

EST-IL VRAIMENT PRUDENT D'INTERROMPRE LE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL ?

Jean-Michel Molina

Service des Maladies Infectieuses
et Tropicales

Hôpital Saint-Louis, Université Paris 7
(Paris)

Une session orale et plusieurs posters ont été consacrés aux essais d'interruption de traitement chez les patients à la phase chronique de l'infection par le VIH et bien contrôlés par un traitement antirétroviral efficace.

Les résultats des principaux essais d'interruption présentés à la CROI 2006 ont été détaillés et discutés afin de peser les avantages et les inconvénients de cette stratégie de traitement.

L'essai **Dart**¹ a évalué une stratégie de traitement intermittent en Ouganda et au Zimbabwe, avec pour objectifs de réduire la toxicité et le coût des traitements et d'améliorer leur observance.

813 patients ayant initié leur première trithérapie alors que leur taux de CD4 était < 200 ont participé à cet essai lorsque les taux de CD4 étaient > 300. Ces patients recevant une trithérapie comprenant zidovudine, lamivudine plus ténofovir, abacavir ou névirapine, ont été

randomisés entre un bras de traitement continu (n = 405) et un bras de traitement à interruptions fixes (cycles de 12 semaines avec traitement puis sans traitement).

Au moment de la randomisation, l'âge médian était de 37 ans, le taux de CD4 était de 358 avec un nadir à 132.

L'essai a été interrompu prématurément par le DSMB en mars 2006 après un suivi médian de 51 semaines et tous les patients ont repris un traitement continu. Neuf patients sont décédés (1 %), dont quatre dans le bras continu et cinq dans

le bras intermittent. Le taux d'incidence d'un événement OMS de grade 4 ou d'un décès était significativement plus élevé dans le bras intermittent (8,2 pour 100 patient-années; 31 patients) que dans le bras continu (3,2 pour 100 patient-années; 12 patients) avec un risque ratio de 2,6 (P < 0,003). Les événements OMS de grade 4 les plus fréquents ont été des candidoses œsophagiennes (21 cas), des tuberculoses extra-pulmonaires (5 cas), et des cryptococcoses (4 cas). Le taux d'incidence des effets indésirables de grade 4 liés au traitement a été cependant plus élevé dans le bras continu (7,3 *versus* 5,9 pour 100 patient-années) mais de manière non significative (P = 0,56). En revanche, les changements de traitements pour effets indésirables ont été plus fréquents dans le bras continu (3,1 *versus* 0,5 pour 100 patient-années, P = 0,02).

Au total, même si cette stratégie a permis de réduire les effets indésirables du traitement, elle s'est accompagnée d'une augmentation de 2,6 fois du risque de progression de la maladie et ne saurait donc être recommandée en Afrique.

LE RISQUE DE PROGRESSION EST PLUS QUE DOUBLÉ EN CAS D'INTERRUPTION DANS L'ESSAI DART

PLUS DE MUTATIONS DE RÉSISTANCE

Dans l'essai Italien **ISS Part**², 273 patients ont été randomisés entre un bras de traitement continu (n = 137) et un bras de traitement intermittent (n = 136) comprenant 5 interruptions fixes de durée croissante (1, 1, 2, 2 et 3 mois), encadrées chacune d'une période

de 3 mois de traitement. Le critère de jugement principal était immunologique : proportion de patients ayant > 500 CD4 après 24 mois de suivi.

Dans l'analyse per-protocole, une proportion significativement plus élevée de patients du bras continu (86,5 % *versus* 69,1 %) avait > 500 CD4 à la fin de l'essai (P = 0,008). Le pourcentage de patients ayant un échec virologique était similaire dans les deux bras (24 % dans le bras continu et 26 % dans le bras intermittent). Cependant, 28 % des patients du bras intermittent ont présenté des mutations de résistance, avec un risque cumulé de 30 % à 2 ans. Une analyse multivariée a permis d'identifier deux facteurs prédictifs de l'émergence de mutations de résistance : la présence de mutations archivées dans l'ADN à l'inclusion et l'utilisation d'inhibiteurs de protéase non boostés par le ritonavir.

Au total, la stratégie d'interruption de traitement de l'essai ISS PART n'a pas permis de maintenir une proportion de patients à plus de 500 CD4 équivalente à celle du bras de traitement continu, et s'est accompagnée d'une fréquence élevée de détection de mutations de résistance.

