



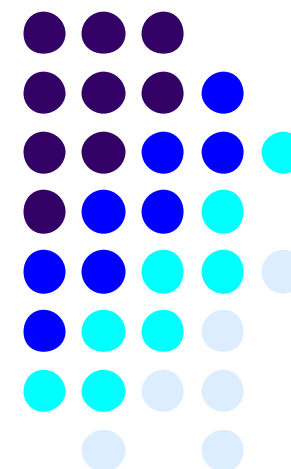
# Best Of en Infectiologie

Actualités bibliographiques: VIH « Virologie »

Marie-Laure Chaix

Virologie CHU Necker

EA 3620 Paris Descartes



**PARIS, le 19 Octobre 2007**

# Origine du VIH-1: le puzzle se complète

KEELE BF et al :  
Science 2006 ;313,  
523-525



**SIVcpz P.t. troglodytes**  
*Virus recombinant plus adapté que virus ancestral*  
**3 transmissions inter-espèces**  
**1920-1930**



**SIVcpz ancestral**

Réservoir primate

**HIV-1 N**  
Cameroun  
< Chimp:  
Sud et  
centre  
Cameroun

**HIV-1 O**  
?

**HIV-1 M**  
Pandémie  
< Chimp:  
Sud-est  
Cameroun



**SIVcpz P.t. schweinfurthii**

Pas de transmission à homme documentée

# Origine du VIH-1: le puzzle se complète

1. Van Heuverswyn F et al.  
Nature, 2006, 444.



**SIVcpz  
ancestral**

Réservoir  
primate

**SIVcpz P.t. troglodytes**  
*Virus recombinant plus adapté que virus  
ancestral*  
**3 transmissions inter-espèces**  
**1920-1930**

**HIV-1 N**  
Cameroun  
< Chimp:  
Sud et  
centre  
Cameroun

**HIV-1 O**  
Afrique  
centrale  
< gorilles

**HIV-1 M**  
Pandémie  
< Chimp:  
Sud-est  
Cameroun

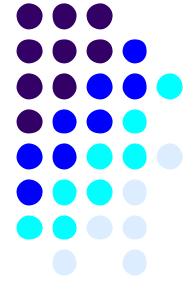


**SIVcpz P.t. schweinfurthii**

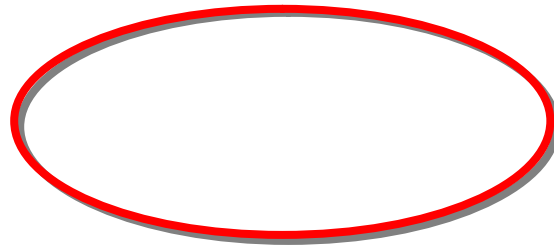
Pas de transmission à homme documentée

# Origine du VIH: le puzzle se complète

1. Van Heuverswyn F et al.  
Nature, 2006, 444.

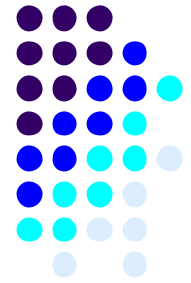


QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (non compressé)  
sont requis pour visionner cette image.



Transmission des  
virus du gorille à  
l'homme ou hôte  
intermédiaire  
**L'énigme reste  
entière....**

# La Prévention du VIH par la circoncision: 2 essais randomisés



## 2. Bailey RC, Lancet 2007, 369, 643-56

Essai mené au Kenya

2784 hommes inclus (18-24 ans)

- 1391 groupe circoncision (GA)
- 1393 groupe contrôle (GB)

Suivi à M1, M3, M6, M18 et M24

Arrêt de l'essai par le DSMB en

Dec 2006

Incidence du VIH à M24 de 2.1% (GA)  
vs 4.2% (GB),  $p=0.00065$

## 3. Gray RH, Lancet 2007, 369, 657-66

Essai mené en Ouganda

4996 hommes inclus (15-49 ans)

- 2474 groupe circoncision (GA)
- 2522 groupe contrôle (GB)

