



RECHERCHE CLINIQUE

► Deux approches complémentaires dans la lutte anti-VIH

Immunothérapie : combiner les antiviraux et la stimulation immunitaire

L'éradication du virus par le moyen d'une thérapie antivirale de plus en plus puissante est la voie explorée depuis des années avec des résultats mais aussi, il faut bien le reconnaître des déceptions. L'immunothérapie suscite des travaux depuis longtemps mais en se cantonnant à l'IL2. Aujourd'hui d'autres immunostimulants sont à l'étude et l'on réalise, enfin, à quel point les deux approches sont complémentaires. Non seulement l'une ne réussira pas sans l'autre mais leur combinaison sera sans doute à l'origine de progrès décisifs.

Bye bye l'éradication !

deux publications dans le NEJM¹, une dans Nature, et une autre dans le JEM², ont récemment attiré l'attention sur la façon dont la recherche contre le sida devrait se concentrer sur deux points particuliers : l'éradication du virus et le contrôle immunitaire de l'infection.

Le gros lot n'est plus pour demain.

Les articles du NEJM et l'éditorial qui les présente ont été les plus remarquables. Ils illustrent la difficulté de l'éradication du virus avec les molécules actuelles. Il y a deux ans, on espérait encore que si la réplication virale était continuellement supprimée par les antirétroviraux, alors, l'infection s'éteindrait d'elle-même en quelques années.

Voici le fondement théorique sur lequel on s'appuyait : on considérait que les cellules infectées, qui meurent, ne seraient pas remplacées. L'inhibition permanente de la réplication conduit à l'absence de production de nouveaux virus. Il était donc parfaitement logique, à l'époque, d'estimer que dans ces conditions, la réserve de cellules contaminées ne pourrait pas se renouveler faute de virus pour le faire. Disparition des anciennes cellules infectées qui dans le même temps n'étaient pas renouvelées : c'était le

gros lot, on faisait purement et simplement disparaître le stock de virus (en passant un peu vite sur les sanctuaires comme le système nerveux central).

La concrétisation de cet espoir d'éradication paraît maintenant bien lointaine avec les thérapeutiques disponibles et ce pour deux raisons :

- d'une part, certaines cellules infec-

teils ont isolé le VIH des patients et étudié sa structure génétique en la comparant à ce qu'elle était il y a deux ou trois ans. Si les gènes viraux avaient changé, cela serait la signature d'une activité du VIH puisque les changements génétiques du virus nécessitent sa multiplication.

Les résultats obtenus montrent que le virus a évolué génétiquement chez

"Le virus a évolué génétiquement chez deux des huit patients et s'est donc répliqué à un niveau trop faible pour être détecté par les tests courants"

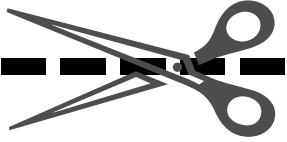
tées peuvent vivre très longtemps - d'autre part, nous avons des résultats qui révèlent la persistance d'une faible réplication virale chez de nombreux patients, même si le contrôle de la charge virale est considéré comme optimal par les techniques actuelles...

Les travaux de Zhang & al. Ces chercheurs du Centre de Recherche contre le Sida de l'Aaron Diamond ont étudié 8 patients qui ont été traités tôt après la primo-infection et dont la charge virale, devenue indétectable, l'est restée depuis deux ou trois ans. L'objectif de leurs travaux était de déterminer s'ils présentaient une faible réplication virale résiduelle. Pour ce

deux des huit patients. Il s'est donc répliqué insidieusement, à un niveau trop faible pour être détecté par les tests courants.

Il a également été établi que la demie-vie³ des lymphocytes CD4 infectés et latents pouvait s'estimer à 6 mois. Cela signifie que l'élimination complète de ces cellules prendrait de nombreuses années, en supposant qu'il n'y a pas d'activité résiduelle du VIH, ce qui n'est pas forcément le cas, on vient de le voir. D'autres équipes ont des résultats concordants avec ceux de Zhang.

