

DOSSIER DE PRESSE

6^{ème} séminaire ANRS de recherche clinique sur l'infection par le VIH

***Interventions thérapeutiques au Nord et au Sud
Questions croisées***

Le séminaire de recherche clinique sur l'infection par le VIH organisé par l'ANRS est devenu au fil des ans un événement incontournable pour tous les acteurs de la recherche sur le sida. Pour sa sixième édition, les 1^{er} et 2 avril 2004, ce séminaire est consacré aux problématiques croisées entre les pays du Nord et celles du Sud concernant la prise en charge thérapeutique des personnes atteintes.

Nord/Sud, des contextes différents, des besoins distincts mais des problématiques qui se croisent et souvent se rejoignent. Forte de ce constat et de son expertise, l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS) a souhaité consacrer son 6^{ème} séminaire de recherche clinique annuel aux nouvelles questions sur la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, dans les pays du Nord et ceux du Sud.

L'expérience de l'ANRS dans le domaine de la recherche clinique et thérapeutique sur le VIH en France est riche de plus de 160 essais dont elle a été le promoteur.

La recherche menée avec les pays du Sud constitue également l'une des priorités de l'Agence qui y consacre environ 20 % de son budget. Par ce séminaire, l'Agence confirme son engagement à contribuer à favoriser le partage d'expériences et de connaissances auprès de l'ensemble de la communauté scientifique et médicale impliquée dans la lutte contre le VIH/sida.

Ce séminaire est notamment l'occasion de réaffirmer la nécessité d'ouvrir beaucoup plus largement l'accès à la prévention et aux médicaments antirétroviraux dans les pays du Sud. *“ A l'heure actuelle, dans ces pays, seulement 400 000 personnes peuvent accéder à ces traitements, dont un tiers pour le seul Brésil, déclare Paulo Teixeira, Conseiller spécial du Directeur du Département VIH/sida de l'Organisation Mondiale de la Santé. Nous estimons que six millions de personnes dans le monde ont besoin de prendre ces médicaments ”.* L'OMS s'est engagée l'an dernier dans le programme “ 3x5 ” qui vise à permettre à 3 millions de personnes infectées par le VIH d'être traitées d'ici la fin 2005. Malgré l'engagement sans précédent de nombreux pays dans le Fonds Mondial contre le Sida, la

malaria et la tuberculose, et en dépit d'accords bilatéraux, les ressources financières disponibles sont encore insuffisantes et les difficultés sur le terrain un frein à un accès élargi.

Le programme international ESTHER, présenté par son initiateur et son actuel Président, l'ancien ministre de la Santé Bernard Kouchner, constitue un autre mode d'intervention en direction des pays du Sud. *“ Au travers d'ESTHER, nous cherchons à mettre en place de nouvelles stratégies de coopération et de partenariat avec les pays à ressources limitées pour qu'ils s'engagent, malgré leur difficultés, à une prise en charge plus équitable des patients vivant avec le VIH dans le long terme ”*, déclare Bernard Kouchner.

Au cours de ce séminaire, les résultats les plus récents de programmes de recherches ANRS seront présentés sur la prévention de la transmission mère-enfant du VIH et sur l'implantation des multithérapies antirétrovirales dans les pays du Sud. Ces résultats montrent qu'il est tout à fait possible d'obtenir dans les pays du Sud une efficacité, adhérence et tolérance de ces traitements similaires à ce que l'on observe dans les pays du Nord.

Ces observations scientifiques apportent des arguments au plaidoyer que mène la communauté internationale en faveur de l'accès aux médicaments pour les personnes infectées par le VIH partout dans le monde.

Les interruptions thérapeutiques programmées sont-elles une stratégie envisageable au Nord et au Sud ?

Parce que les multithérapies antirétrovirales sont parfois lourdes et contraignantes, des options de simplification sont à l'étude. L'ANRS a engagé, en parallèle à des essais menés dans d'autres pays, un programme d'essais cliniques pour évaluer une nouvelle stratégie : les interruptions thérapeutiques programmées.

