

3 | NOUVELLES APPROCHES DANS LE COMBAT CONTRE LE VIH

- 3.1 Principes des études cliniques**
- 3.2 A la recherche de nouveaux médicaments contre le VIH**
- 3.3 Stimulation et renforcement du système immunitaire**

3.1 | Principes des études cliniques

La plupart des maladies qui se déclarent par suite de l'infection à VIH peuvent se traiter à l'aide de médicaments qui ont fait leurs preuves depuis de nombreuses années. Ceci s'applique aussi à la plupart des médicaments anti-VIH. Or, la commercialisation d'un certain nombre de médicaments destinés aux personnes séropositives/malades du sida n'est pas autorisée, car leur efficacité et leurs effets secondaires font encore l'objet de recherches approfondies. Ils sont uniquement employés dans le cadre d'études cliniques ou de programmes dits de *compassionate use* (voir chapitre 3.2). Bon nombre de personnes séropositives et de malades du sida se trouvent confrontés un jour ou l'autre à la question de leur participation à une étude clinique. Il leur est parfois difficile de saisir le sens des termes communément utilisés dans ce domaine.

Terminologie

Pour les études cliniques s'inscrivant dans les phases II et III (voir le paragraphe «Comment les médicaments sont-ils testés?» dans le présent chapitre), deux groupes de patients sont constitués pour vérifier l'effet des médicaments.

- Les patientes et les patients du **groupe traité** reçoivent en règle générale un traitement standard et la substance à tester en plus; les patientes et les patients du **groupe de contrôle** reçoivent un traitement standard et un produit éprouvé (= traitement standard).
- Ou bien les patientes et les patients du **groupe traité** reçoivent un traitement standard et la substance à tester en plus, alors que les patientes et les patients du **groupe de contrôle** reçoivent un traitement standard et un produit inefficace supplémentaire (= placebo, voir le glossaire en annexe; **étude placebo**).

Pour obtenir un équilibre dans les deux groupes concernant l'âge, le sexe, le mode de vie et l'état de santé, les participants et les participantes à l'étude sont répartis dans un groupe ou dans l'autre au hasard. **On parle alors d'étude randomisée.**

Parfois, l'effet d'un nouveau médicament fait l'objet d'une comparaison des **collectifs dits historiques**, c'est-à-dire avec l'évolution pathologique dans une période antérieure, lorsque l'option thérapeutique en question n'existait pas encore. Ces collectifs historiques entrent en ligne de compte lorsque la réussite thérapeutique est suffisamment établie et qu'il serait contraire à l'éthique de ne pas administrer un nouveau médicament au patient ou à la patiente pour des raisons d'ordre scientifique.

La procédure suivie, par exemple la fréquence des prises et le dosage à administrer, ainsi que les examens pratiqués au cours de l'étude font l'objet d'un **protocole**. Les **constats terminaux** revêtent une grande importance dans le cadre de l'étude. Il s'agit d'événements que l'analyse statistique révèle comme signes de l'efficacité ou de l'inefficacité d'une thérapie. Dans le cas d'un traitement contre le VIH, il convient de faire la distinction entre les constats cliniques, virologiques et immunologiques.

Les constats cliniques portent, par exemple, sur l'évolution des symptômes de la maladie à interpréter comme des conséquences de l'infection par le VIH, l'apparition d'une affection caractéristique du sida ou le décès consécutif à une maladie révélatrice du sida au cours de l'étude. Les constats cliniques fournissent de précieuses indications sur l'état général du patient et de la patiente. Quant aux constats virologiques et immunologiques, ils

mesurent par exemple la charge virale ou la valeur des CD4 et fournissent des indications sur la prolifération du virus et l'état du système immunitaire.

Il est bien connu que l'administration d'un médicament entraîne des effets étrangers non liés au principe actif en lui-même, mais à un état psychologique donné. A lui seul, le contact régulier avec un médecin au cours de l'étude produit des effets bénéfiques sur les participants. En outre, le jugement du médecin peut s'avérer par trop subjectif, selon le groupe auquel appartient le patient ou la patiente. Afin d'éliminer tout élément subjectif dans l'appréciation des résultats constatés, on applique souvent la méthode d'étude **en double aveugle**. Ni le médecin ni le patient ne savent si le produit administré est un placebo ou le nouveau médicament. Une commission indépendante sait ce que chacun reçoit et veille à prévenir des effets négatifs dans les groupes en question, en particulier une progression trop rapide de la maladie.

Etudes en double aveugle

Une partie des personnes concernées émettent des critiques à l'égard des études en double aveugle: le choix d'une médication efficace serait ainsi dénié à certains patients. En outre, les participants pourraient très bien découvrir quelle préparation ils reçoivent, constatant, par exemple, des effets secondaires spécifiques connus. Cependant, les études en double aveugle, avec administration de placebo, sont considérées dans la recherche pharmaceutique comme la meilleure méthode pour obtenir rapidement des résultats convaincants.

Droits des participantes et des participants

Certaines conditions doivent être remplies avant de prendre part à une étude:

- l'accord doit être librement consenti après information précise préalable;
- chacun doit pouvoir renoncer à poursuivre l'étude à tout moment;
- le patient ou la patiente doit être informé(e) sur les objectifs, le déroulement de l'étude, les risques encourus et les obligations diverses, et il/elle doit assurer avoir reçu ces informations;
- les conclusions de l'étude doivent être communiquées;
- les participants aux études II et III doivent recevoir l'assurance de continuer à bénéficier de la nouvelle substance une fois l'étude achevée s'ils le désirent. En effet, l'autorisation officielle de commercialiser une préparation prend souvent un certain temps après la fin de l'étude.

L'association Deutsche Aids-Hilfe (DAH) a établi une liste de questions pour aider les personnes séropositives/malades du sida à se décider sur une éventuelle participation à une étude clinique. Ceux-ci peuvent aussi passer les questions en revue avec leur médecin.

