

Actualité de l'AC 5

Primo-infection : de nouveaux projets de recherche

L'AC5 de l'ANRS a organisé, en début d'année, un séminaire de réflexion sur la primo-infection par le VIH. Les données les plus récentes dans les domaines clinique, épidémiologique, immunologique, virologique, thérapeutique et expérimental y ont été débattues. L'un des objectifs de la réunion était de discuter de l'opportunité de mettre en place de nouveaux protocoles thérapeutiques. L'atelier a rassemblé quatre vingt personnes, dont plusieurs étrangers (Britanniques, Suisses, Italiens).

Physiopathologie de l'infection chez le macaque

Roger Le Grand, représentant l'équipe de Dominique Dormont (CEA, Fontenay aux Roses), a communiqué des résultats d'expériences réalisées chez le macaque infecté par le virus chimérique SHIV. Si un traitement par AZT + 3TC + indinavir est donné dans les 4 à 72 heures et pendant quatre semaines après l'inoculation intraveineuse (IV) du virus, on observe une diminution de la gravité de la maladie. Néanmoins, l'infection survient dans 100% des cas. Dans ce modèle d'inoculation IV, les cellules ganglionnaires sont infectées dans les cinq minutes qui suivent l'injection. On observe, après traitement, une diminution de la charge virale et une atténuation de la chute des CD4. On peut également montrer un bénéfice à un an sur les CD4 d'un tel traitement de quatre semaines, mais pas de différence significative entre les charges virales cellulaires des animaux traités ou non.

Etude immunologique

Alain Venet (hôpital de Bicêtre) a fourni une synthèse d'une étude immunologique portant sur 71 patients de la cohorte Primo (ANRS EP 8). Ceux-ci présentent une réponse CD8 et CD4, mais celle-ci est faible. Après

interruption du traitement chez 12 patients, on constate un rebond important de la moitié d'entre eux, un rebond modéré pour deux patients et un contrôle maintenu de la charge virale dans deux cas. Il n'existe pas de parallélisme entre les réponses CD4 et CD8 avant traitement et l'évolution après arrêt.

L'équipe du Kremlin-Bicêtre a par ailleurs observé chez les patients compliants et contrôlant bien leur charge virale, une diminution de la réponse des CD8 spécifiques alors que cela n'est pas visible chez les autres patients. Quant à l'évolution de la réponse des CD4, pour ceux qui ont un très bon contrôle de la charge virale, celle-ci passe de 43% de répondeurs au premier jour de traitement (J0) à 55% au 12^e mois (M12), alors que chez les sujets qui n'ont pas bien contrôlé leur charge virale, on passe de 39% à J0 à 67% à M12. La réponse CD4 n'est pas altérée par le fait de répondre au traitement. C'est la persistance de l'antigène qui est responsable de la réponse CD4.

Evolution de l'ADN proviral

Christine Rouzioux (hôpital Necker) a présenté des résultats sur l'évolution de l'ADN proviral au décours de la primo-infection (PI). L'étude a porté sur des patients des cohorte Primo

(ANRS EP 8), Séroco et ALT (asymptomatiques à long terme, ANRS EP 2). La médiane de l'ARN à l'inclusion était de 5.8 copies/ml, et celle de l'ADN était à 2.5 log / million de cellules (10% des patients avaient un ADN inférieur à 2 log). Les ALT qui ne sont pas sous traitement huit ans après l'infection, ont une moyenne de CD4 supérieure à 800 et 37% d'entre eux ont moins de 100 copies d'ADN. En analyse multivariée, tenant compte de l'ADN, de l'ARN et des CD4, le meilleur des trois marqueurs est l'ADN, puis l'ARN plasmatique et enfin les CD4. La mesure de l'ADN est d'autant plus prédictive qu'elle a été faite plus tôt au cours du traitement (avant 6 mois). Il faut cependant noter qu'il existe une grande variabilité interindividuelle de l'évolution de l'ADN.

Etude des résistances

En Europe, le pourcentage de résistance aux médicaments au cours de la PI est compris entre 2 et 14%. En Suisse, entre 1996 et 1999, Luc Perrin (hôpital cantonal universitaire, Genève) a observé 11% de résistance à l'AZT, 3% au 3TC, 2% aux NNRTI et 1% aux IP. Sur cette période, 1 500 à 2 500 nouveaux cas d'infection par le VIH ont été observés dans ce pays dont 197 PI authentifiées.



