

**Série de conférences « VIH/SIDA, succès et prochaines avancées de la recherche »**  
**Mercredi 12 juillet 2017 à l'Institut Pasteur**  
**Notes personnelles de Tania LOUIS @SciTania**

**Françoise Barré-Sinoussi**

**Découvertes et recherche sur le VIH, un modèle pour faire face aux maladies infectieuses émergentes**

Plus de 35 ans de recherche sur le VIH, avec un certain nombre de succès. Outils de diagnostic, de prévention, de traitement et compréhension fondamentale du virus et de ses mécanismes d'action.

Départ : les médecins, qui ont identifié les symptômes, leur nouveauté, et se sont adressés aux chercheurs. Efficacité de la collaboration cliniciens/chercheurs pour isoler le virus dès 1983 (soit deux ans après le début de l'épidémie).

La recherche fondamentale qui a suivi a abouti à la production d'outils thérapeutiques (traitement + prévention) : AZT en 1987, trithérapies en 1996, mesure de la charge virale par PCR en 1993, mise au point de médicaments génériques antirétroviraux en 2001.

Dès 1994, utilisation de l'AZT pour la prévention de la transmission mère-enfant, jusqu'à la PrPE (prophylaxie pré-exposition) en 2014 : efforts de prévention.

Nous avons toujours besoin de recherche fondamentale, beaucoup de choses ne sont pas encore complètement comprises (patient de Berlin, elite controleurs, facteurs de restriction, réservoirs...)

Sur le plan de la santé :

En 2015 : >30% diminution des infections depuis 2001

45% diminution des décès

Mais il reste ~37millions de personnes qui vivent avec le virus, et seulement 50% ont accès aux traitements.

1 million de personnes meurent du SIDA chaque année

>2millions de nouvelles infections/an (5700/jour !!)

Défis et priorités actuels : prévenir les nouvelles infections (éducation, préservatifs, PrEP, circoncision, réduction des risques...) dépister et traiter tôt (40% des porteurs ignorent qu'ils sont infectés... continuum des soins à améliorer).

Education, tolérance (vis-à-vis des personnes infectées), renforcer les systèmes de santé/gouvernance, coordonner et intégrer les politiques nationales, optimiser l'offre de soin (auto tests, tests rapides, approvisionnement de distribution des antirétroviraux, mise au point de traitements à effet prolongé pour diminuer les prises.)

Plus de 70 pays au monde ont des législations répressives vis-à-vis des populations infectées par le VIH, ce qui s'oppose au diagnostic, au soin et à la prévention...

Peut-on contrôler l'épidémie VIH ? Oui, mais on ne pourra pas la stopper sans vaccin ni traitement curatif.

Priorités de la recherche : mettre au point un vaccin efficace (gros progrès depuis 2009, mais on n'y est pas encore), réussir à guérir les patients (et pas leur imposer un traitement à vie > problème des réservoirs).

Une petite proportion des malades meurt de comorbidités non SIDA : autres pathologies associées même si moins fréquentes.

Il faut développer nos connaissances fondamentales sur la latence virale, l'immunologie et la pathogénèse de l'infection VIH, c'est l'amont des nouvelles stratégies vaccinales et thérapeutiques.

Importance de la coordination et de la mobilisation internationale, clé dans le problème du VIH depuis le départ dans les années 80. Recherche fondamentale, clinique, sociale, différentes infrastructures et politiques, ouverture aux autres disciplines biologiques (la cancérologie notamment) et surtout rester à l'écoute des patients.

Grande conférence internationale à Paris fin juillet : <https://www.ias2017.org/>.

Utiliser l'expérience acquise face au VIH pour lutter contre d'autres maladies causant des problèmes de santé publique et avancer plus vite.

**Pierre Marie Girard**

**Traitements antirétroviraux, une histoire de succès**

Rapidité historique de la mise au point des premiers traitements contre le VIH. Où en est-on depuis ?

Mai 1981, Atlanta : détection d'un nombre anormalement élevé de cas de pneumocystose (mortelle dans 100% des cas). On s'en est rendu compte parce que le CDC a centralisé beaucoup de demandes pour un médicament spécifique > importance d'avoir de bons systèmes de veille pour détecter les nouvelles émergences.

4 ans entre la caractérisation du virus et le premier traitement (AZT) : hécatombe jusqu'en 2000, arrêt rapide grâce à la révolution des anti-protéases inclus dans les trithérapies en 1996.

Maladie longtemps inapparente après l'infection virale : phase de propagation favorisant l'installation de l'épidémie.

Sans traitement, plus de 97% des patients infectés meurent : mortalité énorme.

