

# Infezione HIV e AIDS: nuovi dati, nuove speranze

SCOR *inFORM* - Gennaio 2014

**Autori**

Prof. Brigitte AUTRAN  
Dott Ioannis THEODOROU  
Dott Guislaine CARCELAIN

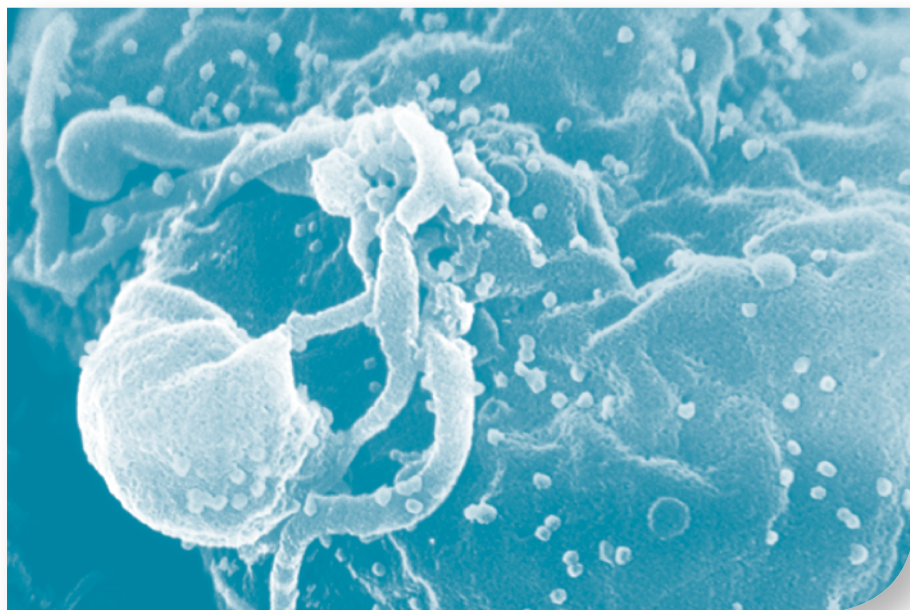
**Editore**

Paolo De Martin

life@scor.com

## Introduzione

In seno all'istituto federativo di ricerca francese IFR 113 "Immunità-Cancro-Infezione" dell'Università Pierre-et-Marie-Curie, l'équipe "Immunità ed Immunogenetica antivirale e vaccinale", diretto dalla Professoressa Brigitte Autran, svolge ricerche sull'immunità anti-HIV e sull'immunopatologia legata a questa infezione. Il gruppo sviluppa e valuta nuove strategie di immuno-intervento per il controllo a lungo termine dell'infezione, la riduzione dei serbatoi virali, l'eradicazione dell'infezione. Queste ricerche traslazionali e i legami tra ricerca fondamentale e clinica conferiscono al gruppo una notorietà internazionale in questo campo. Dal 2011 SCOR Global Life ha il privilegio di aver firmato un accordo di partnership con l'UPMC.



A che punto sono gli ultimi studi sull'AIDS e sul virus dell'immunodeficienza umana (HIV) 30 anni dopo la loro scoperta e 15 anni dopo l'introduzione di potenti trattamenti che ne hanno cambiato l'evoluzione nei paesi in cui questi farmaci sono accessibili?

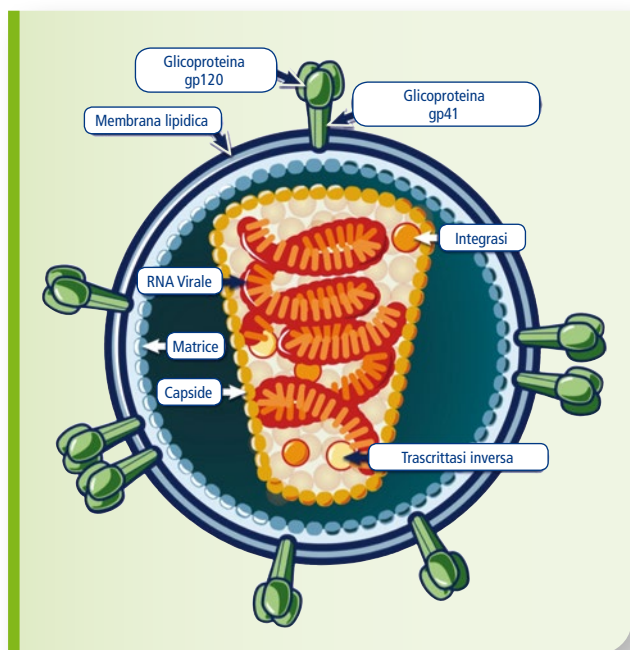
La pandemia dell'HIV/AIDS rappresenta ancora una delle maggiori minacce mediche in questo inizio di XXI secolo, con oltre 35 milioni di persone infette nel 2010. Gli ultimi risultati delle ricerche fanno ben sperare? La rivoluzione terapeutica continua anche se la pandemia persiste e non vi sono vaccini in vista?

