

**SYNERGIE ET RESISTANCE
& *Immunosuppression***

Du 2 au 4 octobre 2024 à Aix-en-Provence

**VIRUS ÉMERGENTS & APPROCHES
CURATIVES DANS LE VIH ET LE HBV**

A. FAYCAL, J. GHOSN & M. RAHI

LE COMITÉ DE RÉDACTION

RÉDACTEUR EN CHEF

Jade GHOSN
Paris

RÉDACTEURS

Antoine FAYCAL
Paris

Mayda RAHI
Paris

ÉDITORIAL

La 21^e édition du congrès Synergie et Résistances & *Immunosuppression* (SRI) a fait la part belle aux maladies émergentes et ré-émergentes. À l'échelle mondiale, les maladies émergentes et ré-émergentes, telles que le virus Monkeypox (MPV) et les fièvres hémorragiques, représentent un défi de santé publique sans précédent. L'épidémie de MPV en 2022 a révélé non seulement la résilience de ce virus, mais aussi la nécessité d'une vigilance accrue face à des modes de transmission inattendus. Autrefois considéré comme une curiosité zoologique, le MPV a franchi des frontières, touchant des populations variées et soulignant l'urgence d'une surveillance et d'une recherche approfondies.

Les leçons tirées des épidémies passées, notamment celles de la fièvre de Lassa et du virus Ebola, mettent en lumière la complexité de la lutte contre ces maladies. La fièvre de Lassa, par exemple, illustre les défis liés à la détection et à la gestion des cas, avec des estimations alarmantes de millions d'infections annuelles. La mortalité élevée parmi les cas hospitalisés souligne l'importance d'une réponse rapide et efficace. De même, le virus Ebola continue de provoquer des épidémies dévastatrices, malgré les avancées en matière de traitements et de vaccination.

Face à ces menaces, il est impératif de renforcer les capacités de recherche, de diagnostic et de réponse sanitaire, non seulement en Afrique, mais à l'échelle mondiale. La mobilisation des communautés et des ressources pour la vaccination et le diagnostic est essentielle pour prévenir une propagation incontrôlée. La collaboration internationale et l'engagement des gouvernements sont cruciaux pour endiguer ces menaces et protéger les populations vulnérables.

Mais il ne faut pas pour autant oublier d'autres maladies virales plus anciennes... D'autant que SRI, c'est avant tout un congrès d'actualités sur le VIH. Et cette édition a posé la question de la possible guérison du VIH, en faisant le parallèle avec une autre maladie virale chronique : l'infection par le VHB.

La recherche sur la guérison du VIH et de l'hépatite B est un domaine en constante évolution, où les avancées scientifiques se heurtent à des défis complexes. Alors que le VIH continue d'affecter des millions de personnes à travers le monde, l'hépatite B, avec ses 250 millions de porteurs, représente également un enjeu de santé publique majeur.

La quête d'une guérison du VIH est entravée par la capacité du virus à se cacher dans des réservoirs viraux, rendant son éradication particulièrement difficile. Des études récentes ont révélé que même sous traitement antirétroviral, le virus peut se répliquer silencieusement, ce qui complique la réduction de ces réservoirs. La notion de « *leaky reservoir* » souligne que, même lorsque la charge virale est indétectable, le virus peut continuer à produire des protéines qui induisent une inflammation chronique, affectant ainsi la réponse immunitaire.

ÉDITORIAL (SUITE)

Les stratégies actuelles, bien que prometteuses, ne permettent pas encore d'éliminer complètement le virus. Les approches combinant thérapies antivirales et immunothérapie, ainsi que les recherches sur le microbiote intestinal, ouvrent des perspectives intéressantes. Cependant, le traitement précoce reste la meilleure stratégie pour limiter la taille des réservoirs et améliorer les réponses immunitaires à long terme.

L'hépatite B, quant à elle, pose des défis similaires avec la présence d'un réservoir viral sous forme d'ADN circulaire. Les traitements actuels, bien qu'efficaces pour réduire l'inflammation et le risque de complications, n'aboutissent que très rarement à une perte de l'AgHBs. Les nouvelles approches, incluant des antiviraux directs et des immunomodulateurs, montrent des résultats encourageants, mais la route vers une cure fonctionnelle reste semée d'embûches.

Les stratégies innovantes, telles que les inhibiteurs de la sécrétion d'AgHBs et les anticorps monoclonaux, offrent un nouvel espoir. La combinaison de ces traitements avec des immunomodulateurs pourrait potentiellement renforcer la réponse immunitaire et favoriser une guérison durable.

En conclusion, la lutte contre les maladies émergentes et ré-émergentes nécessite une action collective, intégrée et proactive. La vigilance et la solidarité doivent être nos meilleures alliées dans cette lutte. En renforçant la sensibilisation des communautés et en adaptant nos stratégies aux réalités locales, nous pouvons anticiper et gérer les futures menaces sanitaires. L'avenir de la santé publique dépend de notre capacité à innover et à collaborer pour faire face à ces défis complexes.

Pour les viroses chroniques comme le VIH et le VHB, il est clair que le chemin vers la guérison reste long. Les défis liés aux réservoirs viraux, à l'inflammation chronique et à la réponse immunitaire nécessitent une approche multidisciplinaire et personnalisée. La collaboration entre chercheurs, cliniciens et patients sera essentielle pour transformer ces espoirs en réalités cliniques. L'avenir de la lutte contre ces virus repose sur notre capacité à innover et à adapter nos stratégies thérapeutiques, tout en gardant à l'esprit l'importance d'un traitement précoce et d'une approche intégrée.

Jade GHOSN

pour le comité de rédaction

Liens d'intérêts : Antoine FAYCAL déclare des liens d'intérêts avec Gilead, MSD et ViiV Healthcare ; Jade GHOSN déclare des liens d'intérêts avec Gilead et ViiV Healthcare ; Mayda RAHI déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Attention, cette publication a pour objectif de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi les données présentées seront susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne devront donc pas être mises en pratique. Cette publication a été réalisée sous la seule responsabilité du coordinateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

VIRUS ÉMERGENTS & APPROCHES CURATIVES DANS LE VIH ET LE HBV

VIRUS ÉMERGENTS

Actualités MonkeyPox

*D'après la communication orale de Eric D'Ortenzio.
Session spéciale : actualités MonkeyPox. SRI 2024*

Le virus Monkeypox (MPV) a été découvert en 1958 chez un singe appelé *Cynomolgus macaque*, d'où le nom historique de variole du singe. Il s'agit d'un orthopoxvirus à ADN de grande taille, présentant une homologie de 96 % avec le génome des souches prototypes du virus de la variole. La présentation clinique du Mpxv inclut principalement une éruption cutanée sur le visage, les extrémités et le torse, précédée de symptômes tels que fièvre, céphalées, myalgies et asthénie. Avec l'épidémie récente de 2022, on note également des atteintes génitales, anales et des muqueuses liées à la transmission sexuelle de la maladie. L'épidémiologie et les actualités dans le monde sur ce sujet riche de Mpxv nous ont été présentées par le Dr Eric D'Ortenzio.

Le premier cas humain documenté de Mpxv remonte à 1970, lorsqu'un enfant de 9 ans a été diagnostiqué en République Démocratique du Congo (RDC). Ce cas coïncidait avec la période de fin de la variole en RDC, le dernier cas déclaré ayant été enregistré en 1971, avec éradication mondiale en 1980. Cette première description de cas de Mpxv s'est produite durant une période de baisse de la surveillance et de l'attention accordées à la variole. La première épidémie associée au premier clade a eu lieu en 1996 en RDC, touchant principalement des enfants. Cependant, peu de recherches et de descriptions étaient disponibles à l'époque, et les aspects cliniques du Mpxv ont longtemps été négligés, devenant endémique et zoonotique. La maladie présentait deux clades : le clade Ia en Afrique centrale, caractérisé par une transmission zoonotique, des transmissions secondaires rares, et touchant principalement des enfants de moins de 15 ans (90 %), avec une létalité difficile à évaluer, estimée entre 5 et 10 %. Le clade II, en Afrique de l'Ouest, dispose de moins de données, à l'exception de l'épidémie survenue au Nigeria en 2017, touchant surtout des hommes âgés de 20 à 40 ans, avec une létalité plus faible, entre 3 et 5 %, principalement chez les personnes vivant avec le VIH à un stade avancé de la maladie. Une première épidémie en dehors de l'Afrique a eu lieu aux États-Unis en 2003, avec 47 cas liés à l'importation de rongeurs.

En 2022, le clade IIb est apparu dans la province Sud du Nigeria, où de nombreuses lignées co-circulaient entre 2017 et 2022. Son évolution a été lente, avec une accumulation de mutations pendant plusieurs années, jusqu'à l'identification de la nouvelle lignée B1, à laquelle appartiennent les souches ayant circulé dans le monde en 2022. Cette lignée présente une mutation *APOBEC3*, suggérant une adaptation à la transmission interhumaine. Elle est responsable de la première épidémie de transmission communautaire hors d'Afrique, touchant principalement des hommes adultes ayant des relations homosexuelles dans plus de 90 % des cas. On estime qu'environ 96 000 cas ont été signalés au cours de cette pandémie de 2022, avec 184 décès dans 100 pays. La France a été touchée fin mai 2022, et en raison de la propagation rapide du virus à l'échelle mondiale, l'OMS a déclaré le 23 juillet 2022 une urgence de santé publique de portée internationale, ce qui a permis de mobiliser des financements pour des projets de recherche visant à mieux comprendre la situation.

En France, l'ANRS a anticipé cette mobilisation internationale en lançant un appel à projets national en juin 2022, afin de définir les priorités de recherche sur ce sujet, en collaboration avec des groupes d'experts. Les axes de recherche ont inclus l'étude du réservoir, la transmission, la clinique, ainsi que la perception de la maladie, avec des études sociales associées. Parmi les principales études, on trouve l'étude Monkeyvax et la sous-étude nichée dans l'essai ANRS-Doxyvac. Cette sous-étude de l'essai Doxyvac a examiné l'impact de la vaccination par le MVA-BN chez les HSH sous PrEP. Elle démontre que la mise en place rapide de cette vaccination, associée à une diminution des comportements sexuels à risque chez les personnes les plus exposées, a permis la réduction de l'incidence d'infection par le MPV de 99 % par rapport à la période précédant la vaccination¹. L'étude multicentrique prospective et interventionnelle, Monkeyvax présentée à la 25^e Journée Nationale d'infectiologie, a évalué le taux d'échec, la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin MVA-BN. Les résultats indiquent une réponse humorale détectable dès J14, mais qui diminue après trois mois, avec un titre d'anticorps neutralisant relativement faible à six mois. Par ailleurs, pour les personnes nées avant 1979,

VIRUS ÉMERGENTS & APPROCHES CURATIVES DANS LE VIH ET LE HBV

qui ont probablement été vaccinées contre la variole, 83 % présentent des niveaux détectables d'anticorps neutralisants à six mois après une seule dose, contre 60 % chez celles nées après 1980 ayant reçu deux doses. Une étude de phase III est toujours en cours, mais suite à ces résultats, la Haute Autorité de santé (HAS) a recommandé l'administration d'une dose de rappel à 2 ans pour les personnes à risque ayant reçu 2 doses de vaccin MVA-BN en 2022 (Tableau 1)². Un autre projet d'étude internationale a été lancé en 2022, intitulé MPX-RESPONSE, financé par la Commission européenne. Son objectif est d'étudier

l'histoire naturelle de la maladie causée par le virus MPV, ainsi que la sécurité et l'efficacité du tecovirimat. Ce projet inclut l'étude MOSAIC, qui constitue une cohorte sur l'histoire naturelle de la maladie chez des patients atteints de Mpox, qu'ils soient traités ou non avec tecovirimat. Il englobe également des études randomisées de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance du tecovirimat pour le traitement des patients atteints de Mpox. La principale étude en cours est celle de Unity, menée au Brésil, Suisse et Argentine³.

Tableau 1
Résumé des différents schémas de vaccination à effectuer chez les personnes éligibles à la vaccination en fonction des antécédents d'infection et de vaccination²

Personnes éligibles à la vaccination	SCHÉMA DE VACCINATION À EFFECTUER			
	Immunocompétentes		Immunodéprimées	
	Vaccinées dans l'enfance (avant 1980) ^a	Non vaccinées dans l'enfance (avant 1980)	Vaccinées dans l'enfance (avant 1980) ^a	Non vaccinées dans l'enfance (avant 1980)
N'ayant jamais été vaccinées avec un vaccin MVA-BN	1 dose de rappel	2 doses	3 doses	3 doses
Ayant reçu une seule dose de vaccin de MVA-BN	Aucun	1 dose	2 doses	2 doses
Avec un schéma complet de vaccination de MVA-BN	Aucun	1 dose de rappel*	1 dose de rappel*	1 dose de rappel*
Ayant contracté le Mpox entre 2022 et aujourd'hui	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun

^aVaccin antivariolique reçu avant 1980

*La dose de rappel doit être administrée à distance de la primovaccination et idéalement deux ans ou plus après la dernière dose. Les personnes éligibles à une dose de rappel ayant été primovaccinées en 2022 peuvent donc être revaccinées.

Par ailleurs, fin 2023, une transmission sexuelle du clade I en RDC au sein d'un *cluster* de 5 cas, jusque-là non décrite, a été signalée. Cela démontre que le clade I se transmet au-delà de la transmission zoonotique. Suite à cette récente transmission sexuelle et à la nécessité d'étudier le réservoir, une mobilisation a eu lieu autour de la plateforme de recherche internationale en Santé Mondiale en RDC, *via* le projet PANAFPOX. Cette initiative adopte une approche multidisciplinaire, intégrant l'homme et l'animal, et cible les régions à haut risque d'émergence de foyers épidémiques, principalement à Kinshasa. De plus, le réseau AFROSCREEN, coordonné par l'ANRS, vise à renforcer les laboratoires et à établir des plateformes de séquençage pour une meilleure description du virus en RDC.

En 2024, un nouveau variant, le clade Ib, émerge en RDC, avec environ 13 000 cas, principalement chez des enfants et un taux notable de décès attribué à la précarité et à la dénutrition. Ce nouveau variant a été initialement détecté au sein d'un *cluster* de travailleuses du sexe dans la région minière de Kamituga, caractérisée par une forte exploitation et un important transport routier. Entre septembre 2023 et janvier 2024, environ 241 cas suspects ont été identifiés dans ce *cluster*, avec un âge médian des patients de 22 ans, dont plus de 50 % sont des femmes et 30 % des travailleuses du sexe. Cela suggère fortement le rôle de la transmission sexuelle dans ce *cluster*. Les chercheurs ont également observé une prédominance de la mutation *APOBEC3* lors du séquençage, qui semble favoriser la transmission interhumaine.

VIRUS ÉMERGENTS & APPROCHES CURATIVES DANS LE VIH ET LE HBV

En réponse à cette nouvelle épidémie, une urgence de santé publique de portée internationale a été déclarée en août 2024 en raison de la crainte d'une émergence de ce nouveau clade à transmission sexuelle. L'absence de vaccin sur le continent africain, notamment en RDC, soulève des inquiétudes quant à une propagation potentielle non seulement dans la région d'Afrique centrale, mais aussi dans d'autres pays tels que le Rwanda et le Kenya, où quelques cas ont déjà été signalés. Le risque d'une flambée dans la région renforce la nécessité d'activer et de mobiliser la communauté pour la vaccination et la prévention de la transmission. Quelques cas du clade Ib ont été exportés en dehors de l'Afrique : un en Suède, un en Thaïlande et un en Inde. À ce jour, aucun cas du clade Ib n'a été déclaré en France, où la circulation du clade Ib persiste. Les premiers vaccins sont arrivés en RDC le 5 septembre 2024, et une organisation est en cours pour mettre en place une stratégie de diagnostic ciblée pour les travailleuses du sexe et les chauffeurs routiers. Une autre actualité en RDC concerne la co-circulation active des clades Ia (historique en RDC) et Ib à Kinshasa, où la densité de population élevée soulève des inquiétudes en raison du risque de transmission élevé. Une étude récente évoque la diversité génétique du MPV en RDC, en analysant des séquences collectées entre 2018 et 2024⁴. Deux groupes ont été identifiés, avec une prédominance zoonotique du clade Ia dans la région traditionnellement endémique, tandis que dans une nouvelle zone à l'est du pays, le clade Ib prédomine, maintenu par la transmission interhumaine, notamment sexuelle.

Conclusion

L'épidémie actuelle présente une grande complexité, marquée par l'apparition d'un nouveau clade et une transmission interhumaine soutenue. Le clade Ia se distingue par une grande diversité génétique et une prédominance de transmission zoonotique, tandis que le clade Ib présente une faible diversité génétique et une augmentation des mutations *APOBEC3*, favorisant la transmission interhumaine. Il existe encore beaucoup d'incertitudes concernant le vaccin, le réservoir du virus et la perception de la maladie, ce qui souligne le besoin urgent de recherches sur les enjeux de santé publique, en particulier dans les régions touchées par des conflits politiques et des émergences multiples. Le manque d'accès aux méthodes diagnostiques et aux soins, associé à des biais dans la surveillance et le diagnostic complique également la situation. Il est essentiel de fournir des tests diagnostiques rapides dans les provinces reculées et de maintenir le séquençage pour mieux étudier la diversité et l'évolution des clades. À ce jour, aucun antiviral n'a prouvé son efficacité, d'où la nécessité d'évaluer de nouvelles molécules. Une stratégie de vaccination doit être définie, accompagnée d'une évaluation de son efficacité en conditions réelles depuis le déploiement des vaccins en RDC en septembre 2024.

