



Agence nationale de recherches  
sur le sida et les hépatites virales

23 mai 2005

## **DOSSIER DE PRESSE**

**7<sup>ème</sup> séminaire de recherche clinique sur l'infection par le VIH**

**Recherche thérapeutique sur l'infection par le VIH et le sida  
Les grandes orientations de l'ANRS en 2005**

**Le 7<sup>ème</sup> séminaire de recherche clinique de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales est l'occasion de faire le point sur l'ensemble des nouvelles stratégies thérapeutiques étudiées. Celles-ci visent avant tout à répondre aux besoins de prise en charge de deux grandes catégories de patients infectés par le VIH.**

## **I - Le contexte actuel**

### **• Les besoins de prise en charge des personnes infectées par le VIH**

Les orientations de la recherche clinique de l'ANRS sont déterminées en fonction des besoins identifiés de prise en charge des patients afin d'évaluer des stratégies thérapeutiques susceptibles de répondre à ces besoins.

Quels sont les constats ?

On peut distinguer deux principaux groupes de patients :

- 1) Les patients suivis régulièrement à l'hôpital. Ils représentent la majorité des personnes infectées par le VIH résidant en France puisque la « file active » hospitalière se situe aux alentours de 70 000 à 80 000 patients (la prévalence de l'infection est estimée à environ 100 000 personnes).
  - 79% d'entre eux sont traités par une multithérapie.
  - 9% sont en arrêt thérapeutique, plus ou moins programmé, souvent du fait d'effets indésirables.
  - 70% des patients sous traitement ont une charge virale indétectable.
  - 88% des patients sous traitement ont un nombre de lymphocytes CD4 > 200/mm<sup>3</sup>.
  - La grande majorité de ces patients sont donc en succès thérapeutique.
  - Cependant, 6% des patients suivis sont en échec thérapeutique sévère, en étant résistants à la plupart des molécules actuellement disponibles.
  
- 2) Les patients pris en charge tardivement. Il s'agit de patients chez qui le diagnostic de l'infection est réalisé alors qu'ils sont au stade sida ou que leur nombre de lymphocytes CD4 est très bas.
  - 50% des patients chez qui se pose l'indication de débiter un traitement antirétroviral actuellement sont vus pour la première fois au stade sida ou avec des CD4 < 200/mm<sup>3</sup>.
  - Le risque de mortalité chez ces patients dans les six premiers mois de la prise en charge est multiplié par 16 par rapport aux patients pris en charge précocement.
  - Cette situation concerne plus fréquemment des hommes, originaires d'Afrique sub-saharienne, des personnes marginalisées ou en situation de précarité.

Les essais initiés par l'ANRS cherchent à répondre à chacune de ces situations particulières.

### **• Des traitements plus simples et mieux utilisés**

De nombreux efforts ont été engagés ces dernières années pour faciliter la prise des traitements antirétroviraux. Ces efforts ont tout d'abord porté sur la simplification des traitements, en combinant des molécules au sein d'un même comprimé ou gélule d'une

part, en permettant des prises uniques journalières d'autre part. Par ailleurs, de nombreuses recherches, réalisées en particulier au sein des cohortes initiées par l'ANRS, ont permis de mieux comprendre les ressorts de l'adhérence aux traitements et de proposer des interventions susceptibles de favoriser celle-ci. Des consultations infirmières d'observance ont ainsi été mises en place dans les services.

La simplification des traitements permet d'améliorer la qualité de vie des patients tout en conservant une bonne efficacité (voir encadré sur les résultats de l'essai ANRS 099 ALIZE).

Cependant, de nombreux patients sous traitement sont confrontés à des problèmes liés aux effets indésirables des médicaments antirétroviraux. On sait aujourd'hui que certains de ces effets indésirables, les troubles métaboliques, sont principalement liés à une famille d'antirétroviraux, les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

L'ANRS s'attache ainsi à mettre sur pied des essais susceptibles d'améliorer la tolérance au long cours des traitements antirétroviraux.

### **L'efficacité à long terme d'un traitement en une prise par jour**

L'essai ALIZE (ANRS 099) a été réalisé chez 355 patients en succès virologique sous trithérapie avec inhibiteur de protéase. Ils ont été randomisés en deux groupes : l'un poursuivant la trithérapie, l'autre changeant pour une trithérapie en une prise par jour associant didanosine, éfavirenz et emtricitabine. Les résultats de cet essai ont été présentés à la CROI (Conference on retrovirus and opportunistic infections), en février 2005 et le sont également au cours du séminaire par le Pr. Jean-Michel Molina (Hôpital Saint-Louis, Paris). Ils ont été publiés dans le Journal of Infectious Diseases de mars 2005.