✓ Le contexte

Les interruptions thérapeutiques programmées visent à limiter le temps de prise des traitements antirétroviraux. On distingue les interruptions dont l'objectif est d'arrêter de manière prolongée les traitements de celles qui consistent à faire bénéficier les patients de traitements intermittents avec des périodes d'arrêt fixes ou modulables. L'objectif poursuivi est de conserver les bénéfices des traitements sur l'évolution de la maladie tout en exposant moins les patients à leurs inconvénients, en particulier les effets indésirables et les contraintes de prise. Il s'agit ainsi de traiter l'infection par le VIH aussi efficacement mais avec une meilleure qualité de vie pour les patients.

La question des interruptions thérapeutiques programmées se pose de la même manière dans les pays du Nord et du Sud (si l'on excepte la question – cruciale – de l'accès même aux médicaments pour les patients des pays du Sud). Les essais mis en œuvre de part et d'autre sont ainsi très proches dans leur *design* et leur réalisation.

✓ La situation actuelle

Les interruptions thérapeutiques programmées sont avant tout en phase d'évaluation de leurs avantages et risques pour les patients. Il s'agit essentiellement de savoir si les arrêts de traitement peuvent être réalisés dans des conditions de sécurité satisfaisantes pour les patients.

Les questions posées par les essais en cours sont notamment :

- à quels patients peut-on proposer un arrêt ?
- quelles sont les modalités possibles d'arrêts ?
- quel doit être le suivi des patients au cours de l'arrêt ?
- quels sont les critères pertinents de reprise du traitement ?
- quels sont les risques associés aux interruptions thérapeutiques programmées ?

“La réponse à la question de savoir s'il est possible d'interrompre les traitements est aujourd'hui “oui, mais”, explique le Dr François Boué (Hôpital Antoine Béclère, Clamart). On sait que l'on peut le faire, avec des risques mesurés pour les patients et des bénéfices immédiats sur la qualité de vie. Il reste à déterminer quels sont les schémas d'interruption les plus adéquats et surtout si les interruptions thérapeutiques programmées sont associées à un réel bénéfice à long terme. Seuls les essais en cours et à venir permettront de répondre à ces questions. Mais pas avant plusieurs années”.

Communication de F. Boué, vendredi 2 avril, 14h00 : “ Au Nord comme au Sud, peut-on interrompre le traitement : chez qui, quand et comment ? ”.

✓ Les principaux résultats présentés au cours du séminaire ANRS

- *Les essais chez les adultes infectés*

Trois essais menés par l'ANRS sont en cours :

➔ L'essai TRIVACAN – ANRS 1269 se déroule à Abidjan (Côte d'Ivoire). Il vise à comparer deux stratégies d'interruptions thérapeutiques programmées à un traitement antirétroviral continu chez des personnes ayant reçu au préalable au moins six mois de traitement continu. Dans une première phase, 840 personnes adultes naïves de traitement reçoivent une trithérapie continue par AZT-3TC-Efavirenz. Les personnes sont ensuite réparties en trois bras :

- cycles d'interruption/réintroduction de traitement de 2 et 4 mois respectivement
- cycles d'interruption/réintroduction guidés par l'évolution des lymphocytes CD4
- poursuite du traitement en continu.

Au 1^{er} Mars 2004, 831 patients étaient inclus et 332 répartis dans les trois bras de l'essai. Dans les quatre premiers mois suivant la première interruption, la baisse des CD4 n'a conduit à décider la reprise du traitement continu que chez 5% des patients ; la mortalité et la morbidité ont été très faibles dans les trois bras de l'étude.

Communication de C. Danel, vendredi 2 avril, 15h40.

➔ L'essai WINDOW – ANRS 106 compare en France, pendant 96 semaines, un traitement antirétroviral intermittent (8 semaines avec/8 semaines sans) à un traitement continu. Une étude virologique après la première interruption montre que les mutations du virus, détectées chez environ un tiers des patients, n'ont pas d'influence sur la réponse au traitement lors de sa reprise. Cette observation demande à être confirmée à plus long terme.

Communication de J. Izopet, vendredi 2 avril, 15h25.

➔ L'essai INTERVAC – ANRS 105 évalue deux stratégies d'interruptions séquentielles, avec ou sans stimulation du système immunitaire par une cytokine, l'interféron pégylé. L'objectif est de préparer les patients à une interruption de traitements de 6 mois.

Communication de F Boué, vendredi 2 avril, 15h55.

