

De la Croi à Keystone, quelle prévention pour demain ?

Ce début d'année a été riche en conférences scientifiques avec la 18^e Croi organisée à Boston et celle de Keystone à British-Columbia. Deux rencontres internationales, deux échelles différentes, mais un axe commun en 2011 : la prévention.



La 18^e Conférence on Retrovirus and Opportunistic Infections (Croi) a réuni plus de 4 000 participants du 27 février au 2 mars à Boston (États-Unis). Et quelque 500 spécialistes de biologie moléculaire et cellulaire se sont retrouvés du 20 au 25 mars à British-Columbia (Canada) pour assister à la double conférence de Keystone : « Évolution du VIH, génomique et pathogenèse » et « Protection contre le VIH : des stratégies d'intervention ciblées ». Sous un angle essentiellement thérapeutique à la Croi ou fondamental à Keystone, les avancées récentes, notamment avec les essais iPrEx et Caprisa, signalant que le contrôle de la transmission du VIH est possible, ont constitué les axes majeurs de ces conférences nord-américaines.

iPrEx. À la Croi, la prophylaxie préexposition (PreP) était sur le devant de la scène avec l'essai iPrEx mené par l'équipe de Robert Grant. Objectif : prévenir la transmission du VIH par une prise quotidienne d'antirétroviraux par des personnes séronégatives. Cet essai multisites (États-Unis, Brésil, Pérou, Équateur, Afrique du Sud et Thaïlande) a impliqué 2 499 hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes pendant un an et demi. Le bras témoin a pris du Truvada[®] (ténofovir + emtricitabine), tandis que le bras contrôle prenait un placebo. Les résultats

publiés en novembre 2010 ont montré une efficacité de 44 %. Mais le Pr Jean-Michel Molina, du service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Saint-Louis (Paris), précise « que le défaut d'observance vraisemblable chez les personnes s'étant contaminées explique en partie le niveau d'efficacité partielle de cette stratégie ». Parmi les effets indésirables relevés, « peu nombreux et peu sévères, dans les limites de cette étude », outre quelques nausées et diarrhées, une légère perte de densité minérale osseuse a été observée chez certains sujets. Cette déminéralisation, liée au traitement et possiblement due au ténofovir, fera l'objet d'une surveillance particulière, afin d'évaluer les risques de fractures en cas de prise au long cours.

« Par ailleurs, ajoute le Pr Molina, une étude chez l'animal semble montrer que la protection liée au Truvada[®] pourrait se maintenir même si le virus rencontré possède une mutation de résistance à l'emtricitabine. » Suite aux résultats, montrant que la prophylaxie par voie orale est possible, l'essai se poursuivra de manière ouverte, les participants pouvant choisir de continuer à prendre du Truvada[®]. On cherche notamment à savoir si la prise d'une prophylaxie orale, que l'on sait partiellement efficace, pourrait modifier les comportements et entraîner plus de prises de risque.

Nouvelles molécules. Deux nouvelles molécules, le telaprevir et le boceprevir, semblent avoir un avenir prometteur pour le traitement de l'hépatite C chez les patients coïnfectés par le VHC et le VIH. La première, pour laquelle il existe davantage de données, a été utilisée en association avec le traitement anti-VHC de référence : interféron pégylé et ribavirine. En un mois, 70 % des personnes qui prenaient du telaprevir ont eu une charge virale VHC indétectable, pour 5 % des personnes sous placebo. De plus, le traitement semble bien toléré et il n'y a pas eu de problèmes liés à des interactions médicamenteuses entre le telaprevir et les traitements anti-VIH (efavirenz et atazanavir). Début avril, les études ANRS concernant des patients coïnfectés, en échec thérapeutique pour le VHC, ont débuté. « Elles permettront d'élargir le champ des

recommandations pour lutter contre l'hépatite C chez les patients également séropositifs pour le VIH », explique le P^r Molina.

Quelques traitements expérimentaux ont été présentés à Boston. Le dolutégravir, un nouvel inhibiteur de l'intégrase, serait efficace chez les patients infectés par un virus résistant au raltegravir (première molécule commercialisée de cette famille de médicaments). L'étude de phase III commence et vise à confirmer son efficacité et surveiller sa toxicité.

