

Actualité de l'AC 7

La cohorte Primo

La cohorte ANRS Primo est l'une des plus grandes cohortes prospectives de patients primo-infectés. Les objectifs d'étude sont d'ordre épidémiologique, physiopathologique et thérapeutique.

La cohorte prospective ANRS Primo, qui a débuté en 1996, a trois objectifs. Elle vise à :

- décrire les caractéristiques des patients adultes nouvellement contaminés et les circonstances de leur contamination et étudier les mutations de résistance de la souche initiale ;
- étudier les mécanismes immunitaires impliqués précocement après la contamination, la cinétique des marqueurs virologiques (ARN-VIH plasmatique et ADN-VIH proviral) et la relation entre dynamiques immunitaire et virologique ;
- assurer le suivi à long terme des patients traités dès la primo-infection afin en particulier d'étudier l'adhésion au traitement antirétroviral.

Cent quatre-vingt quatre patients étaient inclus dans la cohorte en juin dernier. Tous présentent des critères de primo-infection récente : soit western-blot incomplet associé ou non à une antigénémie p24 positive, soit une positivation du test sérologique en moins de six mois.

77 % sont symptomatiques

La cohorte est constituée de 20% de femmes, avec un âge médian à la contamination de 32 ans et un suivi médian de 18 mois. La très grande majorité des patients ont été contaminés au cours de rapports sexuels non protégés, une très petite minorité par usage de drogues intraveineuses. Soixante-dix sept pour cent des sujets sont symptomatiques, avec une durée

moyenne des symptômes de 15 jours. Ces symptômes sont ceux habituellement rapportés : fièvre, asthénie, adénopathies, angine, rash cutané, arthralgies, céphalées, amaigrissement, troubles digestifs, ulcérations muqueuses... Des manifestations plus rares à localisation neurologique ou musculaire ont été observées et deux patients ont présenté, dès la primo-infection, une pathologie classante sida (candidose œsophagienne).

Cent quarante-cinq patients, parmi les 165 analysés, soit 88 % de la cohorte, sont traités dans le mois suivant l'inclusion. Dix seulement n'ont reçu aucun traitement antirétroviral dans les 12 premiers mois de suivi, ce qui reflète l'attitude actuelle des cliniciens français de traiter précocement les patients, ce d'autant que ceux-ci présentent une primo-infection symptomatique.

Quatre-vingt douze pour cent des patients traités reçoivent trois molécules : 81% d'entre eux ont 2 inhibiteurs nucléosidiques (IN) + 1 inhibiteur de protéase (IP), 8% sont traités par 2 IN + 1 inhibiteur non nucléosidique (INN) et 3% par 3 IN. Deux pour cent de la cohorte reçoivent une bithérapie et 6% une association d'au moins 4 molécules. L'hydroxyurée est prescrit dans seulement 6% des schémas thérapeutiques.

Le suivi prolongé des 104 patients traités précocement par trithérapie (2 IN + 1 IP) montre l'existence d'une décroissance lente de la charge virale, avec l'obtention d'un seuil d'indélectabilité situé entre 200 et 500 copies/ml à 3 mois, 6 mois et 12 mois chez respectivement 51%, 73% et 78% des patients.

Pour un seuil de 20 ou 50 copies/ml, les pourcentages de patients sont respectivement de 28%, 52% et 64%. Au-delà de 12 mois, la réponse virologique se maintient : 74% des patients traités gardent un ARN-VIH plasmatique inférieur à 20-50 copies/ml à 24 mois et 75% à 30 mois. Dans le même temps, on observe une ascension progressive des lymphocytes CD4 et une diminution des lymphocytes CD8. Les patients sous bithérapie ou trithérapie sans IP obtiennent le même taux de réponse virologique à 6 mois, mais, contrairement au groupe sous trithérapie avec IP, la réponse n'est pas maintenue dans le temps. Le principal facteur prédictif de la réponse virologique sous traitement à un an est le taux initial de CD4. Il est plus élevé dans le groupe ayant un seuil d'ARN-VIH plasmatique < 20-50 copies/ml à 12 mois (632/mm³) que dans le groupe 20-50 copies/ml (498/mm³). En revanche, le niveau initial d'ARN-VIH plasmatique est moins élevé chez les patients répondeurs (4.84 log) que chez les non-répondeurs (5.20 log).