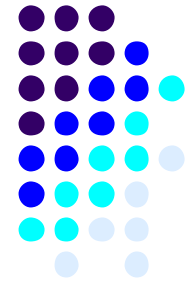
Suivi à M6, M12 et M24

Incidence du VIH à M24 de 1.11%  
(GA) vs 2.6% (GB)

**Effet protecteur de la circoncision sur l'incidence du VIH est de 60% dans les 2 essais**

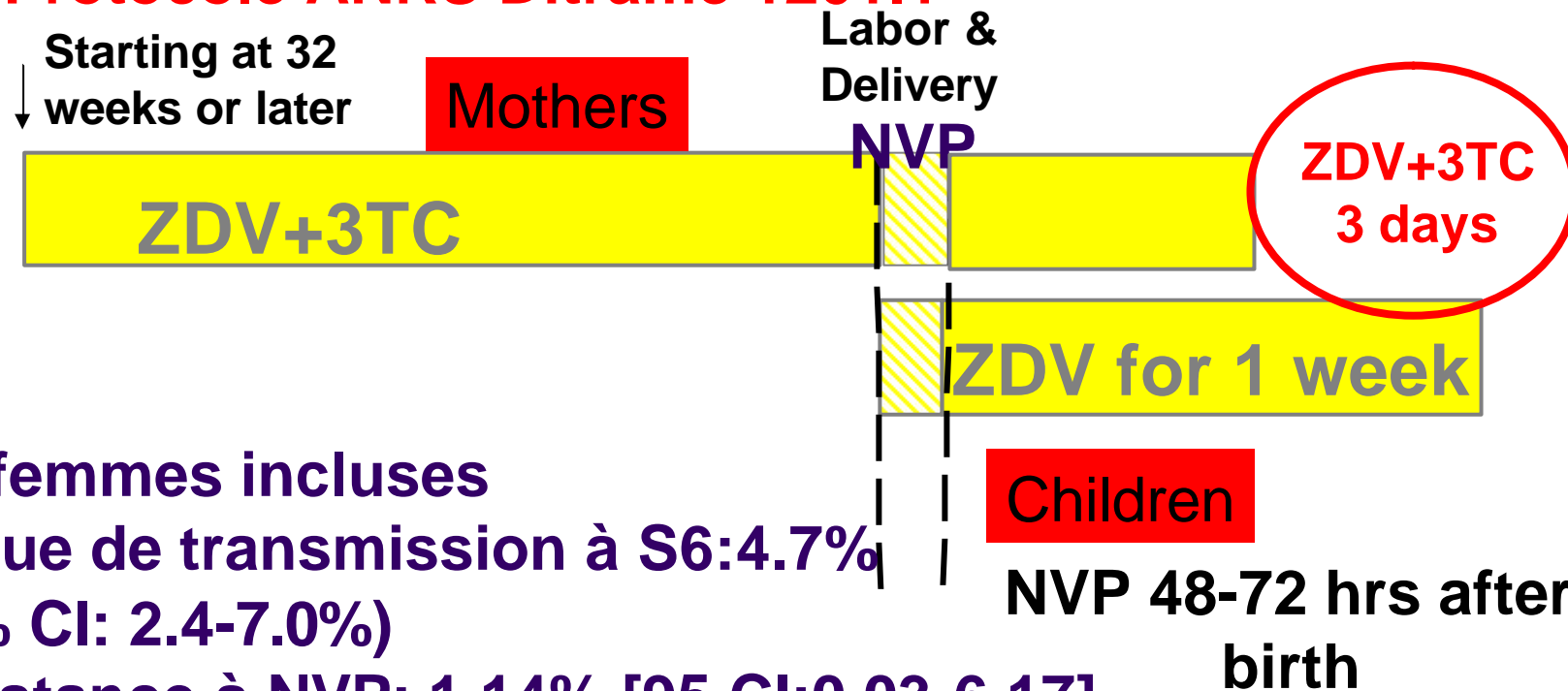
**Peu d'effets indésirables (3.6%) résolus par le traitement.**

# La prévention de la transmission mère-enfant



## 4. Chaix ML et al. JID 2006

- **Protocole ANRS Ditrane 1201.1**



329 femmes incluses

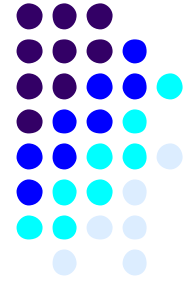
Risque de transmission à S6: 4.7%  
(95% CI: 2.4-7.0%)

Résistance à NVP: 1.14% [95 CI: 0.03-6.17]  
vs 15 à 65% avec sdNVP

Children

NVP 48-72 hrs after birth

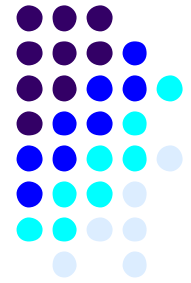
# Recommendations PTME OMS 2006



- WHO 2006 guidelines explicitly recommend ART for pregnant women who require therapy for their own health +++
  - If the sickest women receive ART:
    - Improved maternal survival
    - Prevents a significant proportion of MTCT
    - Improves survival of her children
    - Avoids NVP resistance (ART continues postpartum)
- For healthier women, risk/benefit differs (MTCT and risk of NVP resistance): scAZT =28 weeks + sdNVP **with AZT+3TC 7-day “tail”** (7 days ZDV & sdNVP for neonate) is the preferred option +++  
**Adaptation of ANRS protocols**

If infrastructure is not available, sdNVP is an option but preferably **with ZDV+3TC 7-day “tail” for the mother** +++

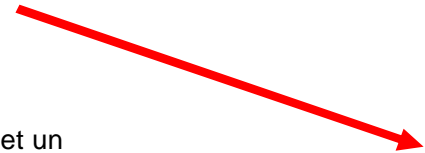
# Impact du traitement de HSV-2 sur le VIH-1



## 5. Nagot N et al. NEJM, 2007

- Essai mené au Burkina Faso randomisé, en double-aveugle contre placebo de traitement de HSV-2 par du valacyclovir (500 mg X 2/J)
- 136 femmes incluses, co-infectées VIH-1 et HSV-2
- Médiane CD4: 446, Médiane ARN-VIH plasma: 4.44 log<sub>10</sub> copies/ml
- **Diminution significative de fréquence de ARN-VIH dans le compartiment génital en faveur du bras valacyclovir (OR: 0.41)**
- Diminution de l'ARN-VIH plasmatique de - 0.53 log<sub>10</sub> copies/ml

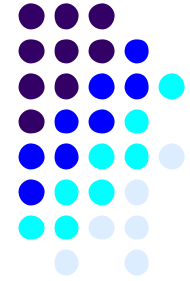
Randomisation



QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.



# Au Québec, 50% des primo-infections sont dues à des patients eux-mêmes en primo-infection



## 6. Brenner BG et al. JID, 2007

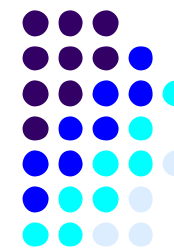
- 593 patients primo-infectés (<6 mois)
- 795 patients chroniquement infectés (135 non traités, 660 traités en échec de trt)
- Analyse phylogénétique des séquences de la reverse transcriptase
- **50% (293/593) des virus de primo-infections forment des « clusters » de transmission**
- **75 clusters incluant de 2 à 17 patients**

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.

En France en 2005-06, 20% des patients primo-infectés sont inclus dans un cluster de transmission (Chaix et al.)

Problème de l'exhaustivité du résultat et de la nécessité d'élargir le dépistage

# Le VIH-1 sous-type D semble plus pathogène que le VIH-1 sous-type A

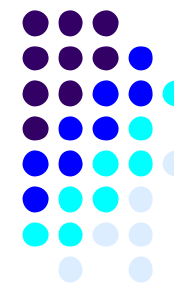


## 7. Baeten JM et al. JID 2007

- Etude menée au Kenya chez 145 femmes suivies depuis leur séroconversion
- **Risque 2 fois plus élevé de décès** des femmes infectées par un virus D par rapport à un virus A ( $p=0.003$ )
- Surveillance accrue des patients infectés par un virus D (**rapport Yéni 2006**)

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.