Les travaux de Fentaclo & col. Fentaclo et col. ont étudié 5 patients infectés de longue date dont la charge vi-



cotisation

□ **Adhésion annuelle : 150 F.** Elle vous permet de participer à la vie de l'association, aux séminaires qu'elle organise régulièrement, vous donne accès aux services exclusifs comme la consultation par e-mail d'une revue de la presse spécialisée internationale, et vous donne le droit de voter à son assemblée générale annuelle.

Veillez compléter et détacher ce bulletin, et le renvoyer accompagné de votre règlement à l'ordre d'Actions Traitements 190 bd de Charonne 75020 PARIS

▲ NOM

▲ PRÉNOM

▲ ADRESSE

▲ CODE POSTAL

▲ VILLE

▲ TÉLÉPHONE

▲ DATE

▲ SIGNATURE

1. *New England Journal of Medicine*
2. *Journal of Experimental Medicine*
3. *Demie-vie* période au bout de laquelle la moitié des lymphocytes a disparu
4. *ADN, ARN* matériel génétique du virus, la charge virale dose l'ARN viral

- dans le sang
5. *ANRS* Agence Nationale de Recherche sur le Sida
 6. adapté d'après l'article de John James *Eradication or Immune Control : New Research, Issue of Focus, Aids Treat* -

rale était inférieure à 20 copies depuis au moins 20 mois. Ils ont mesuré les quantités d'ARN et d'ADN⁴ du VIH dans leurs lymphocytes CD4. Il ressort de ce travail que :

- les concentrations d'ARN et d'ADN diminuent régulièrement sous traitement
- ces concentrations finissent toutefois par atteindre un plateau en dessous duquel on ne descend plus quelque soit le temps supplémentaire écoulé.

Ces résultats militent fortement en faveur de l'hypothèse d'une réplication virale résiduelle qui se maintient sous traitement efficace. Les auteurs en viennent logiquement à la conclusion que l'éradication est impossible avec les armes qui sont les nôtres aujourd'hui.

Des retombées technologiques. A côté de l'aspect fondamental de ces différentes recherches, il faut souligner les progrès méthodologiques qu'elles nous apportent. Les chercheurs impliqués ont dû tenir le pari de mettre au point des techniques capables de déceler de très petites quantités de virus, y compris chez des patients considérés comme totale-

ment indétectables. Ces techniques pourront être réutilisées et améliorées.

Un exemple de contrôle de l'infection

Des nouvelles de Berlin. La lettre au NEJM nous donne des nouvelles du célèbre patient de Berlin. Il commença le traitement juste après sa primo-infection, avec une combinaison contenant de l'hydroxyurée, et l'interrompit deux fois pour finalement l'arrêter complètement sans rebond de la charge virale ! Ce qu'il y a de nouveau aujourd'hui, c'est que les dernières techniques ont pu mettre en évidence de très faibles quantités de VIH vivant dans ses cellules, 19 mois après qu'il ait cessé de se traiter. Contrairement à ce que certains espéraient, son VIH n'a pas été éradiqué et il est même possible qu'il voit sa charge virale redevenir détectable un de ces jours...

Une démonstration. Attention, bien que l'éradication n'ait pas eu lieu, cette histoire reste très excitante. Elle nous prouve de façon concrète que le système immunitaire est capable de contrôler le VIH, même chez une personne qui avait à l'origine une forte

charge virale et qui dut recourir aux antiviraux pour la supprimer.

Des chimpanzés et des questions

Gardons bien à l'esprit que lorsque le VIH s'installe, c'est à dire à la primo-infection, le système immunitaire prend finalement les choses en main et beaucoup plus efficacement que tous les antirétroviraux. Tout le monde parvient donc à maintenir l'équilibre, mais hélas, comme chacun sait, cela ne dure que quelques années.

