

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse
www.catie.ca/ts.nsf

Table des matières

I AGENTS ANTI-VIH

- A. La thérapie génique pour aider les cellules T à bloquer le VIH 1
- B. Comparaison de l'éfavirenz et du raltégravir 2

II COMPLICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES

- A. La thérapie anti-VIH à long terme et la santé des os 4
- B. Vers une explication des changements de la densité osseuse 6
- C. Une étude albertaine découvre un taux de mortalité plus élevé chez les autochtones sous trithérapie 7

I AGENTS ANTI-VIH

A. La thérapie génique pour aider les cellules T à bloquer le VIH

Le VIH doit avoir recours à différents récepteurs afin d'entrer dans une cellule. Les récepteurs en question se trouvent à la surface des cellules. Le premier récepteur dont le VIH a besoin s'appelle le CD4. Après s'être attaché à la cellule CD4+, le VIH doit se servir d'un des deux co-récepteurs suivants pour pénétrer dans la cellule :

- CCR5 ou CXCR4

On dit que les souches du VIH qui préfèrent cibler le récepteur CCR5 sont des virus à tropisme R5, alors que les souches virales qui préfèrent le CXCR4 sont des virus à tropisme X4. Il existe aussi certaines souches du VIH qui se servent des deux co-récepteurs; on appelle celles-ci des virus à tropisme double ou mixte (D/M).

Des chercheurs de Berlin ont réussi des greffes de cellules souches chez un homme séropositif atteint de cancer. Le donneur chez qui les cellules ont été prélevées était porteur de ce que les chercheurs nommaient la mutation delta-32. Les personnes présentant cette mutation rare n'ont pas de récepteurs CCR5 sur leurs cellules. Elles sont donc partiellement résistantes à l'infection par le VIH, mais demeurent vulnérables aux souches virales à tropisme X4. Puisque le patient berlinois semble maintenant avoir guéri du VIH, des chercheurs d'autres pays estiment qu'il pourrait être possible de répéter le succès de l'équipe allemande auprès d'autres personnes séropositives en empêchant les cellules d'exprimer le CCR5.

La Sangamo Biosciences Corporation a mis au point une thérapie génique qui empêche la formation de récepteurs CCR5 sur la surface des

produit par



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

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

cellules CD4+. Pour utiliser cette thérapie, il faut d'abord extraire des cellules CD4+ du corps d'une personne vivant avec le VIH (PVVIH). Ces cellules sont apportées au laboratoire où elles sont infectées d'un virus modifié inoffensif qui contient du matériel génétique et qui incite les cellules à cesser de produire des récepteurs CCR5. Le virus utilisé aux fins de ces expériences s'appelle un adénovirus et il est généralement inoffensif pour les humains. Dans le laboratoire, on stimule les cellules infectées afin qu'elles fassent des copies d'elles-mêmes. Ces copies sont ensuite introduites dans le corps de la PVVIH par perfusion.

Sangamo a financé un essai clinique à San Francisco pour évaluer l'innocuité et l'efficacité préliminaire de sa thérapie. Les études d'innocuité sont très importantes dans le contexte des thérapies géniques parce que ces traitements risquent de déclencher la croissance de tumeurs.

Lors d'une étude menée auprès de neuf volontaires séropositifs, les participants ont reçu les doses suivantes de cellules modifiées :

- 3 personnes – 500 millions à 1 milliard de cellules
- 3 personnes – 2 milliards de cellules
- 3 personnes – 3 milliards de cellules

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

- âge – mi-cinquantaine
- compte de CD4+ – entre 270 et 450 cellules
- charge virale – moins de 48 copies/ml
- période écoulée depuis le diagnostic de séropositivité – entre 20 et 30 ans

Résultats

Les chercheurs ont publié des données portant sur six volontaires. En général, le compte de CD4+ des participants a augmenté de 100 à 300 cellules comparativement au niveau d'avant l'étude. Le sixième participant n'a pas bénéficié d'une augmentation importante, peut-être à cause de l'état affaibli de son système immunitaire ou d'une attaque lancée par celui-ci contre les cellules CD4+ modifiées dont il percevait la différence.

Chez cinq hommes sur six, entre 6 % et 7 % des cellules CD4+ modifiées ont persisté pendant de nombreux mois dans le sang et les tissus lymphatiques des intestins. Chez certains participants, on détectait encore des cellules modifiées après plus d'un an. Sangamo continue

de financer des études pour suivre ces participants et pour explorer les effets de la thérapie génique chez d'autres PVVIH.

RÉFÉRENCE :

Lalezari J, Mitsuyasu R, Deeks S, et al. Successful and persistent engraftment of Zfn-m-R5-d autologous CD4+ T cells (SB-728-T) in aviremic HIV-infected subjects on HAART. In: Program and abstracts of the *18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Boston, February 27–March 2, 2011. Abstract 46.

B. Comparaison de l'éfavirenz et du raltégravir

L'éfavirenz (Sustiva), un médicament qui se prend une seule fois par jour, est couramment utilisé dans le cadre de thérapies anti-VIH combinées. Lorsque l'éfavirenz est présent dans la co-formulation Atripla – une seule pilule contenant de l'éfavirenz, du ténofovir et du FTC –, il est possible de prendre la combinaison intégrale une seule fois par jour.

L'éfavirenz peut exercer des effets sur le système nerveux central (SNC : le cerveau et la moelle épinière), et des effets secondaires sont courants durant les premières semaines du traitement, y compris les suivants :

- rêves bizarres
- tristesse
- irritabilité
- nervosité
- vertige
- difficulté à dormir

Ces effets secondaires touchant le SNC s'atténuent généralement dans les deux semaines suivant le début d'un traitement comportant de l'éfavirenz. Après un mois de traitement, la majorité de ces effets secondaires devraient s'estomper. Certains patients sous éfavirenz continuent toutefois d'éprouver des effets secondaires un an après le début du traitement.

Le raltégravir (Isentress) est le premier des inhibiteurs de l'intégrase à être utilisé pour combattre le VIH. C'est un médicament puissant qui est généralement bien toléré et qui a peu d'interactions avec d'autres médicaments.

Des chercheurs de six établissements hospitaliers de la Suisse ont mené une étude randomisée et contrôlée contre placebo, pour comparer les effets secondaires touchant le SNC de combinaisons comportant soit de l'éfavirenz, soit du raltégravir,