

8e

4-5 mai 2009

CNIT, Paris La Défense

séminaire de recherche clinique sur le vih

programme & résumés

anRS

Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales

Sommaire

Programme	p 1
Résumés	p 15
Index des auteurs	p 37
Bloc notes	p 43

Comité Scientifique

- Vincent Calvez
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
- Jacqueline Capeau
*Inserm UMR 938, Université
Pierre-et-Marie Curie, Paris*
- Geneviève Chêne
*INSERM U897 – ISPED, Université
Victor-Segalen, Bordeaux*
- Jean-Michel Molina
Hôpital Saint-Louis, Paris

ANRS

- Laurence Allain
- Brigitte Bazin
- Sandrine Couffin-Cadiergues
- Véronique Doré
- Elizabeth Fischer
- Marie-Christine Simon

Informations générales

Le 8^e séminaire de recherche clinique sur le VIH se tient au CNIT, Paris-La-Défense
Niveau D – Espace Darwin – Amphithéâtre Goethe
2, place de la Défense
92053 Paris La Défense
Station « La Défense-Grande-Arche »
(Métro ligne 1, RER A)

Accueil

Les participants doivent retirer leur badge et les documents du congrès à l'accueil aux heures suivantes :

Lundi 4 mai 2009	de 8 h 30 à 18 h 30
Mardi 5 mai 2009	de 8 h 30 à 16 h 30

Badges

Pour des raisons de sécurité, les participants devront porter leur badge pendant toute la durée du congrès.

Le badge donne accès à :

Toutes les sessions scientifiques
Les déjeuners
Les pauses-café

Certificat de présence

Un certificat de présence est remis à chaque participant inscrit en même temps que le badge.

Aucun duplicata ne sera établi après le congrès.

Communications orales

Les orateurs sont invités à se présenter à l'accueil « Orateurs » avec leur présentation Power Point sur clé USB au minimum 1 heure avant le début de la séance dans laquelle ils interviennent.

Il n'y aura pas de possibilité de connecter un ordinateur dans la salle.

Déjeuners

Un déjeuner buffet vous sera proposé aux heures suivantes :

Lundi 4 mai 2009	de 13 h 00 à 14 h 10
Mardi 5 mai 2009	de 13 h 10 à 14 h 30

Vestiaire

Un vestiaire gratuit est disponible au niveau D aux heures suivantes :

Lundi 4 mai 2009	de 8 h 30 à 18 h 30
Mardi 5 mai 2009	de 8 h 30 à 18 h 30

Organisation

Geneviève Bétouret, ANRS – genevieve.betouret@anrs.fr

Logistique

JCD Conseil – Publicis Events Groupe
Site EMGP – 50 avenue du Président Wilson, Bât 123-124
93214 La Plaine Saint-Denis Cedex – France
Tel : + 33 (0)1 41 62 39 00
Fax : + 33 (0)1 41 62 39 99
Email : anrs@jcdconseil.com

Programme sessions orales

Lundi 4 mai

Heure	Réf	Session
10:15-11:45	1S	QUAND TRAITER ET COMMENT ?
11:45-12:15	2S	PRÉVENTION ET DÉPISTAGE
12:15-13:00	3S	PRIMO-INFECTION
14:10-15:10	4S	LA QUALITÉ DANS LA RECHERCHE CLINIQUE
15:10-17:45	5S	VIEILLISSEMENT ET COMPLICATIONS DES TRAITEMENTS

lundi	4	mai	09:30 10:15		
09:30	Accueil				
10:00	Introduction J.F Delfraissy, <i>Directeur de l'ANRS</i>				
lundi	4	mai	10:15 11:45	QUAND TRAITER ET COMMENT ?	1s

Modérateurs :

J.M. MOLINA, *Hôpital Saint-Louis, Paris*
V. CALVEZ, *Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris*

10:15	1 Quand démarrer le traitement dans les pays industrialisés ? <u>B. Hoen</u> <i>CHU de Besançon, Université de Franche-Comté, France</i>
10:35	2 Quand démarrer le traitement dans les pays du Sud ? <u>X. Anglaret</u> <i>Inserm 897, Université Victor Segalen, Bordeaux, France</i>
10:55	Discussion
11:05	3 Comment initier le traitement antirétroviral ? <u>C. Allavena</u> <i>Hôpital Hôtel-Dieu, Nantes, France</i>
11:25	4 Efficacy and Safety of Dual Ritonavir-boosted Protease Inhibitor Therapy in Antiretroviral-Naive HIV-1-Infected Patients: the 2IP ANRS 127 Study <u>R. Landman</u> ⁴ , C. Capitant ⁹ , D. Descamps ²⁻⁷ , C. Chazallon ³ , G. Peytavin ³ , C. Katlama ⁵⁻⁸ , G. Pialoux ⁸⁻⁶ , M. Bentata ¹ , F. Brun-Vézinet ²⁻⁷ , J.P. Aboulker ⁹ , P. Yéni ⁴⁻⁷ , and the ANRS 127 study group ¹ AP-HP, <i>Hôpital Avicennes, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Bobigny</i> ² AP-HP, <i>Groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard, Laboratoire de Virologie</i> ³ AP-HP, <i>Groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard, Pharmacie</i> ⁴ AP-HP, <i>Groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard, Service des maladies infectieuses et Tropicales</i> ⁵ AP-HP, <i>Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales</i> ⁶ AP-HP, <i>Hôpital Tenon, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales</i> ⁷ Université Paris- Diderot-Paris ⁸ Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Paris ⁹ Inserm SC10, Villejuif, France
11:35	Discussion

2s	PRÉVENTION ET DÉPISTAGE	11:45 12:15	lundi	4	mai
-----------	--------------------------------	------------------------------	-------	----------	-----

Modérateurs :
C. GOJJARD, *Hôpital de Bicêtre*
M. L'HENAFF, *Association ARCAT, TRT-5*

	5	Traitement, prévention, et dépistage : les enjeux aujourd'hui ?
11:45	<u>F. Lert</u>	<i>Inserm U687 « Santé publique et épidémiologie des déterminants professionnels et sociaux de la santé », Villejuif, France</i>
12:05		Discussion

3s	PRIMO-INFECTION	12:15 13:00	lundi	4	mai
-----------	------------------------	------------------------------	-------	----------	-----

	6	Les leçons de la cohorte CO6 Primo
12:15	<u>L. Meyer</u>	<i>Université Paris Sud 11 - Service d'Epidémiologie, Hôpital de Bicêtre– Inserm U822, Le Kremlin Bicêtre, France</i>
	7	Impact des traitements de la primo-infection sur les réservoirs
12:30	<u>C. Rouzioux</u>	<i>EA 3620, Université Paris Descartes, CHU Necker, Paris, France</i>
12:45		Discussion
13:00		Déjeuner

lundi	4	mai	14:10 14:30	CONFÉRENCE
-------	----------	-----	----------------	-------------------

14:10 **8 Crise économique: quelles conséquences pour la lutte contre la pandémie de VIH/Sida ?**
J.P. Moatti
Fonds Mondial de lutte contre le SIDA, la Tuberculose et le Paludisme, Genève, Suisse

lundi	4	mai	14:30 15:10	LA QUALITÉ DANS LA RECHERCHE CLINIQUE	4s
-------	----------	-----	----------------	--	-----------

Modérateurs :

J.P. ABOULKER, *Inserm SC10, Villejuif*
G. CHENE, *Inserm U897, ISPED - Université Victor Segalen, Bordeaux*

14:30 **9 Indicateurs de qualité des essais cliniques menés dans le réseau français des centres cliniques ANRS et dans les sites en Afrique et en Asie**

France

F. Couturier¹, E. Lanoy², Y. Saïdi⁴, F. Chau⁵, O. Kalmykova², V. Lemahieu-Monribot³, C. Capitant⁴, G. Chêne¹

¹INSERM, CMG-EC U897 & CIC-EC7, Bordeaux, France, ²INSERM, U720, Paris, France, ³ANRS, Paris, France, ⁴INSERM, SC10, Villejuif, France, ⁵INSERM, U707, Paris, France

Pays en développement

M. Hanna¹, A. Minga², P. Fao³, L. Borand⁴, A. Diouf⁵, JM. Mben⁶, R.R. Gad⁷, N. Meda³, X. Anglaret^{1,2}, B. Bazin⁸

¹INSERM, U897, Bordeaux, France, ²Site ANRS Côte d'Ivoire, ³Site ANRS Burkina Faso, ⁴Site ANRS Cambodge, ⁵Site ANRS Sénégal, ⁶Site ANRS Cameroun, ⁷Site ANRS Egypte, ⁸ANRS Paris, France

14:50 **10 Rôle de la vigilance dans les essais thérapeutiques**

A. Diallo

Service de vigilance des essais cliniques ANRS/Inserm, Paris, France

15:00 **Discussion**

Modérateurs :

J.P. VIARD, *Hôpital Necker, Paris*
J. CAPEAU, *Inserm UMR 938, Université Pierre et Marie Curie, Paris*

- 11 Le vieillissement accéléré chez les patients infectés par le VIH**
15:10 M. Caron, M. Auclair, C. Lefèvre, F. Boccara, C. Vigouroux, J. Capeau
Centre de Recherche Saint-Antoine, Inserm-UPMC UMRS938, Paris, France
- 12 Ostéoporose et ostéopénie**
15:30 D. Costagliola
Inserm U943, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France
- 15:50 **Discussion**
- 16:00 **Pause**
- 13 Risque cardiovasculaire**
16:30 D. Logeart
Service de cardiologie, Hôpital Lariboisière, Paris, France
- 14 Tabac et infection par le VIH : aide à l'arrêt de la consommation de tabac (Essai ANRS 144 Inter-ACTIV)**
16:45 P. Mercié^{1,2}, A. Bénard², G. Chêne²
¹*Service de médecine interne, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux* ²*INSERM U897 – ISPED, Université Victor Segalen Bordeaux 2, France*
- 16:55 **Discussion**
- 15 Fonctions cognitives et locomotrices chez les personnes infectées par le VIH : l'étude CogLoc de la Cohorte ANRS CO3 Aquitaine.**
17:05 H. Amiéva³, P. Dehail¹, G. Chêne²
¹*CHU de Bordeaux, Service de MPR ; Université Victor Segalen Bordeaux 2, EA 4136* ²*INSERM U897 ; Université Victor Segalen, Institut de Santé Publique, D'Epidémiologie et de Développement (ISPED)* ³*INSERM U897, Université Victor Segalen, Bordeaux, France*
- 16 Les 10 ans de la cohorte ANRS CO8 Aproco-Copilote**
17:25 F. Raffi
Hôpital Hôtel-Dieu, Nantes, France
- 17:35 **Discussion**
- 17:45 **Fin des travaux**

Programme sessions orales

Mardi 5 mai

Heure	Réf	Session
09:00-10:20	6S	VIH ET CO-INFECTIONS AVEC LES HÉPATITES VIRALES
10:20-11:30	7S	OBSERVANCE ET QUALITÉ DE VIE
11:30-13:10	8S	IMMUNOTHÉRAPIE AU COURS DE L'INFECTION À VIH
14:30-15:45	9S	LES PATIENTS PRÉ-TRAITÉS
16:00-16:45	10S	CO-INFECTION VIH ET TUBERCULOSE

Modérateurs :

J. IZOPET, *CHU de Toulouse*
M. BOURLIÈRE, *Hôpital Saint-Joseph, Marseille*

- 17 Leçons de l'essai RIBAVIC-ANRS HC02**
09:00 F. Bani Sadr
Inserm U707, Hôpital Tenon, Service des Maladies Infectieuses, Paris, France
- 18 Les avancées dans la prise en charge de l'hépatite C**
09:20 M. Bourlière
Service d'hépatogastro-entérologie, Hôpital Saint-Joseph, Marseille, France
- 19 Les leçons de la cohorte VIH-VHB**
09:40 K. Lacombe
Hôpital Saint-Antoine, Inserm UMR-S707, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, Paris, France
- 20 Patients co-infectés par les virus de l'immunodéficience humaine et de l'hépatite C. ANRS CO13 – HEPAVIH**
09:55 D. Salmon, M. Winnock, M.P. Carrieri, M.A. Loko, S. Gillet, E. Pambrun, L. Dequae Merchadou, B. Spire, F. Dabis
Hôpital Cochin, Paris, France
- 10:10 **Discussion**

