

IAS 2019 à México, le forum « HIV HBV Cure »

Le 2e HIV-HBV Cure Forum

Jusqu'à récemment, personne n'osait discuter d'un remède (« Cure » en anglais) contre le VIH. Les experts s'étaient généralement mis d'accord que ce qui peut être fait de mieux avec l'administration d'ARV serait le contrôle durable de l'infection. Et, à cet égard, nous avons connu énormément de succès depuis le début de l'épidémie. Les ARV de dernière génération sont désormais administrés sous la forme d'un seul comprimé par jour avec une toxicité minimale. Malgré les progrès et avancées de la recherche pharmaceutique, les ARV ne sont pas totalement inoffensifs en termes d'effets toxiques à court et à long terme. Rappelons toutefois que c'est sur le long terme que cette toxicité peut aussi se révéler. La dernière génération d'ARV offre, une quasi-normalité en termes d'espérance de vie sauf sur la qualité de vie des personnes concernées (précarité, stigmatisations toujours présentes et parcours de soins complexes), et une transmission virale réduite à zéro. Mais la thérapie par ARV a clairement ses limites. Il s'agit d'une prise quotidienne pendant toute la vie dont le coût est d'autant plus difficile à supporter que les pays les plus touchés sont ceux ayant de plus faibles ressources. Comme nous le rappellent Sharon Lewin et Steven Deeks qui coprésident ce forum à México, toutes ces limitations ont incité la communauté de chercheurs, cliniciens et personnes vivant avec le VIH (PVVIH) à revenir sur l'idée qu'il nous faut effectivement, au mieux guérir de cette infection chronique ou à défaut atteindre la rémission fonctionnelle (« functional cure ») où la quantité de virus dans l'organisme serait suffisamment faible d'une part pour se passer des ARV et d'autre part pour ne plus transmettre de virus.

En ce qui concerne l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), celle-ci est très répandue dans le monde. La mortalité due à l'infection chronique par le VHB est en réalité légèrement plus élevée que celle due à l'infection chronique par le VIH. Les infections par le VHB et le VIH partagent toutes les deux le même problème fondamental. Il existe dans les deux cas une thérapie à base d'ARV qui bloquent le virus qui se multiplie, mais nous ne pouvons guérir personne. Par conséquent, que ce soit avec le VIH ou le VHB, les traitements par ARV durent toute la vie. Ces deux infections sont très stigmatisantes pour les personnes concernées. Les personnes précaires et marginalisées de la société ont un risque accru d'être exposées à ces deux virus. Ainsi, l'épidémiologie de ces deux virus est remarquablement similaire.

D'un point de vue biologique et clinique, en termes de traitement, ce que veulent les professionnels de santé, est aussi similaire et ils font face aux mêmes difficultés. Premièrement l'existence du réservoir viral latent : cet ADN du VIH intégré qui sommeille dans les cellules infectées que nous ne pouvons pas « réveiller » efficacement. Dans le cas du VHB, il y a l'ADNccc viral qui n'est pas intégré dans l'ADN de la cellule infectée, qui agit en quelque sorte de la même manière que le VIH latent. Les deux domaines de recherche sont donc au même stade : éliminer les cellules réservoirs. En ce qui concerne la recherche de nouveaux traitements, un des axes cible le système immunitaire et consiste à renforcer sa capacité à éliminer la cellule infectée. Les études menées sur l'hépatite B

ressemblent à celles qui sont entreprises contre le VIH. Il y a certes quelques différences spécifiques à chaque infection, mais les similitudes sont bien plus remarquables.

C'est ce que nous allons maintenant vous présenter sous format résumé de ces deux jours de forum marqués par un fort enthousiasme de la part des présentateurs et participantEs. Cela pour plusieurs raisons que Sharon Lewin, présente dans son introduction avec des investissements en forte augmentation (plus de 200 millions de dollars US en 2015 à plus de 320 millions en 2018, avec les Etats-Unis et la France en tête de liste des contributions) en parallèle d'un fort engagement du milieu industriel / secteur privé aux côtés de la recherche académique et communautaire.

Biomarqueurs associés à la rémission fonctionnelle : nécessaires pour mieux comprendre la persistance virale.

