

# RéPI 83

## **VIH : GARDER LE CONTRÔLE ? UN VIRUS DISCRET MAIS PRÉSENT**

Parmi les personnes vivant avec le VIH, il en est qui se passent de traitement antirétroviral :

- les **HIC**, les **HIV-contrôleur-se-s**, ont une charge virale qui demeure indétectable bien qu'ils/elles n'aient jamais pris de traitement antirétroviral alors qu'ils/elles sont infecté-e-s depuis des années (critère virologique),
- les **ALT**, les **asymptomatiques à long terme**, n'ont aucune atteinte de leur immunité depuis qu'ils/elles sont infecté-e-s, c'est-à-dire que leur compte de lymphocytes CD4 reste normal (critère immunologique).

Ces personnes sont très peu nombreuses et suscitent un intérêt grandissant des chercheur-se-s parce qu'en comprenant ce qui fait leur particularité et leur capacité de résistance au virus, ils/elles espèrent découvrir des idées nouvelles pour soigner, voire guérir, les autres séropositif-ve-s et même prévenir les nouvelles infections. Débutées il y a longtemps, ces études prennent aujourd'hui une place prépondérante dans l'agenda de la recherche sur le VIH. L'ANRS y participe à travers l'organisation de cohortes observationnelles de HIC et de ALT.

L'objectif de cette RéPI est de découvrir un peu mieux ce groupe de personnes vivant avec le VIH :

- quels critères définissent le mieux les HIC et les ALT ?
- qui sont ces personnes ?
- qu'a-t-on appris en les étudiant ?
- que peut-on espérer de ces recherches ?

## **invitéEs**

**Pr Brigitte Autran** - Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière (Paris)

**Pr Olivier Lambotte** - Hôpital Bicêtre (Kremlin-Bicêtre)

**Marie Préau** - Psychosociologue & Maître de conférence - Université de Nantes

**Marion Mora** - Psychosociologue & ingénieure d'étude - ANRS/INSERM

# VIH : GARDER LE CONTRÔLE ?

## un virus discret mais présent

**Hugues Fischer** (Act Up-Paris)

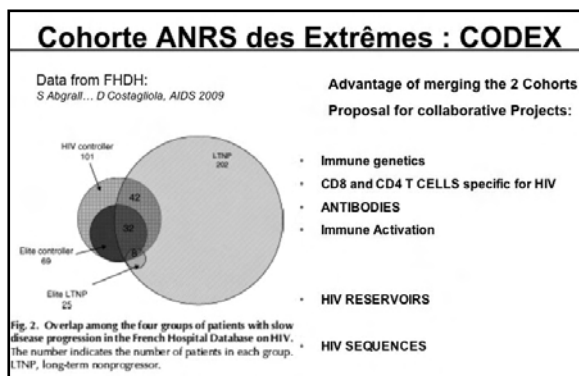
Bienvenue à tous et à toutes à cette 83ème Répi consacrée à une cohorte et à un travail de recherche menés par l'ANRS sur des sujets qui ne sont pas toujours faciles à expliquer mais qui font partie des grands enjeux de recherche sur l'infection au VIH, à savoir les séropositifs-ves qui parviennent à contrôler leur infection virale. Ces patientEs font aujourd'hui l'objet de toute l'attention des chercheurs dans la mesure où ils-elles vont peut-être permettre de comprendre quelles pistes nouvelles peuvent exister pour soigner les personnes infectées.

Ce type d'étude regroupe sur une même thématique de nombreux-ses chercheurs-ses qui viennent mener des travaux de diverses natures, pour alimenter toutes les pistes de recherches qui peuvent exister. **Nous avons demandé au Pr Brigitte Autran de venir nous parler de la cohorte des asymptomatiques à long terme (ALT)** qu'elle a ouverte il y a de nombreuses années **et au Pr Olivier Lambotte de nous parler des HIV-contrôleur-se-s (HIC) – nous verrons les différences entre les deux définitions.** Nous avons également invité le Dr Ioannis Theodorou pour nous parler de ses recherches en génétique qui ne pourra malheureusement pas venir ce soir - mais Brigitte Autran nous dira quelques mots de ses recherches. **Enfin, nous avons souhaité inviter Marie Préau et Marion Mora qui mènent dans cette cohorte une étude en sciences humaines et sociales,** car il est également intéressant de se poser la question de comment ces personnes vivent le fait d'être infectées par le VIH sans subir la lourdeur d'un suivi médical, d'un traitement, etc. Nous réserverons à la fin des interventions un espace de questions et de débat. Je vais donc laisser la parole à Brigitte Autran qui va nous parler des ALT, qui constituent historiquement la première pièce du puzzle.

**Brigitte Autran**

**les asymptomatiques à long terme (ALT)**

Merci Hugues de m'avoir invitée à venir présenter cette cohorte que je coordonne pour l'ANRS, la cohorte dite des sujets ALT, qui a été créée dans les années 1994/95. D'où vient cette cohorte ? Le premier cas de sida a été décelé en 1981, les premiers isolements du VIH ont été réalisés en 1983, les premières sérologies en 1985 et, en 1993, il est apparu dans les premiers rapports – venant d'abord de la cohorte de San Francisco, puis des grands centres de traitement et de recherche sur l'infection au VIH – qu'il existait des sujets qui résistaient particulièrement bien à l'infection. On les appelait à l'époque les *long term survivors* – survivants à long terme – puisque l'on avait malheureusement appris avant 1993 que la plupart des patients atteints de sida mourraient extrêmement rapidement. Il y a eu une très importante effervescence en 1993-1994 pour essayer de comprendre ce qu'étaient ces sujets qui avaient la chance de ne pas évoluer vers le sida, de garder des taux de lymphocytes CD4 parfaitement normaux et de vivre parfaitement normalement. Les premiers rapports épidémiologiques ont fait état de ces sujets, les premiers pourcentages rapportés étaient relativement optimistes – 10%, 7%, 1% ; mais, au fil des années, on s'est aperçu que ces sujets étaient malheureusement moins fréquents. La cohorte des sujets ALT que nous avons montée avec l'ANRS avait pour but de répondre à un certain nombre de questions scientifiques que l'on se posait à l'époque.



Cette diapositive montre qu'aujourd'hui, en 2011 – plus de quinze ans après l'émergence de ce concept de *long term survivors* – ces patients existent toujours. Le terme de *long term survivors* a lui disparu, on a été un peu plus modeste en les appelant les *long term non-progressors* : le sigle LTNP (sur le grand cercle) est donc un consensus pour qualifier sur le plan international les sujets que l'on appelle en France les ALT. Ce diagramme provient des travaux de Dominique Costagliola, épidémiologiste à la Pitié-Salpêtrière, qui coordonne la très grande base de données de l'ensemble des patients infectés par le VIH et suivis dans les hôpitaux français – environ 50 000 patients. Sur ces patients, Dominique Costagliola a pu compter le nombre de sujets qui correspondaient aux définitions de LTNP et elle en a compté 200. Nous sommes donc très loin des pourcentages optimistes des premières années, il s'agit de pourcentages bien inférieurs à 1%. Dominique Costagliola a utilisé ce qualificatif de LTNP sur la base de la définition de la cohorte des sujets ALT - que nous avons développée ensemble ainsi qu'avec d'autres collègues - qui correspond à des sujets recrutés en 1994 et 1995 sur la base d'un taux de CD4 uniquement. Il s'agissait de sujets qui ne progressaient pas vers le sida, dont le taux de lymphocytes CD4 restait strictement normal, supérieur à 600 par mm<sup>3</sup> - la barre inférieure du taux normal est à 500. Dans cette définition, il n'y avait pas de marqueur de charge virale car, en 1994, il n'y avait pas de mesure de la charge virale en routine et l'on commençait seulement à faire des PCR quantitatifs dans les programmes de recherche. Les patients qui sont entrés en 1994/1995/1996 dans cette cohorte d'ALT étaient donc définis par un taux de CD4 parfaitement normal, une séropositivité connue depuis au moins huit ans, donc depuis 1986 - on aurait pu dire depuis neuf ans car les toutes premières sérologies datent de 1985, mais le nombre de huit années était préférable pour pouvoir cibler un plus grand nombre de sujets infectés par le VIH. Il fallait également que ces sujets présentent une absence de symptômes cliniques. Tout ceci sans aucun traitement, sachant qu'en 1994, les antirétroviraux étaient extrêmement réduits et balbutiants.

La cohorte LTNP se superpose partiellement à une autre cohorte - cercles grisés - dont Olivier Lambotte va parler, qui est la cohorte française des HIC - des sujets qui contrôlent leur VIH - et qui est définie sur des critères virologiques et non pas immunologiques. Il existe donc une superposition partielle entre ces deux cohortes et c'est pourquoi nous avons décidé de les fusionner au sein d'une nouvelle cohorte qui va être lancée par l'ANRS : la cohorte des Extrêmes - les patients qui ont la chance d'avoir ces marqueurs extrêmes de bonne santé : taux de CD4 normaux ou charge virale indétectable - le sigle de la cohorte sera le terme de CODEX. Je vais laisser Olivier Lambotte parler des HIC, moi je vais parler de ce que nous avons fait sur la cohorte des ALT, et vous comprendrez la raison pour laquelle nous avons fusionné nos cohortes. En 1994 et 1995, nous ne savions pas grand chose de ces sujets, nous savions juste qu'ils n'évoluaient pas vers le sida. La grande question qui s'était posée à l'époque - et qui se pose encore aujourd'hui - était : pourquoi n'évoluent-ils pas ? Est-ce qu'ils ont un virus complètement déficient qui n'est pas capable de se répliquer, qui n'est pas capable d'induire un sida ? Ou sont-ils, eux, particulièrement protégés contre ce virus ? Nous avons donc décidé de monter un groupe de recherche avec des virologues, des immunologues, des immunogénéticiens, et bien sûr des cliniciens et des épidémiologistes.

ALT ANRS – Co15- : Comité de pilotage et groupes scientifiques:	
•	H. Agut, B. Autran, D. Costagliola, P. Debré & I. Theodorou, JP Clauvel, C. Rouzioux, D. Sicard, + F. Barin
-	Virologie : H. Agut, C. Rouzioux: HIV: réplication, charge, type, génétique Autres virus : HCV, Herpès Virus (HHV6, 7, 8, EBV, CMV)
-	Sérologie: C. Rouzioux, H. Agut: et F. Barin Sous classes Ig anti-HIV Ac Neutralisants
-	Immunogénétique : I. Theodorou / P. Debré HLA Chemokines, chemorécepteurs GWAS
-	Immunol Cellulaire: B. Autran, V. Appay, P. Debré, V. Vieillard Réponses T CD4 / CD8 anti-HIV Réponses T anti-HCV, CMV, HHV8... Cellules NK

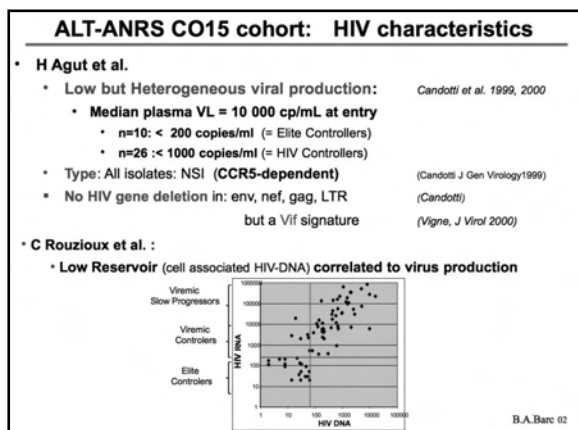
Les virologues étaient Henri Agut, professeur de virologie à la Pitié-Salpêtrière, et Christine Rouzioux, professeur de virologie à l'hôpital Necker. Ils ont décidé de chercher si le virus de ces patients avait des caractéristiques particulières et/ou s'il y avait d'autres virus particuliers chez ces patients qui pouvaient expliquer cet état de non progression. Or, qui dit virus dit réponse immunitaire. La réponse immunitaire se mesure en réponse anticorps - que l'on appelle aussi la sérologie - qui se mesure en réponse de l'immunité cellulaire. La réponse anticorps a été également étudiée par Christine Rouzioux et Henri Agut, ainsi que plus récemment par Francis Barin. La réponse cellulaire a été étudiée essentiellement par mon équipe, et plus récemment par celles de Victor

Appay et de Vincent Vieillard. Au milieu, se sont posées des questions de génétique pour savoir si ces patients avaient des gènes particuliers qui les aidaient à mieux se défendre contre ce virus ; c'est l'équipe de Ioannis Theodorou et Patrice Debré qui ont étudié cela - je vais présenter leurs principaux résultats. La question est donc : d'où vient cette situation ? Est-ce lié au virus ou au patient ? Bien entendu, ce type de recherche ne peut se faire sans les cliniciens, encore moins sans les patients. Les cliniciens qui se sont enthousiasmés par cette cohorte à sa création étaient Didier Sicard (hôpital Cochin) et Jean-Pierre Clauvel (hôpital Saint-Louis), qui nous ont aidés à monter une cohorte en recrutant sur les plus grands centres français, essentiellement en Ile-de-France mais également à Strasbourg, à Lyon, à Marseille et dans différentes grandes villes de province. Cette cohorte, comme toutes les cohortes ANRS, fonctionne avec un comité de pilotage. Il ne s'agit pas d'une cohorte fermée : chaque scientifique ou clinicien français qui souhaite poser des questions nouvelles à cette cohorte peut à tout moment frapper à la porte de ce comité de pilotage en proposant une idée. Nous demandons à ce nouvel entrant de nous poser une question de façon scientifique - pour expliquer exactement ce qu'il souhaite - et, si ceci n'a pas encore été exploré, la porte lui est grande ouverte avec l'assentiment de l'ANRS. C'est ainsi que Francis Barin, Vincent Vieillard et Victor Appay sont entrés plus récemment. C'est une cohorte qui reste donc évolutive.

ALT - ANRS CO15:				
* Recruitment: 1994 - 96 : N=71				
* Inclusion Criteria				
* Seropositivity known > 8 years				
* CD4>600/mm <sup>3</sup> for > 5 years				
* Lack of HIV-related symptoms				
* Lack of ARV				
* Yearly follow-up for untreated ALT patients only				
Years	Number subjects	Mean seropositivity	Nb CD4>600	HLA (protective)
1	71	9	46 (65%)	42 (59%)
2	61		28 (46%)	
3	44		17 (27%)	
4	30		12 (40%)	
5	24		8 (33%)	
2001-2006	18	11	9 (44%)	12 (75%)
2011	6			
Sérothèque et cellulothèque sécurisées accessibles sur projets				

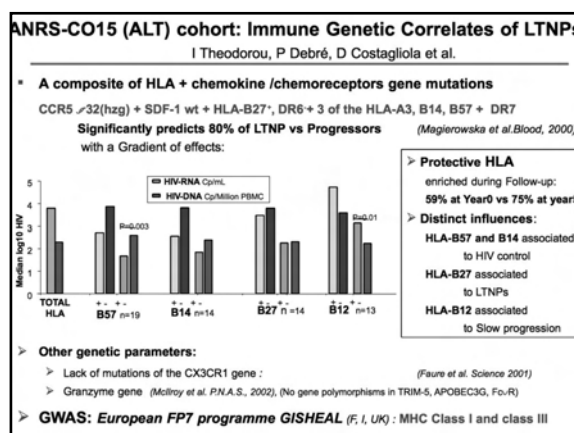
Quelle est la base numérique de cette cohorte ? Nous avons demandé à tous les patients qui correspondaient aux critères d'inclusion - séropositivité connue depuis au moins huit ans, CD4 parfaitement normaux et supérieurs à 600, absence de symptômes liés à l'infection au VIH et absence de traitement - d'entrer dans la cohorte et d'être suivis une fois par an pour cette cohorte - sans compter la surveillance clinique qu'ils avaient par ailleurs, mais ces patients allaient très bien et ne nécessitaient généralement pas de surveillance plus qu'annuelle. Nous avons donc recruté 71 sujets lors de la première année. Pourquoi 71 ?

Il y avait certainement plus de 71 ALT en France - c'est presque un tiers de ce que Dominique Costagliola a recensé il y a deux ans. Pourquoi s'est-on arrêté là ? Nous avons considéré qu'il y avait peut-être suffisamment de prélèvements collectés pour commencer à répondre à des questions et, avec l'accord de l'ANRS, nous avons décidé en 1996 d'arrêter les recrutements. Mais la raison principale pour laquelle nous avons arrêté les recrutements est qu'en 1996 sont apparues les trithérapies. Or en 1996/1997, il n'y avait pas les critères stricts de mises sous traitement qui existent aujourd'hui et tout patient infecté par le VIH, en accord avec son médecin, pouvait bénéficier d'un traitement antirétroviral. Nous nous sommes donc heurtés en 1996 à une situation qui rendait plus difficile le recrutement de nouveaux patients car beaucoup souhaitaient être traités - et il était bien entendu hors de question pour nous de les en empêcher - nous avons donc arrêté le recrutement. Les patients ont donc été suivis de façon annuelle. Leur nombre a diminué assez progressivement. Pourquoi ? Comme on peut le voir sur la partie droite de la figure, leur taux de lymphocytes CD4 n'est pas forcément resté supérieur à la borne de 600/mm<sup>3</sup> que l'on exigeait à l'entrée, ce qui témoignait d'une certaine évolution de certains de ces patients. Au fil du temps, de plus en plus de sujets perdaient donc cette définition de ASL. En parallèle, un certain nombre de patients souhaitaient être traités et, de ce fait, « quittaient » la cohorte pour suivre leur traitement. Récemment, nous nous sommes aperçus que cette cohorte ne suivait plus qu'un nombre très limité de patients, c'est une des raisons pour lesquelles nous avons proposé de fusionner cette cohorte avec celle des HIC. On peut néanmoins déjà en conclure une chose - qui nous a frappés d'emblée et qui n'était pas connue en 1994 quand cette cohorte a démarré : il ne s'agit pas d'un état parfaitement stable. Dans cette catégorie de patients qui ont la chance de ne pas progresser sur une période de huit ans, une majorité va malgré tout, très progressivement, avoir une déplétion en lymphocytes CD4 - une diminution du taux de lymphocytes CD4 - et vont parfois nécessiter un traitement, même selon les critères beaucoup plus stricts que l'on utilise depuis le début des années 2000. L'état n'est donc pas parfaitement stable, ce qui laisse supposer que ces patients pourraient un jour peut-être réévoluer vers le sida. Aucun des patients de cette cohorte n'a évolué vers un sida, mais ceux qui nécessitaient un traitement ont été traités. Nous allons maintenant entrer dans le vif du sujet : est-ce grâce au virus que ces patients ont la chance de ne pas évoluer, ou est-ce grâce à un état particulier de ces patients ?



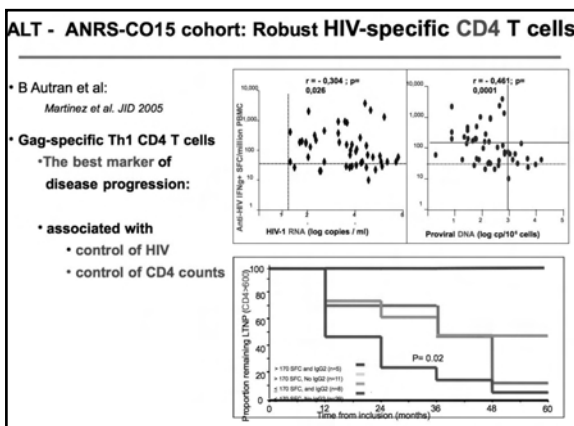
Henri Agut et Christine Rouzioux ont donc exploré le virus dans cette cohorte et nous n'avons pas trouvé de défaut particulier du virus. Le virus de ces patients, présent à des taux faibles mais détectable chez la quasi-totalité des patients - sauf sur une petite fraction d'entre eux - ne montre aucun défaut particulier dans ses gènes. Le génome du virus - l'ensemble des gènes qui caractérisent ce virus VIH - est parfaitement normal et les séquences de ce génome sont normales. Ce résultat a été corroboré par les résultats des autres cohortes, à l'exception d'une seule cohorte qui a été mise en évidence en Australie - une cohorte de sujets qui avaient été transfusés par du sang contaminé et qui avaient tous été transfusés par un virus déficient dans un gène particulier, le gène Nef. Ces sujets transfusés par ce virus déficient ont eu une évolution lente, proche des sujets ASL, mais ont néanmoins fini par évoluer vers un sida - cette cohorte avait démarré beaucoup plus précocement que la cohorte ALT. Cette cohorte des sujets de Sydney n'a jamais été reproduite nulle part au monde et, à l'inverse, dans toutes les cohortes ALT européennes et nord-américaines, il n'a jamais pu être mis en évidence un défaut particulier du virus. La conclusion est donc : si ces patients évoluent de façon aussi paisible, c'est probablement qu'ils ont eux-mêmes des caractéristiques propres de leurs défenses immunitaires qui leur permettent de se protéger parfaitement bien contre le virus. C'est ce que nous avons pu montrer - en particulier Ioannis Theodorou et Patrice Debré - en caractérisant un des premiers gènes qui venait à l'esprit, un gène présent sur les cellules CD4, codant pour un récepteur du virus : le récepteur CCR5. Les personnes familières avec les traitements antirétroviraux savent que l'on utilise aujourd'hui un traitement, le Maraviroc, qui est un inhibiteur de cette molécule d'entrée, le CCR5, qui permet au virus d'entrer dans la cellule. A l'époque, ce médicament n'existait pas. En 1994, le gène CCR5 venait d'être découvert. Les travaux mentionnés sur la diapositive datent de la fin des années 1990, nous avons pu montrer qu'il existait une particularité génétique chez un grand nombre -

un tiers - des sujets présents dans la cohorte : ils avaient un défaut génétique de ce facteur d'entrée du virus, la molécule CCR5. Grâce à ce défaut génétique protecteur, ils avaient la chance d'avoir des cellules CD4 moins réceptives au virus VIH que des cellules CD4 normales. On savait par ailleurs que ce défaut génétique n'implique aucune anomalie fonctionnelle du système immunitaire - on peut tout à fait vivre normalement avec ce défaut génétique. C'est cette piste là que les pharmacologues et les chimistes ont poursuivie pour développer ce médicament (Maraviroc) qui bloque la molécule CCR5. Les sujets qui ont donc, de façon innée, un gène partiellement déficient pour CCR5, c'est comme s'ils étaient traités spontanément, génétiquement, par du Maraviroc. Ce n'est pas tout. Ces sujets ont également la chance d'avoir un système HLA tout à fait particulier. HLA, c'est une série de gènes qui définit l'identité moléculaire. Par exemple, lorsque l'on fait des greffes (foie, cœur, rein, poumon, moelle osseuse, cellules souches hématopoïétiques, ...), il faut greffer en situation de compatibilité et cette compatibilité se mesure au niveau de ces gènes HLA. Qu'est-ce que ça a à voir avec le VIH ? HLA est un complexe de molécules qui permet au système immunitaire de fonctionner, on appelle cela des gènes de réponse immunitaire. C'est une découverte qui date de la fin des années 1970 et qui a valu un prix Nobel au Pr. Dausset (hôpital Saint-Louis). Ces séries de gènes sont particulièrement importantes pour définir la capacité de réponse immunitaire, de mise en place de défenses immunitaires, contre tout type de pathogène. On donne des noms à ces molécules HLA. Elles s'appellent HLA-A, HLA-B, ... puis on leur donne des numéros 1, 2, 3, 4, 5... jusqu'à une centaine. Nous nous sommes aperçus que, dans la cohorte ALT, il y avait une fréquence plus importante de certaines molécules HLA : les HLA-B57 et les HLA-B27.



Chez les sujets qui sont HLA-B27 ou HLA-B57, la charge virale est également plus faible. Autrement dit, ces molécules HLA très particulières sont associées à une plus faible charge virale ou - on le verra plus tard - à une plus forte réponse

immunitaire. Ioannis Theodorou, Patrice Debré et Dominique Costagliola ont pu démontrer que cet ensemble de particularités génétiques - CCR5 d'un côté, HLA de l'autre - permet de différencier la cohorte ALT de l'ensemble des sujets qui progressent vers le sida. Il est possible, sur la base de ces paramètres génétiques, de définir à 80% de chances de prédire correctement, si un patient va être ALT ou non. Le statut génétique du patient va donc déterminer, au moins à 80% sur la base de ces gènes que l'on connaît - et il y a probablement d'autres gènes déterminants que l'on ne connaît pas - le statut de progresser. Ces résultats, obtenus dans la cohorte française, publiés en 1999/2000, ont été retrouvés dans toutes les cohortes mondiales de sujets ALT. Ces gènes HLA-B57 et HLA-B27, surreprésentés dans la cohorte ALT, on les retrouvera également dans la cohorte HIC. Il apparaît donc aujourd'hui extrêmement probable que les gènes de ces patients soient particulièrement favorables à l'établissement, d'une part, d'une moins bonne perméabilité des cellules CD4 au virus et, d'autre part, d'une meilleure capacité de réponse immunitaire. C'est ce que j'ai exploré avec mon équipe.



Nous avons pu montrer qu'effectivement, les patients qui possèdent ces gènes particuliers ont des capacités de défense immunitaire fortes, médiées en particulier par leurs lymphocytes CD8. Les lymphocytes CD8, que l'on appelle également les lymphocytes tueurs, sont ceux qui vont aller détruire des cellules infectées par le virus. Les patients ALT ont un taux de CD8 anti-VIH particulièrement important ce qui leur permet de mieux se défendre contre le VIH. Là encore - Olivier Lambotte va le développer - les mêmes caractéristiques sont observées chez les sujets HIC. Tout ceci est sous la dépendance du système HLA, les sujets HLA-B27 et HLA-B57 ont des lymphocytes CD8 tueurs très efficaces qui leur permettent de mieux se protéger contre le virus et de faire diminuer la charge virale. Le système immunitaire est un système très complexe. Dans ce système de cellules, il y a les lymphocytes CD8 tueurs et il y a également les lymphocytes CD4 qui sont les « bons » lymphocytes qui vont aider

l'ensemble du système immunitaire à fonctionner. On les appelle les lymphocytes CD4 auxiliaires, auxiliaires car ils sont particulièrement importants et critiques pour le bon fonctionnement du système immunitaire. C'est cela qui fait le drame de l'infection VIH, c'est parce que le virus infecte ces lymphocytes CD4 et les détruit que les patients évoluent vers le sida. La question que nous nous sommes posée est : dans quel état sont les lymphocytes CD4 de ces patients et, en particulier, est-ce que leurs lymphocytes CD4 sont également capables de se défendre contre le virus du sida ? La réponse est oui, ces patients ont la chance, non seulement d'avoir des lymphocytes CD8 tueurs anti-VIH particulièrement efficaces, mais également d'avoir des lymphocytes CD4 auxiliaires particulièrement efficaces. Les sujets qui ont des lymphocytes CD4 anti-VIH extrêmement puissants (droite bleue) ne vont pas évoluer, n'auront pas de perte de lymphocytes CD4 totaux pendant les 5 ans qui suivent. Par contre, ceux qui (courbe rouge en escalier - en bas) n'ont pas de bons lymphocytes CD4 auxiliaires anti-VIH vont malheureusement évoluer vers, non pas le sida car ils seront traités, mais vers un état qui aurait pu conduire au sida. Nous avons ainsi pu comprendre que, grâce à des facteurs génétiques qui protégeaient leurs cellules CD4 et qui permettaient à leurs défenses immunitaires de se mettre en place, ces patients savent effectivement produire des défenses immunitaires particulièrement efficaces qui leur permettent de contrôler le virus. Il n'y a pas que les lymphocytes tueurs et CD4 qui sont protecteurs, Francis Barin nous a montré que ces patients possèdent également des anticorps extraordinaires, qui sont des anticorps neutralisants. C'est un peu complexe car, pour produire des anticorps, il faut alimenter le système immunitaire en ayant un peu de virus. C'est un peu comme une dynamo, il faut alimenter le système pour produire de l'énergie. Olivier Lambotte va le montrer : dans la cohorte HIC, il y a tellement peu de virus qu'il n'y a pratiquement pas d'anticorps décelables. Mais, chez les ALT, il y a presque toujours un peu de virus, et ce peu de virus est suffisant pour alimenter la production d'anticorps protecteurs (que l'on appelle anticorps neutralisants). Les anticorps neutralisants que l'on a détectés chez les patients sont très proches d'anticorps que l'on appelle monoclonaux, isolés chez de rares patients, qui permettent de protéger contre un très grand nombre de souches de VIH, empêchent le virus d'entrer dans les cellules CD4 et limitent ainsi l'infection de nouvelles cellules et la production de virus. Christine Rouzioux a montré que les anticorps neutralisants des patients de la cohorte appartiennent à une catégorie encore plus sophistiquée d'anticorps, que l'on appelle les IGG2, et Vincent Vieillard a montré que ces anticorps sont particulièrement dirigés contre un certain déterminant de l'enveloppe du VIH et sont

capables de bloquer les systèmes de destruction des lymphocytes CD4. Autrement dit, ces patients, grâce à leurs gènes et éventuellement à d'autres facteurs que nous n'avons pas identifiés, peuvent déclencher toutes les réponses immunitaires, toutes les défenses que l'on pourrait souhaiter développer avec un vaccin : de très bons anticorps et de très bons lymphocytes CD8 tueurs. C'est vraisemblablement ce qui leur permet de se protéger. Plus récemment, nous cherchons à savoir dans quel type de cellule se tapit le virus, pour essayer de comprendre comment un patient possédant ces gènes et toutes ces réponses immunitaires arrive à contrôler le virus et à le mettre dans des réservoirs extrêmement limités. Là aussi, nous avons montré que, sous l'emprise de ces gènes HLA particulièrement protecteurs, ces patients protègent de l'infection certains lymphocytes CD4 mémoire qui sont particulièrement critiques pour la survie à long terme du système immunitaire. C'est un travail qui se poursuit et qui nous ramène à la conclusion, c'est-à-dire que nous avons la chance d'avoir pu - avec la communauté des patients, la communauté des cliniciens français et la communauté des chercheurs - essayer de comprendre, certes qu'une petite partie mais néanmoins intéressante, de ce qui caractérise ces sujets ALT. Ce n'est pas le virus - les patients sont infectés par le virus de « monsieur tout le monde » - mais quelque chose déterminé génétiquement. Lorsque les médias parlent de déterminisme génétique, on voit cela généralement sous un angle assez péjoratif. Il ne faut pas oublier que les gènes sont le produit de la sélection qui permet de sélectionner ce qui est bon - c'est malheureusement ce que l'on appelle la sélection positive, pas toujours très bien employée, pas forcément politiquement correcte ; mais c'est ainsi que s'est développée la vie, nous sommes là typiquement dans une situation Darwinienne, c'est-à-dire que les patients qui ont eu la chance d'avoir le bon numéro à la loterie ont eu le Maraviroc génétique avec le CCR5 déficient, les bons gènes HLA qui leur permettent de développer les réponses immunitaires qui, à leur tour, vont permettre de contrôler le virus. C'est là que nous nous rejoignons avec la cohorte des HIC et je vais laisser Olivier Lambotte continuer à montrer les similitudes et les différences entre les sujets ALT et HIC.

### Question

*Qu'appelle-t-on une cohorte ?*

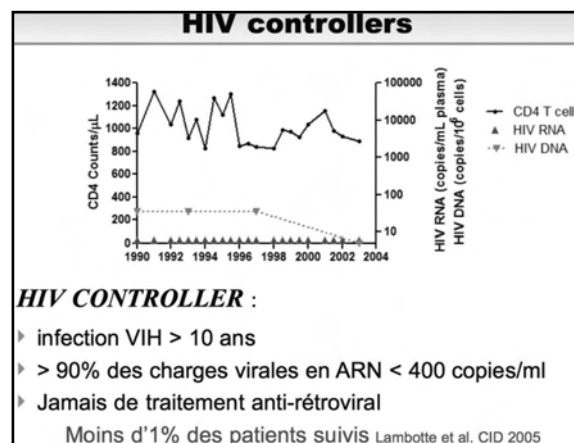
### Brigitte Autran

En épidémiologie, la cohorte correspond à un groupe de sujets, de patients ou d'individus que l'on suit dans le temps. Il faut qu'il y ait une certaine puissance statistique, c'est-à-dire un certain nombre de sujets pour que l'on puisse effectivement parler de cohorte.

## Olivier Lambotte

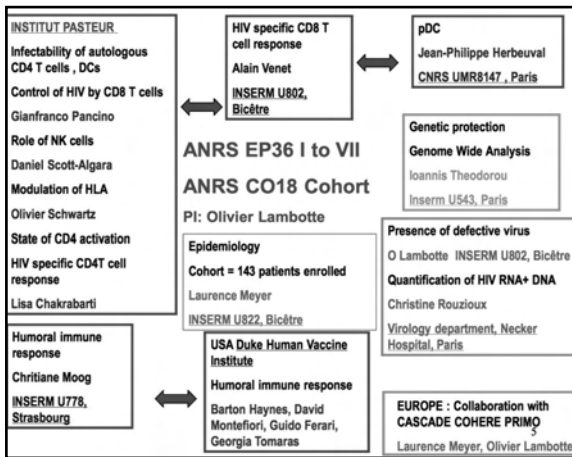
### La cohorte des « Extrêmes » CODEX rapprochement des cohortes CO15 ALT et CO18 HIV Controllers

Je vais donc vous donner les grandes lignes des données de la cohorte française HIC et, comme Brigitte Autran l'a indiqué, nous avons une vision très commune des problèmes et des questions posés. Nous avons donc fusionné nos cohortes, nous avons présenté le projet à l'ANRS le mois dernier et je pense que cela va commencer en avril.



