

9^{èmes} Journées Nationales d'Infectiologie

L'optimisation du traitement antirétroviral en 2008

Les choix du clinicien



Dr Jade GHOSN



**Médecine Interne &
Maladies Infectieuses
CHU Bicêtre**

**Laboratoire de Virologie
EA MRT 3620
CHU Necker**

2008: 22 antirétroviraux pour le traitement du VIH

- **Analogues Nucleosidiques**

1. AZT, zidovudine, Retrovir ®
2. ddl, didanosine, Videx ®
3. d4T, stavudine, Zerit ®
4. 3TC, lamivudine, Epivir ®
5. ABC, abacavir, Ziagen ®
6. TDF, tenofovir, Viread ®
7. FTC, emtricitabine, Emtriva ®

- **Inhibiteurs Non Nucleosidiques**

8. nevirapine, Viramune ®
9. efavirenz, Sustiva ®
10. etravirine, (ATU)

- **Inhibiteurs de la Protease**

11. Indinavir, Crixivan ®
12. ritonavir, Norvir ®
13. saquinavir, Invirase ®
14. lopinavir/r, Kaletra ®
15. nelfinavir, Viracept ®
16. atazanavir, Reyataz ®
17. fosamprenavir, Telzir ®
18. tipranavir, Aptivus ®
19. darunavir, Prezista ®

- **Inhibiteurs d'entrée**

20. enfuvirtide, Fuzeon ®
21. maraviroc, Celsentri ®

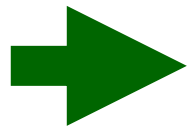
- **Inhibiteurs de l'intégrase**

22. raltegravir, Isentress ®

Cas Clinique n° 1

- Mr X, 40 ans
 - DNID, HTA, Surpoids, hypertryglicéridémie
 - Toxoplasmose cérébrale révélatrice d'une infection par le VIH1
 - CV = 500 000 cp/ml;
 - CD4 = 84/mm³
 - Génotype de résistance: aucune mutation de résistance
-

Initiation TARV



03/01/07 J0= **TDF/FTC QD+ LPV/r BID**

21/02/07 CV 4180 cp/ml

M3 CV 70 cp/ml

Cas Clinique n° 1 (suite)

- M6 CV 70 cp/ml

Dosage résiduel LPV: 4600 ng/ml



TARV poursuivi

- M12 CV 70 cp/ml

Dosage OK

Génotype de résistance : non amplifiable

Cas Clinique n° 1

Questions

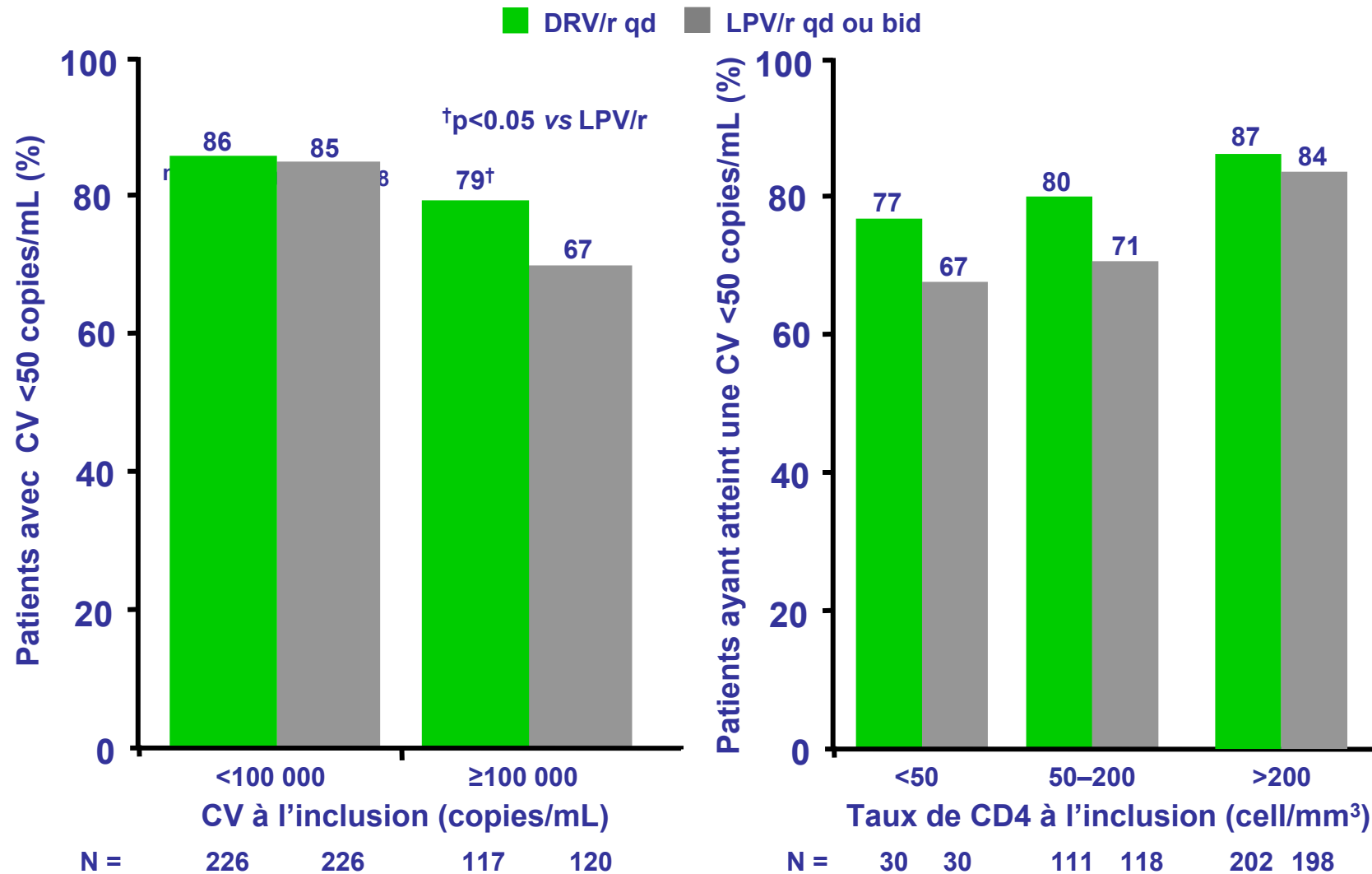


- **Comment expliquer cette CV > 50cp/ml?**
 - Puissance du traitement ?
 - Observance du traitement ?
- **Risque d'émergence de mutations de résistance ?**
- **Quelle(s) option(s)?**

Puissance du traitement

- ARN-VIH très élevé
- Immunodépression sévère + IO

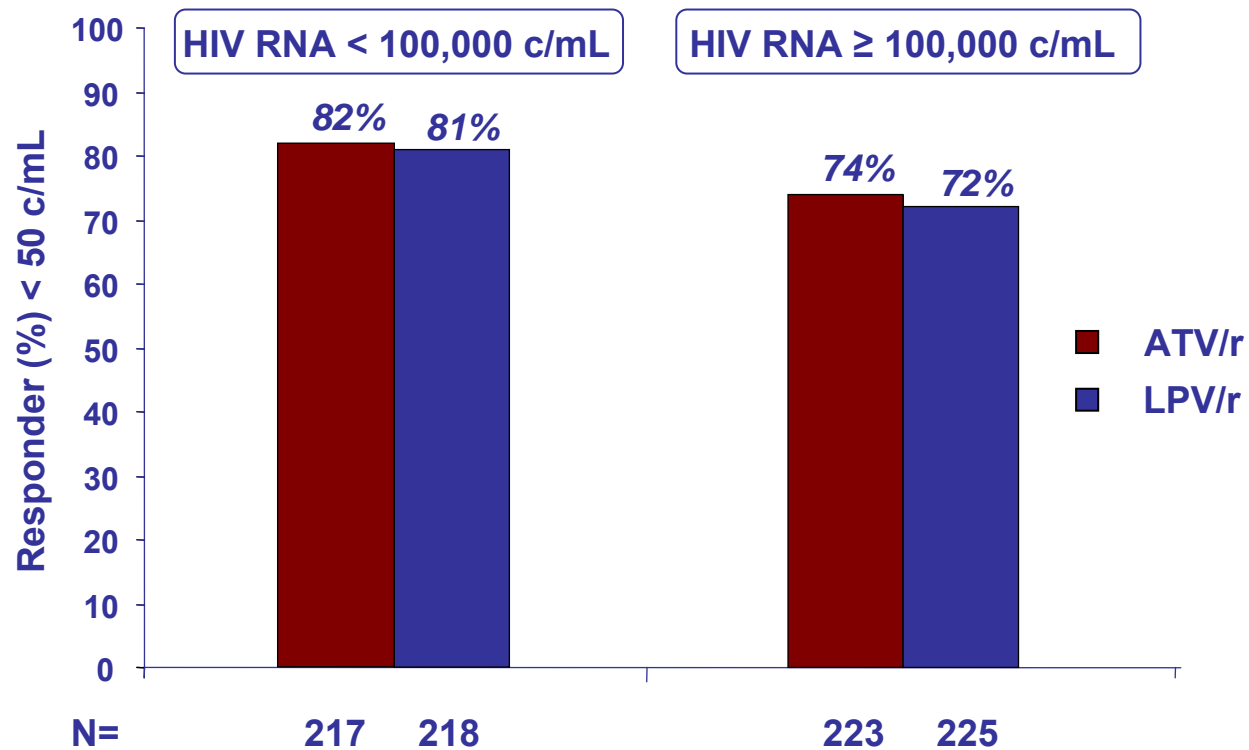
ARTEMIS: ARN-VIH1 <50 copies/ml à S48 en fonction de l'ARN-VIH1 ou du taux de CD4 à l'inclusion