- A quel stade se situe l'essai de médication?
- S'agit-il d'une étude en double aveugle?
- Les participants du groupe de contrôle bénéficient-ils d'un traitement standard ou reçoivent-ils un placebo?
- Quels sont les constats de l'étude et leurs conséquences pour les participants?
- Quel est le mode d'administration du médicament (cachet, intraveineuse ou autre) et la fréquence quotidienne de sa prise?

- Est-il possible de s'éloigner du lieu d'une étude en cours, pour les vacances par exemple?
- Sera-t-il possible de continuer à recevoir la substance une fois l'étude achevée?
- Quelles études ont déjà été réalisées avec la même substance, quels effets ont été constatés, quels effets secondaires sont apparus?
- Quelle est la durée prévue de l'étude?
- La participation exclut-elle la prise d'autres médicaments ou l'application d'éventuels procédés de médecine complémentaire?

Même si une réponse satisfaisante est fournie à chaque question, les participants à l'étude doivent savoir qu'elle implique un certain nombre de chances, mais aussi de risques.

Les risques

- Le traitement peut s'avérer moins efficace comparativement à une autre thérapie.
- La dose prescrite peut s'avérer trop faible.
- Des effets secondaires, inconnus jusqu'alors, peuvent se manifester.

Les chances

- Accès à une thérapie nouvelle, efficace.
- Profit tiré d'un contrôle médical très poussé.
- Participation à un programme de recherche dont profiteront, en cas de réussite, toutes les personnes séropositives et tous les malades du sida.

Comment les médicaments sont-ils testés?

L'efficacité et l'acceptation des médicaments font l'objet de recherches à divers stades:

- en éprouvette (stade in vitro);
- par l'expérimentation animale (stade préclinique);
- sur les patientes et les patients (stade clinique).

En laboratoire, l'efficacité moléculaire d'une substance est testée (in vitro) sur des cultures de cellules et de tissus.

Au **stade préclinique**, la toxicité (effets indésirables) des substances nouvelles est testée sur des animaux. La recherche porte aussi sur le mode d'administration de la substance, sur sa dispersion dans l'organisme. (Pénètre-t-elle dans les cellules, demeure-t-elle dans le plasma, franchit-elle la barrière hémato-encéphalique, comment s'élimine-t-elle, combien de temps reste-t-elle dans l'organisme?) L'effet peut difficilement s'étudier au stade préclinique, car il n'existe, mises à part quelques espèces rares de singes et de chats, aucun animal qui présente une pathologie semblable à celle que provoque l'infection par des virus similaires au VIH.

Lorsque la substance étudiée ne s'avère pas exagérément toxique, le **stade clinique** peut débiter. Il se divise en trois phases, pour protéger les personnes des effets secondaires indésirables, inconnus et dangereux, et pour tirer au mieux parti des moyens financiers disponibles.

Phase I: le médicament est administré à un nombre réduit de personnes dont la plupart sont séronégatives. On étudie la réaction de l'organisme à la substance nouvelle, surveille l'apparition d'éventuelles allergies, puis détermine le dosage optimal. Toutes ces études sont réalisées sans groupe de contrôle.

Phase II: si le médicament passe le premier obstacle, il est administré à plusieurs groupes réduits de patients pour constater son efficacité.

Par exemple:

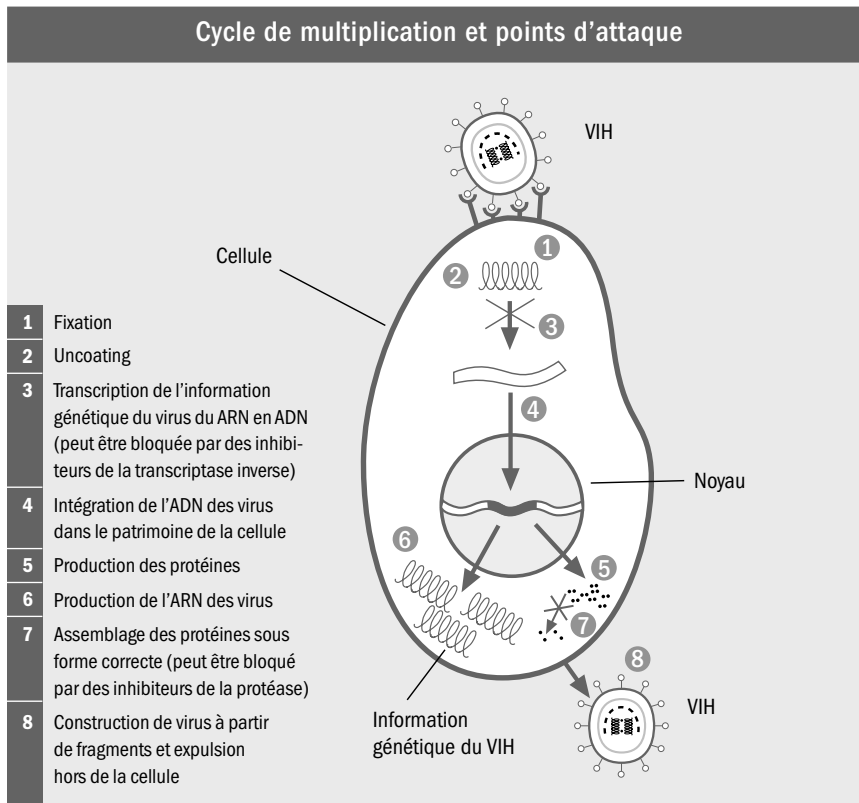
- la charge virale diminue-t-elle?
- quel est le pourcentage des participants chez qui la charge virale atteint une valeur inférieure au seuil de détection?
- la valeur des CD4 augmente-t-elle?

La phase II de l'étude porte généralement sur quelques centaines de patients, pour fournir des informations chiffrées plus précises. Pour établir si les effets constatés sont dus au hasard ou au médicament, on répartit les patients entre groupe d'étude et groupe de contrôle. La méthode d'étude en double aveugle est souvent employée (voir ci-dessus).