L'histoire des patients HIC en France a commencé à l'hôpital Bicêtre avec une question un peu provocante d'une patiente à mon chef de service Jean-François Delfraissy. Cette patiente - qu'il suivait depuis 1990 - lui a dit un beau jour : « Docteur, depuis que vous me suivez, mes charges virales sont toujours négatives, mes CD4 sont normaux, suis-je vraiment infectée ? ». Cette femme était bien infectée, elle avait une sérologie positive et son ADN-VIH était positif, il n'y avait donc pas de doute. Nous avons donc creusé un peu le sujet et nous avons défini en 2004/2005 l'entité des patients HIC comme étant des patients définis strictement sur un plan virologique, avec une infection par le VIH depuis plus de 10 ans, plus de 90% des charges virales inférieures à 400 copies et les patients jamais traités. Pourquoi le seuil de 400 copies ? Car les charges virales faites en 1996/1997 avaient comme seuil en général 400 à 500 copies. Le seuil a ensuite baissé, mais nous souhaitons pouvoir prendre toutes les données disponibles sur les patients, c'est pourquoi nous avons pris ce seuil là. Nous nous sommes rendus compte que ces patients étaient rares. Sur l'hôpital Bicêtre il y en avait douze sur la file active de 2500 malades et sur la cohorte française SEROCO - qui était une cohorte qui a fonctionné dans les années 1988-1993 et qui regroupait un peu plus de patients - il y en avait une quinzaine ; c'était donc moins de 1% des patients suivis. Comme Brigitte Autran l'a indiqué, et de manière générale en maladies infectieuses, pour expliquer un état clinique donné, il y a trois

composantes qui peuvent s'associer entre elles : l'agent infectieux est-il vraiment pathogène ? - et c'est la question d'un éventuel virus atténué ; qu'en est-il des gènes du sujet ? - y a-t-il une susceptibilité génétique réduite ; qu'en est-il de la réponse immunitaire du patient vis-à-vis de l'agent pathogène ? C'est ce que nous avons cherché à explorer avec un projet d'études validé en 2005 par l'ANRS, les études ANRS-EP36, qui a commencé en étudiant les quinze patients désignés et qui comporte actuellement tout un consortium d'équipes de recherche dont chacune étudie la facette qu'elle connaît le mieux sur les problèmes évoqués.



En bleu ce sont les équipes qui travaillent sur les questions de réponse immunitaire (l'Institut Pasteur, l'équipe d'Alain Venet à l'hôpital Kremlin-Bicêtre, l'équipe de Jean-Philippe Herbeuval à l'hôpital Necker, l'équipe de Chritiane Moog à Strasbourg sur les anticorps, une collaboration aux Etats-Unis avec l'université de Duke). En rouge à droite l'équipe de Christine Rouzioux qui est la clef de voute des études sur le virus, en vert Ioannis Theodorou - il y a donc un certain nombre de personnes qui travaillent à la fois sur la cohorte ALT et sur la cohorte HIC. Enfin, l'objectif était également d'avoir des données cliniques, le groupe de Laurence Meyer avait réfléchi - encore avant la formation de la cohorte - à mettre en place un Observatoire français, il y a donc un suivi clinique des patients qui se fait en parallèle. Je vais donc passer en revue les trois principales hypothèses. Qu'en est-il du virus ?

**ANRS EP36**  
Le virus: **INSERM U1012, Dr LAMBOTTE**

- Les Lymphocytes T CD4+ sont infectés par du virus compétent pour la réplication chez tous les patients
- > Virus infectieux = transmission infection (3pts/4)
- Un virus déficient « atténué » n'explique pas le phénotype « HIV controller »

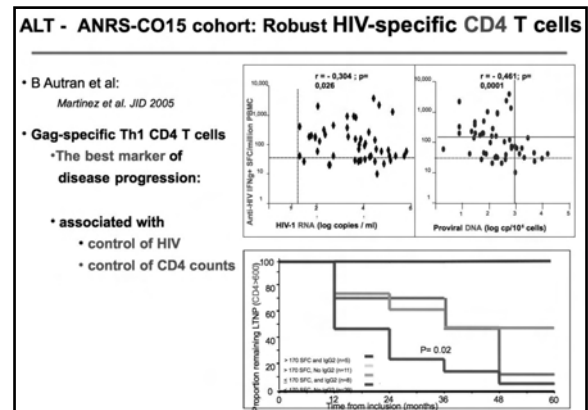
Lamine et al. AIDS 2007

La réponse est la même que pour la cohorte ALT. Les virus des patients HIC sont compétents pour la réplication, c'est-à-dire que si l'on prend les CD4 d'un patient HIC et qu'on active puissamment le CD4, on arrive à faire se multiplier le virus et, si l'on met ce virus sur les CD4 d'un donneur sain, le virus va les infecter sans aucun problème. Les virus des patients HIC ne sont donc pas défectifs. Le virus n'explique donc pas le phénotype HIC, en tout cas pas en lui-même. Qu'en est-il de la génétique ?

**ANRS EP36**  
La génétique: **Dr THEODOROU, Inserm U543**

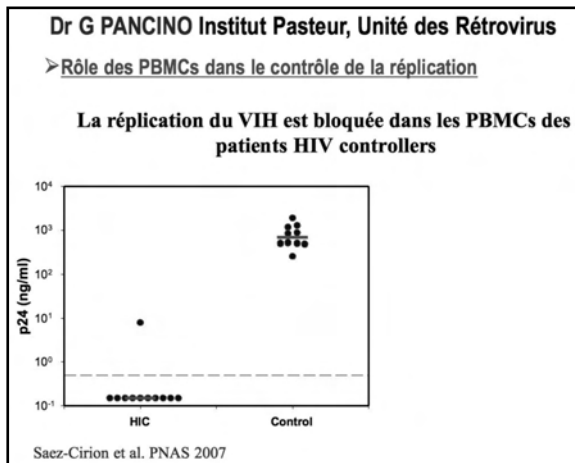
- Sur représentation de HLA B57 : 58% dans l'observatoire national des patients contrôleurs français
- Analyse génomique large
- Comparaison cohorte PRIMO (n=600) et observatoire HIV controller (n=45)
- Gènes réponse innée (MICA MICB Cp) et adaptative (HLA B et C)
- Une part de génétique est associée au phénotype « controller »

On retrouve chez les patients HIC une donnée très forte qui est le rôle du système HLA dont Brigitte Autran a parlé. Il y a une surreprésentation de patients porteurs du gène HLA-B57. C'est une donnée importante car la protéine codée par ce gène a la propriété de présenter au système immunitaire un nombre plus important de morceaux de virus que les autres protéines du système HLA. Les patients porteurs de HLA-B57 ont donc la particularité de présenter - et en particulier, on va le voir, aux lymphocytes TCD8 - d'avantage de morceaux de virus que ne le feraient d'autres protéines du HLA. Le virus va donc plus rapidement et plus fortement être reconnu et identifié. Ioannis Theodorou a réalisé une étude génomique pour rechercher quelles étaient les régions du génome associées à une charge virale basse et à un ADN viral bas, et il a retrouvé les gènes du système HLA. Le système HLA est donc fortement représenté (60%), avec les gènes B et C. Mais ce n'est pas une explication à 100% du phénotype. Il y a également d'autres gènes, des gènes de la réponse innée qui sont en cours d'étude actuellement et qui ont permis d'ouvrir des pistes pour comprendre ce phénotype HIC. Toujours dans la question génétique, y avait-t-il une protection particulière des CD4 des patients HIC face au virus ?

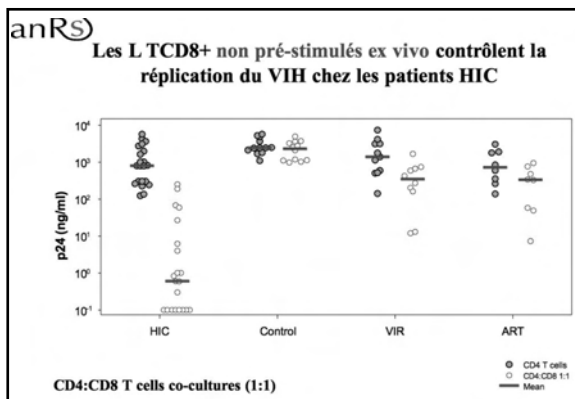




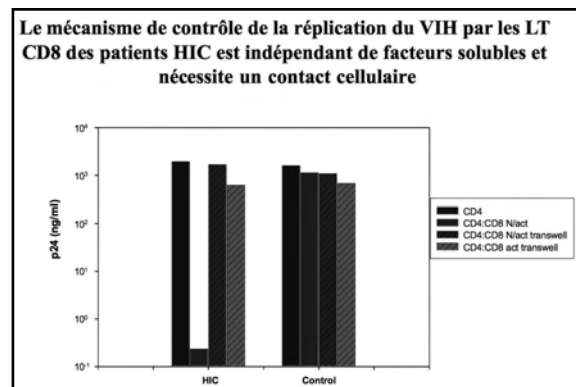
C'est le travail réalisé par l'équipe de Gianfranco Pancino et Asier Saez-Ciron à l'Institut Pasteur. Nous avons isolé les CD4 des patients HIC, nous avons mis du virus dessus et nous avons regardé si le virus infectait facilement ou pas les CD4. Les petits points bleus montrent que la production de virus, une fois que les CD4 ont été mis en présence du virus, est identique chez les patients HIC (à gauche), chez les donneurs sains (au milieu) et chez les patients virémiques (à droite). Cela signifie que les CD4 des sujets HIC sont infectés de la même manière par le VIH que les CD4 de n'importe qui, il n'y a pas de blocage de la réplication dans les CD4 - en tout cas dans le modèle qui a été utilisé ici, c'est peut-être un peu plus compliqué mais de manière globale il n'y a pas de différence. Que se passe-t-il si l'on ne met pas que les CD4 mais tous les globules blancs dans l'éprouvette ?



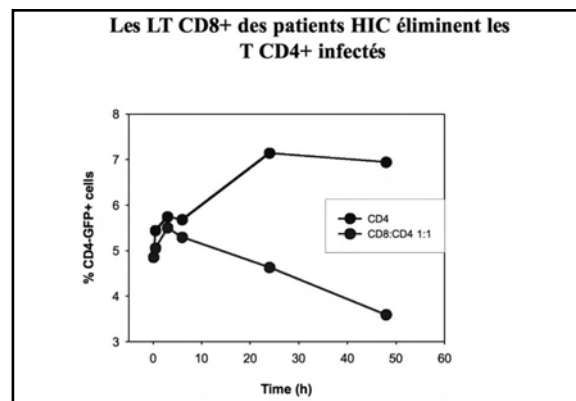
Eh bien ça ne marche plus du tout. Lorsque l'on met du virus sur les globules blancs de donneurs sains (à droite) tout s'infecte - il y a beaucoup de virus produit - alors que, lorsque l'on en met sur les globules blancs des HIC, il n'y a aucun virus produit. Il y a un blocage complet de la réplication virale dans ce système. Cela signifie que lorsque l'on ajoute aux CD4 les autres globules blancs, certains de ces globules blancs bloquent la multiplication du virus. Comme nous savions que le système HLA joue un rôle, l'un des globules blancs candidats pour bloquer la réplication du virus était le lymphocyte CD8 tueur. La technique a donc été refaite.



On peut voir : en grisé les CD4 tous seuls - lorsque l'on met du virus dessus celui-ci se multiplie ; dans les ronds blancs les CD4 plus les CD8 et là, chez les patients HIC (colonne de gauche), la multiplication du virus est bloquée. Donc les CD8, en tout cas pour une grande majorité des sujets HIC, bloquent le virus. La même manipulation a été faite en prenant tous les globules blancs sauf les CD8 : le virus se multiplie sans problème. Ce sont donc bien les CD8 qui font le travail. Les CD8 peuvent tuer le virus de deux façons possibles : soit ils se collent à la cellule cible et la tuent, soit ils sont à distance et fabriquent différents agents - appelés chimiokines - qui vont aller, de manière soluble, bloquer la réplication du virus. Il était important de savoir comment cela fonctionnait.

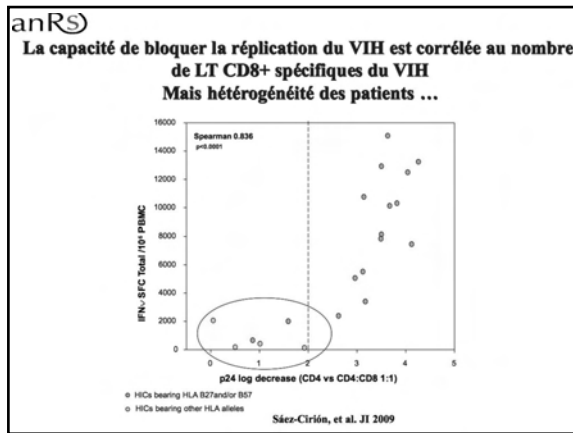


Nous avons donc mis dans une plaque de culture des CD4 d'un côté, des CD8 de l'autre et nous les avons séparés par une membrane perméable. S'il doit y avoir un contact cellule/cellule pour tuer le virus, celui-ci va se multiplier sans problème ; si, par contre, le virus est tué par facteur soluble, le facteur soluble va passer à travers la membrane perméable et bloquer le virus. Les résultats ont montré qu'il faut un contact cellule/cellule, si l'on sépare les CD4 des CD8 le système ne marche pas.



Asier Saez-Ciron a complété la manipulation en infectant des CD4 avec du virus fluorescent. On voit la fluorescence monter. Par contre si l'on met des CD4 et des CD8 ensemble, la fluorescence commence à monter - le virus commence à se multiplier - mais ensuite la fluorescence se casse la figure - le virus va être éliminé. Ces données montrent que les CD8 jouent un rôle très important

pour bloquer la multiplication du virus chez les HIC, en tout cas au moins chez une grande partie d'entre eux. Si l'on étudie d'avantage de patients, on se rend compte de deux choses.



Premièrement, la capacité de bloquer la réplication du VIH (en abscisse) est corrélée au nombre de lymphocytes tueurs spécifiques du VIH. C'est-à-dire que plus l'on a de lymphocytes tueurs spécialisés dans la reconnaissance du VIH - en particulier de sa protéine Gag - plus l'on est capable de bloquer la multiplication du virus. Deuxièmement, on constate qu'un groupe de patients HIC - qui, cliniquement, sont totalement asymptomatiques et sans aucun virus détectable - n'ont pas la capacité de bloquer la réplication du virus par leurs CD8 et n'ont pas un nombre important de CD8 spécifiques. Cela signifie que le puzzle est plus compliqué : pour certains patients, ce sont les CD8 spécifiques qui font le travail, mais pour les autres, ce sont d'autres mécanismes qui contrôlent la réplication du virus, en tout cas, ce ne sont pas les CD8 spécifiques puisqu'on ne les voit pas.

**ANRS EP36**  
La réponse immunitaire TCD8  
Collaboration Dr PANCINO (I Pasteur) et Dr VENET (U1012)

- **Les LT CD8+ spécifiques du VIH de la majorité des patients HIC éliminent les LT CD4+ infectés, par cytotoxicité directe**
- La réponse anti-Gag prédomine
- **Hétérogénéité mise en évidence parmi les controllers**
- **Les LT CD8+ joue un rôle dans le contrôle du VIH chez une partie des HIC**

En conclusion sur le rôle des CD8 : les CD8 spécifiques du VIH, chez la majorité des patients HIC, éliminent les CD4 infectés par cytotoxicité directe - des groupes américains ont montré l'importance dans ce mécanisme de protéines inductrices de mort comme la perforine. La réponse anti-protéine Gag du VIH prédomine. Il y a néanmoins une hétérogénéité, les CD8 jouent un rôle dans le contrôle du VIH chez une partie des HIC seulement.

**ANRS EP36**  
La réponse immunitaire TCD4  
Dr CHAKRABARTI et Pr THEZE (I Pasteur)

- Pool LT CD4 central mémoire préservé
- Présence de lymphocytes T CD4 polyfonctionnels (production cytokines IL2+IFN $\gamma$ )
- Avidité importante pour les Peptides de gag des TCR des LT CD4 spécifiques du VIH

Rôle des LT CD4 spécifiques du VIH dans le contrôle du virus

- Activation des LT CD4 effecteurs mémoires... conséquence ?

Potter et al, J Virol. 2007, Vingert et al. PLoS Pathogen 2010

Comme l'a montré Brigitte Autran, les CD8 tueurs n'agissent que s'ils sont aidés. Il doit donc pouvoir être montré, chez les patients HIC, que la réponse auxiliaire CD4 est présente - il faut normalement qu'elle existe pour que les CD8 fonctionnent. Le travail du groupe de Lisa Chakrabarti et Jacques Thèze à l'Institut Pasteur a confirmé qu'effectivement, comme chez les ALT, il y a chez les HIC une forte réponse CD4. En particulier, les CD4 que l'on appelle mémoires centraux - qui sont des CD4 de longue durée de vie - sont préservés alors qu'au cours de l'infection par le VIH, ce sous-groupe de CD4 est souvent rapidement éliminé. On trouve également des CD4 que l'on appelle polyfonctionnels - c'est-à-dire qu'ils sont capables de faire plusieurs choses à la fois - et qui sont très précieux car ils fabriquent beaucoup de cytokine, très bonne pour lutter contre le virus. Benoit Vingert a montré que les CD4 des patients HIC sont capables de reconnaître des quantités très faibles de virus, donc d'être particulièrement réactifs au moindre petit blip de réplication et activer les CD8 pour qu'ils aillent tuer les cellules infectées. La dernière phase est plus compliquée. Tout cela se fait au prix d'une certaine activation du système immunitaire. Le système immunitaire lutte en permanence contre le virus et il y a peut-être un coût à payer pour cela : un coup de fatigue, une baisse de CD4 chez certains patients. C'est un point très important car cela montre que c'est quelque chose qui est très dynamique. Un groupe américain et Christine Rouzioux ont quantifié en ultrasensible les charges virales de patients HIC. Nous avons dit que les patients doivent avoir plus de 90% des charges virales à moins de 400 copies, certains patients ont leurs charges virales toujours indétectables, d'autres ont parfois des blips entre moins de 50 et 400. Même dans le groupe de sujets qui ont toujours eu des charges virales indétectables, si l'on descend le seuil à 1 ou à 0,5 copies, on sort tout le monde. Tous les patients HIC ont une très faible réplication virale, elle est indétectable par les techniques du commerce mais elle existe. Cela montre bien qu'il y a un combat permanent entre le système immunitaire et le virus.

