

Infection VIH et SIDA : nouvelles données, nouveaux espoirs

SCOR *inFORM* - Janvier 2014

Auteurs

Pr Brigitte ATRAN
Dr Ioannis THEODOROU
Dr Guislaine CARCELAIN

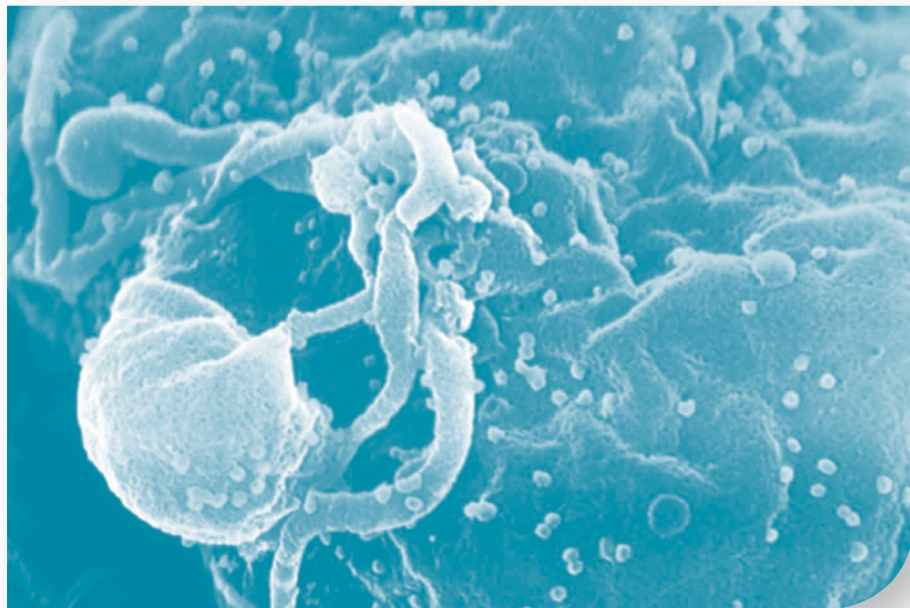
Éditeur

Paolo De Martin

life@scor.com

Introduction

Au sein de l'IFR 113 « Immunité-Cancer-Infection » à l'Université Pierre-et-Marie-Curie, l'équipe "Immunité et Immunogénétique antivirale et vaccinale", dirigée par le Pr Brigitte Autran, conduit des recherches sur l'immunité anti-HIV et l'immunopathologie liée à cette infection. Le groupe développe et évalue de nouvelles stratégies d'immuno-interventions pour le contrôle à long terme de l'infection, la réduction des réservoirs viraux, voire l'éradication de l'infection. Ces recherches translationnelles et les liens développés entre recherche fondamentale et clinique procurent au groupe une reconnaissance internationale dans le domaine. Depuis 2011, SCOR Global Life a le privilège d'avoir conclu une convention de partenariat avec l'UPMC.



Où en sont les dernières données sur le SIDA et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) 30 ans après leur découverte, 15 ans après l'introduction de traitements puissants qui en ont changé l'évolution dans les pays où ces médicaments sont accessibles ?

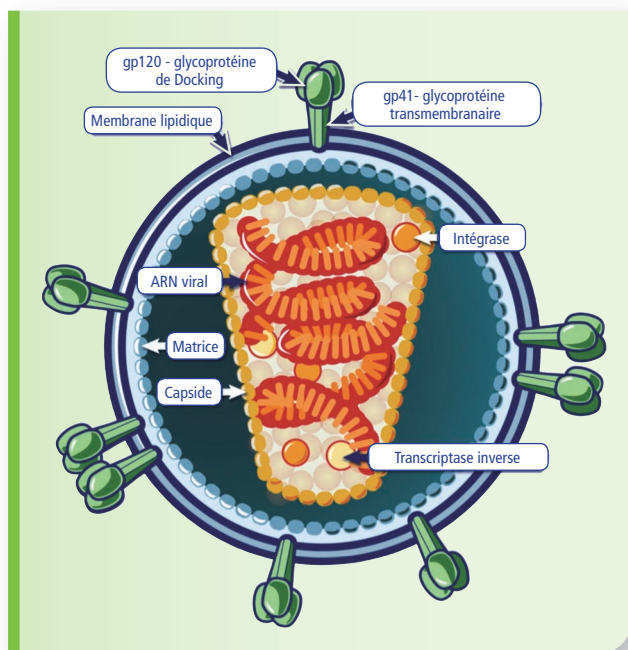
La pandémie de VIH/SIDA représente encore l'une des plus grandes menaces médicales en ce début du 21^e siècle, avec plus de 35 millions de personnes infectées en 2010. Les derniers résultats de la recherche sont-ils source d'espoir ? La révolution thérapeutique se poursuit-elle alors même que la pandémie persiste et qu'aucun vaccin n'est en vue ?

