

Innocuité

Le GS 9350 semble être bien toléré lorsqu'il est administré à des doses allant de 50 mg à 200 mg. Ce *booster* pharmacocinétique, qui entre dans des phases ultérieures d'essais cliniques, ne semble pas augmenter les taux de lipides dans le sang.

Il reste beaucoup de recherche à faire pour comprendre toutes les interactions que le GS 9350 est susceptible d'avoir, non seulement avec les autres médicaments anti-VIH, mais aussi avec de nombreux remèdes que les personnes séropositives utilisent contre les affections suivantes :

- anxiété
- maladie cardiovasculaire
- dépression
- diabète
- infections bactériennes et fongiques

En voie de développement

Gilead prévoit comparer en 2009 les effets d'Atripla à ceux de sa nouvelle coformulation à quatre médicaments. Une autre étude sur l'association GS 9350-atazanavir est prévue aussi.

Un *booster* de plus

Sequoia Pharmaceuticals Inc. est une petite compagnie qui a mis au point un *booster* pharmacocinétique appelé SPI-452. Ce dernier a été mis à l'essai en association avec les IP atazanavir, saquinavir et darunavir. Dans chaque cas, le SPI-452 s'est avéré efficace à titre d'agent de potentialisation et ne semble pas avoir augmenté de manière significative le taux de « mauvais » cholestérol (LDL) ou le taux de triglycérides dans le sang. De façon générale, les effets secondaires signalés étaient plutôt légers. Quarante-cinq personnes exposées au SPI-452 se sont plaintes des effets secondaires suivants :

- maux de tête
- nausée
- malaise d'estomac
- diarrhée

Le SPI-452 est offert sous forme de liquide à l'heure actuelle. D'ordinaire, les formulations liquides des médicaments anti-VIH ont un goût désagréable et les adultes séropositifs rechignent souvent à les prendre. Ainsi, pour se faire prendre au sérieux, la compagnie devra mettre au point une formulation orale (comprimé, capsule) de son médicament.

La prochaine étape consistera à mener d'autres essais cliniques. Il reste à voir si d'autres compagnies pharmaceutiques s'intéresseront à éprouver le *booster* pharmacocinétique de la compagnie Sequoia. Ce qui paraît clair, cependant, est que le ritonavir ne jouira plus longtemps de son statut de seul *booster* pharmacocinétique anti-VIH sur le marché. Il n'empêche qu'il s'écoulera plusieurs années avant que les essais sur les autres *boosters* mentionnés dans cet article ne soient terminés.

RÉFÉRENCES :

1. Mathias A, Lee M, Callebaut C, et al. GS-9350: A pharmaco-enhancer without anti-HIV activity. In: *Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, February 8–11, 2009, Montreal, Canada. Abstract 40.
2. Guttendorf R. Preclinical and early clinical evaluation of SPI-452, a New pharmacokinetic enhancer. In: *Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, February 8–11, 2009, Montreal, Canada. Abstract 41.

F. La thérapie génique

La multithérapie antirétrovirale (couramment appelée trithérapie) a vu le jour dans les pays à revenu élevé en 1996. La multithérapie a réduit spectaculairement le taux de mortalité lié aux infections associées au sida. Par conséquent, les personnes vivant avec le VIH qui n'ont pas de maladie concomitante sérieuse et qui suivent fidèlement leur traitement ont de fortes chances de connaître une espérance de vie normale.

La multithérapie a permis à beaucoup de personnes de vivre plus longtemps. Toutefois, la multithérapie ne constitue pas une solution idéale au problème du VIH pour les raisons suivantes :

- Les patients doivent prendre leurs médicaments tous les jours, parfois en prises multiples, pour le reste de leurs jours. Le fait de suivre fidèlement son traitement s'appelle l'observance thérapeutique. Il est impossible à dire pendant combien d'années une personne sera capable de maintenir un taux d'observance suffisamment élevé pour assurer la réussite de sa multithérapie.
- La multithérapie cause des effets secondaires, tant à court terme qu'à long terme.
- Le VIH peut acquérir une résistance aux médicaments faisant partie de la multithérapie, ce qui a pour effet de réduire les options de traitement futures des patients concernés.

Étant donné ces bémols, il est facile à comprendre pourquoi les chercheurs souhaitent mettre au point des traitements plus simples et plus sûrs contre le VIH.

