



Journée de réflexion scientifique 2011

nouvelles perspectives dans le traitement de l'infection à VIH

la recherche autour des concepts
de guérison, d'éradication et de rémission

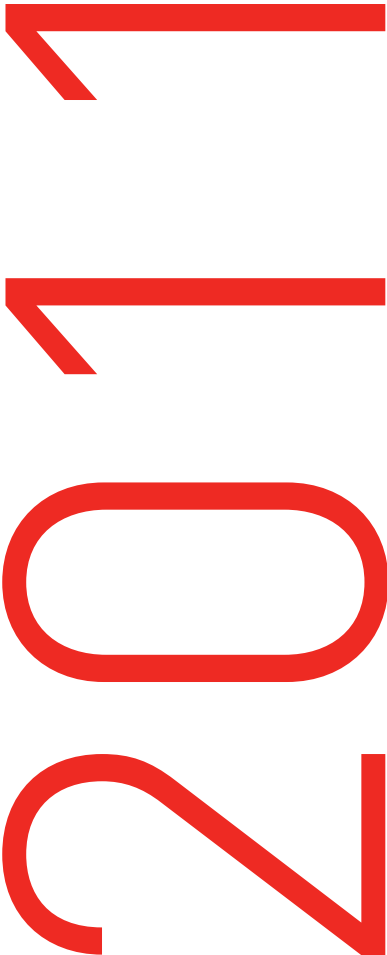
L'année 2011 marque le trentième anniversaire des premiers cas de sida. Après une première période durant laquelle les options thérapeutiques étaient peu nombreuses et insuffisantes pour empêcher le passage au stade sida des personnes atteintes, les 15 dernières années ont été marquées par la mise à disposition de combinaisons thérapeutiques puissantes, qui ont changé le visage de l'épidémie et la vie avec le VIH, au moins pour les personnes qui ont la chance d'y avoir accès.

Ainsi, en un peu moins d'une génération, les progrès accomplis sur les plans du traitement et de la prise en charge de l'infection ont été immenses, transformant une maladie mortelle à court terme en pathologie chronique avec laquelle il est désormais possible de vivre. Depuis, la recherche s'est orientée vers l'amélioration des thérapeutiques disponibles, tant en matière d'efficacité que de réduction des effets indésirables et d'amélioration de la tolérance ou de prévention de la survenue de complications. On s'intéresse également de plus en plus à la préservation ou à la restauration des capacités immunitaires. Si nous savons désormais contrôler la réplication du virus dans l'organisme humain, d'autres objectifs sont poursuivis ; il s'agit en particulier de progresser dans la connaissance et la compréhension des mécanismes d'installation de l'infection dans l'organisme, celle des atteintes du système immunitaire ou celle de la persistance d'une réplication virale résiduelle ou latente.

L'actualité récente de la recherche sur le VIH/sida est marquée par le retour sur le devant de la scène de l'idée qu'une « guérison » de l'infection est possible. Il ne s'agit pas d'une nouveauté dans l'histoire de l'épidémie : cet objectif scientifique avait été promu au moment même où les inhibiteurs de protéase allaient changer le cours de la vie des personnes vivant avec le VIH. La communauté des acteurs de la lutte contre le sida s'était alors enthousiasmée d'une piste qui semblait prometteuse, et surtout pleine d'espoir après les années tragiques qu'elle venait de traverser. Cependant, ces espoirs avaient été rapidement déçus.

La Journée est inscrite dans une dimension prospective, et s'articule autour des nouvelles stratégies et des nouveaux outils de lutte contre l'infection dans les domaines thérapeutiques et de santé publique, en les soumettant à un regard critique.

**GRUPE INTERASSOCIATIF
TRAITEMENTS & RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE**



Sommaire

Ouverture et introduction. François Berdougou.....	p. 1
Traitements du VIH aujourd’hui : apports et limites. Yazdan Yazdapanah	p. 3
Traitements du VIH : d’où venons-nous et où sommes-nous ? Regards croisés malade / médecin. Christophe Martet & Gilles Pialoux..	p. 6
Les patients Elite controllers, un modèle de guérison fonctionnelle ? Olivier Lambotte.....	p. 11
Les patients VISCONTI Asier Saez-Cirion.....	p. 16
Faut-il traiter en primo-infection ? Si oui, comment ? Cécile Goujard...	p. 20
Les mécanismes d’inflammation et d’activation. Laurence Weiss.....	p. 24
La restauration immunitaire. Amélie Guihot-Thévenin.....	p. 28
Traiter l’activation immunitaire au cours de l’infection à VIH : actualités et perspectives. Jean-Daniel Lelièvre.....	p. 32
Vaccination thérapeutique. Jean-Daniel Lelièvre.....	p. 36
Détour par le concept de “rémission pharmaceutique” : l’expérience des patients de Garches. Pierre de Truchis.....	p. 39
Eradiquer le VIH : panorama des pistes de recherche. Antoine Chéret...	p. 44
Le « patient de Berlin ». Pierre Corbeau.....	p. 47
Table ronde « Vivre avec le VIH en rémission ? Vivre avec le VIH sans le VIH ? » Janine Pierret, Dominique Costagliola, Antoine Chéret, Hugues Fischer, Renaud Persiaux, François Berdougou.....	p. 50
Conclusion. Hugues Fischer.....	p. 58

Ouverture

François Berdoug, coordinateur du TRT-5

Bienvenue à la Journée annuelle de réflexion scientifique du groupe interassociatif TRT-5. En son nom, je voudrais vous dire notre plaisir de vous accueillir ici pour explorer ensemble de nouveaux horizons de la recherche thérapeutique.

Vous le savez, TRT-5 fonde le choix des thèmes de ses Journées scientifiques sur son analyse des besoins des personnes vivant avec le VIH, en lien avec l'actualité de la recherche thérapeutique. Après une Journée consacrée à la qualité de vie dans l'évaluation des stratégies thérapeutiques et une journée consacrée aux enjeux de l'organisation des soins et de la qualité de la prise en charge, nous avons choisi cette année un thème très directement ancré dans l'actualité de la recherche thérapeutique : « La recherche autour des concepts de guérison, de rémission et d'éradication ».

L'année 2011 marque le trentième anniversaire des premiers cas de sida. En moins d'une génération – ce qui est très peu – et après une période durant laquelle les options thérapeutiques étaient peu nombreuses et insuffisantes pour empêcher le passage au stade sida des personnes atteintes, des combinaisons thérapeutiques puissantes ont été mises à la disposition des séropositifs. Elles ont changé le visage de l'épidémie et la vie avec le VIH, au moins pour les personnes qui ont la chance d'y avoir accès. D'une maladie mortelle à court terme, le VIH/sida est devenu une pathologie chronique avec laquelle il est désormais possible de vivre, même si cela est parfois dans des conditions difficiles.

Depuis 1996 et la mise à disposition des antiprotéases, la recherche s'est orientée vers l'amélioration des thérapeutiques disponibles, tant en matière d'efficacité que de réduction des effets indésirables et d'amélioration de la tolérance ou de prévention de la survenue de complications. On s'est également beaucoup intéressé à la préservation ou à la restauration des capacités immunitaires. Si nous savons désormais contrôler la réplication du virus dans l'organisme humain, d'autres objectifs sont poursuivis ; il s'agit en particulier de progresser dans la connaissance et la compréhension des mécanismes d'installation de l'infection dans l'organisme, celle des atteintes du système immunitaire ou celle de la persistance d'une réplication virale résiduelle ou latente.

L'actualité de la recherche est marquée, ces dernières années, par le retour de l'idée qu'une « guérison » de l'infection à VIH est possible, ou à tout le moins une « rémission » ou « guérison fonctionnelle ». Ces notions permettent de penser le traitement de l'infection à VIH à travers, par exemple, deux « modèles » de pathologies : celui des maladies infectieuses, qu'il s'agit de guérir, celui des cancers, que l'on envisagerait « seulement » de contrôler. Quant à l'éradication, le terme est aujourd'hui largement employé au sein de la communauté scientifique, même s'il semble plus une « utopie » qu'une réalité accessible à court terme. À certains égards, il tient néanmoins lieu d'horizon de recherche et de politiques publiques pour des pans entiers de la communauté des acteurs de la lutte contre le sida.

À l'échelle des populations, les institutions internationales de santé publique envisagent, sur la base de modélisations mathématiques, que l'épidémie puisse toucher à sa fin à l'horizon des années 2050 sous condition d'accès universel au dépistage et aux traitements antirétroviraux. Là aussi, il est question d'une certaine transformation de la réponse à l'épidémie de sida, en référence à d'autres modèles. Il ne sera cependant pas question aujourd'hui de ces dimensions collectives : d'une part, elles commencent à être plus

largement appropriées en France, d'autre part il faudrait une autre Journée scientifique pour envisager de les traiter convenablement.

À l'échelle des individus, on s'interroge sur la possibilité de parvenir à éliminer le virus de l'organisme humain – l'expérience du patient dit de Berlin ouvrant de ce point de vue des pistes d'investigation. Ces notions sont au cœur du thème de cette Journée. Elles ne sont pas nouvelles dans l'histoire de l'épidémie, comme il le sera rappelé tout à l'heure : l'objectif de l'éradication avait été promu au moment même où les inhibiteurs de protéase allaient changer le cours de la vie des personnes vivant avec le VIH. La communauté des acteurs de la lutte contre le sida s'était alors enthousiasmée d'une piste qui semblait prometteuse, et surtout pleine d'espoir après les années tragiques qu'elle venait de traverser. Cependant, ces espoirs avaient été rapidement déçus.

Si la recherche sur ces concepts de rémission, de guérison ou d'éradication n'ouvre pas de perspectives thérapeutiques à court terme pour les personnes, il nous a malgré tout semblé utile de leur consacrer notre événement public annuel, afin d'offrir un espace de présentation, d'appropriation et de discussion des questions scientifiques qu'elle soulève.

Nous souhaitons que cette Journée de réflexion permette de dresser un état des lieux des données scientifiques disponibles et des orientations de recherche actuelles et à venir dans ces domaines. Nous l'avons structurée autour de trois grandes questions : Peut-on induire une rémission dans l'infection à VIH ? Comment contrôler l'infection à VIH en renforçant le système immunitaire ? Est-il possible d'éradiquer le VIH ?

D'un point de vue moins directement biomédical, ces pistes thérapeutiques, même lointaines, sont porteuses d'un quasi-changement du statut de l'infection à VIH. Les cohortes de séropositifs « non progressifs à long terme » ou « contrôleurs du VIH » ont commencé à nous apprendre que ces statuts singuliers dans l'infection à VIH induisaient des modalités spécifiques de vécu de la maladie – qui n'est d'ailleurs plus qualifiée ainsi. Si elles pourraient contribuer à transformer à nouveau l'épidémie, ces pistes thérapeutiques pourraient donc également ouvrir de nouvelles perspectives sur la vie avec le VIH et sa perception, ainsi que de nouveaux champs de recherche. La table ronde finale permettra d'aborder ces enjeux.

Avant de passer la parole aux animateurs de cette première session, je souhaite adresser des remerciements : aux neuf associations membres de TRT-5, bien sûr, sans qui ce groupe n'aurait pas de raison d'être et qui lui apportent les moyens de son existence ; aux membres du Conseil scientifique de la Journée, qui ont accepté de participer à notre réflexion sur l'élaboration de son contenu et de son programme ; aux intervenantes et aux intervenants qui ont accepté d'être présent-e-s parmi nous aujourd'hui, parfois dans des conditions « animées » de programmation. Nous vous souhaitons de passer une belle Journée et espérons qu'elle nourrira utilement votre réflexion. ■

Traitements du VIH aujourd'hui

Apports et limites. Pourquoi en vient-on à parler d'un « après antirétroviraux » et de toutes ces notions « nouvelles »?

Panorama des questions de recherche sur les nouvelles pistes thérapeutiques.

Yazdan Yazdanpanah

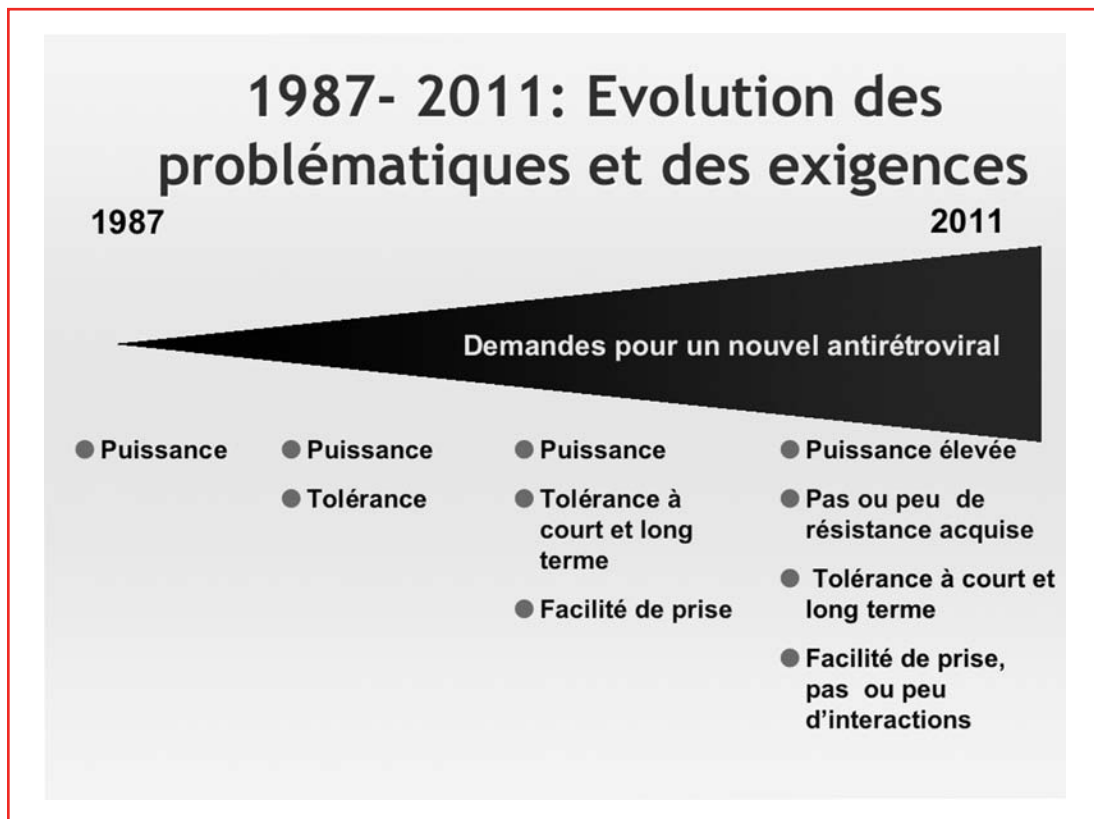
Médecin ayant longuement exercé à l'hôpital de Tourcoing dans le Nord, Yazdan Yazdanpanah est désormais médecin et chercheur au sein du Service de maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Bichat, à Paris. Membre du groupe d'experts sur la prise en charge médicale des PVVIH, ce clinicien s'intéresse aussi aux dimensions épidémiologiques et de santé publique de la prise en charge du VIH et des hépatites. Il a mené plusieurs recherches dans ce champ.

Je vais vous parler du point de vue d'un clinicien, qui n'est ni immunologiste ni virologue, un peu épidémiologiste peut-être. Il faut, tout d'abord, souligner que nous avons beaucoup progressé ces dernières années : il existe aujourd'hui un nombre très important et très impressionnant de traitements contre l'infection par le VIH ; nous avons maintenant au moins cinq familles de traitement et la recherche continue de progresser. De nouvelles familles de traitements arrivent et de nouveaux traitements seront bientôt sur le marché. Ces traitements nous ont permis de lutter efficacement contre le virus et d'obtenir que 80 à 90 % des patients aient une charge virale indétectable. Ils ont également réduit considérablement la mortalité. Un article, publié dans JAMA¹ en 2008, compare les taux de mortalité de patients séropositifs avant et après 1996. Cet article indique que dans les années 2000, chez des patients qui avaient moins de 45 ans au moment de la séroconversion, la mortalité était devenue très proche de celle de la population non infectée par le VIH. Le premier message important de cette journée est donc qu'il ne faut pas oublier que nous avons fait beaucoup de progrès. Des progrès en termes d'efficacité, mais aussi en

termes de toxicité. Les traitements que nous avons aujourd'hui sont beaucoup mieux tolérés et beaucoup moins toxiques. Nous avons désormais des combinaisons en une fois par jour, ce qui améliore considérablement l'adhérence, l'observance au traitement, et bien sûr la qualité de vie des patients.

Par ailleurs, plusieurs études mettent en évidence le bénéfice individuel et collectif de traiter tôt. Une étude publiée en 2009 dans le New England Journal of Medicine, montre que traiter à plus de 350 voire à plus de 500 CD4 permet d'améliorer la survie. Un autre travail publié cet été, toujours dans le New England Journal of Medicine, insiste sur l'intérêt collectif sur la transmission que peut avoir un traitement débuté rapidement. Le deuxième message est donc qu'il faut dépister le plus tôt possible. Traiter tôt ne peut avoir de sens que si nous dépistons tôt.

Il faut donc traiter tôt mais il faut aussi « bien » traiter. Les problématiques et les exigences des traitements anti-VIH ont évolué. En 1987, nous parlions de « puissance » des traitements, parce que les gens mouraient et qu'il fallait surtout que le traitement soit



efficace. Puis il a fallu que ce traitement soit mieux toléré. Nous avons alors prêté attention à la tolérance à court terme. Désormais, nous regardons non seulement la puissance mais aussi les problèmes de résistance, la tolérance à court terme mais aussi la tolérance à long terme, les interactions médicamenteuses, etc. Nos exigences vis-à-vis des traitements ont donc changé avec le temps. Nous avons des impératifs virologiques (contrôle de la réplication), des impératifs immunologiques (reconstitution immunitaire), mais aussi des impératifs concernant l'activation, l'inflammation et des impératifs liés aux co-infections, aux interactions, aux complications dues au VIH et aux traitements antirétroviraux (complications métaboliques, cardio-vasculaires, rénales...). Pour finir, nous avons aussi des impératifs liés à la qualité de vie des patients : simplicité de prise des traitements, tolérance aux traitements, mais aussi santé psychique et sexuelle. Nous ne pouvons actuellement pas encore répondre à tous ces impératifs : il n'existe pas aujourd'hui de trithérapie idéale. Les traitements actuels, aussi efficaces soient-ils, induisent encore des effets indésirables potentiels et des interactions extérieures.

Dans ce sens, la recherche travaille sur des stratégies d'épargne des nucléosidiques, souvent responsables de complications rénales, cardio-vasculaires, de problèmes d'ostéoporose, etc. Il s'agit de recherches sur les monothérapies d'inhibiteurs de protéase (IP), mais aussi sur de nouvelles associations : inhibiteurs de protéase et inhibiteurs de CCR5, ou encore inhibiteurs de protéase et inhibiteurs d'intégrase, etc. Les IP ont d'ailleurs aussi leurs propres effets indésirables : problèmes d'interaction et problèmes cardio-vasculaires à long terme. La recherche travaille donc également sur des alternatives aux IP, avec des NNRTI (non nucléosidiques de la transcriptase inverse) de deuxième génération (comme la rilpivirine), des inhibiteurs d'intégrase ou de CCR5.

Nous avançons vers des stratégies de « switch² » de monothérapie, d'allègements... Les moteurs de ces changements sont ces exigences nouvelles de tolérance, de non-toxicité à long terme, d'interactions, mais aussi les biomarqueurs et les coûts. Nous allons probablement nous diriger vers des traitements qui prendront plus en compte les spécificités de chaque patient, notamment en

fonction des stades de la maladie : primo-infection ou infection chronique, immuno-dépression modérée ou sévère, ADN proviral bas ou élevé, charge virale basse ou élevée, troubles neurocognitifs, co-morbidité (Tuberculose, hépatites), facteurs de risque cardiovasculaire, enjeu de la procréation, enjeu des risques de transmission, existence de souches déjà résistantes, présence de facteurs prédictifs de progression ou facteurs de mauvaise restauration immunitaire... Nous aurons probablement une diversification de traitements en fonction d'un certain nombre de variables, que nous ne prenons pas en considération actuellement.

Un des enjeux persistants auxquels nous sommes actuellement confrontés est que l'infection par le VIH est à l'origine, chez un certain nombre de personnes, d'un déficit immunitaire que nous n'arrivons pas à corriger, d'une inflammation résiduelle qui pourrait être la cause de problèmes de néoplasies, de vieillissement précoce, de problèmes cardio-vasculaires... La recherche travaille donc aussi sur des stratégies pour minimiser le dysfonctionnement immunitaire mais aussi l'inflammation, pour lutter contre ces pathologies, contre ces co-morbidités. Il y a beaucoup de recherche autour de cette thématique, compte tenu de l'émergence des événements « non sida » qui sont liés à l'inflammation chez les patients infectés par le VIH.

Il reste aussi des formes virales latentes qui sont inaccessibles aux traitements antirétroviraux, des réservoirs qui sont disséminés et dans lesquels l'infection à VIH est dynamique. Il est pour l'instant impossible d'atteindre ce virus qui se trouve dans ces sanctuaires et qu'on ne peut pas éradiquer, parce que le système infecté est incapable de se débarrasser de l'infection (ses propres défenses immunitaires sont insuffisantes pour contrôler le virus) ou parce que les traitements ne peuvent pas atteindre le virus intégré dans les cellules intégrées dormantes. Des recherches de stratégies thérapeutiques pour cibler ces réservoirs sont mises en place : elles portent sur les traitements antirétroviraux, leur intensification et la façon d'améliorer leur diffusion, sur des traitements plus précoces, sur l'augmentation des réponses immunitaires spécifiques, les

immunos-modérateurs, etc.

Le contrôle et peut-être l'éradication du virus passera probablement par une combinaison de ces stratégies. Les quatre priorités actuelles pour la lutte contre le VIH sont : la lutte contre les réservoirs (qui figure en tête des priorités à long terme de l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales), le dépistage (pour pouvoir traiter, il faut que les patients soient dépistés), le vaccin et enfin les traitements préventifs. Je souhaitais terminer avec ce point. Il y a eu beaucoup de nouvelles données de recherche sur les traitements préventifs au cours de l'année qui vient de s'écouler, et l'ANRS s'est engagée dans cette voie à travers des recherches dans les pays du Nord mais également dans les pays du Sud. En un an, les résultats d'un essai randomisé, contrôlé, contre placebo, mené chez des homosexuels séronégatifs pour le VIH, mais à risque élevé d'infection par le VIH, auxquels il a été donné du Truvada® en prophylaxie pré-exposition (PrEP) ont montré une diminution significative du nombre de contaminations. Deux études réalisées en Afrique sur des hétérosexuels ont montré les mêmes types de résultat. Les recherches sur ces usages des traitements en prévention se poursuivent dans de nombreuses directions. ■

Notes :

1. Journal of the American Medical Association
2. Un "switch" de traitement consiste en une modification des médicaments pris, en vue par exemple de simplifier les prises ou d'améliorer la tolérance et la qualité de vie.

Regards croisés malade / médecin

Traitement du VIH: d'où venons-nous et où sommes-nous ?

Christophe Martet
Gilles Pialoux

Christophe Martet est journaliste. Il a longtemps travaillé comme rédacteur en chef pour le magazine « Têtu », dans lequel il s'occupait de la rubrique consacrée au VIH, et du guide « Têtu+ ». Plus récemment il a co-fondé le premier média social LGBT Yagg dont il est aujourd'hui directeur de publication. Séropositif depuis le milieu des années 1980 Christophe a été Président d'Act Up-Paris de 1994 à 1996.

Gilles Pialoux est médecin, chercheur et chef du Service des maladies infectieuses et tropicales de l'Hôpital Tenon à Paris. Il est également journaliste et rédacteur en chef du site d'information vih.org. Il a été le co-auteur en 2009, avec France Lert, d'un rapport commandé par le Ministère de la Santé sur la réduction des risques sexuels.

Dans une intervention en alternance Gilles Pialoux et Christophe Martet ont croisé leurs regards, de médecin d'un côté et de séropositif de l'autre, leurs expériences professionnelles et personnelles sur la maladie, sur les traitements et plus généralement sur leur vie avec le VIH ces 30 dernières années.

Christophe Martet : La première période dont je souhaite parler correspond aux années 1983-1984. C'est dans ces années-là que je situe ma contamination et j'ai choisi de commencer mon intervention par une affiche réalisée par l'association des médecins gays que l'on pouvait trouver alors dans le magazine Gai Pied. De mémoire, à l'époque, cette association écrivait « Sida : maladie ayant traversé le champ de nos désirs, en passe d'être circonscrite ». Je me souviens m'être dit qu'on nous avait parlé de ce « truc », de ce « cancer gay », qu'on nous avait pris la tête avec cette histoire, alors que finalement ça

allait passer. Je trouve important aujourd'hui de commencer par expliquer qu'effectivement, dans ces années-là, beaucoup de gays se sont contaminés notamment parce que nous n'avions pas accès aux préservatifs et à l'information, y compris dans la communauté gay. Le déni continuait.

Gilles Pialoux : Le terme de « cancer gay » disparaît à partir de juin 1983 mais jusque-là c'est effectivement cette appellation qui va marquer les esprits. Les 30 ans du VIH sont aussi l'occasion de se souvenir de plusieurs éléments importants. Je pense à cette image du poids du sida sur une chorale gay de San Francisco. Il ne faut pas oublier non plus l'histoire des 4H : haïtiens, héroïnomanes, homosexuels et hémophiles. Il faut également rappeler l'importance de ce groupe de cinq personnes, le GTFS (Groupe de Travail Français sur le Sida) qui va œuvrer de manière assez

originale. Si le groupe de chercheurs américains était composé de grands professeurs ce groupe français était principalement composé de jeunes chercheurs perçus à l'époque comme de « jeunes gauchos ». Le premier papier français sur l'épidémiologie est signé précisément de ce groupe pionnier. Il s'agit d'un papier qui réunit 29 cas, principalement de jeunes sujets masculins. Il n'y est pas précisé le groupe de transmission, par peur de stigmatisation, c'est-à-dire qu'il n'est pas indiqué le mode de contamination suspecté. Il indique simplement les voyages, le sexe et ce que ces cas sont devenus, c'est-à-dire morts ou toujours en vie, à l'époque. On observe déjà alors l'hécatombe que cette infection sera dans la population gay et africaine ou haïtienne. Il me semble enfin très important de regarder les principales dates de l'histoire du VIH et de mesurer les périodes de silence, des périodes extrêmement longues, et l'impact des IP en 1996 qui met du temps à apparaître sur les courbes de mortalité.

Christophe Martet : L'un des points importants pour lesquels nous nous sommes battus était de dire que le patient, l'être humain, est au cœur de tout cela. Mon histoire vous permettra peut-être de comprendre comment se passe la vie d'un séropositif. En septembre 1985 je rentre de vacances en Grèce avec mes deux meilleurs amis. Nous faisons le test tous les trois ensemble et c'est une amie qui ouvre mon courrier de résultats. Vous voyez ce n'était pas encore à l'époque quelque chose qui nous faisait peur. Lorsqu'elle m'a annoncé que mon test était positif j'ai pensé que c'était dans l'ordre des choses. Nous n'étions pas informés, nous avions des relations sexuelles non protégées, nous entendions parler de cette épidémie et je me suis dit : « Voilà, au moins c'est une bonne chose de faite je n'aurais plus à le refaire ». En 1987, dans le quartier de Saint-Michel, premier comptage des CD4 : 337. De 1986 à 1989 l'épidémie et la mort se rapprochent de moi. Beaucoup de mes amis tombent malades et décèdent. Mes deux meilleurs amis, Olivier et Laurent, avec qui j'avais fait le test en 1985, tombent malades à leur tour en 1988 et meurent très rapidement. Moi je me dis que je suis le suivant sur la liste et je pars à New York. Dans les premières années nous ne percevions pas les traitements comme quelque chose d'important dans la mesure où, au début, il n'y en avait tout simplement pas, et quand il a

commencé à y en avoir, nous constatons que les gens souffraient énormément. Ils souffraient finalement plus à cause des traitements qu'à cause de la maladie. Il y avait une toxicité importante de l'azt. Pour nous ce qui était important c'était de survivre, de savoir comment nous allions faire face à la maladie : fatigue, amaigrissement, secret, regard de la société, modification de sa vie sexuelle. On nous parlait alors de quelque chose qui allait être réglé.

