



GROUPE INTERASSOCIATIF
TRAITEMENTS & RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE

Journée scientifique annuelle
12 décembre 2011 – Paris

NOUVELLES PERSPECTIVES

DANS LE TRAITEMENT

DE L'INFECTION À VIH

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



Bibliographie

Plan de la bibliographie

Peut-on induire une rémission dans l'infection à VIH ?

- Les « contrôleurs du VIH »
- L'étude VISCONTI
- La primo-infection

Comment contrôler l'infection en renforçant le système immunitaire ?

- Les mécanismes de l'inflammation
- La restauration immunitaire
- Les traitements de l'inflammation
- La vaccination thérapeutique

Détour par le concept de « rémission pharmaceutique » : l'expérience des patients de Garches

Est-il possible d'éradiquer le VIH ?

- Les pistes de recherche
- Le « patient de Berlin »

Cette bibliographie sélective est issue de la base de données du réseau des Crips. Tous les documents sont disponibles au Crips Ile-de-France.

Sous chaque rubrique, les références bibliographiques sont classées par ordre chronologique inverse.

Peut-on induire une rémission dans l'infection à VIH ?

Les « contrôleurs du VIH »

RéPI 83, VIH, garder le contrôle ? : un virus discret mais présent

MORA M, PREAU M, LAMBOTTE O, AUTRAN B, Act Up-Paris, France

2011, 27 p.

Ce document rend compte des interventions et des débats de la 83ème RéPI (Réunion Publique d'Information), organisée par Act Up-Paris le 23 février 2011 à propos des personnes vivant avec le VIH asymptomatiques à long terme (ALT) ou contrôleurs du VIH (HIC).

Ces personnes, très peu nombreuses, suscitent un intérêt grandissant chez les cliniciens qui cherchent à comprendre ce qui fait leur particularité et leur capacité de résistance au virus. L'ANRS (Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales) y participe à travers l'organisation de cohortes observationnelles de HIC et de ALT.

La RéPI avait pour objectif de mieux cerner les questions suivantes :

- Quels critères définissent le mieux les HIC et les ALT ?
- Qui sont ces personnes ?
- Qu'a-t-on appris en les étudiant ?
- Que peut-on espérer de ces recherches ?

http://www.actupparis.org/IMG/pdf/CR_RePI-83.pdf

Recherche : l'immunité naturelle des "contrôleurs du VIH"

DONNARS O, LAMBOTTE O

Journal du sida (Le) n°217, 10/2010, pp. 5-6.

Cet article fait le point sur les différentes pistes de recherche sur les mécanismes en jeu chez les contrôleurs.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=32858

Les contrôleurs du VIH

VERGNOUX O

Info Traitements, n°160, 05/2007, pp. 3-4.

L'auteur explique comment les lymphocytes T CD8+ des non-progresseurs à long terme contrôlent spontanément le VIH.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=4878

L'étude VISCONTI

Retour sur l'étude Visconti

ROUZIOUX C

Protocoles, n°66, 05/2011, p. 6

Le Pr Rouzioux rappelle les tenants et aboutissants de l'étude Visconti, projet d'explorations virologiques et immunologiques des personnes contrôlant le VIH après arrêt d'un traitement antirétroviral débuté dès la primo-infection

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=34243

Persistance du VIH et réservoirs viraux

SAEZ-CIRION A

TranscriptaseS, n°144, 10/2010, pp. 20-22.

L'auteur effectue un état des lieux sur les connaissances à propos des réservoirs du VIH : cellules T CD4 mémoire, cellules CCR6, cas particuliers de l'intestin et du cerveau. Il explique la constitution des réservoirs du VIH et les nouvelles approches thérapeutiques les ciblant.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=32071

La primo-infection

Primo-infection par le VIH

YENI P, Ministère de la Santé et des Sports, France

in: Rapport 2010, prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH : recommandations du groupe d'experts. - Paris : La Documentation française, 2010. - ISBN : 978-2-11-008038-7. - Pp. 211-221.

Ce chapitre évoque l'épidémiologie des infections à VIH récentes, l'importance d'un dépistage et d'une prise en charge précoce, les diagnostics clinique et biologique de la primo-infection par le VIH. Il pose le problème du traitement antirétroviral et de ses modalités à cette phase de l'infection. Un encadré résume les points forts du chapitre et les recommandations du groupe d'experts.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=31117

La primo-infection VIH : actualités 2009 et impact sur la prévention

MEYER L, LE GALL J-M, CHATEAU E, WEISS L, GOJJARD C, PIALOUX G, ROUZIOUX C, SIMON F, WAINBERG M CRIPS (Centre Régional d'Information et de Prévention du Sida), Ile-de-France, France

Lettre du CRIPS Ile-de-France (La), n°91, 01/2010, 8 p.

Ce numéro spécial rend compte des communications et des débats de la 74e Rencontre du Crips Ile-de-France, qui a eu lieu le 15 octobre 2009 autour de la primo-infection VIH.

Il est articulé en cinq parties. La première fournit des informations sur les primo-infections en France à partir des données de la cohorte ANRS (Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales) Primo. La deuxième s'intéresse à la place de la primo-infection dans la dynamique de l'infection à VIH au Canada. La troisième détaille les tests rapides : mise au point, qualité, dépistage de la primo-infection. La quatrième pose la question du traitement de la primo-infection et de son intérêt, en termes individuel et de santé publique. La table ronde finale s'interroge sur l'optimisation des messages de prévention autour de la primo-infection.

http://www.lecrips-idf.net/IMG/pdf/lettre_91.pdf

Quelle prise en charge de la primo-infection ? : données de la cohorte PRIMO

MEYER L

in: La prise en charge précoce de l'infection par le VIH, 9^e Journée de réflexion scientifique du TRT-5, 01/2009, pp. 12-14.

La cohorte PRIMO est constituée de patients recrutés en moyenne entre 20 et 45 jours après leur contamination. L'auteur analyse des études menées à partir de cette cohorte pour évaluer l'intérêt d'une mise sous traitement dès la primo-infection.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=27510

Primo-infection : la course à l'éradication

LANDMAN R

Transcriptase, n°49 numéro spécial Vancouver, 10/1 996, pp. 71-72.

La primo-infection par le VIH apparaît de plus en plus comme un moment privilégié d'intervention. Les connaissances physiopathologiques de ce stade de l'infection et l'hypothèse de l'éradication virale par des traitements antirétroviraux, ont été largement débattues à la conférence.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=36067

Comment contrôler l'infection en renforçant le système immunitaire ?

Les mécanismes de l'inflammation

Episode 2, risque cardio-vasculaire et séropositivité : impact de l'exposition aux antirétroviraux et inflammation induite par le VIH

FOURNIER J-P

Info Traitements, n°204, 01/2011, pp. 5-7.

Ce second article consacré aux facteurs de risque cardiovasculaire chez les personnes vivant avec le VIH, est plus spécifiquement orienté sur les risques liés au VIH : exposition aux antirétroviraux et troubles du métabolisme lipidique, rôle inflammatoire du VIH.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=33715

Activation immunitaire généralisée et infection VIH

PEDROSA-MARTINS L

TranscriptaseS, n°144, 10/2010, pp. 23-25.

L'auteur explique le rôle délétère et central de l'activation immunitaire généralisée et de l'inflammation chronique au cours de l'infection par le VIH : origines, mécanismes en cause, implication des nouvelles connaissances en matière de stratégie de traitement antirétroviral.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=32072

Vieillesse accélérée : le rôle clé de l'inflammation

PERSIAUX R

Transversal : journal des acteurs de la lutte contre le sida, n°53, 07/2010, pp. 24-25.

Cet article traite de l'apparent vieillissement accéléré des personnes vivant avec le VIH. Quel est le rôle de l'inflammation dans la survenue précoce de troubles tels qu'ostéoporose et risques cardio-vasculaires ?

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=30919

L'infection à VIH, une maladie du tube digestif ?

FRAYSSE J-L

Info Traitements, n°190, 11/2009, pp. 2-5.

Cet article montre que l'infection à VIH est une maladie inflammatoire et le rôle, dans ce cadre, du tube digestif. Il précise les pistes thérapeutiques pour la réparation de la muqueuse digestive.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=30197

Inflammation et pathogénèse du VIH : changement de paradigme ?

VOLNY-ANNE A

Info Traitements, n°188, 09/2009, pp. 2-5.

L'auteur explicite les résultats de l'étude Smart et effectue un point sur les phénomènes inflammatoires liés au VIH et leur évolution au cours de la maladie.

<http://www.actions-traitements.org/spip.php?article3030>

La multithérapie réduit l'inflammation dans le sang mais...

TraitementSida, n°171, 02/2009, pp. 3-5.

Cet article explique les résultats d'une étude américano-suédoise cherchant à comprendre comment le VIH endommage le système immunitaire en général, et le système lymphatique en particulier.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=24657

Réduire l'inflammation pour améliorer la survie

TraitementSida, n°170, 01/2009, pp. 10-12.

Cet article présente les résultats d'une sous-étude de SMART, cherchant à déterminer les facteurs associés à un risque de décès accru chez les personnes vivant avec le VIH ainsi que la place des processus d'inflammation induit par la maladie.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=24670

La restauration immunitaire

Mécanismes immunopathologiques de l'infection VIH

AUTRAN B, GUIHOT A, CARCELAIN G

in: VIH : édition 2011. - Rueil Malmaison : Doin, 2011. - ISBN : 978-2-7040-1302-9. - Pp. 27-48.

Les auteurs détaillent les interactions dynamiques entre le VIH et le système immunitaire. Ils s'intéressent ensuite au déficit immunitaire et aux conséquences immunopathologiques de l'infection par le VIH. La dernière partie est consacrée à la reconstitution immunitaire fonctionnelle et à la régénération des lymphocytes T CD4 sous traitement antirétroviral.

Syndrome de restauration immunitaire (IRIS)

WEISS L, LAUREILLARD D

in: VIH : édition 2011. - Rueil Malmaison : Doin, 2011. - ISBN : 978-2-7040-1302-9. - Pp. 515-523.

L'auteur aborde les manifestations cliniques de l'IRIS (Syndrome Inflammatoire de Restauration Immunitaire), les agents pathogènes le plus souvent en cause, son diagnostic et sa prise en charge.

(ouvrage consultable au Crips Ile-de-France)

VIH, tuberculose et IRIS

BRETON G

TranscriptaseS, n°133, 07/2007, pp. 9-11.

L'auteur présente et analyse les résultats d'une étude de cohorte concernant 756 patients démarrant un traitement antirétroviral. 160 d'entre eux recevaient un traitement antituberculeux. L'objectif de ce travail était de déterminer les facteurs de risque de survenue d'IRIS (Syndrome Inflammatoire de Restauration Immunitaire) au cours de la tuberculose chez des patients atteints par le VIH.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=4930

Les séropos sous l'orage immunitaire !

KORZEC M

Info Traitements, n°145, 02/2006, pp. 8-10.