VIRUS ÉMERGENTS & APPROCHES CURATIVES DANS LE VIH ET LE HBV

VIRUS ÉMERGENTS

Nouvelles zoonoses en Europe : FHV et antiviraux

D'après la communication orale de Marie JASPARD.

FHV et antiviraux. SRI 2024

Une autre actualité épidémiologique qui nous a été présentée par Marie Jaspard est celle des fièvres hémorragiques. La fièvre de Lassa ainsi que d'autres fièvres hémorragiques comme celles causées par le virus Ebola et le virus de Marburg, restent une préoccupation majeure de santé publique.

La fièvre de Lassa causée par un arénavirus est principalement transmise par le rat *Mastomys natalensis*, dont les excréments contaminent des produits alimentaires, notamment le manioc. Il existe également une transmission interhumaine communautaire ou le plus souvent nosocomiale liée à des soins médicaux ou à des contacts proches notamment lors des accouchements en milieu hospitalier.

Les données épidémiologiques sur la fièvre de Lassa ont longtemps été limitées, avec des estimations anciennes de l'OMS évoquant plus de 300 000 cas et 5 000 décès par an. Cependant, des modélisations récentes indiquent que le nombre d'infections pourrait atteindre entre 900 000 et 4 millions par an, avec une mortalité globale estimée à environ 2 %, ce qui pourrait représenter près de 18 000 décès annuels. Ces estimations surestiment probablement la réalité. L'étude ENABLE en Afrique de l'Ouest, en cours, vise à évaluer plus précisément l'incidence et la séroprévalence chez l'homme, ce qui devrait aider à mieux comprendre et combattre cette maladie. La fièvre de Lassa est principalement endémique en Afrique de l'Ouest, notamment au Nigeria, où près de 1 000 cas et une mortalité de 22 % sont rapportés chaque année. D'autres pays comme le Bénin, le Libéria, la Sierra Leone et la Guinée connaissent également des cas, bien que souvent sous-diagnostiqués, avec moins de 50 cas par an. L'épidémie suit un schéma saisonnier, débutant en décembre et atteignant son pic en février, avant de diminuer jusqu'en avril, coïncidant avec la saison sèche. Le changement climatique pourrait élargir cette période de transmission, augmentant le risque de propagation de la fièvre de Lassa dans la région.

La cohorte LASCOPE, établie en 2018 au Nigeria, a permis de mieux comprendre les caractéristiques cliniques et biologiques des patients atteints de la fièvre de Lassa⁵. La présentation clinique la plus fréquente inclut de la fièvre, des symptômes digestifs tels que diarrhée et vomissements, ainsi que des troubles neurologiques dans certains cas. Des signes hémorragiques sont également observés, mais ils sont moins marqués que ceux liés au virus Ebola. Il est notable que le délai entre l'apparition des premiers symptômes et l'admission à l'hôpital est en moyenne de 8 jours, souvent avec un diagnostic erroné de paludisme. Dans cette cohorte, la mortalité parmi les cas admis est de 12 %. Sur le plan biologique, il existe une cytolysé hépatique modérée et une insuffisance rénale aiguë avec un risque de dégradation rapide et un décès en une moyenne de trois jours en cas de sévérité. Environ 8 % des patients nécessitent une dialyse, et parmi ceux-ci, 50 % décèdent. Tous les patients reçoivent de la ribavirine, qui reste actuellement le traitement de référence pour la fièvre de Lassa. Ces données soulignent l'importance d'un diagnostic précoce et d'une gestion efficace des symptômes pour améliorer les résultats cliniques. Les facteurs de risque au moment de l'admission associés à plus de mortalité chez les patients atteints de la fièvre de Lassa incluent : âge de plus de 45 ans, charge virale élevée (Ct < 25), gravité clinique avec un score NEWS2 supérieur à 7, insuffisance rénale (KDIGO 2 ou 3) et cytolysé hépatique (ALAT > 3 N). En ce qui concerne la grossesse, 7 % des femmes enceintes infectées décèdent, et plus de la moitié des fœtus (57 %) ne survivent pas. Cela souligne le pronostic limité pour les fœtus, bien que des soins de réanimation médicale adaptés pour la mère puissent améliorer les chances de survie.

Le traitement spécifique de la fièvre de Lassa repose actuellement sur la ribavirine, bien que son efficacité soit contestée dans des nouvelles analyses dont la dernière en 2017. En plus, en raison de sa toxicité hématologique et tératogénicité, il est devenu nécessaire de développer de nouvelles options thérapeutiques. Des recherches sont en cours sur des antiviraux prometteurs comme le favipiravir, qui a montré une efficacité chez des modèles animaux. Des études pharmacocinétiques sont en cours pour déterminer une posologie appropriée.

VIRUS ÉMERGENTS & APPROCHES CURATIVES DANS LE VIH ET LE HBV

D'autres candidats, tels que des inhibiteurs de fusion (ARN-75039, LHF-535), ont montré des résultats préliminaires prometteurs chez des rongeurs, avec un coût de production faible et une voie orale d'administration. Le Mab Arevirumab-3 a également montré une efficacité chez les animaux, mais des problèmes d'accessibilité persistent. Les combinaisons thérapeutiques, notamment entre le favipiravir et des inhibiteurs de fusion, semblent prometteuses. L'essai thérapeutique INTEGRATE est lancé en Afrique de

l'Ouest pour comparer l'efficacité de nouvelles molécules à celle de la ribavirine dans le traitement de la fièvre de Lassa (Figure 1)⁶.

Concernant les vaccins, plusieurs projets avancent, dont un essai de phase II sur un vaccin recombinant à vecteur VSV, ainsi que trois autres candidats en phase précoce : un vaccin vivant atténué à vecteur rougeole, un vaccin à vecteur adénovirus (ChAdOx1) et un vaccin recombinant Mopeia hyperatténué.

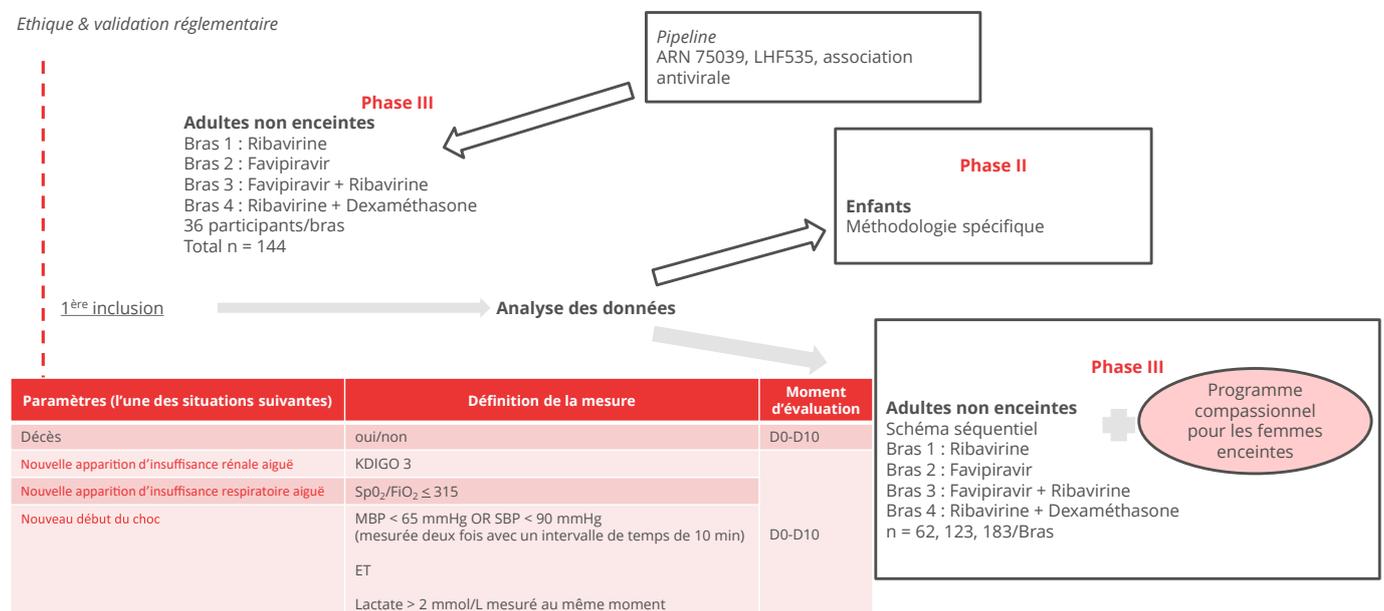


Figure 1
Conception de l'étude INTEGRATE, une étude multinationale, multicentrique, randomisée contrôlée, comparative en phase II-III des traitements spécifiques antiviraux et multithérapie contre la fièvre de Lassa

Le virus Ebola, un filovirus, se décline en plusieurs souches, notamment celles du Zaïre et du Soudan. La première épidémie documentée a eu lieu en 1976 à Yambuku, au Zaïre (aujourd'hui République démocratique du Congo, (RDC)), avec des taux de mortalité alarmants. Les épidémies ultérieures, comme celle de 2014-2016 en Afrique de l'Ouest, ont eu des conséquences dévastatrices, touchant près de 30 000 personnes et entraînant environ 11 000 décès, avec une mortalité d'environ 40 %. Des épidémies récurrentes continuent d'apparaître, notamment en RDC, où la souche Ebola Zaïre persiste avec des épidémies significatives, dont la dixième était particulièrement marquante.