Phase III: dans cette dernière phase seulement, le médicament est administré à des groupes importants, de plusieurs centaines de personnes (souvent sur une longue période). L'efficacité pourra s'étayer par des observations plus détaillées. Tout effet secondaire indésirable fera l'objet de vérifications. Afin de garantir une participation nombreuse, ce type d'étude est réalisé sur le plan international ou dans plusieurs centres médicaux à la fois. En règle générale, un médicament n'obtient l'autorisation officielle de commercialisation qu'en fonction des résultats positifs, constatés en phase III. Cependant, lorsque prime l'intérêt public, une procédure d'autorisation accélérée (appelée *fast track* en anglais) peut s'engager, comme cela fut le cas pour la plupart des premiers médicaments contre le VIH.

3.2 | A la recherche de nouveaux médicaments contre le VIH

Dans le monde entier, un grand nombre de substances sont étudiées pour améliorer le traitement contre le VIH. Il s'avère pratiquement impossible d'en présenter une vue d'ensemble. Nous nous pencherons sur quelques substances et concepts considérés aujourd'hui comme prometteurs. L'esquisse ci-dessous indique en quelques points le processus de formation de nouveaux VIH.



1 Inhibiteurs de la fixation du virus et de sa pénétration dans la cellule (inhibiteur de la fusion)

Ces inhibiteurs de la fusion ont pour mission d'empêcher le VIH de parvenir à la cellule cible. A l'heure actuelle, trois mécanismes au moins sont passés au crible:

- Au moyen de différentes substances, l'on tente d'empêcher le virus de se fixer sur des cellules du corps. La première de toutes les substances candidates à la lutte contre le VIH fut la suramine. Pourtant, le développement de cette substance fut interrompu lorsqu'apparurent de graves effets secondaires sur le foie et les reins. Le sulfate de dextrane, le polysulfate de pentosane et le sulfate d'alcool de polyvinyle appartenaient aussi à ce groupe de substances. L'on a aussi tenté d'empêcher la fixation du virus par l'injection de récepteurs CD4 fabriqués grâce au génie génétique. Ces récepteurs servent normalement au virus de point d'amarrage sur la cellule. Les études effectuées se sont révélées décevantes. Une substance appelée BMS 488043 est à l'étude actuellement. Elle se fixe *in vitro* à la molécule gp120 de l'enveloppe du VIH, la «clé». Le virus est alors empêché de s'amarrer au récepteur CD4 de la cellule humaine, la «serrure» (inhibiteur gp120). Cette substance n'a toutefois pas encore été testée sur l'homme.

- Comme nous l'avons indiqué au chapitre 1.2, les cellules CD4 ainsi que d'autres cellules T portent à leur surface d'autres protéines qui servent au VIH de serrures supplémentaires (aussi appelées corécepteurs). Elles sont normalement occupées par des **chimiokines** qui provoquent une réaction de défense bien définie. A l'heure actuelle, environ 30 différentes chimiokines et une dizaine de leurs récepteurs sont connus chez l'homme. Toutes les variantes de VIH examinées jusqu'ici utilisent les corécepteurs CCR5 (= récepteur de chimiokine 5) ou CXCR4 (appelé jadis fusine). Les variantes du VIH qui ne parviennent pas à faire fusionner les cellules attaquées avec d'autres cellules pour former des cellules géantes (syncytiums) requièrent le récepteur CCR5. Celui-ci existe principalement sur les lymphocytes T et les macrophages, il possède les clés naturelles que sont MIP-1alpha, MIP-1bêta et RANTES. Si le récepteur est occupé par ces clés naturelles, l'entrée du VIH dans la cellule est rendue impossible. On trouve les variantes qui utilisent le corécepteur CCR5 à tout moment au cours de l'infection à VIH. Les variantes du VIH qui occasionnent la formation de cellules géantes utilisent le corécepteur CXCR4. Elles n'apparaissent le plus souvent qu'à un stade plus avancé de l'infection. In vitro, le corécepteur CXCR4 est occupé par la clé naturelle SDF-1. Ainsi l'entrée du VIH ne peut-elle avoir lieu. Etant donné que les chimiokines provoquent une activité immunitaire spécifique, il est important de ne bloquer sur le récepteur à la chimiokine que le site d'entrée du VIH dans la cellule, sans provoquer une éventuelle défense non souhaitée. Dans le cadre d'études, un anticorps génique contre le récepteur de la chimiokine CCR5 (PRO 140) fait lui aussi l'objet de tests. Une substance chimique étudiée avec plus de précision est l'AMD 3100, qui bloque le récepteur de la chimiokine CXCR4. Des études cliniques ont néanmoins indiqué que l'inhibiteur de récepteurs peut entraîner des troubles de la propagation de l'excitation cardiaque. Chez les inhibiteurs CCR-5, cela a été observé sur SCH-C, mais pas SCH-D (Vicriviroc). Le stade de développement le plus avancé est celui des substances Maraviroc et Vicriviroc (voir chap. 2). Or, la crainte initiale persiste, à savoir que la mobilisation des inhibiteurs du corécepteur CCR5 favorise les souches de VIH qui utilisent le corécepteur CXCR4. Des études sur un nombre plus important de cobayes humains et sur une plus longue durée montreront si cette crainte est fondée ou pas.
- Si le virus s'est amarré à la surface des cellules, on peut tenter de bloquer la fusion du virus avec la cellule, c'est-à-dire l'entrée du patrimoine génétique viral dans celle-ci. Il est possible d'inhiber la fonction de la protéine virale gp41 qui rapproche le VIH de la cellule après son amarrage. Le T-20 (l'enfuvirtide – anciennement pentafuside – Fuzeon®) est un inhibiteur de la fusion. Une nouvelle protéine a récemment été découverte. Elle agit en laboratoire comme un inhibiteur de la fusion. Baptisée 5-Helix, elle est formée à partir de bactéries génétiquement modifiées. Toutefois, si les inhibiteurs de la fusion connus jusqu'à présent sont administrés tels quels, on assiste à la formation rapide de souches résistantes du VIH. Les produits doivent par conséquent être utilisés au titre d'une thérapie combinée.

