



Journal du sida (Le), n° 175, avril 2005

12e conférence sur les rétrovirus et les maladies opportunistes : gros plan sur la CROI

La 12e Conférence sur les rétrovirus et les maladies opportunistes (CROI), qui se tenait à Boston du 22 au 25 février, a laissé les quelque 4 000 participants plutôt enthousiastes. Retrouvant son souffle, la cuvée 2005 a abordé tous les sujets en faisant une part belle aux traitements et aux soins dans les pays en développement mais aussi aux classiques : pathogénèse, nouveaux traitements, nouvelles cibles virales, complications, transmission et vaccins.

Considérée par certains comme la rencontre de premier plan dans la recherche sur l'infection à VIH, cette conférence américaine comportait un programme plus étendu que les années précédentes. Dans les couloirs, la tendance de cette année était à l'optimisme, chacun évoquant des sessions intéressantes qu'il ne fallait pas manquer là où les années précédentes on entendait plutôt l'expression d'une certaine lassitude. Certains thèmes se sont faits plus présents tandis que d'autres disparaissaient. Ainsi, les traitements et les méthodes d'investigations cliniques dans les pays en développement sont des sujets de plus en plus présents. En revanche, il n'est plus question des interruptions de traitement. Faut-il comprendre que le sujet est clos, que ces stratégies ont donné tout ce qu'elles pouvaient, et réduire l'exposition des malades aux traitements non sans risques ? Les hépatites, un peu en attente de résultats, ont aussi cédé du terrain aux sessions qui abordaient les nouvelles cibles thérapeutiques et les nouveaux traitements du VIH. Mais le tableau de cette 12 e CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections), ne serait pas complet si l'on omettait d'évoquer deux sessions d'actualité animées par les célébrités du milieu sida d'Outre-Atlantique. La première est due à Antony Fauci, le directeur du NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases). Ayant troqué sa blouse de clinicien pour sa veste de politique, il s'est lancé dans l'exercice périlleux consistant à expliquer qu'étant donné que le président Bush a décidé de mettre l'accent sur la recherche vaccinale et qu'il n'est pas question de toucher à la recherche fondamentale, les 2,9 milliards de dollars du budget de la recherche publique américaine sur le sida pour 2006 n'accusent qu'une maigre augmentation de 3 % et les cliniciens vont devoir se serrer la ceinture. Il s'adressait évidemment en priorité aux quelque 60 % d'Américains présents.

L'autre vedette était David Ho, le sémiologue directeur du non moins célèbre « Aaron Diamond Aids Research Center » de New York, qui jadis avait prédit la possible éradication du VIH. Il nous a gratifiés cette année, actualité oblige, d'une session spéciale sur le récent « cas de New York » (*cf. p. 6*).

Pays du Sud

Le plus remarquable dans les présentations des nombreux chercheurs venus exposer leurs travaux menés dans les pays en développement, c'est une évolution du discours. Les idées toutes faites et les grandes théories font place à la confrontation avec le terrain. Dans le symposium d'ouverture, Wafaa el-Sadr (Université de Columbia) a décrit les programmes en cours ainsi que les approches nouvelles pour faire face à l'épidémie dans les pays du tiers-monde, en insistant sur l'intérêt de multiplier les actions proches du terrain plutôt que déployer de vastes programmes rigides.

Jonathan Mermin (Global Aids Program, Ouganda) s'est principalement intéressé à montrer que la prise en charge médicale doit respecter les structures sociales locales. Il a décrit ses travaux basés sur les liens familiaux mais aussi sur le développement de structures élémentaires d'hygiène et de prophylaxie. C'est ainsi qu'il a obtenu une baisse de la mortalité et une diffusion des messages de prévention qui s'appuie sur le lien familial. Desmond J. Martin (Afrique du Sud) propose les résultats d'études montrant la bonne prédictibilité d'une charge virale à six mois de l'initiation d'un traitement. Lorsque l'accès aux outils de diagnostic est rare, il est important de savoir les utiliser avec la plus grande efficacité. Mais avec l'intervention de Julian Fleet de l'Onusida (Programme des Nations unies sur le VIH/sida), l'ambiance est soudain devenue plus militante. Abordant clairement la question des brevets qui limitent le développement des génériques, il précise que les accords

bilatéraux viennent encore renforcer les règles de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) déjà très contraignantes. Eric Goemaere (Médecins sans frontières) a conclu cette session en rappelant que la question de l'argent ne devrait plus être un problème aujourd'hui. La récente catastrophe provoquée par le tsunami en Asie a montré que les pays occidentaux peuvent mobiliser les moyens nécessaires pour peu que la volonté d'agir existe. S'adressant directement aux scientifiques, il les a exhortés à mener les recherches nécessaires pour apporter des réponses utiles aux pays du Sud.

Du fondamental à la clinique

Plusieurs sessions auront montré que du fondamental à l'application clinique, de nombreuses pistes font l'objet de travaux mais aussi que face à la complexité du virus, les chercheurs développent des réponses de plus en plus sophistiquées. L'analyse cristallographique (1) de la principale protéine d'enveloppe du virus a été présentée par plusieurs orateurs. Au-delà de la prouesse technique, ce modèle permet de concevoir de nouvelles molécules capables de bloquer le processus de liaison de cette protéine avec les cellules CD4.

Sur un autre registre, il a beaucoup été question de la protéine virale VIF qui est capable de contrecarrer les mécanismes antiviraux naturels des cellules infectées. En effet, depuis l'identification des fonctions de cette protéine présentée il y a deux ans, les chercheurs n'avaient cessé de chercher le moyen de l'empêcher de nuire. Ces travaux sont maintenant au point d'aboutir à des molécules anti-VIF.

Parmi les thérapeutiques nouvelles, les résultats de l'étude d'un inhibiteur de maturation démontrent l'intérêt de cette piste. L'inhibiteur d'intégrase, fort attendu, provoque une forte réduction de charge virale. Ce sont deux molécules qu'il faudra suivre avec attention.

En clinique, les anti-CCR5, actuellement en phase II, ont fait l'objet de nombreuses communications (*cf. Jds n° 174*). Des chercheurs ont travaillé sur les virus identifiés par les tests comme capables d'utiliser aussi bien les co-récepteurs CCR5 que CXCR4 pour pénétrer dans les cellules. Ils ont constaté que, dans la pratique, ces virus utilisaient préférentiellement le récepteur CXCR4. L'efficacité escomptée des futurs anti-CCR5 sur ces virus pourrait donc être sévèrement compromise. Par ailleurs, le virus est capable de développer des résistances aux anti-CCR5. De recherches *in vitro* il ressort que les produits actuellement étudiés ne présentent pas tous le même profil. Il suffirait de quelques mutations au virus pour échapper au composant de Shering, tandis que la molécule de Pfizer verrait son efficacité diminuée d'un quart. Ces travaux de laboratoire ne reflètent pas forcément les comportements dans la réalité clinique mais ils doivent au moins inciter à la prudence. Enfin, plus classique, le TMC114, la nouvelle antiprotéase de Tibotec, dans un essai de détermination de la dose optimale, a montré une efficacité vraiment intéressante chez des malades aux options thérapeutiques réduites.

Complications

Diverses sessions de la CROI ont abordé l'aggravation des risques cardio-vasculaires et les complications neurologiques. Une plénière était consacrée aux lipodystrophies. Peter Reiss de l'Université d'Amsterdam a rappelé que cette complication était essentiellement due à l'usage à long terme des traitements. Il a énuméré les principaux mécanismes en jeu à la lumière des plus récentes découvertes. Abordant les solutions pour lutter contre ces effets, il a affirmé que le remplacement d'antiviraux en cause était une solution lente. Enfin, l'orateur a conclu sur l'extension de ces problèmes d'effets indésirables aux pays en développement où les traitements font une lente apparition. Les données de la cohorte ART-LINK provenant de nombreux centres de pays en développement montrent que tous les traitements utilisés comportent des analogues de la thymidine (la stavudine une fois sur deux), principaux responsables de lipodystrophies. Hélas, les comparaisons de prix sont éloquentes : tous les traitements utilisés comportant la zidovudine ou la stavudine se situent entre 157 et 300 dollars par an alors que des traitements où ces molécules sont remplacées par Ténofovir et FTC reviennent à 420 à 708 dollars par an. Ainsi, les traitements dont on ne veut plus au Nord seraient-ils bons à recycler au Sud ?

Hugues Fischer

Plusieurs sessions peuvent être suivies en anglais : www.retroconference.org/2005/Pages/webcasts.html

(1) Il s'agit d'une technique d'analyse des protéines qui permet d'en connaître la forme et la structure en trois dimensions et ainsi d'en comprendre le fonctionnement.