

# Evolution des guidelines de mise sous traitement



Comment débiter un traitement ?

I Poizot Martin

CHU- Sainte Marguerite

Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille

# Une infection par le VIH non contrôlée...

## • Maladie Neurologique primaire:

Encéphalopathie  
Myélopathie(paraparésie spastique)  
Neuropathie périphérique

## • Maladies Infectieuses secondaires:

Virales, Bactériennes, Fongiques, Parasitaires

## • Cancers

Lymphome Cérébral I  
LNH  
Kaposi  
Col utérin

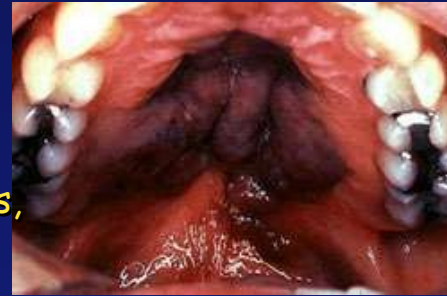
### Le SNC:

Toxoplasmose  
Cryptococcose  
Cytomégalovirus  
Herpès



### L'œil:

Cytomégalovirus  
Toxoplasmose  
Candidose, Syphilis,  
Herpès



Le Foie et  
les Voies  
Biliaires  
(Cholangites  
Sclérosantes,  
Kaposi, LNH)



### Le Tractus Digestif:

De la bouche à la marge anale

### Les Poumons

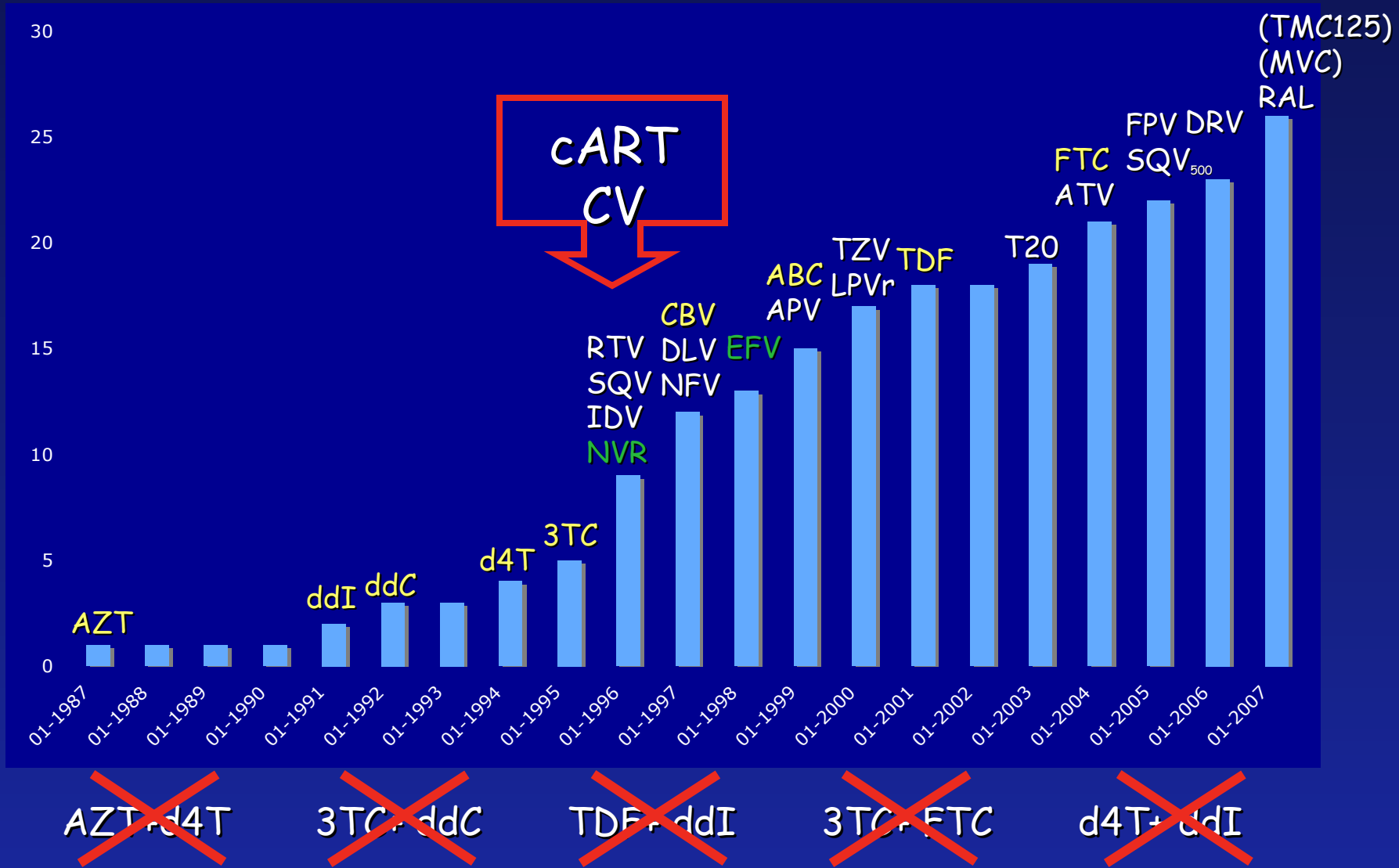
Pneumocystose  
Tuberculose  
MAI

### La Peau

## • Autres

Insuffisances hématopoïétiques  
Dénutrition  
Troubles psychiatriques

# 2008: 21 ans de thérapie ARV



# Recommandations Françaises

1996

1997

1998

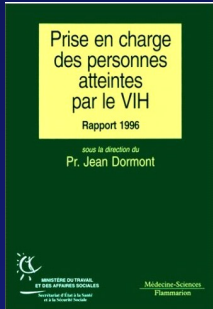


Tableau 6-2 Associations recommandées pour le traitement initial

Choix préférentiel : association de 2 IN et d'1 IP ou de 2 IN et d'1 INN		
Association de 2 IN*		1 IP ou 1 INN
AZT + ddi	l'une des 4	indinavir
AZT + 3TC		nelfinavir
d4T + ddi		ritonavir
d4T + 3TC		éfavirenz
		névirapine
Alternative : expérience limitée		
2 IN* + saquinavir-SGC		
2 IN* + ritonavir + saquinavir-HGC		
AZT + 3TC + abacavir		
Associations non recommandées		
2 IN		

1999



\* choisis parmi les 4 associations proposées.

Tableau 5-1 Associations recommandées pour le traitement initial

Choix préférentiels		
- Association de 2IN + 1IP		
AZT +dd AZT +3TC	l'une des 4 +	indinavir nelfinavir
d4T +dd d4T +3TC		saquinavir-HCG/ritonavir ritonavir (1)
- Association de 2IN + 1INN		
AZT +dd AZT +3TC	l'une des 4 +	éfavirenz
d4T +dd d4T +3TC		névirapine (2)
- Association de 3IN		
AZT +3TC	l'une des 4 +	Abacavir (2)
Alternative : expérience plus limitée		
2IN +indinavir/ritonavir (faible dose)		
2IN +amprénavir/ritonavir (faible dose)		
2IN +lopinavir/ritonavir		
Association non recommandée		
2IN		



(1) Données récentes. (2) Manque de données. ABC : abacavir. (Source : ANRS AC11, Groupe résistance, novembre 2000.)

Tableau 4-II Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral

CHOIX PREFERENTIEL			
- Association de 2 IN + 1 IP			
AZT + ddi	l'une des 3	nelfinavir	l'un des 4
AZT + 3TC		indinavir + ritonavir	
d4T + 3TC		lopinavir/ritonavir saquinavir/ritonavir	
- Association de 2 IN + 1 INN			
AZT +dd AZT + 3TC	l'une des 3	éfavirenz (1)	l'un des 2
d4T + 3TC		névirapine (1)	
- Association de 3 IN			
AZT + 3TC			abacavir (1)(ABC)
ALTERNATIVES			
- Expérience moindre ou absence d'AMM			
2 IN + amprénavir/ritonavir			
ddi + 3TC + IP ou INN			
ABC + 3TC + IP ou INN			
ABC + 3TC + ddi			
ABC + 3TC + d4T			
AZT + 3TC + ddi			
- Rapport bénéfice/inconvénients moins bon			
2IN + indinavir seul			
d4T + ddi + IP ou INN			

2002



(1) Des risques de toxicité grave sont associés à l'utilisation de ce produit, ce qui justifie le strict respect de mesures particulières de prescription et de surveillance.

