

Vers quelles nouvelles stratégies thérapeutiques antirétrovirales ?

Bruno Hoen

Université de Franche-Comté – CHU de Besançon



Stratégies de lutte contre le VIH/sida : quels objectifs ?

- ▶ Maîtriser et si possible stopper l'épidémie
- ▶ Comment y parvenir ?
 - ▶ Prévenir de nouvelles contaminations
 - ▶ Politique volontariste de dépistage et de traitement des sujets infectés par le VIH, partout dans le monde
 - ▶ Améliorer les traitements des sujets infectés et traités
 - ▶ Objectif "guérison"
 - ▶ Objectif "optimisation"

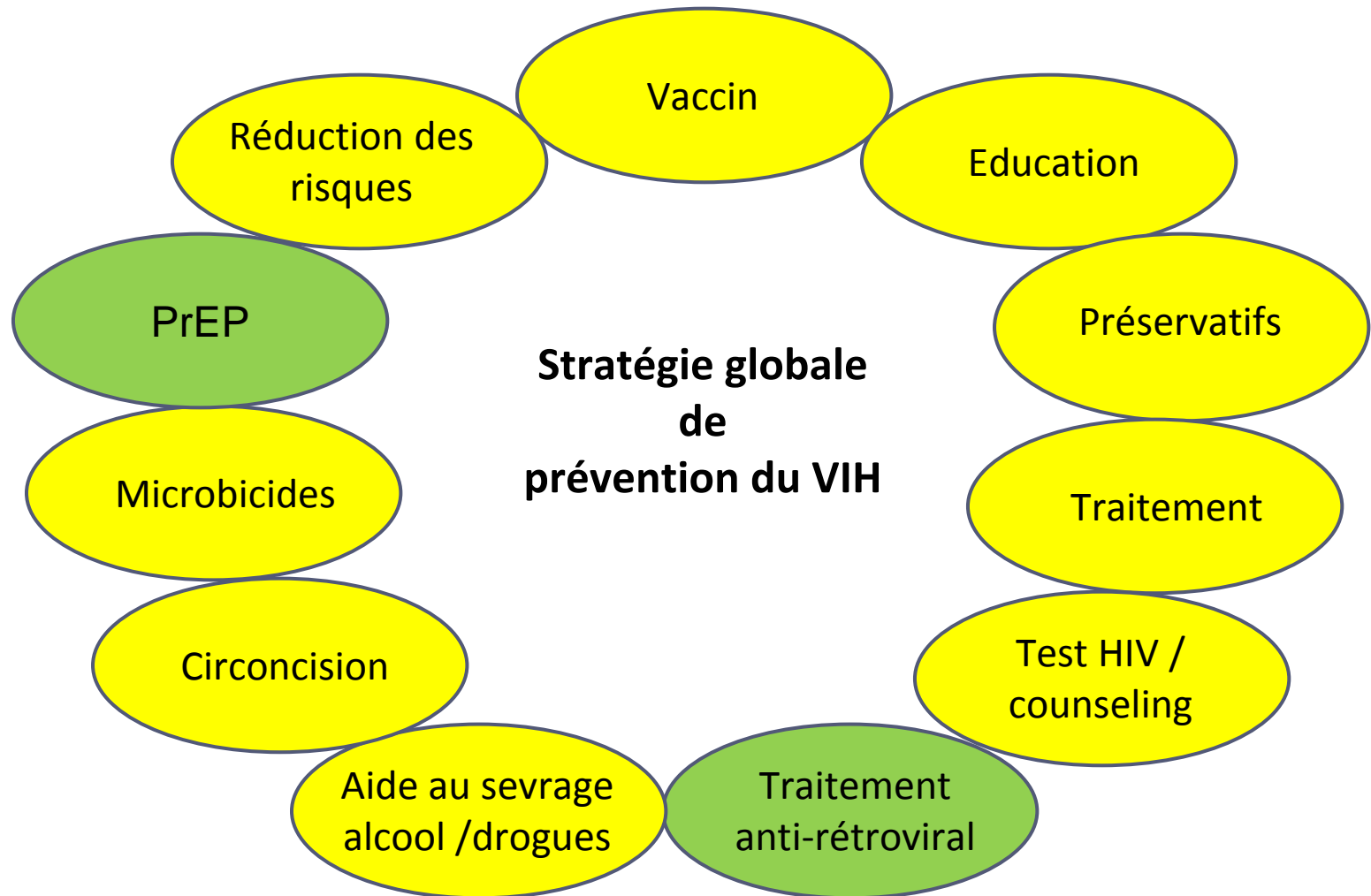


Stratégies de lutte contre le VIH/sida : quels objectifs ?

- ▶ Maîtriser et si possible stopper l'épidémie
- ▶ Comment y parvenir ?
 - ▶ **Prévenir de nouvelles contaminations**
 - ▶ Politique volontariste de dépistage et de traitement des sujets infectés par le VIH, partout dans le monde
 - ▶ Améliorer les traitements des sujets infectés et traités
 - ▶ Objectif "guérison"
 - ▶ Objectif "optimisation"



Prévention : une vision stratégique élargie



Pre-exposure Prophylaxis (PrEP)

- ▶ Stratégie efficace et validée dans d'autres maladies infectieuses (ex. : paludisme)
- ▶ Démonstration de l'efficacité des ARV dans
 - ▶ la PTME
 - ▶ la prévention post-exposition (AES des soignants)
- ▶ Efficacité de la PrEP démontrée chez les primates
- ▶ Faisabilité dans "la vraie vie" ?
- ▶ Essais cliniques en cours



Projet ANRS: Traitement antirétroviral "à la demande" en PrEP chez les HSH

- ▶ Evaluer l'effet d'un traitement antirétroviral pré-exposition comparé à un placebo sur l'incidence de l'infection VIH-1 au sein de la communauté homosexuelle masculine exposée au risque d'infection par le VIH
- ▶ Etude randomisée portant sur 900 personnes x 2
- ▶ Exemple : pour des rapports programmés le vendredi et samedi prise du traitement (TDF/FTC ou placebo) du jeudi au dimanche

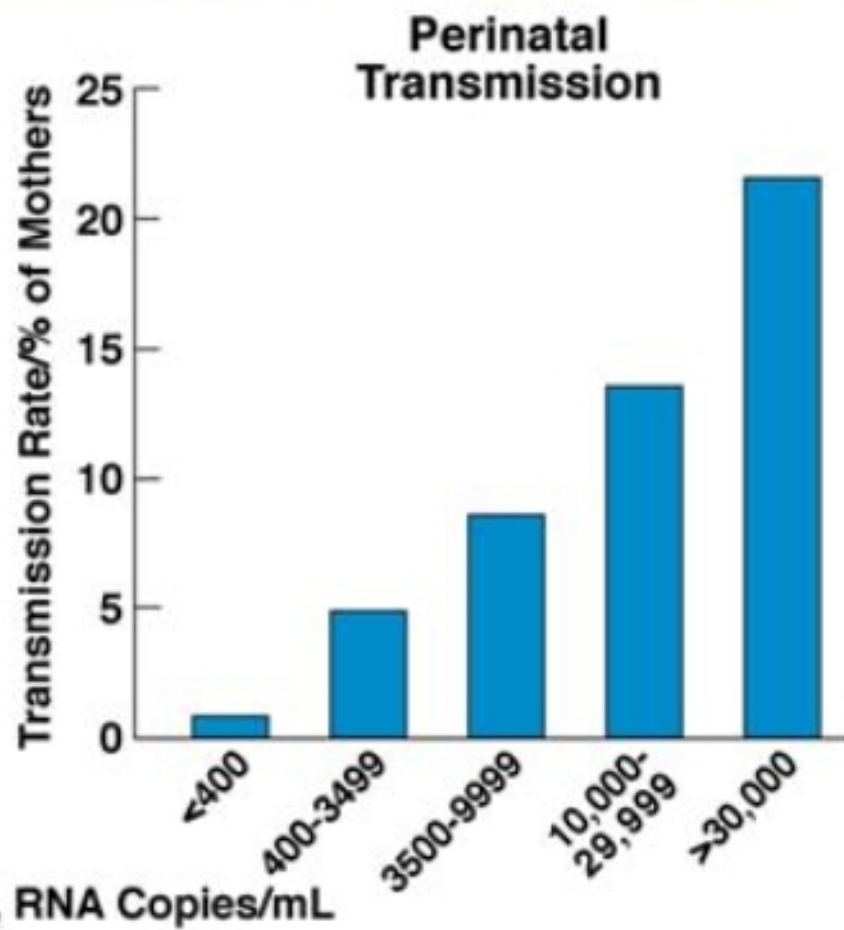
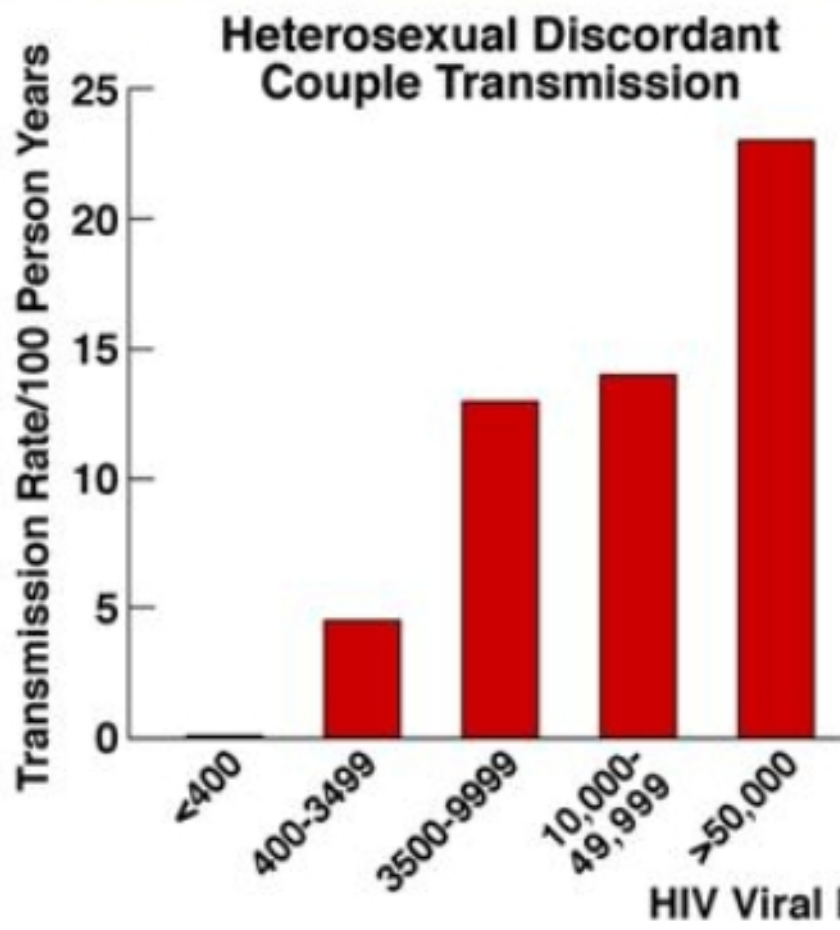


Stratégies de lutte contre le VIH/sida : quels objectifs ?

