



Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales

Paris, le 4 mars 2011

Actualités de la CROI

Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes

Boston 27 février- 2 mars 2011

Note de presse

La 18^{ème} conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI 2011) vient de se dérouler à Boston du 27 février au 2 mars. Plusieurs études, soutenues par l'ANRS permettent de mieux comprendre les mécanismes de l'infection par le virus du sida ou, encore, d'améliorer la prise en charge thérapeutique de la maladie au nord et au sud.

1- L'urètre, nouvelle porte d'entrée du virus ?

« Les facteurs influençant la transmission du virus du Sida de type 1 (VIH-1) restent mal élucidés chez l'homme », précise Morgane Bomsel (CNRS UMR 8104, Inserm U1016, Institut Cochin, Université Paris Descartes, Paris). « On sait que le prépuce joue un rôle important dans l'acquisition de l'infection et que la circoncision la prévient dans une proportion d'environ 60%. Mais, on comprenait mal jusqu'ici pourquoi certains hommes circoncis peuvent malgré tout s'infecter », explique la chercheuse. Une étude, entreprise par Yonathan Ganor dans son laboratoire, présentée sous forme de poster à la CROI, suggère que l'urètre joue un rôle déterminant dans l'infection.

Grâce à une collaboration avec le service de chirurgie plastique et réparatrice du Pr Marc Revol (Hôpital Saint-Louis, Paris), les chercheurs ont pu travailler sur des cellules isolées de la muqueuse uréthrale humaine, ou des morceaux d'urètre masculin, reconstruits au laboratoire. Après mise en contact de ces éléments avec le VIH-1 durant une heure, ils ont découvert qu'une zone de l'urètre moyen située à environ 2-3 cm du gland, est particulièrement sensible à l'infection, alors que le VIH-1 ne parvient pas à pénétrer au niveau du méat urétral ou du gland. L'épaisseur plus faible de la muqueuse de l'urètre moyen favoriserait le passage du virus à l'intérieur des cellules macrophages, nombreuses en cette région de l'urètre. Fait important, il semble comme l'avait déjà constaté, il y a un an, l'équipe de Morgane Bomsel pour le prépuce, que le virus infecte les macrophages de l'urètre, lorsqu'il est transmis par le biais de cellules infectées présentes dans le sperme et le liquide séminal alors que le virus libre est peu ou pas infectieux. Une découverte dont il faudra tenir compte pour la mise au point de stratégies antivirales, comme les substances virucides.

2- Femmes enceintes : une nouvelle stratégie de traitement par anti-protéase ?

Des études vont dans le sens d'un changement des pratiques médicales avec l'objectif de limiter les effets secondaires de certains médicaments chez l'enfant.

C'est par exemple, le cas de l'essai ANRS 135 PRIMEVA, qui a comparé chez 105 femmes enceintes infectées par le VIH-1, ne requérant pas pour elles-mêmes un traitement antirétroviral, les effets d'une monothérapie par une antiprotéase (le lopinavir boosté par le ritonavir ; 400/100 mg 2 fois par jour), utilisée seule chez 69 femmes ou combinée au traitement conventionnel, en l'occurrence une association de zidovudine/lamivudine

(AZT/3TC) (300/150 mg 2 fois par jour) chez 36 femmes. Ces deux traitements, qui avaient pour but de bloquer la transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant, ont, comme cela est usuel, été administrés de 26 semaines de terme à l'accouchement (le bébé a bénéficié d'un traitement préventif par AZT à la naissance). La monothérapie par antiprotéase a montré une très bonne efficacité antivirale avec un très bon contrôle de la charge virale lors de l'accouchement (91,3% à moins de 200 copies/mL). Le pourcentage de femmes avec moins de 50 copies/mL du VIH-1 à l'accouchement était certes un peu plus faible (79,7% de femmes dans le bras monothérapie contre 97,2 dans le bras conventionnel, $p = 0,01$). « Mais, il n'est pas forcément nécessaire de baisser autant la charge virale pour prévenir la transmission du virus à l'enfant. A titre d'exemple, une césarienne n'est envisagée que lorsque le nombre de copies virales dépasse 400/mL en France », rappelle Roland Tubiana (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Inserm U943, Paris), coordonnateur de l'essai ANRS 135 PRIMEVA. De fait, aucune transmission n'a été relevée chez les femmes traitées par monothérapie (un cas en revanche dans le groupe traité conventionnellement). Le pourcentage de césarienne et de prématurité a été équivalent dans les deux groupes. Gage de meilleure tolérance, le pourcentage de changements de traitement a été nettement moins important sous monothérapie par antiprotéase que sous traitement conventionnel (1,4% versus 11,1%, $p = 0,05$).