Cette publication reprend les principales avancées de ces dernières années qui ont bouleversé la compréhension de la maladie due à ce virus, permis d'affiner les stratégies thérapeutiques, leurs bénéfices et éventuelles complications, mais surtout ouvert la voie vers une perspective, certes encore lointaine mais de plus en plus crédible, d'une guérison voire d'une éradication de cette infection.

La révolution thérapeutique continue

Quinze ans après l'introduction des traitements antirétroviraux combinés, la trithérapie, les succès au long cours

Structure du VIH (NIH)



de cette stratégie ne sont pas démentis⁽¹⁾. La très large étude COHERE portant sur 80 642 européens infectés par le VIH et dont l'âge moyen était de 37 ans, traités pour une médiane de 3,5 ans avec un nadir de cellules CD4 de 225/mm³, montrait récemment un taux de mortalité de 1.2/100 personne-an, 4.2 fois supérieur à la population générale⁽²⁾.

Cependant ce taux décroissait à 0.37/100 personne-an de façon similaire à la population générale parmi les 35 316 individus ayant restauré leur immunité de façon satisfaisante avec des taux de lymphocytes T CD4 de 550/mm³, particulièrement chez les hommes non utilisateurs de drogues et chez les femmes après 3 ans. Cette étude concluait, en accord avec les autres résultats des autres cohortes françaises ou internationales, que **la mortalité de la plupart des personnes infectées par le VIH, non utilisatrices de drogues IV, et traitées était comparable à celle de la population générale.**

Les nouveaux concepts de l'infection à VIH

Les découvertes du SIDA et du virus du VIH avaient permis de démontrer très tôt que ce virus infecte certains globules blancs, chargés des défenses immunitaires, dans lesquels il pénètre en se fixant à des récepteurs, notamment les récepteurs CD4. Cette infection est définitive et se transmet de cellule à cellule causant ainsi une perte irréversible des défenses immunitaires à l'origine du SIDA.

Les recherches des dernières années ont permis d'affiner ces concepts et de mieux comprendre les obstacles au vaccin et à la guérison de cette infection, ainsi que de définir de nouvelles pathologies engendrées par cette infection.

Le VIH cause une infection immédiate et définitive de l'ensemble des tissus immunitaires en quelques heures

La découverte du virus en 1983, par l'équipe pasteurienne dans des globules blancs prélevés à partir de ganglions de malades avait précédé celle des équipes américaines qui le recherchaient dans les cellules sanguines, leur valant le prix Nobel. Cependant ce point particulier avait longtemps été considéré comme un détail et ce n'est qu'au cours des 5 à 8 dernières années qu'il a pris toute son importance.