J'ai ressorti récemment, sur Yagg.com, un reportage d'Antenne 2 de 1984 dans lequel est annoncé que les Américains ont découvert le virus – donc un an après les Français – et que le sida était « en passe d'être vaincu ». C'était précisément l'accroche du journaliste de l'époque. Nous avions alors bon espoir que les choses iraient assez vite, on nous parlait toujours de cinq ans. Et, malgré le fait que les gens autour de nous tombaient malade et mourraient, nous n'étions pas conscients de cette gravité : il y avait un déni très important. En 1989 première visite à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Mes amis mourraient et je prenais petit à petit conscience du fait qu'il se passait quelque chose d'assez grave. Je démarre alors l'AZT, quatre fois/jour, y compris la nuit. On prévient les infections opportunistes (Bactrim®, Fungizone®) parce que c'était cela qui nous faisait surtout peur. Je voyais des amis perdre la vue, d'autres avoir des pneumonies... C'était effrayant. Nous n'avions pas l'impression que le traitement nous apportait quoi que ce soit pour lutter contre l'épidémie. Nous étions plus dans l'idée de lutter contre les infections opportunistes. 1990 : je pars aux Etats-Unis en année sabbatique. Je me dis que s'il ne me reste pas beaucoup de temps autant que je le passe à faire des choses intéressantes. Je commence alors à militer à Act Up New York. Je dis souvent qu'Act Up a été le meilleur antirétroviral, en tout cas dans cette période. Peut-être encore aujourd'hui.

Puis je rejoins le groupe de retour à Paris. Avec mon médecin nous tâtonnons, je commence par prendre Hivid® en 1992, qui ne fonctionnera pas très bien. En 1993 je fais des essais avec fll qui s'avère être toxique pour le foie. Je m'en rends compte moi-même : je ne me sens pas très bien et je remarque que les transaminases montent. Je décide d'arrêter. Ensuite, entre 1993 et 1994, je fais tout ce

qu'il ne faut pas faire : je prends du 3TC en escalade de dose, en monothérapie. Je deviens très vite résistant au médicament. Puis c'est l'hécatombe, comme pour beaucoup de malades à l'époque, les CD4 chutent inexorablement: 60 au début de 1994, 40 au milieu de l'année et c'est à la fin de cette année 1994 que le sida se déclare chez moi. Entre temps, au mois d'octobre, Cleews Vellay décède. Il était le président charismatique d'Act Up et il aura droit à un enterrement politique, son cercueil défilera dans la rue. En novembre de cette même année je fais une tuberculose pulmonaire. En 1995/1996 nous commençons à apercevoir de nouveaux traitements. Je change de médecin et elle me propose des bithérapies puis des trithérapies d'ARV INTI. Un an après la mort de Cleews Vellay Act Up annonce dans le journal Libération que 100 autres militants d'Act Up-Paris sont morts. C'était une très forte hécatombe. Nous essayons de faire pression sur les laboratoires pour obtenir des antiprotéases, les nouvelles molécules de Abbott et de Merck. Début 1996 la pression monte. Nous organisons des zaps dans des usines, des manifestations, nous publions des communiqués de presse, etc. Nous essayons d'obtenir les nouvelles molécules pour des militants d'Act Up. Je me souviens en particulier de Natalie Dagrón que nous n'avons pas réussi à sauver... Je rappelle qu'il y avait, à l'époque, cette idée de faire une loterie, de tirer au sort les malades, puisque les laboratoires américains nous expliquaient qu'ils n'avaient pas suffisamment de traitements. Nous savions pertinemment que c'était faux, qu'ils allaient obtenir très rapidement l'autorisation de mettre sur le marché leurs molécules aux États-Unis et qu'ils produisaient en masse. Enfin, sous la pression des associations, sous la pression du Conseil National du Sida et sous la pression des médecins, le gouvernement débloque l'argent et, miraculeusement, trois jours plus tard, les médicaments sont là. Au mois d'avril la France reçoit ainsi les premières IP, avant les autres pays européens et se retrouve finalement en tête de la prise en charge par antiprotéases.

Très vite nous voyons les malades sortir des hôpitaux, enlever leur perfusion, c'est ce que nous avons appelé « l'effet Lazare » et c'était vraiment ça. Des personnes que je voyais extrêmement mal en point ont

commencé à aller mieux et sont encore là aujourd'hui. En 1996, à la conférence de Vancouver, devant un parterre sous le charme, David Ho nous parle d'éradication. Et pour nous cela bouleverse tout : nous avons le sentiment que, finalement, nous allons vivre. Certains pensent que nous allons pouvoir très vite abandonner le préservatif puisque nous ne serons plus infectieux. En août 1996 je démarre Crixivan® et c'est là qu'arrivent les effets indésirables massifs.

Gilles PIALOUX : Nous avons gardé en mémoire la cassure de 1996 mais cette cassure avait en réalité commencé plus tôt avec l'arrivée des trithérapies. Il est important de rappeler que les traitements hyperactifs avaient déjà démarré avant les IP. Évidemment c'est venu rajouter quelque chose de tout à fait conséquent.

En 1998, juste après l'essai CURE, nous avons mis en place, avec l'ANRS, le premier essai d'allègement qui s'appelait alors Trilège. Il est intéressant de voir comment ce concept revient aujourd'hui, avec probablement d'autres molécules, mais surtout d'autres perceptions de ce qu'est un traitement d'attaque, un traitement d'entretien, un allègement, etc. Nous n'avons pas fini d'épuiser cette question là. J'étais assez satisfait de participer à cette épopée mais j'étais déjà à l'époque un peu énervé parce que je trouvais que nous n'avions pas affecté les résultats négatifs et Trilège restait un résultat négatif. Nous avons néanmoins publié cet essai dans au moins cinq grandes revues. Cela a aussi ouvert une voie de réflexion.

Un autre élément important est la question de « quand traiter ? ». C'est une question qui va nous obséder pendant encore un certain nombre d'années avec des flux et des reflux dans l'information. La communication autour des essais a été plutôt désastreuse.

Christophe Martet : En 1996 les effets indésirables des médicaments prennent le pas sur le reste. Nous sommes forcément contents de voir que le traitement marche mais ce n'est pas encore tout à fait ça. Il y a surtout, dans ces années-là, une utilisation massive de Zerit® qui a un effet indésirable très visible qui fait que pratiquement tous les malades du sida ont une lipoatrophie du visage. Le sida « se voit ». Paradoxalement

nous allons mieux mais la maladie se voit. Et ceux qui tirent alors la sonnette d'alarme sont vite disqualifiés. 1997 est aussi l'époque où nous commençons à craindre une reprise en main du pouvoir médical par rapport aux militants. Je me rends compte qu'il faut vraiment informer. Je réinvestis alors le journalisme militant pour lancer avec Act Up « Information=pouvoir » ainsi que tout un dispositif d'informations thérapeutiques : Protocoles, Répi, ligne téléphonique d'information. De 1999 à 2002, toujours dans mon parcours, échecs successifs de Crixivan® - les effets indésirables deviennent assez intolérables - puis d'Invirase®/Norvir®. Norvir® en solution buvable était absolument épouvantable à prendre. Finalement les traitements marchent mieux mais ils nous prennent la tête.

Gilles Pialoux : J'ai eu deux éléments-clés dans mon histoire de clinicien : l'arrivée de l'essai Stalingrad, un moment extrêmement fort à l'institut Pasteur ; et l'arrivée des premiers non nucléosides, c'était moins spectaculaire parce qu'il a fallu attendre longtemps avant d'avoir des molécules.

J'ai fait le point sur des concepts qui nous ont agités : monothérapie, CURE, « traiter fort - traiter tôt ». Il s'agit de points très importants qui reviennent en permanence, notamment avec la question de la primo-infection et avec la question du TASP (Treatment AS Prevention). Tout comme l'item « allègement » qui revient par de nombreux biais : moins de toxicité, partir de plus haut, traitements d'induction, maintenance,... Nous sommes complètement dans l'actualité 2011 et probablement dans l'actualité des années à venir alors que cela a commencé avec les ACTG vers 1996. Le concept de « traiter la primo-infection » est typiquement un concept en on/off : un coup on traite, un coup on ne traite pas, puis on recommence sans savoir très bien ce que l'on fait. Enfin il y a les « fenêtres thérapeutiques » concept qui n'est, à mon sens, pas totalement mort, même si de moins en moins de personnes sont sous fenêtre thérapeutique, sauf lorsqu'elles y sont contraintes par les effets indésirables et par l'échappement.

Christophe Martet : En 2000/2003 beaucoup de stratégies se mettent en place y compris pour moi. J'avais essayé beaucoup de choses et j'étais résistant aux non-nucléosidiques.

Avec mon médecin nous décidons de faire des vacances thérapeutiques mais au bout de trois mois c'est un échec : la charge virale remonte très fort à 180 000 copies. Nous entrons alors dans une stratégie pour s'adapter à de nouveaux concepts et de nouveaux examens pour poursuivre le traitement : dosages plasmatiques, mesures de résistance, génotypes, phénotypes,... À Act Up on se dispute d'ailleurs pour savoir s'il faut faire des génotypes ou des phénotypes. De 2001 à 2002 c'est GigaHaart : 7 ou 8 molécules différentes, c'est le choc !

Gilles Pialoux : Pour illustrer cela je voulais vous rappeler qu'à l'époque nous avons fait un essai maison, sans l'ANRS, qui s'appelait Liptera : avec des lipopeptides et une fenêtre thérapeutique. À l'époque, et avec ces molécules-là, ce sont des patients contrôlés, avec des charges virales à moins de 50 copies pendant plus de 6 mois, chez qui nous tentions à la fois de la vaccinothérapie et une fenêtre. Globalement ce qui se passe dans les fenêtres thérapeutiques, pas chez tout le monde mais dans la majorité des cas, c'est ce coup de vent vers le haut, cette augmentation de la charge virale. Maintenant nous avons mieux cerné les critères qui font que nous ne pouvons pas arrêter les traitements, chez certains patients, notamment en fonction de leurs CD4. Mais en l'occurrence, à l'époque, dans Liptera, je me souviens très bien qu'au milieu de ce petit groupe de patients 1 patient était revenu en stade de primo-infection. C'était assez spectaculaire de voir de quelle façon il était revenu au point de départ de son histoire clinique.

Christophe Martet : Les années 2003 à 2011 sont les plus tranquilles et la charge virale devient indétectable. En 2003, avec Kaletra®, la charge virale est contrôlée, avec des tests de plus en plus précis, à moins de 200 copies, puis à 50 copies. Aujourd'hui je suis à moins de 20 copies. En 2004 j'ai fait un infarctus. Est-ce que cela a été causé par les traitements ? Le VIH ? Le cholestérol ? Le stress ? Le tabac ? Sans doute tout cela un peu conjugué. J'ai désormais un traitement à base de Truvada®, Celsentri®, Prezista® et Norvir®, qui semble fonctionner.

Gilles Pialoux : Un thème qui est transversal des co-morbidités actuellement et transversal, à mon avis, de l'évolution de la

maladie - c'est ce que Christophe explique à la première personne au sujet des facteurs de risques de l'infarctus du myocarde - si on reprend les complications rénales, les troubles neurocognitifs, les atteintes lipidiques, etc., il faut d'abord balayer devant les facteurs de risques classiques que l'on retrouve plus souvent chez les personnes séropositives. Je crois que c'est vrai de toutes les questions qui nous occupent actuellement, que ce soit l'insulino-résistance, les troubles neurocognitifs, la stéatose, les atteintes rénales, les translocations etc. Avant d'accuser les molécules antirétrovirales, mis à part peut-être le d4t, mais il n'y avait pas que le d4t comme facteur de lipoatrophie, il faut quand même balayer sur cette affection chronique inflammatoire et métabolique qui pose des problèmes nouveaux.

Christophe Martet : En résumé : la première période c'est l'incrédulité, de 1989 à 1994, à l'époque je ne crois pas à l'efficacité des premières molécules, trop de proches meurent et ce sont les infections opportunistes qui font peur. De 1994 à 1996 je m'habitue à l'idée d'une certaine efficacité du traitement mais le retour de la toute puissance médicale m'inquiète : avons-nous accès à la bonne information ? De 1997 à 2002 les effets indésirables occupent le devant de la scène et nous voyons des vagues successives de traitement: non nucléosides, nouvelles IP, Norvir® en booster. Les stratégies se multiplient et se concurrencent (allègement, renforcement, mégathérapies, vacances, etc.) De 1997 à 2005 le besoin d'informer et de s'informer devient incontournable. Je retrouve mon envie de journaliste après celui de militant et je crée « Information=pouvoir ». De 2005 à 2011 le traitement arrive (presque) à se faire oublier. C'est la banalisation du traitement mais il n'y a pas d'oubli possible. À quand un traitement qui se fera vraiment « oublier » ? Le traitement c'est aussi le suivi du traitement : les examens s'espacent. J'ai attendu 12 mois entre mes deux derniers bilans.

Je ne veux pas non plus oublier que 2000 est un tournant dans la lutte contre le sida, puisque c'est la première fois qu'une conférence se déroule en Afrique, dans un pays du Sud. Les malades africains réclament les traitements et le monde

commence à peine à prendre conscience qu'il faut aussi traiter le Sud. Lorsqu'en 1995 nous sommes partis en Afrique du Sud avec Act Up pour assister à une conférence avec des personnes atteintes du sida tout le monde nous disait que le traitement était pour le Nord, que c'était trop cher, même des associations de personnes atteintes disaient : « nous parlons de prévention, ne nous parlez pas du traitement ».

Il faut peut-être aussi rappeler qu'en 30 ans le sida a tué plus de 30 millions de personnes et que contre le deuil il n'existe pas encore de traitement. Leur absence est toujours aussi intolérable. ■

Les patients Elite controllers

Un modèle de guérison fonctionnelle ?

Olivier Lambotte

Médecin et chercheur au sein du Service de médecine interne de l'Hôpital de Bicêtre, au Kremlin-Bicêtre dans le Val-de-Marne, Olivier Labotte coordonnait récemment la cohorte française de « HIV Controllers » et coordonne désormais la nouvelle cohorte CODEX de l'ANRS dite « cohorte des extrêmes » résultant de la fusion de la précédente avec la cohorte des asymptomatiques à long terme.

Elite controller est un mot américain qui définit des patients qui ont 3 charges virales indétectables en dessous du seuil de 50 copies pendant au moins 1 an. La durée requise en France pour entrer dans la définition de « contrôleur du VIH » est très différente : nous demandions auparavant 10 ans, désormais, dans la cohorte, ce n'est plus que 5 ans. Précisons également la définition des viremic controllers : ce sont des patients qui ont au moins 3 charges virales entre 50 et 2000 copies pendant la même période. Cette définition virologique est à mettre en miroir avec une définition immunologique datant des années 1990, celle des patients Asymptomatiques à Long Terme (ALT), avec constance du taux de CD4 sur le long terme. C'est tout le travail qu'avait effectué le groupe de Brigitte Autran dans la cohorte ANRS CO15 ALT. Quelle que soit la définition on parle de patients naïfs de tout traitement.

Il y a trois hypothèses pour expliquer un phénotype en maladie infectieuse qu'il s'agisse du VIH, de l'hépatite C, ou d'autres...

■ Il peut s'agir d'un problème lié à l'agent infectieux lui-même qui peut être atténué. C'est donc l'une des hypothèses : les patients sont infectés par des virus atténués.

■ Deuxièmement, nous nous interrogeons sur l'existence d'une protection génétique particulière : ces patients sont protégés.

■ Et troisièmement, qu'en est-il de leur réponse immunitaire ? Ont-ils une réponse immunitaire particulièrement efficace ? Pour répondre à ces questions nous avons mis en place un consortium d'équipes de recherche. Chacune regardant l'une des facettes du problème. L'étude a démarré en 2005 avec un soutien de l'ANRS.

Concernant le virus, la réponse est assez claire : ces patients sont infectés par un virus tout à fait compétent pour la réplication c'est à dire un virus infectieux. Si vous prenez le virus et le mettez sur des CD4 de donneur sain vous transmettez l'infection. Il n'y a pas de mutation dans certains gènes viraux associés à des virus défectifs et nous avons pu mettre en évidence l'évolution de certaines souches virales, voire des situations de co-infection ou de surinfection. Donc un virus défectif n'explique pas le phénotype contrôleur. Par ailleurs ces patients avaient des quantités d'ADN viral extrêmement faibles dans le sang. Ils ont donc un réservoir de virus d'un niveau très bas. Enfin des travaux américains ont montré que chez les patients contrôleurs, si l'on fait des charges

Définition

- Patients infectés par le VIH-1
- Infection connue depuis plus de 5 ans
- Jamais de TTARV sauf prévention transmission materno-fœtale
- Les 5 dernières charges virales consécutives sont inférieures à 400 copies ARN/ml

PEUT-ON INDUIRE UNE RÉMISSION DANS L'INFECTION À VIH ?

Modération : Eric Salat, Actions Traitements, TRT-5 & Annie Le Palec, Sida Info Service, TRT-5

virales ultra-sensibles, optimisées en descendant à un seuil d'une copie, on trouve le virus chez tous les patients. Il y a donc des quantités extrêmement faibles de virus circulant non détectables par les techniques habituelles mais néanmoins présentes.

Qu'en est-il de la génétique ? Il y a une sur-représentation des allèles HLA-B*57 et B*27 parmi les contrôleurs du VIH qui concerne à peu près 60 % de l'observatoire français. Mais cette sur-représentation de B*57 ne signifie pas que tous les contrôleurs du VIH sont HLA B*57.

Dernière question sur la susceptibilité de l'hôte. Le groupe du Dr Pancino, à l'institut Pasteur, a montré que les CD4 purifiés des patients contrôleurs, une fois mis au contact du virus, s'infectent sans aucun problème. Il n'y avait donc pas de blocage intrinsèque de la réplication du virus, en tout cas avec les premières techniques utilisées de manière assez globale.

Finalement c'est la troisième hypothèse qui semble la plus intéressante : la réponse du système immunitaire. Les CD4 des patients contrôleurs mis au contact du virus s'infectent. Par contre si, chez certains patients contrôleurs, on co-cultive les lymphocytes T CD4 et les T CD8, les cellules tueuses qui jouent un rôle majeur dans l'immunité anti-virale, on bloque alors la réplication du virus. Par conséquent, chez une grande partie des patients contrôleurs, la réponse immunitaire T CD8 joue un rôle important pour bloquer la multiplication du virus et ce blocage de la réplication virale est corrélé au nombre de lymphocytes CD8 spécifiques du VIH.

Un certain nombre de données permettent de montrer que les lymphocytes T CD8 spécifiques du VIH jouent un rôle clé.

Premièrement, sans stimulation, ils sont capables de tuer les CD4 infectés. Ceci est propre aux contrôleurs du VIH et ne se retrouve pas dans d'autres situations du VIH. Il n'y a que chez ces patients que les CD8 tuent aussi efficacement. Il existe une corrélation entre le nombre de CD8 et leur capacité à bloquer la réplication virale. D'autres groupes avaient déjà montré qu'il s'agissait de cellules particulièrement efficaces, polyfonctionnelles, parce qu'elles

fabriquent tout ce qu'il faut pour qu'un CD8 tue efficacement sa cible. Nous avons aussi une preuve indirecte importante : chez les patients porteurs des allèles B*27 ou B*57 on voit l'empreinte du système immunitaire sur les virus. C'est à dire que ces virus sont obligés, pour avoir la capacité de se multiplier péniblement, de muter de manière très importante, perdant ainsi un certain pouvoir de réplication. Ils perdent ce que l'on appelle de la fitness.

En réalité ce n'est pas aussi simple et ce n'est pas vrai pour tous les patients. Une partie d'entre eux n'a pas cette forte capacité des CD8 à tuer les CD4 infectés et, par ailleurs, n'a pas un nombre important de CD8 spécifiques. Ces patients-là contrôlent donc le virus par un autre mécanisme. D'autres études menées par certains groupes de recherche montrent la même chose. Certains patients n'ont que très peu de cellules efficaces CD8 anti VIH. Nous ne savons pas ce qui permet le contrôle du virus chez ces patients que nous avons définis comme des « faibles réponders » (weak responders). Nous ne savons pas non plus quel est le rôle précis de l'allèle B*57, même si nous savons que c'est certainement très bien d'en être porteur car, d'une manière générale, l'évolution de l'infection est plus lente. Mais est-ce simplement le fait d'être B*57 qui est important ou est-ce que parce que cela est lié à autre chose ? Je rappelle que la majorité des patients porteurs d'un allèle HLA B*57 ne sont pas contrôleurs du VIH.

Comment la réponse CD8 est-elle initiée et maintenue ? Une étude est en cours, menée par Asier Saez-Cirion, sur l'interaction entre les CD8 et des cellules dendritiques qui sont, en quelque sorte, les cellules qui vont présenter les morceaux du VIH à votre système de défense. Une autre question importante : que se passe-t-il lors de la primo-infection ? Lorsque le virus entre dans l'organisme il n'y a pas une armée de CD8 qui attend au garde à vous pour lui taper dessus. Cela signifie que d'autres mécanismes peuvent éventuellement entrer en jeu. C'est, en effet, ce qui avait pu être démontré en collaborant avec la cohorte ANRS PRIMO dans laquelle un certain nombre de patients, 8 très exactement, avaient obtenu spontanément, en quelques mois, une charge virale indétectable. Cela souligne donc que le

contrôle du virus est probablement très précoce, dans les premières semaines ou les premiers mois de l'infection, en tout cas chez une majorité de patients.

Il manque enfin un acteur majeur dans mon développement : les CD4. Vous ne pouvez pas avoir de bons CD8 si vous n'avez pas le chef d'orchestre qui coordonne l'ensemble. Les patients contrôleurs doivent avoir une forte réponse CD4 anti-VIH. Cela a été effectivement démontré. On retrouve chez ces patients des CD4 tout à fait efficaces, que l'on appelle polyfonctionnels, qui fabriquent tout ce que l'on veut : par exemple de l'Interleukine-2 (IL-2) en quantité importante. C'est, en effet, essentiellement dans le groupe des patients contrôleurs que l'on observe cela. Par ailleurs ces CD4 ont une affinité particulièrement élevée pour des morceaux de virus, des peptides de la protéine gag : ils sont capables de déclencher leur activation à des concentrations beaucoup plus faibles de virus que chez un patient non contrôleur. Par contre cela se fait peut-être au prix d'une activation liée au système immunitaire. L'activation chez les contrôleurs n'est pas différente de celle que l'on décèle chez les patients virémiques. Quel est l'impact de cette activation ? Il n'est probablement pas très bon pour les patients. Et les patients contrôleurs du VIH ne dérogent pas à la règle. On constate une activation du système immunitaire chez ces patients et il a été démontré une corrélation entre ce niveau d'activation du système immunitaire et la baisse du taux de CD4.

Se pose, évidemment, la question de l'état clinique et immunologique de ces patients. **Quelques éléments historiques** : entre 2006 et 2008 un observatoire national avait été mis en place pour permettre d'avoir une photographie, à un instant donné, des patients contrôleurs du VIH en France. Un questionnaire était envoyé dans les centres ANRS dans lequel il leur était demandé s'ils avaient des patients répondant à la définition. Une centaine de patients avait été signalée et 86 d'entre eux avaient participé à l'observatoire. Le problème est que nous n'avons pas de suivi. Donc, en 2009, nous avons mis en place la cohorte « HIV Controllers », soutenue par l'ANRS, dans laquelle 166 patients sont actuellement

inclus. Puis nous avons travaillé en lien avec Brigitte Autran pour créer la cohorte des extrêmes, la cohorte ANRS « CODEX », qui démarre en septembre et qui va permettre d'étudier en parallèle des patients contrôleurs du VIH et des patients asymptomatiques à long terme, sachant qu'il y a bien sûr un certain nombre de patients qui répondent aux deux définitions (entre 10 et 15 %). La définition des paramètres d'inclusion dans la cohorte actuelle est la suivante : des patients toujours infectés par le VIH, dont l'infection est connue depuis plus de 5 ans, qui ne sont pas sous traitement et dont les 5 dernières charges virales étaient en dessous de 400 copies. Ces personnes viennent en visite au moins une fois par an. Des sous-études sont aussi proposées. La cohorte est composée de 50 % de femmes ; l'âge moyen à l'inclusion est de 46 ans ; il y a 2/3 de « Caucasiens », 2/3 de contamination par voie sexuelle, surtout hétérosexuelle. En médiane l'année de diagnostic du VIH est 1994, ce qui représente 17 ans d'infection au VIH connue. Ce sont donc des patients infectés depuis très longtemps. Il y a tout de même deux interrogations : la première est que, pour des personnes qui ont été infectées au début des années 1990, il y a beaucoup de femmes alors qu'à l'époque l'épidémie était quand même plus masculine qu'actuellement ; la seconde est qu'il y a une sous-représentation de patients homosexuels par rapport à ce que l'on peut observer en général.

Nous avons, dans l'observatoire, posé des questions sur les pratiques de protection. Il en ressort deux enseignements. Le premier est qu'un certain nombre de patients avaient des relations sexuelles durables non protégées sans que l'on ait connaissance de déclaration de séroconversion. C'est une préoccupation récurrente des patients contrôleurs et je n'ai pas d'élément scientifique de réponse. Le seul élément est qu'il est probable que leur risque de transmettre le VIH est beaucoup plus faible que celui d'un patient virémique avec 10 millions de copies ; c'est évident. Le second enseignement est qu'un certain nombre de patients hommes et femmes, dans la cohorte, ont eu des enfants et qu'il n'y a eu aucune contamination à cette occasion.

En médiane les CD4 s'élèvent à 769 ; 13 % des mesures de l'historique des patients se

situent en dessous de 500 CD4 et 2 % à moins de 350. Un quart des patients avait eu des blips avec une charge virale entre le seuil de détection et 400 copies.

Alors comment évoluent les CD4 ? Nous avons pu modéliser que, si vous avez des blips, peu ou beaucoup, vous avez une pente de CD4 décroissante au cours du temps. Vous perdez en moyenne une quinzaine de CD4 par an, ce n'est pas beaucoup, mais au fil du temps, néanmoins, c'est significatif. Les patients qui n'ont pas de blips semblent, eux, avoir un taux de CD4 absolument stable.

Ainsi, dans la cohorte C018, nous avons actuellement 20 patients qui ont leur taux de CD4 inférieur à 500, 9 dont le dernier taux est inférieur à 350, 2 sont sous anti-rétroviraux, 6 patients au total sont sous HAART dont 4 pour des raisons immunologiques.

Je vais être extrêmement prudent. La grande question est : faut-il traiter les patients contrôleurs du VIH chez qui les CD4 baissent ? Intéressons-nous d'abord aux raisons pour lesquelles ils baissent.

■ Le virus ? Peut-être. Nous savons qu'effectivement, chez les patients qui ont tout le temps des blips, le traitement antirétroviral est efficace. Ce n'est pas tellement étonnant puisque ce sont des personnes qui ont une réplication virale, certes beaucoup moins forte que d'autres, mais qui est néanmoins détectable.

■ Deuxième donnée : l'inflammation. On sait qu'elle existe chez les patients contrôleurs. Au sein de la cohorte « HIV controllers » nous avons émis une recommandation qui était de proposer aux patients de tester un anti-inflammatoire en combinant du Plaquenil® (largement utilisé dans les maladies auto-immunes) et une statine, si leurs CD4 baissaient. Nous avons actuellement un patient traité et un autre qui le sera bientôt. Il est bien trop tôt pour en connaître l'effet, mais cela nous paraît intéressant, parce que les patients sont très réticents à l'idée de prendre des antirétroviraux, ce que je peux tout à fait comprendre.

■ Le troisième élément, plus ennuyeux, est le vieillissement du système immunitaire, mais malheureusement nous ne pouvons pas rejoindre le système immunitaire.

Mon message est donc qu'il faut être prudent, ne pas se précipiter et sûrement surveiller. Il est certain que, avec des CD4 inférieurs à 200, il faut proposer un traitement parce que cela ne se discute plus à ce stade d'immunodépression. Par contre, avant, il me semble qu'il y a toute une place pour des traitements immuno-modulateurs.

Je pense à un patient qui, entre 2003 et 2006, s'est situé de façon durable en dessous de 500 CD4 avec un nadir à 300. Il n'a jamais été traité et, spontanément, il est remonté. Si nous nous étions précipités pour le mettre sous antirétroviraux nous aurions pensé que les antirétroviraux avaient été extrêmement efficaces alors que, finalement, le patient a fait cela tout seul.

Je pense également à quelques autres évolutions bizarres de pertes transitoires de contrôle. Je pense notamment à un patient qui venait participer à l'étude mais qui, le jour de son inclusion, s'est retrouvé avec 35 000 copies et qui, finalement, une année plus tard, spontanément, est redevenu totalement indétectable, sans traitement. Ce sont donc des patients qui sont capables de contrôler des charges virales parfois importantes.

