

COMMUNICATION

Traiter tôt l'infection à VIH : Pourquoi ?

MOTS-CLÉS : INFECTION À VIH. TRAITEMENT PRÉCOCE. RÉSERVOIRS. DÉPISTAGE. PRÉVENTION

Treating early HIV infection : Why?

Christine ROUZIUX *

RÉSUMÉ

De grandes avancées récentes dans la prise en charge de l'infection à VIH convergent pour démontrer l'impact majeur des traitements initiés précocement. De nombreux arguments se sont accumulés et l'étude des réservoirs ont apporté de nombreuses pièces au puzzle de la physiopathologie de l'infection à VIH. L'ensemble des résultats virologiques, immunologiques et cliniques ont contribué aux recommandations internationales, indiquant la nécessité de traiter au plus tôt tout sujet diagnostiqué séropositif pour le VIH. L'organisation et la mise en place du dépistage de l'infection et le développement de la prévention auprès des populations exposées sont des enjeux importants, dans l'objectif de réduire l'incidence de l'infection dans le monde.

SUMMARY

Recent major advances in the management of HIV infection are converging to demonstrate the major impact of early-initiated treatments. Many arguments have accumulated and HIV reservoir studies have brought many pieces to the puzzle of the pathophysiology of HIV infection. Recent virological, immunological and clinical results have contributed to the international recommendations, indicating the need to treat, as soon as possible, any person diagnosed with HIV. The organization and implementation of HIV screening and the

* EA 7327 Université Paris Descartes, Paris-Sorbonne-Cité, Laboratoire de Virologie, CHU Necker Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015, Paris, France. Christine.rouzioux@aphp.fr

Tirés-à-part : professeur Christine ROUZIUX, même adresse
Article reçu le 5 juin 2018 et accepté le 25 juin 2018

development of prevention among exposed populations are important issues, with the aim of reducing the HIV incidence worldwide.

INTRODUCTION

De grandes avancées récentes dans la prise en charge de l'infection à VIH convergent pour démontrer l'impact majeur des traitements initiés précocement. De nombreux arguments se sont accumulés et désormais UNAIDS et l'OMS recommandent un traitement systématique pour toute personne séropositive, quelque-soit son statut clinique et biologique [1, 2]. Les enjeux et les challenges de telles recommandations sont nombreux. Les bénéfices, en termes de réduction de la transmission virale et de la réduction de l'épidémie, sont démontrés par la diminution de l'incidence du nombre de nouveaux cas. De tels résultats, renforcent le soutien aux politiques de santé publique, qu'il s'agisse des Pays du Sud où l'épidémie peut induire une prévalence de l'ordre de 25 % chez des jeunes femmes séropositives, ou des Pays du Nord où elle peut atteindre jusqu'à 14 % dans les communautés d'homosexuels masculins.

Dans l'histoire du Sida, plusieurs périodes ont vu un effet de balancier dans l'usage des traitements antirétroviraux. Après la période initiale sans traitement, responsable d'une mortalité très élevée, a suivi une période réservant les traitements par bithérapies aux stades cliniques les plus avancés. Les premiers antirétroviraux efficaces, notamment les trithérapies incluant des antiprotéases ont été une véritable avancée du fait de la réduction drastique de la mortalité. Les trithérapies ont alors été largement recommandées. Cependant, les nombreux effets secondaires induits, très difficiles à supporter au long cours, ont tempéré les prescriptions, les réduisant à nouveau aux cas les plus symptomatiques. Ces dernières années, la mise à disposition de nouvelles classes de molécules puissantes et moins toxiques telles que les anti-intégrases ont définitivement amélioré la vie des patients, du fait qu'elles sont beaucoup mieux tolérées [3].

L'infection à VIH est une infection à lentivirus qui induit une maladie lente d'évolution, restant asymptomatique durant plusieurs années avant le développement progressif d'un déficit immunitaire conduisant au stade Sida. De fait, les sujets infectés ne se savent ni malades, ni contaminants : le diagnostic VIH est souvent posé à un stade tardif devant un tableau clinique de Sida, lequel est plus difficile à contrôler que lorsque le traitement est initié précocement, même avec les molécules actuelles [4].