② Inhibiteurs de l'uncoating

Lorsqu'une cellule a absorbé le virus, celui-ci doit se défaire de son enveloppe. L'on ne connaît pour l'heure aucune substance capable d'empêcher ce

processus appelé *uncoating*. Néanmoins, la substance nommée bicyclame est considérée comme une candidate possible. Les études à cet égard en sont encore au stade *in vitro*.

3 Inhibiteurs de la transcriptase inverse

La majorité des substances admises à ce jour comme médicaments pour lutter contre le VIH sont des inhibiteurs de la transcriptase inverse. Ils se subdivisent en trois groupes principaux:

- Les **inhibiteurs de la transcriptase inverse analogues de nucléosides** sont des dérivés chimiques de substances produites par l'organisme à partir desquelles les cellules construisent leur information génétique. L'AZT, le ddI, le ddC, le 3TC, le d4T, l'ABC et FTC appartiennent à ce type de produits. D'autres substances sont en cours d'essais cliniques. L'amodoxovir (DAPD) est ingéré dans une phase préliminaire (*prodrogue*), puis transformé en substance active par l'organisme (*drogue*). Il est testé dans les études de la phase II, et il semblerait qu'il bloque la transcriptase inverse des souches du VIH résistantes à l'AZT et au 3TC.
- Les **inhibiteurs de la transcriptase inverse analogues de nucléotides** sont également des dérivés chimiques de substances produites par l'organisme à partir desquelles les cellules construisent leur information génétique. Les analogues de nucléosides et de nucléotides n'adoptent leur forme active que grâce au métabolisme de la cellule. Des groupes phosphore sont ajoutés aux molécules; trois aux analogues de nucléosides, deux seulement aux analogues de nucléotides, parce que ces derniers en portent déjà un. On parle de phosphorylation (voir chapitre 2.4). Contrairement au processus déclenché par les analogues de nucléosides, ce phénomène se produit aussi, pour les analogues de nucléotides, dans les cellules n'étant pas infectées par le VIH. De la sorte, les cellules non infectées bénéficient d'une certaine protection contre le VIH. Dans ce groupe, on trouve les substances telles que l'adéfovir dipivoxil (bis-POM PMEA, Preveon™, Hepséra®) et le ténofovir (bis-POC PMPA, Viread®). L'adéfovir dipivoxil n'est plus perfectionné comme médicament contre le VIH. Une efficacité proportionnellement modeste – des doses nécessaires utilisées contre le VIH – est souvent contrebalancée par des effets secondaires sous forme de dommages néphrétiques. Le ténofovir est une prosubstance (*prodrogue*) que l'on avale et qui se transforme en substance active PMPA (*drogue*) dans l'organisme. Elle a prouvé son efficacité contre certains virus résistant à l'AZT et au 3TC. Le ténofovir est le seul inhibiteur de la transcriptase inverse analogue de nucléotide à avoir été autorisé. Une substance actuellement au stade de développement préclinique est le GS9148.
- Les **inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidiques ou non nucléotidiques**: il s'agit de substances qui inhibent la transcriptase inverse *in vitro*, mais ne sont pas apparentées chimiquement aux inhibiteurs de la transcriptase inverse analogues de nucléosides et de nucléotides. Par le passé, elles étaient souvent appelées substances TIBO, du nom de la première substance de ce groupe. L'on connaît à ce jour environ 25 INNTI différentes, dont la délavirdine, l'éfavirenz, la névirapine, les dérivés de la pyridinone, de la pipérazine et de la thymine. Elles se caractérisent par leur capacité d'inhibition très spécifique de la transcriptase inverse, c'est-à-dire qu'elles n'agissent que contre le VIH-1. Malheureusement, le VIH développe très vite une résistance aux INNTI;

voilà pourquoi ces substances ne sont utilisables qu'en association. La névirapine (Viramune®) et l'éfavirenz (Stocrin®) sont autorisées en Suisse. Ces deux substances présentent ce qu'on appelle une résistance de classe. En effet, si l'un des médicaments n'est plus efficace contre le VIH dans une thérapie combinée, l'autre lui emboîte le pas. Ce n'est pas le cas du TMC-125, une substance testée avec intérêt par des études de phase III.

4 Inhibiteurs de l'intégration de l'ADN des virus

Certaines enzymes du virus sont responsables de l'intégration du patrimoine génétique (résultant de la transformation de l'acide ribonucléique – ARN – en acide désoxyribonucléique – ADN) du virus dans le patrimoine de la cellule attaquée. Le système enzymatique à l'origine de ce processus s'appelle l'intégrase. A l'heure actuelle, plusieurs substances sont à l'étude aux premières phases cliniques, notamment la BMS 538158, la BMS 707035 et la GS 9137 (JTK-303). La plus avancée est la MK-0518. Une étude de phase II avec administration de placebo menée sur des patientes et des patients séropositifs traités au préalable a fourni des résultats concluants.

5 6 Inhibiteurs de la prolifération

Le VIH possède un morceau d'information génétique qui gère sa propre vitesse de prolifération, sous la forme de ce que l'on appelle le gène tat. Des substances inhibitrices de la fonction de ce gène, les inhibiteurs de tat, devraient mettre une fin définitive à la multiplication. Certes, l'on a déjà découvert quelques inhibiteurs de tat, mais l'on ne sait pas encore avec précision si ces substances pourront un jour jouer un rôle dans le traitement contre le VIH. Un certain nombre de démarches à cet égard ont pour objet une vaccination active (voir chapitre 3.3).

