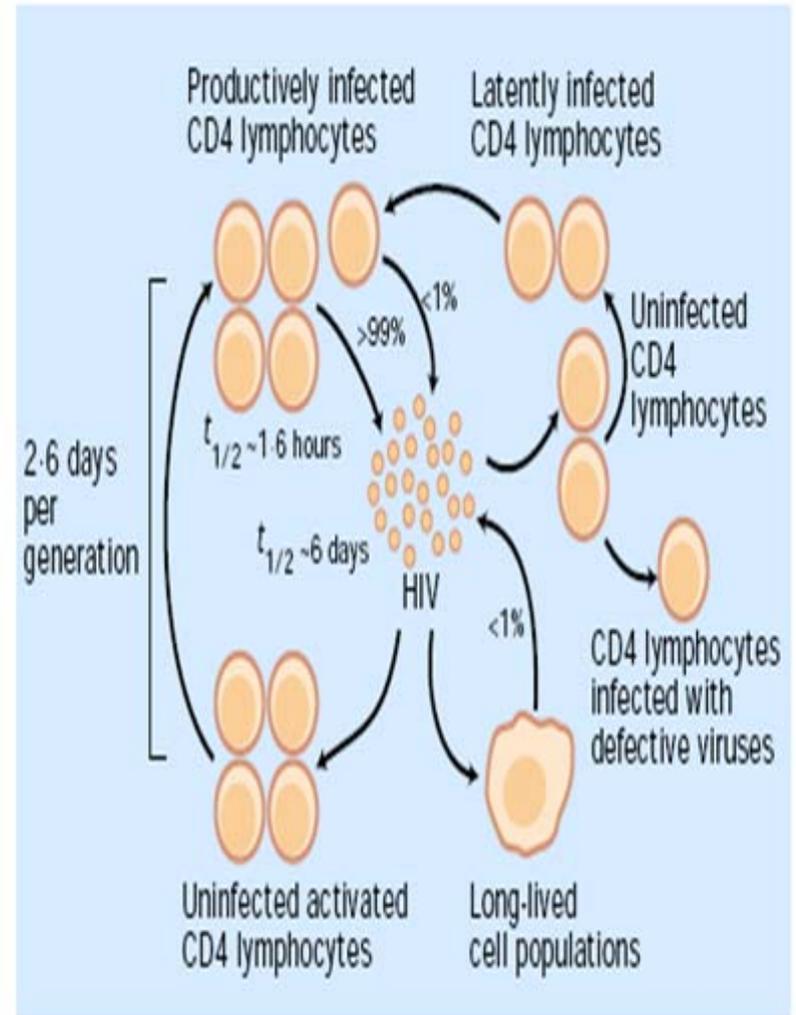
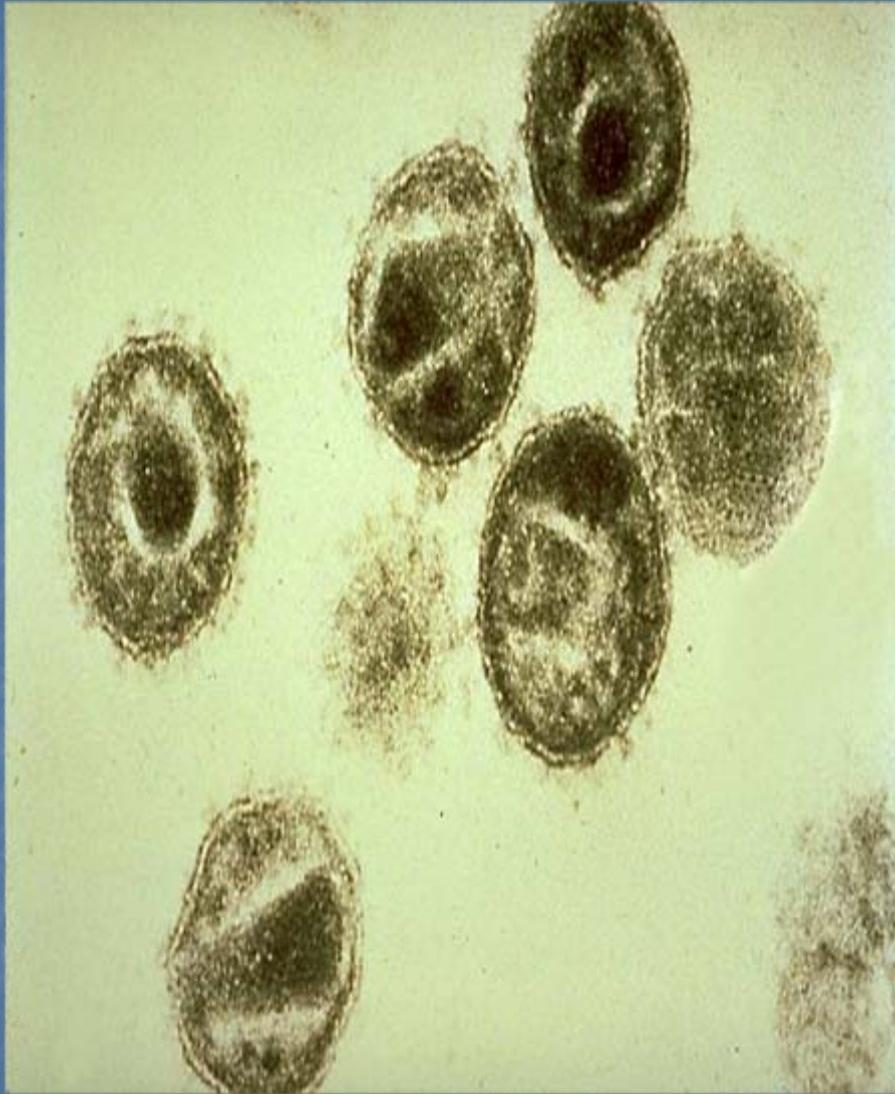


Quels bénéfices virologiques d'un traitement antirétroviral rapidement actif ?

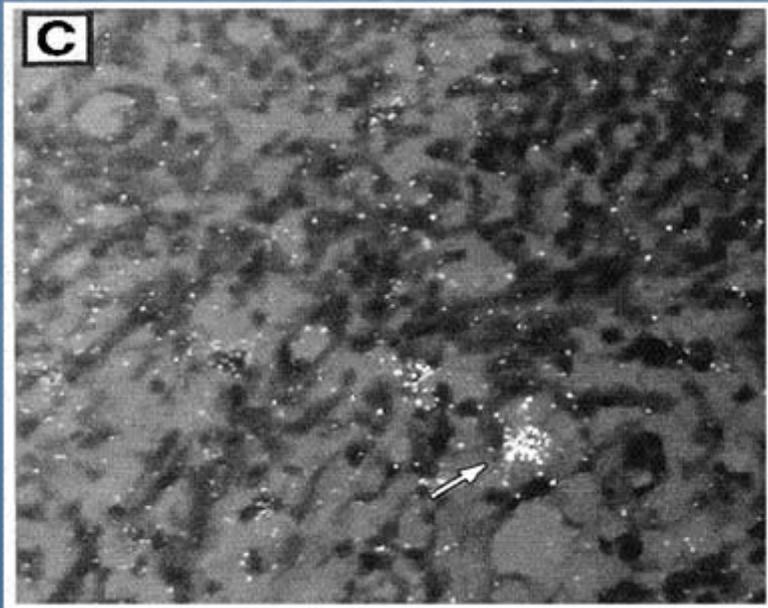
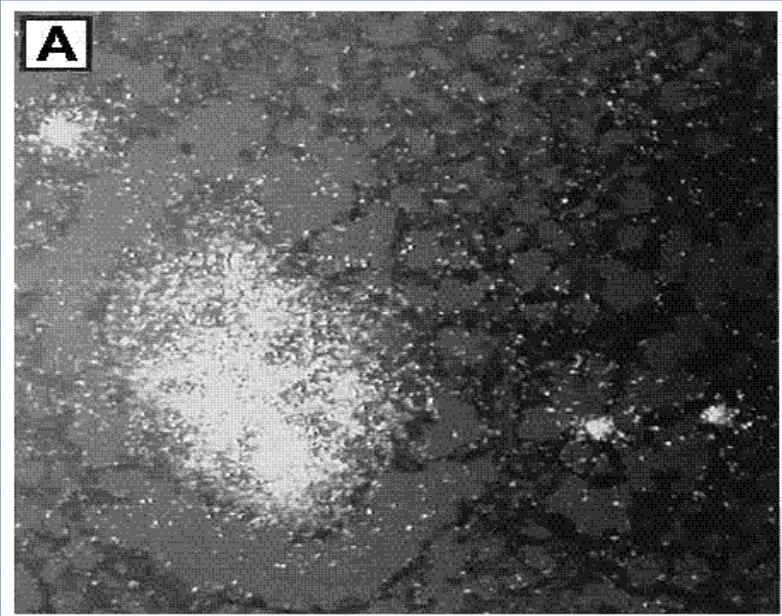
JNI ; Symposium MSD