Ces résultats laissent penser que l'on pourrait donc, dans le cas où la femme enceinte conserve un bon statut immunitaire (au moins 350 CD4/mm³) et n'a pas une charge virale élevée (< 30000 copies/mL) utiliser une monothérapie par antiprotéase pour limiter le risque de transmission du virus à l'enfant. Ce qui pourrait limiter les effets secondaires toxiques d'ordre mitochondrial, rapportés chez certains enfants avec l'AZT ou la combinaison AZT/3TC (troubles neurologiques, anémie, baisse des globules blancs). « Les enfants sont actuellement suivis pendant 2 ans afin d'analyser à plus long terme les différences en termes d'effets secondaires liés à l'exposition fœtale aux deux stratégies thérapeutiques », explique Roland Tubiana.

3- Un suivi biologique est-il nécessaire dans un contexte de faibles ressources ?

Le gouvernement camerounais a lancé, dès 2002, une politique de décentralisation de la prise en charge des patients infectés par le VIH, dans le but d'améliorer l'accès aux soins des malades, vivant parfois très loin des grandes villes du pays. L'ANRS évalue les effets de cette stratégie, au travers d'une étude conjointe avec le programme français ESTHER.

L'étude ANRS 12110 STRATALL a été conduite dans 9 districts ruraux du pays chez 459 patients récemment diagnostiqués, mis pour la première fois sous traitement antirétroviral. Elle avait pour but de déterminer s'il était possible de se contenter d'une stratégie simplifiée de suivi des patients, purement clinique (surveillance du poids, apparition des maladies opportunistes...) tel que cela est recommandé par l'OMS dans des conditions de pénurie de moyens, ou s'il est indispensable de mettre en place un suivi biologique (mesure des CD4 et de la charge virale). « Dans l'objectif d'un accès élargi au traitement, on dispose de peu d'études pour répondre à cette question clef de l'impact d'une stratégie simplifiée de prise en charge », explique le Pr Éric Delaporte (IRD, UMI233, Université de Montpellier), l'un des responsables de cette étude. « C'est la première fois qu'une étude réalise une telle comparaison dans le contexte des hôpitaux de district ruraux où se joue l'essentiel de la diffusion du traitement aujourd'hui et en intégrant la mesure de la charge virale », précise le Dr Christian Laurent, co-responsable de l'étude (UMI 233 IRD-UM1).

Les résultats de l'étude ANRS 12110 STRATALL sont en faveur de l'instauration d'un suivi biologique. En effet, il n'a pas été possible de montrer que la réponse immunitaire chez les personnes suivies uniquement au plan clinique était aussi bonne que chez les patients suivis avec des marqueurs biologiques (gain moyen de CD4 après 24 mois de traitement de 175 cellules par mm³ dans le groupe "suivi clinique" et de 206 cellules par mm³ dans le groupe "suivi biologique"). De plus, les échecs thérapeutiques n'ont pas été diagnostiqués en cas de suivi purement clinique. En effet, 6% des malades ayant bénéficié d'un suivi biologique ont changé de traitement pour cause d'échec virologique dû à des résistances. A l'inverse, aucun malade dans le groupe suivi cliniquement n'a changé de traitement ($p < 0,001$ [B1]) alors que dans ce groupe on a finalement retrouvé un taux de résistance identique. Sans suivi biologique, les personnes en échec de traitement restent donc plus longtemps avec le même schéma thérapeutique ce qui induit, à terme, une aggravation de leur état de santé et une accumulation de mutations de résistance rendant moins actif un

traitement de seconde ligne. « Comme le recommande aujourd'hui l'OMS, il semble donc préférable de mesurer la charge virale, pour ne pas faire perdre de chances aux patients sur le long terme », juge le Dr Charles Kouanfack (Hôpital central, Yaoundé, Cameroun), premier auteur de l'étude. « Ce d'autant que le suivi n'est que de deux ans et que les différences entre les deux groupes pourraient s'accroître ensuite », précise Christian Laurent.

