

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)

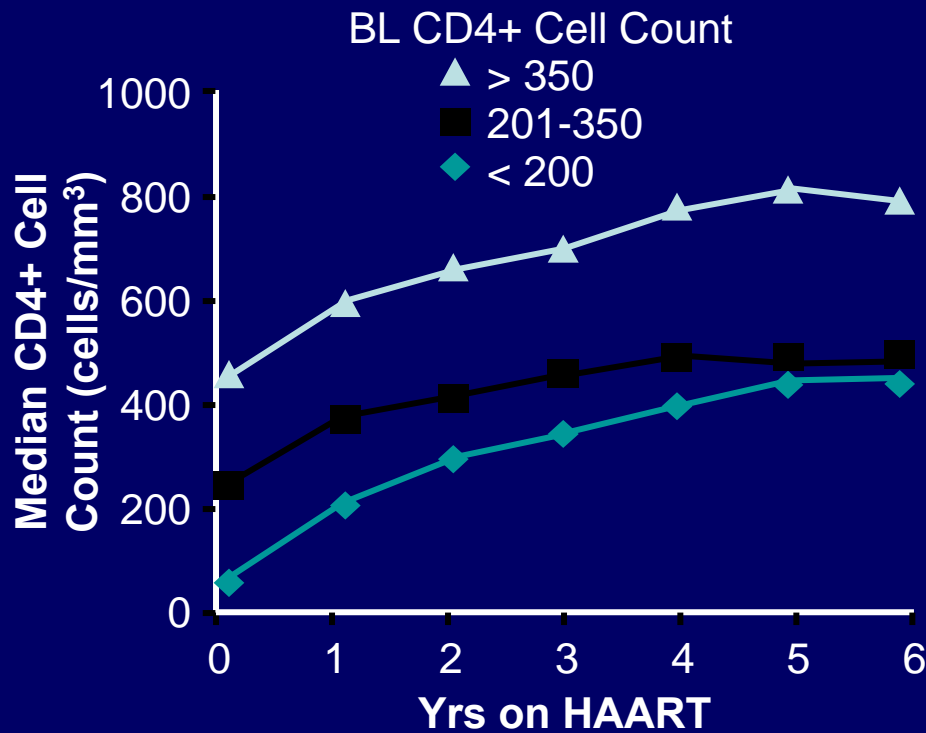
- donc le risque d'acquisition de résistance est faible si pression ARV correcte

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

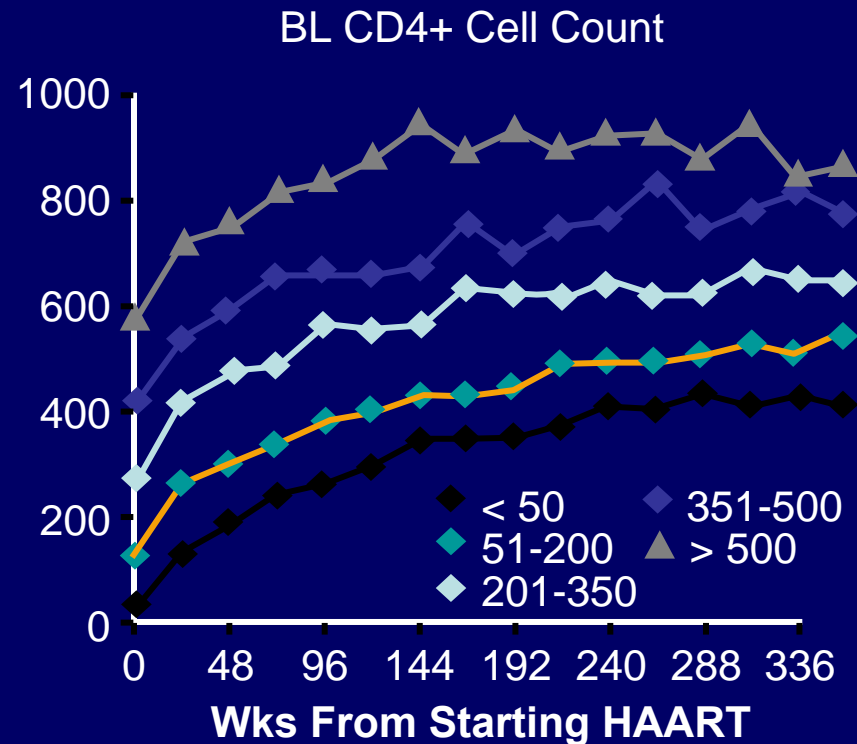
Pas de preuves d'une corrélation directe entre la réplication virale résiduelle et l'évolution clinique au sens viro-immunologique

Evolution des CD4 selon la valeur de départ

Johns Hopkins HIV Clinical Cohort^[1]



ATHENA National Cohort^[2]



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...)