- ▶ Maîtriser et si possible stopper l'épidémie
- ▶ Comment y parvenir ?
 - ▶ Prévenir de nouvelles contaminations
 - ▶ **Politique volontariste de dépistage et de traitement des sujets infectés par le VIH, partout dans le monde**
 - ▶ Améliorer les traitements des sujets infectés et traités
 - ▶ Objectif "guérison"
 - ▶ Objectif "optimisation"



Rates of Sexual and Perinatal HIV Transmission According to Viral Load



Sources: Quinn et al., NEJM, 2000; Cooper et al., JAIDS, 2002

Risque de transmission du VIH au sein de couples séro-différents en Afrique : impact du traitement ARV

- 3 381 couples séro-différents (Afrique de l'est et australe)
 - Femme infectée : 2 284 couples
 - Homme infecté : 1 097 couples
- Bilan des transmissions du VIH
 - 151 contaminations par le VIH
 - 108 transmissions intra-couple (103 analysées)
 - Taux de transmission : 2,1 % par an

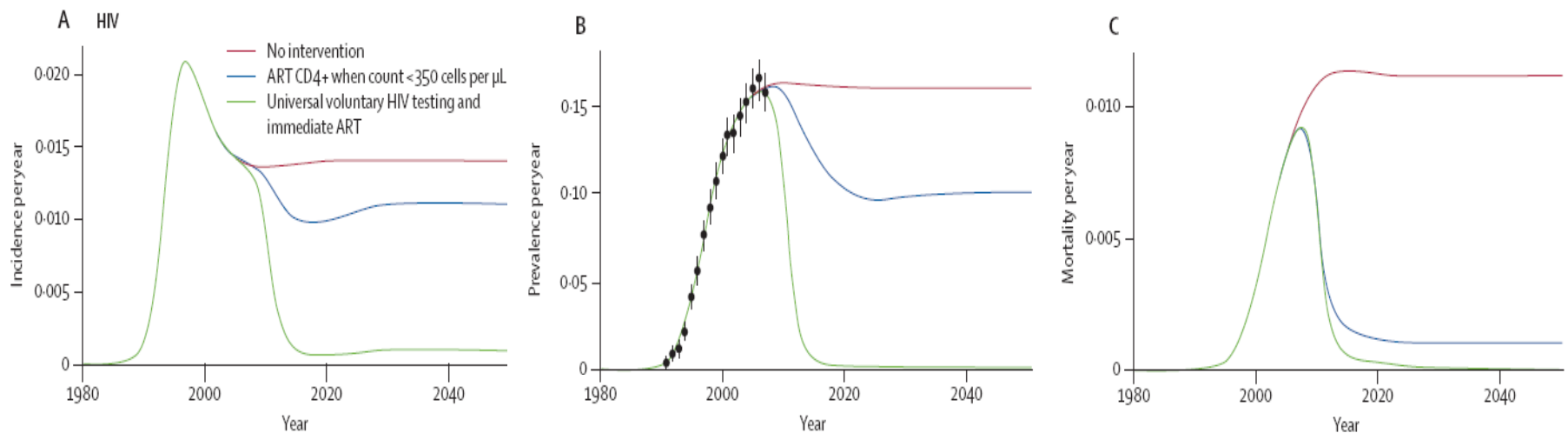
Transmission du VIH en fonction de l'exposition aux ARV

	Transmissions intra-couple	Années-patient	Taux de transmission (%)	IC 95 %
Sans ARV	102	4 558	2,24	1,84-2,72
Sous ARV	1	273	0,37	0,09-2,04

Risque relatif ARV vs non ARV :

- non ajusté = 0,17 (IC 95 % : 0,004-0,94) ; $p = 0,037$
- ajusté sur CD4 et temps de suivi = 0,08 (IC 95 % : 0,002-0,57) ; $p = 0,004$

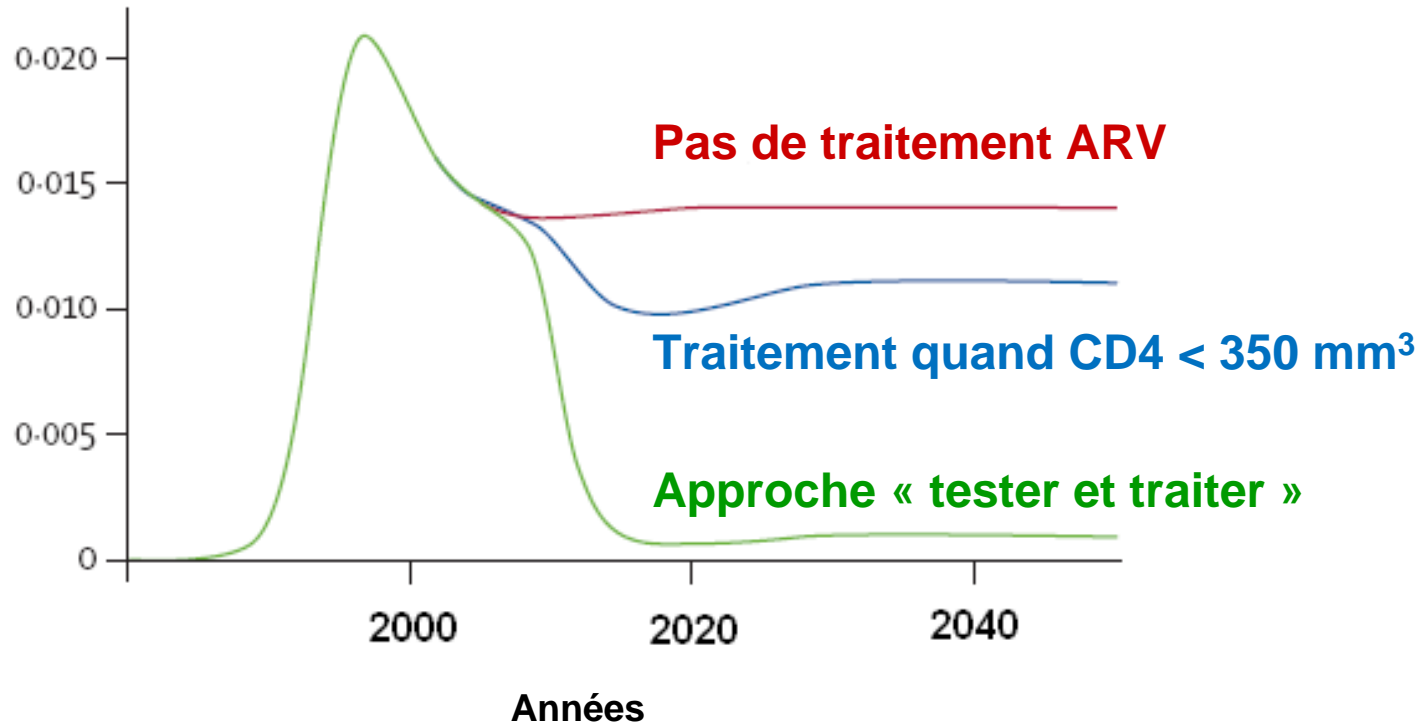
Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy...



... as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model

Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy...

Incidence de nouvelles infections à VIH



... as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model

ESSAI ANRS – ART as Prevention (TasP), a cluster-randomized trial in Hlabisa, S. Africa

▶ **TasP 1**

- ▶ On dépiste tous les ans et on randomise par cluster pour traiter
 - ▶ "tout le monde" (quels que soient les CD4)
 - ▶ selon recommandations classiques
- ▶ Durée 2 ans pour évaluation de l'efficacité

▶ **TasP 2**

- ▶ Phase non randomisée : on dépiste et on traite tout le monde quels que soient les CD4
- ▶ Durée 8 ans pour évaluation de la durabilité



Stratégies de lutte contre le VIH/sida : quels objectifs ?

- ▶ Maîtriser et si possible stopper l'épidémie
- ▶ Comment y parvenir ?
 - ▶ Prévenir de nouvelles contaminations
 - ▶ Politique volontariste de dépistage et de traitement des sujets infectés par le VIH, partout dans le monde
 - ▶ **Améliorer les traitements des sujets infectés et traités**
 - ▶ Objectif "guérison"
 - ▶ Objectif "optimisation"



Guérison de l'infection par le VIH ?

- ▶ Définition de la guérison
 - ▶ Rémission permanente (prolongée) de la maladie en l'absence de traitement
- ▶ Guérison de l'infection par le VIH
 - ▶ Élimination (éradication) du VIH de l'organisme infecté
 - ▶ Guérison "virologique"
 - ▶ Contrôle permanent de la réplication virale sans traitement, même sans élimination du VIH
 - ▶ Guérison "fonctionnelle"

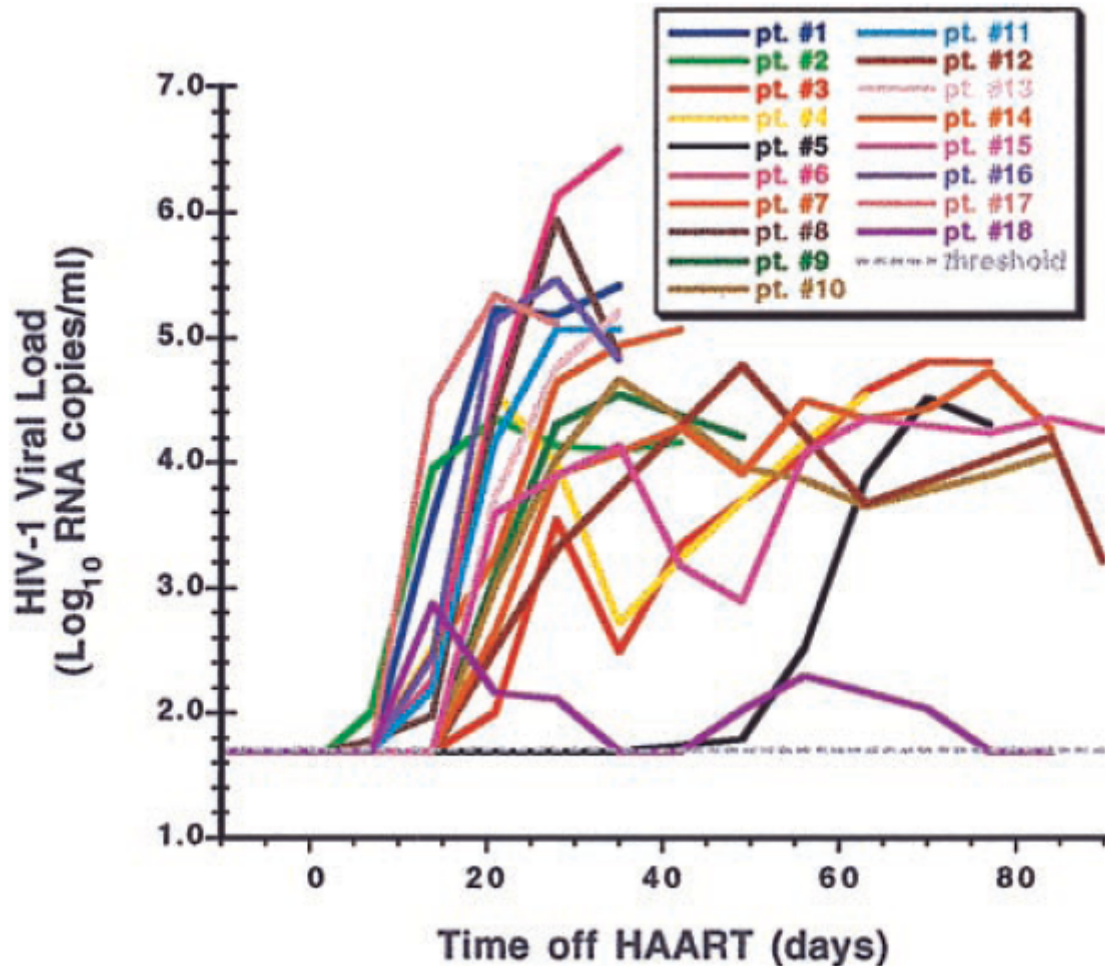


Guérison de l'infection par le VIH ?