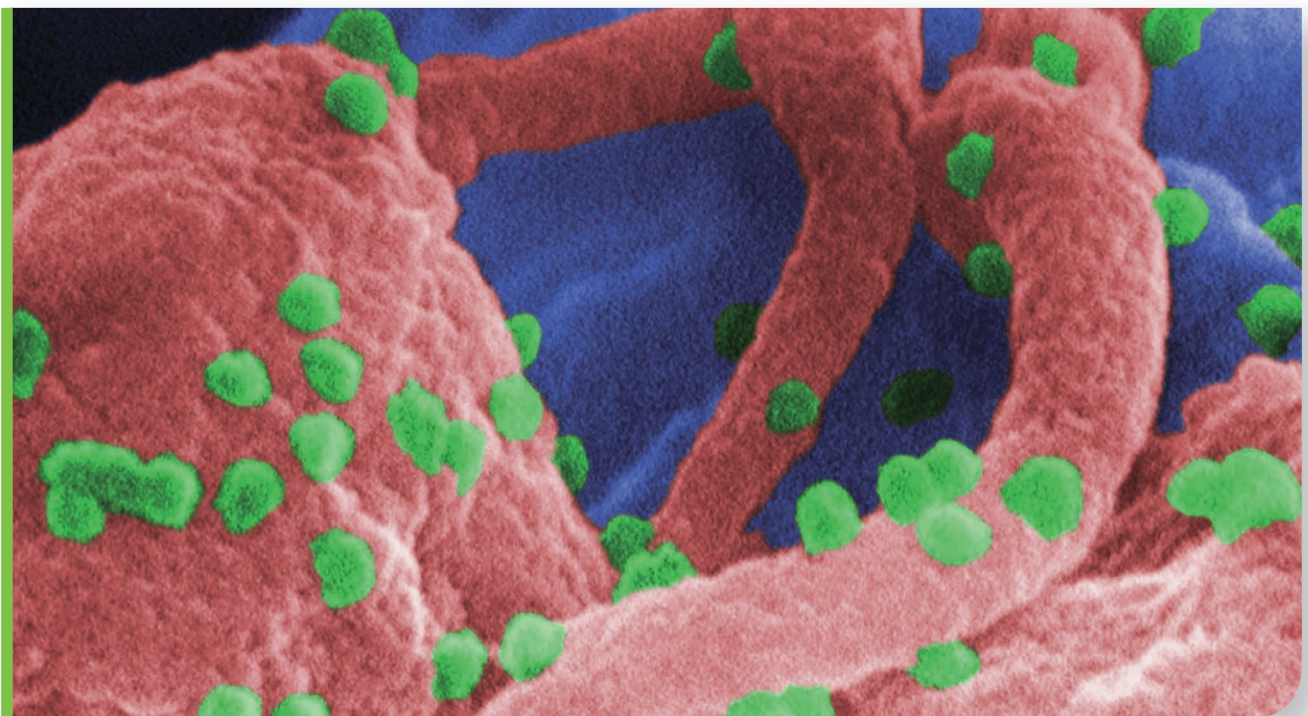
On sait aujourd'hui que le virus infecte les ganglions quelques heures après sa pénétration dans l'organisme et qu'il diffuse de façon définitive en moins d'une semaine dans l'ensemble du système de défenses, ou tissu lymphoïde, pour ne plus en être délogeable.

Cette information est majeure car elle nous indique que toute tentative de prévention, qu'il s'agisse de vaccin ou de traitement doit agir immédiatement et à tout moment lors d'une exposition accidentelle à ce virus.

Activation immune et inflammation et comorbidités

La découverte du SIDA, puis du VIH dans les années 80 avaient permis de comprendre que la mort des malades porteurs du SIDA était directement liée au déficit des défenses immunitaires (causant le syndrome d'immunodéficience acquise) causé par l'infection VIH. La gravité majeure de ce déficit et sa mortalité constante en une dizaine d'années n'avaient pas permis d'analyser les autres conséquences délétères de cette infection sur l'organisme.

VIH sur la surface d'un lymphocyte (CDC)



Les victoires des traitements anti-VIH, en abolissant le spectre du SIDA chez les patients traités, ont mis à jour ces autres effets, ou comorbidités, longtemps prises pour des effets secondaires des traitements mais en fait directement liées au virus.

Cette infection chronique du système immunitaire, avant de causer le SIDA, induit en effet une inflammation chronique de l'ensemble de l'organisme dont les conséquences vont engendrer un vieillissement accéléré du système immunitaire mais aussi des complications cardio-vasculaires, osseuses, neurologiques et favoriser l'émergence de cancers, indépendamment du déficit immunitaire. Par quels mécanismes le virus engendre-t-il cette inflammation chronique ? Le système immunitaire réagit à l'invasion du VIH, comme il réagit à l'invasion de n'importe quel virus, en activant les défenses immunitaires du malade. De plus les globules blancs directement ciblés par le virus, les lymphocytes T CD4+ et les macrophages produisent un grand nombre de facteurs solubles, cytokines et chimiokines dites pro-inflammatoires, qui vont activer l'ensemble des tissus de l'organisme créant un état d'activation, le caractère définitif de cette infection étant responsable de la pérennisation de cette inflammation chronique.

Comorbidités de l'infection VIH

• Risque cardio-vasculaire : Les années « SMART »

La première comorbidité majeure démasquée par les traitements antirétroviraux (ARV) fut le sur-risque cardiovasculaire initialement interprété comme une complication ou une toxicité directe des traitements.

