

COMMUNICATION

Le traitement de la primo-infection par VIH : un pas vers la rémission

MOTS-CLÉS : SYNDROME D'IMMUNODÉFICIENCE ACQUISE. RÉSERVOIRS VIH. RÉMISSION

Early treatment in VIH infection: a step towards remission

KEY-WORDS: ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME. HIV RESERVOIRS. REMISSION

Christine ROUZIOUX *

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Le traitement en phase de primo-infection VIH est un moment privilégié pour traiter car il réduit considérablement le niveau des réservoirs VIH, lesquels constituent un véritable obstacle à l'éradication virale. L'étude des réservoirs a conduit à l'identification de patients présentant une véritable rémission, avec un contrôle de l'infection, plusieurs années après l'arrêt des traitements. L'utilisation de nouveaux traitements anticancéreux, activant ou réprimant l'expression des gènes, pourrait permettre de nouvelles approches thérapeutiques pour réduire ou contrôler ces cellules réservoirs VIH.

SUMMARY

Early treatment initiation at the time of primary infection is essential to favor HIV reservoir decrease, while reservoirs represent an obstacle to viral eradication. Research on HIV reservoirs allowed identifying patients in remission, with low reservoir level and presenting a long-term viral control after several years of treatment interruption. This concept of remission might lead to the use of new anticancer agents knocking out or removing some

* Laboratoire de Virologie, Hôpital Necker-Enfants Malades. EA 7327 — Université Paris Descartes — 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France ; e-mail : Christine.rouzioux@aphp.fr

Tirés à part : Professeur Christine ROUZIOUX, même adresse
Article reçu le 26 mai 2015, accepté le 18 janvier 2016

genes, resulting in new therapeutic approaches for reduction or control of these HIV reservoir cells.

INTRODUCTION

Malgré les progrès considérables des thérapeutiques antirétrovirales, des problèmes de morbidité et de mortalité liés à l'infection à VIH-1 subsistent, en particulier dans les pays du Sud où l'accès aux traitements est encore loin d'être assuré. Ces questions sont liées au fait qu'aucun antirétroviral actuel ne peut atteindre et éliminer les génomes viraux intégrés dans les chromosomes des cellules infectées ; de fait, l'infection virale persiste à l'état latent, dans les cellules infectées, sans que l'on puisse induire une éradication complète de l'infection. L'étude des réservoirs VIH a conduit à l'identification de patients présentant une véritable rémission au long cours après un arrêt des traitements initiés en primo-infection. De nouvelles approches thérapeutiques ciblant ces cellules réservoirs de virus sont en plein développement. La question des réservoirs constitue donc un des principaux enjeux actuels des recherches sur l'infection à VIH [1].

Les réservoirs dans l'infection à VIH

La notion de réservoirs VIH est désormais largement prise en considération dans la physiopathologie de l'infection. Ce sont très majoritairement des lymphocytes TCD4⁺ car les monocytes/macrophages et des cellules dendritiques sont infectées à une fréquence bien moindre ; néanmoins ces derniers participent de façon importante à la diffusion de l'infection dans tout l'organisme [2]. Les lymphocytes TCD4⁺ infectés latents constituent une véritable réserve à double titre. Activés, ils peuvent produire des particules virales à même d'infecter de nouvelles cellules. Mais c'est aussi par leurs capacités prolifératives qu'ils entretiennent la persistance des réservoirs autant que celle de la mémoire immunitaire [3]. Le niveau d'activation immunitaire de l'organisme est donc critique car il induit à la fois la réplication virale et la prolifération de cellules infectées latentes [4]. De plus, ces lymphocytes infectés sont en quelque sorte protégés par le système immunitaire lui même, puisque son rôle est de préserver le pool de cellules mémoires qui doit persister toute la vie. En phase chronique de l'infection, ce sont majoritairement les lymphocytes T CD4⁺ mémoires centrales (TCM) qui contribuent au réservoir VIH [3] et qui gardent les mêmes fortes capacités prolifératives que les cellules TCM non infectées. Ces cellules sont particulièrement abondantes dans les ganglions, les tissus lymphoïdes et digestifs (iléum, duodénum, caecum, rectum). Plusieurs travaux récents montrent que les sous populations lymphocytaires peuvent être infectées y compris les cellules T CD4⁺ naïves (TN) dont la demi-vie est particulièrement longue et les capacités prolifératives les plus fortes. En primo-infection, ce sont les cellules transitionnelles mémoires (TTM) et effectrices mémoires (TEM), qui contribuent le plus au réservoir [5]. Leur demi-vie est plus courte et leur capacité proliférative moindre que