Questa pubblicazione riprende i principali progressi compiuti in questi ultimi anni. Questi progressi hanno modificato la comprensione della malattia dovuta a questo virus, hanno permesso di affinare le strategie terapeutiche, i loro benefici e le eventuali complicanze, ma soprattutto hanno aperto la strada ad una prospettiva sempre più credibile (seppur lontana) di guarigione o addirittura di eradicazione dell'infezione.

## La rivoluzione terapeutica continua

**Quindici anni dopo l'introduzione dei trattamenti anti-retrovirali combinati (triterapia), i successi sul lungo**

### Struttura del virus HIV



**termine di questa strategia non si sono smentiti** <sup>(1)</sup>. L'ampio studio COHERE, svolto su 80.642 Europei affetti da HIV e la cui età media era di 37 anni, trattati con una mediana di 3,5 anni con un Nadir CD4 da 225/mm<sup>3</sup>, evidenziava recentemente un tasso di mortalità di 1,2/100 persone/anno, ossia 4,2 volte superiore a quello della popolazione generale <sup>(2)</sup>.

Questo tasso scendeva tuttavia a 0,37/100 persone/anno verosimilmente come quello della popolazione generale, fra i 35.316 individui che avevano recuperato la loro immunità in modo soddisfacente con tassi di linfociti T CD4 di 550/mm<sup>3</sup>, in particolare negli uomini che non facevano uso di droghe e nelle donne dopo 3 anni. Questo studio concludeva, in conformità con i risultati delle altre coorti francesi o internazionali, che **la mortalità della maggior parte delle persone affette da virus HIV, non consumatrici di droghe iniettabili e sottoposte a terapia, era simile a quella della popolazione generale.**

## I nuovi concetti dell'infezione da HIV

Le scoperte dell'AIDS e del virus dell'HIV avevano permesso di dimostrare da subito che questo virus infetta alcuni globuli bianchi responsabili delle difese immunitarie, nei quali penetra fissandosi a recettori, in particolare i recettori CD4. Questa infezione è definitiva e si trasmette da cellula a cellula provocando una perdita irrimediabile delle difese immunitarie, responsabile dell'AIDS.

Le ricerche di questi ultimi anni hanno permesso di affinare questi concetti e di capire meglio gli ostacoli al vaccino e alla guarigione di questa infezione, oltre a definire nuove patologie generate da questa infezione.

## L'HIV provoca in poche ore un'infezione immediata e definitiva di tutti i tessuti immunitari

Il virus era stato trovato nel 1983 dall'équipe francese dell'Institut Pasteur nei globuli bianchi prelevati da linfonodi di persone ammalate. Questa scoperta aveva preceduto quella delle équipes americane, che cercavano il virus nelle cellule del sangue, ed era valsa il riconoscimento del premio Nobel. Tuttavia, questo punto particolare era stato a lungo considerato un dettaglio ed è solo negli ultimi 5-8 anni che è diventato rilevante.

Si sa oggi che il virus infetta i linfonodi qualche ora dopo la sua penetrazione nell'organismo e che si diffonde in modo definitivo ed irreversibile in meno di una settimana in tutto il sistema di difesa (o tessuto linfoide).

Questa informazione è importante in quanto ci indica che qualsiasi tentativo di prevenzione, che si tratti di un vaccino o di un trattamento, deve agire immediatamente e nel momento stesso dell'esposizione accidentale al virus.