Des résultats confirmés

L'adhésion aux traitements est évaluée par le clinicien et par des auto-questionnaires remplis par le patient. Une adhésion évaluée par le clinicien comme " bonne " est plus fréquemment rapportée chez les patients répondeurs (60%) que chez les non-répondeurs (40%), mais cet élément devra être confirmé par l'analyse des auto-questionnaires d'adhésion. Quatre-vingt huit pour cent des patients →

Actualité de l'AC 7 (suite)

→ ayant une bonne observance ont un ARN-VIH plasmatique inférieur à 20-50 copies/ml à 18 mois et 100% à 24 mois. Le sexe, l'âge, le caractère symptomatique ou non de la primo-infection, la durée des symptômes, les CD8 à l'inclusion ne sont pas des facteurs prédictifs de la réponse virologique à un an de traitement. L'efficacité sur la charge virale observée dans Primo des différents schémas thérapeutiques, majoritairement des trithérapies comprenant un IP, confirme les données d'essais thérapeutiques menés dans différents groupes de patients, tels l'essai ANRS 053 (essai évaluant l'efficacité de l'association de 2 IN, AZT + 3TC et d'1 IP, ritonavir dans le traitement de la primo-infection). Ce succès virologique s'accompagne d'un faible nombre d'événements cliniques liés au VIH : six pathologies classantes B (candidoses buccales et vaginales) et deux pathologies classantes sida (candidose œsophagienne chez un patient imparfaitement contrôlé virologiquement à 6,9 mois et maladie de Kaposi survenue à 4,1 mois chez un patient sous trithérapie). Un suivi transversal de 18,9 mois en moyenne a révélé l'existence de lipodystrophies, dont la fréquence est de 16,7%.

Efficacité du traitement précoce

Les tests génotypiques de résistance pratiqués à l'inclusion révèlent une fréquence globale faible de mutations majeures : 4,8% ont une mutation 215 et 5,4% une mutation 184 pour la transcriptase inverse (chiffres stables depuis 1996) ; 5,4% des patients présentent des mutations cumulées pour la protéase apparues à partir de septembre 1997. En première analyse, la présence de mutations de résistance isolées ou associées n'a pas de conséquence sur la réponse thérapeutique à court terme.

Autres données apportées par la cohorte Primo : celle de l'évolution de l'ADN-VIH proviral chez des patients ayant un ARN-VIH plasmatique indétectable au seuil de 200 copies/ml à un an de traitement. Le stock d'ADN proviral se constitue rapidement après la primo-infection ; il est corrélé à l'ARN-VIH plasmatique avant traitement. Sous traitement, on observe une diminution de l'ADN proviral plus importante chez les patients primo-infectés que chez les patients chroniquement infectés. Un traitement précoce au cours de la primo-infection semble donc associé à une meilleure efficacité sur le virus intégré.

Suivi à long terme

En outre, Primo montre qu'une réponse immunitaire VIH-spécifique de type CD8 est moins souvent observée chez les patients primo-infectés que chez les patients chroniques. Elle est par ailleurs dirigée contre un nombre plus faible d'épitopes. Cette réponse CD8 diminue encore chez les patients contrôlés sous traitement antirétroviral. A l'inverse, une réponse CD4 VIH-spécifique, mesurée par la réponse proliférative en présence d'antigène p24, est observée plus fréquemment chez les patients primo-infectés. La fréquence de patients répondeurs augmente avec le temps sous traitement. Le caractère éventuellement bénéfique de cette réponse spécifique

du VIH sur le contrôle de la charge virale en cas d'arrêt du traitement n'est pas connu.

La cohorte Primo assure le suivi à long terme de nombreux patients primo-infectés, en particulier ceux ayant participé à l'essai ANRS 053. Ce suivi est facilité depuis peu par la possibilité d'inclure conjointement, dès la primo-infection, des patients participant à des essais thérapeutiques, avec un minimum de contraintes pour eux et leurs investigateurs. C'est le cas pour l'essai ANRS 100 Primstop (essai évaluant un traitement puissant avec interruptions séquentielles chez des sujets présentant une primo-infection symptomatique). Réciproquement, les patients Primo contrôlés sous traitement antirétroviral peuvent être inclus dans l'essai ANRS 095 Primovac (voir Actualité des essais page 20). La cohorte Primo poursuit ses inclusions et son suivi, avec des études épidémiologiques, cliniques et fondamentales qui sont redéfinies régulièrement, tenant compte des données récentes et des techniques évolutives. L'apport des essais thérapeutiques permet d'enrichir et de comparer les modalités de prise en charge au cours de la primo-infection. ■

CÉCILE GOUJARD

Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Participant à la cohorte Primo :

Laurence MEYER, Christiane DEVEAU, Djamila LASKRI	Inserm U 292, Le Kremlin Bicêtre
Christine ROUZIQUX, Nicole N'GO	Hôpital Necker, Paris
Martine HARZIG	Hôpital du Chesnay
Isabelle PELLERIN, Isabelle GARRIGUE	Hôpital de Bordeaux
Alain VENET, Martine SINET	Le Kremlin-Bicêtre
Cécile GOUJARD, Jean-François DELFRAISSY	Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre