

Bernard Hirschel : “Nous sortons de la phase exploratoire des interruptions thérapeutiques”

Professeur à l'Hôpital cantonal universitaire de Genève, Bernard Hirschel est particulièrement impliqué dans l'évaluation des interruptions thérapeutiques. Pour lui, les éventuels bénéfices de cette approche ne seront pas connus avant plusieurs années.

Quelles sont les raisons qui conduisent à s'intéresser aux interruptions thérapeutiques ?

On peut identifier trois raisons principales : tout d'abord, les effets indésirables des médicaments actuels qui limitent les perspectives de prise à long terme. Ensuite, l'efficacité des traitements permet de rétablir un niveau d'immunité qui éloigne le risque d'infection opportuniste. On peut donc raisonnablement se demander s'il est utile de continuer à traiter une fois ce niveau atteint. Enfin, se pose la question du coût des médicaments en particulier pour les pays en développement.

L'hypothèse d'une "auto-vaccination" avait également été émise.

L'idée était qu'en exposant des patients au virus, on provoquait une réponse immune susceptible de contrôler la réplication virale. Notre essai, baptisé SSITT, visait notamment à évaluer cette hypothèse. Malheureusement, nos résultats sont négatifs. L'arrêt du traitement s'accompagne d'une stimulation immunologique forte. Cependant, elle n'est pas corrélée à un maintien de la charge virale à un bas niveau. Ce n'est d'ailleurs pas très encourageant pour les vaccins. La stimulation immunologique après arrêt du traitement est en effet plus forte que celle observée avec les candidats vaccins actuels.

Quelles sont les explications de cette absence d'effet de la stimulation immunologique ?

L'infection par le VIH est d'une manière générale un échec à un contrôle immunologique. Les patients infectés produisent des anticorps et des cellules tueuses, sans que cela ne se traduise par un contrôle durable de la réplication virale. Par ailleurs, une des grandes difficultés de l'immunologie du VIH est que nous ne connaissons pas les marqueurs qui sont corrélés à une protection contre le virus. Nous ne savons pas quels sont les éléments de la réponse immunitaire qui sont vraiment importants.

Existe-t-il des risques liés à l'arrêt d'un traitement antirétroviral ?

La principale question est de savoir si l'immunodéficience reprend son cours après l'arrêt, avec la survenue d'infections opportunistes à la clé. L'essai SSITT nous permet d'évaluer en partie ce risque. Nous avons ainsi pu observer une baisse très rapide des lymphocytes CD4 après l'arrêt des médicaments ; en moyenne, la baisse est de $-150 \text{ CD}_4/\text{mm}^3$ à 12 semaines. Après ce délai, la pente de décroissance devient beaucoup plus faible. Pour des patients possédant par exemple $800 \text{ CD}_4/\text{mm}^3$ au moment de l'arrêt, une telle baisse n'a pas réellement de conséquence. En revanche, si le niveau initial des CD4 est plus faible, de l'ordre de 300 ou 200

CD_4/mm^3 , une telle décroissance du nombre des lymphocytes est évidemment problématique. En conséquence, on peut penser que les arrêts thérapeutiques sont probablement sans risques chez les patients qui ont un nombre de CD4 relativement élevé.

Comment a évolué la charge virale des patients dans l'essai SSITT ?

Nous avons retenu comme critère de réponse virologique une charge virale restant inférieure à 5 000 copies/ml d'ARN VIH après 12 semaines d'arrêt. Dix-sept % de nos patients étaient dans cette situation. Chez la majorité des 133 patients inclus, nous avons observé, après l'arrêt, un retour de la charge virale à son niveau initial, c'est-à-dire celui qu'ils avaient avant la mise en route du traitement. Mais, nous avons pu maintenir 40 % des patients suivis dans l'essai sans traitement pendant au moins un an.

Compte tenu de vos résultats et de ceux des autres essais réalisés jusqu'à présent, est-ce que des stratégies se dessinent par rapport aux interruptions thérapeutiques ?