### Attivazione immune, infiammazione e comorbidità

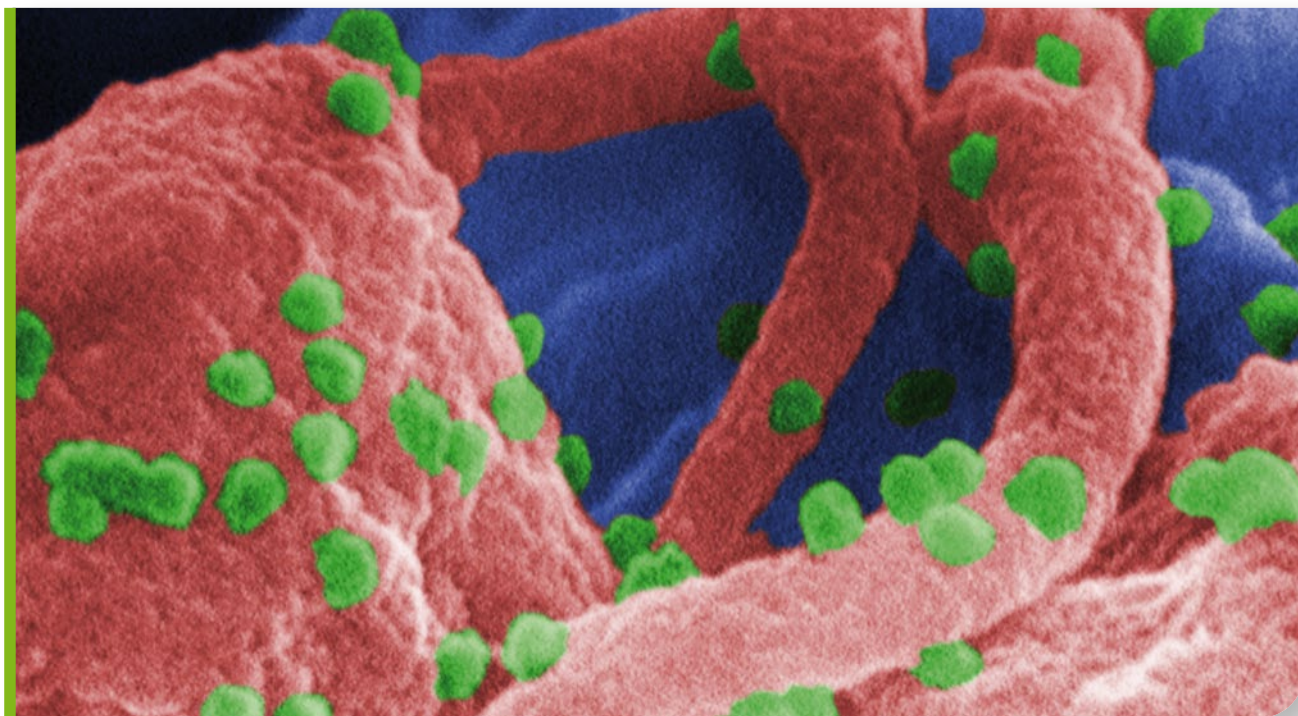
La scoperta dell'AIDS e poi dell'HIV negli anni '80 aveva permesso di capire che la morte dei portatori di AIDS era direttamente legata al deficit di difese immunitarie (che provocava la sindrome d'immunodeficienza acquisita) causato dall'infezione HIV. La gravità di questo deficit e la sua mortalità costante su una decina di anni non avevano permesso di analizzare le altre conseguenze deleterie di questa infezione sull'organismo.

**Le vittorie dei trattamenti anti-HIV hanno allontanato lo spettro dell'AIDS nei pazienti trattati portando alla luce questi altri effetti (o comorbidità), a lungo considerati effetti collaterali dei trattamenti ma in realtà direttamente legati al virus.**

Questa infezione cronica del sistema immunitario, prima di provocare l'AIDS, induce infatti un'infiammazione cronica di tutto l'organismo, le cui conseguenze generano un invecchiamento accelerato del sistema immunitario e complicanze cardio-vascolari, ossee, neurologiche, oltre a favorire l'emergenza di tumori, indipendentemente dal deficit immunitario.