celles des cellules TN et TCM [6]. Le réservoir VIH est donc constitué de cellules hétérogènes, à métabolisme et propriétés immunitaires très différentes et dont la contribution évolue progressivement au cours de l'infection.

La définition des réservoirs VIH est actuellement l'objet de nombreuses discussions et elle varie selon les auteurs [7]. Certains considèrent que seules les cellules infectées latentes, capables de produire du virus infectieux, sont à prendre en considération et doivent donc être quantifiées. La technique de culture cellulaire proposée par ces auteurs pour quantifier ces cellules est techniquement très lourde, elle nécessite un gros prélèvement sanguin de 180 ml. Elle est, de fait, très peu applicable aux grandes séries notamment aux essais thérapeutiques [8]. Il est vrai que la forte variabilité virale due à des erreurs de la transcriptase inverse, conduit à la formation de nombreux virus défectifs ou hyper mutés donc non réplicatifs et non infectieux [8]. D'autres lymphocytes infectés produisent des virus, mais tous ne sont pas infectieux. Cependant, toutes les cellules infectées participent activement à la physiopathologie de l'infection par le fait que les productions de virus et de protéines virales entretiennent l'activation et le maintien des réponses immunitaires. Elles méritent donc toutes considération.

De fait, la mesure de l'ADN-VIH total dans les cellules périphériques du sang, s'est révélée comme très représentative du pool de cellules infectées [9]. C'est un marqueur très prédictif du risque de progression vers le sida et le décès [10, 11, 12, 13]. Il est associé au niveau de l'infection dans les tissus. Ce marqueur facile à quantifier par PCR en temps réel sur quelques 200 μ L de sang apporte de nombreuses informations du fait qu'il est facilement applicable aux grandes séries et en recherche clinique ; nous avons développé un test sensible, spécifique, reproductible et mis à disposition de la communauté scientifique et médicale [14, 15]. Ce marqueur s'est révélé informatif au sein de nombreuses études de cohortes de patients à différents stades de l'infection [14, 16]. C'est au stade Sida que le niveau des réservoirs est le plus élevé [12] ; à l'inverse, chez les sujets dits « VIH contrôleurs », qui présentent un contrôle naturel de l'infection sans évolution vers la maladie, le niveau d'ADN-VIH se révèle particulièrement bas [17]. Chez ces sujets, les mécanismes de ce contrôle viral au long cours ne sont pas totalement élucidés ; cependant, il est déjà démontré que ces patients présentent des fonctions T CD8+ cytotoxiques spécifiques fortes et polyfonctionnelles qui sont en partie liées à un fond génétique particulier [18]. En effet, bon nombre de ces patients sont porteurs des allèles protecteurs HLA B27 et HLA B57 [19]. De plus, une des caractéristiques importantes de ces sujets est leur faible niveau de réservoirs, avec notamment un bas niveau d'infection des T CD4 + centrales mémoires TCM, qui jouent un rôle majeur au sein du système immunitaire [20]. La protection de ces cellules apparaît être un élément important pour préserver du risque de progression de la maladie.

Pourquoi traiter dès la primo-infection ?