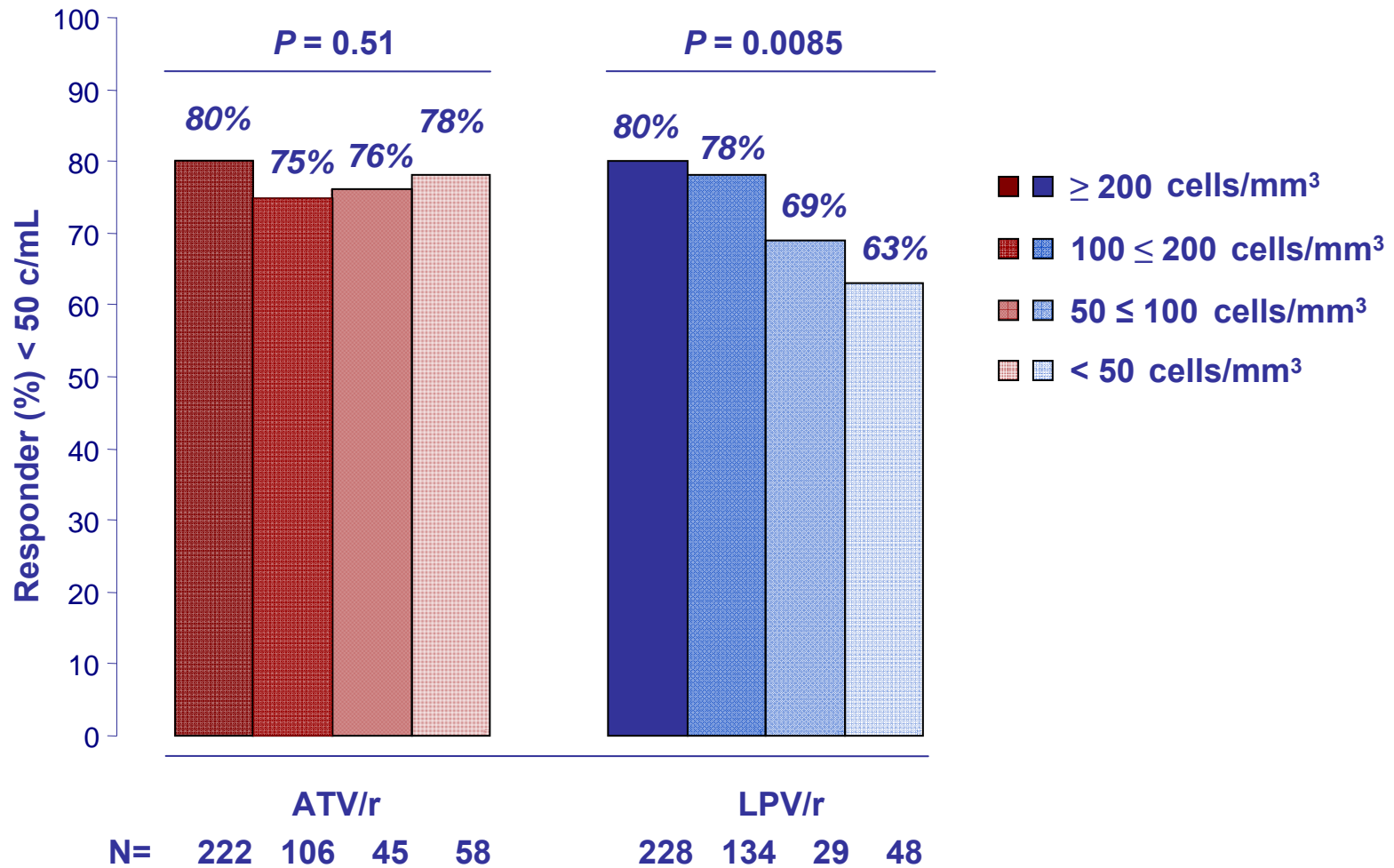
ITT – TLOVR †Analyse par Chi-2

DeJesus, ICAAC 2007

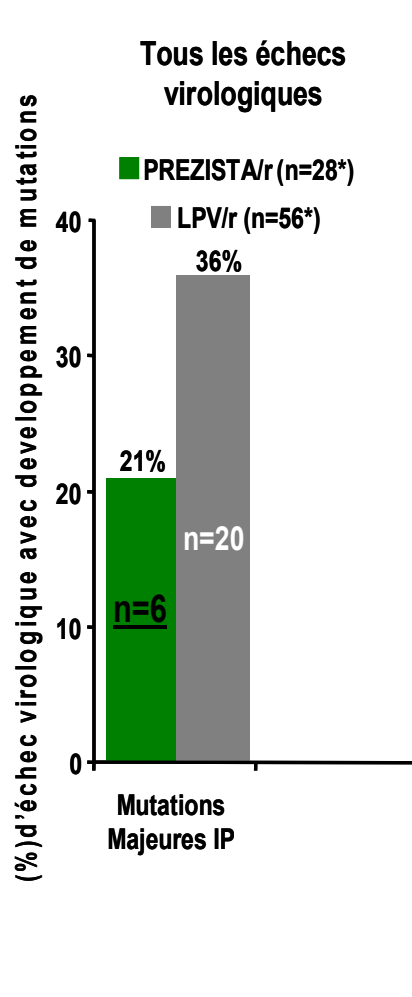
CASTLE: ARN-VIH1 <50 copies/ml à S48 en fonction de la CV l'inclusion



