Plusieurs études soutenues par l'ANRS et présentées à la conférence internationale de l'IAS « Pathogenese du VIH, Traitement et Prévention » (Kuala Lumpur, du 30 Juin au 3 Juillet) soulignent l'importance de mettre les personnes infectées par le VIH le plus rapidement possible sous traitement antirétroviral. Il s'agit des études cliniques ANRS OPTIPRIM et Visconti, ainsi que de l'étude en sciences humaines et sociales ANRS TEMPRANO.

Ces études confirment le bien-fondé des nouvelles directives de l'OMS rendues publiques durant la conférence de Kuala Lumpur. L'OMS recommande en effet de proposer les traitements antirétroviraux pour tous les individus infectés beaucoup plus précocement qu'auparavant (à un stade de CD4 inférieur ou égal à 500/mm3).

Ces nouvelles directives, qui devraient aboutir à ce que plusieurs millions de nouveaux patients bénéficient de traitements, sont basées sur des études scientifiques rigoureuses qui ont démontré le bénéfice incontestable du dépistage et du traitement précoces pour la santé des personnes elles-mêmes et dans un objectif de prévention. L'ANRS y a contribué par ses études menées chez les femmes enceintes, les enfants et les adultes, en France et dans les pays du Sud. Elle continuera à participer à l'amélioration de ces directives par ses programmes de recherche opérationnelle dont l'objectif est, entre autres, l'éradication de la transmission de l'infection VIH de la mère à l'enfant, une amélioration des conditions du suivi virologique des patients ou encore le traitement comme outil de prévention à l'échelle des populations.

I- TRAITEMENT PRECOCE ET RESERVOIRS

Deux études soutenues par l'ANRS apportent la démonstration que plus le traitement antirétroviral est précoce, plus il est actif pour contrôler l'infection par le VIH. Elles ont été réalisées d'une part chez des personnes très récemment contaminées (en primo-infection) et d'autre part chez des patients dont le système immunitaire n'était pas dégradé. Grâce au traitement précoce, on observe une diminution sensible des réservoirs du VIH et une meilleure reconstitution immunitaire. Ces résultats font l'objet de communications orales.

Les traitements antirétroviraux actuels permettent d'obtenir un contrôle de la réplication du virus chez une grande majorité des patients infectés par le VIH. Cependant, l'infection reste persistante, avec ses effets délétères à long terme [1] , en raison des réservoirs viraux. Ceux-ci sont constitués de cellules immunitaires à durée de vie très longue dans lesquelles le VIH est intégré dans le chromosome. Un des grands enjeux actuels de la prise en charge des personnes séropositives vise à réduire les réservoirs tout en favorisant la reconstitution immunitaire.

Un pas en avant important vers cet objectif a été franchi avec les résultats de deux études soutenues par l'ANRS (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales) :

- Dans l'essai ANRS OPTIPRIM (dont le responsable scientifique est le Dr Antoine Chéret, Hôpital de Tourcoing), une décroissance des réservoirs viraux, dont l'ampleur et la rapidité n'avaient encore jamais été observées jusqu'à présent, a été obtenue chez des patients qui ont

commencé un traitement antirétroviral peu après leur contamination (35 jours en médiane), c'est-à-dire pendant la phase de primo-infection **(1)**. Au nombre de 90, les patients de cet essai ont reçu une association de 5 ou de 3 antirétroviraux. Une baisse de la charge virale cellulaire, marqueur des réservoirs, a été constatée dès les trois premiers mois de traitement et s'est accentuée tout au long de la première année du suivi de ces patients (-1,34 log copies/10^6 cellules à 12 mois).

- Un effet bénéfique d'un traitement précoce initié à la phase chronique de l'infection (chez des patients ayant encore des CD4 ≥ 500/mm^3) est rapporté dans une cohorte prospective du Centre Hospitalier Régional d'Orléans (la cohorte Visconti a pour responsable le Dr Laurent Hocqueloux
et est menée avec le soutien de l'ANRS). 309 patients présentant un contrôle virologique sous antirétroviraux ont été inclus
(2)
. Ils ont été stratifiés en fonction de leur nombre de lymphocytes CD4 le plus bas au cours de leur suivi : > 500 CD4, 350-500 CD4, 200-350 CD4 et
3
. Après une durée médiane de suivi de 4 ans, les données recueillies montrent que les réservoirs sont significativement plus faibles chez les patients dont l'immunité était la moins dégradée (CD4 ≥ 500/mm
3
). C'est également chez ces mêmes patients que la reconstitution immunitaire est la plus rapide et la plus prononcée.