Con quali meccanismi il virus genera questa infiammazione cronica? Il sistema immunitario reagisce all'invasione dell'HIV come reagirebbe all'invasione di qualsiasi virus, attivando le difese immunitarie dell'ammalato. Inoltre i globuli bianchi direttamente colpiti dal virus, i linfociti T CD4+ e i macrofagi, producono un gran numero di fattori solubili, citochine e chemochine dette pro-infiammatorie, che attivano tutti i tessuti dell'organismo creando uno stato di attivazione. Il carattere definitivo di questa infezione è infatti responsabile della perennità di questa infiammazione cronica.

#### HIV sulla superficie di un linfocita (CDC)



## Comorbidità dell'infezione da HIV

### • **Rischio cardiovascolare: gli anni "SMART"**

**La prima comorbidità importante evidenziata dai trattamenti antiretrovirali (ARV) è stata il sovra-rischio cardiovascolare, inizialmente interpretato come complicanza o tossicità diretta dei trattamenti.** Vari studi furono realizzati all'inizio degli anni 2000 per tentare di valutare il beneficio potenziale di trattamenti alternativi destinati a ridurre le quantità di questi farmaci e quindi la loro supposta tossicità. Lo studio principale, il campione "SMART"<sup>(3)</sup>, ha dovuto essere interrotto prematuramente dal comitato di sorveglianza del campione, in quanto era stato notato che la frequenza delle complicanze cardiovascolari era in realtà superiore nei pazienti che interrompevano i loro trattamenti rispetto a quelli sottoposti ad un trattamento continuo.

Altri studi confermarono in seguito questi risultati inattesi e convinsero i medici che, benché alcuni farmaci anti-HIV potessero avere effetti collaterali, era soprattutto l'infezione da HIV ad essere responsabile di questo sovra-rischio di malattie cardiovascolari. Questo sovra-rischio comprende in particolare complicanze gravi come l'infarto del miocardio, con fattori che variano in funzione degli studi ma che possono essere 2 o 3, in particolare nelle fasce di età 55-75 anni.

I fattori di rischio classici delle malattie cardiovascolari sono chiaramente presenti anche in questi malati, in particolare il tabagismo. Tuttavia l'infezione da HIV provoca direttamente un'infiammazione cronica dimostrata dall'aumento di alcuni

marcatori sierici responsabili di più disfunzioni delle pareti dei vasi (funzione endoteliale) delle cellule che regolano i lipidi, con una diminuzione del colesterolo totale e in particolare una diminuzione del colesterolo "buono", l'HDL, nonché un'attivazione anomala della coagulazione.

**Oltre a questo sovra-rischio cardiovascolare, divenne inoltre evidente che l'infiammazione cronica legata all'infezione da HIV accentuava l'osteoporosi** e il rischio di fratture ossee anomale. Si vide soprattutto che più l'assunzione di antivirali era stata ritardata dopo la comparsa dell'infezione, più queste anomalie erano frequenti e gravi. Se eccezionalmente si conosce la data precisa del contagio da HIV, questa durata di infezione può essere stimata grazie al valore più basso del tasso di linfociti T CD4 nel sangue (globuli bianchi colpiti dall'HIV) osservato prima dell'inizio del trattamento antivirale. Questo valore definisce il **"Nadir CD4"**, un marker diventato oggi essenziale per valutare l'evoluitività dell'infezione e i sovra-rischi che ne possono derivare. Inoltre molte di queste anomalie sono parzialmente invertite dall'assunzione di ARV.

### • **Sovra-rischio di tumori**

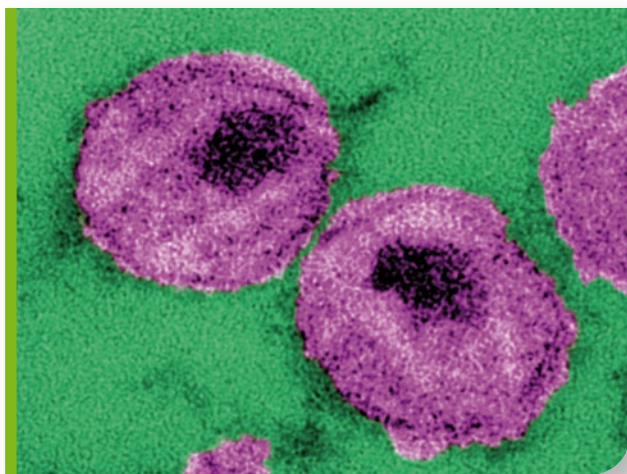
**Queste comorbidità sono caratterizzate inoltre da un sovra-rischio di tumori, che si verifica indipendentemente dall'AIDS e con tassi di linfociti T CD4 più elevati.**