En revanche, certains non progressifs à long terme semblent capables de prolonger ce contrôle d'une façon indéfinie. Les chimpanzés, quant à eux, sont susceptibles d'être infectés par le VIH en maîtrisant presque toujours l'infection sans tomber malades. Toutes ces données indiquent que le contrôle biologique de cette maladie est possible ! Il devrait par conséquent y avoir plus de recherche sur la réponse immunitaire au VIH, les mécanismes de la perte du contrôle immunitaire de l'infection et les moyens qui pourraient être mis en œuvre pour son maintien ou sa restauration.

Les activistes s'interrogent de plus en plus sur le fait que la recherche privilégie l'éradication du virus par les antirétroviraux au détriment des études sur le maintien ou la restauration des capacités immunitaires à contrôler l'infection (voir encadré 1). Est ce que le déséquilibre entre les deux volets de la recherche prend sa source dans l'existence d'un vaste marché des antirétroviraux alors qu'il n'y a presque rien sur les immunothérapies ?

Serge Le Coz⁶

1. Restaurer l'immunité contre le VIH

► **L'immunité peut contrôler l'infection : primo-infection, non progressifs à long terme, patient de Berlin.** Dans les deux derniers cas, des personnes contaminées conservent ou redéveloppent une immunité efficace. En revanche, la grande majorité des patients perd ses capacités immunitaires anti-VIH après la primo-infection sans les récupérer (le reste de l'immunité anti-infectieuse et anti-tumorale, lui, se régénère), même après des années de charge virale indétectable. D'ailleurs, cette dernière remonte à toute vitesse dès qu'on arrête de se traiter.

► **Des projets existent désormais pour provoquer cette restauration immunitaire anti-VIH.** L'ANRS⁵, par exemple, met au point plusieurs études évaluant l'intérêt d'une thérapie intégrant la chimiothérapie antirétrovirale et des vaccins thérapeutiques. Ces vaccins sont souvent composés d'un virus inoffensif (autre que le VIH...) tué ou pas et complètement trafiqué en lui intégrant certains antigènes du VIH. On espère que ces vaccins thérapeutiques susciteront la régénération immunitaire anti-VIH tant recherchée. Il est également prévu dans certains essais de faire de courtes interruptions thérapeutiques, avec l'idée que la reprise de la réplication virale libère des antigènes viraux qui, en quelque sorte, titillent l'immunité, et l'aideraient à répondre à l'action du vaccin thérapeutique. But final : pouvoir cesser le traitement, au moins périodiquement.

recrutement SU 5416

Un essai qui recrute actuellement en France pour le traitement expérimental de la maladie de Kaposi

La société de biotechnologie Sugen, filiale du groupe pharmaceutique Pharmacia & Upjohn, recrute actuellement 30 patients séropositifs souffrant d'un Kaposi réfractaire aux traitements actuels. Sugen est sur le point de conclure des accords avec plusieurs centres investigateurs en France et la société espère démarrer cet essai de phase II dans les semaines à venir. Le SU 5416 est une petite molécule qui inhibe l'angiogénèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins) en interférant avec le cheminement des signaux de transduction à l'intérieur des cellules. A ce jour la molécule a déjà été administrée à 144 personnes à titre expérimental. Ainsi Sugen a pu établir une dose optimale et on a constaté que la tolérance du SU 5416 semble assez bonne. Actuellement le SU 5415 n'existe que sous forme injectable par voie intraveineuse.

Si vous êtes une personne séropositive sous traitement antirétroviral et que, malgré deux traitements contre la maladie de Kaposi vous continuez à souffrir de lésions de Kaposi, vous pouvez nous contacter au sujet de cet essai. Suivant votre lieu de domiciliation en France, nous pouvons vous aiguiller vers le centre investigateur le plus proche.

Si vous êtes médecin hospitalier et qu'éventuellement vous êtes intéressé à ce que votre hôpital devienne un centre investigateur pour cet essai, nous pouvons vous fournir les coordonnées des personnes à contacter. Pour tout renseignement veuillez contacter Frank Rodenbourg à Actions Traitements au 0143676600 ou par email à Frank_RR@compute.com