

Effet d'un court traitement antirétroviral durant la primo-infection au VIH

Élisabeth Hébert^{1,2,3}, B.Pharm., Danya Lucia Munoz^{1,2,4}, Pharm.D., Annie Beauchamp^{1,2,5}, B.Pharm.

¹ Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

² Résidente en pharmacie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

³ Pharmacienne, Hôpital général juif, Montréal (Québec) Canada;

⁴ Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁵ Pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 31 octobre 2013, Accepté après révision par les pairs le 31 mai 2014

Titre de l'article : *Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection.* N Engl J Med 2013;368:207-17¹.

Auteurs : Fidler S, Porter K, Ewings F, Frater J, Ramjee G, Cooper D et coll.

Commanditaires : Cette étude a été financée par le fonds « Wellcome Trust » et par l'Imperial College de Londres. Les laboratoires Abbott ont fourni le lopinavir-ritonavir pour les sites africains.

Cadre de l'étude : Malgré l'énorme progrès des connaissances scientifiques et pharmacologiques sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la conduite à tenir pour le traitement de l'infection au VIH durant la primo-infection est encore incertaine. Conformément aux lignes directrices portant sur le traitement de l'infection au VIH, le traitement antirétroviral (ARV) est amorcé selon le degré d'atteinte du système immunitaire ou selon la condition clinique du patient². La primo-infection, ou phase aigüe, correspond à la période qui suit l'entrée du virus dans l'hôte. Durant cette période, le virus se reproduit rapidement, et le risque de transmission est élevé, mais le système immunitaire demeure préservé. Cette première phase peut s'accompagner de symptômes pseudogrippaux. La séroconversion, qui peut survenir jusqu'à trois mois après l'infection, correspond au début de la production des anticorps contre le VIH². L'objectif de cette étude visait à déterminer si l'instauration d'une thérapie ARV pour les patients présentant une primo-infection au VIH permettrait de retarder la chute des lymphocytes T CD4 (CD4) ou de repousser le moment où une thérapie ARV à long terme devrait être entreprise.

Devis : Il s'agit d'une étude ouverte à répartition aléatoire comparant l'administration d'une thérapie ARV chez deux groupes de patients pendant la primo-infection sur une période de 12 ou de 48 semaines avec un groupe ne recevant aucune thérapie. Les sujets étaient répartis en blocs de taille variable, et la répartition était stratifiée selon deux critères : le pays et le type de critère de séroconversion (définitif ou présumé). Le recrutement s'est effectué entre août 2003 et juillet 2007 dans huit pays, dont la Grande-Bretagne (41 %) et l'Afrique du Sud (32 %). Les auteurs ont prévu un suivi minimum de chaque patient de 3,5 ans. La taille de l'échantillon nécessaire pour atteindre une puissance à 90 % était de 360 patients.

Patients : Parmi les 429 patients évalués, 371 ont été admis dans l'étude. Les patients admissibles devaient satisfaire à l'un des critères parmi les critères définitifs ou les critères présumés. Les critères définitifs étaient les suivants : 1) test positif d'anticorps contre le VIH dans les six mois suivant un test négatif; 2) test négatif d'anticorps contre le VIH avec une charge virale décelable. Les critères présumés étaient les suivants : 3) niveau d'anticorps VIH de bas niveau (< 0,6 unité); 4) test d'anticorps contre le VIH équivoque suivi d'un second test deux semaines plus tard démontrant une augmentation du taux d'anticorps; 5) manifestations cliniques d'une séroconversion au VIH appuyées par un test d'antigène positif et par moins de quatre bandes positives au test Western Blot. Les principaux critères d'exclusion de cette étude comprenaient une indication ou une contre-indication à recevoir une thérapie ARV à long terme au moment de la répartition aléatoire.

Interventions : Les patients admissibles étaient répartis aléatoirement dans les trois groupes : témoin, ARV 12 semaines et ARV 48 semaines. Le clinicien a choisi la médication avant la répartition aléatoire selon les lignes directrices locales. Les visites de suivi étaient prévues aux semaines 0, 4, 12, 16, 24 et toutes les 12 semaines par la suite. L'étude prévoyait un minimum de 3,5 ans de suivi pour chaque participant.