Tableau 4-II Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral. Le tableau complète le texte dont il ne peut être dissocié

Options à préférer			
2 IN	+	1 INN	ou 1 IP/r
Zidovudine <sup>(1)</sup> ou Ténofovir	Lamivudine <sup>(2)</sup> ou Emtricitabine	Éfavirenz <sup>(3)</sup> ou Névirapine <sup>(4)(5)(6)</sup>	Fosamprénavir ou Indinavir ou Lopinavir ou Saquinavir
Didanosine ou Abacavir <sup>(7)</sup>			
Autres choix possibles			
2 IN (voir ci-dessus) + nelfinavir <sup>(8)</sup>			
Stavudine + lamivudine + [1 INN ou 1 IP/r] (voir ci-dessus)			
Zidovudine + didanosine + [1 INN ou 1 IP/r] (voir ci-dessus)			
Zidovudine + lamivudine + abacavir (Trizivir <sup>(9)</sup> )			

2004



(1) La combinaison zidovudine + lamivudine est la combinaison de 2 IN la mieux étudiée.  
 (2) Il existe des risques de survenue précoce d'événements indésirables graves liés à l'utilisation de ce qui justifie le strict respect de mesures particulières de prescription et de surveillance.  
 (3) L'association abacavir-névirapine est déconseillée.  
 (4) Nécessité de respecter strictement l'augmentation progressive de la dose (voir Tableau 4-III).  
 (5) Pour certains, le rapport bénéfice/coût amène à préférer l'éfavirenz.  
 (6) L'utilisation de nelfinavir impose une prise impérative avec un repas.  
 (7) Si CV < 100 000 copies/mL. Constitue la seule trithérapie d'IN validée. Il convient de peser, d'une part, le risque d'une moins bonne réponse virologique et, d'autre part, les avantages d'une simplicité de prise, de l'absence de résistance de classe ou de multirésistance en cas d'échappement virologique, de la bonne tolérance à long terme (une fois passée la période de risque d'hypersensibilité à l'abacavir), et l'absence d'interaction médicamenteuse significative.

# Recommandations 2006

RAPPORT 2008

*Sous la direction du Professeur Patrick Yeni*

## Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH

*Recommandations du groupe d'experts*



en formulation  
simplicité de  
doit être utili-  
l'utilisation  
inférieure

ir/r est en cours.

# Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH – Rapport 2006

## Traitement antirétroviral (5)

### *Traitement initial : associations à ne pas utiliser*

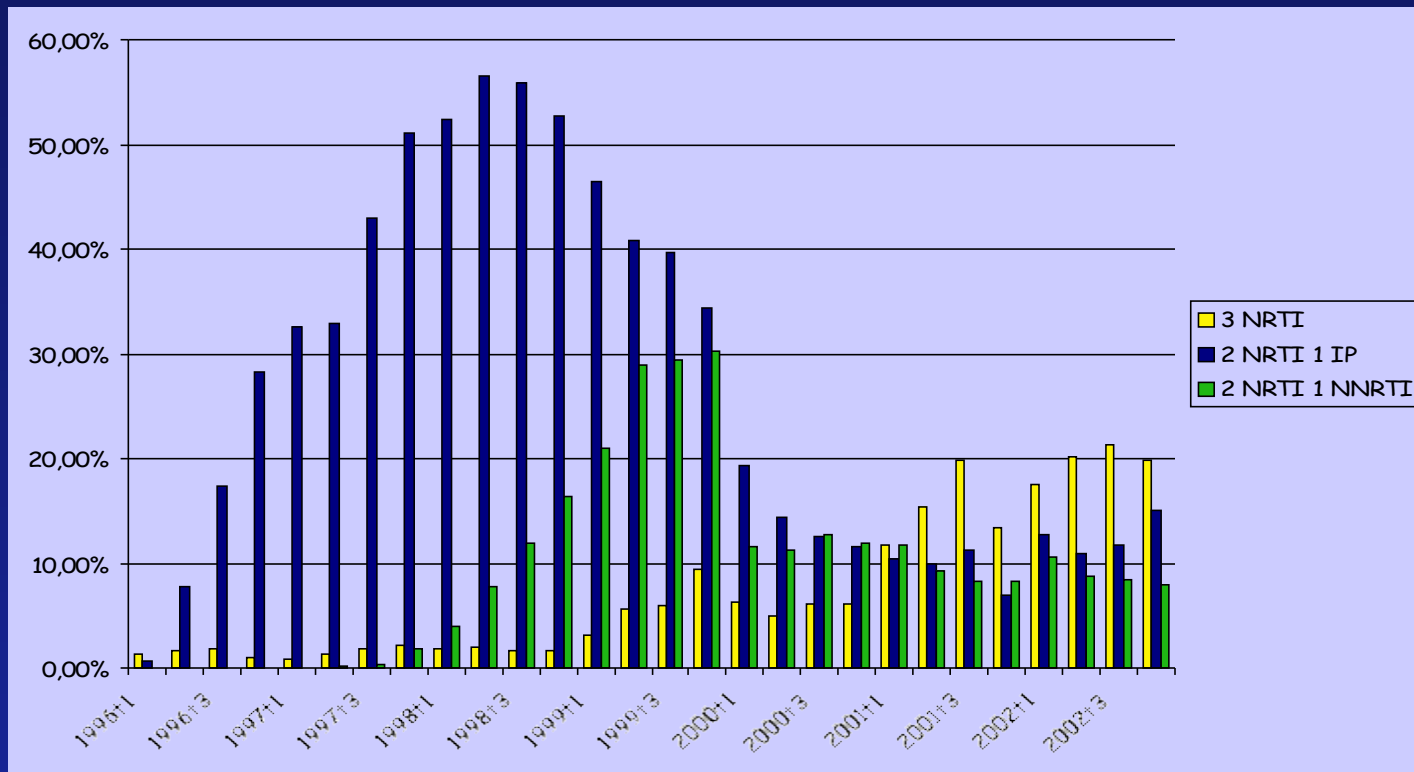
Zidovudine + Stavudine + N*	Antagonisme
	Toxicité (cytopathie mitochondriale, lipoatrophie, acidose lactique).
Stavudine + Didanosine + N*	Association formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et chez les patients traités par ribavirine
Stavudine + N*	La stavudine est l'INTI qui expose au risque de toxicité mitochondriale le plus élevé
Ténofovir + Abacavir + Lamivudine	Défaut de puissance – risque élevé de sélection de virus résistants
Ténofovir + Didanosine + N*	Efficacité moindre, toxicité accrue, baisse des lymphocytes CD4
2 INTI	Puissance insuffisante
1 INNTI + 1 IP	Rapport bénéfice/risque non favorable

\* Quel que soit ARV associé

Recommandations du groupe d'experts, Yéni P et al. Flammarion 2006

# ANRS CO4 FHDH

- Evolution des premières lignes de TRT entre 1996t1 et 2002t4



# Base de données «NADIS»

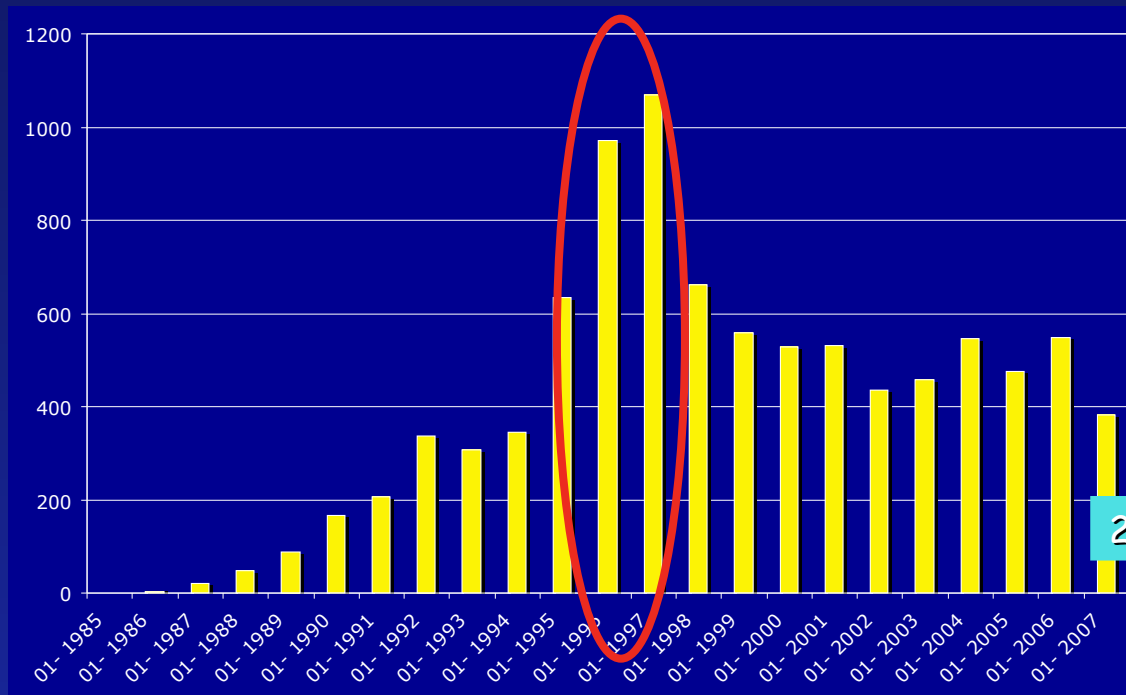
30/ 09/ 2007: n= 10458 patients



- Cayenne, CH Andrée Rosemon
- Marseille, CHU Sainte Marguerite
- Martinique, CHU Fort de France
- Nantes, CHU Hôtel Dieu

