Éditorial

Quels enjeux de recherche trente ans après l'identification du virus VIH ?

Professeur Jean-François Delfraissy

► L'année 2013 marque le 30^e anniversaire de la découverte du VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine) à l'Institut Pasteur [1]. Malgré trois décennies de lutte contre le sida et d'avancées scientifiques, les données épidémiologiques nous rappellent que l'épidémie de sida est loin d'être maîtrisée, au Nord et au Sud, et que nous devons encore nous engager et nous mobiliser dans une réponse scientifique, communautaire et associative pour aller vers un monde sans VIH.

En 2012, 34 millions de personnes vivaient avec le VIH et 2,5 millions étaient nouvellement infectées. En France, environ 7 000 nouvelles infections sont constatées chaque année, qui touchent en particulier les hommes ayant des relations avec les hommes, et les migrants. Cent cinquante mille personnes sont touchées par le virus, mais 30 000 ne connaissent pas leur séropositivité. C'est l'épidémie silencieuse.

De récentes avancées scientifiques nous permettent de mieux comprendre l'épidémie et d'envisager de nouvelles stratégies pour s'y opposer. Je pense en particulier aux nouvelles stratégies en matière de prévention de l'infection par le VIH et au dépistage par les tests rapides. Comme Virginie Supervie le décrit dans ce (→) Voir page 373 de ce numéro
numéro de *médecine/sciences* [2] (→), plusieurs études, y compris l'étude iPrEx [3], ont apporté la première preuve de concept que la prise des antirétroviraux peut être envisagée comme un outil additionnel de prévention. Le niveau de prévention obtenu est modéré, variable d'un essai à l'autre, chez l'homme et la femme, et dépend essentiellement de l'adhésion à la prise de traitement. En France, l'ANRS (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales) poursuit les recherches dans ce domaine avec un essai de prévention, ANRS-Ipergay, qui associe les outils classiques de prévention à la prise d'antirétroviraux à la demande, c'est-à-dire au moment de la prise de risque, dans une population à haut risque d'homosexuels.

En termes de dépistage, des études récentes ont montré qu'il est possible d'augmenter la fréquence des tests dans la population des homosexuels masculins [4]. De plus, nous savons que les tests de dépistage rapide représentent un outil important dans la lutte contre le VIH, qui peuvent être également utilisés dans un contexte non médicalisé par des membres communautaires formés. Ceci permet d'élargir le dépistage et, en cas de contamination, de faciliter et d'accélérer l'accès à la prise en charge, avec un bénéfice à la fois individuel et collectif. Reconnaisant

leur utilité en termes de santé publique, le Conseil national du sida vient de valider la pratique des autotests.

Dans les communautés et populations à forte prévalence du VIH, une autre stratégie envisagée est l'approche « *treatment as prevention* » (TasP). Cette stratégie vise à dépister la population à large échelle et à traiter systématiquement les individus infectés, dans le but de réduire la charge virale communautaire et le nombre de nouvelles infections. Les modèles mathématiques nous démontrent que cette approche pourrait avoir un réel et important impact pour freiner l'épidémie. La faisabilité dans la « vraie vie » de cette approche est testée en Afrique du Sud par l'étude ANRS 12249 TASP [5].

Sur le plan clinique, il est important de rappeler que, malgré des avancées essentielles en termes de prise en charge thérapeutique, de nombreuses questions restent en suspens. Les stratégies thérapeutiques actuelles permettent une amélioration importante de la qualité de vie, mais les effets secondaires du traitement demeurent, et celui-ci s'accompagne d'un risque accru de comorbidités, telles que le cancer ou les pathologies cardiovasculaires. Aussi nous devons renforcer la recherche translationnelle vers la simplification et l'allègement des traitements (*one pill each day* → *one pill each month*), ainsi que la prise en charge des comorbidités et du vieillissement. Les co-infections restent un problème majeur, en particulier la tuberculose et les hépatites virales, aussi bien au Nord qu'au Sud. L'étude ANRS/NIH Camelia [6], réalisée au Cambodge, avait ouvert la voie à la prise en charge optimale de la co-infection VIH et tuberculose. Dans le domaine des hépatites virales, nous sommes en pleine révolution en matière de traitement de l'hépatite C, avec l'arrivée d'une nouvelle classe de molécules, les « *direct-acting antivirals* » (DAA), qui vont permettre à court/moyen terme de se passer de l'interféron pégylé.

