, le système immunitaire est gravement endommagé et n'est plus capable de trouver ou d'attaquer les souches du VIH qui

se servent du X4. Pour cette raison, les souches du VIH qui utilisent le X4 sont plus courantes parmi les personnes souffrant d'immunodéficience grave (sida).

Dans des cas très rares, il est possible que d'autres corécepteurs soient utilisés par le VIH, tel que le CXCR6. Cependant, comme elles sont très rares, les souches du VIH qui utilisent le CXCR6 ne font pas l'objet de nombreuses études.

#### Gènes et gens

En général, il semble que les personnes séronégatives puissent vivre longtemps et en bonne santé sans avoir de corécepteur R5. Les personnes porteuses de la mutation delta-32 qui cause l'absence de ce corécepteur sont rares. De façon générale, cette mutation se trouve chez moins de 1% des personnes d'ascendance nord-européenne et est plus rare encore chez les autres groupes ethnoraciaux.

Le corécepteur X4 se trouve à la fois à l'intérieur et à l'extérieur du système immunitaire, soit :

- dans des organes comme le cerveau et le cœur
- dans des tissus comme les nerfs et les vaisseaux sanguins

En théorie, si l'on bloquait l'accès au corécepteur X4 pour une période prolongée, on pourrait causer de graves problèmes. Il y a une vingtaine d'années, des chercheurs ont testé un médicament expérimental qui pouvait bloquer l'accès au corécepteur X4 chez les personnes séropositives. Les chercheurs ont toutefois mis fin au développement de ce médicament pour cette population lorsque des études sur des animaux ont soulevé des préoccupations concernant le risque de lésions hépatiques. Pour cette raison et d'autres, le R5 est le seul corécepteur qui figure largement dans la recherche sur le traitement ou la guérison du VIH. Il existe un médicament anti-VIH approuvé du nom de maraviroc qui bloque l'accès au corécepteur R5, mais il n'est pas couramment utilisé. De plus, son utilisation n'a jamais été associée à la guérison éventuelle d'une personne atteinte de l'infection au VIH.

#### Pas n'importe quelles cellules souches

Les cellules souches utilisées pour les expériences sur la guérison du VIH doivent provenir de



donneurs porteurs de la mutation rare delta-32. Néanmoins, afin d'éviter que les cellules greffées soient infectées par le VIH après la transplantation, le receveur doit être testé pour déterminer s'il est atteint d'une souche du VIH qui utilise le X4. Si cela était le cas, le VIH résiduel pourrait infecter les cellules souches transplantées.

Il est à noter qu'il ne suffit pas de faire une greffe de cellules souches provenant d'un donneur portant la mutation delta-32 pour réussir la guérison du VIH. Jusqu'à présent, il semble qu'une chimiothérapie soit nécessaire aussi. D'autres facteurs pourraient jouer un rôle également, tels qu'un phénomène appelé maladie du greffon contre l'hôte (MGCH). Cette dernière est une réaction immunologique qui se produit chez les personnes ayant reçu des tissus ou des cellules transplantés. Nous explorons brièvement la question de la MGCH plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*.

### Points clés

- Le VIH infecte les cellules du système immunitaire en se servant du récepteur CD4.
- Le VIH a également besoin d'un autre corécepteur; il s'agit le plus souvent du CCR5 (R5) et dans une moindre mesure du CXCR4 (X4).
- Une mutation génétique rare appelée delta-32 est présente chez moins de 1 % des personnes d'ascendance nord-européenne.
- Des greffes de cellules souches provenant de personnes porteuses de la mutation rare delta-32 sont utilisées dans certaines expériences sur la guérison du VIH.

Au moment de mettre sous presse, un rapport a vu le jour à propos de l'analyse d'une importante base de données laissant entendre que certaines personnes porteuses de la mutation delta-32 (la majorité d'entre elles étant séronégatives) sont susceptibles d'avoir un risque accru de complications de santé à long terme. Nous passerons ce rapport en revue de même que ses répercussions pour la recherche sur les traitements et la guérison du VIH, dans un prochain numéro de *TraitementActualités*.

### Ressource

Le Consortium de recherche sur la guérison du VIH (CanCURE) ([www.cancurehiv.org/accueil](http://www.cancurehiv.org/accueil))

### RÉFÉRENCES :

1. Kuritzkes DR. Hematopoietic stem cell transplantation for HIV cure. *Journal of Clinical Investigation*. 2016 Feb; 126(2):432-7.
2. Ostrowski MA, Justement SJ, Catanzaro A, et al. Expression of chemokine receptors CXCR4 and CCR5 in HIV-1-infected and uninfected individuals. *Journal of Immunology*. 1998 Sep 15;161(6):3195-201.
3. Sheppard HW, Celum C, Michael NL, et al. HIV-1 infection in individuals with the CCR5-Delta32/Delta32 genotype: acquisition of syncytium-inducing virus at seroconversion. *AIDS*. 2002 Mar 1;29(3):307-13.
4. Schuitemaker H, van 't Wout AB, Lusso P. Clinical significance of HIV-1 coreceptor usage. *Journal of Translational Medicine*. 2011 Jan 27;9 Suppl 1:S5.
5. Lin YL, Portales P, Segondy M, et al. CXCR4 overexpression during the course of HIV-1 infection correlates with the emergence of X4 strains. *AIDS*. 2005 Aug 15;39(5):530-6.
6. Zhang L, He T, Talal A, et al. In vivo distribution of the human immunodeficiency virus/simian immunodeficiency virus coreceptors: CXCR4, CCR3, and CCR5. *Journal of Virology*. 1998 Jun;72(6):5035-45.
7. Moyle G, DeJesus E, Boffito M, et al. Proof of activity with AMD11070, an orally bioavailable inhibitor of CXCR4-tropic HIV type 1. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Mar 15;48(6): 798-805.
8. Rothenberger M, Wagner JE, Haase A, et al. Transplantation of CCR5Δ32 homozygous umbilical cord blood in a child with acute lymphoblastic leukemia and perinatally acquired HIV infection. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018 May 22;5(5):ofy090.
9. Mueller KAL, Hanna DB, Ehinger E, et al. Loss of CXCR4 on non-classical monocytes in participants of the Women's Interagency HIV Study (WIHS) with subclinical atherosclerosis. *Cardiovascular Research*. 2019; *in press*.
10. Song H, Ou W, Feng Y, et al. Disparate impact on CD4 T cell count by two distinct HIV-1 phylogenetic clusters from the same clade. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2019 Jan 2;116(1):239-244.
11. Symons J, Vandekerckhove L, Hütter G, et al. Dependence on the CCR5 coreceptor for viral replication explains the lack of rebound of CXCR4-predicted HIV variants in the Berlin patient. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Aug 15;59(4):596-600.
12. Henrich TJ, Hanhauser E, Hu Z, et al. Viremic control and viral coreceptor usage in two HIV-1-infected persons homozygous for CCR5 delta-32. *AIDS*. 2015 May 15;29(8): 867-76.
13. Nedellec R, Herbeck JT, Hunt PW, et al. High-sequence diversity and rapid virus turnover contribute to higher rates of coreceptor switching in treatment-experienced subjects with HIV-1 viremia. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2017 Mar;33(3):234-245.
14. Karlsson U, Antonsson L, Ljungberg B, et al. Dual R3R5 tropism characterizes cerebrospinal fluid HIV-1 isolates from individuals with high cerebrospinal fluid viral load. *AIDS*. 2012 Sep 10;26(14):1739-44.
15. Karlsson U, Repits J, Antonsson L, et al. Reduced baseline sensitivity to maraviroc inhibition among R5 HIV-1 isolates