12 Juin 2009

Dr JC TARDY, Virologie ; LYON



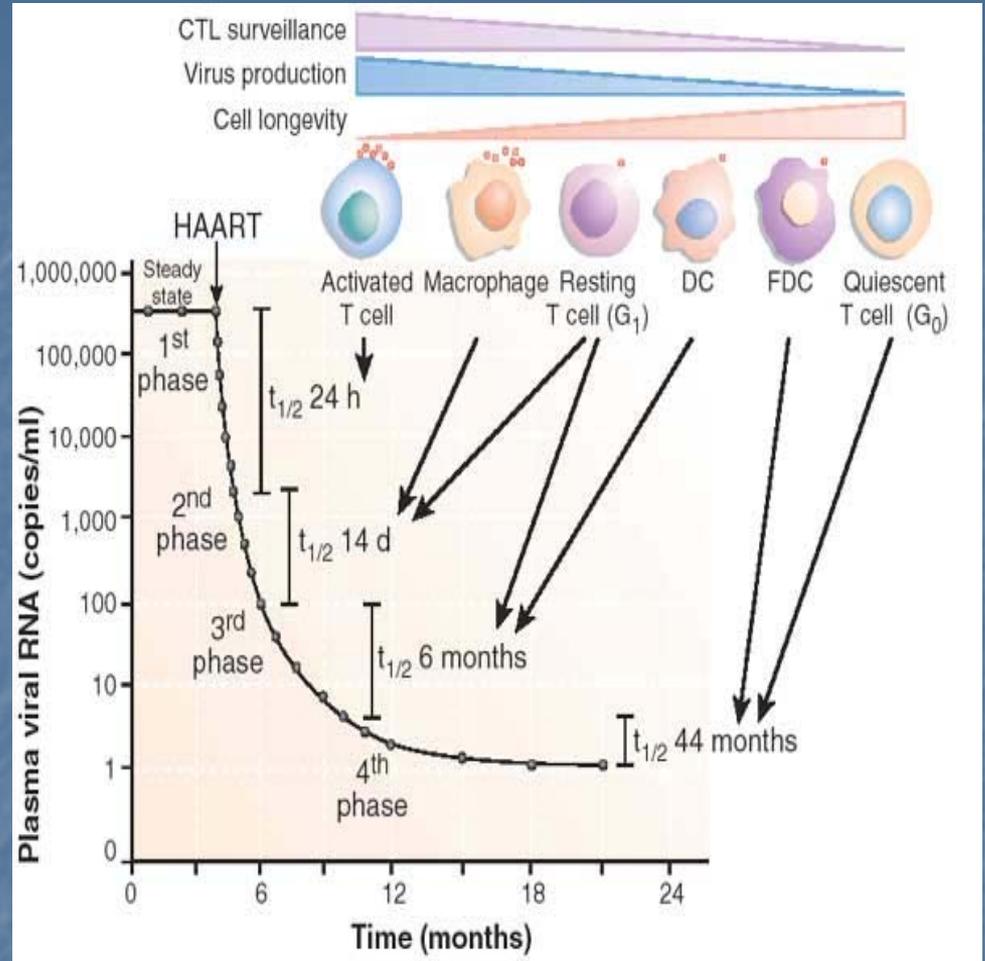
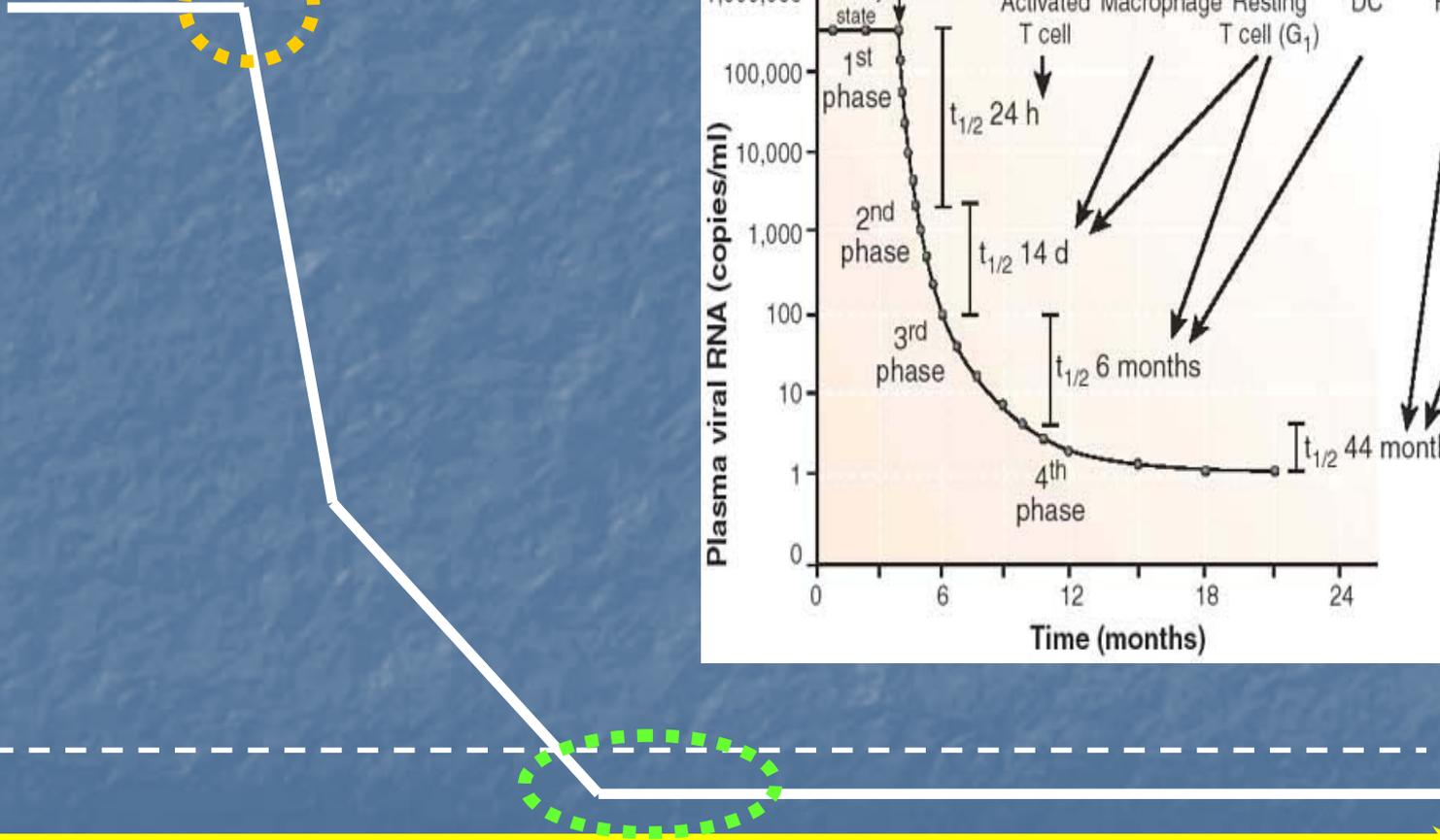
AS PERELSON et al ; Nature 1998

