

L'essai ANRS 162 "4D" sur la stratégie d'allègement de traitement anti-VIH (une trithérapie prise 4 jours consécutifs sur 7) a démarré. Le recrutement des participants, lancé cet été, est achevé. Le professeur Christian Perronne et le docteur Pierre de Truchis, co-investigateurs coordonnateurs de l'essai, expliquent dans le détail ce projet, ses objectifs et ce qu'ils en attendent. Interview par Mathieu Brancourt et Jean-François Laforgerie.

## Traitement ARV : l'essai "4D" relance la piste de l'allègement thérapeutique

Vous avez présenté en janvier dernier votre essai "4D" souhaitant évaluer le succès virologique d'une prise d'antirétroviraux en 4 jours sur 7. Qu'en est-il du recrutement et du calendrier de cette étude conjointe avec l'ANRS ?

**Christian Perronne et Pierre de Truchis** : L'essai ANRS 162 "4D" a finalement vu le jour cette année, il s'agit d'un essai étudiant l'efficacité et la tolérance d'un traitement de maintenance <sup>(1)</sup> par trithérapie prise 4 jours consécutifs sur 7, chaque semaine, chez des patients en succès thérapeutique (c'est-à-dire avec une charge virale indétectable depuis plus de un an sous trithérapie classique, sans mutations de résistance aux antiviraux). Il est prévu d'inclure 100 patients dans l'essai, et 17 centres français ont été retenus pour les inclusions. Les premiers centres ont été ouverts en juillet 2014, et le rythme des inclusions a été élevé, du fait de la forte demande des patients et des investigateurs.

A-t-on une idée de la date des premiers résultats ?

Le suivi des patients dans l'essai est d'un an, et la fin de l'essai devrait se situer à l'automne 2015, avec une analyse des résultats fin 2015 et leur communication début 2016.

Qu'est-ce qui a incité votre équipe à lancer cet essai et quels en sont les objectifs ?

L'idée de proposer un allègement thérapeutique à des patients en succès sous traitement est ancienne. Elle a déjà fait l'objet de nombreuses études. Plusieurs stratégies ont été testées, passage en bithérapie ou trithérapie de nucléosides, en monothérapie d'antiprotéase, combinaison simplifiée avec traitement en prise unique quotidienne, etc. Ces stratégies ont toutes montré des limites, soit en termes d'efficacité, de risque d'échappement virologique (ré-augmentation de la charge virale), soit en termes de limitation des indications possibles à des catégories restreintes de patients.

L'idée de la réduction hebdomadaire des prises d'antirétroviraux revient à Jacques Leibowitch, qui a proposé depuis une dizaine d'années cette stratégie de réduction progressive des doses à 6, puis 5 jours par semaine chez certains patients suivis en succès thérapeutique. Il apparaissait à l'époque que les essais d'interruption des ARV, et les essais de traitement intermittent avec des périodes longues d'interruption, n'étaient pas efficaces et même dangereux pour les patients qui voyaient leur charge virale remonter, avec une reprise d'une activation inflammatoire excessive du système immunitaire et un risque de sélection de résistance <sup>(2)</sup>. L'idée était donc de réduire la prise des antirétroviraux pour en limiter la toxicité à long terme, et accessoirement le coût, tout en maintenant un contrôle parfait de la réplication virale, avec une charge virale toujours indétectable, pour éviter les risques d'échappement ou de résistance.

Les premières données publiées de cette cohorte de patients confirmaient la faisabilité et l'efficacité de cette stratégie, mais le nombre insuffisant de patients étudiés, leur origine monocentrique [personnes suivies sur un site hôpital, ndlr], et l'hétérogénéité des profils de patients, ne permettaient pas d'en affirmer la validité scientifique. Une étude plus large, chez des patients venant de plusieurs centres en France, avec des critères précis d'inclusion, et une analyse scientifique indépendante, était donc nécessaire pour permettre de mieux valider cette stratégie.

Après de longues discussions, il a été décidé par l'ANRS de conduire un essai exploratoire multicentrique <sup>(3)</sup>, dont les objectifs principaux sont de tester l'efficacité d'un traitement allégé pris 4 jours sur 7, en maintenance après un traitement en trithérapie efficace. De nombreux autres paramètres seront étudiés chez ces personnes : efficacité virologique avec mesure de la charge virale à un seuil inférieur à 50 copies/mL, étude de la résistance éventuelle, dosages pharmacologiques des médicaments, évaluation de l'évolution du réservoir viral

et de l'activation inflammatoire sous traitement, tolérance et effets indésirables, adhésion du patient à la stratégie et l'évolution de la qualité de vie.

