

Une nouvelle feuille de route pour l'éradication du VIH

Alain Lafeuillade

Professeur Associé à L'Institut de Virologie Humaine, Université du Maryland, Baltimore, USA
Service des Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Général, Toulon, France

Med Trop 2011; **71**: 213-214

Le sida souffle ses 30 premières bougies. C'est en effet le 5 juin 1981 que les premiers cas cliniques furent décrits dans le « Morbidity and Mortality Weekly Report ». Rarement, une nouvelle maladie a fait l'objet d'autant d'avancées scientifiques dans les quelques années qui ont suivi sa reconnaissance. Dès 1983 l'agent responsable était caractérisé; trois ans plus tard le premier antirétroviral, la zidovudine, était identifié; et dix ans après les combinaisons hautement efficaces (antirétroviral therapy ART) étaient mises au point. Aujourd'hui, ce sont plus de 25 molécules différentes qui forment notre armement, permettant des associations adaptées à chaque cas. L'infection à VIH est passée, en 15 ans, d'une sentence de mort certaine à une affection chronique gérable au prix d'une thérapie quotidienne. Les ART se sont régulièrement simplifiées, leurs effets secondaires ont été atténués au bénéfice d'une qualité de vie certaine des patients. On peut aujourd'hui « vivre avec le VIH » tout en ne prenant qu'un seul comprimé par jour et en n'effectuant qu'un suivi ambulatoire 3 fois dans l'année... Une situation qui, presque, rivalise avantageusement avec d'autres pathologies chroniques comme le diabète insulino-dépendant !

Pourquoi, dans ces conditions, les scientifiques et la communauté internationale persistent à vouloir éradiquer le VIH ? La réponse vient des quelques chiffres qui suivent.

Depuis le début de la pandémie, l'infection à VIH a atteint 60 millions de personnes dans le monde, causant des millions de morts, laissant au bord de la route des millions d'orphelins et abaissant l'espérance de vie de nombreux pays du sud. On évalue actuellement à 34 millions le nombre de personnes chroniquement infectées par le VIH, dont la majorité réside dans des pays à ressources limitées. Malgré des modes de transmission bien connus et des moyens de prévention simples (préservatifs), dans le monde quotidiennement, plus de 7 000 personnes continuent à s'infecter par le VIH. En 2009, l'infection à VIH/sida était responsable de 2 millions de morts à travers le globe.

L'accès aux ART est limité à un tiers des patients qui le nécessitent dans les pays à faibles ressources. Par conséquence, la balance reste en faveur du virus, et pour tout nouveau patient traité par antirétroviraux, 2 à 3 nouveaux cas d'infection surviennent. Le coût du traitement antirétroviral atteint 15 milliards de dollars annuels dans les pays développés. Les projections des experts montrent qu'il faudrait y consacrer 50 à 60 milliards de dollars annuels dans 20 ans pour traiter toutes les personnes qui le nécessitent sur la planète. Même dans les pays riches, de grandes disparités existent pour l'accès aux ART. Si le système de couverture sociale français permet aujourd'hui à toute personne d'en bénéficier, plus de 8 000 patients sont sur des listes d'attente aux Etats Unis d'Amérique. Le poids économique de traitements antirétroviraux

devant être administrés à vie deviendra rapidement insupportable sur le plan financier.

Ce constat conduit à établir une nouvelle feuille de route pour l'éradication du VIH/sida. Elle se décline à 2 niveaux : éteindre la pandémie en arrêtant la transmission du VIH au niveau des populations; développer de nouvelles stratégies au niveau individuel pour guérir l'infection à VIH.

La prévention de nouvelles infections par le VIH serait, au mieux, assurée par un vaccin. Malheureusement, trois décennies de recherches dans le domaine se soldent par un échec retentissant. Non seulement les nombreux candidats vaccins testés ont été inefficaces, voire favorisant pour l'acquisition du virus, mais les corrélats exacts d'une immunité protectrice restent inconnus. En 2009, un essai conduit en Thaïlande combinant 2 approches vaccinales qui, individuellement, s'étaient avérées inefficaces, a entraîné une réduction transitoire de 31 % du risque d'infection... des résultats insuffisants pour avoir un impact sur la pandémie. Il a été montré par ailleurs que la circoncision masculine pouvait diminuer la transmission du VIH dans au moins 55 % des cas...

En l'absence de vaccin, le moyen le plus efficace de faire chuter le nombre de nouvelles infections serait, actuellement, l'accès aux ART de toutes les personnes infectées. La stratégie de « tester, diagnostiquer, traiter » (seek, test, treat) est désormais préconisée pour éteindre l'épidémie. Même si d'importants progrès ont été faits au niveau international pour l'accès aux ART, on considère aujourd'hui que 6,6 millions de personnes ont accès aux traitements dans les pays défavorisés, alors que 9 millions sont encore en attente. Mais, avec la crise économique, les financements ont baissé entre 2008 et 2010 et plusieurs pays n'ont pas honoré leurs promesses d'investissement pour un accès universel aux ARV. L'ONUSIDA, lors d'une réunion début juin 2011, a adopté une déclaration finale qui se donne des objectifs ambitieux à l'horizon 2015 : 15 millions de patients traités en pays défavorisés, et la prévention complète de la transmission materno-fœtale du VIH. Il restera à obtenir des états les sommes sur lesquelles ils se sont engagés...

D'autres approches que le traitement des malades sont à l'étude pour réduire l'épidémie. Les campagnes d'éducation pour l'usage du préservatif, l'utilisation des antirétroviraux comme microbicides semblent prometteuses. On l'aura compris, même s'il faut tout faire pour traiter un maximum de patients infectés par le VIH sur la planète, pour réduire la progression de leur maladie mais aussi éteindre les nouvelles contaminations, cela aboutira à 34 millions de patients sous antirétroviraux au long cours que les systèmes de santé ne pourront pas supporter.

Ce coût pourra être pour un temps atténué par le recours aux formes génériques des antirétroviraux, mais va nécessiter de trouver à l'échelon individuel des stratégies thérapeutiques permettant des arrêts durables des antirétroviraux.

• Correspondance : alain.lafeuillade@ch-toulon.fr

S'il est certain que les ART ont considérablement amélioré la survie et la qualité de la vie gagnée dans les pays développés, elles restent un traitement suspensif de l'infection rétrovirale qui reprend sa course chaque fois que les médicaments sont interrompus. La mise au point d'un traitement curatif de l'infection à VIH peut se concevoir avec 2 objectifs. Une « guérison fonctionnelle » correspondrait au contrôle de la réplication virale sans avoir besoin d'administrer en permanence des traitements de type ART. Du matériel génétique du VIH (notamment du DNA proviral) pourrait être détectable dans certaines cellules ou tissus, mais le virus serait maintenu à l'état non répliatif, ne créerait pas de dommages, et ne serait pas transmissible. Cette situation existe spontanément chez 0,3% des patients infectés, que l'on nomme « Contrôleurs Elite ». On commence à comprendre les mécanismes qui régissent cet état, qui sont dépendants de l'hôte et non pas de la souche de VIH. Ces patients présentent des particularités génétiques (groupes HLA « protecteurs »), une réponse immunitaire spécifique plus efficace et une répartition différente de leur « réservoir » viral. Ils constituent donc un modèle de ce que nous voudrions généraliser dans un premier temps. Cela permettrait aux patients de bénéficier de périodes d'arrêt des ART de plusieurs années sans risque de détérioration clinique ni immunologique. La réponse immune spécifique permettant de bloquer la réplication virale semble être l'élément clef de ces « contrôleurs ». On a dès à présent pu déterminer que l'initiation des ART au stade de la primo-infection à VIH permettait d'induire cet état chez 15 % des malades. Si de telles stratégies ne guérissent pas, à proprement parler, du VIH, elles permettent des interruptions de traitement bénéfiques en termes de toxicités... et d'économie de santé.

La situation de « guérison stérilisante » est la quête du Graal du sidénologue. Jusqu'à peu, cela n'était survenu chez aucun malade. En décembre 2010, l'équipe de Gero Hütter en Allemagne publie dans *Blood* la guérison (le mot est lâché) d'un patient VIH atteint de leucémie qui a reçu 2 greffes de moelle allogéniques. Cette moelle a été choisie non seulement compatible mais provenant d'un donneur homozygote pour la délétion delta-32 du CCR5. Le CCR5 est un corécepteur que le VIH utilise pour infecter les cellules, en plus du récepteur CD4. Les personnes qui présentent ce déficit sont connues comme étant moins susceptibles à l'infection par le VIH. Malgré un arrêt des ART chez ce patient, la réalisation de 2 greffes de moelle du fait d'une rechute de la leucémie n'a pas entraîné de rebond virologique après 4 années de suivi. Non seulement la virémie plasmatique est restée indétectable, mais la recherche de matériel génétique du virus dans différents organes (intestin, foie, cerveau) est restée négative. La « maladie résiduelle », pour parler comme les oncologues, semble avoir été vaincue. La communauté scientifique s'accorde pour dire que ce cas restera sans doute unique, le traitement étant lourd, risqué, et non transposable à grande échelle, mais quelle « preuve de concept » ! Timothy Brown (il s'est lui même publiquement affiché) est le seul malade guéri du VIH/sida à ce jour. Une nouvelle vie commence pour lui, qui se destine à être

le symbole des causes perdues. Quel regain d'énergie et d'espoir pour la communauté scientifique !

L'éradication du VIH chez un patient infecté implique de comprendre les mécanismes qui permettent la persistance rétrovirale sous ART. Ces dernières années, nous sommes parvenus à mieux caractériser la nature de ce « réservoir » et les moyens qu'il utilise pour se perpétuer. La latence du VIH est, en fait, un phénomène actif qui est susceptible d'être perturbé par des interventions thérapeutiques. C'est ainsi que l'on a pu développer le concept de « purge des réservoirs » et isoler plusieurs molécules qui vont prochainement être testées dans ce but (vorinostat, bryostatine...). Le principe est de « réveiller » le VIH intégré à l'état latent dans les cellules du réservoir, en présence d'une solide combinaison de type ART pour protéger les cellules saines, et de causer la mort de ces cellules par l'effet cytopathogène du VIH ou leur destruction immunologique. Il sera sans doute nécessaire d'administrer de façon séquentielle plusieurs de ces drogues « anti-latence », et peut-être de rajouter un élément « tueur » comme une immuno-toxine.

L'autre concept en cours d'évaluation est le « sabotage » de l'infection à VIH. Dans ce cas, on ne cherche plus à éliminer la dernière trace de virus détectable, mais on perturbe l'environnement cellulaire qui, normalement, permet la persistance rétrovirale. L'une de ces approches, par thérapie génique, découle directement de l'observation de Timothy Brown. Les « nucléases à doigts de zinc » sont de véritables ciseaux moléculaires capables d'amputer l'expression d'un gène précis dans une cellule. Des lymphocytes CD4+CCR5+ de patients ont ainsi été traités *in vitro* pour supprimer l'expression du corécepteur CCR5, puis réintroduits. Ces cellules, devenues réfractaires à l'infection par une souche R5 de VIH, colonisent le système immunitaire, notamment au niveau du tractus digestif, et sont capables d'une expansion. Il reste à étudier si, après plusieurs séquences d'un tel traitement, ce nouveau pool de cellules sera en quantité suffisante pour contrôler à lui seul le VIH, puis l'éliminer.

De nombreuses inconnues persistent tant sur les outils nécessaires pour tester ces stratégies d'éradication que sur leurs risques potentiels. En particulier, dans une population sous ART avec relative bonne qualité de vie, il est important que tous ces essais se réalisent en partenariat avec les représentants des patients et des commissions d'éthique.

Néanmoins, si nous comparons le chemin parcouru depuis 2003, date à laquelle nous avons organisé avec Mario Stevenson (Miami, USA) le 1^{er} atelier sur la persistance du VIH et les voies d'éradication, il est certain que les découvertes effectuées ces 2 dernières années ont donné un coup d'accélérateur à la thématique.

Une dernière preuve que la recherche d'un traitement curatif est maintenant une priorité : elle vient d'être inscrite sur l'agenda de l'International AIDS Society (IAS) ; et fin 2010, le Professeur Françoise Barre-Sinoussi, Prix Nobel de Médecine, a créé un groupe de travail multidisciplinaire au sein de l'IAS pour définir les priorités en termes de recherche de ce traitement. ■