Cependant, pour les deux modes de suivi (clinique et biologique) aucun des autres paramètres suivants ne s'est avéré différent : en terme de mortalité (18% versus 14%), de taux de perdus de vue (9% contre 8%), d'adhérence, de toxicité des traitements (19% contre 25%). Ce qui conduit à penser que le suivi uniquement clinique reste aujourd'hui une alternative envisageable au moins à court terme, lorsqu'on ne dispose pas des moyens financiers ou techniques pour mesurer le taux de CD4 et la charge virale et compte tenu de l'urgence à traiter les patients. « Il faut développer des techniques alternatives de suivi biologique, moins coûteuses et plus facilement utilisables en secteur décentralisé », conclut Éric Delaporte.

4 - Malades en échec de traitement : espoirs confirmés à deux ans avec une nouvelle trithérapie

Les données de l'essai de phase II ANRS 139 TRIO, conduite chez 103 patients infectés par le VIH, sont très encourageantes. En 2008, cet essai avait montré que l'utilisation d'une trithérapie reposant sur une nouvelle antiprotéase, le darunavir (boosté par le ritonavir), un nouvel inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, l'étravirine, et un inhibiteur d'intégrase, le raltégravir, permettait d'obtenir une réponse rapide chez des patients infectés par un virus multirésistant et en échec thérapeutique. Quatre-vingt dix pour cent de ces malades avaient ainsi une charge virale indétectable (moins de 50 copies/mL) après 24 semaines de traitement. « Les résultats obtenus à 96 semaines, chez 100 de ces patients confirment aujourd'hui l'efficacité au long cours de cette trithérapie avec un excellent maintien du contrôle de la charge virale (88% ont une charge virale indétectable), et une remontée notable du taux de lymphocytes CD4 (médiane de 258 cellules/mm³ au début du traitement à 384 cellules/mm³ à la 96^e semaine) » explique le Pr Geneviève Chêne (Inserm U897, Université Bordeaux 2), responsable de la méthodologie de cet essai conduit par le Pr Yazdan Yazdanpanah (Hôpital Tourcoing). En outre, ce traitement semble bien toléré. « Cette trithérapie est devenue un traitement de référence en Europe et aux États-Unis pour les 5 à 10% de patients en échec. Ce suivi à deux ans confirme le bien-fondé de cette attitude thérapeutique », indique Geneviève Chêne.

5 - Une réponse durable au vaccin antigrippal chez les patients VIH+

En 2010, les chercheurs à l'origine de l'essai randomisé prospectif ANRS 151 HIFLUVAC, mené chez 306 patients infectés par le VIH ne nécessitant pas forcément un traitement antirétroviral, avaient montré que deux doses du vaccin Pandemrix®, dirigé contre le virus H1N1, contenant l'adjuvant AS 03_A, permettaient d'obtenir une meilleure réponse anticorps que deux doses de vaccin sans adjuvant, explique le Dr Odile Launay, coordonnateur de cet essai (Centre d'investigation clinique de vaccinologie Cochin-Pasteur, Université Paris Descartes, Inserm, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris).

Les résultats du suivi de ces patients six mois et un an après la vaccination sont présentés sous forme de poster à la CROI. A un an, la persistance des anticorps est mise en évidence chez 60% des patients : 71,5% des patients ayant reçu deux injections du vaccin avec adjuvant et 47,9% de ceux ayant reçu le vaccin sans adjuvant. Une persistance de la réponse vaccinale est, par ailleurs, plus souvent observée chez les malades traités par antirétroviral que chez ceux non encore traités (odds ratio de 1,9, p = 0,05). Les patients non fumeurs sont également mieux protégés. « Ce vaccin avec adjuvant a été bien toléré et n'a pas eu d'impact sur le nombre de lymphocytes CD4 ni sur la charge virale », se félicite Odile Launay.