# Efficacité et tolérance du raltegravir chez les patients prétraités ayant sélectionnés des virus multi-résistant : essai contrôlé randomisé de phase II



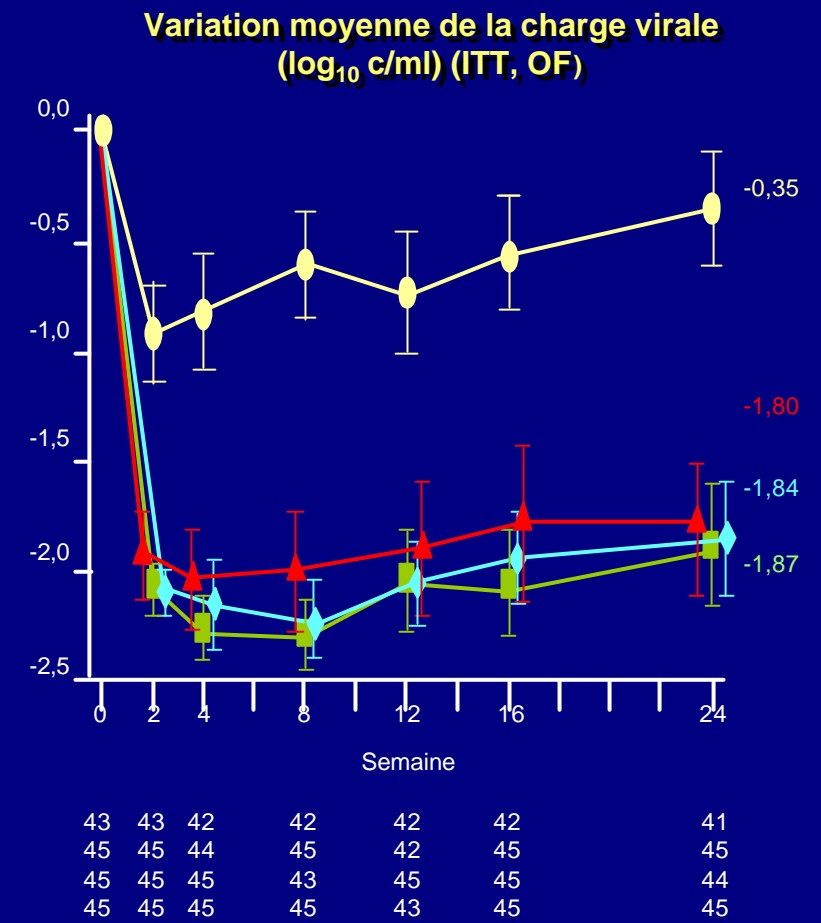
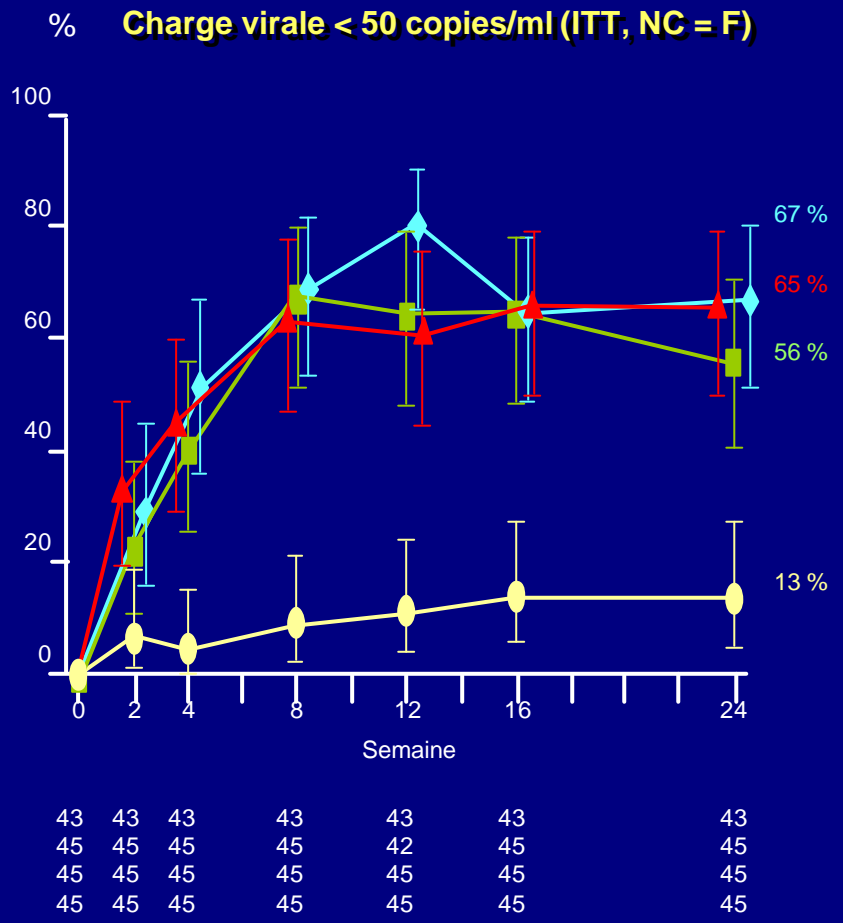
## 8. Grinsztejn B, Nguyen B-Y, Katlama C et al. Lancet 2007;369:1261-69