Points évalués : L'objectif primaire était formé d'un composite défini par un nombre de CD4 inférieur à 350 cellules/mm³ ou l'amorce d'une thérapie ARV à long terme. Les objectifs secondaires comprenaient chaque composante de l'objectif primaire prise séparément, la réponse positive des CD4 spécifiques 60 semaines après la répartition aléatoire, la mortalité, la progression vers le sida, la pente du déclin des CD4 24 semaines après l'arrêt du traitement ARV, le développement de résistance aux ARV et l'échec virologique au moment de commencer la thérapie ARV à long terme.

Pour toute correspondance : Élisabeth Hébert, Hôpital général juif, 3755, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1E2, CANADA; Téléphone : 514 340-8222, poste 5026; Télécopieur : 514 340-8201; Courriel : ehebert@jgh.mcgill.ca

Résultats : Parmi les 371 participants, 366 ont été répartis aléatoirement dans les trois groupes. Les caractéristiques des patients sont décrites au tableau I. Les groupes étaient comparables, sauf pour une légère différence cliniquement non significative du nombre de CD4. Le temps médian entre la séroconversion et la répartition aléatoire était de 12 semaines. Au moment où les patients entraient dans l'étude, la valeur médiane du nombre de CD4 était de 559 cellules/mm³ et celle de la charge virale, de 4,53 log copies/ml. Six pour cent des sujets étaient porteurs d'un virus résistant. Quarante-vingt-onze pour cent des patients ont reçu une combinaison de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et d'un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir. Cette combinaison était favorisée par le protocole de recherche afin d'éviter l'usage d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, qui peuvent causer des éruptions cutanées (fréquentes lors de la phase aiguë de l'infection) et qui sont associés à un risque plus élevé de résistance (puisque la durée du traitement ARV est limitée). Les pertes au suivi totalisaient 13 % des patients.

La proportion de patients ayant atteint l'objectif primaire était statistiquement inférieure dans le groupe ARV 48 semaines par rapport au groupe témoin (50 % *vs* 61 %), alors qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe ARV 12 semaines et le groupe témoin. Le temps médian avant l'atteinte de l'objectif primaire était statistiquement supérieur pour le groupe ARV 48 semaines par rapport au groupe témoin (différence de 65 semaines, intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 17–114). Par contre, la différence de temps entre le groupe ARV 12 semaines et le groupe témoin n'était pas significative. Le tableau II présente les résultats pour l'objectif primaire.

La proportion de participants ayant obtenu une réponse positive des CD4 spécifiques 60 semaines après la répartition aléatoire était statistiquement supérieure dans les groupes ARV 12 et 48 semaines comparativement au groupe témoin. À partir de 24 semaines après la fin du traitement, aucune différence dans le déclin des CD4 entre les groupes de traitement et le groupe témoin n'était significative. La différence moyenne de charge virale 36 semaines après la thérapie ARV était similaire entre le groupe ARV 12 semaines et le groupe témoin, alors qu'elle était statistiquement supérieure dans le groupe ARV 48 semaines par rapport au groupe témoin (0,44 log copies/mm³, IC 95 %:0,64–0,25). La présence d'échec virologique n'était pas statistiquement différente entre les patients des différents groupes ayant entrepris la thérapie ARV à long terme. Les résultats des objectifs secondaires sont présentés au tableau III.

Tableau I. Caractéristiques de base des patients

	Groupe témoin N = 123	Traitement ARV de 12 semaines N = 120	Traitement ARV de 48 semaines N = 123	Total N = 366
Sexe (homme)	60 %	59 %	60 %	60 %
Âge médian (ans)	31	32	33	32
Patients avec critère définitif d'évidence de séroconversion	70 %	71 %	68 %	70 %
Temps médian (semaines) estimé entre la séroconversion et la répartition aléatoire (étendue des valeurs)	11 (2, 24)	12 (1, 23)	12 (1, 22)	12
Nombre des CD4 à la répartition aléatoire (cellules/mm ³)	543	519	605	559
Charge virale médiane à la répartition aléatoire (log copies/mm ³)	4,70	4,39	4,43	4,53
Sous-type de virus				
B	57 %	56 %	58 %	57 %
C	33 %	34 %	33 %	33 %
Autre	10 %	10 %	9 %	10 %
Degré de résistance élevé selon la définition de Stanford à la répartition aléatoire	7 %	4 %	7 %	6 %
Patients ayant rapporté des symptômes de primo-infection	66 %	53 %	57 %	59 %