L'autre essai italien **Basta**³ avait pour objectif de comparer un traitement continu à un traitement intermittent guidé par les CD4, sur des critères immunologiques.

Dans cet essai randomisé, 114 patients ont été inclus (76 dans le bras intermittent et 38 dans le bras continu). Le traitement était interrompu lorsque les CD4

étaient > 800 et repris lorsqu'ils étaient < 400. Les patients du groupe interruption sont restés sans traitement pendant 70 % du temps de l'essai. La proportion de patients du groupe interruption maintenant des CD4 > 400 a été plus faible que dans le groupe de traitement continu mais de façon non significative. Cependant, la majorité des patients du groupe interruption a présenté une réponse virologique satisfaisante lors de la reprise de la trithérapie avec une charge virale plasmatique < 400 copies/mL.

Des échecs virologiques avec émergence de mutations de résistance ont été observés chez 4 patients du groupe intermittent (5,2 %) et 1 du groupe continu (2,6 %). Une progression clinique ou un décès ont été observés chez 9 patients du bras continu, et 2 patients du bras intermittent. En conclusion, cette stratégie guidée par les CD4, évaluée sur un petit nombre de patients, est apparue assez comparable à celle d'un traitement continu, sans augmentation évidente de risque de progression clinique.

PROGRESSION CLINIQUE : PLUS DE RISQUES

L'essai **Smart**⁴, qui a inclus 5 472 patients dont 73 % étaient originaires d'Europe et d'Amérique du Nord, a démontré un risque relatif multiplié par 2,6 de progression clinique et de décès (POD) dans le bras de traitement intermittent guidé par les CD4 (avec un seuil à 250 pour l'arrêt et la reprise du traitement) par rapport au bras de traitement continu. Le risque absolu de POD était de 1,3 pour 100 patient-années dans le bras de traitement continu et de 3,3 pour 100 patient-années dans le bras intermittent. Afin de mieux comprendre cette augmentation du risque de progression, les taux d'événements POD (n = 164) ont été calculés à partir du dernier taux de CD4 et de charge virale précédant l'événement dans les deux bras. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer si un ajustement sur les niveaux de CD4 et de charge virale permettait d'expliquer la différence observée entre les bras.

Le taux médian de CD4 avant un événement POD était de 343 dans le bras intermittent et de 540 dans le bras continu. Le risque de POD était plus élevé dans les deux bras pour les strates de CD4 les plus basses (12,4 et 4 pour 100 patient-années si CD4 < 250 ou entre 250 et 350) et de charge virale les plus élevées, mais restait toujours plus élevé dans le bras intermittent lorsque les CD4 étaient > 350 (2,6 *versus* 1,1 pour 100 patients-années dans le bras continu) et la charge virale < 3,5 log copies/mL. Le risque relatif de POD (intermittent/continu) était réduit de 2,5 (P < 0,001) à 1,4 (P = 0,12) après ajustement sur le dernier taux de CD4 et de charge virale.

En conclusion, les différences en termes de CD4 et de charge virale entre les bras permettent d'expliquer une bonne partie des différences du risque de POD. Il persiste cependant, même après ajustement sur ces deux paramètres, un risque plus élevé de progression clinique dans le bras intermittent.

A partir des résultats de Smart, une analyse⁵ a été réalisée afin de vérifier si l'augmentation du risque de progression clinique et décès (POD) dans le bras de traitement intermittent était la même dans tous les sous-groupes définis sur les caractéristiques initiales des patients. Parmi les 5 472 patients inclus dans l'essai Smart, 95 % étaient déjà sous traitement à l'inclusion, leur âge médian était de 44 ans, 27 % étaient des femmes et 30 % des Noirs. La médiane des CD4 à l'inclusion était de 598 avec un nadir médian à 251. 71 % des patients avaient une charge virale plasmatique < 400 copies/mL, et 24 % un sida. 2,3 % étaient coinfectés par l'hépatite B et 15,1 % par l'hépatite C.

Globalement, le risque relatif (intermittent *versus* continu) de POD était de 2,6 (P < 0,0001). Ce même risque relatif était retrouvé dans tous les sous-groupes étudiés : âge, sexe, facteur de risque de VIH, sida ou non, nadir de CD4, CD4 à l'inclusion, avec ou sans traitement à l'inclusion, durée de traitement antérieure, type de traitement antérieur, muta-

tions de résistance, coinfection par les virus des hépatites.

Cependant, ce risque relatif variait avec la race (3,6 pour les Noirs *versus* 2,0) et la charge virale à l'inclusion (3,8 si < 400 copies/mL *versus* 1,1 si > 400 copies/mL). En conclusion, l'augmentation du risque relatif de POD dans le bras intermittent a été retrouvée dans tous les sous-groupes étudiés. Même les patients ayant une charge virale < 400 copies/mL et un taux élevé de CD4 à l'inclusion ont un risque absolu plus élevé de POD dans le bras intermittent, car ce sous-groupe présente un faible taux d'événements dans le bras continu (3,2 *versus* 0,8 pour 100 patients années).

En conclusion, il n'a pas été possible dans l'essai Smart d'identifier un sous-groupe de patients du bras intermittent dans lequel le risque relatif de progression clinique ou de décès ait été réduit.

FACTEURS PRÉDICTIFS DE CHUTE DES CD4

Toujours dans Smart, les investigateurs ont analysé⁶ les facteurs prédictifs de chute des CD4 après l'interruption du traitement. Dans ce bras, les patients interrompaient le traitement à l'entrée dans l'essai, et le reprenaient lorsque les CD4 diminuaient en dessous de 250. Les CD4 étaient mesurés 1, 2, 4, 6, 8, 10 et 12 mois après l'interruption du traitement et tous les 4 mois ensuite.

1 938 patients ont été inclus dans cette analyse limitée aux patients déjà sous traitement au moment de la randomisation et qui ont interrompu leur traitement à l'entrée dans l'essai. L'âge moyen était de 47 ans, il y avait 24 % de femmes, 28 % de Noirs et 26 % avaient déjà présenté un sida. Les CD4 à l'entrée étaient à 636, avec un nadir à 234. 82 % des patients avaient une charge virale < 400 copies/mL à l'entrée. 578 patients sont restés sans traitement pendant plus de 12 mois. La médiane de baisse des CD4 a été de 127 le premier mois, 188 le deuxième mois, et de 12 CD4 par mois du deuxième au douzième mois. En analyse multivariée, une baisse rapide des CD4 le premier mois était

associée à un taux élevé de CD4 à l'entrée (baisse de 19 CD4 pour chaque strate de 100 CD4), un nadir de CD4 bas (baisse de 21 CD4 pour chaque strate de 100 CD4), une charge virale plasmatique <400 copies/mL (baisse de 31 CD4), et un diagnostic de sida à l'entrée (baisse de 28 CD4). L'âge, le sexe, la race, le pic de charge virale, et la durée de trithérapie n'étaient pas associés à une baisse plus rapide des CD4.

En conclusion, la baisse des CD4 est la plus forte au cours des deux premiers mois suivant l'interruption du traitement et est associée à des taux élevés de CD4 à l'entrée, un nadir bas, une charge virale <400 copies/mL et un diagnostic de sida.

QUALITÉ DE VIE : PAS DE BÉNÉFICES

Une dernière sous-étude de Smart⁷ s'est intéressée à la qualité de vie, en posant comme hypothèse initiale que le bras de traitement intermittent s'accompagne d'une amélioration de la qualité de vie via la réduction de la durée d'exposition au traitement.

Cette sous-étude a été réalisée dans les 64 sites de Smart aux États-Unis. L'état de santé était mesuré par une échelle visuelle analogique et un questionnaire SF-12 (8 dimensions) avec une évaluation de la santé mentale (MCS) et physique (PCS). Les mesures ont été effectuées dans les deux bras de l'essai à l'entrée, aux mois 4, 8 et 12, et ensuite chaque année.

1 225 patients ont participé à cette étude. 76 % étaient sous traitement antirétroviral à l'entrée, 25 % étaient des femmes, avec une médiane de CD4 à 575. L'état de santé à l'entrée dans l'essai était mesuré à 75/100, et 50 % des patients considéraient leur santé comme très bonne à excellente.

Globalement, au cours du suivi de 2,4 ans, l'état de santé des patients (P=0,09) et la perception de leur santé (P=0,02) s'est détériorée dans le bras intermittent, et s'est améliorée dans le bras continu. Les scores de santé physique étaient aussi plus bas dans le bras intermittent, ainsi que la dimension « énergie » du questionnaire SF-12. En

conclusion, la stratégie de traitement intermittent n'a pas amélioré la qualité de vie des patients.

ADN PROVIRAL

L'essai **Salto** (ANRS 116)⁸ avait pour objectif d'évaluer un arrêt du traitement antirétroviral chez des patients ayant débuté leur traitement de façon précoce, et d'analyser les facteurs prédictifs du délai de reprise du traitement. 99 patients ayant reçu un traitement antirétroviral alors que leurs CD4 étaient >350 et leur charge virale <50 000 copies/mL, et qui avaient >450 CD4 et <5 000 copies/mL après au moins 6 mois de traitement, ont participé à cet essai français. Les critères de reprise du traitement étaient une diminution du taux de CD4 <300 ou un événement classant sida. Ces patients avaient un taux de CD4 à 457 et une charge virale VIH plasmatique à 4,2 log copies/mL à l'initiation du traitement. Au moment de l'inclusion les CD4 étaient à 809 et la charge virale plasmatique à 2,6 copies/mL. L'ADN proviral quant à lui était à 2,3 log copies/10⁶ PBMC. Après 2 ans de suivi, 77 % des patients n'ont pas repris de trithérapie. En analyse multivariée, le niveau d'ADN proviral au moment de l'interruption, le nadir des CD4 et un diagnostic de sida étaient les seuls facteurs de risque associés à la reprise du traitement.

Après un suivi moyen de 232 patient-années dans l'étude, 1 décès de cause cardiovasculaire, 2 Kaposi et 3 autres événements cardiovasculaires ont été observés.

Au total, en plus du nadir des CD4, le niveau d'ADN proviral pourrait être utilisé pour identifier les patients qui pourraient bénéficier d'une stratégie d'interruption. Par ailleurs, même dans cette population de patients sélectionnés, 3 progressions cliniques et décès ont été observés.

Les résultats de toutes ces études doivent donc rendre très prudents quant à la réalisation d'interruptions du traitement antirétroviral en dehors d'essais thérapeutiques. En effet, une augmentation de 2,5 du risque relatif de progression vers le sida et le décès est observée avec une

stratégie de traitement intermittent par rapport à une stratégie de traitement continu. Le risque absolu de progression clinique est cependant faible dans certains sous-groupes de patients mais reste toujours plus élevé dans le bras intermittent (2,6 *versus* 1,1 pour 100 patient-années chez les patients maintenant des CD4 >350). Cette stratégie de traitement semble également comporter un risque plus élevé de complications non liées au VIH, d'émergence de mutations de résistance, sans cependant apporter de bénéfice en termes d'amélioration de la qualité de vie.

1 - Hakim et al., « A structured treatment interruption strategy of 12 weeks cycles on and off ART is clinically inferior to continuous treatment in patients with low CD4 counts before ART: a randomization within the DART trial », THLB0207

2 - Giuliano et al., « Factors predicting success and resistance in the STI arm of randomized, controlled trial of continuous versus intermittent HAART », THPE0146

3 - Maggiolo et al., « CD4-guided STI: four-years follow-up of a controlled, prospective trial », WEAB0203

4 - Lundgren et al., « Progression of HIV-related disease or death (POD) in the randomized Smart study: why was the risk of POD greater in the CD4-guided ((re-initiate ART at CD4<250 cells/mL) drug conservation (DC) versus the virological suppression (VS) arm? », WEAB0203

5 - El-Sadr et al., « Inferior clinical outcomes with episodic CD4-guided antiretroviral therapy aimed at drug conservation (DC) in Smart study: consistency of findings in all patient subgroups », WEAB0204

6 - Grund et al., Predictors for the initial CD4 decline after antiretroviral treatment interruption in the Smart study », THPE0144

7 - Burman et al., « The effect of episodic CD4-guided antiretroviral therapy on quality of life: results of the quality of life substudy of Smart », THPE0145

8 - Piketty C, et al., « Time to resume HAART after structured treatment interruption is strongly associated with HIV DNA level in PBMC at interruption: results of the ANRS 116 Salto trial », WEAB0205