

Traitement intermittent programmé et réponse immunitaire spécifique

Bruno Marchou

service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Purpan (Toulouse)

**Structured
antiretroviral
treatment
interruptions
in chronically
HIV-1-infected
subjects**

Ortiz G.M.,
Wellons M.,
Brancato J., Vo
H.T.T., Zinn
R.L., Clarkson
D.E., Van Loon
K., Bonhoeffer
S., Miralles
G.D.,
Montefiori D.,
Bartlett J.A.,
Nixon D.F.
PNAS, 2001,
23,
13288-13293

Décevants, les résultats d'une étude sur un éventuel bénéfice d'une stratégie TIP (traitement intermittent programmé) quant à la réponse immunitaire spécifique du VIH ne permettent pas pour autant de conclure sur l'intérêt à moyen et long termes d'un tel type de stratégie.

Les traitements antirétroviraux (ARV) actuels ne permettent pas d'obtenir une éradication du VIH. Force est donc d'admettre que le traitement antirétroviral doit être maintenu à vie. Une telle aventure thérapeutique se heurte à de nombreux obstacles : manifestations d'intolérance voire de toxicité (encore mal connues à long terme, faute d'un recul suffisant), difficultés d'observance avec, à la clé, le risque d'émergence de résistance

et donc d'échec thérapeutique. Dans la perspective d'un traitement à vie, des stratégies de traitement intermittent programmé (TIP) ont été développées ces dernières années et sont en cours d'évaluation.

A la phase très précoce de l'infection, une stratégie TIP peut entraîner une augmentation des réponses cellulaires spécifiques du virus susceptible de contrôler la réplication virale tant dans un modèle animal¹ que chez l'homme : dans l'étude de Rosenberg et coll.², près de la moitié des patients maintenaient une charge virale plasmatique indétectable pendant une période médiane de 6,5 mois après interruption du traitement. En pratique cependant, la majorité des patients commencent leur traitement ARV à une phase plus évoluée de l'infection : des études, portant sur de faibles effectifs, montrent qu'un TIP peut accroître transitoirement les réponses cellulaires CD4 et CD8 spécifiques du VIH, sans pour autant contrôler la réplication virale³⁻⁵.

L'objectif de la présente étude est d'évaluer les effets immunologiques et virologiques d'un TIP chez des sujets traités avec succès au stade chronique de l'infection. Cette étude randomisée, sans insu, compare un groupe TIP de 8 patients à un groupe contrôle de 4 patients. Pour être inclus, les patients devaient avoir un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 400/mm³ depuis au moins 6 mois et un ARN VIH-1 plasmatique inférieur à 400 copies/ml depuis au moins 3 mois. Dans le groupe contrôle, les patients poursuivaient leur traitement de façon continue pendant 28 semaines ; dans le groupe TIP, les patients interrompaient leur traitement à 3 reprises : deux premières phases comportaient une interruption de 4 semaines suivie par la reprise du traitement pendant 4 semaines ; la troisième phase se résumait à une interruption thérapeutique de 12 semaines (soit jusqu'à S28). Les patients étaient surveillés de façon mensuelle en période d'interruption, toutes les deux semaines sous traitement. Dans le groupe TIP, les critères de reprise du traitement étaient soit un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³, soit une charge virale plasmatique supérieure à 5 log/copies/ml. Au-delà des 28 semaines de l'étude, les patients étaient suivis 10 à 36 semaines.

Avant l'introduction d'un traitement ARV efficace, la charge virale plasmatique médiane était de 42000 copies/ml avec un taux médian de lymphocytes CD4 de 414/mm³. Avant l'inclusion, les patients avaient reçu un traitement ARV efficace pendant une durée médiane de 2,7 ans (\geq 1,6 an). A l'inclusion, le taux médian de lymphocytes CD4 était de 598/mm³, la charge virale plasmatique étant inférieure à 400 copies/ml depuis au moins 1,1 an (médiane : 2,0 années).

Trois événements cliniques sont survenus dans le groupe TIP :
- une femme de 44 ans a présenté un rash urticarien 2 semaines

après avoir repris un traitement comportant de la névirapine (S6) : ce phénomène d'hypersensibilité a conduit la patiente à sortir de l'étude ;

- deux patients ont présenté un tableau rappelant celui d'une infection aiguë après 4 et 6 semaines d'interruption, lors de la troisième phase de l'étude : ces patients n'ont donc pas atteint le terme S28, reprenant leur traitement respectivement à S20 et S22.

Cinq patients ont donc poursuivi le protocole jusqu'à S28 : à cette date, le taux des lymphocytes CD4 avait diminué en moyenne de $147/\text{mm}^3$ et la charge virale plasmatique était revenue au niveau correspondant à la mise sous traitement ARV efficace.

Les patients ont été suivis 10 à 36 semaines au-delà de S28.

Après reprise du traitement ARV, tous les patients ont retrouvé un taux de CD4 correspondant à celui qu'ils avaient avant TIP et une charge virale plasmatique très basse.