La latence d'apparition des symptômes ne doit pas occulter le caractère terrible de la maladie (amaigrissement spectaculaire, défaillances successives des organes... On parle du système immunitaire, mais en pratique l'ensemble de l'organisme est touché).

Aujourd'hui plus de 20 médicaments antirétroviraux qui ciblent 4 étapes du cycle viral (fusion/entrée, RT, intégration, maturation). L'efficacité a vraiment découlé de la combinaison en trithérapie. Inattendu à l'époque, on misait plus sur un vaccin au départ.

Amélioration des traitements : plus de 20 cachets au départ, dont l'AZT à prendre toutes les 4h y compris la nuit. On est à un cachet/jour aujourd'hui.

Conférence de Durban en 2000 (avec Mandela) : reconnaissance du besoin de faire progresser les traitements en Afrique. Malgré cela, beaucoup de problèmes structurels limitent encore l'efficacité pratique.

Blocage majeur aujourd'hui : le dépistage. Patients contaminants et dont l'état se dégrade. Problème de la discrimination (liée au VIH lui-même ou à l'appartenance à des communautés à forte prévalence virale).

Paramètre clinique important : la charge virale. Qu'on mesure efficacement aujourd'hui. La rendre indétectable est possible et permet aux patients de vivre aussi longtemps que les personnes non infectées... et en bonne santé.

Mais ça reste un traitement à vie, il faut maintenir les efforts de prévention. Difficile à mettre en place en termes de communication ! Transmission sexuelle > tabou. Populations ciblées sujettes à des a

priori (en France, les toxicomanes ont été mal pris en charge dans l'amélioration des pratiques au départ).

Si on traite plus de 95% des malades, l'OMS estime qu'on peut contrôler l'épidémie d'ici 2030 (pas faire disparaître le virus mais limiter sa dissémination).

### **Mathurin Tejiokem (chercheur du Cameroun)**

#### **Impact du traitement antirétroviral sur la transmission mère-enfant du VIH et sur la prise en charge des enfants infectés**

Résultats de l'étude ANRS-PEDIACAM

Historiquement, les slogans associés à l'épidémie VIH sont passés de « tous unis contre le VIH » à « réduire l'écart » (sous-entendu entre les pays). Adaptation des prises en charge à la situation réelle des patients, qui dépend des pays.

Afrique subsaharienne : 80% des femmes de plus de 15 ans infectées dans le monde y vivent, et 90% des femmes enceintes infectées. 94% des enfants infectés s'y trouvent aussi > importance de réduire la transmission mère-enfant.

Quand il y a transmission mère-enfant :

20% de transmission pendant la grossesse (surtout à la fin)

40% à l'accouchement

40% par l'allaitement

Moyens de prévention calqués sur ces répartitions des risques.

Dans les pays industrialisés, très peu de transmissions mère-enfants (0,2% en 2013) : on peut l'empêcher, c'est une question de moyens mis en place.

Mesures qu'on essaye de prendre dans les pays en voie de développement : mère ET enfant mis sous antirétroviraux, avec d'énormes disparités entre les pays. Moins de 50% dans certaines zones et 90% de traitement dans d'autres.

> Mettre tous les PED dans la même case n'est pas réaliste.

Cameroun : 27% des malades VIH sont traités, 20% des enfants de moins de 15 ans malades le sont. Dépistage complexe et peu d'unités de prise en charge dans le pays. 82% des femmes enceintes VIH+ sont traitées, sur 30% d'enfants exposés au VIH dépistés, 6% sont effectivement infectés.

Projet pilote sur la transmission mère enfant lancé en 2000 au Cameroun (tard par rapport aux pays développés). Arrivée en 2007 de la gratuité des traitements. Sachant que traiter les enfants de façon précoce permet d'éviter la maladie, mise en place de l'étude ANRS-PEDIACAM pour étudier l'impact de ces démarches sur le taux de contamination dans le contexte camerounais.

2012 : mise en place des traitements systématiques des femmes enceintes VIH+. Très tardif !

84% des parents impliqués dans l'étude ramènent leur nourrisson pour le faire dépister avant ses sept mois.

Seulement 3,3% de transmission mère enfant dans cette étude (biais : population urbaine avec un taux faible d'allaitement maternel : 13%)

97% des parents de nourrissons VIH+ ont accepté que leur enfant soit traité de façon précoce, mais 38% des parents prennent du retard dans l'établissement de ce traitement. > Difficulté de faire accepter les mesures aux patients concernés.