A 48 semaines, un maintien équivalent du contrôle virologique est constaté dans les deux groupes. La proportion de patients avec une charge virale inférieure à 50 copies/ml est toutefois supérieure dans le bras sous traitement monoprise (87 % versus 79 %,  $p < 0,05$ ). Une différence significative ressort également sur l'observance en faveur de la trithérapie en une prise par jour : 82% des patients recevant ce traitement ont été parfaitement observants au cours des 48 semaines de l'essai par rapport à 62 % dans le groupe ayant poursuivi la trithérapie initiale ( $p = 0,0002$ ).

Le suivi à long terme des patients de l'essai montre que, dans le groupe recevant la trithérapie monoprise, 70% étaient toujours sous ce traitement après trois ans. La probabilité d'échec virologique sous traitement à trois ans n'était que de 6%.

Ce type de combinaison en une prise par jour présente ainsi une très bonne efficacité antirétrovirale, une bonne tolérance et favorise l'observance.

## **II - Les nouvelles stratégies thérapeutiques explorées par l'ANRS**

### **• Améliorer la tolérance**

Une série d'essais a été mis en œuvre ou est en passe de l'être visant à évaluer, dans différentes situations de prise en charge, des schémas thérapeutiques sans INTI, alors que ceux-ci ont constitué jusqu'à présent la pierre angulaire des traitements antirétroviraux.

- L'essai HIPPOCAMPE (ANRS 121) compare un traitement sans INTI à deux traitements avec INTI chez des patients naïfs afin de déterminer si l'épargne des INTI permet de diminuer la fréquence de survenue de la lipoatrophie

(diminution du volume des graisses au niveau des membres). Cet essai est en phase de suivi des patients inclus.

- L'essai NONUKE (ANRS 108) vise à déterminer si, chez des patients présentant une lipoatrophie, l'arrêt des INTI, se traduit par une amélioration de cet effet indésirable. Il compare ainsi une trithérapie avec INTI à un traitement sans INTI. Cet essai est en phase de suivi des patients inclus.
- Des discussions sont actuellement en cours pour mettre sur pied un essai visant à arrêter les INTI chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC. Le traitement concomitant de ces deux infections expose souvent les patients à une toxicité cumulée dont les INTI pourraient être en partie responsables.
- Chez la femme enceinte, l'utilisation des INTI est à l'heure actuelle le traitement de référence pour la prévention de la transmission mère-enfant. Ces molécules entraînent toutefois un risque de toxicité mitochondriale chez le fœtus avec des répercussions parfois très graves. Un projet d'essai est en cours d'élaboration pour évaluer une monothérapie avec un inhibiteur de protéase (le Kaletra®) chez la femme enceinte. Ce serait la première fois qu'un schéma de ce type serait évalué pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH.

### **Davantage de patients dans les essais ANRS**

Le nombre d'essais menés actuellement par l'ANRS s'élève à 38 en légère augmentation par rapport aux années précédentes. Au cours des deux dernières années, le nombre de patients inclus dans les essais de l'Agence s'est accru d'un tiers, pour se situer actuellement aux alentours de 3000 personnes. 85% de ces patients sont suivis dans 35 sites hospitaliers répartis sur l'ensemble du territoire.

#### **• Mieux traiter les complications des antirétroviraux**

L'utilisation prolongée des traitements antirétroviraux expose à des effets indésirables à moyen et long terme. Il s'agit essentiellement de la lipodystrophie (trouble de la répartition des graisses), des anomalies glucido-lipidiques (avec de possibles conséquences hépatiques et cardio-vasculaires) et des anomalies osseuses. Même s'ils ne remettent pas en question le bénéfice des multithérapies, ces effets indésirables retentissent sur la qualité de vie des patients et sur leur capacité à adhérer sur le long terme à leur traitement.

Deux nouveaux essais de l'ANRS visent à améliorer la prise en charge de ces complications :

- L'essai FOSIVIR (ANRS 120) évalue un médicament, l'alendronate, contre placebo dans le traitement de l'ostéoporose. Débuté en octobre 2004, cet essai permettra aussi de mieux connaître l'incidence et l'évolution de ce trouble chez les patients infectés par le VIH.
- L'essai VIHSTATINE (ANRS 126) va comparer l'efficacité et la tolérance de deux médicaments antilipémiants, les statines – la rosuvastatine et la pravastatine – pour traiter les troubles des lipides chez des patients sous antirétroviraux. Il doit débiter prochainement.

- **Evaluer de nouveaux schémas thérapeutiques**

Compte tenu des problèmes de résistance et d'échappements aux traitements, il est nécessaire de mettre au point de nouveaux schémas thérapeutiques, que ce soit avec les médicaments déjà disponibles ou avec les nouvelles molécules en développement.