L'auteur explique ce qu'est l'IRIS (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaires), les formes qu'il prend, son délai d'apparition ainsi que ses mécanismes.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=35917

Le bruyant retour de l'immunité : émergence de nouveaux troubles

HOUYEZ F

EATN (European Aids Treatment News), en français, Vol. 10, n°1, 02/2001, pp. 10-11.

Cet article fait le point sur les conséquences de la restauration d'une immunocompétence. En effet, cette

restauration, objectif principal de tout traitement antirétroviral, expose paradoxalement à des manifestations cliniques pouvant nécessiter une hospitalisation. Loin d'être des échecs thérapeutiques, elles sont le signe d'un retour à la normale de l'immunité.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=2718

Les traitements de l'inflammation

Vieillissement, complications et inflammation : zoom sur cinq études

CAPEAU J

TranscriptaseS, n° 146, 07/2011, pp. 8-10.

L'auteur résume les points forts de cinq études présentées à la CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) 2011. Elles abordent respectivement : l'incidence du diabète dans une cohorte française de PvVIH (personnes vivant avec le VIH) ; l'évolution des décès et l'incidence des co-morbidités associées au vieillissement chez les PvVIH dans une étude de cohorte suisse ; les troubles neurocognitifs associés au VIH ; la piste thérapeutique de l'hydroxychloroquine.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=35309

Infection par le VIH et translocation bactérienne : quelles nouvelles ?

LELIEVRE J-D

TranscriptaseS, n° 146, 07/2011, pp. 4-7.

L'infection par le VIH provoque un dérèglement de la balance immunitaire au niveau du tube digestif qui favorise les passages bactériens dans la circulation sanguine. Cet article effectue un point sur l'éventuelle participation de ce phénomène à l'hyperactivation immunitaire observée au cours de l'infection. Il évoque les marqueurs utilisables pour la dépister et les pistes thérapeutiques.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=35286

De la théorie de l'inflammation à de nouvelles stratégies thérapeutiques

PIALOUX G

VIH.org, 18/07/2011

L'hydroxychloroquine, un anti-inflammatoire connu, pourrait entraîner une diminution des marqueurs d'inflammation et d'activation, associée à une augmentation significative des CD4 en pourcentage chez certaines personnes vivant avec le VIH. Un sujet central de l'IAS 2011.

<http://www.vih.org/20110718/theorie-l-inflammation-a-nouvelles-strategies-therapeutiques-25151>

Anti-CCR5, anti-CCR2 : un espoir pour les séropositifs

BARBIER F

TranscriptaseS n° 144, 10/2010, pp. 32-34.

L'auteur présente et analyse l'essai de phase IIa, un inhibiteur à la fois du co-récepteur CCR5 du VIH et du CCR2, récepteur qui joue un rôle dans les phénomènes inflammatoires, dont on sait maintenant qu'ils sont importants au cours de l'infection à VIH.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=32075

Le cénicriviroc pour l'inflammation et le VIH

TraitementSida n° 180, 09/2010, pp. 2-3.

Cet article effectue un point sur les études concernant le cénicriviroc, un inhibiteur du co-récepteur CCR5 possédant en outre des propriétés anti-inflammatoires.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=32651

La vaccination thérapeutique

Immunothérapie non spécifique et spécifique de l'infection par le VIH

LEVY Y, LELIEVRE J-D, AUTRAN B

in: VIH : édition 2011. - Rueil Malmaison : Doin, 2011. - ISBN : 978-2-7040-1302-9. - Pp. 751-767.

Ce chapitre comprend deux parties. La première analyse essentiellement les données actuelles sur l'interleukine-2, administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée, seule ou en association avec un traitement antirétroviral, et ses effets sur la fonction immunitaire. Sont ensuite évoqués : l'interféron alpha, l'interleukine-12 et l'immunothérapie passive (injection de CTL, d'immunoglobulines). La seconde partie est consacrée à

l'immunothérapie spécifique : bases scientifiques, vaccins inducteurs, adjuvants vaccinaux et programmes en cours.
(ouvrage consultable au Crips Ile-de-France)

Une autre piste dans la recherche d'un vaccin thérapeutique

HO TSONG FANG R

TranscriptaseS, n°142, 12/2009, pp. 12-14.

L'auteur décrit une nouvelle approche pour la vaccination thérapeutique anti-sida, celle qui vise non pas le VIH mais les effets pathogènes qui l'accompagnent et qui mènent à la maladie. Il présente le SHIV162P3, un nouveau candidat-vaccin.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=28777

Un vaccin thérapeutique anti-VIH pourrait-il aider les populations déjà infectées par le VIH

NOBLE S

Vax : the bulletin on aids vaccine research (version française), Vol. 2, n°2, 03/2004, pp. 2-3.

L'auteur définit la notion de vaccin "thérapeutique", explique quel rôle pourrait jouer un tel vaccin et effectue un bilan de l'état de la recherche dans ce domaine.

http://www.iavi.org/lists/iavipublications/attachments/3215b2b2-4a62-4157-81b9-0ab91e19aaa6/iavi_vax_mar_2004_fra.pdf#page=2

Journée de réflexion sur l'immunothérapie dans l'infection à VIH

TRENADO E, BLANC D, LEVY Y, EMILIE D, GOUJARD C, TUBIANA R, PIALOUX G, BOUE F, GOUGEON M-L, WEISS L, VITTECOQ D, AUTRAN B, DELFRAISSY J-F, JOURNIAC M, TRT-5 (Groupe interassociatif Traitements et Recherche Thérapeutique), France
2004, 34 p.

Ce document rend compte des plénières et des tables rondes de la 5ème Journée du TRT-5 (14 mars 2003). Il aborde cinq grandes questions : concept et pratique de l'immunothérapie ; résultats et actualités des essais d'immunothérapie ; les interruptions du traitement antirétroviral ; les critères de succès de l'immunothérapie ; les futures stratégies d'immunothérapie.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=1116

Détour par le concept de « rémission pharmaceutique » : l'expérience des patients de Garches

Des ARV quatre jours sur sept : le rêve d'ICCARRE ?

PERSIAUX R

Seronet, 01/08/2011

Des médicaments anti-VIH pris quatre jours sur sept peuvent-ils rester efficaces chez une personne dont la réplication du virus est contrôlée depuis plusieurs mois ? Ce dossier rassemble cinq articles autour des interruptions thérapeutiques programmées, de SMART à ICCARRE, et propose des entretiens avec J. Leibowitch et J.-M. Molina ainsi que le témoignage personnel d'une PvVIH.

<http://www.seronet.info/dossier/des-arv-quatre-jours-sur-sept-le-reve-d'iccarre-40612>

Short cycles of antiretroviral drugs provide intermittent yet effective therapy: a pilot study in 48 patients with chronic HIV infection

(Des cycles courts des médicaments antirétroviraux composent un traitement intermittent pourtant efficace : une étude pilote chez 48 patients avec une infection à VIH chronique)

LEIBOWITCH J, MATHEZ D, DE TRUCHIS P, PERRONNE C, MELCHIOR JC

FASEB Journal (The), Vol. 24, n°6, 06/2010, pp. 16 49-1655.

Les auteurs présentent et analysent les résultats d'une étude évaluant l'efficacité d'interruption thérapeutique programmée du traitement antirétroviral, chez 48 patients qui prenaient leur traitement cinq jours par semaine.

<http://www.fasebj.org/content/24/6/1649.full.pdf>

Est-il possible d'éradiquer le VIH ?

Les pistes de recherche

Eradication du VIH : effet de mode ou avenir plausible ?

TAERON C

Journal du sida (Le), n° 222, 01-03/2012, à paraître

[Lire l'article](#)

Les scientifiques à la poursuite des réservoirs

PERSIAUX R

Transversal : journal des acteurs de la lutte contre le sida, n° 54, 01/09/2011, pp. 22-24.

Cet article expose différentes pistes en matière de recherche concernant les réservoirs, cellules où le VIH s'intègre et s'endort, devenant insensible aux ARV, obligeant au traitement à vie. Progresser dans les recherches permettrait d'avancer vers le chemin de la guérison.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=35531

Des ciseaux moléculaires contre le VIH, science ou fiction ?

PERSIAUX R

TranscriptaseS, n° 146, 07/2011, pp. 19-21.

L'auteur rend compte de l'état de la recherche en thérapie génique sur la neutralisation des co-récepteurs CCR5 et discute de son applicabilité à large échelle.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=35391

RéPI 80 : éradication du VIH de l'organisme

LAFEUILLADE A, AUTRAN B, ROUZIOUX C, Act Up-Paris, France

2011, 32 p.

Ce document rend compte des interventions et des débats de la 80ème RéPI (Réunion Publique d'Information), organisée par Act Up-Paris le 16 juin 2010 sur le thème de l'éradication du VIH.

Dans une première partie, C. Rouzioux, virologue, explicite la notion de réservoir cellulaire du VIH et les cellules en cause, la notion de latence. Elle effectue un point sur les recherches en la matière et les études en cours.

Puis B. Autran et A. Lafeuillade détaillent les pistes d'éradication envisagées, la première pour les pistes immunologiques et le second pour les pistes médicamenteuses.

http://www.actupparis.org/IMG/pdf/CR_Repi_eradicationGoodBD.pdf

Nouvelles pistes : la thérapie génique, une nouvelle approche contre le VIH ?

CUKIERMAN L

Info Traitements, n° 201, 10/2010, pp. 6-7.

Une équipe californienne a génétiquement modifié des cellules immunitaires de personnes infectées par le VIH pour retarder ou empêcher la progression de l'infection.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=32287

Les réservoirs du VIH : un enjeu majeur

BARBIER F

Remaides n° 76, 09/2010, pp. 12-17.

Cet article effectue un point sur les connaissances concernant les réservoirs anatomiques et cellulaires du VIH, ainsi que sur les pistes d'avenir de la recherche.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=32322

Les réservoirs du VIH

VERGNOUX O

Info Traitements, n° 196, 05/2010, pp. 2-5.

L'auteur effectue un point sur les connaissances actuelles en matière de réservoirs du VIH : les mécanismes de constitution, les cas particuliers du système nerveux central et de l'appareil génital, la possibilité de les purger.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=30355

Un virus tapi dans l'ombre, les bases moléculaires de la latence du VIH-1 : partie I, la physiologie de la latence du VIH-1

ROHR O, AUNIS D, MARBAN C, REDEL L, CHERRIER T, LE DOUCE V, SCHWARTZ C

Médecine Sciences, Vol. 26, n°2, 02/2010, pp. 159- 163.

Les auteurs décrivent les mécanismes moléculaires à l'origine de la latence du VIH et les processus qui déterminent le passage d'une cellule active infectée à une cellule quiescente.

<http://www.medecinesciences.org/articles/medsci/pdf/2010/03/medsci2010262p159.pdf>

Un virus tapi dans l'ombre, les bases moléculaires de la latence du VIH-1 : partie II, la réactivation de la latence du VIH-1 et ses implications thérapeutiques

SCHWARTZ C, ROHR O, AUNIS D, MARBAN C, REDEL L, LE DOUCE V, CHERRIER T

Médecine Sciences, Vol. 26, n°3, 03/2010, pp. 291- 295.