Actualité de l'AC 5 (suite)

→ L'étude des résistances réalisée en France en 1999 a été présentée par Marie-Laure Chaix (hôpital Necker). Elle a porté sur 117 cas : 10% ont au moins une mutation majeure de résistance. Sept patients sont résistants aux NRTI : 2 à l'AZT, 2 au 3TC, 3 à la combinaison AZT + 3TC. Quatre patients sont résistants aux NNRTI (résistance croisée). Trois patients sont résistants aux IP. Enfin, on note 2 cas de résistance aux 3 classes (*multi drug resistance*).

Etude de l'état clinique des patients primo-infectés

Cécile Goujard (hôpital de Bicêtre) a fourni les résultats d'une analyse portant sur 204 patients de la cohorte Primo avec une médiane de suivi de 24 mois. Dans 76% des cas, les PI ont été symptomatiques. Le délai moyen d'inclusion après les premiers symptômes était de 43 jours. La charge virale médiane à l'inclusion était de 5.08 log/ml et la médiane des CD4 à 549/mm³. A 24 mois, 80% des patients qui ont été traités, ont une charge virale inférieure à 200 copies. Par contre, 26 cas de lipodystrophies ont été observés dans cette cohorte, ce qui correspond à 17% après 2 ans de traitement et 26 % après 3 ans.

Les essais cliniques sur ce thème

Bruno Hoen (hôpital St Jacques, Besançon) a présenté une revue générale des essais cliniques publiés ou en cours sur la PI. En résumé, seules deux études sont comparatives (AZT *versus* placebo) et toutes deux en faveur d'un intérêt au moins à court terme, du traitement sur les marqueurs de substitution. Les études récentes sont toutes non comparatives et explorent des stratégies variées : interruptions, vaccins thérapeutiques, interféron, etc.

Des arguments en faveur d'un traitement précoce

Luc Perrin a présenté les arguments qui plaident en faveur du traitement précoce des PI, et que l'on peut résumer ainsi :

- Il existe un risque d'évolution plus rapide chez les patients les plus symptomatiques.
- Les CD4 auxiliaires VIH spécifiques sont préservés avec un traitement précoce.
- Les réponses CD4 spécifiques sont mieux restaurées par le traitement au cours de la primo-infection.
- Le traitement précoce permet une diminution de la diversification génétique.
- Le traitement serait plus efficace après la primo-infection puisque l'ADN résiduel diminue plus rapidement sous traitement à ce stade qu'à la phase chronique.
- En diminuant les risques de contamination, on préserve l'intérêt de la santé publique.

Mais, comme l'a souligné Pierre-Marie Girard (hôpital Bichat - Claude Bernard), tous ces éléments sont discutables, car ils n'ont pas été véritablement prouvés.

Enfin, la pratique des cliniciens peut éclairer la décision de proposer de nouveaux protocoles. Les résultats d'une enquête sur les pratiques des cliniciens français, fin 2000, révèlent que la majorité d'entre eux déclarent traiter les PI ; cette attitude semble néanmoins évoluer rapidement, peut-être du fait de cas de plus en plus nombreux de syndromes lipodystrophiques. Au premier trimestre 2001, près de la moitié des patients inclus dans la cohorte Primo n'avaient pas été traités. Enfin, en recoupant les données de divers protocoles et cohortes, il

semble raisonnable d'estimer à 75 par an (fourchette de 50 à 100) les inclusions possibles dans de nouveaux protocoles.

De nouveaux projets

A l'issue de la présentation de l'état des lieux, des groupes de travail ont permis de dégager trois approches pour des projets nouveaux :

Comparer un bras de traitement différé à un bras traité par antirétroviraux + immunothérapie chez des patients en PI ne présentant pas les formes les plus sévères.

Evaluer l'intérêt d'une immunothérapie chez les patients en PI symptomatique : un bras recevrait des antirétroviraux suivis d'interruptions programmées et d'un arrêt du traitement à environ un an, l'autre bras comporterait le même schéma auquel serait adjointe une immunothérapie soit par IL2 + vaccin soit par PEG interféron.

Chez les patients déjà traités, évaluer le nombre de patients qui pourraient entrer dans une étude comportant un traitement par immunothérapie et des interruptions programmées de façon à arrêter le traitement antirétroviral.

Depuis ce séminaire, deux groupes de travail ont fusionné pour proposer un protocole unique à trois bras comparant un traitement "classique", un traitement différé et un traitement comportant une immunothérapie ; ce protocole est en cours de soumission à l'ANRS. Enfin, un autre projet concernant les malades déjà traités pour une PI, destiné à tester des stratégies d'arrêt de traitement, est également en cours d'élaboration. ■

DANIEL SÉRÉNI
hôpital St Louis, Paris
BRUNO HOEN
hôpital St Jacques, Besançon
JEAN-FRANÇOIS DELFRAISSY
hôpital Bicêtre, le Kremlin Bicêtre