Plusieurs études se mirent en place au début des années 2000 pour tenter d'évaluer le bénéfice potentiel de traitements alternatifs visant à diminuer les quantités de ces médicaments et donc leur supposée toxicité. La principale de ces études, l'essai « SMART »⁽³⁾ a dû être interrompue prématurément par le comité de surveillance de l'essai qui observa que la fréquence des complications cardio-vasculaires était en fait supérieure chez les patients interrompant leurs traitements par rapport à ceux qui maintenaient un traitement continu. De nombreuses autres études vinrent par la suite confirmer ces résultats inattendus, convaincant la communauté médicale que, si certains médicaments anti-VIH pouvaient avoir des effets secondaires, l'infection VIH plus que les traitements était directement responsable de ce sur-risque de maladies cardio-vasculaires. Ce sur-risque implique notamment des complications aussi sérieuses que l'infarctus du myocarde, avec des facteurs variant selon les études mais pouvant être de 2 à 3 dans les tranches d'âge de 55 à 75 ans, notamment.

Les facteurs de risque classiques des maladies cardio-vasculaires sont bien évidemment également présents chez ces malades et en particulier le tabagisme. Néanmoins, l'infection par le VIH cause directement une inflammation chronique objectivée par l'élévation de certains marqueurs sanguins à

l'origine de dysfonctionnements multiples des parois des vaisseaux (la fonction endothéliale) des cellules régulant les lipides avec une diminution du cholestérol total et notamment une diminution du « bon » cholestérol, l'HDL, et une activation anormale de la coagulation.

Outre ce sur-risque cardio-vasculaire, il devint également évident que l'inflammation chronique liée à l'infection VIH accentuait l'ostéoporose et le risque de fractures osseuses anormales. Surtout il apparut que l'ensemble de ces anomalies était d'autant plus fréquentes et importantes que l'infection avait duré plus longtemps avant l'introduction des antirétroviraux. La date précise de la contamination par le VIH étant exceptionnellement connue, cette durée d'infection peut être estimée par la valeur la plus basse du taux de lymphocytes T CD4 sanguins (ces globules blancs ciblés par le VIH) observée avant l'initiation d'un traitement antirétroviral. Cette valeur définit le « **Nadir CD4** », marqueur devenu aujourd'hui essentiel pour évaluer l'évolutivité de l'infection et les possibles sur-risques qui lui sont liés. Par ailleurs plusieurs de ces anomalies étant partiellement inversées par la prise d'ARV.

• Sur-risque de cancers

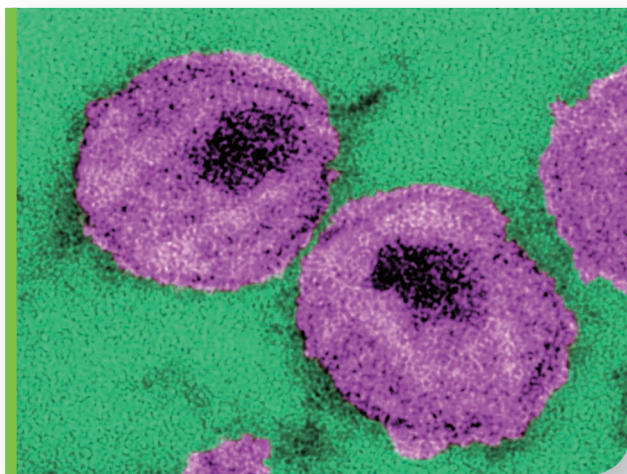
Ces comorbidités sont également marquées par un sur-risque de cancers, survenant indépendamment du SIDA et à des taux de lymphocytes T CD4 plus élevés.