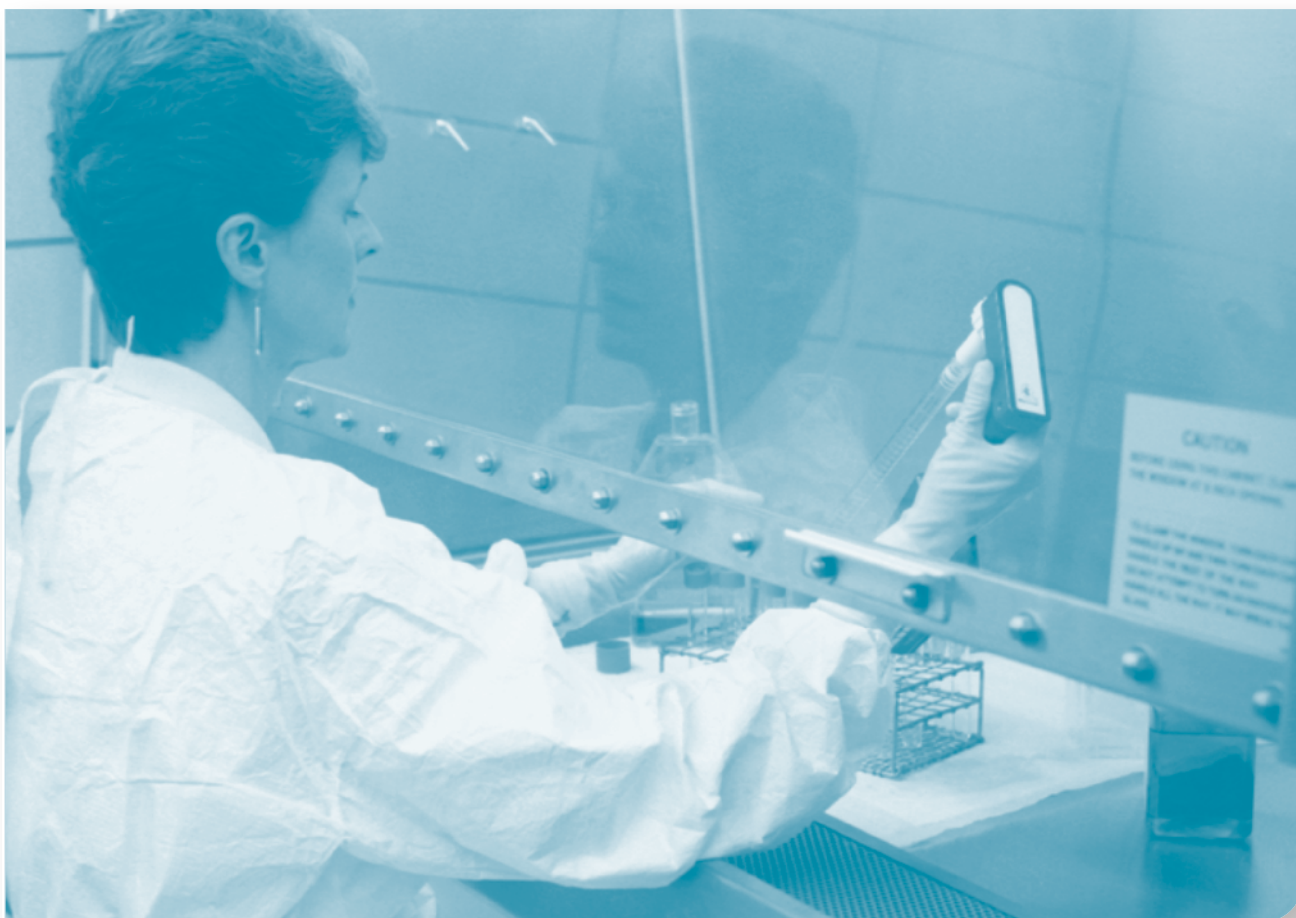
Molti studi epidemiologici internazionali hanno individuato queste complicanze e mostrato che, benché la comparsa di tumori direttamente legati all'AIDS, in particolare i linfomi e i sarcomi di Kaposi, fosse 20-1000 volte superiore durante l'infezione da HIV rispetto alla popolazione generale, anche la frequenza dei tumori non legati all'AIDS aumentava di 2-3 volte, a seconda degli studi.