Une épidémie d'Ebola a été signalée en Guinée en 2021 et en Ouganda entre 2022 et 2023, cette dernière étant due à la souche *Ebola Soudan*.

Le virus Ebola est principalement transmis par des chauves-souris, et la transmission peut se faire directement entre humains ou par contact avec des fruits contaminés. Lors de l'épidémie de 2021, des recherches indiquent qu'elle a été liée à une transmission interhumaine, plutôt qu'à une transmission classique de l'animal à l'homme. Le cas index était un porteur sain de l'épidémie de 2016, suggérant une possible résurgence du virus et une transmission sexuelle à d'autres personnes.

VIRUS ÉMERGENTS & APPROCHES CURATIVES DANS LE VIH ET LE HBV

Cette situation soulève des inquiétudes sur la réactivation potentielle de la maladie chez de nombreux survivants d'épidémies précédentes. La présentation clinique de la maladie à virus Ebola (MVE) est similaire à celle de la fièvre de Lassa.

Jusqu'en 2016, il n'existait pas d'analyses biologiques ni de traitements intraveineux pour la MVE. L'association « Médecins Sans Frontières » (MSF) a introduit des traitements de soutien, comprenant un suivi clinique, des analyses biologiques, de l'oxygénothérapie, un traitement symptomatique, des transfusions sanguines et de l'hémodialyse. Ce traitement de soutien, accompagné d'une réanimation appropriée, est devenu le traitement de référence, avec des taux de mortalité inférieurs à 20 % observés dans les prises en charge européennes. L'essai randomisé contrôlé PALM, mené lors de la dixième épidémie en RDC en 2018, a montré l'efficacité de deux anticorps monoclonaux, Mab114 et REGN-EB3, qui ont réduit la mortalité à 35 % et 33 %, respectivement, contre 51 % dans le groupe témoin. Cependant, chez les patients présentant une forte virémie, la mortalité demeure très élevée, soulignant que ces anticorps représentent une option thérapeutique supplémentaire plutôt qu'un traitement curatif définitif. La persistance virale chez les survivants d'Ebola soulève des enjeux importants pour le développement de traitements capables d'atteindre ces réservoirs tout en étant efficaces contre les formes sévères de la maladie. Une approche de multithérapie est envisagée dans les études à venir, combinant des anticorps monoclonaux avec des antiviraux directs comme le remdesivir, l'obeldesivir et le favipiravir.

En ce qui concerne la vaccination, un vaccin a montré son efficacité lors d'épidémies en Guinée entre 2014 et 2016, utilisant un schéma de vaccination en anneau qui est maintenant recommandé en cas d'épidémie⁷. Toutefois, ce vaccin doit être administré avec prudence, car son efficacité est limitée chez les contacts très à risque. Pour ces derniers, une étude pilote menée lors de la dixième épidémie en RDC a montré que l'administration d'anticorps monoclonaux chez des contacts à haut risque non vaccinés a permis de prévenir l'apparition de la MVE⁸. En conséquence, un essai nommé EBOPEP est en cours pour tester cette multithérapie et d'autres méthodes préventives contre la MVE, en explorant également la fièvre de Marburg.

En effet, une épidémie récente et préoccupante de fièvre de Marburg a été signalée au Rwanda depuis le 27 septembre 2024, avec 36 cas et 11 décès à ce jour. La présentation clinique de Marburg est similaire à celle d'Ebola, bien que la transmission interhumaine soit généralement plus faible.

Conclusion

La fièvre de Lassa, principalement présente en Afrique de l'Ouest, notamment au Nigeria, affiche un taux de mortalité d'environ 12 % chez les patients hospitalisés. La défaillance rénale constitue un enjeu thérapeutique majeur, nécessitant une prise en charge symptomatique, y compris la dialyse. Le traitement par ribavirine est remis en question, soulignant la nécessité d'évaluer de nouveaux traitements et approches de multithérapie. Parallèlement, la maladie à virus Ebola nécessite une attention particulière en raison du nouveau paradigme de transmission, surtout *via* les survivants sains. Les stratégies de prise en charge ont évolué, avec un accent sur le développement de nouvelles thérapies antivirales, de vaccins et de prophylaxies post-exposition. Ces deux maladies posent d'importants défis en santé publique, avec des implications épidémiologiques et sociales significatives.

VIRUS ÉMERGENTS & APPROCHES CURATIVES DANS LE VIH ET LE HBV

STRATÉGIES DE CURE DU VIH : ÉTAT DES LIEUX ET DÉFIS À VENIR

D'après la communication orale de Jean-Pierre ROUTY.
Stratégies de cure du VIH. SRI 2024

La question de la guérison du VIH est au centre de nombreuses recherches scientifiques depuis plusieurs décennies. Lorsque l'on parle de guérison ou d'éradication du VIH, l'enjeu est de parvenir à éliminer totalement le virus de l'organisme, ce qui est loin d'être simple en raison des caractéristiques propres au VIH, notamment sa capacité à se cacher dans des réservoirs viraux.

Les obstacles à l'éradication : expansion clonale et réservoirs viraux

L'un des principaux obstacles à la guérison du VIH réside dans la présence de réservoirs viraux où le virus se cache et reste silencieux pendant des années. Au début, l'espoir était qu'en démarrant le traitement antirétroviral (TAR) très tôt, ces réservoirs diminueraient progressivement avec le temps. Cependant, un travail récent par Prigann *et al.*, a montré qu'il existe une expansion clonale des cellules infectées par le VIH ce qui signifie que le virus peut se répliquer de manière silencieuse dans certaines cellules, notamment lors de stimulations immunitaires, telles qu'une infection bactérienne (*E. Coli*) ou virale (CMV). Ces nouvelles données révèlent que même sous TAR, il est difficile de réduire définitivement ces réservoirs, ce qui complique la guérison complète⁹.

Plusieurs méthodes ont été développées pour mesurer la taille des réservoirs viraux, mais les résultats varient en fonction des techniques utilisées. Ce qui semble clair, d'après Chomont *et al.*, c'est que le rebond viral dépend de plusieurs facteurs, dont le site d'intégration du virus dans le génome, l'environnement épigénétique et le niveau d'activation cellulaire (CD4/CD8)¹⁰.

Le « réservoir leaky » : mythe ou réalité ?

Selon Deeks *et al.*, sous TAR, même lorsque la charge virale est indétectable (moins de 20 copies/ml), le virus n'est pas complètement inactif¹¹. Certaines protéines virales, telles que GP120, GP40, TAT ou NEF, continuent d'être produites à bas bruit. D'après Thirugnanam *et al.*, cette production virale spontanée stimule l'inflammasome, provoquant *via* IL-1 et IL-18, une inflammation chronique. Ce phénomène, appelé « *leaky reservoir* », soulève la question de savoir si l'inflammation chronique induite par cette production virale pourrait contribuer aux complications à long terme observées chez certaines PVVIH¹².

En outre, des études ont montré que cette production virale persistante altère la fonction des cellules CD8 et CD4. Des chercheurs, comme Daniel Kaufmann¹³, ont démontré que même lorsque la charge virale est indétectable, il existe un lien direct entre la production de certaines protéines virales, comme la GP40, et la baisse de la fonctionnalité des cellules CD8. Cette hypofonction, due à ce relargage continu du virus et l'absence de formation de cellules CD8+ mémoires à long terme en raison de cette stimulation persistante, pourrait expliquer pourquoi le système immunitaire des PVVIH ne parvient pas à éliminer complètement le virus. Selon Finzi *et al.*, environ un quart des patients, même ceux qui sont indétectables, peuvent libérer une quantité mesurable de GP120 soluble. Cette libération est associée à des niveaux plus élevés d'IL-6, à une inflammation accrue et à une diminution des CD4 solubles. Ainsi, selon lui, c'est principalement la GP120, et non la GP41, qui est en cause¹⁴.

VIRUS ÉMERGENTS & APPROCHES CURATIVES DANS LE VIH ET LE HBV

Les marqueurs du réservoir

Les stratégies d'arrêt thérapeutique ont été explorées dans plusieurs études cliniques visant à évaluer la capacité de l'organisme à contrôler le virus sans TAR. Certains biomarqueurs tels que la galectine-9 (aux États-Unis, par Deeks *et al.*¹⁴), les CD8 spécifiques TOX/TF1/TCF1 (par Trautmann *et al.*¹⁵) et le CD39 ont été étudiés comme des prédicteurs de la taille des réservoirs vivants. Si ces CD8 spécifiques existent, ils sont effectifs, vivent longtemps et contrôlent le niveau d'ADN. Pour les cliniciens, il est important de noter que les CD4 et CD8 remplissent des rôles similaires, fournissant des informations sur la rapidité de la réponse immunitaire et le rebond viral.

Rôle du réservoir dans les stratégies de rémission, stratégies thérapeutiques et nouveaux espoirs

D'après Klastrup *et al.*, les approches combinant des thérapies antivirales et des anticorps neutralisants à large spectre, tels que les bNABs (*broadly neutralizing antibodies*), ont montré des résultats prometteurs en retardant le rebond viral. Cependant, l'utilisation d'inhibiteurs de HDAC (*histone deacetylase*), initialement

envisagée pour réactiver le virus caché dans les réservoirs, semble aggraver la réponse immunitaire en diminuant l'efficacité des cellules CD8. Le nadir de CD4, la taille du réservoir et le délai de mise sous ARV depuis le diagnostic étaient des facteurs prédictifs de la perte du contrôle virologique (Figure 2)¹¹.

L'étude de Gaebler *et al.* présente les cas de rémission après greffe de cellules souches avec mutation CCR5 Δ32, empêchant l'infection des cellules. Même avec un donneur partiellement muté (WT/Δ32), comme le « 2nd Berlin patient » une rémission a été obtenue, ouvrant la voie à une possible augmentation du nombre de donneurs potentiels pour les greffes. Un élément notable était l'inversion du ratio CD4/CD8 post-greffe chez ce patient¹⁷. Un autre cas remarquable, d'après le papier de Sáez-Cirió *et al.*, celui du « Geneva patient » qui a été greffé de donneur sans mutation CCR5, mais qui a réussi à entrer en rémission après une GVH sévère traitée par des inhibiteurs JAK-2, élargissant ainsi la base des donneurs. On notait également chez ce patient l'inversion du ratio CD4/CD8 avec un accroissement du nombre de CD8 (et NK) jouant peut-être un rôle clé dans le contrôle du réservoir viral¹⁸.

- Délais jusqu'à perte du contrôle virologique (reprise des ARV ou 2 mesures consécutives de la CV ≥ 5000 cp/mL)

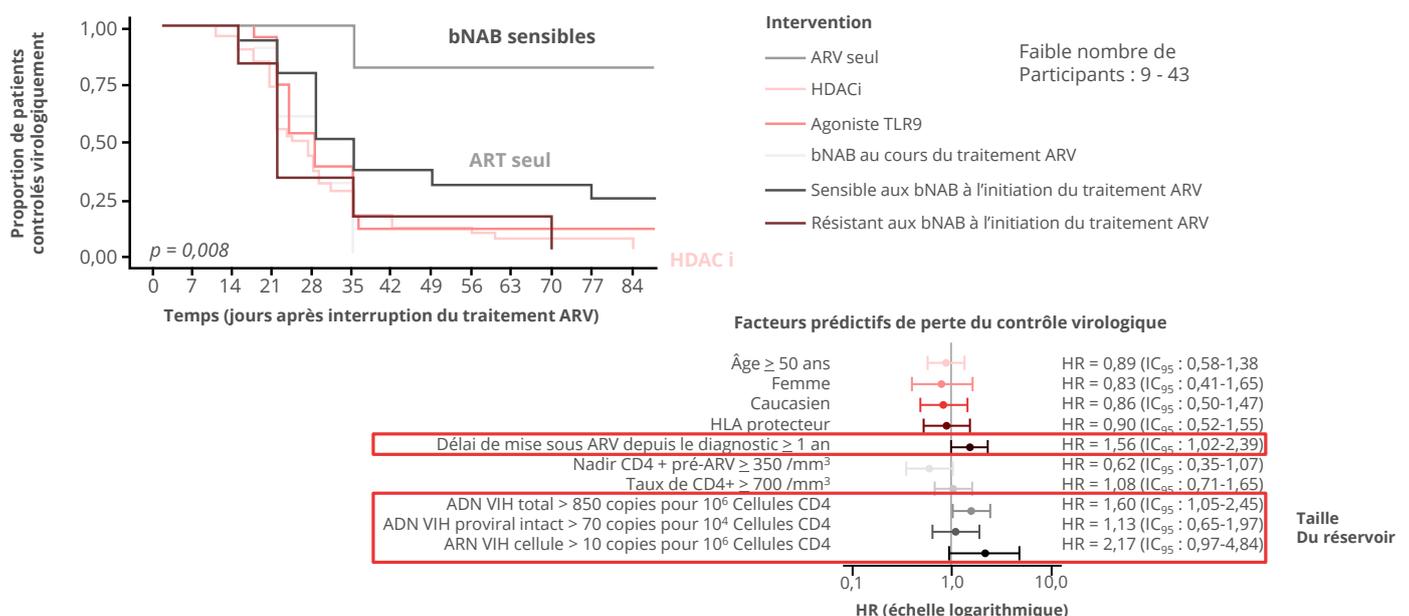


Figure 2
Rôle du réservoir viral et des différentes interventions immunomodulatrices dans les stratégies de rémission

VIRUS ÉMERGENTS & APPROCHES CURATIVES DANS LE VIH ET LE HBV

Tableau 2
Avantages d'un traitement précoce

Désavantage d'une intervention tardive		Bénéfices d'une intervention précoce
Réservoirs latents diversifiés et abondants, fonction antivirale immunitaire compromise	← Thérapie antirétrovirale →	Limite la diversité et l'abondance des réservoirs latents du VIH et préserve la fonction antivirale immunitaire
Entravé par la grande diversité et l'abondance des réservoirs viraux latents	← Blocage et verrouillage →	« Bloque » la transcription de réservoirs et « verrouille » les génomes dans l'hétérochromatine, → une latence profonde
Réactivation partielle en raison de l'hétérogénéité des réservoirs, faible élimination des cellules réactivées en raison de l'épuisement immunitaire	← Choc et élimination →	« Choque » la transcription et la traduction virale et améliore l'« élimination » grâce à une réponse immunitaire intacte
Entravé par la grande diversité des glycoprotéines d'enveloppe virale et les variants d'échappement	← Anticorps neutralisant à large spectre →	Élimination du VIH en raison d'une hétérogénéité virale limitée. Pourrait renforcer les réponses immunitaires intactes par un effet vaccinal
Élimination suboptimale des cellules infectées par le VIH en raison de l'épuisement immunitaire et des variants d'échappement	← Thérapie adoptive à lymphocyte T →	Favorise l'élimination des cellules infectées avec des variants d'échappement limités

Selon Sáez-Cirión *et al.*, les stratégies thérapeutiques de cure doivent combiner la réduction des réservoirs viraux et le renforcement de la réponse immunitaire¹⁸. Il est maintenant bien établi que le moment du traitement est crucial pour réduire les réservoirs. Les avantages d'un traitement précoce sont listés dans ce tableau (Tableau 2). Traiter les PVVIH tôt, au stade de l'infection aiguë, permet de limiter la taille des réservoirs et d'améliorer les réponses immunitaires à long terme. Toutefois, aucune des stratégies actuelles ne permet d'éliminer complètement les réservoirs viraux.

Parmi les nouvelles pistes de recherche, les inhibiteurs de PD-1 suscitent un vif intérêt. Ces molécules, initialement développées pour traiter certains cancers, permettent de réactiver les cellules CD8 « épuisées » par l'infection chronique par le VIH. Une autre piste intéressante est celle du microbiote intestinal. Des études récentes ont démontré qu'un microbiote sain pouvait doubler l'efficacité des inhibiteurs de PD-1 chez les patients atteints de cancer (d'après Routy *et al.*)¹⁹. Il a été montré, d'après Deeks *et al.*, que la composition du microbiote influence directement la fonction des cellules CD8, la réponse T et le rebond viral chez les

contrôleurs. Une étude récente menée par Wu *et al.*, à Shanghai, a montré que la combinaison d'un inhibiteur de PD-L1 avec un inhibiteur de HDAC pourrait réactiver le virus latent dans les réservoirs tout en stimulant la réponse immunitaire, mais le résultat n'était pas très encourageant probablement à cause du maintien d'une trithérapie contrôlant le virus et limitant l'effet de cette stratégie²⁰.