Les résultats de deux grands essais thérapeutiques randomisés, rapportés dans le *New England Journal of Medicine*, ont confirmé l'intérêt des traitements pour des sujets ayant plus de 500 TCD4+ [5, 6]. Enfin, l'utilisation de molécules combinées en un comprimé facilite l'observance au long cours, réduisant ainsi le risque de développement de résistances aux traitements.

Le rôle des cellules « Réservoirs » dans l'infection à VIH

Des résultats récents montrant le rôle des cellules « réservoirs » ont apporté de nombreuses pièces au puzzle de la physiopathologie de l'infection, tant en primo-infection qu'au stade sida. La majorité des cellules infectées sont des lymphocytes TCD4+ présentes dans le sang, les organes lymphoïdes tels que les ganglions et le tube digestif. Le génome viral intégré dans les lymphocytes TCD4+ infectés au repos est définitivement ancré dans la chromatine des cellules ; la transcription du génome viral, suivie de la réplication est liée à l'activation des cellules infectées. Le niveau d'inflammation qui est différent d'un tissu à l'autre, est un facteur facilitant l'activation cellulaire, induit la réplication virale et l'infection de nouvelles cellules. Une des conséquences importantes cette infection virale très diffuse au sein de l'organisme implique la nécessité d'utiliser des molécules non seulement puissantes, mais aussi diffusant bien dans les différents tissus infectés.

L'exploration des réservoirs sanguins peut se faire par la quantification de l'ADN VIH mesurant la fréquence de cellules infectées par une technique sensible et spécifique de PCR en temps réel. La valeur prédictive de ce marqueur sur le risque de progression vers le sida en fait un marqueur biologique complémentaire de la mesure de la charge virale ARN VIH, au sein des études physiopathologiques [7, 8]. Dans une publication récente, nous décrivons le niveau des réservoirs sanguins et nous montrons que, en l'absence de traitement, le niveau d'infection est variable selon les stades cliniques [9]. Dès la primo-infection, l'organisme est envahi de cellules lymphocytaires infectées. Ensuite, les réponses immunitaires, telle que les réponses CD8 spécifiques du VIH réduisent quelque peu le nombre de lymphocytes TCD4+ infectés. En l'absence de traitement, la réplication virale est continue et le niveau d'infection des TCD4+ progresse régulièrement, induisant un déficit immunitaire quantitatif du fait la destruction progressive des TCD4+ et un déficit qualitatif du fait du rôle très important de ces cellules dans le développement des réponses immunitaires. Le nombre de cellules infectées circulantes est particulièrement élevé au stade Sida.

À l'inverse, le niveau d'infection de l'organisme se révèle particulièrement bas chez les sujets « HIV controllers » et les sujets VISCONTI ou « Post Treatment Controllers, PTC » [10]. Les sujets « HIV controllers » présentent un contrôle naturel de l'infection en l'absence de traitement, alors que les sujets VISCONTI présentent une réelle rémission, du fait du maintien du contrôle virologique après arrêt d'un traitement initié en primo-infection [11, 12]. Ces sujets sont rares, mais ils représentent un modèle physiopathologique particulièrement intéressant dans le contexte de l'utilisation des traitements et dans celui des recherches vaccinales. Ils contribuent à démontrer qu'un niveau de réservoir bas est sans doute important dans la préservation des fonctions immunitaires, même si cette condition nécessaire n'est sans doute pas suffisante [13, 14].

Au niveau cellulaire : La composition du réservoir a été bien décrite ces dernières années. Elle permet de mieux comprendre l'impact des traitements. Parmi les lymphocytes TCD4+, toutes les sous-populations lymphocytaires peuvent être infectées. Les cellules s'infectent d'autant facilement qu'elles sont activées et qu'elles expriment les récepteurs CCR5. Selon leur degré de différenciation, on décrit les cellules naïves (TN), les centrales mémoires (TCM), les transitionnelles mémoires (TTM) et les effectrices mémoires (TEM). Toutes ces cellules ont des capacités de prolifération, notamment importantes pour les TN les TCM, qui participent au maintien du nombre de cellules et contribuent à la persistance virale [15]. Au moment de la primo-infection, ce sont les cellules différenciées et facilement activées TTM et TEM qui s'infectent en premier [16]. Alors qu'au stade chronique de l'infection, la majorité des réservoirs est composé de cellules infectées latentes TCM et TN [17]. Il y a donc une différence importante entre les stades précoces de l'infection et les stades chroniques, non seulement quantitativement mais aussi qualitativement, puisqu'au stade chronique ce sont des cellules à longue durée de vie et bonnes capacités prolifératives qui prédominent.

