

Pourquoi et comment changer un traitement antirétroviral efficace ?

Pr François RAFFI
Nantes

Quels sont les objectifs du traitement antirétroviral en 2007 ?

Perspective long terme : la Qualité de Vie doit être l'objectif **ultime!**

Maintenir/
Restaurer
fonction immune

Eviter toxicité long
terme et morbidité
induite par traitement

Faciliter adhérence :
schéma „sympa“
(peu/pas d'effets
secondaires)

Charge virale indétectable (< 50 c/ml)
est l'objectif **minimum !**

Health-related quality of life in HIV-1-infected patients on HAART: a five-years longitudinal analysis accounting for dropout in the APROCO-COPILOTE cohort (ANRS CO-8)

Protopopescu C, Marcellin F, Spire B, Préau M, Verdon R Peyramond D, Raffi F, Chêne G, Leport C, Carrieri MP

Qual Life Res 2007; 16 : 577-591

- Suivi longitudinal (5 ans) de la QUALITE DE VIE (SF-36) de 1000 patients débutant traitement ARV
- Amélioration scores physique et mental
- Analyse multivariée : « *une immunodépression et la présence d'effets indésirables rapport es par le patient sont des prédicteurs négatifs des scores physique et mental* »

Pourquoi changer ?

- Toxicité
 - Lors de la survenue de celle-ci
 - En prévention
- Simplification
 - Complexité, Contraintes
 - associées à rupture observance
- Epargne de classe
 - moins de rationnel en 2007
 - Nouveaux IP/r « taillés » pour la multi-résistance aux IPs (TPV/r, DRV/r)
 - 6 classes thérapeutiques disponibles

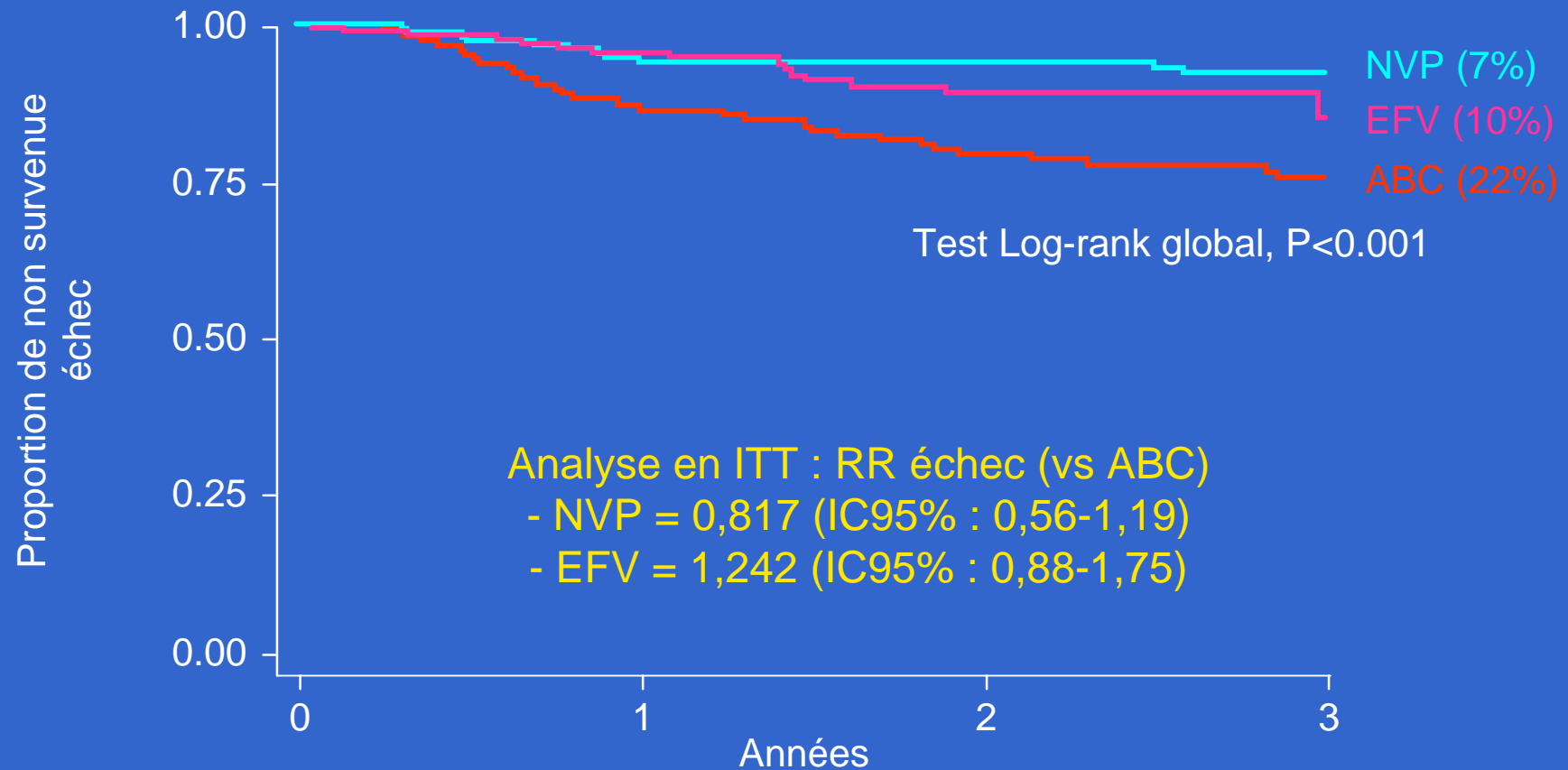
Changement d'une trithérapie efficace comportant un IP

- Objectifs : diminuer le risque de survenue de lipodystrophie et de troubles métaboliques (Yéni 2006)
- Autres avantages :
 - Réduction nombre global de comprimés
 - Diminution complexité traitement (ritonavir)
 - Diminution des interactions médicamenteuses potentielles
 - Épargne classe des IPs
- Stratégies possibles
 - 2 INTI + 1 INNTI
 - Trizivir®

The NVP/EFV/ABC study (NEFA)

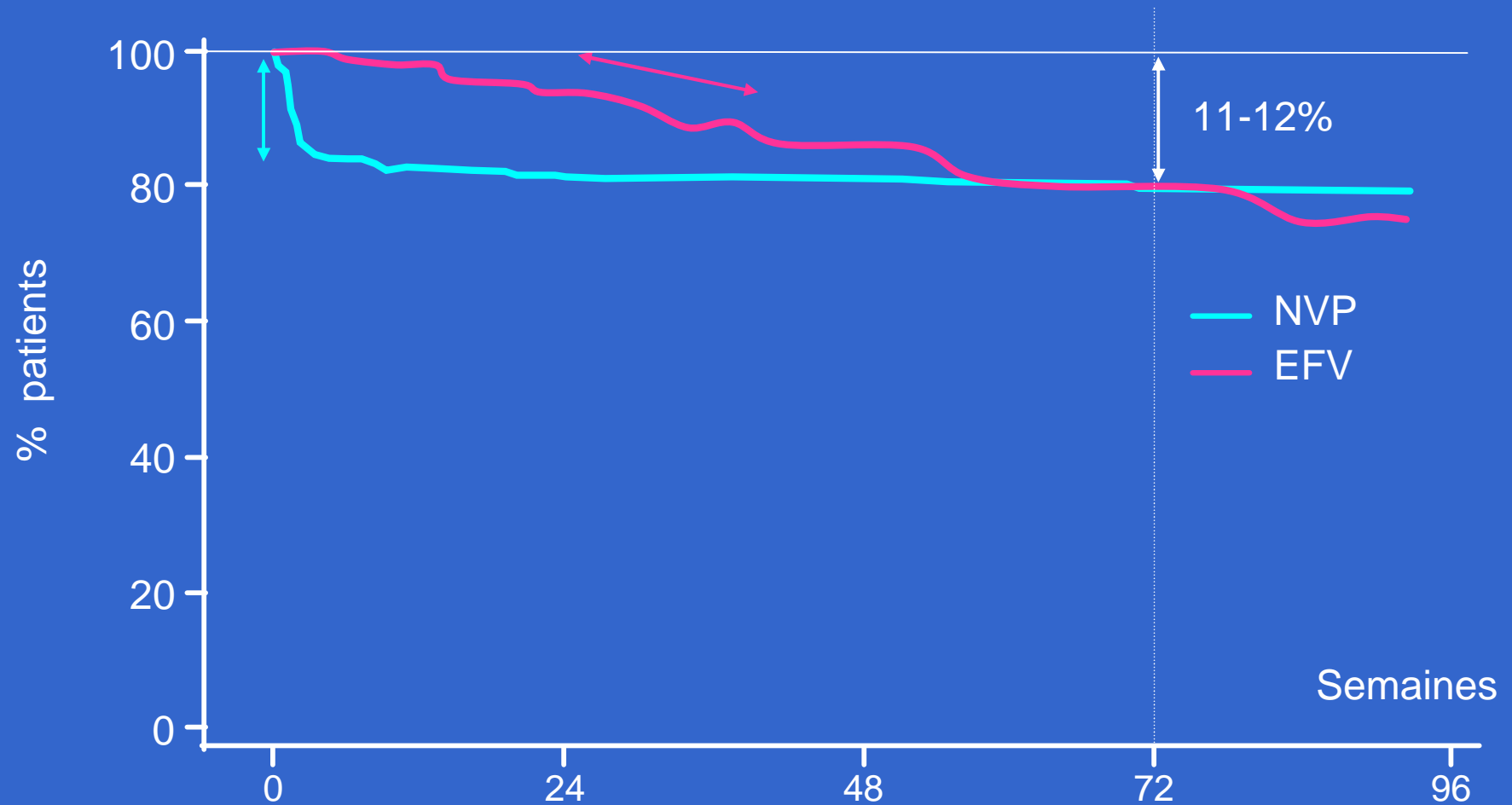
- Essai ouvert, multicentrique, randomisé
- Patients VIH+ avec ARN VIH < 200 c/ml depuis = 6 mois sous 2 INTI + IP
- Naïfs ABC et INNTI
- 460 patients randomisés :
 - switch IP pour NVP, EFV ou ABC

NEFA : Survenue échec (décès, progression clinique, échec virologique) moindre avec INNTI



