

Questions

Eric : je suis traité par T-20, et je demande à l'AFSSaPS et au laboratoire Roche combien nous sommes à en bénéficier ? Sommes nous 20 ou 75 ? Combien attendent ce protocole tant espéré qui permettrait de prolonger un peu plus notre vie ! Pour ma part, j'ai retrouvé mon état immunitaire d'avant la maladie. Pourquoi en France est-on si frileux ?

Patrick Yéni : Le nombre de patients inclus dans les protocoles Puzzle a été dicté par la quantité de médicaments que les industriels étaient prêts à donner. Avec Roche il y a eu des discussions acharnées, le résultat est que nous avons obtenu 50 traitements. Roche, sans vouloir les défendre, a eu au moins le mérite de la clarté. Je crois qu'ils tiendront leurs engagements. Pour l'ANRS, fabriquer un protocole avec des partenaires qui modifient sans arrêt leur discours, c'est terrible. C'est le problème actuel avec Puzzle III.

Hicham Mghafri, Sida Info Service : Je me pose la question des obligations des industriels vis-à-vis de l'ANRS et de ces protocoles !

Patrick Yéni : D'une part, il faut tenir compte du travail des associations. Ce sont elles qui détiennent en partie le pouvoir d'amener les industriels à participer aux protocoles Puzzle. D'autre part, l'ANRS a su tisser des relations avec les industriels qui les conduisent à nous faire confiance. Nous leur proposons des essais scientifiques et rigoureux, même si on utilise les molécules en début de phase III. La même démarche existe aux Etats-Unis, Julio Montaner et John Mellors proposent le même type d'essais aux industriels. Ce n'est pas une démarche isolée. Cela permet d'évaluer mieux l'activité de deux nouveaux médicaments, de mieux comprendre les interactions, avant qu'ils ne soient largement diffusés. Même si c'est un petit nombre de patients, cela contribue à la mise à disposition précoce de ces médicaments. Mais la clé de la viabilité, c'est vous, les associations, qui la détenez. □

L'essai Gighaart et ses implications en pratique quotidienne

Claudine Duvivier, Hôpital de la Pitié Salpêtrière

L'étude Gighaart ANRS 097 a été coordonnée par l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière. C'est une étude randomisée, ouverte, multicentrique comparant l'efficacité d'une multithérapie de sauvetage instaurée de façon immédiate ou différée chez des patients en échec thérapeutique sévère ayant une charge virale supérieure à 50 000 copies/ml et des CD4 inférieurs à 200. L'investigateur principal était Christine Katlama, la coordination a été confiée à Vincent Calvez, la coordination pharmacologique à Gilles Peytavin et Mayeule Legrand, la coordination méthodologique à Dominique Costagliola et la coordination clinique à Stéphanie Dominguez et moi-même.

Contexte de l'étude

Les thérapies antirétrovirales hautement actives (HAART) sont apparues en 1996 et permettent une baisse de la charge virale et l'indétectabilité chez 50 à 60 % des patients selon la littérature. Ces thérapies permettent une augmentation des lymphocytes CD4 occasionnant une baisse des infections opportunistes par restauration immunitaire et donc une augmentation de la survie quel que soit le stade de la maladie à l'initiation du traitement. **Cependant 40 à 60% des patients ont une charge virale détectable sous traitement.**

Au 4^e trimestre 1999, selon la base hospitalière française sur l'infection à VIH qui comprend des données sur une population de 2 014 patients traités, 5,4 % des patients présentaient des charges virales supérieures à 50 000 copies

et des CD4 inférieurs à 200 – soit 1 084 patients en France – dont 2% avaient épuisé toutes les ressources thérapeutiques. Or une charge virale élevée et un taux de CD4 bas impliquent une progression plus rapide de l'infection à VIH. Par ailleurs, des traitements sous-optimaux entraînent des résistances aux antirétroviraux qui limitent le choix thérapeutique pour une thérapie ultérieure.

