La 20ème conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI 2013) s'est déroulée à Atlanta du 3 au 6 mars 2013. Parmi les études soutenues par l'ANRS, plusieurs concernaient l'amélioration des traitements chez les patients atteints par le VIH et également chez ceux co-infectés par le VIH et le VHC. Deux travaux portent tout particulièrement sur les stratégies mises en place pour éviter les risques de transmission mère-enfant et leurs répercussions chez l'enfant.

1 - Allaitement : vers un meilleur contrôle du risque de transmission du VIH?

On estime à 5 millions, le nombre d'enfants infectés par le VIH dans le monde. 75% à 90% de la contamination se fait de la mère à l'enfant et 90% des enfants infectés se trouvent en Afrique.

Aujourd'hui, il est tout à fait possible d'éviter au maximum la contamination de l'enfant par la mère pendant la grossesse et l'accouchement. La dernière étape à franchir dans la prévention de l'infection reste l'allaitement. En effet, le lait maternel constitue un réservoir de virus ce qui limite de façon importante l'efficacité des prophylaxies mises en place pendant la fin de la grossesse et l'accouchement.

L'Organisation Mondiale de la Santé recommande depuis 2010 l'utilisation d'antirétroviraux soit pour les mères allaitantes, soit pour leur enfant tant qu'il est allaité. La prophylaxie préconisée chez le nouveau-né est l'administration quotidienne de névirapine, efficace inhibiteur non nu cléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Le risque d'un traitement avec cette seule molécule est, en cas d'échec de la prophylaxie et donc d'infection de l'enfant, le développement d'une résistance à la névirapine mais également à toutes les molécules appartenant à la même classe thérapeutique. Par ailleurs, on ne connaît pas l'efficacité de ce traitement pour l'entière période d'allaitement recommandée par l'OMS qui peut s'étendre jusqu'à 12 mois.

Afin de trouver une alternative à la prescription de névirapine et d'acquérir des données d'efficacité sur toute la période d'allaitement, l'étude ANRS 12174 Promise-PEP a été mise en place en mai 2009. Cette étude est cofinancée par l'EDCTP (
European
&
Developing
Countries
Clinical
Trials
Partnership
), l'ANRS et le Conseil de la Recherche de Norvège et rassemble des équipes européennes (France, Norvège, Suède) et africaines (l'Afrique du Sud, le Burkina Faso, l'Ouganda et la Zambie). Deux molécules sont évaluées. La
lamivudine
, inhibiteur
nucléosidique
de la transcriptase inverse (INTI), qui peut induire également une résistance en mono prophylaxie, si le sujet est infecté, mais qui ne s'étend pas à l'ensemble des molécules de la même classe. La seconde est l'association
lopinavir
/
ritonavir
(LPV/r), inhibiteur de la protéase du VIH, qui n'engendre pas ou beaucoup moins de résistance.

Fin avril 2012, l'étude, randomisée, comptait 1273 enfants, nés de mères séropositives dont l'état de santé ne nécessite pas quelles prennent un traitement (CD4 >350 cellules/mL). L'étude s'est déroulée dans quatre pays africains (l'Afrique du Sud, le Burkina Faso, l'Ouganda et la Zambie). A partir du 7
ème
jour de vie, les nouveau-nés non infectés par le VIH, ont reçu comme traitement soit la lamivudine
, soit LPV/r et ce jusqu'à 1 semaine après le sevrage. La durée maximale de traitement est de 50 semaines.

L'étude se terminera fin avril 2013. Cependant les premiers résultats globaux, qui n'évaluent pas la supériorité d'une molécule sur l'autre, sont très encourageants. Pour la première fois, on dispose de données sur l'efficacité d'une stratégie de traitement de l'enfant pour la prévention de la transmission du VIH-1 pendant 12 mois entiers d'allaitement. Le taux constaté de transmission de la mère à l'enfant est de 1.1%, à 12 mois, « le plus bas jamais encore obtenu en période d'allaitement » indique le Professeur Philippe Van de Perre (INSERM U1058,

Université de Montpellier 1, Montpellier), investigateur principal de l'étude. De plus, le taux de survie des nouveau-nés qui restent non-infectés jusqu'à 50 semaines est le plus élevé jamais rapporté, avec une valeur de 96%, corroborant les bienfaits qu'apportent l'allaitement (apports de nutriments, d'anticorps et d'autres substances favorisant la maturation de l'enfant et sa protection contre la malnutrition et les pathologies infectieuses).

Les analyses se poursuivent. Il reste à déterminer laquelle des molécules s'avère la plus efficace et la mieux tolérée.