Le renforcement du système immunitaire

Depuis le début de l'épidémie du sida, les chercheurs rêvent de trouver un moyen de rendre le système immunitaire plus résistant au VIH. Au cours des 15 dernières années, des équipes de recherche dans plusieurs pays à revenu élevé ont mené des expériences de thérapie génique dans leurs laboratoires et, dans certains cas, chez des volontaires vivant avec le VIH.

Le code de la vie

Les cellules contiennent des gènes, et les gènes contiennent de l'ADN, code de la vie. L'ADN contient les instructions nécessaires pour faire fonctionner les cellules. Il leur dit comment fabriquer des protéines et des enzymes, effectuer des réparations et créer de nouvelles cellules, entre autres. Les gènes peuvent être activés et désactivés selon les besoins du corps.

Des chercheurs évaluent présentement le potentiel de la thérapie génique pour guérir des affections comme l'hémophilie, les maladies cardiovasculaires, la maladie de Parkinson et l'infection au VIH.

Qu'est-ce que la thérapie génique?

Il n'est pas possible d'injecter directement des gènes dans les cellules; il faut avoir recours à un vecteur. Le plus souvent, on choisit un virus pour servir de vecteur parce que les virus ont peu de difficulté à s'insérer dans les cellules et à introduire leurs gènes dans l'ADN cellulaire. Pour réaliser leurs expériences de thérapie génique, les chercheurs ont souvent recours à des virus de souris qu'ils affaiblissent délibérément afin de les rendre incapables de causer la maladie. Ensuite, des techniciens insèrent dans le vecteur (virus affaibli) les gènes qu'ils souhaitent transférer à des humains. Nous parlons davantage du transfert des gènes dans le prochain article.

Prudence

La thérapie génique comporte des risques. Par exemple, il peut arriver que les nouveaux gènes portés par le vecteur soient insérés dans l'ADN cellulaire à proximité d'autres gènes qui servent à déclencher la croissance de tumeurs. Si les nouveaux gènes sont activés, des gènes cancérigènes déjà présents dans les cellules humaines pourraient s'activer aussi. Il reste que la thérapie génique a fait l'objet de nombreux essais

cliniques et le nombre de décès est très faible à ce jour. De fait, dans les essais cliniques menés auprès de volontaires séropositifs, aucun décès ne s'est produit à cause d'un transfert de gènes.

Notre prochain article rend compte de l'essai clinique le plus récent sur la thérapie génique pour l'infection au VIH.

RÉFÉRENCES :

1. Rossi JJ, June CH, Kohn DB. Genetic therapies against HIV. *Nature Biotechnology*. 2007 Dec;25(12):1444-54.
2. Levine BL, Mosca JD, Riley JL, et al. Antiviral effect and ex vivo CD4+ T cell proliferation in HIV-positive patients as a result of CD28 costimulation. *Science* 1996 Jun 28; 272(5270):1939-43.
3. Amado RG, Mitsuyasu RT, Rosenblatt JD, et al. Anti-human immunodeficiency virus hematopoietic progenitor cell-delivered ribozyme in a phase I study: myeloid and lymphoid reconstitution in human immunodeficiency virus type-1-infected patients. *Human Gene Therapy*. 2004 Mar;15(3): 251-62.
4. Macpherson JL, Boyd MP, Arndt AJ, et al. Long-term survival and concomitant gene expression of ribozyme-transduced CD4+ T-lymphocytes in HIV-infected patients. *Journal of Gene Medicine*. 2005 May;7(5):552-64.
5. Williams DA. NIH recombinant DNA Advisory Committee continues to ponder adverse event associated with AAV gene therapy trial. *Molecular Therapy*. 2008 Mar;16(3): 427-8.
6. Mitsuyasu R, Merigan T, Carr A, et al. Safety and efficacy of autologous CD34+ hematopoietic progenitor cells transduced with retroviral vector containing a ribozyme directed against the HIV-1 tat gene, OZ1, in a multicenter, randomized, placebo-controlled Phase II Trial. In: *Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, February 8-11, 2009, Montreal, Canada. Abstract 581.
7. Kohn DB, Candotti F. Gene therapy: fulfilling its promise. *New England Journal of Medicine*. 2009 Jan 29;360(5): 518-21.