Cure VIH

Cette session met en lumière des défis majeurs pour la communauté de chercheurs et de cliniciens : (i) Les ARV ne s'attaquent qu'au VIH qui se réplique mais pas au VIH à l'état latent ou « endormi ». (ii) Comment mieux identifier le réservoir viral : l'ensemble de cellules T CD4+ infectées avec du virus latent qui peut se répliquer de nouveau à tout moment pour réinfecter de nouvelles cibles et entretenir le pool de cellules constituant le dit réservoir viral.

Lilian Cohn (San Francisco), nous rappelle que le réservoir de VIH s'établit très vite et très tôt dès les premières heures suivant l'infection. Les cellules réservoirs ont une durée de vie très longue. La moitié des cellules se renouvelle tous les 44 mois et peuvent se multiplier très efficacement, entretenant ainsi l'infection. Il a été modélisé qu'il faudrait plus de 70 ans de thérapie par ARV pour éliminer la moitié du réservoir de VIH dans l'organisme. A l'heure actuelle il n'existe pas de biomarqueurs pertinents permettant d'identifier clairement les cellules réservoirs. Les cellules infectées sont rares dans le sang : une cellule TCD4 infectée par million de cellules totales. C'est pourquoi les chercheurs mettent au point des techniques de plus en plus pointues et sensibles pour caractériser le réservoir de VIH et identifier ces fameux biomarqueurs. Toutefois la majorité des cellules réservoirs se trouvent non plus dans le sang mais dans les organes. On observe qu'en cas d'une interruption de la prise d'ARV le VIH détecté dans le sang provient majoritairement de cellules réservoirs localisées dans les organes. La rareté des cellules infectées et leur localisation dans les organes peu accessibles sont les principaux obstacles actuels de la recherche.

Jori Symons (Melbourne) et ses collègues essaient de comprendre comment et où s'intègre la copie du génome du VIH (ADN proviral) dans le génome de la cellule infectée. Leurs travaux consistent à étudier la façon dont le VIH persiste même en présence d'ARV. Les clones de cellules infectées sont majoritairement des TCD4 très différenciés. Ce qui veut dire que ces cellules sont à l'état adulte, matures, ayant subi de nombreuses stimulations plutôt que dans les cellules T CD4 jeunes et naïves de toute forme d'activation. L'expansion clonale des lymphocytes TCD4 infectés (prolifération de cellules infectées avec le même site d'intégration de l'ADN viral) est un facteur important de la persistance du VIH. Grâce aux progrès réalisés dans l'analyse des sites d'intégration du VIH, cette équipe de chercheurs montre que les protéines de la cellule infectée présentes au voisinage du site d'intégration et l'expression des gènes au moment de l'infection peuvent déterminer le site d'intégration du VIH. Un nombre croissant de protéines cellulaires peuvent influencer sur le site où va s'intégrer le VIH et pour favoriser la latence. Ces nouvelles connaissances permettraient l'identification de biomarqueurs impliqués dans l'intégration de l'ADN proviral. De nouvelles approches utilisant ces biomarqueurs seraient susceptibles d'aider à l'élimination des cellules infectées de manière latente.

Cure VHB

En ce qui concerne le VHB, John Tavis (Université de Saint Louis) nous informe dans une présentation riche mais claire, des similitudes et des quelques différences concernant les enjeux liés à cette infection par rapport à l'infection par le VIH.

Les différences entre les infections par le VHB et le VIH :

- Le VHB ne se réplique que dans les cellules du foie, tandis que le VIH se réplique dans les cellules T CD4, les cellules dendritiques et les macrophages, cellules du système immunitaire présentes dans tout l'organisme.
- Les primo-infections par le VHB sont souvent éliminées, mais l'élimination des infections par le VIH est très rare (seulement observée chez les personnes exposées mais non infectées).
- Le VIH peut présenter une phase latente, mais pas le VHB.
- Il existe un excellent vaccin contre le VHB, mais aucun contre le VIH.