- Nice, CHU Archet 1
- Paris: CHU La Pitié Salpêtrière/ Hôpital Necker
- Toulouse, CHU Purpan
- Tourcoing, CHU DRON

- Nbre de patients débutant un traitement entre 1985 et 2007



2007: au 30 septembre



# Base de données «NADIS»

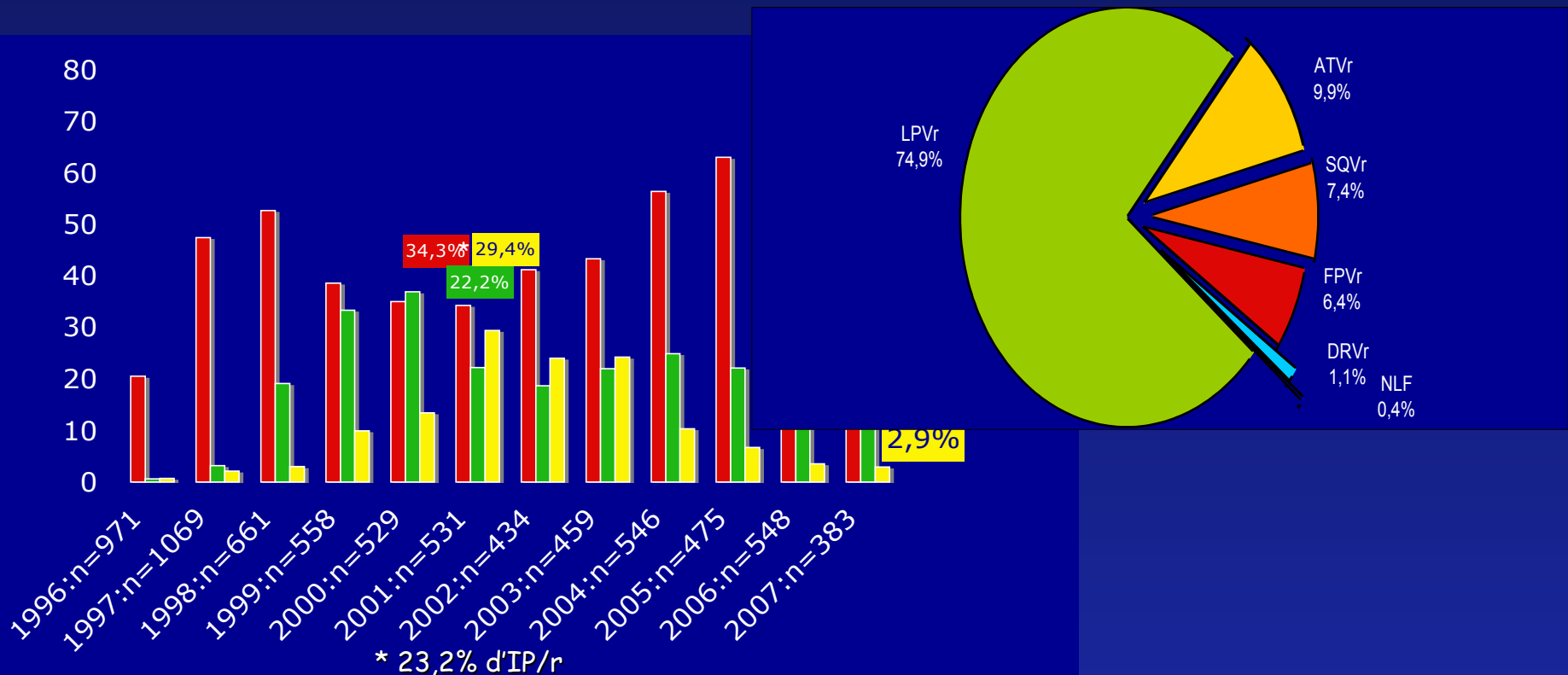
30/ 09/ 2007: n= 10458 patients



- Cayenne, CH Andrée Rosemon
- Marseille, CHU Sainte Marguerite
- Martinique, CHU Fort de France
- Nantes, CHU Hôtel Dieu

- Nice, CHU Archet 1
- Paris: CHU La Pitié Salpêtrière/ Hôpital Necker
- Toulouse, CHU Purpan
- Tourcoing, CHU DRON

## • Evolution des 1ères lignes de Tri TRT de 1996 à 2007



# Base de données «NADIS»

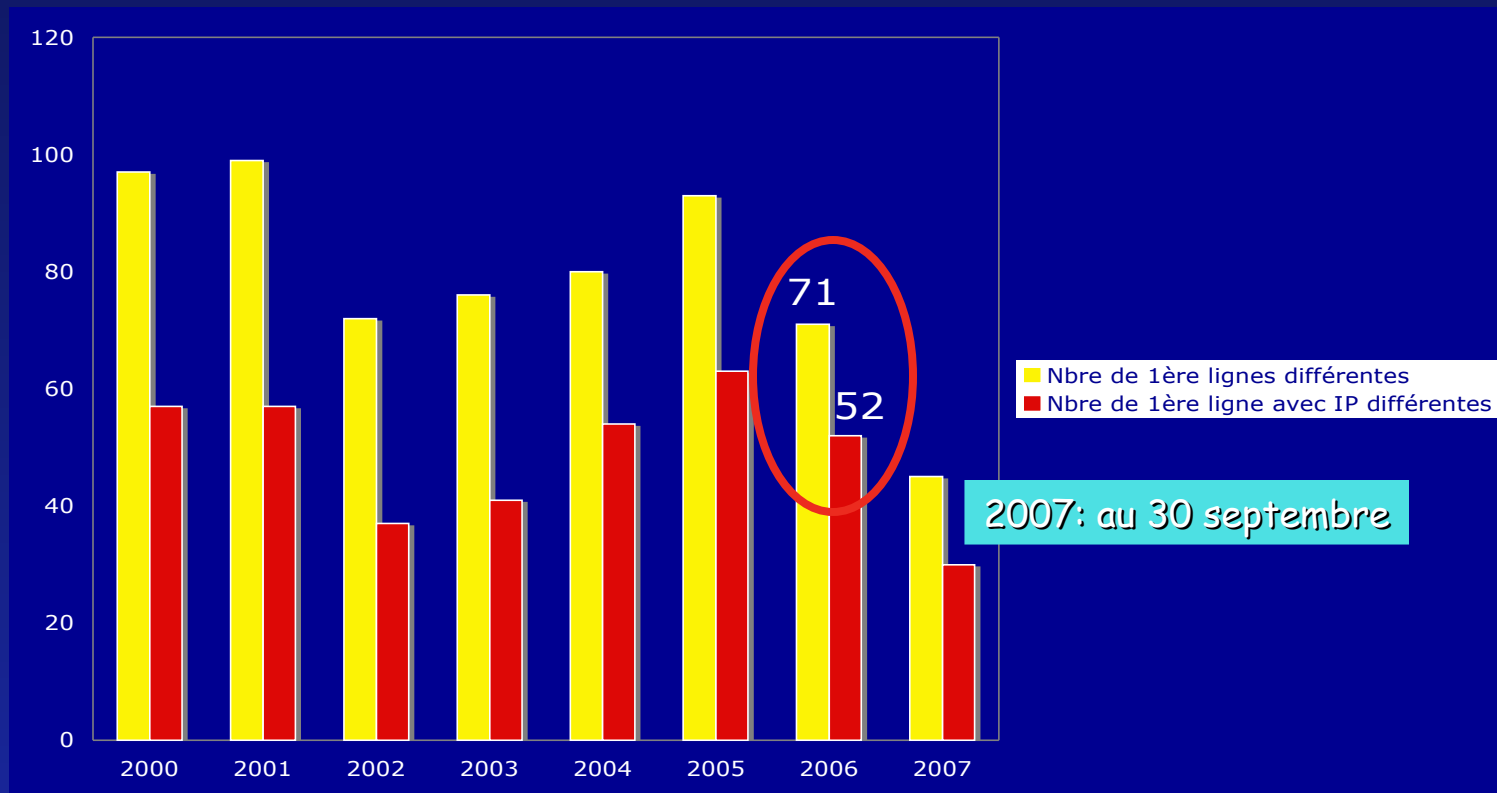
30/ 09/ 2007: n= 10458 patients



- Cayenne, CH Andrée Rosemon
- Marseille, CHU Sainte Marguerite
- Martinique, CHU Fort de France
- Nantes, CHU Hôtel Dieu