Modérateurs :P. DELLAMONICA, *CHU de Nice*M. PREAU, *Inserm U912, Marseille, LabECD, Université de Nantes*

- 21 **L'avènement de la qualité de vie dans les stratégies de prise en charge de l'infection par le VIH**
10:20 B. Spire¹, J.P. Aboulker²
¹Inserm UMR 912 SE4S, Marseille ²Inserm SC10, Villejuif, France
- 22 **Evaluation de la pharmacologie des antirétroviraux en lien avec l'observance dans les essais ANRS**
10:40 C. Goujard
Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France
- 10:50 **Discussion**
- 11:00 **Pause**

Modérateurs :

P.M. GIRARD, *Hôpital Saint-Antoine, Paris*
G. CARCELAIN, *Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris*

- 23 Immunothérapie de l'infection par le VIH : Bilan et perspectives**
11:30 Y. Lévy
Hôpital Henri Mondor, Créteil, France
- 24 Les anti-CCR 5 ont-ils une place en immunothérapie ?**
11:50 L. Cuzin
CHU Toulouse-Purpan, France
- 12:00 **Discussion**
- 25 Actualités sur la résistance**
12:10 A.G. Marcelin
UPMC Inserm U943, Laboratoire de Virologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
- 26 Nouveaux traitements et futures cibles thérapeutiques**
12:30 J.F. Mouscadet
LBPA, CNRS, Ecole Normale Supérieure de Cachan, Cachan, France
- 13:00 **Discussion**
- 13:10 **Déjeuner**

Modérateurs :

C. KATLAMA, *Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris*
F. BRUN-VEZINET, *Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris*

- 27** **Prise en charge des patients en échec**
14:30 Y. Yazdanpanah
Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur, Centre hospitalier de Tourcoing, France
- 28** **Switch de l'enfuvirtide (ENF) pour le raltegravir (RAL) chez des patients infectés par un VIH multi-résistant et bien contrôlés sous traitement : Résultats à S24 et S48 de l'essai Easier-ANRS 138**
14:50 N. de Castro, J. Braun, I. Charreau, G. Pialoux, C. Katlama, C. Delaugerre, J.P. Aboulker, J.M. Molina
Hôpital Saint-Louis, Paris, France
- 15:05 **Discussion**
- 29** **Quel avenir pour les monothérapies d'inhibiteurs de protéase ?**
15:15 J. Ghosn¹, J.L. Meynard²
¹*Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre* ²*Hôpital Saint-Antoine, Paris, France*
- 30** **Perspectives sur les nouvelles stratégies**
15:35 C. Katlama
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
- 15:45 **Discussion**

- 31 Co-infection VIH/tuberculose en France**
16:00 O. Lortholary
Centre d'Infectiologie Necker Pasteur, Hôpital Necker-Enfants malades, Université Paris Descartes, Paris, France
- 32 Les essais ANRS dans les pays du Sud**
16:15 F.X. Blanc
Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France
- 16:35 **Discussion**
- 16:45 **Clôture par Jean Michel Molina**

Résumés

Lundi 4 mai et mardi 5 mai

Cette section contient les résumés qui nous sont parvenus
à la date de mise sous presse.

Quand démarrer le traitement dans les pays industrialisés ?B. Hoen

CHU de Besançon, Université de Franche-Comté, France

La question du moment optimal pour commencer un traitement antirétroviral chez les patients infectés par le VIH est posée depuis l'apparition de la zidovudine en 1987. Depuis, les réponses ont beaucoup varié, dans un spectaculaire mouvement de balancier :

- Pas avant que les lymphocytes CD4 soient inférieurs à $200/\text{mm}^3$ pendant la période des premières années de monothérapie (1987);
- Le plus tôt possible, quand les premières trithérapies sont apparues, porteuses d'un espoir d'éradication du VIH (1996);
- De nouveau plus tard, lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à $350/\text{mm}^3$, sans les laisser descendre en dessous de $200/\text{mm}^3$, quand on a pris conscience des complications liées à l'exposition prolongée à certains antirétroviraux, notamment les lipodystrophies (2000)
- Un peu plus tôt, sans laisser les lymphocytes CD4 descendre trop en dessous de $350/\text{mm}^3$, sur la foi d'études de cohortes et en raison de l'amélioration de la tolérance et de la simplicité de traitements (2006).

Des données récentes, issues d'études de cohorte, donnent en 2009 des arguments en faveur d'une initiation de traitement encore plus précocement, au-dessus de 350 lymphocytes $\text{CD4}/\text{mm}^3$ (1;2).

Malheureusement, si sophistiquées soient les méthodes statistiques utilisées dans ces analyses de cohorte, il n'est jamais possible d'éliminer tout biais, même si on peut penser qu'un éventuel biais résiduel ne pourrait pas être suffisamment important pour invalider les résultats obtenus (2).

Idéalement, c'est un essai thérapeutique qui devrait répondre à cette question. En théorie, la conception d'un tel essai est simple : il "suffit" de comparer de façon randomisée les effets d'un traitement "précoce" et d'un traitement "retardé". Or à ce jour, un seul essai randomisé d'envergure a été réalisé, l'essai Concorde, malheureusement trop tôt, avec une stratégie inadaptée, la monothérapie, mais seule disponible à une époque où les concepts de charge virale, de contrôle de la réplication virale, de puissance antirétrovirale n'existaient pas.

Et comme il faut de nombreuses années entre la conceptualisation et les résultats d'un tel essai, qui doit de plus faire appel à plusieurs milliers de sujets, le risque est toujours grand que lorsque la réponse est enfin obtenue, la question soit devenue obsolète dans sa formulation.

C'est pourtant le défi qui est relevé par l'essai international START qui va débiter cette année et auquel 10 centres français vont participer sous l'égide de l'ANRS.

Références

- (1) Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival [epub ahead of print] [Record Supplied By Publisher]. N Engl J Med 2009 Apr 1.
- (2) When to Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. Lancet 2009, Published Online April 9, 2009 DOI:10.1016/S0140-6736(09)60612-7

Comment initier le traitement antirétroviral ?

C. Allavena

Hôpital Hôtel-Dieu, Nantes, France

Grâce aux progrès thérapeutiques spectaculaires qui ont été accomplis ces dernières années avec la mise à disposition de nouveaux médicaments y compris dans des classes thérapeutiques nouvelles, les traitements sont devenus plus simples à prendre pour les patients, mieux tolérés mais aussi plus efficaces sur le virus. Plus de 80 % des patients suivis pour leur infection VIH reçoivent une trithérapie et plus des trois quarts des patients traités ont une charge virale indétectable. L'objectif thérapeutique est également immunologique même si aujourd'hui 40% seulement des personnes traitées ont un taux de CD4 à plus de 500/mm3.

Chez le patient asymptomatique, le traitement doit être initié avant que les CD4 n'atteignent 350/mm3. Deux options thérapeutiques sont envisageables : soit une trithérapie avec inhibiteur de protéase boostée par ritonavir associant (abacavir ou ténofovir) + (lamivudine ou emtricitabine) + (atazanavir/r ou fosamprenavir/r ou lopinavir/r), soit une trithérapie avec inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase associant (abacavir ou didanosine ou tenofovir) + (lamivudine ou emtricitabine) + efavirenz. L'infection nécessitant la même prise en charge que celle d'une maladie chronique, le choix d'un traitement doit prendre en compte les risques de mortalité liés au patient, à l'infection VIH mais aussi les effets secondaires liés au traitement.

Il est donc nécessaire d'évaluer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Plusieurs essais ANRS sont en cours ou sur le point de démarrer. L'intensification initiale par enfuvirtide d'une trithérapie chez des patients présentant une immunodépression sévère (essai ANRS 130-Apollo) ou atteint de LEMP (ANRS 125) est en cours d'évaluation. L'essai ANRS 141-TIPI évalue l'intérêt d'un traitement intermittent chez des personnes infectées par le VIH non immunodéprimées. L'essai ANRS 143-NEAT001 est un essai européen de grande envergure qui va comparer une trithérapie classique à une bithérapie sans analogues nucléosidiques. Il doit débiter avant la fin de l'année.

Efficacy and Safety of Dual Ritonavir-boosted Protease Inhibitor Therapy in Antiretroviral-Naive HIV-1-Infected Patients: the 2IP ANRS 127 Study

R. Landman⁴, C. Capitant⁹, D. Descamps^{2,7}, C. Chazallon⁹, G. Peytavin³, C. Katlama⁵⁻⁸, G. Pialoux⁸⁻⁶, M. Bentata¹, F. Brun-Vézinet^{2,7}, J.P. Aboulker⁹, P. Yéni^{4,7}, and the ANRS 127 study group
¹AP-HP, Hôpital Avicennes, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Bobigny ²AP-HP, Groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard, Laboratoire de Virologie ³AP-HP, Groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard, Pharmacie ⁴AP-HP, Groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard, Service des maladies infectieuses et Tropicales ⁵AP-HP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales ⁶AP-HP, Hôpital Tenon, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales ⁷Université Paris-Diderot-Paris 7 ⁸Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Paris ⁹Inserm SC10, Villejuif, France

Objectives: We evaluate the efficacy and tolerability of two dual ritonavir-boosted protease inhibitor (PI/r) as an NRTI-sparing regimen in a prospective open-label randomized pilot trial in antiretroviral-naive patients.

Methods: 30 patients received fosamprenavir/atazanavir/r (arm 1) and 31 patients received saquinavir/atazanavir/r (arm 2). The primary endpoint for efficacy was the rate of early virologic success, defined as plasma viral load <50 copies/mL at week 16.

Results: At baseline, median (range) viral load was 4.8 log copies/mL (4.0-5.7) and the median CD4 cell count was 271/mm³ (197-740). Viral load was <50 copies/mL in 12/30 patients (40.0%, 95%CI 22.5-57.5) and 13/31 patients (41.9%, 95%CI 24.6-59.3) at week 16 in arms 1 and 2, respectively. Patients with failing regimens (viral load >400 copies/mL at week 16 or > 50 copies/mL at week 24) were switched to a standard antiretroviral regimen. At week 48, by an intent-to-treat analysis, 23/30 patients (76.7%) and 26/31 patients (83.9%) had plasma HIV-1 RNA below 50 copies/mL in arm 1 and

arm 2 respectively. Four patients discontinued treatment for adverse events, all before week 4. No major changes in the protease gene were detected at treatment failure relative to baseline. Baseline viral load below 50 000 copies/mL was the only predictor of virologic success at week 16.

Conclusions: Dual PI/r regimen targeting only one step of viral replication were insufficient to rapidly suppress plasma HIV RNA to less than 50 copies/mL in antiretroviral naïve patients with high viral load at baseline.

5/2s

4 mai 2009 - 11:45

Traitement, prévention, et dépistage : les enjeux aujourd'hui ?

F. Lert

Inserm U687 « Santé publique et épidémiologie des déterminants professionnels et sociaux de la santé », Villejuif, France

L'observation des tendances épidémiologiques, les données sur la progression de l'infection au diagnostic et le suivi des résultats thérapeutiques en terme de progression de la maladie, de mortalité ou de situation sociale conduisent à un renouvellement des thèmes de recherche afin d'améliorer les réponses collectives à la maladie VIH autour de quelques grands enjeux :

- innover en matière de prévention chez les hommes homosexuels
- penser la prévention du côté des personnes séropositives
- améliorer la précocité du diagnostic après la contamination
- appréhender les conséquences sociales de la vie avec le VIH

Le développement de nouveaux programmes de recherche autour de ces enjeux fait l'objet d'une coordination au sein des groupes de travail de l'ANRS (AC18, G. Paicheler).

