

# VIH/sida

## VIH au temps du Covid-19: rencontre de deux pandémies

Dr OLIVIER NAWAJ TSHIKUNG<sup>a</sup>, Dre HÉLÈNE BUVELOT<sup>a</sup>, Pre ALEXANDRA CALMY<sup>a</sup> et Pr MATTHIAS CAVASSINI<sup>b</sup>

Rev Med Suisse 2021; 17: 95-101

La pandémie de Covid-19 est le sujet d'actualité mondiale tant par son ampleur que par ses immenses conséquences. Du point de vue médical, plusieurs facteurs de risque de développer une maladie sévère ont été établis dans la littérature, et l'immunosuppression en fait partie. Concernant les personnes vivant avec le VIH, plusieurs questions se sont posées: sont-elles plus vulnérables à l'acquisition de SARS-CoV-2, ou à une maladie Covid-19 sévère? Ou au contraire sont-elles protégées par les anti-rétroviraux? Cet article aborde ces deux pandémies et recherche des similitudes et des différences en termes de traitement, de guérison, de prévention et de recherche clinique. Nous décrivons brièvement quelques-uns des traitements antirétroviraux les plus innovants.

### HIV in the time of COVID-19: the meeting between two pandemics

*The current COVID-19 pandemic is the main topic of news worldwide by its magnitude and consequences across the entire planet. From a medical point of view, several risk factors for developing severe illness have been reported in the literature, notably an immunosuppressed status. For people living with HIV, several questions have been raised concerning not only their vulnerability, but also in relation to an eventual protection conferred by anti-retroviral therapy. This article will address these two pandemics by looking at the potential impact of SARS-CoV-2 on people living with HIV and, in parallel, exploring similarities and differences in terms of treatment, potential for recovery, prevention and their impact on clinical research. We review also future novel therapies for the treatment of HIV.*

### INTRODUCTION

La publication, en 1981, de la série de cinq cas de pneumocystose touchant des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) marqua le début de ce qui deviendra la pandémie du 20<sup>e</sup> siècle,<sup>1</sup> avec près de 75 millions de personnes infectées par le VIH et 32 millions de décès de maladies liées au sida. Depuis l'identification du SARS-CoV-2 comme virus responsable de la maladie qui sera par la suite dénommée Covid-19 et sa déclaration comme pandémie le 11 mars 2020, on recense au 19 novembre 2020 environ 56 millions de cas à travers la planète et 1,35 million de décès.<sup>2</sup> En Suisse, à la même date, on compte un total de 279 572 cas et 3377 décès selon le rapport de l'Office fédéral de la santé

publique (OFSP) du 19 novembre 2020, avec une hausse récente et rapide des décès au cours de la deuxième vague.

Comme dans l'épidémie du VIH, une course contre la montre est lancée dès le début de la pandémie pour trouver des traitements efficaces. Ceux existants ont été détournés de leur usage afin de trouver des thérapeutiques performantes dans un délai très court pour le Covid-19. Dans cet article, nous reviendrons sur le développement des traitements antirétroviraux et les perspectives en cours et verrons leur influence sur les recherches actuelles pour le Covid-19. Dans la très grande majorité des cas, les personnes atteintes par le Covid-19 guérissent complètement de leur maladie, ce qui n'est pas le cas des individus touchés par le VIH, mais les recherches fondamentales dans le but d'éradiquer le VIH sont intéressantes et s'intègrent dans une perspective multidisciplinaire, à l'intersection de l'oncologie, de la biologie moléculaire et de l'infectiologie.

### DÉVELOPPEMENT DES TRAITEMENTS ANTI-VIH SUR LES 30 DERNIÈRES ANNÉES

La première molécule efficace utilisée dans le traitement du VIH est la zidovudine (AZT), un analogue de la thymidine et inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI). L'AZT était initialement un agent anticancéreux et a été repositionné dans le traitement du VIH compte tenu de son effet in vitro sur les rétrovirus et de son efficacité clinique.<sup>3-5</sup> C'est en 1987 que Fischl et coll. ont publié un essai clinique qui démontrait une baisse de la mortalité et de la fréquence d'infections opportunistes sous AZT comparé au placebo.<sup>6</sup>

Cet agent puis ceux développés par la suite, tels que les inhibiteurs de protéases (IP), dont la première molécule a été approuvée aux États-Unis en 1995, et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), approuvés en 1996,<sup>7</sup> ont permis des traitements combinant différentes molécules (trithérapies) qui ont changé radicalement le pronostic de l'infection VIH.<sup>8</sup> Ces traitements ont permis d'épargner des millions de vies à travers le monde et d'assurer un contrôle de cette pandémie. Dès lors, le dogme d'une combinaison de molécules antirétrovirales ne s'est jamais démenti, et ces approches combinées de médicaments ciblant différents mécanismes pourraient également servir de modèles dans le traitement d'autres maladies virales.

Comme il est désormais largement acquis depuis le Swiss Statement,<sup>9</sup> les traitements antirétroviraux empêchent la transmission du virus par les personnes traitées et sont un moyen puissant de prévention (également appelé TasP:

<sup>a</sup>Unité VIH/SIDA, Service des maladies infectieuses, HUG, 1211 Genève 14,

<sup>b</sup>Service des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne  
olivier.nawajtshikung@hcuge.ch | helene.buvelot@hcuge.ch  
alexandra.calmy@hcuge.ch | matthias.cavassini@chuv.ch

Treatment As Prevention); par ailleurs, ces agents anti-rétroviraux sont également utilisés comme prophylaxie préexposition (PrEP).