- ▶ Définition de la guérison
 - ▶ Rémission permanente (prolongée) de la maladie en l'absence de traitement
- ▶ Guérison de l'infection par le VIH
 - ▶ **Élimination (éradication) du VIH de l'organisme infecté**
 - ▶ **Guérison "virologique"**
 - ▶ Contrôle permanent de la réplication virale sans traitement, même sans élimination du VIH
 - ▶ Guérison "fonctionnelle"

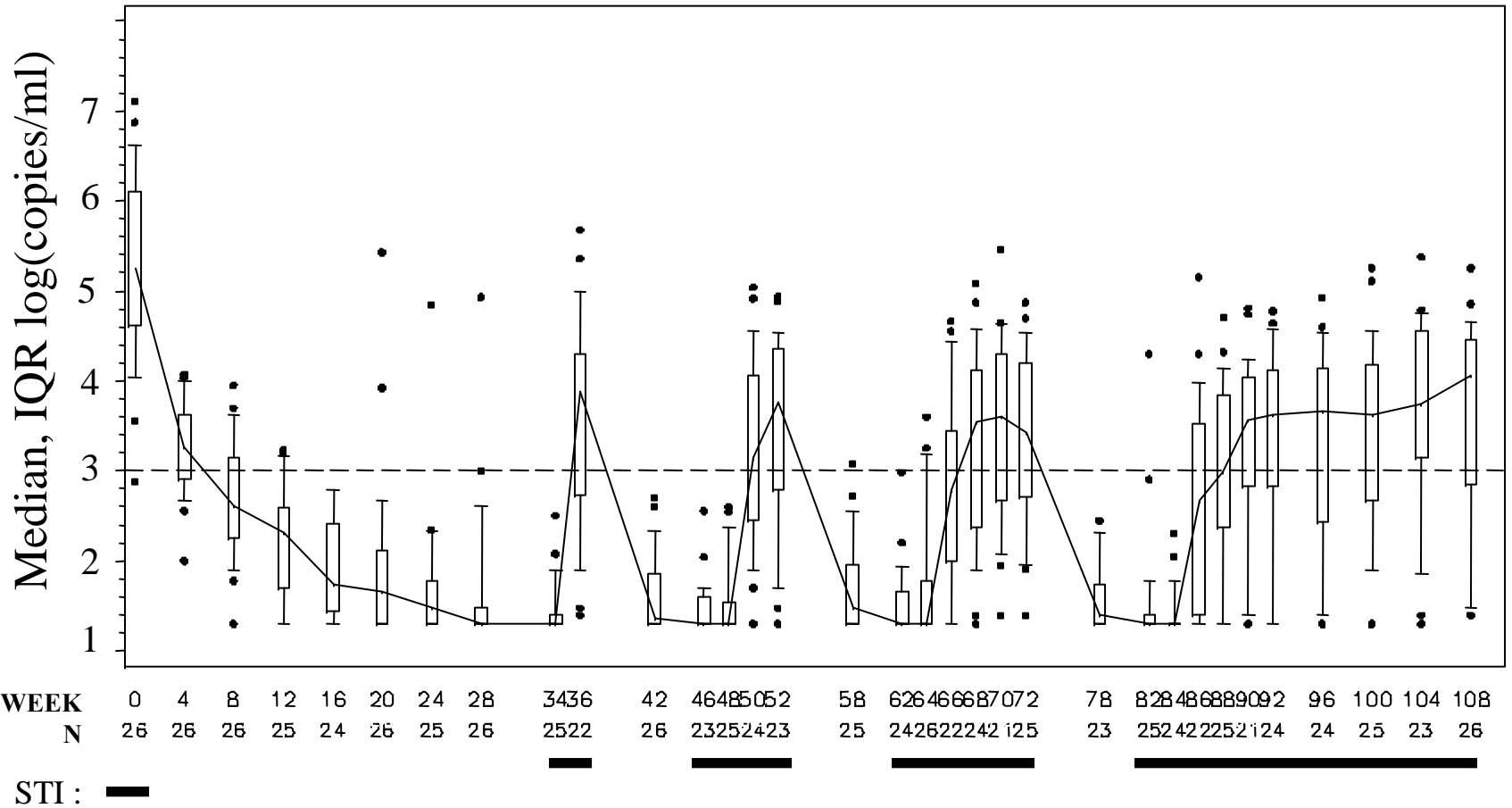


Le rebond de réplication virale est systématique après arrêt des ARV

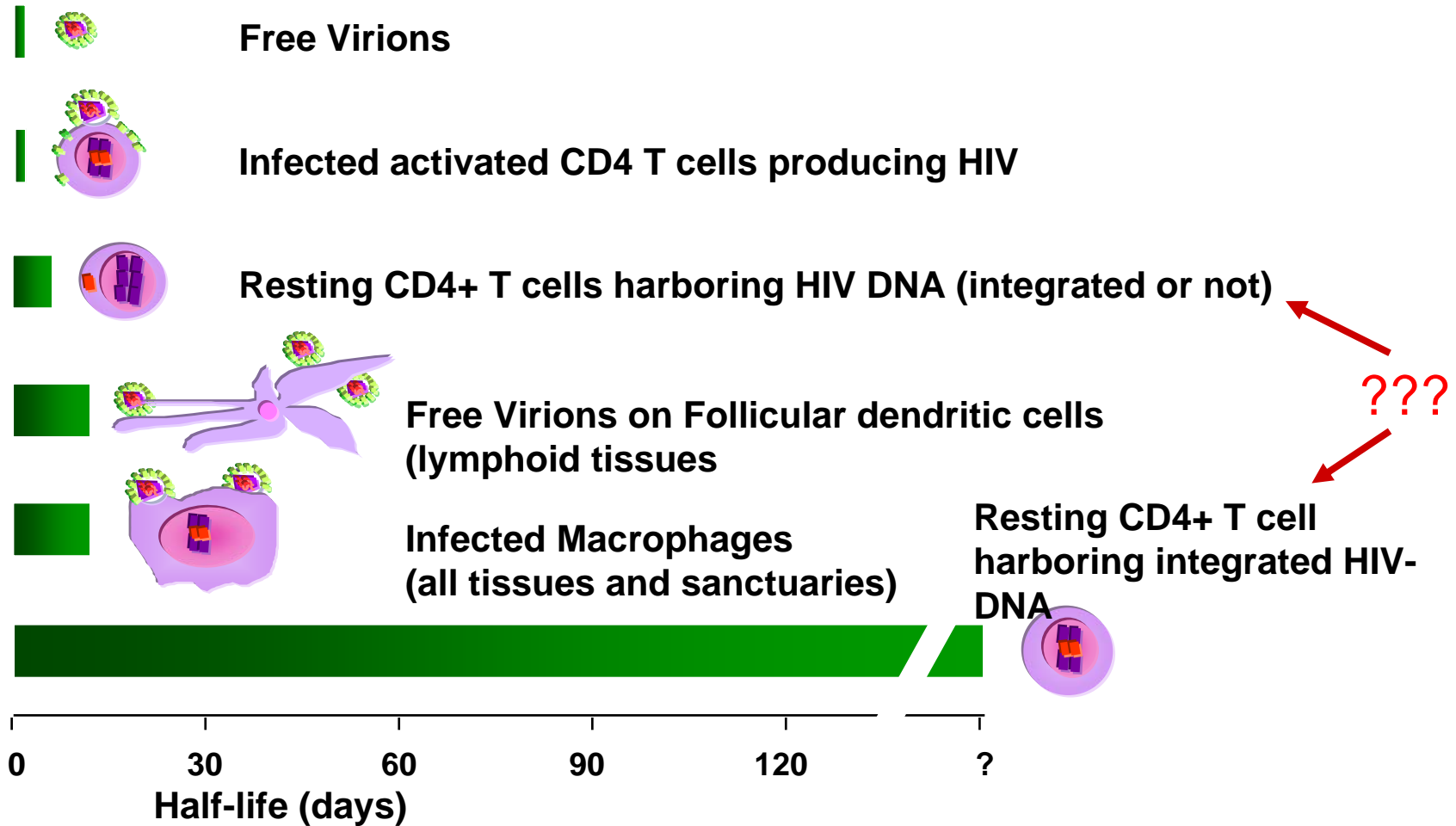


Structured Treatment Interruptions in Primary Infection

PRIMSTOP-ANRS 100



Estimated Half-life of the immune cells hosting the HIV reservoirs



What is the real half life of CD4 T cells ?

The challenge of finding a cure for HIV infection

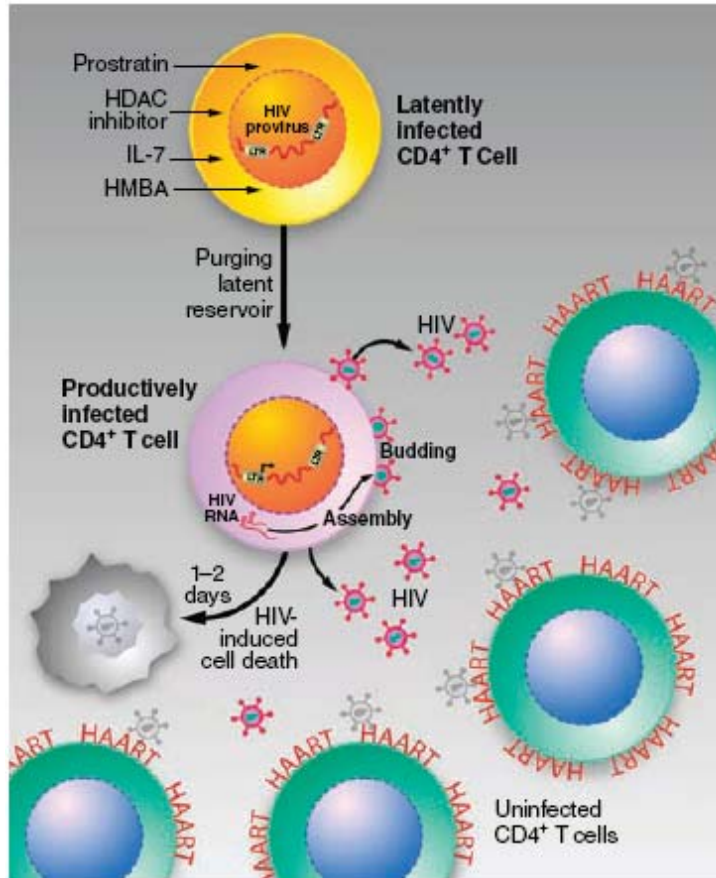


Fig. 3. Purging persistent proviral infection. If targeted approaches, alone or in combination, succeed in activating latent HIV proviruses present in differentiated CD4⁺ T cells, the life span of these cells should be short. These inductive agents must be used in combination with HAART to prevent further HIV spread to uninfected CD4⁺ T cells.

Le défi des cellules T CD4+ infectées de façon latente :

- ▶ Rares < 1 cellule infectée /10⁶ cellules latentes
- ▶ 100 copies VIH intégrées / cellule
- ▶ Persistantes même > 10 ans ARV

associées

- ▶ Au rebond viral après interruption de traitement
- ▶ A d'autres cellules réservoirs « résistantes » aux ARV : cerveau, macrophages, cellules souches hématopoïétiques.

The Challenge of Finding a Cure for HIV Infection

- ▶ **Purger les réservoirs**
 - ▶ Inhibiteurs de l'Histone Deacetylase (HDAC)
 - ▶ Inhibiteurs de la DNA methylation
 - ▶ Hexamethylene Bisacetamide (HMBA)
 - ▶ Activateurs indépendants du NFκB
 - ▶ Manipulation des miRNA cellulaires
 - ▶ IL-7
- ▶ **Intensifier le traitement ARV**



The Challenge of Finding a Cure for HIV Infection

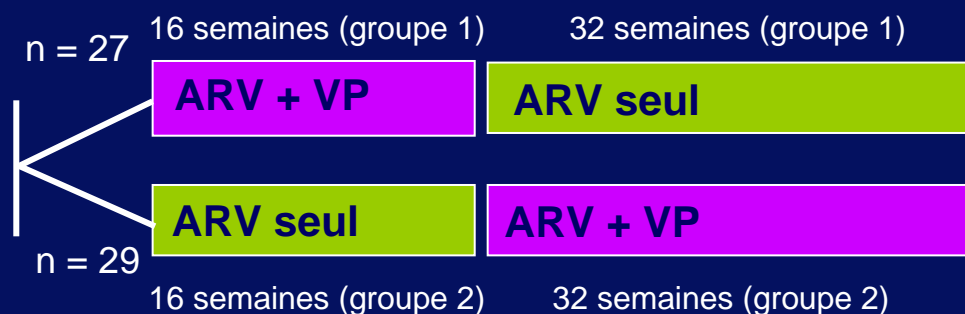
- ▶ **Purger les réservoirs**
 - ▶ Inhibiteurs de l'Histone Deacetylase (HDAC)
 - ▶ Inhibiteurs de la DNA methylation
 - ▶ Hexamethylene Bisacetamide (HMBA)
 - ▶ Activateurs indépendants du NFκB
 - ▶ Manipulation des miRNA cellulaires
 - ▶ IL-7
- ▶ Intensifier le traitement ARV