Des implications importantes

«Ces résultats montrent que plus on donne rapidement un traitement antirétroviral aux patients infectés par le VIH après la contamination, meilleurs sont les bénéfices aux plans virologique et immunitaire, explique le Pr Christine Rouzioux (Laboratoire de Virologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris), co-auteur de ces deux présentations au colloque de Kuala Lumpur. Réduire la taille des réservoirs de façon importante permet une reconstitution

immunitaire à des niveaux quasi normaux. Ce bénéfice s'observe non seulement en primo-infection mais aussi en début de phase chronique de l'infection. »

Les implications de ces résultats sont importantes. «Tout d'abord, cela renforce l'intérêt du dépistage, qui devrait être facilité et largement diffusé afin de proposer au plus vite des traitements aux sujets séropositifs poursuit le Pr Rouzioux. Enfin, avec la diminution observée des réservoirs sous traitement précoce, on peut s'attendre à réduire encore davantage le risque de transmission sexuelle et contribuer ainsi à limiter l'épidémie. »

Un traitement le plus précoce possible pourrait également avoir un intérêt supplémentaire indique pour sa part le Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS : « Compte tenu de la baisse importante des réservoirs dans les deux études, il n'est pas exclu qu'une rémission fonctionnelle, c'est-à-dire un contrôle prolongé de l'infection sans traitement, puisse à terme être obtenue chez les patients traités de façon précoce. C'est en tout cas dans cette voie qu'il faut désormais mener de nouvelles recherches. »

II- TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL PRECOCE, COMPORTEMENTS SEXUELS ET TRANSMISSION DU VIH

Les résultats de l'étude ANRS « Temprano Social » réalisée chez près de 1000 personnes infectées par le VIH en Côte d'Ivoire, montrent qu'un traitement antirétroviral

précoce comparé à un traitement standard ne conduit pas à plus de comportements sexuels à risque. L'étude estime par ailleurs qu'un an après son initiation, ce mode de traitement précoce réduirait le risque de transmission du VIH au dernier rapport de 90%.

Depuis 2011 [2] , il est démontré avec un haut niveau de preuve que la mise sous traitement antirétroviral (ARV) précoce de personnes infectées réduit de 96% le risque de transmission du VIH-1 au partenaire au sein de couples stables. Cependant, on ne sait pas si un tel schéma de traitement peut limiter le risque de transmission pour des patients ayant des types de partenariat et des comportements sexuels plus diversifiés, qui sont pourtant à l'origine de la majorité des transmissions (70% des contaminations se feraient hors couple stable).

Tel est l'un des objectifs de l'étude ANRS « Temprano Social » **(3)**. Ce programme de recherches en sciences sociales s'insère dans un essai clinique (l'essai ANRS Temprano) qui vise à mesurer les bénéfices et risques du traitement ARV précoce sur la mortalité et la morbidité sévère, et dont les résultats principaux sont attendus en décembre 2014.

L'étude, menée à Abidjan, en Côte d'Ivoire, porte sur 957 personnes vivant avec le VIH, tous inclus alors qu'ils avaient encore un niveau immunitaire préservé (taux de CD4>350 par mm^3). Les participants ont été répartis par tirage au sort en deux groupes : le premier bénéficiait d'une prise en charge standard, conformément aux recommandations de l'OMS (mise sous traitement ARV lorsque le taux de CD4 descend en dessous du seuil de 350 par mm^3) ; dans le deuxième groupe le traitement a été initié dès l'inclusion dans l'essai, soit à un niveau de CD4 supérieur au seuil recommandé par l'OMS.

Après douze mois, les chercheurs du programme PAC-CI (site ANRS de Côte d'Ivoire), de l'Inserm (U897 et U1018), du CEPED et de l'ENSEA d'Abidjan ont interrogé les participants sur leurs comportements sexuels. Grâce aux informations recueillies sur le dernier rapport sexuel (utilisation du préservatif, statut VIH du partenaire) et aux données sur la charge virale des participants, ils ont pu estimer le risque de transmission du VIH lors de ce dernier rapport sexuel dans les deux groupes.

L'analyse des questionnaires amène à un premier constat : un an après l'entrée dans l'essai, environ 70% des participants sont sexuellement actifs et parmi eux, plus de la moitié ne vivent pas avec leur dernier partenaire sexuel. Deuxième constat : les comportements sexuels à risque au dernier rapport (rapports non protégés avec un partenaire de statut sérologique négatif ou inconnu), sont comparables dans les deux groupe (10% dans le groupe « traitement précoce » et 12,8% dans celui « traitement standard »).

En prenant en compte également la valeur de la charge virale au moment du dernier rapport, les chercheurs estiment que le risque de transmission du VIH est diminué de 90% pour le groupe « traitement précoce » comparé au groupe « traitement standard ». Cette réduction serait due à la diminution de la charge virale chez les patients traités précocement et non donc à des comportements sexuels différents.