- Nice, CHU Archet 1
- Paris: CHU La Pitié Salpêtrière/ Hôpital Necker
- Toulouse, CHU Purpan
- Tourcoing, CHU DRON

- Evolution du nombre de 1<sup>ères</sup> lignes différentes de 2000 à 2007



# Base de données «NADIS»

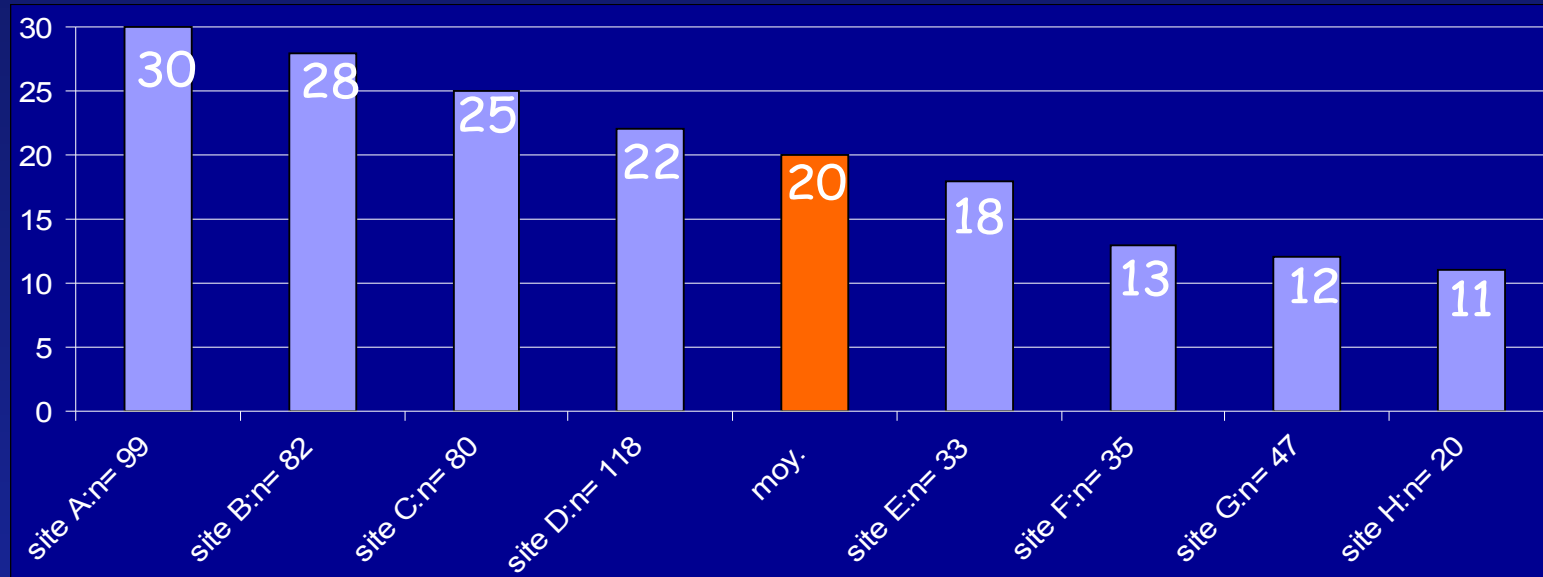
30/ 09/ 2007: n= 10458 patients



- Cayenne, CH Andrée Rosemon
- Marseille, CHU Sainte Marguerite
- Martinique, CHU Fort de France
- Nantes, CHU Hôtel Dieu

- Nice, CHU Archet 1
- Paris: CHU La Pitié Salpêtrière/ Hôpital Necker
- Toulouse, CHU Purpan
- Tourcoing, CHU DRON

## Analyse par site du nombre de combinaison prescrite en première ligne en 2006



# Initiation of treatment: EACS 2007

	A	B	Remarks
<b>Recommandation</b>	<b>NNRTI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EFV<sup>1</sup></li> <li>• NVP<sup>4</sup></li> </ul> <b>ou IP/r</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fAPV/r</li> <li>• LPV/r</li> <li>• SQV/r</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ABC/3TC<sup>2-3</sup></b></li> <li>• <b>TDF/FTC</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ABC/3TC co-formulation</li> <li>• TDF/FTC co-formulation</li> <li>• FPV/r: 700/100 mg bid or 1400/200 qd</li> <li>• LPV/r: 400/100 mg bid ou 800/200 mg qd</li> <li>• SQV/r: 1000/100 mg bid or 1500/100 mg qd or 2000/100 mg qd</li> </ul>
<b>Option</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ATV/r<sup>5</sup></b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ZDV/3TC</b></li> <li>• <b>ddI/3TC ou FTC<sup>6</sup></b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZDV/3TC co-formulation</li> </ul>

1: EFV not recommended in pregnancy or not effective contraception, not active on HIV-2 and HIV-1 groupe O

2: C.I if HLAB\*5701+

3: ABC+NVP CI: allowed if HLAB\*5701-

4: NVP: with carefull in woman with CD4 >250 and man with CD4 >400; not active on HIV-2 and HIV-1 groupe O

5: allowed by FDA but not by EMEA

6: Only if others NRTIs are not accessible or in case of intolerance to others NRTIs

# Antiretroviral Components Recommended for Treatment of HIV-1 Infection in Treatment-Naïve Patients (Updated January 29, 2008)

<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>

To Construct an Antiretroviral Regimen, Select 1 Component from Column A + 1 from Column B

	Column A (NNRTI or PI Options – in alphabetical order)		Column B (Dual-NRTI Options)
Preferred Components	NNRTI or PI efavirenz <sup>1</sup> (AII) or atazanavir + ritonavir (AIII) fosamprenavir + ritonavir (2x/day) (AII) lopinavir/ritonavir <sup>2</sup> (2x/day) (AII) (coformulated)	+	Preferred Components (alphabetical order) abacavir/lamivudine <sup>3</sup> (for patients who test negative for HLAB*5701) (coformulated) (AII) <sup>5</sup> ; or tenofovir/emtricitabine <sup>3</sup> (coformulated) (AII)
Alternative to Preferred Components	NNRTI or PI nevirapine <sup>4</sup> (BII) or atazanavir <sup>2</sup> (BII) fosamprenavir (BII) fosamprenavir + ritonavir (1x/day) (BII) lopinavir/ritonavir (1x/day) (BII) (coformulated) saquinavir + ritonavir (BII)		Alternative to Preferred Components (order of preference) zidovudine/lamivudine <sup>3</sup> (coformulated) (BII); or didanosine + (emtricitabine or lamivudine) (BII)

<sup>1</sup> Efavirenz is not recommended for use in the first trimester of pregnancy or in sexually active women with childbearing potential who are not using effective contraception.

<sup>2</sup> The pivotal study that led to the recommendation of lopinavir/ritonavir as a preferred PI component was based on twice-daily dosing [141]. A study has shown similar efficacy with once-daily dosing but also showed a higher incidence of moderate to severe diarrhea with the once-regimen (16% vs. 5%) [148]. In addition, once-daily dosing may be insufficient for those with viral loads >100,000 copies/mL [151].

<sup>3</sup> Emtricitabine may be used in place of lamivudine and vice versa.

<sup>4</sup> Nevirapine should not be initiated the following treatment-naïve patients: women with CD4 count >250 cells/mm<sup>3</sup> or in men with CD4 count > cells/mm<sup>3</sup> because of increased risk for symptomatic hepatic events in these patients.