Récemment, des données scientifiques ont suggéré qu'une guérison de l'infection par le VIH, au moins en termes de rémission fonctionnelle, pourra un jour être possible. La communauté scientifique mondiale a renforcé la recherche sur les stratégies de contrôle et de suppression des réservoirs viraux sous l'égide de l'*International AIDS Society* et de Françoise Barré-Sinoussi [7]. En effet, très tôt après l'infection, le VIH a la capacité de s'intégrer sous forme

latente (ADN proviral) dans certaines cellules immunitaires dont la durée de vie est très longue, lui permettant ainsi de persister même après des années de traitement. Ces réservoirs expliquent la résurgence très rapide de la virémie chez la majorité des patients dès que la prise d'antirétroviraux est interrompue. Or, une étude française publiée en mars 2013, décrit les cas de 14 patients positifs pour le VIH traités très précocement après la primo-infection et qui, plus de sept ans après l'arrêt des antirétroviraux, contrôlent leur infection (cohorte ANRS EP47 VIS-CONTI) [8]. Après la description, début mars 2013, d'un état de rémission fonctionnelle chez un bébé aux États-Unis, et au vu des données de la cohorte ANRS Primo [9], ces résultats confirment, sur un nombre plus grand de patients et sur une période plus étendue, le rôle déterminant d'une intervention thérapeutique précoce pour induire un contrôle fonctionnel de l'infection VIH. Il est important de rappeler que, pour le moment, ces « contrôleurs post-thérapie » ne représentent qu'un pourcentage limité (1 à 5 % probablement) des patients traités dès la primo-infection. Il existe également de rares patients contrôleurs spontanés du VIH (< 0,1 %) en dehors de tout traitement. Ces deux groupes de patients sont exceptionnels et sont caractérisés par une réponse immunitaire particulièrement bien adaptée vis-à-vis du VIH. Ils peuvent nous fournir des éléments physiopathogéniques et/ou moléculaires essentiels pour comprendre les mécanismes de contrôle du virus *in vivo*.

L'éradication proprement dite du virus intégré est une stratégie beaucoup plus complexe, jugée irréaliste par certains scientifiques pour un rétrovirus. On sait, en tout cas, que ce type d'approche nécessitera de tester de nouvelles cibles et des molécules plus proches des anticancéreux.

Enfin, il faut rappeler que le vaccin anti-VIH demeure une priorité absolue de la recherche sur le VIH, malgré sa difficulté, car nous savons qu'un vaccin préventif efficace est la meilleure arme pour arrêter l'épidémie. En France, le programme de recherche vaccinale de l'ANRS se fait désormais en lien avec l'Institut de recherche sur le vaccin (*Vaccine research institute*, VRI). À la fois centre de recherche et réseau, le VRI a pour mission de répondre aux défis scientifiques et aux obstacles que représente le développement de vaccins efficaces contre le VIH et le VHC (virus de l'hépatite C). Nous poursuivons la recherche vaccinale et le développement de nouveaux candidats vaccins avec de nouvelles technologies innovantes : citons les anticorps spécifiques des cellules dendritiques, couplés à des antigènes du VIH, dont l'objectif est d'améliorer la présentation des épitopes et d'obtenir une réponse immunitaire contre le VIH.

Pour le futur, à moyen terme, les mots clés en recherche sont : nouvelles stratégies de dépistage et prévention utilisant les antirétroviraux, éradication et/ou contrôle fonctionnel du virus en stimulant le système immunitaire, incluant les vaccins thérapeutiques et sans oublier l'importance de l'accès aux soins et de la recherche opérationnelle avec les pays du Sud. ♦

HIV: research challenges thirty years after the virus discovery?

LIENS D'INTÉRÊT

Le Professeur Jean-François Delfraissy est le Directeur de l'ANRS (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales).

RÉFÉRENCES

1. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983 ; 220 : 868-71.
2. Supervie V. Les moyens de prévention de l'infection à VIH à base d'antirétroviraux : quel impact sur l'épidémie du VIH ? *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 373-82.
3. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 2587-99.
4. Champenois K, Le Gall JM, Jacquemin C, et al. ANRS-COMTEST: description of a community-based HIV testing intervention in non-medical settings for men who have sex with men. *BMJ Open* 2012 ; 2 : e000693.
5. Barnighausen T, Tanser F, Dabis F, Newell ML. Interventions to improve the performance of HIV health systems for treatment-as-prevention in sub-Saharan Africa: the experimental evidence. *Curr Opin HIV AIDS* 2012 ; 7 : 140-50.
6. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1471-81.
7. Deeks SG, Autran B, Berkhout B, et al. Towards an HIV cure: a global scientific strategy. *Nat Rev Immunol* 2012 ; 12 : 607-14.
8. Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS Visconti study. *PLoS Pathog* 2013 ; 9 : e1003211.
9. Goujard C, Girault I, Rouzioux C, et al. HIV-1 control after transient antiretroviral treatment initiated in primary infection: role of patient characteristics and effect of therapy. *Antiviral Ther* 2012 ; 17 : 1001-9.

J.-F. Delfraissy
Directeur de l'Agence nationale de recherches sur le sida
et les hépatites virales (ANRS)
101, rue de Tolbiac
75013 Paris, France
Service de médecine interne - immunologie clinique
CHU de Bicêtre
78, rue du général Leclerc
94270 le Kremlin-Bicêtre, France.
jf.delfraissy@anrs.fr
jean-francois.delfraissy@bct.aphp.fr

TIRÉS À PART

J.-F. Delfraissy

Tarifs d'abonnement m/s - 2013

Abonnez-vous
à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 438 dans ce numéro de m/s