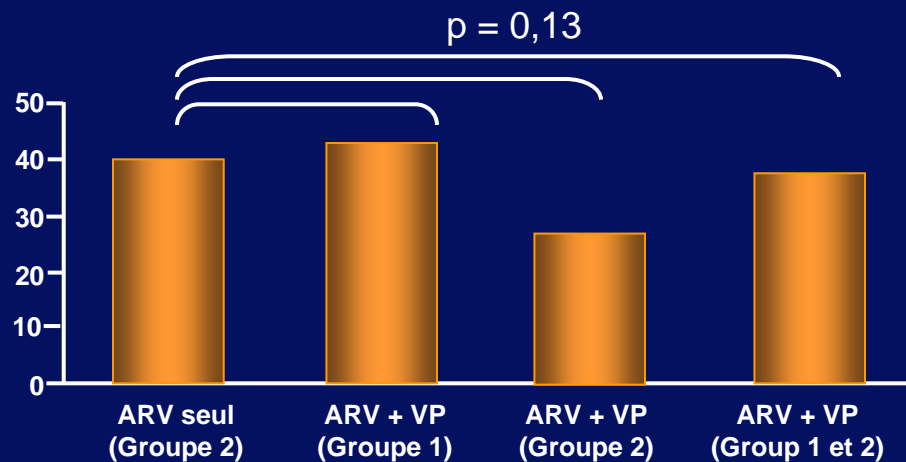
Purger les réservoirs : le valproate n'est pas efficace

- Critères d'inclusion
 - CD4 > 200/mm³
 - CV < 50 c/ml
 - HAART depuis > 12 mois
- Intervention
 - Ajout valproate (VP) po 500 mg bid
 - pendant 16 ou 32 semaines, par randomisation
- Résultats
 - Absence de diminution significative des cellules CD4 mémoires ADN VIH+
- Conclusion
 - Tolérance VP acceptable
 - Pas d'efficacité sur les réservoirs cellulaires

Schéma de l'étude



% de sujets avec réduction significative des cellules CD4 mémoires ADN VIH+



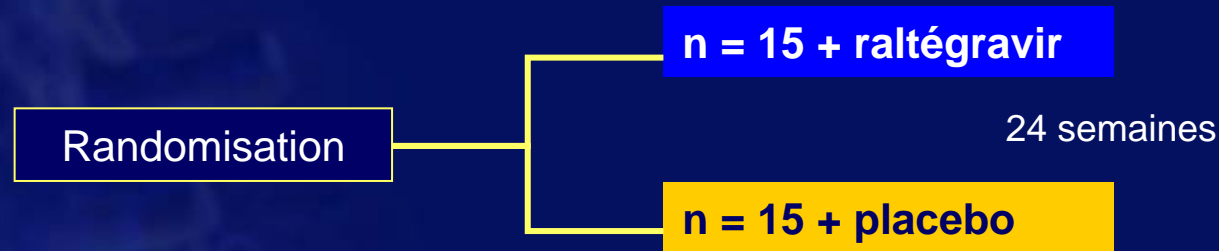
The Challenge of Finding a Cure for HIV Infection

- ▶ Purger les réservoirs
 - ▶ Inhibiteurs de l'Histone Deacetylase (HDAC)
 - ▶ Inhibiteurs de la DNA methylation
 - ▶ Hexamethylene Bisacetamide (HMBA)
 - ▶ Activateurs indépendants du NFκB
 - ▶ Manipulation des miRNA cellulaires
 - ▶ IL-7
- ▶ **Intensifier le traitement ARV**



Intensification par RAL chez des patients discordants viro-immunologiques : absence d'effet sur des marqueurs virologiques et immunologiques

- 30 patients ayant depuis au moins un an $CV < 40$ c/ml sous HAART et $CD4 < 350/mm^3$



- Pas d'effet de l'intensification par RAL (vs placebo) sur
 - La CV plasmatique ultrasensible (< 1 c/ml)
 - L'ADN proviral et l'ARN VIH intracellulaire dans le sang
 - L'activation CD4 et CD8 dans le sang et le tube digestif
 - Les cellules T spécifiques VIH dans le sang et le tube digestif

Intensification par MVC : 3 études pilotes

- Étude chez 6 patients⁽¹⁾ avec tropisme CCR5, sous traitement ARV : intensification par MVC pendant 24 semaines (n = 4) ou INTI pendant 12 semaines puis MVC pendant 12 semaines (n = 2)
 - Biopsies rectales à J0, S12 et S24
 - Pas de modification des paramètres virologiques (CV plasma et rectum < 50 c/ml à tous les points de mesure) et immunologiques du tissu lymphoïde digestif (GALT) après intensification
- Étude chez 9 patients⁽²⁾ sous ARV avec CV < 50 c/ml : intensification par MVC. Résultats à S12
 - ↓ du réservoir latent (CD4) ; mais ↑ de la CV plasmatique chez 6 patients (0,5 à 9,2 c/ml) et de l'ADN épisomal (cercles à 2-LTR) avec 5 positivations, ↓ significative du % de cellules CD3+CD4+CD38+HLA-DR+, ↓ non significative des cellules CD3+CD8+CD38+HLA-DR+, pas de modification du taux de CD4 et de CD4 naïfs
- Étude ACTG 5256⁽³⁾, 34 patients (âge médian : 50 ans) sous ARV avec CV indétectable depuis plus de 4 ans, et CD4 < 250/mm³ et stables (médiane : 153/mm³). Addition de MVC pendant 24 semaines
 - Augmentation non significative des CD4 à S24 (+ 12/mm³)
 - Diminution des marqueurs d'activation immune et d'apoptose
- **Conclusion** : pas d'arguments pour mettre en œuvre une intensification par MVC

Guérison de l'infection par le VIH ?

- ▶ Définition de la guérison
 - ▶ Rémission permanente (prolongée) de la maladie en l'absence de traitement
- ▶ Guérison de l'infection par le VIH
 - ▶ Élimination (éradication) du VIH de l'organisme infecté
 - ▶ Guérison "virologique"
 - ▶ **Contrôle permanent de la réplication virale sans traitement, même sans élimination du VIH**



Comment atteindre la "guérison fonctionnelle" ?

▶ Conditions "minimales" requises

- ▶ Intervention ultra-précoce
- ▶ Intervention ultra-puissante
- ▶ Immuno-intervention complémentaire
 - ▶ Vaccination "thérapeutique"
 - ▶ ...

▶ Evaluations en cours

- ▶ Essai OPTIPRIM : Essai randomisé multicentrique de phase III évaluant chez des patients en primo-infection VIH-1 l'impact sur les réservoirs de 2 associations:
 - ▶ raltégravir, maraviroc, darunavir/r, emtricitabine/ténofovirDF
 - ▶ darunavir/r, emtricitabine/ténofovirDF



Stratégies de lutte contre le VIH/sida : quels objectifs ?

- ▶ Maîtriser et si possible stopper l'épidémie
- ▶ Comment y parvenir ?
 - ▶ Prévenir de nouvelles contaminations
 - ▶ Politique volontariste de dépistage et de traitement des sujets infectés par le VIH, partout dans le monde
 - ▶ **Améliorer les traitements des sujets infectés et traités**
 - ▶ Objectif "guérison"
 - ▶ **Objectif "optimisation"**



Optimisation du traitement antirétroviral en 2010 : état des lieux

- ▶ **Un verre à moitié plein**
 - ▶ Contrôle de la réplication du VIH sous ARV
 - ▶ Traitements ARV "bien tolérés"
 - ▶ Qualité de vie améliorée
 - ▶ Espérance de vie "quasi normale"
- ▶ **Un verre à moitié vide**
 - ▶ Absence d'éradication virale
 - ▶ Réplication virale résiduelle
 - ▶ Restauration immunitaire insuffisante
 - ▶ Activation immunitaire persistante
 - ▶ Surmorbidity résiduelle



Optimisation du traitement antirétroviral en 2010 : axes et questions de recherche

- ▶ Traiter "tout le monde" (commencer à CD4 > 500/mm³) ?
- ▶ De nouvelles trithérapies de première ligne ?
 - ▶ 2 INTI + 1 INI
 - ▶ 2 INTI + Rilpivirine
 - ▶ Faut-il 2 INTI ?
- ▶ Limiter la toxicité long terme des ARV (sparing-class regimens) ?
 - ▶ Traitement sans IP/r
 - ▶ Traitement sans INTI
 - ▶ IP/r + INNTI
 - ▶ Monothérapie d'IP
 - ▶ Traitement sans r ni INTI
 - ▶ Traitement sans IP ni INTI
- ▶ Faire attention à la diffusion des ARV dans le SNC ?
- ▶ Comment gérer les "petites charges virales" ?



Optimisation du traitement antirétroviral en 2010 : axes et questions de recherche

- ▶ Traiter "tout le monde" (commencer à $CD4 > 500/mm^3$) ?
- ▶ De nouvelles trithérapies de première ligne ?
 - ▶ 2 INTI + 1 INI
 - ▶ 2 INTI + Rilpivirine
 - ▶ Faut-il 2 INTI ?
- ▶ Limiter la toxicité long terme des ARV (sparing-class regimens) ?
 - ▶ Traitement sans IP/r
 - ▶ Traitement sans INTI
 - ▶ IP/r + INNTI
 - ▶ Monothérapie d'IP
 - ▶ Traitement sans r ni INTI
 - ▶ Traitement sans IP ni INTI
- ▶ Faire attention à la diffusion des ARV dans le SNC ?
- ▶ Comment gérer les "petites charges virales" ?



Quand commencer ? La balance penche maintenant nettement en faveur d'une initiation précoce,

Toxicité long terme

Tardive

Efficacité, durabilité, simplicité, tolérance des schémas actuels
Réduction de l'inflammation et de l'activation immunitaire
Réduction de la morbidité non VIH
Moindre risque de résistance
Réduction du risque de transmission du VIH

Précoce

... mais la supériorité de l'instauration précoce reste à démontrer par un essai randomisé



Schéma de l'étude START

Personnes infectées par le VIH-1 naïves de traitement ARV avec des CD4 > 500/mm³

Groupe ARV précoce

Trt ARV
commencé immédiatement après la
randomisation

N=450 en phase pilote puis estimé
à N=2000 pour la suite de l'essai

Groupe ARV différé

Trt ARV différé jusqu'à ce que
CD4 < 350 /mm³ ou
survenue de SIDA

N=450 en phase pilote puis estimé
à N=2000 pour la suite de l'essai

Critère de jugement principal (délai de survenue du premier événement)

- **SIDA* ou décès liés au SIDA**

- Maladies opportunistes selon la classification CDC de 1993 + autres événements.

*Candidose oesophagienne et *Herpes simplex chronique* pris en compte seulement s'ils entraînent un décès.

- **Événements non-SIDA**

- Maladie cardiovasculaire (IM, angioplastie, CABG, AVC)
- Insuffisance Rénale Chronique Terminale (IRT) (dialyse, transplantation rénale)
- Hépatopathie décompensée
- Cancers non-SIDA (à l'exclusion des cancers cutanés baso-cellulaires et spinocellulaires)

- **Décès** quelle qu'en soit la cause

Optimisation du traitement antirétroviral en 2010 : axes et questions de recherche

- ▶ Traiter "tout le monde" (commencer à CD4 > 500/mm³) ?
- ▶ **De nouvelles trithérapies de première ligne ?**
 - ▶ 2 INTI + 1 INI
 - ▶ 2 INTI + Rilpivirine
 - ▶ Faut-il 2 INTI ?
- ▶ Limiter la toxicité long terme des ARV (sparing-class regimens) ?
 - ▶ Traitement sans IP/r
 - ▶ Traitement sans INTI
 - ▶ IP/r + INNTI
 - ▶ Monothérapie d'IP
 - ▶ Traitement sans r ni INTI
 - ▶ Traitement sans IP ni INTI
- ▶ Faire attention à la diffusion des ARV dans le SNC ?
- ▶ Comment gérer les "petites charges virales" ?



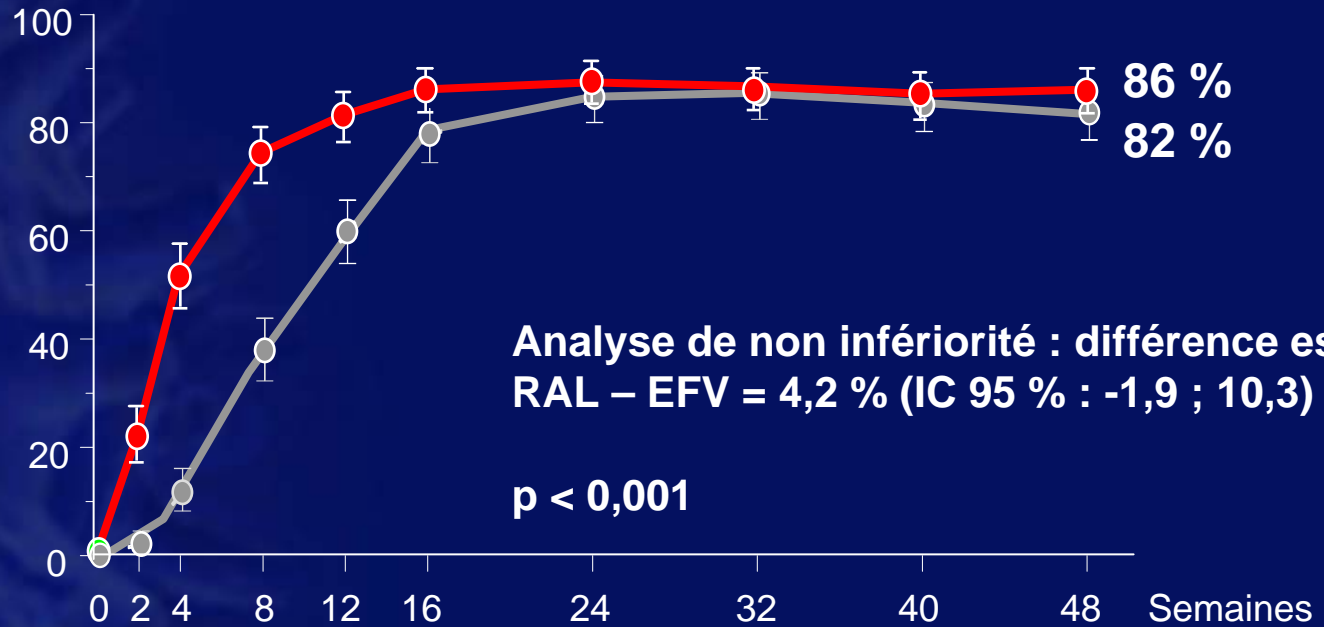
Optimisation du traitement antirétroviral en 2010 : axes et questions de recherche

- ▶ Traiter "tout le monde" (commencer à CD4 > 500/mm³) ?
- ▶ **De nouvelles trithérapies de première ligne ?**
 - ▶ **2 INTI + 1 INI**
 - ▶ 2 INTI + Rilpivirine
 - ▶ Faut-il 2 INTI ?
- ▶ Limiter la toxicité long terme des ARV (sparing-class regimens) ?
 - ▶ Traitement sans IP/r
 - ▶ Traitement sans INTI
 - ▶ IP/r + INNTI
 - ▶ Monothérapie d'IP
 - ▶ Traitement sans r ni INTI
 - ▶ Traitement sans IP ni INTI
- ▶ Faire attention à la diffusion des ARV dans le SNC ?
- ▶ Comment gérer les "petites charges virales" ?



Essai STARTMRK : TVD + (RAL versus EFV), essai randomisé, en double aveugle chez des patients naïfs d'ARV

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 ($p < 0,001$)

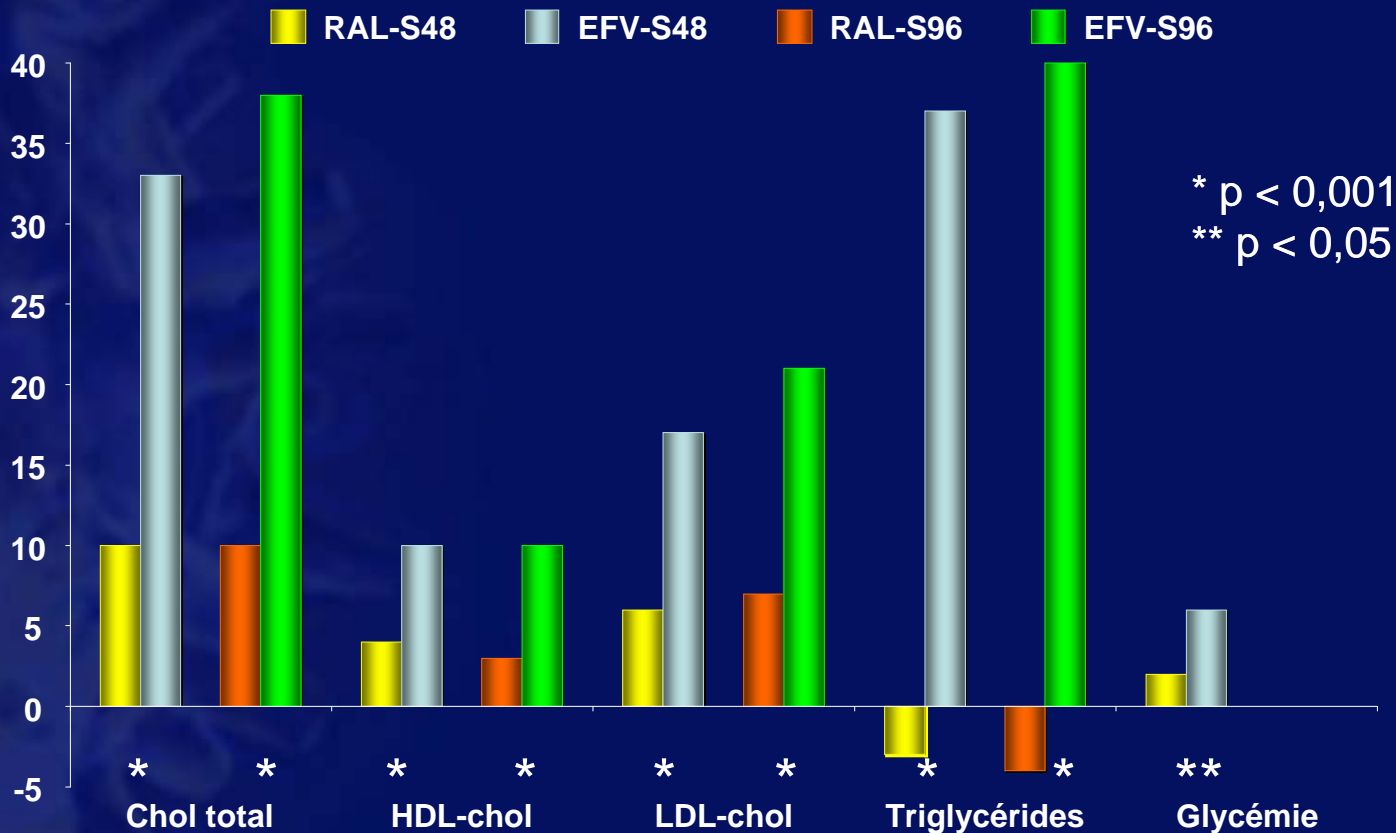
Essai STARTMRK : TVD + (RAL versus EFV), essai randomisé, en double aveugle chez des patients naïfs d'ARV

Événements indésirables, n (%)

	RAL (n = 281)	EFV (n = 282)	p
Événements cliniques liés à ARV d'intensité modérée à sévère	16 %	31,9 %	< 0,001
Céphalées	11 (3,9 %)	13 (4,6 %)	
Vertiges	4 (1,4 %)	18 (6,4 %)	
Insomnies	10 (3,6 %)	9 (3,2 %)	
Nausées	8 (2,8 %)	10 (3,5 %)	
Fatigue	4 (1,4 %)	8 (2,8 %)	
Diarrhées	3 (1,1 %)	8 (2,8 %)	
Rash	0 (0 %)	8 (2,8 %)	
Rash maculo-papuleux	0 (0 %)	7 (2,5 %)	
Événements graves	10 %	9,6 %	0,89
Décès	2 (0,7 %)	0 (0 %)	
Cancers (7 Kaposi, 1 LMNH, 1 cancer anal, 1 cancer os)	1 (0,4 %)	9 (3,2 %)	
Événements neuropsychiques S0-S8	10,3 %	17,7 %	0,015

Etude STARTMRK : évolution des paramètres lipidiques et de la glycémie à jeun (RAL vs EFV)

Modifications moyennes (mg/dl) entre J0 et S48 ⁽¹⁾ - J0 et S96 ⁽²⁾



- Modification moyenne du rapport cholestérol total/HDL-cholestérol non significativement différente entre RAL et EFV à S48 et à S96

Optimisation du traitement antirétroviral en 2010 : axes et questions de recherche

- ▶ Traiter "tout le monde" (commencer à CD4 > 500/mm³) ?
- ▶ **De nouvelles trithérapies de première ligne ?**
 - ▶ 2 INTI + 1 INI
 - ▶ **2 INTI + Rilpivirine**
 - ▶ Faut-il 2 INTI ?
- ▶ Limiter la toxicité long terme des ARV (sparing-class regimens) ?
 - ▶ Traitement sans IP/r
 - ▶ Traitement sans INTI
 - ▶ IP/r + INNTI
 - ▶ Monothérapie d'IP
 - ▶ Traitement sans r ni INTI
 - ▶ Traitement sans IP ni INTI
- ▶ Faire attention à la diffusion des ARV dans le SNC ?
- ▶ Comment gérer les "petites charges virales" ?



TMC278 phase III trials in ARV-naïve patients

← 96 weeks →

Primary analysis at Week 48

ECHO-C209

Screening

TMC278 25mg qd + TDF/FTC N=340

EFV 600mg qd + TDF/FTC N=340

THRIVE-C215

Screening

TMC278 25mg qd + 2NRTIs* N=340

EFV 600mg qd + 2NRTIs* N=340

*Investigator choice TDF/FTC or AZT/3TC or ABC/3TC

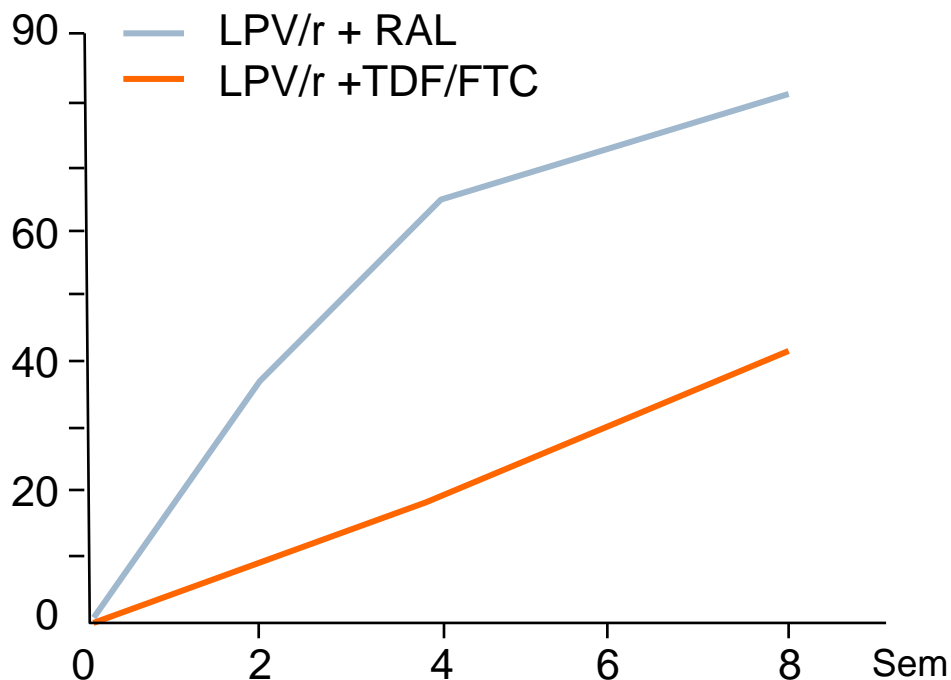
Optimisation du traitement antirétroviral en 2010 : axes et questions de recherche

- ▶ Traiter "tout le monde" (commencer à $CD4 > 500/mm^3$) ?
- ▶ **De nouvelles trithérapies de première ligne ?**
 - ▶ 2 INTI + 1 INI
 - ▶ 2 INTI + Rilpivirine
 - ▶ **Faut-il 2 INTI ?**
- ▶ Limiter la toxicité long terme des ARV (sparing-class regimens) ?
 - ▶ Traitement sans IP/r
 - ▶ Traitement sans INTI
 - ▶ IP/r + INNTI
 - ▶ Monothérapie d'IP
 - ▶ Traitement sans r ni INTI
 - ▶ Traitement sans IP ni INTI
- ▶ Faire attention à la diffusion des ARV dans le SNC ?
- ▶ Comment gérer les "petites charges virales" ?

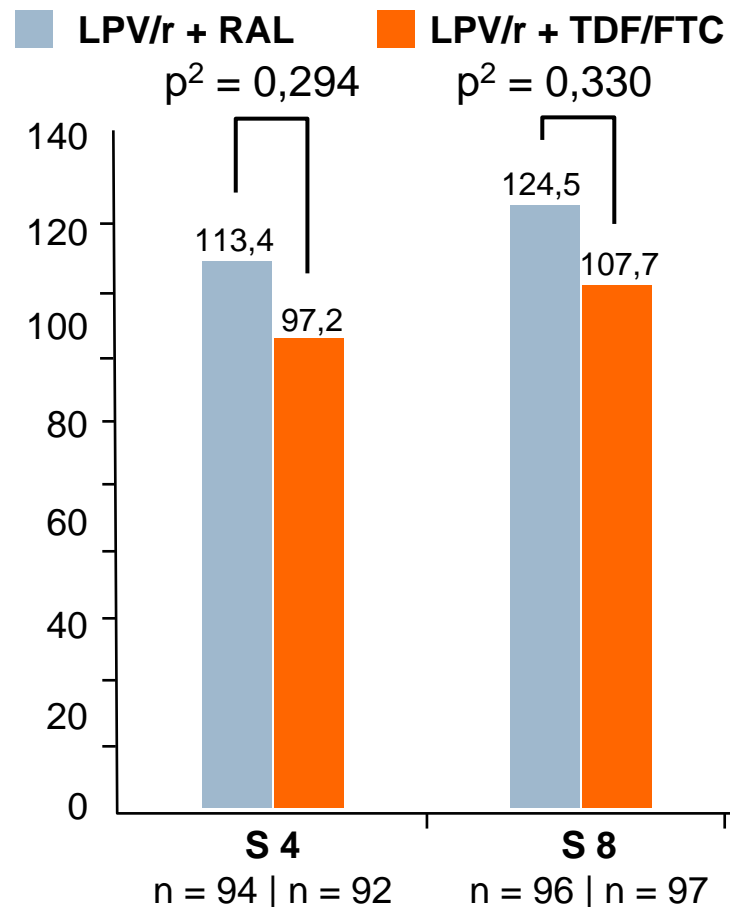


Essai Progress (M10-336) : LPV/r + (TDF/FTC vs. RAL) chez des patients naïfs

% avec CV < 40 c/ml (ODA)



Moyenne Δ CD4 (/mm³) vs. J0



Autres essais IP + RAL

▶ Essai BMS (SPARTAN), 94 patients naïfs

▶ ATZ + RAL

▶ ATZ/r + TDF/FTC

Premiers résultats en 201

▶ Essai NEAT001 (ANRS 143), 800 patients naïfs, non-inf à S96

▶ DRV/r qd + TDF/FTC qd

▶ DRV/r qd + RAL bid

Lancement en 201



Optimisation du traitement antirétroviral en 2010 : axes et questions de recherche

- ▶ Traiter "tout le monde" (commencer à CD4 > 500/mm³) ?
- ▶ De nouvelles trithérapies de première ligne ?
 - ▶ 2 INTI + 1 INI
 - ▶ 2 INTI + Rilpivirine
 - ▶ Faut-il 2 INTI ?
- ▶ **limiter la toxicité long terme des ARV (sparing-class regimens) ?**
 - ▶ **Traitement sans IP/r**
 - ▶ Traitement sans INTI
 - ▶ IP/r + INNTI
 - ▶ Monothérapie d'IP
 - ▶ Traitement sans r ni INTI
 - ▶ Traitement sans IP ni INTI
- ▶ Faire attention à la diffusion des ARV dans le SNC ?
- ▶ Comment gérer les "petites charges virales" ?



Traitement sans IP/r

- ▶ Pourquoi ?
 - ▶ Diminuer l'impact métabolique
 - ▶ Diminuer le risque de lipodystrophie
 - ▶ Diminuer le risque cardio-vasculaire
 - ▶ "Simplifier" le traitement
- ▶ Comment ?
 - ▶ Switch par INNTI
 - ▶ INNTI de première génération
 - ▶ Nouveaux INNTI
 - ▶ Switch par INI (Switchmrk)
 - ▶ Avant de remplacer un médicament antirétroviral en cours par le **raltégravir** chez les patients dont la charge virale est bien contrôlée (< 50 c/ml) sous traitement, il est indispensable de s'assurer (en considérant toute l'histoire thérapeutique du patient) que les médicaments qui seront associés au raltégravir sont pleinement actifs (addendum 2009 recommandations du groupe d'experts 2008)



Optimisation du traitement antirétroviral en 2010 : axes et questions de recherche

- ▶ Traiter "tout le monde" (commencer à CD4 > 500/mm³) ?
- ▶ De nouvelles trithérapies de première ligne ?
 - ▶ 2 INTI + 1 INI
 - ▶ 2 INTI + Rilpivirine
 - ▶ Faut-il 2 INTI ?
- ▶ **Limiter la toxicité long terme des ARV (sparing-class regimens) ?**
 - ▶ Traitement sans IP/r
 - ▶ **Traitement sans INTI**
 - ▶ **IP/r + INNTI**
 - ▶ Monothérapie d'IP
 - ▶ Traitement sans r ni INTI
 - ▶ Traitement sans IP ni INTI
- ▶ Faire attention à la diffusion des ARV dans le SNC ?
- ▶ Comment gérer les "petites charges virales" ?



Essai NEVATA : switch vers l'association NVP + ATV/r

- Essai randomisé de switch par névirapine (200 mg bid) + atazanavir/r (300/100 mg qd) chez des patients recevant une trithérapie efficace par 2 INTIs + LPV/r

	Groupe NVP + ATV/r n = 30	Groupe Maintien 2 INTI + LPV/r n = 29
Arrêts de traitement	n = 2 (réactions NVP)	n = 1 (troubles digestifs)
CV < 50 c/ml à S48	27/28 (96 %)	20/28 (71 %)
CD4 médiane S0-S48	380-495	465-540
ASAT médiane S0-S48 (extrêmes)	25-26,5 (18-67)-(19-224)	30-31 (15-106)-(18-196)
Bilirubine médiane S0-S48 (µmol/l)	9,6-22,4	9,8-9,5
HDL-cholestérol S0-S48 (mmol/l)	1,26-1,57	1,24-1,30
Triglycérides S48 (mmol/l)	2,24-1,55	2,39-2,46

- Un questionnaire patients d'évaluation de la lipodystrophie et une échelle de qualité de vie à S24 étaient en faveur de la bithérapie NVP + ATV/r

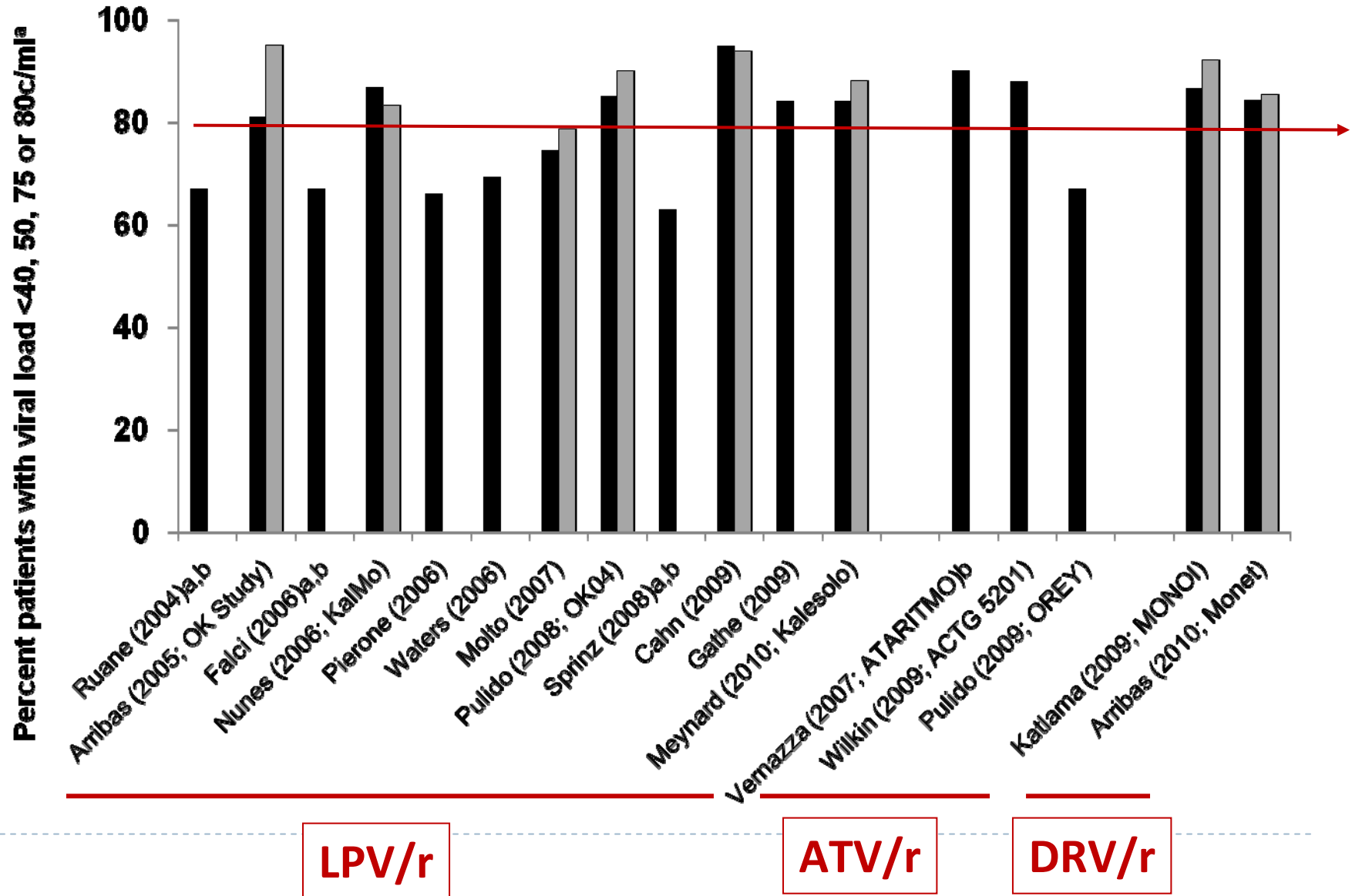
Optimisation du traitement antirétroviral en 2010 : axes et questions de recherche

- ▶ Traiter "tout le monde" (commencer à CD4 > 500/mm³) ?
- ▶ De nouvelles trithérapies de première ligne ?
 - ▶ 2 INTI + 1 INI
 - ▶ 2 INTI + Rilpivirine
 - ▶ Faut-il 2 INTI ?
- ▶ **Limiter la toxicité long terme des ARV (sparing-class regimens) ?**
 - ▶ Traitement sans IP/r
 - ▶ Traitement sans INTI
 - ▶ IP/r + INNTI
 - ▶ **Monothérapie d'IP**
 - ▶ Traitement sans r ni INTI
 - ▶ Traitement sans IP ni INTI
- ▶ Faire attention à la diffusion des ARV dans le SNC ?
- ▶ Comment gérer les "petites charges virales" ?