Il y a néanmoins un problème qui est que, en immunologie, pour avoir des CD8 spécifiques puissants, il faut un certain temps entre le moment où l'agent infectieux entre et le moment où les CD8 spécifiques arrivent. Lorsque l'on est infecté par le VIH, les CD8 spécifiques commencent à apparaître en moyenne autour de J21 pour les plus précoces et la réponse immune réellement efficace se met en place encore plus tardivement. Il y a donc toute une fenêtre de temps pendant laquelle on n'a aucun CD8 spécifique. Or, nous avons collaboré avec la cohorte PRIMO - qui est une cohorte qui regroupe près de 1000 patients dont le diagnostic a été fait en primo-infection - et la question était de savoir si cette cohorte comprenait des sujets qui, tout de suite, contrôlaient le virus. La réponse est oui. Il n'y en a pas beaucoup : 8. Ces 8 sujets ont une charge virale qui, au moment de la primo-infection, est généralement très faible - de l'ordre de moins de 10 000 copies - et qui, dans les 6 mois qui suivent, devient indétectable. Ce qui veut dire qu'il y a donc un mécanisme de contrôle probablement très précoce qui joue, peut-être pas pour négativer complètement la charge virale mais pour éviter en tout cas qu'elle ne monte à plusieurs millions. Cela nous renvoie au parent pauvre de l'immunologie qui est l'immunité innée : ce sont des mécanismes très spécifiques qui sont mis en jeu très tôt et très vite pour limiter la multiplication d'un agent infectieux quel qu'il soit - virus, bactérie, etc. C'est quelque chose pour laquelle je n'ai pas de données, il n'y a pas de données dans la littérature sur HIC et immunité innée. Ce sujet est l'un des axes sur lesquels il faut que l'on travaille avec le renforcement de nos cohortes, je pense qu'il y a vraiment des réponses à obtenir là-dessus. L'autre chose spécifiquement sur les anticorps est qu'il faut du virus pour avoir des anticorps. On a regardé la réponse humorale des HIC : ils ont globalement moins d'anticorps anti-VIH que les sujets virémiques - ce qui n'est pas étonnant - et nous n'avons pas trouvé de taux exceptionnels d'anticorps neutralisants larges. Un élément important est en cours d'étude : nous nous sommes rendus compte, mais sur un petit nombre de patients, que les anticorps de ces patients avaient une activité très particulière que l'on appelle ADCC et qui est une activité de cytotoxicité - c'est-à-dire une activité de mort - induite par l'anticorps. Pour simplifier : l'anticorps est une sorte d'Y, il a une partie qui reconnaît un fragment spécifique du virus - et chez les patients HIC nous n'avons pas de réponse forte sur cette partie-là - et il y a la branche du Y, que l'on appelle le fragment FC, qui a d'autres fonctions et en particulier d'aller attraper l'agent infectieux puis de se coller sur des cellules macrophages qui mangent tout ce qui vient se coller sur leur surface. Peut-être que sur ce type d'action là, les HIC ont une activité particulière. C'est un sujet qui est en cours d'étude.

## anRS Conclusion et perspectives

- Le phénotype HIV contrôler n'est pas lié à des virus déficient, au moins chez la plupart des patients
- Aucun argument pour une « protection génétique »
- Pas d'anticorps neutralisant spécial
- Réponse T4 mémoire préservée (global)
- Rôle clé des lymphocytes T CD8 pour contrôler la réplication virale (Saez-Cirion A et coll. PNAS 2007)
- Observatoire

En conclusion, le phénotype HIC n'est pas lié au virus et il n'y a pas d'argument pour une protection génétique CD4 spécifique. Par contre, il y a clairement une surreprésentation d'HLA-B57, pas d'anticorps neutralisant spécial, une réponse CD4 mémoire préservée et le rôle des CD8.

### ANRS EP36

#### La naissance de la cohorte ANRS CO18 Pr LAMBOTTE et Pr MEYER (Bicêtre)

- Observatoire national des patients HIC : 2006 – 2008 : 83 patients
- Permet études de virologie et génétiques
- MAIS PAS DE SUIVI CLINIQUE.....
- Donc création de la cohorte ANRS CO18 HIV Controllers

La dernière question était celle de l'Observatoire et de la partie clinique. L'Observatoire des patients HIC a fonctionné entre 2006 et 2008. La question était simple : l'image à un instant t donné. Nous avons envoyé à tous les centres ANRS un questionnaire demandant s'ils avaient des patients correspondant aux critères HIC - plus de 10 ans d'infection, charge virale en dessous de 400 copies, jamais traité - et si oui, s'ils étaient d'accord pour remplir un questionnaire avec le patient et prélever un tube de sang. Cela a permis à Ioannis Theodorou de réaliser l'étude génétique et à Christine Rouzioux de typer les virus - plus de 90% des virus de ces patients sont des virus de sous-type B qui est le virus standard français qui a circulé massivement dans les années 85/90/95. Le problème de l'Observatoire est que l'on a une image à un instant t donné (83 patients ont été inclus dans l'Observatoire sur la centaine qui a été signalée en France) mais pas de suivi clinique. C'est pourquoi nous avons décidé de créer la cohorte CO18-HIC qui permet un suivi dans le temps.

### La cohorte ANRS CO18 HIV Controllers

- Création de la cohorte ANRS CO18 HIV controllers pour le suivi à long terme des patients HIC (1/7/9)
  - Suivi long terme clinique (cancer, cardiovasculaire, effet de l'inflammation chronique...)
  - Sous groupe de patients avec CV < 400 copies depuis > 5 ans mais < 10 ans
  - Assurer le recrutement des projets de recherche physiopath.
  - Etude des pertes de contrôle > suivi long terme
- Patients infectés depuis plus de 5 ans, jamais traités, avec les 5 dernières CV consécutives < 400 copies ARN/mL

Il s'agit d'un suivi long terme clinique. Il y a des questions qui se posent : risques de cancer, risques cardiovasculaires, questions des effets de l'inflammation chronique, d'activation chronique du système immunitaire. Nous avons élargi la cohorte à un sous-groupe de patients infectés depuis plus de 5 ans et moins de 10 ans - même si nous savions que ça allait augmenter l'hétérogénéité de la cohorte - avec les cinq dernières charges virales consécutives en dessous de 400. L'objectif est d'étudier des pertes de contrôle particulières.

### A ce jour....

- 143 patients inclus
- 94 nouveaux patients
- 49 patients de l'Observatoire
- 51 sites participants (26 IdF, 24 province, 1 Martinique)

A ce jour, 143 patients ont été inclus dans la cohorte sur toute la France, dont 94 sont de nouveaux patients et 49 faisaient partie de l'Observatoire. 51 sites participent.

### Descriptif des dossiers reçus

- 51,5% femmes
- Âge médian Dg VIH : 29 [Etendue : 15-63] ans
- Âge médian inclusion : 46 [Etendue : 26-78] ans
- Année médiane Dg HIV : 1994 [Etendue : 1983-2005]
- 68% caucasiens
- Mode de contamination : 80 contamination sexuelle, 24 par toxicomanie IV, 10 par produits de substitution ou dérivés, 1 injection IM et 14 inconnus
- Préférence sexuelle : 81,7% hétérosexuels exclusifs (100% femmes et 62% hommes), 18 homosexuels exclusifs, 6 bisexuels

Il y a plus de 50% de femmes, ce qui est un peu plus que ce que l'on attendrait pour des patients qui ont été infectés dans les années 1990 où l'épidémie était plus masculine. L'âge médian au diagnostic du VIH est de 29 ans, l'âge médian à l'inclusion est de 46 ans, l'année médiane de diagnostic HIV est 1994 et ça remonte jusqu'à 1983. Environ deux tiers des patients sont caucasiens. 80 contaminations ont été par voie sexuelle, 24 par toxicomanie intraveineuse. Nous avons été frappés par une surreprésentation des personnes déclarant une préférence sexuelle hétérosexuelle - 80% - au regard de l'année d'infection. Ce sont des constatations, nous n'avons pas d'explication particulière.

### A l'inclusion dans la cohorte

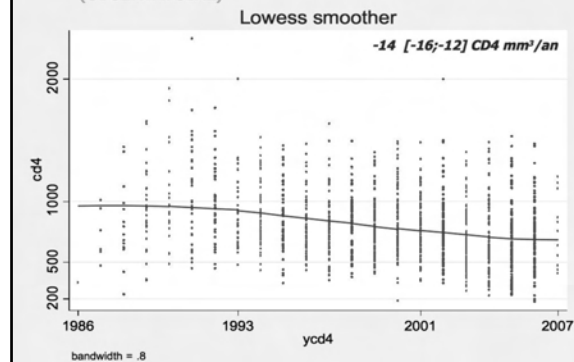
Médiane T CD4 : 713 [range : 248-2063]  
25% patients: T CD4 < 500/mm<sup>3</sup>  
5% patients: T CD4 < 350/mm<sup>3</sup>

10% des patients répondent à la double définition ALT – HIC dans la cohorte

- Historique des Charges virales
- 2644 charges virales recueillies
  - 919 (35%) mesures détectables
  - médiane : 106 copies, range : 4 - 91500 (PI)

A l'inclusion dans la cohorte : 713 CD4 en médiane, 25% des patients ont des CD4 inférieurs à 500 - ce qui montre bien que l'overlap avec les patients ALT n'est pas complet (ces patients-là n'auraient pas répondu aux définitions des ALT), 5% des patients avaient un CD4 en médiane à l'inclusion à moins de 350. Dans la cohorte, actuellement 10% des patients répondent à la double définition ALT et HIC. En historique de charge virale, il y a plus de 2000 charge virale recueillie, 35% des charges virales étaient détectables en dessous de 400 avec une médiane à 106 copies - la borne à 91 000 est un patient inclus en primo-infection qui est ensuite devenu Controller. Les CD4 ne sont pas stables.

Evolution du nombre de CD4 (/mm<sup>3</sup>) au cours du temps (OBSERVATOIRE)



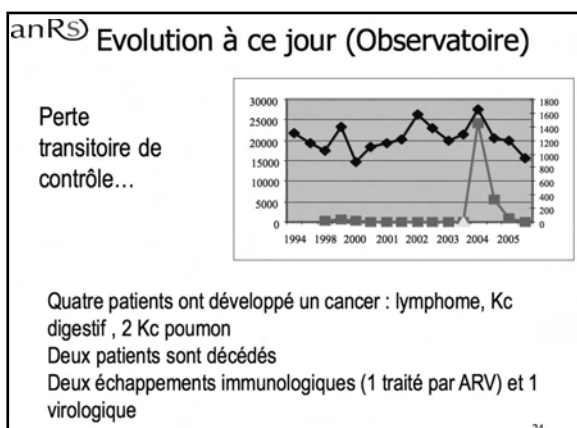
On peut voir que si l'on fait un modèle d'évolution des CD4 au cours du temps, les patients HIC perdent en moyenne 14 CD4 par an - en comparaison, les patients virémiques sans traitement perdent 50 à 100 CD4 par an. Cela veut dire qu'il faut suivre ces patients.

### Pratiques de protection (Observatoire)

« depuis la connaissance de la séropositivité »

- 3 patients aucune relation sexuelle (2 femmes)
- 1 patient non renseigné
- 94% (58 patients) relations sexuelles
  - 7 : partenaires non renseignés
  - 6 : plusieurs partenaires (pos., nég. ou inconnus)
  - 2 : partenaires inconnus
  - 28 : partenaires négatifs
  - 5 : partenaires positifs
  - 7 : partenaires négatifs ou inconnus
  - 1 : part. positifs ou inconnus
  - 2 : partenaires positifs ou négatifs
- 43 : partenaires négatifs
  - 30 utilisent préservatifs, 12 non et 1 manquant
  - Pas de changement de statut pour ceux-ci : pas de séroconversion déclarée

Un message intéressant sur les pratiques de protection - c'est une question qui est posée régulièrement par les patients. 43 sujets déclaraient avoir des rapports sexuels avec des partenaires VIH-négatif et parmi eux, 12 déclaraient ne pas utiliser de préservatif. Mon message vis-à-vis des patients est qu'il faut avoir des rapports protégés, nous n'avons aucune donnée pour l'instant sur la charge virale dans le sperme, nous n'avons aucun cas déclaré de contamination d'un patient HIC vers un sujet séronégatif. Il reste donc des inconnues importantes là-dessus.



Sur les données de l'Observatoire, il y a quelques situations très particulières. Un patient suivi à Bicêtre à qui l'on a proposé de participer aux études en 2004 avait, le jour de sa participation à l'étude, une charge virale à 30 000 copies. En un an le patient est redevenu, sans traitement, strictement indétectable. Il faut savoir que ce patient avait, quelques semaines auparavant, fait une infection virale. Cela veut donc dire qu'à l'occasion de l'activation du système immunitaire, les patients HIC sont visiblement capables de monter leur charge virale et ensuite de la reconstrôler. Si l'on avait pu étudier en détail sa réponse immune juste avant et juste après, cela aurait été sûrement très informatif. Sur les 83 patients de l'Observatoire, 4 ont développé un cancer : il y a eu un lymphome, un cancer digestif, deux cancers du poumon - chez des fumeurs ; deux patients sont décédés : un décès du cancer du poumon et un décès par infarctus ; et il y a eu deux échappements immunologiques - c'est-à-dire que deux patients ont baissé de façon significative leurs taux de CD4, ils sont passés en dessous de 350 de manière durable. L'un des deux est traité par antirétroviraux. Ce sont des observations rares et très particulières sur lesquelles nous avons eu toute une discussion de physiopathologie, et qui sont intéressantes car ces deux patients ont baissé leurs CD4 alors même que leur charge virale est restée indétectable. L'un des deux a vu sa charge remonter mais c'est le patient qui a développé le lymphome.

## La cohorte ANRS CO18 HIV Controllers

### • La cohorte ANRS CO18 HIV Controllers

#### En cours

Questions qualité de vie (étude ANRS EP36 VII)

Collaboration avec les groupes européens Cascade et COHERE

Collaboration avec le groupe Vaccin de l'ANRS

Interaction avec la cohorte Primo : le contrôle du VIH est établi précocément (Goujard et al. CID 2009)

Etudes de physiopathologie (Etude interactions DC-CD8...)

Sur la cohorte en cours, nous avons des questions sur la qualité de vie - Marie Préau et Marion Mora vont en parler. Il y a des collaborations avec des groupes européens, il y a également une collaboration avec le groupe Vaccin de l'ANRS car la compréhension des mécanismes des patients HIC est utile pour développer un vaccin ou des outils pour un vaccin. Il y a l'interaction avec la cohorte PRIMO dont on a parlé. En outre, des études de physiopathologie sont en cours, greffées sur le suivi de la cohorte avec les patients qui acceptent d'y participer en plus du suivi de la cohorte, velle demande des prélèvements sanguins supplémentaires - en particulier de cellules dendritiques à l'Institut Pasteur.

anRS

## Perspectives

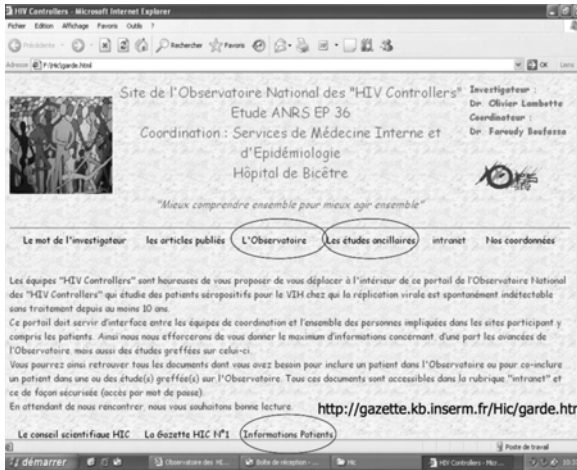
### Comprendre pourquoi ...

Est-ce que le système immunitaire est efficace parce que les charges virales sont basses au départ ? OUI 20 ans après

Ou bien

Est-ce que les charges virales sont basses parce que le système immunitaire est efficace? Peut être au départ... immunité innée ++

En perspective, si nous arrivons à comprendre un peu comment ça marche, le pourquoi est plus compliqué. C'est un peu le système de l'œuf et de la poule : est-ce que le système immunitaire de ces patients est efficace parce que les charges virales sont basses au départ ou est-ce que les charges virales sont basses parce que le système immunitaire est efficace ? Il n'est pas exclu qu'au tout départ, l'immunité innée ait joué un rôle pour limiter la réplication du virus et ait permis ensuite à une immunité CD8 efficace de s'installer et de faire son travail correctement.