Les auteurs posent le problème de la réactivation du VIH latent dans une perspective de purge des réservoirs viraux.

<http://www.medecinesciences.org/articles/medsci/pdf/2010/04/medsci2010263p291.pdf>

En route vers l'éradication ?

Protocoles n°60, 03/ 2010, pp. 16-19.

Cet article présente deux nouvelles stratégies d'éradication du VIH à l'essai : un protocole individualisé de traitement des cellules souches hématopoïétiques pour invalider le co-récepteur CCR5 ; un essai d'accélération de la décroissance virale par un nucléoside mutagène pour le VIH.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=30135

Eradication, ne vois-tu rien venir ?

Protocoles n°58, 10/2009, pp. 15-19.

Cet article rappelle les enjeux de l'éradication du VIH des cellules réservoirs et montre comment l'organisation de la recherche internationale est importante.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=29006

Purge ? vous avez dit purge ? : retour de l'IAS, réservoirs

Protocoles n°57, 08/2009, pp. 19-25.

Cet article rappelle le mécanisme d'établissement des réservoirs du VIH, les stratégies anti-réservoirs présentes et futures, les recherches en cours, en particulier sur la prostratine, le rôle des lymphocytes T CD4+ mémoire.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=28909

Acide valproïque, le hic : VIH, HDAC et acide valproïque

Protocoles n°56, 05/2009, pp. 16-19.

Cet article effectue un point sur les quelques études cherchant à évaluer l'action d'un inhibiteur d'HDAC, l'acide valproïque, pour accélérer l'élimination du VIH des lymphocytes T CD4 réservoir.

Un encart explique ce que sont les HDAC.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=28848

Sanctuaire de l'immunodéficience humaine et mécanismes d'échappement

HURTREL B, ESTAQUIER J

Médecine Sciences, Vol. 24, n°12, 12/2008, pp. 1055-1060.

Les auteurs montrent que les ganglions mésentériques drainant la région intestinale constituent un réservoir majeur du VIH et soulignent le rôle de l'apoptose des lymphocytes T CD8+ dans la dissémination du virus à l'ensemble de l'organisme.

http://www.edk.fr/reserve/revues/ms_papier/e-docs/00/00/0D/28/document_article.md

Toujours à la recherche d'un traitement curatif ; surmonter les obstacles à la guérison

TraitementSida, n°152, 10/2005, pp. 2-4.

Cet article retrace les étapes historiques du traitement antirétroviral, dont l'objectif final reste l'éradication du VIH, et passe en revue les éléments qui rendent celle-ci difficile.

http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=4209

Thérapie génique et sida : aspects fondamentaux et pratiques

LEMOINE F-M, BOYER O, KLATZMANN D

Viral, n°17, 04/1998, pp. 4-12.

Cet article décrit les stratégies de thérapie génique à disposition, souligne les problèmes fondamentaux restant à résoudre avant de passer de la théorie à la pratique et à la mise en œuvre de protocoles cliniques.

[Lire l'article](#)

Le « patient de Berlin »

Eradiquer l'infection en ciblant la protéine CCR5 ? : des questions restent posées

CRITON C

Sida/Sciences : l'actualité scientifique sur l'infection à VIH, 8/11/2011

L'auteur rappelle le rôle du co-récepteur CCR5 et passe en revue les pistes de recherche ouvertes par le cas du « patient de Berlin ».

<http://sidasciences.inist.fr/?Eradiquer-l-infection-a-VIH-en>

Indices de guérison : l'avenir des greffes de cellules souches chez les PvVIH

HOSEIN S R

Nouvelles Catie, 21/12/2010

L'auteur revient sur le cas du « patient de Berlin » et sur les nouvelles voies de recherche ouvertes par cette observation.

<http://www.catie.ca/fr/nouvellescatie/2010-12-22/indices-de-gurison----lavenir-des-greffes-de-cellules-souches-chez-les-pvvi>

Greffe de moelle osseuse : une nouvelle approche thérapeutique pour le VIH ?

JACQUELIN B

VIH.org, 17/12/2010

Après avoir précisé ce que sont le co-récepteur CCR5 et la mutation CCR5delta32, l'auteur explique le cas du « patient de Berlin » et le rôle de la greffe de moelle osseuse dans ce contexte. Elle termine en posant la question : est-ce une approche thérapeutique envisageable ?

<http://www.vih.org/20101217/greffe-moelle-osseuse-une-nouvelle-approche-therapeutique-pour-vih-633>

Pour plus d'information ou des recherches complémentaires

Aude SEGOND

01 56 83 33 16

asegond@lecrips.net

Documentation

01 56 80 33 10

documentation@lecrips.net

Ouverture au public du lundi au vendredi, de 13 à 19 heures

Nos plus chaleureux remerciements à Aude Segond, du CRIPS Ile-de-France.

Eradication du VIH : effet de mode ou avenir plausible ?

Comment le VIH joue-t-il l'incruste ?

○

○

L'homme qui fait rêver le monde entier (2)

Mon parcours n'a pas été facile. J'ai failli mourir plusieurs fois. Je ne recommanderais pas cette procédure comme une stratégie générale pour guérir du VIH J'ai juste eu énormément de chance

Stratégie n°1 « faire mieux avec du vieux »

L'essai Optiprim (ANRS 147) propose de comparer l'effet sur les réservoirs de deux types de traitements instaurés en primo-infection : une multithérapie conforme aux recommandations de traitement actuelles (Truvada ou TDF-FTC /Prezista ou darunavir/r) et une multithérapie « musclée » comprenant deux molécules supplémentaires (Truvada/Prezista/r/Isentress ou raltégravir/Celsentri ou maraviroc). Après deux ans de traitement, les patients en succès virologique se verront proposer un arrêt de traitement afin d'observer une éventuelle rémission fonctionnelle. A suivre.

Stratégie n°2 « purger le réservoir »

Stratégie n°3 « du zinc ? Oui, merci, mais juste un doigt »

PNA pour Peptide Nucleic Acids

Conclusion : un rêve... qui gagne lentement du terrain

Trois questions au Dr Alain Lefeuvre, CH Toulon, organisateur du « International Workshop on HIV Persistence during Therapy »

Parmi les stratégies d'éradication ou de rémission fonctionnelle actuellement évaluées (vorinostat, Il-7, Optiprim, nucléases en doigts de zinc...), lesquelles vous paraissent les plus prometteuses ?

in vivo

in vitro

in vivo

Peut-on craindre des effets délétères de ces stratégies ?

Enfin, le coût de ces recherches est élevé. L'engagement des bailleurs - publics ou privés - est-il actuellement à la hauteur ? Si non, quels sont selon vous les freins à un plus fort investissement ?

Towards an HIV Cure

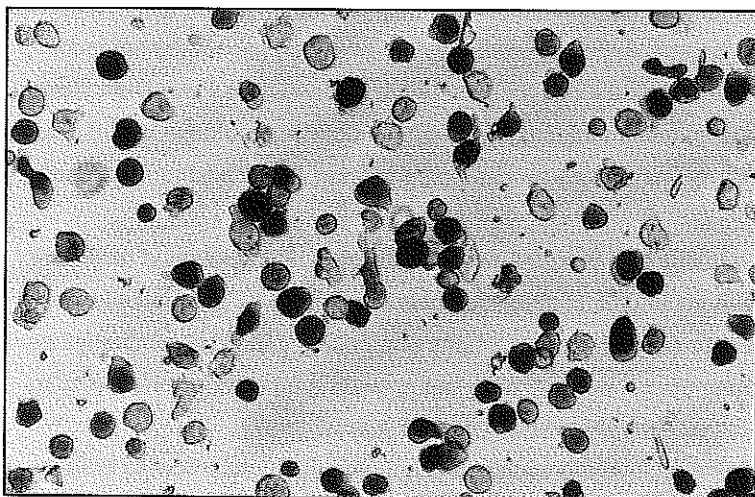


Corinne Taeron

Article à paraître dans Le Journal du sida N°222, janvier-mars 2012

Différents médicaments antiviraux sont aujourd'hui disponibles pour le traitement des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). On distingue les inhibiteurs de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de la protéase et de l'intégrase. Ces médicaments, en association, ont récemment fait la preuve d'une certaine efficacité thérapeutique.

Thérapie génique et sida : aspects fondamentaux et pratiques



© F.-M. Lemoine

Transduction de cellules CD34+ du sang périphérique chez un patient séropositif asymptomatique. Des cellules CD34+ ont été infectées avec un vecteur rétroviral contenant le gène nls-Lac-Z. Ce gène code pour une β -galactosidase dont l'expression spécifique est nucléaire. L'activité enzymatique révélée en présence du substrat X-Gal colore les noyaux des cellules transduites en bleu. Le pourcentage de cellules transduites (cellules bleues) est ici d'environ 80 %.

F.-M. Lemoine, O. Boyer,
D. Klatzmann

Unité de biologie et
thérapeutique des pathologies immunitaires
CNRS ERS 107, Groupe hospitalier
de La Pitié-Salpêtrière, Paris

Néanmoins, l'impossibilité d'appliquer ces multithérapies à une fraction de patients, en raison de réactions secondaires importantes (environ 15 % des patients), le risque à moyen terme de voir apparaître des souches mutantes résistantes, la lourdeur et le coût très élevé de ces traitements dont la durée reste à préciser, incitent à poursuivre des recherches orientées non seulement vers la découverte de nouvelles molécules mais également vers d'autres approches thérapeutiques telles que la thérapie génique.

Dans cette revue, nous décrirons les stratégies de thérapie génique à notre disposition, les problèmes fondamentaux restant à résoudre et la mise en œuvre de protocoles cliniques.

Aujourd'hui, la thérapie génique est arrivée à un stade clinique d'évaluation pour le traitement de certaines maladies génétiques, de certains déficits immunitaires acquis et de certains cancers (1-4). Concernant les patients infectés par le VIH, la thérapie génique permettrait d'agir au niveau de diverses cibles moléculaires non accessibles aux médicaments classiques. Dans cette optique, les cibles cellulaires qui pourraient être transduites *ex vivo* avec des gènes d'intérêt seraient les cellules lymphocytaires CD4+ (5), les monocytes-macrophages (6) et les cellules dendritiques (7) qui, toutes, dérivent de la cellule souche hématopoïétique. Ces dernières, déjà largement utilisées dans le cadre des greffes de moelle autologues, pourraient, après avoir été génétiquement modifiées, reconstituer le compartiment hématopoïétique tout en le protégeant de l'infection par le VIH (8-10).

Les stratégies de la thérapie génique anti-VIH

La thérapie génique anti-VIH repose sur l'utilisation d'un gène qui, sous contrôle d'un promoteur constitutif ou inducible, confère aux populations cellulaires transduites une résistance au VIH. Au cours de ces dernières années, plusieurs études, utilisant le transfert génique, ont montré *in vitro* sur des cultures cellulaires une inhibition plus ou moins efficace de la réplication du VIH. Les stratégies envisagées utilisent des systèmes qui agissent soit avant, soit après intégration du VIH dans le génome de la cellule-hôte en inhibant, de manière compétitive ou non, des cibles moléculaires ARN ou protéiques (11-16). La figure (1) ci-dessous montre l'organisation du génome du VIH-1.