Justification de l'essai Gighaart

En 1998, Julio Montaner et Schlomo Staszewski ont été les premiers à montrer l'intérêt de mégathérapies associant 5 à 6 molécules chez des patients en multi-échec présentant de nombreuses mutations de résistance à ces médicaments. A la même époque, Véronica Miller avait montré dans les premiers essais d'interruption thérapeutique une

disparition des populations virales mutées sur des tests de résistances génotypiques et phénotypiques, et cette réversion de mutations permettait une meilleure réponse virologique à la reprise d'un traitement.

Objectif de l'étude

Dans ce contexte, l'objectif de l'étude Gighaart était de **comparer l'efficacité virologique d'une gigathérapie antirétrovirale de sauvetage chez des patients en échec thérapeutique** ayant une charge virale supérieure à 50 000 copies et des CD4 inférieurs à 200 selon deux cas de figure : **l'un où le traitement était initié d'emblée, l'autre où il était différé après 8 semaines d'interruption de traitement pour favoriser la réversion des mutations** aux antirétroviraux. Les objectifs secondaires de l'essai étaient d'apprécier la tolérance de cette gigathérapie et de comprendre l'intérêt de cette réversion de mutations.

Méthodologie

Le succès attendu, défini par une baisse de la charge virale d'au moins un log à la douzième semaine de traitement, était de 40% dans le bras immédiat et de 70% dans le bras d'interruption thérapeutique. Avec un test de 5% et un test à 80%, il fallait inclure 90 patients dans l'étude.

Les critères d'inclusion étaient une charge virale supérieure à 50 000 copies/ml, des CD4 inférieurs à 200, être sous trithérapie à l'entrée dans l'étude et avoir reçu dans son histoire thérapeutique au moins deux lignes d'antiprotéases, deux lignes de nucléosides et au moins une ligne de non-nucléosidiques. Les critères d'exclusion étaient assez classiques : infections opportunistes aiguës en cours, intolérance majeure à une des classes d'antirétroviraux.