ARV : antirétroviral; CD4 : lymphocytes T CD4

Tableau II. Résumé des résultats de l'objectif primaire

	Groupe témoin	Traitement ARV de 12 semaines	Traitement ARV de 48 semaines	Rapport de risque instantané (IC 95 %)	Valeur p
Proportion de patients atteignant l'objectif primaire	61 %	61 %	50 %	0,93* (0,67 – 1,29) 0,63† (0,45 – 0,90)	0,67* 0,01†
Temps médian (semaines) avant l'atteinte de l'objectif primaire (IC 95 %)	157 (114 – 213)	184 (140 – 214)	222 (189 – 270)	ND	ND
Probabilité cumulative d'atteindre un nombre de CD4 sous 350 cellules/mm ³ à 4 ans (IC 95 %)	0,39 (0,31 – 0,48)	0,38 (0,29 – 0,47)	0,27 (0,19 – 0,35)	ND	ND
Probabilité cumulative de commencer un traitement ARV à long terme (IC 95 %)	0,18 (0,12 – 0,26)	0,19 (0,12 – 0,26)	0,17 (0,11 – 0,24)	ND	ND

ARV : antirétroviral; CD4 : lymphocytes T CD4; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %;

ND : non disponible

Objectif primaire : atteinte d'un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à 350 cellules/mm³ ou début d'un traitement ARV à long terme

*Analyses comparant le groupe témoin et le traitement ARV 12 semaines

†Analyses comparant le groupe témoin et le traitement ARV 48 semaines

Tableau III. Résumé des résultats des objectifs secondaires

	Groupe témoin N = 123	Traitement ARV de 12 semaines N = 120	Traitement ARV de 48 semaines N = 118	Valeur p
Proportion de patients ayant une réponse positive des CD4 spécifiques après 60 semaines	51 %	78 %	75 %	0,02* 0,04†
Pente de diminution des CD4 24 semaines après la fin du traitement ARV (IC 95 %)	-0,30 (-0,35 à -0,24)	-0,29 (-0,36 à -0,23)	-0,37 (-0,43 à -0,30)	0,97* 0,12† 0,13‡
Patients ayant présenté un effet indésirable grave au traitement ARV	28 %	25 %	24 %	ND
Diagnostic de sida	6	7	6	ND
Décès	3	3	2	ND
Résistance aux ARV	2	1	3	ND

ARV : antirétroviral; CD4 : lymphocytes T CD4; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; ND : non disponible

Objectif primaire : atteinte d'un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à 350 cellules/mm³ ou début d'un traitement ARV à long terme

*Analyses comparant le groupe témoin et le traitement ARV 12 semaines

†Analyses comparant le groupe témoin et le traitement ARV 48 semaines

‡Analyses comparant le traitement ARV 12 semaines et le traitement ARV 48 semaines

