

L'allègement thérapeutique toujours en question

Aujourd'hui, l'arsenal thérapeutique offre des traitements antirétroviraux efficaces et de mieux en mieux tolérés. L'occasion de penser à un allègement du fardeau des molécules, parfois pratiqué par les patients sans attendre l'assentiment de la science.

Une enquête réalisée par le site Seronet révèle que l'allègement thérapeutique a été pratiqué par 93 % des 121 répondants au cours des douze derniers mois ; 39 % ayant pris la décision sans en informer leur médecin. Les stratégies diffèrent : une majorité d'entre eux ne prennent pas leur traitement tous les jours, 16 % espacent les prises, 15 % ne prennent pas tous les comprimés prescrits et 8 % ont complètement arrêté leur traitement, ce qui n'est pas du tout recommandé¹. Ces chiffres montrent qu'en dépit de l'absence de certitudes scientifiques, certains patients recourent à l'allègement de manière « sauvage », par lassitude ou en raison des effets secondaires.

Lors de la journée scientifique du TRT-5 « VIH : épargne thérapeutique, épargne de toxicités », qui s'est tenue le 5 juin dernier, la question de l'allègement thérapeutique a confronté les attentes des patients et les positions des scientifiques. Jean-Pierre Fournier, coordinateur du TRT-5, a évoqué en introduction « *les fantasmes liés à l'allègement pour des patients qui souffrent d'effets indésirables* ». Une femme traitée depuis 1996 a témoigné s'être offerte des « vacances thérapeutiques » et prendre seulement 90 % des doses, fatiguée de la lourdeur et de la répétition des prises. Une autre, ancienne toxicomane, a subi plusieurs cancers qu'elle relie à la prise d'antirétroviraux (ARV). D'autres personnes, suivies par le Dr Jacques Leibowitch, instigateur du protocole lccarre², ont manifesté leur bonne santé et leur charge virale indétectable (CVI).

Pour l'allègement... La demande d'allègement émane souvent de personnes qui vivent avec le VIH depuis plusieurs années. L'âge médian des répondants de l'étude de Seronet est de 48 ans, avec une découverte de séropositivité ancienne (plus de vingt ans) pour 38 % d'entre eux. Ces patients ont pris des molécules souvent toxiques, données à forte dose par peur du virus. Certes, les ARV sont le seul moyen de juguler le VIH et d'atteindre l'indé-

tectabilité, un « *dogme* », selon le Pr Christine Katlama, qui prône une individualisation du traitement afin de diminuer leur poids sur l'organisme, réduire la toxicité et épargner le « *capital moléculaire* » du patient. Elle a présenté plusieurs études qui montrent que les stratégies d'allègement peuvent être équivalentes aux stratégies ARV. Ainsi l'essai Breather³, mené auprès de 200 adolescents dans onze pays, à qui l'on a proposé un traitement cinq jours sur sept avec efavirenz, une molécule connue pour sa longue demi-vie permettant des concentrations élevées lors des week-ends sans prise, a donné des résultats cliniques satisfaisants et a été plébiscité par les participants, contents de pouvoir passer des week-ends sans ARV.

... Et contre l'allègement. Dominique Costagliola, qui a présenté une revue de la contribution des ARV aux comorbidités chez les personnes vivant avec le VIH, est revenue sur les résultats de l'essai Start⁴. Si l'objectif premier était d'évaluer le bénéfice clinique du traitement précoce (à + 500 CD4), il s'intéressait également à la survenue d'autres pathologies (cardio-vasculaires, insuffisance rénale, cancer non classant sida, etc.). « *L'essai Start nous dit que les traitements ARV n'induisent pas un surrisque de morbidité* », explique l'épidémiologiste. Des études ont montré le risque d'infarctus lié à l'exposition aux anciens inhibiteurs de protéase (IP), mais Dominique Costagliola relève que ces surrisques peuvent être liés à d'autres facteurs (tabac, coinfection VHC, nadir de CD4 [nombre le plus bas de CD4 depuis la contamination]) plus qu'aux ARV eux-mêmes. Ainsi, elle note que le surrisque a tendance à diminuer récemment, sauf pour les cancers du canal anal et la maladie de Hodgkin. Et que ce sont les patients diagnostiqués avant 1996 qui ont des comorbidités plus élevées.