from individuals with severe immunodeficiency. *JAIDS*. 2016 Mar 1;71(3):e79-82.

## B. Le patient de Londres sera-t-il guéri du VIH?

À l'occasion de la Conférence annuelle sur les rétrovirus et les infections opportunistes qui avait lieu plus tôt cette année à Seattle, des médecins de Londres ont présenté le cas d'un homme séropositif atteint d'un cancer potentiellement mortel qui avait subi une série de traitements incluant une chimiothérapie complexe et une greffe de cellules souches.

Spécifiquement, l'homme a subi une greffe de cellules souches provenant d'un donneur qui avait une mutation génétique rare appelée delta-32. Les personnes qui portent cette mutation n'ont pas de corécepteur CCR5 (R5), lequel est nécessaire à de nombreuses souches du VIH afin qu'elles puissent infecter des cellules. Les cellules souches se sont développées avec succès dans la moelle osseuse de l'homme afin de créer un nouveau système immunitaire où il ne se trouvait plus de VIH. L'homme est maintenant dans un état de rémission par rapport au cancer et au VIH. Nous décrivons les détails de son cas dans ce rapport.

### Patient de Londres

Des médecins de Londres ont rapporté les détails du cas d'un homme à l'âge inconnu qui avait reçu un diagnostic de VIH en 2003. Son compte de CD4+ le plus faible jamais atteint (nadir) avait été de 290 cellules/mm<sup>3</sup>, et sa charge virale la plus élevée avait été de 180 000 copies/ml environ. L'homme a refusé de se faire traiter jusqu'en 2012, puis a commencé par la combinaison suivante :

- éfavirenz + TDF + FTC

En décembre 2012, le patient s'est fait diagnostiquer un lymphome hodgkinien qui mettait sa vie en danger. Son cancer n'a pas répondu à plusieurs combinaisons de chimiothérapie différentes ni à l'anticorps anticancéreux brentuximab. Pendant sa chimiothérapie, sa combinaison de traitements anti-VIH (traitement antirétroviral ou TAR), a été changée pour le régime suivant :

- raltégravir (Isentress) + TDF + FTC

On croyait que ce régime à base de raltégravir serait peu susceptible d'interagir avec les médicaments figurant dans la chimiothérapie du patient.

Pour des raisons non divulguées, le TAR du patient a été interrompu pendant cinq jours, et sa charge virale a grimpé jusqu'à 1500 copies/ml. Une analyse a révélé que le VIH du patient avait acquis une résistance à TDF et à FTC, alors les médecins lui ont prescrit un nouveau régime, que voici :

- dolutégravir (Tivicay) + rilpivirine (Edurant) + 3TC

Ce nouveau régime a réussi à supprimer la charge virale.

Grâce à une chimiothérapie additionnelle, le lymphome du patient est entré en rémission en mars 2016, comme l'ont attesté les résultats d'une tomographie par émission de positrons (PET), lesquels n'ont décelé aucune trace de cancer résiduel.

### Régime de conditionnement

Entre-temps, les médecins ont trouvé un donneur qui avait la mutation rare delta-32. Pour préparer le système immunitaire du patient à recevoir une greffe de cellules souches, les oncologues lui ont donné un « régime de conditionnement » qui consistait en les médicaments suivants :

- lomustine
- cyclophosphamide
- Ara-C
- étoposide

Le régime de conditionnement est utilisé pour deux raisons : pour affaiblir considérablement le système immunitaire (afin qu'il ne s'attaque pas aux cellules souches) et pour éliminer une partie de la moelle osseuse afin que les cellules souches aient plus d'espace pour croître.

Le patient a également été traité par des perfusions intraveineuses de l'anticorps monoclonal alemtuzumab. Ce dernier se lie aux lymphocytes T mûrs et les cible pour la destruction. De cette façon, les cellules résiduelles infectées par le VIH (dont grand nombre sont des lymphocytes) ont pu être détruites. Le patient a continué de prendre son TAR.

## MGCH

Après la transplantation des cellules souches, le patient a reçu de faibles doses de médicaments comme la cyclosporine et la méthotrexate. Ces médicaments sont couramment utilisés chez les receveurs de greffes parce qu'ils affaiblissent le nouveau système immunitaire (qui est créé par la greffe de cellules souches) et le rendent moins capable de s'attaquer aux tissus du receveur. On appelle ce genre d'attaque la maladie du greffon contre l'hôte (MGCH) et elle peut causer des complications graves voire potentiellement mortelles. Notons cependant que le patient de Londres se portait suffisamment bien pour quitter l'hôpital un mois après sa greffe de cellules souches.