Lo studio prospettico francese ONCO-HIV svolto dai team dell'UPMC e della Pitié-Salpêtrière in collaborazione con l'ANRS e il Cancéropole Ile de France mostrava che l'incidenza dei tumori nei pazienti infetti era di 14 per 1000 persone-anni, con un rischio relativo stimato a 3,5 (95%CI 3,3-3,8) e 3,6 (95%CI 3,2-4,0) rispettivamente negli uomini e nelle donne, ed era particolarmente elevato nei giovani, rispetto alla popolazione generale. Fra i tumori più frequenti vi erano i linfomi non-Hodgkin (21,5%) e i sarcomi di Kaposi (16%), seguiti dai tumori del polmone (9,4%), i tumori dell'ano (8,2%), i linfomi di Hodgkin (7,6%), i tumori della pelle (6,8%) e i tumori del fegato (5,6%) (4). Degli studi simili, realizzati su altre coorti in altri paesi, evidenziavano gli stessi tassi.

**Alla fine degli anni 2000 divenne evidente che i benefici dei trattamenti precoci e prolungati da questi ARV erano**

## HIV visto con microscopio elettronico (CDC)





**ampiamente superiori ai loro potenziali effetti collaterali.**

Infatti, mentre le varie raccomandazioni nazionali dei trattamenti antivirali consigliavano di trattare l'infezione solo in caso di rischio di AIDS quantificato con un tasso di linfociti T CD4 inferiore a 250/mm<sup>3</sup> di sangue, questa soglia d'introduzione dei trattamenti fu progressivamente aumentata a 350 e poi a 500/mm<sup>3</sup>.

## Controllo spontaneo dell'infezione da HIV e Genetica dell'Ospite

In rarissimi pazienti, i Non-Progressori a Lungo Termine o Controllori HIV, l'infezione HIV rimane stabile per molti anni in assenza di trattamento e non si trasforma in AIDS. Numerosi studi svolti su più coorti internazionali, fra cui le coorti francesi

studiate dal nostro team, che si basano su un approccio classico detto di geni candidati, avevano mostrato un'elevata frequenza di alcuni gruppi HLA (sorta di gruppi sanguigni espressi sui globuli bianchi e responsabili delle capacità di difesa degli individui) abbinati alla protezione.

I nuovi approcci che permettono di analizzare tutto il codice genetico grazie a "chip DNA" hanno confermato che il sistema HLA era il marker genetico più forte e il principale fattore di questo controllo dell'infezione<sup>(5)</sup>. È su questo abbinamento privilegiato con alcuni gruppi HLA che si basa il controllo immunologico estremamente potente osservato generalmente in questi individui, un controllo mediato dall'immunità cellulare che associa risposte CD4 ausiliari e CD8 citotossiche anti-HIV. Questo controllo immune a mediazione cellulare è stato utilizzato come modello per lo sviluppo di vaccini diretti contro il virus.

## Le strategie di prevenzione e i vaccini anti-HIV: disillusioni e speranze

I frequenti insuccessi, negli anni 1990, degli approcci classici di sviluppo vaccinale basati sull'induzione di anticorpi neutralizzanti avevano portato ad elaborare nuove strategie per la creazione di candidati vaccini induttori di linfociti T anti-HIV, alla stregua della protezione osservata nei soggetti non progressori. Questi nuovi approcci utilizzavano soprattutto vettori virali ricombinati per i geni dell'HIV e hanno mostrato una buona tolleranza, nonché un'immunogenicità abbastanza buona durante le prove della fase I e II. Sono stati infatti effettuati sondaggi molto ampi con i due candidati vaccini più efficaci. Il campione STEP, tuttavia, che utilizza un vettore adenovirale ricombinato, ha dovuto essere interrotto definitivamente a causa di un aumento della frequenza di infezioni HIV nei pazienti vaccinati rispetto a quelli sottoposti a placebo.