- **Les essais au cours de la primo-infection**

La primo-infection correspond à la période, de quelques semaines à quelques mois, qui suit la contamination par le VIH. C'est durant cette période que s'instaure un équilibre entre le système immunitaire et le virus. Plusieurs essais de l'ANRS cherchent à déterminer si des interruptions thérapeutiques programmées chez des patients traités durant la primo-infection apportent un bénéfice.

➔ PRIMSTOP – ANRS 100. Cette étude pilote a évalué un schéma de traitement avec des interruptions programmées consécutives. Les patients ont d'abord reçu l'association stavudine, didanosine, nelfinavir et hydroxyurée pendant 34 semaines. En cas de succès virologique, trois périodes d'interruptions de 2, 4 et 8 semaines ont été instaurées, entrecoupées de période de traitement de 12 semaines. Après 84 semaines, le traitement était stoppé. Les résultats définitifs de cet essai portent sur un suivi de 108 semaines. Ils indiquent que le maintien d'une faible répllication du virus est obtenu chez une minorité de patients (7 sur 26, soit 27 %). Toutefois, tous les patients étaient sans traitement six mois après la dernière interruption. Mais chez trois d'entre eux, une résistance aux inhibiteurs de protéase est survenue au cours du suivi.

Communication de F. Raffi, vendredi 2 avril, 14h20.

➔ PRIMOVAC — ANRS 095. Cet essai a comparé un schéma d'interruption thérapeutique programmée à la poursuite d'une multithérapie antirétrovirale. Les interruptions thérapeutiques programmées après 40 semaines de traitement chez des patients en succès virologique étaient précédées de l'administration de deux formes d'immunothérapies visant à stimuler le système immunitaire. Les immunothérapies reposaient sur l'interleukine 2, associée ou non à une préparation vaccinale. Les résultats obtenus tendent à montrer une évolution virologique plus favorable chez les patients ayant reçu une immunothérapie mais le faible nombre de patients inclus (43) ne permet pas de conclure de façon définitive.

Communication de C. Goujard, vendredi 2 avril, 14h50.

➔ Un troisième essai, INTERPRIM – ANRS 112 est en cours de réalisation. Il vise à évaluer un schéma d'interruption thérapeutique programmée associée ou non à une immunothérapie par interféron alpha.

Communication de D. Emilie, vendredi 2 avril, 14h35.

Prévention de la transmission de la mère à l'enfant : vers une efficacité similaire au Nord comme au Sud ?

Depuis sa création, l'ANRS a mené de nombreuses études sur la prévention de la transmission mère-enfant du VIH, avec d'indéniables succès, au Nord comme aujourd'hui au Sud.

✓ Le contexte

Selon l'ONUSIDA, 2,5 millions d'enfants ont été infectés par le VIH dans le monde en 2003, essentiellement par transmission mère-enfant. Plus de 500 000 enfants sont décédés du sida l'an dernier, faisant de cette maladie l'une des premières causes de mortalité infantile dans de nombreux pays.

Le VIH peut se transmettre de la mère à l'enfant pendant la grossesse, l'accouchement ou pendant la période postnatale par l'allaitement maternel. En l'absence d'intervention, de 20 % à 45 % des enfants nés de femmes infectées par le VIH sont eux-mêmes contaminés par le virus.

✓ La situation actuelle

Dans les pays du Nord, les interventions préventives ont permis de réduire le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant à moins de 2 % des cas depuis le milieu des années 1990. Plusieurs stratégies de prévention de la transmission sont utilisées : traitement par antirétroviraux de la mère pendant la grossesse et l'accouchement; pratique de la césarienne ; traitement par antirétroviraux du nouveau-né ; allaitement artificiel.

Dans les pays du Sud, principalement en Afrique, différentes stratégies préventives ont été évaluées et ont permis d'obtenir des réductions significatives du taux de transmission : de 15 % à 4,6 % selon les essais. Réalisé en Côte-d'Ivoire, l'essai DITRAME-Plus - ANRS 1201 a évalué très récemment un traitement associant zidovudine et lamivudine initié en fin de grossesse, suivi, au moment de l'accouchement d'une dose d'une trithérapie combinant zidovudine, lamivudine et névirapine, avec un traitement du nouveau-né par zidovudine et névirapine. Le taux de transmission observé est de 4,6 %.

La même équipe avait montré auparavant que le taux de transmission était de 6,5% avec la zidovudine administrée sur une courte période complétée par une dose de névirapine. Ce programme de recherche a été réalisé chez des femmes dont la moitié pratiquait l'allaitement.