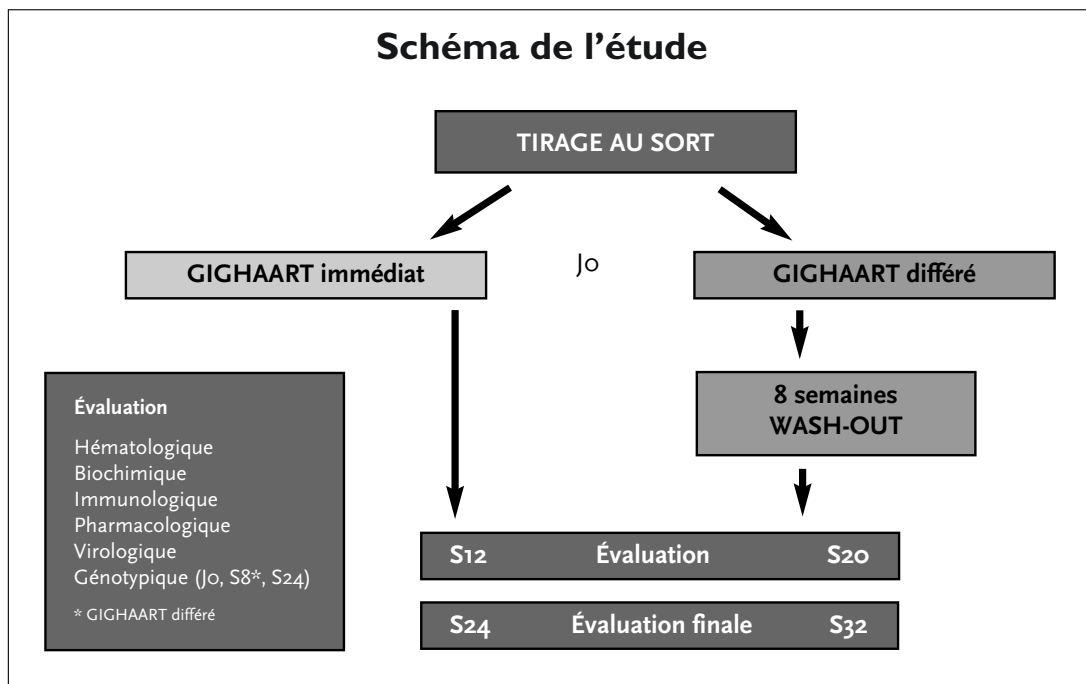
Schéma de l'étude

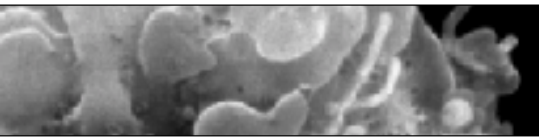
Après tirage au sort, les patients étaient orientés dans le bras Gighaart immédiat ou dans le bras Gighaart différé. L'évaluation première et principale était prévue à S12 pour le bras immédiat et à S20 pour le bras différé. L'évaluation finale devait avoir lieu à S24 pour le bras immédiat et à S32 pour le bras différé. L'évaluation portait évidemment sur des critères hématologiques, biochimiques, immunologiques, pharmacologiques, virologiques et sur des tests de résistance génotypiques pratiqués à l'entrée dans l'étude, à S8 pour le groupe différé (après la fenêtre) et à S24 en fin d'étude.

Nous avons nous aussi eu des difficultés avec les firmes pour obtenir de nouveaux médicaments. Par exemple l'utilisation du lopinavir (Kaletra) dans une combinaison d'antiprotéases a été instaurée seulement au début de l'ATU. Le traitement de l'étude associait 3 à 4 nucléosides dont la d4T, la ddl, le 3TC et l'abacavir, un non-nucléosidique et une association de 3 antiprotéases avec le ritonavir comme élément commun. La deuxième antiprotéase était soit l'amprénavir à 600 mg deux fois par jour soit le lopinavir (avec lequel la dose de ritonavir était baissée à 300 mg deux fois par jour). La troisième antiprotéase était choisie parmi l'indinavir, le saquinavir et le nelfinavir. Le choix de cette thérapeutique était fait en fonction de l'histoire thérapeutique des patients et de leurs intolérances éventuelles. L'hydroxyurée à 500 mg deux fois par jour, prévue initialement, a été rendue optionnelle suite à un amendement en avril 2000.

Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le **pourcentage de patients ayant une réduction de charge virale d'au**





moins 1 log à la douzième semaine de traitement ce qui supposait une évaluation entre Jo et S12 pour le bras Gighaart immédiat et entre S8 et S20 pour le bras Gighaart différé.

Les critères d'évaluation secondaires étaient le pourcentage de patients ayant une réduction de charge virale d'au moins 1 log à 6 mois de traitement (S24), l'évolution de la charge virale à S12, l'évolution des CD4 à S12 et S24, le profil de résistance génotypique et phénotypique, la corrélation entre la pharmacocinétique et l'efficacité virologique, et la tolérance. En avril 2001, une analyse intermédiaire a montré une énorme différence entre les deux bras. Ce qui a conduit à **l'interruption de l'étude le 15 juin 2001** parce qu'il n'était pas éthique de continuer à inclure des patients dans le bras le moins efficace.

Les patients inclus

Au total 70 patients ont été inclus, dont deux patients qui n'ont jamais pris les traitements de l'essai : nous avons donc 68 patients évaluable, 34 par bras. Dans les trois premiers mois, on a observé un décès, il y a eu un perdu de vue et trois visites manquantes.

