

# 1102 CRO

18<sup>e</sup> Conférence  
sur les rétrovirus  
et les infections  
opportunistes

## Tout le monde vieillit ! C'est devenu une litote désormais : le sida n'est plus le résumé du VIH et les antirétroviraux n'ont pas tout réglé de la maladie.

Dernier avatar de cette nouvelle complexité, la piste de l'activation/inflammation qui vient troubler ce que l'on savait de la clinique du VIH et éclairer d'un jour nouveau les mécanismes observés de sénescence accélérée (voir la mise au point de Jean-Daniel Lelièvre p. 4). Que se soient l'immuno-sénescence, la dégénérescence neurocognitive, ou les risques de cancers qui sont désormais pour la plupart âge- et CD4-dépendants (voir l'article de Valérie Martinez p. 1). Que ce soit aussi les troubles métaboliques observés de plus en plus souvent et les nouvelles atteintes spécifiques du système nerveux central. Expressions diverses de la maladie VIH qui sont autant d'ouvertures vers d'autres mécanismes de pathogénicité, liés indirectement au VIH, et aujourd'hui à l'origine de nouvelles hypothèses multithérapeutiques.

Comme le résume parfaitement Jacqueline Capeau dans cette 146<sup>e</sup> livraison – en vingt années, les revues critiques vieillissent aussi ! – de *Transcriptases* avec cinq études qui tissent les liens portant entre inflammations liés au VIH et complications métaboliques. D'autre part en analysant les causes de décès, on constate combien la population des personnes vivant avec le VIH vieillit, objectivement et subjectivement. Objectivement, en 2010, 26 % des 8 136 patients de la cohorte suisse avaient entre 50 et 64 ans et 5 % plus de 65 ans. Subjectivement aussi, car l'on sait que certains des risques métaboliques, comme ceux qui concernent la sphère cardio-vasculaire, s'expriment chez la personne séropositive dix ans plus tôt que chez les personnes séronégatives.

Plusieurs pistes de multithérapies dépassant le cadre strict des antirétroviraux ont été ouvertes récemment. Des statines aux probiotiques, en passant par l'hydroxychloroquine, piste abordée dans ce numéro p. 10 et véritable scoop dû à l'équipe de Mario Clerici, à Milan. Cette molécule agirait sur certaines des anomalies décrites notamment dans le tube digestif : une inversion de la balance entre les réponses pro et anti-inflammatoires, une augmentation de la synthèse locale des cytokines inflammatoires et un profil particulier de certains récepteurs que sont les TLR (toll-like-receptor). Le tout associé à des modifications de la flore bactérienne décrite sur les personnes vivant avec le VIH. Ce n'est qu'un essai pilote avec une population de « non répondeurs immunologiques », mais il est assez troublant d'observer une diminution (attendue) des marqueurs d'inflammation et de translocation bactérienne, ainsi que d'activation des CD4 et des CD14, une réduction de la production d'interleukine 6 et de TNF-alpha et... une augmentation significative des CD4 en pourcentage après 6 mois de traitement par l'hydroxychloroquine persistant deux mois après son arrêt.

Tout cela mérite prudence, mais à l'heure où plusieurs firmes développent des combinaisons fixes d'antirétroviraux (les fameux « combo »), gageons que les plus malines lorgnent déjà sur des combinaisons fixes incluant un protecteur métabolique et/ou une molécule anti inflammation/activation. - Gilles Pialoux



# Cancer et VIH : une question d'actualité

1

*Valérie Martinez*  
Hôpital Antoine Bécclère (Clamart)

**Depuis l'étude OncoVIH, cette thématique, entre autre du fait du vieillissement de la population des personnes vivant avec le VIH, fait l'objet de nombreuses études internationales sur les facteurs de risque de survenue, le dépistage précoce, la prise en charge, le traitement... La CROI 2011 n'a pas dérogé à la règle.**

## Trithérapie antirétrovirale et risque de cancer<sup>1</sup>

Certains cancers non-classant sida (cancer anal, maladie de Hodgkin...) sont en augmentation depuis l'arrivée des trithérapies antirétrovirale (ARV) sans que l'effet réel de ces dernières n'ait été évalué. Dans la cohorte californienne Kaiser, 12 872 patients ont été suivis pour évaluer l'incidence des cancers entre 1996 et 2008 (suivi moyen de 4,5 ans). Les cancers étudiés ? Ceux classant sida, non-classant sida liés à une infection (Hodgkin, anus, foie, pharynx, estomac, vulve, pénis), et non-classant sida non liés à une infection (poumon, prostate). Le risque relatif de cancer était déterminé en termes de durée d'exposition quelque soit le traitement et selon l'utilisation des inhibiteurs de la protéase (IP) et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

Cette cohorte est constituée de 76 % d'hommes homosexuels, à 56 % caucasiens, âgés en moyenne de 40 ans, représentant au total 32 480 personnes-années sous traitement antirétroviral (21 249 étaient sous IP, 15 643 sous INNTI) et 19 479 personnes-années sans ARV. On retrouvait 313 maladies de Kaposi, 159 lymphomes malins non hodgkiniens, 52 cancers anaux, 42 cancers de la prostate, 40 cancers du poumon et 29 maladies de Hodgkin. L'ensemble des risques relatifs de cancer est détaillé [Tableau 1](#) (groupe de référence = sans ARV).

Résultats : quelque soit la classe thérapeutique, le risque de cancer classant sida est minoré en cas de durée longue des trithérapies par rapport aux patients non traités. Cas particuliers, la diminution du risque de Kaposi, moins évidente au cours des deux premières années de traitement ; et le risque de lymphome malin non hodgkinien, qui ne baisse qu'après deux ans de traitement. En revanche, pour le cancer anal et la maladie de Hodgkin, le risque est majoré au cours des deux premières années de traitement. Un risque accru de cancer anal est observé après au moins cinq ans de traitement par IP, comme déjà rapporté dans d'autres séries. La durée des trithérapies n'a pas d'impact sur le risque de cancers

1 - Silverberg M et al., « ART Use and Risk of Cancer in HIV Patients », CROI 2011, Abstract # 81

**Le risque de cancer classant sida est minoré en cas de durée longue des trithérapies par rapport aux patients non traités.**

non-classant sida non liés à une infection, si ce n'est un risque moindre de cancer de la prostate après cinq ans de traitement par IP.

### Risque de cancer en cas de contamination pendant l'enfance <sup>2</sup>

Si la survie chez les enfants infectés durant l'enfance s'est nettement améliorée depuis 1996, les trithérapies ARV ne restaurent qu'imparfaitement les réponses immunitaires, et le risque de cancer dans cette population est différent de celui de la population plus âgée. Cette étude (voir Tableau 2) évaluait, en croisant les registres de sida et de cancers dans 15 régions américaines de 1980 à 2008, l'incidence de cancer après au moins 10 ans de traitement antirétroviral, chez 5 846 patients âgés de 0 à 14 ans au moment du diagnostic de sida. Le ratio d'incidence standardisé (SIR) a été

mesuré en comparaison à la population générale et évalué avant (1980-1995) et après l'arrivée des multithérapies (1996-2008).

72,5 % des patients étaient diagnostiqués avant l'arrivée des multithérapies hautement efficaces (HAART). Les garçons représentent 51,7 % de la cohorte, 67,5 % avaient entre 0 et 4 ans au moment du diagnostic de VIH. Par rapport à la population générale, le risque de cancer à 10 ans est accru avant les HAART (SIR 41, IC<sub>95</sub> 32 à 51) et au cours des HAART (SIR 19, IC<sub>95</sub> 13 à 26), mais l'utilisation des HAART a permis une réduction du risque de cancer en général (RR à 38 ; 0,23 à 0,64 ; n=106). Le léiomyosarcome est le seul cancer dont le risque est majoré quelque soit la période : avant les HAART, SIR 870 (237-2229) ; après les HAART, SIR 554 (180-1292).

En conclusion, même à l'âge adulte, les personnes diagnostiquées pendant l'enfance ont un risque élevé de maladie de Kaposi et de

2 -Simard E et al., « Long-term Cancer Risk among People Diagnosed with AIDS during Childhood », CROI 2011, Abstract # 82LB

**Tableau 1 – Risques relatifs de cancers en fonction du traitement antirétroviral**

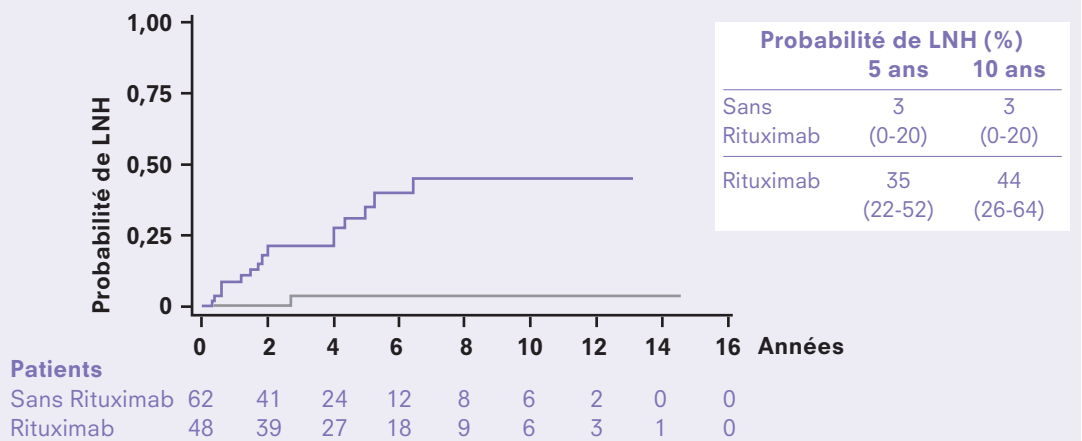
Type de cancer		Taux ajusté	IC <sub>95</sub>	p
Kaposi	Par année de IP	0,69	0,62-0,77	< 0,001
	Par année de INNTI	0,68	0,58-0,79	< 0,001
LNH	Par année de IP	0,84	0,78-0,91	< 0,001
	Par année de INNTI	0,85	0,77-0,95	0,004
Anal	Par année de IP	1,09	0,97-1,23	0,15
	Par année de INNTI	1,02	0,88-1,18	0,8
Prostate	Par année de IP	0,91	0,81-1,02	0,1
	Par année de INNTI	0,98	0,87-1,112	0,8
Poumon	Par année de IP	0,98	0,86-1,12	0,78
	Par année de INNTI	1,06	0,92-1,23	0,41
Hodgkin	Par année de IP	0,99	0,81-1,19	0,87
	Par année de INNTI	1,11	0,9-1,35	0,33

IP : inhibiteur de la protéase ; INNTI : inhibiteur non nucleoside de la transcriptase

**Tableau 2 – Impact des HAART sur l'incidence des cancers**

Type de cancer	Avant l'ère des HAART 1980-1995	Après l'ère des HAART 1997-2007	RR	IC <sub>95</sub>
	Incidence	Incidence		
Tous cancers	559	213	0,38	(0,23-0,64)
Cancers classant sida				
Sarcome de Kaposi	138	17	0,13	(0,02-0,74)
LNH	332	132	0,40	(0,21-0,75)
Tous cancers non classant sida				
Tissus mous	16	6	0,35	(0,01-9,98)
Leiomyosarcome	32	29	0,89	(0,22-3,63)

**Figure 1 – Probabilité de développer un lymphome non hodgkinien (LNH) au cours du temps**



Patients	0	2	4	6	8	10	12	14	16
Sans Rituximab	62	41	24	12	8	6	2	0	0
Rituximab	48	39	27	18	9	6	3	1	0

**Tableau 3 – Facteurs de risque de survenue d'un LNH**

Caractéristiques	Hasard ratio ajusté pour LNH		p
	Hasard ration ajusté	IC95 %	
Rituximab	0,08	0,001-6,4	0,017
Durée VIH > 5 ans	4,03	1,25-12,93	0,019
Charge virale VIH < 400 copies/ml	0,24	0,05-1,1	0,066

maladie de Hodgkin, malgré un déclin d'incidence depuis les HAART.

**Rituximab et risque de lymphome non hodgkinien chez les patients avec une maladie de Castleman<sup>3</sup>**

La maladie de Castleman est une pathologie lymphoproliférative rare, associée dans 100 % des cas à HHV-8. Malgré les trithérapies, le pronostic reste défavorable avec une survie globale à 5 ans de 66 % sous ART (44 % avant les trithérapies). Deux études prospectives ont évalué l'intérêt d'un traitement par le rituximab. Cet anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule de surface CD20 présente sur la plupart des cellules B, est toxique pour ces dernières ; il est notamment utilisé dans le traitement de certains lymphomes et certaines affections auto-immunes.

Les deux études (voir Figure 1 et Tableau 3) suggèrent que le rituximab (4 perfusions de 375 mg/m<sup>2</sup> à une semaine d'intervalle) est efficace dans la maladie de Castleman, et ce d'autant plus qu'il n'existe pas de maladie de Kaposi (également associée à HHV-8) active. Cette étude a également permis d'évaluer le

risque de développer un lymphome malin non hodgkinien (LNH) chez les patients traités pour une maladie de Castleman avec (n=48) ou sans rituximab (n=62), avec un suivi à 1, 3, 5 et 10 ans. Les caractéristiques des patients dans les deux groupes étaient non différentes, hormis un taux de CD4 supérieur dans le groupe rituximab (232/mm<sup>3</sup> versus 154/mm<sup>3</sup>).

Après un suivi médian de 3,6 ans, 13 LNH ont été décrits dans le groupe sans rituximab (en bleu) contre un seul dans le groupe avec rituximab (en rouge). En termes de survie globale, l'utilisation de rituximab permet de réduire la mortalité au long cours (Figure 1).

Le risque de survenue d'un LNH chez les patients ayant été traités pour une maladie de Castleman avec du rituximab est douze fois plus faible. L'effet indésirable le plus gênant est le risque d'exacerbation d'une maladie de Kaposi sous-jacente. - Valérie Martinez

3 - Michot JM et al., « Impact of Rituximab on Incidence of NHL in Patients with HIV-associated MCD », CROI 2011, Abstract # 83

# Infection par le VIH et translocation bactérienne : quelles nouvelles ?

*Jean-Daniel Lelièvre  
GHU Mondor-Chenavier, Vaccine Research  
Institute (Créteil)*

**L'infection par le VIH provoque, entre autres méfaits, un dérèglement de la balance immunitaire au niveau du tube digestif qui favorise les passages bactériens dans la circulation sanguine. Dans quelle mesure cette « translocation bactérienne » participe-t-elle à l'hyperactivation immunitaire observée au cours de l'infection ? Quels sont les marqueurs utilisables pour la dépister et les éventuelles pistes thérapeutiques ?**

L'infection par le VIH est caractérisée par une activation exagérée des lymphocytes CD4 et CD8, qu'on évalue généralement par l'expression des marqueurs (CD38 et HLA-DR) ainsi que par une augmentation de protéines sériques de l'inflammation (CRP, CRP ultrasensible, Interleukine-6,...) et de protéines de la coagulation (D-dimères...). Cet état d'hyperactivation/inflammation résulterait d'une stimulation des cellules immunitaires par des produits

bactériens issus de phénomènes de translocation à partir du tube digestif, conséquence d'une perturbation de la balance immunitaire au niveau du tube digestif (cf figure 1). Plusieurs questions, au premier rang desquelles figure le rôle de cette translocation bactérienne dans la déplétion/restauration des CD4, restent en suspens. Les données présentées à la CROI 2011 apportent néanmoins des éléments de réponse.

## Le casse-tête des marqueurs

La translocation bactérienne semble intimement liée à l'activation et de ce fait une certaine confusion existe entre les différents marqueurs utilisés pour apprécier l'une ou l'autre. Le marqueur le plus couramment utilisé pour évaluer la translocation bactérienne est le dosage du LPS (Lipopolysaccharide) par la technique LAL (Limulus Amebocyte Lysate). L'équipe de Ray<sup>1</sup> vient nous alerter sur l'interprétation de ce test

**À côté d'essais utilisant tel antirétroviral assez peu concluants au final, quatre études faisaient appel à des stratégies différentes...**

1 - Balagopal A et al., « Serum Inhibits Detection of Microbial Translocation in HIV-1 and SIV Infection: ACTG NWCS 319 », CROI 2011, Poster # 306

2 - Visitacion M et al., « Endotoxin EAA and C-reactive Protein in the HIV-infected Population », CROI 2011, Poster # 305

3 - Purcell D et al., « No Correlation between Microbial Translocation, Immune Activation, and Low-level HIV Viremia in HIV-infected Individuals with Poor CD4+ T Cell Recovery Despite Suppressive ART », CROI 2011, Poster # 304

4 - Pilakka-Kanthikeel S et al., « Microbial Translocation Is Increased in HIV-infected Children on ART and Is Independent of Viral Replication and Immune Activation », CROI 2011, Poster # 728

5 - Kamat A et al., « Serological Markers for IBD in AIDS Patients with Evidence of Microbial Translocation », CROI 2011, Poster # 315

6 - Purcell D et al., Ibid.

7 - Funderburg N et al., « Delayed Reduction in CD4 T Cell Turnover following Viral Control Correlates with Markers of Microbial Translocation in Treatment-naive Patients Receiving RAL-based ART: Preliminary Results from ACTG A5248 », CROI 2011, Poster # 318

8 - Shive C et al., « Immunologic Failure Despite Suppressive ART Is Related to Increased Inflammation and Evidence of Microbial Translocation », CROI 2011, Poster # 320

9 - Pilakka-Kanthikeel S et al., Ibid.

10 - Merlini E et al., « Microbial Translocation-induced Immune Activation Associates to Atherosclerosis in cART-treated HIV+ Patients », CROI 2011, Poster # 309

11 - Carsenti-Dellamonica H et al., « LPS May Be a Predictive Factor Even in Mild Forms of HIV-associated Neurocognitive Impairment: Sub-analysis of the Neuradapt Study », CROI 2011, Poster # 404

et sur l'impact de la concentration du sérum sur sa positivité. De son côté, l'équipe de Visitacion<sup>2</sup> rapporte des résultats utilisant une autre méthode de détection des endotoxines, l'EAA (*Endotoxin Activity Assay*) et rappelle l'influence, au moins chez les sujets séronégatifs, de l'alimentation sur la positivité de ce type de test. D'autres tests peuvent être également utilisés comme la détection de l'ADN ribosomal bactérien 16S<sup>3,4</sup>.