Au niveau moléculaire : Là encore des différences importantes sont observées entre les stades précoces et tardifs. Dans les premiers mois de l'infection, les cellules infectées contiennent beaucoup de génomes non intégrés (formes circulaires 1LTR, et 2LTR et formes linéaires) [18]. Ces formes sont capables de transcription et de production virale, mais sont moins facilement transmises lors de la division cellulaire, puisque transmises à une seule des cellules filles. À l'inverse au stade chronique, les génomes viraux intégrés aux chromosomes cellulaires sont dominants et systématiquement présents dans les cellules filles, induites par la prolifération lymphocytaire.

Conséquences thérapeutiques

L'ensemble de ces éléments a permis de comprendre les résultats de l'impact différent des traitements, selon qu'ils sont initiés tôt ou en phase tardive de l'infection. Plusieurs équipes avaient montré un fort impact des traitements antirétroviraux sur les réservoirs sanguins lors d'initiations au stade de la primo-infection et ce quelle que soit la puissance thérapeutique [19, 20]. A ce stade, le traitement permet de réduire la destruction massive des T CD4+. La majorité des cellules infectées TTM et TEM activées meurent rapidement, le blocage de la réplication protège les lymphocytes TCM et TN de l'infection et limite le remplissage du réservoir, tout en réduisant massivement le niveau global d'activation [21]. De plus, initier les traitements précocement permet de limiter l'altération du tissu lymphoïde digestif, de réduire le risque de translocation bactérienne. Il permet de limiter l'atteinte du système nerveux central.

Au contraire, en phase chronique, nous avons montré dans une étude menée avec l'équipe d'Orléans, que l'impact des traitements était très inférieur à celui observé chez les patients traités en phase précoce [22]. Le blocage de la réplication virale est

important mais aucun des antirétroviraux, n'atteint les génomes viraux intégrés et par conséquent ne peuvent éliminer les cellules TCM mémoires infectées en phase de dormance. Les réservoirs de cellules infectées diminuent peu et se stabilisent rapidement. Les traitements permettent une certaine restauration immunitaire, mais uniquement partielle, en particulier lorsque les traitements sont initiés au stade Sida.

L'ensemble de ces éléments a permis de comprendre les résultats des essais cliniques démontrant une différence significative du risque d'évolution vers le sida, selon que le traitement était initié précocement, ou bien initié de façon différée (sur la base de la chute du taux de CD4) [5, 6]. Définitivement, tout le monde s'accorde pour que les traitements soient initiés le plus tôt possible, dès que le diagnostic de l'infection est posé. Pour ce qui concerne le diagnostic en primo-infection, le traitement est considéré comme une urgence, car un retard de quelques jours a un impact significativement moindre sur les réservoirs [23].

Quel que soit le stade clinique, les traitements ne permettent en aucun cas d'atteindre les génomes viraux intégrés ni d'éradiquer l'infection : les traitements sont dits virostatiques et ils doivent donc être pris à vie. En cas d'interruption, un rebond viral est quasi systématiquement observé. Quel que soit le stade clinique, les traitements permettent de bloquer la réplication virale dans les territoires génitaux ; ils ont un impact majeur, en diminuant considérablement le risque de transmission sexuelle, en réduisant la charge virale dans les compartiments génitaux [24]. Globalement, les traitements antirétroviraux ont donc un double effet avec un premier effet bénéfique individuel certain, en bloquant le risque d'évolution vers le sida. L'espérance de vie des sujets traités a quasiment rattrapé celle de la population générale, en particulier dans les pays du Nord où les traitements sont facilement accessibles. Le deuxième effet un effet bénéfique est collectif ; il très important en termes de santé publique. En bloquant le risque de transmissions sexuelles et le nombre de nouvelles contaminations, il est tout à fait possible d'envisager de bloquer l'extension de l'épidémie. Cela a permis de développer le concept de « Test and Treat », nécessaire pour convaincre non seulement la communauté médicale de l'intérêt de débiter un traitement au plus tôt, mais surtout les patients eux-mêmes, conscients des risques qu'ils faisaient prendre à leurs partenaires en l'absence de traitements.

