

Purgez vos sanctuaires

jeudi 1er avril 1999.

Immunité : La recherche sur la stimulation immunitaire par l'interleukine-2 et les vaccins thérapeutiques décolle

L'intérêt des thérapies antirétrovirales est de maintenir une charge virale aussi basse que possible car la restauration immunitaire est tributaire de cette baisse. Il y a encore un an, beaucoup de scientifiques émettaient des doutes sur les possibilités de restauration immunitaire sous trithérapie efficace, surtout chez les sujets très immunodéprimés au départ avec moins de 50 CD4 par mm³. Or, le Dr Brigitte Autran nous a appris à la conférence de Chicago, en janvier 1998, que cette restauration immunitaire est bien réelle. Elle reste malgré tout incomplète et la recherche s'oriente désormais vers la thérapie immunitaire qui agirait en complément de l'activité des antirétroviraux.

Restauration Immunitaire

Le Dr Brigitte Autran met en évidence une réelle restauration immunitaire dans sa cohorte de 317 patients sous trithérapie depuis deux ans à la Pitié Salpêtrière. Ils avaient tous moins de 50 CD4 par mm³ au départ et ont en gagné 150 en médiane. Au bout de deux ans, l'augmentation continue toujours et la restauration est proportionnelle à la baisse de la charge virale depuis le démarrage du traitement. On constate également une récupération qualitative des CD4 naïfs et mémoires qui retrouvent leurs fonctions. Mais, la restitution de la réponse spécifique au VIH des CD4 est quasiment absente d'après la Dr Autran. D'autres travaux, notamment sur des sujets traités pendant la phase de primo-infection, permettent de penser que la rapidité de cette récupération (quantitative et qualitative) est aussi tributaire du niveau des cellules CD4 de départ. Une autre bonne nouvelle est que la réponse spécifique au VIH des CD4 semble préservée si l'on traite très précocement, au stade de la primo-infection. A l'heure actuelle ces travaux ne permettent pas encore d'utiliser leurs résultats de manière décisive pour choisir le meilleur moment pour le démarrage d'un traitement antirétroviral.

La perfusion de lymphocytes T-CD8 modifiés en laboratoire pour qu'ils agissent contre certaines protéines du VIH se traduit par une réduction importante de la charge virale plasmatique. Ces données confirment le concept qui veut que les réponses immunitaires anti-VIH peuvent être manipulées dans un intérêt thérapeutique. Mais aujourd'hui, on ne connaît pas encore la signification clinique de ces données expérimentales.

Le devenir des prophylaxies.

Si consensus il y a pour dire que la règle qui consistait à démarrer une prophylaxie au moment où le nombre des CD4 est le plus bas est caduque, les opinions divergent pour dire quel est le seuil, et surtout, le délai de cette restauration nécessaires pour permettre l'interruption des prophylaxies. En conclusion, il n'existe pas encore de consensus concernant l'arrêt des prophylaxies primaires ou secondaires des infections opportunistes. Plusieurs études sont en cours pour trouver une réponse à ces questions. En pratique, on considère aujourd'hui qu'il faut passer au-dessus du seuil des 200 CD4/mm³ et les maintenir pendant au moins 3 à 6 mois avant d'interrompre la prophylaxie, mais, il n'existe pas encore de recommandations absolues sur ce sujet. Si consensus il y a pour dire que la règle qui consistait à démarrer une prophylaxie au moment où le nombre des CD4 est le plus bas est caduque, les opinions divergent pour dire quel est le seuil, et surtout, le délai de cette restauration nécessaires pour permettre l'interruption des prophylaxies. En conclusion, il n'existe pas encore de consensus concernant l'arrêt des prophylaxies primaires ou secondaires des infections opportunistes. Plusieurs études sont en cours pour trouver une réponse à ces questions. En pratique, on considère aujourd'hui qu'il faut passer au-dessus du seuil des 200 CD4/mm³ et les maintenir pendant au moins 3 à 6 mois avant d'interrompre la prophylaxie, mais, il n'existe pas encore de recommandations absolues sur ce sujet.

Les thérapies immunomodulatrices. Les travaux menés depuis des années dans ce domaine n'ont pas donné de résultats convaincants parce qu'on ne disposait pas de moyens pour

endiguer la réplication virale. Or aujourd'hui, à l'ère de la multithérapie antivirale la donne a changé.

Au congrès de Glasgow en novembre 1998, le Pr. David Cooper a fait un rappel des désordres immunitaires qui interviennent au cours de l'infection à VIH. Le VIH, en plus de détruire (indirectement) le système immunitaire, provoque aussi des dérèglements chez ce dernier pour les besoins de sa réplication. De plus, le système immunitaire perd très rapidement, tout de suite après la primo-infection, la réponse spécifique des CD4 contre le VIH, ce qui ne fait que faciliter le travail de sape du virus.

Différentes thérapies de l'immunité ont été et sont en cours d'essais pour contrecarrer tous ces désordres. Aujourd'hui on pense même aller plus loin avec les thérapies immunomodulatrices, en les utilisant pour éventuellement arriver à purger les sanctuaires viraux de leur VIH.

Les sanctuaires viraux

On le sait depuis déjà un certain temps, et plusieurs travaux l'ont démontré, il subsiste une réplication virale dans des organes et des cellules appelés sanctuaires. Les antirétroviraux ont une mauvaise diffusion dans ces fameux sanctuaires où le virus subsiste, comme dans le système nerveux central, les organes génitaux et peut-être, même le plasma chez certains patients. Des indications récentes suggèrent que les cellules infectées latentes, a durée de vie longue, ont une demi-vie de 16 mois. En se basant sur ces données, le docteur Vella a noté qu'on estime aujourd'hui à 23 années de thérapie antirétrovirale efficace le temps nécessaire à l'élimination de ces cellules et donc à l'éradication du VIH-1. Un exploit que les traitements actuels ne peuvent atteindre ! Quoi qu'il en soit, le réservoir des cellules à durée de vie longue est très petit et peut faire l'objet de manipulations. Un autre facteur encourageant, d'après Vella, est que le virus persistant dans ce réservoir semble être du type sauvage, sans mutation de résistance. Aujourd'hui, il reste beaucoup de questions sans réponse au sujet de ces cellules CD4 infectées latentes.

L'Interleukine-2 (Proleukin R)

La thérapie immunomodulatrice de référence aujourd'hui est une cytokine qui est véritablement l'hormone de croissance des lymphocytes TCD4 : l'interleukine-2 ou IL-2. Chez les sujets infectés par le VIH, on constate une diminution de la synthèse naturelle d'IL-2 et un déficit de l'activité de ses récepteurs à la surface des CD4. Des essais in vitro avaient montré que l'IL-2 augmente le nombre de lymphocytes CD4 et CD8, l'action cytolytique (destructrice) des monocytes (cellules précurseurs des macrophages), stimule la synthèse d'interféron gamma et augmente la production des immunoglobulines (les anticorps) par les lymphocytes B. L'IL2 permet aussi la récupération de l'activité des cellules "Natural Killer" (NK, dont la fonction est d'éliminer les cellules infectées). Les essais français ont permis de définir la voie d'administration. Actuellement on utilise la voie sous cutanée qui atténue les effets secondaires tout en conservant une efficacité optimale. Il existe 3 essais en cours en France pour définir les effets de l'IL2 et les doses d'injections ainsi que la périodicité des cures : essai du Pr. Levy à Créteil, essai du Pr. Katlama à la Pitié et l'essai du Pr. Galanaud à Clamart.

Le Vaccin Thérapeutique

A partir de l'étude des cas de séropositifs ne progressant pas vers la maladie à long terme, on a constaté que, pour des raisons non encore élucidées, ces individus conservent leur réponse immunitaire spécifique contre le VIH. Cette piste a donné naissance à une autre thérapie immunomodulatrice : le vaccin thérapeutique Remune*, mis au point il y a une dizaine d'années déjà par le Salk Institute (Californie). Il s'agit d'une souche de VIH1 dépourvue de son enveloppe et recouverte d'une couche glycoprotéique immunostimulante. Certains travaux de recherche avec ce vaccin laissent entendre que des sujets séropositifs peuvent récupérer la réponse CD4 spécifique au VIH grâce à Remune*. Un essai avec 40 participants actuellement en cours au Chelsea & Westminster Hospital à Londres, propose d'étudier la réponse immunitaire chez des séropositifs sous multi-thérapie antirétrovirale efficace en rajoutant soit Remune®, soit IL2, soit les deux thérapies immunomodulatrices. Mais la route vers des réponses définitives concernant ces thérapies complémentaires aux antirétroviraux, risque d'être longue. Car pour prouver un bénéfice clinique réel et durable de cette approche, il faut organiser des essais avec des effectifs importants (plusieurs milliers) et sur une longue période (supérieure à 5 ans). Il n'empêche que l'intérêt de ces thérapies est bien réel. Ainsi les laboratoires Agouron, fabricant du nelfinavir (Viracept®),

ont racheté en 1998 les droits d'exploitation de Remune® au Salk Institute. Aux Etats-Unis il existe un programme d'accès compassionnel élargi à ce vaccin thérapeutique. On peut regretter qu'aujourd'hui il n'existe pas d'essai incluant le Remune® en France.