

VIH - VIROLOGIE

# Rythme optimal de mesure de la charge virale pour le suivi des patients sous traitement antirétroviral

**Laurence Morand-Joubert**

Laboratoire de virologie, Hôpital Saint-Antoine (Paris)

**A randomized study of the utility of human immunodeficiency virus RNA measurement for the management of antiretroviral therapy**

Haubrich R.H.,  
Currier J.S.,  
Forthal D.N., Beall G.,  
Kemper C.A., Johnson D.,  
Dubé M.P., Hwang J., Leedom J.M.,  
Tilles J., McCutchan A. and  
the California collaborative  
treatment group  
Clinical Infectious Diseases, 2001, 33,  
1060-1068

**Une étude prospective randomisée montre un bénéfice virologique à la réalisation de la charge virale plasmatique au rythme bimestriel comparé à tous les 6 mois.**

La mesure de la charge virale par les techniques sensibles de biologie moléculaire a permis dans un premier temps de comprendre la dynamique de la réplication virale chez les

patients infectés puis, dans un second temps, de mieux apprécier le pronostic de l'infection et l'efficacité thérapeutique. L'article de J. Mellors publié en 1996 montrait que le niveau de la charge virale à l'état d'équilibre chez les patients non traités était prédictif de la vitesse de progression vers le sida et de la survie et cela, de façon indépendante et complémentaire du taux des CD4<sup>1</sup>. Plusieurs études ont démontré également que la réduction de la charge virale par les traitements antirétroviraux était corrélée à une amélioration clinique notable. Sous bithérapie d'inhibiteurs nucléosidiques, les patients bénéficiant d'une réduction de 1 log avaient un risque 65% moins élevé de développer un sida ou de décéder pendant la durée de l'étude, même après avoir considéré le niveau initial de la charge virale avant traitement<sup>2</sup>. Sous trithérapie, les modifications encore plus importantes de la charge virale sont corrélées significativement à l'évolution clinique des patients. Dans l'étude de cohorte réalisée à partir du DMI2, le risque de progression clinique était diminué d'un facteur de 3,4 chez les patients présentant une diminution d'au moins 1 log ou une charge virale inférieure à 1000 copies/ml<sup>3</sup>.

Cependant, dans l'efficacité virologique à plus long terme, au moins deux facteurs interviennent, à savoir la puissance des traitements successifs mais aussi la rapidité à les modifier. En effet, la persistance de l'échec virologique sous traitement est un facteur majeur de sélection de la résistance. Cela signifie que le rythme des mesures de la charge virale pourrait intervenir sur l'efficacité thérapeutique. Actuellement, en France, la charge virale est réalisée avant traitement puis contrôlée tous les 3 mois. Il n'existe pourtant aucune étude définissant la fréquence nécessaire de cette mesure pour assurer un contrôle virologique optimal des patients sous traitement.

Cette étude de stratégie, randomisée, s'est donnée pour objectif de répondre à cette question en comparant l'efficacité virologique d'un suivi "fréquent" avec une charge virale réalisée tous les 2 mois par rapport à un suivi "moins fréquent", effectué tous les 6 mois. Pour entrer dans l'étude, les patients devaient satisfaire les critères suivants : une charge virale  $\geq 5\ 000$  copies/ml, un taux de CD4  $< 500/\text{mm}^3$ , un traitement stable de plus d'un mois avec au moins 2 antirétroviraux. 59% des patients étaient randomisés dans le groupe "suivi fréquent". Une stratification était réalisée en fonction du taux de CD4 ( $>$  ou  $\leq 50/\text{mm}^3$ ) et de la durée antérieure du traitement antirétroviral. Six centres ont inclus 206 patients entre mai 1996 et juillet 1997. La charge virale était mesurée en temps réel par la technique quantitative de Roche Diagnostics avec un seuil de détection à 400 copies/ml. Pour les deux groupes, la quantification de la

charge virale et la détermination du taux de CD4 étaient effectuées avant le début ou la modification du traitement puis tous les 2 mois. La mesure de la charge virale était rendue au clinicien uniquement tous les 6 mois pour le groupe "suivi moins fréquent". Par ailleurs, le taux de CD4 était disponible tous les 2 mois pour les deux groupes.

La population étudiée présentait un taux moyen de CD4 à  $140/\text{mm}^3$  et un niveau moyen de charge virale à 4,7 log. Dix pour cent des patients débutaient un traitement. Pour les patients prétraités, la durée médiane antérieure de traitement était de 17 mois avec un traitement antérieur par 3TC pour 77% des patients et par inhibiteur de protéase pour 35 %. Les deux groupes étaient comparables en termes de taux de CD4, de charge virale et d'histoire thérapeutique. Quarante-sept patients ont été exclus de l'analyse en raison de l'arrêt du protocole au cours de l'étude. Les raisons de l'arrêt étaient comparables dans les 2 groupes, avec une durée moyenne de suivi avant l'arrêt significativement plus courte dans le groupe "moins fréquent". Les patients exclus de l'analyse présentaient les mêmes caractéristiques que les 159 autres patients. L'analyse en intention de traiter a donc porté sur 159 patients qui avaient un minimum de 4 mois de suivi.