Quels sont désormais les enjeux ?

Le plus grand et difficile enjeu est désormais de diminuer l'incidence des infections à VIH dans le monde. Théoriquement, cela pourrait être envisagé, à condition de connaître tous les sujets séropositifs et de leur donner des traitements à vie.

Le Dépistage des sujets infectés par le VIH est le premier objectif : les enjeux de la prise en charge des sujets séropositifs impliquent le développement de politiques de dépistage et de traitement systématique. Il faut aller vers les groupes exposés, leur proposer un accès facile et régulier au dépistage qui fait partie de l'arsenal de prévention. L'information auprès des jeunes et des adolescents doit être organisée et

adaptée au sein d'une politique d'information sur les infections sexuellement transmissibles incluant le VIH [25]. Des opérations telles que « Paris sans Sida », vont sans doute aider à une mobilisation, qui s'avère indispensable alors que l'épidémie est toujours si présente dans la communauté homosexuelle, en particulier en Ile de France. Le Conseil National du Sida et des Hépatites virales a pour cela donné un avis incluant des recommandations de notification aux partenaires ayant été en contact avec un sujet potentiellement contaminant [26]. Cela pose sans doute des questions éthiques. Cependant il est important que ces sujets puissent accéder au diagnostic, connaître leur statut au plus tôt et de façon à être pris en charge rapidement, recevoir des traitements et rompre la chaîne de contamination.

Le développement d'outils de dépistage tels que les tests rapides, ainsi que leur utilisation large dans des structures « Hors les murs », communautaires et CEGIDD, doivent être soutenus. De même, dans les Pays du Sud où l'épidémie est importante, les campagnes de dépistage et de traitements sont en développement et déjà plus de 18 millions de personnes infectées ont accès aux traitements.

La Prévention de la transmission du virus est le deuxième objectif :

Des résultats récents ont permis de démontrer que la prise de traitements tels que le truvada permet de prévenir l'acquisition de l'infection. La prophylaxie pré-exposition du VIH (dite PREP) par les antirétroviraux constitue un outil de prévention désormais disponible en France depuis 2016, en association avec les autres méthodes de prévention, tels que les préservatifs, le traitement post-exposition et l'accès aux tests rapides) [27, 28]. De tels traitements s'adressent particulièrement aux personnes exposées, en particulier les hommes ayant des rapports avec les hommes, chez lesquels la PREP se révèle une avancée récente considérable pour réduire l'épidémie.

CONCLUSION

De nombreuses études virologiques, immunologiques et cliniques convergent et permettent de comprendre le total bénéfice des traitements précoces des personnes vivant avec le VIH. Les études réservoirs y contribuent, en complétant les données de la physiopathologie de l'infection à VIH [29]. Dépistage et prévention du VIH et des IST sont des points clés nécessitant la mobilisation des pouvoirs publics. UNAIDS a comme objectif de pouvoir atteindre les trois 90x90x90, comprenant 90 % de sujets dépistés, 90 % d'entre eux mis sous traitement et 90 % de ceux-ci avec une charge virale VIH indétectable [1]. Ces objectifs pour les années futures, doivent aider à mobiliser les ressources économiques et financières nécessaires, lesquelles sont particulièrement importantes, alors que l'épidémie touche des pays ayant des systèmes de santé déjà très fragiles pour beaucoup d'entre eux. À ce titre, la mobilisation et l'engagement au long cours des gouvernements et des bailleurs de fonds constituent sans doute des enjeux de santé publique majeurs, indispensables si l'on veut se donner les moyens de réduire l'incidence de l'infection à VIH dans le monde.