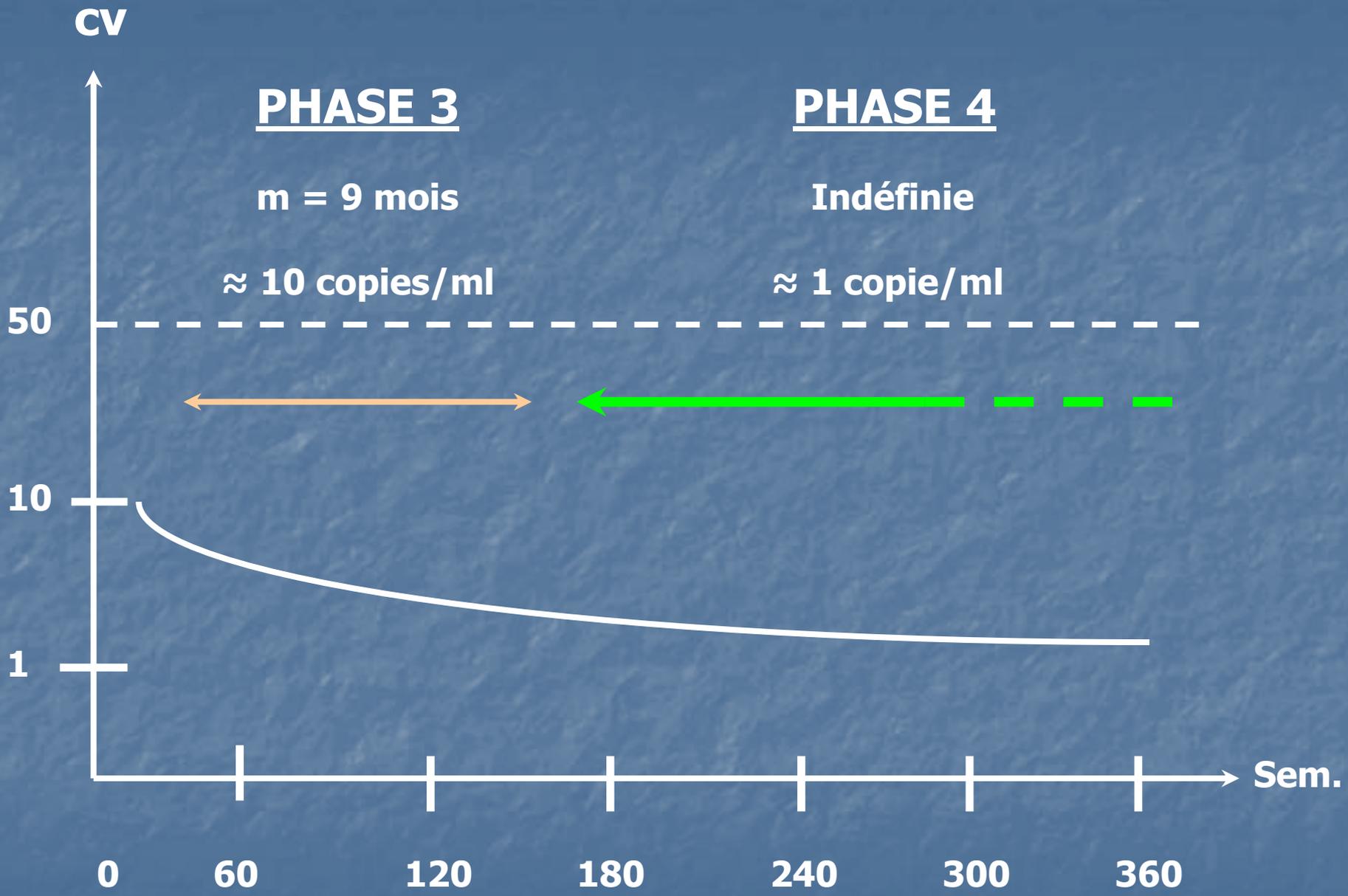


**Avant (A) ; 2 jours (B) ;
et 22 jours (C) après
trithérapie**

W.CAVERT et al ; Science 1997

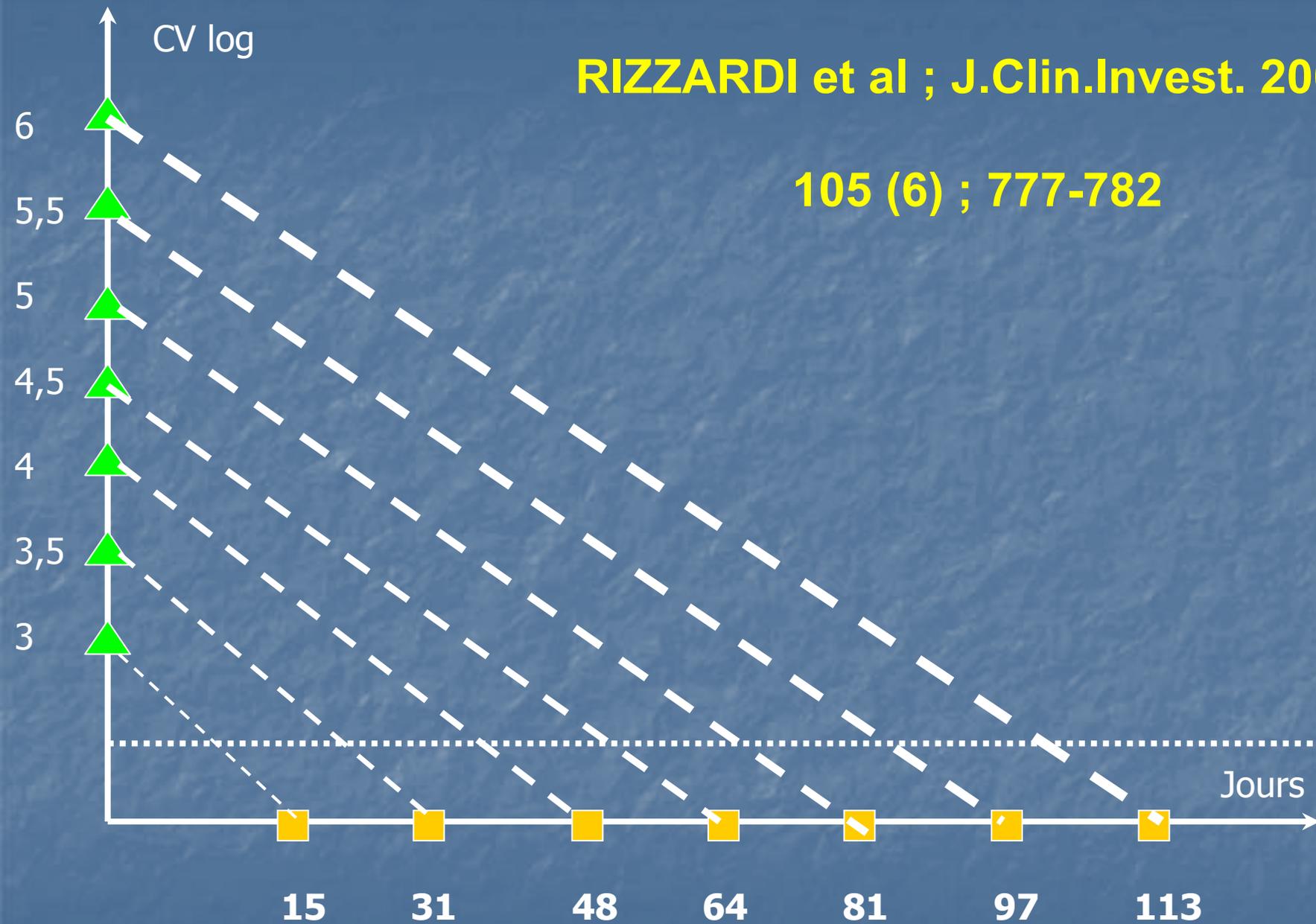
HAART





RIZZARDI et al ; J.Clin.Invest. 2000

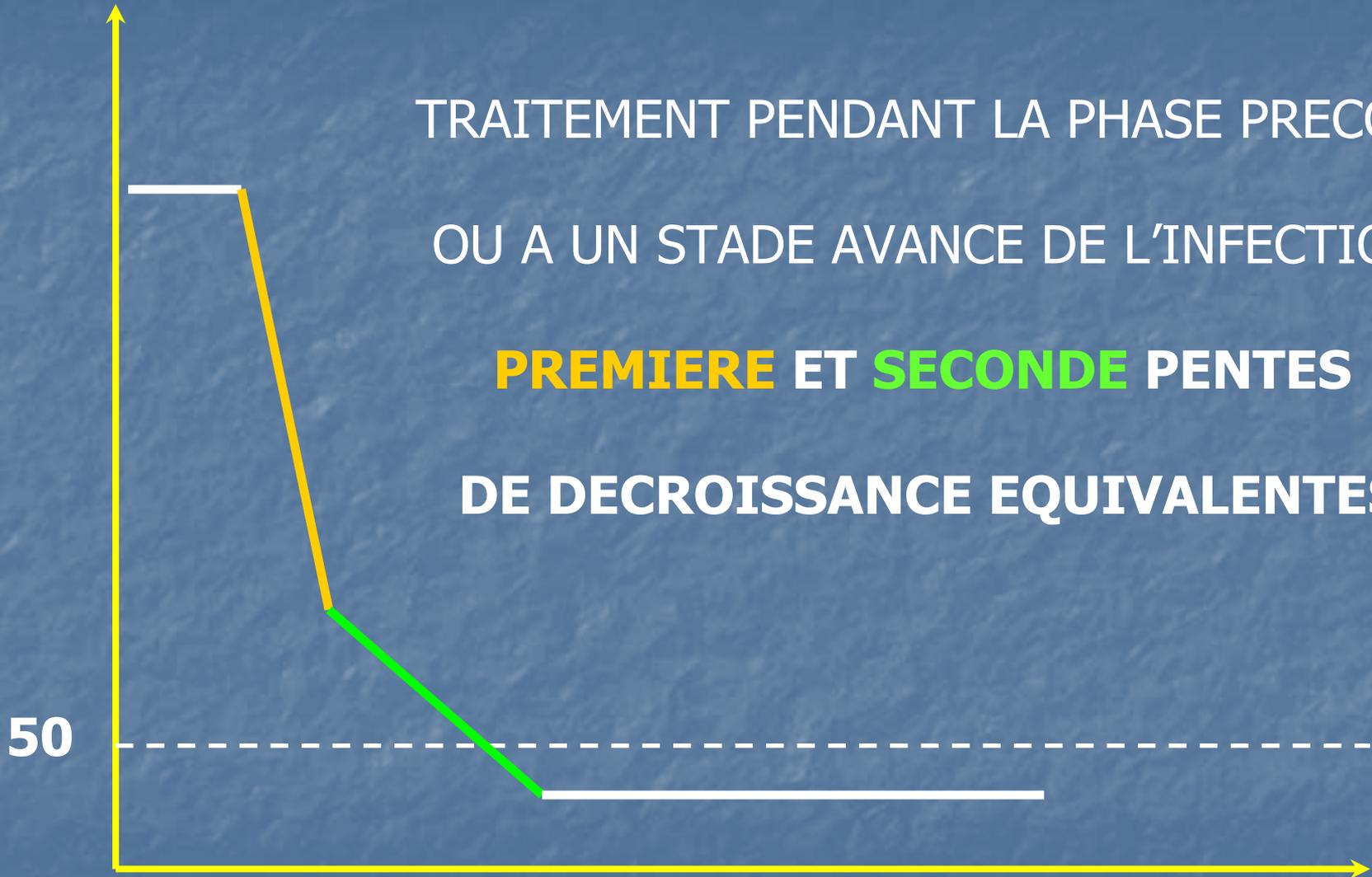
105 (6) ; 777-782



TRAITEMENT PENDANT LA PHASE PRECOCE