Kaplan–Meier survival estimates

NEFA : arrêt INNTI pour EI



NEFA : Résultats à 3 ans

Événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement

	Nevirapine (n=155)		Efavirenz (n=156)		Abacavir (n=149)	
	At 1 year	At 3 year	At 1 year	At 3 year	At 1 year	At 3 year
<i>Clinical (any)</i>						
Neuropsychiatric	6	6	19	26	0	0
Cutaneous	12	12	3	4	0	0
Gastrointestinal	0	2	4	5	1	3
Systemic	1	1	0	0	8	8
Other	1	2	1	4	0	2
<i>Laboratory (any)</i>						
Increased transaminases	4	4	0	0	0	0
Hyperglycemia	2	2	0	0	0	0
Total	26 (17%) †	29 (19%) ‡	27 (17%) †	39 (25%) ‡	9 (6%) †	13 (9%) ‡

† P=0.013

‡ P=0.005

Moins d'arrêt dans les bras ABC et NVP comparé à EFV : raison principale = troubles neuropsychiques persistant sous EFV

Switch pour névirapine chez les patients prétraités : risque d'hépatotoxicité

- Méta-analyse de 4 essais randomisés de patients virologiquement contrôlés substituant IP pour NVP (1)
 - 410 patients dont 277 avec CD4 «élevés» (> 400/mm³ chez l'homme, > 250/mm³ chez la femme)
 - Pas d'augmentation du risque d'hépatotoxicité
 - RR CD4 bas versus élevés = 1,46 (IC 95 % = 0,43-4,98)
- Cohorte EUROSIDA (2)
 - 1 369 patients prétraités dont 781 avec CD4 «élevés»
 - Risque (ajusté) d'arrêt de NVP similaire dans les 2 groupes (CD4 bas et CD4 élevés) et significativement inférieur à celui des patients naïfs à CD4 élevés

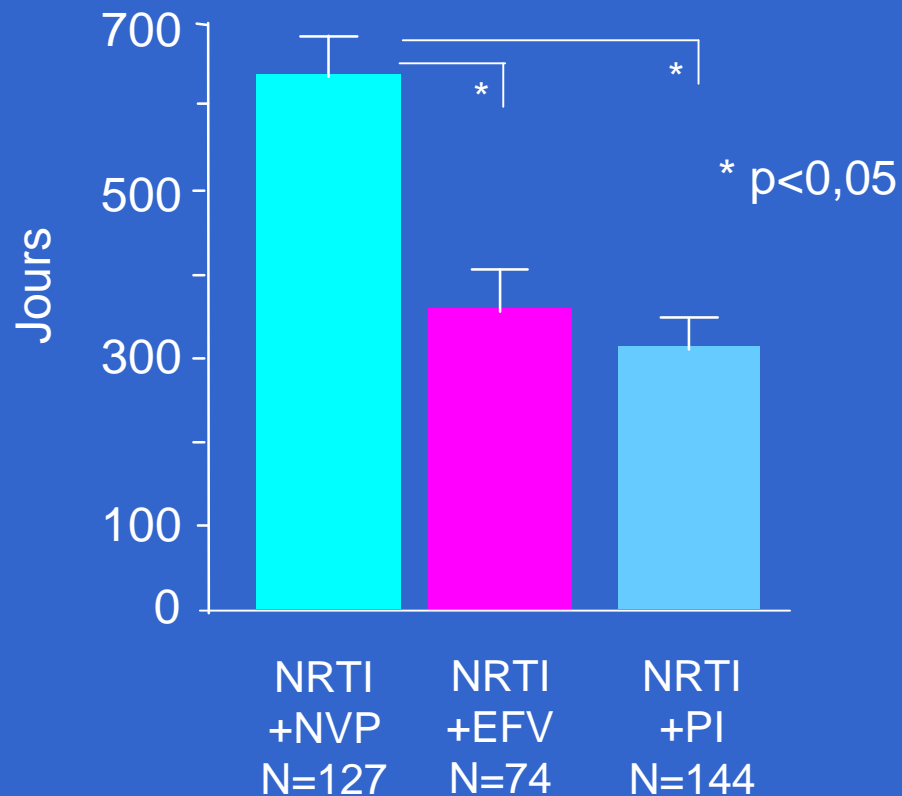
(1) De Lazzari E. ICAAC 2006, Abs. H-1064

