

## NOTE DE PRESSE

Parmi les résultats menés sous l'égide de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) qui ont été présentés à la 13<sup>ème</sup> Conférence sur les Rétrovirus et les Infections Opportunistes (CROI) (5-8 février 2006, Denver, Etats-Unis), deux s'inscrivent dans la stratégie dite « de traitement intermittent », un résultat concerne la co-infection par le virus de l'herpès.

### LES STRATEGIES DE TRAITEMENT INTERMITTENT :

- **Un traitement intermittent est envisageable dans certaines conditions**

L'essai ANRS 106-Window (1), conduit chez des patients en succès thérapeutique, montre qu'il est possible de mettre en œuvre un traitement intermittent sur une période de deux ans, sans préjudice sur le plan clinique. La stratégie de traitement évaluée dans cet essai a permis d'épargner près de la moitié du temps d'exposition aux médicaments.

Cet essai a été réalisé chez 403 patients sous traitement antirétroviral depuis environ cinq ans, avec une bonne réponse virologique (charge virale indétectable) et immunologique ( $CD4 > 700/mm^3$ ). Ces patients ont été répartis entre deux groupes :

- poursuite du traitement en continu ;
- traitement intermittent reposant sur des cycles de 8 semaines d'interruption suivis de 8 semaines de traitement.

L'objectif principal de l'essai était de comparer l'efficacité immunologique, clinique et virologique de ces deux stratégies thérapeutiques, ainsi que leur tolérance.

Après deux ans de suivi (96 semaines exactement), les résultats obtenus montrent que :

- la proportion de patients qui ont présenté un échec immunologique ( $CD4 < 300/mm^3$ ) est similaire dans les deux groupes de traitement : 3,6 % dans le groupe interruption versus 1,5 % dans le groupe traitement continu (différence non statistiquement significative)
- aucun événement clinique classant SIDA n'a été observé
- en revanche, un maintien des lymphocytes  $CD4$  à plus de  $450/mm^3$  a été plus fréquemment observé dans le groupe traitement continu (92 %) par rapport au groupe interruption (75 %) (différence significative).

Une sous-étude virologique a été réalisée chez les 200 premiers patients inclus dans l'essai. Elle montre que :

- L'incidence des échecs virologiques à plus de 1000 copies/ml est similaire dans les deux groupes : 17 % dans le groupe interruption versus 14 % dans le groupe traitement continu (différence non statistiquement significative).
- Le profil des mutations de résistance retrouvées chez les patients en échec virologique est comparable, que les patients aient été dans le groupe interruption ou traitement continu.

Les résultats de l'essai ANRS 106-Window montrent ainsi qu'une stratégie de traitement intermittent, selon le schéma de l'étude (cycles de 8 semaines d'interruption suivies de 8 semaines de traitement antirétroviral pendant 96 semaines), présente de bonnes conditions de sécurité pour les patients sur le plan clinique, immunologique et virologique.

#### • **Un bras de l'essai de traitement intermittent ANRS 1265 Trivacan est interrompu**

L'essai ANRS 1269 Trivacan (2) est mené en Côte d'Ivoire depuis fin 2002. Il est réalisé chez des patients dont le taux de CD4, à l'inclusion, est supérieur à 350 et la charge virale inférieure à 300 copies/ml. Les patients, tous sous traitement antirétroviral depuis au moins six mois, ont été randomisés en trois groupes.

- Le premier reçoit un traitement antirétroviral en continu.
- Le second groupe de patients est traité en fonction du niveau des CD4 (« interruptions guidées par les CD4 ») : le traitement est d'abord interrompu et le reste tant que le taux de CD4 est supérieur à 250. S'il passe au-dessous de ce seuil, le traitement est à nouveau introduit. Si le taux de CD4 remonte au-delà de 350, on interrompt à nouveau le traitement.
- Le troisième groupe voit son traitement interrompu pendant deux mois puis réintroduit pendant 4 mois, et ce de façon répétée.

Le comité indépendant de l'essai a recommandé en octobre 2005 l'interruption du bras « interruptions guidées par les CD4 ». Le taux de morbidité sévère y est en effet deux fois et demi plus élevé que dans le bras « traitement continu », en raison principalement d'infections bactériennes invasives. Les deux autres bras de l'essai continuent.

Les chercheurs, qui ont présenté ces données à la CROI, recommandent que dans de futurs essais d'interruption thérapeutique qui pourraient être menés dans des pays d'Afrique subsaharienne, les seuils de CD4 à partir desquels interrompre ou réintroduire les traitements soient plus élevés.

- **Autres essais internationaux de traitement intermittent présentés à la CROI :**

- L'essai SMART réalisé principalement aux Etats-Unis, Europe et Australie a évalué un traitement intermittent guidé par les CD4 : la reprise du traitement est effectuée lorsque les CD4 passent en dessous de 250. Cet essai, le plus important par la taille (5472 patients), a été interrompu de façon prématurée en raison d'une augmentation importante (2,7 fois) du risque de décès et de progression vers le SIDA dans le bras intermittent. De plus, le risque de complications cardiovasculaires, rénales et hépatiques est augmenté.

- L'essai STACCATO, réalisé en Thaïlande, Australie et Suisse, a évalué un traitement intermittent guidé par les CD4 mais avec un seuil de reprise du traitement différent : les CD4 doivent pour cela passer en dessous de 350. Après deux ans de suivi de 430 patients, seules des manifestations mineures de l'infection à VIH (candidoses, thrombopénies) ont été observées plus fréquemment dans le bras intermittent ; les diarrhées et les neuropathies étaient moins fréquentes. Aucun cas de SIDA n'a été rapporté et la fréquence des mutations était faible.

- L'essai ISS-PART, réalisé en Italie, a évalué un traitement intermittent fixe chez 273 patients. Il n'a pas été observé d'événements classant SIDA, mais la proportion de patients ayant plus de 500 CD4 à la fin de l'essai était plus importante dans le bras continu et une fréquence importante de mutations de résistance a été observée dans le bras « intermittent ».

- **En résumé :**

- les stratégies d'interruptions thérapeutiques programmées restent du domaine de la recherche clinique et ne peuvent être recommandées en pratique clinique.

- Les interruptions thérapeutiques avec des durées fixes permettent une épargne en prise d'antirétroviraux d'environ 50 % sans effets délétères.

- Lorsque les interruptions thérapeutiques sont guidées par le niveau de CD4, celui-ci doit être largement au dessus de 250/mm<sup>3</sup>.

De nouvelles recherches sont nécessaires pour affiner ces résultats et mesurer le bénéfice pour les patients de ces stratégies.

## LA CO-INFECTION VIH / HERPES :

### • Le traitement contre l'herpès pourrait réduire la transmissibilité du VIH chez les femmes co-infectées

L'essai ANRS 1285 (3), mené au Burkina Faso, tend à montrer que, chez des femmes infectées à la fois par le VIH et le virus de l'herpès (HSV-2), la quantité de VIH présente dans les sécrétions génitales est diminuée après un traitement anti-herpétique continu pendant 3 mois.

Environ 70 à 80 % des personnes infectées par le VIH, y compris en Europe, sont infectées également par HSV-2. Les études observationnelles (sans intervention) suggèrent que l'infection à HSV-2 multiplie par 3 le risque d'acquisition du VIH. La quantité de VIH présente dans les sécrétions génitales serait plus importante en présence de HSV-2. D'autres études suggèrent que la charge plasmatique de VIH-1 serait plus élevée chez les personnes infectées par HSV-2. L'essai ANRS 1285 a étudié les effets du traitement de HSV-2 sur les paramètres de l'infection à VIH.

Cet essai a été réalisé auprès de 140 femmes qui ont reçu soit un traitement par valacyclovir (traitement de référence de l'herpès) soit un placebo pendant trois mois. Ces femmes ne nécessitaient ni un traitement antirétroviral pour leur infection à VIH ni un traitement suppressif de l'herpès génital (elles présentaient moins de 6 manifestations cliniques de l'herpès dans l'année).

Les résultats obtenus après les trois mois de traitement montrent que :

- La fréquence et la quantité de VIH dans les sécrétions génitales sont significativement plus faibles chez les femmes du groupe valacyclovir.
- La charge virale plasmatique du VIH est significativement abaissée chez les femmes du groupe valacyclovir.

Ces résultats, qui identifient un moyen potentiel de réduire la transmission du VIH, devront être évalués de façon précise dans des essais randomisés de grande échelle. Ils ne remettent pas en question les stratégies classiques préventives et thérapeutiques du VIH.

### **Références :**

(1) Structured Treatment Interruptions in HIV-infected Patients with High CD4 Cell Counts (CD4) and Virologic Suppression : Results of a Prospective, Randomized, Open-label Trial (Window – ANRS 106)

Bruno Marchou<sup>1</sup>, P Tangre<sup>2</sup>, I Charreau<sup>2</sup>, J Izopet<sup>1</sup>, PM Girard<sup>3</sup>, T May<sup>4</sup>, JM Ragnaud<sup>5</sup>, JP Aboulker<sup>2</sup>, JM Molina<sup>6</sup> and the ANRS 106 Study Group. Abstract n°104.

<sup>1</sup> Hosp Purpan, Toulouse, France; <sup>2</sup> INSERM, SC10, Villejuif, France; <sup>3</sup> Hosp St Antoine, Paris, France; <sup>4</sup> Hosp Brabois, Vandoeuvre les Nancy, France; <sup>5</sup> Hosp Pellegrin, Bordeaux, France; and <sup>6</sup> Hosp St Louis, Paris, France

(2) The CD4-guided Strategy Arm Stopped in a Randomized Structured Treatment Interruption Trial in West-African Adults : ANRS 1269 Trivacan Trial

Christine Danel<sup>1</sup>, R Moh<sup>1</sup>, S Sorho<sup>1</sup>, A Minga<sup>1</sup>, A Anzian<sup>1</sup>, O Ba-Gomis<sup>1</sup>, D Gabillard<sup>2</sup>, E Bissagnene<sup>1</sup>, R Salamon<sup>2</sup>, X Anglaret<sup>2</sup>, and ANRS 1269 Study Group .Abstract N° 105LB.

<sup>1</sup>*Ctr Univ Hosp de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire and* <sup>2</sup>*Univ Bordeaux 2, France*

(3) Effect of HSV-2 Suppressive Therapy on HIV-1 Genital Shedding and Plasma Viral Load: a Proof of Concept Randomised Double-Blind Placebo Controlled Trial (ANRS 1285 Trial)

Nicolas Nagot<sup>1,2</sup>, A Ouedraogo<sup>2</sup>, P Mayaud<sup>1</sup>, I Konate<sup>2</sup>, L Vergne<sup>2</sup>, H Weiss<sup>1</sup>, V Foulongne<sup>3</sup>, D Djagbare<sup>2</sup>, M Segongy<sup>3</sup>, P Van de Perre<sup>3</sup>, and ANRS 1285 Study Group. Abstract N° 33LB.

<sup>1</sup>*London Sch of Hygiene and Tropical Med, UK;* <sup>2</sup>*Ctr Muraz, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso;* and <sup>3</sup>*Univ Hosp, Montpellier, France.*