OU A UN STADE AVANCE DE L'INFECTION

PREMIERE ET SECONDE PENTES

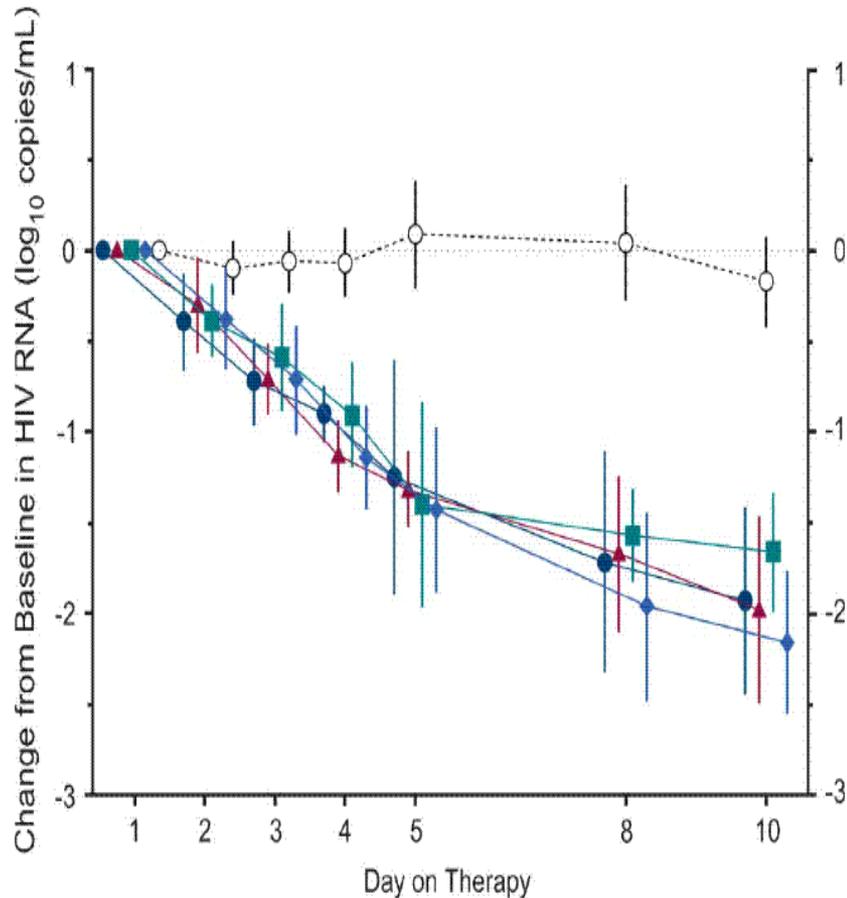
DE DECROISSANCE EQUIVALENTES



ANTIVIRAL	DUREE	↓ CV (log)	REFERENCES
MARAVIROC	10 j	≥ 1,6	Nat.Med, 2005
ETRAVIRINE	7 j	1,9	AIDS, 2003
ENFUVRTIDE	14 j	1,9	Nat.Med., 1998
RALTEGRAVIR	10 j	2,2	J.AIDS, 2006