Peut-on dire qu'un patient contrôleur du VIH constitue un modèle de guérison fonctionnelle ? La question est franchement difficile. Deux éléments feraient pencher vers un oui : environ 40 % des patients de l'observatoire dont j'ai parlé semblent ne pas connaître de baisse de CD4 et, par ailleurs, les patients contrôleurs sont ceux dont le taux d'ADN est le plus bas de tous les patients VIH. Mais, très clairement, je pense que c'est quelque chose qui n'est pas gravé dans le marbre : nous sommes face à une situation d'équilibre extrêmement fragile. Des observations de perte de contrôle ont été publiées. C'est en particulier le cas si le patient se sur-infecte : on voit alors très clairement que, dès lors, il perd son statut contrôleur. C'est également le cas s'il développe d'autres maladies. Nous avons le cas d'un patient qui a progressé lorsqu'il a développé un lymphome. Il y a aussi la question du système immunitaire : 60 % des patients, a contrario, semblent avoir une baisse progressive des CD4. Enfin un argument très important peut inciter à se méfier du mot « guérison » : les contrôleurs

du VIH ont une qualité de vie extrêmement médiocre car ils se situent en permanence « entre deux eaux ». D'un côté ils ne sont pas malades car ils n'ont pas de symptôme et ne prennent pas de médicaments ; d'un autre côté ils sont séropositifs donc ce sont des patients. Ils se demandent ce qui les attend le lendemain. C'est une situation extrêmement difficile à vivre au quotidien.

Nous ne pouvons donc pas, à mon avis, parler de guérison fonctionnelle : il s'agit d'un combat permanent. En revanche nous pouvons dire que l'étude des patients contrôleurs du VIH apporte un certain nombre de perspectives importantes. D'une part, du fait des collaborations avec le groupe vaccin de l'ANRS, nous devrions avoir la possibilité de développer des marqueurs immunologiques d'efficacité pour des candidats vaccin : nous avons vu que la protéine gag est clairement l'une des protéines du VIH ciblée chez les contrôleurs et il faut prendre ce fait en considération dans la recherche vaccinale. Ce que montre l'existence des contrôleurs c'est qu'il y a un modèle possible de contrôle spontané de l'infection virale et qu'il est possible de vivre avec le VIH sans traitement pendant 20 ou 25 ans. L'objectif est évidemment d'essayer de reproduire ce modèle. Mais ceci est complexe puisque le phénomène repose sur plusieurs mécanismes. Il est clair que si vous avez des HLA favorables la réponse CD8 joue probablement un rôle important. Ce sont des mécanismes qu'il pourrait être possible de moduler. Mais il y a d'autres mécanismes qui doivent être explorés. Il y a des pistes notamment sur l'ADCC², un mécanisme de toxicité dépendant des anticorps, qui est mal connu et qui mérite d'être éclairé. L'une des hypothèses est aussi que ces patients ont un niveau très bas de réservoir. Si ce réservoir extrêmement faible joue un rôle dans le contrôle du virus n'y a-t-il pas intérêt à développer des stratégies thérapeutiques visant à réduire la taille du réservoir chez un patient sous traitement ? Et, dans un deuxième temps, si le réservoir est réduit au niveau de ceux des contrôleurs, ne peut-on pas essayer d'arrêter les antiviraux et de voir ce qui se passe ? Bien évidemment, parmi tous ces éléments, nous ne savons pas ce qui constitue une cause et ce qui est plutôt une conséquence. Nous observons ce qu'il se passe 20 ans après l'infection et nous n'avons

pas du tout accès à ce qu'il s'est passé au tout début. Il faut donc toujours rester prudent sur ces résultats.

En résumé : l'état de contrôleur du VIH n'est pas la conséquence d'un virus défectif ; le rôle des CD8 et des CD4 qui sont préservés est important. Ces patients sont finalement assez hétérogènes. Il est important d'explorer l'immunité innée. Il s'agit d'une étape clinique privilégiée mais il y a des risques réels direct ou indirects. Il n'est pas du tout sûr qu'il s'agisse d'un modèle de guérison fonctionnelle. ■

Notes :

1. Appelé également histocompatibilité, le système HLA ou L-A système (de l'anglais Human Leucocyte Antigens) est le principal système faisant intervenir des antigènes (éléments non reconnus par l'organisme, donc considérés comme étrangers) dont dépend le succès d'une greffe.
2. Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity = Cytotoxicité dépendante des anticorps : les anticorps reconnaissent des morceaux de virus sur une cellule infectée et se fixent dessus.

Les patients Visconti

Asier Saez-Cirion

Virologue et chercheur au sein de l'Unité de régulation des infections rétrovirales que dirige Françoise Barré-Sinoussi à l'Institut Pasteur de Paris, Asier Saez-Cirion a beaucoup travaillé sur les contrôleurs du VIH.

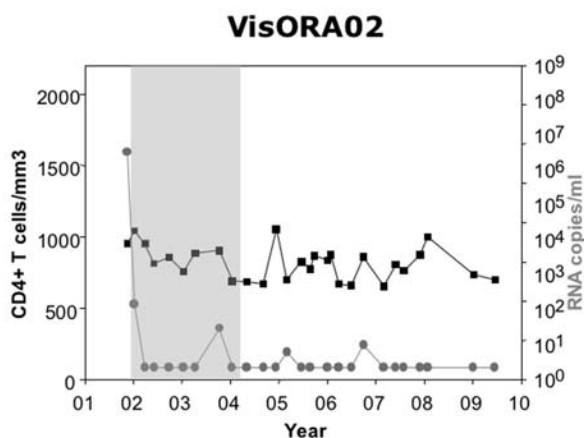
En travaillant sur les contrôleurs du VIH, deux questions se posaient. Peut-on utiliser les résultats et observations faites sur ces patients pour trouver, dans la recherche d'approches vaccinales, des informations déduites du contrôle de l'infection par ces patients ? Ensuite, peut-on induire sur d'autres patients des phénotypes¹ de contrôle de l'infection du même type que celui que l'on voit chez eux ?

On s'est aperçu que certains patients traités par des antirétroviraux sont capables de contrôler leur infection même après avoir interrompu leur traitement. Dans tous les cas il s'agit de patients qui ont commencé leurs traitements très précocement, lors de la

primo-infection, et qui l'ont pris pendant une certaine durée. Ils l'avaient commencé dans les 10 semaines qui suivent l'infection et l'ont suivi pendant au moins 12 mois avant de l'interrompre. Après interruption ils ont été capables de garder le contrôle de la charge virale à des niveaux indétectables pendant des temps très longs.

Dans l'étude VISCONTI, coordonnée par Christine Rouzioux, nous avons souhaité étudier ce qui se passait chez ces patients. Nous avons déjà inclus une quinzaine de ces patients. Je vais aujourd'hui vous présenter les résultats observés sur les 12 premiers d'entre eux, ceux dont les explorations initiales sont complètes.

Certains patients sont capables de contrôler leurs charges virales de façon efficace après interruption du traitement



Ces patients ont commencé leur traitement dans les 10 semaines qui suivent la primo infection

Ces patients ont des histoires de contamination différentes. Mais ils ont été traités en médiane pendant 3 ans et, après interruption du traitement, ils ont contrôlé le VIH pendant une durée médiane de 6 ans. En primo-infection le nombre de leurs CD4 était de 489, il est monté avec le traitement à 911 et, après interruption, il a été conservé et maintenu stable tout au long du suivi.

Ce que nous souhaitons savoir c'est si les patients inclus dans l'étude VISCONTI (les « contrôleurs du VIH après arrêt du traitement ») contrôlaient leur infection grâce à la mise sous traitement précoce ou s'ils étaient des Elite Controllers (contrôleurs spontanés du VIH) qui auraient de toute façon contrôlé l'infection sans traitement. Pour répondre à cette question nous avons comparé les données des patients VISCONTI aux données des études sur les contrôleurs spontanés du VIH.

En ce qui concerne la primo infection, si nous revenons aux résultats de l'étude dont Olivier Lambotte a parlé, nous constatons que les patients Elite Controllers ont eu, dès la primo infection, des taux de CD4 assez élevés et des charges virales déjà assez modérées, ce qui fait penser que le « contrôle » commence très précocement.

En revanche les patients VISCONTI ont des taux de CD4 très faibles, comparables à ceux que l'on trouve dans la cohorte ANRS PRIMO chez des patients qui ne contrôlent pas leur infection. De même les Elite Controllers ont, en médiane, une charge virale moins élevée que les patients VISCONTI, également comparables sur ce plan à la cohorte PRIMO. Tous ces patients ont été diagnostiqués en primo-infection avec des manifestations symptomatiques. De manière générale leur primo infection a été beaucoup plus sévère que celle des patients Elite Controllers.

Chez les Elite Controllers, il y a un fond génétique favorable. Ils présentent notamment une sur-représentation de molécules protectrices HLA² B57 et HLA B27. En revanche d'autres molécules HLA, parmi lesquelles les B35, plutôt associés à une progression rapide vers la maladie, sont absentes ou très peu présentes chez les patients. Il s'agit là d'une caractéristique des Elite Controllers que l'on trouve dans toutes les cohortes. Nous nous sommes demandé ce qu'il en était chez les patients VISCONTI et la

différence est assez significative. Chez ces patients il n'y a pas de sous-représentation des HLA protecteurs mais il y a une forte présence des HLA de mauvais pronostic. Nous pensons que, peut-être, ces patients avaient des HLA moins favorables et que c'est pour cela qu'ils ont eu des primo infections un peu plus sévères, ce qui les a amenés à un traitement dès ce stade.

Après ces résultats nous avons voulu analyser la réponse CD8 parce que chez les Elite Controllers c'est principalement au niveau de la réponse CD8 que nous avons trouvé des différences très significatives avec les autres patients. La réponse CD8 est associée, chez tous les patients, à un contrôle modéré de la réplication virale, principalement après la primo infection. Mais cette réponse CD8 est assez rapidement dépassée par l'infection chronique : les CD8 commencent à perdre des fonctions, notamment leur capacité à tuer les cellules et à produire certaines molécules dont l'interféron Gama. Pour mesurer la réponse CD8 nous utilisons deux paramètres. D'une part nous quantifions le nombre de cellules aptes à produire l'interféron Gama, ce qui nous sert à estimer le nombre de cellules spécifiques du VIH ; d'autre part nous regardons la capacité de ces cellules à éliminer les cellules CD4 infectées par le VIH. En nous fondant sur ces deux paramètres, la fréquence et la fonctionnalité, nous avons observé que les Elite Controllers possèdent de très fortes réponses CD8 spécifiques, de même niveau que celles des patients virémiques, mais que la capacité à éliminer les cellules infectées est très différente entre ces deux types de patients. Les Elite Controllers constituent la seule population dans laquelle on trouve des CD8 capables d'éliminer rapidement et très efficacement des CD4 infectés. En revanche, chez les patients traités, la charge virale diminue, il y a une contraction de la réponse CD8 et nous trouvons de très faibles réponses et de très faibles capacités à éliminer le virus.

Ce qu'il se passe chez les patients VISCONTI ressemble beaucoup à la réponse que l'on trouve chez les patients traités. D'ailleurs, pour certains d'entre eux, on ne trouve quasiment pas de cellules CD8 spécifique du VIH. Ce résultat montre encore une fois que les différences entre les patients VISCONTI et

les Elite Controllers sont assez nettes. Il s'agit pourtant de groupes différents de patients, pour la plupart des cas.

Chez les Elite Controllers le niveau du réservoir viral est très faible ; les résultats de Christine Rouzioux sont très clairs là-dessus. Le niveau du réservoir des patients VISCONTI est aussi faible que celui des Elite Controllers. Cet écart entre ces deux groupes de contrôleurs et tous les autres patients, même les patients traités, est un point important. Ce qu'il nous reste à découvrir, c'est comment il est possible d'atteindre ce faible niveau de réservoir viral. On peut penser que, si le niveau du réservoir viral diminue, il est plus facile de contrôler l'infection parce qu'il y aura moins de cellules infectées donc moins de cellules productrices de virus. Le contrôle du niveau des réservoirs ne suffit pas à lui seul, mais il est probablement le point de départ de l'établissement d'un contrôle de l'infection.

Si nous observons de plus près ce qu'il se passe chez les patients VISCONTI nous constatons que, en primo infection, ils ont un niveau élevé de réservoir, ce qui est assez normal. Au moment de l'interruption du traitement, grâce à celui-ci, on voit qu'il y a déjà une réduction assez significative de ce niveau. En revanche nous avons d'abord l'impression que le niveau de ces réservoirs continuait à diminuer une fois le traitement interrompu, au moins pour certains patients. En réalité, lorsque nous regardons les taux d'ADN chez ces patients après interruption du traitement, nous constatons que, pour certains d'entre eux (4 sur 6 pour lesquels suffisamment de données sont disponibles), une réduction du niveau des réservoirs s'est produite, même après arrêt des traitements. Il est donc intéressant de constater que ces patients continuent à faire diminuer le niveau de leurs réservoirs, même en l'absence de traitement. Il faut aussi comprendre pourquoi et comment tous ne le font pas et connaître l'impact de cette réduction sur le contrôle de l'infection. Ce que l'on peut dire c'est que, comme pour les Elite Controllers, le contrôle après arrêt du traitement n'est pas dû à la présence de virus défectueux. Les virus sont toujours très infectieux, ils sont « simplement » très bien contrôlés.

Nous pensons que cela vient en partie du fait que le traitement a été débuté dès la primo-infection. Laurent Hocqueloux a comparé

l'impact sur les réservoirs d'un traitement d'une certaine durée débuté, soit en phase chronique, soit en primo-infection. Les résultats montrent que cet impact est plus important quand le traitement a été commencé en primo-infection. D'autres données de recherche, plus anciennes, montrent à peu près la même chose : quand on active des cellules CD4 isolées il est beaucoup plus facile de leur faire répliquer le virus qui y est intégré quand ces cellules viennent des patients dont le traitement a été commencé en phase chronique que quand il a été commencé en primo-infection. Cela signifie que le traitement en primo-infection réduit beaucoup plus le nombre de cellules infectées capables de produire le virus. Ce résultat me semble très significatif. Le traitement dès la primo-infection permet non-seulement de diminuer le niveau du réservoir viral mais aussi d'augmenter et de normaliser le nombre des cellules T. Lorsqu'un traitement est débuté en primo-infection le pourcentage de patients qui « normaliseront » le nombre des cellules T et diminueront le niveau de leurs réservoirs est beaucoup plus élevé que chez ceux dont le traitement n'a débuté qu'en phase chronique.

Il faut rappeler, cependant, que la grosse majorité des patients qui commencent un traitement en primo infection va connaître une perte de contrôle de la réplication virale dès que le traitement sera interrompu. Nous pensons néanmoins qu'un traitement de longue durée initié en primo-infection augmente les possibilités de devenir contrôleur à long terme et en absence de traitement. Dans la cohorte française de patients séropositifs, comme dans la cohorte américaine, on estime que les Elite Controllers représentent 0,5 % des patients. Les premiers résultats que nous avons sur les patients VISCONTI sont à prendre avec précaution car ils sont basés sur des chiffres beaucoup plus faibles, mais le pourcentage de patients traités en primo-infection qui contrôlent après interruption du traitement semble être beaucoup plus élevé que celui des Elite Controllers . Cette différence est, à mon avis, d'autant plus significative que, dans le groupe de patients VISCONTI, il n'y a pas de fond génétique favorable. Ainsi 90 % des personnes qui interrompraient leur traitement initié en primo-infection ne contrôleraient pas le virus après interruption, mais 10 % vont le contrôler

pendant au moins 24 mois. Il semblerait que quand les patients débutent le traitement en phase chronique aucun d'eux ne contrôle durablement la charge virale s'il y a une interruption du traitement. On voit donc vraiment une différence selon le moment auquel le traitement est commencé.

En conclusion : nous avons identifié un groupe de patients capables de garder un contrôle durable après interruption d'un traitement initié très précocement en primo-infection et nous savons que ce contrôle se produit malgré la présence de virus très infectieux. Ces patients n'ont pas besoin d'une réponse très forte et efficace des CD8 pour contrôler. Ils n'ont pas besoin non plus d'un fond génétique très favorable. Ils connaissent une réduction très significative du niveau de leur réservoir viral. C'est probablement grâce au traitement en primo-infection que ces patients arrivent à réduire le niveau de leurs réservoirs viraux et, dans un même temps, à contrôler l'infection de façon très précoce. Ils préservent ainsi leur système immunitaire qui sera beaucoup plus apte à lutter efficacement contre l'infection des quelques cellules contaminées.

Cependant uniquement une petite fraction de patients qui suit ce protocole va contrôler la réplication. Ce que nous essayons maintenant de comprendre c'est pourquoi certains patients contrôlent et pas d'autres. Cela pourrait nous mener vers des pistes susceptibles d'être appliquées à la recherche : peut-être pas pour obtenir une guérison fonctionnelle définitive mais en tout cas pour mener une vie sans prise de médicament pendant, qui sait, plusieurs années. ■

Notes :

1. Le phénotype correspond à la réalisation du génotype (expression des gènes) mais aussi des effets du milieu, de l'environnement
2. Appelé également histocompatibilité, le système HLA ou L-A système (de l'anglais Human Leucocyte Antigens) est le principal système faisant intervenir des antigènes (éléments non reconnus par l'organisme, donc considérés comme étrangers) dont dépend le succès d'une greffe

Faut-il traiter en primo-infection ?

Si oui, comment et pour combien de temps ?

Cécile Goujard

Médecin et chercheur au sein du Service de médecine interne de l'Hôpital de Bicêtre, au Kremlin-Bicêtre, Cécile Goujard coordonne la cohorte PRIMO de l'ANRS et le groupe « Primo-infection » du groupe d'experts sur la prise en charge médicale des PWIH.

Nous sommes dans une problématique d'épidémie persistante, comme en témoignent les dernières données du BEH pour l'année 2010, avec une bonne nouvelle néanmoins qui est l'augmentation au fil du temps du pourcentage de patients dépistés précocement. Nous arriverons bientôt à 1/3 de personnes dépistées de façon précoce, sur la base d'un taux de CD4 supérieur à 500, c'est à dire avant de nécessiter un traitement, ou sur la base de symptômes cliniques de primo-infection. Ce pourcentage de dépistage précoce est plus important chez les femmes que chez les hommes (cette tendance s'est inversée ces dernières années), plus important aussi chez les jeunes de moins de 25 ans que chez les personnes plus âgées et plus important enfin chez les HSH (Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes) que chez les hommes qui ont des relations hétérosexuelles.

Nous estimons qu'il y a environ 7000 nouvelles contaminations chaque année et, si nous faisons le rapport entre le nombre de personnes dépistées et ce nombre hypothétique de nouvelles contaminations, nous comptons environ 2000 personnes dépistées précocement. Nous manquons donc, tout de même, 5000 contaminations récentes dans la prise en charge rapide des personnes nouvellement infectées.

Le diagnostic précoce est un point compliqué parce que nous pensons qu'environ la moitié des personnes n'ont pas de symptômes après la contamination. Il est également important d'alerter sur les tests de dépistage rapide. Dans le contexte de la primo-infection il faut

s'en méfier parce qu'ils ne dépistent pas l'antigène P24 et qu'ils sont donc moins fiables pour un diagnostic de primo-infection très précoce, notion discutée ensuite par Christine Rouzioux qui rapporte que la performance de ces tests reste bonne chez les personnes qui ont eu des manifestations cliniques récentes.

En terme de dynamique des marqueurs, au niveau de la primo-infection, les symptômes sont en général contemporains d'un pic de virémie VIH, dans les 7 à 14 jours suivant la contamination. Ce pic de virémie est extrêmement variable d'une personne à une autre et les symptômes sont corrélés aux situations dans lesquelles la charge virale du VIH va monter de façon rapide et importante. Ce qui est important, et que nous avons démontré depuis longtemps, c'est que le niveau de charge virale en infection aiguë, dans les semaines qui suivent l'infection, était prédictif de la progression ultérieure vers le déficit immunitaire et vers des manifestations cliniques de sida. Nous savons maintenant que la charge virale et les CD4 au moment de la primo-infection sont en eux-mêmes indicateurs du risque de progression du déficit immunitaire à plus long terme. Donc plus la charge virale est élevée dès la primo-infection, dans une période où la charge virale n'est pas du tout stabilisée, plus les CD4 sont bas, et plus le risque de progression est important et donc plus le traitement sera protecteur.

Cette phase de réplication virale intense est partiellement limitée par les défenses immunes antivirales qui sont à la fois des réponses innées et des réponses spécifiques

du VIH. Nous observons que ce rôle limitant de la réplication virale des réponses immunitaires, spécifiques ou non, est très variable selon les individus. Elles sont inefficaces pour l'éradication virale spontanée mais peuvent permettre, dans de rares cas, un « contrôle spontané du VIH », avec des personnes qui deviendront « HIV controllers » (cf intervention d'Olivier Lambotte).

POUR un traitement précoce

- Phase initiale avec forte multiplication virale**
- Guérison des symptômes plus rapide
 - Constitution des réservoirs ↓: cellules et organes
 - Préservation des défenses anti-VIH spécifiques
 - Excellente efficacité du traitement :
 - Forte hausse des lymphocytes CD4 et maintien des CD4 > 500/mm³
 - Efficacité sur le réservoir viral > à celle observée en infection chronique
 - Limitation de l'activation du système immunitaire
 - Contrôle viral plus fréquent chez les patients traités tôt? Etudes PRIMO et VISCONTI
- Arguments « collectifs »**
- Risque de transmission élevé
 - Grossesse
 - Transmission sexuelle

Quels sont les arguments qui pourraient inciter à un traitement très précoce, dès les symptômes de primo-infection ? Nous observons au niveau des patients symptomatiques que le traitement améliore la rapidité de guérison des symptômes, en particulier des symptômes généraux (fièvre, fatigue, maux de tête...). Le traitement en primo-infection est plus efficace pour réduire le réservoir au niveau des cellules que lorsqu'il est institué plus tard, au moment de l'infection chronique, et cette amélioration va persister sur le long terme.

Un autre aspect concerne les défenses anti-VIH. Là encore le traitement précoce permet de préserver des défenses qui sont fonctionnelles contre le VIH.

Enfin, en situation de primo-infection, nous avons une excellente efficacité du traitement. Les taux de CD4 les plus élevés sont observés chez des patients qui sont traités dès la primo-infection. Même si les patients partent de CD4 faibles le traitement permet de

maintenir, chez la majorité des personnes, des CD4 à plus de 500. L'efficacité du traitement précoce sur le réservoir est associée à une limitation de l'activation du système immunitaire, en sachant cependant qu'il y a peu de données comparatives de cet effet de désactivation du système immunitaire, entre des patients traités en primo-infection et des patients traités en phase chronique.

Finalement, pour revenir sur l'aspect de contrôle viral chez les personnes ayant pris un traitement antirétroviral, nous savons que, en dehors du fameux « patient de Berlin » greffé de moelle, nous n'avons pas, en infection chronique, de situation qui conduise à un contrôle viral après traitement, contrairement à ce que l'on peut observer en primo-infection.

Enfin il y a vraiment des arguments collectifs en faveur d'un traitement précoce. La primo-infection est associée à un fort risque de réplication virale et nous avons toute une série de données pour penser que les patients en primo-infection sont à l'origine d'une proportion importante de nouvelles contaminations, en particulier des arguments sur le risque d'infection du bébé pendant la grossesse et sur la transmission sexuelle.

CONTRE un traitement précoce

- Le diagnostic et/ou la prise en charge arrivent souvent trop tard pour un impact important et différent des résultats en infection chronique...**
- Intervention très précoce nécessaire (1^{ères} semaines après l'infection)
 - Réservoir
 - Immunité
 - Peu d'effet d'un traitement plus tardif (> 2-3 mois)
 - Absence d'essai contrôlé démontrant l'efficacité d'une trithérapie précoce comparée à l'absence de traitement à long terme
 - Limites des thérapies antirétrovirales
 - absence d'éradication virale
 - effets indésirables possibles
 - adhésion peut-être difficile à long terme
 - ⇒ résistances virales aux ARV
 - Efficacité globale des traitements actuels insuffisante chez la majorité des patients
 - ⇒ essais de traitement intensifié ANRS OPTIPRIM (inclusions terminées, résultats attendus en 2014)

Alors pour quelles raisons pourrions-nous choisir de ne pas prescrire un traitement précoce au moment de la primo-infection ?

Parce qu'en réalité, lorsque nous étudions les phénomènes viraux et immunologiques très précoces après la contamination, nous nous apercevons que le traitement, même très précoce, arrive un peu tard. Le réservoir est établi dès les premières semaines et l'immunité, même si elle est restaurée sous traitement, n'est pas restaurée à un niveau suffisant ou, du moins, pas aussi bien restaurée que ce que l'on observe chez les patients « HIV controllers ». Dans les différentes études à l'échelon international nous pouvons observer que l'intérêt de ce traitement se situe véritablement dans les premières semaines après l'infection et que nous n'avons plus le même impact par la suite, même dans une période de prise en charge rapide après la contamination. Enfin nous manquons également d'essais contrôlés pour démontrer l'efficacité d'une trithérapie précoce comparée à un traitement plus tardif.

Nous pouvons toujours parler des limites des thérapeutiques antirétrovirales en sachant que maintenant nous disposons de traitements beaucoup plus souples et mieux supportés et que cet argument est à considérer en terme de qualité de vie à long terme, la situation étant moins préoccupante que ce que nous avons connu dans les années 1990-2000.

Enfin ce que nous savons au travers des interruptions de traitement c'est que, en dehors de très rares patients, les patients traités en primo-infection qui arrêtent leur traitement vont retrouver, après l'arrêt, les mêmes paramètres que ceux qu'ils avaient au moment de la primo-infection, ou des paramètres qui sont corrélés. En particulier la plupart des traitements semblent avoir un effet modéré sur le réservoir. C'est dans cet esprit là qu'a été construit l'essai ANRS OPTIPRIM, avec la comparaison entre un traitement standard par trithérapie et un traitement intensifié avec du raltégravir et du maraviroc. Les inclusions sont terminées, elles ont eu lieu très rapidement en France et Antoine Cheret pourra en parler tout à l'heure.

La question qui m'a été posée est de savoir si, lorsqu'un patient commence un traitement en primo-infection, il peut l'arrêter. Pour l'instant nous pensons que, si cette interruption

thérapeutique intervient, il faut qu'elle intervienne dans le cadre de protocoles de recherche. D'ailleurs à partir de 2008 nous avons, dans les recommandations du groupe d'experts, supprimé cette clause de traitement transitoire au moment de la primo-infection puisque nous disposons d'un certain nombre de données pour montrer qu'il y a bien un bénéfice persistant du traitement après son arrêt, mais que ce bénéfice va s'épuiser dans des délais assez rapides. Sur le niveau de remontée de charge virale après arrêt du traitement nous avons comparé les données du patient de PRIMO à celles des patients non traités inclus dans une ancienne cohorte appelée SEROCO (maintenant terminée). Nous n'avons pas observé de différences, au delà d'1 an, du niveau de charge virale obtenu après arrêt du traitement par rapport à des personnes non traitées. En parallèle nous avons observé que les CD4 baissaient de façon très progressive si le traitement était arrêté, mais que nous avions malgré tout, chez ces patients, un niveau de CD4 qui restait plus élevé pendant au moins 3 ans, comparativement à des patients non traités. Il y a donc un bénéfice immunologique et ce bénéfice est conservé, mais de façon transitoire, en tout cas pas pour des dizaines d'années, si nous nous plaçons dans une optique de latence ou de guérison fonctionnelle prolongée.

Je vais vous présenter enfin les résultats de l'essai SPARTAC, un essai international qui évaluait un traitement court de 3 mois, comparativement à un traitement, dit long, de 12 mois, par rapport à des patients non traités. Il s'agit d'un essai contrôlé avec des patients randomisés. C'est le seul essai qui a comparé un traitement par rapport à l'absence de traitement, sachant que ce traitement était interrompu. Nous observons là une ascension très forte du nombre de CD4, avec une redescende après l'arrêt à 48 semaines, mais un bénéfice persistant sur le niveau de CD4 chez les patients traités. Les CD4 reviennent à leur niveau antérieur en à peu près 3 ans, ce qui est assez proche de ce que nous avons observé dans la cohorte sur des données observationnelles. Nous voyons également l'évolution naturelle des patients en primo-infection non traités et cette différence qui persiste au fil des mois.

Finalement, avec les données dont nous disposons en 2012, nous pensons qu'il y a un

bénéfice immunologique (montée des CD4), peut-être virologique (diminution de la charge virale), peut-être sur l'activation, mais plutôt à court et à moyen terme, à être traité de façon transitoire ; et qu'il y a une épargne thérapeutique apportée par un traitement transitoire, mais qu'elle est relativement modeste, si nous nous plaçons dans une optique de dizaine d'années de vie avec le VIH. Une stratégie de traitement transitoire pourrait être envisagée avec un traitement « intensifié », avec une visée d'éradication ou au moins de latence virale prolongée : c'est ce qui est étudié dans l'essai ANRS OPTIPRIM dont nous aurons les résultats vers 2014. En l'absence de traitement dès les premiers mois de suivi après une primo-infection, il existe un risque de l'ordre de 30 % d'avoir une baisse importante des CD4 (à moins de 350) et donc de devoir être traité dans les 2 ans qui suivent l'infection. Finalement l'épargne thérapeutique dans cette situation est d'environ 2 ans, il s'agit là aussi d'une durée relativement courte.

Les recommandations 2010 sont extraites d'une réflexion à partir de l'ensemble de ces données à l'échelon national et international. Le traitement reste bien sûr recommandé si, au moment de la primo-infection, les symptômes sont sévères ou durables et dans les mêmes situations que dans l'infection chronique ; en sachant qu'en l'absence de traitement la surveillance doit être rapprochée et que nous n'avons pas finalement de recommandations particulières chez les patients asymptomatiques ou ayant plus de 500 CD4, en dehors de la situation de grossesse.

Pour conclure : la question du traitement en primo-infection est importante, mais il faudrait dépister plus de patients de façon très précoce, en particulier pour ces patients qui ont une présentation clinique qui peut évoquer une primo-infection à VIH. Clairement nous avons un bénéfice au traitement précoce en termes de risque de transmission. Nous avons un bénéfice individuel immédiat sur des patients qui auront sous traitement des taux de CD4 plus élevés, une diminution de l'activation et d'un nouveau marqueur (qui est à l'étude dans plusieurs cohortes) qui est la virémie cumulée, c'est à dire l'exposition à un niveau de charge virale en fonction du temps. L'espoir est d'avoir, avec des traitements

modernes et intensifiés, une meilleure activité sur les réservoirs et donc sur le niveau global d'infection de l'organisme. Les inconvénients du traitement antirétroviral immédiat sont réels mais faibles et le temps « gagné » sans traitement est seulement de quelques années pour la majorité des personnes, donc peu important à l'échelle d'une vie entière. Vous l'aurez compris je suis assez partante pour traiter tous les patients dépistés au moment de la primo-infection. ■

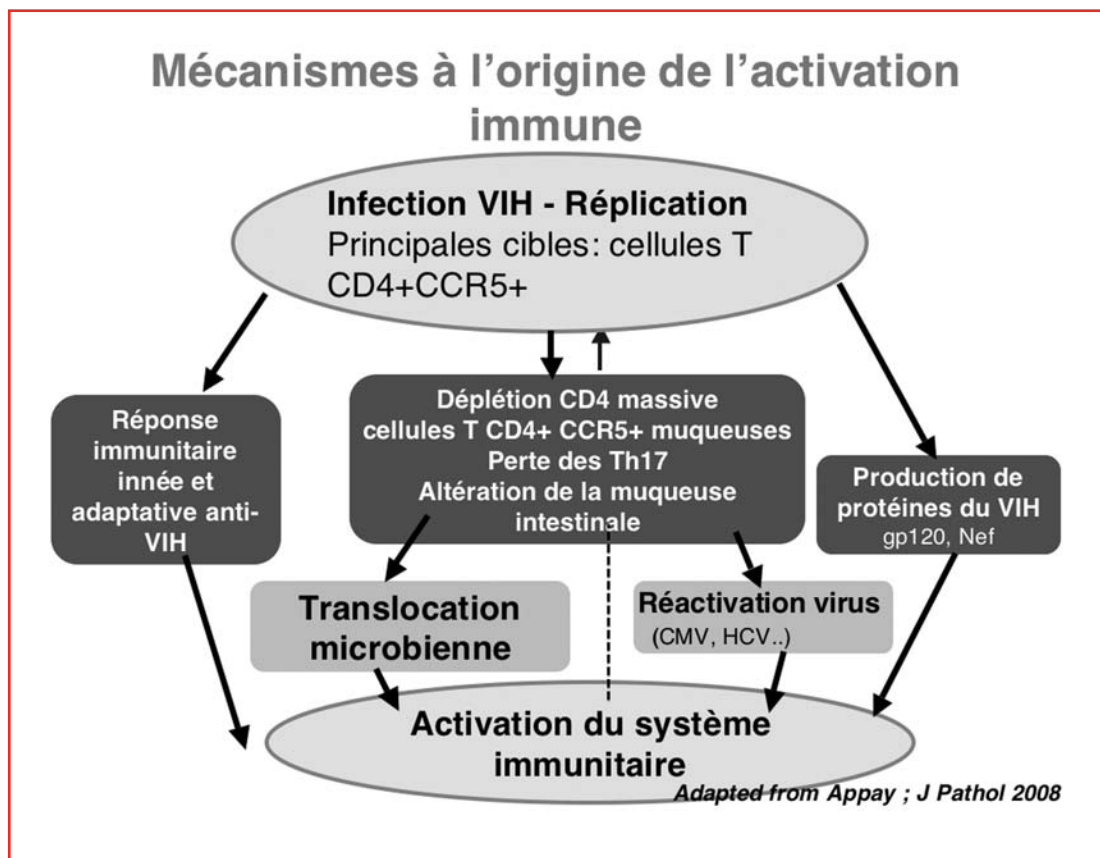
Les mécanismes d'inflammation et d'activation

Laurence Weiss

Médecin et chercheur, Laurence Weiss dirige le service d'immunologie clinique de l'hôpital européen Georges-Pompidou à Paris. Elle préside le Comité scientifique sectoriel 3 « Recherches cliniques dans le VIH » de l'ANRS.

Il existe de nombreuses situations cliniques dans lesquelles nous pouvons retrouver une activation chronique du système immunitaire évidemment, c'est ici le VIH qui nous intéresse particulièrement, mais cela concerne aussi d'autres infections chroniques, certaines maladies auto-immunes, les cancers, par exemple. Dans tous les cas, nous savons que l'activation chronique du système immunitaire

est délétère, avec comme conséquences possibles notamment de l'athérosclérose accélérée, des maladies cardiovasculaires, et un risque accru de cancer. Pour regarder l'activation du système immunitaire, nous pouvons observer des marqueurs exprimés à la membrane, donc à la surface ou à l'intérieur des cellules ; en particulier des marqueurs d'activation que l'on retrouve souvent : le



HLADR, le CD38, le CD70 et NKP44L, une molécule exprimée sur le lymphocyte T CD4 et qui peut entraîner par l'intermédiaire des cellules tueuses la destruction des CD4. Ces cellules qui sont activées entrent au cycle cellulaire et expriment un marqueur dans le noyau qui est le caspase 67. Ces cellules activées sont susceptibles à l'apoptose, c'est à dire à une mort cellulaire spontanée, ou du moins induite par l'activation.

Dans le sérum ou plasma, nous pouvons doser des marqueurs solubles. Les plus anciens se souviennent peut-être de la Béta-2 microglobuline, un marqueur utilisé bien avant que l'on ait la charge virale, pour dire que les patients étaient plus à risque de progresser. La Béta-2 microglobuline faisait partie des marqueurs que nous utilisions pour dire qu'il fallait démarrer un traitement. Maintenant, nous utilisons plutôt la Protéine C réactive (CRP), dans un dosage de haute sensibilité, parce que les taux de CRP sont des taux faibles mais qui témoignent néanmoins d'une inflammation chronique. Nous utilisons aussi certaines cytokines pro-inflammatoires comme l'Interleukine-6 (IL-6) ou encore des marqueurs d'une activité pro coagulante. Tous ces marqueurs ont été récemment étudiés dans une étude dans laquelle nous avons montré que l'interruption du traitement était délétère chez des patients auparavant traités par antirétroviraux. Il y a également d'autres marqueurs : l'activation des monocytes, comme le CD14 soluble, etc. Ce sont donc des marqueurs d'inflammation ou d'activation de certaines populations cellulaires, et en particulier les monocytes.

Cela fait finalement assez longtemps que nous savons que le niveau d'activation des lymphocytes T, et en particulier des lymphocytes T CD8, est un des marqueurs de progression vers le sida, indépendant de la charge virale. À l'époque, nous voyons que les patients qui décédaient dans les six mois, avaient beaucoup plus de cellules activées que ceux qui avaient une survie prolongée au delà de 18 mois. Sur un autre marqueur d'activation CD8 et CD4, nous voyons que globalement les rapid progressors, ceux qui progressent rapidement vers la maladie sida, dans l'histoire naturelle c'est à dire sans antirétroviraux, ont une activation CD4 et CD8 plus importante que ceux qui progressent lentement. Et cet effet sur la progression est

tout à fait indépendant de la charge virale. C'est certainement le point le plus important.

Nous nous intéressons beaucoup dans notre unité aux événements précoces, après la primo-infection, et il a été montré par Steeve Deeks (Université de Californie, USA) que le niveau d'activation lymphocytaire juste après la primo infection prédit la baisse de CD4, et donc la progression clinique dans les phases chroniques. Il s'agit donc d'un marqueur précoce de progression, si cette activation immunologique est élevée.

Il y a des modèles animaux, de primates non humains, qui sont intéressants pour étudier les mécanismes mais aussi pour illustrer l'importance de l'activation du système immunitaire dans la pathogénèse. Pour cela, nous avons les macaques qui développent l'équivalent du sida, les hommes qui peuvent développer un sida s'ils ne sont pas traités, à l'exception des asymptomatiques à long terme et « HIV controllers », et puis des singes qui sont des hôtes naturels du virus, les singes verts d'Afrique et les chimpanzés par exemple, qui sont asymptomatiques. La question est donc : qu'est-ce qui différencie les modèles pathogènes HIV ou SIV macaques (Virus de l'immunodéficience du singe) de ces modèles non pathogènes ? Ce n'est pas la charge virale, parce qu'elle est importante dans le sang et dans l'intestin, dans tous les cas, mais c'est l'activation chronique. Elle est importante dans les modèles pathogènes et elle est faible dans les modèles non pathogènes, chez des animaux qui répliquent le virus mais qui malgré cela ne vont pas perdre leurs CD4 et ne vont pas devenir malades. Nous essayons de comprendre pourquoi il n'y a pas d'activation chronique. Nous ne savons pas encore très bien si cette activation peut être régulée dans ces contextes. Mais ce que nous savons c'est qu'il est sûrement très important de comprendre pourquoi ces modèles non pathogènes n'ont pas d'activation chronique.

Les mécanismes à l'origine de l'activation immunitaire : il y a l'infection par le VIH, qui se réplique dans des cibles, qui sont principalement des cellules T CD4 qui expriment le récepteur CCR5. Cela induit une baisse de CD4 massive, principalement dans les muqueuses et une perte d'une population de cellules, les TH17, qui sont importantes

dans la défense contre les bactéries et qui sont aussi pro inflammatoires. Cette baisse massive et cette perte des cellules TH17 sont associées à une altération de la muqueuse intestinale, qui va elle-même être à l'origine de phénomène de translocations microbiennes, c'est à dire que des microbes, des bactéries, vont être capables de passer de l'intestin vers le sang et d'activer les cellules, notamment les monocytes. Cette translocation microbienne est donc à l'origine d'une activation du système immunitaire.

Par ailleurs, la baisse de CD4 peut induire la réactivation de certains virus comme le virus de l'hépatite C (VHC) ou le cytomégalovirus (CMV). Ceci associé aux réponses immunitaires, qui par définition, qu'elles soient innées ou adaptatives, vont induire une activation immunitaire. Certaines protéines du VIH induisent directement une activation du système immunitaire. Tout ceci concourt à l'activation.

Pour mesurer l'activation microbienne, il est possible de mesurer le lipopolysaccharide (LPS), une composante de certaines bactéries que l'on trouve dans le tube digestif. Lorsque l'on infecte le macaque, les taux de LPS dans le plasma augmentent, ce qui témoigne de la translocation microbienne chez le macaque infecté. Les modèles non pathogènes n'ont, eux, pas de translocation microbienne, alors que nous la retrouvons dans le modèle macaque.

Que se passe t-il lorsque nous traitons par les antirétroviraux ? La charge virale diminue, les CD4 remontent, les CD8 diminuent et l'activation du système immunitaire diminue ; mais elle ne retournera pas au niveau observé chez les personnes non infectées par le VIH. Il persiste un certain degré d'activation, qu'on dit résiduel du système immunitaire sous traitement antirétroviral. Lorsque nous mesurons les marqueurs inflammatoires solubles chez des patients qui ont reçu un traitement antirétroviral actif sur le long terme, nous voyons que ces marqueurs restent toujours plus élevés que dans une cohorte de sujets contrôles.

Même chez les sujets Elite Controllers, il y a une activation du système immunitaire supérieure à des sujets contrôles et même supérieure, si nous prenons l'activation CD8, à des sujets contrôlés par des antirétroviraux.

C'est peut-être l'une des raisons pour lesquelles chez les contrôleurs nous pouvons observer une diminution des lymphocytes TCD4. Nous voyons qu'il y a une relation tout à fait claire entre l'activation lymphocytaire T CD4 - T CD8 et les taux des lymphocytes T CD4 circulant chez des sujets qui ont une charge virale indécélable, inférieure à 75 copies, qu'il s'agisse d'ailleurs de patients contrôlés par des traitements antirétroviraux ou d'Elite controllers.

En ce qui concerne les mécanismes impliqués dans l'activation résiduelle, nous savons que le niveau d'activation lymphocytaire sous antirétroviraux est associé, pour l'activation T CD4, à la durée de charge virale contrôlée et au nadir (valeur la plus basse observée) de CD4 ; et pour l'activation T CD8, à ces deux paramètres ainsi qu'à la fréquence des blips (petites élévations de la charge virale). Plus les blips sont fréquents et plus vous avez une activation lymphocytaire T CD8 importante. Les mécanismes à l'origine de cette activation résiduelle du système immunitaire peuvent être multiples et pas exclusifs. Il y a probablement une partie qui est liée à la réplication virale résiduelle sous antirétroviraux. Encore que, récemment nous avons eu les résultats des essais d'intensification antirétrovirale, ces essais dans lesquels nous rajoutons par exemple Raltégravir® (Isentress®) à un traitement antirétroviral déjà efficace, pour essayer de diminuer le niveau d'activation, qui ne sont pas très concluants ; elle diminue de façon tout à fait modeste voire parfois pas du tout. Il y a probablement un rôle des coinfections, et en particulier CD8. Là encore, il y a eu un effet significatif, mais modeste, sur l'activation CD8 d'un traitement de la réactivation CMV par le Valganciclovir, avec un traitement anti CMV, administré chez des sujets qui étaient contrôlés sous antirétroviraux. Il y a une translocation microbienne qui persiste sous antirétroviral chez un certain nombre de sujets. Et enfin, il y a une réaction d'homéostasie du système immunitaire en réponse à la lymphopénie, qui probablement, elle aussi, joue un rôle dans l'activation prolongée du système immunitaire. Dans l'exemple des « HIV controllers », il y a des taux de LPS¹ anormalement élevés comparés à des contrôles et il y a, dans ce cas là, une relation entre le taux de LPS dans le plasma et l'activation des lymphocytes T CD8.

La réplication virale est probablement un déterminant, mais peut-être pas exclusif ni majeur dans l'inflammation persistante. Il y a quand même une expression persistante du VIH dans certains tissus, dans les ganglions, dans le tube digestif, alors même que la charge virale paraît indétectable dans le sang. Il y a une perte de la balance entre les réponses régulatrices, qui sont censées moduler l'activation, et les réponses de ces cellules TH17, qui sont en périphérie mais aussi dans la muqueuse intestinale, ce qui participe probablement à l'inflammation. Il y a aussi le niveau de translocation microbienne, mais aussi le dépôt de collagène dans les tissus, les coinfections, le problème de dysfonction thymique,... Tous ces mécanismes aboutissent à une inflammation persistante, responsable d'un gain de lymphocytes T CD4 sub-optimal, et à un phénomène de vieillissement accéléré du système immunitaire. Tout cela est finalement assez lié et va participer à la survenue de comorbidité, problèmes cardio-vasculaires, cancers, troubles neurocognitifs, maladie rénale chronique, ostéoporose,... Tous ces mécanismes sont possiblement liés en partie à l'activation chronique du système immunitaire et donc à un risque accru de mortalité, sur le long terme. Cela participe également à l'augmentation du réservoir de VIH.

Finalement, nous allons essayer de diminuer au maximum la réplication virale résiduelle. Nous commençons à parler d'essayer d'avoir une éradication du VIH, c'est peut-être pour l'instant de la science fiction mais nous pouvons déjà commencer à mettre en place des stratégies pour moduler cette inflammation/activation du système immunitaire. Nous allons, par exemple, démarrer un essai pilote avec une statine, qui est la rosuvastatine, l'essai CESAR, pour essayer de diminuer l'activation chez des patients qui ont une charge virale contrôlée sous antirétroviraux, mais qui gardent des CD4 en dessous de 350. La piste consiste à essayer, déjà, d'avoir des stratégies pour moduler l'activation du système immunitaire. ■

Notes :

1. Les chercheurs ont constaté la présence systématique, en cas d'infection par le VIH, de dérivés bactériens appelés lipopolysaccharides (LPS) constituants majeurs de la paroi de certaines bactéries, mais aussi des composés toxiques pour notre organisme capables de stimuler très puissamment notre système immunitaire. dans le sang. Leur présence signe l'existence d'une translocation microbienne.

La restauration immunitaire

Amélie Guihot-Thévenin

Médecin au sein des services de maladies infectieuses et tropicales et chercheur au Département d'immunologie de l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière à Paris, ses travaux ne portent pas seulement sur le VIH, ils portent également sur d'autres maladies infectieuses, dans le cadre de l'ANRS ou de l'Institut de maladies infectieuses et de microbiologie de l'Inserm/AVIESAN. En 2009, Amélie Guihot-Thévenin est intervenue au 1^{er} Forum interassociatif sur la transmission sexuelle du VIH que TRT-5 avait organisé, sur l'immunopathologie de l'infection à VIH.

Au cours de l'infection par le VIH, en dehors de tout traitement, la caractéristique immunologique principale est la destruction des lymphocytes TCD4 qui baissent à la fois dans le sang mais aussi dans tous les tissus qui contiennent des lymphocytes TCD4 et en particulier dans les muqueuses digestives.

La lymphopénie CD4, la baisse des lymphocytes dans le sang périphérique, est liée à plusieurs mécanismes physiopathologiques. Premièrement, une activation immunitaire : ce sont toutes les cellules du système immunitaire, que ce soit les CD4, les CD8, les cellules dendritiques, les monocytes, l'ensemble des globules blancs du système immunitaire qui sont activés et vont participer à la baisse des lymphocytes TCD4. Le deuxième mécanisme est l'effet cytopathogène sur les CD4, puisque le virus va rentrer dans les cellules CD4 et on pense qu'en rentrant dans les cellules le virus est capable de les détruire. Mais ce n'est pas le seul mécanisme qui va aboutir à la baisse des CD4. Un troisième mécanisme est la destruction de ces CD4 par les lymphocytes TCD8 cytotoxiques capables de tuer les CD4 infectés par le virus. C'est un mécanisme immunologique classique de destruction des cellules infectées par un virus. C'est le système immunitaire adaptatif qui va combattre l'infection en détruisant les cellules infectées. Enfin, un quatrième mécanisme de baisse de ces CD4 est le déficit de production des CD4. Les lymphocytes T sont produits par un organe spécial, le thymus, situé dans le haut du médiastin. Il fabrique en permanence des

lymphocytes T CD4 et CD8, et au cours de l'infection par le VIH, le thymus a du mal à les fabriquer. Le défaut de production de ces CD4 participe également au non renouvellement des lymphocytes T CD4, ce qui aboutit à une chute des CD4 mesurés dans le sang périphérique.

Ce que nous observons au cours de l'infection naturelle par le VIH, c'est qu'au bout de quelques années, il y a une chute des CD4 dans le sang qui, en dessous de la barre des 200, aboutit aux infections opportunistes et à une remontée de la charge virale VIH. L'une des avancées majeures est l'introduction des traitements antirétroviraux (ART), toujours combinés (CART, soit multithérapie), qui quand ils vont être introduit, vont permettre une diminution extrêmement rapide et importante de la charge virale, pour aboutir à des niveaux complètement indétectables. Dans le même temps, les CD4 vont remonter, en suivant différentes pentes : une première pente plutôt rapide et une deuxième pente plus lente.

Les questions que nous nous posions à l'époque où les traitements antirétroviraux combinés ont été introduits en 1996 étaient : Peut-on aboutir à une restauration quantitative des CD4 ? Peut-on aboutir à une restauration qualitative des CD4 ? C'est à dire leur fonction va-t-elle être restaurée ? Allons-nous avoir une diminution de l'hyperactivité immune, CD8 en particulier ? Cette restauration immune va-t-elle permettre l'arrêt des prophylaxies des

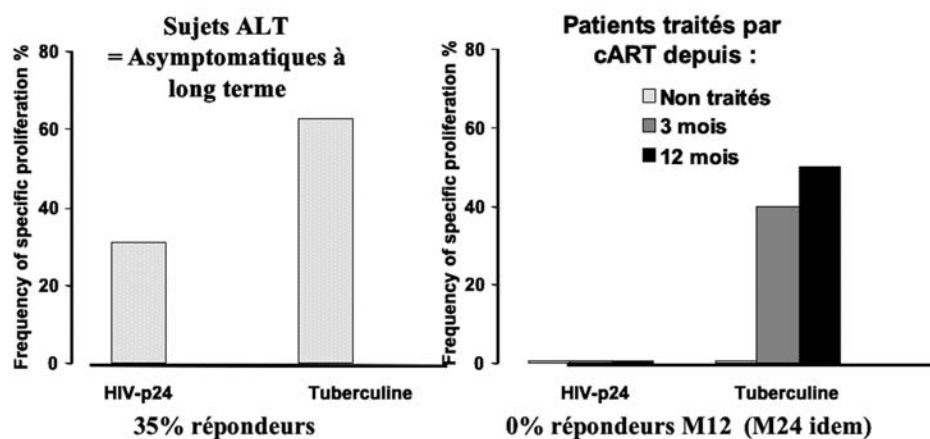
infections opportunistes (pneumocystose, toxoplasmose) qui sont prévenues le plus souvent par le Bactrim ? Et cette restauration immunitaire permet-elle une restauration de l'immunité anti VIH ? Le système immunitaire va-t-il être capable de remonter ses réponses contre le virus pour pouvoir contrôler l'infection par lui-même et non pas seulement par les antirétroviraux.

En observant la pente des CD4, nous avons pu voir qu'ils remontaient après l'introduction du traitement. Il existe une première pente qui va durer trois à quatre mois après le début des traitements par les ARV, qui est assez importante puisqu'il va y avoir une reconstitution de un à cinq CD4 par millimètre cube de sang et par jour. Ceci est une redistribution des CD4 à partir des organes lymphoïdes secondaires qui sont majoritairement les ganglions, et les CD4 activés et mémoires qui sont un peu vieux, au moment de l'infection par le VIH sont séquestrés dans les ganglions, et au moment où nous allons commencer le traitement ils vont être libérés et vont « repeupler » le sang périphérique. Ce qui aboutira à une augmentation assez rapide des CD4 dans le sang.

Après quatre mois, il y a une deuxième pente, plus faible, de l'ordre de 0,1 CD4 par millimètre cube de sang et par jour, et qui est plus lente mais plus soutenue dans le temps. Elle ne fait pas appel à la redistribution des CD4 un peu vieux qui étaient séquestrés dans des ganglions, mais elle fait appel au renouvellement des cellules CD4 naïves, celles qui sortent du thymus et qui sont toutes fraîches. Nous allons donc avoir, dans cette deuxième pente, des CD4 naïfs qui vont se refaire et repeupler la population des CD4 pour aboutir à un ratio entre CD4 mémoires et CD4 naïves proche de la normale. Ceci a été montré notamment par Brigitte Autran en 1996.

Comment pouvons-nous prédire la remontée des CD4 ? Il y a clairement un facteur prédictif majeur : le niveau de CD4 auquel le patient est « tombé » (c'est le nadir des CD4). Plus le taux de CD4 du patient est tombé bas et plus ce taux va avoir du mal à remonter. En partant de 500, vous pourrez remonter à 800, mais en partant de 10 vous aurez du mal à remonter à 300, ceci sont des moyennes, des généralités, et chacun peut réagir différemment. Aussi, plus le patient part de bas, plus il va mettre du temps à avoir des

Fonction des CD4 : réponses anti-VIH



- **Restauration des réponses CD4 contre les agents opportunistes**
Car persistance de l'antigène
- **Pas de restauration des réponses anti-VIH**
Car charge virale indétectable = réduction ++ de la charge antigénique

G Carcelain

CD4 qui vont remonter : en partant de 500, il mettra deux ou trois ans à obtenir des niveaux normaux, mais s'il part de 200, il mettra peut-être 10 ans.

Un autre facteur entre en jeu : l'âge. En effet, le thymus évolue avec l'âge, plus le patient est âgé, moins le thymus va fonctionner correctement, et plus il faudra du temps pour reconstruire ses CD4.

Il faut ensuite regarder la fonction de ces CD4, c'est à dire : que sont-ils capables de faire ? Sont-ils capables de répondre à des antigènes comme ceux des infections opportunistes, comme le virus CMV ou la tuberculine ? Nous observons que, dès trois à six mois après le début du traitement antirétroviral, il y a une restauration des réponses mémoire T prolifératives vis à vis de ces infections opportunistes, et donc une restauration assez rapide contre ces antigènes à l'origine des infections opportunistes. Plus tardivement, nous pourrions restaurer les réponses immunitaires aux vaccins.

Si nous regardons maintenant les réponses contre le VIH lui-même, elles sont beaucoup plus faibles, voire inexistantes. Si nous observons les réponses prolifératives à la tuberculine avant traitement, à trois mois du traitement et à un an du traitement, nous obtenons des réponses positives à un an, mais les réponses dirigées contre le VIH restent extrêmement basses. À un an de traitement nous n'avons pas de réponses contre le VIH lui-même. Une des explications est que les antigènes des infections opportunistes sont persistants. Le traitement antirétroviral seul n'est pas capable d'éliminer les agents des infections opportunistes et la persistance de l'antigène dans l'organisme va permettre la restauration des réponses immunitaires alors que le virus VIH sera complètement écrasé par le traitement, il n'y aura plus de charge virale détectable et l'absence d'antigènes réplicatifs du VIH va probablement conduire à l'absence de restauration des réponses spécifiques.

Finalement, la restauration quantitative de CD4 est possible, selon le nadir et selon l'âge. La restauration qualitative des CD4 est possible, surtout contre les pathogènes opportunistes mais pas tellement contre le VIH lui-même. La diminution de l'activation est possible. Cette restauration qualitative

des CD4 contre les agents opportunistes permet l'arrêt des prophylaxies contre ces agents, puisqu'au delà de 200/250 CD4, nous pouvons arrêter les prophylaxies médicamenteuses contre la pneumocystose et la toxoplasmose notamment.

Ces dernières années ont été marquées par l'allongement des durées de traitement. Au bout de dix ans de traitement, de nouvelles questions se posent : Est-il possible de normaliser le système immunitaire ? Peut-on, au bout de 10 ans, restaurer l'immunité anti VIH ? Peut-on restaurer les CD4 au niveau de la muqueuse intestinale, puisque c'est cette muqueuse qui est la plus touchée par cette destruction des CD4 ?

L'une des questions que nous nous sommes posés quand nous avons commencé une étude à la Pitié-Salpêtrière, l'étude Décamune était : au bout de 10 ans de traitement, avons-nous une pente plutôt stable des CD4 ? Ou pouvions-nous continuer à monter petit à petit ces CD4 ? Pour y répondre, nous avons sélectionné une cohorte très particulière de patients qui n'avaient eu aucun blips de réplication virale pendant dix ans de traitement. Ces sujets, dont l'ensemble de la charge virale était indétectable depuis dix ans à chaque point, étaient capables de restaurer leurs CD4 et de continuer à avoir une pente positive. Même après dix ans de traitement, les CD4 continuaient à monter, bien sûr pas à des niveaux aussi importants que lors de la première et de la deuxième pentes des CD4, mais avec une augmentation de l'ordre de 22 CD4 par millimètres cubes de sang et par an. Ceci nous a conduit à poser l'hypothèse d'une normalisation du système immunitaire, puisque même si ces sujets avaient des CD4 bas, même si certains d'entre eux étaient au stade sida, même si certains sujets avaient 50 CD4 au nadir, et bien la restauration immunitaire est possible à long terme, sous réserve d'avoir un contrôle de la charge virale très stricte.

Chez ces sujets là, nous avons pu observer les réponses immunes anti VIH. Ce que nous avons vu c'est que les réponses effectrices, c'est à dire les réponses CD8 qui vont tuer le virus, sont très faibles. Et finalement il n'y a pas besoin de réponses tueuses au moment où la charge virale est indétectable et où le

traitement marche bien. En revanche, si nous observons les réponses CD4 mémoire, c'est à dire la capacité du système immunitaire à répondre à l'antigène VIH lorsqu'on le restimule vis à vis des antigènes de rappel et la réponse mémoire, cette réponse est forte et elle est même équivalente à celle des champions de la réponse immunitaire anti VIH que sont les asymptomatiques à long terme. Alors que nous avons vu qu'au bout d'un an nous n'avions aucune restauration de l'immunité anti VIH, à dix ans nous avons des réponses qui sont fortes et qui pourraient avoir un impact en clinique. Dans la muqueuse intestinale, la restauration a lieu mais elle n'est probablement pas d'aussi bonne qualité que dans le sang. Si nous regardons les sujets contrôles, le pourcentage de CD4 dans la muqueuse intestinale n'atteint pas les chiffres initiaux, même après cinq ans de traitement antirétroviral bien conduit. À un an, nous sommes à des niveaux proches de ceux de l'infection non traitée.

Au moment de l'initiation du traitement antirétroviral, la charge VIH va baisser à des niveaux complètement indétectables, ce qui va diminuer la nécessité de produire des réponses CD4 et CD8 effecteurs spécifiques du VIH. Les réponses contre les pathogènes d'infections opportunistes vont rapidement être restaurées en concomitance avec une diminution de la charge antigénique des infections opportunistes (bactériennes, CMV, tuberculose, etc...). Et c'est seulement au bout de dix ans, que nous aurons des CD4 mémoires spécifiques du VIH qui vont pouvoir être restaurés. Nous faisons l'hypothèse que cette restauration des réponses CD4 mémoires est probablement en lien avec la persistance du réservoir VIH, qui est présent dans les cellules CD4 infectées sous la forme d'ADN VIH intégré ou non, qui reste persistant et qui va pouvoir établir la restauration immunitaire des CD4 anti VIH.

J'ajouterais un petit mot sur l'activation à long terme. Nous avons mené une étude à la Pitié-Salpêtrière, sur la persistance de l'activation immunitaire après 10 ans en moyenne de traitement anti rétroviral chez des sujets qui n'appartenaient pas à des cohortes particulières, certains avaient un nadir bas, d'autres non. Ce que nous voyons

c'est que chez certains patients, il y a une persistance de l'activation CD4, et c'est la même chose pour l'activation CD8. Mais cette persistance n'est pas présente chez tout le monde. Il faut s'interroger : Quelle est l'implication clinique de cette activation persistante ? Pourquoi cette activation persiste t-elle chez certains sujets et pas d'autres ? Nous avons pu voir que cette activation était inversement corrélée au nadir des CD4 et que plus on était descendu bas en CD4, même dix ans auparavant, plus on restait activé dix ans après, même avec une remontée satisfaisante des CD4. Il reste « une cicatrice indélébile », liée peut-être à la diminution muqueuse persistante et à la translocation des composants bactériens, qui va continuer à se faire malgré la restauration dans le sang périphérique. Le nadir est peut-être très important et pourrait participer à la persistance de l'activation.

Le contrôle de la réplication virale est très important pour la restauration immunitaire. Une charge virale indétectable est la condition pour avoir une pente positive des CD4. Les succès de la restauration immunitaire sont : le nombre de CD4 par millimètre cube, les cellules naïves, les réponses spécifiques d'infections opportunistes, ce qui peut permettre de diminuer voire de supprimer les complications infectieuses de l'infection au VIH. Les limites sont : le syndrome de restauration immunitaire, les non répondeurs (une petite frange de la population ne répond pas au traitement antirétroviral en termes de CD4), la reconstitution muqueuse, qui n'est pas très bonne, l'activation et l'inflammation chronique qui persiste chez certains patients, la toxicité des antirétroviraux, et les réponses spécifiques d'infections opportunistes qui peuvent participer elles-mêmes à l'activation chronique, en particulier les réponses spécifiques du CMV. Ceci pourrait avoir un impact sur les complications cliniques à long terme, en particulier l'activation et l'inflammation chronique. Nous avons quand même l'impression qu'il faut traiter le plus tôt possible l'infection au VIH pour limiter l'établissement d'une cicatrice indélébile, à la fois sur les CD4 et sur l'activation. ■

Traiter l'activation immunitaire

au cours de l'infection à VIH : actualités et perspectives

Jean-Daniel Lelièvre

Médecin et chercheur au sein du service d'immunologie clinique de l'hôpital Henri-Mondor de Créteil et au sein du Vaccine Research Institute de l'ANRS et de l'Université Paris-Est, Jean-Daniel Lelièvre est membre du Comité scientifique sectoriel 5 « Recherches en santé publique et en sciences de l'homme et de la société ».

Comment traiter cette activation dont nous venons de parler ? Je vais vous présenter les molécules et les stratégies qui peuvent être utilisées. L'activation immunitaire peut avoir deux effets majeurs délétères : elle peut jouer sur les réponses immunitaires incomplètes, ce qui va aggraver le déficit immunitaire et aboutir à des pathologies sida (le déficit immunitaire lui-même induisant une activation immunitaire), et elle induit par ailleurs de l'inflammation et des problèmes de coagulation. Tout cela va aboutir à des pathologies qui ne sont pas considérées comme des pathologies sida : un risque accru de maladie cardio-vasculaire, de troubles neuro-psychiques, de cancer et de maladies métaboliques.

Qu'est-ce qui va induire cette activation immunitaire au cours de l'infection par le VIH ? Tout d'abord c'est la lymphopénie T CD4. Nous avons des modèles de patients qui ont été thymectomisés (on a enlevé cette fameuse glande, le thymus, dans l'enfance) et dont les cellules vont s'activer alors même qu'ils ne sont pas infectés par le VIH. Nous avons également les modèles des patients greffés, notamment des greffés rénaux à qui nous donnons des traitements qui font diminuer les lymphocytes T CD4, et en l'absence de virus, ils vont développer une activation du système immunitaire. Nous savons donc que le seul fait de ne pas avoir de lymphocyte T CD4 induit une activation du système immunitaire. Ensuite, il y a la réplication virale persistante sous traitement. Nous avons des techniques qui nous

permettent de détecter à peu près 20 copies d'ARN viral par millilitre de sang, mais un certain nombre de patients ont des virémies qui se situent entre zéro et 20 et cette petite virémie persistante induit peut-être une activation du système immunitaire. Les coinfections et la translocation bactérienne induisent également une activation du système immunitaire.

L'activation est quelque chose d'un peu large et différentes cellules sont impliquées. Les principales cellules sont probablement les macrophages qui vont être activées, qui vont induire la synthèse d'un certain nombre de produits que l'on appelle des cytokines pro-inflammatoires, qui elles-mêmes vont avoir tendance à aller activer les lymphocytes T, qui peuvent l'être également de manière plus directe.

Comment peut-on jouer sur l'activation ?

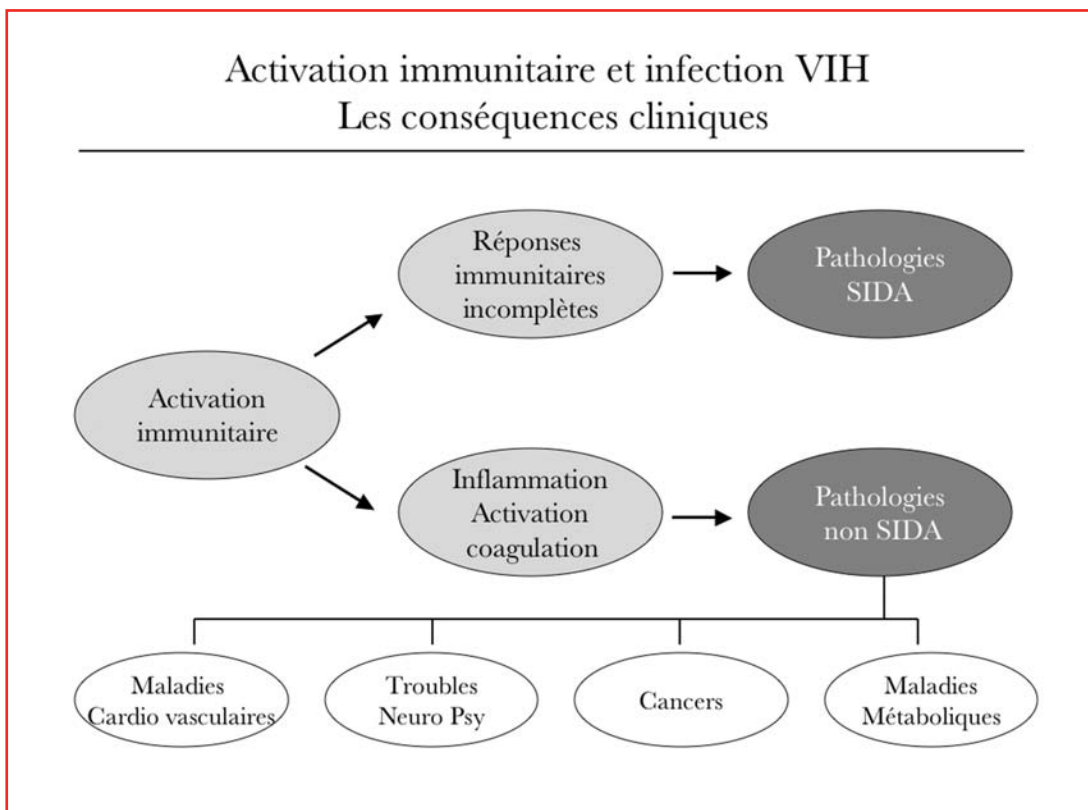
Nous pouvons agir sur les conséquences, c'est à dire agir sur les macrophages, les cytokines ou les lymphocytes T. Et pour agir sur l'activation des lymphocytes T, nous utilisons des immunosuppresseurs, qui sont simplement des molécules présentes pour jouer sur l'activation des lymphocytes T, et lorsqu'un lymphocyte T s'active, quand il rencontre un agent pathogène ou quand il va reconnaître du non-soi dans le cas d'une greffe, il va mettre en jeu un certain nombre d'activations. À l'heure actuelle, différents médicaments jouent sur ces différentes phases de l'activation des lymphocytes T, nous les appelons des immunosuppresseurs et ils

sont utilisés en greffe. Ces immunosuppresseurs sont nombreux : la cyclosporine, les corticoïdes, la rapamycine, l'imurel, le mycophénalate... Ces médicaments ont déjà été évalués au cours de l'infection par le VIH, en partie chez des patients qui ont été infectés et qui étaient greffés. Les résultats sont assez décevants, ces médicaments n'ont pas véritablement d'effets très importants sur l'activation et sur la restauration immunitaire.

Quels sont les avantages et les limites de ces médicaments ? Ces médicaments sont toxiques, notamment sur le rein, ils sont immunosuppresseurs, ils jouent sur l'activation, qui peut être délétère par moment mais qui permet aussi de se défendre contre des agents anti infectieux. Ce n'est donc pas forcément une bonne chose de diminuer l'activation directe des lymphocytes T. Les perspectives d'utilisation au cours de l'infection sont assez peu nombreuses. Par contre, il est important d'évaluer leur effet dans le cadre de patients VIH greffés. C'est ce que nous allons faire au cours d'un essai qui vient de se mettre en place, l'essai TREVE, en partenariat avec un certain nombre de néphrologues en France et avec Dominique Costagliola. Il s'agit d'évaluer un certain nombre de paramètres chez les

patients greffés rénaux. Nous allons regarder l'évolution de l'activation du système immunitaire et des réponses lymphocytaires T CD4 chez les patients qui sont greffés et infectés par le VIH.

Ensuite, il est possible de jouer directement sur les cytokines pro inflammatoires : TNF, IL-1, IL-6. Ces différentes cytokines impactent directement les organes et sont responsables de pathologies de plus en plus fréquentes au cours de l'infection par le VIH, qui touchent le foie, les graisses, le cerveau, les muscles ou l'os. Nous savons par ailleurs que le taux de certaines de ces cytokines est important et impacte la mortalité, notamment lors des arrêts de traitement. Donc, avoir beaucoup d'IL-6 est très délétère, et lorsqu'il y a arrêt du traitement cela impacte directement la mortalité. Cela peut donc être intéressant de bloquer ces cytokines. Nous connaissons un certain nombre de médicaments utilisés dans les pathologies inflammatoires et rhumatismales pour bloquer ces différentes cytokines IL-1, IL-6 et TNF, mais ce sont beaucoup de médicaments disponibles en sous-cutanés ou intraveineuses, donc assez difficiles d'utilisation. Il y a eu assez peu



d'évaluations de ces médicaments au cours de l'infection par le VIH. Les anti IL-6 avaient été évalués, il y a longtemps, dans le cadre de lymphomes, c'était donc un peu différent. Et les anti-TNF ont été évalués chez quelques patients seulement. Les limites sont donc la difficulté d'utilisation et l'augmentation du risque infectieux. Les anti-TNF augmentent notamment de manière importante le risque de tuberculose. Les perspectives d'utilisation sont : pas d'évaluation spécifique, de grands essais qui visent à les évaluer. Par contre, il est intéressant d'évaluer, chez les patients infectés par le VIH et qui, par ailleurs, ont des pathologies inflammatoires, comme une polyarthrite rhumatoïde ou autre, qui nécessite le recours à ces médicaments, comment évolue l'activation immunitaire et le taux de CD4.

Dernier point, il est possible d'agir directement sur les macrophages. Ils sont au centre de cette réponse inflammatoire. La translocation bactérienne induit dans le sang la présence de ces fameuses protéines bactériennes que l'on appelle le LPS, et celui-ci va aller activer directement les macrophages et induire toute la cascade que j'ai évoquée. À la surface d'un macrophage, il y a un récepteur qui s'appelle le TLR4 qui permet de transmettre un signal via le LPS, et un certain nombre de molécules et de traitements existent à l'heure actuelle et sont capables de moduler soit l'expression de ce récepteur, soit la signalisation. Ces molécules sont la chloroquine, les statines et la vitamine D3. Les statines, en dehors de leur effet sur le cholestérol, sont capables d'impacter l'inflammation, le taux de CRP¹. Cela avait été étudié dans le cadre d'un grand essai, l'essai Jupiter, dans lequel il était observé l'influence des statines sur la survenue d'infarctus du myocarde, mais pas chez des gens qui avaient une hypercholestérolémie, simplement chez des gens qui avaient un taux élevé de CRP. Nous savons que cela peut marcher.

Il y a déjà eu quelques études au cours de l'infection par le VIH. Notamment une étude qui vient de paraître montre, sur des paramètres d'activation CD8 HLA-DR, que lorsque nous donnons des statines nous diminuons l'activation chez les patients VIH. Élisabeth Aslangul et Dominique Costagliola ont également publié récemment des résultats complémentaires d'un essai qui visait à l'étude

de deux statines différentes au cours de l'infection par le VIH, et dont le but était plutôt de regarder leur effet lipidique initialement. Les résultats montraient qu'en donnant au patient VIH des statines, la CRP ultrasensible diminuait. Il y avait donc un effet anti inflammatoire à côté de l'effet sur le cholestérol.

Concernant l'évaluation de ces différentes molécules au cours de l'infection par le VIH, il commence à y avoir plusieurs essais sur le rôle de la chloroquine (Nivaquine®), de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) et quelques résultats sur les statines. Ces molécules ont beaucoup d'avantages. Elles ont assez peu d'effets indésirables, elles sont disponibles per os et pour certaines d'entre elles, elles sont données pour d'autres pathologies associées : les statines pour l'hypercholestérolémie, par exemple, et nous avons pratiquement tous besoin de vitamines D3, puisque quasiment l'ensemble de la population française est carencée. Ce sont donc des médicaments qu'il est possible de prendre sans trop d'arrière-pensées. L'essai César en cours vise à regarder l'effet de ces différentes molécules. Et d'autres essais en cours dans le monde visent à regarder l'effet des statines et de la chloroquine. Je n'ai trouvé aucune étude pour l'instant sur l'effet de la vitamine D3, sur son rôle immuno-modulateur, mais ce serait intéressant. Quelques résultats viennent également d'être publiés pour d'autres pathologies immunitaires comme la sclérose en plaque, avec des résultats très intéressants.

En ce qui concerne les anti-CCR5, le maraviroc/Celcentri® est un médicament donné au cours de l'infection par le VIH pour son activité anti rétroviral. Mais l'absence de cette molécule CCR5 pourrait jouer sur l'activation immunitaire. Les personnes qui n'ont pas de CCR5 ont un plus faible taux de rejet de greffe rénale ou une survenue plus tardive de sclérose en plaque, et ont une plus faible incidence de lymphomes liés au virus VIH. Lorsque nous inactivons le CCR5 chez une souris, elles font moins de maladies cardio-vasculaires et nous diminuons la sévérité des maladies inflammatoires.

Jouer sur ces CCR5 pourrait donc être intéressant pour son activité anti virale, pour bloquer l'entrée du virus, mais également comme immunomodulateur. Des évaluations ont déjà comparé du maraviroc/Celcentri® à

de l'éfavirenz/Sustiva®, et les investigateurs ont montré que l'on diminuait l'activation de manière plus importante en utilisant du maraviroc/Celcentri®. L'avantage est qu'il est déjà utilisé comme antiviral. Nous venons de commencer, avec Dominique Costagliola, un grand essai international, l'essai Optimal, dont le promoteur est l'ANRS, pour lequel nous rajoutons à une trithérapie classique du Celsenti pour son effet immunomodulateur.

Pour finir, nous pouvons jouer sur la lymphopénie T CD4, en revenant sur de l'immunothérapie plus classique, avec le rôle de l'IL-2 et l'IL-7 ; ou encore, ce qui a été publié par l'équipe de Laura Napolitano, avec l'hormone de croissance pour restaurer la lymphopénie TCD4 et jouer de manière indirecte sur l'activation lymphocytaire. Nous pouvons, avec des résultats qui sont pour l'instant assez décevants, jouer également sur la réplication virale persistante, l'effet est faible. Nous pouvons jouer sur les coinfections comme le HCV ou le CMV. Il ne faut pas oublier qu'il y a des coinfections très importantes dans les pays du Sud et là, très clairement, si nous jouons sur cette composante parasitaire très fréquente dans ces pays, notamment en Afrique, nous savons que cela peut impacter très nettement la réplication du virus, le taux de CD4 et l'activation lymphocytaire.

Enfin, dernier point, nous pouvons jouer sur la translocation bactérienne, c'est-à-dire modifier la flore bactérienne, sur la restauration de l'immunité du tube digestif. C'est quelque chose d'assez compliqué, mais il n'en demeure pas moins qu'il y a une translocation bactérienne, qu'il y a une corrélation entre cette translocation et l'activation. Un certain nombre d'auteurs ont essayé de jouer sur cette translocation en donnant des probiotiques. Trois grandes études ont déjà été publiées. La première c'est l'étude BITE, avec l'utilisation d'un probiotique et d'autres choses associées. Dans cette étude, l'utilisation de ces compléments alimentaires induisait une baisse des lymphocytes T CD4 moins importante chez les personnes qui en prenaient que chez les personnes qui n'en prenaient pas. Il s'agissait de sujets naïfs, qui n'étaient pas traités. Une autre étude, l'étude COPA, utilisait uniquement le probiotique, toujours sur des sujets naïfs, et là encore il y a

eu un effet sur l'activation et sur la flore microbienne. Par contre la dernière étude, qui n'a utilisé que des probiotiques, en gros du yaourt, n'a observé absolument aucun effet.

Pour finir, il ne faut pas oublier une dernière chose, c'est qu'à côté de l'activation, il y a aussi l'augmentation de la coagulation. C'est un peu différent, mais il ne faut probablement pas oublier d'évaluer le bénéfice/risque de l'utilisation de l'aspirine qui a aussi des effets indésirables. ■

Notes :

1. L'infection par le VIH est caractérisée par une activation exagérée des lymphocytes CD4 et CD8, qu'on évalue généralement par l'expression des marqueurs (CD38 et HLADR) ainsi que par une augmentation de protéines sériques de l'inflammation (CRP, CRP ultrasensible, Interleukine 6, etc.) et de protéines de la coagulation (D-dimères...).

Vaccination thérapeutique

Jean-Daniel Lelièvre

Médecin et chercheur au sein du service d'immunologie clinique de l'hôpital Henri-Mondor de Créteil et au sein du Vaccine Research Institute de l'ANRS et de l'Université Paris-Est, Jean-Daniel Lelièvre est membre du Comité scientifique sectoriel 5 « Recherches en santé publique et en sciences de l'homme et de la société ».

Nous avons envisagée initialement la vaccination thérapeutique comme des vacances thérapeutiques. Puis, petit à petit, cela a changé. Les perspectives d'utilisation sont aujourd'hui quelque peu différentes. Il est important, en parlant de vaccination thérapeutique, de refaire cette dichotomie importante entre d'un côté une cure stérilisante, donc une guérison, et de l'autre une cure fonctionnelle, que nous appellerons le contrôle. La définition de la guérison, c'est la rémission permanente de la maladie en l'absence de traitement. L'éradication du virus, c'est la stérilisation qui va nécessiter une purge des réservoirs et donc une mobilisation des cellules infectées. La guérison fonctionnelle, c'est un peu plus ce qui a été abordé plus tôt avec les Elites controllers, ou éventuellement avec VISCONTI sur les traitements précoces, c'est à dire contrôler le virus pour un temps donné, qui peut être très long chez les Elite controllers mais qui le sera peut-être moins dans les autres cas. Comparons guérison et rémission. La guérison, c'est ce que l'on voit dans les modèles de maladies infectieuses dont on peut complètement guérir, en dehors des maladies chroniques, cela implique l'élimination de toutes les cellules infectées par le VIH, avec une réplication virale qui se situe à moins de une copie par millilitre de sang et donc une stérilisation de l'infection. Avec la rémission, nous sommes plus dans le modèle du cancer. Il est possible de traiter un cancer et ne plus avoir de signe clinique, mais il peut y avoir une maladie résiduelle, qui va repartir, donner des métastases ou repartir directement sous la même forme lorsqu'il s'agit d'un cancer hématologique notamment et qui va donc nécessiter des traitements complémentaires. Le but c'est d'être plus en vacance thérapeutique en l'absence de

traitement antirétroviral, c'est plus de contrôler le virus et de l'amener en dessous de 50 voire de 20 copies par millilitre, donc de diminuer le niveau de la charge virale et non plus de complètement stériliser l'infection.

Quel est le rationnel de l'utilisation du vaccin thérapeutique dans la prévention de la progression de la maladie ? C'est vraiment de prévenir les complications sévères de l'infection, en boostant les réponses immunitaires, quand ces réponses immunitaires sont incapables de contrôler l'infection. C'est aussi prévenir les complications finales de l'infection chronique, donc à la fois le déficit immunitaire sévère mais également les coinfections qui peuvent être particulièrement délétères (notamment quand il s'agit des hépatites chroniques) et toutes les maladies associées (notamment les cancers). C'est enfin restaurer une partie de la réponse contre un certain nombre de virus responsables de ces pathologies tumorales.

Le virus persiste sous traitement, et dès que nous allons arrêter le traitement antirétroviral, il y aura un rebond viral qui en général se situe au même niveau qu'avant la mise sous traitement. Nous avons donc besoin de trouver des solutions pour contrôler cette réplication virale. Ici, c'est un petit peu la même chose, il existe une réplication résiduelle sous traitement antirétroviral, il n'y a pas d'évolution virale lorsque l'on est en dessous de 50 copies, pas de résistance au traitement sur ces faibles réplifications, pas de modification de la virémie à bas niveau, pour l'instant, avec les différentes combinaisons que nous avons pu utiliser, mais il reste encore à démontrer qu'avec les nouvelles combinaisons de traitement nous ne pouvons pas impacter sur cette réplication résiduelle.

Il existe une morbidité importante qui persiste sous ARV, avec les différentes pathologies déjà évoquées, qui sont liées notamment à l'inflammation persistante. Mais un certain nombre de ces pathologies sont également liées à l'utilisation des traitements, même si évidemment à l'heure actuellement pour la balance des bénéfices/risques de mettre sous traitement nous sommes très en faveur du bénéfice, il n'en demeure pas moins que les traitements antirétroviraux ont une certaine toxicité qui joue sur la survenue de certaines de ces pathologies.

Le vaccin thérapeutique va permettre d'augmenter les défenses immunitaires et se mettre dans une stratégie globale, visant à mobiliser le réservoir et, à terme, à éradiquer peut-être un jour le virus chez un individu.

Pour éradiquer ce virus, nous pourrions utiliser des agents immunomodulateurs capables d'impacter ce réservoir, nous pourrions modifier la latence comme nous avons essayé de le faire avec la Depakine®, nous pourrions utiliser de nouveaux antirétroviraux qui seraient plus efficaces et pénétreraient mieux dans les cellules, et donc dans le cas d'une intensification thérapeutique, jouer sur ces réservoirs. Evidemment le traitement antirétroviral précoce est bénéfique pour jouer sur le réservoir. Et enfin, augmenter les réponses immunitaires avec le vaccin thérapeutique.

Les challenges et objectifs de cette vaccination sont donc de développer une réponse immunitaire la plus large possible afin d'éviter l'apparition de mutations permettant l'échappement. Mais aussi de booster la qualité de la réponse immunitaire au delà de celles induites par la fiction naturelle. Une réponse immunitaire permet de contrôler la charge virale. Malheureusement, au bout d'un temps, cette réponse immunitaire n'est pas suffisante et conduit à un échappement viral. Nous savons qu'elle existe, il faut probablement la renforcer. Toute la difficulté est de savoir quelle partie de l'immunité il faut renforcer pour impacter la réplication résiduelle et ses conséquences.

Les Elite controllers restent le modèle pour le vaccin, notamment pour le vaccin thérapeutique. Ils sont capables de contrôler la réplication virale. Si nous parvenons à mimer

ce que font les Elite controllers, nous devrions pouvoir être efficaces avec un vaccin thérapeutique. Les Elite controllers ont une réponse un peu large, c'est-à-dire que lorsque nous observons les cellules qui répondent chez les patients qui sont Elite controllers, elles produisent différentes cytokines : de l'interféron, de l'IL-2 ; et lorsque nous observons des patients virémiques, ils ne produisent que l'interféron, mais ils n'ont pas de cellules qui produisent de l'IL-2 ou de l'interféron Gama.

Le but avec un vaccin thérapeutique sera d'essayer d'induire des lymphocytes T CD8 qui produisent ces différentes cytokines. Nous apprendrons évidemment beaucoup de choses sur les Elite controllers, sur les mécanismes qui peuvent être mis en place dans la réponse immunitaire de ces sujets et sur le fait qu'ils sont capables d'avoir une charge virale ADN relativement faible.

Quels sont, pour l'instant, les résultats ? Les réponses sont actuellement assez modestes ou ont besoin d'être confirmées. Nous pouvons probablement faire mieux que ce qui a été fait dans le passé, en utilisant de meilleurs immunogènes ou de meilleurs adjuvants, en combinant différents types de vaccins, et en les associant à des adjuvants un peu particuliers et à des médicaments capables de contrôler la réponse immunitaire. Beaucoup de stratégies de vaccinations thérapeutiques qui vont être développées par l'ANRS, vont l'être dans le cadre d'un programme, le Vaccine Research Institute, un laboratoire d'excellence qui a été mis en place cette année, qui est dédié à la recherche vaccinale contre le VIH, avec essentiellement une grande part sur la recherche de vaccins prophylactiques, mais également des essais sur la recherche de vaccination thérapeutique, en sachant que les outils sont à peu près les mêmes. Que va-t-on développer comme outils dans le cadre de ce VRI ? Nous allons utiliser les cellules dendritiques, qui sont au centre de la réponse immunitaire, qui vont pouvoir éduquer les lymphocytes T CD4 et T CD8, et qui sont utilisés en dehors des stratégies de vaccination contre le VIH notamment pour le cancer. Nous utilisons donc des cellules dendritiques que nous récupérons chez des patients, que nous faisons mûrir et que nous réinjectons. Il y a maintenant des

possibilités d'aller cibler ces cellules dendritiques in vivo. Ce sont ces essais qui devraient débiter dans les années à venir.

Nous avons des essais qui sont un peu plus classiques, d'utilisation de vaccin thérapeutique qui visent à booster les réponses immunitaires avec des stratégies vaccinales un peu plus anciennes. Et, dans toutes ces stratégies, nous allons regarder évidemment l'augmentation de la réponse immunitaire, mais aussi le réservoir et les études des marqueurs de l'inflammation et de l'activation.

Les deux essais qui ont déjà été effectués ou que nous allons débiter rapidement sont des essais qui ont été faits aux Etats-Unis, avec une promotion de l'ANRS. Ils ont été réalisés là-bas parce que l'utilisation de ces cellules dendritiques et la préparation de ces cellules nécessitent une technologie qui n'avait pas pour l'instant été implantée en France. Dans l'essai DALIA, nous récupérons des cellules dendritiques, que nous appelons des monocytes, à des patients infectés par le VIH. Ces patients ont évidemment des critères extrêmement stricts : ce sont des personnes sous traitement, avec plus de 500 CD4 et il ne faut pas qu'ils aient eu au cours de leur évolution un taux de nadir trop bas ; parce que si nous sélectionnons des patients qui ont eu une forte immunodépression et que nous arrêtons le traitement antirétroviral très rapidement, la charge virale va remonter de manière très importante. Nous avons donc récupéré les monocytes et les macrophages, nous les avons stimulés in vitro pour en faire des cellules dendritiques. Nous avons mis des bouts de virus VIH pour stimuler ces cellules dendritiques et nous les avons réinjectées au patient. Après 24 semaines, nous avons arrêté le traitement antirétroviral et nous avons continué à les suivre encore 24 semaines. Nous avons observé de façon très rapprochée l'évolution en termes de CD4, de charge virale, et de réponse immunitaire. S'il y avait le moindre doute sur une remontée importante de la charge virale, nous remettons en place le traitement antirétroviral. L'ensemble des résultats de cet essai sera présenté à Seattle en 2012, mais nous avons des résultats intéressants en termes de réponses immunitaires dans cet essai.

Un autre élément intéressant est l'interleukine-7 (IL-7). Elle peut remonter les

lymphocytes T CD4, agir sur les virus qui sont intégrés et agir également sur les réponses immunitaires. Elle est capable de stimuler notamment les réponses immunitaires contre le virus VIH. C'est ce que nous avons montré dans l'essai sur l'utilisation de cette cytokine, qui a été publié il y a deux ans dans le Journal of Clinical Investigation. Ceci a conduit à l'utilisation de ces stratégies dans lesquelles nous utilisons des cellules dendritiques, et de coupler ces stratégies avec de l'IL-7 pour augmenter les réponses immunitaires et pour jouer sur le réservoir. On fait la charnière entre d'un côté, la stimulation de la réponse immunitaire, donc la guérison fonctionnelle, et l'impact sur le réservoir, donc l'éradication.

Pour finir, il y a des essais de vaccination thérapeutique un peu plus classiques, qui visent à utiliser des vaccins qui ne sont pas aussi compliqués que les cellules dendritiques, qui pour l'instant sont vraiment à l'état de recherche - Il y a eu très peu d'essais menés qui visaient spécifiquement à impacter ces cellules dendritiques. Nous allons commencer très prochainement un essai de vaccination thérapeutique, l'essai LIGHT, avec 105 patients qui sont tous sous traitement antirétroviral, qui ont plus de 550 CD4 et un nadir de CD4 supérieur à 300. Ces patients vont recevoir soit du placebo, soit deux vaccins différents : un vaccin ADN et un lipopeptide. Nous allons arrêter le traitement antirétroviral et nous allons observer l'évolution des réponses immunitaires 12 semaines après l'arrêt du traitement antirétroviral. Comme dans l'essai DALIA, le but est d'observer l'efficacité donc s'il y a le moindre frémissement important en terme de charge virale ou en terme de T CD4, nous reprendrons le traitement antirétroviral.

Il reste encore beaucoup de choses en cours sur le vaccin thérapeutique, qui permettent à la fois de booster les réponses immunitaires et de jouer sur le réservoir viral. Les essais à mettre en place sont compliqués parce qu'il s'agit d'avoir des injections de vaccin, qu'il y a des interruptions thérapeutiques qui peuvent effrayer. Mais tout cela est important pour comprendre comment aller plus loin demain et comment vraiment impacter sur ce réservoir. Et tout cela est évidemment fait dans des conditions de sécurité qui évitent d'avoir des problèmes et la survenue d'événements indésirables lors de l'arrêt des traitements antirétroviraux. ■

Le concept de rémission pharmaceutique

l'expérience des patients de Garches.

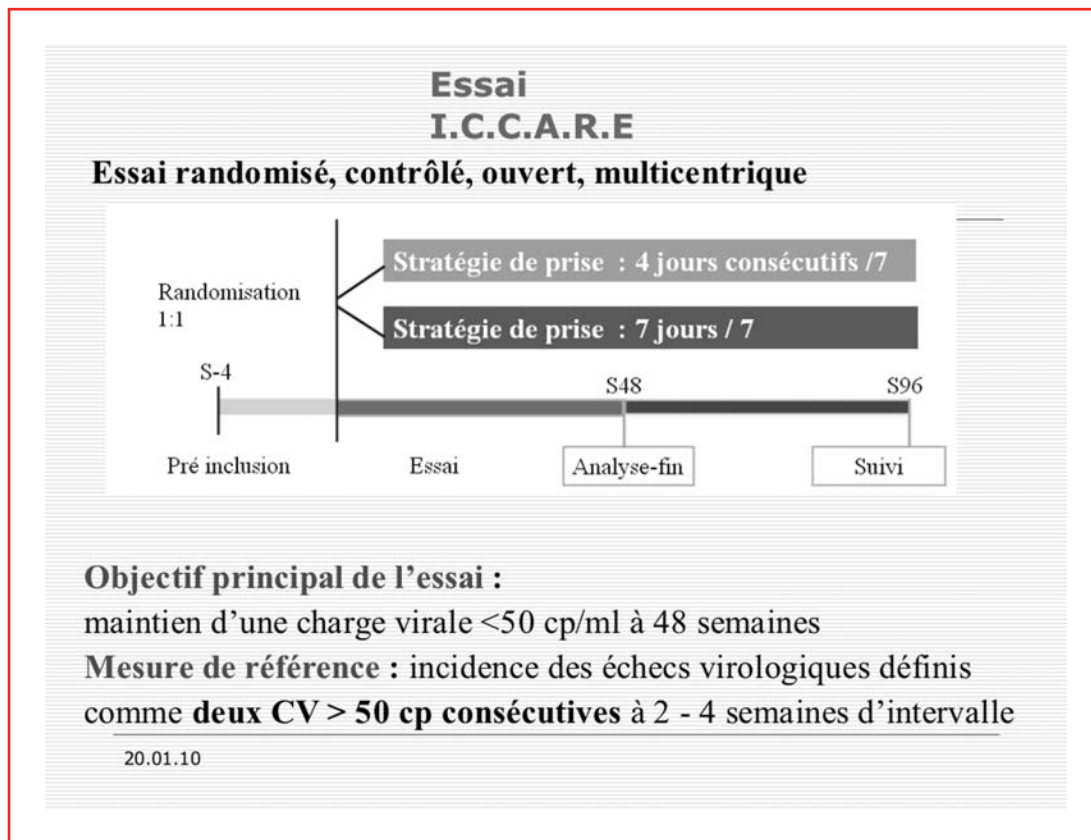
Pierre de Truchis

Médecin et chercheur au sein du Département de médecine aiguë spécialisée de l'hôpital Raymond-Poincaré de Garches, dans les Hauts-de-Seine, Pierre de Truchis est clinicien mais a également récemment travaillé sur le dépistage du VIH, dans le cadre d'un projet ANRS/Sidaction mené dans des services d'urgence d'Île-de-France.

Nous travaillons sur le projet ICCARRE ("Intermittents, en Cycles Courts, les Anti rétroviraux Restent Efficaces") et les stratégies d'allègement de traitement. Nous nous intéressons à des patients qui sont traités, avec des traitements efficaces, et dont nous voudrions réduire la charge médicamenteuse. Jusqu'à présent nous n'avons pas trouvé de stratégie plus efficace que la trithérapie classique. Toutes les tentatives de quadrithérapie, de traitements sans nucléosidique, de traitements intermittents, d'intensification, de stimulation par IL-2,... n'ont pas montré de bénéfices particuliers. D'un autre côté, des stratégies d'allègement ont été étudiées depuis assez longtemps. Les premières études n'ont pas rencontré de succès essentiellement à cause de problèmes d'observance réduite, ce qui entraînait une réactivation virale et une réactivation de l'inflammation liées au VIH, responsable de morbidité en particulier cardio-vasculaire. De plus, les monothérapies par antiprotéase en relais qui se sont parfois montrées efficaces ont également fait apparaître des limites puisque quelques patients ont connu une répllication virale modérée persistante. Ce n'était donc pas une situation d'allègement totalement satisfaisante.

Nous nous sommes ainsi intéressés à ces stratégies d'induction et de maintenance et

nous avons réalisé une première étude qui consistait à alléger en trithérapie nucléosidique après une induction par quadrithérapie, chez des patients en succès sous traitement. Ce protocole s'appelait Suburbs. Il a montré que malgré cet allègement de traitement, il y avait une diminution de l'ADN proviral¹, qui passait de 1066 à 441 bp (ou paires de bases, unité de mesure de l'ADN), ce qui traduit une absence de remplissage des réservoirs de virus. Muni de cette notion qu'un traitement de maintenance pouvait être sûr, Jacques Leibowitch a proposé à certains de ses patients une réduction de la prise hebdomadaire de médicaments de sept à cinq jours par semaine, puis à quatre jours par semaine, avec un traitement classique. Après avoir constaté qu'il n'y avait aucune répllication virale et que les taux de lymphocytes CD4 étaient contrôlés, Jacques Leibowitch a poursuivi en 2003, chez un certain nombre d'autres patients cette stratégie, ce qui a donné lieu à une publication internationale dans le FASEB Journal en 2010. Il y était rapporté l'expérience de 48 patients, sous traitement classique et efficace, avec des T4 relativement bas - autour de 150 par millimètre cube au nadir - qui se voyaient ainsi proposer une réduction du nombre de prises hebdomadaires de sept jours à cinq jours par semaine, puis à quatre jours par semaine.



Nous constatons chez ces patients sous traitement quatre jours par semaine, qu'il n'y a pas d'échappement, et que le pourcentage de blips de réplication est de 2,3 %, ce qui n'est pas plus important que ce que nous voyons chez des patients sous traitement continu. Cette expérience s'est prolongée chez certains de ces patients, 39 d'entre eux ont encore réduit leur traitement à trois jours par semaine et 12 d'entre eux à deux jours par semaine. Six patients au total ont eu un échappement virologique², ce qui fait apparaître les limites éventuelles de l'ampleur de la réduction : plus on diminue le nombre de jours de prise, plus le risque d'échappement est grand. À trois jours et à deux jours par semaine, il y a quelques rares échappements ; et à deux jours par semaine, il y a une plus grande proportion de blips de multiplication virale, c'est probablement la limite de la sécurité pour cette stratégie. Néanmoins, en ce qui concerne ces six échecs, nous pensons que certains sont manifestement liés à l'utilisation de molécules particulières, qui ont probablement une puissance et une barrière à la résistance moins élevée. C'est le cas du raltégravir, et trois des patients concernés par cet échec étaient sous raltégravir.

Il y a eu d'autres expériences comparables à cette expérience de réduction médicamenteuse. Les plus anciennes sont deux expériences américaines publiées par Mark Dybul (Université de Georgetown). Pour la première étude, le protocole initial était : sept jours de traitement/sept jours d'arrêt. Elle concernait dix patients et il y a eu deux échecs, deux patients qui ont connu une remontée de leur charge virale. Mais ces deux patients avaient arrêté leur traitement 10 jours, et non pas sept, comme prévu. Les huit autres patients qui ont suivi le traitement alterné sept jours on sept jours off, n'ont pas eu de remontée de la charge virale. Dans la seconde basée sur le même protocole « sept jours de traitement puis sept jours d'arrêt, il y a eu un échec sur huit. Il semble la encore que l'interruption du traitement ait été plus prolongée que prévu. Dans ces deux études de Dybul, on constate que les patients qui reçoivent une dose réduite, connaissent une diminution des effets des traitements sur les bilans sanguins : taux de cholestérol, de ldl-cholestérol et de triglycérides qui ont tendance à être plus bas. Dybul soulève également le fait qu'un succès de cette stratégie pourrait être lié au fait que les médicaments ont une plus

longue durée de vie dans le plasma. Mark Dybul met en avant le fait que les dosages d'éfavirenz chez les patients en succès sont encore détectables dans le plasma après sept jours d'arrêt de traitement. Ce qui signifie qu'il y a probablement un effet prolongé du traitement, même lorsqu'on ne le prend plus, en tout cas en ce qui concerne les inhibiteurs non-nucléosidiques.

Une autre étude comparable est l'étude FOTO (2009), il s'agit de la plus importante, celle sur laquelle il y a eu le plus de communication. Elle portait sur une soixantaine de patients, randomisés pour recevoir une trithérapie basée sur Atripla, soit sept jours par semaine, soit cinq jours par semaine. On observe alors à six mois (24 semaines) 100 % de succès chez les patients qui étaient sous traitement seulement cinq jours par semaine. Ensuite, à partir du 6e mois, tous les patients de l'étude ont été mis en cinq jours sur sept. Au bout d'un an, on a pu observer 90 % de succès.

En 2010, une étude ougandaise comparait un traitement sept jour "on"/sept jour "off" (interrompu précocement); un traitement continu 7 jours/7 et un traitement cinq jours sur sept. Le constat a été le même que pour les études précédentes, des résultats identiques ont été constatés sur ces deux bras, aucune différence significative n'a été constaté, il n'y a pas eu plus d'échec.

En juillet 2011, nous avons présenté au Congrès de Rome les résultats de cette étude garchoise, actualisée en 2011 sur 63 patients, qui ont reçu leur traitement quatre jours par semaine pendant une moyenne de 73 semaines. Pendant cette année et demie, il n'y a eu aucun échec sur ces traitements quatre jours par semaine. Les patients qui ont réduit à trois jours par semaine ont connu les six échecs évoqués précédemment. Sur les 33 patients qui ont encore baissé à deux jours par semaine, il y a eu quatre échecs. Un de ces échecs était probablement dû au fait que ce patient était sous étravirine, ce qui semble ne pas être la meilleure molécule pour réduire les prises. Enfin, Jacques Leibowitch a proposé à 12 de ses patients de réduire leur prise à un jour par semaine, avec une combinaison quadruple : trois nucléosidiques et un non-nucléosidique. Il y a eu un échec sur 12. Nous pouvons en déduire

que lorsque l'on réduit trop le traitement il peut exister un danger, mais qu'à quatre jours par semaine nous n'observons aucun échec.

Cette stratégie de réduction de prise hebdomadaire nécessite quelques conditions essentielles pour fonctionner. Elle s'adresse d'abord, de toute évidence, à des patients qui ont une charge virale complètement contrôlée au départ. Ensuite, il faut une combinaison adaptée. Une trithérapie avec le raltégravir ou avec l'étravirine ne semble pas suffisante. Il ne faut pas non plus de résistance préalable aux antiviraux utilisés. Il est évident que si nous réduisons les prises avec certains médicaments pour lesquels le virus est résistant, ce sera un échec. Il est indispensable de s'assurer que les patients qui rentrent dans une étude comme celle-là n'aient pas connu d'échec préalable. Utiliser des molécules ayant une barrière à la résistance relativement élevée est un facteur de succès en particulier pour les anti protéase. Pour les non-nucléosidiques, comme l'éfavirenz, ce sont peut-être les propriétés pharmacologiques, c'est-à-dire la durée de vie prolongée des médicaments, qui est le facteur prépondérant pour expliquer le maintien de l'efficacité alors que l'on ne prend plus de traitement que quelques jours par semaine. Il ne faut pas non plus qu'il y ait augmentation du réservoir de virus à cause de cette réduction de prise médicamenteuse. Enfin, si nous nous intéressons à des patients qui sont contrôlés efficacement au départ, ils auront moins d'activation de leurs lymphocytes, en particulier des lymphocytes CD4, et nous savons que les lymphocytes CD4 qui sont peu activés sont moins susceptibles d'être infectés par les virions. Il s'agit peut-être d'une explication du fait que cette réduction est possible chez ces patients dans une stratégie de maintenance.

Je voudrais revenir sur deux points importants. Il existe des études sur l'inefficacité de l'intensification des traitements, y compris avec de nouvelles molécules comme le raltégravir, qui à mon avis vont dans le sens de cette stratégie de réduction. C'est à dire que chez des patients qui sont en succès, avec une charge virale indétectable, si nous rajoutons une drogue afin de diminuer encore la répllication virale résiduelle, finalement nous ne voyons pas de diminution supplémentaire de cette répllication résiduelle. Cela me fait dire

qu'un traitement maximaliste n'apporte pas grand chose, et qu'un traitement un peu moins fort, en dehors du fait d'être moins toxique, n'a pas de raison de ne pas être aussi efficace.

Il me semble indispensable également de revoir le concept d'observance thérapeutique et d'adhésion aux traitements. Nous restons toujours bloqués sur l'étude de Paterson, qui indique qu'il faut plus de 90 ou 95 % d'observance thérapeutique pour que le traitement soit efficace. Cette étude a été réalisée en 2000, avec des molécules qui sont anciennes et donc moins efficaces que les combinaisons que nous utilisons aujourd'hui. Ce qui, à mon avis, n'est donc plus tout à fait exact en terme de pourcentage d'efficacité. Une autre étude, réalisée en 2008, visant à mesurer l'efficacité instantanée des différents drogues, c'est à dire la puissance antivirale de chacune des drogues, a démontré que les drogues récentes, comme le Darunavir, ont une efficacité assez importante, alors qu'une molécule comme le raltégravir a un potentiel d'inhibition virale instantanée relativement faible. Cela va dans le même sens que ce que nous avons pu observer chez nos patients. Les résultats d'une étude "Artémis" font également apparaître que les patients qui sont peu adhérents et qui sont sous Kalétra (lopinavir/ritonavir), sous Lopinavir ont un pourcentage d'échec plus important, alors que les patients avec des molécules plus récentes comme le Darunavir, même s'ils sont peu adhérents, ont une efficacité maintenue. Preuve que les 90 % ou 95 % nécessaires selon Paterson, ne sont pas indispensables.

Une autre étude intéressante est celle de la cohorte REACH, une cohorte de traitement de patients sans domicile fixe en Californie. Ces patients, qui ont une observance souvent assez difficile, du fait de leurs conditions sociales, et qui ont une adhérence mesurée de 50 à 74 % (c'est à dire qu'ils prennent entre la moitié et les trois-quarts des médicaments qui leur sont prescrits), ont au cours du temps, une proportion d'échec qui diminue et qui n'est pas très importante. Enfin, une dernière étude va dans ce sens là. Il s'agit de l'étude de Parienti, qui présente 72 patients exposés aux non-nucléosidiques, en particulier l'Éfavirenz. Dans cette étude, les patients qui sont en échec sont des patients qui ont eu des

interruptions qui atteignaient parfois 16 jours, alors que les patients qui sont en succès n'ont pas eu d'interruption supérieure à 1,5 jour. Ce qui signifie que pour être en échec, il faut arrêter le traitement franchement et longtemps, et que lorsque le traitement est interrompu sur des périodes courtes, il n'y a pas de risque de réactivation du virus.

C'est pour cela que nous souhaiterions proposer l'essai ICCARRE : Intermittents, en Cycles Courts, les Anti Rétroviraux Restent Efficaces. Un essai qui permettrait d'évaluer scientifiquement cette stratégie de réduction hebdomadaire de prise, afin de diminuer l'exposition aux médicaments et donc leur toxicité, pour une meilleure tolérance ; afin de proposer également une stratégie de réduction du coût, ce qui est important pour nous, mais aussi et surtout, pour les pays du sud. Il faut traiter tout le monde, et de plus en plus tôt, ce serait donc très intéressant de pouvoir utiliser moins de médicaments, sur le plan individuel comme sur le plan collectif.

Cet essai est très simple. Le principe est d'inclure des personnes qui sont sous traitement efficace, avec une charge virale indétectable depuis un an, des T4 à plus de 200 depuis au moins six mois, un virus sensible, sans antécédent de résistance et une combinaison d'antiviraux acceptable suivant notre stratégie (c'est à dire notamment sans raltégravir, pour que ce soit efficace). Il s'agirait ensuite de randomiser entre la poursuite de la prise à l'identique sept jours par semaine et la prise quatre jours par semaine ; d'évaluer les choses à 48 semaines, puis à deux ans ; en ayant des critères assez stricts de l'échec, c'est à dire qu'une charge virale contrôlée une deuxième fois à plus de 50 copies serait considérée comme un échec. Cette étude serait programmée avec 220 patients au total, 110 par groupe.

En plus de l'étude de la charge virale et de la détection de l'échec, nous souhaiterions étudier dans cet essai : l'observation de la qualité de vie chez les patients, la tolérance, les risques de résistance en cas d'échec dans les deux bras, la restauration immunitaire ou le maintien de la restauration immunitaire ; et éventuellement dans des sous-études, une évaluation pharmacologique éventuellement dans des compartiments, y compris dans le sperme, ainsi qu'une étude immunologique

et inflammatoire dans laquelle nous pourrions vérifier l'absence de réactivation inflammatoire.

Nous proposons, avec le projet ICCARRE, une autre vision de l'observance thérapeutique, dans laquelle nous espérons que le patient se sente mieux avec son traitement, en maîtrisant lui-même la non-prise de ses médicaments trois jours par semaine, afin de lui permettre une sensation de vacances thérapeutiques a minima, chaque semaine. Nous exigeons que le contrôle virologique soit maintenu tout au long de l'essai. **ICARRE ce n'est pas un essai d'interruption du traitement, mais un essai d'efficacité continue du traitement, avec des prises réduites.** Une évaluation scientifique nous paraît absolument indispensable pour répondre aux multiples questions qui se posent : Comment les patients vont-ils supporter cela ? Quels sont les patients à qui cela va convenir ? Quelles sont les différentes molécules à utiliser ? Y a-t-il absence de réplication à minima ? Sans oublier bien sûr, aussi, les questions concernant l'évaluation du coût. ■

Notes :

1. Le virus de l'immunodéficience humaine, ou VIH, appartient à la famille des rétrovirus, c'est-à-dire des virus à ARN ayant la capacité de se transformer en ADN proviral en faisant intervenir une enzyme qu'ils possèdent, et que l'on appelle la transcriptase inverse. Par voie de fait, le virus peut se propager dans les cellules.
2. La solution pour résoudre cette situation d'échappement a consisté à interrompre complètement le traitement et le reprendre ensuite.

Eradiquer le VIH

Panorama des pistes de recherche.

Antoine Chéret

Médecin au sein du service universitaire des maladies infectieuses et du voyageur à l'hôpital de Tourcoing et chercheur au Laboratoire de virologie de l'hôpital Necker à Paris, Antoine Chéret est l'investigateur coordonnateur de l'essai ANRS OPTIPRIM¹.

Nous sommes amenés à envisager enfin l'éradication en 2011 car nous sommes à un tournant de l'histoire des antirétroviraux, qui ont atteint leurs limites d'efficacité. Nous avons, ces dernières années, connu des progrès incontestables qui ont permis à des millions de personnes d'accéder aux traitements. Néanmoins, même dans des pays riches, les antirétroviraux ne restaurent pas une espérance de vie normale et les traitements doivent être pris à vie. Malgré ces progrès considérables, nous n'avons pas réussi à éradiquer le virus, ce qui se traduit par une charge virale résiduelle persistante. La question se pose donc d'intervenir sur les facteurs responsables de cette virémie persistante.

Pour envisager l'éradication, il faut dans un premier temps en identifier les obstacles. L'obstacle majeur est lié aux caractéristiques mêmes du virus, en particulier à son cycle de réplication. Envisager l'éradication, c'est traiter le réservoir qui s'établit précocement au cours de la primo-infection par intégration de l'ADN viral dans le génome des cellules hôtes.

En effet, après une étape de rétrotranscription, l'intégration de l'ADN viral au sein du génome cellulaire est réalisée par l'intégrase. L'intégration du virus aboutit à la constitution du réservoir, qui est défini par les cellules infectées contenant du génome viral inductible et qui sont capables de produire du virus infectieux avec une cinétique de renouvellement plus lente. L'infection latente

peut s'établir dans les macrophages, les progéniteurs hématopoïétiques, les thymocytes² mais en majorité dans les TCD4 quiescents qui peuvent être isolés dans différents compartiments. Un bon reflet du niveau d'infection des réservoirs est l'ADN VIH.

Parmi les lymphocytes TCD4 quiescents, les cellules centrales mémoires et transitionnelles constituent les principales cellules réservoirs capables de produire du virus si elles sont à nouveau activées ; cela a été montré chez des patients au stade chronique de l'infection, traités ou non.

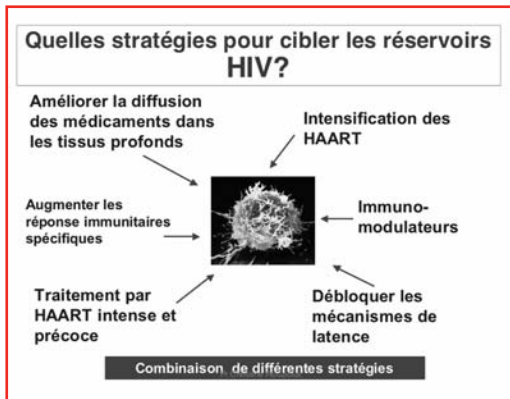
Les patients qui contrôlent naturellement l'infection, patients asymptomatiques à long terme (ALT), sont porteurs d'allèles protecteurs HLA B27 ou B57. La population de cellules T CD4 centrales mémoires est spécifiquement moins fréquemment infectée et le pool de ces cellules à longue durée de vie est en partie épargné. Ces patients ont un très faible réservoir viral.

Après introduction de HAART (highly active antiretroviral therapy), la virémie décline rapidement, et une modélisation mathématique a révélé quatre phases de décroissance virale correspondant à la demi-vie de différentes populations de cellules infectées, dont principalement les sous populations lymphocytaires que nous venons d'évoquer. Le traitement par HAART évite de nouveaux cycles infectieux mais n'a pas d'effet sur la mortalité cellulaire et la production virale par ces cellules

infectées. Chaque phase de déclin de la virémie reflète la mort ou l'élimination des différentes populations infectées.

Finalement, cette réplication résiduelle est due : à une production virale par des cellules latentes, à une réplication autonome dans les sanctuaires et à un entretien du pool de cellules latentes par une division clonale et une transmission du matériel génétique viral.

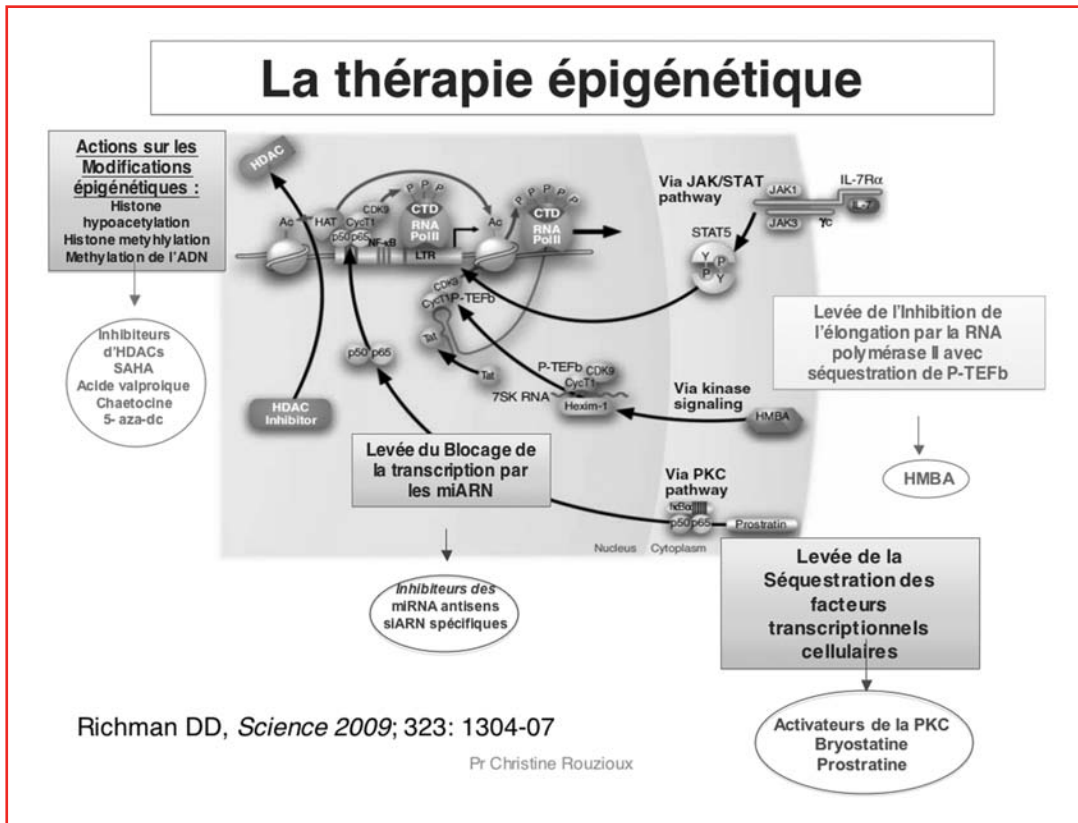
réservoirs VIH consistent en une combinaison de différentes stratégies : améliorer la diffusion des médicaments dans les tissus profonds, augmenter les réponses immunitaires spécifiques, administrer un traitement par HAART intense et précoce, stimuler ou freiner les réactions du système immunitaire par des immunomodulateurs³ ou agir sur les mécanismes de latence.