En l'absence de vaccination anti-VHB, plus de 90% des personnes infectées en bas âge passeront d'une hépatite B aiguë à une infection chronique à vie. En revanche, plus de 90% des personnes infectées à l'âge adulte résoudront l'infection en raison de la réponse immunitaire robuste. Chez ces personnes pour lesquelles l'infection devient chronique, l'enjeu majeur est l'élimination du mini-chromosome viral (ADNccc, une forme circulaire de l'ADN viral du VHB non-intégré et super-enroulé capable de produire des protéines virales conduisant à la formation de nouvelles particules infectieuses). Il est possible de détecter de l'ADN viral intégré dans l'ADN de la cellule hôte, mais les quelques protéines virales qui seront produites à partir de cet ADN intégré ne conduisent pas à la formation de nouveaux virus infectieux.

L'objectif des nouvelles thérapies anti-VHB est la rémission fonctionnelle. Les experts s'accordent pour reconnaître qu'il s'agirait d'un état stable après traitement caractérisé par :

- L'absence d'ADNccc détectable dans les cellules ou d'ADN du VHB dans le sang.
- Le contrôle immunitaire de tout ADNccc résiduel dans l'organisme.
- L'absence de progression vers la maladie.

Toutefois la définition clinique de la guérison fonctionnelle est toujours en discussion parce que les biomarqueurs du VHB disponibles et utilisés actuellement ne sont pas suffisamment fiables. La sérologie actuelle repose sur la mesure des antigènes viraux HBsAg, HBcAg et HBeAg ainsi que des anticorps produits par le système immunitaire contre ces antigènes. La lecture des résultats de cette sérologie permet de diagnostiquer l'infection aiguë de l'infection chronique et de distinguer les personnes infectées de celles qui sont vaccinées. Alors qu'il est possible de détecter l'ADN viral intégré, il n'existe pas à ce jour de moyens pour détecter directement l'ADNccc. C'est là que réside le problème dans la recherche pour la rémission fonctionnelle.

Actuellement la diminution des concentrations dans le sang de l'HBsAg est utilisée comme un indicateur de l'éradication et/ou de l'inactivation de l'ADNccc. Cependant il existe plusieurs facteurs qui limitent son utilisation comme biomarqueur : l'HBsAg peut être fabriqué à partir d'ADN du VHB intégré. Les personnes peuvent éliminer l'ADNccc tout en présentant une sérologie positive pour l'HBsAg. La sensibilité des tests actuels de quantification de l'HBsAg dans le sang n'est donc pas suffisante pour suivre les patients qui seraient en rémission fonctionnelle.

John Tavis nous liste deux autres biomarqueurs potentiels : l'HBcAg et l'ARN viral. Le premier est un assemblage de plusieurs protéines virales dont les quantités mesurées dans le sang semblent être corrélées à l'activité de d'ADNccc. Des études sont en cours pour valider son utilisation comme biomarqueur fiable. Paradoxalement (et contrairement à ce qui est utilisé en routine dans le cas de l'infection par le VIH) l'ARN viral du VHB a été largement

oublié par la communauté comme biomarqueur potentiel. L'ARN du VHB mesuré est celui contenu dans les particules virales sécrétées. Sa mesure dans le sang serait potentiellement un biomarqueur fiable associé à l'ADNccc fonctionnel. En effet, il faut assembler plusieurs protéines virales pour contenir une particule avec l'ARN du VHB, protéines dont la synthèse est parfaitement associée à l'activité fonctionnelle de l'ADNccc. Des études sont en cours pour valider le dosage de l'ARN du VHB comme biomarqueur.

En l'état actuel des connaissances, John Tavis conclut qu'il n'existe pas de biomarqueur qui puisse être utilisé seul, mais qu'une combinaison de biomarqueurs semble être plus réaliste. Malheureusement il est très difficile de mener des études cliniques avec de très larges effectifs de participants pour valider la fiabilité de biomarqueurs potentiels parce que le nombre de personnes en rémission fonctionnelle est très faible. Par ailleurs, il est important de souligner que la mesure de l'ADNccc (directement ou via la mesure de biomarqueurs associés) ne permettra pas de conclure à son élimination complète. L'indétectabilité de l'ADNccc dans un prélèvement hépatique ne permettra jamais de conclure à l'absence d'ADNccc dans la totalité du foie.

Immunothérapies : booster les réponses immunitaires affaiblies

Cure VHB

L'immunothérapie contre le VHB a deux objectifs :

- A court terme d'agir en tandem avec les antiviraux
- A long terme de contenir l'ADNccc résiduel afin d'éviter sa réactivation et renforcer les réponses immunitaires afin de limiter la carcinogénèse à partir d'ADN intégré résiduel.

