

Il se peut que la présence d'une infection chronique mais faible soit importante pour aider le système immunitaire à reconnaître et à maîtriser le VHC de façon continue.

La découverte d'une faible infection chronique au VHC devrait inciter les chercheurs à la prudence lorsqu'il s'agit d'interpréter les résultats obtenus grâce aux traitements antiviraux en général, et le traitement anti-VHC en particulier.

RÉFÉRENCES :

1. Feld JJ and Liang TJ. HCV persistence: cure is still a four letter word. *Hepatology* 2005;41(1):23-25.
2. Radkowski M, Gallegos-Orozco JF, Jablonska J, et al. Persistence of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41(1):106-114.

D. L'hépatite C — la réponse au traitement après 12 semaines est la clé du succès

Dans le cadre d'une étude appelée Apricot, des chercheurs ont testé l'interféron-alpha-2a pegylé (Pegasys) en association avec l'antiviral ribavirine chez des PVVIH co-infectées par le VHC. À la fin de l'étude, la charge virale en VHC se situait à moins de 100 copies dans les proportions suivantes :

- dans l'ensemble – 40 %;
- VHC génotype 1 – 29 %;
- VHC génotype 2 ou 3 – 62 %.

Il n'est pas facile de suivre une bithérapie contre le VHC parce que l'interféron doit être injecté une fois par semaine et peut causer des effets secondaires angoissants comme la dépression et l'anxiété. En surveillant les patients dès les premiers jours d'un traitement anti-VHC, les chercheurs espèrent prévoir à quel moment on peut décider s'il faut poursuivre ou arrêter le traitement. Il s'agit d'une décision importante parce qu'elle pourrait éviter une exposition inutile aux médicaments en plus de permettre des économies. Si les patients poursuivent le traitement en sachant que cela va augmenter le succès thérapeutique, il se peut que cela se traduise en un meilleur taux d'observance et une meilleure tolérance aux effets secondaires.

Détails de l'étude et résultats

En analysant les données de l'étude Apricot, les chercheurs ont examiné les changements dans les taux de VHC dans le sang à la 4^e, à la 12^e et à la 72^e semaine, c'est-à-dire à la fin de l'étude.

Les participants dont la charge virale en VHC avait diminué de 2 logs à la 12^e semaine, ou dont celle-ci se situait à moins de 100 copies, étaient très susceptibles de connaître une suppression soutenue du VHC après l'arrêt du traitement.

Il est donc important de surveiller les changements dans la charge virale en VHC à la 12^e semaine de traitement afin de décider s'il faut poursuivre le traitement par interféron pegylé et ribavirine.

RÉFÉRENCE :

Rodriguez-Torres M, et al. Predictability of sustained virologic response in HIV/HCV co-infected patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD) + ribavirin in the APRICOT trial. *In: Program and abstracts of the 44th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; October 30 – November 2, 2004; Washington, D.C. Abstract H-1751.

III VACCINS

A. Les vaccins à titre de traitement

En plus d'essayer de créer des vaccins pour prévenir la propagation du VIH, les chercheurs sont en train de mettre au point des vaccins pour aider le système immunitaire des PVVIH à mieux composer avec l'infection au VIH. On appelle ce genre de vaccin un vaccin thérapeutique. L'action de ce genre de vaccin consiste à renforcer la réponse immunitaire contre les cellules infectées par le VIH; il se peut aussi qu'il agisse d'autres manières qui restent à élucider. Dans le présent numéro de *TraitementSida*, nous présentons un rapport sur deux candidats au rôle de vaccin thérapeutique anti-VIH, chacun desquels repose sur une approche différente pour combattre le VIH et les dommages au système immunitaire :

- Conçu en France et au Brésil, le premier vaccin vise à amplifier la réponse immunitaire au VIH et, possiblement, à accroître la capacité des cellules CD8+ à maîtriser le virus;
- Conçu et mis à l'épreuve en Israël, le deuxième vaccin adopte une approche thérapeutique immunologique qui consiste à supprimer les réponses immunitaires au VIH nuisibles.

Les résultats des deux approches sont préliminaires, et un suivi de plus longue durée ainsi qu'une amélioration des vaccins pourraient être nécessaires parce qu'aucun des vaccins n'est efficace à 100 % et les chercheurs ne peuvent expliquer les échecs constatés chez certains participants.

Un autre vaccin digne de mention est celui conçu pour offrir une protection contre un virus transmis sexuellement différent, soit le VPH (virus du papillome humain). Chez les PVVIH, les complications de l'infection au VPH—cancer du col ou de l'anus—sont plus courants, et tous les espoirs sont permis pour ce qui est de la mise au point d'un vaccin anti-VPH. Nous parlons de celui-ci plus tard dans ce numéro de *TraitementSida*.