Inversamente, un sondaggio ancora più ampio compiuto su oltre 16.000 volontari thailandesi e basato su un altro vettore di tipo poxvirus ricombinato, associato ad una proteina di involucro virale (Campione RV144), ha permesso di ottenere per la prima volta una protezione statisticamente significativa nei soggetti vaccinati rispetto ai testimoni. Questo primo successo ottenuto nel 2009 rimaneva comunque insufficiente, con un tasso di protezione basso, pari al 31%.

Questo sondaggio ha dimostrato tuttavia che gli anticorpi anti-HIV indotti dal vaccino svolgevano un ruolo essenziale in questa protezione, e ciò ha portato a rielaborare gli ulteriori approcci cercando di indurre essenzialmente degli anticorpi, come le strategie classiche. Ma nonostante molti sforzi nessun vaccino è ancora previsto al giorno d'oggi<sup>(6)</sup>.

Parallelamente sono stati sviluppati altri approcci di prevenzione. I più notevoli sono quelli che dimostrano l'effetto protettivo della circoncisione, come lo studio ANRS 1465 (40 - 50% di protezione<sup>(7)</sup>), e soprattutto lo studio HPTN 052, che mostra l'effetto protettivo di un trattamento antiretrovirale precoce ed universale (90% di prevenzione contro la trasmissione dell'infezione<sup>(8)</sup>). Di conseguenza questi due approcci conferiscono una protezione di gran lunga superiore a quella osservata al giorno d'oggi con il migliore dei candidati per i vaccini anti-HIV.

## La rivoluzione continua dei trattamenti antiretrovirali; la nuova sfida dell'eradicazione o della remissione

### I successi degli ARV

**I trattamenti antiretrovirali hanno sconvolto la prognosi dell'infezione da HIV controllando il virus e bloccando il deterioramento immunitario e la malattia, con conseguente riduzione della mortalità e delle comorbidità associate all'infezione.** Questa rivoluzione si finalizza con lo sviluppo di molecole sempre più efficaci, meglio tollerate e molto facili da somministrare.

In Francia e in parecchi paesi, ad esempio, il 90% dei pazienti che assumono ARV hanno un virus non rilevabile nel sangue. Inoltre gli ARV permettono di ridurre di oltre il 90% il rischio di trasmissione virale. Ciò ha condotto la Società Internazionale sull'AIDS e le autorità sanitarie nordamericane a raccomandare il trattamento ARV per tutti i pazienti affetti da HIV, qualunque sia il loro numero di linfociti CD4.

Infine recenti lavori (fra cui quelli della nostra équipe) hanno mostrato che il mantenimento di questi trattamenti efficaci per più di 10 anni permetteva un miglioramento continuo delle loro performance, fino ad una normalizzazione quasi totale del sistema immunitario<sup>(9)</sup>. Tuttavia vi sono ancora numerosi vincoli. Questi trattamenti, ad esempio, controllano efficacemente il virus ma non possono eliminarlo dall'organismo in cui persiste senza moltiplicarsi, integrato in modo silenzioso nel cromosoma di cellule in riposo, chiamate serbatoi.

La ripresa della moltiplicazione virale a partire da queste cellule serbatoio è tuttavia ineluttabile dopo un'interruzione terapeutica. E un'assunzione disordinata rischia di provocare la selezione dei virus resistenti agli ARV.

Questi trattamenti richiedono pertanto un'assunzione continua per tutta la vita. Benché la loro tossicità sia notevolmente diminuita, sono ancora molto onerosi (circa 1.000 euro al mese) e si ripercuotono sulle spese sanitarie di tutto il mondo. Di conseguenza sono accessibili solo al 40% circa dei pazienti che ne avrebbero bisogno, il che spiega la perpetuità della pandemia.