La plupart des essais réalisés jusqu'à présent ont été conduits auprès de petits nombres de patients et sont difficiles d'interprétation. Je crois qu'avec l'essai SSITT, nous sortons de la phase exploratoire sur les interruptions thérapeutiques. Maintenant, nous avons besoin de larges essais comparant des stratégies d'arrêt avec des stratégies de traitement continu pour déterminer laquelle est la plus bénéfique sur l'évolution à long terme de l'infection. Plusieurs essais de ce type ont débuté ou sont en passe de commencer. Je citerais notamment l'essai SMART, conduit aux Etats-Unis, qui va comparer traitement continu *versus* traitement interrompu chez 6 000 patients suivis →

→ pendant 6 à 9 ans. Nous avons également lancé en Thaïlande et en Europe l'essai STACCATO qui compare un traitement continu à un arrêt thérapeutique tant que les CD4 sont supérieurs à 350/mm³. Cet essai comporte également un troisième groupe de patients qui alterneront 7 jours avec traitement et 7 jours sans. Des données préliminaires tendent à montrer que cette approche peut être bénéfique. Au total, 600 patients participeront à cet essai pendant au moins 2 ans. Clairement, nous n'aurons pas de réponse sur l'intérêt éventuel des interruptions thérapeutiques à un stade précoce de l'infection par le VIH avant 2005. Une autre stratégie d'interruption concerne les patients en multi-échecs de traitements pour lesquels les options thérapeutiques sont très limitées. Dans ce cas, l'arrêt de la prise des antirétroviraux vise à favo-

riser la réémergence de virus sensibles au détriment des virus résistants pour permettre une meilleure efficacité antivirale à la reprise du traitement. Les premières données de l'essai ANRS 097 "Gighaart" vont dans ce sens.

Déconseillez-vous aux patients de pratiquer des interruptions thérapeutiques "sauvages", en dehors d'essais cliniques ?

Oui, sauf circonstances particulières. Je pense notamment aux patients qui subissent des effets indésirables importants et qui possèdent un nombre de CD4/mm³ relativement élevé. Dans ce cas, il est tout à fait justifié d'arrêter le traitement.

Possède-t-on des éléments d'évaluation des interruptions thérapeutiques sur les effets

indésirables, en particulier les troubles métaboliques et les lipodystrophies ?

Un effet bénéfique a été suggéré dans un essai réalisé en Espagne, mais il est encore trop tôt pour avoir une idée précise sur ce plan. On peut s'attendre à ce que les problèmes de cholestérolémie et de tryglicéridémie élevées s'estompent rapidement. En revanche, les troubles liés aux lipodystrophies mettront sans doute du temps à se résorber.

Vos patients expriment-ils une forte attente vis-à-vis des interruptions thérapeutiques ?

Nous avons deux types de réactions. D'un côté, les "enthousiastes" qui n'attendent que cela, voire qui ont déjà expérimenté dans leur coin leurs "vacances thérapeutiques". De l'autre, ceux que la prise d'un traitement rassurent, malgré les contraintes. ■

Essai ANRS 104 "Puzzle-1" : premiers résultats

Présentés au cours du séminaire, les premiers résultats de l'essai ANRS 104 "Puzzle-1" sont en faveur d'un traitement "sur-boosté" chez les patients en impasse thérapeutique.

Le nombre de patients en situation d'impasse thérapeutique, c'est-à-dire dont le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³ et la charge virale est supérieure à 30 000 copies/ml et qui ont déjà été exposés à au moins 7 antirétroviraux est estimé entre 1 100 et 1 600 en France. La recherche de stratégies thérapeutiques pouvant être efficaces chez ces patients constitue un enjeu majeur à l'heure actuelle. L'ANRS s'est ainsi engagée dans la mise en œuvre d'une série d'essais, appelés Puzzle, visant à

évaluer des stratégies associant plusieurs nouveaux antirétroviraux.

L'essai ANRS 104 "Puzzle-1" concernait des patients ayant moins de 500 CD4/mm³, une charge virale supérieure à 10 000 copies/ml et qui avaient connu un échec thérapeutique à au moins deux inhibiteurs de protéase et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. En moyenne, ces patients avaient pris à l'inclusion 8 antirétroviraux.

Les patients ont été randomisés en quatre groupes. Le traitement

s'effectuait en deux phases (voir figure 3). Au cours de la première phase, d'une durée de deux semaines, les patients ajoutaient à leur traitement antérieur soit le lopinavir, soit l'amprénavir, l'un et l'autre étant soit "boosté" par du ritonavir à 200 mg/jour, soit "sur-boosté" par du ritonavir à 400 mg/jour. Au terme de la seconde semaine, une évaluation de la charge virale et du profil pharmacocinétique était réalisée. Les patients recevaient alors tous l'association lopinavir/amprénavir soit avec un "boost" classique (groupes 1 et 2), soit avec un "sur-boost" (groupes 3 et 4).

Les conditions d'un traitement de sauvetage efficace

Quarante patients ont été recrutés et 37 ont été inclus dans l'analyse des données recueillies. Cette analyse est intervenue après six mois de traite-