Plusieurs études sur la physiopathologie de l'infection à VIH montrent que les jeux sont faits dès la primo-infection, car l'invasion de l'organisme par l'infection virale conduit très rapidement à la constitution des réservoirs. Le niveau d'activation et d'inflammation de l'organisme est particulièrement élevé à ce stade, avec une véritable tempête cytokinique, un fort niveau de réplication dans les ganglions et le tube digestif, entraînant l'infection de nombreux T CD4⁺ activés et la diffusion de l'infection dans tout l'organisme y compris dans le cerveau [21].

Dès la primo-infection, le niveau d'ADN-VIH dans les PBMC (peripheral blood mononuclear cells) est très prédictif du risque de progression de l'infection : les patients à haut niveau de réservoirs risquent de progresser rapidement vers un déficit immunitaire, marqué par une diminution des T CD4⁺ à moins de 300 cellules/mm³ en moins de cinq ans [22]. Cependant en début d'infection, les lymphocytes TCM ne sont pas les plus infectés [5]. Dans l'essai thérapeutique OPTIPRIM-ANRS 147 mené très récemment, nous montrons qu'un traitement initié en primo-infection réduit considérablement le niveau des réservoirs et protège les lymphocytes TCM [23, 24]. De plus, plus tôt est initié le traitement en primo-infection, meilleur est l'impact sur la réduction du niveau des réservoirs [25]. A l'inverse, l'impact des traitements antirétroviraux administrés en phase chronique reste modeste, même après plusieurs années de traitements puissants [26].

En effet, le traitement initié en primo-infection permet de réduire la destruction massive des T CD4⁺, de protéger les lymphocytes TCM et TN, de limiter le remplissage du réservoir, de réduire le niveau d'activation [23]. Il facilite la restauration immunitaire et la remontée des T CD4⁺ [26]. Il permet de limiter l'altération du tissu lymphoïde digestif, de réduire le risque de translocation bactérienne [2]. Il permet de limiter l'atteinte du système nerveux central [27]. Enfin, il permet de diminuer considérablement le risque de transmission sexuelle en réduisant la charge virale dans les compartiments génitaux [28], la phase de primo-infection étant hautement contagieuse du fait du niveau élevé de réplication virale à ce stade, dans tout l'organisme [29].

L'ensemble de ces résultats a contribué aux recommandations nationales en 2013 d'un traitement systématique des sujets en primo-infection. A ce stade de l'infection, le choix des combinaisons antirétrovirales est critique : il est important de privilégier les traitements puissants à très bonne diffusion tissulaire, notamment dans les sites à haut niveau de réplication comme les ganglions, le tissu digestif et les compartiments génitaux [30].

Le traitement dès la primo-infection peut conduire à la rémission :

En 2013, nous avons rapporté la première série de patients « Post treatment Controllers » (PTC), aussi dénommés VISCONTI (Viro-Immunological Sustained

Control after Treatment Interruption) [31], alors que seuls des cas isolés et peu explorés avaient été décrits jusque là [32, 33]. Ces patients présentent une remarquable capacité à contrôler la réplication virale plusieurs années après l'interruption d'un traitement initié en primo-infection. Ils permettent de montrer que le concept de rémission est possible dans l'infection par VIH. Plus de 20 patients sont maintenant suivis dans la cohorte avec un temps médian de contrôle virologique sans traitement de plus de 9 ans [4.5 à 12.5 ans]. Il faut reconnaître que cette étude VISCONTI suscite beaucoup d'intérêt, mais aussi des doutes sur le fait que ces patients pourraient être des VIH contrôleurs naturels (contrôle sans jamais avoir reçu de traitement antirétroviral), qui auraient été traités en primo-infection. Nous montrons de nombreuses différences entre ces deux groupes de patients. Alors que les VIH contrôleurs sont très peu symptomatiques en primo-infection, les PTC présentent de multiples symptômes, avec une charge virale VIH élevée et un bas taux de T CD4+. De plus, le fond génétique est tout à fait différent et la plupart des PTC ne présentent pas les allèles protecteurs HLA-B27 ou B57 présents chez les VIH contrôleurs ; au contraire ils sont nombreux à présenter des allèles qui ont été associés à la progression de la maladie (HLA-B35 ou B07). Enfin, les PTC présentent des réponses T CD8+ spécifiques faibles, ainsi qu'un bas niveau d'activation. A l'évidence, les mécanismes de contrôle virologique sont différents de ceux observés chez les VIH contrôleurs. Même si ces sujets sont peu nombreux, ils permettent de démontrer que le concept de rémission peut être atteint et d'avancer sur la compréhension des mécanismes immunitaires qu'il faudrait induire, par exemple par la vaccination anti-VIH [34].