Dans sa présentation, Mala Maini (UCL Londres) nous présente un résumé de l'ensemble des stratégies envisagées ou en cours d'études dans le cadre de la recherche d'immunothérapies contre le VHB. Ces stratégies viseraient (i) à révéler une immunité intrinsèque qui ne serait pas induite, (ii) à booster et/ou restaurer une immunité défectueuse en raison d'un phénomène d'épuisement, et enfin (iii) remplacer les faibles réponses immunitaires par de nouvelles réponses induites. On les obtient soit par une vaccination thérapeutique, soit par un transfert adoptif de ses propres cellules modifiées par des techniques de thérapie génique. Cette technique consiste à prélever des cellules, de les modifier génétiquement in vitro puis de les réimplanter. Ces stratégies sont également retenues dans le cadre de la recherche pour la cure VIH chez les PVVIH après initiation de la thérapie par ARV. Nous ne pouvons pas vous décrire toutes les techniques et les essais en cours mais nous avons choisi de vous présenter quelques études discutées lors de ce forum dans le cadre des recherches pour obtenir la cure VIH.

Cure VIH

Lors de ce forum ont été présentées des stratégies modifiant génétiquement les cellules du système immunitaire afin de renforcer leur capacité à reconnaître et à éliminer les cellules infectées par la forme virale latente constituant le réservoir. La particularité de ces stratégies est de ne pas utiliser de molécules chimiques pour réveiller les cellules réservoirs contenant le virus latent.

Lucy Dorrell (Université d'Oxford) nous présente une nouvelle classe d'agent biologique bispécifique : ImmTAV. Ce

médicament de haute technologie est déjà utilisé dans la recherche sur le cancer. Il consiste à remodeler les protéines réceptrices des lymphocytes T CD8 prélevés sur les participantEs afin de les rendre plus spécifiques contre les protéines du VIH et plus efficaces dans leur capacité à tuer les cellules infectées. Les ImmTAV sont des protéines à deux têtes. L'une d'elle consiste en un récepteur de cellules T génétiquement modifié, conçu pour détecter les protéines du VIH dans une cellule infectée, même à des concentrations très faibles. L'autre extrémité est un anticorps qui se lie au CD3, présent sur les lymphocytes T CD8 qui vont alors tuer plus efficacement les cellules infectées par le virus. Cette stratégie utilisant les cellules modifiées par ImmTAV est une évolution d'une autre technique utilisant les cellules CAR T (chimeric antigen receptors), un type de cellule contenant des récepteurs génétiquement modifiés qui ont été utilisés pour détecter et tuer les cellules cancéreuses. Dans le contexte du VIH, ces cellules CAR T ne peuvent détecter que 10% des protéines virales présentes sur les cellules infectées, principalement des protéines de l'enveloppe du VIH. Or les cellules réservoirs présentent rarement ces protéines de l'enveloppe virale. Contrairement aux CAR T, les cellules CD8 modifiées par l'ImmTAV peuvent reconnaître les protéines virales enfouies au plus profond de la cellule, telle que la protéine gag constituant majeur de la particule du VIH. De plus le processus de maturation et de sélection qui génère les cellules T CD8 modifiées par l'ImmTAV accroît également considérablement leur durée de vie. Celle-ci peut atteindre deux jours.

L'ImmTAV a aussi été testé in vitro sur des cellules de PVVIH sous traitement ARV efficace. Lucy Dorell explique que lorsqu'on leur a ajouté l'ImmTAV, les lymphocytes T CD8 ainsi modifiés de ces PVVIH éliminaient les cellules T CD4 infectées plus efficacement que les T CD8 non modifiés par l'ImmTAV. De plus, s'ils utilisaient des cellules T CD8 provenant de donneurs séronégatifs modifiés avec l'ImmTAV, ils observaient une réponse encore plus forte (jusqu'à 85% des cellules infectées avaient été éliminées). Cela s'explique par la persistance d'un dysfonctionnement généralisé dans les cellules T CD8 des PVVIH malgré un traitement par ARV efficace.