B. Nouvelles en provenance du Brésil et de la France : un vaccin anti-VIH pourrait réduire la charge virale

Peu de temps après l'infection par le VIH, le système immunitaire produit des anticorps et, plus tard, des cellules CD8+ qui aident à maîtriser le virus sans pour autant l'éliminer. Au fil des ans, la capacité du système immunitaire de maîtriser le VIH s'affaiblit et le sida finit par se déclarer. Selon certains chercheurs, si l'on renforce le système immunitaire, il se peut qu'on puisse arrêter son déclin. Ce genre d'assistance pourrait consister, entre autres, à perfuser de grandes quantités de cellules antivirales en association avec des messagers chimiques appelés interférons ou interleukines. Grâce à un tel traitement, les PVVIH pourraient reporter plus longtemps l'amorce d'une multithérapie antirétrovirale.

Sur le plan des traitements immunologiques, une possibilité consiste à perfuser de grandes quantités (des millions) d'un type de cellule immunitaire appelé cellule dendritique (CD). L'action de ces cellules consiste à attraper le VIH, à alerter le reste du système immunitaire de la présence du virus et à amplifier la réponse antivirale subséquente des cellules CD8+, entre autres.

Des chercheurs à Paris ont mené des expériences sur des singes infectés par le virus de l'immunodéficience simienne (VIS), lequel provoque le sida chez ces animaux. Les chercheurs ont administré une formulation expérimentale du vaccin aux singes. Celui-ci consistait en une perfusion de millions de cellules dendritiques enrobées de VIS que l'on avait rendus inoffensifs. Les cellules dendritiques ont présenté le VIH dont on les avait enrobées au système immunitaire des singes. Celui-ci a ensuite lancé une forte réponse immunitaire contre le VIS. Ce traitement a réduit spectaculairement la quantité de VIS dans le sang des singes. Au fur et à mesure que le taux de VIS diminuait, le nombre de cellules CD4+ augmentait et ce, pendant les huit mois qu'a duré l'étude. Encouragés par ces expériences prometteuses, des chercheurs ont mené une étude chez 18 personnes séropositives au Brésil qui n'avaient jamais reçu de traitement antirétroviral. Un

an après avoir reçu trois vaccinations sur une période de six semaines, huit participants sur 18 présentaient les preuves d'une plus forte réponse immunitaire au VIH. La charge virale a chuté de 90 % chez ces huit participants.

Détails de l'étude

Des chercheurs de la ville brésilienne de Recife ont recruté 18 personnes séropositives (16 femmes, 2 hommes) ayant le profil moyen suivant :

- âge – 27 ans;
- période écoulée depuis le diagnostic de séropositivité – 2,5 ans;
- compte des CD4+ – 600 cellules;
- charge virale – 48 000 copies.

D'habitude, les vaccinations consistent en une seule injection. Cependant, dans le cadre de cette étude, chaque vaccination comportait quatre injections simultanées. Au début de l'étude, les participants ont reçu trois vaccinations à plusieurs semaines d'intervalle. Le vaccin a été injecté près des ganglions lymphatiques des bras et des cuisses. Tous les participants furent suivis pendant un an après les vaccinations. Ils n'ont reçu de traitement antirétroviral ni avant ni après les vaccinations.

Résultats—changements dans la charge virale

En moyenne, la charge virale a diminué considérablement; elle est passée de 48 000 copies à environ 10 000 après les vaccinations et s'est maintenue ainsi pendant près d'un an. Il s'agit d'un changement significatif du point de vue statistique. Cependant, un examen plus minutieux des données a révélé que ces changements dans la charge virale moyenne étaient le résultat des réductions constatées chez seulement huit des 18 participants. Les réponses immunologiques et virologiques des 10 autres participants ont été qualifiées de « faibles » par l'équipe de recherche.

Résultats—compte des CD4+

Pendant les six mois précédant les vaccinations, les participants ont été suivis dans le but de déceler tout changement dans leur état de santé. On a également effectué des analyses de sang. Les chercheurs ont trouvé que les participants perdaient 17 cellules CD4+ en moyenne chaque mois pendant les six mois précédant les vaccinations.

À la suite des vaccinations, le nombre de cellules CD4+ a augmenté constamment, et un sommet de 100 cellules supplémentaires a été atteint après trois mois. Cependant, après trois mois, le nombre de

cellules CD4+ s'est mis à diminuer et a atteint le niveau d'avant l'étude un an après les vaccinations. Aucun changement significatif n'a été constaté dans le nombre de cellules CD8+ ou d'autres cellules. Le vaccin n'a pas donné lieu à une augmentation considérable des anticorps anti-VIH.