L'immunisation intracellulaire

Tandis que la vaccination protège des sujets non infectés de l'infection, l'immunisation intracellulaire confère une protection contre un virus à l'échelon cellulaire chez des sujets infectés (17). En pratique, le terme d'immunisation intracellulaire rassemble différentes approches telles que l'utilisation de protéines transdominantes, de leurres ARN, de molécules ARN antisens ou de ribozymes.

Les mutants transdominants sont des protéines virales mutées ayant perdu leur fonction et qui peuvent toutefois entrer en compétition avec les protéines natives. Ces mutants ont été développés pour interférer avec des protéines régulatrices telles que Tat et Rev (18) ou encore des protéines structurales telles que Gag et Env (19, 20). Concernant les protéines

régulatrices, les mutants transdominants doivent être produits en excès pour inhiber la fonction de la protéine native tandis que, pour les mutants transdominants Gag, seul un petit nombre d'entre eux sont nécessaires pour empêcher l'assemblage de la capsid virale.

Les leurres ARN miment l'ARN viral. Ils peuvent ainsi inhiber des fonctions virales essentielles en entrant en compétition avec l'ARN viral pour la fixation de facteurs viraux et cellulaires. Cette approche a été utilisée avec succès au moyen de leurres correspondant aux séquences promotrices TAR et RRE (21, 22).

Les molécules antisens sont des séquences nucléotidiques qui se fixent spécifiquement par hybridation à une cible ARN et induisent sa dégradation ou inhibent sa traduction (23). Bien qu'elles puissent être administrées sous forme soluble, un des obstacles à leur utilisation est leur capacité limitée à pénétrer dans les cellules. Une stratégie est alors d'induire leur synthèse au niveau intracellulaire après transfert de gènes. La capacité de ces molécules à inhiber la réplication du VIH a été largement étudiée dans des tests *in vitro*. Tandis que les résultats obtenus avec des molécules antisens dirigées contre l'ARN Gag apparaissent contradictoires, l'utilisation de molécules antisens pour les séquences TAR semble capable d'inhiber la réplication du VIH (24, 25). D'autres molécules antisens pour Rev, Tat, Vpr ou Pol, ont également été proposées.

Les ribozymes sont des molécules d'ARN à activité catalytique capables de cliver un ARN cible au niveau de séquences spécifiques. Ils peuvent être construits pour agir soit au niveau d'un ARN non structural tel que U5, soit au niveau d'un ARN codant pour une structure protéique du VIH telle que Env ou Gag (26, 27).

L'inhibition de la production du VIH par blocage au niveau du précurseur d'enveloppe

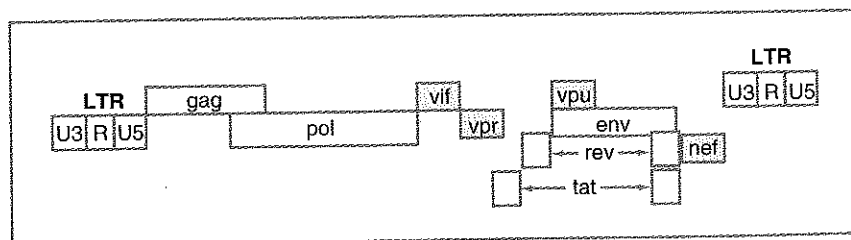


Figure 1 - Organisation du génome du VIH-1.

Le gène gag code pour les protéines de la capsid (p24, p18) ;

Le gène pol code pour les protéines de réplication (transcriptase inverse, endonucléase, protéase) ;

Le gène env code pour les glycoprotéines d'enveloppe (gp41 transmembranaire, gp120, gp160) ;

Les gènes tat et rev sont des gènes régulateurs : le premier est un transactivateur qui augmente le niveau de production des protéines virales, le second augmente la production des ARN messagers viraux ;

Le gène vif aurait un rôle dans l'infectiosité du virus libre ;

Le gène vpr aurait un rôle dans la libération des virions à partir des cellules infectées ;

Le gène vpu aurait un rôle dans la maturation des virions ;

Le gène nef aurait un rôle dans la phase de latence du virus.

a également été proposée. Cela peut être obtenu par transfert génique d'une molécule CD4 mutée qui contient un signal spécifique de rétention dans le réticulum endoplasmique (28) ou les lysosomes, ou par production intracellulaire d'anticorps CD4 recombinants monomériques capables de reconnaître le site de liaison CD4 sur gp160/120 (29).

D'autres approches actuellement développées comprennent la production d'interféron- β (30), de protéines se fixant sur l'ARN, de molécules inhibitrices de l'encapsidation virale telles que VIH-2 vpx ou de l'utilisation de variants recombinants non producteurs du VIH (31).

Toutefois, un des problèmes majeurs de ces différentes approches d'immunisation intracellulaire est qu'elles agissent contre la réplication virale mais n'empêchent pas la reverse transcription et l'intégration du virus après infection des cellules-cibles. Aussi, même s'il est possible de bloquer complètement la réplication virale, les cellules chroniquement infectées continueront à abriter un provirus infectieux qui pourra être réactivé plus tard.

Sécrétion de protéines solubles inhibitrices

Les protéines ou les peptides peuvent être des effecteurs biologiques puissants, mais leur utilisation comme agent thérapeutique est en général limitée par les difficultés concernant leur production et leur purification, et par leur demi-vie courte *in vivo*. Cependant, la thérapie génique peut être utilisée pour la sécrétion systémique de protéines thérapeutiques. Cela pourrait par exemple être obtenu après réadministration de fibroblastes autologues préalablement manipulés génétiquement *ex vivo* (32, 33).

Il a été montré *in vitro* que les stratégies reposant sur l'utilisation de molécules CD4 solubles ont des propriétés anti-VIH intéressantes (34). Ces molécules ont maintenant atteint le stade de leur évaluation clinique dans la mesure où elles sont bien tolérées et peuvent réduire la charge virale (35). Toutefois, le problème principal de l'utilisation des CD4 solubles pendant des périodes de temps prolongées, est en réalité leur demi-vie limitée. Par conséquent, le CD4 soluble est un bon candidat comme protéine thérapeutique délivrée *in vivo* par thérapie génique. Des données préliminaires, sur l'implantation de structures organoïdes sécrétant du CD4 soluble (des fibroblastes syngéniques soumis à un transfert génique rétroviral et enveloppés d'une membrane de collagène) dans des souris tolérisées, sont encourageantes (36). Une approche similaire, utilisant la même méthode de délivrance

in vivo, pourrait également utiliser des anticorps monoclonaux neutralisants dirigés contre l'enveloppe.

Destruction sélective des cellules infectées

Plutôt que de protéger les cellules de l'infection, une autre approche pourrait être de détruire spécifiquement à l'aide de toxines les cellules infectées. En théorie, et à condition d'être placée sous contrôle transcriptionnel du LTR du VIH, la destruction cellulaire par un gène toxique pourrait être obtenue au moment de l'activation de la molécule Tat, produite lors de la réplication VIH. La toxine diphtérique A, puissant agent bactérien toxique, a déjà été utilisée dans de tels systèmes. Cependant le contrôle de l'expression de la toxine diphtérique A dans des cellules non infectées se révèle difficile et entraîne de ce fait des risques potentiels de toxicité, même lorsque le gène est placé sous contrôle double de Tat et de Rev (37). Une toxicité conditionnelle pourrait contourner ce problème. Celle-ci peut être obtenue en utilisant la thymidine kinase du virus *Herpes simplex* type 1 (HSV1-TK) capable de phosphoryler efficacement les analogues nucléosidiques, tels que l'aciclovir, en dérivés monophosphates. Ces derniers, alors convertis en nucléotides triphosphates, peuvent être incorporés au moment de l'élongation de l'ADN par des polymérases cellulaires et alors entraîner, au moment de l'élongation de l'ADN, une terminaison de chaîne et la mort de la cellule. En plaçant le gène HSV1-TK sous le contrôle du promoteur VIH, une protection complète contre la dissémination VIH peut être obtenue, en utilisant l'aciclovir à des concentrations compatibles avec les niveaux sanguins habituellement détectés chez les patients traités pour les infections à *Herpes simplex* (38, 39). Un des avantages majeurs de cette approche est la possibilité de stopper toute toxicité, dès l'apparition du moindre effet secondaire, en arrêtant l'administration d'aciclovir chez les patients.

La pharmacomodulation génétique

L'efficacité clinique de la zidovudine est limitée du fait de ses effets toxiques et de l'apparition de souches mutantes résistantes (40). Cela est en partie lié au fait que les kinases cellulaires métabolisent de façon insuffisante la zidovudine et entraînent une accumulation de la forme inactive de cette molécule. En effet, les profils de phosphorylation intracellulaire de la zidovudine, étudiés par chromatographie, montrent qu'il n'existe que de petites quantités de zidovudine dans sa forme triphosphate, correspondant aux méta-

bolites actifs (41). Dans des expériences récentes, il a été montré que les cellules exprimant le gène HSV1-TK étaient capables de métaboliser trois fois plus efficacement la zidovudine dans sa forme triphosphate que les cellules parentales. Cela permet de bloquer la réplication du VIH en culture cellulaire avec des doses de zidovudine 3 à 10 fois plus faibles. Ces résultats suggèrent que l'introduction d'un gène étranger tel que HSV1-TK peut augmenter les propriétés antivirales de médicaments anti-VIH (41). De plus, la phosphorylation de la zidovudine peut être encore augmentée, en utilisant d'autres enzymes telles que la thymidine kinase du virus de la varicelle et du zona qui a une activité thymidilate kinase supérieure à celle de HSV1-TK (42). Cette observation peut également s'appliquer à d'autres composants antiviraux qui n'ont pas été développés jusqu'à aujourd'hui, en raison d'un métabolisme inapproprié aboutissant à une toxicité ou à une inefficacité.

De la théorie à la pratique

Les difficultés pour transduire des lymphocytes T périphériques, dont la demi-vie est relativement limitée, incitent à utiliser les cellules souches hématopoïétiques comme vecteurs cellulaires pour la thérapie génique. En effet, ces cellules sont capables de proliférer de façon intensive et de se différencier en cellules myéloïdes ainsi qu'en lymphocytes, monocytes, macrophages et cellules dendritiques qui représentent les cibles cellulaires du VIH. Il est donc essentiel, après transfert de gènes dans les cellules souches hématopoïétiques, de s'assurer que le transgène persiste au cours de la différenciation hématopoïétique. Dans cette stratégie, les techniques physiques ou utilisant des vecteurs adénoviraux ne sont pas utilisables puisqu'elles ne conduisent pas à l'intégration du gène d'intérêt dans l'ADN chromosomique. C'est pourquoi la plupart des techniques de transfert génique dans les cellules hématopoïétiques utilisent des rétrovirus recombinants non réplicatifs.

Quelles sont les conditions nécessaires pour le transfert de gène dans les cellules souches hématopoïétiques ?

Le choix des vecteurs

Quels sont les meilleurs vecteurs ? En dehors des risques généraux liés à une mutagenèse insertionnelle et à la production de virus réplicatifs compétents, le transfert génique dans les cellules hématopoïétiques à l'aide de rétrovirus comprend des problèmes spécifiques tels que l'intégration au niveau de cellules souches primitives, la persistance de

l'expression du transgène durant la différenciation, ainsi évidemment que l'efficacité contre l'infection par le VIH. Le succès de l'infection rétrovirale des cellules souches hématopoïétiques dépend aussi des titres viraux et des méthodes de culture pour l'infection des cellules-cibles.

Les choix réalisés lors de la construction du vecteur (gène d'intérêt, éléments contrôlant la transcription, orientation de la transcription et structure du vecteur) sont des facteurs importants pour la qualité du transfert génique. Différents vecteurs rétroviraux, incluant ceux dérivés du virus de la leucémie murine Moloney (MMLV) ou du virus du sarcome myéloprolifératif (MPSV), ont été comparés pour leur capacité à s'intégrer dans des cellules souches hématopoïétiques très primitives (43). Bien que les vecteurs dérivés du VIH soient habituellement exclus, ils ont été proposés pour la thérapie génique du VIH dans la mesure où ils infectent des cellules déjà infectées avec des souches sauvages du VIH et que, de plus, ils semblent capables d'infecter des cellules quiescentes (44, 45). Néanmoins, les titres viraux obtenus avec ces vecteurs restent relativement bas et leur capacité à transduire efficacement les cellules souches hématopoïétiques n'est pas encore démontrée.

Une autre approche intéressante est l'utilisation des virus recombinants associés aux adénovirus (AAV). Ces petits virus ADN peuvent être intégrés dans l'ADN chromosomique humain (46, 47). De plus, ils semblent capables, comme les lentivirus, d'infecter les cellules quiescentes. Récemment, des expériences de transfert génique utilisant des AAV ont été réalisées avec succès *in vitro* dans des progéniteurs de souris, de singes, et humains (48, 49). Néanmoins, aucune donnée *in vivo* sur la stabilité et l'expression à long terme du transgène n'a encore été obtenue.

Les cellules souches hématopoïétiques et le transfert génique

Cibler les cellules souches hématopoïétiques pour le transfert génique est difficile car ces cellules sont rares et les plus primitives d'entre elles sont quiescentes en ce qui concerne leur cycle cellulaire. Or, un prérequis essentiel au transfert de gène rétroviral est que la cible cellulaire soit en cycle, cela afin d'obtenir une intégration stable (50). Il apparaît donc nécessaire d'optimiser les conditions de culture des cellules souches hématopoïétiques, afin de permettre leur entrée en phase S et leur prolifération, tout en maintenant leur fonction primitive initiale (51). Cet objectif semble aujourd'hui atteint en 24 à 72 heures à l'aide de différentes combinaisons de facteurs de

croissance (52, 53). Il est également indispensable d'optimiser le transfert génique, en vue d'obtenir le plus grand nombre possible de progéniteurs transduits, à l'aide d'un protocole utilisant des réactifs autorisés pour usage clinique chez l'homme. En général, les protocoles d'optimisation pour le transfert génique sont réalisés avec des progéniteurs purifiés, à l'aide d'anticorps monoclonaux anti-CD34 et utilisent des vecteurs rétroviraux contenant un gène codant pour une molécule marqueur telle qu'un antigène de surface ou une activité enzymatique, facilement détectable au niveau des cellules transduites. Les propriétés fonctionnelles des cellules infectées, l'intégration et l'expression du transgène sont ensuite évaluées *in vitro* à l'aide de cultures à court terme et à long terme (54, 55) et parfois en utilisant des modèles animaux chimériques (souris immunodéficiente SCID ou fœtus de mouton), capables de supporter *in vivo* l'hématopoïèse humaine (56, 57). Les résultats expérimentaux utilisant des progéniteurs CD34⁺ purifiés à partir de moelle osseuse, de sang de cordon ou de sang périphérique mobilisé montrent que des efficacités de transduction, allant de 20 à 80 % peuvent être obtenues au niveau des progéniteurs engagés (54, 58-60). Toutefois, l'efficacité de transduction diminue au niveau des progéniteurs plus primitifs, mis en évidence en culture à long terme, pour atteindre des niveaux encore plus faibles dans les cellules souches multipotentes hématopoïétiques, capables de soutenir une hématopoïèse humaine dans les souris SCID (56, 61). Bien que ces données indiquent que les conditions nécessaires pour obtenir une intégration efficace, stable et durable de vecteurs rétroviraux dans les cellules souches hématopoïétiques ne soient pas encore atteintes, quelques essais cliniques de transfert génique sont néanmoins en cours. Leurs objectifs sont soit de marquer des cellules pour détecter l'apparition de cellules infiltrant des tumeurs ou de cellules leucémiques après transplantation de moelle osseuse autologue, soit de traiter des dégâts, dans le cadre, par exemple, de déficience en adénosine déaminase ou en glucocérébrosidase (maladie de Gaucher) (62-64). Bien qu'aucune donnée à long terme ne soit pour l'instant disponible, les résultats préliminaires indiquent que les cellules hématopoïétiques peuvent être efficacement transduites chez l'homme et qu'il est possible de retrouver le gène d'intérêt au niveau des cellules matures.

Expression du transgène et différenciation hématopoïétique

Durant la différenciation hématopoïétique, l'expression du transgène peut ne pas

rester stable, soit du fait du faible nombre de cellules transduites pouvant ou non différencier après transfert génique, soit parce que, durant le processus de différenciation, le transgène est inactivé par des facteurs de transcription. Un autre mécanisme peut être l'inactivation du provirus par des processus de méthylation *in vivo* (65).

La détermination de l'expression à long terme du transgène, au cours de la différenciation hématopoïétique, est donc particulièrement utile et s'effectue soit par des techniques de culture indirectes, soit à l'aide de modèles chimériques animaux homme/souris ou homme/mouton. En effet, en l'absence de tests *in vitro* pour la cellule souche hématopoïétique, il est néanmoins possible d'évaluer directement la transduction de progéniteurs primitifs, à l'aide de souris présentant un syndrome sévère combiné d'immunodéficience (SCID), que l'on peut reconstituer en utilisant des progéniteurs humains (66, 67). Ces souris SCID permettent donc d'étudier l'hématopoïèse humaine à long terme et l'efficacité éventuelle de la thérapie génique anti-VIH. Néanmoins, il faut rester prudent par rapport à ce modèle dans la mesure où il est éloigné des situations cliniques réelles.

Les sources de cellules souches hématopoïétiques

Différentes stratégies peuvent être envisagées pour la thérapie génique anti-VIH en utilisant soit la moelle osseuse, soit le sang de cordon, ou encore les cellules souches du sang périphérique (CSP). Le transfert génique réalisé sur des cellules CD34⁺ purifiées portera sur les cellules souches les plus primitives et devra éliminer les cellules matures contaminées infectées par le VIH. L'utilisation des CSP représente aujourd'hui une stratégie relativement attractive pour la thérapie génique de l'infection par le VIH dans la mesure où ces cellules, mobilisables par un traitement court à l'aide de cytokines tel le G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*) éventuellement associé à une chimiothérapie, sont ensuite faciles à collecter par cytophérèse et apparaissent comme étant de bonnes cibles pour le transfert génique médié par les rétrovirus (58, 68). Pour développer cette stratégie, il est donc important de déterminer si la mobilisation des CSP et leur manipulation *ex vivo* ne risquent pas d'augmenter la réplication du VIH chez les patients.

Notion d'efficacité thérapeutique

La première considération concerne l'efficacité de l'effet anti-VIH observable *in vitro*. Il apparaît évident qu'une bonne inhibition de la réplication VIH en culture cellulaire

est le premier prérequis. Néanmoins, du fait de la variabilité génétique du VIH, différents isolats doivent être testés, incluant au moins une souche à tropisme lymphocytaire et une souche à tropisme macrophagique, ainsi que des isolats frais provenant de patients infectés. Chez les patients, compte tenu de l'efficacité des systèmes de transfert génique, il faut considérer que les effets doivent être obtenus avec seulement une fraction des cellules exprimant le transgène. C'est pourquoi l'efficacité *in vivo* doit être analysée quantitativement pour être sûr que le nombre de cellules efficacement transduites est suffisant pour obtenir l'effet désiré.

Les problèmes de tolérance

À côté des difficultés rencontrées pour le transfert génique dans les cellules hématopoïétiques, les effets de l'introduction à long terme d'un nouvel élément génétique, dans les cellules hématopoïétiques et le système immunitaire, n'ont pas réellement été évalués chez l'homme. Les leurres ARN, les molécules ARN antisens, ou encore les ribozymes peuvent être toxiques pour la différenciation et la prolifération des cellules souches hématopoïétiques. Il a également été montré que des protéines régulatrices virales telles que Tat et Rev peuvent s'associer avec des protéines cellulaires, et il est possible que de tels leurres ARN entraînent la séquestration de facteurs cellulaires essentiels (69, 70). De plus, l'expression à long terme d'une protéine étrangère, ou encore modifiée, peut induire une immunisation spécifique envers les cellules transduites et les cellules qui en proviennent, aboutissant à des réactions croisées auto-immunes ou encore à un déséquilibre du système immunitaire.

Bien que tous ces différents aspects doivent être évalués prudemment en utilisant, soit des souris transgéniques ou encore des souris SCID reconstituées avec des progéniteurs humains, soit de plus larges modèles animaux, l'utilisation de transgènes, exprimés sous le contrôle d'éléments régulateurs inductibles, requiert encore de nombreuses mises au point pour éliminer tous ces risques.

Utilisation de modèles animaux précliniques en vue de tester l'efficacité de la thérapie génique anti-VIH

Afin de mettre au point la thérapie génique contre les désordres génétiques ou le cancer, des modèles animaux mimant ces maladies ont été développés. Ils représentent des outils performants pour évaluer l'efficacité *in vivo* de cette stratégie thérapeutique. Deux principaux

modèles animaux sont actuellement disponibles : la souris SCID reconstituée avec des lymphocytes ou des progéniteurs humains (71, 72) et les macaques infectés avec le virus d'immunodéficience simien (SIV) (73). Le modèle SCID murin reconstitué avec des progéniteurs humains est élégant mais éloigné de la pathologie humaine, ce qui pose le problème de sa signification par rapport à l'infection humaine par le VIH. En revanche, le modèle SIV macaque apparaît meilleur pour étudier l'infection rétrovirale des primates. Il faut toutefois souligner que le SIV étant un virus différent du VIH, le modèle SIV macaque n'apparaît pas adéquat pour évaluer la plupart des approches de thérapie génique dirigées contre les séquences du VIH.

Mise en œuvre des essais cliniques

Les deux points particuliers qui doivent être résolus, en ce qui concerne les essais cliniques pour la thérapie génique de l'infection par le VIH sont d'une part, la définition des prérequis minimaux et, d'autre part le schéma général de ces essais.

Définition des prérequis minimaux

Les prérequis nécessaires à la mise en œuvre des protocoles cliniques doivent inclure :

- la démonstration claire de l'efficacité du système *in vitro* à un niveau d'expression du transgène tel qu'il devra être obtenu *in vivo* ;
- la preuve de l'efficacité du transfert génique dans les cellules cibles avec un vecteur approprié et la démonstration que le nombre de cellules transduites est suffisant pour obtenir l'effet désiré ;
- une sécurité quant au vecteur (absence de virus compétents répliquatifs) qui devra être produit en respectant les méthodes de bonne pratique de fabrication (BPF) ;
- une bonne tolérance et l'absence de toxicité dans différents modèles animaux incluant notamment les primates.

De plus, et comme pour n'importe quel autre essai clinique, les protocoles de thérapie génique pour les patients infectés par le VIH doivent permettre :

- une interprétation directe des données générées par l'étude, notamment par rapport aux questions posées en termes de tolérance et d'efficacité ;
- la mise en œuvre des traitements ou d'essais complémentaires à partir des résultats initiaux obtenus.

Les lymphocytes T périphériques constituent-ils une première étape ?

Parce qu'il n'existe pas, jusqu'à aujourd'hui, de preuve évidente de la capacité des

vecteurs rétroviraux à transduire les cellules souches hématopoïétiques de façon satisfaisante, l'utilisation pour le transfert génique de lymphocytes T périphériques, en vue de la thérapie génique du VIH, pourrait constituer une première étape. Ce type d'étude pourrait donner des indications préliminaires sur la faisabilité et la tolérance du transfert génique chez les patients infectés par le VIH.

La transduction de lymphocytes T humains a déjà pu être obtenue avec succès, grâce à des vecteurs rétroviraux contenant des gènes tels que celui de l'adénosine désaminase (74). Chez les patients infectés par le VIH, une stratégie similaire serait susceptible d'être envisagée, en utilisant les lymphocytes T périphériques totaux ou la sous-population lymphocytaire T4. Ces cellules, purifiées par gradient de ficoll ou séparées par élutriation, puis stimulées *in vitro* en présence de médicaments antiviraux de façon à bloquer la réplication virale, pourraient ensuite être infectées par des vecteurs rétroviraux (75). Après sélection et expansion *in vitro* pendant quelques jours, les cellules T transduites pourraient être alors réinjectées chez les patients. L'analyse de la demi-vie de telles cellules transduites au cours d'essais cliniques préliminaires permettrait de savoir si ces cellules transduites présentent un avantage de croissance par rapport aux cellules infectées par le VIH. De plus, des informations essentielles concernant la tolérance du transgène devraient être également obtenues.

Néanmoins, l'efficacité thérapeutique de cette stratégie semble être limitée par la demi-vie *in vivo* des cellules transduites qui serait,

d'après les données obtenues grâce aux essais thérapeutiques utilisant le gène de l'adénosine désaminase, approximativement de 90 à 150 jours (74). Il serait alors nécessaire de répéter les injections cellulaires, ce qui permettrait de réduire le risque de sélection oligoclonale pour le répertoire T chez les patients. Ce dernier aspect est particulièrement important, d'autant qu'il reste à déterminer si les cellules transduites sont capables de reconstituer un répertoire immun fonctionnel.

Conclusion

Les principes et l'application clinique de la thérapie génique de l'infection par le VIH restent complexes. Néanmoins, la thérapie génique pour le cancer ou les désordres génétiques semble progresser relativement rapidement. Différents protocoles de thérapie génique pour l'infection par le VIH ont maintenant été approuvés par au moins une agence régulant les essais cliniques de transfert génique et certains de ces protocoles ont maintenant commencé.

Pour le futur, il semble envisageable de mettre en œuvre des protocoles standardisés qui utilisent des cellules souches du sang périphérique purifiées, d'y introduire efficacement un gène thérapeutique, et enfin de réinjecter les cellules transduites chez les patients. Si cette approche devient réalité, il sera alors possible d'évaluer le bénéfice thérapeutique de la thérapie génique contre l'infection par le VIH, dont l'innocuité aura été prouvée dans l'intervalle en utilisant des lymphocytes T génétiquement modifiés.

Références

1. Thompson L – At age 2, gene therapy enters a growth phase. *Science* 1992 ; 258 : 744-746.
2. Anderson WF – Human gene therapy. *Science* 1992 ; 256 : 808-813.
3. Miller AD – Human gene therapy comes of age. *Nature* 1992 ; 357 : 455-460.
4. Mulligan RC – The basic science of gene therapy. *Science* 1993 ; 260 : 926-932.
5. Klatzmann D, McDougal JS, Maddon PJ – The CD4 molecule and HIV infection. *Immunodef Rev* 1990 ; 2 : 43-66.
6. Levy JA – Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev* 1993 ; 57 : 183-289.
7. Knight SC, Macatonia SE, Patterson S – HIV-1 infection of dendritic cells. *Int Rev Immunol* 1990 ; 6 : 163-175.
8. Rosenzweig M, Marks DF, Hempel D, Lisiewicz J, Johnson RP – Transduction of CD34+ hematopoietic progenitor cells with an *antit* gene protects T-cell and macrophage progeny from AIDS virus infection. *J Virol* 1997 ; 71 : 2740-2746.
9. Su L, Lee R, Bonyhadi M, Matsuzaki H, Forestell S, Escaich S, Bohnlein E, Kaneshima H – Hematopoietic stem cell-based gene therapy for acquired immunodeficiency syndrome : efficient transduction and expression of Rev M10 in myeloid cells in vivo and in vitro. *Blood* 1997 ; 89 : 2283-2290.
10. Bauer G, Valdez P, Kearns K, Bahner I, Wen SF, Zaia JA, Kohn DB – Inhibition of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) replication after transduction of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized CD34+ cells from HIV-1-infected donors using retroviral vectors containing anti-HIV-1 genes. *Blood* 1997 ; 89 : 2259-2267.
11. Dropulic B, Jeang K – Gene therapy for human immunodeficiency virus infection : genetic antiviral strategies and targets for intervention. *Hum Gene Ther* 1994 ; 5 : 927-939.
12. Nabel GJ – Gene therapy approaches to AIDS. *AIDS* 1994 ; 8 (Suppl 1) : 61-69.
13. Sarver N, Rossi J – Gene therapy : a bold direction for HIV-1 treatment. *Aids Res Hum Retroviruses* 1993 ; 9 : 483-487.
14. Buchschacher GJ – Molecular targets of gene transfer therapy for HIV infection. *JAMA* 1993 ; 269 : 2880-2886.
15. Palu G – Combined strategies for gene therapy of AIDS. *Gene Ther* 1997 ; 4 : 179-180.

16. Rohrbach ML, McGowan JJ – Gene transfer for therapy and prophylaxis of HIV-1 infection. *Ann NY Acad Sci* 1993 ; 685 : 697-712.
17. Baltimore D – Gene therapy. Intracellular immunization. *Nature* 1988 ; 335 : 395-396.
18. Caputo A, Rossi C, Bozzini R, Betti M, Grossi MP, Barbanti-Brodano G, Balboni PG – Studies on the effect of the combined expression of anti-tat and anti-rev genes on HIV-1 replication. *Gene Ther* 1997 ; 4 : 288-295.
19. Buchsacher GJ, Freed EO, Panganiban AT – Cells induced to express a human immunodeficiency virus type 1 envelope gene mutant inhibit the spread of wild-type virus. *Hum Gen Ther* 1992 ; 3 : 391-397.
20. Smythe JA, Sun D, Thomson M, Markham PD, Reitz MJ, Gallo RC, Lisziewicz J – A Rev-inducible mutant gag gene stably transferred into T lymphocytes : an approach to gene therapy against human immunodeficiency virus type 1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 3657-3661.
21. Lisziewicz J, Sun D, Smythe J, Lusso P, Lori F, Louie A, Markham P, Rossi J, Reitz M, Gallo RC – Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication by regulated expression of a polymeric Tat activation response RNA decoy as a strategy for gene therapy in AIDS. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 8000-8004.
22. Bahner I, Kearns K, Hao QL, Smorgorzewska EM, Kohn DB – Transduction of human CD34+ hematopoietic progenitor cells by a retroviral vector expressing an RRE decoy inhibits human immunodeficiency virus type 1 replication in myelomonocytic cells produced in long-term culture. *J Virol* 1996 ; 70 : 4352-4360.
23. Cohen JS – Antisense oligodeoxynucleotides as antiviral agents. *Antiviral Res* 1991 ; 16 : 121-33.
24. Kinchington D, Galpin S, Jaroszewski JW, Ghosh K, Subasinghe C, Cohen JS – A comparison of gag, pol and rev antisense oligodeoxynucleotides as inhibitors of HIV-1. *Antiviral Res* 1992 ; 17 : 53-62.
25. Rittner K, Sczakiel G – Identification and analysis of antisense RNA target regions of the human immunodeficiency virus type 1. *Nucleic Acids Res* 1991 ; 19 : 1421-1426.
26. Yu M, Ojwang J, Yamada O, Hampel A, Rapaport J, Looney D, Wong SF – A hairpin ribozyme inhibits expression of diverse strains of human immunodeficiency virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 6340-6344.
27. Dropulic B, Lin NH, Martin MA, Jeang KT – Functional characterization of a U5 ribozyme : intracellular suppression of human immunodeficiency virus type 1 expression. *J Virol* 1992 ; 66 : 1432-1441.
28. Buonocore L, Rose JK – Prevention of HIV-1 glycoprotein transport by soluble CD4 retained in the endoplasmic reticulum. *Nature* 1990 ; 345 : 625-628.
29. Marasco WA, Haseltine WA, Chen SY – Design, intracellular expression, and activity of a human anti-human immunodeficiency virus type 1 gp120 single-chain antibody. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 7889-7893.
30. Vieillard V, Lauret E, Rousseau V, De ME – Blocking of retroviral infection at a step prior to reverse transcription in cells transformed to constitutively express interferon beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 2689-2693.
31. Federico M, Taddeo B, Carlini F, Nappi F, Verani P, Rossi GB – A recombinant retrovirus carrying a non-producer human immunodeficiency virus (HIV) type 1 variant induces resistance to superinfecting HIV. *J Gen Virol* 1993 ; 74 : 2099-2110.
32. Moullier P, Bohl D, Heard JM, Danos O – Correction of lysosomal storage in the liver and spleen of MPS VII mice by implantation of genetically modified skin fibroblasts. *Nat Genet* 1993 ; 4 : 154-159.
33. Selden RF, Skoskiewicz MJ, Howie KB, Russell PS, Goodman HM – Implantation of genetically engineered fibroblasts into mice : implications for gene therapy. *Science* 1987 ; 236 : 714-718.
34. Morgan RA, Looney DJ, Muenchau DD, Wong SF, Gallo RC, Anderson WF – Retroviral vectors expressing soluble CD4 : a potential gene therapy for AIDS. *Aids Res Hum Retroviruses* 1990 ; 6 : 183-191.
35. Schooley RT, Merigan TC, Gaut P, Hirsch MS, Holodniy M, Flynn T, Liu S, Byington RE, Henochowicz S, Gubish E *et al.* – Recombinant soluble CD4 therapy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. A phase I-II escalating dosage trial. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 247-253.
36. Valere T, Bohl D, Klatzmann D, Danos O, Sonigo P, Heard JM – Continuous secretion of human soluble CD4 in mice. *Gene Ther (in press)* 1997.
37. Caruso M, Tsikas G, Roussel M, Alizon M, Klatzmann D – Can diphtheria toxin be used for gene therapy of human immunodeficiency virus infection ? *Aids Res Hum Retroviruses* 1992 ; 8 : 1949-1950.
38. Caruso M, Klatzmann D – Selective killing of CD4+ cells harboring a human immunodeficiency virus-inducible suicide gene prevents viral spread in an infected cell population. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 182-186.
39. Caruso M, Salomon B, Zhang S, Brisson E, Clavel F, Lowy I, Klatzmann D – Expression of Tat-Inducible Herpes simplex virus-thymidine kinase gene protects acyclovir-treated CD4 cells from HIV-1 spread by conditional suicide and inhibition of reverse transcription. *Virology* 1995 ; 206 : 495-503.
40. Richman DD – HIV drug resistance. *Aids Res Hum Retroviruses* 1992 ; 8 : 1065-1071.
41. Caruso M, Klatzmann D – Genetically controlled pharmacomodulation for HIV gene therapy. *CR Acad Sci Paris* 1994 ; 317 : 1027-1030.
42. Suzutani T, Davies LC, Honess RW – Kinetic studies of the predicted substrate-binding site of varicella-zoster virus thymidine kinase. *J Gen Virol* 1993 ; 74 : 1011-1016.
43. Miller AD, Rosman GJ – Improved retroviral vectors for gene transfer and expression. *Biotechniques* 1989 ; 7 : 980-982.
44. Poznansky M, Lever A, Bergeron L, Haseltine W, Sodroski J – Gene transfer into human lymphocytes by a defective human immunodeficiency virus type 1 vector. *J Virol* 1991 ; 65 : 532-536.
45. Buchsacher GJ, Panganiban AT – Human immunodeficiency virus vectors for inducible expression of foreign genes. *J Virol* 1992 ; 66 : 2731-2739.
46. Kotin RM, Siniscalco M, Samulski RJ, Zhu XD, Hunter L, Laughlin CA, McLaughlin S, Muzyczka N, Rocchi M, Berns KI – Site-specific integration by adeno-associated virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 2211-2215.
47. Muzyczka N – Use of adeno-associated virus as a general transduction vector for mammalian cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992 ; 158 : 97-123.
48. Zhou SZ, Broxmeyer HE, Cooper S, Harrington MA, Srivastava A – Adeno-associated virus 2-mediated gene transfer in murine hematopoietic progenitor cells. *Exp Hematol* 1993 ; 21 : 928-933.
49. Goodman S, Xiao X, Donahue R, Moulton A, Miller J, Walsh C, Young N, Samulski R, Nienhuis A – Recombinant adeno-associated virus-mediated gene transfer into hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1994 ; 84 : 1492-2500.
50. Varmus HE, Padgett T, Heasley S, Simon G, Bishop JM – Cellular functions are required for the synthesis and integration of avian sarcoma virus-specific DNA. *Cell* 1977 ; 11 : 307-319.
51. Williams DA – Ex vivo expansion of hematopoietic stem and progenitor cells-robbing Peter to pay Paul ? *Blood* 1993 ; 81 : 3169-3172.
52. Ponchio L, Conneally E, Eaves C – Quantitation of the quiescent fraction of long-term-culture-initiating cells in normal human blood and marrow and the kinetics of their