17,7% des nourrissons traités dans les premiers mois de vie sont séronégatifs au VIH : réussite ! Mais difficile de faire accepter aux parents qu'il faut maintenir le traitement.

Reste un défaut de prise en charge :

- ressources humaines insuffisantes, peu formées, inégalement réparties sur le territoire
- accès insuffisant au dépistage
- Prise en charge tardive des femmes enceintes (voient le médecin tardivement, à partir du deuxième trimestre de grossesse, sont peu soutenues par leurs conjoints et leurs communautés...)

### **Temps de questions du public**

Notion de diversité des souches virales (entre les territoires géographiques mais aussi au sein de chaque patient).

- Peu d'impact sur les thérapies curatives (sauf pour le VIH2, résistant à une classe de molécules utilisées en trithérapie)
- Barrière importante à l'efficacité vaccinale
- Risque permanent d'émergence de souches résistantes au traitement, surtout si celui-ci est mal pris. Importance du suivi. Ces apparitions de résistances étaient beaucoup plus fréquentes au moment des mono et des bithérapies.

Mauvais prétexte à l'absence de traitements en Afrique : « Ils vont être mal pris, ça va favoriser les résistances du coup il vaut mieux ne pas traiter »...

### **Nicoletta Casartelli**

#### **Les principales découvertes en recherche fondamentale**

Choix imposés par le timing, assez axé biologie cellulaire (10 minutes pour parler de 30 ans de recherche !).

1981 : début de l'épidémie

1983 : découverte du VIH

1984 : identification de la molécule CD4 comme récepteur du VIH permettant son entrée dans les cellules

1985 : séquençage du génome du VIH > base des outils actuels

1986 : identification du VIH-2

1987 : découverte de l'efficacité de l'AZT (déjà existant) contre le VIH

1993 : mise au point des dépistages à partir du sang des patients

1996 : découverte des co-récepteurs nécessaires à l'entrée du virus dans les cellules

Rappels sur le cycle viral (je fais ma pub, allez voir cette vidéo si ça vous intéresse : <https://www.youtube.com/watch?v=h4t3X03hw1o>)

Intégration : obstacle à la guérison > il faut éliminer les cellules pour éliminer le virus

1996 : début des trithérapies, dues à la bonne compréhension du cycle viral

Dans les années 2000 : début de la recherche sur les facteurs de restriction et la réponse antivirale.

Facteur de restriction ~antirétroviraux naturels. Eléments de la cellule bloquant des étapes du cycle viral... mais le VIH peut les contrer (Cf l'introduction de ma thèse si ça vous intéresse : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01184833/document> schéma des facteurs de restriction en p.58, tableau des protéines virales les contrecarrant en p.62). Bataille permanente ! Depuis on a découvert des facteurs de restriction contre d'autres virus.

Découverte des facteurs de restriction du VIH :

2002 : APOBEC3G

2005 : TRIM5a

2008 : Tetherine

2011 : SAMHD1

2014 : SerinC5 (récent, la liste n'est peut-être pas exhaustive)

2004 : observation que le VIH peut passer directement d'une cellule à l'autre, sans que des particules virales ne servent d'intermédiaires. 10-1000 fois plus efficace ! Vraisemblablement le mécanisme principal de la transmission dans les ganglions.

2009 : isolation d'anticorps anti-VIH à large spectre

La plupart des patients font des anticorps contre le VIH, mais ces anticorps ne contrecarrent pas efficacement le virus. Il y a une petite population de patient qui produit des anticorps à large spectre, qui neutralisent toutes les souches de VIH. Ce type d'anticorps existe et peut donc être étudié !

Ils permettent de cibler aussi bien les particules virales que les cellules infectées elles-mêmes.

Essais cliniques en cours utilisant ces anticorps à large spectre. A priori ça permet de réduire la virémie chez les patients.

2017 : découverte du premier marqueur spécifique du réservoir viral (dans mon ancien laboratoire de thèse, j'en ai parlé ici dans La Méthode Scientifique : <https://www.franceculture.fr/emissions/la-methode-scientifique/elections-quels-programmes-pour-les-sciences-le-vih-les-mini> à partir de 48'45)

Quand le virus infecte une cellule, dans <1% des cas, il ne se réplique pas. Il reste dans le génome cellulaire sans s'exprimer et est donc indétectable. Or les cellules concernées ont une longue durée de vie : elles persistent dans l'organisme et le virus avec elles.

Identifier ces cellules est la première étape pour pouvoir les étudier et les cibler sur le plan thérapeutique.

Addendum personnel : ce marqueur ne permet pas d'identifier toutes les cellules des réservoirs de façon exhaustive. Mais en cibler certaines est déjà un énorme progrès !