La répartition selon le sexe (33 hommes pour une femme), l'âge (40 ans) et le pourcentage de patients ayant connu un événement classant sida avant l'entrée dans l'étude (68%) était complètement similaire entre les deux groupes. **Ces patients lourdement prétraités avaient des charges virales de 5,2 log soit 156 000 copies** dans le groupe immédiat versus 5,4 log soit 214 000 copies dans le groupe différé. **Le taux de CD4 était bas avec une médiane à 26 et 28 cellules dans les deux groupes.** Les patients étaient traités depuis plus de 6 ans avec des extrêmes allant de trois à plus de dix ans. **Le nombre d'antirétroviraux reçus était de 11 dans les deux bras**, le nombre médian de nucléosides était de 5 ; dans chaque bras, la moitié des patients avait reçu un non-nucléosidique et l'autre moitié deux non-nucléosidiques. Le nombre d'antiprotéases reçues avant l'entrée dans l'étude était de 4 en médiane dans les deux bras.

Choix du traitement

Le choix de la gigathérapie à Jo était fait en fonction de l'histoire thérapeutique des patients. Un patient a reçu au total 6 molécules, **68% des patients ont reçu une combinaison de 7 molécules antirétrovirales et 31% des patients ont reçu 8 molécules.** 71% d'entre eux ont reçu de l'hydroxyurée à l'entrée dans l'essai. Il n'y avait pas de différences dans le choix des molécules entre les deux groupes, excepté pour les non-nucléosidiques dans le groupe différé au profit de l'efavirenz.

L'analyse des tests de résistance génotypiques à l'inclusion dans le groupe immédiat montrait que 91% des patients présentaient au moins 3 mutations à la zidovudine, contre 85% dans le groupe différé. 94% avaient au moins une mutation majeure aux non-nucléosidiques

contre 91% dans le groupe différé. Pour le gène de la protéase, 79% avaient au moins deux mutations majeures contre 91% dans le groupe différé.

Le nombre médian de mutations aux nucléosides était de 5 avec des extrêmes allant de 2 à 8 mutations. 88% des patients avaient plus de 3 mutations à la zidovudine, et 10% d'entre eux présentaient une résistance à tous les nucléosides. Pour les non-nucléosidiques, le nombre médian de mutations était de 2. 93% des patients présentaient au moins une mutation majeure et 60% présentaient au moins deux mutations majeures. Pour la classe des antiprotéases, le nombre médian de mutations était de 6 avec des extrêmes allant de 1 à 10 ; 85% des patients présentaient deux mutations majeures et 42% présentaient au moins trois mutations majeures aux antiprotéases.

Résultats à 12 semaines

Le pourcentage de patients en succès défini par une baisse de la charge virale d'au moins 1 log était de 26% en intention de traiter⁽¹⁾ dans le groupe traitement immédiat versus 62% dans le groupe traitement différé. En analyse sous traitement, les chiffres révélèrent 28% de succès dans le groupe immédiat versus 68% dans le groupe différé. La baisse de la charge virale était de 0,4 log dans le groupe immédiat versus 1,9 log dans le groupe différé. Ces résultats sont hautement significatifs.

Dans le groupe immédiat (résultats en ITT), 15% des patients avaient une charge virale de moins de 400 copies à S12 versus 38% dans le groupe traitement différé. Sous traitement, les chiffres sont respectivement de 16% et 42%. Parmi ces patients indétectables, 65% avaient des dosages adaptés dans le groupe traitement immédiat versus 74% dans le groupe différé.

Le tableau ci-dessous montre l'évolution de la charge virale dans les deux groupes. Dans le groupe traitement immédiat, la baisse substantielle de la charge virale après l'instauration du traitement n'est pas maintenue dans le temps puisque à S12 elle est de 0,4 log par rapport à Jo. A l'inverse dans le groupe traitement différé, on observe une légère augmentation non significative de la charge virale pendant l'interruption du traitement ; puis à **l'instauration de la gigathérapie on assiste dès la deuxième semaine à une baisse importante de la charge virale qui s'accroît pour arriver à S12 à 1,9 log en médiane.**

(1) L'analyse en intention de traiter (Intent To Treat Analysis ou ITT), la plus rigoureuse par rapport à la réalité de la prise d'un traitement, suppose que toute donnée manquante est considérée dans l'analyse statistique. Ainsi, une personne randomisée et donc incluse dans l'essai, doit rentrer dans l'analyse statistique même si elle n'a jamais commencé le traitement ; cette analyse permet de juger de la robustesse du traitement malgré les abandons et/ou les absences. A l'inverse, l'analyse sous traitement (« observed therapy » ou OT) prend en compte les résultats des seules personnes qui ont pris le traitement de l'essai et est donc destinée à tester l'efficacité pure de la molécule.

L'analyse des réversions de mutations

Pendant la fenêtre thérapeutique, 31 tests de résistance génotypiques ont été évalués entre J0 et S8 pour les 34 patients du groupe différé. 42% des patients ont perdu au moins une mutation dans la classe des nucléosides, dont 35% une mutation majeure. 29% des patients ont perdu au moins une mutation dans la classe des non-nucléosidiques et 26% ont perdu au moins une mutation dans la classe des antiprotéases. **48% des patients ont perdu une mutation toutes classes confondues.**

Pour ce qui est des concentrations plasmatiques résiduelles des antirétroviraux, 74% des patients du bras traitement immédiat ont des concentrations adéquates sous giga-thérapie à S8/S16 et 80% dans le groupe traitement différé. Peu de patients avaient des concentrations faibles, ce qui montre que l'observance était bonne dans l'étude. La « concentration adéquate » était définie par la présence de moins d'une concentration faible pour une antiprotéase ou un non-nucléosidique.

Quand on corrèle la baisse de la charge virale, les réversions de mutations et les analyses pharmacocinétiques, on remarque que :

- les patients ayant une faible concentration dans les deux groupes ont une baisse de charge virale de 0,4 log,
- on observe la même baisse de 0,4 log dans le groupe traitement immédiat avec des concentrations normales,
- dans le groupe traitement différé en l'absence de réversion de mutations, on a une baisse de 2 log avec des concentrations adéquates et cette baisse est évidemment plus impor-

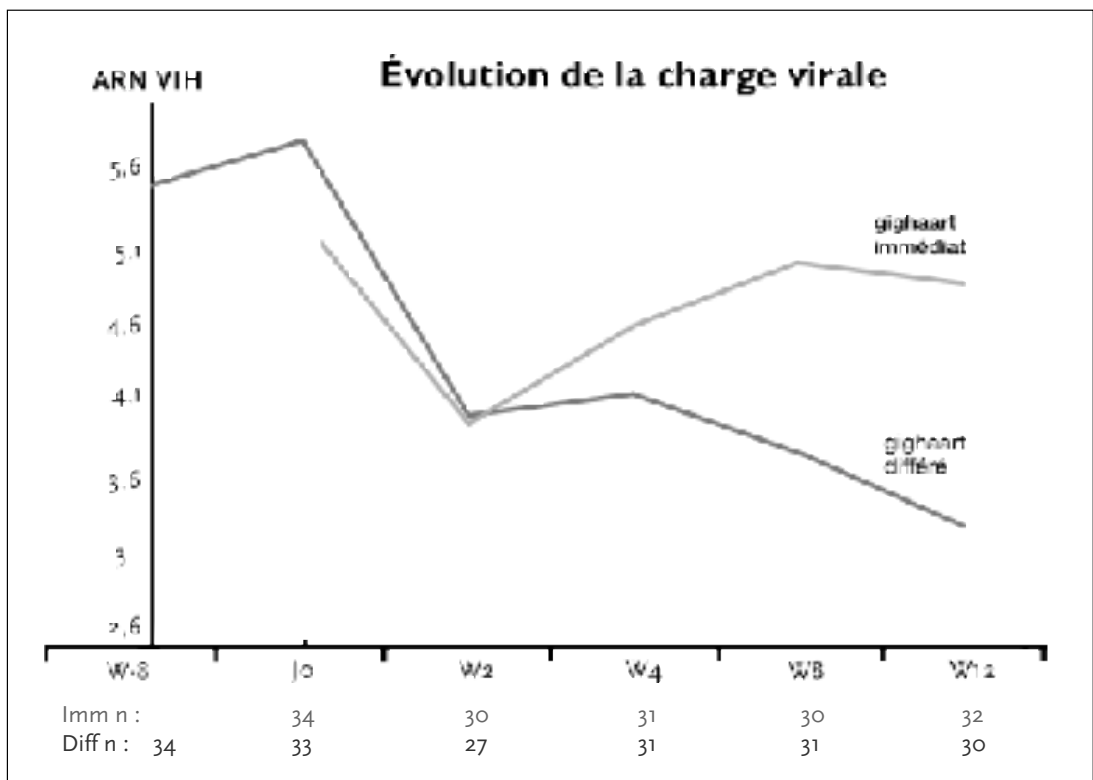
tante (-2,6 log) dans le groupe différé avec des concentrations adéquates et une réversion de mutations.

Le pourcentage de succès dans le groupe immédiat est de 28%. Dans le groupe différé, sans réversion de mutations il est de 50% et avec réversion de 87%. La réponse est incontestablement meilleure dans le groupe différé. Pour les patients ayant une faible concentration d'antirétroviraux, il n'y a que 21% de succès. Par contre, pour les personnes qui ont des concentrations adéquates, le taux de succès était de 60%.

Événements cliniques et événements indésirables

Pour ce qui concerne le suivi des traitements, **9% des patients ont eu une réduction de leur thérapeutique entre J0 et S12**, 6% une diminution du ritonavir pour des intolérances digestives et 23% un arrêt de l'hydroxyurée pour toxicité hématologique (tout grade confondu).

Pour les événements cliniques, on a relevé un décès la première semaine de traitement par lymphome dans le groupe immédiat, une pneumocystose, une cryptosporidiose, une microsporidiose et un décès de cause inconnue. Dans le groupe différé, on a observé peu de choses : un zona récurrent à S4 pendant la phase d'interruption et une tuberculose. Les événements non liés au VIH sont banals : une pneumopathie à S12, une fièvre typhoïde à S8 chez un patient qui revenait d'Afrique et une nocardiose.





Les événements indésirables de grade 3 ou plus sont peu nombreux : une acidose lactique dans chaque bras et des troubles de l'humeur, ainsi que trois hypersensibilités à la névirapine et à l'abacavir. On a observé peu d'événements hématotoxiques de grade 3-4 directement imputables à l'hydroxyurée. D'autres troubles ont été observés dans le groupe immédiat, ce qui montre peut-être un intérêt supplémentaire de l'interruption. Il y a eu peu d'événements de grade 3 ou plus : troubles lipidiques, troubles digestifs et fatigue.

En conclusion, cette étude randomisée a permis de montrer l'efficacité beaucoup plus importante de la gigathérapie après 8 semaines d'interruption de traitement chez des patients en situation de multi-échec. En effet, les résultats en intention de traiter sont de 26% de succès dans le groupe traitement immédiat contre 62% dans le groupe traitement différé. **L'interruption de traitement n'a été délétère ni sur le plan clinique ni sur le plan immuno-virologique puisque les variations de charge virale (+0,2 log) et de CD4 (-10 cellules) étaient faibles. La tolérance est acceptable.**

Les raisons du bénéfice supérieur dans le bras avec interruption thérapeutique peuvent s'expliquer par le fait que :

- les concentrations plasmatiques sont efficaces chez 60% des patients en succès,
- 87% des patients en succès ont perdu au moins une mutation.

Par conséquent, les concentrations adéquates des antirétroviraux sont associées à une meilleure réponse virologique.