Seule une connaissance fine du cycle viral permet le développement de nouvelles molécules de différentes classes ciblant des étapes précises de la réplication du virus. Cette recherche se poursuit et de nombreuses molécules de nouvelles classes sont actuellement testées pour améliorer l'arsenal thérapeutique de la prise en charge du VIH.

### MOLÉCULES ANTIRÉTROVIRALES EN DÉVELOPPEMENT EN 2020 (PAR CLASSE)

Nous présentons dans ce chapitre quelques-unes des molécules les plus prometteuses, classées en fonction de leur mécanisme d'action (figure 1).

#### Nouveaux inhibiteurs nucléosidiques de la translocation de la transcriptase inverse (INT(T)I/NRT(T)I)

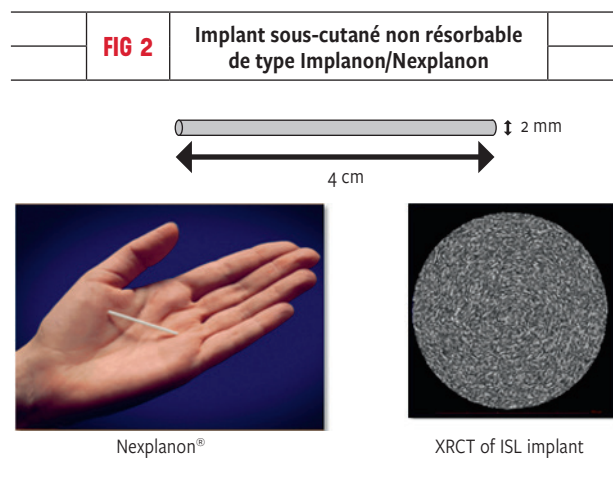
Cette classe de médicaments apparentés aux INTI agit comme un terminateur de chaîne, ce qui a pour effet d'inhiber la transcriptase inverse en empêchant sa translocation.<sup>10</sup>

L'islatravir est la molécule de cette classe dont le stade de développement est le plus avancé; par sa longue demi-vie plasmatique (± 120 heures), ses modes d'administration orale quotidienne, hebdomadaire, ou encore sous forme d'implant par exemple étudiée dans la PrEP,<sup>11</sup> cette molécule fera peut-être partie des «game-changer» des antirétroviraux (figure 2).

#### Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

La classe des INNTI avait été un peu délaissée, notamment en raison de leurs effets indésirables et de leur faible barrière génétique. Assistons-nous à la fin de cette mise à l'écart?

La doravirine en combinaison avec le ténofovir disoproxil fumarate et la lamivudine a été validée très récemment par la FDA (septembre 2019) pour une utilisation non seulement chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement, mais également en relais chez des personnes dont la charge virale est supprimée. C'est donc une large voie d'utilisation qui

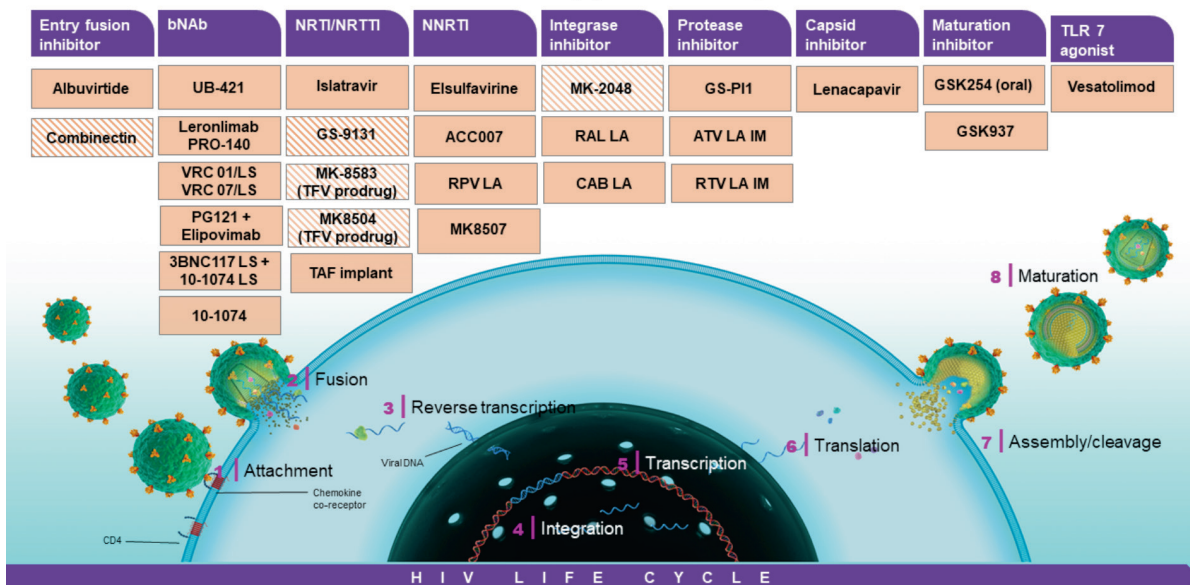


(Adaptée de réf.66, avec autorisation).

<b>FIG 1</b>	<b>Molécules en développement</b>
--------------	-----------------------------------

ATV: atazanavir; bNAb: Broadly Neutralizing Antibody; CAB: cabotégravir; LA: longue durée d'action; NNRTI/INNTI: inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse; NRTI/INTI: inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; NRTTI/INTTI: inhibiteur nucléosidique de translocation de la transcriptase inverse; RAL: raltégravir; RPV: rilpivirine; RTV: ritonavir; TAF: ténofovir alafénamide.