Enfin, il faut insister sur le fait que tous les PTC ont été traités dès la primo-infection et qu'à ce jour, aucune série d'un tel long contrôle virologique n'a été rapportée chez des sujets traités en phase chronique.

Le contrôle virologique est associé à un très bas niveau de Réservoirs VIH :

Une des caractéristiques majeures des sujets PTC et des VIH contrôleurs est leur faible niveau des réservoirs [17, 31]. De façon intéressante, le niveau d'infection des centrales mémoires TCM est très bas et ce sont les lymphocytes TTM et TEM (cellules à vie courte) qui contribuent le plus [31] ; alors que chez les sujets en phase chronique, ce sont les lymphocytes TCM à vie longue et à fortes capacités prolifératives qui sont majoritairement infectés [3]. Chez les sujets VIH contrôleurs, les sous-populations lymphocytaires TCM and TTM contribuent de façon égale aux réservoirs [20]. Le traitement précoce chez les sujets PTC a sans doute protégé de l'infection des TCM, dont il faut rappeler le rôle majeur au sein du système immunitaire [34]. Chez ces sujets, le niveau d'activation reste faible, contrastant avec la forte expression d'HLA-DR+ observée chez les sujets VIH contrôleurs naturels. Les lymphocytes T CD8+ VIH-1 spécifiques des PTC ont une faible capacité à produire de l'IFN-G et de faibles capacités suppressives pour bloquer l'infection de lymphocytes T CD4+ autologues. Il s'est donc établi chez ces sujets un équilibre particulier entre

le faible niveau des réservoirs et le système immunitaire, dont les réponses spécifiques même faibles et celles de l'immunité innée, se révèlent suffisantes pour maintenir cet équilibre pendant de nombreuses années, en l'absence de traitement.

Peut-on cibler les réservoirs avec de nouvelles approches thérapeutiques?

La fréquence des patients VISCONTI est estimée de 7 à 15 % des sujets traités en primo-infection [31]. La question de savoir si cette fréquence peut être augmentée est souvent posée par les patients eux-mêmes qui voudraient pouvoir arrêter leurs traitements, alors que dans les conditions actuelles, il est nécessaire de les prendre à vie, pour empêcher le rebond viral qui est quasi systématique chez les sujets traités en phase chronique.

Deux concepts sont actuellement à l'étude la STÉRILISATION complète consisterait à éliminer toutes les cellules infectées et donc à éradiquer l'infection. Le concept de « Shock and kill » est à ce titre exploratoire : il s'agirait d'activer les cellules infectées pour induire la transcription virale et la mort cellulaire, tout en bloquant par des antirétroviraux l'infection de nouvelles cellules par les particules virales produites [35]. La deuxième approche consisterait à augmenter le nombre de sujets mis en RÉMISSION : en prenant en compte le modèle du cancer, des VIH contrôleurs et des sujets VISCONTI. Il s'agirait de réduire les réservoirs au maximum, puis de bloquer l'expression des gènes pour rendre l'infection non évolutive préserver le système immunitaire et les réponses immunes spécifiques.

Il faut avouer que les espoirs d'éradiquer complètement l'infection sont actuellement faibles, même si cela fait l'objet de nombreuses recherches. Par contre, on pourrait envisager de réduire le niveau des réservoirs à un point suffisamment bas, qu'il serait possible de le contrôler par des réponses immunitaires solides. L'on comprend d'emblée que de telles approches s'adressent à des patients ayant été traités précocement et dont le système immunitaire relativement compétent pourrait contenir un très faible niveau de réservoir.