C'est la première fois que l'on dispose de données sur l'efficacité d'une stratégie de traitement chez l'enfant pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant pendant une durée de 50 semaines d'allaitement. L'étude ANRS 12174 Promise-PEP pourrait donc représenter, si les résultats définitifs le confirment, une avancée importante pour les femmes africaines vivant avec le VIH et leurs enfants. En effet, partagées entre les risques de contamination que l'allaitement fait courir à l'enfant et les bénéfices que l'allaitement lui procure, elles pourraient trouver dans cette nouvelle stratégie de traitement, une solution leur permettant d'allaiter leur enfant sans risque de lui transmettre le VIH.

Abstract 1

2 - Traitement de la femme enceinte séropositive et risques de malformation chez les nouveau-nés

La prescription systématique d'une multithérapie efficace pendant la grossesse a permis d'atteindre des taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant presque nuls dans les pays industrialisés. En France, ce taux est passé de plus de 25% en l'absence de traitement pendant la grossesse à moins de 1% aujourd'hui et reflète un réel succès de la prise en charge des femmes enceintes séropositives.

En France, le traitement destiné à limiter la transmission du VIH de la mère à l'enfant est adapté selon la situation thérapeutique de la femme enceinte. Si la future mère n'est pas encore sous antirétroviraux, la prescription préconisée est l'administration d'une trithérapie associant Combivir (AZT+3TC) et Kaletra. Dans le cas contraire, si la future mère suit déjà un traitement, on s'assure que celui-ci ne présente pas de contre-indications connues en cas de grossesse. En particulier, s'il contient de l' Efavirenz (EFV), la stratégie thérapeutique est alors modifiée et l'usage de cette molécule n'est pas

recommandé. En effet, des malformations neurologiques, en particulier par anomalie de fermeture du tube neural, ont été rapportées chez des nouveau-nés de singes exposés à l'EFV pendant la grossesse.

Afin de mieux évaluer l'impact des traitements antirétroviraux chez les nouveau-nés, il a été entrepris, au sein de l'Enquête Périnatale Française (cohorte ANRC CO 1-EPF), une évaluation systématique du risque de malformation congénitale associé à chaque molécule antirétrovirale administrée à la mère pendant la grossesse. ANRS CO 1-EPF est la plus ancienne et l'une des plus grandes cohortes prospectives nationales sur la transmission mère-enfant du VIH. L'analyse a porté sur 13124 enfants vivants, nés entre 1994 et 2010. C'est la plus large étude à ce jour sur cette question.

L'analyse, présentée par le Docteur Jeanne Sibiude (Hôpital Louis Mourier, Colombes) est le fruit d'une collaboration regroupant, entre autres, l'Unité U1018 de l'INSERM, l'Université Diderot Paris 7, l'Hôpital Necker et l'Université Paris Descartes 5. Elle montre une augmentation significative et spécifique d'un risque d'anomalie congénitale neurologique associée à l'exposition au premier trimestre de grossesse à l'EFV, le risque étant multiplié par 3 (OR ajusté : 3,2 IC 95% : 1,1-9,1 ; p=0,03). Une augmentation de la fréquence des malformations congénitales est également observée en cas d'exposition à l'AZT et la didanosine (DDI). Pour l'AZT, il existe un risque deux fois plus élevé d'anomalies congénitales du cœur (OR : 2,3 [1,4-3,9]). La DDI, qui n'est plus beaucoup prescrite de nos jours, serait, quant à elle, liée à l'augmentation de malformations congénitales de la tête et du cou (OR : 2, 9 [1,0-8,1]).

Les résultats obtenus dans ANRS CO 1-EPF doivent être interprétés, selon les chercheurs, comme un appel à la vigilance et à la discussion scientifique. Les recherches continuent pour confirmer ou infirmer le lien de causalité. Les données des équipes françaises ne remettent pas aujourd'hui en tout état de cause le bénéfice de l'Efavirenz chez des femmes enceintes séropositives dans les pays où il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques. Elles plaident également pour que la recherche de stratégies alternatives de traitement soit poursuivie : ainsi, l'essai
ANRS 135 PRIMEVA, qui a étudié l'efficacité d'une monothérapie avec Inhibiteur de protéase et sans AZT chez des femmes enceintes n'ayant pas besoin de traitement pour elles-mêmes, a montré, en 2011, des premiers résultats encourageants. Ceci justifie de continuer à évaluer de nouvelles options thérapeutiques.

Abstract 2

3 - Co-infection VIH – VHC : deux nouveaux essais encourageants

20% à 25% des personnes vivant avec le VIH sont également porteuses du VHC. Bien prendre en charge les personnes co-infectées est d'une grande importance car la combinaison de ces deux virus augmente considérablement la morbidité et la mortalité. En effet, le VIH accentue de façon non négligeable la gravité et la rapidité d'évolution de l'infection à l'hépatite C. Le traitement standard repose sur l'administration de PegInterferon (PegIFN) et de Ribavirine (RBV). La probabilité de guérison de l'hépatite C avec ce traitement lorsqu'il y a co-infection avec le VIH est de l'ordre de 25% à 50%, en fonction du génotype.