7 Inhibiteurs de la protéase

Jusqu'à l'automne 2006, huit inhibiteurs de la protéase étaient autorisés en Suisse: l'atazanavir, le fosamprenavir, l'indinavir, le lopinavir/r, le nelfinavir, le ritonavir, le tipranavir et le saquinavir (voir chapitre 2.5). La mise au point du darunavir (TMC114, Prezista™) est très avancée. Il est utilisé dans le cadre de tests ou de programmes de *compassionate use* en combinaison avec d'autres substances contre le VIH.

8 Inhibiteurs de la maturation

Après que le virus a pénétré dans l'ADN de la cellule-hôte, la transcription de la séquence d'ADN correspondante donne naissance à l'information génétique du VIH et à d'autres protéines du virus IH. Toutefois, avant que le virus ne puisse attaquer d'autres cellules, sa protéine capsid (composante de l'enveloppe) doit arriver à maturation. C'est lors de cette phase tardive du cycle de prolifération du VIH qu'interviennent les inhibiteurs de la maturation: ils empêchent la transformation du précurseur de capsid (p25), un stade préliminaire du matériel de l'enveloppe, en capsid mature (p24). Grâce à l'inhibition de cette maturation, les virus produits ne peuvent plus attaquer d'autres cellules. La substance PA-457 est un dérivé de l'acide bétulinique, présent dans l'écorce du bouleau. Au début de 2005, les premiers résultats d'une petite étude sur la substance PA-457 menée sur des patients séropositifs ont été présentés. Dans l'intervalle, d'autres résultats

d'une étude clinique de phase II avec administration de placebo menée sur des patients séropositifs n'ayant pas bénéficié de traitement préalable ont été publiés. Bien que les premiers résultats semblent très prometteurs et que la préparation ait été bien tolérée, il convient d'attendre les résultats d'autres études cliniques. On ne saurait dire pour l'heure si le PA 457 sera la première préparation de cette nouvelle classe de substances à entrer dans la pratique clinique.

Etudes réalisées en Suisse

Plusieurs **études thérapeutiques** sont effectuées en Suisse en permanence. Elles ont pour objet des substances chimiques actives destinées à la lutte contre le VIH. Des études accueillant encore des participants sont annoncées via

- le site Internet <http://www.hiv.ch/therapie/chtrials.htm>.

Le plus vaste projet clinique financé par le Fonds national suisse est l'**Etude de cohorte Suisse** (Swiss HIV-Cohort Study, SHCS). ● Elle est menée à bien dans les CHU de Bâle, de Berne, de Genève, de Lausanne, de Zurich, à l'Hôpital cantonal de Saint-Gall et à l'Ospedale Civico de Lugano, en collaboration avec des médecins spécialisés ayant un cabinet privé.

Il est recommandé à toutes les personnes séropositives ou malades du sida d'y prendre part. Quiconque donne son accord sera convoqué à un contrôle tous les 6 mois. Les informations relevées à l'occasion de la consultation et de l'examen seront transmises sous couvert de l'anonymat au centre de coordination qui gère la banque commune de données. Des échantillons de sang seront par ailleurs régulièrement congelés. Cette banque d'échantillons sert à diverses études scientifiques.

Entre les examens de contrôle, un grand nombre de patients sont suivis par leur médecin de famille.

L'étude de cohorte poursuit divers objectifs

- Optimisation de la qualité du traitement. Il s'agit en l'occurrence d'harmoniser les méthodes de diagnostic et de traitement en Suisse, de soutenir des projets visant à améliorer la qualité, de faciliter l'accès à des médicaments qui ne sont pas encore commercialisés et à faire rapidement connaître les constats scientifiques établis.
- Identification des facteurs influant sur le cours de la maladie, étude des effets bénéfiques et des effets secondaires des traitements et définition de critères pour le début et l'arrêt d'une prévention médicamenteuse d'infections concomitantes.
- Application de méthodes d'analyse comparables dans les laboratoires participant à l'étude.
- Réalisation d'études sur la biologie de l'infection à VIH.
- Mobilisation de l'infrastructure pour des projets de recherche interdisciplinaire d'ordre épidémiologique, préventif et psychosocial.

Depuis 1988, plus de 14 000 personnes séropositives ou malades du sida ont participé à l'étude de cohorte, dont 1/3 de femmes. L'état de santé de quelque 6500 personnes fait l'objet de contrôles réguliers. L'Etude de cohorte Suisse est ainsi un des plus vastes projets de ce type. A l'heure actuelle, plus de trois douzaines de projets de recherche en cours dans divers domaines tirent profit des données existantes.

● D'autres informations utiles sur l'Etude de cohorte Suisse (Swiss HIV-Cohort Study, SHCS) se trouvent sur: www.shcs.ch.

Médicaments ou indications non enregistrés

L'enregistrement des médicaments contre le VIH s'effectue souvent selon une procédure rapide (*fast track*). Malgré cela, le temps passe. Pour cette raison, il est possible de déposer auprès de Swissmedic une demande d'autorisation accélérée.

Régulièrement, les centres de traitement et certains cabinets médicaux spécialisés disposent de médicaments non encore enregistrés, mais utilisés dans le cadre de **programmes de compassionate use** (littéralement «emploi par compassion»). Peuvent participer à ces programmes les patientes et les patients:

- qui ne supportent plus d'autres médicaments;
- sur qui d'autres médicaments semblent ne plus agir;
- qui ne répondent pas aux conditions d'admission dans les études de phase III en cours.

Il existe bel et bien des conditions d'admission, qui s'avèrent cependant moins exigeantes que celles des études de phase III.

Grâce à la marge de manœuvre dont dispose le médecin dans l'administration de ces traitements, il peut, dans des cas isolés, utiliser un médicament de *compassionate use* non enregistré lorsque la vie du patient est en jeu.