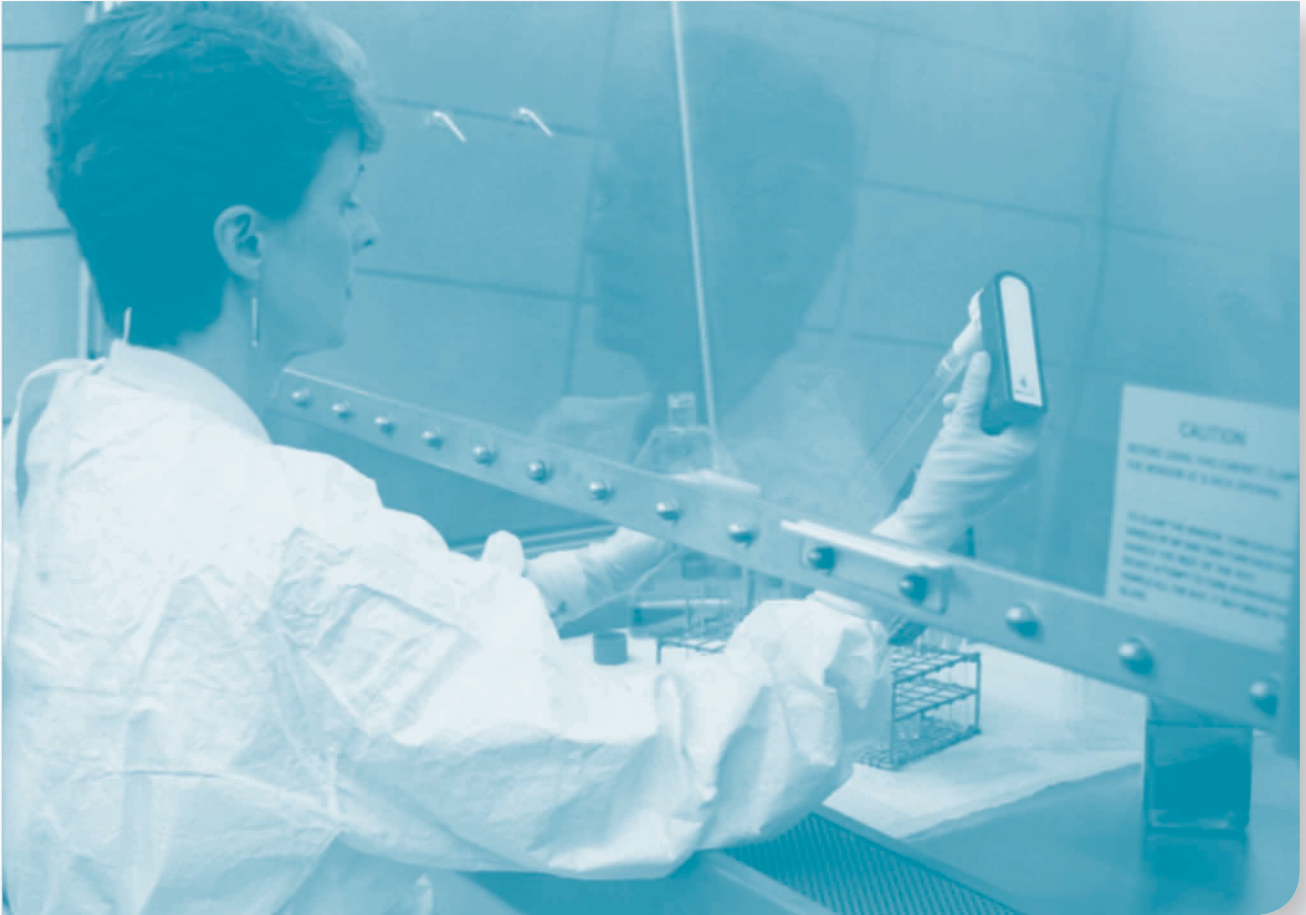
De nombreuses études épidémiologiques internationales mirent à jour ces complications, montrant que si les cancers directement liés au SIDA, lymphomes et sarcomes de Kaposi notamment, survenaient bien sûr 20 à plus de 1000 fois plus fréquemment au cours de l'infection VIH que dans la population générale, la fréquence des cancers non liés au SIDA augmentait elle-aussi d'un facteur 2 à 3 selon les études.

L'étude prospective nationale ONCO-VIH menée par les équipes de l'UPMC et de la Pitié-Salpêtrière avec l'ANRS et le Cancéropole Ile-de-France, montra que l'incidence des cancers chez les patients infectés était de 14 pour 1000 personnes-années avec un risque relatif estimé de 3.5 (95 %CI 3.3-3.8) et 3.6 (95 %CI 3.2-4.0) chez les hommes et les femmes, respectivement, et était particulièrement élevé chez les sujets jeunes comparé à la population générale. Parmi les cancers les plus fréquents restaient les lymphomes non hodgkiniens (21,5 %) et les sarcomes de Kaposi (16 %) suivis des cancers du poumon (9,4 %), cancers anaux (8,2 %), lymphomes de Hodgkin (7,6 %), cancers cutanés (6,8 %) et cancers du foie (5,6 %)⁽⁴⁾. Des études similaires réalisées sur d'autres cohortes dans d'autres pays retrouvaient à peu près les mêmes taux.

A la fin des années 2000 il devint évident que les bénéfices de traitements précoces et prolongés par ces ARV

VIH au microscope électronique (CDC)





étaient très largement supérieurs à leurs effets secondaires potentiels. Ainsi alors que les diverses recommandations nationales des traitements antiviraux requéraient de ne traiter l'infection qu'en cas de risque de SIDA objectivé par un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 250/mm³ de sang, ce seuil d'introduction des traitements fut progressivement remonté à 350 puis, aujourd'hui à 500/mm³.