Au 77<sup>e</sup> jour suivant la greffe, le patient a consulté pour une fièvre et des symptômes gastro-intestinaux non spécifiés. Des biopsies intestinales ont révélé qu'il avait des lésions liées à la MGCH. Ce problème s'est toutefois résolu sans qu'il ait été nécessaire d'intensifier sa dose de médicaments immunosuppresseurs.

Six mois après la greffe, les médecins ont cessé de prescrire la cyclosporine parce qu'ils ne se préoccupaient plus de la MGCH.

## Tests immunologiques et autres

Un mois après la greffe, des tests ont révélé que le nouveau système immunitaire du patient avait été créé grâce à la greffe de cellules souches. De plus, son nouveau système immunitaire, et plus particulièrement les cellules CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>, n'avaient pas de corécepteurs CCR5. Dans l'ensemble, les taux de globules blancs et de lymphocytes du patient se trouvaient dans la fourchette de valeurs normales. Son compte de CD4<sup>+</sup> est toutefois demeuré faible, soit environ 300 cellules/mm<sup>3</sup> lors de son dernier test.

La charge virale en VIH du patient était indétectable après la greffe, comme le révélait un test ultrasensible ayant un seuil de détection inférieur de 1 copie/ml.

En septembre 2017, l'homme et ses médecins ont décidé de ne plus utiliser de TAR.

## Interruption du traitement

Après l'interruption du TAR, le patient a commencé à passer des tests sanguins hebdomadaires pour vérifier sa charge virale. Pendant les trois premiers mois de l'interruption du traitement, les chercheurs ont trouvé que sa charge virale était inférieure à 1 copie/ml (limite de détection inférieure de l'épreuve utilisée pour la recherche). Depuis le troisième mois suivant l'interruption du TAR, la charge virale du patient est vérifiée une fois par mois et elle continue de rester inférieure à 1 copie/ml jusqu'à ce jour.

Les médecins ont également analysé le sang du patient à plusieurs reprises et n'ont pas trouvé de trace de TAR.

Près de mille jours après la greffe, les techniciens ne pouvaient déceler aucune trace du matériel génétique du VIH dans les cellules du patient. De plus, lors d'une analyse ayant recours à des méthodes ultrasensibles, ils ont détecté un signal positif qui laissait soupçonner la présence possible de cellules infectées par le VIH. Cependant, selon les chercheurs, les tests de ce genre sont seulement des outils de recherche et l'obtention d'un bref signal positif proche des limites de détection de ces épreuves doit être interprétée avec soin. Les chercheurs ont dressé la liste suivante des significations possibles d'un tel résultat :

- le signal est erroné, il s'agit d'un faux positif
- il est possible que l'échantillon testé ait été contaminé par des traces de VIH provenant d'une autre source dans le laboratoire
- il est possible qu'une très faible quantité de cellules infectées par le VIH soient présentes et qu'elles produisent du virus infectieux

Quoi qu'il en soit, si des cellules infectées par le VIH sont présentes, soit elles sont rapidement maîtrisées par le nouveau système immunitaire, soit elles produisent des virus qui ne réussissent pas à infecter les cellules du nouveau système immunitaire.

Il est à retenir que les chercheurs ont vraisemblablement analysé des millions de cellules provenant du patient dans le cadre de leur recherche de traces du VIH.

Les analyses de laboratoire des cellules CD4<sup>+</sup> du patient ont révélé que celles-ci pourraient être infectées par des souches du VIH qui ciblent le corécepteur X4. L'analyse de l'ancien système



immunitaire du patient, effectuée avant la greffe, a révélé qu'il abritait une souche du VIH qui utilisait le corécepteur R5.

Les techniciens ont également trouvé que les taux d'anticorps anti-VIH dans le sang de l'homme diminuaient graduellement. De plus, ses cellules T n'ont pas de mémoire immunologique leur permettant de se rappeler une éventuelle rencontre avec le VIH. Selon les chercheurs, ces résultats — taux d'anticorps à la baisse et absence de mémoire immunologique — sont «très semblables» à ce qui est arrivé au patient de Berlin à la suite de sa deuxième greffe de cellules souches.

### Comparaison et contraste

Il existe à la fois des similarités et des différences entre les patients de Londres et de Berlin. La différence la plus intéressante réside peut-être dans le fait que le patient de Londres a subi un régime de conditionnement moins intensif (et moins débilitant) que le patient de Berlin. Cela est encourageant pour les volontaires éventuels qui voudraient subir un traitement semblable à celui du patient de Londres à l'avenir. Jusqu'à l'arrivée du patient de Londres, les chercheurs croyaient qu'une immunosuppression extrême serait nécessaire pour guérir éventuellement le VIH par une greffe de cellules souches provenant d'un donneur porteur de la mutation delta-32.

Les chercheurs de Londres soulignent aussi la contribution de la MGCH légère de leur patient parce qu'elle a aidé à débarrasser son système immunitaire de cellules résiduelles infectées par le VIH et à assurer sa rémission prolongée par rapport au virus.

### Quelques mots à propos d'une guérison possible

Dans l'ensemble, les résultats obtenus auprès du patient de Londres sont encourageants, et il est probable que d'autres expériences seront menées auprès de personnes séropositives atteintes de leucémie ou de lymphome qui auront besoin de subir une greffe de cellules souches provenant d'un donneur porteur de la mutation delta-32. Cependant, la préparation nécessaire à une greffe de cellules souches (régime de conditionnement, suppression immunitaire additionnelle) peut être fatale dans le contexte d'un cancer potentiellement

mortel. Des médecins à l'Institut Mayo ont passé en revue les greffes de cellules souches effectuées chez des personnes séropositives atteintes de cancer entre 2002 et 2017. Ils ont trouvé que près de la moitié des 49 patients recensés sont morts à court ou à long terme. La majorité des décès était attribuable à la récurrence du cancer (60 %), et les autres causes de décès incluaient des infections graves, des complications de la MGCH et des insuffisances organiques.