(2) Mocroft A., IAC 2006, Abs. THAB0104

Névirapine en traitement de 1ère ligne

Taux d'arrêt faible

- Durée moyenne maintien traitement de 1ère ligne :
NVP >> EFV ou IP



% arrêt à 1 an

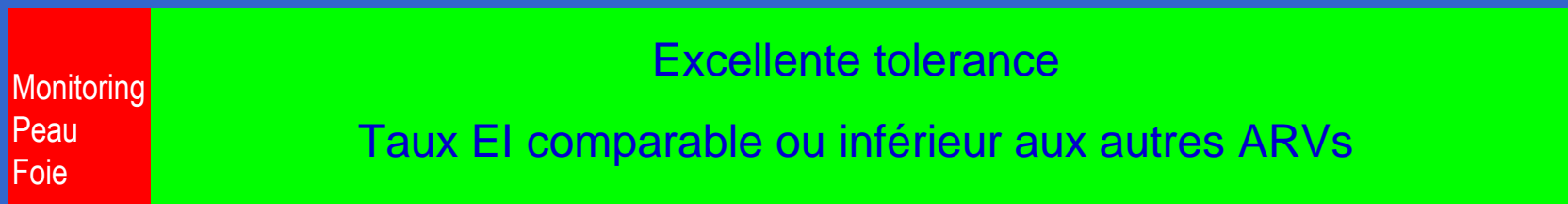
IP = 73%

EFV = 68%

NVP = 44%

Tolérance long terme NVP vs efavirenz

NVP



EFV

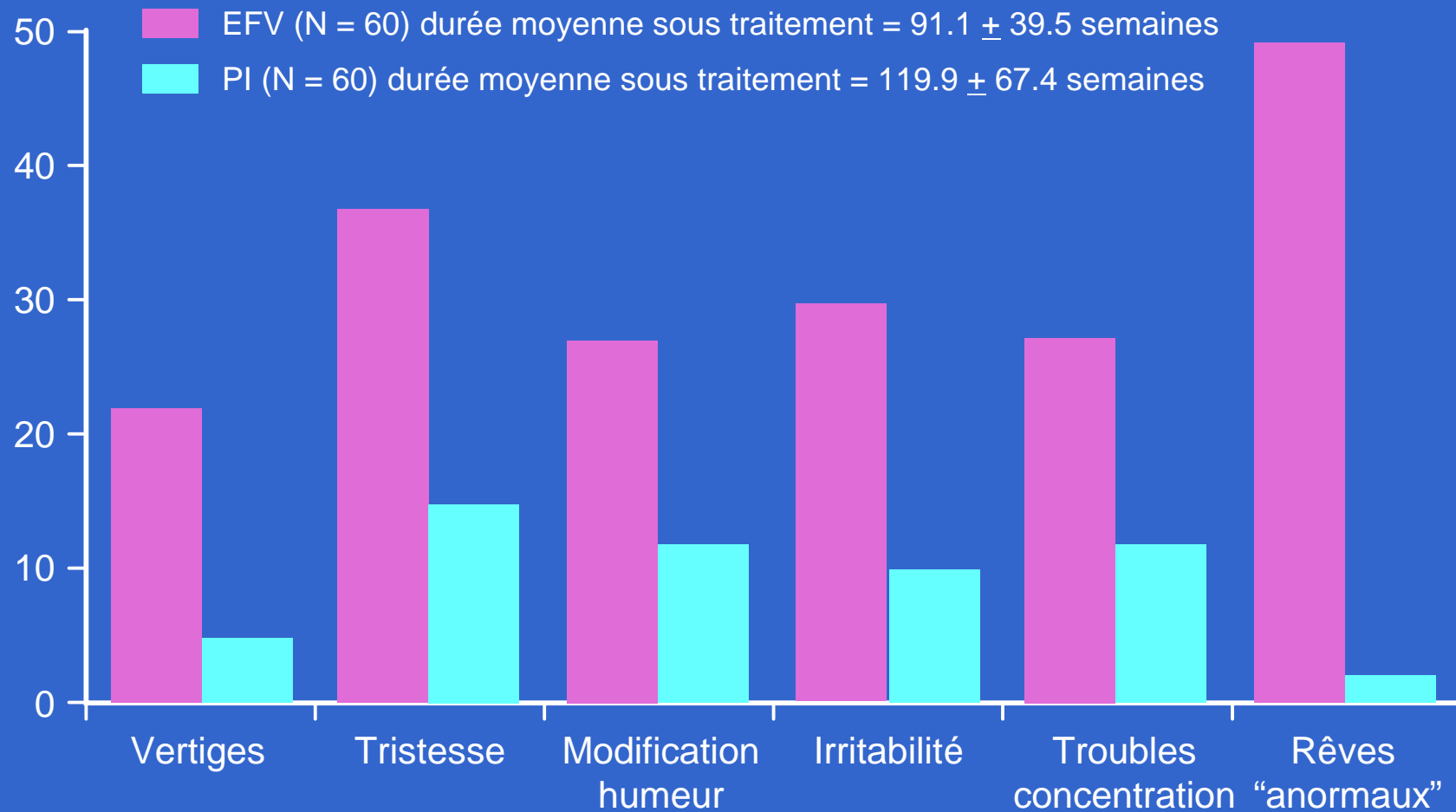


3 6 9 12 15 18 21 24 27 30

Mois

Evidence d'une toxicité neuropsychique à long-terme avec EFV

% symptômes



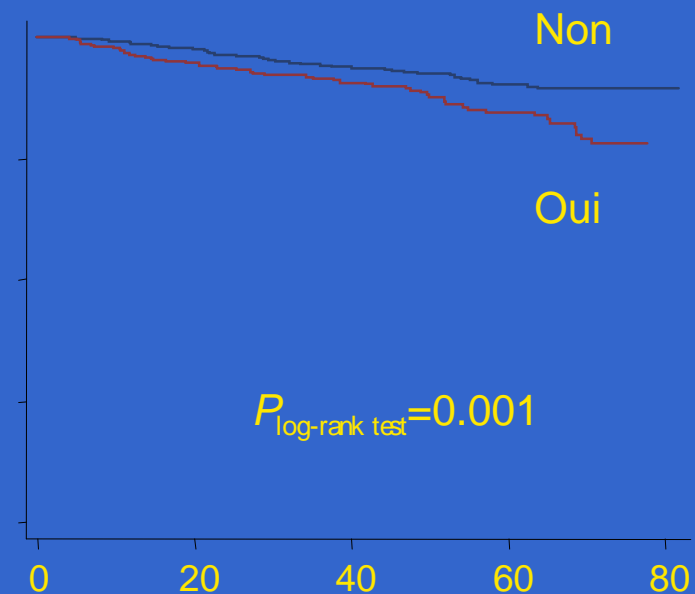
La présence de symptômes dépressifs est associée à la progression clinique et la mortalité dans APROCO-COPILOTE