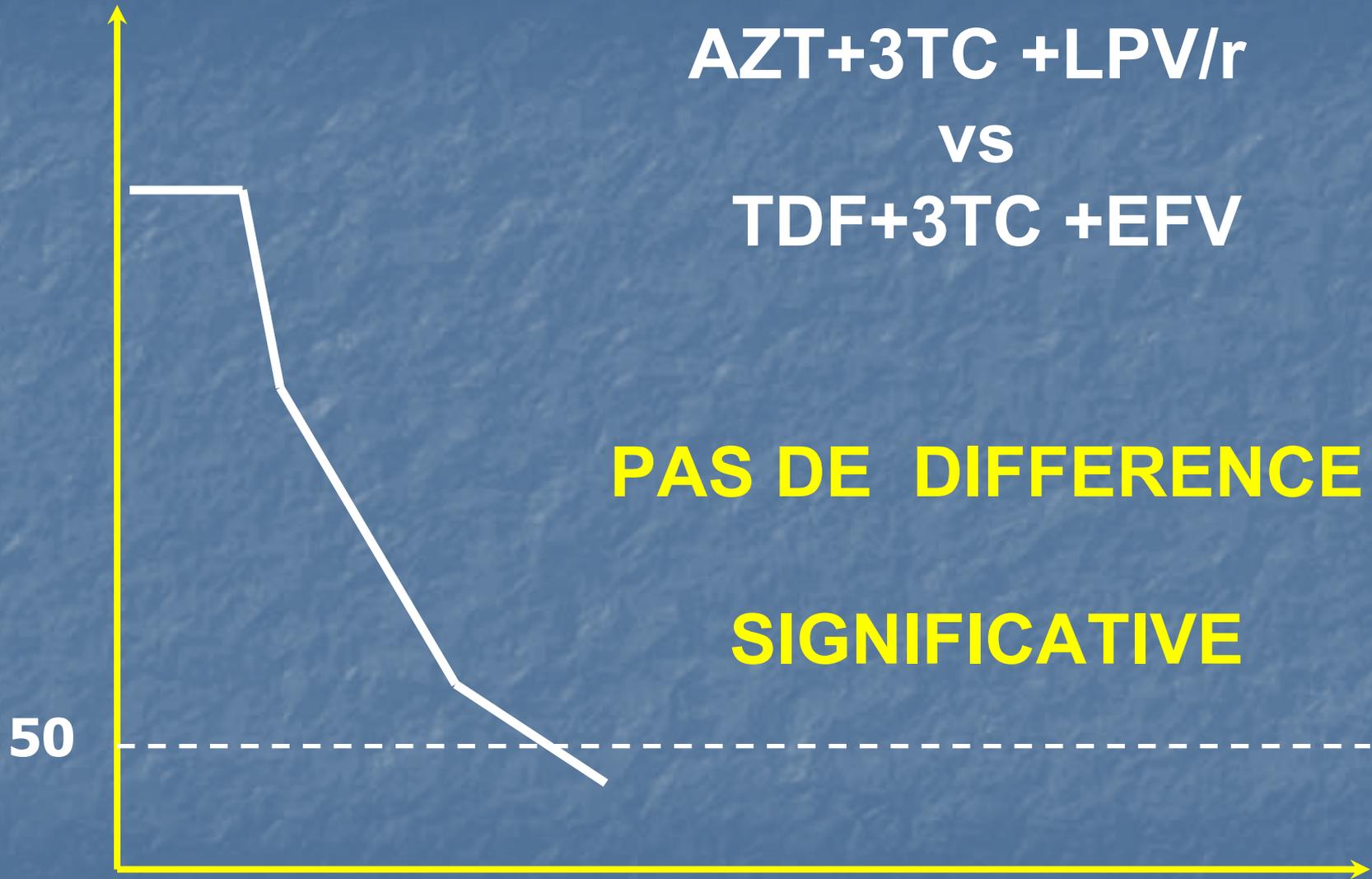
(FTC : 1,7 log ; TDF : 1,5 log ; IP's ≈ 1,7 log)

Patients naïfs ; 10 j RALTEGRAVIR monothérapie



<u>HIV RNA <400 Copies/mL</u>		<u>HIV RNA <50 Copies/mL</u>	
n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
4	57 (18 to 90)	1	14 (0 to 58)
4	57 (18 to 90)	2	29 (4 to 71)
3	50 (12 to 88)	1	17 (0 to 64)
4	50 (16 to 84)	1	13 (0 to 53)
0	0 (0 to 41)	0	0 (0 to 41)

**AZT+3TC +LPV/r
vs
TDF+3TC +EFV**



PAS DE DIFFERENCE

SIGNIFICATIVE

3 versus 2 CLASSES : Δ CV / JOUR

(2Nuc + 1NN + 1IP vs 2 Nuc + 1IP)

*** 0,52 vs 0,40 log (infection récente)**

*** 0,54 vs 0,37 log (infection chronique)**

M..LOUIE et al ; JID 2003

4 versus 3 CLASSES : TDF + 3TC + EFV + LPV/r \pm ENF

8 Patients naifs / groupe ; CV / 6h (3j) ; CV / j (3-6j)

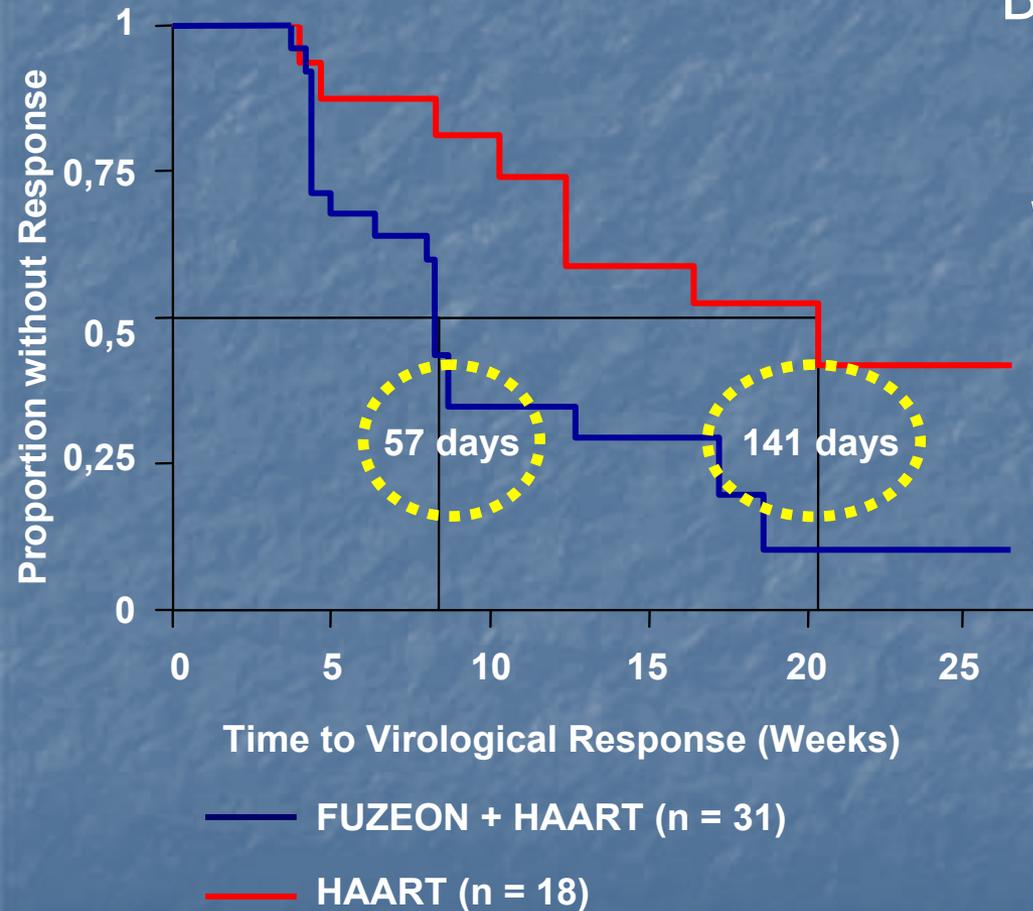
Chute CV/j : 0,80 vs 0,62 (p 0,045)

J.MOLTO et al ; Ant.Ther. 2006

The INTENSE STUDY

B.CLOTET et al ; JAC 2008

W24 : 65% vs 50% <50



* AZT + 3TC + EFV = AZT + 3TC + ABC + EFV (ACTG 5095)

* D4T + 3TC + EFV ou NVP = D4T + 3TC + NVP + EFV (2NN)