Il y a un site internet : <http://www.hivcontrollers.org>

Perspective

**Cohorte des Extrêmes (CODEX)**

**rapprochement des cohortes ANRS CO15 ALT et CO18 HIV Controller**

**Cohorte des Extrêmes**

- Patients JAMAIS TRAITES PAR ARV avec contrôle prolongé de la réplication virale et/ou maintien d'un taux élevé de lymphocytes T CD4+
- Définitions conservées des patients HIV controller (CO18) et ALT (CO15)

La perspective est donc la création de la cohorte des Extrêmes par le rapprochement des cohortes CO15 ALT et CO18 HIC. Nous avons conservé les définitions ALT et HIC pour ne pas compliquer la tâche aux cliniciens qui suivent les patients.

**Cohorte des Extrêmes**

- Objectifs principaux
  - Recherche clinique
    - Documenter l'évolutivité sur le long terme des patients « extrêmes », ceci en absence de traitement antiviral pour étudier leur évolution clinique et immuno-virologique
  - Recherche fondamentale
    - Définir les paramètres du virus et de l'hôte associés à la persistance d'un phénotype « extrême », ceci en l'absence de traitement antiviral.
    - Est-ce les mêmes ?

Les objectifs principaux sont à la fois cliniques et fondamentaux. Cliniques pour documenter le devenir sur le long terme des patients extrêmes. Notamment dans le débat sur les effets secondaires à long terme des antirétroviraux car ces patients - qui ne sont pas traités - constituent un « modèle pur » des interactions entre le virus et l'hôte sans qu'il y ait de traitement qui vienne brouiller les pistes. Sur l'aspect recherche fondamentale, il s'agit de comprendre les mécanismes qui permettent le contrôle du virus. Il y a là une question intéressante qui est que les mécanismes qui permettent de bloquer la réplication virale sont exactement les mêmes que ceux qui permettent de maintenir 600 CD4 pendant 8 ans, 10 ans, 15 ans... Je pense qu'il y a probablement des mécanismes communs mais également des mécanismes différents, par exemple des questions de vieillissement du système immunitaire qui peuvent entrer en jeu.

**Cohorte des Extrêmes**

- Objectifs secondaires
  - Cliniques et épidémiologiques
- Préciser l'impact d'une infection VIH prolongée sans antirétroviraux sur l'organisme
- Caractériser la fréquence des échappements immunologiques (baisse des LT CD4) et/ou virologiques (augmentation de la charge virale) transitoires ou permanents
- Permettre des études sur la qualité de vie et le vécu psycho-social de ces patients
- Renforcer les collaborations internationales avec d'autres cohortes comme CASCADE et COHERE pour l'étude du mode d'installation du contrôle virologique après la contamination et le pronostic à long terme des patients « HIV controllers ».

**Cohorte des Extrêmes**

- Objectifs secondaires
  - Immuno-virologiques
- Caractérisation moléculaire des virus infectant ces patients
  - Impact des réservoirs du VIH sur la réponse immunitaire (Taux très faibles d'ADN viral dans les PBMCs)
- Etude de la réponse immune de l'hôte en particulier les réponses T CD4 et CD8 anti-VIH ; l'immunité humorale, l'immunité innée
- Comprendre les mécanismes des échappements immunologique et/ou virologique par des études immunologiques et virologiques
- Etude de l'impact de l'inflammation chronique sur ces réponses et évaluation du vieillissement du système immunitaire chez ces patients dans la perspective d'une immunosénescence.
- Etendre les études de génomique requérant un nombre important de sujets
- Etude des réponses immunes aux co-infections virales (HCV, CMV, HHV8...)
- Etude de la dynamique des lymphocytes T CD4 pendant le contrôle virologique prolongé

Il y a également tout un tas d'objectifs secondaires : la fréquence des échappements immunologiques, les études de qualité de vie, les collaborations internationales. Sur les objectifs secondaires physiopathologiques, il y a en particulier l'étude du réservoir - qui a été bien étudié dans la cohorte ALT mais pas encore de manière très complète dans la cohorte HIC - les réponses immunes et en particulier l'immunité innée, l'impact de l'inflammation chronique qui est une question importante, des études génomiques et des études de co-infections virales.



## Cohorte des Extrêmes

- Durée inclusions = 5 ans
- Nombre de patients attendus = 300 (100 ALT et 200 HIV Controllers)
- Début Mars-Avril 2011
- Centre de méthodologie et gestion = Inserm U1018 Bicêtre
- Fonctionnement = visite annuelle avec questionnaire et prélèvement sanguin pour biothèque
- Etudes ancillaires de physiopathologie évaluées par le comité de pilotage

La cohorte des Extrêmes a une durée d'inclusion de 5 ans, environ 300 patients sont attendus, elle démarre en avril prochain. Il y a un centre de méthodologie de gestion basé à Bicêtre en lien étroit avec Dominique Costagliola. Il y a au minimum une visite par an avec un questionnaire et un prélèvement sanguin pour la biothèque et si le patient est d'accord et motivé, il peut participer aux études de physiopathologie qui nécessitent en général trois prélèvements par an.

anRS Acknowledgements: the EP 36 study group

- INSERM U 802, Bicêtre
  - Pr Jean-François Delfrassay
  - Dr Alain Venet
  - Dr Martine Sinelet
  - Christine Lacabaratz
  - Aurelia Lamine
- INSERM U 822 Bicêtre
  - Dr Laurence Meyer
  - Dr Farouq Boufassa
  - Dr Azab Tadessa
- Immunology Laboratory at Pitié Salpêtrière Hospital (Paris)
  - Cyril Delmas
  - Dr Ioanna Theodorou
- Virology Laboratory at Necker Hospital (Paris)
  - Dr Marie-Laure Chaix
  - Dr Véronique Avettand Fenoel
  - Pr Christine Rouzioux
- CNRS UMR 8147 at Necker Hospital (Paris)
  - Dr Jean Philippe Herbeuval
- INSERM U 778 (Strasbourg)
  - Dr Christiane Moog
- Unit of Retroviruses, Pasteur Institute, Paris
  - Dr Gianfranco Pancino
  - Dr Asier Sáez-Cirión
  - Pierre Versmisse
  - Pr F Barré-Sinoussi
- Department of Molecular Medicine, Pasteur Institute, Paris
  - Pr Jacques Thézé
  - Dr Benoît Vingert
  - Dr Lisa Chakrabarti
- The clinicians and nurses
  - All the members of the Observatory
- The patients !
- Collaborations USA
  - Dukes University
    - Pr Barton Haynes
    - Dr Guido Ferrari
    - Dr David Montefiori
    - Dr Georgia Tomaras
- NIH
  - Dr Daniel Douek
  - Dr Jason Bretnichley

Inserm anRS   35

Ce sont là les remerciements à l'ensemble des personnes qui ont contribué à travailler sur HIC et en particulier les cliniciens et les patients.

### Hugues Fischer

Merci à Brigitte Autran et Olivier Lambotte pour nous avoir tracé ce tableau impressionnant de ce que représente le monde de tous ces patients qui sont capables de contrôler leur infection au VIH. Avant de passer à l'intervention de Marie Préau et Marion Mora, j'aimerais vous poser une question : *est ce que, finalement, étudier tout ça peut avoir un autre intérêt que seulement améliorer nos connaissances sur l'infection au VIH ? Autrement dit, nous avons vu que c'est un tout petit nombre de personnes qui sont dans ce cas là, ce petit nombre de personnes peut-il nous apprendre des choses qui serviront aux autres ?*

### Brigitte Autran

Une de nos motivations principales est évidemment de comprendre ce qui se passe chez

ces patients, mais également d'en tirer des conclusions qui vont pouvoir servir aux autres, et en particulier sur ce qu'il faudrait faire pour qu'un vaccin arrive à reproduire cet état-là. J'ai insisté sur les caractères génétiques de la molécule CCR5 car c'est un des éléments clés qui a donné naissance au médicament Maraviroc, on peut donc espérer en tirer des conclusions pour la thérapeutique.

### Olivier Lambotte

Je suis d'accord avec Brigitte, je pense que le but n°1 à court et moyen terme concerne les questions vaccinales, c'est-à-dire fournir des outils qui permettraient de prédire l'efficacité d'un vaccin. Si un vaccin permet d'induire les réponses immunitaires qui sont observées chez les patients HIC, on peut espérer que ce vaccin soit efficace. Ensuite, sur la question génétique, ce n'est pas simple car la grande majorité des sujets HLA-B27 positifs ne sont pas HIC ou ALT. La génétique nous apprend donc des choses mais ne nous explique pas tout et nous sommes loin d'avoir toutes les pièces du puzzle là-dessus. C'est sûr qu'il y a un fond de protection génétique chez certains patients et ça, nous ne pourrions pas le transférer à tout le monde. Mais si nous arrivons à comprendre ce qui complète la génétique pour maintenir le virus bloqué alors nous pourrions probablement rendre des services, mais c'est une question qui est loin d'être simple.

### Catherine Kapusta-Palmer (Act Up-Paris, Interassociatif femmes et VIH, CNS)

Je voudrais demander une précision à Olivier Lambotte. *Vous dites qu'il y a plus de 50% de femmes dans la cohorte HIC, est-ce que cela veut dire que les femmes contrôlent particulièrement le virus ? Est-ce que vous avez cherché à comprendre cela ? Ou est-ce parce qu'elles étaient plus présentes ?*

### Olivier Lambotte

Nous n'avons pas d'explication simple. C'est une observation constatée dans l'Observatoire et retrouvée dans la cohorte. Nous savons que les femmes ont tendance à avoir des charges virales un peu plus basses que les hommes de manière globale. Mais je n'ai pas d'explication à la surreprésentation.

### Hugues Fischer

D'ailleurs, on observe également que la plupart des gens de la cohorte ALT ont été contaminés par voie sexuelle hétérosexuelle alors que ce n'est pas ce que l'on observe si l'on regarde l'ensemble des séropositifs.

### Olivier Lambotte

Il y a un élément de réponse là-dessus qui serait que, comme la communauté homosexuelle était très impliquée dans le VIH, lorsque les traitements

sont arrivés dans les années 1995/1996, il est probable que les patients homosexuels séropositifs étaient plus facilement demandeurs de traitements que les patients toxicomanes. C'est une des hypothèses que l'on a pour expliquer la sous-représentation des homosexuels.

### **Brigitte Autran**

Je n'ai pas du tout parlé des facteurs de risques dans la cohorte ALT pour une raison simple qui est qu'il y avait des biais de recrutement importants. En particulier, nous avons recruté dans la cohorte ALT beaucoup de sujets qui ont été transfusés tout simplement car Didier Sicard, qui était un clinicien important de cette cohorte, suivait les sujets transfusés. Nous avons donc une représentation de femmes qui est de l'ordre de 30% liée à la transfusion, nous avons relativement peu de toxicomanes pour la raison que vient de mentionner Olivier Lambotte et beaucoup plus de sujets homosexuels. Mais c'est tout simplement que l'on suit l'histoire du VIH. Nous avons recruté la cohorte ALT 10 ans ou presque avant la cohorte HIC. Je pense donc qu'il faut faire attention à ces pourcentages de facteurs de risques qui sont très liés au moment où l'on recrute la cohorte et aux principes que l'on utilise pour recruter. Cela dit, les femmes ont de très puissantes capacités de défense immunitaires.

### **Emmanuel Château (Act Up-Paris)**

Finally, les définitions que vous nous présentez des ALT ou HIC sont des définitions de recherches qui ne correspondent pas à la réalité des cas, l'exemple des femmes avec les biais possibles que vous présentez - le fait que les pédés aient peut-être pris plus rapidement des traitements et se retrouvent donc moins dans la définition montre assez clairement le problème. Je pense à ça car j'ai un ami qui est sans doute dans la définition sauf qu'il a été traité pendant quatre ans, il ne rentre donc pas dans votre définition même si ça fait 17 ans qu'il est séropositif et que, visiblement, il ne progresse pas. De même, entre 600 et 500 CD4, qu'est-ce qui fait la différence ? Peut-être pourriez-vous nous en dire un peu plus. D'abord l'aspect immunogène des populations que vous observez et aussi l'aspect contraignant de ces définitions parce que certaines personnes peuvent se trouver *in between* et se poser pas mal de questions.

### **Brigitte Autran**

Vous avez entièrement raison et c'est ce qui a gêné tout le monde - chercheurs, cliniciens et patients - depuis toujours. En fait on a ce que l'on appelle un continuum, c'est-à-dire qu'il n'y a pas une case dans laquelle un patient va être plutôt que dans une autre. L'infection au VIH est un tout, certains ont la chance de progresser lentement et d'autres la malchance d'aller plus vite, il n'y a pas de limite

absolument stricte. Quand on fait de la recherche, on est obligé de proposer des définitions, d'avoir des paramètres mathématiques que l'on peut quantifier, on est donc obligé de poser une limite. Dans la cohorte ALT nous avons posé la limite à 600 et pas à 500 car à 500 nous aurions pu avoir des patients qui commençaient à évoluer, nous avons donc voulu rester très au-dessus de la limite inférieure de la normale. Il faut donc mettre des limites même si celles-ci sont arbitraires et si les définitions changent avec le temps et les paramètres que l'on utilise. Ce sont donc bien des définitions de recherche, mais cela ne veut pas dire que ces patients n'existent pas. Ils existent et leur définition correspond à un instant donné de l'histoire de l'infection au VIH.

### **Olivier Lambotte**

Je rejoins Brigitte Autran, les patients sont hétérogènes, chaque patient est différent avec son évolution, son histoire, ses antécédents, ... Il y a une réelle différence entre le suivi d'un patient donné et les données de recherches où il s'agit d'avoir dans la mesure du possible quelque chose d'assez carré pour essayer de comparer les groupes - de patients traités, de patients non traités, de patients avec un profil particulier. Il est donc évident que certains patients qui sont en dehors des cases arbitraires que nous avons mises en place peuvent avoir une évolution également extrême. Il y a un groupe dont nous n'avons pas parlé qui est celui des patients - rares - qui ont été traités en primo-infection, dont le traitement a été arrêté et chez qui, après l'arrêt du traitement, le virus n'a pas repris sa réplication, c'est l'étude VISCONTI mise en place par l'ANRS. Il y a quelques observations un peu exceptionnelles. Il y a eu une communication aux Etats-Unis pour des patients absolument rarissimes qui gardent des CD4 très hauts avec des charges virales très élevées. Il y a donc des patients très particuliers qui sont en dehors des cases. Mais pour essayer de comprendre les choses, pour décortiquer un peu les mécanismes, il faut un certain nombre de personnes pour pouvoir faire des statistiques et se rendre compte que tel mécanisme est présent dans tel groupe et pas dans tel autre, cela nous oblige à poser des définitions. La définition française des HIC n'est pas exactement la même que la définition des *Elite Controllers* aux Etats-Unis, ce sont des choix qui sont faits mais dont on est conscients des limites.

### **Brigitte Autran**

C'est un peu comme lorsque l'on fait un essai clinique où l'on est obligé de proposer le traitement à telle catégorie de patients que l'on est obligé de définir sur une base de CD4 : si l'on n'a pas la chance d'avoir 310 CD4 mais d'être à 300 CD4 on ne sera pas pris dans le protocole. C'est un peu la même chose, c'est arbitraire, c'est le défaut de la



recherche mais l'avantage est que l'on peut sortir des paramètres qui vont nous aider à comprendre et peut-être à générer des traitements ou des vaccins.

### **Renaud Persiaux** (AIDES et TRT-5)

Merci pour ces présentations passionnantes avec, j'imagine, plein de discussions ensuite sur les vaccins thérapeutiques, plein de pistes... J'ai une question pour Olivier Lambotte car j'ai été assez surpris par un de vos propos au moment où vous parliez des charges virales résiduelles, vous disiez que vous aviez un message pour les personnes HIC qui était de mettre le préservatif. Comme l'on est dans une Répi où l'on parle d'*empowerment* et de qualité de vie, que l'on a eu un Rapport Yéni qui dit que lorsque l'on a une charge virale indétectable il y a un risque assez résiduel de transmettre la maladie, que l'on a eu un rapport Lert Pialou, ainsi que du Conseil National du Sida, qui insiste sur l'information la plus juste et objective de la personne pour lui permettre des choix éclairés... Ce qui m'étonne c'est le message « mettez un préservatif » qui est injonctif. Vous parliez des charges virales spermatiques qui n'ont pas été évaluées, qu'attendez vous pour les évaluer ?