Contrôle spontané de l'infection VIH et Génétique de l'Hôte

Chez de très rares patients, les Non Progresseurs à Long Terme ou HIV-Contrôleurs, l'infection VIH reste stable durant de nombreuses années en l'absence de tout traitement et n'évolue pas vers le SIDA. De nombreuses études dans plusieurs cohortes internationales, dont les cohortes françaises

étudiées par notre équipe, reposant sur une approche classique dite de gènes candidats avaient montré la fréquence très importante de certains groupes HLA (sortes de groupes sanguins exprimés sur les globules blancs et déterminant les capacités de défense des individus) associés à la protection.

Les nouvelles approches permettant d'analyser grâce à des « puces ADN » l'ensemble du code génétique ont confirmé que le système HLA était bien le plus fort marqueur génétique et le facteur prédominant de ce contrôle de l'infection⁽⁵⁾. Cette association privilégiée avec certains groupes HLA sous-tend le contrôle immunologique extrêmement puissant qu'il est classique d'observer chez ces sujets, contrôle médié par l'immunité cellulaire combinant des réponses CD4 auxiliaires et CD8 cytotoxiques anti-VIH. Ce contrôle immunitaire à médiation cellulaire a servi de modèle pour le développement de vaccins dirigés contre le virus.

Les stratégies de prévention et les vaccins anti-VIH : désillusions et espoirs

Les échecs répétés des approches classiques de développement vaccinal basées sur l'induction d'anticorps neutralisants, au cours des années 1990, avaient conduit à envisager des stratégies nouvelles tentant d'élaborer des candidats vaccins inducteurs de lymphocytes T anti-VIH à l'instar de la protection observée chez les sujets non progressifs. Ces approches nouvelles utilisaient essentiellement des vecteurs viraux recombinés pour les gènes du VIH et ont montré une bonne tolérance, ainsi qu'une assez bonne immunogénicité, dans des essais de phase I et II. Ainsi de très larges essais ont été conduits avec les deux candidats vaccins les plus performants. Cependant l'essai STEP, utilisant un vecteur adénoviral recombiné, a dû être définitivement stoppé à mi-essai en raison d'une fréquence accrue d'infections VIH chez les sujets vaccinés par rapport aux sujets recevant le placebo.

A l'inverse, un essai de taille encore plus large portant sur plus de 16 000 volontaires thaïlandais et utilisant un autre vecteur de type poxvirus recombiné associé à une protéine d'enveloppe virale (Essai RV144), a permis pour la première fois d'obtenir une protection statistiquement significative chez les sujets vaccinés par rapport aux témoins. Ce premier succès rapporté en 2009 restait néanmoins insuffisant avec un faible taux de protection, de l'ordre de 31 %.

Cependant cet essai a démontré le rôle prépondérant joué dans cette protection par des anticorps anti-VIH induits par le vaccin amenant ainsi à réviser les nouvelles approches développées depuis, cherchant dorénavant à induire essentiellement des anticorps, comme les stratégies classiques. Toutefois, malgré des efforts considérables aucun vaccin n'est réellement en vue à ce jour⁽⁶⁾.

En parallèle, d'autres approches de prévention ont été développées. Les plus remarquables sont celles démontrant l'effet protecteur de la circoncision, telles que l'étude ANRS 1465 montrant entre 40 et 50 % de protection⁽⁷⁾, et surtout l'étude HPTN 052 démontrant l'effet protecteur d'un traitement antirétroviral précoce et universel procurant 90 % de prévention contre la transmission de l'infection⁽⁸⁾. Ainsi ces deux approches confèrent-elles une protection très largement supérieure à celle observée à ce jour avec le meilleur des candidats vaccins anti-VIH.

La révolution continue des traitements antirétroviraux ; le nouvel enjeu de l'éradication ou de la rémission

Les succès des ARV

Les traitements antirétroviraux ont bouleversé le pronostic de l'infection VIH par le contrôle du virus en bloquant la détérioration immunitaire et la maladie, réduisant ainsi massivement la mortalité et les comorbidités associées à l'infection. Cette révolution se poursuit avec le développement de molécules de plus en plus efficaces, mieux tolérées et d'une grande simplicité d'administration.

Ainsi en France et dans plusieurs pays, 90 % des patients sous ARV ont un virus indétectable dans le sang. Par ailleurs, les ARV permettent de réduire de plus de 90 % le risque de transmission virale. Ceci a conduit la Société Internationale sur le SIDA et les autorités de santé nord-américaines à recommander l'initiation du traitement ARV chez tous les patients infectés par le VIH quel que soit le nombre de lymphocytes CD4.