La prévention au cours de la période post-natale, dans des régions où l'allaitement maternel reste prédominant, constitue une priorité. Des études évaluant des alternatives à l'allaitement maternel d'une part, et le traitement antirétroviral des mères allaitantes d'autre part, sont en cours à Abidjan.

Communication de L. Mandelbrot, " Transmission du VIH de la mère à l'enfant en France. Situation en 2004 ", vendredi 2 avril, 9h00.

Communication de V. Leroy, " Prévention de la transmission de la mère à l'enfant. Actualité des recherches en Afrique ", vendredi 2 avril 9h20.

✓ Les principaux résultats présentés au cours du séminaire ANRS

→ L'essai ANRS 1208, réalisé en Thaïlande dans le cadre d'une coopération scientifique associant la Thaïlande, la France et les Etats-Unis, a montré qu'il était possible de réduire dans ce pays le taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant de façon analogue à celui des pays du Nord.

Conduit chez 1844 femmes enceintes, cet essai a évalué un traitement par névirapine de la mère et de l'enfant associé au traitement de référence par zidovudine en comparaison avec ce dernier administré seul. Le traitement par névirapine reposait sur la prise d'une seule dose pour la mère au moment du travail et d'une seule dose pour l'enfant 2 à 3 jours après la naissance. Aucune femme n'allaitait son enfant.

Les résultats de cet essai montrent un taux de transmission du VIH de 2 % avec la névirapine et de 2,8 % avec le traitement standard par zidovudine.

Toutefois, environ 20 % des femmes ayant reçu une dose unique de névirapine ont acquis une résistance à ce médicament. De surcroît, le suivi de ces femmes montre que l'acquisition d'une résistance est associée à une moins bonne réponse aux trithérapies mises en œuvre ultérieurement.

Ces observations sont à mettre en balance avec le bénéfice indéniable de ces traitements sur la prévention de la transmission mère-enfant. Elles posent également la question de l'efficacité d'un traitement préventif au cours de grossesses ultérieures.

Communication de M. Lallemand, vendredi 2 avril, 9h40.

Communication de M.L. Chaix, vendredi 2 avril 11h05.

Le traitement des enfants infectés par le VIH

Les recherches sur le traitement des enfants infectés par le VIH, naissantes dans les pays du Sud, se heurtent dans les pays du Nord à de nombreuses interrogations sur les modalités de la prise en charge thérapeutique des enfants.

✓ Le contexte

La question du traitement de l'enfant infecté par le VIH se pose dans des termes radicalement différents entre les pays du Nord et les pays du Sud. Compte tenu du succès de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH, le nombre d'enfants infectés dans les pays du Nord est devenu très faible : 83 enfants infectés sont ainsi nés entre janvier 1996 et décembre 2001 en France. Dans les pays du Sud, où le nombre d'enfants infectés se chiffre en millions, la recherche thérapeutique est un enjeu considérable.

✓ La situation actuelle

Grâce aux multithérapies, une baisse significative de la mortalité et de la morbidité liées à l'infection par le VIH a été observée parmi les enfants infectés dans les pays du Nord. Cependant, chez une minorité d'enfants, une évolution rapide et souvent fatale de l'infection survient toujours dans les premiers mois ou années de vie, y compris sous multithérapie. Aucun facteur de risque prédictif spécifique d'une telle évolution n'a pu être identifié jusqu'à présent. Une question-clé est la nécessité ou non d'instaurer un traitement antirétroviral systématique chez tous les nouveau-nés.

Communication de A. Faye, vendredi 2 avril, 11h45.

✓ Les principaux résultats présentés au cours du séminaire ANRS

Dans les pays du Sud, la faisabilité du traitement antirétroviral de l'enfant est encore très peu documentée.

➔ La cohorte prospective ANRS 1244/1278 est la première étude observationnelle évaluant l'impact du traitement antirétroviral chez des enfants infectés par le VIH en Afrique. 112 enfants mis sous trithérapie (deux nucléosides plus nelfinavir ou efavirenz) ont été suivis à Abidjan (Côte d'Ivoire). Après plus de deux ans de suivi, une baisse significative de la charge virale (elle passe de 5,56 log avant traitement à 2.64 après 521 jours de traitement) et une augmentation médiane tout aussi significative du nombre des CD4 ont été observés. Le nombre de pathologies opportunistes a également significativement diminué. Parallèlement, la tolérance des traitements et leur observance s'avèrent bonnes.