growth factor-stimulated entry into S-phase in vitro. *Blood* 1995 ; 86 : 3314-3321.

53. Movassagh M, Caillot L, Baillou C, Guigon M, Lemoine FM – Optimization of the cycling of clonogenic and primitive cord blood progenitors by various growth factors. *Stem Cells* 1997 ; 15 : 214-222.

54. Movassagh M, Desmyter C, Baillou C, Chapel-Fernandes S, Guigon M, Klatzmann D, Lemoine FM – High level gene transfer to cord blood progenitors using Gibbon Ape Leukemia virus pseudotype retroviral vectors and an improved clinically applicable protocol. *Hum Gene Ther* 1998 ; 9 : 225-234.

55. Hughes PF, Eaves CJ, Hogge DE, Humphries RK – High-efficiency gene transfer to human hematopoietic cells maintained in long-term marrow culture. *Blood* 1989 ; 74 : 1915-1922.

56. Larochelle A, Vormoor J, Hanenberg H, Wang JCY, Bhatia M, Lapidot T, Moritz T, Murdoch B, Xiao XL, Kato I, Williams DA, Dick JE – Identification of primitive human hematopoietic cells capable of repopulating NOD/SCID mouse bone marrow : Implications for gene therapy. *Nature Med* 1996 ; 2 : 1329-1337.

57. Zanjani ED, Flake AW, Rice H, Hedrick M, Tavasoli M – Long-term repopulating ability of xenogeneic transplanted human fetal liver hematopoietic stem cells in sheep. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 1051-1055.

58. Bregni M, Magni M, Siena S, Di NM, Bonadonna G, Gianni AM – Human peripheral blood hematopoietic progenitors are optimal targets of retroviral-mediated gene transfer. *Blood* 1992 ; 80 : 1418-1422.

59. Moritz T, Patel VP, Williams DA – Bone marrow extracellular matrix molecules improve gene transfer into human hematopoietic cells via retroviral vectors. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 1451-1457.

60. Nolte JA, Smogorzewska EM, Kohn DB – Analysis of optimal conditions for retroviral-mediated transduction of primitive human hematopoietic cells. *Blood* 1995 ; 86 : 101-110.

61. Hao QL, Thiemann FT, Petersen D, Smogorzewska EM, Crooks GM – Extended long-term culture reveals a highly quiescent and primitive human hematopoietic progenitor population. *Blood* 1996 ; 88 : 3306-3313.

62. Blaese RM, Culver KW, Chang L, Anderson WF, Mullen C, Nienhuis A, Carter C, Dunbar C, Leitman S, Berger M *et al.* – Treatment of severe combined immunodeficiency disease (SCID) due to adenosine deaminase deficiency with CD34+ selected autologous peripheral blood cells transduced with a human ADA gene. Amendment to clinical research project. Project 90-C-195, January 10, 1992. *Hum Gene Ther* 1993 ; 4 : 521-527.

63. Brenner MK, Rill DR, Moen RC, Krance RA, Heslop HE, Mirro JJ, Anderson WF, Ihle JN – Gene marking and autologous bone marrow transplantation. *Ann NY Acad Sci* 1994 ; 716 : 204-214.

64. Dunbar C, Kohn D – Retroviral mediated transfer of the cDNA for human glucocerebrosidase into hematopoietic stem cells of patients with Gaucher disease. A phase I study. *Hum Gene Ther* 1996 ; 7 : 231-253.

65. Challita PM, Kohn DB – Lack of expression from a retroviral vector after transduction of murine hematopoietic stem cells is associated with methylation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 2567-2571.

66. Lapidot T, Pflumio F, Doedens M, Murdoch B, Williams DE, Dick JE – Cytokine stimulation of multilineage hematopoiesis from immature human cells engrafted in SCID mice. *Science* 1992 ; 255 : 1137-1141.

67. McCune JM, Namikawa R, Kaneshima H, Shultz LD, Lieberman M, Weissman IL – The SCID-hu mouse : murine model for the analysis of human hematolymphoid differentiation and function. *Science* 1988 ; 241 : 1632-1639.

68. Mavilio F, Ferrari G, Rossini S, Nobili N, Bonini C, Casorati G, Traversari C, Bordignon C – Peripheral blood lymphocytes as target cells of retroviral vector-mediated gene transfer. *Blood* 1994 ; 83 : 1988-1997.

69. Luo Y, Yu H, Peterlin BM – Cellular protein modulates effects of human immunodeficiency virus type 1. *Rev J Virol* 1994 ; 68 : 3850-3856.

70. Jeang KT, Chang Y, Berkhout B, Hammarskjöld ML, Rekosh D – Regulation of HIV expression : mechanisms of action of Tat and Rev. *AIDS* 1991 ; 5 (suppl 2) : 53-514.

71. Mosier DE – Adoptive transfer of human lymphoid cells to severely immunodeficient mice : models for normal human immune function, autoimmunity, lymphomagenesis, and AIDS. *Adv Immunol* 1991 ; 50 : 303-325.

72. Aldrovandi GM, Feuer G, Gao L, Jamieson B, Kristeva M, Chen IS, Zack JA – The SCID-hu mouse as a model for HIV-1 infection. *Nature* 1993 ; 363 : 732-736.

73. Johnson PR, Hirsch VM – Pathogenesis of AIDS : the non-human primate model. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1991 ; 5 (Suppl 2) : 43-48.

74. Culver KW, Anderson WF, Blaese RM – Lymphocyte gene therapy. *Hum Gene Ther* 1991 ; 2 : 107-109.

75. Plavec I, Agarwal M, Ho KE, Pineda M, Auten J, Baker J, Matsuzaki H, Escaich S, Bonyhadi M, Bohnlein E – High transdominant RevM10 protein levels are required to inhibit HIV-1 replication in cell lines and primary T cells : implication for gene therapy of AIDS. *Gene Therap* 1997 ; 4 : 128-139.

Débuter un traitement tôt : bénéfices et risques (aspects cliniques et virologiques, efficacité et tolérance)

Modération : Miguel de Melo (Arcat, TRT-5) et Caroline Gasiglia (Actions Traitements, TRT-5)

Quelle prise en charge de la primo-infection ? Données de la cohorte PRIMO

Laurence Meyer, Unité mixte de recherche U822 Santé reproductive, sexualité, infection à VIH, Epidémiologie, démographie et sciences sociales, Inserm-Ined-Paris XI

En l'absence de résultats issus d'essais randomisés attendus pour 2009, des études ont été menées dans la cohorte PRIMO pour évaluer l'intérêt d'une mise sous traitement dès la primo-infection.

Je vais parler de la précocité en terme de délais depuis la contamination, en situation clinique. Ici il ne s'agit pas de jours ou de minutes, mais de semaines. Les patients de la cohorte PRIMO sont recrutés pour 50% d'entre eux à moins de 45 jours après leur contamination et en général entre 20 et 45 jours.

La cohorte PRIMO a commencé en 1996. Au début, nous pensions que nous aurions beaucoup de mal à recruter, à suivre les patients qui seraient réticents, et que nous ne pourrions faire que des études physiopathologiques. En fait, il a été extraordinairement facile de monter cette cohorte.