Plusieurs approches thérapeutiques sont actuellement envisagées. Les traitements anti-latence ciblent le provirus intégré dans le chromosome cellulaire. Il s'agit d'activer les provirus pour induire la mort des cellules infectées latentes. L'activation de la latence post transcriptionnelle implique de cibler le promoteur viral (LTR) lequel est localisé au niveau du nucléosome 1 répressif (complexe d'ADN et d'histones qui constitue l'unité de base de la chromatine et représente le premier niveau de compaction de l'ADN ; il est directement impliqué dans la régulation de plusieurs processus nucléaires comme la transcription, la réplication ou la réparation de l'ADN). L'organisation de la chromatine et le contrôle épigénétique du promoteur LTR sont des éléments clés dans l'inhibition de la transcription. Plusieurs voies de signalisation intracellulaire peuvent lever ce contrôle épigénétique et induire la transcription, en activant notamment la voie NF-KB. L'activation de la séquence virale TAR va induire la transcription et la synthèse de la protéine TAT qui peut initier la transcription et induire l'élongation et la synthèse de transcrits.

Il est rapidement apparu qu'il serait nécessaire d'utiliser des combinaisons de plusieurs molécules : un premier groupe de drogues peuvent permettre « d'ouvrir » l'hétéro-chromatine en euchromatine rendant accessible le promoteur viral LTR. Un effet de synergie de ces molécules peut être obtenu en les associant avec des molécules capables d'induire l'activation transcriptionnelle de la LTR, devenue accessible dans l'euchromatine [36]. Les composés anti-latence les plus prometteurs agissent sur :

- l'acétylation des histones par des inhibiteurs d'histone-déacétylase (HDACi) tels que le panobinostat (indiqué dans le myélome multiple), le vorinostat (indiqué dans lymphomes cutanés à cellules T) ou la romidepsine.
- la méthylation des Histones : par l'inhibition des Histone-méthyl-transférases (HMTIs)
- la méthylation de l'ADN : par des inhibiteurs de la méthylation de l'ADN : DNMTIs
- le relargage de P-TEFb : par des inducteurs de P-TEFb
- l'activation des facteurs de transcription en utilisant la voie des PKC agonistes.

Les premiers essais *ex vivo* sur des lymphocytes de patients infectés montrent une grande hétérogénéité des réponses selon les patients [37]. Il est donc nécessaire de mieux comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents, avant d'envisager des essais thérapeutiques chez l'homme [8]. Les études chez des singes infectés par SIV sont indispensables et pourront permettre de sélectionner les combinaisons les plus prometteuses.

D'autres approches d'immunothérapie sont aussi envisagées utilisant les « immune checkpoints » tels que les inhibiteurs mTOR, les anti-PD1, les anti-PDL1, les agonistes de TLR7. Toutes ces molécules sont en cours d'évaluation dans le domaine des cancers comme traitements anti-tumoraux. Le panel des anticancéreux s'est considérablement élargi ces dernières années et les objectifs des traitements ciblant la répression ou l'activation spécifique de certains gènes sont au cœur d'objectifs finalement assez proches. La disponibilité de ces nouvelles molécules ouvre la porte à un grand domaine de recherches thérapeutiques ciblant les réservoirs VIH. Cependant, il ne faut pas négliger les très nombreuses difficultés qui subsistent et qui vont sans doute imposer encore plusieurs années de recherches.

CONCLUSIONS

En France les récentes recommandations de traitement systématique de tout sujet séropositif, dès le diagnostic posé, représentent une avancée considérable. Elles induisent à la fois un bénéfice individuel, en bloquant le risque de progression de la maladie et le risque de transmission virale aux partenaires, mais aussi un bénéfice collectif par leur impact sur l'épidémie. Il faut rappeler que celle-ci se poursuit

actuellement en France, notamment dans la population d'homosexuels masculins, tout comme dans de nombreux pays d'Europe. La question de la primo-infection et du traitement précoce impose d'augmenter l'offre de dépistage VIH qui doit être plus intégrée au dispositif actuel qui nécessite d'être renforcé par une politique soutenue.