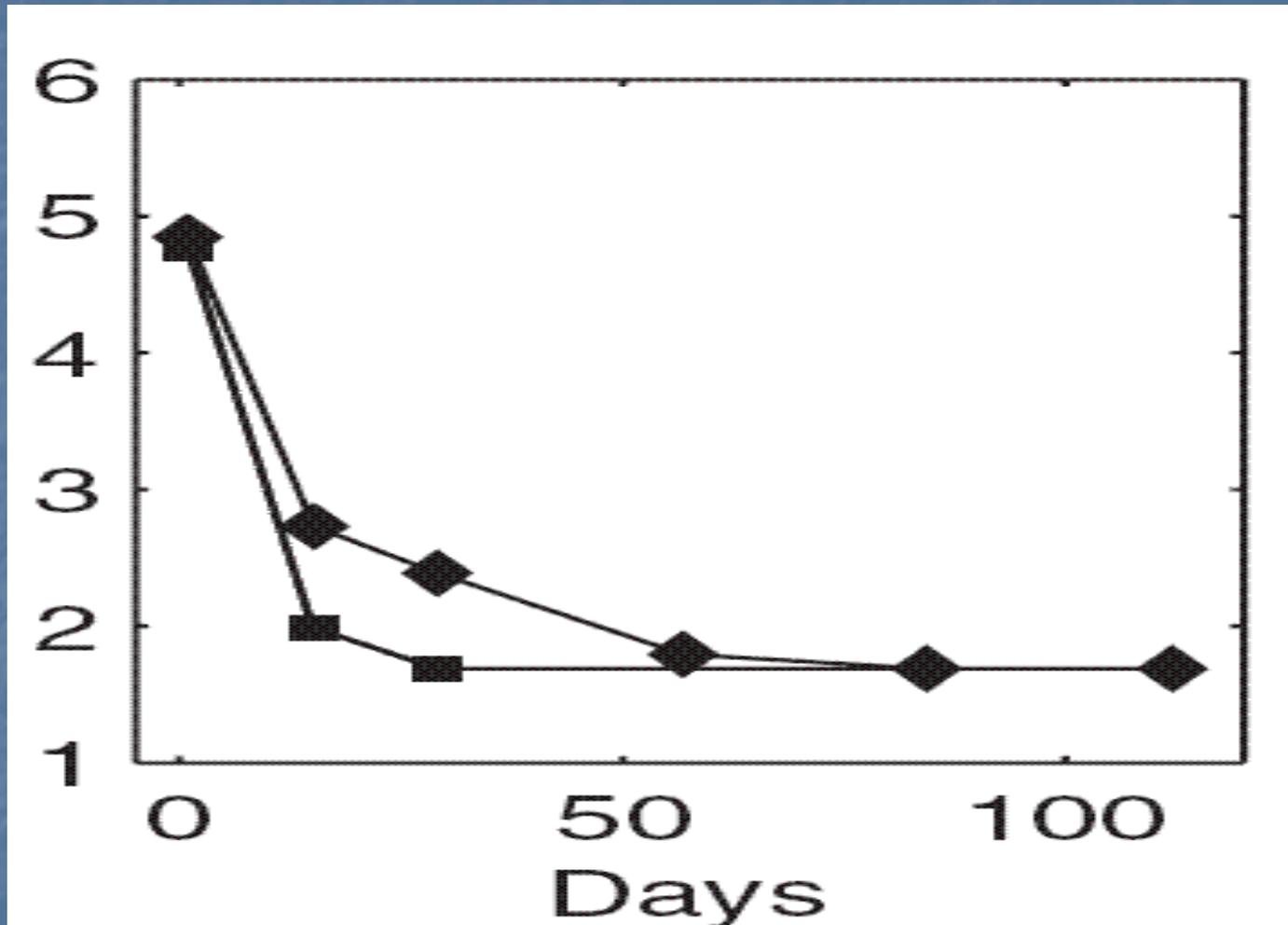
* 2 IP ~ 1IP (Petersen ML et al, *AIDS* 2007)

PUISSANCE D'UNE COMBINAISON D'ARV



NOMBRE DE **CIBLES** >>>> NOMBRE DE **MOLECULES**

CHUTE DE LA CHARGE VIRALE SOUS RALTEGRAVIR



J.M MURRAY et al ; AIDS 2007

A.R SEDAGHAT et al ; PNAS 2008

CHUTE DE LA CHARGE VIRALE SOUS RALTEGRAVIR

Nombre de patients avec une charge virale ARN VIH ≤ 50 copies/ml dans l'étude P004
(Phase II chez le patient naïf)

Jours ^(a) de traitement	Raltegravir (400 mg) deux fois par jour (n=41)		Efavirenz (600 mg) une fois par jour (n=38)	P value
1	0		0	1
15	19		4	≤ 0.047
29	31		8	≤ 0.003
57	37		14	≤ 0.006

(a) Moyenne de l'ensemble des patients

ETUDE M10-336 (PROGRESS)

LPV/r (400/100 mg BID) + **RAL** (400 mg ; BID)
n= 103 patients (4,28 log ; 294 CD4)

LPV/r (400/100 mg BID) + **TDF/FTC** (300/200 mg ; QD)
n = 106 patients (4,28 log ; 290 CD4)

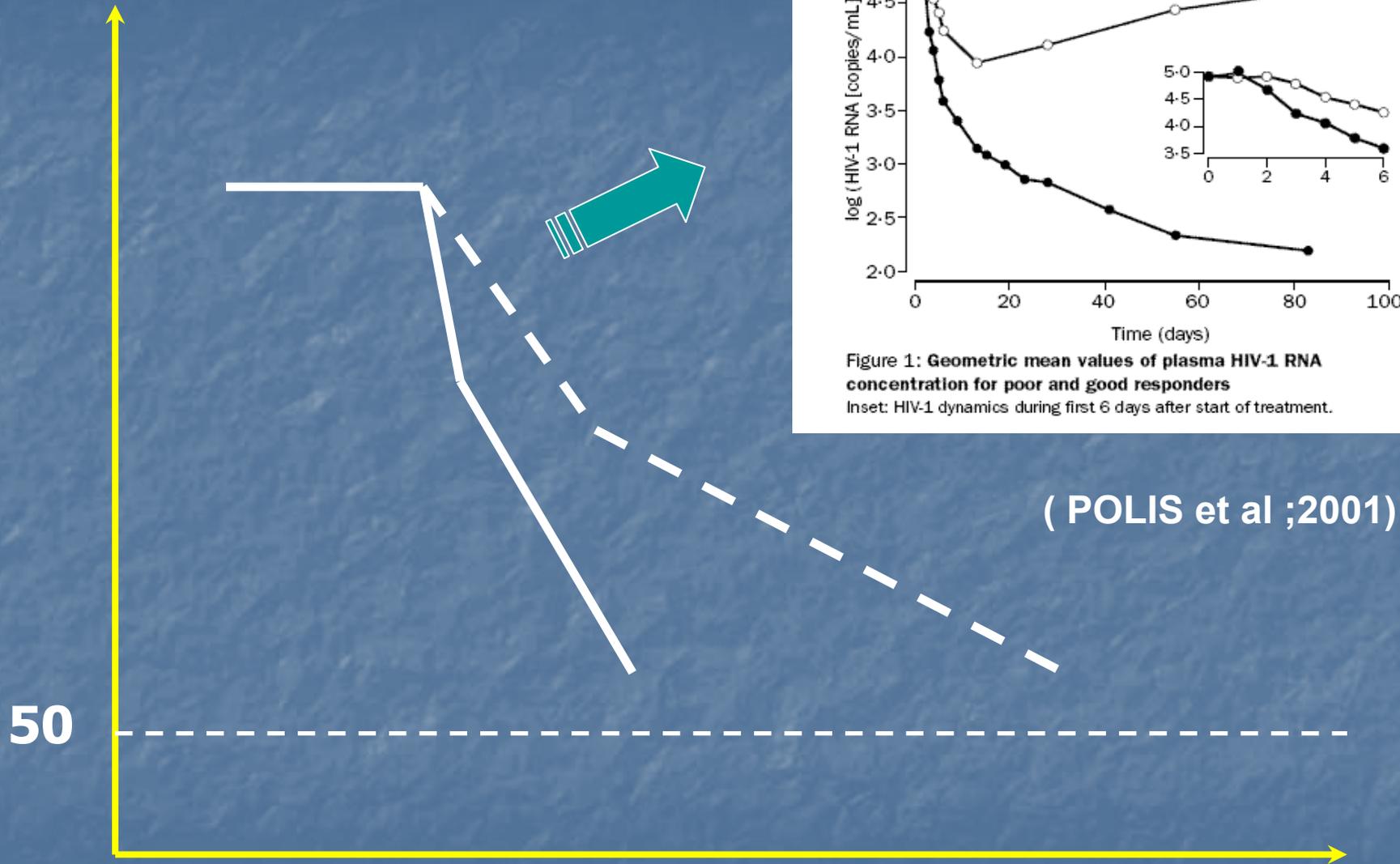
	LPV/r + RAL	LPV/r +TDF/FTC	p value
Semaine 2 <40cp/ml	33,3 % (28/84)	9,9 % (8/81)	<0,001