Il est important de noter que les médecins britanniques n'ont pas affirmé que ce patient est guéri du VIH. En théorie, il est possible qu'il se trouve encore quelques cellules infectées par le VIH dans des régions profondes de son corps, tels que les ganglions lymphatiques ou le cerveau. Plusieurs années d'évaluations seront encore nécessaires avant que les chercheurs aient assez de confiance pour le déclarer guéri.

### Ressource

Le Consortium de recherche sur la guérison du VIH (CanCURE) ([www.cancurehiv.org/accueil](http://www.cancurehiv.org/accueil))

### RÉFÉRENCES :

1. Gupta RK, Abduljawad S, McCoy L, et al. Sustained HIV-1 remission following homozygous CCR5 delta-32 allogeneic HSCT. In: Program and abstracts of the *Conférence on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 4-7, March 2019, Seattle, Washington. Abstract 29.
2. Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature*. 2019 Apr;568(7751):244-248.
3. Arslan S, Litzow MR, Cummins NW, et al. Risks and outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies in patients with HIV infection. *Biology of Blood and Bone Marrow Transplantation*. 2019; *in press*.
4. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*. 2014 Jul 17;124(3):344-53.
5. Baker KS, Leisenring WM, Goodman PJ, et al. Total body irradiation dose and risk of subsequent neoplasms following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2019; *in press*.
6. Hütter G. More on shift of HIV tropism in stem-cell transplantation with CCR5 delta32/delta32 mutation. *New England Journal of Medicine*. 2014 Dec 18;371(25):2437-8.
7. 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.

## C. Le patient souvent oublié de Düsseldorf

Le patient de Londres dont nous parlons dans ce numéro de *TraitementActualités* n'est pas la seule personne dont l'infection au VIH est entrée en rémission. Des chercheurs de la ville allemande de Düsseldorf ont rendu compte des résultats provisoires obtenus auprès d'un patient séropositif qui est entré en rémission à la suite d'une greffe de moelle osseuse provenant d'un donneur porteur de la mutation génétique rare delta-32. La présence de cette mutation fait en sorte que la personne n'a pas de corécepteur CCR5 (R5) sur ses cellules, ce qui les rend plus résistantes à l'infection par la plupart des souches du VIH.

### Le cas du patient de Düsseldorf

En octobre 2010, un homme de 42 ans de Düsseldorf a fait l'objet d'un diagnostic d'infection au VIH. Ses médecins lui ont prescrit le régime de médicaments anti-VIH (TAR) suivant :

- darunavir + ritonavir + TDF + FTC

En janvier 2011, l'homme s'est fait diagnostiquer une leucémie myéloïde aiguë, soit un cancer des globules blancs produits par la moelle osseuse. Les médecins ont ensuite changé son TAR pour la combinaison suivante :

- raltégravir (Isentress) + TDF + FTC

Isentress appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de l'intégrase. La plupart des inhibiteurs de l'intégrase ont tendance à avoir peu d'interactions avec d'autres médicaments, surtout en comparaison avec le darunavir et le ritonavir, deux membres de la classe de médicaments appelés inhibiteurs de la protéase. Les médecins ont prescrit une chimiothérapie et souhaitent l'absence d'interactions avec le TAR, car le maintien de la suppression du VIH aiderait le système immunitaire à se battre contre le cancer. Le patient avait une charge virale inférieure à 40 copies/ml.

Après cinq rondes de chimiothérapie, le patient est entré en rémission, mais il a fait une rechute en 2012. Les médecins lui ont alors prescrit trois rondes de nouvelles combinaisons de chimiothérapie, mais celles-ci ont échoué à vaincre le cancer.

Les médecins ont ensuite décidé de décimer le système immunitaire du patient et de lui donner une greffe de cellules souches afin qu'un nouveau système immunitaire puisse émerger. Les médecins ont trouvé un donneur qui avait la mutation rare delta-32 ainsi qu'un profil génétique semblable à celui du patient de Düsseldorf.

Les médecins ont prescrit un régime de conditionnement pour tenter de détruire la leucémie et la moelle osseuse du patient afin que les cellules souches greffées puissent s'implanter pour de bon.

### Après la greffe

La greffe de cellules souches a réussi, le cancer du patient s'est résorbé et un nouveau système immunitaire a été créé. Même si le patient avait toujours maintenu une bonne observance thérapeutique du TAR avant et après sa greffe de cellules souches, son compte de CD4+ était inférieur à 260 cellules/mm<sup>3</sup> en 2014, alors que sa charge virale se situait encore sous la barre des 40 copies/ml.

Au milieu de 2014, les médecins ont remplacé le TAR du patient par la combinaison suivante :

- dolutégravir + abacavir + 3TC (les trois médicaments dans un seul comprimé appelé Triumeq, pris une fois par jour)

En 2015, le compte de CD4+ du patient a commencé à augmenter pour atteindre 400 cellules/mm<sup>3</sup> avant la fin de l'année. En octobre 2018, sa charge virale était encore supprimée, et son compte de CD4+ avait grimpé jusqu'à 650 cellules/mm<sup>3</sup>.

### À la recherche du VIH

À la suite de la greffe de cellules souches et de la création du nouveau système immunitaire du patient, des médecins à l'Université de Düsseldorf ont effectué des analyses ultrasensibles de son sang et de ses ganglions lymphatiques et n'ont décelé aucune trace de VIH. Étant donné les limites de la technologie actuelle pour déceler du VIH résiduel, la seule façon de confirmer que le VIH était éradiqué consistait à arrêter le TAR et à suivre le patient pendant plusieurs années, tout en continuant d'effectuer des tests de laboratoire

complexes. Ainsi, en novembre 2018, le patient et ses médecins ont décidé de mettre fin au TAR.

