Actualités de la CROI

Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes
Boston 27 février- 2 mars 2011

La 18ème 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 urétrale 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-Salpétrière, 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 (

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 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 96e 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 03A, 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 progresseurs 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 progresseurs (taux de CD4 ≥ 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 progresseurs). 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 progresseurs pourrait être en rapport avec la moindre virulence globale du VIH-2 », estime Rodolphe Thiébaut, 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 progresseurs et non progresseurs infectés par le VIH-2. Elles devraient permettre de mieux comprendre les mécanismes viro-immunologiques en jeu chez les patients non progresseurs.

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 Ganor1,2, Marc Revol3, Morgane Bomsel1,2

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 Mandelbrot3,4,5, Sandrine Delmas3,7, Jerôme Le Chenadec3, Christine Rouzioux7,8, Jean-Marc Treluyer7,9, Marie-Laure Chaix7,8, Dieudonné Ekoukou10, Stéphane Blanche7,8, Josiane Warszawski3,7,11, and Primeva Study Group
1AP-HP Hôpital Pitié Salpétrière, 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 Aghokeng2,4, Jules Tchatchueng-Mbougua2,5, Sylvie Boyer6, Patrizia Carrieri6, Jean-Paul Moatti6, Sinata Koulla-Shiro1,7, Eric Delaporte2,8.
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/IMPM/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-Salpètrière, 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 Christine Durier1, Corinne Desaint2, Nathalie

Colin de Verdière3, Pierre-Marie Girard4, Yves Lévy5, David Rey6, Christine Jacomet7, Frédéric Lucht8, Jean-Pierre Aboulker1, Odile Launay2*, 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 Thiébaut1, Sophie Matheron2, Audrey Taieb1, Florence Damond2, Francoise 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.