Enfin des travaux récents notamment de notre équipe ont montré que le maintien de ces traitements efficaces plus de 10 ans permettait une amélioration continue des performances, vers une quasi-normalisation, du système immunitaire⁽¹⁾. Cependant de nombreuses contraintes persistent. En particulier ces traitements contrôlent efficacement le virus mais ne peuvent l'éliminer de l'organisme où il persiste sans se multiplier, intégré de façon silencieuse dans le chromosome de cellules au repos, que l'on désigne sous le terme de réservoirs.

La reprise de la multiplication virale à partir de ces cellules réservoirs est cependant inéluctable après toute interruption thérapeutique. Toute prise désordonnée expose au risque de sélectionner des virus résistants aux ARV. Ainsi ces traitements imposent-ils une prise continue à vie. Si leur toxicité a diminué considérablement, ces traitements restent très onéreux (environ 1000 euros/mois), affectant notablement les économies de santé dans le monde entier. De ce fait, ces traitements ne sont aujourd'hui accessibles qu'à 40 % environ des patients qui en auraient besoin, expliquant ainsi malheureusement la perpétuation de cette pandémie.

Guérison ou rémission ? Mythe ou espoirs ?

L'infection VIH reste un cas unique dans l'histoire des maladies infectieuses puisque, 30 ans après son émergence, elle cause encore une pandémie mortelle et insuffisamment traitée. Aucun cas de guérison spontanée n'a jamais été rapporté à ce jour et les traitements ne font que contrôler ce virus sans le faire disparaître.

Cependant une vraisemblable guérison a pu être obtenue chez un patient infecté, traité et malheureusement porteur d'une leucémie aigüe ayant nécessité une chimiothérapie lourde et une greffe de moelle osseuse provenant d'un donneur porteur d'une mutation dans un des récepteurs du virus. Celle-ci a ainsi conféré au patient traité un état de résistance au virus lui permettant de ne pas recontaminer les cellules greffées et d'arrêter tout traitement ARV 5 ans plus tard, le VIH reste indétectable ! Même s'il s'agit d'un cas absolument unique (on parle du « patient de Berlin »)⁽⁹⁾, cette toute première guérison ou rémission est fondamentale en démontrant la faisabilité du concept de guérison, et a déclenché un formidable espoir et le renouveau des recherches thérapeutiques.

Les recherches s'orientent ainsi vers le thème de l'éradication ou plutôt de la rémission de l'infection.

L'éradication du VIH d'un individu chroniquement infecté paraît encore très largement inatteignable dans la mesure où

la stratégie de greffe du fameux patient de Berlin est très loin d'être applicable à large échelle et engendre par elle-même des complications.

La rémission désigne, à l'instar des rémissions de longue durée obtenues en cancérologie, une infection persistante sans pathologie associée mais où le virus persiste à un très faible niveau de réplication, en l'absence de tout traitement ARV. Des exemples de rémission récemment obtenue chez 15 patients français sont venus étayer ce concept.

Il s'agit des « Contrôleurs Post-Traitement » (en anglais PTC) de l'étude VISCONTI. Ces patients ont pour particularité d'avoir été traités très précocement après leur contamination sans être porteurs d'aucune des particularités génétiques citées plus haut. L'interruption de leurs ARV après plusieurs années a révélé l'absence de récurrence de la réplication virale pendant environ 5 ans. Des études intensives sont en cours pour mieux comprendre les raisons de ce succès.

Le Pr F. Barré-Sinoussi, prix Nobel de Médecine pour la découverte du VIH, a ainsi lancé avec l'IAS un grand effort international de recherches (Towards HIV Cure)⁽¹⁰⁾ pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à étendre ces observations encore exceptionnelles. Si les perspectives de succès sont encore très lointaines, nul doute que ce nouvel élan international apportera de nouvelles connaissances et de nouvelles avancées dans la maîtrise de l'infection VIH et du SIDA.

Depuis l'introduction des trithérapies, la survie des patients atteints d'une infection par le VIH s'est considérablement améliorée. Cela a pu être possible uniquement grâce à l'accessibilité à la prise en charge médicale et aux médicaments.

SCOR Global Life, depuis 2002, aborde cette infection comme un risque aggravé ordinaire qui est analysé et tarifié au même titre que d'autres pathologies chroniques.

