

Visconti : des patients traités tôt et sous contrôle

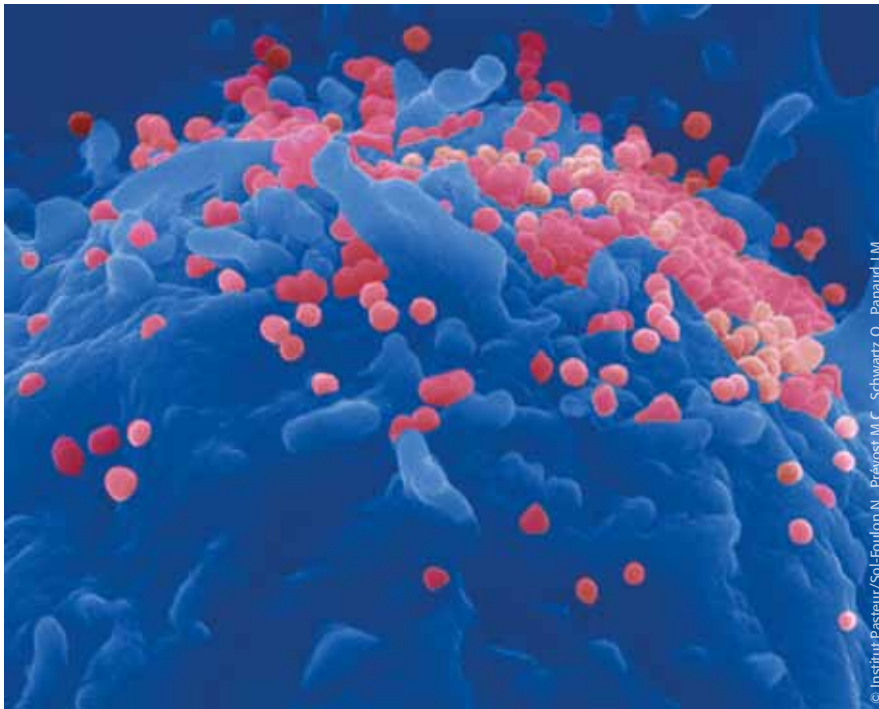
Traités dès la primo-infection, une petite fraction de patients parviennent à « contrôler » le virus en absence de traitement. Des chercheurs détaillent les caractéristiques de ces contrôleurs d'un genre nouveau.

Au milieu des années 2000, à l'hôpital Orléans-la-Source (Orléans), les D^{rs} Laurent Hocqueloux et Thierry Prazuck rapportent des cas de patients particuliers. Traités très tôt en primo-infection, ils ont volontairement interrompu leur traitement depuis des années... et se portent très bien, sans trace du virus dans leur sang. L'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales s'est intéressée à ces patients et, en 2009, a financé une équipe multidisciplinaire chargée d'établir une cohorte de « contrôleurs posttraitement » afin de mieux comprendre leurs caractéristiques et de définir les mécanismes de ce contrôle. À partir des personnes suivies à Orléans et d'autres suivies au sein de la cohorte Primo – cette cohorte permet d'étudier sur le long terme des patients nouvellement infectés –, les chercheurs ont constitué la cohorte Visconti (Viro-Immunologic Sustained Control after Treatment Interruption). Les patients intégrés ont tous été diagnostiqués au cours de leur primo-infection et ont commencé un traitement dans les dix semaines suivant la contamination. Ils l'ont suivi pendant au moins un an puis ont décidé de l'interrompre. Certains s'en passent depuis environ sept ans, voire même dix ans. La plupart d'entre eux avaient été pris en charge à la fin des années 1990 ou au début des années 2000, à une époque où on traitait peu en primo-infection. Ils ont bénéficié très tôt d'un traitement parce qu'ils ont vite développé des symptômes aigus de la maladie.

Contrôleurs « naturels » ou « posttraitement » ? Mais une question se pose : et si ces patients n'étaient « que » des contrôleurs « naturels » de la maladie et que le traitement n'avait eu aucune influence sur leur devenir ? Les contrôleurs « naturels » ou « elite controllers » sont des patients rares – 0,5 % – qui n'ont jamais été traités, demeurent asymptomatiques et contrôlent spontanément la réplication virale depuis de nombreuses années. Quatre-vingts pour cent ont un profil génétique particulier. Les patients Visconti présentent-ils le même profil ? Pour répondre à cette question, les chercheurs ont analysé le génome et

les caractéristiques immunologiques de 12 patients et les ont comparés aux données connues sur les contrôleurs spontanés du VIH.

Premier constat : en primo-infection, les patients « elite controllers » ont des taux de CD4 assez élevés et des charges virales plutôt modérées, ce qui fait penser que le contrôle commence très précocement. Ce qui n'est pas le cas des patients Visconti, tous diagnostiqués en primo-infection avec des manifestations symptomatiques, une charge virale élevée et un taux de CD4 bas. De manière générale, leur primo-infection a été beaucoup plus sévère que celle des « elite controllers ». Deuxième constat : les patients Visconti n'ont pas le profil génétique protecteur des contrôleurs naturels, ces derniers possédant les gènes protecteurs HLA-B27 et HLA-B57. Plus troublant encore, certains patients Visconti sont au contraire porteurs de gènes HLA que l'on sait être associés à une progression plus rapide de la maladie, comme HLA-B07 et HLA-B35. « *Nous pensons que c'est parce qu'ils ont un profil HLA moins favorable, qu'ils ont eu des primo-infections un peu plus sévères, ce qui les a amenés à un traitement dès ce stade* », analyse Asier Sáez-Cirió, virologue dans l'unité de régulation des infections rétrovirales à l'Institut Pasteur (Paris) et l'un des investigateurs de la cohorte Visconti. À la suite de cela, les chercheurs ont analysé la population des lymphocytes T CD8 des patients. Et la différence entre les contrôleurs naturels et les « posttraitement » est assez nette. Chez les premiers, les cellules CD8 produisent des quantités élevées d'interféron gamma et leur réponse est très efficace pour éliminer rapidement les cellules CD4 infectées. Pas chez les contrôleurs posttraitement. Comme le résume Asier Sáez-Cirió, « *les contrôleurs posttraitement ont finalement le même profil que les autres patients traités* ». D'ailleurs, pour certains d'entre eux, on ne trouve quasiment pas de cellules CD8 spécifiques du VIH. Le seul vrai point commun avec les « elite controllers » est le faible niveau du réservoir viral. Un point important, mais que les chercheurs n'arrivent pas encore à expliquer. « *Le contrôle du niveau du réservoir ne suffit*



Particules du virus VIH bourgeonnant à la surface d'un lymphocyte T CD4. Microscopie électronique à balayage. Image colorisée.

© Institut Pasteur/Sol-Foulon N., Prévost M.C., Schwartz O., Panaud J.M.

primo-infection. Tout indique que le traitement en primo-infection réduit beaucoup plus le nombre de cellules infectées capables de produire le virus et empêche ainsi le réservoir viral de se remplir. « *Le traitement dès la primo-infection permettrait non seulement de vider le réservoir viral, mais aussi d'augmenter le nombre de lymphocytes T*, précise Asier Sáez-Cirión. *Nous pensons donc qu'un traitement de longue durée débuté en primo-infection augmente les possibilités de devenir contrôleur à long terme, et cela en absence de traitement.* » Le système immunitaire est ainsi

pas à lui seul, cependant il est probablement le point de départ du contrôle de l'infection, indique le virologue. On peut penser que si le niveau du réservoir viral diminue, il y aura moins de cellules infectées, donc moins de cellules productrices de virus. Ce qui est plus facile à contrôler. »

préservé pour lutter ensuite plus efficacement contre l'infection des quelques cellules contaminées. Tout cela plaide donc en la faveur d'une instauration précoce du traitement antirétroviral.

Un contrôle en faveur d'un traitement précoce. Comment les « posttraitement » contrôlent-ils le virus ? Certainement pas parce que celui-ci est défectueux. Le virus demeure infectieux. *In vitro*, il parvient toujours à se répliquer et à infecter des cellules. Les chercheurs pensent que le mécanisme se met en place dès que le traitement est initié en

Pour le moment, il est encore difficile d'établir un profil type du contrôleur posttraitement. Mais on estime qu'ils représentent de 5 % à 15 % des patients traités en primo-infection. La présentation de ces travaux lors de la conférence de l'International AIDS Society, qui s'est tenue du 30 juin au 3 juillet à Kuala Lumpur (Malaisie), a d'ores et déjà permis de constituer une cohorte de contrôleurs posttraitement au niveau international. ●

Un bébé séropositif sous rémission

Le cas est inédit et a été très médiatisé : une petite fille américaine, née séropositive, contrôlerait le virus. Aujourd'hui âgée de 3 ans, elle n'a plus besoin de traitement. À l'automne 2010, sa mère, sur le point d'accoucher, était arrivée en urgence dans un hôpital rural du Mississippi (États-Unis). Elle n'avait bénéficié d'aucun suivi gynécologique durant sa grossesse et a découvert sa séropositivité à la suite d'une prise de sang pratiquée pendant sa phase de travail. Le nourrisson est rapidement pris en charge par la pédiatre Hanna Gay à l'hôpital universitaire de Jackson, qui lui donne une trithérapie moins de 30 heures après sa naissance, avant même que les examens en

laboratoire confirment l'infection. Après 29 jours de traitement, la charge virale est devenue indétectable. L'enfant a été traitée avec des ARV jusqu'à 18 mois, avant de disparaître pendant cinq mois, période durant laquelle elle n'a pas été soignée. À son retour, les médecins s'attendaient malheureusement à une reprise de la réplication du virus. Surprise : ils n'ont détecté aucune présence du VIH. Seules des traces du virus ont été repérées par des analyses génétiques, mais pas suffisantes pour envisager qu'il puisse se répliquer. En bloquant la formation de réservoirs viraux, ce traitement précoce explique probablement sa rémission.