Essais de monothérapie IP/r en maintenance

■ PI/r ■ Triple therapy



Synthèse des essais de monothérapie d'IP

- ▶ Impact favorable sur la lipodystrophie ?
Oui, correction de la lipoatrophie périphérique
 - ▶ Maintien du succès virologique ?
Un peu moins bien mais pas grave ! (réinduction, pas ou peu de résistance)
 - ▶ Impact sur les réservoirs anatomiques ?
Non (Imani CNS, Monark Sperme)
Oui (Most, échappement virologique dans le LCR avec symptômes)
 - ▶ Impact sur les réservoirs cellulaires ?
Non (ADN proviral dans Monark)
 - ▶ Bénéfice en termes d'acceptation du traitement antirétroviral ?
?
 - ▶ Bénéfice en termes d'observance ?
?
 - ▶ Bénéfice économique ?
▶ Oui
-

Optimisation du traitement antirétroviral en 2010 : axes et questions de recherche

- ▶ Traiter "tout le monde" (commencer à CD4 > 500/mm³) ?
- ▶ De nouvelles trithérapies de première ligne ?
 - ▶ 2 INTI + 1 INI
 - ▶ 2 INTI + Rilpivirine
 - ▶ Faut-il 2 INTI ?
- ▶ **Limiter la toxicité long terme des ARV (sparing-class regimens) ?**
 - ▶ Traitement sans IP/r
 - ▶ Traitement sans INTI
 - ▶ IP/r + INNTI
 - ▶ Monothérapie d'IP
 - ▶ **Traitement sans r ni INTI**
 - ▶ Traitement sans IP ni INTI
- ▶ Faire attention à la diffusion des ARV dans le SNC ?
- ▶ Comment gérer les "petites charges virales" ?



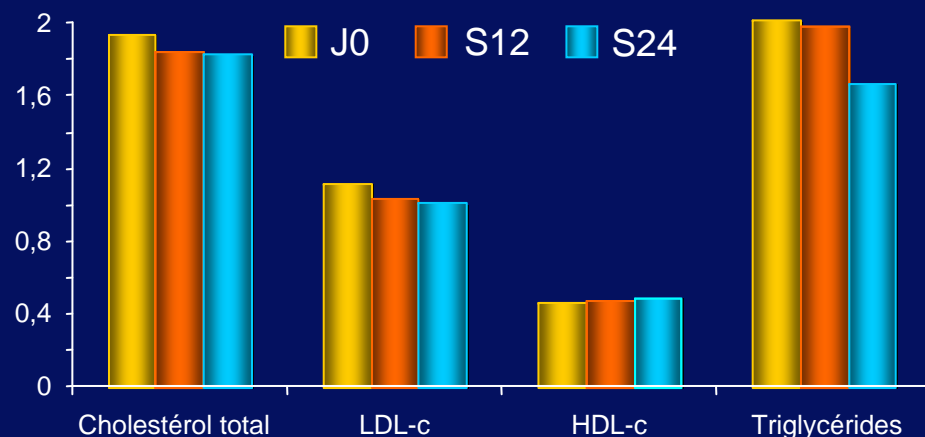
RAL bid + ATZ qd chez des patients à CV indétectable

- Etude ouverte, observationnelle, 30 patients avec CV < 400 c/ml > 4 mois, et < 50 c/ml à l'inclusion, pas d'antécédent d'échec virologique aux IP, naïf RAL
- Sous ARV comportant : INNTI (n = 5) ; IP/r (n = 9) ; IP (n = 13) ; TZV (n = 3)
- Sous hypolipidémiant (n = 11)
- Changement de traitement pour RAL 400 mg bid (avec ou sans repas) + ATV 400 mg qd (avec repas)

Résultats à S24

- CV (ITT, M = E)
 - < 400 c/ml = 93 % (27/29)
 - < 48 c/ml = 83 % (24/29)
- CD4 inchangés
- C_{24h} ATV médiane (n = 18) = 63 ng/ml (extrêmes 0-158 ng/ml)
- **Commentaire** : concentration ATV résiduelle sub-optimale chez tous les patients dosés, et maintien CV < 50 c/ml à S24 chez seulement 83 %
⇒ l'association RAL bid + ATV qd ne peut pas être recommandée

Lipides à jeun (moyenne, g/l)



- Impact modeste sur le profil lipidique

Optimisation du traitement antirétroviral en 2010 : axes et questions de recherche

- ▶ Traiter "tout le monde" (commencer à CD4 > 500/mm³) ?
- ▶ De nouvelles trithérapies de première ligne ?
 - ▶ 2 INTI + 1 INI
 - ▶ 2 INTI + Rilpivirine
 - ▶ Faut-il 2 INTI ?
- ▶ **Limiter la toxicité long terme des ARV (sparing-class regimens) ?**
 - ▶ Traitement sans IP/r
 - ▶ Traitement sans INTI
 - ▶ IP/r + INNTI
 - ▶ Monothérapie d'IP
 - ▶ Traitement sans r ni INTI
 - ▶ **Traitement sans IP ni INTI**
- ▶ Faire attention à la diffusion des ARV dans le SNC ?
- ▶ Comment gérer les "petites charges virales" ?



Traitement sans IP ni INTI

- ▶ **INI + INNTI**
 - ▶ Raltégravir + Névirapine
 - ▶ Raltégravir + Rilpivirine
- ▶ **INI + anti-CCR5**
 - ▶ Raltégravir + Maraviroc
- ▶ **INNTI + anti-CCR5**
 - ▶ Rilpivirine + Maraviroc

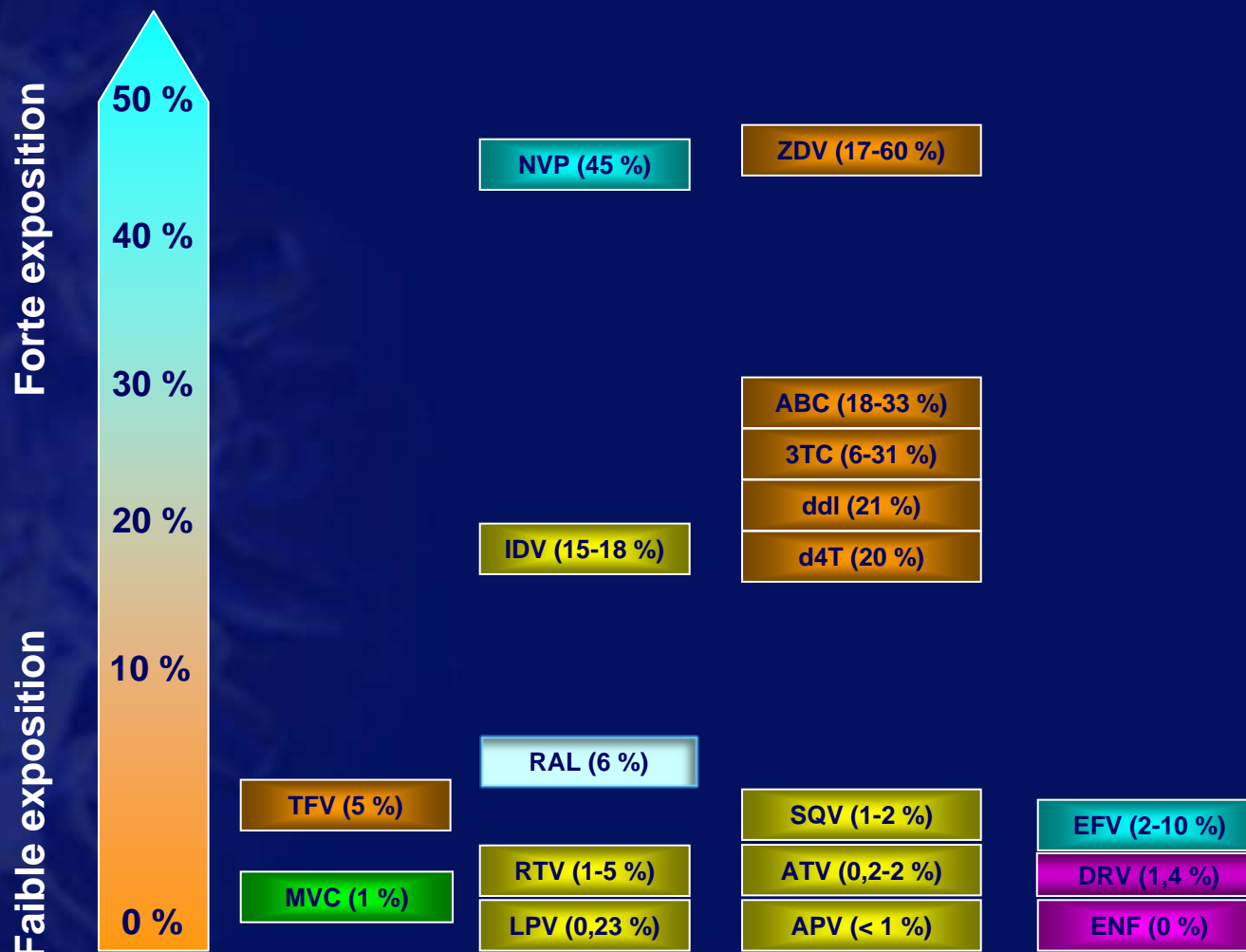


Optimisation du traitement antirétroviral en 2010 : axes et questions de recherche

- ▶ Traiter "tout le monde" (commencer à CD4 > 500/mm³) ?
- ▶ De nouvelles trithérapies de première ligne ?
 - ▶ 2 INTI + 1 INI
 - ▶ 2 INTI + Rilpivirine
 - ▶ Faut-il 2 INTI ?
- ▶ Limiter la toxicité long terme des ARV (sparing-class regimens) ?
 - ▶ Traitement sans IP/r
 - ▶ Traitement sans INTI
 - ▶ IP/r + INNTI
 - ▶ Monothérapie d'IP
 - ▶ Traitement sans r ni INTI
 - ▶ Traitement sans IP ni INTI
- ▶ **Faire attention à la diffusion des ARV dans le SNC ?**
- ▶ Comment gérer les "petites charges virales" ?



Diffusion des ARV dans le LCR

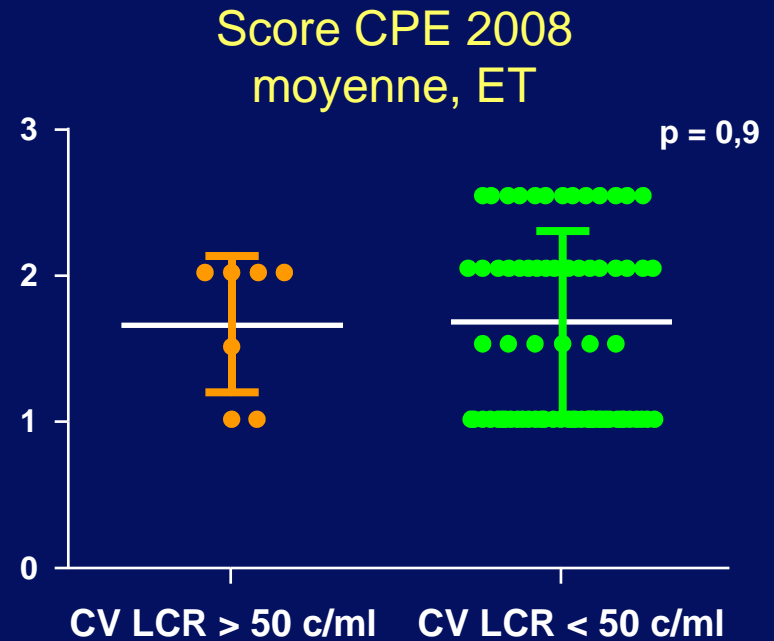
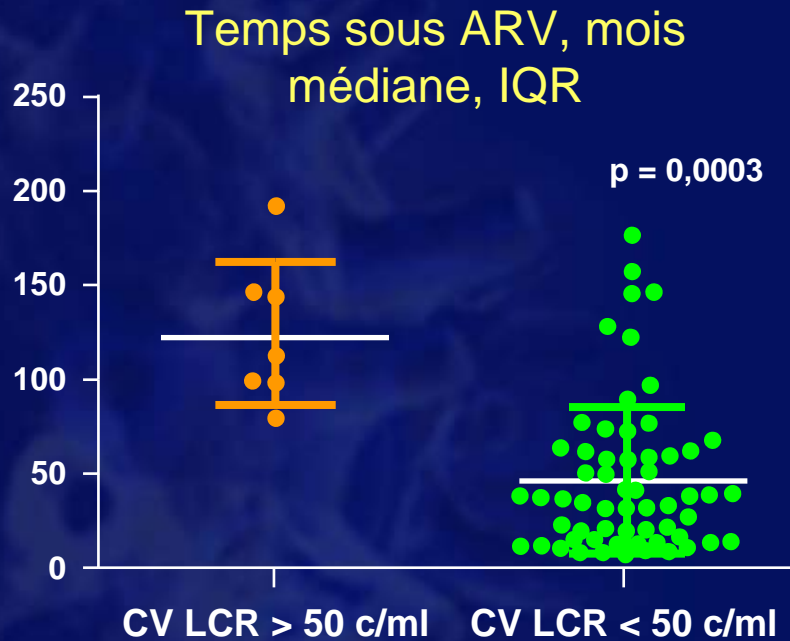