Association significative et indépendante des autres facteurs (adhérence, Stade CDC, CV, âge)

Probabilité de progression clinique selon présence ou non de symptômes de dépression à l'initiation du traitement ARV (ANRS CO-8 APROCO-COPILOTE, n=1028)

Symptômes de dépression présents chez 41% des patients !

Score dépression = échelle CES-D, avec seuil à 17 pour les hommes et 23 pour les femmes



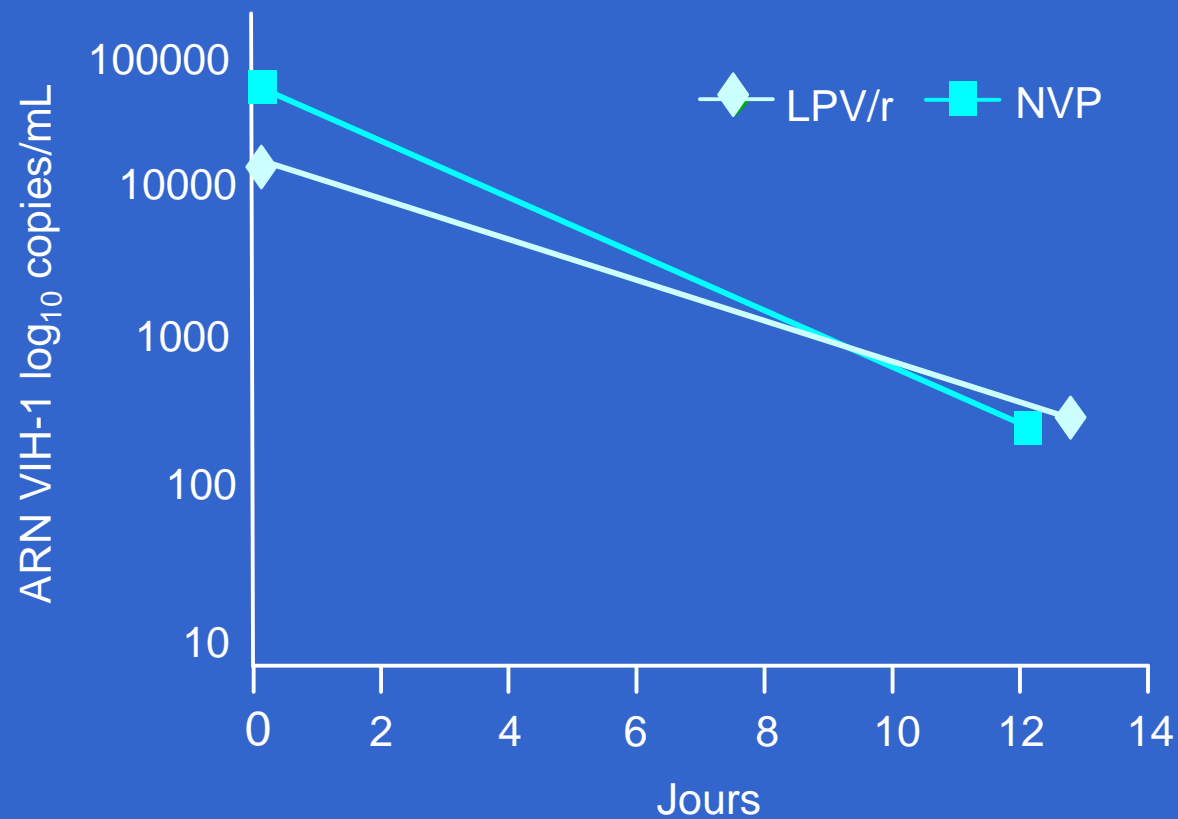
Femme en âge de procréer

Désir de grossesse sous ARV

- EFV CI (FDA catégorie D) = démonstration risque toxicité fœtale chez la femme
- NVP (FDA catégorie B) = chez l'animal, absence de risque sur le fœtus, mais absence d'études cliniques chez la femme enceinte
- IP/r utilisables en cours de grossesse :
 - LPV/r
 - SQV/r
- Attention également au choix des INTIs

Décroissance CV chez femmes enceintes traitées par NVP ou LPV/r (N=43)

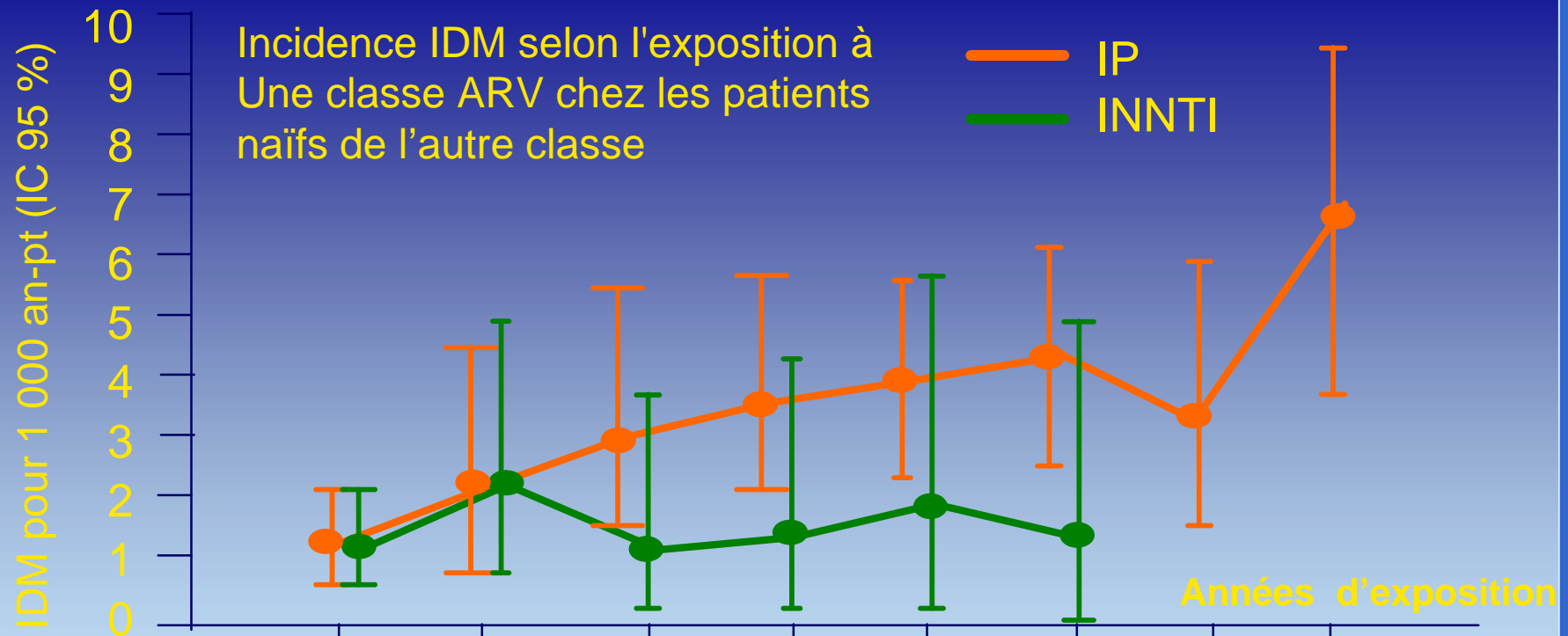
Décroissance CV



Les différents ARV ont des effets indésirables et des toxicités différents

	Court/moyen terme	Long-terme
INTIs		
Zidovudine	Anémie	Tox Mito
Didanosine	Pancréatite	Tox Mito
Abacavir	HSR	Aucun ?
Tenofovir	Rénale	Rénale ?
INNTIs		
Efavirenz	SNC, Foie, Peau	SNC, Lipoatrophie
Névirapine	Peau, Foie	Aucun ?
IP/r		
	GI, (Bilirubine) Lipides	GI, Lipides, Résistance Insuline Lipodystrophie Risque CV

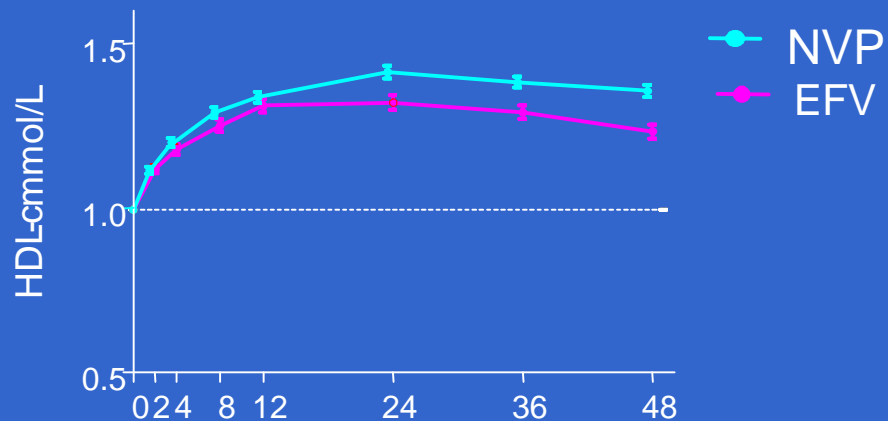
Infarctus du myocarde : impact des INNTIs et des IPs, cohorte D:A:D



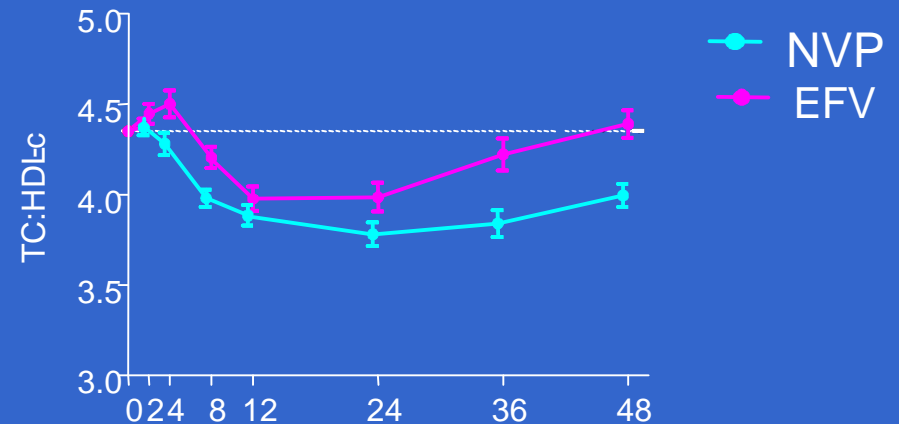
	0	< 1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	> 6	Total
IDM (n)	16	7	12	19	25	23	12	22	136
Suivi (an-pt)	11815	3108	3808	5144	6108	5199	3525	3306	42013
IDM (n)	16	6	3	3	3	2			33
Suivi (an-pt)	11815	2585	2294	1980	1525	1424			21623

Etude 2 NN: modifications lipides

HDL-Cholestérol



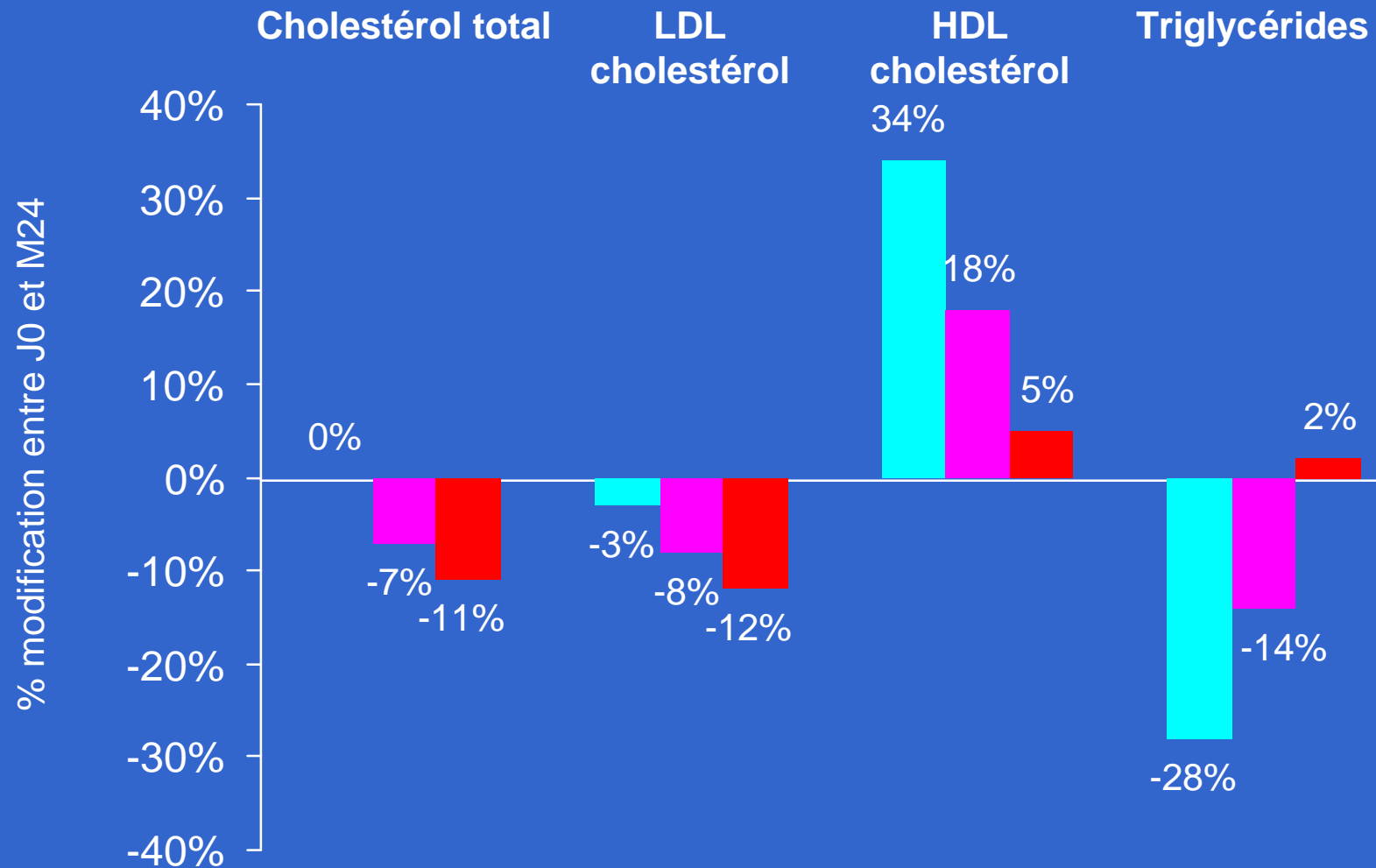
Rapport CT:HDL-chol



- Comparé à EFV, NVP (qd ou bid) est associé de manière significative à :
 - une augmentation plus importante du HDL-c
 - une diminution plus importante du rapport CT:HDL-c
 - une augmentation moindre des TG