Innover en matière de prévention chez les hommes homosexuels :

L'existence d'un nombre élevé de nouveaux diagnostics liés à des rapports entre hommes, l'augmentation des IST, la fréquence croissante des prises de risque dans la vie sexuelle et des pratiques de protection incomplètes, l'ébranlement de la norme préventive d'utilisation systématique du préservatif conduisent à renforcer l'observation fine des pratiques sexuelles (enquêtes Prevagay et leur lien avec l'infection ; tester de nouvelles stratégies (PreP) ; à évaluer l'intérêt et les risques des stratégies dites « de réduction des risques » (sérotriage, rapport sans éjaculation, position active ou passive dans les rapports, convention entre partenaires) et la réalité de leur utilisation dans les relations entre hommes au sein des couples et dans les rencontres avec d'autres partenaires. Ces pistes sont explorées par le groupe « Stratégies alternatives de prévention »)

Penser la prévention du côté des personnes séropositives

La problématique des personnes séropositives dans la prévention a toujours été une question sensible dans un contexte où la norme préventive a promu le principe d'une responsabilité de tous sans lien avec la séropositivité. Cette question s'est compliquée dans les dernières années par les évolutions législatives dans certains pays et les décisions de justice sanctionnant pénalement la transmission du VIH par une personne connaissant son infection. Début 2008, la prise de position des experts suisses sur la quasi absence de risque de transmission du VIH par une personne dont la réplication virale est efficacement et durablement contrôlée par le traitement antirétroviral a soulevé une controverse sur la validité de cette affirmation, ses limites et surtout sa portée au niveau individuel et collectif. Pour autant, la longue durée de la maladie, la fréquence des rapports non protégés, l'efficacité du traitement et les débats autour de la protection incitent à regarder sans a priori les pratiques et les attentes des personnes séropositives et de leurs partenaires.

Améliorer la précocité du diagnostic

En dépit d'un accès facile au dépistage et des progrès accomplis dans les dernières années, il reste encore une fraction des personnes porteuses du VIH depuis plusieurs années et qui ne le savent pas. Cette situation commune à de nombreux pays a conduit à interroger le paradigme libéral du dépistage à l'initiative de la personne, réalisé dans le cadre d'un conseil préventif et toujours sur la base d'un consentement explicite. Ces constats conduisent à mettre à l'épreuve de nouvelles formes de dépistage : utilisation de tests rapides, programmes de dépistage aux urgences, dépistage en contexte communautaire, évaluation du dépistage hors d'un contexte de risque, utilisation des tests à

Résumés
Lundi 4 mai

domicile. Ces projets coordonnés par le groupe « Dépistage » sont en cours.

Appréhender les conséquences sociales de l'infection VIH.

L'arsenal thérapeutique disponible dans les pays développés offre aux personnes traitées tôt et bien une espérance de vie qui approche celle de la population générale. Cette amélioration considérable du pronostic de la maladie entraîne des questions nouvelles autour du vieillissement, dans ses dimensions physiopathologiques et sociales, des effets persistants de la stigmatisation, notamment de l'isolement social et affectif, et des conditions de vie marquée par un niveau élevé de pauvreté. Enfin alors que les migrants récents constituent une part importante des nouveaux diagnostics, il convient d'appréhender l'impact des restrictions croissantes de la politique d'immigration. Les mécanismes permettant le maintien de l'insertion ou au contraire conduisant à l'exclusion et à l'isolement doivent être étudiés au sein des différentes générations de patients : personnes vivant avec le VIH de longue date, patients âgés, personnes nouvellement diagnostiquées, adolescents infectés à la naissance. Les cohortes constituent de ce point de vue un contexte de recherche particulièrement favorable

On le voit les enjeux actuels de la recherche en appellent à une approche multidisciplinaire non seulement dans la construction des programmes de recherche mais aussi dans celle d'objets et de protocoles de recherche entre biologistes, cliniciens, épidémiologistes et chercheurs en sciences sociales.

6/3s

4 mai 2009 - 12:15

Les leçons de la cohorte CO6 Primo

L. Meyer

Université Paris Sud 11 - Service d'Epidémiologie, Hôpital de Bicêtre- Inserm U822, Le Kremlin Bicêtre, France

La cohorte nationale ANRS PRIMO a inclus à ce jour 1 047 sujets diagnostiqués au stade de la primo-infection VIH-1, dont 26% au stade de préséroconversion.

Le niveau des marqueurs (CD4, ARN-VIH, ADN-VIH) mesurés en primo-infection est resté stable entre 1996 et 2007, ce qui suggère une absence d'évolution de la pathogénicité du virus sur cette période (*Troude 2009*). La diversité des souches virales transmises en primo-infection augmente (*Frangé 2008*). En revanche la fréquence de transmission de souches résistantes reste stable au cours du temps depuis 1996 (*Chaix 2009*) ; la réponse virologique au traitement des patients porteurs de résistances est sub-optimale (*Chaix 2007*).

Huit sujets contrôlant spontanément et durablement (en médiane 6 ans) leur réplication virale ont été identifiés ; ce contrôle s'est établi dans un délai médian de 6 mois suivant la primo-infection (étendue 2-13 mois). La charge virale était détectable lors de la primo-infection chez 7 de ces 8 patients, mais de faible niveau (médiane 3 log) (*Goujard sous presse*).

605 sujets ont été inclus dans la 1^{ère} étude de génomique, dans le but d'identifier des régions du génome impliquées dans le contrôle des niveaux d'ARN-VIH plasmatique et d'ADN-VIH intracellulaire mesurés en primo-infection. La plupart des SNPs très associés aux niveaux d'ARN-VIH étaient localisés sur le chromosome 6, proches de gènes des classes I et III ; de plus les allèles protecteurs de 4 de ces SNPs étaient surreprésentés dans la cohorte ANRS HIV controllers. Les niveaux d'ADN-VIH en primo-infection étaient associés à ces 4 SNPs, et à 2 autres localisés sur les chromosomes 8 et 17 (*Dalmaso 2008*).

Environ 200 patients ont été suivis et explorés dans le module immuno ; on observe une très forte activation du système immunitaire dès la primo-infection, qui déborde le champ des réponses T anti VIH ; ces réponses T spécifiques sont quantitativement et qualitativement faibles lors de la primo-infection et s'améliorent qualitativement sous traitement initié en primo-infection ; on n'observe cependant pas de relation entre l'amélioration de ces réponses sous traitement et l'évolution des marqueurs après arrêt de traitement (*Lécroux 2009*).

La diversité des patients et des souches, et la présence d'une bibliothèque constituée à des temps répétés, permet d'améliorer les connaissances sur les performances du test d'infection récente utilisé en routine dans la surveillance des nouveaux diagnostics VIH en France (*Le Vu en révision*). Enfin, l'évolution au cours du temps des comportements sexuels des patients de la cohorte, et leurs liens

avec la charge virale, est en cours d'étude

La cohorte ANRS PRIMO, une des plus larges cohortes de primo-infection au monde, continue à inclure des patients. L'essai OPTIPRIM visant à évaluer l'impact d'un traitement intensifié en primo-infection va bientôt être proposé.

7/3s

4 mai 2009 - 12:30

Impact des traitements de la primo-infection sur les réservoirs

C. Rouzioux

EA 3620, Université Paris Descartes, CHU Necker, Paris, France

Au moment de la primo-infection VIH, l'établissement progressif des réservoirs aboutit à la constitution d'un stock de cellules infectées dans les différents sites périphériques lymphoïdes et ganglionnaires. La question de l'intérêt d'un traitement antirétroviral très précoce est actuellement sans réponse, ce d'autant que celle de la durée du traitement n'est pas non plus résolue. De nouveaux arguments ralentent le débat.

L'étude de patients en primo-infection montre que la diversité des réponses immunes primaires qui conduit à un plateau d'ARN-VIH variable selon les patients. Les réservoirs VIH estimés par la mesure de l'ADN-VIH se révèle être un facteur prédictif de progression vers un taux de T CD4+<300/mm3 dès la primo-infection. Le suivi virologique de patients traités et suivis dans la Cohorte Primo de l'ANRS montre l'impact régulier et prolongé des antirétroviraux avec une décroissance de l'ADN-VIH progressive durant les trois premières années de traitement. Des données observationnelles obtenues par l'équipe d'Orléans (Hocqueloux et al, CROI 2009) montrent que l'impact des traitements au long cours sur les réservoirs est significativement plus fort s'il est initié en primo-infection, plutôt qu'en phase chronique. Enfin, l'observation de cas de patients présentant un contrôle prolongé de la réplication virale après l'arrêt d'un traitement long initié dès la primo-infection et qui ont atteint un niveau d'ADN-VIH très bas, apporte un argument supplémentaire en faveur des traitements précoces.

L'ensemble de ces arguments conduit à proposer un essai thérapeutique en primo-infection en utilisant des molécules actuelles particulièrement puissantes, afin de favoriser la décroissance précoce des réservoirs et de préserver le système immunitaire.

9/4s

4 mai 2009 - 14:30

Indicateurs de qualité des essais cliniques menés dans le réseau français des centres cliniques ANRS et dans les sites en Afrique et en Asie

France

F. Couturier¹, E. Lanoy², Y. Saïdi⁴, F. Chau⁵, O. Kalmykova², V. Lemahieu-Monribot³, C. Capitant⁴, G. Chêne

¹INSERM, CMG-EC U897 & CIC-EC7, Bordeaux, France, ²INSERM, U720, Paris, France, ³ANRS, Paris, France, ⁴INSERM, SC10, Villejuif, France, ⁵INSERM, U707, Paris, France

Pays en développement

M. Hanna¹, A. Minga², P. Fao³, L. Borand⁴, A. Diouf⁵, JM. Mben⁶, R.R. Gad⁷, N. Meda³, X. Anglaret^{1,2}, B. Bazin⁸

¹INSERM, U897, Bordeaux, France, ²Site ANRS Côte d'Ivoire, ³Site ANRS Burkina Faso, ⁴Site ANRS Cambodge, ⁵Site ANRS Sénégal, ⁶Site ANRS Cameroun, ⁷Site ANRS Egypte, ⁸ANRS Paris, France

Contexte : L'ANRS conduit des essais cliniques en France dans le cadre de son réseau d'environ 150 centres cliniques investigateurs ainsi que dans les pays en développement (PED), essentiellement sur les 8 sites de recherche en Afrique, Asie et au Brésil.

Pour le réseau français, neuf indicateurs de qualité (IQ) ont été sélectionnés et construits par un groupe d'experts de l'AC5 (Action Coordonnée Essais thérapeutiques VIH) pour leur pertinence et leur reproductibilité. Ces IQ mesurent la conformité aux exigences réglementaires (conformité du

consentement et de la déclaration des effets indésirables graves) et la qualité des données destinées à l'analyse des essais cliniques (respect des critères d'admissibilité dans les essais, complétude du critère de jugement, complétude et délais de transmission des observations).

En 2007, l'essai ANRS 1269 TRIVACAN mené en Côte d'Ivoire a servi d'étude pilote pour le recueil des IQ en PED. La liste des IQ a été adaptée au contexte : IQ utilisés pour le réseau français et IQ spécifiques aux PED. En 2008, le recueil de ces IQ a débuté au sein des essais menés dans les sites PED.

Objectifs actuels : En France, l'objectif est de disposer annuellement des IQ des centres cliniques participant aux essais de l'AC5 et de l'AC24 (Essais thérapeutiques dans les hépatites virales) et d'identifier la marge d'amélioration de chaque centre clinique.

Dans les PED, l'objectif est de construire une démarche qualité pérenne en élaborant une liste d'IQ et de respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) adaptée aux moyens et au contexte de ces sites.