### **Dans quelle mesure l'allègement thérapeutique est-il un enjeu important pour la santé et la qualité de vie des personnes séropositives ?**

Les trithérapies classiques sont encore associées à la survenue de troubles fonctionnels multiples, par exemple à une fatigue accrue ressentie par les patients, même si les traitements modernes sont mieux tolérés que les thérapies plus anciennes. Certaines des trithérapies sont associées à des modifications métaboliques à long terme, d'autres à une toxicité sur le rein ou le foie dans certaines populations de patients, par exemple les personnes plus âgées. L'hypothèse serait donc qu'une "juste" réduction de la posologie puisse permettre de réduire les conséquences de la prise médicamenteuse qui est encore obligatoirement longue, puisque l'éradication de l'infection VIH n'est pas encore possible. Les essais actuels de traitement de maintenance allégé devraient commencer à répondre à la question du bénéfice individuel de cette stratégie sur la tolérance globale du traitement.

Dans les études préliminaires, il apparaît que les patients donnent des retours très positifs sur le fait de "suspendre" leur traitement le week-end, ce qui leur permet de mieux choisir leur stratégie thérapeutique qui s'inscrit le mieux dans leur mode de vie. Il sera nécessaire d'évaluer précisément l'impact de cette stratégie sur la qualité de vie, ce qui sera fait dans notre étude par des questionnaires de qualité de vie standardisés.

En termes de santé publique, il faudra vérifier aussi que ce type de stratégie ne représente pas un risque supplémentaire concernant la transmission du VIH, ce qui ne devrait pas être le cas puisque la réplication virale est censée rester parfaitement contrôlée. Enfin, les conséquences sur la réduction du coût global de santé devront être évaluées.

(1) Traitement de maintenance : On parle aussi de traitement de suite lorsque le virus est indétectable depuis des mois. C'est la stratégie qui fait suite au traitement d'attaque ou d'induction. Lorsque le virus n'est pas encore contrôlé, il faut une puissance antirétrovirale importante et une observance maximale. Il s'agit de taper fort sur le virus tous les jours pour l'écraser et empêcher l'émergence de résistances. Lorsque le virus est indétectable, d'autres stratégies sont parfois possibles : monothérapie d'antiprotéase boostée, réduction de posologie 'ex. : 400 mg de Sustiva au lieu de 600 mg), etc.

(2) Sélection de résistance : apparition de résistances aux antirétroviraux dues à des mutations successives du virus.

(3) Essai exploratoire multicentrique non randomisé : Une étude qui se déroule sur plusieurs lieux différents. Ici, les participants forment un seul groupe, il n'y a pas de groupe témoin.

**Le nombre important de restrictions d'éligibilité dans l'essai vient-il de la difficulté à trouver un profil type de personnes séropositives pouvant suivre un allègement thérapeutique sans risque pour leur santé ?**

Il s'agit actuellement d'une étude dite "pilote", puisque nous ne disposons pas encore de données solides sur ces traitements de maintenance à posologie réduite. Aussi est-il nécessaire de s'assurer que les patients inclus ne risquent pas (ou le moins possible) d'expérimenter un échappement virologique ou une résistance virale. Il faut donc être sûr de l'efficacité totale de la trithérapie en cours. De plus, il s'agit d'un essai thérapeutique et il est nécessaire de bien connaître les déterminants cliniques et biologiques du succès ou de l'échec d'une telle stratégie chez

un patient donné ; ces deux impératifs expliquent la rigueur nécessaire des critères d'inclusion dans l'essai "4D".

Certaines précautions supplémentaires viennent de l'expérience des études préalables. Par exemple, il n'est pas prévu d'inclure des patients sous anti-intégrase [Isentress, Stribild, Tivicay, ndlr] car quelques cas d'échappement virologique et de sélection de mutations de résistance aux anti-intégrase ont été décrits sous traitement à dose réduite, ces médicaments ayant ce qu'on appelle une "faible barrière génétique à la résistance". En résumé, les patients candidats à ce type de traitement de maintenance allégé sont des patients en succès thérapeutique confirmé sous leur traitement précédent, sans antécédents de résistances aux antirétroviraux, ce qui représente, en théorie, la majorité des patients actuellement suivis.