Résultats—effets secondaires

À l'exception d'une faible augmentation temporaire du volume des ganglions lymphatiques, l'exposition au vaccin n'a provoqué aucun effet secondaire. Personne n'a présenté d'infection liée au sida ou de complication plus légère de l'infection au VIH, telle qu'une fièvre ou une perte de poids involontaire.

Évaluation de la réponse immunitaire

Certains tests de laboratoire ont laissé penser que le nombre de cellules CD8+ aptes à s'attaquer aux cellules infectées par le VIH a augmenté considérablement à la suite des vaccinations. Toutefois, d'autres tests n'ont pas donné le même résultat.

Il est difficile d'évaluer l'efficacité du vaccin parce que cette étude n'était pas un essai randomisé contrôlé et elle s'est déroulée sur un peu plus d'un an chez des participants asymptomatiques. Dans l'ensemble, ce vaccin fabriqué à partir de cellules dendritiques exposées à un VIH désactivé semble être prometteur en ce qu'il contribue à une suppression modeste de la charge virale chez certaines PVVIH. D'autres recherches sont nécessaires pour comprendre pourquoi seulement 50 % des patients ayant reçu le vaccin ont eu des réponses favorables sur le plan de la charge virale et des cellules CD4+.

Il se peut que l'équipe de recherche doive faire une analyse plus poussée de leurs données en plus de modifier leur vaccin. Des chercheurs aux États-Unis sont en train d'évaluer divers vaccins dendritiques chez la souris afin de déterminer si ces derniers peuvent prévenir l'infection par le VIH.

RÉFÉRENCES :

1. Lu W, Wu X, Lu Y, et al. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. *Nature Medicine* 2003;9(1):27-32.
2. Lu W, Arraes LC, Ferreira WT and Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection. *Nature Medicine* 2004;10(12):1359-1365.
3. Finke JS, Shodell M, Shah K, et al. Dendritic cell numbers in the blood of HIV-1 infected patients before and after changes in antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Immunology* 2004;24(6):647-652.

4. Yanneli JR and Wroblewski JM. On the road to a tumor cell vaccine: 20 years of cellular immunotherapy. *Vaccine* 2004;23(1):97-113.

C. Nouvelles en provenance d'Israël : un vaccin à base de cellules T

L'infection au VIH est associée à l'apparition graduelle du sida. Cependant, il n'est pas clair de quelle façon le VIH endommage le système immunitaire de sorte à déclencher le sida. Il est cependant clair que le nombre de deux types de cellules T cruciales, soit les CD4+ et les CD8+, change au fur et à mesure de l'évolution de l'infection au VIH, notamment lorsque le sida fait son apparition. De façon générale, le nombre de cellules CD4+ diminue et le nombre de cellules CD8+ augmente à mesure que l'infection progresse; lorsque le stade sida est atteint, le nombre de CD8+ se met à diminuer également. Pendant deux décennies, les chercheurs mettaient l'accent sur ces cellules dans leurs travaux, notamment les CD4+, afin d'étudier leurs interactions avec d'autres parties du système immunitaire et le VIH.

En raison de ces études, certains chercheurs estimaient autrefois que l'infection des cellules CD4+ individuelles par le VIH était responsable des grosses pertes de cellules subies par les PVVIH. Cependant, des études plus récentes laissent penser que le VIH n'infecte qu'un faible nombre de cellules CD4+ et que beaucoup des cellules qui meurent chez les PVVIH ne sont même pas infectées par le virus. Les chercheurs mènent donc des expériences dans l'espoir de déterminer les causes sous-jacentes de la perte de cellules CD4+ chez les personnes vivant avec le VIH/sida.

Pour expliquer ce problème, les chercheurs avancent, entre autres, que le VIH incite le système immunitaire à s'attaquer à lui-même par le biais d'un mécanisme appelé auto-immunité. Dans le cas des PVVIH, il se peut que le VIH fasse appel aux cellules CD8+ pour pousser le système immunitaire à s'en prendre à lui-même et, ce faisant, à détruire les cellules CD4+.

Compte tenu de cette théorie, des chercheurs d'Israël ont avancé qu'un traitement fondé sur un vaccin à base de cellules T pourrait ralentir le déclin des cellules CD4+ chez les PVVIH. Les chercheurs ne peuvent expliquer intégralement de quelle façon ce changement se produirait, mais ils estiment que leur vaccin est susceptible d'aider le système immunitaire à mieux contrôler ses attaques contre les cellules CD4+.

Les résultats d'études récentes menées chez des personnes séronégatives atteintes d'une autre maladie

autoimmune, soit la sclérose en plaques, laissent entendre que les vaccins à base de cellules T pourraient être efficaces.