G. Un essai clinique d'une thérapie génique contre le VIH

Des chercheurs en Californie et en Australie ont mis au point une thérapie génique appelée OZ1. Le mode d'action de ce traitement consiste à rendre les cellules CD4+ résistantes à l'infection par le VIH. Les résultats d'essais cliniques laissent croire que l'OZ1 est sans danger et légèrement efficace. Cependant, l'importance de l'OZ1 dépasse sa seule efficacité. Notre explication suivra.

À propos de l'OZI

Les chercheurs ont commencé par trouver un virus pour porter les gènes qu'ils avaient choisis pour leur traitement. Ils ont opté pour un virus qui causait la leucémie chez les souris. Après avoir enlevé les gènes cancérogènes, l'équipe a inséré dans le vecteur des gènes qui faisaient ce qui suit :

- Inciter les cellules CD4+ à fabriquer une enzyme qui coupe un élément spécifique du matériel génétique du VIH; l'action de cette enzyme rend le VIH incapable d'infecter les cellules traitées à l'OZI.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 74 participants dont le profil moyen était le suivant au début de l'étude :

- 92 % d'hommes, 8 % de femmes
- âge – 37 ans
- compte de CD4+ – 700 cellules
- charge virale – moins de 400 copies
- tous les participants suivaient une multithérapie

Les chercheurs ont affecté les participants au hasard à l'un des deux groupes suivants :

- OZI – 38 volontaires
- placebo – 36 volontaires

Les chercheurs injectaient les participants de composés qui leur stimulaient la moelle osseuse. La moelle libérait ensuite des cellules souches CD34+ dans le sang. Les chercheurs obtenaient des échantillons de sang et les filtraient afin d'en extraire des cellules souches. Le sang filtré a ensuite été réintroduit dans les participants par perfusion. En se développant, les cellules souches CD34+ peuvent prendre la forme de n'importe laquelle d'une grande gamme de cellules immunitaires, y compris les cellules CD4+.

Après avoir été prélevées et mises en culture, les cellules souches ont été infectées par un virus de souris affaibli qui portait les gènes qui devaient les rendre résistantes à l'infection par le VIH. On a ensuite stimulé les cellules souches infectées afin de les inciter à produire d'autres cellules CD34+ pendant plusieurs jours.

Ensuite, les cellules ont été réintroduites dans les participants par perfusion à raison de 5 millions de cellules par kilogramme de poids corporel. (Une personne pesant 70 kg recevait donc 350 millions

de cellules CD34+, par exemple). Une seule perfusion a été effectuée pour chaque participant. En moyenne, environ 54 % des cellules infectées par le virus vecteur contenaient des gènes OZI.

Les participants du groupe placebo ont également reçu une perfusion de cellules CD434+, mais celles-ci ne contenaient aucun gène OZI protecteur.

Très motivés, les participants ont réussi à se présenter 45 fois aux cliniques de l'étude sur une période de deux ans, ce qui était une exigence de l'étude. La multithérapie a été interrompue durant l'essai afin que les chercheurs puissent évaluer l'impact de la répllication incontrôlée du VIH sur les cellules renforcées par des gènes OZI.

Résultats

Quatre semaines après la perfusion de cellules, les techniciens ont détecté des cellules sanguines résistantes au VIH chez 94 % des personnes du groupe OZI. Ce chiffre a chuté à 12 % un an après la perfusion, puis jusqu'à 7 % après deux ans.

Les personnes traitées à l'OZI avaient généralement des comptes de CD4+ et de CD8+ plus élevés que les participants du groupe placebo, mais cette différence n'a pas atteint le seuil de la signification statistique.

Huit semaines après l'interruption de la multithérapie, la charge virale des participants traités à l'OZI était généralement moins élevée que celle des membres du groupe placebo. Ici encore, cette différence n'était pas significative du point de vue statistique.

Résultats—innocuité

Aucun des participants affectés au groupe OZI n'est mort ou n'a présenté de grave toxicité cardiaque, rénale ou hépatique. Trois complications sérieuses sont survenues durant l'étude, mais tous les participants touchés faisaient partie du groupe placebo.

Le protocole de cette étude prévoyait l'interruption de la multithérapie. Durant la période en question, on a observé de nouvelles éclosions de grippe, d'herpès et d'infections à levures dans chacun des groupes.