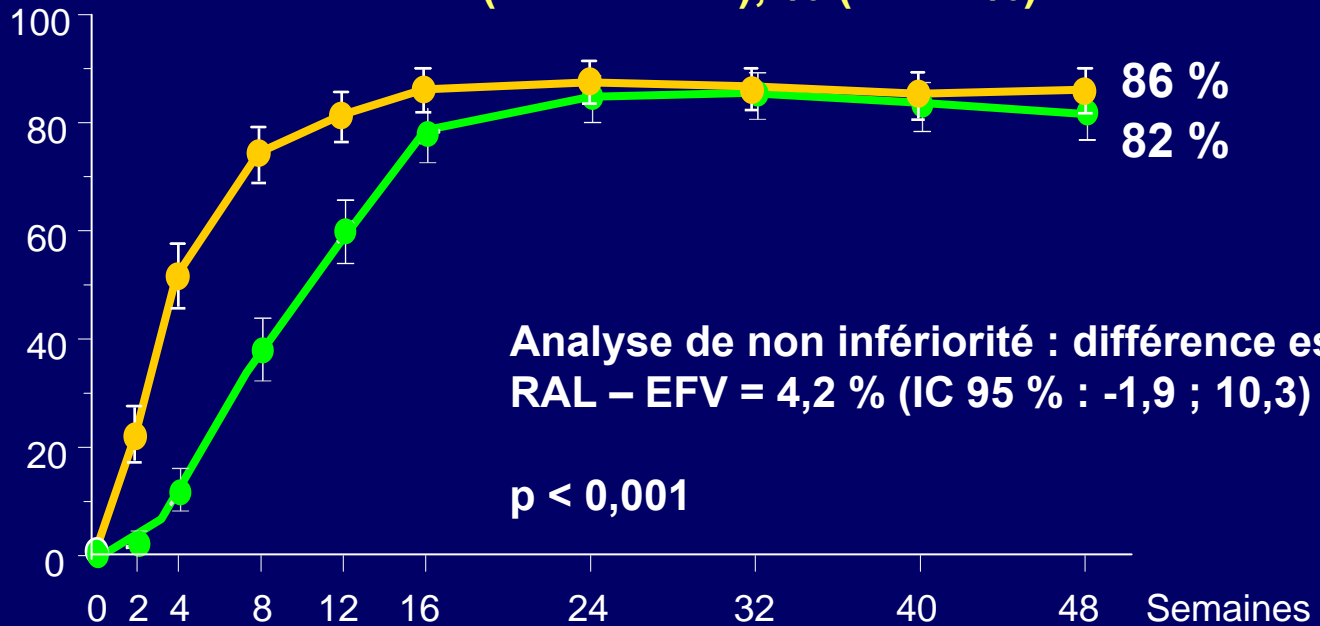
La réplication virale résiduelle est associée à la persistance d'une activation immune

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^{ère} ligne de traitement

CV < 50 c/ml (ITT NC = E), % (IC 95 %)



Analyse de non infériorité : différence estimée
RAL – EFV = 4,2 % (IC 95 % : -1,9 ; 10,3)

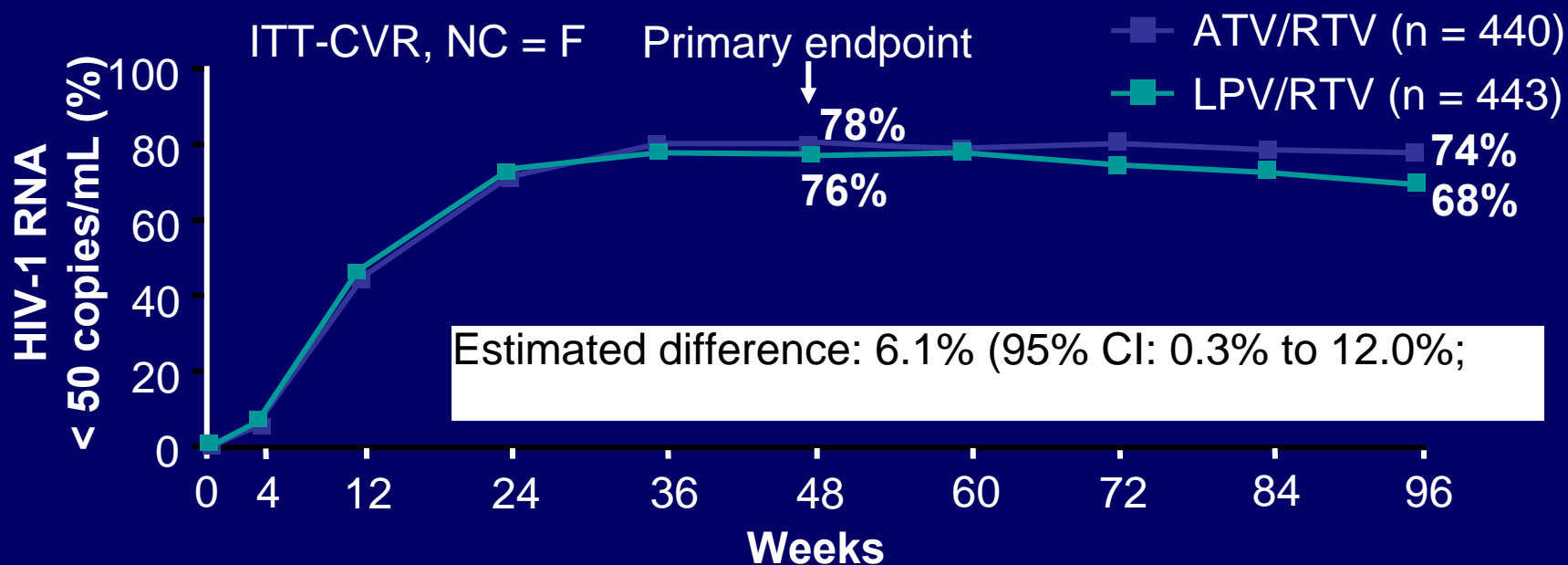
p < 0,001

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

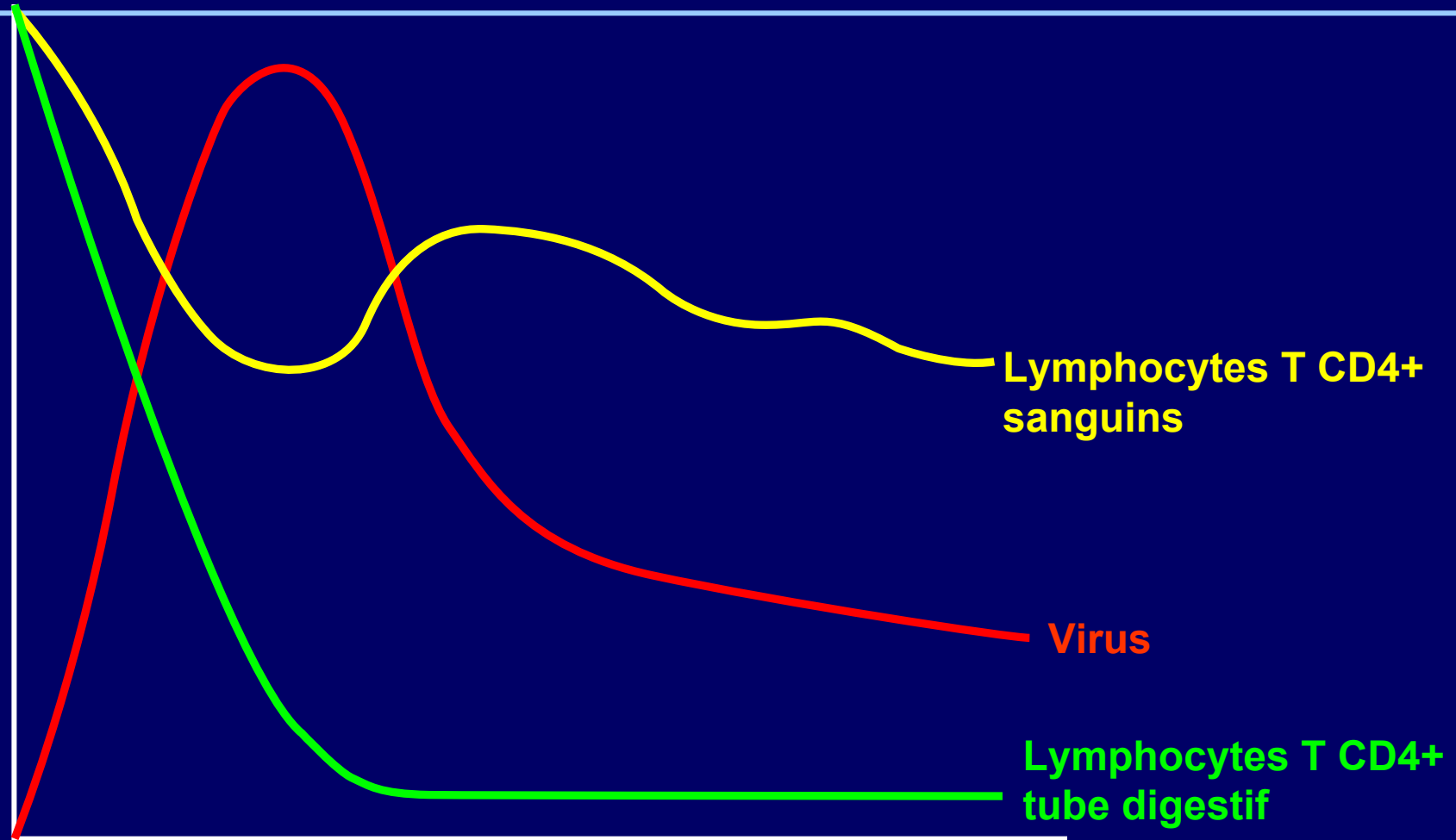


Urgence à obtenir une indétectabilité ?

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

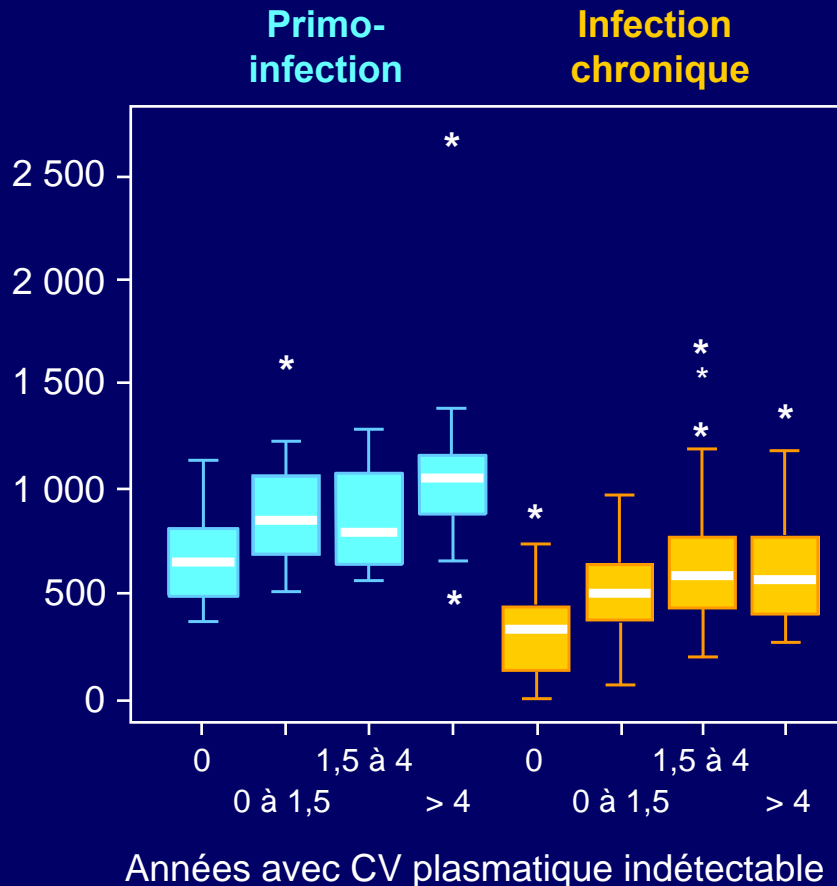


Kotler, et al *Ann Intern Med* 1984

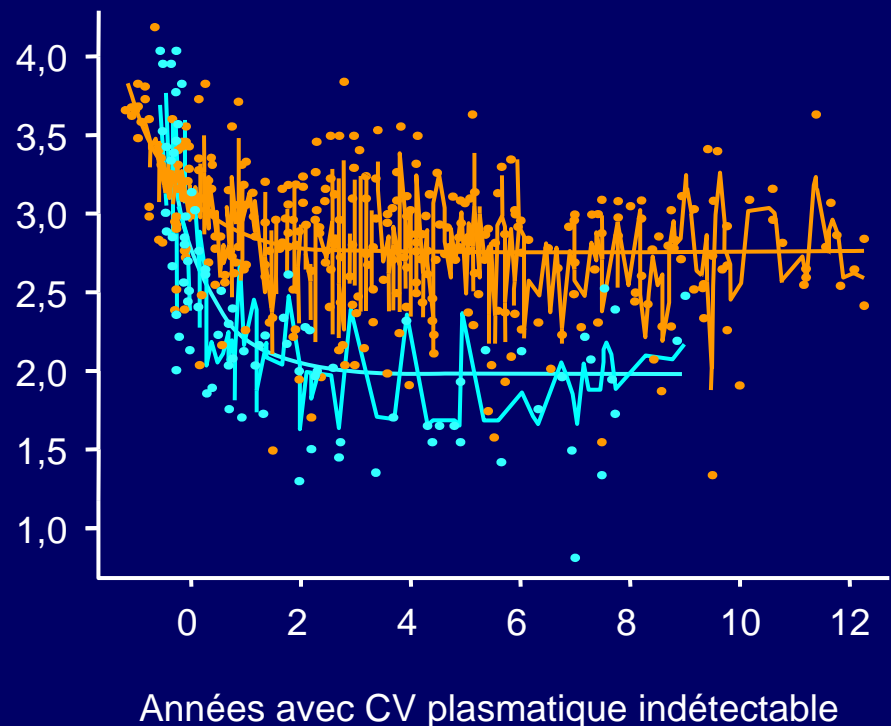
Traitement dès la primo-infection à VIH : restauration immunitaire et diminution du compartiment proviral

- 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 (/mm³)



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



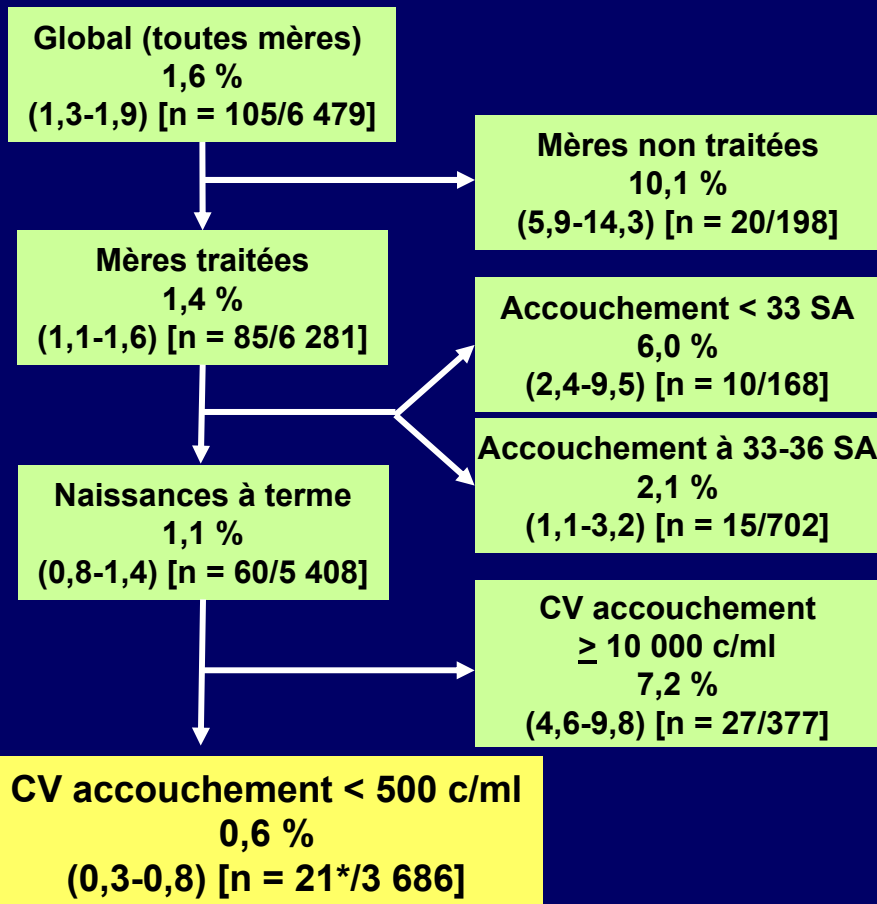
Urgence à obtenir une indétectabilité ?