### Molécules en développement : Pipeline 2020



(Adaptée de réf. 65, avec autorisation).

s'ouvre pour ce nouvel INNTI, dont la particularité est d'être coformulé avec deux molécules génériques, et qui semble avoir un très bon profil de sécurité, notamment sur le plan métabolique.<sup>12</sup>

De même, la rilpivirine, un INNTI récent dont la combinaison orale avec le dolutégravir est une option intéressante en traitement d'entretien, est actuellement en cours de validation dans une coformulation de longue durée, combinaison dont nous parlerons plus loin.

Et dans cette même classe, le MK-8507, qui apparaît comme une nouvelle molécule très prometteuse à la demi-vie comprise entre 59 et 65 heures et dont l'intérêt principal est celui d'une possible administration orale hebdomadaire, a montré des résultats prometteurs tant en termes de sécurité que d'efficacité;<sup>13</sup> cette molécule, en association avec l'islatravir, sera comparée dans un essai clinique (NCT04564547) à l'association orale ténofovir alafénamide/emtricitabine/bictégravir.

### Inhibiteurs de la capsid

Les inhibiteurs de la capsid agissent en s'attachant sur un site qui bloque à la fois le désassemblage (empêchant le relargage de l'ARN viral dans le cluster de différenciation 4 (CD4) avant la transcription inverse) et l'assemblage (au sein des nouveaux virions, les rendant non infectieux) dont les premiers résultats semblent prometteurs en termes d'efficacité chez des patients jamais traités,<sup>11,14,15</sup> mais présentent également une efficacité *in vitro* sur des virus résistant aux autres classes.<sup>16</sup> La molécule de cette classe actuellement disponible est le lénacapavir (GS-6207) qui pourrait s'administrer par voie sous-cutanée tous les 6 mois.<sup>17</sup>

### Inhibiteurs de la maturation

Les inhibiteurs de la maturation sont développés sous forme orale (GSK254) et injectable à longue durée d'action (GSK937) (actuellement ces dernières formulations sont uniquement en phase préclinique). Ces molécules agissent sur le dernier stade de développement du virus produisant des particules virales non infectieuses car non développées.<sup>11,18</sup> Elles seront une alternative attrayante, notamment dans le traitement des personnes abritant un virus multi-résistant.

### Inhibiteurs de l'intégrase

Cette classe de molécules, très populaire et actuellement dans les recommandations officielles de toutes les directives internationales,<sup>19,20</sup> reste indétrônable et continue de nous montrer son intérêt, avec la commercialisation imminente de molécules à très longue durée d'action en injection intramusculaire.

Parmi cette classe, la molécule à longue durée d'action attendue est le cabotégravir. Les études FLAIR<sup>21</sup> et ATLAS<sup>22</sup> ont montré respectivement une bonne efficacité et une sécurité chez des patients jamais traités ou expérimentés avec des injections intramusculaires mensuelles de celui-ci associé à la rilpivirine à longue durée d'action. Hormis des réactions

fréquentes qui n'ont conduit qu'à très peu d'interruptions de traitement, l'acceptabilité par les patients est plutôt bonne. Certaines questions sont cependant soulevées, comme l'administration qui doit s'effectuer par des professionnels de santé, avec l'augmentation potentielle de la charge pour les cliniques qui devront convoquer les patients plus fréquemment qu'actuellement. Se pose aussi la question de la gestion des patients qui manqueraient leur injection mensuelle.

L'étude de phase IIIb ViiV 20835 SOLAR, menée en Suisse, examinera chez des patients sous ténofovir alafénamide/emtricitabine/bictégravir le relais à des injections intramusculaires de cabotégravir et de rilpivirine à longue durée d'action tous les 2 mois (NCT04399551).

Nous noterons avec intérêt également la mise sur le marché du dolutégravir, molécule phare des recommandations internationales pour les enfants et les nourrissons de plus de 3 kg, malgré une attente de plus de 10 ans pour que des traitements efficaces chez l'adulte soient enfin disponibles chez les enfants.

La pandémie de Covid-19 a eu et aura également un impact sur les essais cliniques de traitement pour le VIH, avec plusieurs études temporairement suspendues ou retardées à cause des mesures sanitaires prises pour un meilleur contrôle de la pandémie à travers le monde.

## LORSQUE DEUX PANDÉMIES SE RENCONTRENT

Plusieurs questions se sont posées pour les patients vivant avec le VIH après l'identification du SARS-CoV-2 comme agent causal du Covid-19 et des facteurs de risque de maladie sévère,<sup>23,24</sup> parmi lesquels sont mentionnés les états d'immuno-dépression. Rapidement, les différentes sociétés internationales ont présumé, sur les bases de données existantes, que les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral efficace n'avaient probablement pas plus de risque de développer une maladie sévère à cause du VIH *per se*.<sup>25</sup>

Dans notre expérience hospitalière aux HUG durant la première vague, nous avons recensé 9 patients porteurs du VIH, hospitalisés avec un Covid-19 sévère, tous sous traitement antirétroviral efficace et qui avaient tous au moins un autre facteur de risque identifié pour une infection sévère (Nawej et coll. accepté dans AIDS). À l'heure actuelle, aucune mesure spécifique, autre que celles préconisées dans la population générale, n'est prise pour protéger les patients porteurs du VIH du Covid-19. L'efficacité des tests sérologiques n'ayant pas été évaluée spécifiquement dans certaines catégories de la population, notamment les personnes immuno-déprimées, on peut ainsi se poser la question de leur efficacité chez des individus porteurs du VIH en fonction de leurs valeurs de CD4.<sup>26</sup>

Ces deux pandémies présentent aussi des parallèles si l'on se focalise sur la recherche de traitements; d'ailleurs, certains traitements antirétroviraux ont été repositionnés au début de la pandémie pour combattre les formes graves de Covid-19 et ont été évoqués comme potentiellement protecteurs pour éviter l'acquisition de SARS-CoV-2.