<sup>5</sup> Atazanavir must be boosted with ritonavir if used in combination with efavirenz or tenofovir.

<sup>6</sup> Please refer to "DHHS Adults and Adolescents Antiretroviral Treatment Guidelines Panel's Communication Regarding Abacavir – April 4, 2007" <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>.



## Abacavir: New Data

### • D:A:D Study:

- 33,347 patients enrolled
- 157, 912 person-years follow-up
- 517 subjects diagnosed with myocardial infarction
  - 192 used ABC within the previous 6 months
  - 124 used ddl within the previous 6 months
- Recent, but not past (>6 month) or cumulative use of ABC or ddl, predicted risk of infarction.



### • ACTG5202: ABC/3TC vs ZF/FTC + EFV or ATZ/rvt

- in patients with viral load >100,000 copies/mL, those on ABC/3TC had a significantly shorter time to virologic failure

# Cohorte DAD: risque d'IDM selon les NRTI ?

- « La cohorte DAD »: Suivi prospectif de 33.347 patients issus de 11 cohortes internationales
- Analyse des 517 cas d'IDM (157 912- PA), les patients étant classés selon leur risque individuel à 10 ans de maladie coronarienne (Score de Framingham).
- Mesure de l'impact de 5 NRTI: AZT, d4T, ddI, 3TC, ABC\* selon 3 modes d'exposition
  - cumulée\*\* (par année d'exposition)
  - récente (utilisation actuelle ou dans les 6 mois précédents)
  - passée (arrêté depuis au moins 6 mois)

\* Il n'y a pas assez de patients exposés à FTC et TDF

\*\*par période d'utilisation de 12 mois

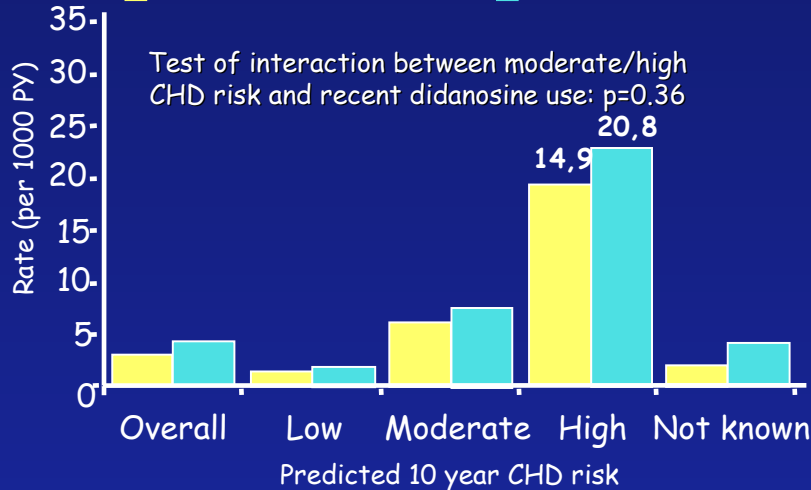
# Cohorte DAD: risque d'IDM selon les NRTI ?

NRTIs	Risque relatif
<b>ABC</b>	
Exposition cumulée	1.01 (0.93, 1.09) p = 0.80
Exposition récente	<b>1.90 (1.47, 2.45) p=0.0001</b>
<b>ddi</b>	
Exposition cumulée	1.01 (0.95, 1.08) p=0.78
Exposition récente	<b>1.49 (1.14, 1.95) p=0.003</b>

- Dans le modèle principal, l'utilisation récente d'ABC et ddi est associée à une augmentation du RR d'IdM (mais pas l'utilisation cumulée)

**Stratified by recent<sup>1</sup> didanosine use**

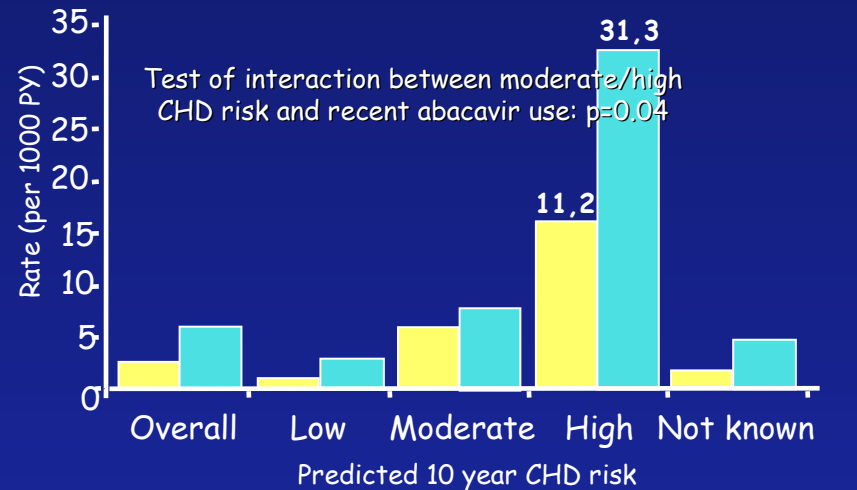
■ No recent didanosine ■ Recent didanosine



Events py      393    124    78    24    86    26    134    34    95    40    Events py  
 130184   27728   59281   13102   14289   3383   6914   1474   49700   9770

**Stratified by recent<sup>1</sup> abacavir use**

■ No recent abacavir ■ Recent abacavir



Events py      325    192    60    742    33    100    68    86    49    Events py  
 126581   31331   57628   1475972   4300   6293   2095   49288   10182

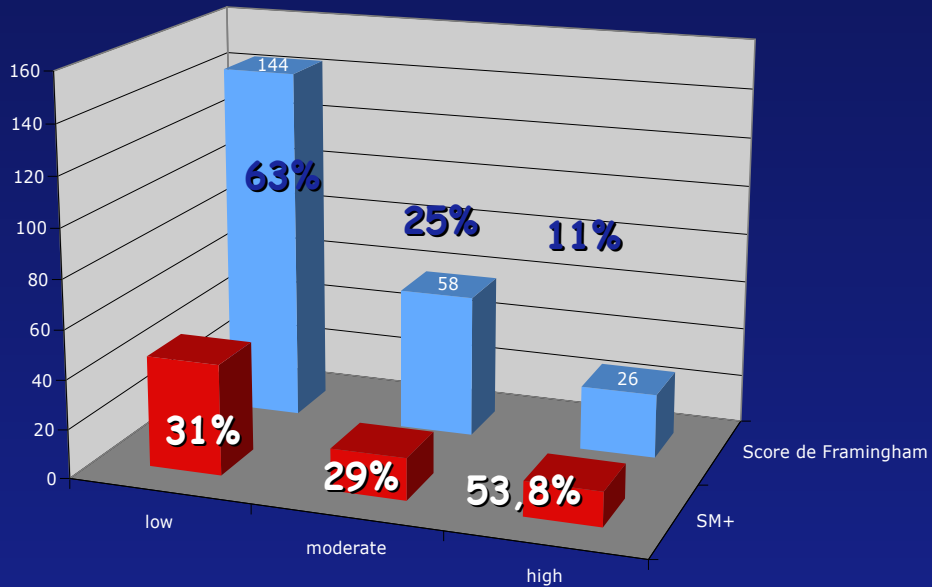
# Quelle est la prévalence du syndrome métabolique dans cette cohorte ?

## • Description des Facteurs de Risque CV

	All patients	ddl recent	ABC recent	ddi/ABC No recent	No CHD
CHD (Nr)	517	124	192	237	32830
Age (% Males)	49 (92%)	50 (94%)	48 (92%)	50 (90%)	43 (74%)
BMI > 26 (%)	18%	15%	15%	18%	17%
Atcd CV personnels	9%	9%	10%	8%	1%
familiaux	14%	15%	11%	14%	8%
Tabac actuel	42%	43%	46%	40%	28%
passé	30%	29%	32%	30%	20%
Hypertension (%)	40%	38%	41%	42%	18%
Cholestérol T (mM)	5,7	5,6	5,7	5,7	4,8
HDL C (nM)	1,1	1,1	1,0	1,1	1,2
Diabète (%)	16%	19%	16%	15%	5%
Framingham Score low	22%	20%	23%	21%	53%
moderate	26%	27%	22%	30%	13%
high	23%	21%	28%	21%	4%
unknown	29%	32%	27%	28%	30%

# CardioVascular disease risk analysis in treated HIV males: does use of combined framingham risk score (FRS) and metabolic syndrome (MetS) diagnosis improve the identification of patients at increased CVD risk?