Les premiers résultats portant sur un inhibiteur d'attachement du VIH à la cellule hôte ont été présentés par Bristol-Myers Squibb. Il se fixe sur une protéine du virus, GP141, qui permet l'attachement du virus au récepteur CD4. C'est la première fois que cette protéine virale est ciblée par un traitement.

Enfin, le GS7340, un dérivé du ténofovir présenté par Gilead, diffuserait moins dans le plasma, avec une meilleure absorption de son principe actif par les cellules, ce qui le rendrait plus efficace et moins toxique.

Mécanismes à la loupe. Les cellules cibles privilégiées du VIH sont les lymphocytes CD4. Cependant, une étude présentée à Keystone montre que *« lorsque ces cellules sont absentes, la charge virale peut dans certains cas rester élevée »*, précise Olivier Schwartz,

qui dirige le groupe « Virus et immunité » à l'Institut Pasteur (Paris). En effet, les travaux impliquant des macaques indiquent que lorsque les CD4 sont rendus invisibles pour le VIH (avec des anticorps), *« le virus peut se multiplier de manière importante dans les macrophages »* (cellules phagocytaires du système immunitaire). *« Ces derniers peuvent produire du VIH durant une période relativement longue sans être détruits, contrairement aux CD4 qui, infectés, sont plus rapidement détériorés »*, complète Gianfranco Pancino. Si le virus pénètre dans différentes cellules du système immunitaire, *« il ne se réplique pas dans toutes de manière efficace. C'est le cas des cellules dendritiques [chefs d'orchestres de la réponse immunitaire innée et adaptative] et jusqu'à présent nous ne savions pas pourquoi »*, poursuit Olivier Schwartz. Son confrère Moncef Benkirane, de l'Institut de génétique humaine à Montpellier, explique avoir identifié *« le facteur de restriction qui bloque cette réplication dans les cellules dendritiques »*. Résultats en attente de publication dans la revue scientifique *Nature*.

Pour en savoir plus :

www.retroconference.org

ou www.keystonesymposia.org

Que se passe-t-il au niveau des muqueuses sexuelles ?

Ashley Haase, de l'université du Minnesota (États-Unis), spécialiste de la pathogénèse du VIH, a présenté lors de la Croi la cascade de signaux immunitaires déclenchée lors de l'entrée du virus dans l'organisme au niveau des muqueuses sexuelles. Cela implique un recrutement de cellules dendritiques localement et un déclenchement de l'inflammation. Gianfranco Pancino, de l'unité « Régulations des infections rétrovirales » à l'Institut Pasteur (Paris), explique : *« Il existe un VIH atténué créé en laboratoire qui est un vaccin efficace. Il est étudié chez le singe afin de comprendre comment s'établit la protection. Nous savons que cela marche, mais nous ne savons pas comment ! »* Ce vaccin ne peut pas être utilisé chez l'homme, car s'il confère une protection contre de nouvelles transmissions, il peut aussi, en mutant, redevenir pathogène, étant donné qu'il s'agit d'un virus entier et que le VIH a une fréquence de mutation élevée. *« Dans les travaux d'Ashley Haase, les muqueuses vaginales de singes femelles vaccinées ont été exposées au VIH. Les analyses ont montré qu'il n'y avait pas de recrutement de cellules dendritiques*

ni d'inflammation, mais une fabrication locale d'anticorps spécifiques contre le virus. » Ces résultats font écho à ceux de l'équipe française de Morgane Bomsel de l'Institut Cochin (lire p. 28). Ce qui se passe localement focalise l'attention depuis l'annonce l'été dernier à Vienne des résultats de l'essai Caprisa, premier candidat gel microbicide réduisant de manière statistiquement significative la transmission du VIH.

PreP : quelle voie ? Les deux modes d'administration d'antirétroviraux en prévention, par voie orale ou locale, ont donné lieu à une étude comparative présentée à la Croi. Résultats : si les femmes américaines préféreraient la prise orale au gel vaginal, les femmes africaines n'auraient pas de préférence. Le gel microbicide de l'essai Caprisa a également été proposé à des hommes pour une application rectale lors d'un rapport homosexuel (essai impliquant dix-huit personnes). Le produit a provoqué quelques effets indésirables comme des crampes d'estomac et seul un quart des participants se sont dit satisfaits de son utilisation.