Les traitements antirétroviraux ont aussi été évalués dans le traitement du Covid-19. Parmi les molécules qui ont montré une activité in vitro, chez l'animal et chez des patients infectés par le SARS-CoV et le MERS-CoV, nous trouvons la combinaison lopinavir/ritonavir (LPV/r);<sup>27</sup> une revue systématique des différents traitements antirétroviraux utilisés dans le traitement du SARS-CoV, du MERS-CoV ou du Covid-19 avait été publiée très tôt lors de la première vague, mais la qualité des études incluses interdisait toute conclusion sur leur efficacité, tant en prévention qu'en traitement.<sup>28</sup> De façon intéressante toutefois, une étude récente<sup>29</sup> a démontré l'efficacité d'une association de LPV/r et d'interféron pour le traitement de MERS-CoV. Les essais randomisés utilisant le LPV/r en tant que molécule unique dans le traitement du Covid-19 n'ont pas permis de conclure à leur efficacité.<sup>30-32</sup>

La cohorte espagnole publiée par del Amo et coll. évoquait une éventuelle protection des patients sous ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, qui avaient un risque moins important pour un Covid-19 et d'hospitalisation par rapport aux patients sous d'autres régimes antirétroviraux. Comme dans toutes les cohortes, les biais sont nombreux et il est difficile sur cette base uniquement de conclure à l'efficacité du ténofovir.<sup>33</sup> Une étude parue récemment n'a en revanche pas pu mettre en évidence un taux diminué d'infection au Covid-19 chez les patients sous PrEP par ténofovir disoproxil fumarate ou ténofovir alafénamide/emtricitabine.<sup>34</sup>

Un autre aspect commun à ces deux pandémies est l'impact sur la santé mentale. La peur d'être contaminé ou considéré comme potentiellement contaminant mène, dans certains pays, à une forme de stigmatisation.<sup>35</sup> Comme pour le VIH, le

Covid-19 renforce l'isolement social et génère ou aggrave des pathologies psychiatriques.<sup>36</sup> Les survivants du Covid-19 semblent également à risque accru de séquelles, et un diagnostic d'affection psychiatrique pourrait être associé à un risque accru d'infection au Covid-19.<sup>37</sup>

Dans la majorité des cas, les personnes atteintes par le Covid-19 guérissent, en ce qui concerne le VIH, les recherches sont actuellement toujours en cours.

### STRATÉGIES DE GUÉRISON DANS LE VIH

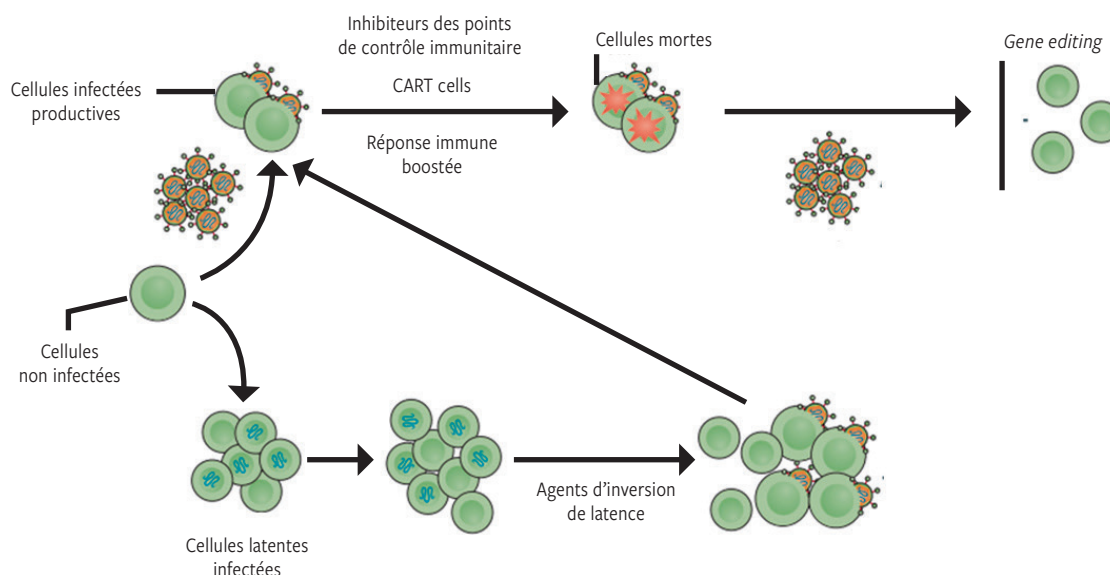
En 2009, Timothy Brown, connu comme le patient de Berlin, est devenu la première personne guérie du VIH après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) d'un donneur CCR5Δ32 homozygote.<sup>38</sup> Il est malheureusement décédé le 29 septembre 2020 des suites de sa maladie oncologique. La nouvelle d'un patient guéri du VIH a donné beaucoup d'espoir pour la recherche d'un traitement curatif contre le VIH. Ces onze dernières années ont vu une importante amélioration de nos connaissances sur le VIH,<sup>39</sup> ou sur la compréhension de la biologie du réservoir du VIH.<sup>40</sup> Plusieurs approches thérapeutiques ont été élaborées afin d'éliminer (guérison) la présence de virus ou d'empêcher (rémission) la production de virus par le réservoir (**figure 3**).

En plus du patient de Berlin, très peu de patients infectés par le VIH ont bénéficié d'une TCSH d'un donneur CCR5Δ32 homozygote pour une hémopathie maligne.<sup>41-43</sup> Deux patients sont actuellement en rémission (patient de Londres et patient de Düsseldorf). Les autres patients ont eu moins de chance:

**FIG 3** Stratégies de guérison dans le VIH

Réponse immunitaire boostée par: vaccins, bNAb et DART. Après avoir été infectés par le VIH, les lymphocytes T CD4+ produisent des virions et peuvent être reconnus et éliminés par le système immunitaire (boosté par un vaccin, des bNAb ou des DART, ou stimulé par des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire) ou par des cellules CAR T. La modification génique de l'expression de CCR5 par *gene editing* prévient l'infection de nouveaux lymphocytes T CD4+. En cas d'infection de cellules latentes, l'utilisation d'agents d'inversion de latence est utile afin de les rendre productives et reconnaissables par le système immunitaire.

bNAb: Broadly Neutralizing Antibody; DART: Dual Affinity Re-Targeting Proteins.



(Adaptée de réf. 64).

un a eu un rebond viral avec un tropisme CXCR4 et plusieurs autres sont décédés des complications de la greffe ou de la maladie oncologique. Les donneurs CCR5 Δ 32 sont rares et la TCSH est grevée d'une importante morbi-mortalité. Elle ne peut être appliquée à large échelle chez des patients VIH sans hémopathie maligne associée.

Une alternative à la TCSH est la modification de l'expression de CCR5 pour éviter l'infection des cellules T CD4+ par le virus du VIH. Cette approche consiste à prélever les cellules du patient et à les modifier pour changer l'expression de CCR5.<sup>44-48</sup> Toutefois, cette stratégie nécessite également une chimiothérapie pour induire une myélo-ablation, dont les complications infectieuses sont bien connues. De plus, plusieurs inconnues persistent, telles que le risque de mutation off-target ou la possibilité d'émergence de virus avec un tropisme CXCR4.

D'autres stratégies ont été élaborées, avec pour but d'éliminer le réservoir et empêcher le rebond viral à l'arrêt des antirétroviraux (ARV). Le shock and kill consiste à utiliser un agent d'inversion de latence pour réactiver le réservoir et permettre son éradication via la réponse immunitaire.<sup>49</sup> Malheureusement, chez les patients traités depuis de nombreuses années avec des ARV, la réponse immunitaire a tendance à être insuffisante en raison du faible niveau d'expression d'antigène sous ARV et/ou à un faible nombre de lymphocytes T CD8+ spécifiques au VIH.<sup>50</sup> À cela s'ajoute l'effet immunomodulateur de certains agents d'inversion de latence qui peuvent interférer avec la réponse immunitaire<sup>51,52</sup>.

L'association du shock and kill avec une méthode permettant l'induction d'une réponse immunitaire efficace faciliterait l'éradication des cellules infectées. Initialement, la recherche d'un vaccin contre le VIH avait pour but de prévenir la transmission du virus. Toutefois, un vaccin permettrait également de stimuler la réponse immunitaire spécifique contre le virus du VIH chez les personnes séropositives. Le principal obstacle au développement d'un vaccin efficace contre le VIH est l'importante diversité de séquences du virus qui lui permet d'échapper au système immunitaire.<sup>53</sup> Plusieurs vaccins différents ont été développés et ont démontré une amélioration de la réponse immunitaire anti-VIH.<sup>54</sup> Cependant, cet effet est limité avec un rebond de la charge virale à l'arrêt des ARV.<sup>54</sup>

La perfusion d'anticorps neutralisants à large spectre (bNAb: Broadly Neutralizing Antibodies) permet également l'induction d'une réponse immunitaire spécifique.<sup>55</sup> Ces anticorps monoclonaux se lient à différents épitopes conservés de l'enveloppe du virus, les rendant reconnaissables par les cellules du système immunitaire.

Le mécanisme d'action est similaire avec les Dual Affinity Re-Targeting Proteins (DART), qui se différencient des bNAb par le fait qu'il s'agit d'anticorps bispécifiques pour éliminer les lymphocytes T CD4+ infectés par le VIH.<sup>56</sup> Les DART ont montré leur efficacité in vitro mais il n'y a à l'heure actuelle pas d'essai clinique testant ce traitement.<sup>57</sup>

Une autre approche pour permettre une guérison est la génération de cellules T reconnaissant de façon spécifique les cellules infectées par le VIH. Les cellules Chimeric Antigen Receptor T (CAR T) sont des cellules T conçues pour exprimer

un récepteur reconnaissant spécifiquement un épitope extracellulaire du virus et vont induire une réponse cytotoxique. Cette technologie est actuellement utilisée pour traiter certains cancers et plusieurs études testent les cellules CAR T dans le traitement du VIH.<sup>58</sup> Parmi les effets indésirables décrits chez les patients oncologiques traités par les cellules CAR T, on retrouve le syndrome de libération des cytokines, des infections ou des toxicités neurologiques.<sup>59</sup>

Il est établi que le VIH induit un épuisement du système immunitaire en raison de la suractivation des cellules contre les antigènes viraux, présents en grande quantité au moment de l'infection. Cette dysfonction persiste partiellement malgré l'introduction des ARV.<sup>60,61</sup> Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) permettent de réguler l'activation et prévenir l'épuisement du système immunitaire optimisant ainsi la réponse contre le virus. Malgré une augmentation de la réponse des cellules T anti-VIH, les essais cliniques utilisant les IPCI chez les patients VIH, sans maladies malignes, ont dû être arrêtés prématurément en raison des toxicités (myocardites, pneumopathies),<sup>62</sup> et les études sur ce traitement sont à l'heure actuelle réservées aux patients VIH souffrant également d'une maladie oncologique.

Les stratégies décrites ci-dessus consistent à optimiser la réponse immunitaire pour éliminer le virus. Une autre approche a fait son apparition et consiste à maintenir le virus sous forme latente plutôt qu'à l'éliminer afin de maintenir une rémission. Cette méthode dite de block and lock maintient le virus en phase latente chronique en bloquant sa transcription via des modifications épigénétiques.<sup>63</sup>

Malgré une importante amélioration de nos connaissances sur la pathophysiologie du VIH, il nous reste beaucoup de chemin à parcourir avant de pouvoir atteindre une guérison. Les stratégies mentionnées ci-dessus auront probablement besoin d'être utilisées en combinaison afin d'optimiser la réponse contre le virus. De même qu'un meilleur monitoring des cellules latentes infectées et la découverte d'un biomarqueur pour prédire le résultat après l'arrêt des ARV sont nécessaires et doivent être identifiés afin de confirmer l'éradication de l'infection. Les effets indésirables engendrés par les différents traitements curatifs sont non négligeables, voire importants, de même que les coûts de ces traitements. L'acceptabilité pour les patients n'est pas évidente à anticiper, et des études qualitatives sont en cours.

Il est possible qu'avec l'arrivée de molécules à (très) longue durée d'action, la facilité de prise et la diminution de la stigmatisation liée à la prise quotidienne de traitements permettront une amélioration de la qualité de vie des patients infectés par le VIH. L'accessibilité, le coût et la tolérabilité des traitements visant à la guérison seront donc essentiels pour trouver un intérêt; l'arrêt des molécules antirétrovirales est souvent difficile à accepter pour les individus qui les prennent depuis de longues années, et, paradoxalement, les essais cliniques risquent d'être en difficulté pour proposer cette interruption, seul moyen toutefois d'obtenir la certitude de la guérison. En revanche, l'idée de pouvoir éliminer le virus et ne plus avoir à prendre un comprimé par jour, et surtout de ne plus avoir peur de transmettre le virus, représente un réel espoir pour certains patients infectés par le VIH.

## CONCLUSION

Les pandémies du VIH et du Covid-19 partagent un certain nombre de caractéristiques. L'émulation scientifique suscitée dans la recherche rapide de traitements permettant de contrôler l'infection est commune, mais la rapidité de la recherche Covid-19 reste sans précédent dans l'histoire de la médecine. Nous avons observé l'effet limité de médicaments repositionnés et il est donc crucial, comme dans la recherche sur le VIH, de disposer d'une connaissance approfondie du cycle de réplication virale et de la physiopathologie pour développer des traitements efficaces. Remarquons que, malgré des années de recherche dans le domaine du VIH, il n'y a actuellement pas de guérison possible même si des pistes prometteuses sont explorées. La quête scientifique de solutions efficaces durables peut prendre du temps, le Covid-19 sera-t-il l'exception? Enfin n'oublions pas l'impact psychosocial de ces deux pandémies, et le risque que les populations plus vulnérables socialement, médicalement ou financièrement soient délaissées des standards d'une prise en charge.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le risque de développer une infection à SARS-CoV-2 sévère chez les patients infectés par le VIH et traités n'est pas plus élevé que pour la population générale
- Le VIH et le SARS-CoV-2 ont en commun d'avoir engendré une accentuation des disparités sociales et une discrimination des personnes infectées
- Les antirétroviraux à longue durée d'action auront bientôt leur place dans le traitement et la prévention des infections par le virus du VIH
- Malgré une amélioration des connaissances sur la pathophysiologie du VIH, la route est longue avant de pouvoir avoir un traitement curatif contre celui-ci

1 Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981;30:250-2.

2 COVID-19 pandemic. *Eur Cent Dis Prev Control*. Disponible sur : [www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic](http://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic)

3 \*Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:7096-100.

4 Mitsuya H, Broder S. Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/LAV) by 2',3'-dideoxynucleosides. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:1911-5.

5 Perno CF, Yarchoan R, Cooney DA, et al. Inhibition of human immunodeficiency virus (HIV-1/HTLV-IIIb/L) replication in fresh and cultured human peripheral blood monocytes/macrophages by azidothymidine and related 2',3'-dideoxynucleosides. *J Exp Med* 1988;168:1111-25.

6 Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:185-91.

7 Vella S, Schwartländer B, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS Lond Engl* 2012;26:1231-41.

8 Gueler A, Moser A, Calmy A, et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS Lond Engl* 2017;31:427-36.

9 \*\*Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par

voie sexuelle. *Bull Med Suisses* 2008;89:165-9.