N= 256	Médiane (IQ)
Age	48 (46-49)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24 (23-25)
Waist circumference cm	88(86-90)
TA Systolique mmHg	133 (131-135)
TA Diastolique mmHg	81(80-82)
T Cholesterol mmol/l	5,0(4,8-5,2)
Triglycerides mmol/l	1,9(1,8-2,3)
HDL Chol mmol/l	1,2(1,1-1,2)
Glycemie mmol/l	4,8(4,7-4,9)
Insuline UI/l	75(67-82)
HOMA	2,1(1,9-2,4)

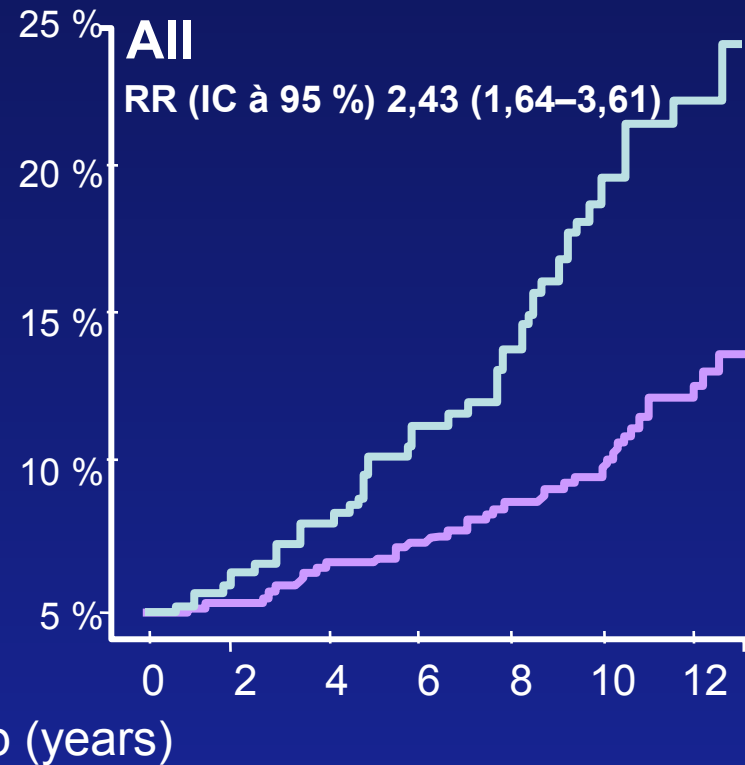
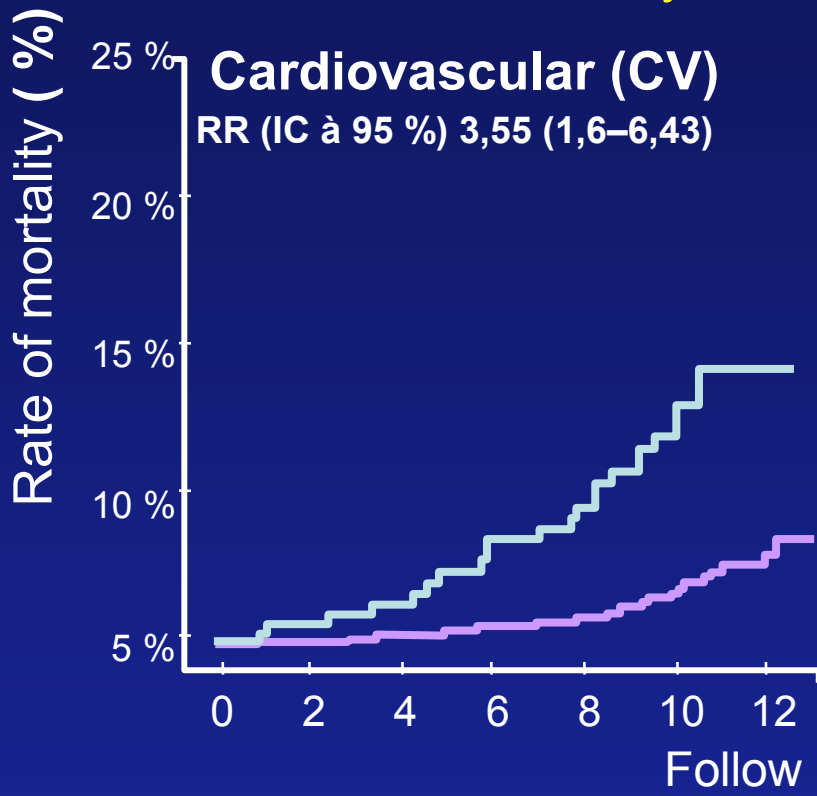


- Parmi les 63% à risque CV faible selon le score de Framingham, 31% sont porteurs d'un Syndrome Métabolique (NCEP ATPIII)

# Mortality and metabolic syndrom in HIV negative patients

- n= 1209 patients sans MCV ni diabète à baseline

**Metabolic syndrom** — oui — non



N	866	852	834	292	866	852	834	292
MS	288	279	234	100	288	279	234	100

# Objectif Thérapeutique

RAPPORT 2006

*Sous la direction du Professeur Patrick Yeni*

**P**rise  
en charge  
médicale  
des personnes  
infectées  
par le **VIH**

*Recommandations du groupe d'experts*

**CV Indétectable  
Et  $CD4 > 500/mm^3$**

# CV < 50 copies/ml à S48 dans les derniers essais cliniques

- 64 to 89% de patients en première ligne de TRT

Naïve Trials	
Gemini	64-65%
KLEAN	65-66%
ACTG5142 (Wk 96)	77-89%
Artemis	78-84%
Merit	65-69%
MK 004	87%
Castle	76-78%
HEAT	67-68%

TVD + LPVr vs SQVr

KVX + LPVr vs FPVr

3TC+NRTI + LPVr vs EFV vs LPVr+ EFV

TVD + LPVr vs DRVr

CBV + EFV vs MVC

TDF+3TC+ EFV vs RLT

TVD + LPVr vs ATVr

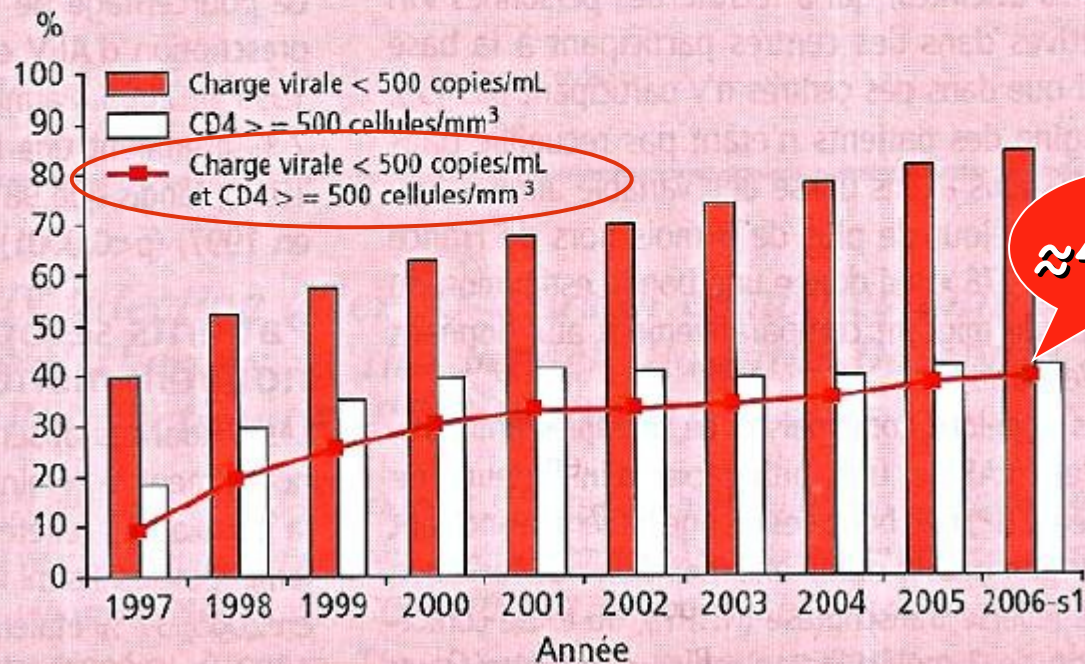
KVX vs TVD + LPVr

# L'infection à VIH après 10 ans de traitements antirétroviraux actifs dans la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (ANRS CO4 FHDH)

Murielle Mary-Krause (murielle.marykrause@ccde.chups.jussieu.fr)<sup>1,2</sup>, Johann Fichou<sup>3</sup>, Émilie Lanoy<sup>1,2</sup>, Laurence Lièvre<sup>1,2</sup>, Dominique Costagliola<sup>1,2</sup> et le Groupe d'épidémiologie clinique de l'ANRS CO4 FHDH\*

1 / Inserm U720, Paris, France 2 / Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, UMR 5720, Paris, France 3 / Inserm-Transfert SA, Paris, France 4 / <http://www.ccde.fr>

Figure 2 Évolution du pourcentage de patients traités depuis au moins six mois avec une charge virale  $< 500$  copies/mL et  $CD4 \geq 500$  cellules/mm<sup>3</sup>, France | *Figure 2 Trends in the percentage of patients receiving antiretroviral treatment for at least six months with viral load  $< 500$  copies/ml and with  $CD4 \geq 500$  cells/mm<sup>3</sup>, France*



2006-S1

2NRTI + PI

2NRTI + 1 NNRTI

3 NRTI

≈40% !!