Méthode : En France, depuis 2005, les données extraites annuellement des bases de données des essais cliniques de quatre Centres de Méthodologie et de Gestion (CMG) de l'ANRS selon une procédure standardisée sont fusionnées dans une base de données commune. Une application informatique sous SAS/AF® permet le calcul des IQ et la sortie automatisée des résultats.

Dans les PED, des missions sur les sites permettent d'initier la démarche de recueil des IQ en s'appuyant sur un responsable de la qualité désigné localement. Les particularités organisationnelles et culturelles doivent être analysées pour être prises en compte dans le développement d'un guide d'extraction commun.

Résultats : En France, sur les trois premières années (2005, 2006 et 2007), 96 centres participants à 24 essais ont été évalués au moins une fois. Le calcul des IQ a porté respectivement sur 855, 711 et 827 patients et sur 4168, 2657 et 3855 suivis effectués. Trois IQ sont supérieurs ou égaux à 95%, quatre IQ se situent entre 80 et 95% et deux IQ sont inférieurs à 80%. La diffusion aux centres investigateurs de leurs résultats annuels individualisés parmi ceux de l'ensemble des centres s'est accompagnée d'actions correctives émanant de l'ANRS. Deux IQ sont en nette progression : événements indésirables graves correctement déclarés et nombre de suivis reçus dans un délai inférieur ou égal à 30 jours. Cependant, ces deux IQ, ainsi que celui des consentements conformes, doivent encore progresser.

Dans les PED, depuis Juillet 2008, cinq sites ont été visités permettant le recueil des IQ sur sept essais cliniques. La première phase de recueil se terminera en Septembre 2009, ce qui permettra de procéder à l'analyse et à la validation de la liste prédéfinie.

Conclusion : L'ANRS est le seul promoteur académique en Europe à s'être doté d'un outil de pilotage de la performance du réseau de ses centres cliniques à l'échelon national et dans ses sites des PED. Les indicateurs montrent la grande qualité des données disponibles et les marges d'amélioration possible dans une véritable démarche qualité. La généralisation à l'ensemble des sites des PED et des CMG pour les essais des pays du Nord sera réalisée au plus tard en 2010.

10/4s

4 mai 2009 - 14:50

Rôle de la vigilance dans les essais thérapeutiques

A. Diallo

Service de vigilance des essais cliniques ANRS/Inserm, Paris, France

Introduction : La vigilance se définit comme étant la surveillance des événements indésirables et autres faits de sécurité relevant des médicaments et dispositifs médicaux. Nous ne traiterons que de la vigilance des médicaments au cours de ce séminaire. Le service vigilance assure l'évaluation et la surveillance continue de la sécurité des patients qui se prêtent à la recherche. Cette surveillance commence dès la signature par le participant de son consentement éclairé et se poursuit tout le long de la recherche et au-delà de la fin de l'essai dans certains cas.

Méthodes : L'investigateur doit déclarer dès qu'il en connaissance à l'ANRS (promoteur) tous les événements indésirables graves et les grossesses. Il se prononce sur le lien de causalité avec le ou les traitement (s) expérimenté (s) de l'essai ou la stratégie thérapeutique et les traitements associés.

Le service de vigilance des essais de l'ANRS est impliqué à différents niveaux :

Avant le début de la recherche :

- la lecture des protocoles de recherche pour un avis (pour certains protocoles) sur la sécurité des patients
- la rédaction et la validation du chapitre vigilance des protocoles soumis
- l'adaptation et la mise à disposition de feuillets de déclaration d'événement indésirable grave et de recueil de données de grossesses
- la gestion des événements indésirables graves et des faits nouveaux
- la rédaction du rapport annuel de sécurité et l'édition des listings correspondants
- rédaction de procédures spécifiques pour le circuit de déclaration des événements indésirables graves entre les centres de méthodologie et de gestion (CMG : essais Hépatites, HIV, PED et Vaccin), les firmes pharmaceutiques ou les sociétés de service.
- la rédaction ou validation de la partie « Vigilance » des contrats entre les firmes pharmaceutiques et l'ANRS avec le concours du service juridique de l'ANRS.
- rédaction et vérification de la procédure de levée d'insu dans les essais en aveugle
- veille bibliographique (scientifique, du document de référence, réglementaire)

Pendant la recherche :

Lien de causalité : Le lien de causalité est une estimation du degré de responsabilité (raisonnable) d'un médicament dans la survenue d'un événement grave chez un participant donné. Cette raisonnable relation causale est évaluée par l'investigateur et par le promoteur. Cette évaluation par le promoteur s'effectue sur la base d'une expertise médicale (physiopathologie et mécanismes d'action du ou des médicament(s) expérimenta(x)) et technico-réglementaire (algorithme). Les points à considérer pour l'évaluation de la relation causale sont : le délai de survenue de l'événement, la disparition ou non de l'événement à l'arrêt du médicament expérimenté (ME), sa réapparition à l'introduction du ME, présence d'une cause autre que le ME ou de facteurs confondants, de facteurs de risque et/ou de marqueurs biologiques pertinents et les informations antérieures pertinentes sur le ME en rapport avec l'évènement. Ainsi un effet indésirable grave et inattendu est tout effet du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit pour un produit avec AMM ou la Brochure de l'Investigateur pour le produit en développement. Les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus (EIGs) sont déclarés aux autorités de santé Européenne (EMA) par Eudravigilance et Française (AFSSAPS) et au comité d'éthique (CPP pour la France) selon les délais réglementaires. Les différentes autorités compétentes pourront dans un futur proche effectuer des requêtes dans la base Eudravigilance et ainsi générer des signaux par rapport aux EIGs transmis électroniquement. Les EIGs une fois transmis peuvent à tout moment être amendés, complétés et même nullifiés si d'éléments nouveaux permettent de les relier formellement à d'autres causes que les médicaments suspectés.

Evaluation au moins annuelle de la balance bénéfice/risque préalablement consentie : A la date anniversaire d'autorisation d'un essai par l'AFSSAPS le Service Vigilance, en collaboration avec le CMG et l'investigateur coordonnateur, rédige un rapport annuel de sécurité avec une analyse concise et pertinente sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche, une liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves attendus et inattendus survenus dans la recherche concernée et des tableaux de synthèse.

La vigilance pour les essais se déroulant dans les Pays en Développement (PED) : Malgré l'absence d'autorité compétente ou de centre national de pharmacovigilance dans la plupart des Pays En Développement, le service de vigilance applique presque les normes Françaises en matière de vigilance avec « effet booster à la vigilance des essais » marqué par :

- un délai de déclaration répondant aux mêmes exigences,
- l'information des investigateurs-SUD de déclarations d'EIGs survenus dans le cadre de cross-protocol (un autre protocole avec le même ME)
- la rédaction d'une procédure de gestion des EIGs
- la rédaction de rapports annuels de sécurité pour les nouveaux essais pour les comités d'éthiques locaux et/ou internationaux.

Conclusion : Au final la vigilance des essais évalue ou s'assure de la sécurité des participants aux recherches au regard du ME de façon continue et tout le long de la recherche.

Le vieillissement accéléré chez les patients infectés par le VIH

M. Caron, M. Auclair, C. Lefèvre, F. Boccara, C. Vigouroux, J. Capeau
Centre de Recherche Saint-Antoine, Inserm-UPMC UMRS938, Paris, France

L'infection VIH est devenue une infection chronique complexe. La population infectée par le VIH vieillit du fait de la disponibilité de traitements capables de contrôler l'infection sur le long terme. Cependant, ces patients doivent faire face à un nombre croissant de co-morbidités associées au vieillissement, survenant notablement plus tôt que dans la population générale, ce qui a conduit à proposer que l'infection par le VIH « comprime » le processus de vieillissement. Ces co-morbidités touchent en particulier le système nerveux central, avec une prévalence importante des troubles neurocognitifs, le système cardio-vasculaire, le métabolisme, avec dyslipidémie et diabète, l'os, avec augmentation de l'ostéoporose et du risque fracturaire. Une prévalence augmentée des cancers non-classants SIDA est également observée.

Quel peut être l'origine de ce vieillissement accéléré ? Les travaux en cours conduisent à proposer que ce processus pourrait résulter de l'effet des traitements mais également de la progression de la maladie VIH, même contrôlée.

On peut envisager une responsabilité d'au moins quatre facteurs, impliqués à des degrés différents dans ces différentes complications :

- l'infection chronique
- une atteinte sur le long terme du système immunitaire avec déplétion progressive des ressources aboutissant à un état d'immunosénescence,
- un état inflammatoire à bas grade en réponse à cette infection mais aussi à certains traitements antirétroviraux,
- et des effets délétères propres à certaines molécules thérapeutiques.

Les études réalisées *in vitro* sur des cellules humaines normales (adipocytes, fibroblastes, cellules endothéliales) montrent que certaines molécules antirétrovirales de la classe des IP et des INTI sont capables d'induire une dysfonction cellulaire, un stress oxydant, la sécrétion de chemokines et cytokines proinflammatoires et une sénescence cellulaire. Certains IP agissent en favorisant l'accumulation d'une molécule de sénescence, la prélamine A alors que certains INTI ont comme cible initiale la mitochondrie. Des stratégies thérapeutiques permettant de prévenir ces altérations sont testées.

La compréhension de ces mécanismes est importante pour proposer une prise en charge adaptée des patients.

Risque cardiovasculaire

D. Logeart

Service de cardiologie, Hôpital Lariboisière, Paris, France

Les thérapies antirétrovirales ont permis une diminution majeure de la morbi-mortalité liée au VIH. En revanche, la proportion de décès non liés au VIH a augmenté et notamment la mortalité liée au risque cardio-vasculaire, avec un excès de risque vasculaire. Les causes de cet excès de risque restent débattues : rôle du HIV, impact des thérapeutiques, implication de facteurs de risques classiques notamment du tabagisme, dyslipidémie et résistance à l'insuline. Ces dernières sont elles-mêmes étroitement intriquées à l'infection HIV et à son traitement. Il est important d'essayer de prédire le risque, de dépister les sujets à haut-risque et de leur proposer une prévention adaptée. Si de nombreux scores prédictifs existent pour la population générale, notamment celui de Framingham, des scores plus adaptés aux personnes infectées pourraient être développés. Des efforts importants sont à mettre en place pour réduire l'excès de risque vasculaire. Au premier rang se situe la lutte contre le tabagisme, la sédentarité et le surpoids. La prise en charge des anomalies lipidiques spécifiques aux patients HIV traités est encore un sujet de débats et de recherches.

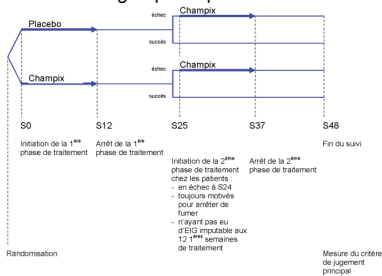
Tabac et infection par le VIH : aide à l'arrêt de la consommation de tabac (Essai ANRS 144 Inter-ACTIV)

P. Mercié^{1,2}, A. Bénard², G. Chêne²

¹Service de médecine interne, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux ²INSERM U897 – ISPED, Université Victor Segalen Bordeaux 2, France

Justification de l'étude. Les décès de causes cardiovasculaires arrivent au 4^{ème} rang des décès en France au cours de l'infection par le VIH. Le tabac est un des facteurs de risque cardiovasculaire majeurs à l'origine de la maladie athéromateuse en général et des accidents coronariens aigus en particulier. Le tabac est aussi à l'origine d'une morbi-mortalité multiple associant à côté des causes cardiovasculaires d'autres causes de types : cancers ORL, pulmonaires, oesophagiens et de la vessie, insuffisances respiratoires, bronchites chroniques, BPCO et infections bactériennes pulmonaires. La consommation de tabac dans la population infectée par le VIH est plus élevée (50% dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine) que dans la population générale (30% dans l'étude MONICA). Il est donc primordial d'influer sur la consommation de tabac et de proposer une prise en charge adaptée. Il est donc indispensable de développer et d'évaluer des actions visant à favoriser le sevrage tabagique au sein de cette population particulièrement exposée. Dans la population générale les bénéfices de l'arrêt du tabac sont reconnus en termes de morbidité et de mortalité. L'utilisation des dérivés nicotiques (patches et gommes) ou du tartrate de varénciline (CHAMPIX®) est possible mais ni l'efficacité ni l'innocuité de ces traitements ne sont établis dans la population VIH.