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

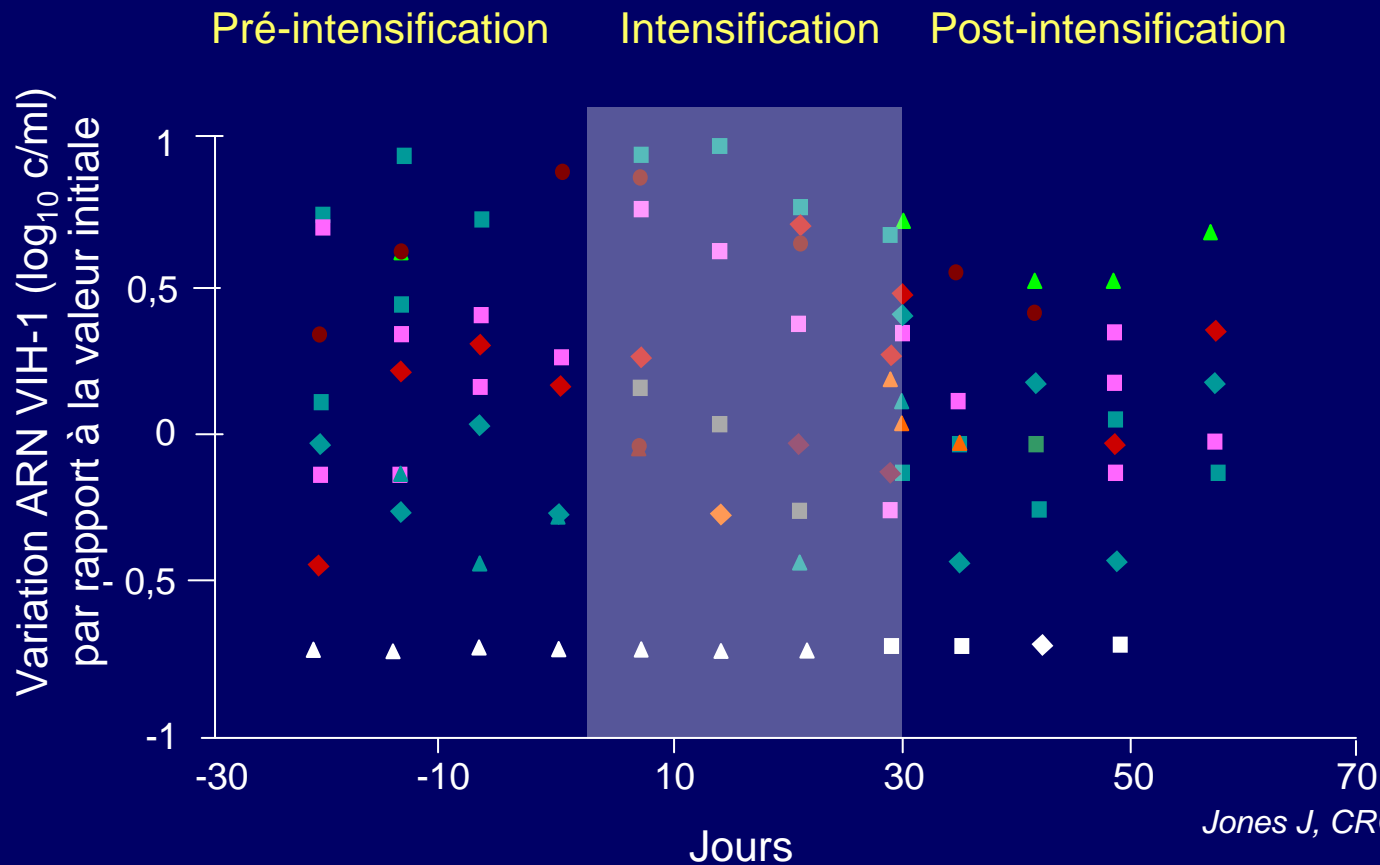
Quels liens entre puissance et rapidité d'action ?

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