# Base de données «NADIS»



- Cayenne, CH Andrée Rosemon
- Marseille, CHU Sainte Marguerite
- Martinique, CHU Fort de France
- Nantes, CHU Hôtel Dieu

- Nice, CHU Archet 1
- Paris: CHU La Pitié Salpêtrière/ Hôpital Necker
- Toulouse, CHU Purpan
- Tourcoing, CHU DRON

30/09/2007

N= 10458 patients  
8622 with antiretroviral



> 500 CD4 : 50,5%

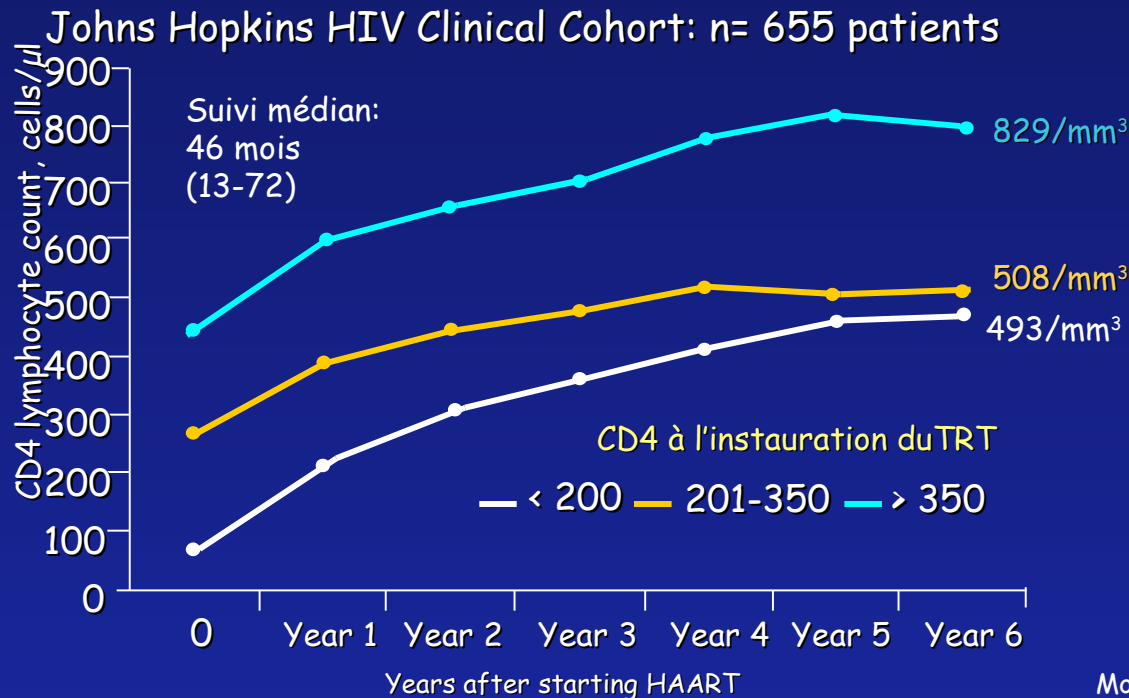
> 500 CD4 and VL < 400 copies/ml : 47,9%

> 500 CD4 and VL < 40 copies/ml : 40,7%



# ANRS CO4: CD4 >500/mm<sup>3</sup> ≈ 40% !

- Une initiation trop tardive du traitement antirétroviral
- Charge virale < 400 copies/ml sur 6 ans et CD4 > 500/mm<sup>3</sup> :  
⇒ 41 % des patients avec des CD4 < 200/mm<sup>3</sup> à J0



ANRS CO4:  
CD4 >500/mm<sup>3</sup> ≈ 40% !

Impact du mode combinatoire,  
Ou des molécules combinées



# Critères de choix d'une 1 ère combinaison

Coinfecté VHC, VHB

Hépatite C, VIH: Femme et Désir d'enfant

Comorbidités: diabète HTA...

## Patient

Barrière Génétique

### Tolérance

à court, moyen et long terme

Résistances  
croisées

Interactions

Gain de CD4 ?

Modalités de prise

VL < 50 cp/ml S48  
 2NRTI+ IP: 65 to 84%  
 2NRTI+ EFV: 63 to 80%

• Gain de CD4 (moy.med)/mm<sup>3</sup>

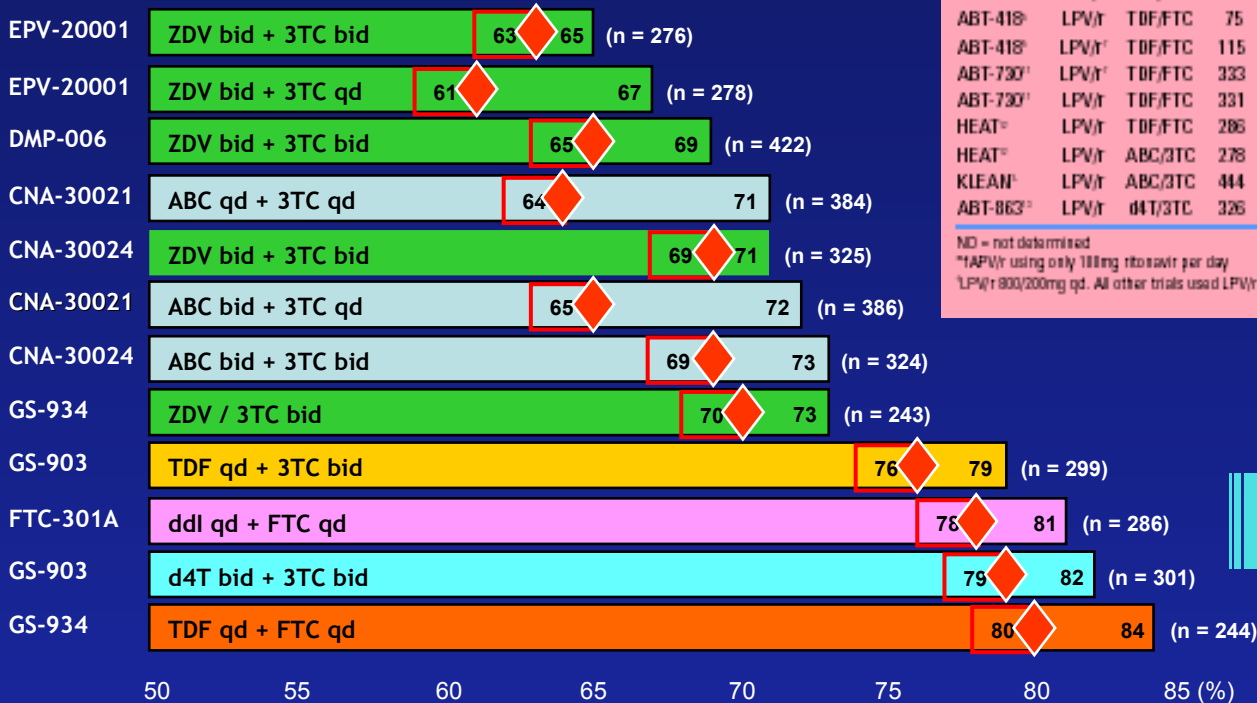
2NRTI+ IP

TDF+FTC= +137 à 219  
 ABC+3TC= +176 à 201

• Comparative efficacy of Nucleoside/ nucleotide reverse transcriptase inhibitors in combination with EFV: results of a systematic overview

Bartlett JA et al. HIV Clinical Trials 2007;8:221-6

VL < 400 c/ml (ITT-TLOVR) (%) CV < 50 c/ml (ITT-TLOVR)



## Effects of nucleoside analogues versus ritonavir-boosted protease inhibitors (PIs) on lipid levels – analysis of 12 clinical trials in 4,231 antiretroviral (ARV)-naïve patients

Andrew Hill,<sup>1</sup> Will Sawyer,<sup>2</sup> Brian Gazzard<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pharmacology Research Laboratories, University of Liverpool, Liverpool, UK; <sup>2</sup>South East Asian Research Collaboration with Hawaii (SEARCH), Bangkok, Thailand; <sup>3</sup>Chelsea and Westminster Hospital, London, UK

14th Annual Conference of the British Association (BHIVA), Belfast, Northern Ireland 23-25 April 2008

Table 1. Baseline characteristics of trials included in analysis.

