
Fréquence et déterminants de l'échec thérapeutique après interruptions programmées : bilan un an après la fin de l'essai Trivacan

Trivacan Prolongé - ANRS 12152

X. Anglaret, E. Bissagnéné, F Bohoussou, C. Danel, D. Gabillard,
R Moh, R. Salamon, S Sorho

Rappel de la Journée Scientifique PAC-CI 2007 consacrée à Trivacan (1)

- Conclusion des 2 grands essais sur les risques et bénéfices des interruptions programmées de traitement ARV (Trivacan ANRS 1269 et SMART)
=> Les Interruptions sont NON recommandées
- Principaux résultats de l'essai Trivacan ANRS 1269 :
 - ⇒ Interruptions « guidées par les CD4 » avec arrêt/reprise à 350/250 : morbidité 2,5 fois plus élevée que sous traitement continu *
 - ⇒ Interruptions « à cycle fixes » avec 2 mois arrêt/4 mois reprise : résistances virales 20% plus élevées que sous traitement continu **

* Lancet 2006

** Journal of Infectious Diseases, sous presse

Rappel : autres conclusions de Trivacan (2)

- Beaucoup d'autres résultats utiles aux cliniciens:
 - ❑ Tolérance efavirenz, ritonavir-indinavir
 - ❑ Troubles hématologiques sous AZT/Cotrimoxazole
 - ❑ Intérêt pratique du suivi des marqueurs anthropométriques
 - ❑ Conservation du ritonavir
 - ❑ Morbidité après la mise sous ARV
 - ❑ Pronostic à 3 ans des personnes en échec après 6 mois de traitement
 - Bibliographie :
 - ❑ 9 articles publiés à ce jour, dont 1 Lancet, 1 JID, 2 Antiviral therapy, 1 AIDS, 1 JAIDS, 1 Bull WHO
 - ❑ 3 manuscrits en préparation
-

1 an après la reprise des traitements en continu ...

Objectif :

- Chiffrer le succès clinique et immuno-virologique à la reprise du traitement chez des adultes ayant pratiqué des interruptions thérapeutiques programmées dans le cadre de l'essai Trivacan ANRS 1269
- Déterminer les facteurs associés à une charge virale détectable et à la résistance virale

Méthodes

- Schéma : Cohorte prospective multicentrique
- Critères d'inclusion : tout participant à l'essai Trivacan
- Date d'inclusion : reprise du traitement ARV continu
- Suivi et recueil des données : identique à pendant l'essai
- Date de point : 12 mois après reprise du traitement
- Variables à expliquer : (i) charge virale détectable (>300 copies/ml); (ii) au moins une mutation de résistance
- Analyse des facteurs associés à ces variables : régression logistique

Caractéristiques initiales (1)

(avant la reprise du traitement continu)

N=522

Pourcentage de femmes	77%
CD4 pré-traitement antirétroviral, médiane/mm3	270
Régime initial : ZDV-3TC-EFV	88%
Durée de traitement : depuis le début des ARV (mois), médiane	30
Temps passé sous ARV continu avant le début des ITP	7
Temps passé dans la stratégie d'ITP	21
Observance : au moins un oubli déclaré de comprimé	41%
Sous traitement ARV continu avant le début des ITP	40%
Pendant la stratégie d'ITP	38%
Morbidité : au moins un événement morbide sévère sous ARV	11%
Toxicité: au moins un changement de molécule pour toxicité des ARV	6%

Caractéristiques initiales (2)

(avant la reprise du traitement continu)

N=522

Types d'interruption pratiquées

ITP guidées par les CD4	40%
ITP à cycles fixes 2 mois arrêt/4 mois reprise	60%

Nombre de cycles d'interruptions/reprise, médiane 3

Caractéristique le jour de la reprise du traitement continu

CD4, médiane/mm ³	350
Index de Masse corporelle (Kg/m ²), médiane	23,3

Dernière charge virale mesurée sous traitement

Charge virale indétectable	75%
Charge virale détectable	25%
Au moins une résistance génotypique	64%

Caractéristiques finales (un an après reprise du traitement continu)

N=522

Observance : au moins un oubli déclaré de comprimé dans l'année	53%
Morbidité : au moins un événement morbide sévère dans l'année	8%
Régime : au moins un changement de régime dans l'année	9%
CD4 un an après reprise, médiane/mm³	474
Delta CD4 depuis la reprise, médiane	+ 118
Index de Masse corporelle (Kg/m²) un an après reprise, médiane	23,6
Delta IMC depuis la reprise, médiane	+0,0
Charge virale un an après reprise	
Charge virale indétectable	70%
Charge virale détectable	30%
Au moins une résistance génotypique	69%

Facteurs associés à l'échec : analyse multivariée

- L'Observance à toutes les phases écoulées depuis le début du traitement ARV (avant, pendant, après ITP) est fortement associée à l'échec 12 mois après reprise * :
 - critère "CV détectable"
 - Oubli d'au moins un comprimé avant les ITP: OR = 1,57 (1,02-2,41)
 - Oubli d'au moins un comprimé pendant les ITP : OR = 1,65 (1,01-2,69)
 - critère "au moins une résistance"
 - Oubli d'au moins un comprimé après les ITP : OR = 1,72 (1,06-2,80)
- Aucune autre caractéristique avant, pendant ou après ITP n'a été significativement associée à l'échec

* Après ajustement sur charge virale et résistance à la fin des ITP

Conclusion

- Trivacan a montré que les interruptions faisaient courir un risque virologique, en comparaison au traitement continu
 - Par un suivi prolongé un an après reprise du traitement continu chez des gens ayant pratiqué des interruptions, nous avons voulu savoir quels étaient les autres facteurs de risque d'échec virologique
 - Un an après la reprise chez des personnes ayant pratiqué des ITP (soit en moyenne 3 ans ½ après le début des ARV):
 - 70% de CV indétectable
 - Parmi les patients ayant une CV détectable => 1/3 n'ont pas de mutations de résistances
 - L'inobservance reste le principal facteur d'échec
 - L'observance est un problème constant tout au long du suivi d'un patient et pas seulement au début
-



Remerciements



- **Les personnes ayant accepté de participer à l'essai Trivacan ANRS 1269**
- **Les équipes:**
 - **SMIT:** E Bissagnene, A Kadio, S Eholie, A Kouame, A Tanon, G Nzunettu, D Rabe, M Abanou
 - **CIRBA:** H Chenal, O Ba-Gomis, JC Diby, D Hawerlander, F Kouame, O Bakayoko
 - **CNTS:** A Minga, L Dohoun, A Yao, M Doumbia, M Kouadio, K NDr'i, S Konate
 - **USAC:** C Kanga, A Adou , I Adou, J Djobi, C Guéhi, V Kouadio, J Séri
 - **CePReF:** S Toure, C Seyler , E Messou, A Anzian, E Cisse, N Dakoury, M Diarrassouba, J Gnokoro, MC Kassi, A Soro, A Tchehy, G Labibi, MP Nogbou
 - **CeDReS:** H Menan, A Emieme, R Toure, A Inwoley, T Ouassa, F Rouet, TA Toni, J Ekaza
 - **Equipe de coordination Trivacan :** C Danel, B Kouadio, R Moh, S Sorho†
 - A Kouakou, O Bakary, R Konan, S Konan, C N'Chot, B Siloue,
 - **INSERM U593:** X Anglaret, R Salamon, D Gabillard, YA Flori†, MP Martin, I Bely
 - **CHU Bichat Claude-Bernard:** G Peytavin
 - **CHU Necker:** M-L Chaix, C Rouzioux
- **Le conseil scientifique:**
 - F Barré-Sinoussi, F Boué, F Dabis, G Chêne, PM Girard, C Leport, C Rouzioux
- **Le comité indépendant de surveillance:**
 - T N'Dri-Yoman, D Costagliola, N Meda, D Sereni, P van de Perre
- **Les représentants du promoteur (ANRS):**
 - M Kazatchkine, JF Delfraissy, B Bazin, S Blesson, C Canon