Essai ANRS 144 Inter-ACTIV : « Essai randomisé en double insu comparant l'efficacité et la tolérance du tartrate de varénciline versus placebo dans l'aide à l'arrêt de la consommation de tabac chez les patients infectés par le VIH ». **Promoteur :** ANRS. **Objectif principal :** évaluer l'efficacité du tartrate de varénciline [TrV] (CHAMPIX®) dans l'aide au sevrage tabagique chez les patients infectés par le VIH. **Objectifs secondaires :** évaluer la tolérance, en particulier neuropsychique, du TrV ; évaluer l'efficacité et la tolérance de 2 phases de 12 semaines de traitement par le TrV par rapport à 1 seule phase de traitement ; comparer, avant (à l'inclusion) et après sevrage tabagique (à 48 semaines) la capacité respiratoire, le risque cardiovasculaire global, la symptomatologie perçue et le score de qualité de vie ; déterminer les facteurs associés à la motivation pour arrêter de fumer et ceux associés à la réussite du sevrage tabagique, évaluer l'influence de l'arrêt de la consommation de tabac, avec ou sans traitement par TrV, sur la concentration plasmatique des médicaments antiviraux, dans un sous-groupe de patients inclus dans l'essai.



Tests utilisés : co-dépendance à l'alcool (CAGE-DETA), au cannabis (CAST) ; motivation pour arrêter de fumer (Q-MAT) ; dépistage d'un syndrome dépressif (HAQ>8), confirmation (échelle MADRS \geq 21) ; score de qualité de vie (SF12).

Design de l'étude : essai clinique comparatif de phase III, en double insu, multicentrique, en deux groupes parallèles. **Critère de jugement principal :** pourcentage de fumeurs continuellement abstinents entre la 9^{ème} et la 48^{ème} semaine d'intervention. Le statut tabagique sera mesuré par interrogatoire et par dosage du CO expiré. **29 centres ANRS participants. Taille de l'essai :** 254 patients (127 par groupe). **Échéancier :** période d'inclusion : 72 semaines ; durée de participation par patient : 48 semaines et durée de l'essai : 120 semaines. Le **début de l'étude** est prévu au mois de septembre 2009.

Fonctions cognitives et locomotrices chez les personnes infectées par le VIH : l'étude CogLoc de la Cohorte ANRS CO3 Aquitaine.H. Amiéva³, P. Dehail¹, G. Chêne²¹CHU de Bordeaux, Service de MPR ; Université Victor Segalen Bordeaux 2, EA 4136 ²INSERM U897 ; Université Victor Segalen, Institut de Santé Publique, D'Epidémiologie et de Développement (ISPED) ³INSERM U897, Université Victor Segalen, Bordeaux, France

L'objectif de l'étude CogLoc est d'estimer la fréquence des troubles cognitifs et moteurs chez les personnes infectées par le VIH et d'autres part d'identifier les facteurs associés à ces troubles. L'étude CogLoc inclura à terme 500 patients de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine. Le bilan neuropsychologique est réalisé au moyen d'échelles neuropsychiatriques et d'une batterie de tests cognitifs évaluant la mémoire épisodique, la mémoire de travail, les fonctions exécutives, le langage et la vitesse psychomotrice. L'examen des fonctions locomotrices explore différents domaines dont l'équilibre, la marche, l'endurance et la force musculaire (Echelle de Berg, Timed up and go test, Functional Reach Test, appui unipodal, test de 6 minutes, cinq levers de chaise).

L'inclusion des patients a démarré en juin 2007 et devrait s'achever en août 2009. Les résultats préliminaires du volet cognitif concernant les 230 premiers patients inclus (180 hommes, âge médian : 46 ans, CD4 médians : 505/mm³, 88% sous combinaison Antirétrovirale, nadir des CD4 <200/mm³ : 46%). Des troubles cognitifs modérés (anomalie portant sur au moins deux tests, critères d'Antinori et coll. 2007) ont été identifiés chez 55 patients (24% ; Intervalle de Confiance à 95% [IC] : 18-29%). Une régression logistique multivariée montrait que les patients plus âgés, professionnellement inactifs ou retraités, ayant un faible niveau d'étude, au stade sida, ou co-infectés par le virus de l'hépatite virale B avaient une fréquence plus élevée de ces troubles cognitifs modérés. De plus, un nadir des CD4 bas était associé avec une performance moins bonne aux tests de mémoire épisodique, des fonctions exécutives et de vitesse psychomotrice. Les résultats préliminaires du volet locomoteur concernent les 118 premiers patients inclus et montrent que 34% des patients ont plus de 2 tests considérés comme anormaux. Le test le plus altéré était le test des cinq levers de chaise.

En conclusion, ces premiers résultats montrent que la prévalence des troubles cognitifs, locomoteurs et posturaux dans la population VIH est élevée et peuvent être expliqués par l'évolution de l'infection par le VIH en plus de facteurs classiques liés à l'hôte ou aux co-morbidités. L'analyse de ces données permettra d'identifier si certains tests sont plus altérés que d'autres et si l'altération des tests cognitifs et locomoteurs survient chez les mêmes patients, afin de générer certaines hypothèses physiopathologiques, mais aussi de guider le choix d'une batterie de tests minimaux pour la pratique en routine.

Leçons de l'essai RIBAVIC-ANRS HC02F. Bani Sadr*Inserm U707, Hôpital Tenon, Service des Maladies Infectieuses, Paris, France*

L'essai RIBAVIC – ANRS HC02 qui a inclus plus de 400 patients sur 70 centres en France fut extrêmement riche en enseignements et a transformé les pratiques pour la prise en charge de la co-infection VHC/VIH. Au delà de l'analyse de l'objectif principal de l'essai (comparaison du Peg-IFNa2b versus IFN standard plus ribavirine 800 mg/j), cet essai a conduit à ce jour, à 20 publications permettant une meilleure connaissance de l'histoire naturelle du VHC, établissant l'intérêt des cinétiques virales précoces, des tests non invasifs de fibrose et permettant une optimisation du traitement anti-VHC en décrivant les facteurs associés aux effets secondaires graves et à la non réponse au traitement anti-VHC.

Les avancées dans la prise en charge de l'hépatite CM. Bourrière*Service d'hépatogastro-entérologie, Hôpital Saint-Joseph, Marseille, France*

Depuis deux décennies de nombreux progrès ont été réalisés dans le traitement de l'hépatite C. La réponse virologique soutenue témoin de la guérison de l'hépatite C est passée de 8 à 12 % dans le début des années 90 sous interféron seul, à plus de 50% aujourd'hui sous interféron pégylé et Ribavirine. Ces progrès thérapeutiques sont liés, d'une part à une meilleure compréhension des mécanismes d'action de l'interféron et de la Ribavirine et d'autre part à une meilleure utilisation de ces molécules liée notamment à une meilleure connaissance des facteurs prédictifs de réponse (génotype, charge virale, fibrose, poids...), à une meilleure utilisation des outils virologiques dans la prise en charge thérapeutique, à une meilleure gestion des effets secondaires des traitements et enfin à une prise en charge plus active des populations les plus difficiles à traiter (patients cirrhotiques, coinfection VIH-VHC, patients transplantés...).

Les futurs traitements de l'hépatite C appartiennent à quatre grandes catégories que sont les nouveaux interférons, les alternatives à la Ribavirine, les inhibiteurs spécifiques du VHC et les traitements immunomodulateurs. Le développement des nouveaux interférons a pour objectif de disposer d'interféron ayant une meilleure efficacité antivirale et immunomodulatrice ainsi que de meilleurs profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques avec si possible moins d'effets secondaires. Les alternatives à la ribavirine sont actuellement limitées à la Taribavirine une prodrogue de la ribavirine qui permet d'obtenir une efficacité comparable avec des effets secondaires notamment anémique moindre. Les inhibiteurs spécifiques du VHC représente une avancé majeure dans le traitement de l'hépatite C. Théoriquement toutes les étapes du cycle du virus C sont des cibles potentielles pour ces nouvelles molécules. A ce jour les principales cibles sont le site interne d'entrée ribosomale (IRES) la structure qui déclenche la translation des polyprotéines du VHC, la protéine NS3 qui possède une activité protéase et hélicase et la protéine NS5B ARN polymérase ADN dépendante qui catalyse la réplication du VHC. Les inhibiteurs de l'IRES ont pour l'instant donné des résultats décevants. Par contre les inhibiteurs de protéase ont permis d'obtenir une amélioration de la RVS de près 20% chez les patients de génotype 1. Les inhibiteurs de la polymérase ont un développement plus difficile mais permettent aussi d'obtenir une amélioration significative de la RVS. Compte tenu de l'émergence précoce de mutations de résistances ces molécules doivent être associées à la bithérapie pégylée. Les premières études d'association de ces inhibiteurs spécifiques entre eux sont en cours.

Deux autres approches dans les inhibiteurs spécifiques sont intéressantes. Ce sont d'une part l'utilisation des inhibiteurs de la cyclophiline, qui ont montré avec le DEBIO-025 une activité antivirale dans les études in vitro et in vivo contre le VIH et le VHC, et d'autre part les inhibiteurs de la morphogénèse du VHC avec les sucres-iminés qui inhibent la sécrétion des virions et diminuent l'inféctiosité des particules virales néoformées dans les modèles in vitro. L'intérêt de ces molécules est l'absence d'émergence de virus résistant in vitro. Une étude de phase IIa avec le celgosivir (Migenix)

en association avec une bithérapie pégylée montre une réponse virologique précoce à 12 semaines supérieure à la bithérapie pégylée chez des patients de génotype 1 non répondeurs.

Les traitements immunomodulateurs sont pour l'instant décevants, Cependant les études de phases 1 avec le vaccin thérapeutique donnent des résultats encourageants.

Ainsi les avancées dans le traitement de l'hépatite C permettent d'espérer avec l'association d'un inhibiteur spécifique du VHC à la bithérapie pégylée une augmentation de la RVS de près de 20% à court terme. A moyen terme l'association des inhibiteurs spécifiques sans résistances croisées avec une bithérapie pégylée devrait encore augmenter la RVS et à plus long terme il est possible d'envisager que des associations multiples de plusieurs inhibiteurs spécifiques sans résistances croisées associées à des traitements immunomodulateurs permettent de se passer de l'utilisation de la bithérapie pégylée.

19/6s

5 mai 2009 - 09:40

Les leçons de la cohorte VIH-VHBK. Lacombe*Hôpital Saint-Antoine, Inserm UMR-S707, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, Paris, France*

Grâce à l'utilisation à large échelle des nouvelles trithérapies antirétrovirales depuis 1996, l'évolution de la morbidité due à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) s'est accompagnée de l'émergence de nombreuses pathologies chroniques. Parmi celles-ci, la co-infection avec un virus hépatotrope (hépatites B, C et Delta) est fréquente, du fait de modes de transmission proches et du risque accru d'évolution vers la chronicité en contexte d'immunodépression. Première cause de maladie terminale du foie par hépatocarcinome dans le Monde, l'hépatite B chronique (VHB) concerne actuellement 10% des patients infectés par le VIH. Les déterminants de l'évolution complexe de cette pathologie, et en particulier de la fibrose hépatique dans le contexte du VIH, ont été peu étudiés, alors que les enjeux en termes de pronostic à long terme et de thérapeutique commune VIH-VHB sont importants. Grâce aux données issues du suivi prospectif de 308 patients co-infectés VIH-VHB dans 7 centres cliniques en France, nous avons montré le rôle important des facteurs liés au virus (génotypes viraux en particulier) et à l'hôte (comorbidités hépatiques) comme déterminants de la fibrose hépatique. Considérant que l'amélioration des connaissances en matière de thérapeutique antiVHB était primordiale pour la maîtrise de la fibrose hépatique, nous nous sommes conjointement intéressés à l'évaluation du Ténofovir disoproxil fumarate, analogue nucléotidique de la transcriptase inverse présentant une double activité anti-VIH et anti-VHB. L'objet de cette présentation sera de montrer comment, à partir de l'analyse de données longitudinales, nous avons constitué un corpus homogène de connaissances portant tant sur les virus VIH, VHB et autres virus hépatotropes, que sur l'hôte et les traitements, grâce auxquels nous avons contribué à une meilleure appréhension clinique et thérapeutique de la co-infection VIH-VHB.