10 Gulick RM. Investigational Antiretroviral Drugs: What is Coming Down the Pipeline. *Top Antivir Med* 2018;25:127-32.

11 Collins S. HIV pipeline 2020: new drugs in development - March 2020. HIV - iBase [En ligne]. 2020. Disponible sur : [i-base.info/htb/37221](http://i-base.info/htb/37221)

12 Orkin C. Effect of doravirine on body weight and body mass index in treatment naïve adults with HIV-1. 17th EACS [En ligne]. 2019 [cited 2020 Nov 20]; Oral abstract P53/2. Disponible sur : [resource-library.eacs.cyim.com/mediateque/media.aspx?mediald=78032&channel=28172](http://resource-library.eacs.cyim.com/mediateque/media.aspx?mediald=78032&channel=28172)

13 Ankrum W, Schuermann D, Jackson Rudd D, et al. Single doses of MK-8507, a novel HIV-1 NNRTI, reduced HIV viral load for at least a week. *HIV Glasg. 2020; Abstract P0416.*

14 Daar E, McDonald C, Crofoot G, et al. Dose-response relationship of subcutaneous long-acting HIV capsid inhibitor GS-6207 [En ligne]. *CROI Conf. 2020* [cited 2020 Nov 2]. Disponible sur : [www.croiconference.org/abstract/dose-response-relationship-of-subcutaneous-long-acting-hiv-capsid-inhibitor-gs-6207/](http://www.croiconference.org/abstract/dose-response-relationship-of-subcutaneous-long-acting-hiv-capsid-inhibitor-gs-6207/)

15 Daar E, McDonald C, Crofoot G, et al. Safety and antiviral activity over 10 days following a single dose of subcutaneous GS-6207, a first-in-class, long-acting HIV capsid inhibitor in people living with HIV. *Tenth IAS Conf. HIV Sci. 2019; Oral Presentation LBPEB13.*

16 Margot NA, Ram RR, Rhee M, Callebaut C. Absence of GS-6207 phenotypic resistance in HIV Gag cleavage site and other mutants [En ligne]. *CROI Conf. 2020* [cited 2020 Nov 2]. Disponible sur : [www.croiconference.org/abstract/absence-of-gs-6207-phenotypic-resistance-in-hiv-gag-cleavage-site-and-other-mutants/](http://www.croiconference.org/abstract/absence-of-gs-6207-phenotypic-resistance-in-hiv-gag-cleavage-site-and-other-mutants/)

17 Begley R, Lutz J, Rhee M, et al. GS-6207 sustained delivery formulation supports 6-month dosing interval. *AIDS* 2020. 2020.

18 ViiV Healthcare. A Randomized, Double-Blind (Sponsor-unblinded),

Placebo-Controlled, Adaptive Trial to Investigate the Antiviral Effect, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK3640254 in HIV-1 Infected Treatment-Naïve Adults [En ligne]. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov); 2020 [cited 2020 Oct 29]. Disponible sur : [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03784079](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03784079)

19 WHO | Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens [En ligne]. [cited 2020 Nov 20]. Disponible sur : [www.who.int/hiv/pub/arv/update-2019-policy/en/](http://www.who.int/hiv/pub/arv/update-2019-policy/en/)

20 EACS Guidelines [En ligne]. [cited 2020 Nov 20]. Disponible sur : [www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html](http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html)

21 Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2020;382:1124-35.

22 Swindells S, Andrade-Villanueva J-F, Richmond GJ, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med* 2020;382:1112-23.

23 Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl* 2020;395:1054-62.

24 Le Conseil fédéral suisse. RS 818.101.24 Ordonnance 2 du 13 mars 2020 sur les mesures destinées à lutter contre le coronavirus (Covid-19) (Ordonnance 2 Covid-19) [En ligne]. [cited 2020 Nov 1]. Disponible sur : [www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20200744/index.html](http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20200744/index.html)

25 EACS & BHIVA Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH) [En ligne]. 2020. Disponible sur : [www.eacsociety.org/files/eacs\\_bhiva\\_statement\\_on\\_risk\\_of\\_covid-19\\_for\\_plwh.pdf](http://www.eacsociety.org/files/eacs_bhiva_statement_on_risk_of_covid-19_for_plwh.pdf)

26 National SARS-CoV-2 Serology Assay Evaluation Group. Performance characteristics of five immunoassays for SARS-CoV-2: a head-to-head benchmark comparison. *Lancet Infect Dis* 2020.

27 Zhang XW, Yap YL. Old drugs as lead compounds for a new disease? Binding

analysis of SARS coronavirus main proteinase with HIV, psychotic and parasite drugs. *Bioorg Med Chem* 2004;12:2517-21.

28 \*Ford N, Vitoria M, Rangaraj A, et al. Systematic review of the efficacy and safety of antiretroviral drugs against SARS, MERS or COVID-19: initial assessment. *J Int AIDS Soc* 2020;23:e25489.

29 Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, et al. Interferon Beta-1b and Lopinavir-Ritonavir for Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2020;383:1645-56.

30 Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787-99.

31 RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir - ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [En ligne]. [cited 2020 Nov 1]. Disponible sur : [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32013-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32013-4/fulltext)

32 WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results | medRxiv [En ligne]. [cited 2020 Nov 1]. Disponible sur : [www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1)

33 \*Del Amo J, Polo R, Moreno S, et al. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020;173:536-41.

34 Ayerdi O, Puerta T, Clavo P, et al. Preventive Efficacy of Tenofovir/Emtricitabine Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Among Pre-Exposure Prophylaxis Users. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa455.

35 Abdelhafiz AS, Alorabi M. Social Stigma: The Hidden Threat of COVID-19. *Front Public Health* 2020;8:429.

36 Dubey S, Biswas P, Ghosh R, et al. Psychosocial impact of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:779-88.