D'après Routy *et al.*, l'essai de phase Ib concernant le budigalimab chez 11 patients a montré que le rebond virologique après l'arrêt du TAR a été plus lent et plus tardif chez ceux qui avaient eu la molécule. La phase II est en cours avec 4 bras (placebo, anti-PD-1, $\alpha 4\beta 7$, anti-PD-1 + $\alpha 4\beta 7$)²¹.

Le concept de sénescence a été mis en avant comme un nouveau point clé dans l'étude du VIH. Les cellules sénescents, identifiables par les marqueurs CD57+ et CD28-, sont des cellules âgées hypo-fonctionnelles qui persistent dans l'organisme, et expriment des gènes de longévité comme **BCL2**. Elles ont été décrites comme des réservoirs majeurs du VIH, avec une concentration du virus jusqu'à 32 fois plus élevée que dans d'autres cellules.

VIRUS ÉMERGENTS & APPROCHES CURATIVES DANS LE VIH ET LE HBV

Une étude menée par Deeks *et al.*, a montré que le sirolimus réduit l'expression de PD-1 par les CD8 mais n'impacte pas la réponse CD8 spécifique du VIH-1 ni le taux de l'ARN VIH-1 et avait une mauvaise tolérance²².

La metformine pourrait jouer un rôle dans la réactivation des réservoirs du VIH, bien que cliniquement, les résultats n'étaient pas visibles mais l'étude de Petronela *et al.* a montré, sur des biopsies de côlon, que la metformine facilite la réactivation des réservoirs et améliore la détection des anticorps. Un modèle murin avec des cellules humanisées est prévu pour explorer cette hypothèse²³.

Conclusion

Les stratégies de cure du VIH sont encore loin d'être parfaites. Si de nombreuses pistes de recherche sont prometteuses, aucune d'entre elles n'offre pour l'instant une solution universelle pour éradiquer le virus. Le traitement précoce demeure la meilleure stratégie. Les greffes de cellules souches allogéniques ont abouti à sept cas de rémission réussie mais cette option reste limitée à une petite population de patients, souvent en phase terminale. Même en cas de succès clinique avec une charge virale indétectable, il ne faut pas oublier la présence d'un réservoir viral résiduel (*leaky reservoir*), ce qui complique une éradication complète. L'inflammation observée est liée à la dysfonction des CD8 et à la taille de ce réservoir viral. Les marqueurs cellulaires d'immunosénescence sont très importants et sont particulièrement présents au niveau des cellules vieillissantes, constituant probablement le réservoir préféré du VIH. La réduction des réservoirs viraux, le renforcement de l'immunité, et la combinaison de plusieurs approches (antivirales, immunothérapie, modulation du microbiote...) semblent être la voie à suivre.

CURE DE L'HÉPATITE B : ENJEUX, STRATÉGIES ET PERSPECTIVES

D'après la communication orale d'Eve TODESCO.
HBV Cure. SRI 2024

Épidémiologie de l'hépatite B

L'hépatite B est une maladie virale qui affecte plus de 250 millions de personnes dans le monde, causant environ 1,08 million de décès en 2022 selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les objectifs 2030 de l'OMS semblent inatteignables. La prévalence reste élevée dans les pays à ressources faibles ou limitées, notamment en Afrique subsaharienne et en Asie, avec des taux allant de 8 % à 15 %. En France métropolitaine, la prévalence est de 0,3 %, mais elle atteint 5,1 % dans la population afro-caribéenne, 7 % chez les personnes nées en Afrique subsaharienne et 7 % des patients infectés par le VIH dans plusieurs études.

Cycle du VHB et défis thérapeutiques

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus enveloppé qui porte sur la surface de son enveloppe 3 protéines dont les grandes, connues sous nom d'Ag HBs, qui permettent l'attachement aux hépatocytes et l'entrée du virus dans la cellule. Un des défis majeurs du traitement est la présence de particules virales circulantes « vides » qu'on appelle sphère et filament qui circulent en grand nombre et qui servent comme leurre pour le système immunitaire menant à son épuisement. De plus, le VHB forme dans les cellules un réservoir viral sous forme d'ADN circulaire clos covalent (ADNccc), qui persiste même après la résolution de l'infection et peut entraîner des réactivations virales. Un autre défi est l'intégration partielle du génome viral dans le génome de l'hépatocyte, ce qui complique l'élimination complète du virus.

VIRUS ÉMERGENTS & APPROCHES CURATIVES DANS LE VIH ET LE HBV

Phases de l'infection et objectifs de la cure

L'infection par le VHB comporte quatre phases, allant de la phase d'immunotolérance avec une réplication virale élevée, à une phase de réponse immune active avec une cytolysé hépatique. L'objectif de la cure du VHB est d'atteindre une **cure fonctionnelle**, caractérisée par la perte durable de l'AgHBs (au moins 24 semaines après l'arrêt du traitement) avec ou sans séroconversion, un ADN viral indétectable et des enzymes hépatiques (ALAT) normales. Une **cure stérilisante** avec suppression complète de l'ADNccc et du génome viral intégré reste un objectif lointain. Les caractéristiques souhaitées dans les nouvelles cures, c'est d'avoir une valeur surajoutée, peu ou pas d'effets indésirables, absence de résistance, voie d'administration pratique et un prix abordable vue la prévalence et la distribution de l'hépatite B.

Stratégies thérapeutiques actuelles

Le traitement actuel du VHB, quand indiqué (ADN > 2000 UI/ml et ALAT > LSN ou > A1F1), repose sur deux approches principales :

- **Interféron pégylé α** : traitement curatif de 48 semaines mais tolérance médiocre ;
- **Analogues nucléos(t)idiques (NUC)** : traitement virostatique à long terme.

Ces traitements permettent de réduire l'inflammation, la fibrose hépatique et le risque de CHC, mais la perte de l'AgHBs reste rare (3 % avec les NUC et environ 14 % après traitement par interféron à long terme).

Nouvelles approches pour la cure fonctionnelle

Des stratégies innovantes sont en cours de développement, visant à obtenir une cure fonctionnelle à travers des **antiviraux directs** et des **immunomodulateurs**.

Antiviraux directs

1. Inhibiteurs d'entrée (bulévirtide) : actuellement utilisé pour l'hépatite delta, son effet sur la perte d'AgHBs reste limité en monothérapie. D'après Asselah *et al.*, l'étude MYR004, montre des meilleurs résultats pour les bras en bithérapie de bulévirtide + Peg-IFN α pour l'hépatite delta et pour la perte de l'AgHBs (environ 10 % et 4 % selon les doses).

2. Modulateurs de l'assemblage de la capsid (CAMs) : ces molécules bloquent la formation de nouvelles capsides virales, perturbant ainsi la réplication. Les CAMs de deuxième génération, comme ALG-00184, ont montré une diminution de l'AgHBs dans certaines études (diminution de l'AgHBs de plus d'un *log* chez certains participants (4/7) d'après Yuen *et al.*, mais pas d'effet sur l'ADN VHB).

3. Inhibiteurs de la sécrétion de l'AgHBs (Nucleic Acid Polymers) : ce sont des polymères modifiés qui ont des propriétés hydrophiles leur permettant d'avoir une grande affinité pour les membranes cellulaires et ainsi d'inhiber l'assemblage des particules AgHBs au niveau du réticulum endoplasmique. En empêchant la sécrétion de l'AgHBs, ils favorisent la réactivation des cellules T spécifiques du VHB et de part ce mécanisme d'action, ils ont une activité anti-VHB/VHD. D'après une étude initiale par Bazinet *et al.*, sur 12 patients coinfectés VHB/VHD, 11 ont obtenu une charge virale indétectable pour le VHD, 6 ont perdu leur AgHBs dont 5 qui ont développé des Ac anti-HBs à 1 an avec une réponse durable (> 7 ans de suivi).

4. Inhibiteurs post-transcriptionnels (SiRNA et ASO) : ces molécules ciblent directement les ARNs viraux pour réduire la production d'AgHBs. D'après Yuen *et al.*, l'étude B-clear sur le bépirovirsén, un oligoNt antisens (ASO), a montré une perte de l'AgHBs chez environ 30 % des patients à l'arrêt du traitement avec un taux élevé de rechute et donc une perte à S24 post-arrêt du traitement chez 10 %. Cette réponse était : dose, durée et niveau d'AgHBs à l'initiation (< 3 000 UI/ml) dépendante.

VIRUS ÉMERGENTS & APPROCHES CURATIVES DANS LE VIH ET LE HBV

Immunomodulateurs

Plusieurs essais sont en cours pour tenter de stimuler l'immunité innée et adaptative, mais la présence prolongée d'un taux très élevé d'AgHBs constitue un obstacle majeur à cette stratégie.

1. Agonistes des récepteurs TLR7/TLR8 : stimulent la réponse immunitaire innée en augmentant la synthèse d'IFN α et de cytokines pro-inflammatoires. Efficacité limitée seule, mais efficacité augmentée en combinaisons. Dans l'essai Piranga mené par Hou *et al.*, l'objectif était d'évaluer l'efficacité du xalnesiran (**siRNA**), seul ou en combinaison avec 2 immunomodulateurs : le Peg-IFN α ou le ruzotolimod, un agoniste des TLR7. Globalement, les traitements ont été bien tolérés. L'élément clé de cet essai est que, bien que le groupe recevant l'agoniste TLR7 ait montré de meilleurs résultats que celui sans, le meilleur taux de réponse a été observé dans le groupe combinant le Peg-IFN α . Environ 30 % des patients ont atteint une réponse fonctionnelle à l'arrêt du traitement, mais avec des rechutes. À 48 semaines post-traitement, le taux de réponse durable était de 17 %²⁴.

2. Vaccins thérapeutiques : dans l'essai IM-PROVE II, Agarwal *et al.* ont évalué un vaccin thérapeutique, le VTP300, en combinaison avec un siRNA ciblant tous les transcrits du VHB. Cette étude de phase II a été menée chez des patients sous NUC avec une charge virale indétectable. Le traitement a duré 24 semaines, avec une dose administrée toutes les 8 semaines, suivie d'une

randomisation en deux groupes : un groupe A recevant le vaccin et un groupe B sans vaccin. Les patients avaient un taux d'AgHBs bas à l'inclusion. En termes d'évolution de l'AgHBs, la grande majorité des patients du groupe A avait un AgHBs < 100 UI/ml à la semaine 48 et le niveau moyen d'AgHBs était significativement plus faible à la semaine 24 après la fin du traitement dans le groupe A²⁵.

3. Anticorps monoclonaux anti-HBs : d'après l'étude MARCH menée par Gane *et al.*, le VIR-3434, un anticorps monoclonal, a été testé en association avec un ARN interférant, avec ou sans Peg-IFN α . Une perte de l'AgHBs a été observée chez 15 % des patients dans les 2 groupes à la fin du traitement, mais uniquement chez ceux dont l'AgHBs initial était < 3 000 UI/ml. À la semaine 24, une perte durable de l'AgHBs n'a été notée que chez 2 patients sur 21 dans le groupe combinant le traitement avec le Peg-IFN α ²⁶.

4. Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (anti-PD-1/PD-L1) : ils visent à réactiver les cellules T CD8+ pour une réponse plus agressive contre le VHB et réduire l'immunotolérance mais absence d'évidence d'efficacité pour le moment.

5. Peg-IFN α : bien qu'on aimerait pouvoir s'en passer, il demeure difficile de le remplacer pour le moment. Les bénéfices qu'il apporte sont clairement démontrés dans de nombreux essais et différentes stratégies, notamment en ce qui concerne la perte de l'AgHBs à la fin du traitement ainsi que lors du suivi (**Tableau 3**)²⁷.

Tableau 3
Perte de l'Ag HBs dans les essais cliniques de thérapies curatives du VHB²⁷

	Fin de traitement	Suivi semaines 8-24	Commentaires
CAM	N	N	
CAM + siRNA	N	N	
CAM + pegIFN- α	N	N	
CAM + siRNA + pegIFN- α	Y	Y	JNJ-J + 6379 + JNJ-3989
siRNA	Y (rare)	Y (1 étude)	Xalnesiran
siRNA + pegIFN- α	Y	Y	Xalnesiran, VIR-2218, imdusiran
siRNA + TLR7	Y	Y	Xalnesiran + ruzotolimod
siRNA + vaccinal Ab	Y	N	
siRNA + vaccinal Ab + pegIFN- α	Y	Y	VIR-2218 + VIR-3434
ASO*	Y	Y	Bepirovirsen
ASO + pegIFN- α	Y	Y	Bepirovirsen
Vaccin thérapeutique	N	N	
Vaccin thérapeutique + inhibiteur de checkpoint	?	Y	1 participant
Vaccin thérapeutique + pegIFN- α	Y	Y	BR11-179 (pre-S1, pre-S2, S)
Inhibiteur de checkpoint	Y	Y	Envafoimab, low baseline HBsAg
NAP + pegIFN- α	Y	Y	Etude à faible effectif, à confirmer

VIRUS ÉMERGENTS & APPROCHES CURATIVES DANS LE VIH ET LE HBV

Conclusion

Une cure fonctionnelle semble envisageable grâce aux combinaisons de molécules provenant d'un arsenal désormais assez large, incluant des agents qui inhibent la réplication virale (NUC, CAM, inhibiteurs d'entrée) ainsi que d'autres capables de réduire la charge en AgHBs circulant, tels que les inhibiteurs post-transcriptionnels ou de la sécrétion (SiRNA, ASO, NAP).

Cela pourrait ainsi favoriser une réponse immunitaire plus efficace, potentiellement renforcée par des immunomodulateurs (notamment le PEG-INF α). Se dirige-t-on vers un traitement personnalisé de l'hépatite B, en particulier en ce qui concerne l'usage des immunomodulateurs ?