Activer la transcription virale. À l'état de latence, lorsque les cellules ne sont pas activées : le gène VIH est au repos dans la cellule, la chromatine qui entoure l'ADN est compactée. Quand ces cellules sont activées, l'activation de la machinerie cellulaire permet la transcription virale et donc la production de virus. L'approche consiste à activer ces cellules ou ces gènes pour permettre aux antirétroviraux d'agir.

Quelles stratégies pour cibler les réservoirs VIH? Les approches permettant de cibler les

La thérapie épigénétique. Les études sont encore très préliminaires, in vitro ou chez le singe avec des résultats encourageants. Dans certains cancers du poumon, nous arrivons aujourd'hui à travailler sur la régulation d'expression des gènes des tumeurs.



Ces nouvelles approches thérapeutiques ciblent les mécanismes (rectangles) à l'origine du blocage de la transcription et impliqués dans le maintien actif de latence virale. Au centre, est présenté le génome viral intégré dans la chromatine, en particulier la LTR (long terminal repeat) insérée au niveau des nucléosomes. La réactivation du provirus peut être induite par différents types de molécules induisant des voies de signalisation cellulaire (flèches noires) qui activent les facteurs de transcription. Des combinaisons de plusieurs approches seront sans doute nécessaires.

La voie de régulation PD1, une voie importante. Le PD1 est un régulateur qui se trouve à la surface des lymphocytes et qui permet de limiter l'activation de lymphocytes. Il s'agit donc d'une voie de régulation négative, c'est-à-dire que cela inhibe l'activation, l'expansion et l'acquisition de facteurs antiviraux. L'approche explorée consiste à inhiber cette voie pour permettre au système immunitaire de maintenir une partie de ses défenses antivirales.

La piste des immunotoxines : Tuer les cellules latentes. L'approche consiste à greffer des anticorps avec des toxines sur des anticorps spécifiques du VIH pour cibler et détruire les cellules latentes. Cette piste est en cours de développement en cancérologie, mais nous en sommes vraiment aux balbutiements en ce qui concerne le VIH.

Inhiber la transcription. Une approche alternative pour cibler les réservoirs VIH consisterait à « désactiver » la transcription. Le contrôle de l'expression des gènes lors de la transcription permet d'influer sur le développement de nombreuses maladies, notamment le cancer ou le VIH.

Différentes approches ont été envisagées, notamment celle de provoquer une réplication du VIH non viable. Cette opération est possible in vitro mais n'est pas réalisable in vivo en raison de contraintes physiologiques.

Une autre approche plus récente a consisté à développer des molécules d'ARN antisens⁴. Les ARN antisens sont destinés à interagir avec un ARN messager pour inhiber la synthèse de la protéine codée correspondante. Ils bloqueraient la synthèse. Ce procédé est lui

aussi confronté à la traduction dans la pratique clinique.

Restaurer Une approche consiste à modifier l'expression du gène du CCR5 par thérapie génique et ainsi empêcher l'infection des différentes cellules (modèle du "Patient de Berlin", voir la présentation de Pierre Corbeau,).

Une autre piste « L'éradication/stérilisation » vise à éliminer toutes les cellules infectées. Sur le modèle du cancer et des « HIV controllers », la "rémission" consiste quant à elle à rendre l'infection non évolutive, à réduire le réservoir au maximum, à bloquer l'expression des gènes et à préserver le système immunitaire.

Ces différentes approches sont confrontées à de nombreux problèmes éthiques. Nous avons peut-être des voies de recherche, avec des molécules qui agissent sur les gènes, mais qui peuvent réactiver d'autres gènes ou co-gènes. C'est notamment le cas des rétrovirus ancestraux qui sont intégrés dans notre génome. Une question importante se pose : nous ne pouvons pas provoquer un lymphome (« cancer du système lymphatique ») à quelqu'un qui se porte bien, qui est contrôlé sous trithérapie, sous prétexte de penser à purger son réservoir. ■

Notes :

1. Évalue l'impact de 24 mois d'un traitement antirétroviral optimisé versus une trithérapie classique sur les réservoirs chez des patients traités en primo-infection à VIH-1 aiguë ou récente.
2. Les thymocytes (cellules du thymus, glande située dans le thorax au-dessus du cœur), vont subir une différenciation (ou maturation) et deviennent des lymphocytes T, qui peuvent reconnaître des antigènes.
3. Qualifie un traitement qui stimule ou freine les réactions du système immunitaire du corps, « modulation ». On parle également d'immunosuppresseur pour les médicaments qui empêchent la réponse immunitaire de l'organisme, ce qui est nécessaire après une greffe d'organe.
4. Les antisens sont des brins d'ADN interagissant avec le brin complémentaire d'acides nucléiques, modifiant l'expression des gènes.

Le patient de Berlin

Pierre Corbeau

Médecin et chercheur à l'Institut de Génétique Humaine de Montpellier où il dirige une équipe qui travaille sur les corécepteurs du VIH CCR5 et CXCR4 et sur les lentivirus comme outils de transfert de gènes, Pierre Corbeau est également responsable d'Unité au sein du Laboratoire d'Immunologie de l'hôpital de Nîmes.

Je vais vous présenter le cas du désormais fameux « patient de Berlin ». Je vais pour cela commencer par quelques rappels nécessaires pour comprendre la spécificité de ce cas exceptionnel. Il faut peut-être commencer par rappeler l'attachement du virus à une cellule cible. Le virus, pour infecter une cellule, se fixe d'abord sur le récepteur CD4, puis sur un co-récepteur, qui peut être soit la molécule CCR5, soit la molécule CXCR4. Cela permet la fusion entre la membrane du virus et la membrane de la cellule. Il s'agit de la première étape pour que le virus commence à infecter la cellule. Il y a deux types de virus du sida, des virus appelés R5, qui utilisent CCR5 comme co-récepteur, et des virus appelés X4, qui utilisent comme co-récepteur CXCR4. Notons que nous trouvons des virus R5 chez tous les patients, à tous les stades ; alors que nous ne trouvons les virus X4 que chez certains patients et plutôt à des stades avancés. Nous ne comprenons pas encore très bien pourquoi.

CCR5 est donc le principal co-récepteur du virus du sida. CXCR4 étant presque un co-récepteur accessoire. Le gène CCR5 normal, monte au niveau de la membrane de la cellule et gagne la surface de la cellule. Mais chez 1 à 2 % des personnes en Europe, est présente une mutation au niveau du gène CCR5, appelé Delta 32. Les sujets qui ont cet allèle (version du gène) codent pour une molécule CCR5 incomplète, qui ne peut pas atteindre la surface de la cellule. Les individus qui n'ont que l'allèle Delta 32 n'expriment pas le CCR5 à la surface de leur cellule. Ils sont donc généralement résistants à l'infection par le virus du sida. C'est le point crucial de la réussite du protocole utilisé pour soigner le patient de Berlin.

Enfin, un autre élément important est le fait que chez tous les sujets infectés il y a des réservoirs, c'est à dire des cellules de l'organisme dans lesquelles des formes du virus se cachent. Elles peuvent perdurer pendant très longtemps et elle posent un gros problème pour l'éradication du virus. C'est un problème parce que même si nous traitons efficacement le patient, nous savons qu'il reste ces formes souvent latentes dans ces cellules, dans des sites anatomiques, et que l'infection peut repartir. Une cellule réservoir a intégré le génome du virus du sida et, en s'activant, elle peut se mettre à produire du virus du sida.

Au cours du temps, lorsque nous traitons un patient, la virémie, c'est à dire la quantité de virus dans le plasma, diminue. Nous avons calculé qu'il faudrait traiter un patient pendant plus de 70 ans pour espérer que le virus disparaisse de toutes les cellules réservoirs et de tous les sites anatomiques réservoirs. C'est en tout cas ce que nous pensions jusqu'à l'histoire de ce patient de Berlin, qui contredit cette façon de voir les choses.

Ce « patient de Berlin » est spécial parce qu'il avait, sur ses gènes, un allèle sauvage, normal, et un allèle Delta 32, donc il avait la mutation. Cela signifie qu'il exprime, à la surface de ses cellules, des quantités probablement assez faibles de récepteurs CCR5. Ces patients sont appelés hétérozygotes (un allèle d'un type et un d'un autre type). Ils s'infectent généralement moins facilement et lorsqu'ils sont infectés, ils produisent moins de virus et ils évoluent moins rapidement. C'est donc un fond génétique plutôt favorable.

Quand l'histoire a commencé, il avait 40 ans, il était infecté depuis 10 ans et traité efficacement depuis quatre ans, on ne pouvait plus détecter de virus dans son plasma. Il avait 415 lymphocytes TCD4 par microlitre de sang, un sujet normal a plus de 600 à 800 lymphocytes TCD4 par microlitre. Il était donc en dessous de la normale, mais n'était pas à un stade trop avancé de la maladie. Un autre élément important est qu'il avait dans son organisme quelques virus X4, qui pouvaient utiliser CXCR4 comme co-récepteur.

L'histoire commence lorsqu'est découvert chez lui une forme de leucémie. Il est d'abord traité par chimiothérapie, mais il y fait une rechute de sa leucémie, et sept mois après le diagnostic, il est décidé de procéder à une greffe de cellules de la moelle osseuse. Ce qui est très particulier, c'est que l'hématologue qui le suivait a eu la très bonne idée de chercher, et la chance de trouver, un donneur qui soit compatible pour la greffe mais qui n'exprime pas CCR5. Le donneur avait donc deux allèles Delta 32. Toute la particularité de cette histoire tient dans le fait d'avoir pensé et d'avoir trouvé un donneur homozygote pour Delta 32.

Il a été procédé à une première greffe de moelle osseuse. Puis, il y a eu une deuxième rechute de la leucémie, avec une réaction de greffon contre l'hôte. Il y a donc eu une seconde greffe de moelle osseuse, à partir du même donneur. Après cette seconde greffe, le traitement contre le virus du sida a été arrêté et il n'a plus jamais été détecté d'ARN viral chez ce patient, ni dans le plasma, ni dans les tissus. Progressivement, toutes les cellules immunitaires, que ce soit les lymphocytes ou les macrophages, analysées au niveau de son sang mais aussi de ses tissus (moelle osseuse, tube digestif, etc.) n'exprimaient plus de CCR5. Cela signifie que les cellules du donneur avaient pris la place des cellules du receveur. Les cellules immunitaires n'exprimant plus de CCR5, elles n'étaient plus infectables par des virus R5. Nous avons désormais plus de 60 mois de recul, et on ne détecte plus de virus. De plus, les anticorps dirigés contre ce virus disparaissent de chez ce patient, ce qui est particulièrement frappant. Lorsque nous nous infectons, nous produisons des anticorps contre l'agent infectieux, et tant que l'agent infectieux est là, nous continuons à produire des anticorps. Dans ce cas, la disparition

progressive d'anticorps dirigés contre le virus du sida chez ce patient est un signe tout à fait significatif que cet organisme ne produit plus de virus du sida.

Ce qui est très étonnant, c'est que toutes les cellules du patient aient été remplacées par des cellules du donneur et que nous ne trouvions plus de trace de virus. Avec les problèmes de réservoir, évoqués précédemment, nous pensions qu'il faudrait beaucoup plus de temps que cela pour que des cellules infectables par le virus du sida disparaissent.

Faudrait-il recommencer avec d'autres patients ? Il faut, tout de même, avoir en tête que ce patient a connu deux greffes de moelles osseuses : des interventions très lourdes avec des risques importants qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. De plus, c'est un cas très spécial et très rare. Seulement 1 à 2 % des caucasiens sont homozygotes pour Delta 32 et c'est un allèle que nous ne trouvons pas, par exemple, chez les personnes d'origine africaine. Nous avons déjà du mal à trouver des donneurs compatibles pour une greffe, si en plus il faut trouver des donneurs homozygotes pour cette mutation Delta 32 au niveau du gène CCR5, cela risque d'être extrêmement compliqué et rare.

Thérapie génique

L'autre idée serait de prendre des cellules d'un patient, de faire de la thérapie génique pour faire disparaître CCR5, puis de réinfuser au patient ses propres cellules qui n'exprimeraient plus CCR5. Actuellement, il existe essentiellement deux stratégies développées pour essayer d'empêcher l'expression du gène CCR5. Une première stratégie concerne les nucléases à doigts de zinc : des molécules qui on été construites de façon à ce qu'elles reconnaissent spécifiquement le gène CCR5 et à ce qu'elles le coupent, ce qui va l'invalider. Si nous prenons les cellules d'un individu et que nous leur transférons un gène qui code pour cette nucléase à doigt de zinc, le gène CCR5 sera coupé et donc invalidé dans les cellules de ce patient. Ces cellules n'exprimeront plus de CCR5 à leur surface et seront résistantes au virus du sida, ou du moins au virus R5. Une deuxième technique concerne l'ARN

interférant. Cela consiste à transférer un gène qui code pour un ARN, qui sera transformé par la cellule en ARN interférant, capable d'inhiber l'expression spécifiquement des gènes que nous souhaitons inhiber. Ainsi en transférant un ARN qui reconnaîtra l'ARN du gène CCR5, nous pourrions bloquer l'expression du gène CCR5.

D'une façon générale, la stratégie consiste à prendre des cellules d'un patient infecté par le VIH, des cellules lymphocytaires TCD4 du sang et/ou des cellules de la moelle osseuse, à les cultiver, et à leur transférer en culture un gène qui empêche l'expression de CCR5, puis enfin à les « réinfuser » au patient. Ainsi nous fournirons au patient ses propres cellules, mais qui n'exprimeront plus de CCR5 et qui seront alors résistantes à l'infection par le virus R5.

L'histoire de ce patient est vraiment très particulière et très surprenante : il était hétérozygote pour Delta 32, ce qui est déjà un profil favorable, et il a subi deux greffes de moelle osseuse, donc un traitement très lourd. Les cellules infectables par le patient ont été remplacées par les cellules non-infectables du donneur, qui n'expriment pas de CCR5. Ce patient, qui au départ avait aussi des virus X4, aurait pu développer une infection avec ces virus X4. Cela ne s'est pas produit, ce qui rend cette histoire encore plus étonnante.

Ce cas laisse forcément espérer des pistes thérapeutiques intéressantes. Mais il reste encore à voir s'il est possible de reproduire ce qu'il s'est passé chez ce patient sur d'autres patients : refaire le même processus, voir si nous obtenons ce même résultat, et si ce n'était pas tout simplement propre à ce patient. Cela encourage néanmoins beaucoup l'approche par thérapie génique, qui consiste dans cet exemple là à prendre des cellules d'un patient, à transférer un gène qui va empêcher l'expression des CCR5 et réinjecter à ce patient ces cellules qui n'expriment plus CCR5 ». ■

Table ronde

Vivre avec le VIH en rémission ? Vivre avec le VIH sans le VIH ?

Intervenants : Janine Pierret, Dominique Costagliola, Antoine Chéret, Hugues Fischer, Renaud Persiaux, François Berdougo.

Janine Pierret est sociologue, ancienne directrice de recherche au CNRS, et elle a travaillé au CERMES, centre historique dans la lutte contre le sida en matière de sciences humaines et sociales.

Dominique Costagliola est biostatisticienne et épidémiologiste à l'Inserm. Elle dirige l'Unité Epidémiologie, stratégies thérapeutiques et virologie cliniques dans l'infection à VIH à Paris. Cette unité est en charge de la Base française hospitalière, qui recueille les données médicales d'environ 80 000 personnes vivant avec le VIH suivies à l'hôpital. Elle est la méthodologiste de très nombreux essais cliniques, mais elle s'intéresse aussi aux questions de santé publique. Membre du groupe d'experts, elle coordonne le groupe qui se consacre à l'épidémiologie.

Antoine Chéret est médecin au sein du service universitaire des maladies infectieuses et du voyageur à l'hôpital de Tourcoing et chercheur au Laboratoire de virologie de l'hôpital Necker à Paris. Il est l'investigateur coordonnateur de l'essai ANRS OPTIPRIM.

Hugues Fischer s'occupe de recherche en prévention à Act Up-Paris, où il coordonne le site Reactup. Il est l'un des représentants de l'association au sein de TRT-5. Son ancrage militant « historique » se situe du côté du thérapeutique, et c'est à ce titre qu'il a été désigné pour porter la parole associative au sein du groupe d'experts – dont il a coordonné le groupe du chapitre « Conditions de vie pour un succès thérapeutique » avec Christine Barbier. Il est aussi membre du Conseil scientifique de l'ANRS.

Renaud Persiaux s'occupe d'actions de santé et de questions thérapeutiques pour AIDES, dont il est l'un des représentants au sein de TRT-5. Journaliste scientifique de formation, il contribue à plusieurs publications, dans et hors du champ du VIH/sida, comme Transcriptases, Têtu ou Sciences & Vie, Remaides, seronet.info.

Après avoir traversé ces nouveaux champs de réflexion et d'investigation, il nous a semblé intéressant d'ouvrir une discussion sur les implications que pourraient avoir ces perspectives thérapeutiques sur la vie avec le VIH. Que signifie ou que signifierait « vivre avec le VIH en rémission » ? Quels sont les enjeux au long cours de la vie avec une pathologie grave en rémission, comme on peut le voir dans le cancer par exemple ? Par ailleurs, l'idée d'une éradication du VIH ouvre la réflexion collective vers un objectif de guérison, qui était jusque-là une utopie. Si l'on parvient un jour à éradiquer le VIH, pourra-t-on dire que l'on n'est plus séropositif ? De quels changements ces perspectives pourraient-elles être porteuses, à la fois pour les individus, en termes de parcours dans la vie et dans la « condition » de séropositif, et pour l'ensemble de la société, dans les relations qu'elle entretient avec ce virus et les personnes qui vivent avec ?

François Berdougou : Nous voulions ancrer cette table ronde dans l'avenir de la vie avec le VIH qui pourrait s'ouvrir avec ces nouvelles perspectives thérapeutiques. Quelles sont vos réactions ?

Dominique Costagliola : Ce que nous avons vu revenir à plusieurs reprises, tout au long de ces exposés, c'est que les espoirs d'éradication pour les personnes déjà infectées, ce n'est pas pour demain. Il reste encore beaucoup d'étapes à franchir. Mais, en tout état de cause, ce que nous pouvons déjà dire sur la prise en charge telle qu'elle est à l'heure actuelle, c'est qu'il ne faut pas être traité trop tard, en termes de CD4, et donc qu'il ne faut pas être dépisté trop tard. C'est vraiment l'élément déterminant à l'heure actuelle si nous voulons faire des progrès, que ce soit des progrès à titre individuel, pour la santé des personnes, mais aussi des progrès par rapport au risque de transmission. De toute façon, nous ne pourrions pas gagner si nous n'arrivons pas à dépister les personnes plus tôt et à les mettre dans le soin. Il ne suffit effectivement pas de les dépister : nous estimons qu'environ 10 000 personnes savent qu'elles sont séropositives mais ne sont pourtant pas prises en charge. Leur charge virale n'est, en tout état de cause, pas contrôlée, ce qui est délétère pour

eux-mêmes et pour le risque de transmission. C'est donc aussi un gros problème collectif. Sans aller chercher des solutions très lointaines, je pense que c'est vraiment l'élément clé.

Renaud Persiaux : Puisque c'est ce qu'on m'a demandé, je vais surtout m'exprimer en tant que séropositif, même si mon expérience de vie dépend aussi de mes expériences de militant associatif et de journaliste scientifique. Je suis séropositif depuis 2007, c'est donc le témoignage ou le vécu d'une personne séropositive depuis peu de temps. La question était : comment vivre avec le VIH sans le VIH ? Personnellement, je suis traité efficacement le traitement rend le virus indétectable dans mon corps, et depuis les déclarations suisses de 2008, je sais que je n'ai quasiment aucun risque de transmettre le virus. Je me sens donc presque déjà vivre « avec le VIH et sans le VIH ». J'ai conscience que cela peut choquer, mais c'est ce que cette expression m'évoque. L'effet préventif du traitement (TASP pour "Traitement As Prévention"), le virus est là mais il est peu présent dans ma vie. Je prends mes trois petits cachets le soir avant de me coucher et je vais bien. Je suis en couple sérodifférent et parce que j'ai confiance en l'efficacité préventive du traitement, je ne vis plus avec la peur de transmettre le virus qui auparavant venait empoisonner l'intégralité de ma vie quotidienne et tout spécialement ma vie amoureuse. Cette possibilité d'être non contaminant, c'est très important, c'est la première étape de la rémission. Nous avons parlé de perspective d'éradication à très long terme, et comme vient de le rappeler Dominique Costagliola, ce n'est pas pour demain. Mais le TASP, c'est à mes yeux, un élément important pour la rémission, pour la vie avec le VIH sans le VIH, un élément qui est disponible dès maintenant. Ce matin, j'étais assez surpris d'entendre tous les intervenants parler du TASP comme d'un bénéfice uniquement collectif. Il est primordial de reconnaître et mettre en avant son intérêt individuel, son intérêt pour les personnes séropositives et leur partenaires. Mais trop peu de gens sont au courant, trop peu de médecins informent leurs patients. Il faut que tout le monde sache que ce ne sont pas les personnes séropositives traitées qui

sont à risque de transmettre le virus, mais les personnes qui ignorent leur statut. C'est crucial si l'on veut commencer dès aujourd'hui le chemin vers la rémission.

Janine Pierret : Pour la sociologue que je suis, le titre de cette table ronde semble assez étrange. Il est vrai que je n'ai pas fait de travail de recherche avec des personnes séropositives depuis 2000, mais entre 1990 et 2000, j'en ai interviewées près de 200 et la question que se posaient ces personnes était : comment avoir une vie la plus normale possible ? C'est à dire comment parvenir à maintenir ou à retrouver une intégration dans la société. En 1990, il n'y avait pas beaucoup de traitements et les perspectives n'étaient pas glorieuses, mais ces personnes vivaient, travaillaient, avaient une vie familiale, sociale, sexuelle, avec ou sans le secret. Je crois que le problème du « dire ou ne pas dire » est une question importante. Il y a peu de temps, j'assistais à un débat dans lequel j'ai remarqué qu'il existe encore une grande confusion entre visibilité des personnes atteintes par le VIH et dicibilité de l'infection. Je pense qu'aujourd'hui, comme en 2000 lorsque je me suis arrêtée, les questions de l'intégration sociale, du travail, de maintenir ou non le secret, restent des questions fondamentales pour les personnes qui sont infectées et qui vivent avec un traitement.

François Bergoudo : Précisément, il nous semblait intéressant de s'interroger sur deux éléments. Le premier était d'imaginer qu'un jour nous puissions éradiquer le VIH ou être en rémission du VIH et de se demander quelles questions identitaires pourraient alors se poser : C'est quoi être séropositif ? C'est quoi être en rémission ? etc. Le second concernait la place dans la société. De fait : c'est quoi être un séropositif qui éventuellement n'est plus un séropositif ? C'est donc, notamment, autour de ces deux axes là que nous voulions réfléchir.

Antoine Chéret : Personnellement, par rapport à cette journée et par rapport au titre, je pense que Vivre avec le VIH en rémission est parfaitement envisageable, par contre Vivre avec le VIH sans le VIH en terme d'éradication, je répète que ce n'est pas quelque chose d'envisageable pour le moment. C'est assez positif finalement que nous soyons arrivés en 2011 à une forme de

rémission et que nous allions ces dernières années vers une « rémission optimisée ». Par contre, cela me semble un peu schizophrénique de parler de Vivre avec le VIH sans le VIH, et je redoute un peu que cela se rapproche d'une forme de déni d'acceptation de l'infection par le VIH, que l'on peut parfois observer dans les consultations. Je pense qu'actuellement, au delà de la rémission et de l'éradication, ce qui est important c'est : la place du patient séropositif dans la société, ce que peut lui renvoyer la société, ce que la société permet aux patients d'accepter et ce que le patient est en capacité aussi d'accepter par rapport à la société. Il serait plutôt important de s'interroger sur : vivre avec le VIH sans le regard que la société peut avoir sur le VIH.

Hugues Fischer : En tant que vieux séropositif, ou plutôt en tant que séropositif depuis longtemps, je rejoindrais ce qu'a dit Christophe Martet. Quand nous sommes devenus séropositifs dans les années 1980, nous n'imaginions pas passer l'an 2000, peut-être même pas passer les années 1990, donc inmanquablement quand nous voyons ce type de perspectives aujourd'hui, comme nous avons déjà l'impression d'être dans une deuxième vie, voire une troisième, effectivement nous avons l'impression que l'éradication serait la cerise sur le gâteau. Nous ne savons même plus exactement si nous sommes capables de s'inscrire dans un avenir de ce type là. Comme nous l'avons fait au moment où les trithérapies sont arrivées, nous attendons de voir venir. Avec le vécu de séropositif que j'ai, le plus lourd finalement, à bien y réfléchir, ce n'est pas tellement le côté médical, c'est plutôt le côté social. Ce que le VIH a vraiment changé ma vie, c'est le poids que cela a pu avoir sur les choix que j'ai faits et sur ce que la société a pu me renvoyer. Je finis par me demander si l'éradication changera tellement de choses à cela. Lorsque nous avons essayé de construire cette table ronde, je pensais que ce serait intéressant de confronter cette différence de perspective entre ce que disait Renaud et ce que je dis, entre celle d'un jeune séropositif et la mienne. Forcément, nous ne pouvons pas avoir la même. Quand je pense à la vie « avec le VIH sans le VIH », il me manque quelque chose que nous ne connaissons pas encore et que nous ne pouvons pas imaginer

aujourd'hui à partir de l'expérience que nous avons eue sur les 30 dernières années.

Fred Bladou : Je suis séropositif depuis 1986, j'ai été contaminé à l'âge de 18 ans. L'intervention de Hugues m'interpelle sur un point précis, selon moi à travers cette question de « vivre avec le VIH en rémission » il s'agit surtout de s'interroger sur : comment va t-on réfléchir au fait de pouvoir l'accompagner ? Quand une personne a vécu pendant 20/25/30 ans avec ce statut sérologique, c'est le cas de certains d'entre nous aujourd'hui, avec tout ce que ça a pu accompagner, comment allons-nous appréhender cela ? Je ne me sens personnellement pas capable demain de me dire que je vais devenir séronégatif, parce que toute ma vie a été conditionnée par ce virus, par ce statut. Le fait de redevenir séronégatif demain me poserait des problèmes psychologiques majeurs. Je me demande si je ne me suis pas finalement très confortablement installé dans mon statut de séropositif aujourd'hui, après avoir surmonté toutes les peurs, toutes les craintes, et avec un traitement qui fonctionne très bien. Au final, vous me faites presque plus peur. Je me réinterroge véritablement. Nous n'avons pas pu appréhender cela, nous n'avons pas pu nous y préparer quand cela nous est tombé dessus dans les années 1980. Nous n'avons pas préparé le fait que des personnes allaient se contaminer et que des personnes allaient vivre comme cela. Ensuite, nous n'avons pas anticipé qu'ils vivraient au long court. Maintenant, il va falloir y réfléchir, non pas avec une approche purement médicale, mais avec une approche globale, à tous les niveaux. Si ces personnes sont en rémission, il va vraiment falloir l'anticiper.

François Berdougo : La rémission dans le domaine du cancer – et nous l'avons tous entendu, parce que nous avons tous dans nos entourages quelqu'un qui a été touché par le cancer et qui a été confronté à cette question de la rémission – ce peut être parfois une vie sous une épée de Damoclès. C'est en tout cas ce que certains expriment. Je ne veux pas faire de parallèle avec ce que serait cette rémission dans le domaine du VIH, mais ce sont des éléments qui peuvent peut-être nous aider à discuter et à penser cela.