Quand un médicament enregistré est utilisé pour une indication différente de celle sous laquelle il a été autorisé, on parle de *off-label-use* ou de *open-label-use*. Cela concerne, en ce moment par exemple, l'utilisation chez les enfants de la plupart des inhibiteurs de la protéase enregistrés en Suisse. Pour la majorité de ces médicaments, l'indication enregistrée est uniquement le traitement du VIH chez les adultes.

Perspectives de traitement de l'infection à VIH

Au cours des prochaines années encore, les traitements combinés seront privilégiés:

- qui visent à empêcher les virus de développer une résistance aux substances utilisées;
- qui utilisent des substances dont l'action se renforce mutuellement;
- dont les effets secondaires n'entraînent que rarement un changement de traitement.

De telles thérapies permettraient d'entamer très tôt un traitement de l'infection à VIH, dans l'idéal immédiatement après la transmission du virus. La plupart des thérapies seront dirigées spécialement contre le virus. Cependant, étant donné le manque de connaissances sur l'interaction du virus avec le corps humain et sur les mécanismes par lesquels le VIH provoque la maladie, de nouveaux essais de recherche fondamentale viendront certainement enrichir la recherche clinique. Il sera alors essentiel d'étudier plus en profondeur les premières phases de l'infection. Ces études pourraient mener à l'élaboration de nouvelles stratégies dans le traitement précoce, par exemple en agissant directement sur l'organisme par l'administration de cytokines quelques semaines seulement après l'infection (voir aussi paragraphe 3.3).

Les chercheurs sont convaincus que la destruction des cellules par le virus n'est pas seule responsable de l'affaiblissement du système immunitaire. Lorsque nous connaissons mieux l'origine de la maladie, nous pourrions développer de nouveaux traitements qui viseront par exemple à renforcer les défenses immunitaires sans agir directement sur le VIH.

3.3 | Stimulation et renforcement du système immunitaire

Vaccination active avant l'infection (vaccin traditionnel)

En général, les vaccins servent à préparer le système immunitaire au contact avec des agents pathogènes qu'il n'a jamais rencontrés. Grâce à la création d'une mémoire immunologique, le système immunitaire sera dès lors à même de réagir rapidement au contact de véritables virus, et leur prolifération sera empêchée.

A ce jour, aucun vaccin ne permet d'empêcher l'infection au VIH. Cela est dû d'une part à certaines propriétés du virus IH qui le soustraient à l'action d'un vaccin conventionnel – un phénomène observable également, dans des proportions plus douces, lors du développement de vaccins contre la grippe. D'autre part, les caractéristiques du virus et les défenses dont le corps dispose pour lutter contre le virus ne sont pas encore suffisamment connues pour permettre la fabrication d'un vaccin efficace. Le fait qu'une infection secondaire ou une superinfection soit possible (voir chapitre 1.3) signifie qu'un vaccin contre le VIH doit déployer sur le système immunitaire une action plus forte que l'infection naturelle par un VIH totalement intact. Et pourtant, de nombreux groupes de chercheurs poursuivent sans relâche leur quête de vaccins. En ce moment, 27 candidats au vaccin sont testés en phase I, 4 candidats en phase II et un candidat en phase III (voir chapitre 3.1).

Vaccination active après l'infection

Les médicaments contre l'infection à VIH autorisés jusqu'ici s'attaquent directement au VIH. Le freinage de la prolifération virale permet largement au système immunitaire de se reposer: les valeurs des CD4 s'élèvent, et le risque d'attraper une infection opportuniste diminue. Néanmoins, la capacité de provoquer des réactions immunitaires ciblées, dirigées contre le VIH, ne semble pas se régénérer – sauf vraisemblablement lors du traitement de la primo-infection à VIH –, même lorsque l'organisme répond de manière optimale à une thérapie combinée contre le VIH (voir ci-dessous).

Voilà pourquoi, en marge de la thérapie antirétrovirale, des tentatives visant à influencer directement le système immunitaire sont réalisées pour lui apprendre à mieux «gérer» le virus. L'objectif de ces traitements stimulants ou restaurateurs de l'immunité est donc de renforcer le système immunitaire, afin qu'il puisse d'une part mieux combattre le VIH, et d'autre part mieux tolérer le VIH. Le but étant, à terme, d'empêcher ou de ralentir la progression de l'infection à VIH. Pas réellement nouvelle, l'idée d'un vaccin thérapeutique a déjà fait l'objet d'essais pour d'autres maladies, comme la tuberculose; il n'existe pourtant aujourd'hui aucun vaccin thérapeutique offrant une protection totale après l'infection et la réponse immunitaire subséquente. Des premières études sur des vaccins candidats seront probablement menées sur des patientes et des patients qui ont commencé une thérapie combinée pendant une infection aiguë et qui la poursuivent avec succès.

Une démarche possible a pour objet la protéine tat pour laquelle le gène tat (un segment particulier de l'ARN du VIH, voir chapitre 3.2) fournit le «plan de construction». La protéine tat favorise la prolifération virale et facilite vraisemblablement la dissémination du VIH dans tout l'organisme. On estime que cette protéine elle-même est toxique pour de nombreuses cellules du système immunitaire, pour les cellules CD8 entre autres, dont le fonctionnement se voit inhibé bien qu'elles ne soient pas directement

attaquées par le VIH. Il semble toutefois que l'effet produit par la protéine tat soit considérablement atténué par l'action d'anticorps qui se forment comme en présence d'autres types de protéines étrangères. Une forme apparentée de la protéine tat – un toxoïde tat – ne produit pas les effets de la protéine, mais déclenche la réaction des anticorps qui s'attaquent à la protéine tat. Une modification s'est produite dans le système immunitaire de 40 personnes qui ont été vaccinées au moyen du toxoïde tat et l'ont bien toléré. La charge virale n'a cependant pas varié pour autant.