Il est aujourd'hui recommandé en France de vacciner les patients infectés par le VIH contre la grippe. « Cette étude va dans le sens de cette préconisation, en montrant que la réponse vaccinale peut se maintenir au long cours chez une majorité d'entre eux, notamment ceux qui reçoivent un traitement antirétroviral et que le vaccin n'a pas d'impact sur le contrôle de l'infection. Vraisemblablement, l'utilisation d'un vaccin adjuvant est intéressante chez les

patients infectés par le VIH pour améliorer la réponse au vaccin et sa durabilité », estime Odile Launay.

6 - Davantage de non progressseurs avec le VIH-2

Bien moins répandu que le VIH-1 (7% des patients en France en 2010¹), le VIH-2 représente un modèle unique d'infection lentivirale humaine atténuée, avec une progression plus lente de la maladie comparée à l'infection par VIH-1.

Une analyse effectuée chez 342 patients infectés par le VIH-2 de la cohorte ANRS CO5 VIH-2, qui est une des plus importantes dans le monde avec environ 750 malades inclus, confirme que 6,1% des patients infectés par le VIH-2 restent non progressseurs (taux de CD4 \geq 500 cellules/mm³) après un suivi de dix ans sans traitement antirétroviral. Ce qui correspond à un taux 10 fois plus élevé que pour le VIH-1 (0,43% de non progressseurs). Par ailleurs, l'infection par le VIH-2 se caractérise par une détection de virus plasmatique moins fréquente, même à un stade de sida. Cette caractéristique peut être liée aux propriétés intrinsèques de la réplication intracellulaire du VIH-2 et à une réponse immunologique différente de celle du VIH-1 « Ce fort pourcentage de contrôle virologique parmi les non progressseurs pourrait être en rapport avec la moindre virulence globale du VIH-2 », estime Rodolphe Thiébaud, premier auteur de cette étude présentée sous forme de poster à la CROI (Inserm U897, ISPED, Université Bordeaux 2). Deux nouvelles études de l'ANRS, Immunovir-2, mise en place par Rémy Cheynier (Institut Cochin, Inserm U1016, CNRS UMR 8104, Paris) d'une part, et une étude virologique portée par Françoise Brun-Vézinet (Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris) d'autre part, vont comparer patients progressseurs et non progressseurs infectés par le VIH-2. Elles devraient permettre de mieux comprendre les mécanismes viro-immunologiques en jeu chez les patients non progressseurs.

Sources

1 – The human male urethra is highly permissive to HIV-1: identification of a novel and efficient HIV-1 entry site in men

Yonatan Ganor^{1,2}, Marc Revol³, Morgane Bomsel^{1,2}

¹ Institut Cochin, Université Paris Descartes, CNRS UMR 8104, Paris ~ ² Inserm U1016, Paris ~ ³ Hôpital Saint-Louis, Paris

2 - Lopinavir/ritonavir monotherapy during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. The PRIMEVA /ANRS 135 randomized trial: pregnancy outcomes

Roland Tubiana^{1,2}, Laurent Mandelbroi^{3,4,5}, Sandrine Delmas^{3,7}, Jérôme Le Chenadec³, Christine Rouzioux^{7,8}, Jean-Marc Treluyer^{7,9}, Marie-Laure Chaix^{7,8}, Dieudonné Ekoukou¹⁰, Stéphane Blanche^{7,8}, Josiane Warszawski^{3,7,11}, and Primeva Study Group

¹AP-HP Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France~ ²INSERM U 943, Paris, France~ ³CESP INSERM U1018, Le Kremlin-Bicêtre, France~ ⁴AP-HP Hôpital Louis Mourier, Colombes, France~ ⁵Univ Diderot Paris 7, Paris, France~ ⁶AP-HP Hôpital Bicêtre, Paris, France~ ⁷Univ Paris Descartes 5, Paris, France~ ⁸AP-HP Hôpital Necker, Paris, France~ ⁹AP-HP Hôpital Cochin Saint Vincent de Paul, Paris, France~ ¹⁰Centre Hospitalier Général Delafontaine, Saint-Denis, France~ and ¹¹Univ Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France.