RÉFÉRENCES

- [1] UNAIDS. Global Aids update 2016 ; 2017. [En ligne] Disponible sur : http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-Aids-update-2016_fr.pdf
- [2] WHO. 2015. Geneva 2015. Guidelines on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. [En ligne] Disponible sur : <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>.
- [3] Morlat P, editor. Prise en charge médical des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. [En ligne] Disponible sur : <https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018>.
- [4] Santé publique France. Découvertes de séropositivité VIH et de SIDA. Point épidémiologique du 23 mars 2017. [En ligne] Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/135287/485871/version/4/file/Surveillance_VIHSida2003_2015.pdf.
- [5] Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2011;365:808-22.
- [6] Lundgren D, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373:795-807.
- [7] Rouzioux C, Mélard A, Avettand-Fénoël V. Quantification of total HIV1-DNA in peripheral blood mononuclear cells. *Methods Mol Biol*. 2014;1087:261-70.
- [8] Avettand-Fenoel V, Boufassa F, Galimand J, et al. HIV-1DNA 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.
- [9] Avettand-Fenoel V, Hocqueloux L, Ghosn J, et al. Total HIV-1 DNA, a Marker of Viral Reservoir Dynamics with Clinical Implications. *Clin Microbiol Rev*. 2016, 29:859-880.
- [10] Noel N, Pena R, David A, Avettand-Fenoel V, et al. Long-term Spontaneous control of HIV-1 relates to low frequency of infected cells and inefficient viral reactivation. *J Virol* 2016. 90:6148-6158.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Rouzioux C. Le traitement de la primo-infection à VIH un pas vers la rémission *Bull. Acad. Natle Méd*. 2016;200:877-87.
- [14] Rouzioux C and Avettand Fenoël V. Total HIV-DNA a global marker of HIV reservoirs. *Retrovirology*. 2018;15:30
- [15] Murray J. M, Zaunders J, Emery S, et al. HIV dynamics linked to memory CD4+ T cell homeostasis. *PLoS One*. 2017;12, e0186101.
- [16] Bacchus C, Cheret A, Avettand-Fenoel V, et al. A single HIV-1 cluster and a skewed immune homeostasis drive the early spread of HIV among resting CD4+ cell subsets within one month post-infection. *PLoS One*. 2013;8:e64219.
- [17] Chomont N, El-Far M, Ancuta P, et al. HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nat Med*. 2009;15:893-900.
- [18] Malatinkova, E De Spiegelaere, Ward, Vandekerckhove, Linos ; et al. HIV Reservoir Characterization. *J Virus Erad*. 2017;1:66-68.

- [19] Ananworanich J, Chomont N, Eller LA, et al. HIV DNA set point is rapidly established in acute HIV infection and dramatically reduced by early ART. *EBioMedicine*. 2016;11:68-72.
- [20] 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;15:387-96.
- [21] 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;70:2108-20.
- [22] Hocqueloux L, Avettand-Fènoël V, Jacquot S, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated 22 — during primary VIH-1 infection is key to achieving both low VIH reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1169-78.
- [23] Laanani M, Ghosn J, Essat A, et al. Impact of the Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy During Primary HIV-1 Infection on the Decay of Cell-Associated HIV-DNA. *Clin Infect Dis* 2015;60:1715-1721.
- [24] Chéret A, Durier C, Mélard A, et al. ANRS OPTIPRIM study group. Impact of early cART on HIV blood and semen compartments at the time of primary infection. *PLoS One*. 2017; 12:e0180191.2016;29:859-80.
- [25] Conseil national du sida et des hépatites virales. Avis suivi des recommandations sur la prévention et la prise en charge de IST chez les adolescents et les jeunes adultes. Février 2017.
- [26] Conseil national du sida et des hépatites virales. Avis suivi des recommandations sur la notification formalisée aux partenaires. Mars 2018.
- [27] Siguier M, Molina JM. HIV preexposure prophylaxis: An essential, safe and effective prevention tool for sexual health. *Med Mal Infect*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.01.009>
- [28] WHO. Clinical guidelines: antiretroviral drugs for HIV prevention;2016. [En ligne] Disponible sur : <http://www.who.int/hiv/pub/arv/chapter3.pdf>.
- [29] Rouzioux C, Trémeaux P and Avettand-Fenoël V. HIV DNA, a clinical marker of HIV reservoirs. *Cur Opinon on AIDS*, 2018, in press.