- ◆ **Bithérapies d'inhibiteurs de la protéase**

Des données préliminaires laissent à penser que l'association de deux inhibiteurs de protéase permettrait d'obtenir une puissance antirétrovirale suffisante pour contrôler la réplication du VIH. L'essai 2IP (ANRS 127), qui devrait débuter prochainement, vise ainsi à évaluer et à comparer deux schémas de ce type chez des patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs de protéase. C'est un essai pilote qui permettra de déterminer si un essai plus large peut être envisagé avec cette approche.

- ◆ **Stimuler l'immunité après un échec thérapeutique**

L'essai ETOILE (ANRS 123) s'adresse à des patients en situation d'échec thérapeutique pour lesquels les options thérapeutiques sont réduites. Il compare deux groupes : dans le premier, les patients reçoivent une multithérapie optimisée en fonction des résultats des tests de résistance, dans le second la multithérapie optimisée est associée à des cures d'interleukine-2 (IL-2), un messenger de l'immunité qui stimule la production des lymphocytes CD4. L'objectif est de déterminer si l'adjonction de l'IL-2 permet d'obtenir une meilleure restauration de l'immunité chez les patients en situation d'échec thérapeutique. ETOILE a débuté en juin 2004 et est en phase de recrutement.

- ◆ **Nouvelles molécules**

Deux nouvelles familles d'antirétroviraux sont actuellement en cours de développement : les inhibiteurs de la fusion et les inhibiteurs de l'intégrase. Les premiers empêchent le VIH de « s'arrimer » aux cellules cibles, l'empêchant ainsi de les infecter. Trois laboratoires pharmaceutiques ont des molécules de ce type en phase d'évaluation clinique. L'intégrase est une enzyme présente au sein des cellules qui est nécessaire à la réplication du virus. En bloquant le fonctionnement de cet enzyme, les inhibiteurs de l'intégrase exercent une action antirétrovirale. Les premiers essais sur une molécule de ce type sont actuellement réalisés en France par le laboratoire qui la développe.

Des contacts sont en cours avec ces différents laboratoires pour tenter de mettre sur pied des essais cliniques avec ces molécules chez les patients en multi-échecs thérapeutiques pour lesquels le besoin de nouvelles stratégies de traitement avec de nouveaux antirétroviraux est urgent.

**Un essai ANRS valide une nouvelle stratégie vaccinale  
contre les infections à pneumocoque**

Les infections à pneumocoque sont la principale cause d'infection bactérienne chez les patients infectés par le VIH. Le vaccin standard polysaccharidique à 23 valences (VPP) est cependant d'une faible efficacité chez ces patients. L'essai PNEUMOVAC (ANRS 114) est réalisé pour évaluer une nouvelle stratégie vaccinale associant une induction par le vaccin conjugué 7 valences (VPC) suivi d'un rappel par le VPP. Cette stratégie a été comparée à l'emploi du VPP seul chez 208 patients ayant entre 200 et 500 CD4/mm<sup>3</sup>.

Les principaux résultats de cet essai, présentés au cours du séminaire par Philippe Lesprit (Hôpital Henri Mondor, Créteil), indiquent que la stratégie associant VPC puis

VPP présente une meilleure immunogénicité, en termes de fréquence, d'amplitude et d'étendue de la réponse anticorps que l'utilisation du VPP seul, pour une tolérance similaire. Ces résultats ont été communiqués à la CROI en février 2005.

L'essai PNEUMOVAC met ainsi en évidence le bénéfice d'une nouvelle stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoque mais il faut attendre la fin de l'essai pour évaluer la persistance de la réponse anticorps deux ans après la vaccination. Néanmoins, on peut d'ores et déjà recommander une vaccination anti-pneumococcique aux patients infectés par le VIH ayant entre 200 et 500 lymphocytes CD4.

#### • **Améliorer le pronostic chez les patients pris en charge tardivement**

Ces patients sont le plus souvent à un stade avancé de l'infection par le VIH et présentent un risque élevé d'évolution de la maladie et de décès. L'ANRS met en place des essais visant, d'une part, à assurer un meilleur contrôle de la réplication virale chez ces patients, d'autre part, à proposer des schémas thérapeutiques plus efficaces pour des infections opportunistes graves.

##### ◆ **Mieux contrôler la réplication virale**

L'essai APOLLO (ANRS 130) vise à évaluer un traitement intensifié chez des patients naïfs ayant des CD4 < 150/mm<sup>3</sup> en comparaison avec une trithérapie standard. Le traitement intensifié repose sur la trithérapie standard à laquelle est associé pendant les six premiers mois l'enfuvirtide (T20), le seul inhibiteur d'entrée actuellement disponible. L'objectif est de déterminer si l'intensification initiale permet une meilleure restauration de l'immunité. C'est la première fois que l'enfuvirtide sera évaluée chez des patients naïfs. Cet essai débutera en octobre 2005.