	LPV/r + RAL	LPV/r +TDF/FTC	p value
Semaine 2	33,3 % (28/84)	9,9 % (8/81)	<0,001
Semaine 4	65,5 % (55/84)	13,9% (11/79)	<0,001

	LPV/r + RAL	LPV/r +TDF/FTC	p value
Semaine 2	33,3 % (28/84)	9,9 % (8/81)	<0,001
Semaine 4	65,5 % (55/84)	13,9% (11/79)	<0,001
Semaine 8	77,4 % (48/62)	38,5 % (25/65)	<0,001

POLIS et al (2001)

- CHUTE DE LA CV $< 0,16$ LOG/ JOUR
(OU $< 0,96$ / SEMAINE) : MARQUEUR
PREDICTIF DE MAUVAISE REPONSE
- CHUTE DE LA CV $> 0,28$ LOG/ JOUR
(OU $> 1,68$ / SEMAINE) : MARQUEUR
PREDICTIF DE BONNE REPONSE



50

**RAPIDITE DE LA CHUTE DE LA CV PREDICTIVE
DE LA DURABILITE DE LA REPONSE VIROLOGIQUE**

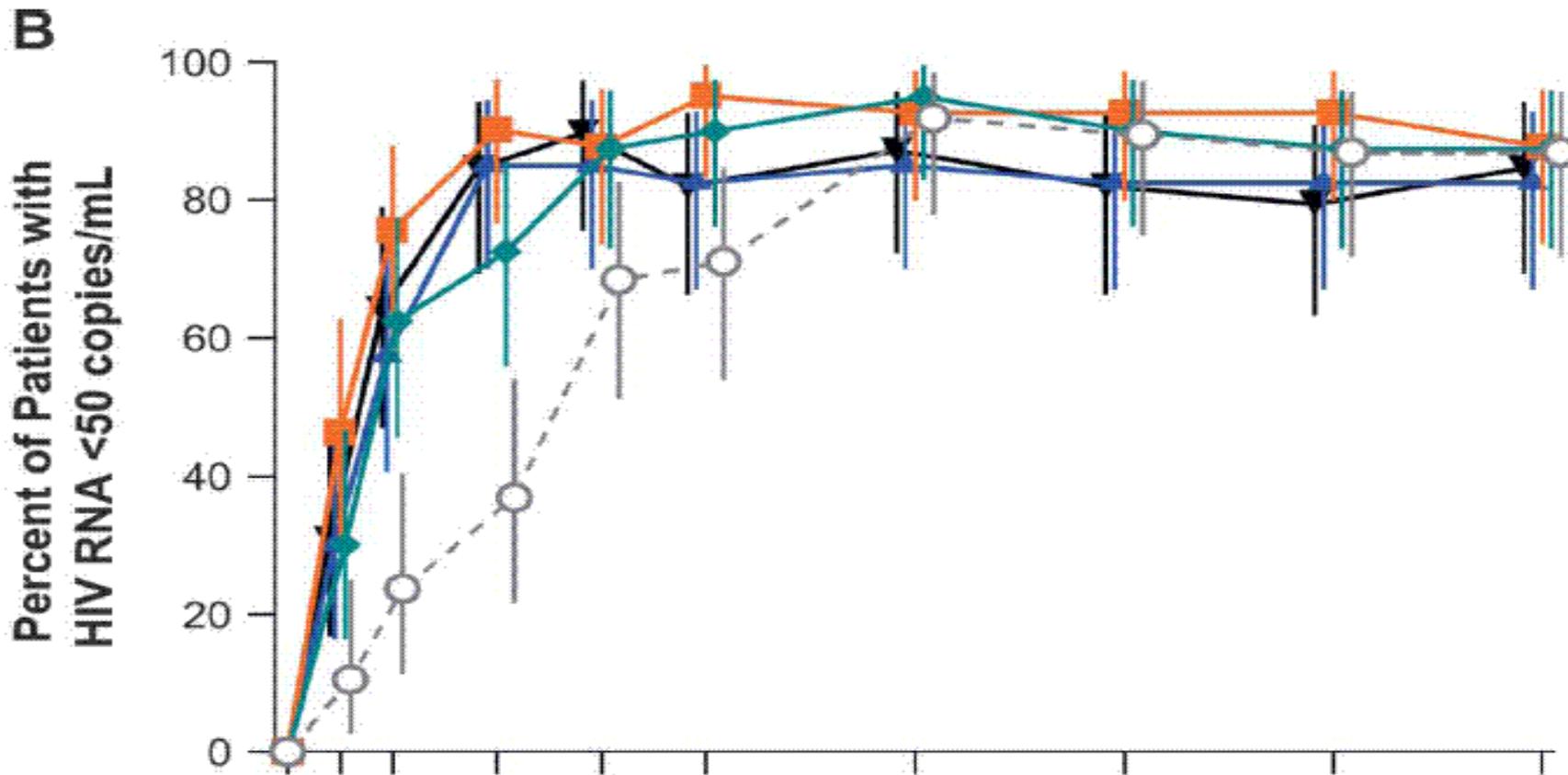
Use of Viral Load Measured After 4 Weeks of Highly Active Antiretroviral Therapy to Predict Virologic Outcome at 24 Weeks for HIV-1-Positive Individuals

C.J SMITH et al
J.AIDS ; 2004

CV à la semaine 4 Après début de HAART	CV < 50 à la semaine 24
< 3 log (430)	360 84%
3-4 log (175)	106 61%
4-5 log (30)	11 37%
> 5 log (21)	5 24%

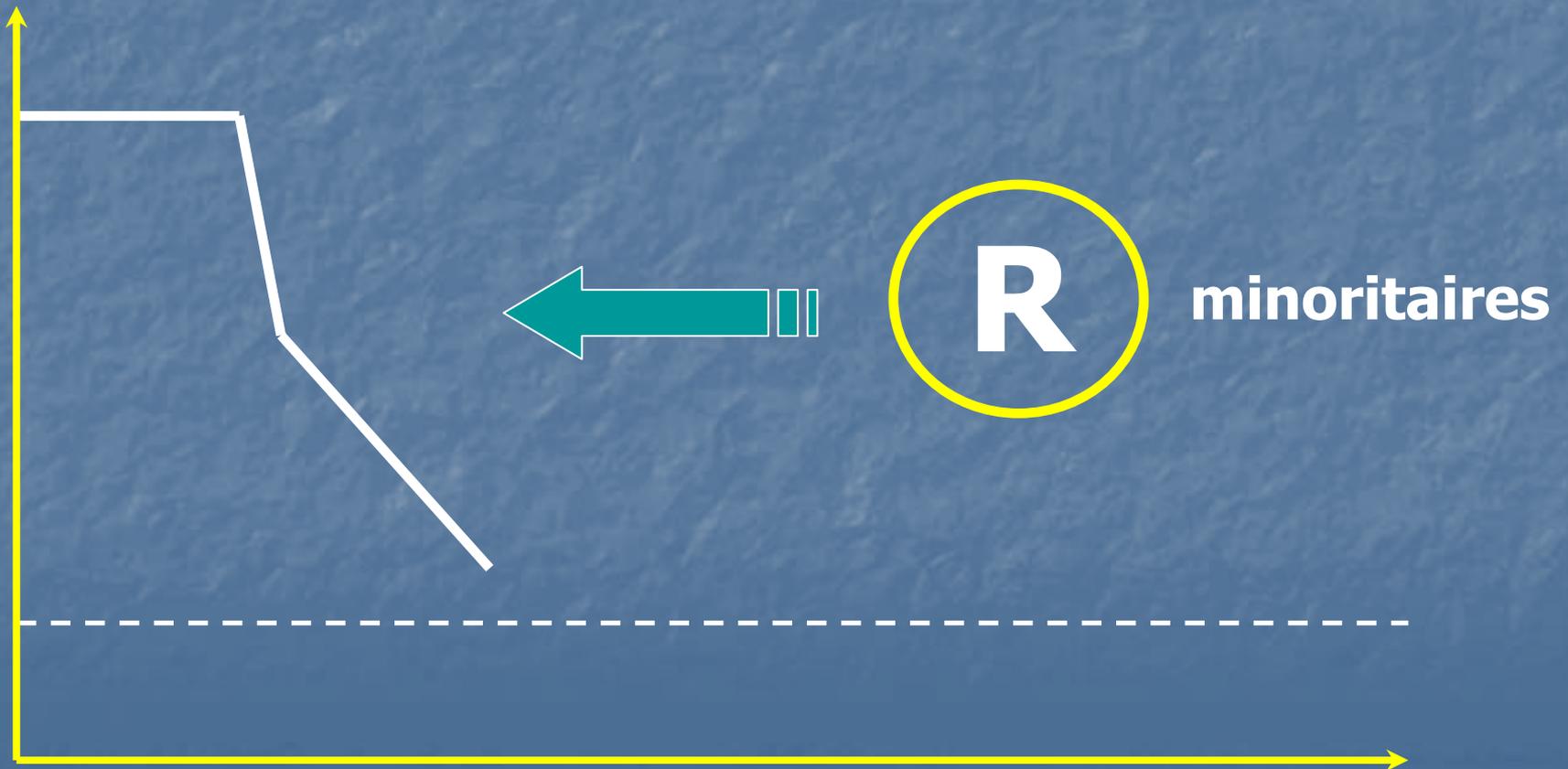
Rapid and Durable Antiretroviral Effect of the HIV-1 Integrase Inhibitor Raltegravir as Part of Combination Therapy in Treatment-Naive Patients With HIV-1 Infection