### **Olivier Lambotte**

Le projet a été déposé en septembre à l'ANRS et a été refusé. J'ai une double façon de répondre. Effectivement, mon message en tant que docteur, comme il n'y a pas de données, est de conseiller de mettre un préservatif et de continuer d'avoir des rapports sexuels protégés. Ensuite, lorsque j'ai devant moi un patient qui dit que ça fait dix ans qu'il utilise le préservatif mais qu'il a voulu avoir des enfants ou des rapports sexuels un peu plus épanouis avec son copain et qu'il a donc arrêté d'en mettre, et que cela fait maintenant quinze ans que l'on n'en met pas et il n'y a aucun problème, je ne vais pas le fouetter en lui disant c'est très mal vous faites courir un risque majeur à votre partenaire. On sait qu'il y a une corrélation entre la charge virale plasmatique et la charge virale dans le sperme et qu'elle est globalement un peu plus faible dans le sperme que dans le plasma. On peut donc penser que chez des patients HIC qui n'ont pas de charge virale dans le sang, si ils ont une charge virale spermatique elle est extrêmement faible et le que le risque est donc très résiduel. Voilà ce que je dis au patient, c'est une information éclairée, ensuite c'est lui qui vit sa vie.

### **Brigitte Autran**

On a tout de même vu que l'état ALT ou HIC n'est pas complètement stable. On comprend donc tout à fait qu'Olivier Lambotte donne ce message à ses patients car personne ne peut garantir ce qui va se passer demain pour eux. C'est autre chose que lorsque l'on prend un traitement régulièrement où,

a priori, le virus ne va pas revenir. Là, on ne maîtrise rien, c'est le patient qui maîtrise tant bien que mal le virus, mais on ne sait pas de quoi est fait demain.

### **Emmanuel Château**

Juste une précision par rapport à la question de la transmission en fonction de la charge virale, on ne parlait bien que des HIC et pas des ALT où il peut y avoir une charge virale. Une autre question sur la sexualité - que vous n'avez pas évoquée et pour laquelle il y a des publications - est la question des éventuelles surinfections. Peut-on considérer que le contrôle est systématique ? Et, en revanche, est-ce que les personnes ne pourraient pas être infectées avec un virus ayant un autre tropisme ?

### **Olivier Lambotte**

Il y a les deux cas. Il y a eu quelques observations publiées de surinfection avec perte du contrôle. C'était notamment le cas d'un patient hollandais qui était complètement *Controller* avec une charge virale indétectable qui a été surinfecté, sa charge virale est devenue détectable, il l'a ensuite contrôlée autour de 5000/10000 copies mais elle était quand même positive. Il y a eu également, dans la cohorte, un patient hémophile dont nous avons eu la preuve, par l'analyse de virus et de phylogénie, qu'il était réellement infecté par deux virus différents. Lui est resté *Controller*. Les deux situations sont donc possibles, le message est « attention, il peut y avoir, à l'occasion d'une surinfection, une perte du contrôle ».

### **Brigitte Autran**

Dans la cohorte ALT, nous avons aussi publié le cas d'un patient qui a été infecté par deux virus différents et qui est resté ALT, mais il y a également des patients qui sont infectés par d'autres virus et qui ne restent pas ALT. Donc rien n'est réellement prévisible.

### **Hugues Fischer**

Compte-tenu des questions qui se posent concernant la sexualité de ces gens qui contrôlent et des autres questions qui peuvent se poser compte-tenu de leur état, je vous propose de demander à Marie Préau et Marion Mora de nous éclairer un peu sur cet autre aspect de la vie des HIC qui est de savoir comment ils vivent cet état.

## **Marie Préau & Marion Mora** **vécu, qualité de vie et** **comportements sexuels des HIC**

### **Marie Préau**

Bonjour et merci de nous avoir invitées pour présenter notre étude. Nous n'avons pas encore de résultats à vous présenter, nous voudrions vous exposer ce que nous souhaiterions investiguer et comprendre avec les personnes HIC. Notre

principale question est de savoir si ces patients, qui sont bienheureux d'un point de vue viro-immunologiques, sont également bienheureux d'un point de vue psychologique et dans les différents domaines de leur vie de tous les jours. Nous sommes en fait parties de discussions, notamment avec Olivier Lambotte par rapport à sa pratique clinique, sur le fait que, dans la prise en charge clinique, ces patients n'allaient pas forcément très bien. D'un point de vue de la qualité de vie, de la présence de symptômes dépressifs, l'état HIC ne semblait pas forcément facile pour tout le monde.

### Objectifs de l'étude

**> Comment répondre aux besoins psychologiques, psychosociaux et de prise en charge des personnes HIV Controllers ?**

→ **Pour cela, il faut comprendre comment ces personnes vivent le fait d'être infecté(e) par le VIH tout en maintenant, sans traitement, une charge virale audessous des limites de détection (< 400 copies/mL)**

> Comprendre l'impact de l'infection sur la vie quotidienne, le vécu au jour le jour cette situation, la façon d'envisager l'avenir ou encore la façon de vivre sa sexualité.

L'idée était donc de comprendre comment est-ce que l'on vit lorsque l'on est une personne HIC. Nous avons des données médicales, nous savons qu'ils n'ont pas besoin de prendre de traitement, en tout cas pendant un certain temps, mais comment vit-on avec ce statut de séropositif mais pas tout à fait comme les autres ? Comment peut-on répondre aux besoins psychologiques de ces personnes ? Comment peut-on améliorer leur prise en charge ? Pour cela, il fallait monter une étude et investiguer l'ensemble des domaines de la vie des personnes HIC pour savoir quelle est leur qualité de vie. La qualité de vie est un concept que l'on utilise beaucoup en psychologie mais qui est très à la mode en ce moment. En sciences sociales, nous avons quelques outils objectifs qui permettent de mesurer la qualité de vie. Mais l'idée est aussi de savoir comment l'on vit sa vie quotidienne, sa sexualité, comment on envisage l'avenir - car il y a beaucoup d'inconnues par rapport à l'avenir, les réponses apportées au niveau médical ne prédisent en rien le futur - quelle est la place que l'on peut avoir dans la société - le VIH a généré un certain nombre d'appartenances, les associations ont un rôle très important, quand on est HIC est-ce que l'on trouve sa place quelque part ? Voilà les questions que l'on a souhaité poser.

### Méthodologie de l'étude

- Pour répondre à ces différentes questions, différentes méthodes d'enquête sont nécessaires:
- **Une enquête dite quantitative** répondre à un questionnaire, une fois par an, pendant 3 ans.
- **Une enquête dite qualitative** participer à deux entretiens menés par un chercheur en sciences sociales ;
  - Un premier entretien d'une durée moyenne de 45 min
  - Un second entretien, un an plus tard, d'une durée moyenne de 20 min

Deux méthodologies ont été envisagées. La première va compléter les données relatives à l'Observatoire qui sont des données sociodémographiques - qui sont ces personnes : âge, mode de contamination, etc. Nous allons utiliser des questionnaires - de qualité de vie notamment mais pas seulement - pour compléter ces données là de façon longitudinale, c'est-à-dire que l'on va voir les personnes pendant trois ans pour essayer de comprendre comment ça évolue dans le temps. Ce sera donc la première étude dite quantitative, dont l'intérêt est aussi d'avoir des données comparables à celles recueillies avec ces mêmes questionnaires auprès de patients séropositifs qui ne sont pas HIC, on pourra donc comparer sur un certain nombre de thèmes. La deuxième méthodologie est une étude que l'on appelle qualitative, c'est-à-dire que l'on va faire des entretiens en face à face. L'idée est que l'on ne sait pas comment vivent ces personnes à part le vécu des cliniciens qui les prennent en charge, il n'y a jamais eu d'entretiens de recherche pour appréhender les choses de façon globale et l'on sait bien que l'on ne raconte pas la même chose à son médecin qu'à une personne totalement extérieure. L'entretien qualitatif est donc un entretien sur l'histoire de la maladie, à quel moment est venue l'annonce de séropositivité puis de statut d'HIC - est-ce qu'il y a même eu une annonce ? Comment est-ce vécu par la personne ? Comment celle-ci reconstruit tout cela ? Et comment donne-t-elle du sens dans sa vie à ces statuts qui ont pu évoluer ? Ce premier entretien sera suivi d'un autre une année plus tard pour essayer de comprendre ce qui a évolué. Notre idée est notamment ici de comprendre ce qui se passe en termes de sexualité, comment on gère sa sexualité quand on est une personne HIC ? Notre objectif est donc de recueillir des données, à la fois au niveau quantitatif pour avoir des statistiques et au niveau qualitatif pour savoir comment c'est vécu et, surtout, améliorer la prise en charge. Marion va présenter plus précisément comment fonctionnent ces deux méthodologies.

## Marion Mora

Questionnaires
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Objectif:</b> Recueillir des informations comparables aux données de la population infectée par le VIH, vivant en France (Ex. Enquête VESPA: VIH Enquête sur les personnes Atteintes)</li> <li>• <b>Thèmes abordés dans le questionnaire</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• caractéristiques sociodémographiques</li> <li>• qualité de vie</li> <li>• perception de l'avenir</li> <li>• symptômes ressentis</li> <li>• relation aux autres</li> <li>• moral</li> <li>• sexualité</li> </ul> </li> </ul>

L'objectif des questionnaires est en fait d'avoir une base qui va nous permettre de comparer les données recueillies auprès des patients HIC avec celles de la population séropositive classique, recueillies notamment à travers l'étude VESPA. Les échelles qui ont été choisies dans le questionnaire pour l'étude HIC sont identiques à celles utilisées dans l'étude VESPA. Nous avons toutes les caractéristiques sociodémographiques classiques, les échelles de qualité de vie qui sont celles classiques plus une spécifique aux patients VIH, une partie sur la perception de l'avenir, les symptômes ressentis - est ce que les HIC ressentent des symptômes particuliers ? - les interactions avec les proches - y a-t-il eu une annonce de la maladie ? Comment vit-on le rapport aux autres ? Il y a des échelles qui mesurent les aspects dépression, moral, etc. Et une partie sur la sexualité.

Entretiens
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deux entretiens sont réalisés avec un chercheur en sciences sociales.</li> <li>• <b>Objectif du 1<sup>er</sup> entretien:</b> comprendre l'histoire de la personne, que s'est-il passé à l'annonce de l'infection par le VIH puis à l'annonce du statut d'HIV Controller.</li> <li>• <b>Objectif du 2<sup>nd</sup> entretien:</b> approfondir ce qui a été évoqué lors du 1<sup>er</sup> entretien, et rediscuter de la qualité de vie et notamment la qualité de vie sexuelle</li> </ul>

Pour les entretiens, nous sommes là au tout début puisque l'étude a démarré en septembre. Le premier entretien est un entretien que l'on appelle biographique, où l'objectif est d'avoir le parcours et le vécu de la personne à partir du moment où on lui a annoncé sa séropositivité ; puis, si on lui a annoncé son statut de HIC, comment est-ce que la personne a compris cet état et comment elle le vit. L'intérêt de ces entretiens est que chaque personne a un vécu différent et il est important pour nous de pouvoir rendre compte de cette

histoire individuelle. Le second entretien, qui aura lieu un an après, sera un peu plus guidé. Il sera construit à partir d'un guide qui aura été créé à partir de l'analyse des premiers entretiens. Il s'agit de voir si certaines thématiques ressurgissent plus que d'autres et d'essayer de les approfondir auprès de chacune des personnes. Il s'agit également d'aborder plus spécifiquement tout ce qui est qualité de vie sexuelle. Nous sommes donc au tout début de l'étude, nous avons récupéré pour l'instant une trentaine de questionnaires qui ne sont pas encore analysés.

Entretiens
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les deux entretiens seront prévus à environ un an d'écart.</li> <li>• <b>Les entretiens :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sont enregistrés</b> pour rester fidèle aux propos de la personne</li> <li>• <b>Sont confidentiels</b> et totalement <b>anonymisés</b></li> <li>• <b>Ne sont pas transmis</b> aux médecins ou à une autre personne</li> <li>• <b>Sont détruits</b> à la fin de l'étude</li> </ul> </li> <li>• Le moment et le lieu des entretiens est décidé par chaque personne.</li> <li>• Chaque personne qui désire faire les entretiens contacte directement Marion Mora pour fixer une date, une heure et un lieu de rendez-vous.</li> </ul>

Les entretiens sont enregistrés - pour rester fidèle aux propos de la personne - confidentiels, anonymisés. Les informations ne sont pas transmises, ni aux médecins, ni à d'autres personnes, et les entretiens sont détruits à la fin de l'étude. Je me déplace pour réaliser les entretiens auprès de toutes les personnes qui acceptent, partout en France, et nous faisons l'entretien là où la personne le désire. Si vous avez besoin de renseignements ou souhaitez participer à l'enquête, vous pouvez me contacter :  
Marion MORA, ORS Paca - Inserm UMR912,  
23 rue Stanislas Torrents - 13006 Marseille.  
04.96.10.28.83. marion.mora @inserm.fr

## Emmanuel Château

Il s'agit d'une question d'un garçon qui est sans doute HIC, qui vit à Rennes et qui m'a transmis plusieurs questions qu'il aurait aimé poser ou des remarques. Il expliquait qu'il comprenait bien qu'il n'était pas une priorité médicale parce qu'il allait bien, mais en même temps qu'il n'était pas séronégatif pour autant et que cela nécessitait une approche psychologique différente et qu'il ne se sentait pas béquillé comme quelqu'un qui aurait un traitement. Récemment il a eu un gros ennui de santé avec une pneumonie qui n'était pas du tout lié à son système immunitaire et cela l'a renvoyé à tout un tas de démons du passé sur cette question là. Je voulais aborder ce sujet là, peut-être que d'autres personnes dans la salle ont des expériences à partager de ce type. La dernière question qu'il voulait poser était : quelle est finalement la différence entre ceux qui sont ALT

depuis très longtemps et ceux qui le sont depuis moins longtemps, en termes de vécu ? Lui est dans cette situation depuis 17 ans, il a donc vécu les années noires et il imagine que c'est sans doute différent pour des personnes infectées plus récemment.

### **Marie Préau**

Nous n'avons pas du tout la réponse, c'est l'objectif de l'étude. Nous avons des données sur le vécu de la séropositivité mais pas de données comparables sur des personnes n'ayant pas besoin de traitement. C'est donc l'objectif de cette étude que de comprendre comment l'on vit avec ce statut, quelle place on a, quelle prise en charge psychologique - qu'est ce que l'on est en droit d'attendre si l'on ne nécessite pas d'être suivi d'un point de vue purement médical.

### **Olivier Lambotte**

Il faut dire à votre camarade qu'il n'est pas du tout le seul à avoir des difficultés à vivre cette situation. De ce que je connais de la quinzaine de patients que je vois, je crois qu'à l'exception d'un seul, ils expriment des difficultés à vivre ce statut d'HIC, qui sont des difficultés de positionnement qui ont à voir avec ce statut ambivalent : d'un côté séropositifs donc malades, mais de l'autre pas traités, pas de virus, n'intéressant pas les docteurs, ... Certains patients ont arrêté d'aller à l'hôpital car personne ne s'intéressait à eux, ils ne pouvaient pas rentrer dans un protocole. C'est une situation difficile à vivre qui induit un certain nombre de problèmes psychologiques, voire parfois psychiatriques. Sur la question de la durée, j'ai eu des patients qui ont connu les années noires, qui ont eu beaucoup de morts autour d'eux et qui, du coup, ont une espèce de syndrome du survivant qui n'est pas facile à vivre tous les jours. C'est sur la base de ces remarques des patients que l'on a beaucoup réfléchi avec Marie Préau et Marion Mora pour essayer d'objectiver un peu cela et que ça ne reste pas du domaine du vécu, de la consultation avec le docteur, mais que ce soit établi et qu'il y ait une certaine reconnaissance de cette condition médicale particulière, qui ne se retrouve pas dans les livres.

### **Emmanuel Salat**

Moi je suis un peu dans ce cas, j'étais allé voir une fois Olivier Lambotte pour lui parler de mon cas. Je suis Emmanuel Salat, hémophile, coinfecté HIV/HCV. Pendant dix ans je n'ai pas eu de traitement, j'ai refusé l'AZT trois fois dans les débuts. En 1994, juste avant de commencer un traitement, j'avais une charge virale à 400 copies. C'est-à-dire que pendant les 10 premières années, j'avais une charge virale que l'on peut considérer comme pratiquement indétectable, mais j'ai quand même pris un traitement car - et c'est là que mon cas est particulier - j'avais des T4 bas, j'étais arrivé

à 100 T4 avec une charge virale toujours indétectable. Après quinze ans de traitement, les T4 sont péniblement remontés jusqu'à 250. C'est assez particulier comme situation de se dire : ça fait 25 ans que j'ai ça, mais en fait je n'ai jamais rien eu, jamais aucune infection opportuniste. A un moment, j'ai eu envie de savoir quel était finalement le bon traitement pour moi et j'ai fait un arrêt thérapeutique jusqu'au moment où la charge virale est un peu remontée - à 3000 copies - au bout du sixième mois ; j'ai donc repris le traitement. Je peux dire au niveau du vécu des choses que, clairement, c'était la première fois que je me disais que là je devais vraiment accepter que j'avais quelque chose. C'était en fait extrêmement pénible de me dire que, finalement, je n'ai quasiment pas l'impression d'avoir le virus mais en fait je l'ai quand même, mais petit, pas fort. C'est donc une espèce d'entre deux. Tout de même, c'est beaucoup plus agréable d'être comme ça que d'être malade... Malgré tout, c'est assez curieux et sûrement très intéressant à étudier, et j'espère que ces études vont amener des solutions pour les autres.