Les chercheurs mettent beaucoup d'espoir dans deux nouvelles molécules, boceprevir et telaprevir , qui donnent de bons résultats chez les personnes infectées par le seul virus de l'hépatite C de génotype 1. Aujourd'hui, très peu de données ont été recueillies sur les personnes porteuses des deux virus, en particulier chez les patients en échec d'un premier traitement anti-VHC. C'est tout l'intérêt de ces deux essais, ANRS-HC26 TelapreVIH , dont l'investigateur coordonnateur principal est le Docteur Laurent Cotte (Hôpital de la Croix-Rousse, INSERM U1052, Lyon) et ANRS-HC27 BocepreVIH , avec comme investigateur coordonnateur principal le Docteur Isabelle Poizot -Martin (Hôpital Sainte Marguerite, Marseille). Ils constituent les premières études de trithérapie anti-VHC chez les personnes co -infectées par le VIH et le VHC de génotype 1 et en échec de traitement.

Respectivement 64 et 69 personnes, principalement des hommes (entre 75% et 80% des participants à l'essai), avec une moyenne d'âge de 50 ans, ont suivi le traitement composé de PegInterferon-Ribavirine-Boceprevir ou de PegInterferon-Ribavirine-Telaprevir . La durée totale du traitement, qui dépend de la réponse virologique obtenue à 8 semaines,

est comprise entre 48 et 72 semaines. Les
premiers résultats présentés à la CROI sont intermédiaires et arrêtés à 16 semaines.

On constate, dans le cas de l'association PegIFN-RBV-Boceprevir que la charge virale du VHC à 16 semaines est, dans 63% des cas, inférieure à la valeur de 15 UI/
mL
, limite inférieure de détection du virus de l'hépatite C. Pour le second essai, associant
PegIFN
-RBV-
Telaprevir
, à 16 semaines, 88% des participants ont une charge virale pour le VHC inférieure à 15 UI/
mL
. Des effets secondaires sont néanmoins constatés, notamment des troubles hématologiques qui sont toutefois moindres avec
boceprevir
qu'avec
telaprevir
. En ce qui concerne les problèmes de tolérance, ils semblent similaires à ceux rencontrés chez les patients mono-infectés.

Ces premiers résultats sont encourageants et laissent espérer un traitement plus efficace de l'hépatite C chez les patients co-infectés. On ne peut encore préjuger, néanmoins, de la conclusion finale, ces résultats étant ceux à 16 semaines. Ils devront être confirmés à l'arrêt de l'essai, en septembre 2014 pour l'essai ANRS-HC 27 Bocep
reVIH
et avril 2014 pour l'essai ANRS-HC26
TelapreVIH
.

Abstracts 3 et 4

4 – Echec d'un traitement de simplification

La lipodystrophie est un effet secondaire récurrent de certains traitements antirétroviraux. Ce terme regroupe les lipoatrophies (perte de la masse graisseuse au niveau du visage, des membres et fesses) et les lipohypertrophies (gain de masse graisseuse au niveau des seins, de la ceinture abdominale et de la nuque). La prévalence de ce syndrome peut atteindre 75% des patients sous traitement.

Ces symptômes impactent beaucoup les personnes vivant avec le VIH au niveau psychologique mais aussi de leur qualité de vie. Trouver une nouvelle stratégie de traitement induisant moins d'anomalie de la répartition graisseuse serait donc une grande avancée. C'est l'objet de plusieurs essais thérapeutiques dits de simplification de traitement reposant en particulier sur des bithérapies. L'étude ANRS 157 ROCnRAL, dont l'investigateur coordonnateur est le Professeur Christine
Katalama
(Hôpital Paris VI Pitié Salpêtrière, INSERM U943, Paris), en fait partie.

Dans cette étude, le traitement standard en trithérapie composé d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et d'
antiprotéases
(IP), tous deux responsables de la
lipodystrophie
, est substitué à un traitement simplifié composé de
raltégravir
et de
maraviroc
. Le
raltégravir
, inhibiteur d'
intégrase
, et le
maraviroc
, inhibiteur d'entrée par antagonisme des corécepteurs CCR5, sont des molécules assez bien tolérées et pour lesquelles aucun effet sur le tissu adipeux n'a été rapporté.

Le recrutement des patients dans cette étude pilote s'est déroulé de décembre 2011 à septembre 2012. Quarante-quatre personnes, majoritairement des hommes et d'une moyenne d'âge de 55 ans, ont été incluses. A l'inclusion, tous avaient une charge virale indétectable (ARN VIH