LIPNEFA – Résultats à 24 mois

■ NVP ■ EFV ■ ABC



10 Ans de Viramune®

Maintien CV indétectable
de manière prolongée

Excellente tolérance
long-terme

Amélioration/
Préservation



Simple, pratique, flexible

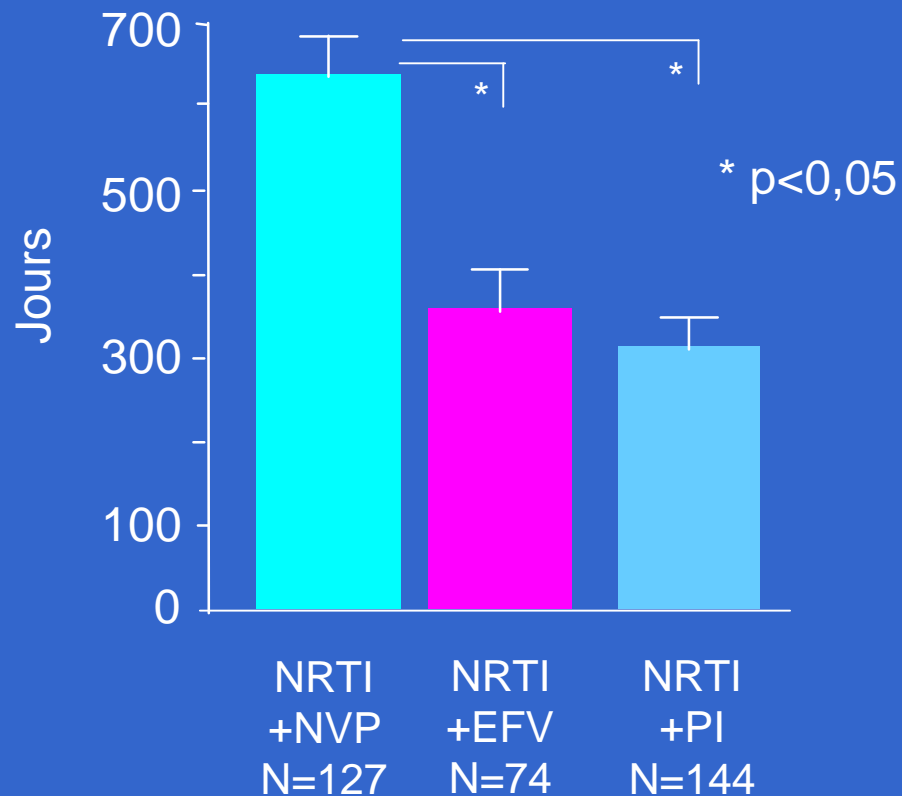
Qualité de Vie

Absence symptômes GI, SNC, LD,
„Protection“ lipidique
Pas d'augmentation du risque
cardiovasculaire

Névirapine en traitement de 1ère ligne

Taux d'arrêt faible

- Durée moyenne maintien traitement de 1ère ligne :
NVP >> EFV ou IP



% arrêt à 1 an

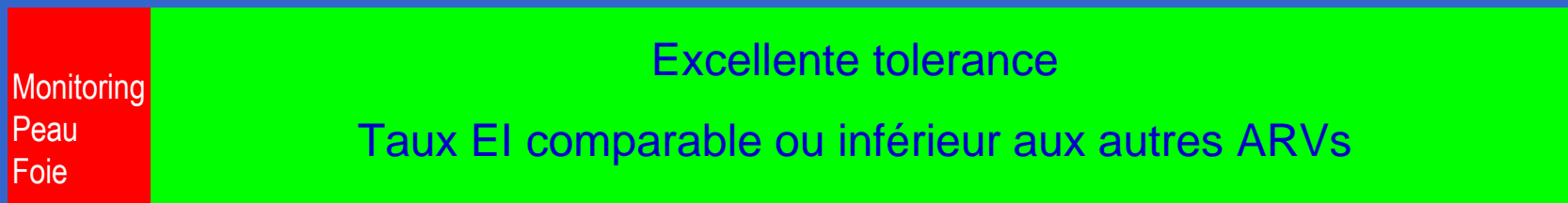
IP = 73%

EFV = 68%

NVP = 44%

Tolérance long terme NVP vs efavirenz

NVP



EFV



3 6 9 12 15 18 21 24 27 30

Mois

Maintien du succès long terme sous NVP + absence toxicité long terme + confort thérapeutique = Qualité de vie optimale

- FR, Infection VIH asymptomatique
- 7/1996 : ZDV/ddC/RTV (CD4=329/mm³)
- 10/1996 : ZDV/3TC/RTV (toxicité ddc)
- 8/1998 : CBV/NVP
 - CV < 200 c/mL
 - CD4=573/mm³
- 5/2007 : An 8,5 de CBV/NVP (45 ans)
 - CV < 50 c/mL
 - CD4=693/mm³
 - Aucun EI, Aucun symptômes cliniques, Pas de troubles digestifs, Pas de troubles neuro-psy ni du sommeil, Pas de LD, bilan biologique strictement normal, dont lipides
 - Aucune co-médication nécessaire
 - Poursuite visites contrôle (routine) tous les 6 mois (annuelles ?)
 - Substitution CBV⇒TVD ou K VX ? + passage NVP qd