### **Question dans la salle**

J'ai une question qui concerne la première partie de l'exposé, j'aimerais savoir quelles sont les différences entre les mutations virales endogènes par rapport aux réinfections, aux nouvelles infections.

### **Brigitte Autran**

En fait, chaque patient est habité par des familles de virus qui se multiplient et qui mutent car le VIH est un virus très particulier qui ne sait pas empêcher les mutations. Lorsque l'on analyse la séquence de ces virus, on arrive à trouver des différences entre deux virus présents chez un même sujet et ces différences sont beaucoup plus importantes que celles que l'on voit naturellement chez un patient qui est habité par un seul virus. En gros, on a l'impression de voir deux familles de virus chez un même patient alors que d'habitude on ne voit qu'une seule famille de virus. Dans ces cas là, on se dit qu'il y a eu surinfection, surtout si ces virus appartiennent à différents groupes. Mais ces mutations n'ont rien à voir avec les mutations de résistances aux antirétroviraux, c'est souvent dans d'autres régions du virus, ce sont des mutations différentes.

### **Question dans la salle**

Bonjour, j'ai deux questions. La première m'est inspirée par l'intervention du monsieur auparavant, est-ce que l'on sait si une co-infection ou d'autres maladies chroniques changent le devenir thérapeutique des ALT ou des HIC ? L'autre question porte sur quelles pistes l'étude de ces populations peut apporter pour les autres personnes qui vivent avec le VIH - que peut-on apprendre ?

### **Brigitte Autran**

Dans la cohorte ALT, les coinfections ont été particulièrement étudiées. Beaucoup des patients de la cohorte ALT sont également infectés soit par le virus HCV, soit HBV, soit HHB8, soit par CMV, etc. Une particularité qui nous a vraiment frappés - et a fait l'objet de plusieurs publications - est que les patients de la cohorte ALT, même s'ils sont infectés par d'autres virus, contrôlent généralement très bien aussi les autres virus. Cette observation n'est pas isolée à la cohorte ALT, il y a d'autres observations identiques, aux Etats-Unis en particulier, où il a été montré que des patients de type ALT contrôlaient aussi très bien le virus VHC. Il doit donc y avoir des communautés de mécanismes de défense immunitaire qui font que l'on arrive à se défendre bien contre plusieurs types de virus, dont le VIH. Cela dit, nous n'avons pas tout résolu. Pour ce qui est de l'autre question, c'est l'histoire du Maraviroc qui est la conclusion - tirée de ces cohortes - que l'on pouvait, sans porter atteinte au système immunitaire d'un patient ou à sa santé, bloquer la molécule CCR5 qui permet au virus d'entrer dans la cellule, et permettre à ce patient qui n'est pas ALT de se comporter comme un ALT. Ce que nous cherchons, et c'est la raison pour laquelle nous marions ces deux cohortes, ce sont d'autres facteurs qui nous permettront de mieux comprendre comment le virus est contrôlé et de donner ainsi naissance à d'autres familles thérapeutiques. Il y a aussi la partie vaccin et le vaccin anti-infection est destiné à tout le monde, il n'est donc ici plus question de faire attention à la génétique. Nous essayons de sortir des éléments des défenses immunitaires qui permettraient d'être extrapolées à tout le monde pour empêcher d'être infecté - c'est le vaccin préventif - puis pour empêcher le virus de revenir chez un patient déjà infecté qui ne prend plus son traitement - c'est le vaccin thérapeutique. Nous espérons donc utiliser les conclusions de ces études pour la communauté des patients infectés et, nous l'espérons, pour les personnes qui ne sont pas encore infectés.

### **Olivier Lambotte**

Ces groupes de patients ont un réservoir viral très bas. Le réservoir viral c'est là où le virus reste caché de manière latente lorsque l'on utilise un traitement antirétroviral, dans des CD4 infectés de manière latente. Chez les patients virémiques, lorsque l'on arrête le traitement, le virus rebondit à partir de ces réservoirs. Chez les HIC, lorsque l'on quantifie ce réservoir par la quantité d'ADN viral, ce sont les patients qui ont le réservoir le plus bas. L'une des hypothèses serait donc de dire que, si ce réservoir joue un rôle important dans la physiopathologie de l'infection, s'il est réellement à l'origine de la reprise de la réplication et si, par une stratégie thérapeutique, on arrive à faire diminuer la

taille de ce réservoir jusqu'au niveau des réservoirs des patients HIC ou ALT, on peut peut-être permettre aux patients de pouvoir arrêter le traitement. C'est une des idées que l'on a derrière la tête. Il est possible que finalement - il y a débat là-dessus - l'éradication à 100% ne soit pas faisable et ne soit une bonne idée, peut-être que si l'on réduit à un certain niveau le réservoir, le système immunitaire peut reprendre le dessus et dominer le virus.

### **Brigitte Autran**

Pour continuer dans cette thématique, vous devez savoir qu'il y a, depuis la découverte du sida, un seul cas qui semble être une guérison. On l'appelle le patient de Berlin. C'est un patient allemand qui était infecté par le VIH et traité par des antirétroviraux - ce n'était ni un ALT, ni un HIC. Ce patient a développé une autre maladie mortelle, une leucémie aigüe, qui a nécessité qu'on lui fasse une greffe de moelle osseuse. Les cliniciens ont eu une très bonne idée, ils l'ont greffé avec des cellules souches de moelle osseuse d'un donneur qui était totalement déficient en CCR5, c'est-à-dire que son gène CCR5 était totalement bloqué - encore plus que les gènes CCR5 des patients de la cohorte ALT. Le patient a été greffé deux fois car la maladie était grave. Lorsque l'on a vu qu'il survivait à sa leucémie, on s'est intéressé de plus près à son VIH et on a vu que son virus était devenu absolument indétectable. Il y a eu une première publication il y a deux ans dans le *New England Journal of Medicine* puis une nouvelle publication qui vient de sortir il y a quelques semaines qui montre qu'après 4-5 ans de greffe, on ne détecte plus de virus chez ce patient et on commence à parler de guérison. Ce qui est intéressant c'est que l'on retrouve encore CCR5. Nous nous disons donc vraiment qu'en continuant à explorer les mécanismes qui permettent à ces sujets de mieux se protéger contre le virus, nous trouverons des pistes pour de nouveaux traitements et, peut-être, d'augmenter le nombre de guérisons qui restent encore exceptionnelles.

### **Question dans la salle**

Il me semble avoir compris que la recherche aujourd'hui envisageait de mettre les gens sous traitement de plus en plus tôt, en primo-infection. Ne prend-t-on pas là un risque de mettre des HIC sous traitement et, dans ce cas, comment peut-on définir à partir de quand on est *Controller* ?

### **Olivier Lambotte**

Nous considérons maintenant qu'il faut traiter à moins de 500 CD4, les recommandations de traitement en primo-infection restent limitées à des primo-infections sévères symptomatiques ou avec une diminution rapide du taux de CD4. Il n'y a pour l'instant pas d'indications formelles de traiter tous les patients diagnostiqués en primo-infection, c'est

un autre débat - qui est beaucoup plus immunovirologique - qui est de dire que si l'on traite en primo-infection on évite les dégâts sur le système immunitaire et donc on protège le système de défense du patient. Y a-t-il un risque de traiter les patients HIC ? Pour un patient qui a une charge virale - l'examen est maintenant fait de manière quasi-systématique - complètement indétectable, le clinicien va en général se poser plusieurs fois la question avant de mettre en route un traitement : si les CD4 sont au-dessus de 500, il ne traitera pas, s'ils sont entre 350 et 500, il se posera la question, mais le patient ne voudra généralement pas être traité. La question peut en fait se poser pour les rares cas des patients dont les CD4 ont baissé - car il y a une indication à traiter quand les CD4 baissent vraiment - mais ça reste des situations exceptionnelles.

### Question dans la salle

J'ai une question concernant une étude espagnole d'auto-immunisation datant de 2 mois sur une trentaine de patients. Leur propre plasma leur a été re-transfusé et des résultats intéressants ont apparemment été obtenus. Avez-vous suivi cela ?

### Brigitte Autran

Il s'agit d'une étude de vaccin thérapeutique, l'idée était de renforcer les défenses immunitaires de patients infectés par un principe de vaccination. Mais, au lieu d'injecter un vaccin fait par un industriel, les chercheurs espagnols ont fabriqué le vaccin à partir des cellules du patient. Ils ont prélevé le sang des patients dont ils ont, d'une part, isolé le virus qu'ils ont stocké après l'avoir désactivé à la chaleur et, d'autre part, isolé un certain type de globules blancs que l'on appelle les cellules dendritiques - sortes de macrophages, c'est à dire des cellules qui avalent les particules étrangères pour stimuler les lymphocytes CD8 tueurs et CD4 auxiliaires. Les chercheurs ont ensuite mis le virus désactivé sur ces globules blancs et réinjecté aux patients ces cellules dendritiques chargées en virus désactivé pour stimuler - comme un vaccin - les défenses immunitaires.

Les chercheurs ont obtenu un effet significatif de réduction de charge virale, il ne faut tout de même pas crier victoire. Renforcer les défenses immunitaires permet de mieux contrôler le virus, c'est donc effectivement une piste, qui n'a plus rien à voir avec les ALT ou les HIC mais peut-être que renforcer les défenses immunitaires permet de se rapprocher de l'état d'ALT ou de HIC.

### Renaud Persiaux

Quel était le rationnel ?

### Brigitte Autran

Les vaccins anti-VIH qui existent aujourd'hui ne sont pas des bons vaccins. Les études qui ont été

menées montrent que les résultats sont parfois encourageants mais modestes, parfois carrément décourageants. L'idée a donc été d'utiliser les cellules qui sont au cœur même du système immunitaire, ces fameuses cellules dendritiques, et de remettre du virus inactivé. C'est un peu comme Pasteur qui a inventé le principe d'injecter un virus de la rage détruit par du formol. Là, les chercheurs ont injecté du virus VIH détruit par la chaleur, non pas seul mais dans les cellules globules blancs qui sont des cellules présentatrices - c'est-à-dire qu'elles sont capables de stimuler de façon très efficace le système immunitaire.

### Renaud Persiaux

Pourquoi les cellules dendritiques du patient qui est séropositif n'ont-elles pas déjà les fragments de virus ?

### Brigitte Autran

Il s'agit d'intensifier le nombre de particules virales capables de stimuler le système immunitaire sans être délétère. Si l'on avait densifié avec des particules virales vivantes capables de se répliquer cela aurait été dramatique. L'idée est de mettre encore plus de particules virales sur les cellules dendritiques pour stimuler plus puissamment le système immunitaire. C'est le principe du vaccin, un vaccin qu'on injecte va de toute façon être capté par les cellules dendritiques.

### Renaud Persiaux

C'est une étude de quelle phase ? Quels sont les fragments que l'on a mis - sont-ils spécifiques ?

### Brigitte Autran

C'était du virus entier simplement désactivé par la chaleur. Ce sont de petites études de phase 1/2 avec une quinzaine de patients par bras.

### Emmanuel Château

J'ai une autre question de la personne de Rennes, qui rejoint un peu la question de Stéphane tout à l'heure, c'est à dire, finalement, quand est-ce que l'on sait que l'on est ALT ? Car, pour l'instant, nous avons parlé des questions de recherche, mais concrètement, pour les personnes qui sont concernées par ces situations, à partir de quel moment, dans le suivi clinique, il est possible de dire aux gens qu'il y a des chances pour que ça ne bouge pas. Car il se pose des questions, il se demande par exemple si cela n'a pas à voir avec son régime de vie, pendant combien de temps cela va durer ? Il me disait qu'il y a certes un volet psychologique important, mais également des choses qui mériteraient d'être partagées avec d'autres séropositifs - dans une logique d'*empowerment* - car il pense que c'est une autre manière d'envisager le VIH et de vivre avec et qu'il y a sans doute un partage à avoir. Il aimerait pouvoir partager avec d'autres personnes, car des

gens séropos qui prennent des produits ont déjà de quoi parler. Finalement il se sent plutôt isolé et il souhaiterait savoir si des personnes voudraient monter quelque chose comme un lieu où les personnes puissent discuter, échanger et partager. Dans le cadre de votre protocole, vous pourriez imaginer de monter un forum qui pourrait également être un support à la recherche en sciences sociales. Il citait une chose sur *The Body* qui est consacrée à cela et qui, d'après lui, est beaucoup alimentée depuis quatre mois.

### **Brigitte Autran**

Pour répondre à la question : comment sait-on que l'on est ALT ? Malheureusement, on ne le sait qu'en regardant derrière soi. Nous avons utilisé ce critère de huit ans car la durée moyenne d'évolution vers le sida est de huit ans à partir du diagnostique de la séropositivité. Il faut donc au moins huit/dix ans – voire plus – pour pouvoir espérer être ALT – si on a des CD4 parfaitement normaux et du virus bas – ou HIC – si on a du virus indétectable. Il n'y pas aujourd'hui de bon marqueur prédictif. Avec des critères génétiques, on peut prédire 80%. Aujourd'hui, l'analyse génétique est associée à une peur dans la population générale qui est compréhensible car c'est quelque chose qui nous est assené. Il y a donc encore une réticence, dans la communauté médicale et dans la population, à étiqueter tout le monde sur la base de la génétique. Aujourd'hui, personne n'a fait le saut de définir génétiquement tous les patients infectés par le VIH pour savoir si, oui ou non, il y a plus ou moins de chances d'être ALT ou d'être non progresser. Comme l'a dit Olivier Lambotte, 60% des sujets HIC sont HLA-B57, dans la cohorte c'est seulement 35%/40%. Mais, dans la population générale, c'est seulement 3%. La différence est donc énorme. Cependant, il existe des patients qui sont HLA-B57 et qui vont évoluer. On ne peut donc pas se contenter de faire ce marquage génétique et de dire à un patient qu'il a 60% de chances d'être HIC car 60% c'est beaucoup à l'échelon collectif mais ce n'est rien à l'échelle individuelle. C'est bien la raison pour laquelle nous continuons à faire des recherches, nous devons trouver des paramètres qui permettront aux malades de prévoir l'avenir et de se dire « je suis tranquille pour un certain temps ». Mais, pour l'instant, nous n'avons pas encore cette puissance.

### **Olivier Lambotte**

Surtout que donner un pourcentage ne veut pas dire grand-chose. C'est comme pour les patients atteints d'un cancer qui demandent combien de chances ils ont d'être guéris, à l'échelon individuel c'est 0 ou 100, pas 80. C'est donc quelque chose qui est difficile à préciser et l'élément le plus fiable actuellement est bien de regarder derrière soi. Pour la définition HIC, nous étions au départ partis sur

plus de 10 ans d'infection, nous avons élargi pour prendre des patients entre 5 et 10 ans, mais je pense que moins de 5 ans de suivi n'est pas suffisant. Sur les 8 patients de la cohorte PRIMO, suivis dès la primo-infection, qu'on aurait dit être de futurs HIC, le patient suivi depuis le plus longtemps l'est depuis 5 ans et il y en a 3 ou 4 qui ont fini par avoir une charge virale qui a rebondi bien qu'ils aient été indétectables pendant un moment. Il faut donc quand même avoir un certain recul de suivi. Avoir 25 ans de recul est très rassurant, il est peu probable, sauf surinfection ou développement d'une autre maladie, que la charge virale rebondisse. Une donnée de l'Observatoire actuellement en cours de publication tend à montrer que si, lors du suivi, les charges virales sont toujours indétectables, la pente de CD4 est quasiment nulle ; alors que si les charges virales sont parfois détectables – des petits blips - il y a une pente de l'ordre de 15/20 CD4 par an qui baissent. Cela rejoint une donnée publiée par la cohorte de l'armée américaine.

Sur la question des groupes de paroles, nous avons essayé car certains de nos patients HIC avaient émis le souhait d'en parler avec d'autres. Nous avons essayé d'organiser une réunion mais cela n'a pas marché, seules deux personnes sont venues. C'était au début, en 2006, il y avait moins de patients suivis et ce n'était que ceux de Bicêtre. Mais je pense que c'est une très bonne idée et qu'il y a vraiment, en particulier sur l'outil internet, de quoi mettre en place un forum ou un blog. Cela peut aider les patients et leur apporter quelque chose.

### **Hugues Fischer**

La cohorte américaine a un site internet fort intéressant et ils ont mis en place ce genre de choses : il y a un groupe d'échange et un forum réservé aux patients de la cohorte. Il y a des choses très intéressantes à lire dessus.

<http://www.hivcontrollers.org>

<http://www.zephyrfoundation.org>

### **Emmanuel Château**

Et sur la question de l'influence de l'alimentation ?

### **Brigitte Autran**

Nous ne savons pas. On sait que la vitamine D agit sur le système immunitaire, or la vitamine D fait partie de l'alimentation. Est-ce qu'il va falloir aller jusqu'à la supplémentation en vitamine D ? Pour l'instant nous n'en savons rien, il faut faire des recherches. Il est possible que certains aliments soient meilleurs que d'autres.

### **Olivier Lambotte**

Dans tous les cas il vaut mieux ne pas fumer.