La défense contre presque toutes les infections virales est mise en route par des **lymphocytes** particuliers, un groupe de globules sanguins blancs. La réponse dite lymphoproliférative du système immunitaire est la capacité de certains lymphocytes à reconnaître des protéines virales ou d'autres agents pathogènes et à réagir contre eux. Les lymphocytes alarmés se multiplient et mobilisent d'autres groupes de globules blancs. La puissance de cette réponse immunitaire peut être mesurée dans des cultures de globules blancs (indice de stimulation). Lors d'une infection à VIH, la réponse lymphoproliférative est presque totalement absente, sauf juste après la primo-infection à VIH et pour une partie des personnes dont l'infection n'évolue pas vers la phase sida à long terme. Plus tard, la réponse lymphoproliférative n'a plus lieu, même contre le cytomégalovirus et d'autres agents de maladies opportunistes (voir chapitre 5).

Au cours d'une étude de phase III, des personnes dont la charge virale lors d'un traitement combiné contre le VIH était inférieure à 40 copies d'ARN par millilitre de plasma sanguin furent vaccinées tous les 3 mois avec des VIH inactivés dont on avait retiré l'enveloppe de protéine gp120. Les virus «tués» furent injectés avec un adjuvant, soit une substance qui renforce la réponse immunitaire au vaccin. Des participantes et des participants du groupe de contrôle ne reçurent que l'adjuvant. La vaccination causa une forte augmentation de l'indice de stimulation. Les résultats de l'étude ont cependant montré que l'effet n'avait pas été celui escompté dans l'évolution de l'infection à VIH chez les personnes testées. Les manifestations pathologiques et les valeurs de laboratoire (charge virale et valeur des CD4) ne présentaient pas de différences dans les deux groupes.

Vaccination passive après l'infection

A la place de virus ou de constituants du virus, l'on peut aussi injecter des molécules défensives, des anticorps spécifiques. L'injection d'anticorps est aussi désignée par l'expression «vaccination passive», car le système immunitaire n'est pas stimulé de façon à fournir une réponse immunitaire de lui-même. Plusieurs études ont déjà été réalisées dans ce sens; une seule a fourni des résultats encourageants. Ainsi a-t-on recueilli un plasma riche en anticorps contre l'antigène p24 du VIH dans le sang de personnes séropositives. L'on a administré ce plasma à d'autres personnes séropositives toutes les deux semaines. L'on a pu constater que la première affection révélatrice du sida apparaissait plus tard chez les personnes ayant participé à l'essai – comparativement à un groupe de contrôle –, que le nombre de maladies apparues pendant le traitement se révélait beaucoup plus bas et que la durée d'hospitalisation avait diminué en moyenne pour les participants à l'essai. Malheureusement, deux autres études ne fournirent pas les mêmes résultats.

Activation du système immunitaire par des cytohormones

Autre stratégie: injecter des cytokines afin de stimuler le système immunitaire et de l'inciter à lutter contre les virus. Les cytokines sont des cytohormones. Cela signifie qu'elles sont fabriquées par les cellules en petites quantités et distribuées pour stimuler les fonctions d'autres cellules. Les cellules peuvent ainsi:

- être activées;
- se diviser et se multiplier ou
- se différencier, c'est-à-dire exercer une nouvelle fonction.

Les cytokines sécrétées par les globules blancs sont les interleukines. Les cytokines qui induisent la transformation ciblée de certains globules blancs s'appellent les chimiokines. Une modification de la fonction d'une cellule cible est possible seulement si celle-ci possède un récepteur adapté.

La cytokine **interleukin-2 (IL-2)**, par exemple, joue un rôle décisif notamment en stimulant la formation de lymphocytes T tels que les CD4 ou les CD8. Chez les personnes séropositives, elle est produite en plus petites quantités que chez les autres personnes. Vu son rôle capital, l'IL-2 a fait et fait encore l'objet d'études cliniques parfois de grande envergure.

Dans l'une d'entre elles, près de 200 personnes séropositives présentaient une valeur de CD4 entre 50 et 350 (environ 200 en moyenne) cellules par microlitre de sang et une charge virale moyenne de quelque 30 000 copies de patrimoine génétique par millilitre de plasma sanguin. Un inhibiteur de la protéase avait été administré pour la première fois dans le cadre d'une thérapie combinée. Ces malades avaient été répartis dans l'un des trois groupes au hasard lorsque leur charge virale était inférieure à 50 copies au bout de douze semaines. C'était le cas pour 85% des participantes et participants à l'étude. A ce moment-là, la valeur des CD4 se situait en moyenne à 250.

- Le premier groupe a poursuivi la thérapie combinée contre le VIH.
- Le deuxième s'est fait en plus une injection sous-cutanée d'IL-2 toutes les 8 semaines, deux fois par jour pendant cinq jours consécutifs.
- Le troisième, aux mêmes intervalles, au moyen d'une pompe reliée en permanence à une veine (intraveineuse).

Les effets secondaires dépendaient de la dose. L'effet principal se faisait ressentir comme un malaise qui rappelait la grippe et commençait quatre heures environ après l'administration d'IL-2. En principe, il était sensiblement atténué par le paracétamol ou l'acide acétylsalicylique. En raison des douleurs éprouvées, certaines personnes ont renoncé à poursuivre l'étude, mais après avoir effectué quelques cycles. A l'issue de 84 semaines, la valeur des CD4

- avait augmenté d'environ 120 dans le premier groupe;
- de 290 dans le deuxième
- et de 480 cellules par microlitre de sang dans le troisième groupe.

Dans le deuxième et le troisième groupe, il s'agissait plutôt de cellules naïves que de cellules mémorisantes (voir chapitre 1.4). Le pourcentage de participants dont la charge virale était toujours inférieure à 50 copies de patrimoine génétique à VIH par millilitre de plasma sanguin au bout de 84 semaines était semblable dans les trois groupes. Au terme de 52 semaines, les personnes testées du deuxième groupe ont indiqué que leur qualité de vie avait été largement améliorée.