Le Dr Laurence Morand-Joubert a montré l'intérêt de choisir des traitements en prenant en considération leur puissance et leur barrière génétique afin de dimi-

nuer l'émergence de virus résistants. Succès virologique, antécédent d'échecs et de résistances sont à étudier pour initier l'allègement, de même que la durée antérieure de la suppression virologique [charge virale inférieure à 50 copies/mL]. Des limites sur lesquelles le Pr Christine Rouzioux a insisté. Selon elle, pour bénéficier d'un allègement, il faudrait répondre aux critères virologiques suivants : être sous traitement efficace depuis plus de deux ans, sans blip [rebond de la charge virale] pendant un an, sans charge virale résiduelle détectable dans les douze derniers mois, avec un taux d'ADN-VIH inférieur à 2,5 log, sans oublier de prendre en compte les résistances antérieures et la coïnfection aux hépatites. Les critères immunologiques consistant en un taux de CD4 supérieur à 500/mm³, un nadir supérieur à 200 et un ratio de CD4/CD8 supérieur à 1. Car si les nouveaux traitements sont efficaces, ils ne parviennent pas à éliminer le virus dans les formes virales intégrées, les fameux « réservoirs ».

Stratégies à l'étude. Plusieurs stratégies d'allègement sont pourtant en cours : passer d'une trithérapie à une bithérapie, voire une monothérapie « robuste », réduire les dosages des médicaments, jusqu'au traitement intermittent. Le Pr Katlama est l'instigatrice de l'essai Etral⁵, qui recrute des « *vieux de la vieille* » afin de démontrer la capacité d'une bithérapie (sans IP ni nucléosidiques) à maintenir le succès virologique pendant un an. Les critères d'inclusion sont relativement drastiques (naïfs d'inhibiteurs de l'intégrase et sans mutation documentée aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [INNTI]). Un autre essai international, multicentrique de phase 3, Sword⁶, cherche également à montrer la non-infériorité d'une bithérapie dolutégravir + rilpivirine chez des patients contrôlés, contre une trithérapie associant un inhibiteur d'intégrase (INI), INNTI ou IP. Il a été annoncé en mai par ViiV Healthcare.

« *Faire aussi bien, voire mieux, avec moins et moins cher* », selon les mots du Dr Sébastien Gallien, est une devise bien dans l'air du temps. Il teste la réduction des doses avec l'essai Darulight⁷, qui évalue l'efficacité d'une réduction de dose de darunavir (400 mg/jour) chez des patients en succès virologique sous une première ligne de traitement par darunavir (800 mg/jour) boosté et 2 INRT. Résultats attendus en 2017.

L'intermittence, le rêve d'Iccarre. L'essai 4D⁸ cherche à confirmer l'approche de Jacques Leibowitch par une étude multicentrique afin d'obtenir des « *données solides et publiées pour que l'on reconnaisse l'usage* », selon Dominique Costagliola. Mené par le Dr Pierre de Truchis, il a recruté une centaine de patients qui prendront des ARV quatre jours sur sept, le protocole d'Iccarre ayant



Pr Christine Katlama

prouvé qu'il n'y a pas d'échec à quatre jours par semaine et « *rien à signaler sur l'activation immunitaire* ». Ces bons résultats devront être prouvés par une étude qui soulève des interrogations, selon Pierre de Truchis : le type de patients volontaires, les différentes molécules utilisables pour cette stratégie, la tolérance de l'intermittence, l'absence de réplication persistante a minima et l'activation immunitaire/inflammatoire. Les premiers résultats ne devraient pas être connus avant la fin de l'année 2016.

D'autres questions ont émergé lors de cette journée du TRT-5, pour lesquelles les chercheurs n'ont pas de réponses : *quid* de l'impact de l'allègement thérapeutique sur la transmission du virus (liée à une prise efficace et observante des ARV, et à une charge virale indétectable), quels autres indicateurs au-delà de la charge virale sanguine ? Faut-il faire des mesures dans le liquide céphalo-rachidien ? Faut-il un suivi médical plus rapproché ? En attendant les résultats des essais ou de nouvelles pistes (médicaments injectables, immunothérapies), la prudence reste de mise. Les éventuelles stratégies d'allègement doivent être discutées avec le médecin et s'adapter à l'histoire virologique de chacun. ●

¹ seronet.info/article/lallegement-therapeutique-made-seronet-70754

² Iccarre pour « *Intermittents en cycles courts les antirétroviraux restent efficaces* » : fasebj.org/content/29/6/2223.abstract

³ http://www.ctu.mrc.ac.uk/news/2015/breather_results_25022015

⁴ ansr.fr/content/download/2527/14559/file/ANRS_142_START.pdf

⁵ ansr.fr/VIH-SIDA/Clinique/Repertoire-des-etudes-cliniques/Essais-therapeutiques/ANRS-163-ETRAL

⁶ viivhealthcare.com/media/press-releases/2015/may/viiv-healthcare-begins-phase-iii-programme-with-dolutegravirrilpivirine-combination-for-hiv-maintenance-therapy.aspx

⁷ ansr.fr/VIH-SIDA/Clinique/Repertoire-des-etudes-cliniques/Essais-therapeutiques/ANRS-165-DARULIGHT2

⁸ ansr.fr/content/download/5740/31375/file/ANRS%20162%204D.pdf

« Les patients sont sensibles à la notion d'écologie »

Professeur de maladies infectieuses à la Pitié-Salpêtrière, université Pierre-et-Marie-Curie, Christine Katlama est depuis toujours investie dans la recherche clinique. Elle revendique une « ère écologique » de la prise en charge.

Les succès virologiques dus aux nouveaux traitements expliquent-ils l'intérêt pour l'allègement thérapeutique ?

Rechercher un allègement, c'est une évolution assez logique de la thérapeutique. Dans un premier temps, pendant dix ans, il n'y a pas eu de traitement. Ensuite, pendant dix ans, il y a eu des traitements assez efficaces, mais pas toujours bien tolérés. Actuellement, ils sont efficaces, bien tolérés et beaucoup plus simples. Mais le chemin vers le contrôle de la maladie sans traitement n'est ni pour aujourd'hui ni pour demain. Il faudra tenir avec le traitement trente, quarante, voire cinquante ans. Si les médicaments sont mieux tolérés, ils vont potentiellement cumuler leurs effets secondaires sur des dizaines d'années. La question à se poser est comment maintenir une charge virale indétectable avec le moins de médicaments possibles ? Ce qui importe est le contrôle de la réplication du virus, pas le moyen d'y arriver.

Après des années de contrôle virologique, la trithérapie n'est donc plus nécessaire ?

Probablement que non, comme le suggèrent les données médicales qui montrent que deux médicaments font souvent aussi bien, à condition qu'ils soient bien choisis. Nous traitons des maladies beaucoup moins évoluées qu'au début de l'épidémie. Et nos patients ont parfois quinze ans de suppression virologique. C'est donc assez logique de tenter, une fois la charge virale contrôlée, de maintenir une pression, mais différente de celle nécessaire pour contrôler 100 000 copies/mL. L'idée est d'individualiser le traitement au stade de l'infection et d'essayer de contrôler le virus avec moins de molécules sur un demi-siècle.

Il n'y a pas vraiment de consensus sur la question parmi les médecins...

Il faut des données, mais les choses avancent. Il faut aussi que les industriels comprennent l'intérêt des traitements allégés. Dans notre unité, 18 % des patients (sur plus de 3 000 patients) suivent une monothérapie ou une bithé-

rapie et sont virologiquement contrôlés. Avec un monitoring particulier : nous contrôlons la charge virale à un mois, trois et six mois.

Quelles sont les stratégies envisageables ?

Plusieurs stratégies sont à l'étude. On peut donner moins de molécules (réduction du nombre), parfois tout simplement en enlevant des molécules comprises dans la stratégie, mais qui sont résistantes. On peut donner des doses réduites de la molécule ; c'est le cas des inhibiteurs de protéase ou de l'efavirenz. On peut aussi prendre une trithérapie et arrêter le week-end. Il s'agit d'atteindre le dogme de la charge virale indétectable ; la façon d'y arriver peut différer.

À qui ces stratégies s'adressent-elles ?

On a quelques pistes : ne pas alléger le traitement d'une personne dont le taux de CD4 est très bas et qui commence son traitement. On sait aussi que la durée de la suppression virologique, le fait de ne jamais avoir eu des blips sont des facteurs de succès, qui indiquent une bonne observance et une bonne absorption.

Le moment est-il venu de faire passer cette idée que vous défendez depuis bientôt dix ans ?

Nous avons démontré que la monothérapie avec un inhibiteur de protéase était efficace, *versus* une trithérapie. D'autres études sont en cours, concernant des bithérapies (Etral, Sword), des protocoles intermittents (4D), des réductions de dose (Darulight). Démontrons que cela fonctionne. Ensuite, nous changerons les recommandations et les pratiques. Partout dans le monde, les recommandations sont très conservatrices, par manque de données peut-être et par habitude. C'est plus facile pour un thérapeute de les suivre sans trop réfléchir. Mais je sens que la notion d'écologie, du « juste ce qu'il faut » devient plus importante. Les patients y sont sensibles, plus que les thérapeutes. ●