Score CHARTER CPE 2010 (CNS Penetration Effectiveness)

	4	3	2	1
INTI	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Didanosine Lamivudine Stavudine	Ténofovir Zalcitabine
INNTI	Névirapine	Delavirdine Efavirenz	Etravirine	
IP	Indinavir/r	Darunavir/r Fosamprénavir/r Indinavir Lopinavir/r	Atazanavir Atazanavir/r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tipranavir/r
Inhibiteurs d'entrée/fusion		Maraviroc		Enfuvirtide
INI		Raltégravir		

Score 1 = mauvaise pénétration ; 2 = assez mauvaise pénétration ;
3 = assez bonne pénétration ; 4 = bonne pénétration

Échappement de réplication du VIH dans le LCR : événement rare et non dépendant de la nature du traitement ARV



- Un échappement dans le LCR est observé chez 10 % des patients
- Le temps d'exposition aux ARV était plus long chez les patients en échappement LCR
- La nature des traitements ARV et le score CPE 2008 n'étaient pas associés à l'échappement LCR

Modifications des fonctions neurocognitives chez le sujet naïf : résultats d'un essai randomisé

- Etude ALTAIR : essai randomisé chez des patients naïfs
 - TDF/FTC + (EFV vs ATV/r vs ABC/ZDV)
- Sous-étude chez certains patients à J0 et S48
 - Tests neurocognitifs
 - Spectroscopie en résonance magnétique cérébrale
- **Résultats**
 - 30 patients étudiés (9 EFV, 9 ATV/r, 12 ABC/ZDV)
 - Amélioration globale des tests neurocognitifs et des paramètres métaboliques cérébraux à S48
 - Amélioration plus marquée des tests neurocognitifs chez les patients sous TDF/FTC/ABC/ZDV
 - Amélioration plus marquée des paramètres métaboliques cérébraux sous TDF/FTC/EFV
- **Conclusion** : les effets sur les fonctions cérébrales pourraient être différents selon la nature des traitements ARV

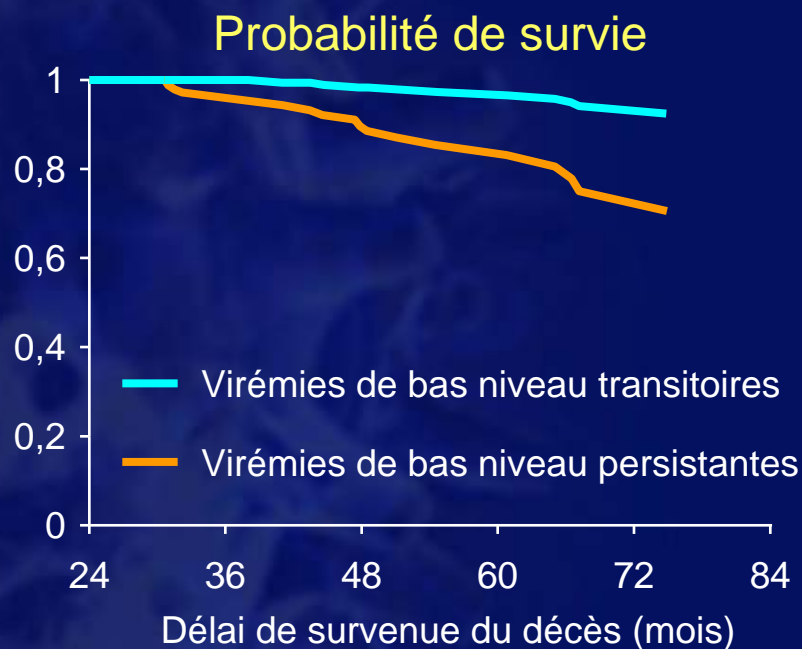
Optimisation du traitement antirétroviral en 2010 : axes et questions de recherche

- ▶ Traiter "tout le monde" (commencer à CD4 > 500/mm³) ?
- ▶ De nouvelles trithérapies de première ligne ?
 - ▶ 2 INTI + 1 INI
 - ▶ 2 INTI + Rilpivirine
 - ▶ Faut-il 2 INTI ?
- ▶ Limiter la toxicité long terme des ARV (sparing-class regimens) ?
 - ▶ Traitement sans IP/r
 - ▶ Traitement sans INTI
 - ▶ IP/r + INNTI
 - ▶ Monothérapie d'IP
 - ▶ Traitement sans r ni INTI
 - ▶ Traitement sans IP ni INTI
- ▶ Faire attention à la diffusion des ARV dans le SNC ?
- ▶ **Comment gérer les "petites charges virales" ?**



Virémies VIH-1 de faible niveau : signification clinique

- Cohorte canadienne de 1 674 patients sous traitement ARV entre 2000 et 2008
- Suivi après 2 CV consécutives < 400 c/ml. Etude de la prédictivité des virémies de faible niveau (CV comprises entre 50 c/ml et 1 000 c/ml)



Virémies transitoires : CV < 50 c/ml pendant ≥ 75 % du suivi initial de 24 mois

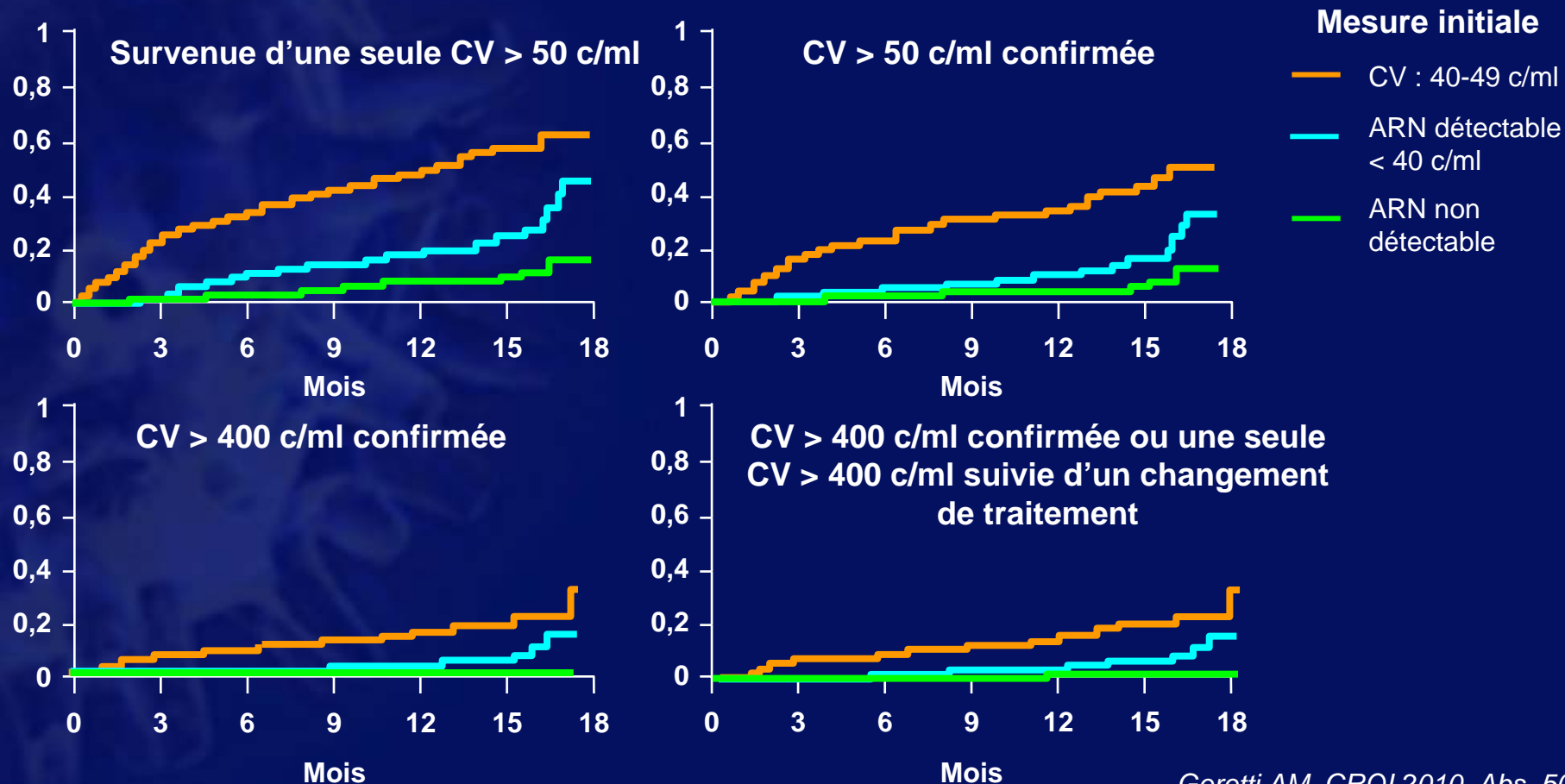
Virémies persistantes : CV > 50 c/ml pendant 25 % à 75 % du suivi initial de 24 mois

- Les patients avec des virémies à bas niveau persistantes ont un plus grand risque de rebond virologique et de mortalité par rapport aux patients avec des virémies transitoires ou contrôlées de manière permanente

Virémies VIH-1 de faible niveau : signification clinique

- Etude de 1 247 patients traités par ARV avec CV < 50 c/ml
- Analyse rétrospective de l'échec virologique selon le niveau des virémies

Risque de survenue de l'échec virologique avec différentes définitions



Que faire devant une PCV ?

▶ Données observationnelles

- ▶ Après un succès virologique sous ARV, une PCV ($50 < CV < 500$) est observée dans environ 30 % des cas. Le suivi montre
 - ▶ 70% : retour à < 50 c/ml (= blip)
 - ▶ 20% : persistance entre 50 et 500 (PCV soit 6% des pts
 - ▶ 10% : évolution vers $CV > 500$ c/ml (échec virologique)

▶ CAT devant une PCV ?

▶ Systématiquement

- ▶ Optimiser l'observance
- ▶ Traquer un "gag pharmacologique"

▶ What else?

- ▶ Intensifier (par l'ajout d'une nouvelle molécule d'une nouvelle classe) ?
 - ▶ Mettre le "meilleur" IP ?
 - ▶ Rien de plus ?
-



Conclusions pour la pratique

- ▶ En amont du traitement ARV
 - ▶ Dépister plus pour traiter plus
 - ▶ Traiter plus pour prévenir plus
- ▶ A l'introduction du traitement ARV
 - ▶ Re-tester l'objectif de la guérison
 - ▶ Stratégies validées : 2 INTI + 3^{ème} agent (IP/r, INNTI, INI)
 - ▶ Stratégies à valider : IP/r + INI
 - ▶ Stratégies non validées : tout le reste
- ▶ Optimisation du traitement ARV
 - ▶ Evaluer des stratégies sans IP ni INTI
 - ▶ Tester des CAT vis-à-vis des virémies faibles



Déclaration de conflits d'intérêts (2005-2010)

- ▶ **Subventions de recherche**
 - ▶ Gilead, GSK, Roche
- ▶ **Advisory board**
 - ▶ Abbott, Boehringer-Ingelheim, Gilead, MSD, GSK – ViiVHealthcare, Tibotec
- ▶ **Honoraires de conférencier**
 - ▶ Boehringer-Ingelheim, Gilead, GSK – ViiVHealthcare