Et maintenant ?

Gighaart a confirmé la possible re-sensibilisation du virus aux antirétroviraux, ce qui permettrait le recyclage de molécules déjà prises par le patient grâce à une « réversion » des mutations. Les questions en suspens restent nombreuses : peut-on envisager une fenêtre thérapeutique supérieure à 2 mois pour avoir de meilleurs résultats en termes de réversion ? Pourquoi ne pas adapter les interruptions thérapeutiques au cas par cas ? Quel serait l'intérêt d'une thérapeutique plus légère qu'une gigathérapie dans ce contexte ? Enfin, est-ce que des stratégies thérapeutiques de ce type sont pertinentes pour des patients moins avancés mais également en échec virologique ? Je remercie tous les participants de l'étude ainsi que l'ANRS. Je vous remercie.

Questions

François Clavel, Hôpital Bichat : J'ai deux questions. Il y a quelque chose d'intrigant dans les résultats de Gighaart : les patients qui ont interrompu le traitement mais dont le génotype viral n'a pas changé semblent répondre mieux que les patients qui ont une gigathérapie immédiate. Le virus ne change pas mais le traitement marche mieux. Il ne semble pas que ce soit un effet pharmacologique, alors quelle est ton hypothèse ? Est-ce que

c'est un phénomène virologique ? Mon autre question concerne l'étude qui a été présentée à la CROI⁽³⁾ par Lydia Ruiz qui concerne un groupe de patients moins avancés avec un traitement fondé sur une association de Kalétra et de saquinavir. Cette étude a montré que la réponse au traitement – pas très bonne d'ailleurs – était la même avec ou sans interruption. Cette réponse était moins bonne que ce qu'on observe dans le bras avec interruption de Gighaart.

Claudine Duvivier : Pour la première question, on peut peut-être expliquer le succès chez ces patients du bras différé sans réversion de mutation ayant des concentrations adéquates par la forte motivation des patients et donc une meilleure observance accentuée par la fenêtre ayant permis d'éviter l'essoufflement du patient.

Christine Katlama, Hôpital de la Pitié Salpêtrière

La première question de François est tout à fait pertinente parce que cette différence est significative. On est en train de cloner une quasi-espèce. L'analyse génotypique ne montre pas de réversion globale, mais dans le détail on se rend compte qu'il se passe des choses dans les différents clones.

Pour l'étude de Lydia Ruiz, la population de l'essai est très différente. Il y avait 20 ou 22 patients dans chaque groupe, je me demande comment elle a pu montrer une différence avec un effectif si petit. Il aurait fallu au moins 45 personnes. Par ailleurs, ces patients étaient très peu mutés ; dans ces cas-là il est inutile de proposer une interruption d'autant plus que le risque de perdre beaucoup de T4 est important. Finalement ces patients n'ont rien gagné. Cette étude est la démonstration idéale que dans une population de patients peu mutés ayant beaucoup de T4, il ne faut pas faire d'interruption thérapeutique.

Dominique Salmon : Il est intéressant de voir que la charge virale reste basse et ne remonte pas à S12 dans le bras différé. Mais est-ce que vous avez des résultats à plus long terme ?

Claudine Duvivier : Les résultats à S24 sont en cours d'analyse.

Christine Katlama : On a 40% de succès. Il y a très peu de thérapeutiques qui donnent 42% d'indétectables dans une population de patients en échec. **On a regardé il y a 2 jours les pourcentages de succès à S24.** En gros les résultats se maintiennent. Ce n'est pas un effet transitoire. Ceux qui échappent, il y en a quelques uns, sont ceux qui prennent moins bien leurs traitements. Effectivement, ces traitements sont destinés à des gens motivés ; il y a très peu d'abandon, 32 malades sur 34 arrivent à S12, et même à S24 on n'en a pas perdu beaucoup. Quand les gens ont envie de se battre et bien on y arrive. □

(3) Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.