La question des réservoirs VIH est au cœur des préoccupations actuelles avec ce nouvel axe de recherche de médicaments qui ciblent ces réservoirs. De nombreuses questions éthiques sont à prendre en considération. Les patients VIH sous traitement vont bien, ils mènent une vie quasi normale, comme d'autres patients porteurs de maladies chroniques. En effet, les antirétroviraux actuels sont plus facilement tolérés que les premiers traitements. Les effets secondaires et la forte toxicité de ces anticancéreux ne seraient pas acceptables chez ces sujets VIH bien portants avec un traitement efficace, contrairement aux patients atteints de cancer dont le risque vital est proche et chez lesquels des essais thérapeutiques sont justifiés.

Il est nécessaire d'approfondir les connaissances des réservoirs tant au niveau moléculaire que cellulaire et tissulaire, aux différents stades de l'infection et sous traitement antirétroviral. Il faut renforcer des recherches multidisciplinaires et les rendre très interactives (Biologie Moléculaire, Virologie, Immunologie, Chimie, Biologie cellulaire) ; il faut aussi renforcer l'utilisation de modèles animaux qui se révèlent plus nécessaires que jamais [38]. Malgré les progrès thérapeutiques très importants réalisés ces dernières années, les besoins en traitements de l'infection par VIH, restent très importants : identifier de nouvelles approches qui permettraient l'éradication, la rémission ou le blocage de l'infection serait un pas considérable pour enrayer l'épidémie qui sévit encore trop largement dans les Pays du Sud.

RÉFÉRENCES

- [1] Trono D, Van Lint C, Rouzioux C. et al. VIH persistence and the prospect of long-term drug-free remissions for VIH-infected individuals. *Science*. 2010; 329(5988):174-80.
- [2] Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B. et al. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature*. 2005; 434(7037):1093-7.
- [3] Chomont N, El-Far M, Ancuta P, Trautmann L. et al. VIH reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nat Med* 2009;15:893-900.
- [4] Cockerham LR, Siliciano JD, Sinclair E. et al. CD4+ and CD8+ T cell activation are associated with VIH DNA in resting CD4+ T cells. *PLoS One*. 2014; 9(10):e110731.
- [5] Bacchus C, Cheret A, Avettand-Fenoël V. et al. A single VIH-1 cluster and a skewed immune homeostasis drive the early spread of VIH among resting CD4+ cell subsets within one month post-infection. *PLoS One*. 2013;8(5):e64219
- [6] Scott-Algara D, Rouzioux C, Blanche S et al. In untreated VIH-1-infected children, PBMC-associated VIH DNA levels and cell-free VIH RNA levels are correlated to distinct T-lymphocyte populations. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(5):553-63.
- [7] Rouzioux C, Richman D. How to best measure VIH reservoirs? *Curr Opin on VIH AIDS* 2013; 8(3):170-5.