### **Question dans la salle**

Vous parlez du taux de CD4 mais pas du pourcentage...

**Brigitte Autran**

On a su très tôt, dès le milieu des années 1980, que le pourcentage de lymphocytes CD4 n'était absolument pas prédictif et n'était pas capable de qualifier l'état immunitaire du patient. Les lymphocytes CD4 sont un tout. Normalement, 50% des lymphocytes sont CD4 et 30% sont CD8. L'infection VIH se traduit par une baisse des CD4 et une augmentation des CD8, ce qui fait que l'on peut avoir 20% de CD4 parce que les CD8 ont fortement augmenté - mais le taux de CD4 est resté à plus de 500 par mm<sup>3</sup> - ou l'on peut avoir 20% de CD4 parce que les CD4 ont chuté à 100 par mm<sup>3</sup> et que les CD8 n'ont pas augmenté. Le pourcentage de lymphocytes CD4 n'est donc pas un marqueur fiable ni de l'état immunitaire du moment, ni de la persistance d'un bon état immunologique. C'est pourquoi nous ne nous en servons pas.

**Question dans la salle**

Peut-on interpréter les variations de pourcentages ?

**Brigitte Autran**

Nous n'arrivons pas à interpréter correctement les variations de pourcentage qui, d'ailleurs, ne varient pas de façon aussi importante que les concentrations. La mesure de la concentration de CD4 par mm<sup>3</sup> de sang est donc plus fiable que la mesure du pourcentage pour prédire l'état du patient.

**Catherine Kapusta-Palmer**

Tout d'abord je voudrais corriger ce qui a été dit tout à l'heure, le Conseil national du sida n'a jamais recommandé de ne plus utiliser le préservatif dans le cadre de la prévention, ayant participé à l'écriture de l'avis en question je peux me permettre de l'affirmer. C'est en lien direct avec ma question qui concerne la recherche en sciences sociales. Dans l'enquête, concernant les questions sur la sexualité, je trouve intéressant que vous ayez travaillé à leur élaboration avec des médecins et, justement, est-ce que les médecins qui suivent les HIC constatent que la prévention prend des dimensions différentes ? La sexualité est-elle aussi vécue différemment ?

**Marie Préau**

Malheureusement, nous n'avons pas de pistes, puisque dans la partie quantitative du questionnaire, nous avons utilisé des questions que l'on utilise par exemple dans VESPA pour avoir une idée des types de rapports - s'ils sont protégés, etc. Ce qui nous intéresse vraiment c'est de savoir ce que les gens mettent en place et cela fait partie du volet qualitatif, c'est lors des entretiens que l'on va pouvoir apprendre quel type de prévention les personnes utilisent, comment elles vivent leur sexualité, comment cela évolue dans le temps. On espère que l'on pourra vous répondre à partir de ces données.

**Olivier Lambotte**

Chaque histoire est vraiment individuelle et particulière, c'est difficile de généraliser. Lorsque l'on discute de la sexualité avec les patients, il semble que cela évolue dans le temps, en fonction des rencontres, du vécu affectif de la personne. Souvent cela pose problème, il y a une vraie crainte de contaminer le partenaire, il y a également une vraie question sur la possibilité d'avoir des enfants. Parfois - je pense à une patiente - c'est le partenaire, conscient de la situation, qui demande de retirer le préservatif, la patiente est terrorisée à l'idée de le contaminer et ne prend alors pas beaucoup de plaisir lors des rapports. L'absence de données quant aux risques de contamination, le vécu de quinze ans de risques de contamination, la prise de conscience de la particularité du statut HIC - pas de virus circulant - l'absence de traitement, la crainte du lendemain - notamment par rapport à la question des enfants - ... De mon expérience de clinicien, la vie sexuelle n'est pas épanouie.

**Question dans la salle**

Qu'en est-il pour les ALT qui ont une charge virale ?

**Brigitte Autran**

Tous les ALT n'ont pas une charge virale détectable, 80% des ALT ont une charge virale détectable et la sagesse est vraiment de maintenir le préservatif.

**Question dans la salle**

Et qu'en est-il de leur vécu, notamment par rapport à des personnes qui sont traitées ?

**Brigitte Autran**

Leur vécu est certainement le même que pour les HIC car eux non plus ne peuvent pas prévenir l'avenir. Leur situation est encore plus inconfortable car chez beaucoup d'entre eux le virus est détectable et, malgré tout, on ne les traite pas. En réalité, de nombreux couples médecin/patient ont décidé conjointement que, pour le confort du patient, il était préférable de le mettre sous traitement - c'est pourquoi la cohorte s'est amoindrie au fil du temps - car le patient se sentait mieux traité que non traité. Parfois la quantité de virus va un jour conduire au traitement mais pas toujours. Ces deux formes d'extrêmes se rejoignent donc et je partage tout à fait la proposition de faire un forum de rencontres internet - et physiques s'il y a une demande - pour que les patients puissent parler de leur vécu de la maladie, qui peut être différent mais tout aussi problématique.

**Question dans la salle**

J'aimerais rebondir sur ce que vous venez de dire. Pour les personnes qui ne sont pas *Controllers* mais qui ont une évolution très lente, à un moment



se pose la question de commencer un traitement et, justement, la cohorte ALT a-t-elle donné des résultats concernant des pathologies qui pourraient être liées à la seule circulation du virus et est-ce que cela peut avoir des incidences sur la date de début de traitement ?

### **Brigitte Autran**

Malheureusement, la cohorte ALT n'a pas pu donner ces informations car elle a débuté à la période qui a précédé l'ère des antirétroviraux et cette ère, dans les premières années, s'est faite sur des indications assez désordonnées, il n'a donc pas été possible d'en sortir des informations sur les questions que vous posez. C'est d'ailleurs une des raisons pour lesquelles il est vraiment important de reprendre ces questions et de relancer cette cohorte de sujets asymptomatiques à long terme.

### **Question dans la salle**

Ma question porte sur l'étude en sciences sociales, en écoutant ce qu'il se dit, je me demande s'il ne serait pas intéressant d'avoir un volet sur les médecins, leurs représentations, leurs perceptions, etc. - et notamment sur les questions d'incertitudes ?

### **Marie Préau**

Lorsque l'on a commencé à réfléchir à cette étude après les réflexions d'Olivier Lambotte, j'avais travaillé avec une anthropologue – qui depuis a quitté l'étude – qui voulait absolument travailler sur la communauté médicale. Pour de multiples raisons cela n'a pas abouti mais je pense que, à travers la parole des patients, nous allons accéder en partie à ce qui leur aura été expliqué et comment ça leur a été expliqué, comment cela a été amené. Je pense que cela va être très intéressant.

### **Hugues Fischer**

Pour les cohortes futures, est-il facile de recruter les HIC et les ALT ? Le recrutement aujourd'hui se fait essentiellement dans les hôpitaux, est-ce vraiment dans les hôpitaux que l'on trouve les HIC et les ALT ?

### **Brigitte Autran**

Non, le fait d'être HIC ou ALT va plutôt pousser les patients vers la ville que vers l'hôpital, c'est pourquoi il est nécessaire de travailler dans la collaboration la plus étroite entre la médecine de ville et la médecine hospitalière. D'ailleurs, dans le comité de pilotage de la future cohorte CODEX il y a plusieurs généralistes, dont Olivier Taulera, généraliste à Paris et représentant des médecins de ville, qui suivent des patients HIV.

### **Emmanuel Château**

Concrètement si des gens dans la salle sont intéressés, comment ça se passe ?

### **Olivier Lambotte**

Ils nous contactent par mail. Sinon il suffit d'appeler au CHU de Bicêtre et me demander, ou à la Pitié Salpêtrière et demander Brigitte.

### **Hugues Fischer**

Vous pouvez également nous contacter à Act Up, nous ferons le relais : [traitements@actupparis.org](mailto:traitements@actupparis.org)

### **Brigitte Autran**

Lorsque nous avons lancé les cohortes ALT puis HIC, nous avons participé à ce type de réunions et s'il faut organiser ou participer à d'autres réunions nous sommes disponibles.

### **Olivier Lambotte**

Les patients sont globalement motivés – certains m'ont dit « quelque part, on s'intéresse enfin à ma situation » – les cliniciens aussi, après il faut que les gens viennent : sur la cohorte HIC c'est un suivi une fois par an au minimum donc si le patient est venu le 2 janvier et que le clinicien y pense le 3, il faut attendre le 2 janvier suivant pour que le patient revienne.

### **Brigitte Autran**

Lorsque nous avons lancé la cohorte ALT, nous avons l'autorisation du comité d'éthique de prélever une quantité énorme de sang puisque nous pouvions prélever l'équivalent d'un don de sang par an. C'était extrêmement riche pour pouvoir faire toutes les études sur les mêmes prélèvements et, pour le patient, psychologiquement, c'était un élément majeur car il participait à la recherche, il donnait du sang comme on donne pour la transfusion sanguine. Aujourd'hui c'est beaucoup plus difficile à réaliser car les banques de sang sont plus compliquées et les machines ne sont pas disponibles de la même façon. Mais cela avait eu un impact psychologique intéressant sur la communauté des patients qui participaient à cette cohorte parce qu'ils avaient l'impression de donner, et qu'ils donnaient physiquement, comme on donne du sang à des patients.

### **Olivier Lambotte**

Dans le même sens, une chose nous a été suggérée et nous allons la mettre en place. Actuellement, le patient participe à la cohorte mais n'a pas de retours directs sur ses analyses – on ne tenait informé le patient que sur les avancées générales de l'étude. Lors de la réunion de mise en place de la cohorte CODEX, nous avons décidé de mettre en place une fiche qui sera retournée au clinicien avec des résultats individuels comme la quantité d'ADN viral, si le sujet est B57 ou pas, des choses qui nous paraissent importantes à fournir au clinicien, qui pourra ensuite les donner au patient si celui-ci est demandeur ; de façon à ce qu'il puisse y avoir un retour d'informations au patient.

**Brigitte Autran**

Nous l'avons fait pour la cohorte ALT : tous les cliniciens ont reçu une fiche individuelle par patient pour leur expliquer quel était le HLA, le statut virologique, l'état des défenses immunitaires. C'était ensuite au clinicien de décider si oui ou non il transférait les résultats au patient.

**Hugues Fischer**

Il faut préciser qu'au niveau central des cohortes tout est anonyme, on ne connaît pas les gens. C'est pourquoi seuls les cliniciens qui ont intégré les patients à la cohorte les connaissent nominativement et sont capables de leur donner des informations.

**Brigitte Autran**

Tout à fait, et il faut impérativement respecter ces règles-là pour ne pas interférer dans la relation médecin-malade.

**Emmanuel Château**

Pouvez vous expliquer en détails comment cela se passe pour la nouvelle cohorte ?

**Olivier Lambotte**

Actuellement sur la cohorte CODEX, si un patient répond à l'une et/ou l'autre des définitions – définition immunologique ALT, définition virologique HIC – le clinicien va identifier ce patient et contacter le centre de méthodologie et de gestion basé à Bicêtre – dont l'équipe est dirigée par Laurence Meyer, avec Faroudy Boufassa qui est le pivot là-dessus – ou l'un des membres du conseil de la cohorte qui va basculer l'adresse mail ou le numéro de téléphone du clinicien sur le centre de gestion. Le centre de gestion va contrôler que le patient répond bien à tous les critères et, si c'est le cas, informer le clinicien que le patient peut être inclus dans la cohorte. Le clinicien voit alors le patient et remplit avec lui le cahier d'informations cliniques pour la cohorte – avec des informations comme l'âge, les signes cliniques, les antécédents, etc. Le patient subit également un prélèvement de sang destiné, en partie, à un certain nombre d'analyses de routine d'immunologie, de virologie et de génétique, et en partie à la bibliothèque pour garder des échantillons afin de pouvoir faire des études ultérieures. Les volumes de sang pour ce premier prélèvement sont actuellement de l'ordre de 70mL de sang (7 tubes) pour les patients répondant à l'une des définitions et de 90 mL (9 tubes) pour les patients répondant aux deux définitions – il y a alors plus d'analyses à faire. Le patient a le choix de participer à la cohorte avec un suivi annuel : un prélèvement annuel de 50 mL (5 tubes) – auxquels il faut ajouter les analyses de routine de suivi du patient de CD4 et de charge virale. Le patient peut également choisir de participer plus, le clinicien informe alors le centre de gestion que le patient est prêt à participer à

d'autres études et ils fixent ensemble des rendez-vous au patient pour que celui-ci vienne donner du sang spécifiquement pour ces études. Il est vrai que les volumes de sang prélevés sont maintenant limités par les comités d'éthique et l'on ne peut pas tout faire d'un coup, le patient doit revenir plusieurs fois. C'est néanmoins utile car les équipes de recherche ont parfois besoin d'avoir des premiers résultats pour organiser leurs manipulations. Concernant l'étude en sciences sociales c'est pareil, le clinicien va proposer au patient de participer, si celui-ci le souhaite il reçoit le questionnaire – soit le clinicien lui donne soit, s'il est d'accord, on lui envoie par courrier – puis, s'il le souhaite, il contacte Marion pour faire l'entretien.

**Brigitte Autran**

Il est très important de garder en tête que, dans toutes ces recherches, comme dans un essai clinique, il y a une anonymisation complète. Le chercheur ne peut en aucun cas remonter jusqu'au patient, il doit nécessairement passer par le clinicien, le but étant de ne pas perturber la relation entre le clinicien et le malade.

**Olivier Lambotte**

A partir du moment où le patient est inclus dans la cohorte, le centre de gestion lui attribue un code avec lequel seront codées toutes les analyses sur les prélèvements de ce patient. Toute recherche biomédicale doit respecter ces règles.

**Emmanuel Château**

Quels sont les inconvénients de l'essai ?

**Olivier Lambotte**

Il n'y en a pas, en dehors de la prise de sang. C'est une étude non-interventionnelle, il n'y a aucune intervention sur le patient. Pour ceux qui ne veulent pas donner de sang, ils peuvent choisir de communiquer seulement leur suivi clinique, ce qui nous intéresse aussi.

**Brigitte Autran**

Le patient est totalement libre, si lui-même ou son clinicien souhaite le faire entrer dans un essai clinique, il peut le faire, il sortira peut-être de la cohorte mais ce sera sa décision et celle de son médecin. Concernant l'anonymisation, cette cohorte, comme toutes les autres, doit être déclarée à la CNIL - Commission nationale de l'informatique et des libertés - qui vérifie justement que l'on respecte bien l'anonymisation et qu'il y a un retour possible au patient via l'organisation de la cohorte pour que si jamais nous avions des informations importantes elles puissent être communiquées au patient. Tout ceci se fait donc dans le respect des règles d'éthique françaises et internationales et des règles de la liberté de l'information.

### **Hugues Fischer**

Il est vrai que dans ce type d'étude, contrairement aux essais cliniques, les personnes qui participent sont purement et simplement volontaires, sans en attendre un bénéfice particulier, sauf peut-être de temps en temps quelques informations complémentaires et le fait de participer à la recherche. On a là l'étape ultime de l'*empowerment*, celle d'être en quelque sorte un co-chercheur sans en attendre rien de concret en termes d'amélioration immédiate en retour.

### **Question dans la salle**

J'ai trois questions. J'ai été très étonné de la réponse de Mme Autran sur les pourcentages car tous les cliniciens que j'ai vu jusqu'à présent les ont toujours pris en compte. Pourriez vous préciser si vous ne parliez qu'au sujet des ALT ? Par ailleurs, je voudrais demander s'il y avait des pistes pour stimuler les CD8 ?

### **Brigitte Autran**

Pour répondre à votre question sur les pourcentages de CD4, je me suis peut-être mal exprimée, je disais que le pourcentage est beaucoup moins informatif que la concentration des CD4 par mm<sup>3</sup>. D'ailleurs, toutes les techniques de quantification des CD4 initialement basées sur les pourcentages se sont transformées pour mesurer le nombre de CD4 par mm<sup>3</sup>, y compris en Afrique où la technologie n'est pas bien implantée il a fallu implanter des machines capables de faire cette mesure. Je maintiens donc ce que j'ai dit, ce n'est pas que le pourcentage n'est pas intéressant mais il l'est moins que la concentration.

### **Olivier Lambotte**

Sur la question des CD8, ce serait évidemment idéal de rendre les CD8 des patients bourrés de perforine et parfaitement efficaces pour tuer tous les CD4 infectés, mais nous ne savons pas le faire actuellement. Il y a eu un élément de réponse qui est que si l'on module la réponse CD4 en l'optimisant, on imagine qu'elle va mieux coordonner et aider les CD8 à fonctionner. Il y a eu un espoir avec l'Interleukine-2 mais ça a été un échec. Il y a actuellement des publications sur l'Interleukine-7 qui est une autre cytokine qui pourrait être prometteuse pour améliorer la réponse immune. On en est actuellement à des études préliminaires, ce n'est pas impossible – ça se fait dans d'autres domaines, notamment les défenses anti-cancéreuses peuvent être renforcées.

### **Hugues Fischer**

Merci aux intervenantEs de nous avoir éclairéEs sur le sujet, merci à tous et toutes d'être venuEs à cette réunion qui, je l'espère, vous a beaucoup intéresséEs.