## Guarigione o remissione? Mito o Speranze?

L'infezione da VIH è un caso unico nella storia delle malattie infettive visto che, 30 anni dopo la sua comparsa, provoca ancora una pandemia mortale e insufficientemente trattata. Al giorno d'oggi non è stato rilevato nessun caso di guarigione spontanea e i trattamenti non fanno altro che controllare questo virus senza farlo scomparire.

È stata tuttavia ottenuta una guarigione in un paziente infetto, trattato e sfortunatamente portatore di una leucemia acuta che aveva necessitato una chemioterapia pesante e un trapianto di midollo osseo proveniente da un donatore portatore di una mutazione in uno dei recettori del virus. Questo trapianto ha quindi conferito al paziente uno stato di resistenza al virus che gli ha permesso di non ricontagiare le cellule trapiantate e di interrompere il trattamento ARV. 5 anni dopo l'HIV non è più rilevabile! Anche se si tratta di un caso assolutamente unico (si parla del "paziente di Berlino"<sup>(9)</sup>), questa prima guarigione o remissione è fondamentale in quanto dimostra la possibilità del concetto di guarigione. Ha suscitato quindi grandi speranze e il rinnovamento delle ricerche terapeutiche.

### **Le ricerche si orientano quindi verso il tema dell'eradicazione o piuttosto della remissione dell'infezione.**

L'eradicazione dell'HIV in un individuo cronicamente infetto sembra ancora irraggiungibile in quanto la strategia del

trapianto del famoso paziente di Berlino è difficile da applicare su ampia scala e genera complicazioni.

La remissione indica, come per le remissioni di lunga durata ottenute in cancerologia, un'infezione persistente senza patologia associata ma in cui il virus persiste a bassissimo livello di replicazione in assenza di trattamento ARV. Degli esempi di remissione recentemente ottenuta in 15 pazienti francesi confermano questo concetto.

Si tratta dei "Controllori Post-Trattamento" (in inglese PTC) dello studio VISCONTI. Questi pazienti hanno la particolarità di essere stati trattati molto precocemente dopo il loro contagio senza essere portatori di nessuna delle particolarità genetiche sopracitate. L'interruzione dei loro ARV dopo parecchi anni ha rivelato l'assenza di recidiva della replicazione virale per circa 5 anni. Sono in corso degli studi intensivi per capire meglio le ragioni di questo successo.

La Professoressa Françoise Barré-Sinoussi, premio Nobel di Medicina per la scoperta dell'HIV, ha incoraggiato con l'IAS un grande sforzo internazionale a livello della ricerca (Towards HIV Cure)<sup>(10)</sup>: lo scopo era sviluppare nuove strategie terapeutiche destinate ad allargare queste osservazioni. Benché le prospettive di successo siano ancora lontane, non vi è dubbio che questo nuovo slancio internazionale porterà nuove conoscenze e nuovi progressi nel campo dell'infezione HIV e dell'AIDS.

Dall'introduzione delle triterapie, la sopravvivenza dei pazienti affetti da un'infezione HIV è notevolmente migliorata. Ciò è stato possibile grazie all'accessibilità alle cure e ai farmaci.

Dal 2002 SCOR Global Life classifica questa infezione nei rischi aggravati ordinari, analizzandola e tariffandola come le altre patologie croniche.

Le nostre équipes seguono continuamente i progressi terapeutici compiuti in questo campo, che hanno portato al miglioramento della sopravvivenza, in modo da poter proporre schemi di selezione e di tariffazione aggiornati.

Attualmente le persone trattate, che non hanno comorbidità e che hanno una carica virale non rilevabile, nonché linfociti CD4 >350, possono essere assicurate come gli altri pazienti affetti da patologie croniche, su una durata di 20 anni.

Recentemente l'assicurabilità dei pazienti HIV è stata oggetto di un articolo scritto da più epidemiologisti<sup>(11)</sup>.

Ci associamo a loro su questo argomento e facciamo in modo di aggiornare gli schemi di tariffazione per poter accompagnare il miglioramento della prognosi e della sopravvivenza.



## Riferimenti

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'ArminioMonforte 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/mm<sup>3</sup> 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, Piwowar-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](http://www.scor.com)

**SCOR**  
Global Life