

# Quels bénéfices cliniques d'une indéfectabilité rapide ?

Pascale Leclercq

CHU Grenoble

# Quels liens entre puissance et rapidité d'action ?

---

Est-ce un avantage d'obtenir une décroissance virale rapide ?

Dans quels cas ?

Est-ce que ça peut être un désavantage ?

# Est-ce un avantage d'obtenir une décroissance virale rapide ?

Bien sûr sur le plan virologique pour limiter l'acquisition de virus résistants

## Et la réplication virale résiduelle ?

La réplication virale dans les lymphocytes CD4 latents est rare (1 de ces lympho sur 1 million contient du VIH)

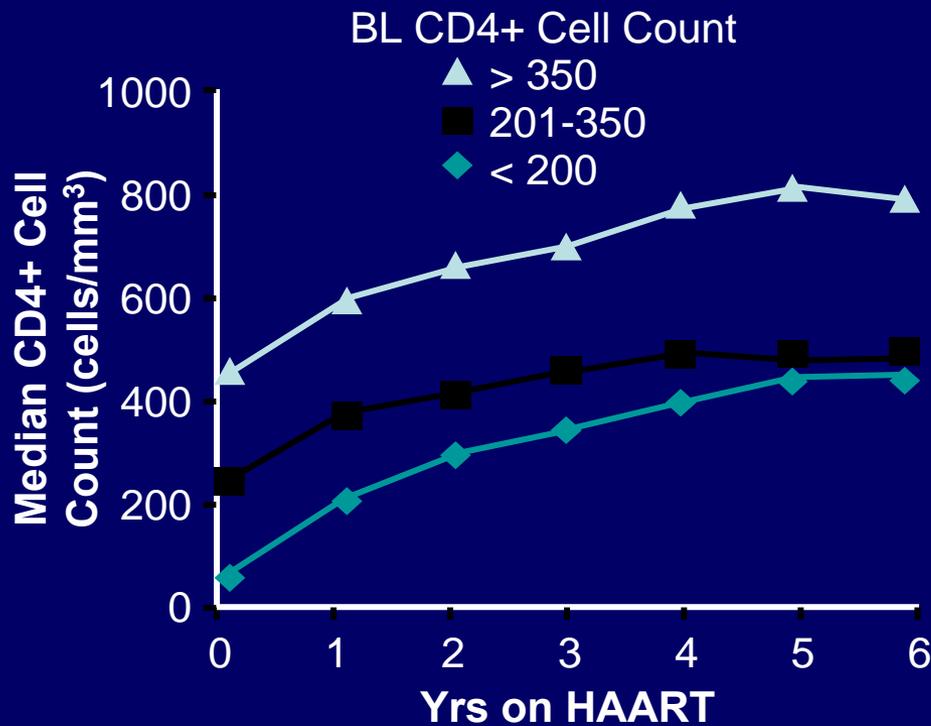
- donc le risque d'acquisition de résistance est faible si pression ARV correcte

- mais pas d'éradication possible (calcul à 73 ans !!!)

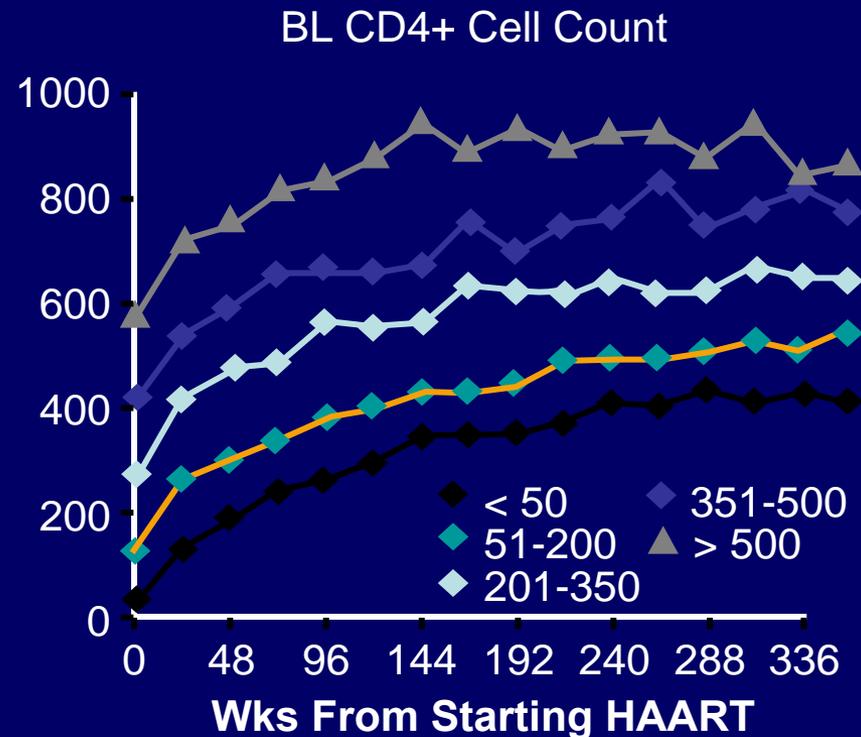
Pas de preuves d'une corrélation directe entre la réplication virale résiduelle et l'évolution clinique au sens viro-immunologique

# Evolution des CD4 selon la valeur de départ

**Johns Hopkins HIV Clinical Cohort<sup>[1]</sup>**



**ATHENA National Cohort<sup>[2]</sup>**



Moore RD, et al. Clin Infect Dis. 2007;44:441-446. Published by The University of Chicago Press. Copyright © 2009. University of Chicago Press. All rights reserved. <http://www.journals.uchicago.edu/toc/cid/current>.  
 Gras L, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007;45:183-192. Reproduced with permission.

# Est-ce un avantage d'obtenir une décroissance virale rapide ?

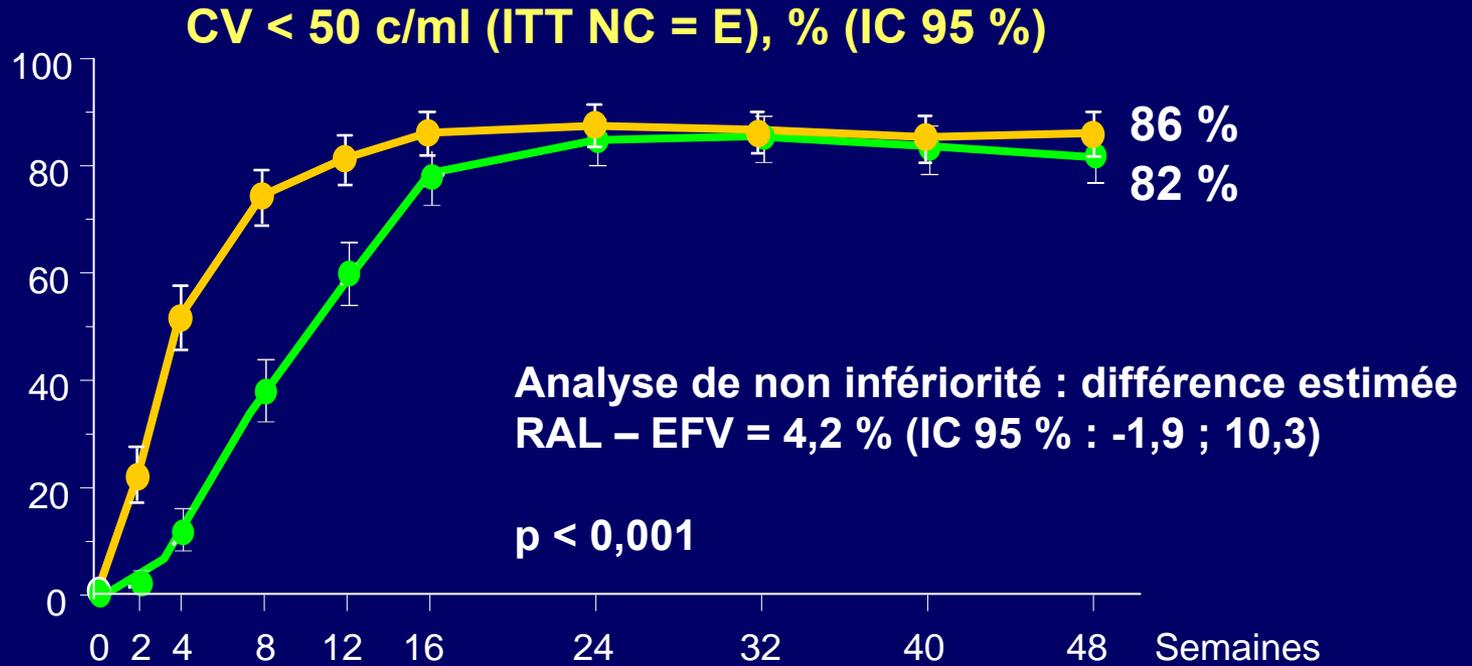
Toutes les études démontrent un avantage morbidité – mortalité avec le contrôle de la charge virale (indétectable...)

La réplication virale résiduelle est associée à la persistance d'une activation immune

Le couple réplication virale résiduelle / activation immune a un rôle central dans les pathologies associées au VIH : néoplasies, activation endothéliale et risque cardio-vasculaire, vieillissement accéléré

Une nouvelle étape va être de faire la part des choses entre toxicité des produits et persistance de l'activation immune.

# Essai STARTMRK : TVD + (RAL versus EFV) en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement

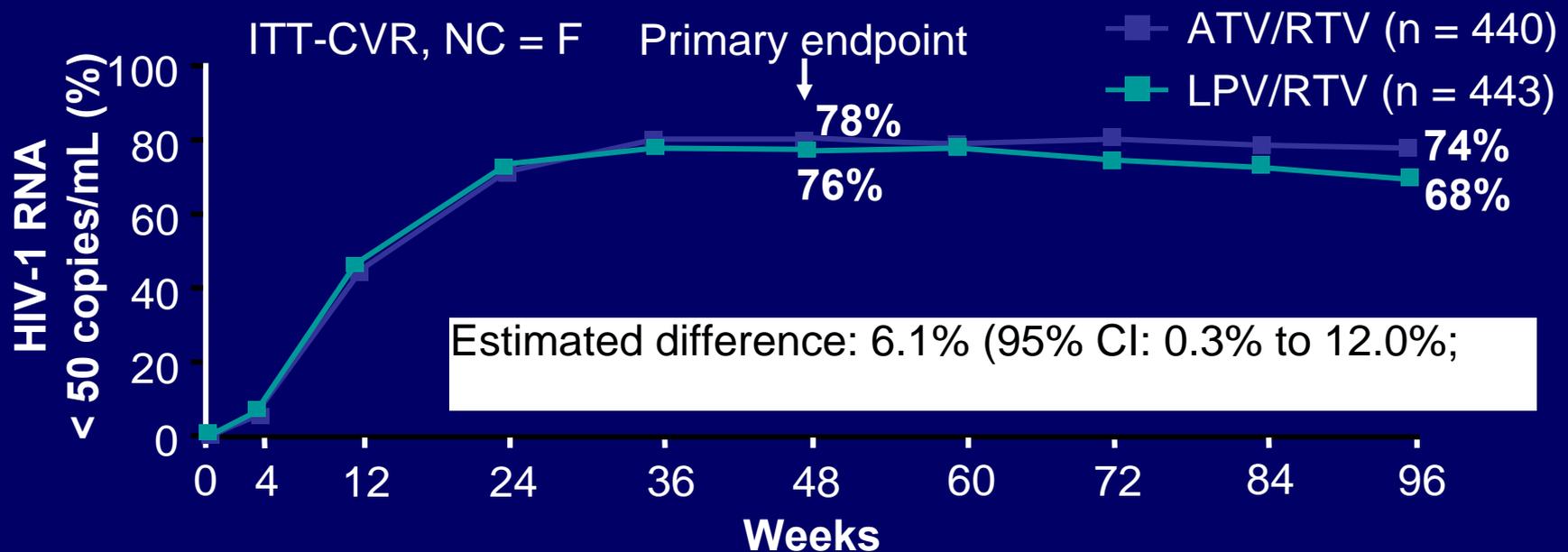


## N patients

● Raltégravir	281	279	281	279	281	279	278	280	280
● Efavirenz	282	282	282	282	281	282	280	281	281

- Le délai à l'obtention d'une CV < 50 c/ml est plus court pour RAL que pour EFV (p < 0,001)

# CASTLE: Wk 96 Response to ATV/RTV vs LPV/RTV in Naive Patients

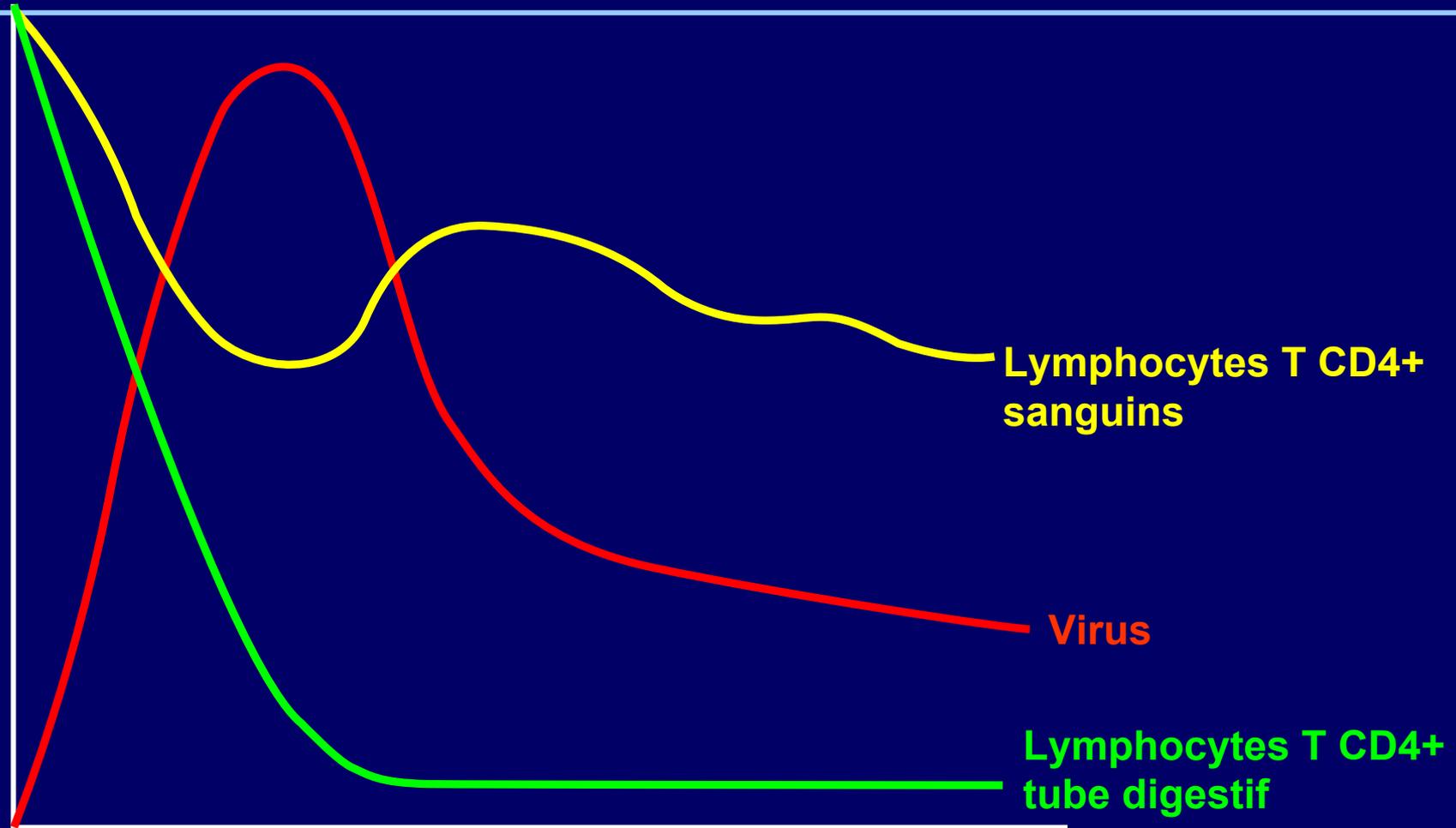


# Urgence à obtenir une indétectabilité ?

## La primo-infection

- difficile de prouver un avantage clinique au traitement précoce de la primo-infection
  - peut-être parce que l'on prend comme critère d'efficacité la nécessité ou non de ré-introduire un traitement secondairement
  - le bénéfice se joue peut-être sur la limitation des dégâts immunologiques, en particulier au niveau du GALT (tissu lymphoïde du tube digestif)

# Déplétion lymphocytaire T CD4 dans tube digestif

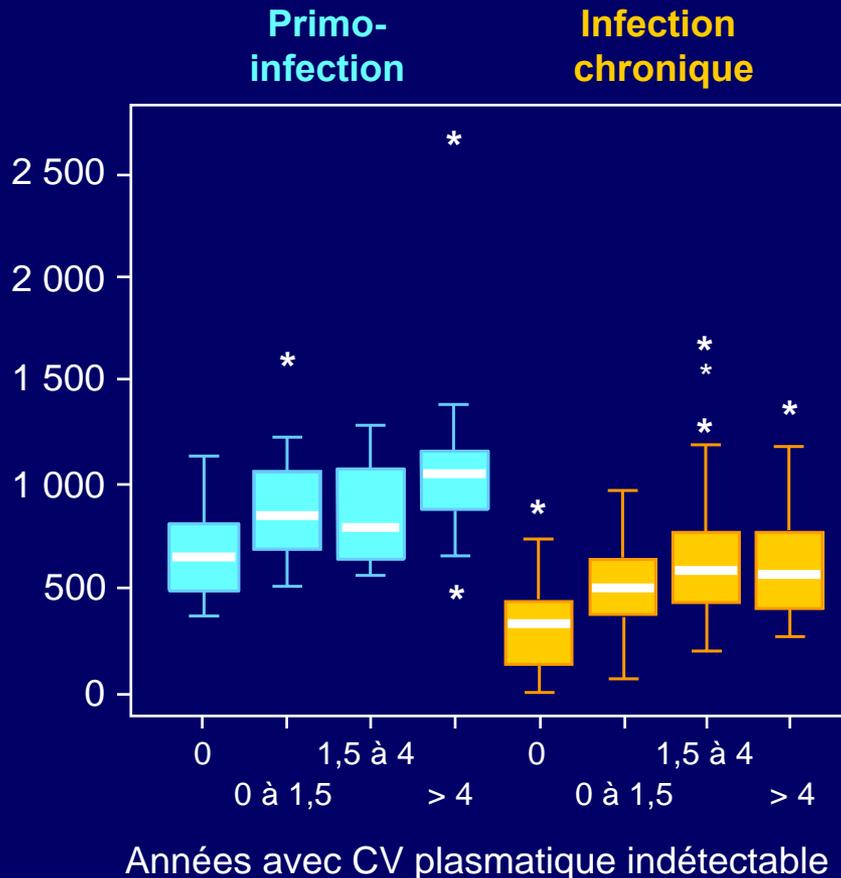


Kotler, et al *Ann Intern Med* 1984

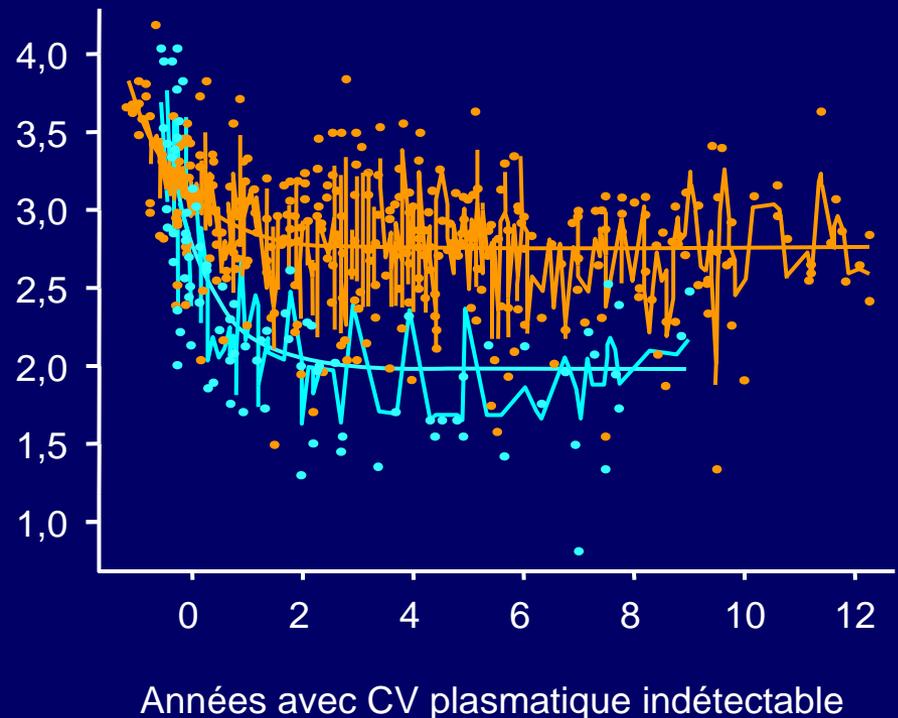
# Traitement dès la primo-infection à VIH : restauration immunitaire et diminution du compartiment proviral

- Comparaison de patients en succès virologique, traités dès la primo-infection (n = 22) ou lors de l'infection chronique (n = 135)

### Evolution du taux de CD4 (/mm<sup>3</sup>)



### Evolution de l'ADN proviral (log/M PBMC)



# Urgence à obtenir une indétectabilité ?

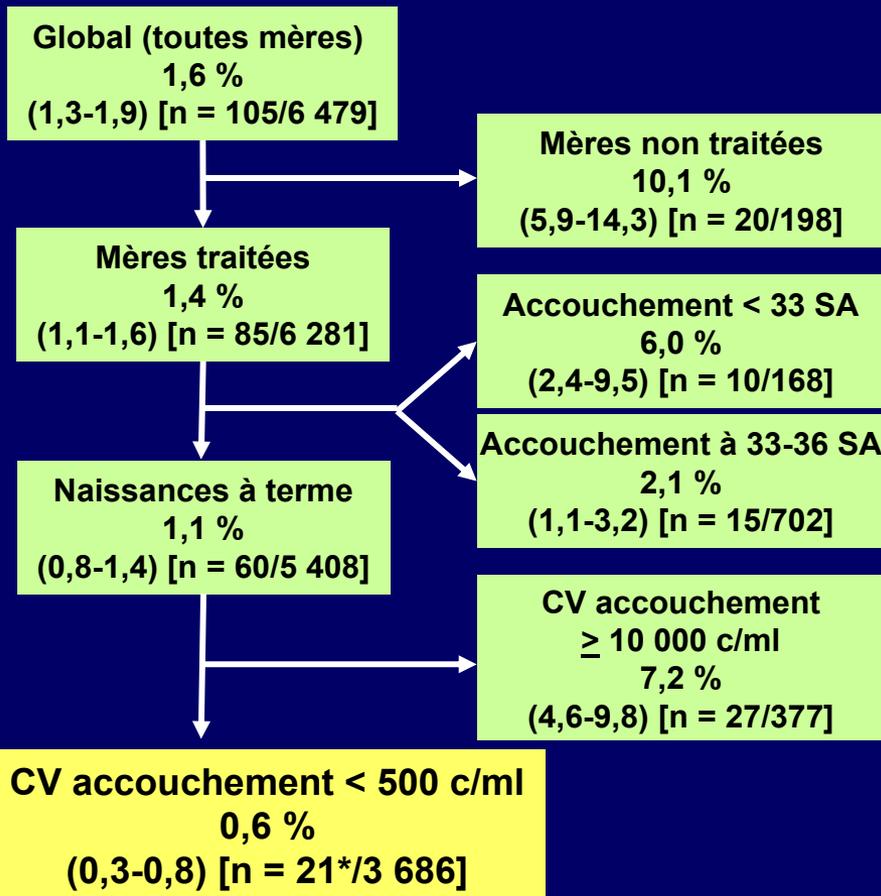
---

## La grossesse

- si diagnostic d'infection VIH tardif
- si menace d'accouchement prématuré

# Risque résiduel de transmission maternofoetale du VIH en France ? Etude cas-témoins

## Taux de TME dans la cohorte EPF (% , IC 95 %) : 1997-2006



- Sélection des cas et des témoins
  - Naissance à terme (> 37 SA) entre 1997 et 2006
  - CV maternelle à terme < 500 c/ml
  - Pas d'allaitement maternel
  - Cas : mères d'enfants VIH+ (n = 19\*)
  - Témoins : mères d'enfants VIH- (n = 60), appariés sur lieu et date de naissance
- Principaux résultats chez les mères
  - % CV > 1000 c/ml à S32
    - 85,7 % chez les cas
    - 23,5 % chez les témoins
  - Traitement ARV plus souvent commencé avant la grossesse chez les témoins que chez les cas (45 % versus 16 % ; p = 0,02)
  - Meilleur prédicteur de TME = CV > 1 000 c/ml à 30 SA (RR = 25,7 ; p < 0,001)

# Urgence à obtenir une indétectabilité ?

## Les accidents d'exposition au virus

- intérêt de bloquer le cycle viral à plusieurs niveaux chez le patient « receveur »
  - l'inhibition à une phase plus tardive du cycle viral peut limiter la poursuite de la multiplication de virus déjà engagés dans le cycle par rapport à des molécules agissant précocément dans le cycle
  - essais in vitro de combinaisons avec des anti-intégrases comme microbicides

*Terrazas-Aranda. AAC 2008;52:2544-54*

# Urgence à obtenir une indétectabilité ?

## Les cas particuliers...

Homme de 32 ans hospitalisé pour insuffisance cardiaque brutale et majeure (fraction éjection à 15 %)  
bilan étiologique : infection VIH (mais biopsie myocardique négative pour la recherche de VIH)  
CD4 à 700; Charge virale à 12 000 copies/ml  
Indication de greffe en urgence  
Décision de traitement antirétroviral pour se démarquer du VIH, avoir chirurgie et réanimation à charge virale basse  
Choix des ARV pour vitesse de décroissance et absence d'interactions avec immuno-suppresseurs  
Début de Combivir, Isentress et Fuzeon le 11/05  
Indétectabilité le 16/05

# Risques à obtenir une indétectabilité rapide ?

- La diminution de la charge virale est prédictive de la survenue d'un IRIS (syndrome de restauration immunitaire)

Pas de preuves qu'une décroissance plus rapide de la charge virale soit associée à une augmentation plus rapide des CD4

Les études cliniques montrent un avantage au traitement précoce par ARV même chez des patients immuno-déprimés ayant une infection opportuniste

# Essai SAPIT : à quel moment débuter les ARV chez les patients tuberculeux

- Délai moyen du début des ARV après le début du traitement anti-BK
  - Groupe intégré = 67 jours
  - Groupe séquentiel = 261 jours

Mortalité toutes causes confondues	CD4 ≤ 200/mm <sup>3</sup>	CD4 > 200/mm <sup>3</sup>
<b>Groupe intégré</b>		
Décès/années-patient (n patients)	23/281 (273)	2/186 (156)
Mortalité (% ; IC 95 %)	<b>8,2</b> (5,2 -12,3)	<b>1,1</b> (0,1-3,9)
<b>Groupe séquentiel</b>		
Décès/années-patient (n patients)	21/137 (138)	6/86 (75)
Mortalité (% ; IC 95 %)	<b>15,3</b> (9,57-23,5)	<b>7,0</b> (2,6-15,3)
Risque relatif (IC 95 %)	0,54 (0,28-1,01)	0,16 (0,02-0,86)
p	<b>0,04</b>	<b>0,02</b>

# Quels liens entre puissance et rapidité d'action ?

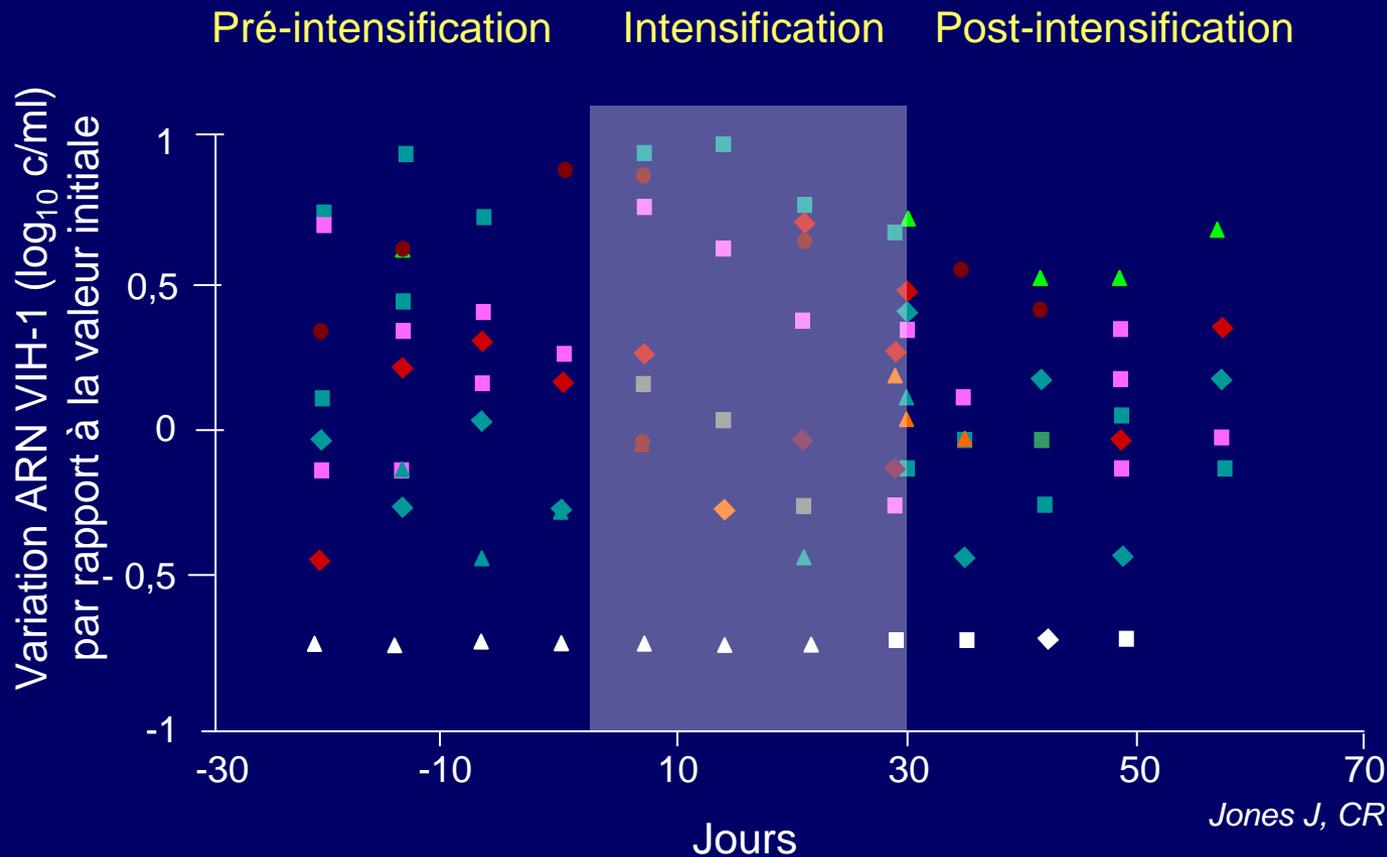
---

Est-ce un avantage d'aller plus vite ?

Est-ce un avantage d'aller « plus loin » ?

# Intensification par RAL : absence de diminution de la virémie résiduelle

- 10 patients avec CV < 50 c/ml, Technique ultrasensible avec seuil à 0,6 c/ml
- L'intensification par RAL n'entraîne pas de modification significative des virémies résiduelles au niveau individuel



# Conclusions

---

Pour le moment on peut surtout agir sur la phase de décroissance initiale de la charge virale.

Optimiser cette décroissance

- ne peut que limiter l'apparition de virus mutés
- peut être utile en cas d'urgence à obtenir une charge virale indétectable
- peut... peut-être... limiter les dégâts lors de la primo-infection