L'objectif principal de cette étude était de rechercher un éventuel bénéfice d'une stratégie TIP au niveau des réponses immunitaires spécifiques du VIH. Les réponses cellulaires CD4 spécifiques n'ont pas été modifiées de façon significative ; par contre, on observait après interruption thérapeutique une majoration des réponses cellulaires CD8, en termes de pourcentage de CD8 spécifiques VIH (passant de 0,3 à 1,8%) et de spectre d'antigènes reconnus par ces lymphocytes CD8 (passant de 1,1 à 3,3). Cette réponse bénéfique portant sur les lymphocytes CD8 était maintenue jusqu'à 22 semaines suivant la reprise du traitement ARV (chez les 5 patients ayant bénéficié de ce suivi). Aucune modification des réponses CD8 n'a été observée dans le groupe contrôle.

L'étude immunologique a également comporté l'analyse des anticorps neutralisants vis-à-vis de souches de laboratoire et vis-à-vis d'une souche autologue. Aucune modification significative du titre de ces anticorps neutralisants n'a été observée dans le groupe TIP ; fait notable, la souche autologue (prélevée lors de la 3^e phase d'interruption thérapeutique) restait sensible à l'effet neutralisant des anticorps présents antérieurement chez le patient. Cette observation confirme le rôle secondaire de la réponse humorale dans le contrôle de la réplication virale¹.

Ces résultats sont décevants dans la mesure où aucun effet bénéfique n'a été observé sur les réponses CD4 spécifiques du VIH, dont on connaît le rôle majeur pour le contrôle de la réplication virale. L'effet observé sur les réponses CD8 spécifiques n'est que la conséquence du rebond viral observé chez tous les patients lors de l'interruption du traitement. Au total, on n'observe aucun bénéfice en termes de contrôle de la

réplication virale lors de la troisième phase d'interruption. Autre déception, la survenue d'événements cliniques chez 3 patients du groupe TIP. Une patiente a présenté - comme cela est classique - un phénomène d'hypersensibilité cutanée lors de la reprise de la névirapine. Une prudence particulière doit donc être recommandée avant de proposer un traitement intermittent chez des patients recevant des molécules connues pour leur risque d'hypersensibilité. Deux patients ont présenté un tableau rappelant celui d'une infection aiguë : c'est chez ces deux patients que l'on retrouvait les taux les plus bas de lymphocytes CD4 avant institution du traitement ARV (respectivement 270 et 20 CD4/mm³) ; au moment de l'événement clinique, les lymphocytes CD4 avaient chuté de façon plus importante que chez les autres patients (respectivement 250 et 225 CD4/mm³ au moment de l'événement clinique).

Les patients ont été suivis 10 à 36 semaines après la troisième période d'interruption : cinq patients avaient alors retrouvé une charge virale plasmatique < 400 copies/ml. Par contre, chez 3 patients, la charge virale plasmatique restait encore détectable à bas niveau (entre 3 et 3,4 log) : parmi eux, 2 présentaient une charge virale plasmatique de base très élevée respectivement de 5,3 et 6 log/copies/ml ; malheureusement, l'article ne fournit pas de données virologiques quant à l'acquisition éventuelle de mutants résistants chez les patients du groupe TIP.

Cette étude portant sur un petit nombre de patients suggère que le risque d'altérations immunologiques secondaires à une stratégie TIP est d'autant plus à craindre que, avant introduction d'un traitement ARV efficace, le taux des lymphocytes CD4 était plus bas et l'ARN VIH-1 plasmatique plus élevé ; des constats similaires sont retrouvés dans l'étude hispano-suisse SSITT présentée au CROI 2001 (abstract 357).

Le caractère limité de ce travail (petit nombre de patients, durée courte limitée à 28 semaines) n'autorise aucune conclusion sur l'intérêt à moyen et long termes d'une stratégie TIP. La question fondamentale est de savoir si une stratégie TIP permettra de maintenir à long terme un traitement ARV efficace, c'est-à-dire capable de maintenir l'état immunitaire du sujet tout en le préservant des risques toxiques liés à la prise de médicaments à vie. L'étude présente n'avait pas pour objectif de répondre à cette question. On peut cependant regretter que les auteurs n'aient pas profité de cette étude pour analyser au moins le bénéfice clinique en termes de qualité de vie et d'observance que pourrait procurer une stratégie TIP.

Actuellement, de nombreux essais sont mis en place en France et à l'étranger afin d'évaluer les intérêts et limites des stratégies TIP. Tout laisse à penser que les stratégies TIP proposées en phase chronique de l'infection VIH devront prendre en compte des données particulières à chaque patient - notamment les taux

de lymphocytes CD4 et d'ARN VIH-1 plasmatique avant l'instauration du traitement ARV.

1 - Lori F, Lisziewicz J

" Structured treatment interruptions for the management of HIV infection "
JAMA, 2001, 286, 23, 2981-7

2 - Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH et al.

" Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection "
Nature, 2000, 407, 6803, 523-6

3 - Papasavvas E, Ortiz GM, Gross R et al.

"Enhancement of HIV1-specific CD4 and CD8 T cell responses in chronically infected persons after temporary treatment interruption"
J Infect Dis, 2000, 182, 766-75

4 - Carcelain G, Tubiana R, Samri A et al.

"Transient mobilization of HIV-specific CD4 T-helper cells fails to control virus rebounds during intermittent antiretroviral therapy in chronic HIV type 1 infection"

J Virol, 2001, 75, 1, 234-41

5 - Ruiz L, Carcelain G, Martinez-Picado J et al.

"HIV dynamics and T-cell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection"

AIDS, 2001, 15, 9, F19-27