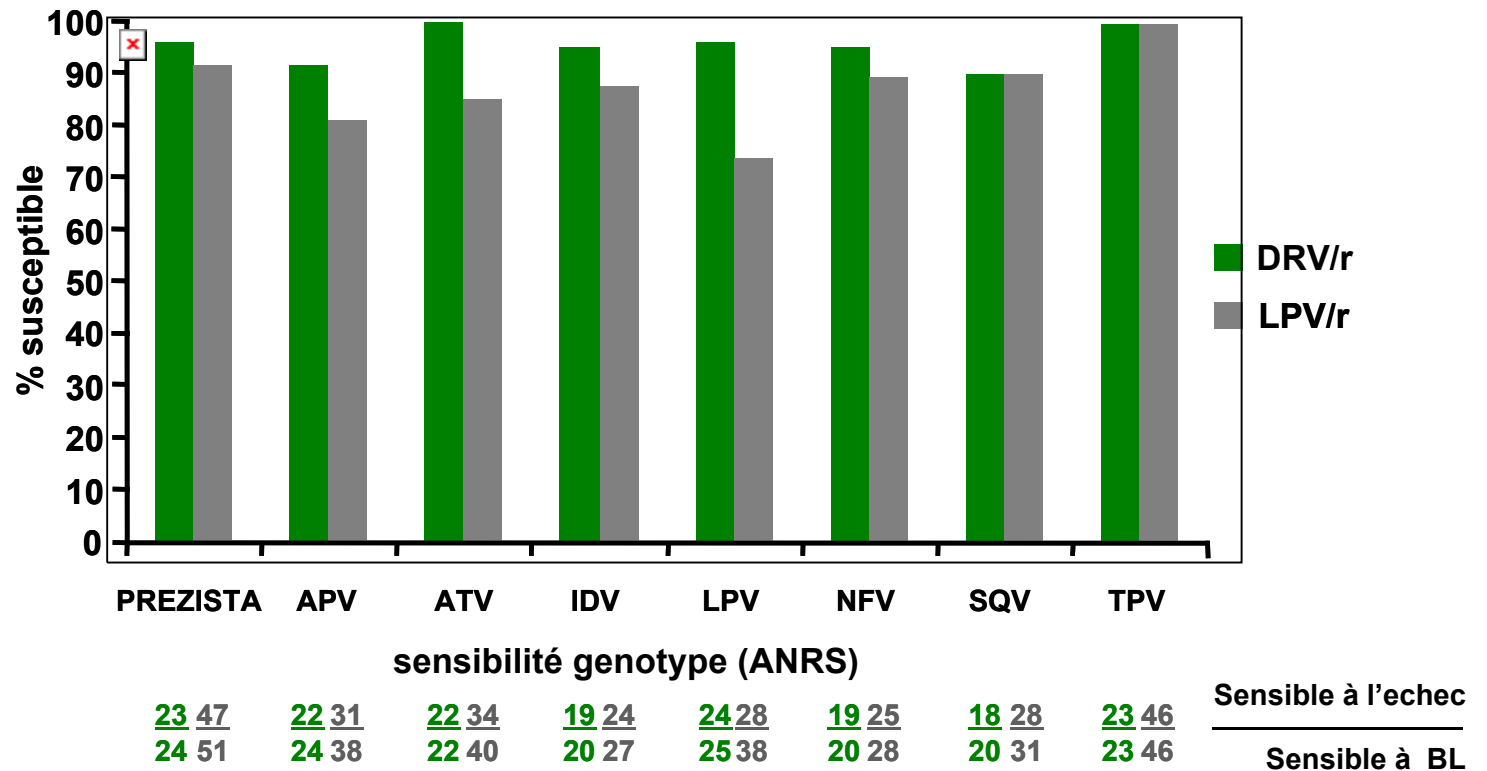
CASTLE: ARN-VIH1 <50 copies/ml à S48 en fonction des CD4 à l'inclusion



TITAN : Risque d'émergence de mutations de résistance à l'échec (> 400 cp/ml)

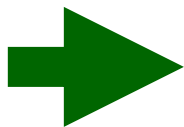


TITAN: % d'isolats restant sensibles (ANRS) aux autres IP après échec virologique sous DRV/r 600/100 bid ou LPV/r 400/100 bid



Cas Clinique n°2

- Mr Y, 27 ans
 - VIH+ diagnostiqué en 2003
 - CV 176 000 cp/ml, CD4 320/mm³
 - 1ère ligne TARV: **CBV + IDV/r 400/100 bid**
 - Excellente efficacité et bonne tolérance
 - 18/09/2006: CV < 40, CD4 550/mm³
-



Souhaite une simplification

Cas Clinique n°2 (suite)

- Sept 2006 : ABC/AZT/3TC 1 cp x 2/jour
 - Déc 2006: CV < 40 cp/ml
 - Mars 2007: CV = 50 cp/ml
 - Juin 2007: CV = 54 cp/ml
 - Sept 2007: CV = 60 cp/ml
-

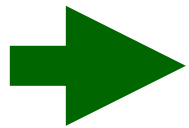
Cas Clinique n°2 (suite)

- Déc 2007 :

CV = 110 cp/ml

Génotype de résistance:

M184V, L210W, T215Y



Résistance à AZT et 3TC

Cas Clinique n° 2

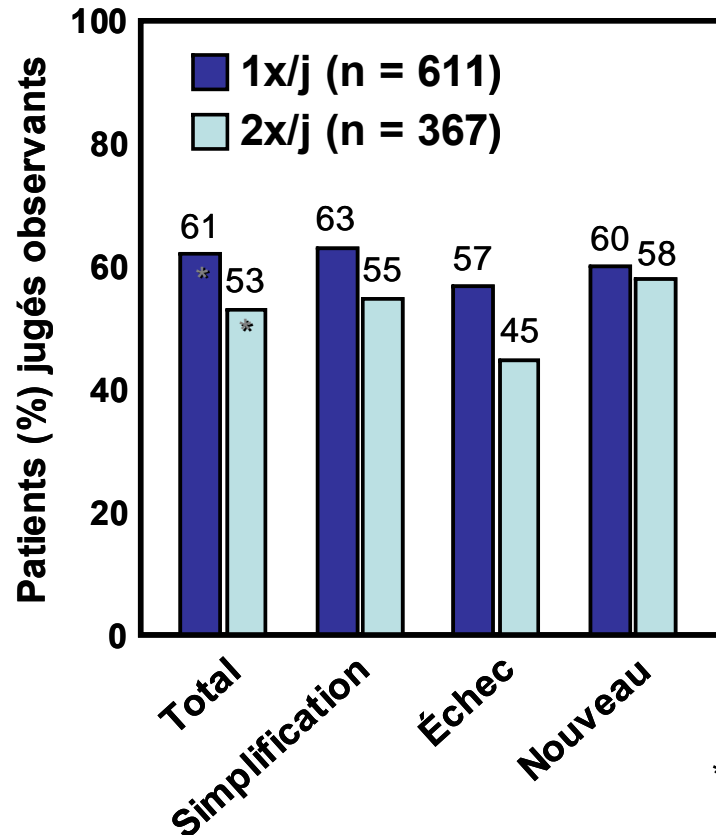
Questions



-
- **Simplification : quelle association ?**
 - **Observance: une fois vs deux fois par jour ?**
 - **A partir de quel niveau de charge virale intervenir ?**

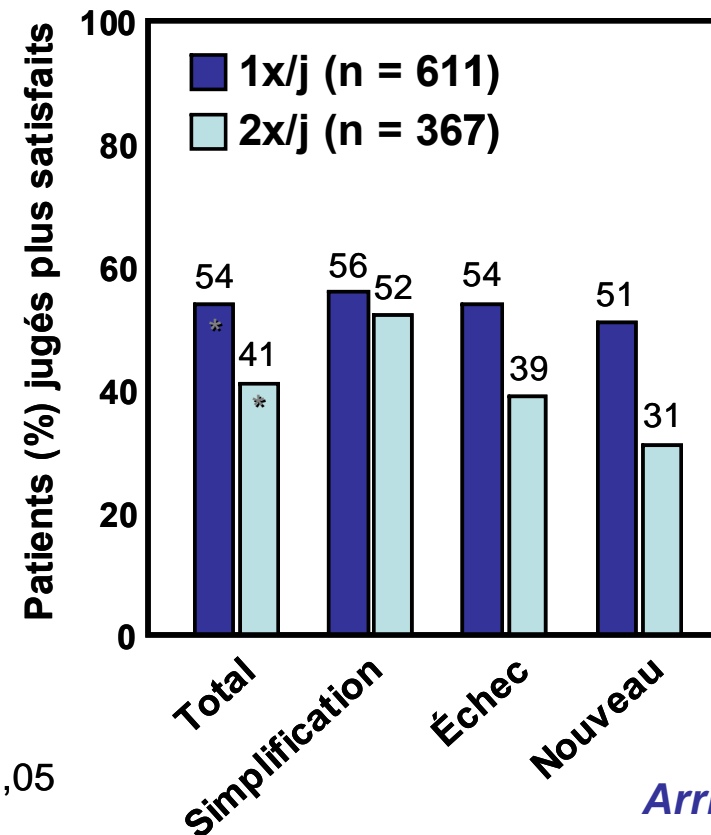
Une fois vs deux fois par jour

Observance



* $p < 0,05$

Satisfaction



Arribas, IAS 2004

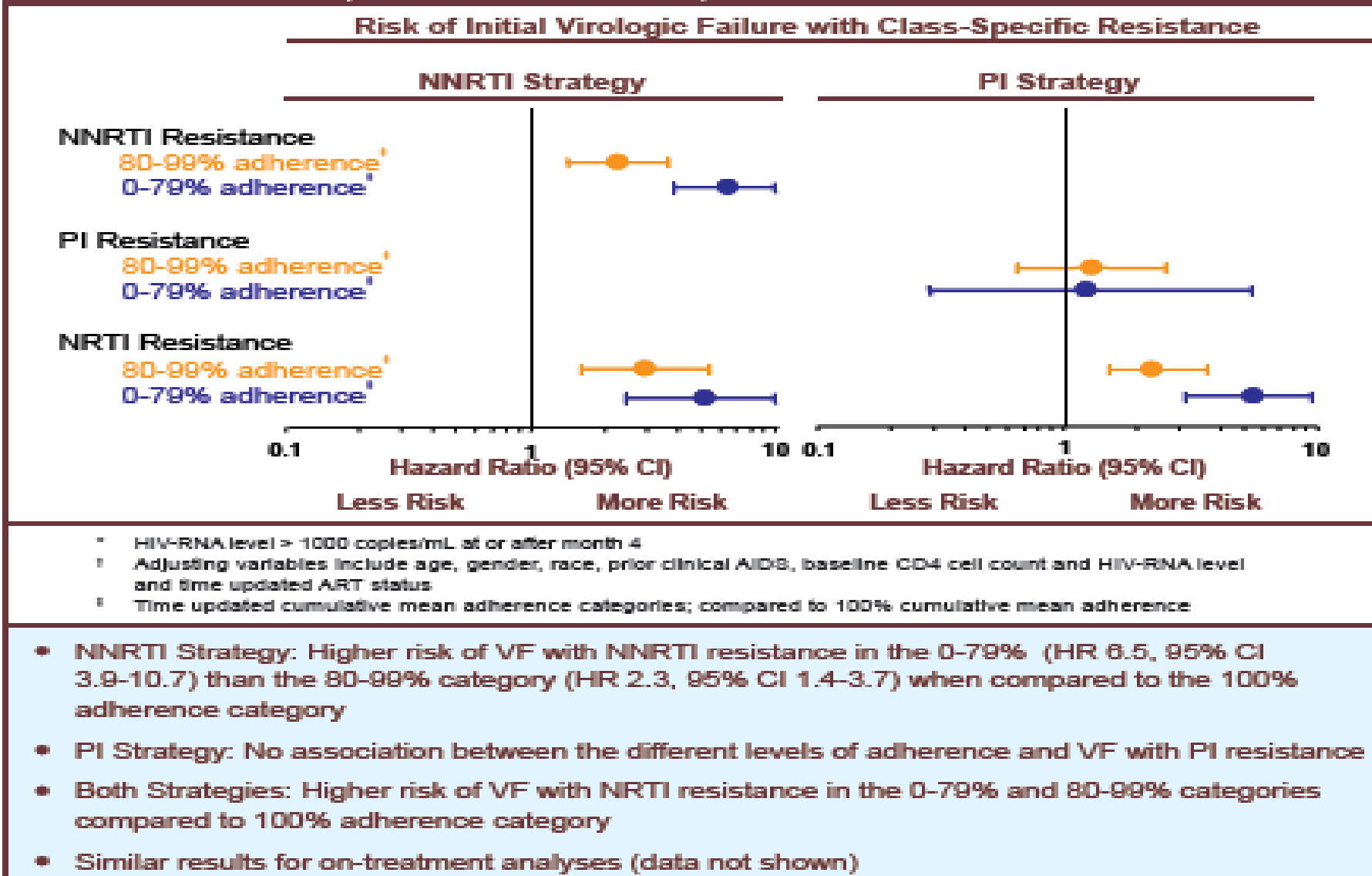
ALIZE: adhésion 82% QD vs 63% BID, $p=0.002$

SWAN: rebond virologique BID (16%) vs QD (7%), $p = 0.004$

Molina, JID 2005/ Gatell, CID 2007

Pardonnance du traitement (1)

Figure 2: Risk of initial virologic failure* with resistance by adherence categories: Hazard ratio† (95% confidence interval)



Pardonnance du traitement (2)

- Dans le groupe INNTI, le risque de développement de la résistance est inversement corrélé au degré d'adhésion au traitement au moment de l'échec initial
- Dans le groupe IP, pas d'association entre le degré d'adhésion et le risque de développement de mutations de résistance au moment de l'échec initial
- Dans les deux groupes, une mauvaise adhésion était corrélée à un risque de développement de résistance aux INTI
- L'émergence de résistance aux IP était rare chez les patients sous IP/r

A partir de quel niveau de charge virale faut-il intervenir ? (1)

- N = 362 pts suivis, ayant atteint une CV < 50 cp/ml
- PLV ('persistent LV')= 51-1000 c/ml au moins 3 mois

- Un épisode de PVL est associé:
 - à un risque majeur d'échec virologique (39% vs 9%, HR : 3,8)
 - une survenue plus précoce de l'échec virologique (68 mois vs > 72 mois)

A partir de quel niveau de charge virale faut-il intervenir ? (2)

- Méthode

- 14 patients en 1^{ère} (n = 5) 2^e (n = 7) ou 3^e (n = 2) ligne
- Persistance d'une CV détectable < 1000 cp/ml
(médiane = 650 cp/ml)
- Séquençage RT + Prot sur période moyenne de 16,6 mois

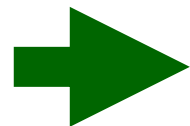
- Résultats

- RT : Nouvelles mutations au cours du temps
 - Patients prétraités par NRTI : médiane CV 150 cp/ml
- Prot : Nouvelles mutations primaires au cours du temps
 - Chez 9 patients avec CV médiane à 200 cp/ml

Cas Clinique n°3

- Mr Z, 42 ans
 - VIH+ de découverte récente
 - CD4 330/mm³ et CV à 120 000 cp/ml
 - 1ère ligne = **ABC/3TC + NVP QD**
-

• M1 : Cytolyse hépatique à 3N



- Veut un traitement QD
- Ne veut pas d'EFV (travaille dans les TGV et roulement sur différents horaires)

Cas Clinique n°3 (suite)

→ABC/3TC + ATV/r 300/100 mg QD

Excellente efficacité mais ictère conjonctival et cutané « gênant » pour ce patient

Atazanavir: hyperbilirubinémie > grade 2

ALERT: 13% (fosAPV/r: 0)

CASTLE: 34% (LPV/r < 1%)

Atazanavir et ictère conjonctival et muqueux

SWAN: grade 3-4 : 2% des patients

Gatell, CID 2007/ Smith, IAS 2007/ Smith, ICAAC 2007/ Molina, CROI 2008

Cas Clinique n° 3

Questions



Quel IP en QD ?

Quel IP en une prise par jour (1)?

- **FosAPV/r:**

à 1400/100-200 mg QD :

- 88% des patients (45/51) ont une C_{\min} d'APV > 800 ng/mL

QI WT		
700/100mg FPV/RTV BID	1400/200 mg FPV/RTV QD	1400/100 mg FPV/RTV QD
12,2 ± 4,1	8,7 ± 4,1	7,4 ± 2,8
QI MT		
700/100mg FPV/RTV BID	1400/200 mg FPV/RTV QD	1400/100 mg FPV/RTV QD
2,0 ± 0,7	1,4 ± 0,7	1,2 ± 0,5

Muret, IWCPHT 2007

Garraffo, IWCPHT 2005

- **SQV/r :**

1000/100 mg BID : 100% des patients (18/18) C_{\min} SQV > 100 ng/mL

2000/100 mg QD : 82% des patients (14/17) C_{\min} SQV > 100 ng/mL

1600/100 mg QD : 50% des patients (9/18) C_{\min} SQV > 100 ng/mL

Boffito, Antiviral Therapy 2004

Quel IP en une prise par jour (2)?

- **LPV/r 800/200 mg QD**

- 200 mg de ritonavir

- Résultats ARTEMIS (*Clumeck EACS 2007*)

- 24 h de décalage de prise:

ATV/r: 100% des sujets ont une concentration encore > CME

LPV/r: 56% des sujets ont une concentration encore > CME

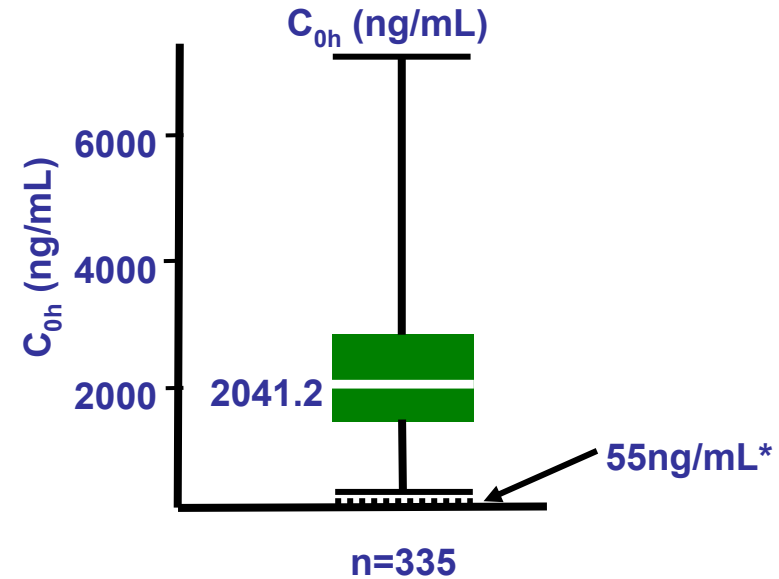
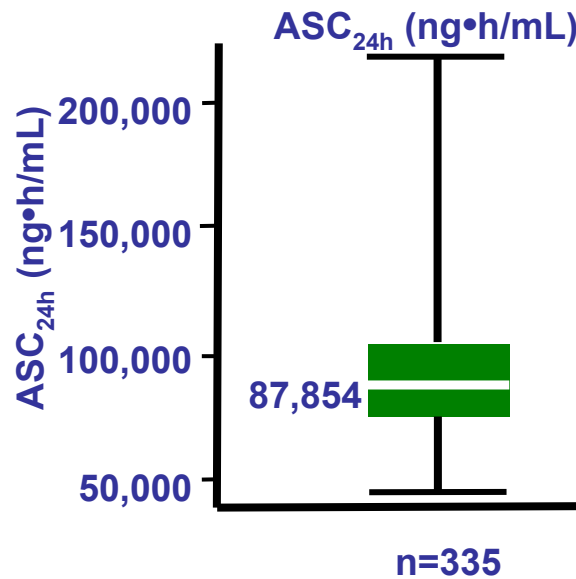
Boffito, EACS 2007

DRV/r 800/100 QD

ARTEMIS : (Population PK)

PK parameter	Median (range)
AUC _{24h} (ng•h/mL)	87,854 (45,000-219,240)
C _{0h} (ng/mL)	2,041.2 (368.0-7,242.0)

- C_{0h} mediane DRV = 37 x CE₅₀ virus WT (55ng/mL*)



*Estimée à partir de données in-vitro (virus WT+ correction liaison protéines plasmatiques)