RÉFÉRENCES

1. Ghosn J, Assoumou L, Ouattara M, Rubenstein E, Pialoux G, Katlama C, *et al.* Impact of vaccination with third generation modified vaccinia Ankara and sexual behaviour on mpox incidence in men who have sex with men: analysis among participants of the ANRS-174 DOXYVAC trial. *Lancet Reg Health Eur* 2024 ; 45 : 101020.
2. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 11 oct 2024]. Mpox (MPXV) : la HAS actualise ses recommandations vaccinales pour mieux lutter contre la circulation du virus. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3538112/fr/mpox-mpxv-la-has-actualise-ses-recommandations-vaccinales-pour-mieux-lutter-contre-la-circulation-du-virus
3. Telford E, Grinsztejn B, Olsen IC, Pulik N, Mentré F, Haviari S, *et al.* The international Unity study for antivirals against mpox is a blueprint for future epidemics. *Nat Med* 2023 ; 29 : 1894-5.
4. Kinganda-Lusamaki E, Amuri-Aziza A, Fernandez N, Makangara-Cigolo JC, Pratt C, Vakaniaki EH, *et al.* Clade I Mpox virus genomic diversity in the Democratic Republic of the Congo, 2018 - 2024: Predominance of Zoonotic Transmission [Internet]. medRxiv; 2024 [cité 11 oct 2024]. p. 2024.08.13.24311951. Disponible sur : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.08.13.24311951v1>
5. Duvignaud A, Jaspard M, Etafo IC, Gabillard D, Serra B, Abejegah C, *et al.* Lassa fever outcomes and prognostic factors in Nigeria (LASCOPE): a prospective cohort study. *Lancet Glob Health* 2021 ; 9 : e469-78.
6. Integrate - Lutter contre Lassa - ALIMA [Internet]. 2024 [cité 11 oct 2024]. Disponible sur : <https://alima.ngo/decouvrir/expertises/recherche-innovation/projets-recherche/integrate-contre-lassa/>
7. Henaou-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, *et al.* Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit). *Lancet* 2017 ; 389 : 505-18.
8. Jaspard M, Juchet S, Serra B, Mayoum B, Kanta IM, Camara MS, *et al.* Post-exposure prophylaxis following high-risk contact with Ebola virus, using immunotherapies with monoclonal antibodies, in the eastern Democratic Republic of the Congo: an emergency use program. *Int J Infect Dis* 2021 ; 113 : 166-7.
9. Prigann J, Tavora R, Furler O'Brien RL, Schulze-Gahmen U, Boehm D, Roan NR, *et al.* Silencing the transcriptionally active HIV reservoir to improve treatment outcomes. *Nat Microbiol* 2024 ; 9 : 2470-2.
10. Chomont N, El-Far M, Ancuta P, Trautmann L, Procopio FA, Yassine-Diab B, *et al.* HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nat Med* 2009 ; 15 : 893-900.
11. International AIDS Society global scientific strategy: towards an HIV cure 2016 | Nature Medicine [Internet]. [cité 11 oct 2024]. Disponible sur : <https://www-nature-com.proxy.insermbiblio.inist.fr/articles/nm.4108>
12. Thirugnanam S, Wang C, Zheng C, Grasperge BF, Datta PK, Rappaport J, *et al.* The Association between IL-1 β and IL-18 Levels, Gut Barrier Disruption, and Monocyte Activation during Chronic Simian Immunodeficiency Virus Infection and Long-Term Suppressive Antiretroviral Therapy. *Int J Mol Sci* 2024 ; 25 : 8702.
13. Dubé M, Tastet O, Dufour C, Sannier G, Brassard N, Delgado GG, *et al.* Spontaneous HIV expression during suppressive ART is associated with the magnitude and function of HIV-specific CD4+ and CD8+ T cells. *Cell Host Microbe* 2023 ; 31 : 1507-22.
14. Benlarbi M, Richard J, Bourassa C, Tolbert WD, Chartrand-Lefebvre C, Gendron-Lepage G, *et al.* Plasma Human Immunodeficiency Virus 1 Soluble Glycoprotein 120 Association With Correlates of Immune Dysfunction and Inflammation in Antiretroviral Therapy-Treated Individuals With Undetectable Viremia. *J Infect Dis*. 2024 ; 229 : 763-74.
15. Serrano-Villar S, Gala A, Bacchetti P, Hoh R, di Germanio C, Cohn LB, *et al.* Galectin-9 Levels as a Potential Predictor of Intact HIV Reservoir Decay. *J Infect Dis* 2024 ; jiae426.
16. Takata H, Mitchell JL, Pacheco J, Pagliuzza A, Pinyakorn S, Buranapraditkun S, *et al.* An active HIV reservoir during ART is associated with maintenance of HIV-specific CD8+ T cell magnitude and short-lived differentiation status. *Cell Host Microbe* 2023 ; 31 : 1494-506.
17. The next Berlin patient: sustained HIV remission surpassing five years without antiretroviral therapy after heterozygous CCR5 WT/ Δ 32 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur : https://www.natap.org/2024/IAS/IAS_38.htm
18. Sustained HIV remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with wild-type CCR5 donor cells | Nature Medicine [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur : <https://www-nature-com.proxy.insermbiblio.inist.fr/articles/s41591-024-03277-z>
19. Routy B, Lenehan JG, Miller WH, Jamal R, Messaoudene M, Daisley BA, *et al.* Fecal microbiota transplantation plus anti-PD-1 immunotherapy in advanced melanoma: a phase I trial. *Nat Med* 2023 ; 29 : 2121-32.
20. Wu L, Zheng Z, Xun J, Liu L, Wang J, Zhang X, *et al.* Anti-PD-L1 antibody ASC22 in combination with a histone deacetylase inhibitor chidamide as a "shock and kill" strategy for ART-free virological control: a phase II single-arm study. *Signal Transduct Target Ther* 2024 ; 9 : 1-11.
21. Safety, pharmacokinetics, and exploratory efficacy of the PD-1 inhibitor budigalimab in antiretroviral treatment-suppressed people living with HIV-1: preliminary analysis of 2 Phase 1b studies including an analytical treatment interruption [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur : https://www.natap.org/2023/EACS/EACS_56.htm
22. Henrich TJ, Bosch RJ, Godfrey C, Mar H, Nair A, Keefer M, *et al.* Sirolimus reduces T cell cycling, immune checkpoint marker expression, and HIV-1 DNA in people with HIV. *Cell Rep Med* 2024 ; 5 : 101745.
23. Fert A, Richard J, Raymond Marchand L, Planas D, Routy JP, Chomont N, *et al.* Metformin facilitates viral reservoir reactivation and their recognition by anti-HIV-1 envelope antibodies. *iScience* 2024 ; 27 : 110670.
24. Efficacy and safety of xalnesiran with and without an immunomodulator in virologically suppressed participants with chronic hepatitis B (CHB): Primary endpoint results from the phase 2, randomized, controlled, adaptive, open-label platform study (PIRANGA) [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur : https://www.natap.org/2023/AASLD/AASLD_91.htm
25. Agarwal K, Yuen MF, Roberts S, Lo GH, Hsu CW, Chuang WL, *et al.* Imdusiran (AB-729) administered every 8 weeks for 24 weeks followed by the immunotherapeutic VTP-300 maintains lower HBV surface antigen levels in NA-suppressed CHB subjects than 24 weeks of imdusiran alone. Disponible sur : https://www.natap.org/2024/EASL/EASL_100.htm
26. Safety, Tolerability, and Antiviral Activity of the siRNA VIR-2218 in Combination With the Investigational Neutralizing Monoclonal Antibody VIR-3434 For the Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection: Preliminary Results From the Phase 2 MARCH Trial [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur : https://www.natap.org/2022/AASLD/AASLD_19.htm
27. Lok ASF. Toward a Functional Cure for Hepatitis B. *Gut Liver* 2024 ; 18 : 593-601.

VIRUS ÉMERGENTS & APPROCHES CURATIVES DANS LE VIH ET LE HBV

TAKE HOME MESSAGES

VIH : ÉTAT DES LIEUX ET DÉFIS À VENIR

- Complexité de la guérison : la guérison du VIH est compliquée par la capacité du virus à se cacher dans des réservoirs viraux, rendant son éradication difficile même avec un traitement antirétroviral (TAR) précoce.
- Réservoirs viraux : la présence de réservoirs viraux, qui peuvent se répliquer silencieusement, constitue un obstacle majeur à la guérison. Même avec une charge virale indétectable, le virus peut continuer à produire des protéines qui induisent une inflammation chronique.
- Importance du traitement précoce : démarrer le traitement dès l'infection aiguë peut limiter la taille des réservoirs et améliorer les réponses immunitaires à long terme.
- Nouvelles pistes de recherche : des approches combinant antiviraux, immunothérapie et modulation du microbiote sont explorées pour renforcer la réponse immunitaire et réduire les réservoirs viraux.
- Cas de rémission : des cas de rémission après greffe de cellules souches montrent des résultats prometteurs, mais ces options restent limitées à une petite population de patients.

HÉPATITE B : ENJEUX, STRATÉGIES ET PERSPECTIVES

- Défis thérapeutiques : la présence de particules virales « vides » et d'un réservoir viral persistant complique l'élimination complète du virus.
- Objectifs de traitement : l'objectif est d'atteindre une cure fonctionnelle, caractérisée par la perte durable de l'AgHBs et un ADN viral indétectable.
- Stratégies innovantes : de nouvelles approches, y compris des antiviraux directs et des immunomodulateurs, sont en cours de développement pour obtenir une cure fonctionnelle.
- Personnalisation des traitements : l'avenir pourrait se diriger vers un traitement personnalisé de l'hépatite B, intégrant des combinaisons de molécules pour améliorer l'efficacité des réponses immunitaires.

VIRUS ÉMERGENTS & APPROCHES CURATIVES DANS LE VIH ET LE HBV

TAKE HOME MESSAGES

FIÈVRES HÉMORRAGIQUES VIRALES

- Importance du diagnostic précoce : un diagnostic rapide et précis des fièvres hémorragiques, en particulier la fièvre de Lassa, Ebola et Marburg, est crucial pour améliorer les résultats cliniques. Les erreurs de diagnostic, notamment avec le paludisme, retardent les soins appropriés.
- Traitement et recherche : la ribavirine est le traitement de référence pour la fièvre de Lassa, mais son efficacité est remise en question. De nouvelles options thérapeutiques, y compris des antiviraux prometteurs, sont en cours d'évaluation.
- La lutte contre ces maladies nécessite une approche intégrée, combinant recherche, traitement, vaccination et sensibilisation des communautés.
- Vaccins en développement : plusieurs candidats vaccins pour la fièvre de Lassa et Ebola sont en phase de recherche, avec des essais cliniques en cours pour évaluer leur efficacité.
- Nouveaux paradigmes de transmission : la compréhension des modes de transmission, y compris la transmission sexuelle et interhumaine, est essentielle pour la gestion des épidémies.

MONKEYPOX (MPOX)

- Épidémie de 2022 : une épidémie mondiale a été déclarée en 2022, touchant principalement des hommes ayant des relations homosexuelles. Environ 96 000 cas ont été signalés, entraînant 184 décès.
- Vaccination et recherche : des études comme Monkeyvax ou la sous-étude Mpxv nichée dans l'essai ANRS-DoxyVac ont montré l'efficacité de la vaccination pour réduire l'incidence de l'infection. Cependant, des questions subsistent sur la durée de l'immunité et l'efficacité des vaccins.
- Nouveaux variants : en 2024, un nouveau variant, le clade Ib, a émergé en RDC, avec des cas principalement chez des enfants et une transmission sexuelle observée. Cela soulève des inquiétudes quant à la propagation potentielle en dehors de l'Afrique.
- Urgence de santé publique : la situation actuelle nécessite une mobilisation internationale pour la recherche, le diagnostic et la vaccination, surtout dans les régions à haut risque où malheureusement le manque d'accès aux soins, les biais dans la surveillance et l'absence d'antiviraux efficaces compliquent la gestion de l'épidémie. Une stratégie de vaccination et des tests diagnostiques rapides sont essentiels pour contrôler la propagation du virus.