- [8] Bruner KM, Hosmane NN, Siliciano RF. Towards an VIH-1 cure: measuring the latent reservoir. *Trends Microbiol.* 2015;23(4):192-203.
- [9] Rouzioux C, Mélard A, Avettand-Fénoël V. Quantification of total VIH1-DNA in peripheral blood mononuclear cells. *Methods Mol Biol.* 2014;1087:261-70.
- [10] Rouzioux C, J. B. Hubert, M. Burgard *et al.* Early levels of VIH-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of VIH-1 RNA levels and CD4+ T cell counts. *J Infect Dis.* 2005;192:46-55.
- [11] Avettand-Fenoel V, Boufassa F, Galimand J. *et al.* VIH-1 DNA for the measurement of the VIH reservoir is predictive of disease progression in seroconverters whatever the mode of result expression is. *J Clin Virol.* 2008;42:399-404.
- [12] Avettand-Fenoel V, Bouteloup V, Melard, A. *et al.* Higher VIH-1 DNA associated with lower gains in CD4 cell count among patients with advanced therapeutic failure receiving optimized treatment (ANRS 123-ETOILE). *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(10):2212-4.
- [13] Williams JP, Hurst J, Stöhr W, Robinson N. *et al.* VIH-1 DNA predicts disease progression and post-treatment virological control. *Elife.* 2014;3:e03821.
- [14] Lewin S, and Rouzioux C. VIH cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials? *AIDS.* 2011;25(7):885-97.
- [15] Avettand-Fenoel V, Chaix ML, Blanche S *et al.* LTR real-time PCR for VIH-1 DNA quantitation in blood cells for early diagnosis in infants born to seropositive mothers treated in HAART area (ANRS CO 01). *J Med Virol.* 2009;81:217-223.
- [16] Ghosn J, Deveau C, Chaix, ML *et al.* Despite being highly diverse, immunovirological status strongly correlates with clinical symptoms during primary VIH-1 infection: a cross-sectional study based on 674 patients enrolled in the ANRS CO 06 PRIMO cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(4):741-8.
- [17] Lambotte O, Boufassa F, Madec Y. *et al.* VIH controllers: a homogeneous group of VIH-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1053-6.
- [18] Saez-Cirion A, M. Sinet, S. Y. Shin *et al.* Heterogeneity in VIH suppression by CD8 T cells from VIH controllers: association with Gag-specific CD8 T cell responses. *J Immunol.* 2009; 182:7828-37.
- [19] Lecroux C, Sáez-Cirión A, Girault I. *et al.* Both HLA-B*57 and plasma VIH RNA levels contribute to the VIH-specific CD8+ T cell response in VIH controllers. *J Virol.* 2014; 88(1):176-87.
- [20] Descours B, Avettand-Fenoel V, Blanc C. *et al.* Immune responses driven by protective human leukocyte alleles from long-term nonprogressors are associated with low reservoirs in central memory CD4 T cells. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1495-1503.
- [21] Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N. *et al.* Central nervous system viral invasion and inflammation during acute VIH infection. *J Infect Dis.* 2012;206(2):275-82.
- [22] Goujard, C, Bonarek M, Meyer L. *et al.* CD4 cell count and VIH DNA level are independent predictors of disease progression after primary VIH type 1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis.* 2006;42:709-15.
- [23] Chéret A, Nembot G, Mélard A. *et al.* Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary VIH-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(4):387-96.
- [24] Chéret A, Bacchus-Souffan C, Avettand-Fenoël V. *et al.* Combined ART started during acute VIH infection protects central memory CD4+ T cells and can induce remission. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(7):2108-20.

- [25] Laanani M, Ghosn J, Essat A. et al. Impact of the Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy During Primary VIH-1 Infection on the Decay of Cell-Associated VIH-DNA. Clin Infect Dis. 2015;60(11):1715-21.
- [26] Hocqueloux L, Avettand-Fènoël V, Jacquot S. et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary VIH-1 infection is key to achieving both low VIH reservoirs and normal T cell counts. J Antimicrob Chemother. 2013;68(5):1169-78.
- [27] Garvey LJ, Pavese N, Ramlackhansingh A. et al. Acute HCV/VIH coinfection is associated with cognitive dysfunction and cerebral metabolite disturbance, but not increased microglial cell activation. PLoS One. 2012 ; 7(7):e38980.
- [28] Haase AT. Targeting early infection to prevent VIH-1 mucosal transmission. Nature. 2010; 464(7286): 217-223.
- [29] Haase AT. Early events in sexual transmission of VIH and SIV and opportunities for interventions. Annu Rev Med. 2011;62:127-39.
- [30] Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute VIH-1 Infection. N Engl J Med. 2011;364(20):1943-54.
- [31] Saez-Cirion A, Bacchus C, Hocqueloux L. et al. Post-treatment VIH-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. PLoS Path. 2013;9:e1003211.
- [32] Goujard C, Girault I, Rouzioux C et al. VIH-1 control after transient antiretroviral treatment initiated in primary infection: role of patient characteristics and effect of therapy. Antiviral Therapy. 2012;17(6):1001-9.
- [33] Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoel V. et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary VIH-1 infection. AIDS. 2010;24(10):1598-601.
- [34] Rouzioux C, Hocqueloux L, Sáez-Cirión A. Posttreatment controllers: what do they tell us? Curr Opin VIH AIDS. 2015;10(1):29-34.
- [35] Richman DD, Margolis DM, Delaney M. et al. The challenge of finding a cure for VIH infection. Science. 2009;323(5919):1304-7.
- [36] Reuse, S, M. Calao, K. Kabeya et al. Synergistic activation of VIH-1 expression by deacetylase inhibitors and prostratin: implications for treatment of latent infection. PLoS One. 2009,4:e609.
- [37] Bouchat S, Gatot JS, Kabeya K. et al. Histone methyltransferase inhibitors induce VIH-1 recovery in resting CD4(+) T cells from VIH-1-infected HAART-treated patients. AIDS. 2012; 26(12):1473-82.
- [38] Hamimi C, Pancino G, Barre-Sinoussi F and Saez-Cirion A. Will it be possible to live without antiretroviral therapy? Curr Opin VIH AIDS. 2013;8:196-203.