Results of a 48-Week Controlled Study



RAPID SELECTION OF DRUG-RESISTANT HIV-1 DURING THE FIRST MONTHS OF SUPPRESSIVE ART IN TREATMENT-NAIVE PATIENTS

K.J.METZNER et al ; AIDS , 2007 , 21 , 703-711



EMERGENCE D'UNE SOUCHE RESISTANTE

$$R = M \times E \times PS$$

R : Résistance

M : Multiplication virale

(\approx 1-10 milliards virus/jour)

E : Erreurs de la RT

(\approx 1 erreur /10.000 paires de base)

PS : Pression de sélection

(ex :traitement)

**RAPID SELECTION OF DRUG-RESISTANT HIV-1
DURING THE FIRST MONTHS OF SUPPRESSIVE ART
IN TREATMENT-NAIVE PATIENTS**

K.J.METZNER et al ; AIDS , 2007 , 21 , 703-711

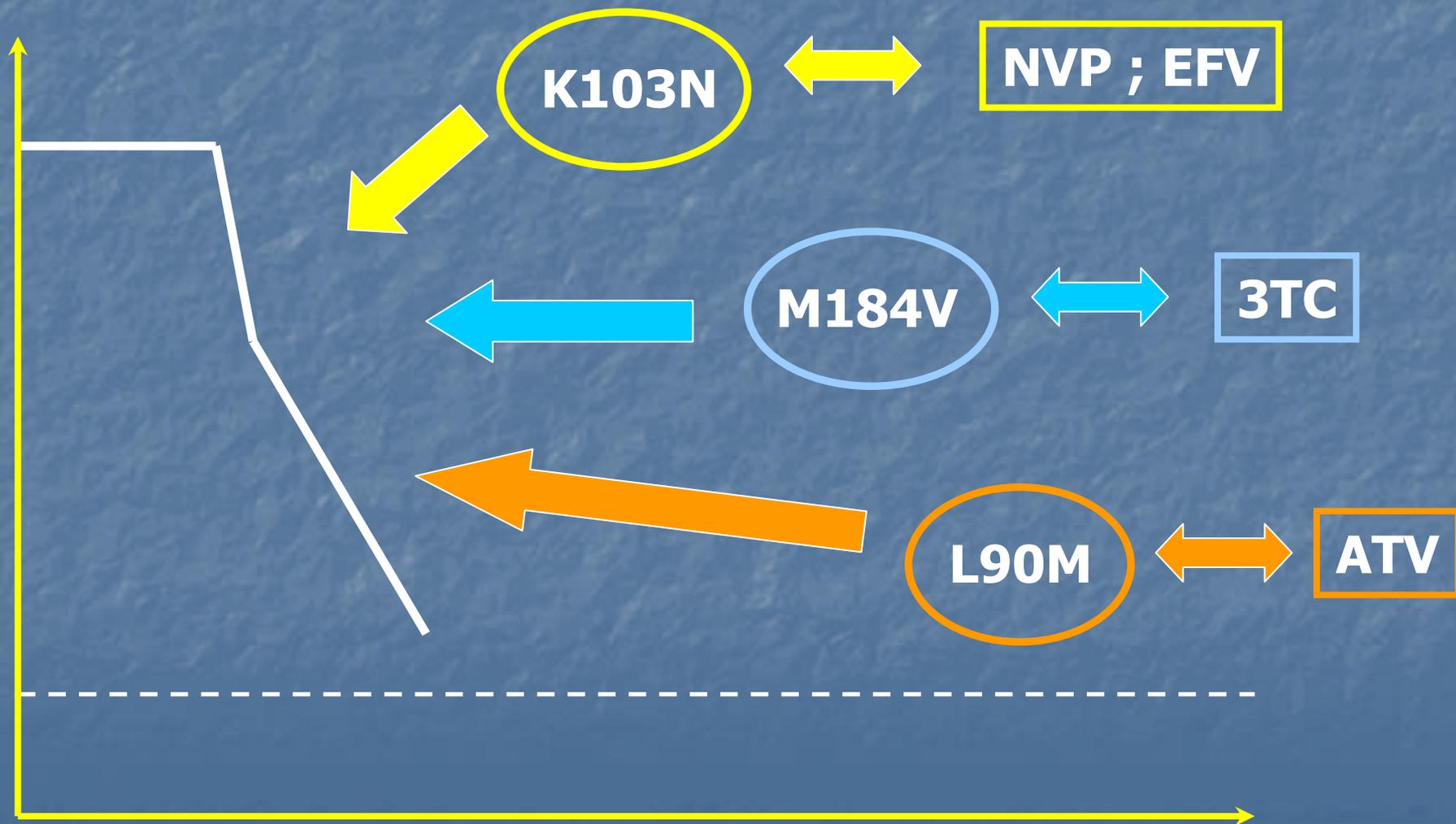


Table 2. Clinical parameters in the two groups of patients classified in regard to the selection of drug-resistant viruses during the first months of successful antiretroviral therapy (ART).

Clinical parameter	Patients not selecting drug-resistant viruses (n = 9)	Patients selecting drug-resistant viruses (n = 6)	<i>p</i> ^a
Viral load at baseline [copies/ml plasma (mean ± SD)]	176 167 ± 167 551	205 333 ± 181 600	0.60
CD4 cell count at baseline [cells/μl (mean ± SD)]	240 ± 311	169 ± 176	0.68
age at baseline	41 ± 16	36 ± 9	0.73
CDC classification [n(A/B vs C)]	3/6	1/5	0.60
Drug resistance mutations detected at baseline [n (yes/no)]	3/6	4/2	0.32
Days until viral load < 50 HIV-1 RNA copies/ml plasma	85.3 ± 34.0	250.6 ± 120.2 ^b	0.02



85.3 ± 34.0 250.6 ± 120.2^b

CONCLUSION

- **LES ARV AGISSENT « VRAIMENT VITE »**
- **ACTION SUR DES CIBLES DIFFERENTES : IMPORTANT**
- **UTILITE DE LA « FIRST PHASE DECAY » ???**
- **UTILITE D'OBTENIR RAPIDEMENT <50 : +++**