3 - HIV viral load, CD4 cell count and clinical monitoring versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (Stratall ANRS 12110/ESTHER trial): a randomised non-inferiority trial

Charles Kouanfack¹, Christian Laurent², Gabrièle Laborde-Balen³, Avelin Aghokeng^{2,4}, Jules Tchatchueng-Mbougu^{2,5}, Sylvie Boyer⁶, Patrizia Carrieri⁶, Jean-Paul Moatti⁶, Sinata Koulla-Shiro^{1,7}, Eric Delaporte^{2,8}.

¹Central Hospital, UMI 233, Yaoundé, Cameroon~ ²Institut de Recherche pour le Développement (IRD), University Montpellier 1, UMI 233, Montpellier, France~ ³French Ministry of Foreign Affairs, Yaoundé, Cameroon~ ⁴Virology laboratory IRD/IMP/CREMER, UMI 233, Yaoundé, Cameroon~ ⁵National advanced school of engineering, University Yaoundé 1, Yaoundé, Cameroon~ ⁶INSERM, IRD, University Aix Marseille, UMR 912, Marseille, France~ ⁷University Yaoundé 1, UMI 233, Yaoundé, Cameroon~ ⁸Department of Infectious and Tropical Diseases, University Hospital, Montpellier, France.

4 - Long term follow-up of patients receiving raltegravir, etravirine and darunavir/ritonavir in the ANRS 139 TRIO trial

Catherine Fagard¹, Diane Descamps², Céline Colin¹, Anne- Marie Taburet³, Jean-Michel Molina⁴, Christine Katlama⁵, François Raffi⁶, François Jeanblanc⁷, Geneviève Chêne¹, Yazdan Yazdanpanah⁸ and the ANRS 139 TRIO Trial Group

¹INSERM U897, Bordeaux, France~ ²Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France~ ³Hôpital Bicêtre, Paris, France~ ⁴Hôpital Saint-Louis, Paris, France~ ⁵Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France~ ⁶Hôpital Hôtel Dieu, Nantes, France~ ⁷Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France~ ⁸Hôpital Tourcoing, Tourcoing, France.

5 - Durability of the immune response after vaccination with two doses of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without AS03A-adjuvant in HIV-infected adults: the ANRS 151 randomized HIFLUVAC trial

¹ BEH, novembre 2010

Christine Durier¹, Corinne Desaint², Nathalie Colin de Verdière³, Pierre-Marie Girard⁴, Yves Lévy⁵, David Rey⁶, Christine Jacomet⁷, Frédéric Lucht⁸, Jean-Pierre Aboulker¹, Odile Launay^{2*}, for the ANRS 151 study group and the REIVAC network
¹Inserm, SC10, Villejuif~ ²Université Paris Descartes, Hôpital Cochin, Inserm, CIC de Vaccinologie Cochin-Pasteur, Paris~
³Hôpital Saint-Louis, Paris~ ⁴Hôpital Saint-Antoine, Paris~ ⁵Hôpital Henri Mondor, Créteil~ ⁶Hôpitaux Universitaires, Strasbourg; ⁷Inserm, CIC 501, Clermont Ferrand~ ⁸Hôpital Nord, Saint-Etienne; and French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS), Paris, and National Network of Clinical Investigation in Vaccinology (REIVAC), Paris, France.

6 - Long term non-progressors and elite controllers in the ANRS CO5 HIV-2 cohort

Rodolphe Thiébaud¹, Sophie Matheron², Audrey Taieb¹, Florence Damond², Françoise Brun-Vezinet², Geneviève Chêne¹, Brigitte Autran³ for the immunology group of the ANRS CO5 HIV-2 cohort.

¹INSERM, U897, Université Bordeaux 2, ISPED, Bordeaux, F-33076, France~ ²Bichat Claude Bernard Hospital, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Université Denis Diderot, Paris, F-75018, France~ ³UPMC Univ Paris 06, INSERM, UMR_945, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Cellular Immunology Laboratory, F-75013, Paris, France.