DISCUSSION

M. Laurent DEGOS

Vous avez dit que les inhibiteurs d'histone déacétylase pouvaient avoir une action en combinaison. Avez-vous essayé le valproate de sodium (depakine) qui est un très bon inhibiteur d'histone déacétylase, pas cher chez l'homme (car ce médicament est tératogène) ?

L'Acide valproïque a été testé chez le sujet infecté pour son activité d'Inhibiteur d'HDAC. Les résultats se sont avérés négatifs et cela pour plusieurs raisons. Tout d'abord la dépakine seule, et non en combinaison, s'avère peut puissante pour induire un bon niveau de transcription virale. De plus, les schémas thérapeutiques utilisés ont été inadéquats et trop courts pour induire un impact et réduire les réservoirs VIH. Enfin, des tests ex vivo, effectués sur des lymphocytes de sujets infectés sont en cours, de façon à essayer d'identifier d'éventuelles combinaisons incluant la dépakine. Donc la question reste encore (un peu) ouverte.

M. Roger HENRION

Peut-on affirmer dorénavant qu'un homme sous traitement, dont la charge virale est indétectable et le taux de CD4 supérieur à 500, d'une part peut avoir des rapports sexuels non protégés, d'autre part pratiquer des sports de combat avec possibilité d'échanges de sang ?

Plusieurs études montrent bien l'absence de transmission sexuelle au sein de couples sérodifférents dont un des partenaires est séropositif, sous traitement bien contrôlé depuis plusieurs mois. Ceci justifie le fait d'envisager d'avoir des rapports non protégés.

Pour ce qui concerne les sports de combat à risque d'échanges de sang, la réponse est identique si le sujet séropositif suit un traitement efficace au long cours et maintient une bonne observance. Cependant, le nettoyage immédiat en cas de plaies reste recommandé.

M. Yves BUISSON

Les patients de la cohorte VISCONTI gardent un réservoir de VIH très faible. Avaient-ils un faible réservoir avant leur mise sous traitement antirétroviral, ce qui traduirait l'infection, ou bien leur réservoir a-t-il fondu sans le traitement de primo-infection, ce qui ferait d'eux de bons répondeurs au traitement antirétroviral ?

Au moment de leur primo-infection à VIH les patients VISCONTI présentaient des symptômes cliniques et des niveaux élevés de réplication virale et des taux de T CD4+ assez bas, justifiant une mise sous traitement immédiate ; ces profils étaient donc très différents de ceux des contrôleurs naturels « VIH controllers » qui, d'emblée, avaient peu de virus circulant.

Nous pensons que les traitements immédiats ont protégé leur système immunitaire qui a su mettre en place des mécanismes de défense efficaces (lesquels mécanismes, nous essayons d'identifier).