##### ◆ **Mieux soigner la LEMP**

La leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une atteinte neurologique due à un virus appartenant à la famille des polyomavirus, le virus JC survenant en cas d'immuno-dépression prononcée. On compte actuellement 80 nouveaux cas par an, essentiellement chez des personnes non traitées, voire non dépistées. L'essai ANRS 125 a pour objectif d'évaluer un traitement intensifié chez ces patients, afin d'améliorer le pronostic. Le schéma thérapeutique proposé repose sur une quadrithérapie à laquelle est associé l'enfuvirtide (T20) pendant les six premiers mois. Cet essai a débuté en avril 2005.

### **Immunothérapie et interruptions thérapeutique**

L'ANRS a engagé depuis plusieurs années un vaste programme de recherche sur l'immunothérapie. Cette voie de recherche vise à induire et amplifier les réponses immunitaires contre le VIH, afin de favoriser un meilleur contrôle de l'infection, en complément des traitements antirétroviraux. Les résultats obtenus jusqu'à présent sont encourageants et ont conduit à envisager d'utiliser l'immunothérapie pour favoriser les interruptions thérapeutiques ou pour retarder le début du traitement antirétroviral. Différents essais évaluant cette approche sont en cours de réalisation.

◆ **Mieux soigner la tuberculose**

Le diagnostic de tuberculose chez les patients séropositifs pris en charge tardivement est encore relativement fréquent, en particulier chez les migrants. Le traitement de la tuberculose chez ces patients, qui nécessite souvent en parallèle un traitement antirétroviral, est compliqué par l'existence d'interactions entre certains médicaments antituberculeux fréquemment prescrits et les inhibiteurs de protéase avec les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. L'essai BKVIR (ANRS 129) est une étude pilote visant à déterminer, chez des patients atteints de tuberculose, l'efficacité d'une trithérapie en une prise journalière compatible avec le traitement anti-tuberculeux. Cet essai débutera en septembre 2005. Un autre essai, CAMELIA (ANRS 1295) réalisé au Cambodge, concerne lui aussi le traitement simultané de la tuberculose et de l'infection par le VIH mais dans le contexte des pays du Sud. Son objectif est de comparer une initiation précoce et tardive d'une trithérapie par rapport au démarrage du traitement anti-tuberculeux et de déterminer quelle stratégie est associée à la meilleure efficacité.

**La recherche clinique dans les pays du Sud**

La recherche en direction des pays du Sud constitue l'une des priorités de l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida qui y consacre environ 20 % de son budget. En matière de recherche clinique, l'Agence s'attache notamment à démontrer que les stratégies thérapeutiques développées pour les pays du Nord sont parfaitement adaptables pour les pays du Sud. C'est ainsi que, sur les grandes questions thérapeutiques, l'ANRS met en œuvre des essais similaires au Nord et au Sud. C'est par exemple le cas sur les interruptions thérapeutiques avec WINDOW (ANRS 106) réalisé en France et TRIVACAN (ANRS 1269) réalisé en Côte d'Ivoire, et sur la tuberculose avec BKVIR (ANRS 129) (en France) et CAMELIA (ANRS 1295)(au Cambodge).

L'Agence a également mis en place un réseau de cohortes de patients traités par multithérapies antirétrovirales dans les pays du Sud (Afrique, Asie et Brésil). La collaboration ART-LINC (ANRS 12101) constitue un observatoire unique de la prescription des multithérapies et de leur suivi dans les pays à ressources limitées, à l'instar des observatoires du même type qui existent dans les pays du Nord.

Les premiers résultats observés dans le cadre de ce réseau ont été présentés à la CROI en février 2005 et sont au cours du séminaire par François Dabis (Institut de santé publique, Inserm U 593, Bordeaux). Ils portent sur le devenir à un an de 4000 patients, suivis dans 18 centres (dont 14 sur le continent africain). Le pronostic est globalement bon, avec 95% de patients toujours en vie après 12 mois. On retrouve chez ces patients les mêmes facteurs de mauvais pronostic que dans les pays du Nord : un âge plus élevé mais surtout un faible nombre de lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> (< 50/mm<sup>3</sup>) au moment de la mise sous traitement. Ces données mettent en évidence également une spécificité des pays du Sud : l'accès gratuit aux traitements est corrélé avec une moindre fréquence d'abandon de traitement et à une meilleure chance de survie. Ces premières observations soulignent toute l'importance de l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays du Sud.