Evolution de la prise en charge thérapeutique précoce au cours des années

En 1996, presque tout le monde était traité en primo-infection ; le pourcentage de patients non traités était de 8%. Maintenant, les trois quarts des patients à peu près ne sont pas traités au moment du diagnostic de la primo-infection. Parmi les patients traités, les deux tiers vont ensuite arrêter leur traitement. Pour la moitié d'entre eux, ils ont moins de deux ans de traitement. Parmi les patients non traités en primo-infection, certains vont être mis sous traitement, surtout si leur nombre de CD4 évolue (en médiane au bout de 44 mois après le diagnostic de primo-infection). Il y a donc une grande diversité de la prise en charge de la primo-infection, au cours du temps et au cours du suivi.

Bonne réponse viro-immunologique chez les patients traités dès la primo-infection

Les patients traités dès la primo-infection répondent bien. Leurs CD4 remontent en médiane – mais pas beaucoup au-dessus de 800. Il n'est donc pas facile de

recupérer des CD4 très hauts même quand on traite dès la primo-infection.

Intérêt du traitement précoce dès la primo-infection?

Le traitement précoce dès la primo-infection apporte probablement les mêmes bénéfices en termes de mortalité et de morbidité que pour les patients traités au long cours. La question qui se pose, lorsqu'on commence un traitement dès la primo-infection, c'est de savoir « pour quelle durée ? ». La médiane d'incubation du sida est 10 ans et la médiane de décès 12 ans : ainsi lorsque les patients n'étaient pas traités (avant 1994), la moitié des patients mourait en 12 ans, mais la moitié vivaient au-delà de 12 ans. La possibilité d'effets indésirables avec le traitement est aussi à prendre en compte.

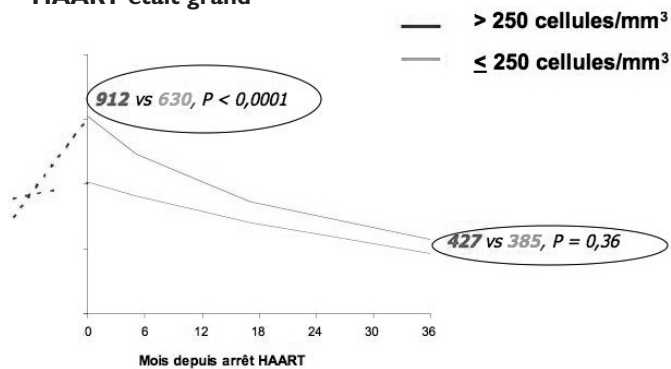
La question qu'on se pose est la suivante : quels sont les bénéfices apportés par un traitement précoce et transitoire, par rapport à une stratégie de traitement différé ? Je vais parler ici uniquement en termes de bénéfices individuels pour les personnes traitées, pas en termes de bénéfices pour la collectivité de pouvoir réduire la transmission du VIH.

Evolution des CD4 après arrêt de traitement

On voit que les CD4 baissent après arrêt du traitement. On estime qu'il y a une perte d'à peu près 400 CD4 en 3 ans d'arrêt de traitement si on part de 800 CD4 à l'arrêt du traitement (voir graphique page suivante).

La pente des CD4 après arrêt est surtout liée au gain de CD4 sous traitement. La première courbe (la plus haute) correspond aux patients qui ont gagné beaucoup de CD4 sous traitement ; l'autre (la plus basse) aux patients qui en ont gagné moins. Après

Pente des CD4 après arrêt de HAART :
d'autant plus importante que le gain de CD4 pendant
HAART était grand



l'arrêt, les décroissances des courbes ne sont pas parallèles : les patients qui avaient le plus gagné en CD4 baissent le plus vite. À l'arrêt du traitement, il y a une grosse différence entre les deux groupes, au bout de trois ans sans traitement, elle s'est largement estompée. Mais on voit aussi que la courbe de ceux qui avaient gagné beaucoup de CD4 reste au-dessus de l'autre pendant un certain temps. Ceci est un point à noter, même si on n'a pas l'impression que le gain de CD4 sous traitement persiste après arrêt.

Comparaison avec l'évolution spontanée des CD4

On a ensuite comparé avec l'évolution spontanée des CD4 dans une cohorte « historique » (cohorte SEROCO) de patients dont une partie du suivi avait eu lieu avant 1996 et qui n'avaient donc pas reçu de traitements antirétroviraux puissants.

À gauche : les patients de PRIMO à partir du moment où ils ont arrêté leur traitement initié en primo-infection.

À droite : les patients de SEROCO qui n'ont jamais été traités, à partir du moment de la contamination.

Les taux de CD4 à 36 mois sans traitement – c'est-à-

dire à 36 mois depuis la contamination pour les personnes de SEROCO et à 36 mois depuis l'arrêt pour celles de PRIMO – se rejoignent. Mais, encore une fois, les taux de CD4 des patients de PRIMO après arrêt restent au-dessus de ceux de SEROCO. Si on avait étudié la charge virale, on aurait eu le même type de résultats à 36 mois.

Et si on ne traite pas les patients au stade de la primo-infection ?

Je vous présente également les données de la cohorte PRIMO. Chez les patients non traités au moment du diagnostic, le risque de progression vers un taux de CD4 inférieur à 350 n'est pas négligeable.

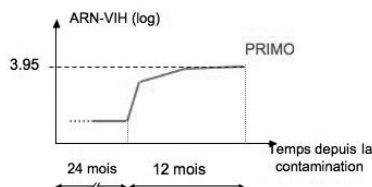
À 36 mois après le diagnostic de primo-infection, 42% d'entre eux ont des taux de CD4 inférieurs à 350, des taux qui font fortement réfléchir à la nécessité d'instaurer un traitement. Le taux de progression à deux ans, c'est-à-dire le risque d'avoir des CD4 qui chutent en dessous de 350, est fortement lié au taux de CD4 à l'entrée – même si il s'agit de taux de CD4 à l'entrée, mesurés au moment des diagnostics de primo-infection dont on a souvent dit qu'ils pouvaient beaucoup évoluer. On voit malgré tout que ce taux de CD4 mesuré en primo-infection est assez prédictif de la chute des CD4 en dessous de 350. Les trois quarts des patients qui ont moins de 500 CD4 en primo-infection vont avoir des CD4 inférieurs à 350 deux ans après. Cela veut sûrement dire qu'il faut être vigilant et suivre ces patients pour être prêt à leur proposer un traitement assez rapidement.

De la même façon, on a regardé la valeur prédictive des taux d'ARN VIH et d'ADN VIH mesurés en primo-infection.

Légende du graphique page suivante : les courbes du haut représentent les strates d'ARN VIH faibles, modérées, élevées, les courbes du bas, les strates d'ADN VIH faibles, modérées, élevées.

Même conclusion si on étudie la charge virale après arrêt, 3 ans après la contamination

Après HAART précoce et transitoire

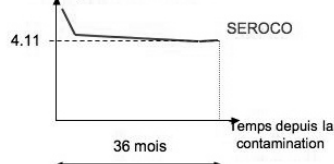


PRIMO

ARN-VIH à 36 mois :

3.95 log [3.57 - 4.32]

En évolution spontanée
même distribution par âge et
sexe que dans PRIMO:



SEROCO

ARN-VIH à 36 mois :

4.11 log [3.93 - 4.30]

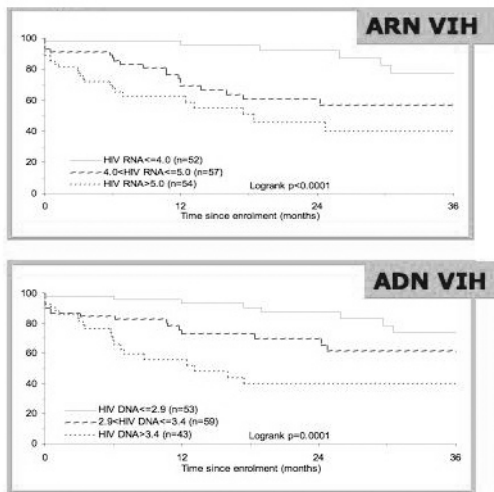
Desquilbet et al. AIDS 2004

On voit que le risque d'évolution vers 350 CD4 est fortement lié aux taux d'ARN VIH et d'ADN VIH mesurés en primo-infection, bien que ce soit des marqueurs mesurés dans une période réputée instable.

Au total

- Avec les molécules actuelles : un traitement court, initié en primo-infection, ne semble pas modifier l'évolution « naturelle » des paramètres viro-immunologiques après arrêt, par rapport à ce qu'on aurait observé chez des patients non traités.

Évolution spontanée vers un taux de CD4 <350/mm³ chez les patients non traités en primo-infection



Risque de progression à 2 ans selon valeurs de:

- **ARN VIH en primo**
 - 8% si <4 log cp/ml
 - 57% si >5 log cp/ml
- **ADN VIH en primo**
 - 13% si <2,9 log cp/10⁶ PBMC
 - 62% si >3,4 log cp/10⁶ PBMC

Il faut garder un tout petit conditionnel. Ce que j'ai présenté n'est pas un essai randomisé ; on aura les résultats de l'essai international SPARTAK en 2009-2010. Cependant un certain nombre d'études observationnelles donnent le même type de résultats.

- On ne semble pas modifier l'évolution spontanée des patients avec un traitement initié en primo-infection. Cependant, on diminue la réplication virale et on fait remonter leurs CD4. Mais, après arrêt, les patients gardent pendant environ 36 mois des CD4 plus élevés que ce qu'ils auraient eu spontanément, ce qui est peut-être quand même un bénéfice.

- Un traitement commencé tôt (dans la primo-infection ou en termes de CD4 élevés) a pour conséquence d'allonger le temps sous traitement et peut-être d'augmenter les effets indésirables.

- Il faut surveiller attentivement les patients qui ne sont pas traités dès la primo-infection. Pour aider cette surveillance, les paramètres de départ CD4, ARN VIH et ADN-VIH ont de l'importance, alors même qu'ils sont mesurés dans cette période dite « instable ».

- Certains patients (ayant un taux de CD4 bas dès la primo-infection, des ARN-VIH ou ADN-VIH élevés) nécessitent probablement d'être traités vite, même si ce n'est pas en urgence. Pour eux, il n'est probablement pas souhaitable d'arrêter le traitement car leur taux de CD4 redescendrait.

- Quel serait le bénéfice d'un traitement très très prolongé initié en primo-infection ? Quelques observations parcellaires montrent qu'il y aurait peut-être un bénéfice. On n'a pas de données épidémiologiques issues de la cohorte PRIMO qui tendent à montrer cela mais on n'a pas non plus énormément de patients traités de façon très prolongée.

- Rôle des nouvelles molécules : moindre risque d'effets indésirables, et notamment dans la survenue et la sévérité des syndromes de lipodystrophie et des troubles métaboliques ? Ce qui conduit à repenser les effets des traitements (tout ce que j'ai présenté est conditionné aux molécules existantes au moment de l'étude).

Remerciements : Le TRT-5 pour l'invitation, l'équipe des cohortes ANRS PRIMO et SEROCO, les patients participant à ces cohortes, les cliniciens impliqués dans ces cohortes, l'ANRS. ¶

Questions encore sans réponse

- Réponse viro-immunologique à un 2ème traitement débuté après l'arrêt d'un traitement initié en primo-infection ? Même s'il y a peu de chance, il faut vérifier qu'on a rien introduit de délétère.