## **Asier Sàez-Cirion**

### **Vers une rémission de l'infection par le VIH ?**

Limite à la guérison : intégration du génome viral dans les cellules réservoirs.

Notamment celles responsables de la mémoire immunitaire, qui ont comme spécialité de rester en vie longtemps.

Cellules cibles = cellules du système immunitaire, qui se déplacent dans l'organisme > dissémination très rapide du virus après l'infection.

Surprise : avoir découvert à Solidays qu'il y a pas mal de gens qui pensent que les antirétroviraux permettent de guérir le VIH. Non, non, et non. Ce sont des traitements à vie : ne pas minimiser la gravité de ce virus.

Objectif idéal : éradiquer toutes les cellules infectées de l'organisme, y compris les cellules réservoir. Paraît très compliqué aujourd'hui.

Objectif réel : limiter suffisamment le nombre de cellules infectées pour que l'organisme puisse gérer l'infection.

On parle de rémission plutôt que de guérison (analogie avec le cancer où on ne peut jamais être sûr d'être complètement guéri) > risque de récurrence qu'on veut réduire au maximum sans pouvoir le rendre inexistant.

Réservoirs : il y en a plusieurs, disséminés dans l'organisme, et tous ne sont pas accessibles. On ne pourrait pas affirmer que le VIH a été éliminé chez un patient même si on pouvait atteindre cet objectif. Pour l'instant il faut déjà mettre au point des outils permettant de cibler les réservoirs.

Diversité du VIH : aussi importante chez un patient que pour la grippe au niveau mondial !

Espoirs quand même. Notamment suite à l'exemple du patient de Berlin, Timothy Brown, seule personne guérie du VIH. Traitement d'urgence pour un cancer du système immunitaire : greffe d'un nouveau système immunitaire, portant une mutation empêchant le VIH de rentrer dans les cellules > plus de trace de virus chez ce patient depuis plus de dix ans !

Il y a d'autres patients qui ont subi le même type de greffe, et ça ne marche pas chez eux. Mauvaise solution thérapeutique en plus du fait que la greffe soit trop lourde pour être envisagée à large échelle.

0,3% des patients contrôlent spontanément l'infection (virus indétectable même si présent, patients non malades et non contagieux). On pourrait atteindre 10% des patients dans ce cas en traitant de façon très précoce.

D'où les pistes actuelles :

- cibler le réservoir (stratégies différentes : réveiller le virus puis éliminer les cellules infectées, identifier et éliminer les cellules concernées sans réveiller le virus, couper le génome viral pour le sortir des cellules par thérapie génique)
- Booster le système immunitaire (progrès de la recherche fondamentale en immunologie donnant des pistes pour rendre la réponse immunitaire plus efficace, utiliser les anticorps à large spectre découverts chez certains patients)

On a progressé sur la compréhension des mécanismes associés au contrôle de l'infection, on ne sait pas encore prédire la conséquence de l'interruption du traitement chez un patient (essentiel avant de vraiment interrompre !)

### Questions du public

Les patients produisant des anticorps à large spectre ont généralement des charges virales très élevées au moment de cette production > arrivée tardive au cours de la maladie.

Macaques : cellules infectées exprimant alpha4beta7, protéine associée à la migration dans l'intestin. Un anticorps ciblant cette protéine a permis d'induire une rémission de l'infection par le SIV. Hypothèse : le virus embarque de cette protéine dans les particules virales ce qui le rend sensible aux anticorps anti alpha4beta7. Mécanisme encore inconnu (étude de fin 2016)

Effets secondaires des traitements actuels :

- a priori plus de problèmes de redistribution des graisses (lipodystrophies) aujourd'hui. Globalement moins d'effets secondaires qu'avant. Restent :
- un inconfort digestif à l'initiation du traitement (plus ou moins fort selon les patients)
- un risque vasculaire augmenté (mais moins que pour un fumeur par exemple)
- surtout des questionnements sur les problèmes neurologiques (neurosensoriels et/ou psychiatrique) difficiles à mesurer (polémique actuelle autour du dolutegravir, complexe de dire ce qui vient du médicament et ce qui vient de la maladie elle-même sans groupe contrôle pour comparer > rien de détecté pendant les essais cliniques, mais des remontées depuis que le traitement est distribué).

Chez deux patients américains VIH+ ayant subi des greffes de système immunitaire, le virus s'est à nouveau manifesté dans les semaines suivant la greffe alors qu'on estime qu'il restait moins de 100 copies du virus dans leur organisme... Difficulté extrême de la guérison.