Les résultats montrent que la réduction de la charge virale était pratiquement deux fois plus importante dans le groupe "suivi fréquent" comparé au groupe "suivi moins fréquent" (- 0,93 *versus* - 0,48 ;  $p = 0,0002$ ). La réduction par rapport au niveau initial était significative quelle que soit la durée du suivi. La différence apparaissait très précocement, dès le 2<sup>e</sup> mois de suivi. En termes de pourcentage de patients ayant moins de 400 copies/ml après 4 mois de suivi, il existait également une différence significative : 40% versus 17%. Cette différence était toujours maintenue après 8 mois de suivi. Les patients appartenant au groupe "suivi fréquent" avaient une charge virale indétectable dans 36% du temps versus 22% dans le groupe "suivi moins fréquent". Ainsi, le suivi semestriel de la charge virale réduit à la fois la proportion de patients indétectables et la durée d'indétectabilité. Aucune différence n'était mise en évidence sur le taux de CD4 sauf si on considérait uniquement les patients au suivi le plus long. A 12 mois, il y avait une légère différence avec une augmentation du nombre de CD4 de 78 dans le groupe "suivi fréquent" et de 38 dans l'autre.

Le taux de progression clinique a également été analysé par la méthode de Kaplan-Meier. Après un premier suivi médian de 10,8 mois, la surveillance des patients était prolongée pendant plus de 2 ans. Il existait une tendance non significative en termes de nombre et de délai de survenue des décès en faveur du groupe suivi tous les 2 mois. Le délai d'apparition des événements cliniques était cependant comparable dans les 2 groupes. Le

défaut de puissance de cette étude ne permet pas de répondre clairement au bénéfice clinique d'un suivi virologique effectué tous les deux mois.

Ce résultat favorable à la surveillance virologique rapprochée pose évidemment la question de son explication. La première hypothèse réside tout naturellement dans l'amélioration de l'adhérence au traitement par le biais d'une étroite surveillance virologique. Cependant, la mesure de l'adhérence par auto-questionnaire à trois moments dans l'étude n'apparaissait pas différente entre les deux groupes. La seconde hypothèse concerne la rapidité à modifier le traitement antirétroviral et donc d'éviter la sélection de virus résistants compromettant à terme la réponse virologique. Le nombre médian de changements de traitement par an était comparable dans les 2 groupes (3,3 *versus* 3,8) mais le délai pour initier un nouveau traitement était plus court dans le groupe "suivi fréquent" et devenait significativement différent à partir de l'initiation de la 3<sup>e</sup> ligne de traitement. L'introduction du premier inhibiteur de protéase (IP) était plus tardive dans le groupe suivi tous les 6 mois et la durée sous inhibiteur de protéase était également plus courte. La durée sous IP - mais pas le délai à utiliser le 1<sup>er</sup> IP - était prédictive de la réponse virologique.

Les auteurs ont utilisé un modèle pour étudier de façon indépendante à la fois l'influence des différentes variables de traitement (comme l'utilisation et la durée sous IP) et la fréquence du suivi virologique sur la réponse virologique. La mesure répétée de la charge virale tous les deux mois était toujours un meilleur marqueur prédictif de réponse, même après avoir considéré les effets spécifiques liés à l'utilisation des IP. Ces résultats plaident pour l'intérêt d'une détection plus précoce de l'échappement virologique conduisant à une adaptation plus rapide du traitement, afin d'éviter l'émergence de virus résistants.

Ainsi, cette étude prospective randomisée montre un bénéfice virologique à la réalisation de la charge virale plasmatique tous les deux mois comparativement à un rythme plus espacé de tous les 6 mois. On peut regretter que la comparaison n'ait pas inclus la fréquence actuellement préconisée de cet examen, à savoir tous les trois-quatre mois. De ce fait, il n'existe pas de véritable réponse pour la stratégie actuelle recommandée et suivie dans les pays occidentaux. Il reste que la seule réduction du nombre de charges virales réalisées entraîne, même en cas de maintien d'un suivi immunologique tous les 2 mois, une baisse de l'efficacité virologique et une tendance à une plus grande progression clinique.

1 - Mellors JW

" Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma

"

Science, 1996, 272, 1167-70

2 - Katzenstein DA

"The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimetre"

N Engl J Med, 1996, 335, 1091-8

3 - Grabar S

" Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy"

Ann Intern Med, 2000, 133, 401-10