Les chercheurs israéliens ont rendu compte des résultats obtenus auprès de sept PVVIH ayant participé à un essai clinique sur un vaccin à base de cellules T. Chez cinq participants, le nombre de cellules CD4+ a augmenté de quelques centaines à la suite de plusieurs vaccinations. Il faut se rappeler que cette étude a porté sur un faible nombre de participants et ses résultats ne sont que préliminaires.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté sept PVVIH (quatre femmes, trois hommes) dont le profil moyen au début de l'étude était le suivant :

- compte des CD4+ – 327 cellules;
- charge virale – 2 000 copies.

Tous les participants suivaient une multithérapie antirétrovirale et vivaient avec le VIH depuis au moins dix ans. Ils ont reçu du vaccin à raison d'une injection sous-cutanée de 1 ml, trois ou quatre fois tous les deux à six mois, pendant jusqu'à deux ans.

Résultats

Cinq participants sur sept ont vu leur compte de CD4+ augmenter graduellement sur une période de deux ans. Ils ont connu des gains d'environ 200 cellules. La charge virale n'a pas changé significativement au cours de l'étude. Le suivi des deux autres participants ne dure que depuis un an et aucun résultat n'a encore été rendu public.

Les chercheurs ont évalué des échantillons de sang pour repérer des signes d'auto-immunité visant le récepteur CD4 qui se trouve sur la surface des cellules CD4+. Ils ont constaté une diminution de la réponse immunitaire dirigée contre ce récepteur. L'équipe a avancé une théorie selon laquelle l'augmentation des cellules CD4+ constatée chez les cinq participants était liée à une réduction des attaques lancées contre ces cellules par le système immunitaire.

Malheureusement, cette étude n'était pas un essai clinique randomisé contrôlé. De plus, elle a porté sur un faible nombre de participants. Compte tenu de tous ces facteurs, il est difficile de tirer des conclusions quant aux bienfaits éventuels du vaccin. Il n'empêche que les chercheurs israéliens projettent de réaliser une étude de plus grande envergure pour évaluer leur vaccin à base de cellules T chez des patients en multithérapie.

RÉFÉRENCES :

1. Lopalco L, Barassi C, Paolucci C, et al. Predictive value of anti-cell and anti-human immunodeficiency virus (HIV) humoral responses in HIV-1-exposed seronegative cohorts of European and Asian origin. *Journal of General Virology* 2005;86:339-348.
2. Achiron A, Lavie G, Kishner I, et al. T cell vaccination in multiple sclerosis relapsing-remitting nonresponders patients. *Clinical Immunology* 2004;113(2):155-160.
3. Zhang J, Medaer R, Stinissen P, et al. MHC-restricted depletion of human myelin basic protein-reactive T cells by T cell vaccination. *Science* 1993;261:1451-1454.
4. Abulafia-Lapid R, Bentwich Z, Keren-Zur Y, et al. T-cell vaccination against anti-CD4 autoimmunity in HIV-1 infected patients. *Journal of Clinical Virology* 2004;31 Suppl 1:s48-s54.

D. Les vaccins contre le VPH peuvent-ils agir chez les PVVIH?

Il existe au moins 80 souches du virus du papillome humain (VPH), dont plusieurs se transmettent par voie sexuelle, causant éventuellement les complications suivantes :

- verrues génitales;
- cancer du col utérin, de l'anus et du pénis.

Les sous-types du VPH auxquels on associe un « faible risque » sont habituellement responsables de l'apparition de verrues génitales. Les sous-types qui comportent un « risque élevé » sont souvent associés au cancer anogénital. Bien que les sous-types 16 et 18 soient les plus répandus des sous-types à « risque élevé », les autres membres du groupe comprennent les VPH 31, 33, 45, 51, 52 et 56.

Beaucoup de recherches ont mis l'accent sur la mise au point d'un vaccin pour prévenir l'infection par le sous-type 16 parce que celui-ci serait responsable de 50 % des cancers du col utérin. Le deuxième sous-type en importance à cet égard est le VPH 18.

Récemment, une équipe de recherche internationale a mené une étude contrôlée contre placebo sur un vaccin conçu pour prévenir l'infection au VPH. Ce vaccin a été conçu pour stimuler la protection immunitaire contre les VPH 16 et 18 chez des jeunes femmes séronégatives en bonne santé qui avaient peu de partenaires sexuels. Aucune des femmes n'avait été exposée auparavant à des sous-types du VPH dits « à risque élevé ». Les participantes ont reçu trois doses d'un vaccin ou d'un placebo sur une période de six mois et furent suivies pendant un peu plus de deux ans.