Cette étude montre pour la première fois qu'un traitement ARV précoce ne conduit pas à des comportements sexuels plus à risque que dans le cadre d'une prise en charge standard. Elle suggère surtout qu'il permettrait de réduire de façon significative le risque de transmission du VIH au-delà des personnes vivant en couple stable.

Pour confirmer cette estimation à l'échelle de la population, il faut attendre les résultats de l'essai ANRS TasP, dont l'objectif est d'estimer directement l'impact du traitement ARV précoce sur l'incidence de nouvelles infections VIH dans une population rurale d'Afrique du Sud.

(1) Impact of 12 months HAART on cell-associated HIV-DNA in acute primary HIV-1 infection in the OPTIPRIM-ANRS 147 trial.

A. Cheret[1,2], G. Nembot[3], V. Avettand-Fenoël[1, 4], A. Mélard[1,4], I.Ravaux[5], B.Hoen[6], C. Lascoux-Combe[7], ML.Chaix[1,4], C. Tamalet[8], P.Yeni[9], F.Raffi[10], L.Slama[11], Katlama C[12], A.Venet[13], B. Autran[14], A.Saez-Cirion[15], L. Meyer[3], C. Rouzioux[1,4], and the OPTIPRIM ANRS Study Group.

***1**- Paris Descartes Sorbonne-Paris-Cité University **2**- Department of Infectious Diseases,*

Tourcoing Hospital

3*- INSERM U1018, Faculty of Medicine Univ Paris-Sud 11, Le Kremlin-Bicêtre* ***4****- Virology laboratory, AP-HP, Necker Hospital Paris*
5
- Department of Infectious Diseases,
Timone
Hospital, Marseille, France
6
- Department of Infectious Diseases,
Besançon
7
-
Department of Infectious Diseases,
AP-HP,
Saint-Louis Hospital, Paris
8
- Virology Laboratory,
Timone
Hospital, Marseille
9
- Infectious Diseases Unit, AP-HP, Bichat Hospital, Paris
10
-
Infectious Diseases Unit,
Hôtel-Dieu
Hospital, Nantes
11
- Infectious Diseases Unit, AP-HP,
Tenon
Hospital, Paris
12
-
Infectious Diseases Unit,
Pitié-Salpêtrière
, AP-HP, Paris
13
- INSERM, U1012, Le Kremlin
Bicêtre
14
- Cellular and
Tissular
Immunology Laboratory, Pierre & Marie Curie University, INSERM UMR-S 945, Paris
15

-
Unité
de
Régulation
des Infections
Rétrovirales
,
Institut
Pasteur, Paris, France.

(2) In chronically HIV-1-infected patients long-term antiretroviral therapy initiated above 500 CD4/mm3 achieves better HIV-1 reservoirs' depletion and T-cell count restoration

L. Hocqueloux1, V. Avettand-Fènoël2,3, T. Prazuck1, A. Mélard2, E. Legac4, M. Niang1, C. Mille1, J. Buret1, C. Rouzioux2,3, “ Coordinated Action on HIV
Reservoirs
” (AC32) of the ANRS (Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales)

1*- CHR d'Orléans - La Source, Infectious and Tropical Diseases, ORLEANS, France* ***2****- APHP, Hôpital Necker-Enfants Malades,*
Laboratory
of
Virology
, Paris, France
3
-
Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, Paris, France

4*- CHR d'Orléans - La Source, Laboratory of Immunology, ORLEANS, France.*

(3) Early Antiretroviral Therapy, Sexual Behaviors and HIV-1 Transmission Risk: Estimates from the Temprano-ANRS 12136 Randomized Controlled Trial

Kévin Jean[1,2], Delphine Gabillard[3,4], Raoul Moh[3], Christine Danel[3], Raïmi Fassassi[5], Annabel Desgrées-du-Loû[6], Serge Eholié[3,7], France Lert[1,2], Xavier Anglaret[3,4], Rosemary Dray-Spira[1,2]

1*- Epidemiology of Occupational and Social Determinants of Health – Center for Research in Epidemiology and Population Health, INSERM U1018, Villejuif, France* ***2****- UMRS 1018, Univer sité Versailles Saint-Quentin, Villejuif, France*

3*- PAC-CI Program, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire* ***4****- INSERM U897, Université Bordeaux Segalen, Bordeaux, France* ***5*** *- Department of Population Research and Development , National Institute of*

Statistics
and
Applied
Economy
, Abidjan, Côte d'Ivoire
6
- CEPED (Population and
Development
Research
Center - UMR 196 - Paris Descartes/INED/IRD), IRD (Institut de Recherche pour le Développement), Paris, France
7
-
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire.