

Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH Rapport 2008 (recommandations du groupe d'experts)

Addendum du 13 avril 2009 au chapitre 5 : Traitement antirétroviral

Le groupe d'experts publie cet addendum, en raison de données nouvelles rendues disponibles depuis la parution du rapport en juillet 2008, à l'occasion de communications présentées au congrès international du sida en août 2008, à l'ICAAC/IDSA en octobre 2008 et à la CROI en février 2009. Les ajouts par rapport au texte des recommandations de 2008 sont surlignés en jaune.

1. paragraphe « Schémas validés » – « Le choix de l'inhibiteur de protéase »

Darunavir/r

Le darunavir/r (DRV/r) a été évalué en comparaison au lopinavir/r (LPV/r) dans le cadre de l'essai randomisé ARTEMIS chez 689 patients naïfs (1) à la dose de 800/100 mg une fois par jour. Sur le plan de l'efficacité virologique, la non-infériorité du DRV/r a été démontrée. Une efficacité virologique supérieure a également été montrée dans le sous-groupe des patients ayant une charge virale initiale > 100.000 copies/ml. L'efficacité immunologique est similaire. La tolérance clinique, notamment digestive, et la tolérance lipidique sont meilleures.

A S96, la non-infériorité de DRV/r qd par rapport à LPV/r a été confirmée. En outre, la supériorité de DRV/r sur LPV/r a été démontrée, résultant à la fois d'une efficacité virologique supérieure et d'un moindre taux d'arrêt pour effets indésirables. Enfin, la tolérance gastro-intestinale et lipidique était meilleure pour DRV/r que pour LPV/r [Mills A, ICAAC/IDSA 2008, Abs. H-1250c]. Il est à noter que, chez la plupart des patients traités avec le LPV/r, la formulation « capsules molles » a été utilisée jusqu'à S48, avant que les comprimés soient disponibles. Par ailleurs, les patients traités avec le LPV/r ont reçu soit LPV/r 400/100 mg deux fois par jour, soit LPV/r 800/200 mg une fois par jour. En décembre 2008, le DRV a obtenu l'AMM en France en premier traitement antirétroviral, à la dose de 800 mg avec 100 mg de ritonavir en une prise quotidienne.

En conséquence, le groupe d'experts recommande :

- Darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour représente une des options d'inhibiteurs de protéase (IP) à utiliser préférentiellement pour le traitement initial (dès qu'il sera disponible sous la forme de comprimés à 400 mg), en particulier chez les patients dont la charge virale plasmatique est supérieure à 100.000 copies/ml.

Saquinavir/r

Le saquinavir/r (SQV/r) à la dose de 1000 mg/100 mg 2 fois par jour a été comparé au LPV/r dans l'essai Gemini (2) en association avec ténofovir/emtricitabine (TDF/FTC). La non-infériorité du SQV/r a été démontrée sur le plan virologique. La tolérance lipidique est un peu meilleure, notamment pour ce qui est des triglycérides. Les échecs virologiques (2 charges virales [CV] consécutives > 400 copies/ml à S16 ou au delà) étaient au nombre de 11 (7%) sous SQV/r et 5 (3%) sous LPV/r (différence non significative). Dans l'analyse du risque coronarien en relation avec l'exposition aux antirétroviraux (ARV) effectuée dans D:A:D 2009 et dans l'étude cas-témoin emboîtée dans la cohorte FHDH ANRS CO4, l'exposition au SQV/r n'est pas associée à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde (voir plus loin) [Lundgren J, CROI 2009, Abs. 44LB et Lang S, CROI 2009 Abs. 43LB].

En conséquence, le groupe d'experts recommande :

- Saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour constitue une des options d'IP à utiliser préférentiellement pour le traitement initial, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires.

2. Paragraphe « Schémas validés » – « Le choix des 2 INTI de la trithérapie »

L'association *abacavir + lamivudine*

L'efficacité et la tolérance de l'association abacavir (ABC) + lamivudine (3TC) ont été confirmées dans plusieurs essais, en association avec l'efavirenz ou un inhibiteur de protéase. L'essai HEAT a permis d'affirmer la non-infériorité de ABC/3TC par rapport à TDF/FTC en association avec le LPV/r en termes d'efficacité virologique [Smith KY, CROI 2008, Abs. 774].

Toutefois, l'essai ACTG 5202 a apporté de nouvelles informations en 2008. Cet essai randomisé contre placebo a inclus 1 858 patients naïfs et compare quatre traitements: 1. efavirenz + TDF/FTC ; 2. efavirenz + ABC/3TC ; 3. atazanavir/r + TDF/FTC ; 4. atazanavir/r + ABC/3TC ; il est toujours en cours en décembre 2008. Fin février 2008, le comité indépendant de surveillance de l'essai a recommandé de lever l'aveugle chez les patients ayant une charge virale initiale supérieure à 100.000 copies/ml, après avoir constaté, dans ce groupe de patients, une efficacité virologique moindre de l'association ABC/3TC comparée à TDF/FTC. L'échec virologique était défini dans cette étude comme une CV confirmée \geq 1000 copies/ml entre S16 et S24 ou confirmée \geq 200 copies/ml à S24 ou au delà. Les résultats concernant les 797 patients dont la CV à l'inclusion était >100.000 copies/ml ont été présentés au congrès international du sida en août 2008. Pour le critère d'efficacité (délai de survenue d'un échec virologique) et pour le critère de toxicité (délai de survenue d'un événement de degré 3 ou 4), le risque relatif de survenue de l'événement est significativement plus important chez les patients du bras ABC/3TC (1,87 et 1,89 respectivement) [P.E. Sax, IAC 2008, Abs. THAB0303].

En conséquence, le groupe d'experts recommande :

- En initiation de traitement chez les patients ayant une charge virale > 100.000 copies/ml, il est prudent d'éviter d'utiliser l'association abacavir/lamivudine en association avec efavirenz ou atazanavir/r.

3. Changement d'un traitement antirétroviral efficace

Dans le rapport de juillet 2008, seules étaient envisagées des situations correspondant à un changement d'une première trithérapie efficace. Les résultats, présentés à la CROI 2009, de 2 essais de substitution chez des patients en succès thérapeutique mais ayant eu des antécédents d'échecs virologiques, méritent d'être examinés.

Les essais SWITCHMRK 1 et 2 ont comparé, chez des patients en succès virologique sous un traitement comportant 2 INTI + LPV/r, la poursuite de ce traitement au remplacement de LPV/r par raltégravir [Eron J, CROI 2009, Abs. 70aLB]. Les patients avec un échec virologique antérieur n'étaient pas exclus de l'essai et le nombre de régimes thérapeutiques antérieurs n'était pas limité. Il y a eu plus d'échecs virologiques dans le bras "changement" que dans le bras "maintien", et la non-infériorité de la stratégie de changement n'a pas été démontrée. A posteriori, il apparaît que plus de la moitié des patients ayant présenté un échappement virologique après changement pour le raltégravir avaient un antécédent d'échec virologique.

L'essai ANRS EASIER est un essai randomisé comparant, chez 170 patients ayant des antécédents d'échec virologique mais en succès virologique sous un traitement comportant un IP/r, un ou deux INTI et enfuvirtide, le maintien du traitement ou le remplacement d'enfuvirtide par raltégravir [De Castro N, CROI 2009, Abs. 572]. Le taux d'échec virologique à 6 mois est faible et identique dans les 2 bras (1 échec dans chaque bras).

En conséquence, le groupe d'experts recommande :

- Avant de remplacer un médicament antirétroviral en cours par le raltégravir chez les patients dont la charge virale est bien contrôlée (< 50 c/ml) sous traitement, il est indispensable de s'assurer (en considérant toute l'histoire thérapeutique du patient) que les médicaments qui seront associés au raltégravir sont pleinement actifs.

4. Risque coronarien et exposition aux antirétroviraux [nouvelle section]

L'analyse de D:A:D 2008 a montré que l'utilisation récente (en cours ou arrêtée depuis moins de 6 mois) d'ABC ou de didanosine était associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (IDM) de 90 et 49 p. 100, respectivement, cette augmentation de risque persistant après ajustement supplémentaire sur la CV, le taux de CD4, les lipides, la pression artérielle, la glycémie, la lipodystrophie (3).

Dans une analyse réalisée au sein de la cohorte des 2752 patients inclus dans le bras VS (traitement continu) de l'essai SMART, le risque relatif de développer un IDM était de 4,3 (19 cas) pour les patients dont le traitement comportait de l'ABC (sans didanosine) par rapport aux patients dont le traitement ne comportait ni ABC ni didanosine, après ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaires habituels (4). Dans cette analyse, il n'y avait pas d'augmentation du risque d'IDM en rapport avec une exposition à la didanosine.

Une analyse actualisée de D:A:D a été présentée à la CROI 2009 [Lundgren J, CROI 2009 Abs. 44LB]. Dans cette analyse prenant en compte 580 IDM (soit une incidence

de 3,24/1000 années-patient), il existe toujours une association entre exposition récente à l'ABC et risque d'IDM (risque relatif de 1,7). En outre, une association significative est mise en évidence entre exposition cumulée à l'ABC et risque d'IDM (risque relatif = 1,07 par année d'exposition). L'association avec l'exposition à didanosine est toujours retrouvée (risque relatif de 1,41).

Dans l'étude cas-témoins emboîtée dans la cohorte FHDH ANRS CO4 prenant en compte 289 IDM (soit une incidence de 1,24/1000 années-patient) [Lang S, CROI 2009 Abs. 43LB], une association a été mise en évidence entre initiation de l'ABC (première année d'exposition) et risque d'IDM (odds-ratio de 2). Dans la modélisation étaient inclus les facteurs de confusion qui modifient l'association entre risque d'IDM et exposition à l'un ou l'autre des ARV d'au moins 10 % : tabac, antécédent familial coronarien, HTA, usage de drogue intraveineuse, charge virale, rapport CD4/CD8. L'exposition à la didanosine n'a pas été retrouvée comme associée à une majoration du risque d'IDM.

Dans ces 2 études, le fait de trouver une augmentation du risque d'IDM pour l'ABC mais pas pour le TDF, alors même que l'utilisation de ces 2 antirétroviraux a été assez similaire sur la période d'étude, plaide en faveur de la causalité du lien. Dans D:A:D et dans FHDH, il n'y a pas d'interaction entre cet effet de l'ABC et le niveau de risque vasculaire, contrairement à ce qui a été observé dans SMART.

Dans l'essai STEAL, 357 patients non-porteurs du gène HLA-B*5701 et ayant une CV < 50 copies/ml ont été randomisés pour une simplification des INTI en cours par TDF/FTC (n = 178) ou ABC/3TC (n = 179). Les événements cardio-vasculaires ont été significativement plus fréquents chez les patients sous ABC/3TC [Cooper D, CROI 2009, Abs. 576].

Au total, 4 études mettent en évidence une association entre l'exposition à l'ABC et le risque d'IDM ou d'événements cardiovasculaires (D:A:D, FHDH, SMART, STEAL), et les patients inclus dans ces études avaient en grande majorité été pré-exposés à d'autres INTI avant de recevoir l'ABC.

Dans 2 autres études (GSK [A. Cutrell, IAC 2008, Abs. WEAB0106], ACTG A5001 [Benson CA, CROI 2009, Abs. 721]), cette association n'est pas retrouvée. Mais dans ces études reprenant des essais randomisés, les patients étaient en majorité naïfs d'ARV à l'inclusion ; ils avaient donc une charge virale élevée, et étaient en moyenne 10 ans plus jeunes que ceux des études D:A:D et FHDH. En outre, ces 2 études manquent de puissance.

La question reste toutefois posée de savoir si le sur-risque d'IDM concerne l'ensemble des patients recevant de l'ABC ou uniquement ceux non-naïfs à l'initiation d'ABC. Par ailleurs, dans D:A:D 2008 et FHDH, le risque associé à l'exposition à l'ABC semble réversible et non lié à un effet cumulatif. Toutefois, un effet cumulatif est observé dans l'analyse de D:A:D 2009. En outre, on ne sait pas, aujourd'hui, pourquoi la disparition du sur-risque d'IDM au delà d'un an d'exposition à l'ABC n'est observée que dans FHDH, et pourquoi le sur-risque lié à l'exposition à la didanosine n'est observé que dans D:A:D. Par ailleurs, il convient de noter que les données nouvelles n'ont pas d'impact sur les recommandations pédiatriques ; en effet, la problématique du risque cardiovasculaire ne justifie pas de remplacer l'ABC par un des INTI actuellement disponibles chez l'enfant.

Les études D:A:D 2009 et FHDH ont également confirmé l'existence d'un sur-risque d'IDM lié à l'exposition cumulée aux IP étudiés à l'exception du SQV que celui-ci soit boosté ou non par le ritonavir. Dans FHDH, le risque relatif significatif d'IDM lié à l'exposition cumulée à un des IP (sauf SQV) parmi nelfinavir, indinavir±r, LPV/r,

amprenavir-fosamprenavir±r est de 1,16 par année d'exposition ; il est de 1,37 pour LPV/r et de 1,52 pour amprenavir-fosamprenavir±r. Dans D:A:D 2009, le sur-risque d'IDM lié à l'exposition cumulée à indinavir±r ou LPV/r n'est qu'en partie lié à la dyslipidémie.

Enfin, dans D:A:D 2009, l'exposition cumulée à efavirenz ou névirapine ne s'accompagne pas d'un sur-risque d'IDM.

Il convient, enfin, de garder à l'esprit le poids très important des facteurs de risque habituels, et en particulier les antécédents familiaux et le tabagisme, ainsi que le rôle de facteurs liés à l'infection comme la charge virale ou un rapport CD4/CD8 <1.

En conséquence, le groupe d'experts recommande de prendre en compte le risque cardio-vasculaire, et plus particulièrement coronarien, chez tous les patients infectés par le VIH. A cet effet,

- les interventions nécessaires pour agir sur les paramètres modifiables (tabac, lipides, glycémie, TA, exercice, régime) doivent être mises en œuvre.
- Chez des patients naïfs de traitement, les données disponibles ne permettent pas d'émettre de recommandation concernant le choix de l'abacavir au regard du risque cardiovasculaire.
- Chez des patients ayant un haut niveau de risque cardio-vasculaire (cf. chapitre Complications) et une charge virale indétectable, il convient d'éviter d'introduire l'abacavir s'il existe une alternative efficace.
- Chez des patients ayant un haut niveau de risque cardio-vasculaire (cf. chapitre Complications) et une charge virale indétectable sous un traitement comportant l'abacavir depuis plus d'un an, les données disponibles ne permettent pas d'émettre de recommandation générale sur l'indication de retirer l'abacavir ; une analyse individuelle du rapport bénéfice/risque est recommandée.
- L'augmentation progressive du risque coronarien avec l'exposition cumulée à certains IP/r (lopinavir/r, fosamprenavir/r) doit être prise en compte. Ceci peut conduire à considérer un changement d'IP, soit au sein de la classe des IP (au profit de saquinavir/r, possiblement atazanavir/r ou darunavir/r mais on ne dispose pas de donnée concernant le sur-risque coronarien lié spécifiquement à l'exposition prolongée à ces 2 derniers IP), soit en changeant de classe d'antirétroviral. Dans cette perspective, une analyse individuelle du rapport bénéfice/risque est recommandée, et il est indispensable de s'assurer (en considérant toute l'histoire thérapeutique du patient) que le médicament introduit et ceux qui lui seront associés sont pleinement actifs.

Références

- (1) Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008 Jul 31;22(12):1389-97.
- (2) Walmsley S, Aghajanian A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J, et al. Gemini: A Noninferiority Study of Saquinavir/Ritonavir Versus Lopinavir/Ritonavir as Initial HIV-1 Therapy in Adults [epub ahead of print] [Record Supplied By Publisher]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Feb 12.
- (3) Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration [In Process Citation]. *Lancet* 2008 Apr 26;371(9622):1417-126.
- (4) Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008 Sep 12;22(14):F17-F24.