Ces résultats indiquent donc que le traitement par trithérapie des enfants infectés par le VIH peut être mis en œuvre dans le contexte ivoirien.

Communication de P. Fassinou, vendredi 2 avril, 12h05.

Traitement de l'infection par le VIH : les stratégies d'optimisation

La recherche clinique engagée par l'ANRS vise à évaluer de nouvelles stratégies susceptibles d'améliorer les modalités de prise en charge thérapeutique et de les adapter aux spécificités des pays du Sud.

✓ Le contexte

Le bénéfice des multithérapies antirétrovirales n'est plus à démontrer compte tenu de la baisse de la mortalité et de la morbidité liées à l'infection par le VIH qui est observée depuis 1996 dans les pays du Nord. L'enjeu est aujourd'hui que les pays du Sud, où résident la très grande majorité des personnes infectées par le VIH, puissent accéder à ces traitements tout en bénéficiant de l'expérience acquise au Nord pour optimiser la prise en charge.

✓ La situation actuelle

Une des principales questions concernant l'optimisation des multithérapies porte sur l'identification des facteurs de bonnes réponses à ces traitements, à court, moyen et long terme. Des facteurs génétiques, pharmacologiques (effets indésirables, concentrations plasmatiques), comportementaux (observance) et sociaux (précarité, vulnérabilité) semblent jouer un rôle important.

Communications de M. Egger, I. Theodorou, L. Meyer et C. Leport, jeudi 1^{er} avril, de 14h00 à 16h00.

L'accès aux antirétroviraux dans les pays du Sud, bien que nettement insuffisant, tend progressivement à s'améliorer. Les recherches actuelles visent essentiellement à démontrer la faisabilité des multithérapies et leur efficacité, tout en proposant des techniques de suivi biologique adaptées à des conditions de ressources limitées.

Communication de F. Dabis, jeudi 1^{er} avril, 14h20.

✓ Les principaux résultats présentés au cours du séminaire ANRS

➔ L'étude ANRS 1290 est un suivi de cohorte à long terme de patients mis sous traitement antirétroviral dans le cadre de l'Initiative Sénégalaise d'Accès aux antirétroviraux (ISAARV). A l'heure actuelle, 402 patients inclus dans cette cohorte ont été suivis pendant une durée médiane de 30 mois. Les résultats obtenus montrent que :

- 61 % des patients ont une charge virale indétectable.
- L'augmentation médiane des CD4 est de 239/mm³.
- Les patients suivis pendant 48 mois déclarent 90 % d'observance à leur traitement.
- Le taux d'émergence de résistance est relativement faible (12 % à 30 mois chez 180 patients).

Les résultats montrent que les multithérapies antirétrovirales sont dans les pays du Sud, tout à la fois efficaces et bien tolérées à court et moyen terme.

Communication de E. Delaporte, jeudi 1^{er} avril, 16h30.

Le développement de techniques biologiques à coût réduit pour le suivi des patients mis sous antirétroviraux dans les pays du Sud est une des priorités de l'ANRS. Les recherches engagées se sont notamment traduites par la mise au point de :

→ Une technique de PCR temps réel pour la mesure de la charge virale (étude ANRS 1263). L'expérience de l'utilisation de cette technique à Abidjan (Côte d'Ivoire) depuis plus d'un an est positive, avec un coût et un temps de réalisation réduits.

Communication de C. Rouzioux, jeudi 1^{er} avril, 12h00.

→ Une technique d'énumération des lymphocytes CD4 (Dynabeads). L'étude ANRS 1226 a validé l'intérêt de cette technique en comparaison avec la méthode standard, pour un coût financier et de personnel nettement inférieur. Cette technique s'avère particulièrement adaptée au contexte africain.

Communication de S. Diagbouga, jeudi 1^{er} avril, 12h15.

L'un des intérêts de ces techniques "génériques" est, en permettant de réduire le coût des examens biologiques, d'engager une compétition de tarifs entre les différents fournisseurs. C'est de cette manière que le prix des antirétroviraux a considérablement chuté dans les pays du Sud.