- **Nouvelle classe d'antirétroviral : Anti-intégrase « Raltegravir (MK 0518) »**
  - actif in vitro sur des souches de VIH-1 multi-résistantes et sur des virus R5 ou X4
  - action additive ou synergique avec les autres antirétroviraux in vitro
  - en monothérapie :  $\simeq$  CV de 2  $\log_{10}$  c/ml à 10 jours chez des patients naïfs
- En association avec le tenofovir et la lamivudine, le RGV réduit la charge virale < 50 c/ml chez 90 % des patients naïfs à 24 semaines
- L'objectif de cet essai de phase II est de comparer l'efficacité et la tolérance de 3 doses de RGV au placebo chez des patients prétraités
  - Charge virale VIH > 5 000 c/ml, CD4 > 50 /mm<sup>3</sup>
  - Résistance génotypique ou phénotypique documentée à au moins un INTI, un INNTI et un IP à l'inclusion (PhenoSense GT<sup>®</sup>, Monogram Biosciences)

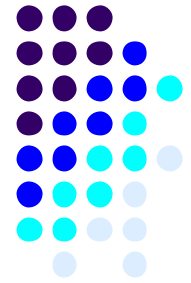
# Caractéristiques des patients de l'essai

	Raltegravir			Placebo (n = 45)	Total (n = 178)
	200 mg (n = 43)	400 mg (n = 45)	600 mg (n = 45)		
Sexe (hommes)	36 (84 %)	40 (89 %)	41 (91 %)	40 (89 %)	157 (88 %)
Age (années)	43 (18-57)	43 (32-69)	44 (25-63)	43 (29-59)	43 (18-69)
<b>Lymphocytes CD4 (cellules /<math>\mu</math>l)</b>	<b>245 (186)</b>	<b>221 (115)</b>	<b>220 (161)</b>	<b>274 (188)</b>	<b>240 (165)</b>
ARN VIH plasmatique (Log <sub>10</sub> c/ml)	4,6 (0,6)	4,8 (0,5)	4,7 (0,5)	4,7 (0,6)	4,7 (0,5)
<b>ARN VIH plasmatique &gt; 100 000 c/ml</b>	<b>13 (30 %)</b>	<b>18 (40 %)</b>	<b>13 (29 %)</b>	<b>15 (33 %)</b>	<b>59 (33 %)</b>
Événement Sida	34 (79 %)	39 (87 %)	37 (82 %)	36 (80 %)	146 (82 %)
<b>Durée de tt ARV antérieur (ans)</b>	<b>9,7</b>	<b>10,5</b>	<b>9,4</b>	<b>9,9</b>	<b>9,9</b>
Nombre d'ARV reçus	12	13	12	12	12
INTI	6	6	6	6	6
INNTI	1	1	2	2	1,5
IP	5	5	4	5	5
Enfuvirtide	8 (19 %)	18 (40 %)	12 (27 %)	8 (18 %)	46 (26 %)
Nombre de molécules dans le TO	4 (2-6)	4 (3-7)	4 (2-7)	4 (3-7)	4 (2-7)
<b>Score de sensibilité génotypique du TO</b>	<b>27 (63 %)</b>	<b>38 (84 %)</b>	<b>35 (78 %)</b>	<b>28 (62 %)</b>	<b>128 (72 %)</b>
• 0	14 (33 %)	6 (13 %)	10 (22 %)	14 (31 %)	44 (25 %)
• 1-2	2 (5 %)	1 (2 %)	0 (0 %)	3 (7 %)	6 (3 %)
• = 3	<b>38 (88 %)</b>	<b>45 (100 %)</b>	<b>41 (91 %)</b>	<b>39 (87 %)</b>	<b>163 (92 %)</b>
<b>Sensibilité à aucun IP</b>					