medianes, IQR (25; 75) et extrêmes

Sekar, CROI 2008

Back up

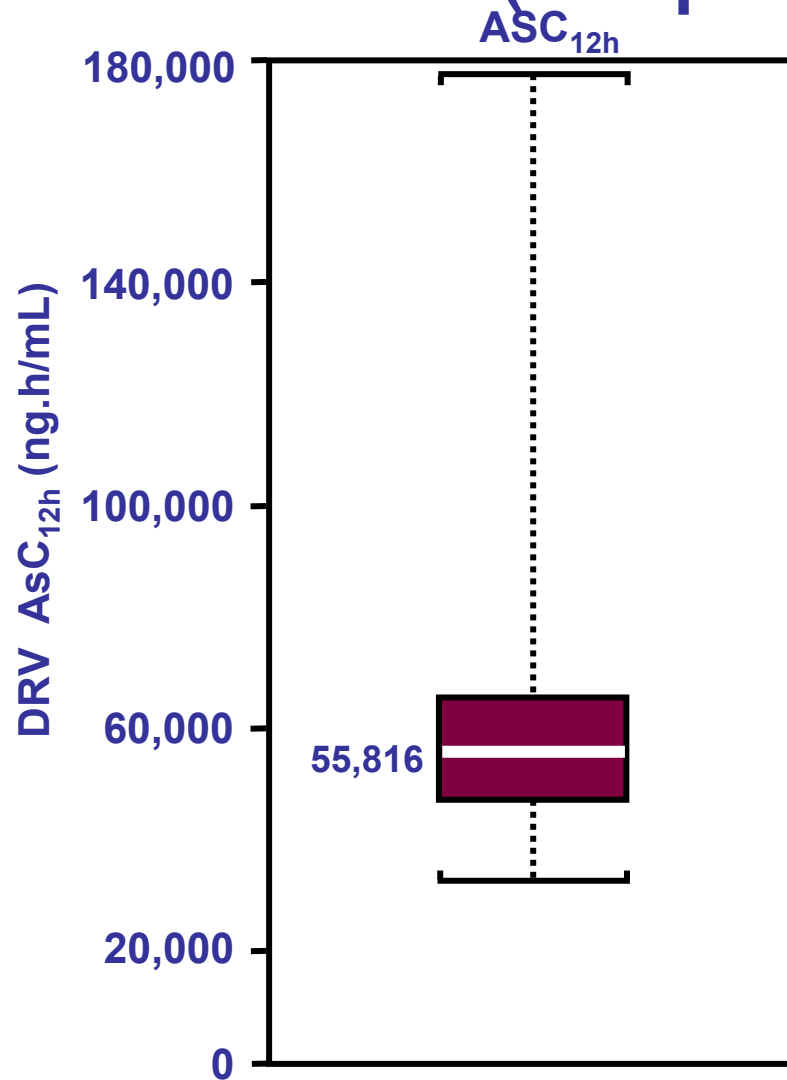
TITAN : DRV/r 600/100mg bid (Population PK)

- $C_{0h} > 550\text{ng/mL}^*$ pour tous les patients

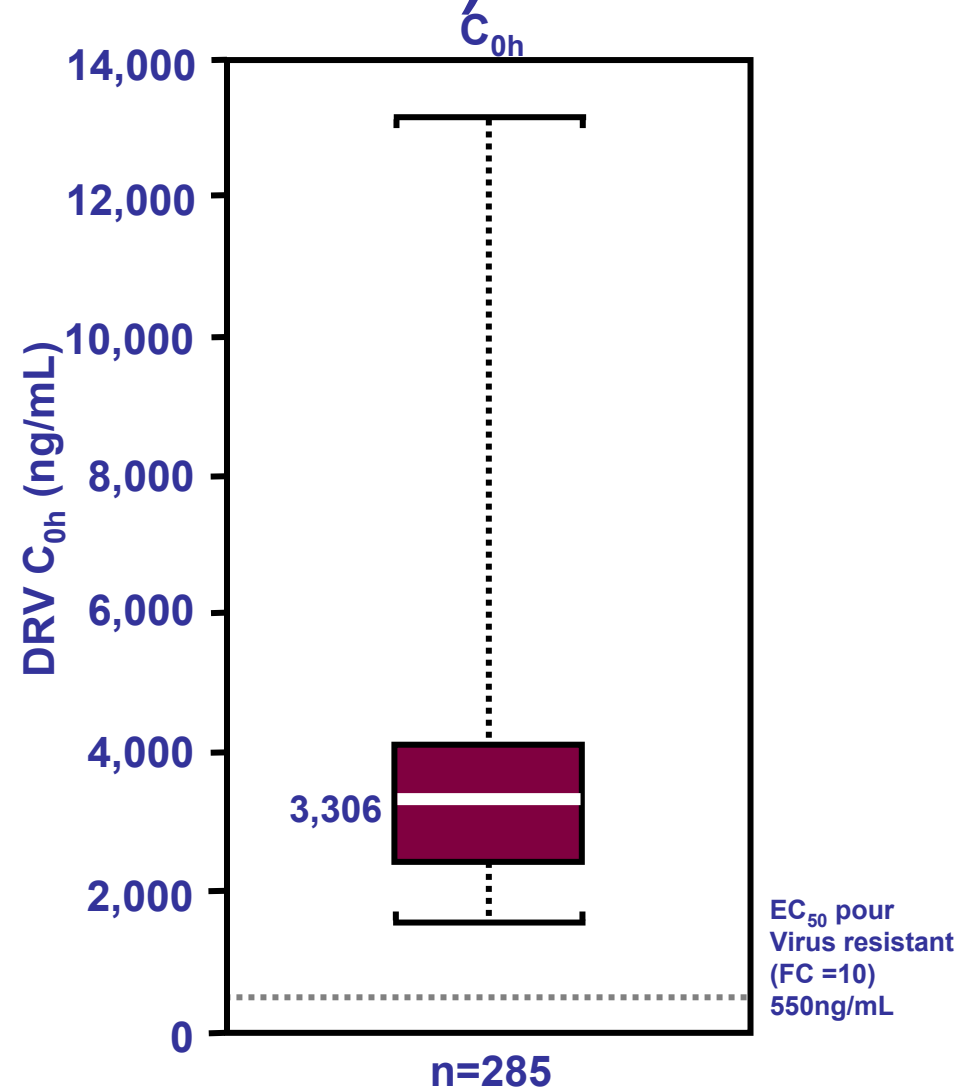
Parametre PK	Mediane (extrêmes)
ASC_{12h} (ng•h/mL)	55,816 (32,437–177,680)
C_{0h} (ng/mL)	3,306 (1,517–13,198)

* Estimée à partir de données in-vitro + correction liaison protéines plasmatiques

TITAN : DRV/r 600/100mg bid (Population PK)



medianes, IQR et extrêmes



Sekar V, et al. 11th EACS 2007. Abstract PS4/5