Mise en perspective

Cette étude sur l'OZI est le plus grand essai clinique randomisé sur la thérapie génique à avoir atteint la phase II de son développement (on parle

ici du contexte du VIH, évidemment). Les améliorations des comptes de CD4+ et des charges virales étaient au mieux modestes. Il n'empêche que ces résultats mettent en évidence une tendance prometteuse dans ces marqueurs. Les prochaines expériences de thérapie génique devront trouver un moyen de faire ce qui suit :

- Favoriser le développement et la production de davantage de cellules souches CD34+ dans la moelle osseuse.
- Prolonger la vie des cellules CD4+ traitées par thérapie génique.
- Démontrer une activité anti-VIH importante.
- Envisager de recruter des personnes séropositives qui n'ont pas encore amorcé de multithérapie.

D'autres expériences de ce genre sont en voie de planification aux États-Unis.

RÉFÉRENCE :

1. Mitsuyasu R, Merigan T, Carr A, et al. Safety and efficacy of autologous CD34+ hematopoietic progenitor cells transduced with retroviral vector containing a ribozyme directed against the HIV-1 tat gene, OZ1, in a multicenter, randomized, placebo-controlled phase II trial. In: *Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, February 8–11, 2009, Montreal, Canada. Abstract 581.

II COMPLICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES

A. Les taux de crises cardiaques à la baisse

Des préoccupations concernant les risques de maladies cardiovasculaires—crises cardiaques et accidents vasculaires cérébraux (AVC)—ont surgi quelques années après l'introduction de la multithérapie antirétrovirale dans les pays à revenu élevé. La détection d'une augmentation du taux de cholestérol dans le sang était à l'origine de ces nouvelles préoccupations.

L'inquiétude au sujet de l'impact des médicaments anti-VIH sur la santé cardiovasculaire s'est intensifiée en 1998 lorsque deux patients qui souffraient de douleurs à la poitrine ont fait l'objet d'un article dans une revue scientifique. Des radiographies thoraciques et d'autres tests ont révélé que ces hommes avaient des artères partiellement bloquées. Ces hommes relativement

jeunes (27 et 37 ans) suivaient une multithérapie depuis sept mois quand leurs symptômes se sont manifestés. Chacun présentait d'importants facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, y compris les suivants :

- homme de 27 ans – tabagisme et consommation de cocaïne
- homme de 37 ans – diabète et antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire

Durant la période suivant la publication de l'article mentionné ci-dessus, d'autres médecins ont commencé à signaler des cas semblables. Tous ces rapports ont suscité de l'intérêt pour des recherches sur les maladies cardiovasculaires et le VIH. Les résultats des études menées à ce jour ont permis de constater que l'infection au VIH augmente les risques cardiovasculaires de plusieurs façons :

- À long terme, l'infection au VIH semble contribuer au rétrécissement des vaisseaux sanguins, augmentant ainsi la pression artérielle et le risque de caillots. S'ils prennent de l'ampleur, ces caillots peuvent bloquer le flux sanguin et causer des dommages aux tissus, ainsi que des crises cardiaques.
- Les infections virales chroniques—comme l'infection au VIH—peuvent causer de l'inflammation. Cette inflammation risque d'endommager les parois des vaisseaux sanguins et d'augmenter ainsi le risque d'AVC.
- La multithérapie cause souvent une augmentation des taux de lipides sanguins, un facteur de risque de maladies cardiovasculaires.

Pour suivre les tendances de l'incidence des crises cardiaques et des AVC chez les patients de sa clinique, l'équipe de l'HMO Kaiser Permanente, un organisme de gestion de la santé situé en Californie, a analysé les informations sauvegardées dans sa base de données gigantesque entre 1996 et 2008. Cette dernière contient des données portant sur la santé de plus de six millions de personnes, dont environ 35 000 personnes séropositives. L'équipe a constaté une réduction importante et significative des taux de crise cardiaque chez les personnes vivant avec le VIH.

Détails de l'étude

L'équipe a examiné spécifiquement les données se rapportant aux crises cardiaques et aux crises cardiaques et AVC et aux personnes ayant recherché des soins hospitaliers pour ce genre de problème. Le profil moyen des personnes