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? OUI. La répartition aléatoire était faite en blocs et stratifiée selon le pays et le type de critères diagnostiques.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? OUI. L'analyse finale incluait 98,7 % des patients répartis aléatoirement, et les raisons d'exclusion étaient décrites.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Les pertes au suivi, de l'ordre de 13 %, étaient similaires entre les trois groupes, et moins d'un mois avant la fin de l'étude, la majorité des patients avait subi une évaluation de l'objectif primaire.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. L'analyse a été faite selon l'intention de traiter. Ainsi, tous les patients ont été inclus dans l'analyse finale.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? NON. Il s'agissait d'une étude ouverte. Par contre, les effets secondaires sérieux, la mortalité et les événements liés au VIH étaient revus par deux cliniciens, dont l'un était indépendant et travaillait à l'insu des assignations entre les groupes.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Les groupes étaient comparables pour les caractéristiques mesurées, sauf une légère différence non cliniquement significative des taux de CD4 au moment de la répartition aléatoire. La répartition aléatoire ayant été stratifiée selon le pays et le critère de diagnostic d'infection aiguë du VIH, les groupes étaient aussi comparables pour ces deux variables.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? OUI et NON. Aucune mention n'est faite sur les traitements concomitants reçus par les participants. Par contre, il est peu probable que cette variable ait un effet sur les résultats obtenus.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? Les patients du groupe ARV 48 semaines courent un risque 37 % moins important d'atteindre un nombre de CD4 inférieur à 350 cellules/mm ³ ou de devoir entreprendre une thérapie ARV à long terme que les patients du groupe témoin (statistiquement significatif). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe ARV 12 semaines et le groupe témoin concernant l'objectif primaire et la durée qui s'est écoulée avant l'observation de l'objectif primaire.
Quelle est la précision de l'effet évalué? L'IC à 95 % de l'objectif primaire a une large étendue, mais est statistiquement significatif.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? OUI et NON. La manière dont les patients ont été recrutés peut être reproduite en clinique. Par contre, 73 % des patients inclus dans l'étude provenaient de la Grande-Bretagne ou de l'Afrique du Sud, ce qui limite la validité externe. Notons qu'il importe de prendre en considération le sous-type de virus le plus prévalent selon la région où le clinicien pratique puisque dans cette étude, 57 % des patients étaient infectés par un virus de sous-type B. De plus, les différentes lignes directrices occidentales recommandent à présent d'entreprendre une thérapie ARV à long terme dès la détection du VIH, ce qui rend ces résultats peu pertinents pour les régions appliquant ces nouvelles lignes directrices ² . En outre, il est présentement déconseillé de cesser une thérapie ARV, quel que soit le contexte clinique dans lequel elle a été entreprise, car certaines études ont démontré une augmentation de la mortalité à l'arrêt du traitement, même en présence d'une charge virale indécélable et d'un système immunitaire reconstitué ³ .
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? NON. L'objectif primaire composite n'est pas directement lié à la pratique clinique. Ceci diminue donc la portée de cette étude sur la pratique courante. Par contre, l'incidence d'infections opportunistes et les décès, qui sont des critères cliniques pertinents, avaient été classés dans les objectifs secondaires. Par ailleurs, la durée médiane du suivi de 4,2 ans étant trop courte, il a été impossible de démontrer un effet clinique sur ces critères.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? NON. La durée moyenne du suivi était trop courte (4,2 ans). Il a donc été impossible de démontrer des avantages cliniques, tels qu'une diminution de la mortalité ou des infections opportunistes.

Discussion

Dans l'étude Primo-SHM à répartition aléatoire contrôlée, sans insu, un traitement ARV de courte durée était entrepris lors de la primo-infection au VIH, soit pendant 24 ou 60 semaines. Les résultats recueillis auprès de 115 patients ont démontré une diminution significative de la charge virale 36 semaines après l'interruption du traitement chez les patients ayant été traités précocement ainsi qu'un délai plus long avant le début d'une thérapie ARV à long terme⁴. Par ailleurs, dans l'étude Setpoint (ACTG A5217), une étude ouverte, à répartition aléatoire et contrôlée, menée auprès de 130 patients moins de six mois après leur séroconversion (donc après le stade de primo-infection), un traitement ARV administré pendant 36 semaines a permis de constater une diminution du nombre de patients nécessitant un traitement ARV à long terme et une diminution de la charge virale à la 72^e semaine⁵. Ainsi, ces deux études indiquent que l'administration précoce du traitement ARV au début de l'infection au VIH permet des délais modestes dans la mise en place d'une thérapie ARV à long terme ainsi qu'une baisse de la charge virale. Les résultats de la présente étude étaient similaires à ceux des études précédentes. Par contre, les effets cliniques mesurés sont modestes, ce qui peut s'expliquer par la relativement courte durée du suivi pour

l'évaluation des critères tels que la mortalité et la survenue de sida. Toutefois, une analyse *post-hoc* a montré une tendance à retarder le début d'une thérapie ARV à long terme ou l'atteinte d'un nombre de CD4 inférieur à 350 cellules/ml lorsque la thérapie de courte durée est entreprise tôt après la séroconversion. Même si les bienfaits cliniques associés à l'entreprise d'une thérapie ARV durant la primo-infection demeurent modestes, le début précoce de la thérapie ARV comporte plusieurs avantages. D'un point de vue de santé publique, la diminution de la charge virale durant la primo-infection réduirait le risque de transmission du VIH². De plus, le contrôle précoce de la réplication virale réduirait la taille des réservoirs viraux dans certains organes, tels les ganglions, ce qui diminue les complications immunologiques à long terme du VIH².