Le patient continue de faire l'objet d'une surveillance médicale intensive. Durant au moins cette période initiale, il se fait prélever du sang deux fois par semaine afin que l'on puisse déceler des traces éventuelles du VIH. Une fois par mois, les chercheurs effectuent des analyses complexes de son système immunitaire afin de pouvoir déceler des cellules infectées par le VIH ou encore des signes que les cellules CD4+ et CD8+ sont entrées en contact avec le virus.

Jusqu'à présent, on n'a pas trouvé de trace de VIH, et le système immunitaire du patient est en bonne santé. Si les médecins de Düsseldorf continuent de ne déceler aucune trace de VIH pendant plusieurs années de suivi additionnelles, il est possible qu'ils déclarent cet homme guéri. Pour le moment, cependant, il est considéré comme en rémission, ce qui est très prometteur en soi.

## Ressource

Le Consortium de recherche sur la guérison du VIH (CanCURE) ([www.cancurehiv.org/accueil](http://www.cancurehiv.org/accueil))

## RÉFÉRENCES :

1. Jensen B-E, Knops E, Lübke N, et al. Analytic treatment interruption (ATI) after allogeneic CCR5 delta-32 HSCT for AML in 2013. In: Program and abstracts of the *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 4 – 7, March 2019, Seattle, Washington. Abstract 394.
2. Kobbe G, Kaiser R, Knops E, et al. Treatment of HIV and AML by allogeneic CCR5-d32 blood stem-cell transplantation. In: Program and abstracts of the *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 22–25 February 2016, Boston, MA. Abstract 364.

## D. Au-delà des patients de Berlin, de Londres et de Düsseldorf

Les résultats obtenus auprès des patients de Londres et de Düsseldorf dont nous parlons dans ce numéro de *TraitementActualités*, sans mentionner le cas célèbre du patient de Berlin, sont très enthousiasmants. Si l'on continue de ne déceler aucune trace de VIH dans les échantillons de sang et de tissus des patients de Londres et de Düsseldorf sur une période de plusieurs années encore, il est possible que les deux hommes soient

déclarés guéris. Si cela se produit, un total de trois patients séropositifs auront guéri du VIH.

## Qu'en est-il des autres personnes séropositives?

D'autres tentatives de guérir des personnes séropositives à l'aide de greffes de cellules souches porteuses de la mutation rare delta-32 ont été effectuées. Les systèmes immunitaires qui se créent à partir de ces cellules souches transplantées n'ont pas de corécepteur CCR5 (R5) et sont par conséquent résistants à la plupart des souches du VIH. Dans le passé, de nombreuses tentatives ont échoué, le plus souvent parce que les personnes en question sont mortes de complications liées au cancer (des personnes séropositives atteintes de cancer ont figuré dans ces tentatives, car les greffes de cellules souches peuvent être dangereuses). Notons cependant que d'autres expériences sur la transplantation de cellules souches porteuses de la mutation delta-32 ont été menées, et il est plausible que, d'ici cinq ou dix ans, une poignée de personnes soient déclarées guéries par des chercheurs si l'on continue de ne déceler aucune trace de VIH dans leurs tissus et leur sang.

## Greffes de cellules souches

Les greffes de cellules souches sont dangereuses parce qu'il faut affaiblir énormément le système immunitaire du receveur avant et après la transplantation. Ces interventions coûtent cher, nécessitent des soins médicaux et un suivi rigoureux, et les donneurs portant la mutation delta-32 sont rares. Dans les contextes de recherche où des expériences sur la guérison du VIH sont en cours, les greffes de cellules souches porteuses de la mutation delta-32 sont généralement réservées aux personnes séropositives atteintes de cancers potentiellement mortels qui n'ont pas répondu à plusieurs rondes de chimiothérapie et/ou de radiothérapie. Alors, quelles leçons les scientifiques peuvent-ils tirer des expériences menées auprès des patients de Berlin, de Londres et de Düsseldorf afin de pouvoir les appliquer de façon sécuritaire aux personnes séropositives à l'avenir? Voici quelques domaines qui pourraient connaître des changements :

## Régimes de conditionnement

On utilise un régime de conditionnement avant d'effectuer une greffe de cellules souches afin d'affaiblir énormément le système immunitaire du patient. Cela est nécessaire pour empêcher le système immunitaire de s'attaquer aux cellules souches. Les régimes de conditionnement peuvent également aider à détruire les cellules résiduelles infectées par le VIH ainsi que les cellules cancéreuses.

La combinaison d'un cancer potentiellement mortel et d'interventions thérapeutiques intenses – chimiothérapie, régime de conditionnement, greffe de cellules souches, traitements immunosuppresseurs – a laissé le patient de Berlin affaibli pendant plusieurs années. Il est cependant encourageant que le patient de Londres ait reçu ce que les chercheurs ont décrit comme un «régime de conditionnement plus léger» que celui du patient de Berlin. Il est donc possible que davantage de personnes puissent survivre et s'épanouir à l'avenir après avoir reçu la combinaison d'une greffe de cellules souches, d'un régime de conditionnement et d'un traitement immunosuppresseur.

Certains chercheurs ont laissé entendre que l'on pourrait envisager de remplacer les chimiothérapies traditionnelles utilisées comme régimes de conditionnement par des traitements mieux ciblés et plus sûrs. À titre d'exemple, notons que certains chercheurs proposent que des anticorps hautement spécialisés soient utilisés pour les régimes de conditionnement. Les anticorps en question ont été créés dans le laboratoire et testés lors d'expériences sur des souris et des singes. Les anticorps ciblent et rendent inaptés des cellules clés du système immunitaire. Ils ciblent aussi une protéine se trouvant sur la surface des cellules immunitaires appelée CD117. Des essais cliniques préliminaires sur ces anticorps se poursuivent auprès de personnes séronégatives souffrant de cancer. Si le ciblage de la protéine CD117 chez les personnes séronégatives se révèle sûr et efficace comme traitement de conditionnement, il est possible que cette technique soit mise à l'épreuve chez certaines personnes séropositives qui s'appêtent à subir une greffe de cellules souches. Il reste toutefois des questions à régler par rapport à l'utilisation de ces anticorps chez des humains, telles les suivantes :

- Si l'on inhibe la protéine CD117, quel pourrait être l'ensemble des effets sur les cellules de la moelle osseuse et du système immunitaire?
- Outre les cellules de la moelle osseuse, la CD117 se trouve sur un groupe de cellules appelées mastocytes qui sont largement dispersées dans le corps. En inhibant l'activité de celles-ci par l'administration d'anticorps qui s'attaquent à la CD117, on risque de nuire aux tissus dans lesquels il se trouve des mastocytes.
- La CD117 est présente sur une grande variété de tissus, notamment certaines cellules du système nerveux central et d'autres encore des intestins, des reins, etc. Les chercheurs ne sont pas certains quels effets les anticorps contre la CD117 pourraient avoir sur ces cellules et tissus.