20/6s

5 mai 2009 - 09:55

Patients co-infectés par les virus de l'immunodéficience humaine et de l'hépatite C. ANRS CO13 – HEPAVIHD. Salmon, M. Winnock, M.P. Carrieri, M.A. Loko, S. Gillet, E. Pambrun, L. Dequae Merchadou, B. Spire, F. Dabis*Hôpital Cochin, Paris, France*

HEPAVIH (ANRS CO13) est une cohorte prospective multicentrique française de patients co-infectés par le VIH et le VHC, inclus et suivis actuellement (mars 2009) dans la Cohorte ANRS CO3 Aquitaine (Hôpitaux Pellegrin, Saint-André et Haut-Lévêque à Bordeaux) et dans 14 centres cliniques français (Hôpitaux Cochin, Pitié-Salpêtrière, Tenon, Avicenne, Bichat, Bicêtre, Saint-Antoine, Saint-Louis, Paul-Brousse et Necker à Paris, Hôpital Sainte-Marguerite à Marseille, Hôpital de l'Archet à Nice, Hôpital Purpan et Clinique Joseph-Ducauing à Toulouse)

Les objectifs généraux de ce projet collaboratif et pluri-disciplinaire sont de caractériser l'histoire « naturelle » de la co-infection VIH-VHC en termes de morbidité et de mortalité et ses déterminants, et

de mieux comprendre les interactions entre les deux virus et leurs traitements. Par ailleurs, la composante « sciences sociales » du projet permettra d'évaluer l'impact de la prise en charge et des caractéristiques cliniques et socio-comportementales des patients sur l'observance au traitement antirétroviral et sur leur qualité de vie.

Cette collaboration a inclus 1175 patients adultes (≥ 18 ans), infectés par le VIH et porteurs du VHC (ARN VHC positif par PCR) ou bien ayant une recherche négative de l'ARN VHC six mois après l'arrêt d'un traitement contre le VHC (définition de la guérison de l'hépatite C après traitement). Les inclusions ont été fermées en décembre 2008.

La durée prévue du suivi par patient est de cinq ans minimum. Plusieurs types de visites de suivi sont programmées selon le stade histologique de la maladie hépatique et la réponse au traitement éventuel de l'hépatite C. Les modalités des suivis sont calculées sur les recommandations des bonnes pratiques cliniques en France, à savoir :

Patients porteurs chroniques : Un suivi annuel pour les sujets sans cirrhose (suivi standard). Le suivi est rapproché tous les six mois pour les sujets porteurs d'une cirrhose qu'ils soient répondeurs ou non à un traitement contre l'hépatite C. En cas d'initiation d'un traitement contre le VHC, cinq visites spécifiques sont effectuées (à l'initiation du traitement, un mois et trois mois après celle-ci, à la fin du traitement et six mois après la fin celui-ci). Patients guéris après traitement : Le suivi est allégé pour les patients non cirrhotiques présentant une réponse virologique prolongée après traitement contre l'hépatite. Les auto-questionnaires permettent à l'inclusion et en cours de suivi d'appréhender les questions psychologiques et sociales de la prise en charge.

Une description des caractéristiques initiales des patients ainsi que des premières données de suivi de la cohorte et des analyses réalisées à ce jour seront rapportées.

21/7s

5 mai 2009 - 10:20

L'avènement de la qualité de vie dans les stratégies de prise en charge de l'infection par le VIH
B. Spire¹, J.P. Aboulker²¹Inserm UMR 912 SE4S, Marseille, ²Inserm SC10, Villejuif, France

Depuis l'avènement et la diversification des combinaisons antirétrovirales puissantes, les mesures centrées sur le vécu des patients ont été introduites dans les essais cliniques VIH. Ceux-ci, sont aujourd'hui de plus en plus des essais de non-infériorité sur la réponse virologique qui arbitrent les comparaisons sur les effets indésirables potentiels à plus long terme des traitements et les perceptions des patients relatives à leur traitement et à leur santé.

Ainsi, l'impact des traitements sur le vécu des patients et leur qualité de vie (QDV) devient une question grandissante dans l'évaluation des nouvelles stratégies de traitement de l'infection par le VIH. La qualité de vie, qui s'inscrit dans un éventail de critères socio-comportementaux mesurables, a été intégrée au sein des nombreux essais cliniques de l'ANRS depuis le début des années 2000.

Mesurer la qualité de vie dans les essais de stratégies antirétrovirales présente cependant des difficultés de 3 ordres. Une première difficulté est l'absence d'instrument universel de mesure de la QDV adapté à la diversité des questions des essais, même si on dispose avec le SF36 d'outils génériques utilisés dans d'autres pathologies et en population générale. Une deuxième difficulté provient de la QDV mesurée chez les patients participant aux essais cliniques de l'ANRS qui s'avère supérieure à celle des autres patients VIH, ce qui limite à la fois la capacité à détecter l'impact des stratégies sur son amélioration et la validité de l'extrapolation des résultats à tous les patients. Une troisième difficulté réside dans le peu de sensibilité aux changements de QDV mesurée par des échelles génériques en fonction des stratégies thérapeutiques. L'introduction d'outils complémentaires, plus spécifiques du VIH, s'avère nécessaire. Ainsi, les résultats obtenus dans les cohortes ont démontré l'intérêt de mesurer le nombre d'effets secondaires perçus par les patients comme indicateur simplifié et sensible au changement.

Malgré ces difficultés, la mesure de la QDV dans les essais a apporté un éclairage centré sur les préférences des patients. Pour réduire l'exposition prolongée à plusieurs classes de molécules, la monothérapie d'inhibiteurs de protéase de 2^{ème} génération est à l'étude dans plusieurs essais. Les échelles de QDV et des questionnaires d'effets secondaires perçus au sein d'un essai randomisé comparant chez des patients naïfs une trithérapie classique et une monothérapie de Kaletra®, ont

permis de montrer que la monothérapie est associée à une meilleure QDV. Par ailleurs, un essai de simplification de traitement (essai EASIER) a clairement mis en évidence l'amélioration de la QDV des patients suite au remplacement des injections biquotidiennes d'enfuvirtide par les comprimés de raltegravir.

Mieux choisir les critères socio-comportementaux et améliorer encore leur mesure devrait stimuler leur usage dans les essais futurs.

22/7s

5 mai 2009 - 10:40

Evaluation de la pharmacologie des antirétroviraux en lien avec l'observance dans les essais ANRSC. Goujard*Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France*

L'observance est un élément clef de la réponse thérapeutique : elle doit être élevée, et maintenue de façon constante dans le temps pour que cette réponse soit prolongée à long terme. Les écarts d'observance ont un impact différent selon les régimes thérapeutiques, dépendant en particulier de la barrière génétique des antirétroviraux.

Le niveau d'observance requis à une association d'antirétroviraux dépend aussi de leurs caractéristiques pharmacologiques, en terme de demi-vie et de niveau d'exposition par rapport aux concentrations minimales nécessaires pour inhiber la réplication virale. Ces caractéristiques varient entre les individus, et pour un individu donné, en fonction de nombreux paramètres non modifiables, en particulier génétiques, et modifiables, dont l'observance. Une grande variabilité pharmacologique est observée pour la plupart des antirétroviraux, mais la part de l'observance dans cette variabilité est difficile à affirmer, y compris dans les essais cliniques.

Ainsi, la connaissance précise de l'observance est essentielle pour pouvoir interpréter la pharmacocinétique des antirétroviraux, alors même que son évaluation est difficile. Différentes méthodes de mesure de l'observance sont possibles, chacune ayant des limites d'interprétation : auto-questionnaires, décompte des comprimés, piluliers avec bouchons enregistrant les horaires de prise. Ces mesures sont utilisées dans les essais thérapeutiques, en particulier les essais ANRS.

Nous avons proposé dans un essai récent, l'essai ANRS COPHAR-3, d'interpréter la pharmacocinétique de l'atazanavir en association avec le ritonavir, l'emtricitabine et le tenofovir, en fonction de l'observance aux différentes molécules mesurées par des piluliers électroniques. Les résultats préliminaires confirment le haut niveau de réponse thérapeutique malgré l'existence d'une grande variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques de l'atazanavir.

Ainsi, le couplage des piluliers et des caractéristiques pharmacocinétiques des antirétroviraux apporte une mesure de l'exposition thérapeutique globale pendant la période de l'essai. Cette approche pourrait être proposée dans d'autres essais, en particulier avec les molécules les plus récentes, ou leurs associations, dont la pharmacologie est moins bien connue. Elle permettrait de mesurer l'efficacité de différents schémas thérapeutiques rapportée à l'exposition réelle aux médicaments, et éventuellement d'en comparer leur puissance.

23/8s

5 mai 2009 - 11:30

Immunothérapie de l'infection par le VIH : Bilan et perspectivesY. Lévy*Hôpital Henri Mondor, Créteil, France*

Garder ou retrouver un niveau de CD4 élevé est un objectif thérapeutique majeur du fait de la démonstration de la valeur pronostic du niveau de T CD4 tant à l'initiation d'un traitement antirétroviral (ART) qu'à la phase chronique de la maladie. En effet, les études de cohorte ont montré que le niveau de restauration T CD4, et sa durée, ont une influence directe sur la morbidité/mortalité des patients traités par ART. Cependant, malgré un contrôle efficace et prolongé de la réplication virale, un certain nombre de facteurs de l'hôte connus et inconnus influencent le niveau de restauration T CD4 (âge,

nadir, facteurs génétiques) qui reste hétérogène. Ceci implique la nécessité de développer des stratégies d'immunothérapie permettant d'améliorer/de maintenir le niveau de restauration T CD4. Par ailleurs, chez certains patients « élites contrôleurs », le contrôle par le système immunitaire de la réplication virale a un impact sur la physio pathogénèse de l'infection. La caractérisation de ces facteurs immunologiques permet d'affiner les objectifs de l'immunisation thérapeutique qui a pour but de restaurer/induire des réponses spécifiques T CD4 et CD8 effectrices polyfonctionnelles.

Ainsi, la mise au point de stratégies d'immunothérapie est fondée sur les connaissances les plus récentes de la physiopathologie de l'infection. En effet, d'un point de vue mécanistique, la réponse immunologique peut-être limitée par une destruction excessive des CD4 (activation chronique, une stimulation antigénique persistante ou un défaut de régulation) et une production de CD4 de novo compromise (par atteinte de la moelle ou du thymus). Par ailleurs, la persistance d'une physio pathogénèse de l'infection malgré, et au delà, du contrôle de la réplication virale justifie la mise au point d'outils visant à limiter l'évolution du déficit immunitaire sur plusieurs décades.

Dans les essais de phase III, SILCAAT et ESPRIT, l'augmentation des lymphocytes T CD4 prolongée sous IL-2 n'est pas associée à un bénéfice clinique en terme progression de la maladie SIDA. Ces résultats démontrent que la qualité de la population T CD4 générée sous IL-2 est différente de celle restaurée sous antivaux. Ceci implique une description plus fine des populations T CD4 sous traitement par cytokine en début de leur développement comme l'IL-7. L'objectif des essais d'immunisation thérapeutique (combinaison de vecteurs ADN et lipopeptides, cellules dendritiques (CD) autologues chargées de lipopeptides, peptide de fusion anticorps anti-CD/peptides VIH) seule ou associée à des cytokines (IL-7, IL-15) est de démontrer que l'induction de réponses immunitaires est associée à un contrôle de la physio pathogénèse. Le justificatif et le schéma de ces essais seront discutés.

24/8s

5 mai 2009 - 11:50

Les anti-CCR 5 ont-ils une place en immunothérapie ?

L. Cuzin

CHU Toulouse-Purpan, France

Efficacité virologique / efficacité immunologique des trithérapies

En France en 2008 l'objectif d'un traitement anti-rétroviral efficace chez des patients présentant une infection chronique par le VIH est double [1]. L'objectif virologique est d'atteindre et de maintenir une charge virale indétectable au seuil de 50 copies/mL. L'objectif immunologique est d'obtenir une restauration immunitaire traduite par une numération des CD4 à plus de 500 cellules/mm³. Cet objectif, chez des patients infectés par le VIH traités au long cours, pourrait permettre de ramener la mortalité de ces patients à des valeurs proches de celles observées dans la population générale [2]. Dans la cohorte Johns Hopkins 25% des patients gardent des CD4 < 380/mm³ après 6 ans de traitement efficace [3]; 26,5% des patients de la cohorte Nadis en 2005 qui avaient une CV<200 copies/mL gardaient des CD4 < 350/mm³ [4]. Comme pour les patients non traités, des valeurs basses de CD4 sont liées à une plus grande fréquence d'événements cliniques et de décès, y compris lorsque ces événements ne sont pas directement liés au sida [5-10]. Pour ces patients en échec immunologique malgré un succès virologique, différentes stratégies d'intensification de traitement ont été testées sans succès [11, 12].

Le maraviroc (Celsentri®)

Dans les essais MOTIVATE 1 et 2, dont la population de patients était en échec virologique sévère et présentait des souches virales majoritairement de tropisme R5, une restauration immunitaire a été observée chez les patients traités par maraviroc, y compris chez les patients en échec virologique, à hauteur de + 120 CD4/mm³ globalement, +74 chez les patients en échec [13, 14]. Chez les patients naïfs d'anti-rétroviraux l'essai MERIT a rejeté la non infériorité du maraviroc par rapport à l'efavirenz en association avec de l'AZT et de la 3TC. En analyse multivariée, le traitement par maraviroc était indépendamment lié au gain de CD4, de même que la valeur des CD4 à l'inclusion et l'indétectabilité de la charge virale [15].

Maraviroc et réponse immunitaire

Le maraviroc en modifiant l'interaction gp120-CCR5, pourrait avoir un effet inhibiteur sur 3 mécanismes de cytopathogénicité, la formation de syncytia, l'apoptose et la lyse cellulaire induite par cette interaction au niveau intracellulaire [16, 17].

Par ailleurs les antagonistes de CCR5 pourraient avoir un effet protecteur sur les cellules CD4 en freinant l'activation immunitaire cellulaire. CCR5 et ses ligands sont liés à plusieurs niveaux avec la fonction Th1, elle-même support de l'immunité cellulaire. Sachant que le degré d'activation immunitaire est le plus fort facteur prédictif d'évolution de l'infection par le VIH, un effet suppresseur des anti-CCR5 sur cette activation polyclonale pourrait être bénéfique.

Tolérance du maraviroc

La tolérance à court terme du maraviroc semble bonne. Parmi la population de patients recevant du maraviroc en premier traitement dans l'essai MERIT, 4,2% ont arrêté le maraviroc pour toxicité, versus 13,6% parmi ceux qui recevaient de l'EFV [18].

L'absence de sélectivité du blocage CCR5 peut théoriquement affecter la réponse immunologique à certains pathogènes ou cellules cancéreuses. Une revue des données des essais pré-cliniques ainsi que des essais cliniques de phase 1/2a (volontaires sains et patients infectés par le VIH) n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque d'infection ni d'altération immunologique [19].

Hypothèses de l'étude ANRS 145 MARIMUNO

La question posée est la suivante : chez des patients en succès virologique (défini par une charge virale inférieure à 50 copies depuis 24 mois au moins) sous traitement antirétroviral stable et non modifié depuis 6 mois mais présentant une restauration immunologique incomplète (définie par des CD4 inférieurs à 350 cellules/mm³ et ayant augmenté de moins de 100 cellules/mm³ au cours des derniers 24 mois) l'intensification du traitement en cours par l'adjonction de maraviroc permet-elle d'obtenir à 24 semaines un gain significatif de CD4 ?

References

1. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2008.
2. Lewden C, Chene G, Morlat P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 46: 72-77.
3. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 441-446.
4. Poizot-Martin I, Pugliese P, Enel P, et al. [Medical care for HIV infection in France in 2005, the NADIS cohort study on 7416 patients]. *Med Mal Infect.* 2006; 36: 454-459.
5. Bonnet F, Chene G, Thiebaut R, et al. Trends and determinants of severe morbidity in HIV-infected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2004. *HIV Med.* 2007; 8: 547-554.
6. Marin B, Thiébaud R, Rondeau V, et al. Association between CD4 and HIV-RNA with non AIDS-related causes of death in the era of combination antiretroviral therapy (cART). 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2007 22-25 July; Sydney.
7. Mocroft A, Ledergerber B, Zilmer K, et al. Short-term clinical disease progression in HIV-1-positive patients taking combination antiretroviral therapy: the EuroSIDA risk-score. *AIDS.* 2007; 21: 1867-1875.
8. Kaplan RC, Kingsley LA, Gange SJ, et al. Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS.* 2008; 22: 1615-1624.
9. Baker JV, Peng G, Rapkin J, et al. Poor initial CD4+ recovery with antiretroviral therapy prolongs immune depletion and increases risk for AIDS and non-AIDS diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 48: 541-546.
10. The D:A:D study group. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS.* 2008; 22: 2143-2153.
11. Katlama C, Carcelain G, Duvivier C, et al. Interleukin-2 accelerates CD4 cell reconstitution in

- HIV-infected patients with severe immunosuppression despite highly active antiretroviral therapy: the ILSTIM study--ANRS 082. *AIDS*. 2002; 16: 2027-2034.
12. Kolber MA, Saenz MO, Tanner TJ, Arheart KL, Pahwa S, Liu H. Intensification of a suppressive HAART regimen increases CD4 counts and decreases CD8+ T-cell activation. *Clin Immunol*. 2008; 126: 315-321.
 13. Fatkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, et al. Subgroup Analyses of Maraviroc in Previously Treated R5 HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1442-1455.
 14. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for Previously Treated Patients with R5 HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1429-1441.
 15. Lazzarin A, Battegay M, Cooper DA, et al. CD4+ Cell increases at 48 weeks in the maraviroc treatment-naive MERIT Trial. 48th Annual ICAAC/IDSA; 2008 October 26-28; Washington DC. 2008.
 16. Lelievre JD, Petit F, Perrin L, et al. The density of coreceptors at the surface of CD4+ T cells contributes to the extent of human immunodeficiency virus type 1 viral replication-mediated T cell death. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004; 20: 1230-1243.
 17. Madani N, Hubicki AM, Perdigoto AL, Springer M, Sodroski J. Inhibition of human immunodeficiency virus envelope glycoprotein-mediated single cell lysis by low-molecular-weight antagonists of viral entry. *J Virol*. 2007; 81: 532-538.
 18. Saag M, Ive P, Heera J, et al. A multicenter, randomized, double blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus efavirenz, both in combination with Combivir, for the treatment of anti-retroviral-naive subjects infected with R5 HIV 1: week 48 results of the MERIT study. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2007 July 22-25; Sydney.
 19. Ayoub A, Van der Ryst E, Turner K, MacHale M. A review of the markers of immune fonction during the maraviroc phase 1 and 2a studies. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2007 February, 25-28; LosAngeles.

25/8s

5 mai 2009 - 12:10

Actualités sur la résistance

A.G. Marcelin

UPMC Inserm U943, Laboratoire de Virologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Depuis la découverte du VIH, 25 antirétroviraux (ARV) ont été enregistrés et ont permis d'augmenter de façon spectaculaire la survie des patients infectés par le VIH en contrôlant la charge virale (CV) plasmatique. Cependant, 20% des patients ont encore une CV détectable sous traitement et présentent un risque de sélection de virus résistants. Actuellement, les perspectives d'études de la résistance aux ARV concernent 2 situations différentes : d'une part, les patients en échec qui dans la grande majorité des cas présentent un niveau de CV faible sous traitement et d'autre part, les patients en succès virologique après un long passé thérapeutique et chez qui un changement thérapeutique est envisagé. De plus, des études tendent à montrer que l'évaluation de la résistance doit également tenir compte de déterminants de la résistance localisés en dehors des gènes cibles de la thérapeutique antirétrovirale.

En ce qui concerne les patients en échec, les défis sont d'augmenter, la sensibilité des tests de résistance afin de permettre la détection des variants résistants à des niveaux faibles de CV. En effet, certaines molécules à faible barrière génétique, comme les inhibiteurs d'intégrase ou les NNRTI peuvent sélectionner des virus résistants même avec une virémie résiduelle très faible. De plus, la cinétique d'apparition des variants résistants chez ces patients à faible CV résiduelle reste à déterminer.

En ce qui concerne les patients en succès thérapeutique, l'utilisation de molécules mieux tolérées est un enjeu majeur. Des données cliniques récentes ont montré que les options thérapeutiques sont plus limitées du fait de toxicité médicamenteuse au long cours. Chez des patients ayant des échecs thérapeutiques dans le passé, les changements thérapeutiques vont devoir tenir compte d'éventuelles résistances archivées et ceci doit se faire de la manière la plus rationnelle possible et va donc nécessiter d'évaluer les outils permettant de mesurer la résistance dans l'ADN proviral.

Nouveaux traitements et futures cibles thérapeutiques

J.F. Mouscadet

LBPA, CNRS, Ecole Normale Supérieure de Cachan, Cachan, France

26 ans après l'identification du virus, la pharmacopée anti-VIH est à présent riche de 25 médicaments appartenant à 6 classes de composés. Jusqu'à ce jour, la stratégie principale pour optimiser l'efficacité des traitements anti-VIH, tout en évitant l'apparition des résistances, a reposé sur le ciblage simultané de plusieurs cibles virales ou cellulaires. Depuis que les inhibiteurs d'intégrase et les ligands du co-récepteur CCR5 sont entrés en utilisation clinique en 2007, des médicaments remarquablement efficaces contre les trois enzymes virales et contre l'entrée du virus sont disponibles. Ces cibles sont encore susceptibles de faire l'objet de nouveaux développements. Une piste possible consiste par exemple à cibler non pas une enzyme virale mais son substrat. C'est le cas des ligands de la polyprotéine Gag qui bloquent la coupure de celle-ci par la protéase virale empêchant de ce fait la maturation du virus.

Cependant, les progrès réalisés sur la connaissance des interactions entre le virus et la cellule ont déplacé l'enjeu sur ce terrain. Le VIH exploite de nombreux facteurs cellulaires pour assurer le succès de sa réplication. L'identification de ces facteurs et de la nature des interactions avec les protéines virales représentent autant de pistes de recherche pour de nouveaux inhibiteurs. Au premier rang de ces facteurs se trouve la cyclophiline A, une protéine cellulaire dont l'interaction avec la capsid virale est nécessaire à la réplication. Cette action peut être contrecarrée par la cyclosporine. L'activité immunosuppressive de celle-ci étant un obstacle à son développement, les efforts récents ont porté sur l'obtention d'analogues dépourvus de cette activité. Le facteur LEDGF dont l'interaction avec l'intégrase s'est également révélée indispensable à la réplication virale est une seconde cible potentielle. Les premiers criblages ont permis d'identifier plusieurs composés, d'activité encore modeste mais qui témoignent de la faisabilité de cette approche.

A l'inverse, les cellules produisent des facteurs dits de restriction qui tendent à bloquer le VIH. L'efficacité de l'infection tient à la capacité du virus à disposer de contre-mesures qui en amoindrissent l'effet. Certains de ces dispositifs sont liés aux protéines accessoires du virus Vif et Vpu qui contrecarrent l'action des facteurs Apobec et Tetherin. Une inhibition spécifique des interactions Vif/apobec ou Vpu/Tetherin est susceptible de rétablir l'action antivirale de ces facteurs cellulaires. D'autres facteurs de restriction comme ceux de la famille TRIM ont été identifiés mais les interactions qui en bloquent l'action ne sont pas encore caractérisées.

Dans tous les cas, il s'agit de mettre au point des inhibiteurs d'interactions protéine/protéine ce qui n'est pas chose aisée. Toutefois, un avantage possible pour ce type d'inhibiteur serait d'être moins dépendant de la diversité virale. Quoiqu'il en soit, au vu du nombre croissant d'acteurs cellulaires impliqués intimement dans la réplication du virus, le chapitre de la pharmacologie anti-VIH est loin d'être clos.

Prise en charge des patients en échec

Y. Yazdanpanah

Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur, Centre hospitalier de Tourcoing, France

L'objectif d'un traitement antirétroviral, quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml. Chez les patients en échec d'un traitement, cet objectif peut être atteint si l'on peut construire un nouveau schéma thérapeutique comportant deux ou, de préférence, trois médicaments actifs. Ces molécules sont considérées actives si elles appartiennent à une classe non encore utilisée ou à une classe déjà utilisée mais pour lequel le(s) génotype(s) de résistance actuel (et antérieurs) montre(nt) l'absence de résistance certaine ou de résistance possible à cet antirétroviral. L'atteinte de cet objectif est devenu possible y compris chez les patients porteurs de virus multi-

résistants avec l'arrivée simultanée des premiers représentants de deux nouvelles classes d'antirétroviraux (le raltégravir pour les inhibiteurs d'intégrase, le maraviroc pour les inhibiteurs de CCR5), et de deux nouvelles molécules des classes habituellement utilisées, mais fréquemment actives sur les virus résistants aux anciennes molécules des ces classes (l'étravirine pour les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, le darunavir/ritonavir pour les inhibiteurs de protéase).

Les essais thérapeutiques les plus récents réalisés avec ces nouvelles molécules ont mis en évidence des taux de succès virologique élevés. L'essai ANRS TRIO 139, premier essai clinique à avoir associé trois de ces nouvelles molécules chez les patients en échec virologique et porteurs de virus multi-résistants a mis en évidence des taux de succès virologique comparables à ceux obtenus chez les patients en première ligne de traitement : 90% des 103 patients inclus étaient en succès virologique 24 semaines après le début d'un traitement comportant l'association raltégravir, étravirine, et darunavir/ritonavir. Les résultats de ces études seront détaillés au cours de la présentation. Par ailleurs, les nouvelles questions de recherche chez les patients en échecs virologique seront abordées : faut-il utiliser un nouveau schéma thérapeutique comportant deux ou trois médicaments actifs ?; faut-il ou non maintenir les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ayant une activité résiduelle ?

28/9s

5 mai 2009 - 14:50

Switch de l'enfuvirtide (ENF) pour le raltegravir (RAL) chez des patients infectés par un VIH multi-résistant et bien contrôlés sous traitement : Résultats à S24 et S48 de l'essai Easier-ANRS 138

*N. de Castro, J. Braun, I. Charreau, G. Pialoux, C. Katlama, C. Delaugerre, J.P. Aboulker, J.M. Molina
Hôpital Saint-Louis, Paris, France*

Introduction : Chez des patients ayant été en multi-échec, un traitement optimisé comprenant l'ENF permet un bon contrôle virologique, mais il est difficile de prolonger ce traitement administré par voie sous-cutanée.

Méthodes : Essai de non infériorité incluant 170 patients infectés par le VIH-1, avec un ARN VIH-1 <400 copies/mL, sous traitement ARV stable comprenant ENF, ayant été en échec des 3 classes, ont été randomisés (1:1) entre maintien de l'ENF (MT) ou sa substitution par RAL (SB). Le critère de jugement principal était la proportion cumulée de patients en échec avec CV \geq 400 copies/mL entre S0 et S24.

Résultats : Les patients étaient âgés de 47.9 années en médiane, 85% étaient des hommes, 52% au stade C du CDC, sous ARV depuis 13.6 années et sous ENF depuis 2.3 années en médiane; la médiane des CD4 à l'inclusion et au nadir était respectivement de 393/mm³ et 50/mm³. En ITT, 1/85 (1.2%) patients du bras MT et 1/84 (1.2%) patients du bras SB ont présenté un échec virologique entre S0 et S24 (différence 0.01%; IC95%: -6.7; +6.8.). En analyse per protocole, 0/82 (0%) patients du bras MT et 1/82 (1.2%) patients du bras SB ont présenté un échec virologique (différence 1.22%; IC95%: -5.6; +8.1.). A S24, 88% et 89% des pts du bras MT et SB respectivement avaient une charge virale <50 copies/mL. La fréquence des événements indésirables de grade 3 ou 4 était de 8% et 13% dans le bras MT et SB respectivement (p=0.31). La fréquence des événements biologiques de grade 3 et 4 était de 7% et 14% dans le bras MT et SB respectivement (p=0.13). Tous les patients du bras MT ont reçu RAL en remplacement de l'ENF à partir de S24. Entre S24 et S48, aucun échec virologique n'est survenu et la proportion de patients ayant une charge virale <50 copies/mL était de 90% dans les deux groupes à S48. Entre S24 et S48, 7% des patients ont présenté des événements de grade 3 ou 4 biologiques et 12% des événements de grade 3 ou 4 cliniques

Conclusion : Chez des patients ayant été en multi-échec et contrôlés par un traitement comprenant ENF, la substitution de l'ENF par le RAL est non inférieure à la poursuite de l'ENF, avec une tolérance satisfaisante.

Co-infection VIH/tuberculose en FranceO. Lortholary*Centre d'Infectiologie Necker Pasteur, Hôpital Necker-Enfants malades, Université Paris Descartes, Paris, France*

On estime actuellement qu'un tiers de la population mondiale est infectée par *Mycobacterium tuberculosis* et qu'il y aurait 9 millions de nouveaux cas de tuberculose maladie/an dans le monde. En 2007, le nombre de cas de tuberculose maladie déclarés était de 5588 en France (soit 8,9 cas pour 10⁵ habitants) avec un taux de déclaration plus élevé en Ile de France et en Guyane ainsi que chez les personnes sans domicile fixe et les personnes nées en Afrique subsaharienne. Alors que la fréquence de la tuberculose diminue de 6%/an depuis 1997 chez les personnes nées en France, celle-ci est en augmentation de 8%/an chez les migrants, avec une incidence 13 fois supérieure à celle observée dans la population générale et 82% des cas de multi-résistance (soit 1,2% isolats) observés dans cette population.

La tuberculose est un diagnostic classant du SIDA chez les patients VIH⁺ avec un risque multiplié par 7 de développer une tuberculose maladie chez les patients VIH⁺ en comparaison avec les sujets séronégatifs. On estime par ailleurs qu'environ un tiers des patients VIH⁺ dans le monde est co-infecté par *M. tuberculosis*. L'incidence et la mortalité de la tuberculose chez les sujets infectés par le VIH diminuent sous HAART avec un risque de décès restant significativement accru en cas d'immunodépression profonde. Par ailleurs, une nouvelle entité « le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire » responsable de manifestations clinico-radiologiques paradoxales a émergé comme une complication désormais fréquente lors de la co-infection tuberculeuse, notamment chez les sujets ayant une forme disséminée avec mise en évidence d'une exagération de la réponse Th1 anti-tuberculique. Enfin, les effets indésirables des traitements au cours de la co-infection VIH/tuberculose sont notables, le VIH étant un facteur indépendant de toxicité des anti-tuberculeux avec notamment une fréquence accrue de neuropathies et d'effets secondaires hépatiques. La fréquence des interactions médicamenteuses est également notable notamment rifampicine et rifabutine en association aux inhibiteurs de protéase ou inhibiteurs non nucléosidiques.

Parmi 1680 adultes dont le SIDA a été diagnostiqué en France en 2006-2007, 20,4% ont présenté une tuberculose. La fréquence de celle-ci était plus élevée chez les femmes, les sujets de moins de 30 ans, ceux nés à l'étranger et ceux domiciliés en Ile de France. L'impact de la précarité et de l'infection par le VIH est notable en Ile de France. Ainsi, parmi 208 tuberculeux suivis à Paris/Bondy en 2004, 25,5% étaient sans couverture sociale, 12% vivaient en foyers, 11% dans des centres d'hébergement et 10,9% étaient VIH⁺ (dont 50% de femmes)

C'est dans ce contexte que l'essai BKVIR ANRS 129, pilote, non comparatif, a été mis en place en France pour étudier la proportion de succès à la semaine 48 d'une trithérapie antirétrovirale par ténofovir disoproxil fumarate-emtricitabine-efavirenz en monoprise journalière chez des patients infectés par le VIH-1, naïfs d'antirétroviraux, ayant une indication de traitement antirétroviral et présentant une tuberculose évolutive. Le succès thérapeutique était défini par une charge virale < 50 copies/ml et la guérison certaine ou probable de la tuberculose. Soixante dix patients ont été inclus dans l'essai à la fin de la période de recrutement (31 décembre 2008). Les premières données descriptives disponibles seront présentées brièvement.

Index des auteurs

A

Aboulker J.P.	4/1s, 21/7s, 28/9s
Allavena C.	3/1s
Amiéva H.	15/5s
and the ANRS 127 study group .	4/1s
Anglaret X.	2/1s
Auclair M.	11/5s

B

Bani Sadr F.	17/6s
Bénard A.	14/5s
Bentata M.	4/1s
Blanc F.X.	32/10s
Boccaro F.	11/5s
Bourlière M.	18/6s
Braun J.	28/9s
Brun-Vézinet F.	4/1s

C

Capeau J.	11/5s
Capitant C.	4/1s
Caron M.	11/5s
Carrieri M.P.	20/6s
Charreau I.	28/9s
Chazallon C.	4/1s
Chêne G.	14/5s, 15/5s
Costagliola D.	12/5s
Couturier F.	9/4s
Cuzin L.	24/8s

D

Dabis F.	20/6s
de Castro N.	28/9s
Dehail P.	15/5s
Delaugerre C.	28/9s
Dequae Merchadou L.	20/6s
Descamps D.	4/1s
Diallo A.	10/4s

G

Ghosn J.	29/9s
Gillet S.	20/6s
Goujard C.	22/7s

H

Hanna M.	9/4s
Hoehn B.	1/1s

K

Katlama C.	4/1s, 28/9s, 30/9s
------------	--------------------

L

Lacombe K.	19/6s
Landman R.	4/1s
Lefèvre C.	11/5s
Lert F.	5/2s
Lévy Y.	23/8s
Logeart D.	13/5s
Loko M.A.	20/6s
Lortholary O.	31/10s

M

Marcelin A.G.	25/8s
Mercié P.	14/5s
Meyer L.	6/3s
Meynard J.L.	29/9s
Moatti J.P.	8/4s
Molina J.M.	28/9s
Mouscadet J.F.	26/8s

P

Pambrun E.	20/6s
Peytavin G.	4/1s
Pialoux G.	4/1s, 28/9s

R

Raffi F.	16/5s
Rouzioux C.	7/3s

S

Salmon D. 20/6s
Spire B. 20/6s, 21/7s

V

Vigouroux C. 11/5s

W

Winnock M. 20/6s

Y

Yazdanpanah Y. 27/9s
Yéni P. 4/1s



anRS

Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales

101 rue de Tolbiac
75013 Paris
www.anrs.fr