On retiendra l'existence de tests reflétant de manière plus indirecte la translocation microbienne. Ainsi Kamat et ses collaborateurs<sup>5</sup> signalent la détection fréquente à des taux élevés chez 65 % de leurs patients d'auto-anticorps classiquement retrouvés dans les maladies inflammatoires de l'intestin (ASCA, anti-OmpC et anti-CBir1). Dans leur étude, ils retrouvent par ailleurs une corrélation entre les taux circulants d'IL-6 et d'anticorps anti CBir1 et concluent à l'intérêt de ces marqueurs pour apprécier « l'inflammation digestive » au cours de l'infection à VIH.

### Corrélation activation-inflammation et translocation bactérienne

Une question importante restant posée est le lien entre la translocation bactérienne et l'hyperactivation et l'inflammation observées au cours de l'infection à VIH. Dans ce contexte, il est important de rappeler que l'analyse du récepteur CD14 soluble (sCD14) constitue un reflet de l'activation monocytaire conséquence ou non de phénomènes de translocations bactériennes.

Trois études effectuées chez des patients traités en échec ou succès immuno-virologiques tendent à montrer une corrélation entre activation et taux de CD4 sans pouvoir démontrer l'impact de la translocation bactérienne dans la modulation de ce dernier.

L'étude CORAL (intensification par raltégravir ou anti LPS chez 71 personnes vivant avec le VIH) montre ainsi que le taux de CD4 est corrélé avec des marqueurs phénotypiques d'activation T, mais pas avec les taux de LPS ni de sCD14<sup>6</sup>. L'équipe de Funderburg retrouve également, chez 37 patients séropositifs avant et après initiation d'un traitement, une diminution de l'activation T et du sCD14, mais pas du taux de LPS,

48 semaines après l'initiation d'une trithérapie<sup>7</sup>. Dans leur étude chez les patients en « échec » immunologiques (61 patients avec moins de 350 CD4/mm<sup>3</sup> après 2 ans d'un traitement virologiquement efficace), Shive et son équipe<sup>8</sup> observent des taux de sCD14 et IL-6 significativement plus élevés que chez des patients en succès immunologique; cependant, la différence entre concentrations sériques de LPS des deux groupes n'est pas significative. A l'inverse, dans leur analyse portant sur des enfants en succès ou échec virologique après c-ART (étude PACTG 338, portant sur 85 enfants âgés de 2 à 17 ans dont 52 ayant une charge virale supérieure à 400 copies/ml après 44 semaines d'un traitement ARV), Pilakka-Kanthikeel et al<sup>9</sup> montrent que si le taux d'ADN 16s n'est pas corrélé au succès virologique, il l'est avec les paramètres d'activation T et la remontée du taux de CD4.

### Résultats cliniques contrastés

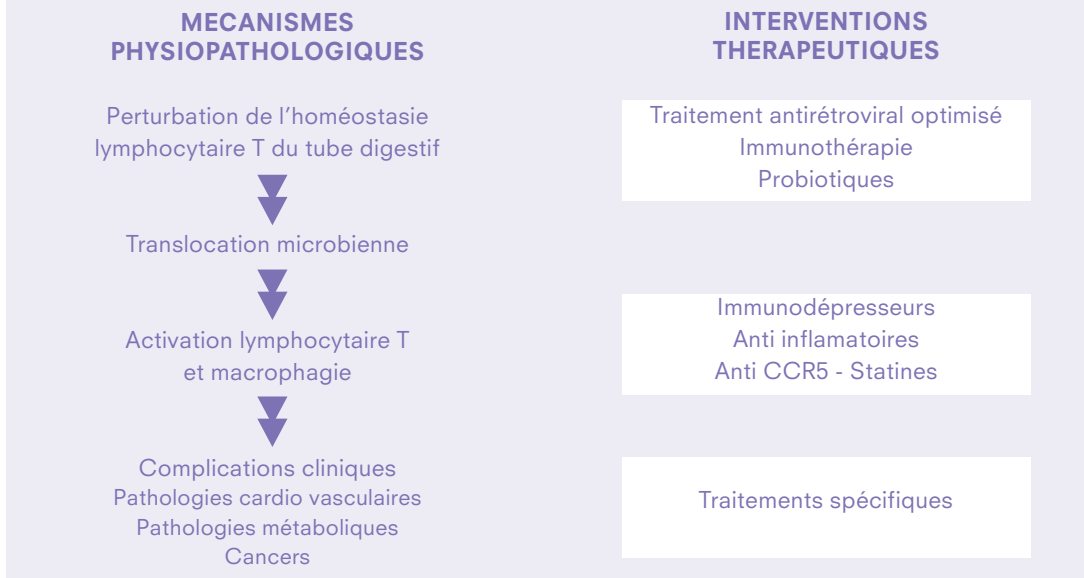
Les résultats des études portant sur des paramètres cliniques sont plus contrastés. Ainsi si Merlini<sup>10</sup> analysant 94 patients sous multi-thérapie, montre que seul le score de Framingham intervient en analyse multivariée sur l'épaisseur intima-média, Visitacion observe chez 57 patients une corrélation entre la survenue d'événements cardiovasculaires et le taux de CRP ou la détection d'endotoxine<sup>2</sup>. Enfin il faut signaler l'intéressante étude de Carsenti-Dellamonica<sup>11</sup> montrant une corrélation, en analyse multivariée chez 179 patients, entre le taux de LPS et l'existence de troubles neurocognitifs.

Ainsi, si ces études ne permettent pas de conclure à l'existence d'un lien définitif entre translocation bactérienne, activation/inflammation, et événements cliniques, elles confortent pour certaines d'entre elles cette hypothèse, les résultats négatifs pouvant être le reflet d'une faible puissance des études et/ou de l'utilisation de tests pas assez informatifs ou performants (LPS versus ADN16S).

### Physiopathologie de la translocation bactérienne

Plusieurs études présentées lors de cette CROI ont porté sur les mécanismes physiopatho-

**Figure 1 - Translocation bactérienne, mécanismes physiopathologiques et interventions thérapeutiques**



logiques à l'origine de l'atteinte tube digestif au cours de l'infection par le VIH.

Les premières étudient les modifications immunologiques présentes au sein du tube digestif. Elles confortent les données de la littérature qui montrent l'existence d'une anomalie de la balance des réponses pro et anti-inflammatoires au sein du tube digestif au cours des infections VIH et VIS (virus de l'immunodéficience simienne). On note ainsi une augmentation de la synthèse locale des cytokines anti-inflammatoires associée à un profil particulier des TLR<sup>12</sup> et un « homing » des cellules dendritiques plasmacytoïdes<sup>13</sup>, cependant que les cellules synthétisant de l'IL-17 semblent préférentiellement déplétées. Reeves<sup>14</sup> rapporte notamment la diminution dans le tube digestif d'une population NK p44+ produisant de l'IL-17/22, cependant que Dillon<sup>15</sup> montre l'existence d'un lien entre la déplétion des cellules mononuclées de la lamina propria sécrétant de l'IL-17 et leur interaction avec *E. coli*.

Les secondes portent sur l'écologie bactérienne digestive. Ellis<sup>16</sup> retrouve dans le tube digestif haut des patients séropositifs, une modification de la flore commensale avec une représentation préférentielle de bactéries à fort potentiel inflammatoire comme les *Enterobacteriales*.

#### Quels traitements pour agir sur l'activation-translocation?

Comment agir sur ces phénomènes d'activation/inflammation ? À côté d'essais visant à utiliser tel ou tel antirétroviral finalement assez peu concluants, on retiendra quatre études faisant appel à des stratégies différentes (cf figure 1).

Sereti<sup>17</sup> s'intéressant au « homing » des lymphocytes CD4 dans le tube digestif, montre que celui-ci peut être augmenté suite à l'utilisation de l'IL-7 – effet positif sur le pourcentage et le nombre absolu de CD4 présent dans le tube digestif – probablement *via* la modulation du récepteur de homing a4b7 à la surface des cellules.

Piconi<sup>18</sup> a utilisé l'hydroxychloroquine pour ses propriétés anti-inflammatoires et a montré un effet de cette molécule donnée à raison de 400mg/j pendant 6 mois sur le pourcentage de CD4 circulant, l'activation des lymphocytes T et le taux de LPS chez des patients en échec immunologique.

Plus directement lié à notre propos, les deux autres études ont porté sur une modulation plus physiologique de l'activation visant à cibler directement la flore digestive. La première étude le montre de manière indirecte et a été effectuée chez les nourrissons exposés à l'infection par le VIH.

12 - Glavan T et al., « SIV-induced Alterations in Pattern Recognition Receptors Expression Profiles in the Gut Mucosa Reflect Inflammatory Cytokine Shift », CROI 2011, Poster # 314

13 - Reeves K et al., « SIV Infection Induces Increased Trafficking of pDC to Gut Mucosa », CROI 2011, Poster # 23

14 - Reeves K et al., « Depletion and Dysfunction of IL-17/22-producing Mucosal NKp44+ NK Cells during Chronic SIV Infection », CROI 2011, Poster # 251

15 - Dillon S et al., « Commensal Escherichia coli Bacteria Enhance HIV-1 Replication and Infection of IL-17-producing CD4 T Cells in Human Intestinal Lamina Propria Mononuclear Cell Cultures », CROI 2011, Poster # 321

16 - Ellis CL et al., « Shifts in Proportions of Higher-taxa Bacterial Orders Measured by 16S rDNA PCR in the Stools of HIV Patients following ART and Correlations with HIV Immunopathogenesis », CROI 2011, Poster # 317

17 - Sereti I et al., « Recombinant IL-7 Expands CD4 T Cells in Peripheral Blood and Gut Mucosa of Chronically HIV-infected Immunological Non-responder Patients », CROI 2011, Poster # 376

18 - Piconi S et al., « Immunomodulatory Effects of Hydroxychloroquine in HIV-infected ART-treated Immunological Non-responders », CROI 2011, Poster # 382



19 - Jaspan H et al., « Infant Feeding Practices, Immune Activation, Microbial Translocation, and Susceptibility to HIV via Breast Milk », CROI 2011, Poster # 738

20 - Clerici M et al., « Nutritional Intervention with NR100157 Restores Gut Microbiota in HIV-1-infected Adults Not on HAART and Reduces Systemic Immune Activation », CROI 2011, Poster # 383

21 - Lange J et al., « Reduced CD4+ T cell decline and immune activation by NR100157, a specific multi-targeted nutritional intervention, in HIV-1 positive adults not on antiretroviral therapy (BITE) », ICAAC 2009, Abstract # H-1230b

L'équipe de Jaspan<sup>19</sup> retrouve ainsi un taux significativement plus bas d'ARNm de TNFα et de sCD14 circulants chez des nourrissons alimentés exclusivement au sein comparative-ment à ceux recevant une alimentation mixte, suggérant une diminution des phénomènes de translocation digestive lors de l'allaitement au sein.

Clerici et al<sup>20</sup> rapportent enfin les derniers résultats de l'étude BITE visant à étudier l'impact d'un complément nutritionnel comprenant des probiotiques (les probiotiques sont des bactéries ou levures, ajoutées comme compléments à certains produits alimentaires, comme les yaourts ou les céréales par exemple, et qui aident à la digestion des fibres, stimulent le système immunitaire) sur la perte des lymphocytes T CD4+ au cours de l'infection VIH<sup>21</sup>. Ces auteurs montrent que le microbiome digestif est modifié par l'utilisation de leur produit aboutissant à une augmentation du pourcentage

des *Bifidobacteria* et des *Atopobium*, cependant que celui des *Eubacterium rectale* et *Clostridium coccoides* diminue. Dans cette étude, la modification de répartition de ces populations est associée de manière significative à une diminution de la fréquence de l'activation lymphocytaire CD4 et à la perte de lymphocytes CD4 circulants.

Toutes ces études appuient l'hypothèse d'un lien entre translocation bactérienne et activation lymphocytaire au cours de l'infection par le VIH. Cependant, de nouvelles études portant sur le microbiome et sur l'analyse de l'impact de la représentation au sein de celui-ci de telle ou telle population bactérienne sur les phénomènes de déplétion/restauration des lymphocytes CD4 restent à mettre en place. Celles-ci permettront de poser les bases nécessaires à l'utilisation de stratégies thérapeutiques visant à moduler la flore digestive au cours de l'infection par le VIH. - Jean-Daniel Lelièvre

Le projet **Transcriptases** est né de la nécessité d'une approche pluridisciplinaire du VIH et des virus des hépatites enrichie par une ouverture à la problématique Nord-Sud. Aujourd'hui, [vih.org](http://vih.org) vous permet en plus de suivre l'actualité du VIH/sida, de réagir, de discuter!

L'équipe de chercheurs, cliniciens de ville et hospitaliers,

médecins de santé publique, économistes, documentalistes, journalistes et graphistes qui composent notre équipe éditoriale s'associent pour améliorer la diffusion de la connaissance scientifique, sur un mode encore plus transdisciplinaire et inter-actif.

Avec le soutien d'organismes publics ou privés, nous pouvons

proposer un site et une revue sans publicité, mais **votre participation est indispensable...** Renvoyez dès aujourd'hui votre demande d'abonnement. En nous soutenant, vous recevrez deux fois par an *Transcriptases*, la revue scientifique de référence en langue française. Votre soutien est la condition de notre réussite.

JE M'ABONNE  1 an  2 ans

nom et prénom

profession

tél.

adresse

email

ville

pays

abonnement	France, UE	autres pays	
individuel	38 €	53 €	1 an
	60 €	83 €	2 ans
organismes	53 €	68 €	1 an
	83 €	106 €	2 ans
étudiants	30 €	45 €	1 an
	45 €	76 €	2 ans
abonnements de soutien	76 €	90 €	2 ans

Chèques (pour la France) ou virements à l'ordre de PISTES, à retourner Tour Maine-Montparnasse, BP 54 75755 Paris Cedex 15.

identification internationale  
IBAN : FR76 30003 03340 00050560873 62  
adresse swift : sogefrpp

# Vieillessement, complications et inflammation : zoom sur cinq études

*Jacqueline Capeau  
Hôpital Tenon, Université Pierre et Marie  
Curie, Inserm (Paris)*

**Revue de cinq études importantes présentées à la CROI 2011 sur les liens entre l'inflammation liée au VIH, les complications métaboliques (diabète, troubles neuro-cognitifs...) et les causes de décès.**

## **Diabète** **Cohorte APROCO-COPILOTE ANRS CO8**

Quelle est l'incidence annuelle des diabètes chez les personnes vivant avec le VIH ? La cohorte APROCO-COPILOTE a permis de la mesurer pendant 10 ans, jusqu'en 2009. Les 1 046 patients évaluables, inclus entre 1997 et 1999, ont reçu des antirétroviraux de première génération. Dans cette population de patients infectés depuis longtemps et soumis à des molécules toxiques sur le plan métabolique, l'incidence du diabète est élevée (14/1 000 patients-années), quatre fois supérieure à celle de la population française (4-5/1 000 patients-années). Sa survenue est associée à la prise de stavudine et d'indinavir

en premier lieu, mais également à la présence d'un syndrome lipodystrophique (lipoatrophie périphérique ou hypertrophie abdominale). L'incidence des nouveaux diabètes était particulièrement élevée en 1999-2000. Problème : une fois installé, le diabète régresse rarement, même après l'arrêt des molécules en cause.

Capeau J et al., « Diabetes Mellitus in Treated HIV-infected Patients: Incidence over 10 Years in 1 046 patients from the ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Cohort », CROI 2011, Poster # 850

## **Evolution des causes de décès**

### **Cohorte suisse SHCS**

Comment ont évolué les causes de décès depuis l'arrivée des trithérapies ? Une étude à partir de la cohorte suisse apporte des éléments de réponse. L'analyse portait sur 459 patients décédés entre 2005 et 2009 sur un total de 9 053 patients suivis. Elle

révèle qu'entre les périodes 1984-1995 et 2005-2009, le profil des causes de décès évolue de façon majeure.

La mortalité récente implique surtout des causes non-classant sida. Une mortalité liée en majorité aux cancers non-classant et aux atteintes hépatiques, alors que la mortalité pour cause cardio-vasculaire reste faible. Au contraire, dans la population suisse non infectée, les causes cardio-vasculaires sont au premier plan, suivies des cancers.

Actuellement, les causes non-classant sida représentent 85 % de la mortalité, et les cancers un quart. Les cancers sont non-classant sida deux fois sur trois. En 2009, l'âge moyen de décès était de 49 ans et le taux moyen de 321 CD4/mm<sup>3</sup>.

L'analyse montre, comme attendu, que les causes classant sida sont majoritaires lorsque le taux de CD4 est inférieur à 50/mm<sup>3</sup>. Un taux de CD4 bas mais supérieur à 50/mm<sup>3</sup> est associé à une plus forte mortalité par causes de cancer non classant sida ou hépatique, mais pas pour les causes cardio-vasculaires. Une co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC) modifie les causes de décès qui deviennent pour un quart d'entre elles liées au foie, en mettant de côté les hépatocarcinomes (cancer primitif du foie).

Ruppik M et al., « Changing Patterns of Causes of Death: SHCS, 2005 to 2009 », CROI 2011, Poster # 789

### **Incidence des co-morbidités associées au vieillissement**

#### **Cohorte suisse SHCS**

La population infectée par le VIH vieillit. En 2010, 26 % des 8 136 patients de la cohorte suisse ont entre 50 et 64 ans et 5 % plus de 65 ans. L'incidence des événements cliniques entre 2008 et 2010 a été analysée pour ces trois groupes. Celle des événements classant sida, des infections bactériennes et des embolies pulmonaires ne varie pas en fonction de l'âge. En revanche, celle des comorbidités non-classant sida, des atteintes cardio-vasculaires (angioplastie coronaire, infarctus du myocarde), de l'ostéoporose, du

diabète, des cancers non-classant sida, augmente après 50 ans, puis reste stable au-delà de 65 ans. Une nouvelle preuve que les comorbidités associées au vieillissement surviennent à partir de 50 ans chez les personnes vivant avec le VIH, soit beaucoup plus tôt qu'en population générale.

Hasse B et al., « Aging and Non-HIV-associated Comorbidity in HIV+ Persons: The SHCS », CROI 2011, Poster # 792

### **Troubles neurocognitifs associés aux VIH : un rôle pour la translocation bactérienne et l'activation immune**

Les troubles neurocognitifs légers observés chez les personnes vivant avec le VIH (HAND) dont le traitement antirétroviral est efficace (virus bien contrôlé) sont une préoccupation importante. Mais à ce jour, leurs causes sont mal identifiées.

Une étude s'est penchée sur le rôle de la translocation bactérienne. On sait en effet que l'atteinte de la muqueuse intestinale induit une augmentation de la translocation bactérienne et une élévation des taux de LPS circulants, qui persiste malgré le contrôle de la réplication virale. L'élévation du LPS induit une activation des acteurs de l'immunité innée, monocytes et macrophages, conduisant tout d'abord à une élévation du sCD14. Puis à une activation des CD4 et CD8, qui participe à une moins bonne reconstitution immune.

Deux études se sont penchées sur le rôle de ces paramètres - LPS et sCD14 - dans les troubles neurocognitifs légers. L'étude Neuradapt, pilotée par Pierre Dellamonica à Nice, a montré que les taux de LPS circulants (dosés par une équipe référente) étaient augmentés chez les patients présentant des troubles neurocognitifs légers, qu'ils soient symptomatiques ou non. Dans l'étude menée à la Harvard Medical School, les taux de sCD14 étaient augmentés chez les sujets présentant des troubles de l'attention et de l'apprentissage, mais pas ceux de LPS, très difficiles à doser. Cela suggère une implication des voies corticales et limbiques affectées par des pro-

cessus d'inflammation chronique. Le sCD14 pourrait s'avérer un bon marqueur pour suivre l'évolution des troubles neurocognitifs.

Au total, ces deux études mettent en cause l'activation immunitaire chez les patients dont le virus est bien contrôlé dans la survenue de certaines atteintes neuro-cognitives.

Carsenti-Dellamonica H et al., « LPS May Be a Predictive Factor Even in Mild Forms of HIV-associated Neurocognitive Impairment: Sub-analysis of the Neuradapt Study », CROI 2011, Poster # 404

Lyons J et al., « Plasma-soluble CD14 Is a Strong Predictor of Impaired Neurocognitive Test Performance in Attention and Learning Domains in HIV-infected Subjects », CROI 2011, Poster # 405

### **L'hydroxychloroquine, un futur traitement contre l'activation immunitaire et l'inflammation liée au VIH ?**

L'hydroxychloroquine – un médicament notamment indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus et de la sclérose – pourrait-elle diminuer l'activation immunitaire et l'inflammation chez les personnes qui malgré le traitement antirétroviral conservent une restauration immunitaire insuffisante ? C'est ce que suggère une étude de Stefania Piconi, à Milan. Une hypothèse courante est que la « non-réponse immunologique » résulterait d'une activation immunitaire augmentée en raison de la translocation bactérienne (passage de produits bactériens dans l'organisme, en raison de l'altération de la barrière intestinale). Une activation qui impliquerait la voie des récepteurs TLR.

L'étude suggère que l'hydroxychloroquine est capable de diminuer l'activation immunitaire en bloquant l'activation des TLR. Quinze personnes sous traitement antirétroviral, avec moins de 200 CD4 / mm<sup>3</sup> malgré une charge virale indétectable, ont été traitées par hydroxychloroquine 400 mg/jour pendant 6 mois. Une augmentation du taux des CD4 et une réduction de l'activation immunitaire a été observée, et elle était associée à une baisse des taux d'IL-6. L'hydroxychloroquine se révélera-t-elle bénéfique chez les patients dont les CD4 ne sont pas suffisamment restaurés ? A suivre...

Piconi S et al., « Immunomodulatory Effects of Hydroxychloroquine in HIV-infected ART-treated Immunological Non-responders », CROI 2011, Poster # 382

Inscrivez-vous  
sur [vih.org](http://vih.org)  
et commentez directement  
les articles publiés dans  
*Transcriptases*

Ecrivez à  
[transcriptases@vih.org](mailto:transcriptases@vih.org)  
pour partager avec  
la rédaction vos actualités  
liées au sida  
ou aux hépatites

# VIH et vitamine D : un terrain à défricher

Jean-Paul Viard  
Hôtel Dieu, (Paris)

11

**Quelle est l'importance des insuffisances en vitamine D chez les personnes vivant avec le VIH ? Cette CROI apportait des éléments sur les causes, les facteurs de protection et les conséquences, et les résultats de la toute première étude de supplémentation.**

Très fréquente en population générale, l'insuffisance en vitamine D est reflétée par le taux circulant de 25hydroxy-vitamine D (25OHD). Au-delà des problèmes connus de minéralisation osseuse, elle a été récemment associée, dans des études épidémiologiques à un risque accru de survenue de multiples états pathologiques : infections (en particulier la tuberculose), cancers (surtout colique et mammaire), insulino-résistance et diabète, risque cardiovasculaire et maladie coronarienne, maladies auto-immunes, phénotype de vulnérabilité chez les personnes âgées, troubles neurocognitifs... Dans ces études, elle était également associée à la mortalité générale et cardiovasculaire dans des populations fragilisées (sujets âgés, à haut risque cardiovasculaire, insuffisants rénaux, transplantés cardiaques, diabétiques de type 2). Ces effets pourraient en partie s'expliquer par le lien établi entre déficit en vitamine D et anomalies des fonctions immunes d'une part, présence d'un état inflammatoire et procoagulant d'autre part. Cela a conduit plusieurs équipes à s'intéresser au statut vitaminique D des personnes vivant avec le VIH. On ne sait pas si l'insuffisance en

vitamine D est plus fréquente chez elles qu'en population générale. On pense en revanche que certains facteurs spécifiques à l'infection ou à son traitement pourraient perturber son métabolisme. En particulier, les antirétroviraux (ARV) inducteurs ou inhibiteurs des cytochromes pourraient interférer avec les hydroxylations d'activation ou d'inactivation de la vitamine D. Quant au ténofovir, il pourrait, par le biais d'une fuite urinaire de phosphore, déréguler l'équilibre phosphocalcique.

Dans la plus importante étude transversale menée à ce jour, chez 3 085 patients, Clotilde Allavena et son équipe<sup>1</sup> ont analysé les facteurs associés à un déficit en vitamine D. Globalement, 55 % des patients avaient des taux de 25OHD insuffisants (entre 10 et 30 ng/ml) et 31 % des taux franchement déficitaires (< 10 ng/ml). Etre une femme, être fumeur, avoir un indice de masse corporelle faible, avoir eu un compte de CD4 inférieur à 350/mm<sup>3</sup> ou une complication classant sida au moment du diagnostic de l'infection, avoir été prélevé en hiver sont associés à un taux bas de vitamine D. A l'inverse, n'avoir jamais reçu d'ARV et avoir été prélevé en été favorisaient des taux normaux.

## Analyse détaillée de l'influence des ARV

Les auteurs ont procédé à une analyse très détaillée de l'influence des différents ARV.

1 - Allavena C et al., « Effects of ARV on Vitamin D Concentration in HIV-infected Patients : A Large Prospective Cohort Analysis », CROI 2011, Abstract # 826

Recevoir de l'éfavirenz était associé, dans une analyse multivariée, à l'insuffisance en vitamine D, ce qui confirme des données (notamment longitudinales) déjà publiées. La prise de zidovudine y était également associée, comme dans l'essai MONET. Curieusement, la prise de ténofovir apparaissait protectrice, à tel point que la prise d'une combinaison à dose fixe de ténofovir, emtricitabine et éfavirenz apparaissait neutre en termes d'influence sur les taux de 25OHD, les effets du ténofovir et de l'éfavirenz se compensant probablement. Certes, les caractéristiques initiales et l'histoire, notamment thérapeutique, des patients ne sont sans doute pas sans lien avec le traitement reçu au moment de l'analyse et les conclusions sur la responsabilité individuelle des ARV ne sont probablement pas définitives. Mais par sa taille, cette étude fournit une photographie appréciable de la situation.

#### Des effets sur les cellules immunitaires

Au-delà du métabolisme osseux, l'intérêt qu'on porte à la vitamine D est notamment justifié par ses effets sur les cellules de l'immunité innée et acquise. Une étude a démontré son rôle dans l'induction de l'autophagie dans les macrophages<sup>2</sup>. L'autophagie est un processus par lequel le cytoplasme cellulaire fait l'objet d'un processus de phagocytose par la cellule elle-même. Un phénomène finement régulé qui joue un rôle dans la défense anti-infectieuse – anti-virale en particulier – mais qui est inhibé par le VIH. L'étude montre que la vitamine D, sous sa forme active (1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) induit, d'une manière dépendante de la dose, l'autophagie dans des macrophages dérivés des monocytes (expression de la bécline-1, lipidation de LC3B-I en LC3B-II, formation des autophagosomes). Bien plus, et toujours avec une courbe dose-réponse, elle inhibe la réplication intra-cellulaire du VIH et du bacille tuberculeux (séparément ou en association) dans les macrophages. Cet effet est très fortement réduit par l'inactivation du gène de la bécline-1 (une protéine importante de l'autophagie) et par l'inhibition des fonctions lysosomiales (importantes elles aussi dans l'autophagie). Ainsi, la vitamine D pour-

rait jouer un rôle important dans les défenses anti-infectieuses de première ligne, y compris contre le VIH, en stimulant l'autophagie.

#### Quelle supplémentation ?

Compte tenu des associations décrites, notamment le lien avec la progression clinique de l'infection par le VIH et la mortalité de toute cause, comme établi dans la cohorte EuroSIDA<sup>3</sup>, la question de la supplémentation se pose inévitablement. Dans la toute première étude de supplémentation<sup>4</sup>, des patients ayant un déficit en vitamine D (25OHD < 20 ng/ml, n=45) ont reçu 4 000 UI/jour de vitamine D<sub>3</sub> ou un placebo, pendant 12 semaines (randomisation 2/1). Le critère de jugement principal était l'analyse fine de la fonction endothéliale. Aucune différence entre les 2 groupes n'a été observée, contrairement à ce que des études en population générale pouvaient laisser espérer.

Toutefois des différences statistiquement significatives ont été observées pour certains des critères de jugement secondaires : les patients ayant reçu la vitamine D ont vu leur cholestérol total et non-HDL baisser (respectivement de 0,09 et 0,07 g/l, p=0,009 et p=0,022) et, plutôt paradoxalement, leur insulïnémie et leur index d'insulïnorésistance HOMA augmenter (respectivement de 4 mU/l et de 0,8 unités, p=0,0007 et p<0,0001). Au cours du suivi, l'IL-6 a augmenté sous placebo mais est restée stable sous vitamine D, avec une différence significative entre les deux groupes (p=0,010). Donc, pour résumer : des effets assez contrastés ! Il faut noter cependant que la supplémentation en vitamine D n'était pas très « agressive » : 360 000 UI sur 12 semaines, soit à peu près l'équivalent d'une ampoule à 100 000 UI mensuelle. Surtout, l'efficacité de la supplémentation n'a pas été très bonne : le gain médian a été de 5 ng/ml (IQR : -0,9 - + 7,4), avec des médianes à J0 et à S12 respectivement à 9 ng/ml (IQR : 7,1 - 13,1) et 13,3 (IQR : 11,3 - 16,1). Il est probable que des valeurs cibles de 25OHD circulante de l'ordre de 20 ou 30 ng/ml devraient être atteintes pour juger réellement des effets « non classiques » (c'est-à-dire hors métabolisme phosphocalcique) d'une supplémentation en vitamine D. Affaire à suivre. - Jean-Paul Viard

**L'intérêt qu'on porte à la vitamine D est notamment justifié par ses effets sur les cellules de l'immunité innée et acquise.**

2 - Campbell GR et Spector SA, « Vitamin D3 inhibits HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis infection through the induction of autophagy », CROI 2011, Abstract # 828

3 - Viard JP et al., « Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection : results from the EuroSIDA study », AIDS, sous presse

4 - Longenecker CT et al., « Vitamin D supplementation and endothelial function in vitamin D deficient HIV-infected persons : a randomized placebo-controlled trial », CROI 2011, Abstract # 827

## RESISTANCES

# Nouvelles molécules, nouvelles résistances

13

Laurence Morand-Joubert  
Hôpital Saint-Antoine (Paris)

**Quelles sont les nouveautés sur la résistance aux nouveaux antirétroviraux ? La CROI 2011 a permis de faire le point sur la rilpivirine, un non nucléosidique, le dolutégravir, une anti-intégrase, et le BMS-068, un inhibiteur d'attachement.**

## Rilpivirine (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse)

Dans la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, la rilpivirine (RPV), proche au niveau structural de l'étravirine (ETR) a été développée par Janssen depuis quelques années avec des résultats récents en phase III (ECHO et THRIVE) chez les patients naïfs. Outre le fait qu'il existe un pourcentage plus élevé d'échecs virologiques dans le bras RPV par rapport au bras éfavirenz (EFV) (10 % versus 6 %), la mutation E138K sélectionnée sous RPV est fréquemment retrouvée avec la mutation M184I<sup>1</sup>). Cette association a posé la question d'une interaction entre les mutations à la RPV et les mutations au 3TC/FTC (lamivudine / emtricitabine). Des expériences de compétition in vitro ont montré que le mutant E138K/M184I possède un avantage répliatif en présence d'ETR par rapport au mutant E138K/M184V. De plus, le mutant

E138K/M184I développe une résistance phénotypique plus élevée à l'étravirine, l'éfavirenz et à la lamivudine que le mutant E138K/M184V. Ces données peuvent expliquer le profil génotypique particulier observé lors des échecs sous RPV<sup>2</sup>. La rilpivirine a été approuvée en mai 2011 aux Etats-Unis par la *Food and Drug Administration*, elle est en cours d'évaluation en Europe.

## Dolutégravir (inhibiteur de l'intégrase)

Dans la classe des inhibiteurs d'intégrase, le dolutégravir (DTG, GSK-1349572) est un nouvel inhibiteur développé récemment par ViiV Healthcare. Les résultats préliminaires de l'étude VIKING (cohorte 1 avec du dolutégravir à 50 mg en une fois/jour) obtenus chez 27 patients prétraités en échec avec une résistance génotypique à au moins deux classes d'antirétroviraux et au raltégravir (RAL) ont montré qu'à J11, 78 % (21/27) des patients présentent une charge virale inférieure à 400 copies/ml ou une diminution d'au moins 0,7 log de charge virale. En fonction des différents profils de résistance au raltégravir (Q148H/K/R seul ou associé à une autre mutation, profil N155H et/ou Y143H), l'efficacité anti-

1 - Eron J et al., « Characterization of the resistance profile of TMC278 : 48-week analysis of the Phase III studies ECHO and THRIVE », ICAAC 2010, Abstract H-1810

2 - Hu Z et al., « Fitness interactions of RPV and 3TC/FTC resistance mutations : a possible explanation for the association of E138K and M184I in clinical trials », CROI 2011, Abstract # 594

14

virale est nettement réduite chez les patients porteurs d'un virus avec le profil Q148 (33 %), comparé aux virus dépourvus de cette mutation (100 %). Il existe une corrélation élevée entre l'évolution de l'index de résistance du dolutégravir et la réponse à J11 ( $r=0,79$ ;  $p<0,001$ )<sup>3</sup>.

A la CROI, ce sont les résultats de l'étude de cohorte II qui ont été présentés. Au total, 24 patients prétraités en échec ( $CV \geq 1000$  copies/ml) avec une résistance génotypique au RAL (index de résistance  $> 128$ ) et à au moins deux classes d'antirétroviraux ont reçu du dolutégravir à raison de 50 mg deux fois par jour tout en continuant leur traitement antirétroviral jusqu'à J11, date à laquelle le traitement antirétroviral était optimisé (à la différence de l'étude de cohorte I, il était nécessaire pour l'optimisation d'avoir au moins un antirétroviral pleinement actif). Les résultats montrent qu'à J11, 96 % des patients (23/24) présentent une charge virale inférieure à 400 copies/ml ( $n=13$ ) ou une diminution d'au moins 0,7 log copies/ml ( $n=23$ ) de leur charge virale (pour rappel : 78 % dans la cohorte I). La dose de 50 mg deux fois par jour apparaît comme plus efficace chez les patients prétraités avec une résistance au raltégravir.

Ces résultats préliminaires doivent être interprétés avec prudence en raison du nombre de patients étudiés et surtout de la courte durée de suivi sous traitement (11 jours). Les résultats à S24 de cette étude de phase IIb permettront de mieux conclure sur l'efficacité du dolutégravir chez les patients infectés par un virus résistant au raltégravir<sup>4</sup>.

### **BMS-663068** **(inhibiteur d'attachement)**

Parmi les approches thérapeutiques innovantes figure le développement par BMS du premier inhibiteur d'attachement. Ce nouveau composé est optimisé en termes de puissance (affinité de liaison pour la gp120) et de formulation pour permettre la prise orale par rapport à la première génération (BMS-448043). Le composé BMS-663068 est une prodrogue administrée par voie orale. Son métabolite actif, le composé BMS-626529, se lie à la gp120 virale et inhibe l'attachement du virus au récepteur principal CD4.

L'analyse phénotypique déterminée par le test phénotypique de Monogram (*Phenosense Entry*) montre une sensibilité très variable en fonction des sous-types viraux. Les VIH-1 recombinants CRF01\_AE et les VIH-2 présentent une résistance naturelle à ce composé. D'autre part, plusieurs mutations proches du site de fixation du CD4 sont sélectionnées *in vitro* sous des concentrations croissantes de cet inhibiteur. Des mutations uniques (L116P, A204D, M426L, M475I) ou combinée (M434I/V506M) sont responsables d'une résistance phénotypique, parfois très élevée ( $> 340$ ). Leur fréquence variable sous forme de polymorphisme (entre 0,06 et 8,45 % selon la mutation) chez le virus de sous-type B impose avant la mise au traitement, un séquençage initial de la gp120 pour s'assurer de la sensibilité virale<sup>5</sup>.

Les patients inclus dans l'essai de monothérapie de BMS-663068 à différentes doses (600 ou 1 200 mg associé ou non à 100 mg de ritonavir) pendant 8 jours sont naïfs ou en arrêt de traitement depuis plus de 8 semaines, infectés par des virus de sous-type B uniquement, avec un taux de CD4  $> 200/mm^3$  et une charge virale  $> 5000$  copies/ml. Dix patients ont été inclus dans chaque bras (au total 50 patients). Neuf patients ont été exclus de l'analyse finale en raison d'une  $IC_{50}$  (le minimum à atteindre en termes de concentrations pour qu'une molécule soit efficace dans un compartiment de l'organisme)  $> 0,1 \mu M$  au BMS-663068 ( $n=7$ ) ou de donnée manquante de l' $IC_{50}$  à l'inclusion ( $n=2$ ). Les médianes de charge virale et de CD4 à l'inclusion sont de 4,70 log copies/ml et 430 CD4/ $mm^3$ . A 8 jours de monothérapie, une diminution médiane de la charge virale comprise entre 1,6 log copies/ml et 1,8 log copies/ml est observée selon le bras. La diminution de la charge virale à J8 est corrélée au niveau de l' $IC_{50}$  à l'initiation<sup>6</sup>. Ces données encourageantes vont permettre de débiter des essais de phase III. - **Laurence Morand-Joubert**

3 - Eron J et al., « Activity of a next generation integrase inhibitor (IBI), S/GSK1349572, in subjects with HIV exhibiting raltegravir resistance : initial results of VIKING study (ING112961) », IAC 2010, Abstract # MOAB010

4 - Eron J et al., « DTG in subjects with HIV exhibiting RAL resistance : functional monotherapy results of VIKING study cohort II », CROI 2011, Abstract # 151LB

5 - Nowicka-Sans B et al., « Antiviral activity of a new small molecule HIV-1 attachment inhibitor, BMS-626529, the parent of BMS-663068 », CROI 2011, Abstract # 518

6 - Nettles R et al., « Pharmacodynamics, safety and pharmacokinetics of BMS-663068 : a potentially first in class oral HIV attachment inhibitor », CROI 2011, Abstract # 49



## COMPARTIMENTS

# Pénétration des antirétroviraux dans les sanctuaires et réservoirs : leçons des CROI 2010 et 2011

15

Alexandre Amin,  
Caroline Barau  
et Anne-Marie Taburet  
Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

**Malgré son intérêt, notre connaissance de la diffusion des antirétroviraux (ARV) dans les compartiments sanctuaires, comme le système nerveux central, les tractus génitaux et le tissu rectal, est encore balbutiante. Bilan des éclaircissements apportés par les deux dernières CROI sur la diffusion de molécules récentes, maraviroc, darunavir, étravirine et raltégravir.**

La connaissance de la capacité de diffusion des antirétroviraux dans les différents compartiments viraux réservoirs et/ou sanctuaires est un enjeu majeur. Celle-ci constitue actuellement le facteur limitant qui peut conduire à un échec thérapeutique, et ce malgré un traitement ARV efficace et une observance optimale. Malheureusement, entre prélèvements malaisés, matrices complexes et concentrations retrouvées souvent très faibles, les concentrations des antirétroviraux y sont difficiles à explorer. C'est pour-

quoi on recourt à des méthodes performantes d'analyse et de dosage dans les milieux biologiques, dont les limites de quantification sont compatibles avec des concentrations de l'ordre du ng/ml. Parmi elles, la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC/MS). Le [tableau 1](#) résume les études présentées à la CROI ces deux dernières années sur le tractus génital, la muqueuse rectale et le système nerveux central (SNC).

## Liquide céphalo-rachidien (LCR)

La réplication virale dans ce dernier peut être à l'origine de troubles neurocognitifs associés au VIH (nommés HAND, pour « HIV-associated neurocognitive disorders »). Ceux-ci sont actuellement au centre des préoccupations, puisque leur prévalence reste stable voire tend à augmenter, alors que la plupart des autres complications ont fortement diminué. L'équipe de Scott Letendre a établi en 2008 une classification des ARV bien connue (le

Plusieurs facteurs conditionnent la diffusion tissulaire des médicaments...

score de CHARTER) en fonction de leur capacité de pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Cette évaluation hiérarchisée prend en compte l'efficacité des ARV sur le SNC en termes cliniques et/ou virologiques, puis sur leurs propriétés pharmacologiques, et enfin sur leurs propriétés physico-chimiques. Elle permet d'affecter à chaque ARV un rang allant d'abord de 1 à 3 (valeur élevée = meilleure capacité de pénétration).

16

En additionnant les rangs individuels de chaque ARV d'une combinaison, on obtient un score de pénétration (CPE pour CNS *Penetration-Effectiveness*). Une mise à jour de cette classification sur 4 rangs a été présentée à la CROI en 2010<sup>1</sup>. Un CPE élevé a été corrélé à une baisse de la charge virale dans le LCR et à une amélioration des performances neuropsychologiques<sup>2-5</sup>.

### Maraviroc dans le LCR

Le maraviroc a récemment fait l'objet de plusieurs études. Il s'agit d'un antagoniste du CCR5, corécepteur utilisé par le VIH pour entrer dans sa cellule cible. Or, dans le cerveau, les deux principales cibles du VIH sont les cellules microgliales et les macrophages, qui sont plus susceptibles d'être infectées par les souches du VIH utilisant le CCR5 comme corécepteur que le CXCR4. D'autre part, ses propriétés physico-chimiques sont également prédictives d'une bonne pénétration dans le LCR, avec une forte affinité pour les graisses (lipophilie) et une fixation aux protéines plasmatiques relativement faible (76 %). Son rang dans le score de Charter (CPE) a été établi à 3 sur 4 selon Scott Letendre<sup>2</sup>, ce qui en ferait un candidat de choix. L'étude de Tiraboschi menée<sup>8</sup> sur 12 personnes séropositives asymptomatiques et traitées depuis un mois par une multithérapie

1 - Letendre S et al., « Validation of the CNS Penetration-Effectiveness Rank for Quantifying Antiretroviral Penetration Into the Central Nervous System », Arch Neurol. 2008 ; 65(1),65-70

2 - Letendre S et al., « Correlate of CSF Viral Loads in 1,221 Volunteers of the CHARTER Cohort », CROI 2010, Abstract # 172

3 - Marra CM et al., « Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance », AIDS, 2009 23(11); 1359-66

4 - Arendt G et al., « Retrospective Analysis of the HAART CPE Index on Neuropsychological Performance of a Big NeuroAIDS Cohort », CROI 2011, Abstract # 425

5 - Antinori A et al., « Antiretroviral CPE 2010 Ranking Predicts CSF Viral Suppression Only in Patients with Undetectable HIV-1 RNA in Plasma », CROI 2011, Abstract # 426

6 - Clavel C et al., « Raltegravir Concentrations in the Cervicovaginal Compartment Exceed the Median Inhibitory Concentration in HIV-1 Infected Women Treated with a Raltegravir-Containing Regimen: DIVA 01 Study », CROI 2010, Abstract # 608

7 - Barau C et al., « High Concentration of Raltegravir in Semen of HIV-Infected Men: Results from a Substudy of the EASIER-ANRS 138 Trial », Antimicrob Agents Chemother, 2010 54(2): 937-9

8 - Tiraboschi JM et al., « Levels in Cerebrospinal Fluid (CSF) and Seminal Plasma from HIV-Infected Patients », CROI 2010, Abstract # 612

**Tableau 1 - Pénétration des antirétroviraux dans les compartiments viraux**

Auteur, référence correspondante	Population étudiée	ARV	Pénétration dans le système nerveux (CPE)*	Rapport (%) liquide céphalo-rachidien / Plasma	Rapport (%) fluides cervicaux vaginaux / plasma	Rapport (%) liquide séminal / plasma	Rapport (%) tissu rectal / Plasma
Clavel C et al., 2010 <sup>6</sup>	14 femmes VIH+	raltégravir		235** (30 - 3680)			
Barau C et al., 2010 <sup>7</sup>	10 hommes VIH+	raltégravir	3		142** (52 - 666)		
Tiraboschi JM et al., 2010 <sup>8</sup>	12 personnes VIH+ asymptomatiques	maraviroc		2,2** (0,4 - 17,3)	72,3** (24,4 - 444,9)		
Lambert-Niclot S et al., 2010 <sup>9</sup>	47 hommes VIH+	darunavir			8,6** (5,7 - 22,2)		
Taylor S et al., 2010 <sup>10</sup>	18 hommes VIH+	darunavir			17** (7 - 19)		
Garvey L et al., 2011 <sup>11</sup>	12 personnes VIH+neuro-asymptomatiques	maraviroc	3	1,01*** SD 0,29; CV 28,92%			
		lopinavir	3	0,85 SD 0,47; CV 12,46%			
Best B et al., 2011 <sup>12</sup>	16 personnes VIH+	darunavir	3	1,5** (0,9 - 1,8)			
	9 personnes VIH+	etravirine	2	4,3 (3,0 - 5,9)			
Brown K et al., 2011 <sup>13</sup>	12 hommes VIH-	darunavir			18** à J1 20 à J7/8	130 à J1 270 à J7/8	
		etravirine			17 à J1 15 à J7/8	1570 à J1 750 à J7/8	
		ritonavir			11 à J1 7 à J7/8	580 à J1 1280 à J7/8	

\* Une valeur élevée de CPE est prédictive d'une bonne pénétration dans le LCR (un rang de 4 indique la meilleure pénétration possible, un rang de 1 la moins bonne) ; \*\* résultats exprimés en médiane (range) ; \*\*\* moyenne (SD écart-type ; CV coefficient de variation).

### Des études clinico-virologiques sont indispensables pour relier passage dans un compartiment donné et efficacité.

contenant du maraviroc, montre un rapport des concentrations LCR/plasma de 2,2 %. Celui-ci serait suffisant pour obtenir une concentration dans le LCR supérieure à la concentration virale inhibitrice (le minimum à atteindre en termes de concentrations pour qu'une molécule soit efficace dans un compartiment de l'organisme) ( $CI_{50}$ ) ainsi que l'indéteçtabilité de l'ARN-VIH dans le LCR (< 40 copies par ml).

Garvey<sup>11</sup> rapporte quant à lui un rapport LCR/plasma de 1 %, mais une concentration en maraviroc non liée aux protéines dans le LCR supérieure à la  $CI_{90}$  (concentration permettant de réduire *in vitro* la réplication du virus de 90 %). L'imagerie cérébrale effectuée chez ces mêmes patients par spectroscopie par résonance magnétique, montre une augmentation des métabolites intracérébraux marqueurs de l'intégrité neuronale, 14 jours après l'ajout du maraviroc, élément pouvant présupposer de l'efficacité du maraviroc sur les troubles neurocognitifs liés au VIH.

9 - Lambert-Niclot S et al., « Darunavir Concentrations in Seminal Plasma in Patients Receiving Darunavir/ritonavir (DRV/r) Monotherapy: A MONOI-ANRS 136 Substudy », CROI 2010, Abstract # 610

10 - Taylor S et al., « Darunavir (DRV) Concentrations Exceed the Protein-corrected (PC) EC50 for Wild Type HIV-1 in the Semen of HIV-1 Positive Infected Men », CROI 2010, Abstract # 611

11 - Garvey L et al., « CNS Effects of MVC: Assessment of CSF Exposure and Cerebral Metabolites », CROI 2011, Abstract # 642

12 - Best B et al., « Therapeutic DRV and ETR Concentrations in Cerebrospinal Fluid », CROI 2011, Abstract # 643

13 - Brown K et al., « ARV for HIV Prevention: DRV + Low-dose RTV and ETR Exposure in the Rectal Tissue and Seminal Plasma of Healthy Male Volunteers after Single and Multiple Dosing », CROI 2011, Abstract # 992

### Darunavir et étravirine dans le LCR

D'autres études présentées aux CROI 2010 et 2011 s'intéressaient au darunavir et à l'étravirine. Le rang CPE du darunavir est établi par Letendre<sup>2</sup> à 3 (ce qui le place parmi les anti-protéases pénétrant bien dans le LCR) et à 2 pour l'étravirine (ce qui n'en fait *a priori* pas un candidat de choix pour ce compartiment). Dans une première sous-étude de la cohorte CHARTER (12), le darunavir présente un rapport des concentrations LCR sur plasma de 1,5 % et une liaison aux protéines du LCR inférieure à 10 %. Concernant l'étravirine, le rapport obtenu est supérieur et de 4,3 %. Pour ces deux molécules, la concentration obtenue dans le LCR est supérieure à la  $CI_{50}$ . La pénétration obtenue pour l'étravirine étant bien supérieure à ce qui était attendu en considérant ses propriétés physico-chimiques et un rang CPE à 2, l'hypothèse d'un transport actif est avancée par les auteurs.

### Tractus génitaux

Dans le liquide séminal, la diffusion du maraviroc est bien supérieure à celle qu'on observe

dans le LCR : le rapport des concentrations liquide séminal/plasma est de 72,3 %, il est prédictif de l'efficacité dans le tractus génital masculin<sup>8</sup>. Celle du darunavir a été mesurée chez 18 hommes vivant avec le VIH<sup>10</sup> : le rapport des concentrations liquide séminal/plasma est de 17 %, mais la concentration dans le liquide séminal est supérieure à la  $CI_{50}$  de virus sauvages. C'est aussi le cas pour la  $CI_{50}$  des souches virales résistantes chez un tiers des patients. Brown<sup>13</sup> a étudié la pénétration dans le liquide séminal chez 12 personnes séronégatives, traités par darunavir 600 mg, ritonavir 100 mg et étravirine 200mg, deux fois par jour pendant 8 jours. Les rapports des concentrations liquide séminal/plasma sont compris entre 15 et 20 % pour le darunavir et l'étravirine, que ce soit après un jour ou une semaine de traitement.

D'autres données montrent que la diffusion du raltégravir dans les sécrétions vaginales<sup>6</sup> ou le liquide séminal<sup>7</sup> étudiées à l'état d'équilibre chez des personnes vivant par le VIH est importante (rapports concentrations sécrétions génitales/plasma supérieur à 100 %).

### Tissu rectal

Brown<sup>13</sup> a également mesuré les concentrations d'ARV dans le tissu rectal. Leur accumulation y est importante (rapports tissu rectal/plasma supérieur à 100 %) pour le darunavir, le ritonavir et l'étravirine. Après 8 jours de traitement, le rapport des concentrations tissu rectal/plasma est de 270 % pour le darunavir et de 750 % pour l'étravirine. Des rapports élevés dès le 1<sup>er</sup> jour de traitement dans le liquide séminal et le tissu rectal montrent l'intérêt que pourrait avoir cette combinaison dans la prophylaxie post-exposition après une exposition sexuelle à risque, sous réserve de la démonstration clinico-virologique de l'efficacité.

### Facteurs de diffusion

D'une façon générale, plusieurs facteurs conditionnent la diffusion tissulaire des médicaments.

Tout d'abord, leurs propriétés physico-chimiques, telles que leur poids moléculaire et leur lipophilie. Les petites molécules diffusent plus

18

vite que les grosses à travers les membranes. Mais la taille effective d'un médicament augmente s'il se lie à des macromolécules, comme l'ADN ou les protéines. Par ailleurs, si une certaine hydrosolubilité est nécessaire pour se dissoudre dans les milieux aqueux intra et extracellulaires, la liposolubilité reste l'élément essentiel permettant le passage des membranes cellulaires.

Ensuite, la fixation aux protéines plasmatiques. Ce phénomène réversible et non spécifique peut ralentir la diffusion du médicament, puisque seule la fraction libre diffuse à travers les membranes biologiques. Les médicaments acides faibles se lient en général préférentiellement à l'albumine, les médicaments neutres ou basiques faibles au pH du plasma (avec une très forte affinité à l'alpha-1-glycoprotéine acide). Les lipoprotéines fixent les médicaments les plus lipophiles. Des fixations additionnelles sont possibles sur les globules rouges, les leucocytes et les plaquettes ; toutes peuvent limiter la diffusion des molécules.

Enfin, les propriétés anatomiques et physiologiques du compartiment viral – pH, concentration en protéines cellulaires ou tissulaires capables de lier le médicament, la lipophilie – vont considérablement influencer le passage et la diffusion des antirétroviraux. Enfin, des transporteurs peuvent faciliter l'entrée des médicaments dans les cellules et le passage des barrières anatomiques (transporteurs d'entrée). Ou au contraire les protéger en empêchant le passage de certains médicaments. C'est le cas des transporteurs d'efflux (par exemple, la P-glycoprotéine), localisés au niveau de barrières telles que la barrière hémato-encéphalique.

### Un besoin d'études clinico-virologiques

Les études présentées à la CROI ces deux dernières années sur la diffusion des nouveaux ARV (maraviroc, darunavir, etravirine et raltégravir) illustrent la diversité de diffusion et de pénétration, fonction de la molécule et du site anatomique.

Les degrés de pénétration les plus faibles sont retrouvés dans le système nerveux central (rapport vs plasma de l'ordre de 1 % pour le darunavir et le maraviroc) lié à la présence de la barrière hémato-encéphalique.

La diffusion dans les liquides génitaux est très variable.

A l'inverse, la muqueuse rectale, lipophile, richement vascularisée et contenant de nombreuses protéines de transport, présente des rapports allant de 100 à 1 500 %. Notons cependant qu'une concentration élevée n'est pas forcément reliée à une efficacité si l'ARV est fixé avec une forte affinité sur les protéines tissulaires.

Les résultats qui ressortent de ces études montrent que, quels que soient la molécule ou le compartiment considéré, les concentrations retrouvées sont au minimum supérieures à la  $CI_{50}$  pour des virus sauvages. Des études clinico-virologiques, comme en a fait l'équipe de Scott Letendre pour définir le score CPE, sont indispensables pour relier passage dans un compartiment donné et efficacité. - **Alexandre Amin, Caroline Barau et Anne-Marie Taburet**

CCR5

# Des ciseaux moléculaires contre le VIH, science ou fiction ?\*

19

\* Une première version de cet article a été publiée sur [Seronet.info](http://Seronet.info)

*Renaud Persiaux*  
*Aides, Seronet.info (Pantin)*

**Rendre, grâce à la thérapie génique, notre système immunitaire résistant au VIH. Si on en parle depuis longtemps, c'est la première fois que des résultats mobilisent autant d'attention lors d'une CROI. Reste que cette technique, obligatoirement personnalisée, suscite de nombreux débats. Quant à sa sûreté et son efficacité, tout d'abord, mais aussi quant à son coût et... son applicabilité à large échelle.**

Le doux sourire de Paula Cannon cache un esprit acéré. La thérapie génique, c'est la stratégie anti-VIH sur laquelle cette chercheuse de l'université de Californie du Sud, à Los Angeles, mise depuis plusieurs années. Sur des souris « humanisées », à qui on a inséré des gènes humains pour permettre les études sur le VIH, la chercheuse teste des ciseaux moléculaires. Ces nucléases aux doigts de zinc (ZFN en anglais) fabriquées par l'entreprise de biotechnologie Sangamo sont capables de supprimer les gènes codant pour les co-récepteurs CCR5, les portes d'entrée du VIH dans les cellules. Pas de récepteur, pas d'entrée ! L'objectif est de rendre le système immunitaire résistant au VIH. L'idée ? Elle trouve son origine

des personnes porteuses d'une mutation génétique rare, la double delta 32. Présente chez moins de 1 % de la population générale, elle entraîne l'absence de co-récepteurs CCR5, et rend les personnes naturellement résistants au VIH : sans portes d'entrée, elles ne peuvent pas être infectées (sauf par certains VIH, dits à tropisme CXCR4, qui n'utilisent non pas le CCR5 mais le CXCR4 pour pénétrer les CD4, ou encore par des virus mixtes X4 et R5).

## Reproduire les résultats du patient de Berlin

Reproduire ce qu'avait fait la nature a longtemps paru un rêve inaccessible... jusqu'en 2008, quand des résultats jamais vus ont relancé l'intérêt pour les travaux sur la thérapie génique. Ceux de Timothy Ray Brown, connu sous le vocable « patient de Berlin », un séropositif qui souffrait d'une leucémie. Pour soigner cette dernière, les médecins, emmenés par Gero Hütter (Hôpital de la Charité), ont procédé à une greffe de moelle<sup>1</sup>. Ayant le choix entre plusieurs donneurs potentiels, ils ont opté pour une personne porteuse d'une double mutation delta 32. Avant la greffe, ils ont détruit toutes les cellules de la moelle de Brown. Toutes ses cellules immunitaires ont

1 - Hütter G et al., « Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation », *N Engl J Med* 2009; 360:692-698

20

donc été remplacées par celles du donneur et, quatre ans plus tard, on ne trouve toujours pas la moindre trace de VIH dans son organisme. De l'avis général, c'est le premier et unique cas d'éradication. On sait désormais que la guérison de l'infection à VIH est possible. De quoi relancer l'intérêt pour la thérapie génique ! Des premiers résultats de l'équipe de Paula Cannon avaient été publiés dans la revue scientifique *Nature Biotechnology*, en juillet 2010<sup>2</sup>. Ils portent, comme pour le patient de Berlin, sur les cellules souches de la moelle osseuse qui sont à l'origine de toutes les lignées de cellules sanguines, plaquettes, globules rouges et globules blancs... dont les CD4 ! A la CROI, ce sont les résultats détaillés que Paula Cannon est venue présenter<sup>3</sup>. Elle poursuit ses recherches avec l'adjonction d'une protéine verte fluorescente, une technique de biologie moléculaire qui permet de suivre les cellules modifiées.

### Sélection des cellules modifiées

Pour l'heure, les meilleurs taux obtenus sont de seulement 4 % des cellules modifiées. Mais la chercheuse mise sur un travail de sélection opéré par le virus lui-même : « *En l'absence d'antirétroviraux, le VIH va entraîner la mort des cellules protectrices* », explique-t-elle. Les effets secondaires et le risque d'émergence des virus qui n'utilisent pas le CCR5 ? Elle n'est pas inquiète, rappelant l'exemple du patient de Berlin, et soulignant que l'antirétroviral maraviroc (Celsentri) agit déjà en bloquant les CCR5. « *L'effet du ciseau moléculaire, c'est un peu comme un anti-CCR5 permanent* ».

D'autres équipes, comme celle de Craig Wilen, à l'université de Pennsylvanie à Philadelphie, travaillent, elles, chez la souris « humanisée », sur d'autres ciseaux moléculaires ciblant les co-récepteurs X4<sup>4</sup>. Et l'équipe de Cannon explore d'ailleurs une autre piste : utiliser les ciseaux de zinc pour insérer des agents antiviraux dans les cellules.

### Des essais chez l'Homme

Et chez l'Homme ? Ce sont les « ciseaux à CCR5 » que Jay Lazelari, directeur de Quest

Clinical Research, à San Francisco, a commencé à tester. Précisément, chez six personnes vivant avec le VIH traitées et avec une charge virale indétectable. L'essai de phase I Sangamo-728-T évaluera la tolérance<sup>5</sup>. Pour l'heure, Lazelari n'utilise pas les doigts de zinc sur les cellules souches, mais directement sur les CD4. Mode opératoire : l'aphérèse, une technique de prélèvement de certains composants sanguins par circulation du sang en dehors du corps. Les composants – ici, les CD4 – que l'on souhaite prélever sont séparés par centrifugation et extraits, tandis que les composants non prélevés sont réinjectés. Les CD4 extraits sont ensuite placés en présence des ciseaux moléculaires. « *Avec une seule séance d'aphérèse, on peut produire 10 à 30 milliards de CD4. Dans notre expérience, environ 25 % ont été modifiés par les doigts de zinc et ne présentent pas de CCR5* », explique-t-il. Chez cinq sujets sur six, cela a produit une augmentation du nombre de CD4. Trois mois après l'injection, il y avait 1,6 % de cellules modifiées. Modeste, mais c'est « *deux fois plus qu'on ne pouvait l'espérer !* », insiste le chercheur, en rappelant que l'objectif est de parvenir à induire un stock de cellules CD4 résistantes au VIH.

Lazelari estime avoir prouvé la « faisabilité » de la technique et va passer à un nouvel essai chez 14 personnes vivant avec le VIH, n'ayant jamais pris de traitement cette fois. « *Les cellules modifiées seront sous la pression du virus et pourront être sélectionnées* », comme dans les expériences de Paula Cannon chez la souris.

D'autres équipes sont sur les rangs. A l'université de Pennsylvanie à Philadelphie, Pablo Tebas teste les doigts de zinc sur les CD4 de deux groupes de personnes : premièrement, des personnes qui ont connu de multiples échecs thérapeutiques et dont la charge virale n'est pas contrôlée par les antirétroviraux ; deuxièmement, des personnes dont le traitement est tout à fait efficace, mais qui souhaitent l'interrompre (essai NCT00842634, de phase I)<sup>6</sup>. Les résultats sont attendus pour la mi-2012.

**Lazelari estime avoir prouvé la « faisabilité » de la technique et va passer à un essai chez 14 personnes n'ayant jamais pris de traitement.**

2 – Holt N et al, « Human hematopoietic stem/progenitor cells modified by zinc-finger nucleases targeted to CCR5 control HIV-1 in vivo », *Nature Biotechnology*, 28, 839–847 (2010)

3 - Cannon P, « CCR5 Knock-out in Hematopoietic Stem Cells », CROI 2011, Abstract # 164

4 - Wilen C, « Creating an HIV-resistant Immune System : Using CXCR4 ZFN to Edit the Human Genome », CROI 2011, Abstract # 47

5 - Lalezari J, « Successful and Persistent Engraftment of ZFN-M-R5-D Autologous CD4 T Cells (SB-728-T) in Aviremic HIV-infected Subjects on HAART », CROI 2011, Abstract # 46

6 - Tebas P, « Disruption of CCR5 in Zinc Finger Nuclease-treated CD4 T Cells: Phase I Trials », CROI 2011, Abstract # 165

### Quelle applicabilité à large échelle ?

Cette approche est-elle réaliste ou relève-t-elle plutôt d'un effet d'annonce ? Interrogée par Seronet, Christine Rouzioux, qui dirige le laboratoire de virologie microbiologie de l'Hôpital Necker-Enfants malades (Paris), est critique : « *C'est de la science-fiction, on n'a pas assez de données, et modifier des cellules de l'organisme pourrait être risqué* ». Le clinicien Alain

**Françoise Barré-Sinoussi :** Lafeuillade, du Centre hospitalier de Toulon, qui organise tous les deux ans un atelier sur les réservoirs du VIH, ajoute : « *Ce sont des phases préliminaires d'un coût très important en l'état* » (15 000 dollars pour une injection - le prix moyen d'un an de trithérapie au Nord) pour un taux de CD4 modifié très faible. On aura des résultats seulement à très long-terme. En l'état des connaissances, ça semble peu applicable. Et même si l'approche permettait de restaurer un "réservoir de CD4 résistants au VIH", cela ne règle pas le problème de la virémie et de l'inflammation persistantes ». Pour Françoise Barré-Sinoussi aussi c'est « *une "preuve de concept" très intéressante, mais en aucun cas une technique applicable en l'état* ». Si Cannon a beau jeu d'opposer que toute nouvelle méthode est « *nécessairement chère et imparfaite* », Craig Wilen le concédait devant la presse : « *Il sera peut être difficile de passer à l'échelle.* » Comprendre : cette approche thérapeutique ne concernera pas tout le monde. Pourtant, si elle permettait de se passer d'un traitement antirétroviral donné à vie, elle pourrait se révéler coût-efficace malgré son prix élevé. Mais nous n'en sommes pas encore là... - **Renaud Persiaux**

## Une alliance scientifique internationale pour découvrir un « traitement curatif »

Trente ans après la découverte des premiers cas de sida, Françoise Barré-Sinoussi, fraîchement élue présidente de la Société internationale contre le sida - elle prendra officiellement ses fonctions en 2012 - veut impulser une recherche de haut niveau pour déloger le VIH des « cellules-réservoirs » où il se cache, obligeant à la prise de traitement à vie. Et parce que c'est un défi d'une incroyable complexité, elle a décidé de rassembler, dans une alliance internationale, comme on en connaît pour les vaccins ou la tuberculose, les scientifiques les plus réputés et les innovants. Son lancement était incontestablement l'événement de la soirée du lundi 28 février, 2<sup>e</sup> jour de CROI. Objectif : réunir toutes les connaissances sur le sujet et identifier les étapes à franchir. Bref, rédiger une feuille de route. Pour la chercheuse, le moment scientifique est venu. Et si l'objectif ultime consisterait à concevoir un traitement curatif contre le VIH, la voie de la rémission fonctionnelle – un contrôle de la réplication sans avoir à prendre un traitement continu – est également poursuivie. Problème : « *On est dans une période de crise, les budgets de recherches diminuent en Europe et aux Etats-Unis, et il faut travailler de façon coordonnée, entre équipes et disciplines* », expliquait-elle à Séronet en mars. En clair, mettre en commun les recherches « *pour être plus efficace avec moins d'argent* ». Ses priorités de recherches ? « *L'élaboration de la feuille de route commence tout juste* », esquissait la chercheuse, avant de rappeler l'importance de la « *compréhension fine des mécanismes* », du « *continuum entre recherche clinique et fondamentale* », des « *outils innovants, comme les mesures ultra-sensibles de charge virale* » ou encore de « *l'élaboration de nouvelles molécules* ». Un travail de fond ! « *Les nouveaux outils de demain viendront de la recherche fondamentale. Plus on connaîtra les mécanismes exacts de la persistance virale, plus on pourra développer de nouvelles molécules. Mais ça, ça ne se fait pas du jour au lendemain* ». La feuille de route devrait être publiée à la conférence de Washington en juillet 2012. - **RP**





# Découverte de séropositivité maternelle à l'accouchement : comment traiter l'enfant ?

23

*Roland Tubiana*  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris)

**Est-il encore temps, en cas de dépistage maternel positif au moment de l'accouchement, de réduire le taux de transmission du VIH en traitant le nouveau né ? Et quel est le type de régime antirétroviral le plus efficace ? La présentation orale, en late-breaker à la CROI 2011, de l'étude HPTN 040/PACTG 1043 faisait le point...**

Cette étude randomisée ouverte <sup>1</sup>

comparait trois schémas de traitement post-exposition administrés aux nouveaux nés dans les 48 heures suivant la naissance. Réalisée au Brésil, en Argentine, en Afrique du sud et aux Etats Unis, elle a concerné 1 745 mères et 1 731 enfants évaluables. L'étude comportait trois bras dans lesquels les nouveaux nés recevaient :

- soit zidovudine (AZT) pendant 6 semaines (n=577) ;
- soit AZT pendant 6 semaine + 3 doses de névirapine (NVP) la première semaine (n=577) ;
- soit AZT pendant 6 semaines + nelfinavir (NFV) et lamivudine (3TC) les 2 premières semaines (n=577).

Le taux de transmission *intrapartum* (pendant l'accouchement) dans chaque bras - critère principal d'évaluation - est évalué à 3 mois chez ces enfants négatifs pour le VIH par PCR-ADN à la naissance et nourris au lait artificiel. Plusieurs

résultats sont intéressants, malgré l'archaïsme du traitement par antiprotéase (le nelfinavir) et la durée sans doute trop longue de la prophylaxie AZT. Agées de 26 ans, les mères avaient en moyenne 463 CD4/mm<sup>3</sup>, et une charge virale à 4,17 log copies/ml à l'accouchement. 36 % ont accouché par césarienne et 41 % ont reçu l'AZT pendant l'accouchement. Le taux de prématurité (moins de 36 semaines d'aménorrhée, SA) est de 10 %, et 3,6 % des enfants sont considérés comme perdus de vue.

## Taux de transmission

Le taux global de transmission *in utero* observé (5,7 %) était attendu pour des femmes non traitées. Quant au taux global de transmission *intrapartum* (3,2 %), il est significativement plus élevé pour le bras monothérapie AZT (4,9 % ; IC<sub>95</sub> 3,3-7,2) que pour la bithérapie (2,2 % ; IC<sub>95</sub> 1,2-4,0) et la trithérapie (2,5 % ; IC<sub>95</sub> 1,4-4,3) ; p=0,045 pour chaque comparaison. A trois mois, le taux global de transmission (8,5 %) reste significativement plus élevé dans le bras monothérapie AZT par rapport aux multithérapies regroupées (AZT/NVP et AZT/3TC/NFV) (p= 0,034).

En terme de toxicité chez les enfants, on ne trouve pas de différence en terme d'anémie, de

1 - Nielsen-Saines K et al., « Phase III Randomized Trial of the Safety and efficacy of 3 Neonatal ARV Regimens for Prevention of Intrapartum HIV-1 Transmission: NICHD HPTN 040/ PACTG 1043 », CROI 2011, Abstract # 124LB

thrombopénie, de cytolysse hépatique, mais un taux de neutropénie supérieur ( $p < 0.0001$ ) dans le bras trithérapie qui contient deux analogues nucléosidiques (AZT/3TC).

En analyse multivariée, les deux facteurs favorisant la TME du VIH *per partum* sont la charge virale de la mère (RR 2,09 par log) et le type de traitement de l'enfant (RR 0,41 ; IC<sub>95</sub> 0,19 – 0,82 pour AZT/NVP, et RR 0,48 ; IC<sub>95</sub> 0,19 – 0,99) pour AZT/3TC/NFV par rapport au traitement par AZT seul.

24

Conclusion : les multithérapies sont supérieures à la monothérapie AZT pour la prévention de la TME *intrapartum* du VIH lorsque la mère n'a reçu aucun traitement pendant la grossesse. La simplicité du régime et la moindre toxicité plaident en faveur de l'association AZT/NVP par rapport à l'association triple AZT/3TC/NFV.

Cette grande étude en termes de nombre de couples mère/enfant amène plusieurs remarques.

#### Stratégies de dépistages

1) La découverte de l'infection pendant le travail n'est pas rare et confirme que la première étape de la PTME est le dépistage le plus précoce possible chez les femmes en âge de procréer. Dans de nombreuses régions du monde, le taux de consultations prénatales est encore trop faible ;

2) Même si les taux de transmission sont élevés en l'absence de diagnostic (5,7 % de transmissions *in utero*) cette étude confirme l'intérêt de dépister les mères pendant l'accouchement et de traiter les nouveaux nés par des antirétroviraux dès la naissance. En effet, le taux attendu de transmission *per partum* sans traitement est d'environ 10 % pour 3,2 % rapporté ici.

3) Ceci valide l'indication du test rapide de dépistage du VIH au cours de l'accouchement, notamment si le conjoint vit avec le VIH, ou en cas de prises de risques pendant la grossesse<sup>5</sup>. Cela permet de traiter immédiatement l'enfant, ce qui est fondamental.

#### Les multithérapies font mieux que l'AZT seul

4) Cet essai montre la supériorité en termes de prévention de la transmission *intra-partum* d'une multithérapie du nouveau né par rapport

à la classique prophylaxie par monothérapie d'AZT, en vigueur depuis l'essai ACTG 076 de 1994. Ceci correspond aux données de la cohorte française ANRS/EPF, qui ont montré l'intérêt du renforcement du traitement préventif avec au moins deux ARV chez le nouveau-né, si la mère n'avait pas reçu de traitement pendant la grossesse, et rejoint les recommandations françaises<sup>5</sup>.

#### Peu de formulations adaptées au nouveau-né

5) Utiliser des molécules connues pour leur toxicité (AZT et AZT/3TC) ou d'utilisation difficile comme le NFV chez des nouveaux-nés semble paradoxal. Pourtant, la connaissance sur l'usage des ARV en période néonatale est encore extrêmement réduite, limitée à AZT, 3TC, NVP, NFV. Et si l'expérience continue à s'accumuler autour de l'utilisation du lopinavir/ritonavir (LPV/r) qui semblait une bonne alternative chez le nouveau-né, la gravité potentielle du surdosage de cette molécule ou de ses excipients nécessite une vigilance accrue lors de son administration. De même, l'absence de données suffisantes fait que son utilisation n'est pas recommandée chez le nouveau-né prématuré et/ou hypotrophe ; et ce d'autant qu'une toxicité cardiaque probable du LPV/r a été décrite chez deux jumeaux prématurés<sup>3</sup>. Des alertes confirmées par la *Food and Drug Administration* et par plusieurs cas présentés à la CROI 2011<sup>4</sup>.

Le fossé entre le panel d'ARV disponibles chez l'adulte et chez l'enfant, par manque de présentations galéniques adaptées, se creuse plus encore chez le nouveau né et le prématuré. Ceci augmente l'intérêt de cette étude qui semblait au départ inadaptée sur le choix des molécules testées.

On retiendra donc, outre la meilleure efficacité des multithérapies, la moindre toxicité hématologique (neutropénie) dans cette indication de l'association AZT/NVP par rapport à AZT/3TC/NFV, sans doute en raison de l'association des deux nucléosidiques. - Roland Tubiana

**La première étape de la PTME est le dépistage le plus précoce possible chez les femmes en âge de procréer.**

2 - Gray GE et al. « A randomized trial of two postexposure prophylaxis regimens to reduce mother-to-child HIV-1 transmission in infants of untreated mothers », *AIDS* 2005, 19:1289-1297

3 - McArthur MA et al., « Twin preterm neonates with cardiac toxicity related to lopinavir/ritonavir therapy », *Pediatr Infect Dis J*, 2009;28:1127-9

4 - Boxwell D et al., « Néonatal Toxicity of Kaletra oral solution :LPV, Ethanol, or propylene Glycol », *CROI 2011*, Abstract # 708

5 - Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, recommandations du groupe d'experts, Rapport 2010 sous la direction du Pr Patrick Yeni, La Documentation française

# Femmes enceintes n'ayant pas besoin d'antirétroviraux : les réponses de Primeva

25

*Roland Tubiana  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris)*

**Quelles stratégies de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME) adopter chez les femmes enceintes séropositives ne nécessitant pas un traitement pour elles-mêmes ? Peut-on réduire le nombre de molécules ? L'essai PRIMEVA, présenté à la CROI 2011, apporte des réponses à de nombreuses questions.**

A-t-on besoin, connaissant la toxicité potentielle pour la mère et l'enfant de la combinaison zidovudine et lamivudine (AZT/3TC) d'utiliser la multithérapie recommandée par AZT/3TC/LPV/r (zidovudine, lamivudine et lopinavir boosté) pour contrôler la charge virale (CV) maternelle et prévenir la transmission mère-enfant (TME) du VIH ? Peut-on réduire le nombre de molécules sans augmenter le risque de transmission ? Peut-on, enfin, étudier la toxicité génétique et la toxicité mitochondriale chez l'enfant, en rapport avec l'exposition *in utero* aux analogues nucléosidiques ?

Mené par l'Agence nationale de recherche contre le sida (ANRS) et la cohorte périnatale française (EPF), l'essai ANRS 135 PRIMEVA <sup>1</sup>,

multicentrique randomisé ouvert, comparait le traitement de référence par AZT/3TC/LPV/r à une monothérapie de LPV/r, tous deux débutés à 26 semaines d'aménorrhées (SA). Il portait sur des femmes enceintes vivant avec le VIH avec plus de 350 CD4/mm<sup>3</sup> et une charge virale inférieure à 30 000 copies/ml, sans facteurs de risque de prématurité et jamais traitées en dehors de grossesses antérieures.

L'AZT en perfusion pendant l'accouchement et la prophylaxie de l'enfant étaient recommandées dans les deux bras. La différence pour les nouveaux nés était donc l'exposition *in utero* aux analogues nucléosidiques. L'essai comportait le suivi du traitement maternel jusqu'à l'accouchement et le suivi des enfants jusqu'à l'âge de deux ans. Le critère principal d'évaluation, non comparatif entre les groupes, était la réduction de la charge virale maternelle à moins de 200 copies/ml à 8 semaines du traitement (environ 34 SA), l'efficacité étant validée si plus de 75 % des patientes randomisées en monothérapie répondaient à ce critère. Les autres critères d'évaluation étaient la CV à l'accouchement, la CV dans les sécrétions vaginales, les

1 - Tubiana R et al., « LPV/r Monotherapy during Pregnancy for PMTCT of HIV-1: The PRIMEVA/ANRS135 Randomized Trial, Pregnancy Outcomes », CROI 2011, Abstract # 125LB

concentrations plasmatiques et au sang de cordon du LPV et le taux de transmission du VIH.

### Des résultats sur 105 mères

Les résultats présentés à la CROI concernaient 105 mères : 69 dans le bras LPV/r et 36 dans le bras trithérapie de référence. Les médianes de CV étaient respectivement de 2 950 et 2 928 copies/ml et les CD4 à 525 et 523/mm<sup>3</sup>.

En intention de traiter (ITT), les valeurs manquantes étant considérées comme des échecs, le taux de succès à S8 (CV < 200 copies/ml) était de 61/69, soit 88,4 % (IC<sub>95</sub> 78,4 – 94,9) avec 4 valeurs manquantes sur 8 échecs. Ce taux remplissant les conditions définies pour un succès (75 %, p < 0,042). A l'accouchement, en ITT, le taux de CV < 200 copies/ml dans le groupe monothérapie était de 91,3 % et celui des CV < 50 copies était de 79,7 %. On notera que la valeur maximale de CV à l'accouchement était à moins de 1 000 copies/ml (890). Pour le groupe traitement de référence, le taux de CV < 200 copies/ml à S8 en ITT était de 94,4 % et de 97 % à l'accouchement (pas significativement différent du groupe LPV/r, p=0,18 à S8, p=0,41 à l'accouchement). La différence est significative à l'accouchement pour le seuil de 50 copies (79,7 vs 97,2 % p=0,01) en ITT mais pas en *per protocole* (89,8 vs 100 % ; p= 0,09).

### Pas de différences en termes d'issues de grossesse

A l'accouchement, en *per protocole* le taux de CV < 200 copies/ml est de 98,3 % en monothérapie et 100 % en multithérapie (p=1,0). On notera que les dosages de LPV/r résiduels à S8 étaient à 4 185 ng/ml (2 460-5 970) dans le groupe monothérapie et 3 435 ng/ml (2 914 - 4 180) dans le groupe contrôle. On obtient donc des dosages plasmatiques satisfaisants en utilisant les doses standards (non majorées) de LPV/r au dernier trimestre de grossesse. On note malheureusement un enfant infecté dans le groupe de traitement de référence, malgré un bon contrôle virologique maternel (taux transmission : 2,8 % ; IC<sub>95</sub> 0,07 – 14,5) alors qu'aucune transmission n'est survenue dans le groupe monothérapie (taux transmission : 0 % ; IC<sub>95</sub> 0 - 5,2). Le faible nombre de sujets ne per-

met pas de comparer les deux groupes en termes de transmission.

En termes d'issue de grossesse, 105 enfants sont nés sans aucune différence entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne la prématurité (10,1 et 11,1 % de naissances < 37 SA), le terme médian (39 SA), les modalités d'accouchement (5,7 et 5,9 % de césarienne programmée pour indication liée au VIH), ni en terme anthropométrique, poids, taille et périmètre crânien, pour les nouveaux nés. On note une différence significative de changement de traitement pour toxicité avec 4/36 (11,1 %) dans le groupe contrôle contre 1/69 (1,4 %) dans le groupe monothérapie (p=0,04) le taux d'hospitalisation était de 38,9 % pour le groupe contrôle et 26,1 % pour les monothérapies (p=0,19).

Ces résultats appellent plusieurs commentaires.

### Questions de seuils

Concernant le design de l'étude, le choix du seuil de 200 copies /ml à 34 SA comme critère principal d'évaluation était basé sur les recommandations concernant les objectifs virologiques par rapport aux risques de transmission et les indications à une césarienne programmée prophylactique. Ce seuil est à 1 000 copies/ml aux Etats-Unis et à 400 en France. Par ailleurs, avec les taux de transmission très faibles obtenus actuellement sous traitement antirétroviral efficace, les données de la littérature ne montrent pas de différence significative de taux de transmission entre des femmes ayant des charges virales à l'accouchement < 200 ou < 50 copies/ml.

### Quand initier le traitement ?

Un autre point de discussion abordé concernait le moment d'initiation du traitement à 26 SA alors que des données postérieures à la réalisation de PRIMEVA montrent que la durée de traitement antirétroviral est un facteur de protection de la transmission<sup>2</sup>. Une étude cas/témoin a montré que la précocité du contrôle virologique pendant la grossesse était un facteur protecteur de la transmission dite « résiduelle » chez des femmes avec une charge

**On peut penser que si on utilise un ARV peu puissant, il faut que le fœtus en soit imprégné pour être protégé...**

2 - Warszawski J et al, « Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort », AIDS (2008); 22:289-99.

3 - Tubiana R et al., « Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the french perinatal cohort (EPF-ANRS CO1) », Clin Infect Dis, 2010;50(4):585-96

4 - Tubiana R et al., « Extremely low Risk of MTCT of HIV in women Starting HAART before Pregnancy: French Perinatal Cohort (EPF-ANRS) », CROI 2011, Poster # 735

virale < 400 copies/ml à l'accouchement<sup>3</sup>. Enfin, l'équipe EPF a également présenté un poster<sup>4</sup> à cette CROI montrant des taux de transmission significativement inférieurs si les femmes débutent les ARV précocement, et des taux proches de 0 % pour les femmes ayant des charges virales indétectables aux seuils de 200 et de 50 copies à l'accouchement mais qui commencent les ARV avant la conception ou au premier trimestre de la grossesse. Dans PRIMEVA on avait choisi par prudence de débiter à 26 SA, soit deux semaines plus tôt que les recommandations de l'époque.

### L'AZT indispensable ?

Une question importante a été posée après la présentation : comment envisager la PTME sans l'AZT qui en est la base ? De fait, si les premiers essais, ACTG 076 en particulier, avaient montré une protection extraordinaire pour 1994, le taux de transmission obtenu était de 7 %... Beaucoup mieux que 15 % certes, mais beaucoup moins bien que les moins de 1 % obtenus avec des HAART, voire moins avec des HAART tout au long de la grossesse<sup>4</sup>... L'effet protecteur de l'AZT monothérapie n'était pas lié à une baisse de la CV maternelle comme c'est le cas avec les multithérapies actuelles, voire avec la névirapine (avec ou sans AZT). On peut penser que si on utilise un ARV peu puissant, il faut que le fœtus en soit imprégné pour être protégé... Donc il faut un bon passage placentaire pour agir et donc... une exposition forte du fœtus aux toxicités des ARV.

Depuis cette époque et encore actuellement, il est parfois inscrit que tout traitement de la mère à visée protecteur de la transmission doit contenir de l'AZT. PRIMEVA évalue une autre approche, selon laquelle le facteur prépondérant de la protection de l'enfant est le contrôle de la CV maternelle plasmatique au long du 3<sup>e</sup> trimestre (impact de la durée), et si possible également au niveau génital. Si l'on obtient ce contrôle assez tôt dans la grossesse, il n'est sans doute pas nécessaire d'avoir un passage placentaire pour la protection du bébé. Conclusion : on pourrait utiliser des ARV puissants qui ne passent pas ou peu le placenta pour avoir une bonne protection de la transmission et une moindre toxicité pour le fœtus.

Deux approches actuellement non dissociées puisque l'AZT fait encore partie du traitement recommandé en combinaison triple pendant la grossesse.

### Démarrer plus tôt ?

PRIMEVA est la première étude randomisée comparant le traitement de référence par AZT/3TC/LPV/r à un traitement simplifié de monothérapie de LPV/r. Pour la population sélectionnée, les pré-requis virologiques de protection de la transmission sont atteints (critère principal) et les données de tolérance et de toxicité chez la mère sont plutôt en faveur de la monothérapie, avec des données obstétricales et d'issue immédiate de grossesse rassurantes.

Quant aux résultats des études de toxicité chez l'enfant, ils sont très attendus car il n'existe pas d'analyse de toxicités mitochondriales et génétiques basées sur des populations randomisées d'enfants exposés/non exposés *in utero* aux analogues nucléosidiques. Enfin, si on considère cet essai comme un « *proof-of-concept* » de monothérapie d'IP/r pendant la grossesse, sans doute faudra-t-il, au vu des données récentes, envisager les suites avec des débuts de traitement plus précoces dans la grossesse, peut-être au début du deuxième trimestre.

- Roland Tubiana

# D'iPrEx à Ipergay

Gilles Pialoux  
Pistes

**Depuis la publication dans le *New England Journal of Medicine*, le 23 novembre dernier, des premiers résultats de l'étude iPrEx, d'aucun attendait encore les sous-études pour se faire définitivement une religion sur le concept Prep. Il est vrai que si la prophylaxie pré-exposition de l'infection à VIH fait son chemin scientifique, il reste toujours, surtout en France, à convaincre les prophylaxo-septiques. C'est fait à Boston, et bien fait.**

iPrEx, pour mémoire, a concerné 2 499 hommes, et des transgenres MtF, ayant tous des relations sexuelles avec des hommes. Une population à haut risque d'infection par le VIH, plutôt jeune, dont 40 % de travailleurs du sexe. Cet essai randomisé, mené sous l'égide des instituts américains de la santé (NIH), avec le financement de la Fondation Gates dès 2004 au Pérou, au Brésil, en Equateur, aux Etats-Unis, en Afrique du Sud et en Thaïlande, a comparé

Truvada et placebo en prévention. Avec au bout du compte, une diminution du risque le risque d'infection VIH de 44 % (intervalle de confiance de 15 à 63 %) chez les hommes ayant pris le Truvada. Ce niveau de réduction du risque VIH s'est avéré proche de la protection observée dans l'essai Caprisa 004 mené chez des femmes en Afrique du Sud mais avec un gel de ténofovir.

## Effets collatéraux positifs et négatifs

En ouverture de la session 25, Robert Grant dans une excellente *overview*<sup>1</sup> est revenu sur les résultats globaux et a égrené en 12 points les effets collatéraux positifs de iPrEx dont la durabilité de l'effet protecteur sur 144 semaines, l'augmentation en routine du dépistage des IST, la baisse du nombre de partenaires durant l'essai dans les deux bras de randomisation, la baisse du nombre de rapports non protégés, l'identification en temps réel des séroconver-

1 – Grant R et al., « Pre-exposure Chemoprophylaxis for Prevention of HIV among Trans-women and MSM: iPrEx Study », *CROI 2011*, Abstract # 92

2 – Amico R et al., « Adherence Indicators and PrEP Drug Levels in the iPrEx Study », CROI 2011, Abstract # 95LB

3 – Anderson P et al., « Interpreting Detection Rates of Intracellular FTC-TP and TFV-DP: The iPrEx Trial », CROI 2011, Abstract # 96LB

4 – Plus d'infos sur Ipergay : [www.ipergay.fr](http://www.ipergay.fr); [contact@ipergay.com](mailto:contact@ipergay.com); sur Facebook : page « IPERGAY », et ajoutez « ESSAI IPERGAY » à vos contacts. Sida Info Service : 0 800 840 800.

sions, etc. Sans oublier 687 personnes employées !

Quant à la désinhibition, ou l'augmentation de l'exposition au VIH par compensation du risque, possible effet collatéral négatif de la Prep, la chose a été entendue en une *slide*, celle d'un mannequin enfant pour *crash test* avec ceinture de sécurité et airbag. Pas de désinhibition dans iPrEx et pas moins de ceinture depuis l'*airbag*, a ironisé métaphoriquement Bob Grant : « *les gens demandent et combinent les deux !* » Rivet Amico<sup>2</sup>, en rouge quasi assorti au logo d'iPrEx, a précisé un point majeur de la recherche et du développement de ces nouveaux outils de réduction des risques sexuels : l'observance et la complexité de la mesurer. Sur 2045 participants et 179 inclus dans la sous-étude pharmacologique<sup>3</sup>, le message est double : 1) les dosages pharmacologiques montre des taux de détection nuls dans 50 à 60 % des cas; 2) il est plus facile de traduire la mauvaise observance comme facteur de risque de non exposition au traitement préventif que l'inverse (bonne observance/exposition). De fait, des outils nouveaux de counselling et de soutien à l'observance doivent être développés.

### L'étude ANRS Ipergay

Rappelons enfin quelques dates : l'étude Rakai sur le poids de la charge virale (2000), Castilla et le « *Test and Treat* » (2006), le swiss statment (2008) et iPrEx (2010). Le temps passe et certaines communautés se contaminent avec des taux d'incidence élevés.

Il faut voir, particulièrement en France, la lourdeur de la mise en place des projets dans le domaine de la prévention. A l'instar du projet

ANRS de prophylaxie intermittente, baptisé Ipergay pour « Intervention préventive de l'exposition aux risques avec et pour les gays ». Cet essai de traitement antirétroviral « à la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports

sexuels avec des hommes devrait débuter en octobre 2011 par une phase pilote à Paris et Lyon, et au Canada. Ipergay vise à juger de l'efficacité d'une nouvelle offre de prévention globale du VIH et des IST auprès des hommes

ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes. Cette offre inédite de prévention proposera une Prep (avant de prendre d'éventuels risques et après) par le Truvada, qui sera comparé à un placebo, au sein d'une offre globale avec préservatifs, un accès facilité au dépistage du VIH et des IST et au traitement post-exposition, un traitement des IST, la vaccination contre les hépatites A et B, du conseil et de l'accompagnement personnalisé dans les stratégies d'amélioration de prévention<sup>4</sup>. - Gilles

Pialoux

Retrouver également sur [vih.org](http://vih.org) notre dossier consacré à la PrEP



**Ipergay vise à juger de l'efficacité d'une nouvelle offre de prévention globale du VIH et des IST auprès des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes.**

# CROI 2011 : la PrEP,<sup>\*</sup> au centre des attentions

*Renaud Persiaux*  
Aides, Seronet.info (Pantin)

\* Une première version de cet article a été publiée sur Seronet.info

**L'idée d'utiliser les médicaments anti-VIH chez des séronégatifs dans une visée prophylactique fait son chemin, et la diversité des études de Prep présentées à Boston était marquante. Revue des molécules, formulations et schémas**

« It's time to invest ! »... « C'est le moment de s'investir ! »... et aussi d'investir, concluait Bob Grant, le leader de l'équipe iPrEx, ce grand essai de PrEP par voie orale qui a inclus 2 499 personnes, des hommes ayant des rapports avec d'autres hommes ainsi que quelques trans MtF. De fait, son appel semble superflu, tant la richesse des études Prep frappe à cette 18<sup>e</sup> CROI : préclinique, phase I, phase II, phase III, dosages, efficacité, mutations, effets indésirables, acceptabilité, etc.

Peter Anton, de l'Université de Californie à Los Angeles, l'expliquait devant la presse : ce n'est pas parce qu'on a des résultats d'efficacité sur de grands essais qu'il faut arrêter de faire de petites études. Celles-ci restent intéressantes

parce qu'elles donnent des résultats très rapidement, qui complètent utilement ceux fournis par les grands essais.

## **iPrEx : mise à jour au 1<sup>er</sup> mars**

Les données actualisées d'iPrEx ont été délivrées le 1<sup>er</sup> mars<sup>1</sup>. Au terme de presque trois ans de suivi, l'utilisation quotidienne de Truvada (ténofovir/emtricitabine) décroît de 42 % le risque d'être infecté par le VIH, et cela sans toxicité importante. Surtout, insiste Bob Grant, seuls 9 % des personnes qui se sont infectées avaient du Truvada détectable dans le sang, contre 51 % chez les personnes qui ne se sont pas contaminées. Sa conclusion : « *La PrEP, ce n'est efficace que si on la prend ! Chez les personnes qui avaient des médicaments détectables, la réduction du risque de transmission grimpe à 92 %* ». Plus globalement, l'efficacité augmente en même temps que l'adhérence au traitement.

1 – Grant R et al., « Pre-exposure Chemoprophylaxis for Prevention of HIV among Trans-women and MSM: iPREx Study », CROI 2011, Abstract # 92



### Effets collatéraux

Quid de ce que le chercheur appelle les « effets collatéraux » à la Prep ? Côté effets indésirables, plus de nausées et aussi une perte de poids, ainsi qu'une petite élévation, non significative statistiquement, de la créatinine (qui trahit une certaine toxicité sur les reins), que l'on surveillait car c'est un effet indésirable du ténofovir. Peu de mutation de résistances et pas de « compensation » du risque, c'est-à-dire pas d'augmentation des prises de risques. Une étude détaillée<sup>2</sup> a mis en évidence un cas mineur de virus résistant, ainsi que la possibilité d'un risque très faible de résistances. Des données qu'il faudra confirmer.

Mais Bob Grant met aussi en avant des bénéfices de la mise en place de l'essai : iPrex a permis, dans les pays concernés, de surveiller l'épidémie, de proposer du counselling (avec accompagnement à la prise de la Prep et à la bonne utilisation du préservatif et du gel), d'identifier des primo-infections, de faire du dépistage des IST... Autant de facteurs qui assurent une augmentation de la qualité de la prise en charge préventive. iPrex va se poursuivre par une étude ouverte de 18 mois, chez tous les participants qui sont restés séronégatifs. Devant commencer dans les prochains mois, elle est conçue pour fournir de nouvelles données sur l'efficacité, la sûreté et les impacts comportementaux de la Prep.

2 - Liegler T et al., « Drug Resistance and Minor Drug Resistant Variants in iPrEx », CROI 2011, Abstract # 97LB

1- Anton P et al., « RMP-02/MTN-006: A Phase 1 Placebo-controlled Trial of Rectally Applied 1% Vaginal TFV Gel with Comparison to Oral TDF », CROI 2011, Abstract # 34LB

2 - Dezzutti C et al., « TFV Gel Reformulation Results in Improved Product Safety for Rectal Application », CROI 2011, Abstract # 983

3 - Leyva F et al., « Comparison of 3 Rectal Douches as Safe, Preferred Delivery Vehicle for Rectal Microbicides », CROI 2011, Abstract # 993

4 - Hendrix C et al., « MTN-001: A Phase 2 Cross-over Study of Daily Oral and Vaginal TFV in Healthy, Sexually Active Women Results in Significantly Different Product Acceptability and Vaginal Tissue Drug Concentrations », CROI 2011, Abstract # 35LB

5 - Annalene N et al., « Safety and Acceptability of Silicone Elastomer Vaginal Rings as Potential Microbicide Delivery Method in African Women », CROI 2011, Abstract # 1004

6 - Dobard C, « High Protection against Vaginal Infection in Macaques by PEP with Gel Containing RAL », CROI 2011, Abstract # 30

## Gels vaginaux, anaux et anneaux !

### Gel vaginal utilisé en rectal... ça passe ET ça casse

Résultats contrastés pour l'utilisation rectale du gel vaginal à base d'antirétroviraux déjà utilisé dans l'essai Caprisa, pour l'essai de phase I RMP-02/MTN-006 de Peter Anton, de l'Université de Californie à Los Angeles<sup>1</sup>. Certes, il protège à 80 % l'infection des cellules rectales par le VIH, mais, il semble incommode pour la muqueuse rectale (provoquant des troubles gastro-intestinaux comme des crampes : seuls 25 % des utilisateurs l'appréciaient), ce qui va nécessiter une reformulation spécifique. Plusieurs pistes sont explorées : divers produits testés sur des cultures de cellules<sup>2</sup>, modes d'administration proches de douches ou de lavements<sup>3</sup>. A noter que les concentrations de ténofovir dans la muqueuse rectale étaient 100 fois plus hautes après une dose unique de gel qu'après une prise orale.

### Orale, vaginale ou en anneau : faites votre choix

Une étude suggère que les femmes américaines préféreraient les prises orales, tandis que les femmes africaines apprécient gel vaginal ou prise orale, tout en notant que le gel augmente le plaisir sexuel<sup>4</sup>. Elle suggère aussi que les concentrations d'antirétroviraux dans les muqueuses du vagin étaient 100 fois plus importantes en cas d'utilisation du gel vaginal par rapport au comprimé, mais on ne sait pas encore si cette différence de dosage pourrait avoir des conséquences en termes d'efficacité préventive. Une autre étude montre qu'un anneau en silicone est à la fois sûr et bien accepté par les femmes africaines, après trois mois d'utilisation<sup>5</sup>.

### Du raltégravir en gel vaginal après exposition

Autre stratégie, le gel vaginal à base de l'anti-intégrase raltégravir, à appliquer trois heures après le rapport sexuel. Charles Dobard (Centres américains pour le contrôle des maladies) a montré qu'une dose d'un gel dosé à 1 % protège cinq singes sur six, après 20 expositions au VIH<sup>6</sup>. Alors que le ténofovir (utilisé dans Caprisa) perd de son efficacité deux heures après le rapport sexuel, le raltégravir pourrait être appliqué jusqu'à 10 heures après. Une piste à suivre... D'autant que ce schéma pourrait être plus adapté aux besoins des femmes... et des hommes si le raltégravir s'avérait efficace par application rectale, ce qui n'a pas encore été testé. A suivre... - RP

### Truvada : des effets sur les os

Deux études (sur les participants à iPrEx et sur ceux d'un essai plus ancien utilisant également Truvada) <sup>3,4</sup> indiquaient une diminution très faible, mais statistiquement significative, de la densité minérale osseuse chez les participants à iPrEx prenant Truvada, ce qui rendra peut-être nécessaire un suivi. Côté adhérence, une étude <sup>5</sup> montrait un faible lien entre les mesures d'adhérence utilisées dans iPrEx (déclaration ou comptage des cachets) et les concentrations en ARV observées, ce qui suggère qu'il faudra développer de nouveaux outils.

### Coût/efficacité

D'autres études considéraient les aspects économiques. Rochelle Walensky de la Harvard Medecine School <sup>6</sup> a abordé un sujet inédit dans une plénière de CROI : un point sur les nouvelles informations concernant la mesure du coût-efficacité des stratégies de lutte contre le VIH/sida. Elle a examiné les rapports de coût/efficacité en Afrique du Sud. Sa modélisation suggère que pour être coût-efficace, la PrEP, qu'elle soit vaginale ou orale, devra cibler

des femmes à très haute risque d'infection (plus de 9 % de nouvelles personnes infectées par an), avoir une plus forte efficacité préventive en vie réelle (73 %, alors qu'on est à 39 % pour l'essai Caprisa et 44 % pour l'essai iPrEx) et diminuer au moins de moitié le coût (3,6 dollars contre 7,25 dollars pour Caprisa et 11,7 dollars pour iPrEx). Des résultats valables en Afrique du Sud car tenant compte des niveaux de dépenses qui y sont acceptables. – **Renaud Persiaux**

3 - Mulligan K et al., « Effects of FTC/TDF on Bone Mineral Density in Seronegative Men from 4 Continents : DEXA Results of the Global iPrEx Study », CROI 2011, Abstract # 94LB

4 - Liu A et al., « BMD Loss in HIV- Men Participating in a TDF PrEP Clinical Trial in San Francisco », CROI 2011, Abstract # 93

5 - Anderson P et al., « Interpreting Detection Rates of Intracellular FTC-TP and TFV-DP: The iPrEx Trial », CROI 2011, Abstract # 96LB

6 - Walensky R et al., Cost Effectiveness of PrEP for HIV Infection in South Africa, CROI 2011, Abstract # 37LB

# La charge virale communautaire, nouvel outil pour enrayer l'épidémie ?

33

Renaud Persiaux  
et Gilles Pialoux  
Pistes

**Dans le sillage du concept de TASP (*treatment as prevention*), la notion de charge virale communautaire (CVC), d'apparition récente, a été discutée à la CROI 2011, suite à la publication de spectaculaires résultats à San Francisco. De façon concomitante à la baisse de la CVC, les autorités de santé publique y constatent une baisse drastique du nombre de nouvelles contaminations chez les gays.**

C'est un chiffre qui a de quoi faire parler, tout spécialement de ce côté de l'Atlantique où le nombre annuel de nouvelles contaminations (incidence) chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) se maintient à un niveau élevé, aux alentours de 3 000 chaque année. A San Francisco, en l'espace de quelques années, le nombre de nouvelles contaminations a drastiquement chuté<sup>1</sup> : il est passé de près de 820 en 2004 à 500 en 2009. « Une baisse de plus de

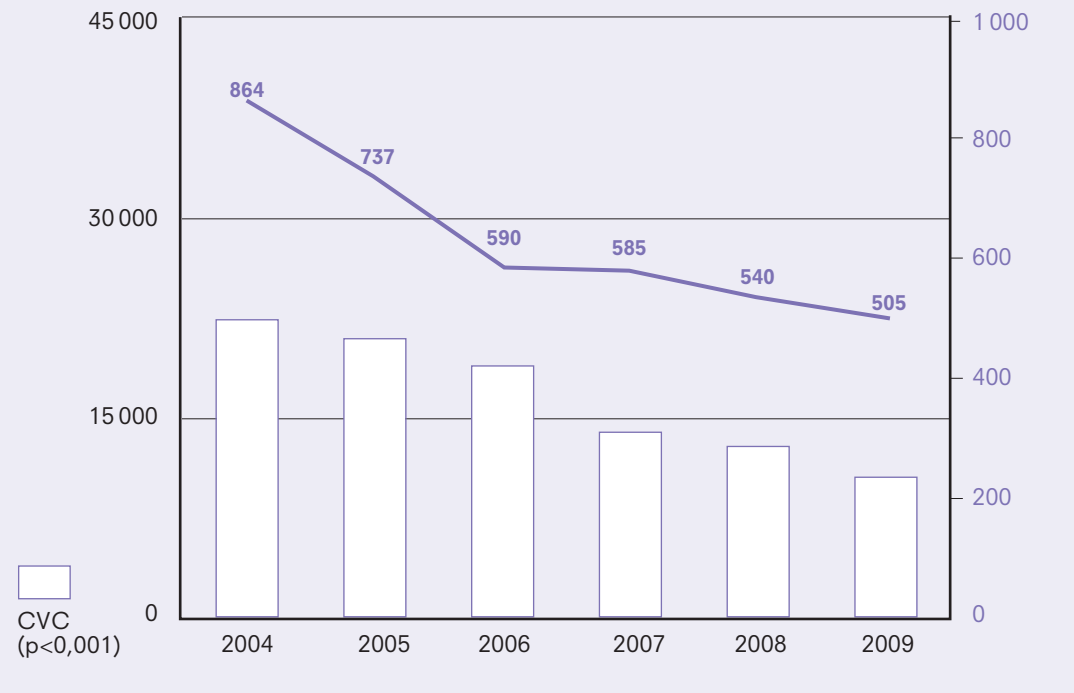
36 % ! », s'enthousiasme Moupali Das. Selon cette jeune médecin et chercheuse au département de santé publique de la ville, cette baisse spectaculaire est corrélée à celle de la « charge virale communautaire », qui est passée de 25 000 copies en 2004 à 10 000 copies en 2009 (voir Figure 1)...

La charge virale communautaire ? On peut la définir comme la quantité de virus qui circulent dans une communauté. Une quantité qui dépend principalement de trois critères : 1) le nombre de personnes qui connaissent leur statut, 2) le nombre de personnes sous traitement, 3) l'efficacité de ce traitement et la qualité du suivi qui déterminent la quantité de virus chez une personne donnée. Mais la CVC est aussi influencée par le nombre de personnes accédant à deux mesures de charge virale par an.

Moupali Das le rappelait à la CROI, « une personne séropositive sous traitement efficace a peu de risque de transmettre le virus. C'est la

1 - Das M, Success of Test and Treat in San Francisco? Reduced Time to Virologic Suppression, Decreased Community Viral Load, and Fewer New HIV Infections, 2004 to 2009, CROI 2011, Abstract # 1022

**Figure 1 - Relation entre la charge virale communautaire et le nombre de nouvelles infections**



même chose dans une communauté. Si moins de virus circulent, les risques sont plus faibles ». La CVC semble devoir être une notion avec laquelle il faudra désormais compter. Elle est d'autant plus facile à intégrer que la communauté en question vit, a des relations sexuelles, un suivi de sa séropositivité et de son traitement dans la même unité de lieu. Ce qui est globalement le cas pour Castro' Street (gays) et pour Vancouver (usagers de drogues). Deux villes où le concept de CVC a d'ores et déjà fait ses preuves. Un tel suivi épidémiologique serait sans doute plus compliqué pour le Marais – où de nombreux gays ne peuvent habiter en raison des sommets atteints par le marché de l'immobilier parisiens – ou la scène gay de Berlin plus ouverte sur les échanges avec le reste du pays ou du monde. Au passage, la carte de San Francisco, quartier par quartier démontre l'impact du social sur cette notion de charge virale communautaire<sup>2</sup>. La baisse observée dans le quartier gay de Castro'street s'explique par une réelle volonté politique et par la mobilisation des communautés.

#### Politique volontariste

La ville la plus « rose » des Etats-Unis fait preuve depuis quelques années d'une politique

très volontariste en termes d'incitation au dépistage et de mise sous traitement. Ce sont d'ailleurs de premières données épidémiologiques qui ont conduit, en avril 2010, les autorités californiennes à recommander de débiter le traitement même si leur taux de CD4 est supérieur à 500 CD4/mm<sup>3</sup>, alors qu'aux Etats-Unis (comme en Europe), le consensus est simplement de traiter entre 350 et 500 CD4. Si ces recommandations avaient fait polémique lors de leur parution, elles semblent désormais porter leur fruits.

Certains estiment que ces données ne sont pas assez solides, mais à cette CROI ont été publiées des données à Washington sur les communautés afro-américaines<sup>3</sup>, et d'autres l'avaient été à Vienne en juillet 2010, à propos des usagers de drogues à Vancouver. Toutes ces données vont dans le même sens mais obligent à la prudence tant dans leur interprétation que dans leur extrapolation. D'autres soulignent qu'on ne peut déterminer la part de la CVC dans la réduction observée, et qu'il n'est pas possible d'exclure d'autres modifications, finalement assez hypothétiques, en termes de modifications des pratiques et des réseaux sexuels ou de baisse des infections sexuellement transmissibles (IST). Peu importe pour

2 – Mermin J, The Science and Practice of HIV Prevention in the US Authors and Affiliations CROI 2011, Abstract # 19

3 – Castel A, Community Viral Load as a Population-based Biomarker of HIV, Washington, DC, 2004 to 2008, CROI 2011, Abstract # 1023

Moupali Das, qui insiste sur le fait que la ville « se base sur une offre globale de prévention avec promotion du préservatif et des autres techniques de réductions de risques ».

### Rappeler l'intérêt individuel et laisser le choix

Les craintes d'injonction à la mise sous traitement (par le médecin ou par une intériorisation morale) de toutes les personnes qui connaissent leur statut, sans considérer leur charge virale ou leur nombre de CD4, font beaucoup

**La réduction du risque de transmission n'est pas seulement un bénéfice collectif ou altruiste, mais aussi un important bénéfice individuel...**

parler. Moupali Das les balaie, se défendant de vouloir « obliger » les personnes à se traiter. « *Le traitement comme prévention n'est pas quelque chose qu'on imposerait, une sorte de volonté hygiéniste de santé publique. Cette mise sous traitement précoce, je la propose aussi pour la santé des personnes elle-même. Traiter tôt évite de nombreuses complications et augmente l'espérance de vie* ». Et d'ajouter que la réduction du risque de transmission n'est pas seulement un bénéfice collectif ou altruiste, mais aussi un important bénéfice individuel : « *les personnes séroposi-*

*tives ont souvent très peur de contaminer leurs partenaires. Beaucoup souhaitent les protéger en commençant le traitement un peu plus tôt : il ne faut pas sous-estimer cette volonté altruiste* ».

### Changer l'image des séropositifs

Pour Moupali Das, reconnaître le rôle préventif du traitement antirétroviral est aussi un moyen, de changer l'image des séropositifs, de lutter contre leur stigmatisation et de favoriser leur acceptation et donc... la révélation mutuelle des statuts. Et de souligner le rôle crucial des associations communautaires, qui « *se sont grandement impliquées à nos coté et ont largement contribué à cette réussite* »

Et de fait, l'idée d'injonction au traitement ne tient guère l'examen : risque de mauvaise observance (et donc de résistance) si la motivation à prendre n'est pas là et n'est pas soutenue ou accompagnée, coût des traitements, difficultés pour augmenter la couverture des antirétroviraux au Sud – en 2011, moins d'un tiers des personnes qui ont un besoin vital du traitement y ont accès – mais aussi aux Etats-

**Figure 2 - Conséquences des insuffisances du dépistage sur le nombre de personnes dont la charge virale est contrôlée en France**

**152 000**

personnes vivent avec le VIH en France

**102 000**

connaissent leur statut sérologique et bénéficient d'un suivi médical

**86 700**

reçoivent des antirétroviraux

**73 695**

ont une charge virale indétectable depuis plus de six mois

**seulement 48,5 %**  
de personnes dont la charge virale est contrôlée en France !

Sources : FHDH (Dominique Costagliola) et rapport d'experts Yeni 2010

Unis où l'on voit d'importantes files d'attentes parmi les bénéficiaires des systèmes de solidarité nationaux.

Sans compter que l'écart entre des intérêts collectifs et des intérêts individuels serait en partie résolu en reconnaissant l'intérêt du TASP comme méthode de prévention pour une personne donnée. C'est ce que vient de faire – courageusement – l'Onusida en insistant sur le fait que TASP doit faire partie des options préventives proposées – proposées ! – aux couples sérodifférents.

### Rappeler l'importance du dépistage

D'ailleurs, un des points forts de la notion de CVC est qu'elle souligne l'importance du dépistage, qu'elle est un maillon du concept de « test and treat » (dépister et traiter), une des stratégies majeures sur lesquels se fondent les récents espoirs de parvenir à enrayer l'épidémie. En clair, plus les personnes seront dépistées, plus elles seront mises sous traitement précocement, plus l'observance sera optimale, plus sera amélioré le contrôle de la charge virale dans la communauté et donc, toutes méthodes de prévention maintenues par ailleurs, la circulation du VIH. En plénière, Jonathan Mermin, des *Centers for Disease Control and Prevention* d'Atlanta (CDC), l'organisme américain en charge du suivi épidémiologique des maladies, a notamment décrit l'intérêt de la CVC comme nouvel outil pour mesurer l'impact des politiques de lutte contre le VIH/sida des différents Etats<sup>2</sup>. Les CDC se sont fixé un objectif de réduction de l'incidence de 25 %. Rappelons que la France, dans son Plan national VIH/sida et IST 2010-2014, a fixé cet objectif de réduction à 50 % de l'incidence actuelle...

En France, la population gay est la seule dans laquelle le nombre de nouvelles infections ne diminue pas, quand il n'a pas tendance à

monter, au point que Stéphane Le Vu, à l'Institut de veille sanitaire en soit venu à parler d'épidémie hors de contrôle<sup>5</sup>. Or, malgré les excellents résultats thérapeutiques obtenus en France, plus de 83 % des personnes vivant avec le VIH pris en charge en France ont une charge virale indétectable. Mais point essentiel si l'on tient compte des non dépistés et des non suivis (50 000 dans la fourchette haute de la campagne INPES en faveur du dépistage en population générale) c'est 48,5 % de charges virales contrôlées en communauté... française (figure 2). D'où l'importance d'accroître le dépistage, car c'est bien en la matière que les marges de manœuvres sont les plus importantes. Malgré les affichages médiatiques et les objectifs ambitieux du Plan national, d'aucuns murmurent que le coût des traitements et celui de la prise ne serait pas étranger à l'absence de réelle volonté politique d'accroître le dépistage, par crainte de devoir traiter rapidement ces 50 000 personnes supplémentaires. Dommage ! - **Renaud Persiaux et Gilles Pialoux**

**La notion de CVC souligne l'importance du dépistage, elle est un maillon du concept de « test and treat ».**

4 - Fabienne Laraque, Disparities in Community Viral Load among HIV-infected Persons in New York City, *CROI 2011*, Abstract # 1024

5 - Le Vu S, Population-based HIV-1 incidence in France, 2003–08: a modelling analysis *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 10, Issue 10, Pages 682 - 687, October 2010

## Du risque lié à la fellation, de la primo-infection et du « *test and treat* »

On le sait, un risque faible peut devenir, s'il est répété, une cause importante de nouvelles contaminations. Cela semble devoir être le cas pour la fellation, ainsi que le suggèrent les données de la cohorte ANRS-Primo dirigée par Laurence Meyer (Université Paris Sud). « *Récemment, dans les données de la cohorte, 28 % des gays nouvellement infectés déclaraient n'avoir pratiqué que des fellations non protégées dans la période de leur contamination, tout en ayant systématiquement utilisé des préservatifs pour les rapports anaux*, rapporte la chercheuse. *Ce pourcentage était plus élevé lorsqu'ils n'étaient pas en mesure d'identifier le partenaire avec lequel avait eu l'infection (35 % vs 20 %)* ». Bien évidemment, on doit s'interroger sur la valeur de ces déclarations. D'abord, comme le souligne Gilles Pialoux (Hôpital Tenon, Paris), « *parce qu'une étude australienne récente démontrait qu'une bonne part des personnes qui, dans des questionnaires, avaient répondu s'être contaminées par fellation finissaient, après des entretiens individualisés, par concéder qu'elles avaient également eu des rapports anaux sans préservatifs... mais qu'elles avaient eu peur d'être jugées si elles l'avaient "avoué"* ». Ensuite, parce que parallèlement la fréquence des rapports anaux sans préservatifs ne baisse pas, ce qui laisse songeur quant à une augmentation de la part relative des fellations parmi les causes des nouvelles contaminations.

Quoi qu'il en soit, même si l'on sait que le risque lié à la fellation, bien que très faible, n'est pas inexistant pour la personne qui la fait, il sera certainement impossible de l'évaluer correctement scientifiquement. « *La question, une fois qu'on a cette information, c'est qu'en fait-on ?* » questionne Michel Ohayon, directeur du 190, le premier centre de santé sexuelle français, installé à Paris et fréquenté à 90 % par des gays. « *Un conseil de prévention doit être applicable. L'expérience a montré que celui de faire une fellation avec un préservatif ne l'est quasiment pas.* » En 2011, explique le médecin, on a deux certitudes. La première, c'est que malgré les

conseils émis depuis 30 ans, presque personne n'utilise de préservatif pour faire une fellation. « *C'est la soupape qui permet de protéger le reste, la technique de réduction des risques la plus utilisée* ». La deuxième, c'est que le risque est que la personne sucée soit en primo-infection, et qu'elle ait donc une charge virale extrêmement élevée. Ce qui rend plus probable une transmission pendant la pratique considérée comme peu risquée qu'est la fellation.

Or, PREVAGAY, une enquête de séroprévalence menée en 2009 par l'Institut de veille sanitaire dans les établissements commerciaux parisiens, révélait récemment qu'un gay séropositif sur cinq fréquentant ces lieux ne sait pas qu'il est séropositif. Parmi eux, certains s'en doutent, mais environ la moitié se pensent séronégatifs, sachant qu'une majorité a eu un test dans l'année écoulée. Plus que l'idée que 18 % des gays participant à l'enquête sont séropositifs, l'idée que 3,54 % des gays sont séropositifs sans le savoir et que 1,77 % des gays sont séropositifs alors qu'ils se pensent séronégatifs, a une signification non négligeable en termes d'épidémie.

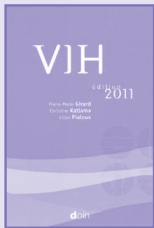
En clair, quand on a de multiples partenaires, on a d'importants risques de faire une fellation à une personne en pleine période de primo-infection. Conséquence : pour réduire le risque d'infection lié à la fellation, il faut accroître le dépistage et ainsi diminuer le nombre de partenaires potentiellement en primo-infection. Une bonne raison de plus pour s'engager dans le « *test and treat* ». Au passage, conclut Michel Ohayon, « *faire une fellation à une personne séropositive traité ne présente pas de risque... contrairement à la faire à quelqu'un qui vous assure que son dernier test est négatif* ». - RP

# Nouvelles parutions

Aude Segond  
Crips Ile-de-France

## Ouvrages de référence

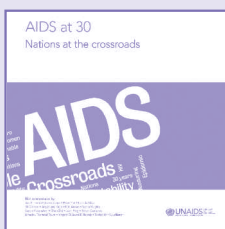
38



### VIH, édition 2011

Girard PM, Katlama C, Pialoux G  
Livre, Doin, Reuil-Malmaison,  
2011, 839 p.

La 8<sup>e</sup> édition de cet ouvrage de référence vient de paraître. Elle accorde une place plus importante aux co-infections VIH/hépatite C et VIH/hépatite B, à la gestion des traitements antirétroviraux et de leurs effets secondaires, aux caractéristiques et à la prise en charge de l'infection à VIH dans les pays à ressources limitées ainsi qu'aux nouveaux paradigmes du dépistage et de la prévention, abordant réduction des risques sexuels et prévention positive. Les contributions des 95 auteurs composent une somme des connaissances concernant l'infection à VIH.



### AIDS at 30 : Nations at the crossroads

### (Le sida à 30 ans : les nations à la croisée des chemins)

Rapport, Onusida, Genève,  
2011, 139 p.

Ce rapport revient sur 30 ans d'épidémie. Après un survol de la période 1981-2000, il détaille les avancées de la décennie 2001-2010, avec des commentaires de Peter Piot, Lula Da Silva, Bill Clinton, Angélique Kidjo... Cartes, graphiques et tableaux illustrent cet état des lieux. Un tableau présente la situation par pays suivant 5 indicateurs de progrès (PTME, accès aux ARV, connaissances des jeunes, part du budget consacré au VIH, restrictions à l'entrée sur le territoire des personnes séropositives).

[www.unaids.org/era](http://www.unaids.org/era)

## Recherche



### RéPI 83, VIH, garder le contrôle ? : un virus discret mais présent

Compte-rendu, Act Up-Paris,  
France, 2011, 27 p.

La 83<sup>e</sup> réunion publique d'Information (23 février 2011) portait sur les personnes asymptomatiques à long terme (ALT) ou contrôleurs du VIH (HIC). Très peu nombreuses, elles suscitent un intérêt grandissant chez les cliniciens qui cherchent à comprendre leurs capacités de résistance. Quels critères définissent le mieux ces personnes ? Qui

sont-elles ? Que peut-on espérer de ces recherches ?  
[www.actupparis.org](http://www.actupparis.org)

## Tuberculose



### Sida et tuberculose : la double peine ? Institutions, professionnels et sociétés face à la coinfection au Cameroun et au Sénégal

Loubiere S et al.

Livre, Louvain-la-Neuve, Academia-Bruylant, 2011, 378 p.  
Sida et tuberculose ne peuvent être combattus séparément : au-delà du slogan, une réalité complexe émerge. Pour en comprendre les enjeux, des chercheurs en sciences sociales examinent – exercice inédit dans le monde francophone – le quotidien du travail des soignants et de l'organisation du système de soins, au Cameroun et au Sénégal. Regard sur l'histoire et souci du présent permettent de dégager des permanences (observance aux traitements, gratuité, décentralisation) et des nouveautés (nouvelles tâches des soignants, liens entre centre et périphérie).



## Enfants et jeunes



### Opportunity in crisis: Preventing HIV from early adolescence to young adulthood (Tirer parti de la crise : prévenir le VIH du début de l'adolescence au début de l'âge adulte)

Rapport, Unicef, New York, juin 2011, 68 p.

Ce rapport effectue, à partir d'exemples, un état des lieux de la façon dont l'épidémie d'infection à VIH touche les jeunes et émet des recommandations pour en atténuer l'impact.

[www.unicef.org](http://www.unicef.org)



### Petit guide Unesco des caractéristiques essentielles d'une prévention efficace du VIH

Petit Guide, Unesco, Paris, 2011, 78 p.

Ce petit guide plaide pour « une prévention efficace du VIH fondée sur les droits, scientifiquement précise et appuyée sur des données factuelles, culturellement appropriée, sexospécifique, spécifique à chaque âge, participative et inclusive », destiné aux responsables de la mise en œuvre des programmes en direction des jeunes,

propose des informations et des outils pratiques.

[www.unesco.org](http://www.unesco.org)



### Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez le nourrisson et l'enfant, vers un accès universel : recommandations pour une approche de santé publique, mise à jour 2010

Guide, Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 2011, 216 p.

Ce guide destiné aux professionnels de santé dans les pays à ressources limitées, regroupe les recommandations du groupe de travail pédiatrique OMS, sur le diagnostic de l'infection à VIH chez le nourrisson et l'enfant, les stratégies thérapeutiques (quand commencer, traitements de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> ligne, co-infection avec la tuberculose, intolérances et échappements), le suivi clinique et biologique, l'alimentation.

[www.who.int](http://www.who.int)

## Femmes



### Les femmes à l'épreuve du VIH dans les pays du Sud : genre et accès universel à la prise en charge

Sow K, Msellati P, Desclaux A  
Livre, ANRS, Paris, février 2011,

Coll. Sciences sociales et sida,  
290 p.

Cet ouvrage collectif examine la situation des femmes vivant avec le VIH en s'intéressant au rôle des systèmes de soins et aux conséquences sociales. Les femmes peuvent avoir un usage différent des services, et à certains égards en tirer davantage profit. Malgré des progrès indéniables, les femmes restent peu appuyées dans l'accès à la contraception ou la gestion des soins pour les enfants, et leurs particularités peu prises en compte.

[www.anrs.fr](http://www.anrs.fr)



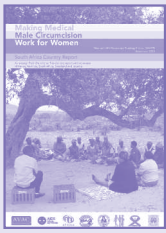
### La maternité chez les femmes vivant avec le VIH/Sida dans les territoires français d'Amérique : Guadeloupe, Guyane, Martinique, Saint-Martin

Pourette D, Carde E  
Centre Population et  
Développement, France Etude,  
France, mars 2011, 218 p.

Cette recherche, basée sur une enquête de terrain en 2009, analyse les processus de décision, de vécu et de prise en charge de la procréation, pour les femmes vivant avec le VIH/sida dans la Caraïbe française. Les auteurs, une anthropologue et une sociologue, tiennent compte des conditions sanitaires, populationnelles (part des étrangers et des communautés au sein des populations), géographiques, et administratives des territoires étudiés.

[www.ceped.org](http://www.ceped.org)

40



### **Making medical male circumcision work for women (Faire de la circoncision masculine médicale un outil pour les femmes)**

Global Advocacy for HIV Prevention, Athena Network, Aids Legal Network, Namibia Women's Health Network, Swaziland for positive living, Women Fighting Aids in Kenya, Health Rights Action Group  
Rapport, New York, décembre 2010, 59 p.

Ce rapport rend compte du travail réalisé auprès de femmes dans cinq pays d'Afrique subsaharienne pour cerner manques de connaissances, croyances et attitudes des femmes vis-à-vis de la circoncision masculine et de son impact sur la transmission du VIH. Il détermine les besoins en information et analyse le lien fait avec les mutilations génitales féminines.

[www.avac.org](http://www.avac.org)

### **Droits sociaux**



### **Etude sur les dispositifs d'hébergement créés dans le champ du VIH et accueillant des personnes atteintes du VIH-Sida ou d'une autre pathologie chronique lourde**

### **et en état de fragilité psychologique et/ou sociale.**

Gandon V, Gimel J, Micheau J  
Direction Générale de la Santé  
Rapport, octobre 2010, 173 p.

Cette étude dresse un panorama qualitatif et quantitatif des structures d'hébergement créées dans le champ du VIH. Elle s'appuie sur une série de 12 enquêtes monographiques de structures, sur une enquête extensive en ligne auprès de l'ensemble des structures et sur des entretiens auprès des services qui concourent au financement et à l'orientation des publics.  
[www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)

### **Convention AERAS révisée : s'assurer et emprunter avec un risque aggravé de santé Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie**

Législation, France, Avenant du 01/02/2011, 40 p.  
Cette convention, signée par les pouvoirs publics, un certain nombre d'associations de patients concernant diverses pathologies, dont l'infection à VIH, et l'ensemble des professionnels de l'assurance, aborde la diffusion de l'information sur cette convention et ses dispositions ; le traitement des données personnelles ; le processus de traitement des demandes d'emprunt ; la couverture des risques ; les organismes de suivi de la convention. Cette révision fait suite au bilan 2007-2009 et à la négociation de 2010.  
[www.aeras-infos.fr](http://www.aeras-infos.fr)

### **Hépatites virales**



### **Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C**

Haute Autorité de Santé  
Rapport, Saint-Denis, mars 2011, 113 p. et 30 p.

Cet argumentaire et sa synthèse présentent les travaux d'un groupe de travail pour l'amélioration du dépistage des hépatites virales B et C en France. L'argumentaire présente le cadre et la méthodologie de l'évaluation puis détaille les algorithmes de dépistage proposés et les recommandations internationales. Il compare avantages/inconvénients et évalue le coût-efficacité des différentes stratégies biologiques dans le contexte français.  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)



## COMPLICATIONS

### 1 Cancer et VIH : une question d'actualité

Valérie Martinez

### 4 Infection par le VIH et translocation bactérienne : quelles nouvelles ?

Jean-Daniel Lelièvre

### 8 Vieillesse, complications et inflammation : zoom sur cinq études

Jacqueline Capeau

### 11 VIH et vitamine D : un terrain à défricher

Jean-Paul Viard

## TRAITEMENTS ET STRATEGIES

### 13 Nouvelles molécules, nouvelles résistances

Laurence Morand-Joubert

### 15 Pénétration des antirétroviraux dans les sanctuaires et réservoirs : leçons des CROI 2010 et 2011

Alexandre Amin, Caroline Barau,  
Anne-Marie Taburet

### 19 Des ciseaux moléculaires contre le VIH, science ou fiction ?

Renaud Persiaux

## PREVENTION

### 23 Découverte de séropositivité maternelle à l'accouchement : comment traiter l'enfant ?

Roland Tubiana

### 25 Femmes enceintes n'ayant pas besoin d'antirétroviraux : les réponses de Prímeva

Roland Tubiana

### 28 D'iPrEx à Ipergay

Gilles Pialoux

### 30 CROI 2011 : la PrEP, au centre des attentions

Renaud Persiaux

### 33 La charge virale communautaire, nouvel outil pour enrayer l'épidémie ?

Renaud Persiaux, Gilles Pialoux

## PUBLICATIONS

### 38 Nouvelles parutions

Aude Segond

### 7 ABONNEMENT

Tous les articles  
analysés dans ce numéro  
sont consultables  
au Crips :  
Tour Maine-Montparnasse  
BP 53  
75755 Paris Cedex 15  
tél. : 01 56 80 33 33

Tous les articles  
et les numéros  
de Transcriptases  
sont consultables  
sur [vih.org](http://vih.org)



marc Vasseur  
nicolas Vignier  
laurence Weiss  
secrétariat de rédaction :  
renaud Persiaux  
comptabilité et abonnements :  
amanda Baptista  
nathalie De Oliveira  
conception graphique :  
vincent Perrotet  
réalisation :  
monsieur Durand  
impression :  
Stipa/4M  
ISSN : 1166-5300  
commission paritaire : 73 472

jean-baptiste Guiard-Schmid  
béatrice Jacquelin  
joseph Larmarange  
france Lert  
stéphane Le Vu  
stéphane Lévy  
nathalie Lydié  
yoann Madec  
élise Marsicano  
laurence Morand-Joubert  
armelle Pasquet  
gilles Raguin  
anna-Laura Ross  
aude Segond  
patrice Tchendjou Tankam  
antonio Ugidos

président de Pistes :  
michel Kazatchkine  
directeur de la publication :  
didier Jayle  
rédacteur en chef :  
gilles Pialoux  
rédacteur en chef adjoint :  
charles Rancier  
comité de rédaction :  
pénélope Autret  
christophe Broqua  
karen Champenois  
christine Danel  
agnès Durmort  
éric Fleutelot  
gustavo Gonzalez-Canali  
abdon Goudjo

Transcriptases  
Tour Maine-Montparnasse  
33, av. du Maine  
BP 54 75755 Paris Cedex 15

tél. 01 56 80 33 51  
fax 01 56 80 33 55  
e-mail : [transcriptases@vih.org](mailto:transcriptases@vih.org)

Avec la participation

du Centre régional

d'information

et de prévention du

sida.



Avec le soutien  
de la Direction générale  
de la santé,  
de l'**anRS**  
et des Laboratoires

Abbott Laboratories

**Boehringer  
Ingelheim**

**Bristol-Myers Squibb**  
Virologie

GILEAD

Roche

tibotec  
JANSSEN-Cilag

ViiV  
Healthcare