Pour toutes ces raisons, on attend les résultats détaillés des essais pilotes et des études d'envergure sur cet anticorps qui se poursuivent auprès de personnes séronégatives.

## Maladie du greffon contre l'hôte (MGCH)

À la suite de la transplantation de cellules, de tissus ou d'organes, il arrive couramment qu'il se produise une MGCH d'une certaine intensité. Dans certains cas, le nouveau système immunitaire s'attaque à différentes parties du corps. Si la MGCH n'est pas prise en main, elle peut entraîner des conséquences potentiellement mortelles. Les médicaments immunosuppresseurs que l'on donne aux receveurs de greffes peuvent être utilisés pour aider à contrôler la MGCH.

Notons que certains chercheurs croient qu'un certain degré de MGCH peut être utile dans les cas où une personne séropositive a reçu une greffe de cellules souches. Dans le cas des patients de Berlin, de Londres et de Düsseldorf, il est possible que la MGCH ait joué un rôle pour aider le système immunitaire à débarrasser le corps des cellules infectées par le VIH. D'autres recherches et expériences sur les greffes de cellules souches et la MGCH chez les personnes séropositives sont nécessaires pour clarifier le rôle que la MGCH pourrait jouer dans les études sur la guérison du VIH.



## Mutation delta-32 et autres approches

Comme nous l'avons mentionné plus tôt, la présence de la mutation delta-32 fait en sorte que les cellules n'ont pas de corécepteur CCR5 (R5). Les cellules qui n'ont pas ce corécepteur sont résistantes à la plupart des souches du VIH.

Outre les patients de Berlin, de Londres et de Düsseldorf, des cas de rémission temporaire du VIH se sont produits chez des patients séropositifs atteints de cancer qui ont reçu une greffe de cellules souches provenant d'un donneur qui n'avait pas la mutation rare delta-32. Ce résultat (rémission temporaire seulement) porte fortement à croire que la mutation delta-32 est un élément essentiel de la rémission réussie à long terme et, espérons-le, de la guérison du VIH.

Rappelons toutefois que la mutation delta-32 est rare, et il est peu probable que les greffes de cellules souches soient utilisées comme interventions de routine dans le contexte des techniques actuelles. Il est plus probable que l'on mettra à l'épreuve une variété d'approches visant la guérison du VIH au cours de la prochaine décennie. Certaines de ces approches tenteront de faire ce qui suit :

- Utiliser des thérapies géniques pour rendre le système immunitaire résistant à la plupart des souches du VIH en les empêchant d'exprimer le corécepteur CCR5.
- Améliorer la capacité du système immunitaire à reconnaître et à détruire les cellules infectées par le VIH grâce à des techniques comme la thérapie CART (thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique) et les agonistes des récepteurs Toll.
- Renforcer le système immunitaire à l'aide d'anticorps hautement efficaces qui ciblent le VIH ou des récepteurs particuliers sur les cellules immunitaires, tels les récepteurs alpha4bêta7.

## À quoi s'attendre de la recherche sur la guérison du VIH?

À court terme, les résultats des expériences actuelles sur la guérison du VIH seront connus au cours des cinq prochaines années. Certaines de ces expériences portent sur des greffes de cellules souches provenant de donneurs porteurs de la mutation delta-32. D'autres expériences tentent d'obtenir le même résultat que celles portant sur la

mutation delta-32 en utilisant la thérapie génique ou une combinaison des approches mentionnées ci-dessus.

Espérons que toutes ces expériences se révéleront sûres et qu'elles seront efficaces, au moins dans une certaine mesure. Les chercheurs s'inspireront de ces expériences pour raffiner leurs approches de guérison avant de procéder aux essais cliniques. Certains progrès devraient donc être accomplis au cours de la prochaine décennie.

Entre-temps, il est important que les personnes séropositives prennent soin d'elles afin qu'elles soient le plus possible en santé si elles décident de s'inscrire à des essais cliniques. Si les gens ne se portent pas volontaires pour participer aux essais cliniques sur la guérison du VIH, ce domaine de recherche ne pourra pas avancer.

## Ressource

Le Consortium de recherche sur la guérison du VIH (CanCURE) ([www.cancurehiv.org/accueil](http://www.cancurehiv.org/accueil))

## RÉFÉRENCES :

1. Peterson CW, Kiem HP. Lessons from London and Berlin: Designing a scalable gene therapy approach for HIV cure. *Cell Stem Cell*. 2019 May 2;24(5):685-687.
2. Colonna L, Peterson CW, Schell JB, et al. Evidence for persistence of the SHIV reservoir early after MHC haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Nature Communications*. 2018 Oct 25;9(1):4438.
3. Kuhlmann AS, Peterson CW, Kiem HP. Chimeric antigen receptor T-cell approaches to HIV cure. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2018 Sep;13(5):446-453.
4. Saez-Cirion A, Müller-Trutwin M. The yellow brick road towards HIV eradication. *Trends in Immunology*. 2019; *in press*.
5. Calenda G, Frank I, Arrode-Brusés G, et al. Delayed vaginal SHIV infection in VRC01 and anti-α4β7 treated rhesus macaques. *PLoS Pathogens*. 2019 May 13;15(5):e1007776.
6. Pardons M, Baxter AE, Massanella M, et al. Single-cell characterization and quantification of translation-competent viral reservoirs in treated and untreated HIV infection. *PLoS Pathogens*. 2019 Feb 27;15(2):e1007619.
7. Chan P, Ananworanich J. Perspective on potential impact of HIV CNS latency on eradication. *AIDS*. 2019; *in press*.
8. Pang WW, Czechowicz A, Logan AC, et al. Anti-CD117 antibody depletes normal and myelodysplastic syndrome human hematopoietic stem cells in xenografted mice. *Blood*. 2019 May 9;133(19):2069-2078.
9. Manz MG, Russkamp NF. Selective CD117± HSC exchange therapy. *Blood*. 2019 May 9;133(19):2007-2009.

10. Zerbato JM, Purves HV, Lewin SR, et al. Between a shock and a hard place: challenges and developments in HIV latency reversal. *Current Opinion in Virology*. 2019 Apr 29;38:1-9.
11. Christensen-Quick A, Massanella M, Frick A, et al. Subclinical cytomegalovirus DNA is associated with CD4 T cell activation and impaired CD8 T cell CD107a expression in people living with HIV despite early antiretroviral therapy. *Journal of Virology*. 2019; in press.
12. Gupta RK, Abduljawad S, McCoy L, et al. Sustained HIV-1 remission following homozygous CCR5 delta-32 allogeneic HSCT. In: Program and abstracts of the *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 4-7, March 2019, Seattle, Washington. Abstract 29.
13. Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature*. 2019 Apr;568(7751):244-248.
14. Arslan S, Litzow MR, Cummins NW, et al. Risks and outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies in patients with HIV infection. *Biology of Blood and Bone Marrow Transplantation*. 2019; in press.
15. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*. 2014 Jul 17;124(3):344-53.
16. Baker KS, Leisenring WM, Goodman PJ, et al. Total body irradiation dose and risk of subsequent neoplasms following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2019; in press.
17. Paim AC, Rizza SA, Badley AD, et al. Transient loss of HIV-1 DNA in an HIV-1 positive patient after kidney transplantation: A case report. *American Journal of Medicine*. Am J Med. 2018 Oct;131(10):e423-e424.
18. Julg B, Barouch DH. Neutralizing antibodies for HIV-1 prevention. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2019; in press.
19. Hütter G. More on shift of HIV tropism in stem-cell transplantation with CCR5 delta32/delta32 mutation. *New England Journal of Medicine*. 2014 Dec 18;371(25):2437-8.
20. 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.
21. Delville M, Touzot F, Couzin C, et al. Safety of CD34+ Hematopoietic stem cells and CD4+ T lymphocytes transduced with LVsh5/C46 in HIV-1 infected patients with high-risk lymphoma. *Molecular therapy. Methods & clinical development*. 2019 Feb 26;13:303-309.
22. Vibholm LK, Konrad CV, Schleimann MH, et al. Effects of 24 week toll-like receptor 9 agonist treatment in HIV-1+ individuals: a single-arm, phase 1B/2A trial. *AIDS*. 2019; in press.

---

## **E. L'unique cas du singe de Miami suscite l'espoir de réussir le transfert des gènes**

On a mis au point un groupe de superanticorps qui sont très efficaces lorsqu'ils sont utilisés

en combinaison contre le VIH. En langage technique, on désigne ce groupe d'anticorps par le terme anticorps neutralisants à large spectre (bNABs). Plusieurs de ces anticorps font l'objet d'essais cliniques à l'heure actuelle. Les anticorps sont habituellement administrés par perfusion intraveineuse, mais les chercheurs expérimentent aussi d'autres méthodes pour administrer les bNABs chez les humains. Une des méthodes à l'étude s'appelle le transfert des gènes.

### **À propos du transfert des gènes**

Au lieu d'effectuer des perfusions intraveineuses d'anticorps, une approche consiste à inciter l'hôte (qu'il soit un animal ou un être humain) à produire des anticorps lui-même. Il s'agit d'encoder l'information (dans le matériel génétique, l'ADN ou l'ARN) nécessaire pour transformer l'anticorps en un virus inoffensif qui sert ensuite de vecteur, puis à utiliser ce vecteur pour infecter les cellules de l'hôte par ce virus. Une fois l'infection réussie, le vecteur libère l'information génétique à l'intérieur de la cellule cible. Celle-ci incorpore ensuite l'information et se met à fabriquer des anticorps.

Des chercheurs à l'Université de Miami ont mené une expérience de ce genre en utilisant un virus inoffensif appelé vecteur viral adéno-associé recombinant (rAAV). L'information nécessaire pour fabriquer des anticorps est encodée dans l'ADN et insérée dans le virus. Dans ce cas, les chercheurs ont encodé l'information afin de transformer trois anticorps différents en une souche du rAAV.

Les chercheurs ont ensuite infecté quatre singes par un virus appelé VISH. Ce dernier est une combinaison du VIS (virus de l'immunodéficience simienne), qui cause une maladie comme le sida chez des singes vulnérables, et du VIH. Puisque le virus hybride VISH provoque l'immunodéficience grave plus rapidement que le VIS, il permet d'accélérer le rythme des expériences. Les chercheurs ont laissé l'infection au VISH persister pendant au moins 80 semaines, puis ils ont administré du rAAV contenant de l'ADN et les instructions sur la fabrication de trois bNABs.

Dans leurs commentaires au sujet de cette expérience, d'autres chercheurs ont affirmé ceci :

« C'est frappant de constater que, chez l'un des animaux, la quantité de [VISH dans son sang] a chuté de façon marquée, passant

d'environ 10 000 copies/ml à moins de 15 copies/ml en l'espace de quelques semaines après l'administration du rAAV. Une analyse poussée a révélé que cet animal fut le seul à maintenir une [production] vigoureuse de plus d'un des bNAbs. »

Les chercheurs de Miami ont constaté que trois animaux ont développé des anticorps qui s'attaquaient à chacun des trois bNAbs. Par ailleurs, le système immunitaire d'un animal particulier surnommé le « singe de Miami » n'a attaqué qu'un seul des trois bNAbs, ce qui a laissé des taux élevés des deux autres anticorps. Le singe en question continue d'avoir une charge virale indétectable trois ans après l'administration initiale de sa thérapie au rAAV par injection intramusculaire.

Les chercheurs ont ensuite tenté une expérience semblable sur 12 autres singes, mais le système immunitaire de ces animaux s'est également attaqué à tous les bNAbs. Notons que ces expériences sur le transfert des gènes ont semblé sûres.

### Chez les humains

Une équipe de chercheurs à New York et à Surrey, au Royaume-Uni, ont mené une étude randomisée contrôlée contre placebo sur une souche du rAAV qui contenait les instructions encodées nécessaires à la fabrication d'un bNAb appelé PC9. Vingt-et-une personnes séronégatives en bonne santé ont participé à l'étude. Elles ont toutes reçu des doses différentes du rAAV par injection intramusculaire.

Le transfert des gènes s'est fait de façon sécuritaire et les effets secondaires ont généralement été légers ou modérés et incluaient les suivants :

- douleur au site de l'injection
- sensibilité au toucher au site de l'injection
- douleur musculaire généralisée
- mal de tête

Tous ces effets secondaires ont été temporaires et se sont résorbés sans traitement. Aucun effet secondaire grave ne s'est produit et personne n'est décédé. Les tests de laboratoire n'ont pas donné de résultat anormal.

Les techniciens ont décelé des indices de la production de PG9 dans les cellules musculaires, toutefois les quantités de l'anticorps étaient trop faibles pour être décelées dans le sang.

Les chercheurs ne sont pas certains pourquoi les taux de l'anticorps étaient si faibles. Ils ont trouvé des indices que les cellules CD8+ des participants ayant reçu du rAAV étaient capables de reconnaître et d'attaquer l'AAV, contrairement aux participants traités par placebo. Certaines personnes qui ont reçu le vaccin ont développé des anticorps qui s'attaquaient au PG9.

### À l'avenir

Il sera peut-être nécessaire d'administrer des doses plus élevées du rAAV qui encodent des bNAbs plus puissants que le PC9. Il est clair que l'expérience sur le transfert des gènes menée dans cette étude doit être raffinée afin de minimiser la capacité du système immunitaire à détruire les bNAbs.

Diverses équipes de chercheurs tentent de trouver un moyen d'empêcher le système immunitaire de s'attaquer aux bNAbs créés par le transfert des gènes. Il est probable que d'autres expériences sur le transfert des gènes auront lieu à l'avenir.

Bien qu'il s'agisse d'un seul cas, le succès obtenu auprès du singe de Miami annonce une approche en vertu de laquelle des humains subiront éventuellement des transferts de gènes afin qu'ils puissent créer des anticorps qui s'attaquent au VIH. Cela servirait à la fois à protéger les personnes séronégatives et à traiter les personnes séropositives, de sorte qu'elles soient peut-être libérées de la nécessité de prendre des médicaments anti-VIH de façon régulière.

### Ressource

Le Consortium de recherche sur la guérison du VIH (CanCURE) ([www.cancurehiv.org/accueil](http://www.cancurehiv.org/accueil))

### RÉFÉRENCES :

1. Martinez-Navio JM, Fuchs SP, Pantry SN, et al. Adeno-associated virus delivery of anti-HIV monoclonal antibodies can drive long-term virologic suppression. *Immunity*. 2019 Mar 19;50(3):567-575.e5.
2. Liberatore RA, Ho DD. The Miami monkey: A sunny alternative to the Berlin patient. *Immunity*. 2019 Mar 19;50(3):537-539.
3. Priddy FH, Lewis DJM, Gelderblom HC, et al. Adeno-associated virus vectored immunoprophylaxis to prevent HIV in healthy adults: a phase 1 randomised controlled trial. *Lancet HIV*. 2019 Apr;6(4):e230-e239.
4. Gardner MR, Fetzer I, Kattenhorn LM, et al. Anti-drug antibody responses impair prophylaxis mediated by AAV-

delivered HIV-1 broadly neutralizing antibodies. *Molecular Therapy*. 2019 Mar 6;27(3):650-660.

5. Julg B, Barouch DH. Neutralizing antibodies for HIV-1 prevention. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2019; *in press*.

6. Caskey M, Klein F, Nussenzweig MC. Broadly neutralizing anti-HIV-1 monoclonal antibodies in the clinic. *Nature Medicine*. 2019 Apr;25(4):547-553.6.

---



### Déni de responsabilité

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

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

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

### La permission de reproduire

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué dans son intégralité à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida). Pour plus d'information, veuillez communiquer avec CATIE par téléphone au 1.800.263.1638 ou par courriel à info@catie.ca.*

### Crédits

**Auteur**  
**Révision**  
**Traduction**

**Sean Hosein**  
**RonniLyn Pustil**  
**Alain Boutilier**

© CATIE, vol. 31, n° 2  
mai 2019

ISSN 2369-9183

Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE  
ATI-60264F

(also available in English, ATI-60264E)

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

### Que fait CATIE?

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

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

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

### Les publications de CATIE

#### TraitementActualités

La publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements sur le VIH/sida et l'hépatite C. Abonnez-vous à TraitementActualités et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne ou contactez CATIE à 1.800.263.1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

#### Nouvelles CATIE

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

#### Actualités infobépatiteC

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

#### Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH

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

#### Magazine Vision positive

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

#### Feuillets d'information

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

#### Communiquez avec nous

Par courrier : [info@catie.ca](mailto:info@catie.ca)

Via le Web : [www.catie.ca](http://www.catie.ca)

Par téléphone : 416.203.7122

(sans frais) 1.800.263.1638

Par télécopieur : 416.203.8284

Via les médias sociaux : [www.facebook.com/CATIEInfo](https://www.facebook.com/CATIEInfo);

[www.twitter.com/CATIEInfo](https://www.twitter.com/CATIEInfo)

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