Les résultats d'une autre étude indiquent qu'une augmentation notable de la valeur des CD4 est possible en observant des pauses importantes entre chaque traitement à l'IL-2. Cependant, on ne sait pas encore avec certitude si les cellules CD4 produites par l'administration d'IL-2 sont normalement opérationnelles, c'est-à-dire si elles empêchent les maladies typiques du sida et si l'espérance de vie est prolongée. Une vaste étude (ESPRIT) tentera de répondre à cette question au cours des prochaines années.

Une autre cytokine étudiée depuis quelque temps en termes d'efficacité et de tolérance s'appelle **GM-CSF** (= Facteur stimulant de colonies de Granulocytes et de Macrophages), **une hormone de l'organisme produite artificiellement**. Elle est propice à la formation de granulocytes et de macrophages (deux des trois groupes de globules blancs). En cas de déficience, un traitement devrait non seulement augmenter la quantité de ces cellules, mais aussi leur qualité. L'étude du GM-CSF se poursuit, étant donné qu'il n'a pas suffisamment prouvé avec certitude son efficacité sur la baisse de la charge virale et la hausse de la valeur des CD4.

L'**interféron-alpha** est une autre cytokine autorisée pour le traitement du sarcome de Kaposi chez les malades du sida ainsi que dans la thérapie de l'hépatite B et C. Des études réalisées jusqu'ici avec de l'interféron-alpha pour tester ses capacités de stimulateur immunitaire n'ont pas apporté de résultats réellement concluants.

La cytokine **interféron-gamma** ainsi que le «**facteur nécrosant des tumeurs**» (TNF) font aussi l'objet d'études en ce moment. Dans ce contexte, le médicament pentoxiphylline ne manque pas d'intérêt. Depuis bien des années, il est utilisé dans le traitement des troubles de l'irrigation sanguine. Voici peu de temps seulement, l'action inhibitrice de cette substance sur le TNF fut découverte. En supposant que le TNF accélère l'évolution de l'infection à VIH, l'on a tenté de traiter des personnes séropositives à la pentoxiphylline. Pourtant, les études effectuées à ce jour n'ont pas permis d'observer d'effet sur la valeur des CD4. La combinaison d'AZT avec la pentoxiphylline a en revanche abaissé la charge virale (en comparaison avec l'administration des deux substances en monothérapie).

Thérapie génique: de la substance génétique utilisée comme médicament

La thérapie génique est une démarche nouvelle visant à traiter ou à prévenir des maladies congénitales ou acquises. Des cellules propres à l'organisme sont stimulées pour qu'elles produisent des protéines spécifiques jouant un rôle significatif dans la lutte contre la maladie. Pour y parvenir, on insère dans l'ADN cellulaire un gène supplémentaire – celui-là même qui est destiné à produire la protéine utile. En présence du VIH ou en cas de sida, il s'agit d'améliorer la capacité du système immunitaire à maîtriser l'infection. Le génie génétique pourrait éventuellement permettre aussi d'insérer dans les cellules des protéines à effet thérapeutique que l'on ne pourrait y faire pénétrer par de simples procédés thérapeutiques conventionnels.

Une autre orientation de la recherche vise à empêcher la formation de protéines nécessaires à la constitution du VIH. A cet égard, une nouvelle classe de substances est utilisée, les **ribozymes**. Les ribozymes sont composés d'ARN (acide ribonucléique), une molécule constituée d'éléments disposés en chaîne, chimiquement apparentée à la substance génétique, l'ADN (acide désoxyribonucléique). Dans le corps, l'ARN représente en

règle générale une copie d'ADN. L'ARN contient le «plan de construction» à partir duquel certaines structures de la cellule fabriquent de nouvelles protéines – par exemple des composantes du VIH.

Depuis peu, on sait que l'ARN agit aussi en qualité d'enzyme et peut donc accélérer des réactions biochimiques. Ce type de ribozymes (**enzymes** de l'acide **ribonucléique**) se déposent sur l'«ARN de construction» de la cellule, où ils parviennent à morceler le «plan de construction». Celui-ci devient alors inutilisable et une certaine protéine ne peut plus être fabriquée – par exemple une composante du VIH, justement.

Les ribozymes ne fractionnent pas n'importe quel «plan de construction», au contraire, ils attaquent seulement ceux qui servent à la synthèse d'une protéine déterminée. Ceci a permis de mettre au point des ribozymes capables de découper de manière ciblée des «plans de construction» de la protéine du VIH. Injectés dans la circulation sanguine, ils pénètrent dans les cellules infectées par le VIH et y exercent leur effet. In vitro, les ribozymes sont effectivement parvenus à mettre un terme à la production de VIH. En conséquence, une première étude de phase I a été lancée sur l'homme aux Etats-Unis.

Cependant, ce qui fonctionne in vitro ne fait pas forcément ses preuves lors des tests cliniques sur l'homme. En réalité, toute une série de problèmes techniques se posent lors de l'administration de ribozymes. A titre d'exemple: comment parvenir à faire pénétrer les ribozymes dans les cellules qui doivent être traitées sans qu'ils soient détruits par des enzymes? Cette difficulté a mené de nombreuses compagnies à développer des modes de traitement pour lesquels les ribozymes sont insérés sous forme de gènes dans le patrimoine génétique des cellules du corps. Ces cellules influencées génétiquement doivent fabriquer le ribozyme voulu, qui agira ensuite comme un médicament.

Les premiers essais de thérapie génique chez les personnes séropositives ont débuté en 1992. Plusieurs pistes dans ce domaine sont actuellement à l'étude dans le monde, mais leur efficacité reste encore à définir. La thérapie génique en est à ses balbutiements, et ses méthodes ne sont pas encore éprouvées. Etant donné que les essais effectués jusqu'à présent sont des projets de recherche, quelques années seront nécessaires avant l'introduction de procédés de thérapie génique à grande échelle. Il se peut cependant que la thérapie génique fournisse des impulsions déterminantes pour le traitement de l'infection à VIH.