Jean-Marie Legall : À propos de ces questions de « vivre avec le VIH sans le VIH », il faut peut-être aussi tenir compte des différents groupes d'appartenance et des personnes qui ont des vécus différents. Ce que nous pouvons voir dans les actions de dépistage que nous avons actuellement, c'est quand même des gens – chez les gays notamment – qui nous disent qu'ils sont soulagés quand ils apprennent leur séropositivité, parce qu'ils en ont marre d'être dans l'attente de savoir s'ils vont l'être ou pas. Ces personnes parlent explicitement de soulagement, avec d'autres craintes certes, mais de soulagement quand même. La question n'est finalement pas seulement dans « être ou pas être séropositif », elle est aussi dans la construction de la place sociale que l'on va faire au fait d'être vivant avec une maladie chronique. Pour avoir travaillé dans un group inter pathologique avec des personnes atteintes de cancers et des personnes vivants dans des statuts de rémission, je sais combien cela peut être inconfortable. Ces personnes racontent qu'elles ne s'y retrouvent pas... au travail, dans leurs relations sociales, ... Quand, par exemple, une femme s'est faite larguée par son mec parce qu'elle avait un cancer du sein, elle est peut-être en rémission mais elle ne retrouve pas pour autant son mec. Et ainsi de suite. Cela ne résout pas tout. Il va simplement falloir se retrouver avec d'autres choses à élaborer collectivement.

Renaud Persiaux : Dans ces perspectives de guérison et rémission, au delà des aspects psychologiques des petits arrangements qu'on a fait pour améliorer sa cohabitation avec le virus, il faut aussi prendre en compte la différence je dirais biologique entre vieux séropositif et récent séropositif. On voit en effet, dans l'hépatite C, que des personnes qui ont guéri de l'infection se demandent comment elles vont être prises en charge maintenant. Certaines expriment que le virus a fait des dégâts sur leur foie et dans leur corps, pendant des années et des années. Elles ont guéri de leur virus, pas de leur hépatite. Le fait qu'elles ne soient plus considérées comme malades par certains médecins et soignants, fait que finalement elles se retrouvent un petit peu abandonnées. Et la question du post ALD est une vraie préoccupation pour nombre de personnes

que j'ai rencontrées. Peut être, nous retrouvons-nous peut-être dans la même situation avec le VIH, en tout cas pour une bonne partie des personnes séropositives. Il va falloir s'y préparer. Je disais que « la vie avec le VIH sans le VIH » c'est ce que je vis, en même temps je sais qu'il y a tous ces aspects inflammatoires, les risques accrus de cancer, d'ostéoporose, de problème rénaux, le vieillissement accéléré que l'on regarde avec de plus en plus d'attention, même si personnellement j'essaie de ne pas trop y penser parce que cela reste quelque chose d'inquiétant.

Je voudrais également parler d'ICCARRE. Je fais partie de ceux aux TRT-5 qui ont vraiment plaidé pour que nous invitions cette équipe, pour que nous puissions en discuter, parce que ça me semblait important de pouvoir informer les personnes sur ce projet. C'est un projet qui pose une question vraiment importante -la possibilité d'un allègement - et qui mérite d'être évaluée. Un début de rémission, accessible pour une grande majorité des personnes vivant avec le VIH aujourd'hui. Les personnes d'aujourd'hui, pas celle de demain. C'était important d'ouvrir le débat sur cette question, comme nous avons commencé à le faire sur Seronet.

Janine Pierret : Concernant le contexte économique et social dans lequel nous vivons. Je ne voudrais pas avoir l'air d'être trop pessimiste mais nous avons des remises en cause des droits dans le domaine de la santé, le marché du travail est pour le moins fracturé, et les personnes qui sont malades, quelle que soit leur maladie, ceux qui vivent avec un traitement, sont dans une situation de vulnérabilité encore plus grande que ceux qui ne sont pas atteints par une pathologie. J'ai travaillé sur le VIH, mais aussi sur d'autres maladies, et fondamentalement, les questions de l'insertion sociale et de la vie avec un traitement ou une maladie, sont les mêmes, qu'il s'agisse d'un cancer, d'une insuffisance rénale chronique traitée par dialyse, etc. L'une des particularités du VIH était le problème de la contamination sexuelle. Avec le TASP, cette particularité est en train de disparaître, ou plutôt de s'estomper. Néanmoins, les autres contraintes : dire ou pas que l'on est infecté, trouver un emploi, demander des assurances ou des crédits pour acheter un logement,...

sont toujours présentes. Aussi, naïvement, je pensais lorsque je travaillais sur le cancer qu'une rémission s'accompagnait d'une durée. Pour les greffes on parlait de rémission à trois ans, à cinq ans, à dix ans, ...

Dominique Costagliola : Nous n'en sommes pas encore là dans le VIH, c'est pour cela que nous ne pouvons pas donner de durée.

Janine Pierret : C'est pour cela que je suis un peu préoccupée par le fait que nous parlions de rémission sans durée.

Hugues Fischer : Je voudrais revenir sur ce qu'a dit Fred. Quand j'entends parler de rémission ou de contrôle efficace sans les antirétroviraux pour demain, je trouve tout de même cela formidable. Moi, je suis preneur, tout de suite, il n'y a aucun problème. Tout ce qui peut alléger la médicalisation de nos vies dans le cadre de l'infection à VIH me semble bon à prendre. Hélas, nous savons bien, pour reprendre l'exemple des assurances, que ce sont des gens qui réagissent extrêmement lentement par rapport aux réalités médicales, qu'avant qu'ils s'aperçoivent qu'il s'est passé quelque chose et qu'ils en tiennent compte pour éventuellement faire revenir les personnes séropositives dans un cadre plus normal, il s'écoulera pas mal de temps. Ils auront toujours 10 ans de retard. Il s'agit vraiment de savoir à quelle vitesse la société est capable d'intégrer les choses. Lorsqu'il s'agit de dire que la vie des séropositifs est plus facile parce que le poids du risque de contamination pèse moins lourd, cela va vite, par contre lorsqu'il s'agit des questions d'assurances, curieusement cela va beaucoup plus lentement. Et c'est finalement cela qui pèse sur la vie des séropositifs, beaucoup plus que les questions de vie personnelle.

Bernard Assama : J'ai trouvé Renaud Persiaux un peu euphorique au début de son intervention. Je tiens à dire quand même que de nouvelles contaminations continuent, les morts continuent, même en France, on continue de mourir du sida. C'est fantastique qu'il ait pu en parler avec son partenaire sexuel mais beaucoup ne le disent pas. On parle du fait que l'on ne contamine plus, mais quand on vous annonce que vous avez le VIH, je ne crois pas que ce soit une très bonne nouvelle pour la majorité des personnes. Je

viens d'un continent qui est décimé. Les morts s'accumulent. C'est plus qu'une guerre. Les gens continuent de tomber. Nous, nous avons de la chance. Même si, comme la sociologue l'a dit, d'un point de vue financier, il ne me semble pas que la situation s'arrange. Ne soyons donc pas trop euphorique.

Laurence Perrin : Je fais partie de l'association Aides. Je trouve que c'est bien de parler de VIH en rémission, de s'intéresser à ce que l'on peut encore faire pour diminuer les comorbidités et les effets du traitement, mais à l'heure actuelle, on en est à voir comment permettre aux séropositifs, aux médecins et à la société entière de s'approprier le TASP. L'année dernière, des personnes disaient aux Etats généraux : « nous voulons un message clair et nous voulons que les médecins fassent abstraction de leurs convictions personnelles ». Ici, j'ai l'impression que la cause est acquise, que les personnes sont très averties et parlent comme si tout était facile, mais dans la vraie vie cela ne se passe pas comme ça. Nous nous battons même au sein des Corevih pour que le message passe, pour que cela avance, pour que l'éducation thérapeutique soit faite dans les termes de promotion de la santé. Donc je trouve cela bien, comme disait Fred, d'anticiper aussi ces changements dans la société et je pense qu'il y a encore beaucoup de travail.

Dominique Costagliola : Savoir si le TASP permettra d'éradiquer l'épidémie de VIH, parce qu'il n'y aura plus de nouvelles contaminations, c'est un autre débat. À l'heure actuelle, en France, nous pouvons estimer que près de 29 000 personnes ignorent leur séropositivité et que près de 10 000 personnes connaissent leur séropositivité mais ne sont pas pris en charge. C'est à mon avis un enjeu majeur. Bien sûr qu'il faut améliorer le dépistage, mais mon autre maraude concerne ces gens qui connaissent leur statut mais qui ne sont pas pris en charge et dont la charge virale n'est donc probablement pas contrôlée. Si nous appliquons ensuite le pourcentage de gens qui sont traités depuis au moins six mois et qui ont une charge virale contrôlée – je rappelle que cela baisse quand même un peu moins vite dans le sperme que dans le plasma, et qu'il faut s'en souvenir quand on

réfléchit à TASP – on peut estimer qu'il y a en France 56 % des personnes contaminées dont la charge virale est contrôlée. Il est clair que cela ne permet pas de contrôler l'épidémie. Si nous réfléchissons aussi au groupe des HSH, il y a encore peut-être un peu moins de 300 000 personnes à risques, parce qu'il y a quand même facilement 10 % de prévalence, donc de gens qui ont déjà le VIH, c'est à peu près 3 % de VIH non diagnostiqué. Ils sont dépistés moins tard que les autres mais c'est juste « moins » tard. Il y a quand même 40 % de dépistés à moins de 350 ou de stade sida. Il est clair qu'il faudra arriver à des taux très élevés, et que donc du point de vue de la dynamique de l'épidémie cela ne solutionnera pas tout. Pour un individu donné qui est traité, bien sûr que cela diminue de façon considérable son risque, mais on ne sait pas encore bien le quantifier, c'est sûr qu'il est faible mais il est difficile de dire qu'il est de zéro. Je voulais insister sur ce point. À titre individuel, bien sûr que si la charge virale est contrôlée et qu'il n'y a pas d'IST, cela diminue le risque. Mais il faut tout de même réfléchir au fait que dans la vraie vie, il y a de nombreuses conditions pour que cela s'applique. C'est un plus énorme, mais cela ne suffira pas à contrôler l'épidémie.

Renaud Persiaux : Bien sûr que le test and treat ne suffira pas parce qu'il y a ce rôle phénoménal de la primo-infection dans la dynamique de l'épidémie. Je dirais d'ailleurs qu'il y a deux composantes pour améliorer le dépistage. La première, c'est de le rendre plus accessible, en allant au devant des communautés, par des actions ciblées comme le font Aides ou encore le Checkpoint par exemple. La seconde consiste à donner envie de se dépister, au niveau de la population générale et du grand public. Il faut pour cela changer l'image de la maladie, montrer les avantages du traitement, ses effets désirables et pas seulement indésirables. Pour que les personnes séropositives qui s'ignorent se disent qu'elles ont une bonne raison de plus de se traiter : ça change la donne de se dire « Non seulement je vais diminuer mes risques de cancer si je me traite suffisamment tôt, mais je vais aussi réduire le risque de transmettre le virus et j'aurais finalement une vie relativement normale ».

Marjolaine Degremont : Quand j'entends ces messieurs séropositifs s'affoler sur leur avenir éventuel de séronégatifs, dire qu'il faut le préparer, que leur identité sera peut-être bousculée, etc. cela veut bien dire quand même que le sida est vraiment une maladie identitaire. La preuve en est avec une journée comme aujourd'hui, le TRT-5, le milieu associatif concerné, et il n'y a pas une femme séropositive invitée. Nous avons entendu trois témoignages d'hommes séropositifs. Je suis effarée. Je suis moi-même séropositive, je le dis, il y en aura comme ça au moins une qui aura parlé au cours de cette journée, et personnellement, je serai ravie d'être séronégative. C'est mon rêve. Je ne me prépare pas du tout à un avenir pour cela. Je compte, entre autres, sur Leibowitch pour que mes organes tiennent le coup, et peut-être, qui sait, arriver centenaire. Vraiment, personnellement, ce serait un rêve d'être séronégative.

Jacques Leibowitch : Si vous venez me voir, je ne vous ferais pas entrer dans l'essai ICCARRE, je vous ferais les prescriptions que je fais pour mes patients depuis 2003. Le patient que je reçois, ça fait deux heures ou un mois qu'il a appris qu'il est séropositif, il a 25 ou 52 ans et il est en pleine forme. Sauf qu'il a pris un coup de bâton sur la tête, il n'est même pas sûr encore que c'est de lui dont il s'agit, il ne s'est pas encore identifié avec son moi sur « je suis séropositif » et il est d'accord avec la proposition que je lui fais : six mois de traitement sept jours sur sept, et ça ne rigole pas, il m'aura sur le dos, il n'y aura pas un weekend sans rien, mais au bout de six mois, ce sera quatre jours sur sept, et encore quatre mois plus tard, ce sera trois jours sur sept et après peut-être 2 jours sur sept. Cela signifie qu'en un an et quatre mois, il sera indétectable, non transmetteur, il pourra faire des enfants. C'est une belle offre de soins. Ne croyez pas que le TASP suffise à convaincre de prendre le traitement. Le patient sait qu'il va devoir les prendre pendant 10/15 ans, il se sent en pleine forme et il se dit qu'il ne va pas les prendre tout de suite, qu'il reviendra, quatre mois plus tard il revient, se demande quand est-ce qu'il va y aller et à un moment donné, il se dit qu'il en a marre de faire peur à son partenaire et ça devient une nouvelle indication du traitement : pour ne pas transmettre, il veut bien rentrer

dedans, mais si c'est pour se prévenir des maladies cardio-vasculaires, à 25 ans il s'en fout. Il ne suffit pas de faire une proposition de traitement, encore faut-il qu'il les veuille.

François Bergoudo : Je précise que ces stratégies, à ce jour, n'ont pas été évaluées dans le cadre d'un essai thérapeutique randomisé. Donc, à ce jour, nous ne connaissons pas exactement leur efficacité. Il faut le dire. Même si, par ailleurs, un certain nombre de gens ici, dont je fais parti, sont intéressés par ICCARRE.

Dominique Costagliola : Je suis parfaitement d'accord sur le fait que le thème de l'allègement mériterait un débat, une journée, parce que c'est important. Mais je souhaite également rappeler qu'aussi bien pour l'allègement que pour les rémissions et tout ce que les gens nous ont présenté aujourd'hui, que lors d'un essai monocentrique ouvert avec un seul bras, l'effet est toujours bien meilleur que lors d'un essai multicentrique randomisé. Un papier, qui vient de sortir à ce sujet dans *Annals of Internal Medicine*, montre cela très clairement : monocentrique versus multicentrique, cela n'a pas du tout le même effet. Il faut le savoir lorsque nous évaluons des traitements. Et cela est vrai pour toutes les pistes que nous avons évoquées aujourd'hui. Si nous voulons aller plus loin dans l'évaluation, il faut faire du multicentrique. Je pense que la thématique de l'allègement est vraiment importante, mais qu'il faut encore voir si c'est pour tout le monde. Il faudra avoir plus de temps pour en débattre.

Une femme au premier rang : Je voudrais revenir sur le fait que peu de femmes ont été invitées à cette journée. Je suis moi-même venue parce que j'ai découvert par hasard, en faisant des recherches sur Internet sur les nouvelles technologies et les nouveaux soins, l'existence du TRT-5. Je suis très intéressée par cette question de l'allègement des traitements. J'étais à moins de 20 copies, il y a encore trois mois de cela, avant que l'on me déclare une pancréatite. On m'a dit que c'était les antirétroviraux qui étaient responsables. On m'a arrêté tout traitement. Et aujourd'hui, je suis à 100 000 copies. Je suis en colère parce qu'aucun des médecins qui me traitent ne m'avait informée du fait

que les antirétroviraux pouvaient m'induire des inconvénients secondaires aussi importants qu'une pancréatite, dont tout le monde sait que l'on peut en mourir en quelques heures.

Une personne au premier rang : Je vous entends beaucoup parler du TASP et je pense qu'il aurait été intéressant dans ce cadre là de donner la parole à des gens qui vivent cette fois-ci « sans le VIH mais avec le VIH », c'est dire à des personnes qui sont séronégatives et qui sont dans des groupes qui sont les plus exposés, je pense en particulier aux gays. Aujourd'hui, nous sommes dans l'ère de la médicalisation et de la prévention, aujourd'hui c'est le TASP, demain ce sera la PREP. Nous oublions peut-être, du coup, d'agir sur les déterminants de prises de risque. Les jeunes gays que je côtoie au quotidien ont notamment perdu des notions de base, des règles de base de prévention, que tout le monde avait dans ma génération, j'ai 31 ans. Il me semble que dans ce débat qui tourne tout le temps autour du traitement, que ce soit pour les séropositifs ou pour les séronégatifs, nous oublions totalement de travailler sur ces déterminants là. Je crois qu'il y a une urgence aujourd'hui à évaluer les connaissances des jeunes gays séronégatifs, parce que finalement, si nous travaillons dans la lutte contre le VIH, c'est surtout pour éviter que les gens se contaminent. Nous travaillons bien évidemment aussi pour les personnes séropositives, mais il y a un intérêt essentiel à travailler pour ces gens-là. Et je trouve que cela manquait dans cette table ronde.

Olivier Jablonski : J'ai fait partie des animateurs du groupe Santé Bareback organisé à Aides il y a quelques années et nous avons alors discuté de cette question de rémission qui perturbait pas mal les gens. À l'époque, nous ne parlions pas encore de TASP, mais cela pose des questions. Parallèlement, je me souviens que j'avais lu un article d'un médecin qui disait : « j'ai traité ce monsieur qui avait une hépatite C et il a recommencé ». J'étais effaré par la pensée débile de ce médecin qui ne comprenait rien. Et cela pose des questions éthiques, nous risquons de revenir sur des braquages et des positions très réactionnaires vis à vis de ces questions de transmission

sexuelle de gens qui retomberaient malade. Cela pose aussi des questions de coût. Si un traitement pour une rémission coûte cher, on va opposer aux gens le fait qu'on leur a payé un traitement à 10 000 euros, et qu'il est insupportable qu'ils puissent retomber malade. Il faut aussi réfléchir à ces questions là.

Janine Pierret : Sur la question de l'identité, je pense qu'il n'y a pas une mais des identités, qui dépendent des pratiques, des lieux sociaux, des groupes dans lesquels les gens évoluent. On est femme, homme, gay, travailleur, chômeur,... C'est donc une question que je trouve un peu piège. La deuxième chose que je voudrais ajouter c'est que l'enquête Vespa nous a quand même montré que les personnes VIH en lien avec les associations représentent moins de 10 % de la population infectée, et si je regarde autour de moi, non seulement il n'y a pas eu de femmes séropositives à la tribune, mais il n'y en a pas non plus beaucoup dans cette salle ; nous n'avons pas entendu d'usager de drogue et très peu de personnes d'origine subsaharienne, qui sont quand même les populations concernées aujourd'hui. Les pouvoirs publics sont très défaillants en ce moment sur le VIH, mais je pense qu'il y a quand même aussi des discours à tenir à l'extérieur, des paroles à porter à l'extérieur, pour diffuser ce genre de choses ; et pas simplement par Internet, parce que je ne suis pas sûre que tout le monde consulte Internet.

Antoine Chéret : Le sentiment que j'ai vis à vis des réactions entendues aujourd'hui, c'est qu'il y a quand même un malaise. C'est vraiment ce que je capte. Une notion de malaise vis à vis de l'affection par le VIH, vis à vis d'autrui, vis à vis de la société, parfois vis à vis des médecins aussi,... et finalement un malaise dans le sens de la situation de la personne séropositive par rapport à l'environnement au sens large. C'est en tout cas ce que j'ai un petit peu capté dans les différentes interventions aujourd'hui : que ce soit de devenir séronégatif, par exemple. Cela m'interpelle et m'attriste. Je pensais que nous avions plus avancé que ça. Je n'ai pas toujours ce retour là et je suis donc surpris. Il ne s'agit pas du tout de mon regard de clinicien ou de médecin, mais je voulais le préciser parce que, je ne dis pas qu'il ne faut pas être dans la plainte, mais je crois qu'il

faut faire fi d'un certain nombre de choses, d'un certain nombre de pressions, d'un certain nombre de regards, de malaises qui peuvent être générés par notre environnement. Je pense à cette dame qui explique que personne ne lui a jamais dit que les traitements pouvaient lui donner une pancréatite. Ce cas est particulier, mais il montre quand même qu'il y a des soucis. Il faut essayer de pousser un peu plus les murs de tout ça et de ne pas subir.

Renaud Persiaux : J'ai commencé cette table ronde en disant que je vivais avec le VIH sans vivre avec le VIH. En réalité, cela fait presque depuis mes huit ans que je vis avec le VIH, comme tous ceux qui étaient enfants dans les années 1980. Ensuite, lorsque j'ai commencé ma vie sexuelle, que j'étais gay et donc dans le groupe le plus exposé. J'ai vraiment cette impression là, de vivre avec le VIH depuis très longtemps, bien avant la contamination. Finalement, pour moi, entre une éradication et une rémission, cela ne changerait pas grand chose, parce que selon la technique utilisée notamment si ce ne sont pas les cellules qui sont rendues résistantes mais les cellules réservoirs de virus qui sont vidées, il y aurait peut être cette possibilité de se réinfecter par le VIH, comme on se réinfecte par le VHC. Je voudrais aussi dire que je n'ai pas le sentiment que ma séropositivité forge mon identité, cela n'a pas eu le temps de la forger, même si je me suis engagé dans la lutte contre le sida comme journaliste pour contribuer à ce que les gens soient informés et puissent faire leur propre choix de vie, de traitement, de prévention. aient les moyens de pouvoir être acteur de leur maladie en étant informés, en ayant la possibilité de négocier son traitement avec son médecin, mais aussi que les personnes puissent choisir leur méthode de prévention. Enfin, pour répondre en écho à ce que dit Marjolaine, moi aussi je rêve de devenir séronégatif.

Conclusion

Hughes Fischer, Act Up-Paris, TRT-5

Comment conclure cette table ronde et cette journée scientifique consacrée aux nouvelles perspectives dans le traitement de l'infection à VIH ? Plus que « faire une conclusion », je préférerais dire que je vais « vous livrer le mot de la fin ». Parce que conclure des perspectives d'avenir, ce n'est quand même pas franchement évident.

Effectivement, nous avons organisé cette journée parce que nous voulions interroger les perspectives d'avenir que nous avons. En 30 ans d'épidémie, et de recherche aussi, les choses ont considérablement évolué, sur le plan de l'histoire de l'épidémie, comme sur l'histoire telle que les gens l'on vécue. Nous avons traversé les années 1980, nous n'avions à l'époque pas de solutions et les gens mourraient, nous avons vécu les années 1990, l'arrivée des solutions, des thérapies, des prises en charges, et nous pouvons dire aujourd'hui que nous savons à peu près où nous allons lorsque nous sommes séropositifs. Dans le monde de la recherche, les choses sont aussi infiniment plus complexes aujourd'hui qu'il n'y a seulement dix ou quinze ans. Et nous avons peut-être un peu du mal à nous y retrouver.

Par moment, en discutant ici ou là dans les couloirs, j'ai bien entendu les uns ou les autres dire que « finalement il existe maintenant telle ou telle autre solution... », j'ai entendu des « mais alors finalement on va vers quoi ? » et des « il y a ce dont on nous parle, il y a peut-être aussi ce dont on ne nous a pas parlé... ». Même au bout de cette journée, même après avoir essayé de faire le tour des pistes explorées actuellement, il est extrêmement difficile de savoir de quoi l'avenir sera fait.

Nous avons aussi bien senti les controverses. « Retournons les pieds sur terre », disait Pierre de Truchis lors de son intervention. C'est vrai. Mais je ne peux pas m'empêcher, avec le vécu que j'ai de cette histoire et de cette maladie, de vouloir espérer et rêver. C'est important de savoir ce que nous aurons demain, de savoir sur quoi nous pourrions compter concrètement, mais je trouve aussi très important d'avoir des perspectives d'avenir et de se projeter un peu plus loin. Il me semble qu'effectivement cette journée avait cet objectif là. Nous ne sommes pas en train de dire que tout est sur les rails et que tout va bien. Par moments, il faut aussi savoir mettre sur la table tout ce qui alimente la recherche actuelle.

J'espère que vous l'avez senti, il n'y a pas de certitude. Il n'y a rien de définitif dans tout cela. Ce n'en est pas moins important. Cette journée avait pour objectif de montrer que cela continue à avancer, à tâtonner, malgré tout. Nous avons entendu des choses extrêmement intéressantes. La recherche est foisonnante, elle va dans des pistes extrêmement variées et dans des sujets très difficiles et très complexes. Ce n'était pas forcément important de tout comprendre dans le détail technique, mais plutôt d'avoir cette image d'ensemble des perspectives, d'avoir ce sentiment que nous n'allons pas en rester à ce que nous avons aujourd'hui, que l'avenir est fait de choses incertaines mais extrêmement passionnantes et intéressantes. Il coexiste à la fois des solutions peut-être plus pragmatiques, plus immédiates, qui apparaissent pour beaucoup plus intéressantes et plus concrètes pour les séropositifs que nous sommes aujourd'hui, comme celles que nous propose Jacques Leibowitch, mais aussi des perspectives devant nous. Le pragmatisme de ce que l'on peut avoir dans l'immédiat ne doit pas empêcher des projections dans un avenir plus lointain. Mais, nous en sommes conscients, il reste encore beaucoup de travail à faire pour tout cela.

Ce que je retiendrai notamment de cette table ronde que nous venons d'avoir, c'est que les individus sont parfois plus prompts à oublier la maladie que la société. Malgré le travail de la recherche et du domaine médical, il reste d'autres chantiers à ouvrir sur bien d'autres domaines. Est-ce que cela fera l'objet d'une prochaine journée, l'année prochaine ? Je ne sais pas. Mais j'espère que vous nous accorderez que cette journée méritait d'être faite, même si elle a pu paraître difficile parfois à comprendre, complexe et technique. Il ne me reste plus qu'à vous donner rendez-vous à la prochaine journée scientifique du TRT-5, l'année prochaine. Merci à tous d'être venus. ■

trj5



GROUPE INTERASSOCIATIF TRAITEMENTS & RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE

Actions Traitements

190 boulevard de Charonne, 75020 Paris
Tél : 01 43 67 66 00 – Fax : 01 43 67 37 00
www.actions-traitements.org
Carole Damien / Caroline Gasiglia / Frank Rodenbourg / Eric Salat

Act Up-Paris

BP 287, 75525 Paris cedex 11
Tél : 01 48 06 13 89 – Fax : 01 48 06 16 74
www.actupparis.org
Hugues Fischer / Sibylla Peron / Maryvonne Molina

Act Up-Sud Ouest

10 bis rue du Colonel Driant, 31400 Toulouse
Tél : 05 61 14 18 56
Guy Molinier

AIDES

Tour Essor
14 rue Scandicci, 93508 Pantin cedex
Tél : 01 41 83 46 46 – Fax : 01 41 83 46 19
www.aides.org
Emmanuel Cook / Renaud Persiaux / Fabrice Pilorgé

Arcat

94-102 rue de Buzenval, 75020 Paris
Tél : 01 44 93 29 29 – Fax : 01 44 93 29 30
www.arcata-sida.org
Marianne L'Hénaff : Corinne Taéron

Dessine Moi Un Mouton

35 rue de la Lune, 75002 Paris
Tél : 01 40 28 01 01 – Fax : 01 40 28 01 10
www.dessinemoiunmouton.org
Georges Point

Nova Dona

104 rue Didot, 75014 Paris
Tél : 01 43 95 81 75 – Fax : 01 43 95 81 76
Christian Huchet

Sida Info Service

190 boulevard de Charonne, 75020 Paris
Tél : 01 44 93 16 44 – Fax : 01 44 93 16 00
www.sida-info-service.org
Marek Korzec / Annie Le Palec

SolEnSi

10 rue Duvergner, 75019 Paris
Tél : 01 44 52 78 78
www.solensi.org
Hélène Pollard

Coordination du TRT-5

François Berdougo / Yann Mazens
Tour Essor, 14 rue Scandicci
93508 Pantin cedex
Tél : 01 41 83 46 11 – Fax : 01 41 83 46 19

Pour écrire à la coordination : coordination@trt-5.org
Vous pouvez aussi écrire à chaque membre du TRT-5 à l'adresse suivante : nom@trt-5.org

Nous remercions nos partenaires qui ont rendu cette journée scientifique possible :

L'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites Virales, La Direction Générale de la Santé, Sidaction, L'Afssaps, les laboratoires Abbott France, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers-Squibb, Ferrer International, Gilead, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme-Chibret, Sanofi-Aventis, Viiv Healthcare.



Rédaction :
Audrey Bastide Banegas et les membres du TRT-5
Maquette :
Gaëlle Krikorian
Mise en page : Dire & Lire
Imprimé sur papier recyclé