# Réponse virologique et immunologique à S24



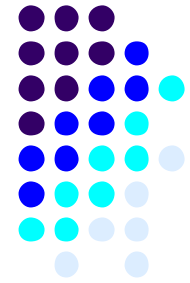
# Objectif: obtenir un taux de CD4 > 500/mm<sub>3</sub>




## 9. Lewden C et al. J. AIDS, 2007

- 2345 patients (APROCO, Cohorte Aquitaine) ayant débuté un traitement par IP entre 1997 et 1999
  - 77% hommes, Médiane CD4: 270/mm<sub>3</sub>, médiane suivie: 6.8 ans
  - **SMR (risque de mortalité): 7** [95 CI, 6.2 à 7.8] fois supérieur à la population générale
  - **Le sous-groupe de patients suivis depuis au moins 6 ans et ayant un taux de CD4 > 500/mm<sub>3</sub> après 6 ans de suivi a le même risque de mortalité que la population générale**
    - Impact très important pour les patients et nécessité d'arriver à un objectif de CD4 > 500mm<sub>3</sub> (observance, tolérance..)

# Sélection rapide de virus résistants lors de la décroissance de charge virale au cours d'un 1<sup>o</sup> traitement HAART efficace



## 10. Metzner KJ, AIDS, 2007, 21, 703-11

- 15 patients naïfs de traitement
- Détection de quasi-espèces résistantes par PCR allèle spécifique (K103N, M18V , L90M, seuil: 0.2%) pendant la 1<sup>o</sup> pente de décroissance de l'ARN-VIH

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.

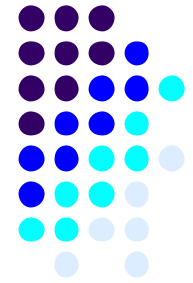


Day 16, 5% 184V

**La sélection de virus résistants est associée à la pente de décroissance**

**Donc taper fort, vite et intensifier si besoin**

# Nouveau mécanisme de résistance aux inhibiteurs de protéase dans les sites de clivage de gag



**11. Nijhuis M et al. Plos, 2007, 4, 152-63**

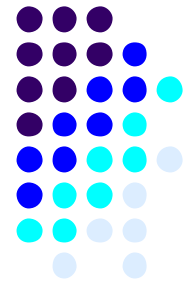
QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (non compressé)  
sont requis pour visionner cette image.



**Virus résistants avec absence de mutations dans la protéase  
MAIS mutations dans les sites de clivage de gag  
Favorise le « processing » de gag**



# Fréquence de virus résistants chez les patients traités en France: Etude ANRS MULTIVIR



## 12. Costagliola D et al. J. AIDS, 2007

- Etude multicentrique (28 centres), test résistance génotypique systématique pour tout patient ayant un ARN-VIH =  $3 \log_{10}$  copies/ml (Juin 2004)
- 498 patients inclus, médiane ARN-VIH: 4 log, CD4:  $267/\text{mm}^3$ , durée de traitement: 8.1 années
- Résistance à au moins 1 antirétroviral : **88%**
- Résistance complète à 1, 2 ou 3 classes d'antirétroviraux : **37%, 15% et 4%**
- **En extrapolant à la base hospitalière française, 19% des patients traités peuvent transmettre un virus résistant**
- **4% sont en grand échec virologique nécessitant des nouvelles classes d'ARV**