Actuellement, des chercheurs travaillant sur l'éradication du VIH développent des méthodes « kick and kill », dans lesquelles le VIH dormant est réveillé, puis un médicament ou un vaccin est ajouté pour éliminer les cellules contenant le VIH réactivé. Après avoir confirmé l'efficacité potentielle des ImmTAV, l'équipe de chercheurs les a combinés à l'approche « kick and kill » ou « réveiller puis tuer ». Lucy Dorrell explique avoir utilisé des agents anti-latence qui réveillent le VIH. Une fois que le VIH était à nouveau actif, ils ont ajouté les cellules CD8 modifiées par l'ImmTAV. Dans quatre cas sur cinq, le processus de réinfection était complètement arrêté. Ces résultats sont également observés sans une phase de « kick ». Ce qui rend cette approche avec l'ImmTAV très prometteuse. Toutefois Lucy Dorrell précise qu'il leur reste encore énormément d'investigation à faire. Cette recherche a été effectuée en laboratoire et in vitro. Pour aller vers une rémission fonctionnelle chez les PVVIH l'équipe de Lucy Dorrell devra prouver que les effets observés in vitro peuvent être reproduits dans le cadre d'essais cliniques. Il serait peut-être envisageable d'utiliser la même stratégie de lymphocytes T CD8 modifiées par l'ImmTAV dans l'infection par le VHB.

De l'importance de l'engagement et de la compréhension des personnes concernées par le VIH et le VHB : une rémission fonctionnelle, oui mais pour qui ?

Ce forum a réuni un large panel d'expertEs du VIH et du VHB. Nous saluons l'effort des organisateurs qui ont souhaité donner la parole aux représentants communautaires. Au cours d'une table ronde Moses 'Supercharger' Nsubuga (association Stigmaless, Uganda) est intervenu. Il nous a alerté sur les mythes, les préjugés et les erreurs de compréhension des communautés en Afrique centrale sur le thème de la rémission fonctionnelle. Tout d'abord cette rémission semble « superflue ». « Pourquoi en aurions-nous besoin alors que nous sommes guéris » pensent un grand nombre de PVVIH sous traitement ARV efficace (charge virale indétectable), bien-sûr lorsque les ARV sont disponibles. Rappelons que beaucoup de PVVIH n'ont pas accès aux ARV de dernière génération. Moses rappelle que pour beaucoup de PVVIH, leur séropositivité les transforme en personnes « inutiles » pour la société. Ils doivent faire face à une stigmatisation tenace à leur égard qui nuit à leur qualité de vie. Beaucoup de PVVIH sont ultra

précaires et ont des besoins basiques non satisfaits (travailler, se nourrir etc) ce qui éloigne la thématique de la recherche vers la rémission fonctionnelle très éloignée de leurs problèmes quotidiens. Toutefois Moses rassure les participantEs du forum que la recherche vers la rémission fonctionnelle est vitale pour toutes les PVVIH. S'il y avait la possibilité d'obtenir une rémission fonctionnelle, alors ces PVVIH auraient plus d'opportunités pour voyager, travailler à l'étranger (chose impossible actuellement dans certains pays qui refusent toujours l'entrée des PVVIH), vivre « normalement ».

Lors de cette même table ronde, Steve Deeks affirme que pour certains professionnels de santé la rémission fonctionnelle semble aussi superflue : pourquoi la rémission si le patient prend une pillule par jour, ne présente aucun signe d'effet secondaire et que le traitement par ARV reste efficace (charge virale indétectable). Visiblement la question de savoir pour qui est cette initiative « HIV/HBV Cure » fait débat également au sein de la communauté des expertEs/clinicienNEs.

Les intervenantEs de cette table ronde sont unanimes pour dire que la recherche vers la rémission fonctionnelle sera un vrai succès si les personnes concernées par le VIH et le VHB comprennent les enjeux, les difficultés et adhèrent au processus en cours. Pour cela il est absolument nécessaire de renforcer les campagnes de communication qui doivent être accessibles à touTEs dans un vocabulaire compréhensible. Lors de cette table ronde il est rappelé que les femmes sont sous-représentées dans les études cliniques alors qu'elles portent majoritairement le fardeau. Il est donc recommandé dans la mesure du possible et selon la pertinence des études d'augmenter la représentation des participantes.

Source :

Pour approfondir un sujet, toutes ces sessions sont visibles en webcast à partir du [site de l'IAS dédié](#).

Elles sont en anglais, la langue de la conférence.