37 Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric

- disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 2020;DOI: doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4.
- 38 \*Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009;360:692-8.
- 39 Lambotte O, Boufassa F, Madec Y, et al. HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2005;41:1053-6.
- 40 Dufour C, Gantner P, Fromentin R, Chomont N. The multifaceted nature of HIV latency. *J Clin Invest* 2020;130:3381-90.
- 41 Hütter G. More on shift of HIV tropism in stem-cell transplantation with CCR5 delta32/delta32 mutation. *N Engl J Med* 2014;371:2437-8.
- 42 Gupta RK, Peppas D, Hill AL, et al. Evidence for HIV-1 cure after CCR5 32/32 allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report. *Lancet HIV* 2020;7:e340-7.
- 43 Jensen B-EO, Knops E, Lübke N, et al. Analytic Treatment Interruption (ATI) After Allogeneic CCR5-D32 HSCT For AML in 2013 [En ligne]. *CROI Conf.* [cited 2020 Nov 1]. Disponible sur : [www.croiconference.org/abstract/analytic-treatment-interruption-ati-after-allogeneic-ccr5-d32-hsct-aml-2013/](http://www.croiconference.org/abstract/analytic-treatment-interruption-ati-after-allogeneic-ccr5-d32-hsct-aml-2013/)
- 44 DiGiusto DL, Krishnan A, Li L, et al. RNA-based gene therapy for HIV with lentiviral vector-modified CD34(+) cells in patients undergoing transplantation for AIDS-related lymphoma. *Sci Transl Med* 2010;2:36ra43.
- 45 Younan PM, Polacino P, Kowalski JP, et al. Positive selection of mC46-expressing CD4+ T cells and maintenance of virus specific immunity in a primate AIDS model. *Blood* 2013;122:179-87.
- 46 Perez EE, Wang J, Miller JC, et al. Establishment of HIV-1 resistance in CD4+ T cells by genome editing using zinc-finger nucleases. *Nat Biotechnol* 2008;26:808-16.
- 47 Kumar P, Ban H-S, Kim S-S, et al. T cell-specific siRNA delivery suppresses HIV-1 infection in humanized mice. *Cell* 2008;134:577-86.
- 48 Kim S-S, Peer D, Kumar P, et al. RNAi-mediated CCR5 silencing by LFA-1-targeted nanoparticles prevents HIV infection in BLT mice. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther* 2010;18:370-6.
- 49 Takata H, Kessing C, Sy A, et al. Modeling HIV-1 Latency Using Primary CD4+ T Cells from Virally Suppressed HIV-1-Infected Individuals on Antiretroviral Therapy. *J Virol* 2019;93.
- 50 Clutton GT, Jones RB. Diverse Impacts of HIV Latency-Reversing Agents on CD8+ T-Cell Function: Implications for HIV Cure. *Front Immunol* 2018;9:1452.
- 51 Jones BD, Lockett CV, Johnson DE, Warren JW, Mobley HL. Construction of a urease-negative mutant of *Proteus mirabilis*: analysis of virulence in a mouse model of ascending urinary tract infection. *Infect Immun* 1990;58:1120-3.
- 52 Clutton G, Xu Y, Baldoni PL, et al. The differential short- and long-term effects of HIV-1 latency-reversing agents on T cell function. *Sci Rep* 2016;6:30749.
- 53 Salazar-Gonzalez JF, Salazar MG, Keele BF, et al. Genetic identity, biological phenotype, and evolutionary pathways of transmitted/founder viruses in acute and early HIV-1 infection. *J Exp Med* 2009;206:1273-89.
- 54 Chen Z, Julg B. Therapeutic Vaccines for the Treatment of HIV. *Transl Res J Lab Clin Med* 2020;223:61-75.
- 55 Cohen YZ, Caskey M. Broadly neutralizing antibodies for treatment and prevention of HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2018;13:366-73.
- 56 Sung JAM, Pickeral J, Liu L, et al. Dual-Affinity Re-Targeting proteins direct T cell-mediated cytotoxicity of latently HIV-infected cells. *J Clin Invest* 2015;125:4077-90.
- 57 Sloan DD, Lam C-YK, Irrinki A, et al. Targeting HIV Reservoir in Infected CD4 T Cells by Dual-Affinity Re-targeting Molecules (DARTs) that Bind HIV Envelope and Recruit Cytotoxic T Cells. *PLoS Pathog* 2015;11:e1005233.
- 58 Wagner TA. Quarter Century of Anti-HIV CAR T Cells. *Curr HIV/AIDS Rep* 2018;15:147-54.
- 59 Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016;127:3321-30.
- 60 Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature* 2006;443:350-4.
- 61 Youngblood B, Noto A, Porichis F, et al. Cutting edge: Prolonged exposure to HIV reinforces a poised epigenetic program for PD-1 expression in virus-specific CD8 T cells. *J Immunol Baltim Md* 1950 2013;191:540-4.
- 62 Johnson DB, Reynolds KL, Sullivan RJ, et al. Immune checkpoint inhibitor toxicities: systems-based approaches to improve patient care and research. *Lancet Oncol* 2020;21:e398-404.
- 63 Ahlenstiel CL, Symonds G, Kent SJ, Kelleher AD. Block and Lock HIV Cure Strategies to Control the Latent Reservoir. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:424.
- 64 Ferrari G, Haynes BF, Koenig S, et al. Envelope-specific antibodies and antibody-derived molecules for treating and curing HIV infection. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:823-34.
- 65 Orkin C. Long-acting antiretroviral therapy in 2020: challenges and opportunities. *Joint meeting 2020. Swiss Society for Infectious Disease.* [September 2020].
- 66 Barrett SE, Teller RS, Forster SP, et al. Extended-duration MK-8591-eluting implant as a candidate for HIV treatment and prevention. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e01058-18. doi: 10.1128/AAC.01058-18.

\* à lire

\*\* à lire absolument