Les forces de l'étude reposent entre autres sur la répartition aléatoire en blocs permettant d'obtenir des groupes présentant des caractéristiques comparables et sur son financement indépendant. Les chercheurs ont recruté suffisamment de patients pour atteindre une puissance de 90 %. De plus, le biais d'attrition était atténué grâce au faible nombre de pertes lors du suivi. Le suivi de chacun des groupes était identique et bien décrit dans le protocole de l'étude. L'analyse des résultats a été menée sur le modèle

« intention de traiter », ce qui permet d'augmenter la validité interne de l'étude.

Toutefois, plusieurs faiblesses viennent diminuer la validité interne de l'étude. Un biais de détection ne peut être exclu, car les traitements à l'étude n'étaient pas prescrits à l'insu, et les cliniciens pouvaient entreprendre le traitement ARV à long terme, constituant l'objectif primaire, selon leur jugement. Ainsi, l'appartenance d'un patient à un certain groupe de traitement pouvait venir influencer le choix du clinicien lors de la prise de décision. Néanmoins, les différentes raisons invoquées pour commencer le traitement ARV à long terme étaient similaires entre les groupes. Les patients du groupe ARV 48 semaines ayant atteint l'objectif primaire avaient un nombre moyen plus élevé de CD4 au début de la thérapie ARV à long terme par rapport aux groupes témoin et ARV 12 semaines. Ceci peut s'expliquer par un changement survenu dans les lignes directrices, c'est-à-dire la modification du seuil à partir duquel on entreprend une thérapie ARV (de 200 à 350 cellules/mm³)^{6,7}. Cette explication est plausible si l'on considère que les patients du groupe de traitement de 48 semaines auraient eu à commencer leur thérapie ARV après une attente plus longue que les patients n'ayant pas reçu de traitement. Enfin, la grande difficulté lors du recrutement est la sélection des patients vraiment en phase aigüe de l'infection. Or, certains patients à l'étude ont été répartis peu de temps après la séroconversion, alors que d'autres l'ont été jusqu'à 24 semaines après la séroconversion, ils ne peuvent donc plus vraiment être considérés comme en phase de primo-infection. Heureusement, les auteurs ont effectué une analyse *post-hoc* afin de retirer de l'analyse cette variable potentiellement confondante de l'analyse.

Bien que le protocole indique l'évaluation de l'observance, aucune donnée n'a été présentée, alors que l'observance correspond à un élément critique pour l'évaluation d'un traitement ARV. De même, les auteurs ne présentent aucune information détaillée sur les agents antirétroviraux spécifiques reçus au cours de l'étude, alors que le protocole

de recherche laissait aux cliniciens le choix des molécules. Bien que cet élément augmente la validité externe de l'étude du fait que le résultat ne dépendrait pas des agents choisis, la validité interne demeure grandement affectée par cette variable non contrôlée, puisqu'il est impossible de savoir si l'effet observé a pu être influencé par le traitement reçu.

En conclusion, cette étude a démontré que l'administration d'une thérapie ARV de 48 semaines à des patients qui sont au stade de primo-infection au VIH a modérément retardé le début de la thérapie ARV à long terme. Toutefois, les recommandations actuelles déconseillent l'arrêt de la thérapie ARV, même lorsque le patient est cliniquement stable. Ainsi, les résultats de cette étude ne permettent pas présentement de modifier les habitudes de pratique. Par contre, l'étude apporte des arguments supplémentaires pour faciliter la prise de décision de commencer une thérapie ARV à long terme pour un patient au stade de primo-infection.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Fidler S, Porter K, Ewings F, Frater J, Ramjee G, Cooper D et coll. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med* 2013;368:207-17.
2. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. [en ligne] <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (site visité le 7 juin 2013).
3. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC et coll. CD4+ count—guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-96.
4. Grijsen ML, Steingrover R, Wit FW, Jurriaans S, Verbon A, Brinkman K et coll. No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection: the randomized Primo-SHM trial. *PLoS Med* 2012;9:e1001196.
5. Hogan CM, Degruittola V, Sun X, Fiscus SA, Del Rio C, Hare CB et coll. The Setpoint study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis* 2012;205:87-96.
6. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S et coll. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the international AIDS society—USA panel. *JAMA* 2008;300:555-70.
7. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM et coll. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the international AIDS society—USA panel. *JAMA* 2006;296:827-43.