Les avancées thérapeutiques dans ce domaine, qui ont comme résultat l'amélioration de la survie, sont suivies de près par nos équipes afin de proposer des schémas de sélection et de tarification actualisés.

Actuellement, les personnes sous traitement, sans comorbidités, avec une charge virale indétectable et des lymphocytes CD4 >350, sont assurables au même titre que d'autres patients atteints de pathologies chroniques, sur une durée de 20 ans.

Récemment l'assurabilité des patients VIH a occupé les épidémiologistes qui ont publié dans AIDS un article en ce sens⁽¹¹⁾.

Nous nous joignons à eux sur ce sujet et procédons à des mises à jour des schémas de tarification afin d'accompagner l'amélioration du pronostic et de la survie.



Références :

1. Guihot A, Bourgarit A, Carcelain G, Autran B. Immune reconstitution after a decade of combined antiretroviral therapies for human immunodeficiency virus. *Trends Immunol.* 2011 Mar;32(3):131-7. doi: 10.1016/j.it.2010.12.002.
2. The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord: Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, van Sighem A, Kirk O, Obel N, Panos G, Ghosn J, Dabis F, Mary Krause M, Lepout C, Perez-Hoyos S, Sobrino-Vegas P, Stephan C, Castagna A, Antinori A, d'Arminio Monforte A, Torti C, Mussini C, Isern V, Calmy A, Teira R, Egger M, Grarup J and Chêne G All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 5500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration *International Journal of Epidemiology* 2012;41:433–445.
3. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
4. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F, Guiguet M, Boué F, Cadranet J, Carcelain G, Couderc LJ, Frange P, Girard PM, Oksenhendler E, Poizot-Martin I, Semaille C, Agut H, Katlama C, Costagliola D; ONCOVIH study group. *Int J Cancer.* 2011 Jul 15;129(2):467-75. doi: 10.1002/ijc.25903. Epub 2011 Apr 27.
5. Dalmasso C, Carpentier W, Meyer L, Rouzioux C, Goujard C, Chaix ML, et al. Distinct genetic loci control plasma HIV-RNA and cellular HIV-DNA levels in HIV-1 infection: the ANRS Genome Wide Association 01 study. *PLoS One.* 2008;3(12):e3907. doi: 10.1371/journal.pone.0003907. Epub 2008 Dec 24.
6. Burton DR, Ahmed R, Barouch DH, Butera ST, Crotty S, Godzik A, Kaufmann DE, McElrath MJ, Nussenzweig MC, Pulendran B, Scanlan CN, Schief WR, Silvestri G, Streeck H, Walker BD, Walker LM, Ward AB, Wilson IA, Wyatt R. A Blueprint for HIV Vaccine Discovery. *Cell Host Microbe.* 2012 Oct 18;12(4):396-407. doi: 10.1016/j.chom.2012.09.008.
7. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med.* 2005 Nov;2(11):e298. Epub 2005 Oct 25. Erratum in: *PLoS Med.* 2006 May;3(5):e298.
8. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH, Godbole SV, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwovar-Manning E, Wang L, Makhema J, Mills LA, de Bruyn G, Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Ribaud H, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M, Fleming TR; HPTN 052 Study Team Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011 Aug 11;365(6):493-505. doi: 10.1056/NEJMoa1105243. Epub 2011 Jul 18.
9. Hütter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Müssig A, Allers K, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2009 Feb 12;360(7):692-8.
10. Katlama C, Deeks SG, Autran B, Martinez-Picado J, van Lunzen J, Rouzioux C, et al. Barriers to a cure for HIV: new ways to target and eradicate HIV-1 reservoirs. *Lancet.* 2013 Mar 28. doi:pii: S0140-6736(13)60104-X. 10.1016/S0140-6736(13)60104-X.
11. Insurability of HIV-positive people treated with antiretroviral therapy in Europe: collaborative analysis of HIV cohort studies Josee Kaulich-Bartz, Wayne Dam, Margaret T. May, Bruno Lederberger, Urs Widmer, Andrew N. Phillips, Sophie Grabar, Amanda Mocroft, Josep Vilaro, Ard van Sighem, Santiago Moreno, Francois Dabis, Antonella D'Arminio Monforte, Ramon Teira, Suzanne M. Ingle, Jonathan A.C. Sterne, Writing Committee for the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration *AIDS* 2013, 27:1641–1655.

SCOR Global Life
5, avenue Kléber
75795 Paris Cedex 16
France
www.scor.com

SCOR
Global Life