Trial	Regimen		Baseline data and summary of 48-week efficacy						
	PI/r	NRTI	n	Age	Male (%)	Caucasian (%)	CD4 cell count (cells/μL)	HIV RNA (log <sub>10</sub> copies/mL)	HIV RNA (<50 copies/mL)
GEMINI <sup>1</sup>	SQV/r	TDF/FTC	166	38	81	49	156	5.2	65
ARTEMIS <sup>2</sup>	DRV/r	TDF/FTC	343	36	70	40	228	4.9	84
ALERT <sup>3</sup>	ATV/r	TDF/3TC	53	40	89	49	188	4.9	83
SHARE <sup>4</sup>	ATV/r	ABC/3TC	111	38	91	54	208	5.1	77
BMS-089 <sup>5</sup>	ATV/r	d4T/3TC	95	ND	73	53	201	4.8	75
ALERT <sup>3</sup>	TAPV/r*	TDF/3TC	53	40	79	64	161	4.9	75
SOLO <sup>6</sup>	TAPV/r	ABC/3TC	173	36	70	51	166	4.8	69
KLEAN <sup>7</sup>	TAPV/r	ABC/3TC	434	38	78	61	188	5.1	66
REDUCE <sup>8</sup>	TAPV/r	ABC/3TC	57	40	81	46	179	4.9	63
REDUCE <sup>8</sup>	TAPV/r*	ABC/3TC	58	39	81	26	259	4.7	67
ARTEMIS <sup>2</sup>	LPV/r	TDF/FTC	346	35	70	44	218	4.8	78
GEMINI <sup>1</sup>	LPV/r	TDF/FTC	171	37	77	44	153	5.2	64
ABT-418 <sup>9</sup>	LPV/r	TDF/FTC	75	39	81	56	214	4.8	64
ABT-418 <sup>9</sup>	LPV/r†	TDF/FTC	115	38	79	51	232	4.6	70
ABT-730 <sup>10</sup>	LPV/r†	TDF/FTC	333	ND	80	78	216	4.9	77
ABT-730 <sup>10</sup>	LPV/r	TDF/FTC	331	ND	77	73	215	5.1	76
HEAT <sup>11</sup>	LPV/r	TDF/FTC	286	39	80	50	193	4.8	67
HEAT <sup>11</sup>	LPV/r	ABC/3TC	278	38	84	52	214	4.9	68
KLEAN <sup>7</sup>	LPV/r	ABC/3TC	444	37	78	56	194	5.1	65
ABT-863 <sup>12</sup>	LPV/r	d4T/3TC	326	38	80	56	232	5.0	67

ND = not determined

\*TAPV/r using only 1000mg ritonavir per day

†LPV/r 800/200mg qd. All other trials used LPV/r dosed at 400/100mg bid

• Gain de CD4 (moy.med)/mm<sup>3</sup>  
 2 NRTI+ EFV

TDF+FTC= +190  
 ddI+FTC= +168  
 ZDV+3TC= +144 to 190  
 ABC+3TC= +180 to 204

# 2 INTI + LPV/r versus 2 INTI + EFV versus LPV/r + EFV chez des patients naïfs : essai ACTG 5142 (2)

2NTI: 3TC + AZT ou d4T ou TDF

- Echec précoce : absence de réduction de la CV de plus de 1 log<sub>10</sub> c/ml ou rebond, à S32
- Echec tardif : CV > 200 c/ml, ou rebond, après S32



IP > NNRTI ?  
≈ NRTI

échec à S96	73 %
	67 %
	76 %

n	0	24	48	72	96	120	144
EFV/LPV/r	250	208	187	171	131	58	10
LPV/r	253	206	180	164	116	62	3
EFV	250	204	183	170	121	60	8

Riddler S.A., IAC 2006, Abs. THLB0204

• Median CD4 Change from baseline S96 (p>0.01):  
 LPV/ EFV: +268  
 LPV: +285  
 EFV: +241

# Relationship between antiretrovirals used as part of a cART regimen and CD4 cell count increases in patients with suppressed viremia

Mocroft A et al. AIDS 2006;20:1141-50

- 4041 patients, 77.8% naive with at least two consecutive VL < 50 copies/ml and CD4 cell count measured within 28 days of each VL
- To compare the change in CD4 cell count over consecutive measurements with VL < 50 copies/ml at both time-points according to nucleoside backbones and other antiretrovirals
- cART regimens: most commonly used AZT/3TC (45.9%) and EFV (22.0%)

	Annual increase	95% CI	p
• Nucleoside pair backbones			
- AZT/ 3TC	-15.4	-27.4 to -3.4	0.012
- D4T/3TC	0		
- Any TDF + one other	-27.3	-51.6 to -2.9	0.029
- Any ABC + one other	-11	-32.6 to +10.6	0.32
• cART regimen			
- Boosted PI	0		
- Single PI	-3.9	-17.1 to +9.3	0.56
- NNRTI	-5.8	-18 to +6.4	0.35
- ABC-based triple NRTI	-26.1	-46.2 to -6.1	0.011



Nucleoside backbone of AZT/3TC or any TDF based backbone was significantly associated with significantly poorer increases in CD4 cell count compared to D4T/3TC as was an ABC-based triple nucleoside regimen compared to a boosted protease inhibitor regimen

## **CD4<sup>+</sup> T-cell count increase in HIV-1-infected patients with suppressed viral load within 1 year after start of antiretroviral therapy**

Marcel Wolbers, Manuel Battegay, Bernard Hirschel, Hansjakob Furrer, Matthias Cavassini, Barbara Hasse, Pietro L Vernazza, Enos Bernasconi, Gilbert Kaufmann, Heiner C Bucher and the Swiss HIV Cohort Study  
*Antiviral Therapy* 2007; **12**: 889-897

Methods: Treatment-naïve patients in the Swiss HIV Cohort Study reaching two VL measurements <50 copies/ml >3 months apart during the 1st year of cART were included ( $n=1,816$  patients). We studied CD4<sup>+</sup> T-cell dynamics until the end of suppression or up to 5 years, subdivided into three periods: 1st year, years 2–3 and years 4–5 of suppression. Multiple median regression adjusted for repeated CD4<sup>+</sup> T-cell measurements was used to study the dependence of CD4<sup>+</sup> T-cell slopes on clinical covariates and drug classes.

Results: Median CD4<sup>+</sup> T-cell increases following VL suppression were 87, 52 and 19 cells/ $\mu$ l per year in the three periods. In the multiple regression model, median CD4<sup>+</sup> T-cell increases over all three periods were significantly higher for female gender, lower age, higher VL at cART start, CD4<sup>+</sup> T-cell <650 cells/ $\mu$ l at start of the period and low CD4<sup>+</sup> T-cell increase in the previous period. Patients on tenofovir showed significantly lower CD4<sup>+</sup> T-cell increases compared with stavudine.

Conclusions: In our observational study, long-term CD4<sup>+</sup> T-cell increase in drug-naïve patients with suppressed VL was higher in regimens without tenofovir. The clinical relevance of these findings must be confirmed in, ideally, clinical trials or large, collaborative cohort projects but could influence treatment of older patients and those starting cART at low CD4<sup>+</sup> T-cell levels.

## Restauration quantitative et qualitative dans les essais cliniques



Le choix du régime combinatoire en terme de restauration immunitaire peut à ce jour s'appuyer sur des données validées ...



# Critères de choix d'une 1 ère combinaison

Coinfecté VHC, VHB

VIH, Hépatite A, HCV, Femme et Désir d'enfant

Comorbidités: diabète HTA...

## Patient

Barrière Génétique

## Tolérance

à court, moyen et long terme

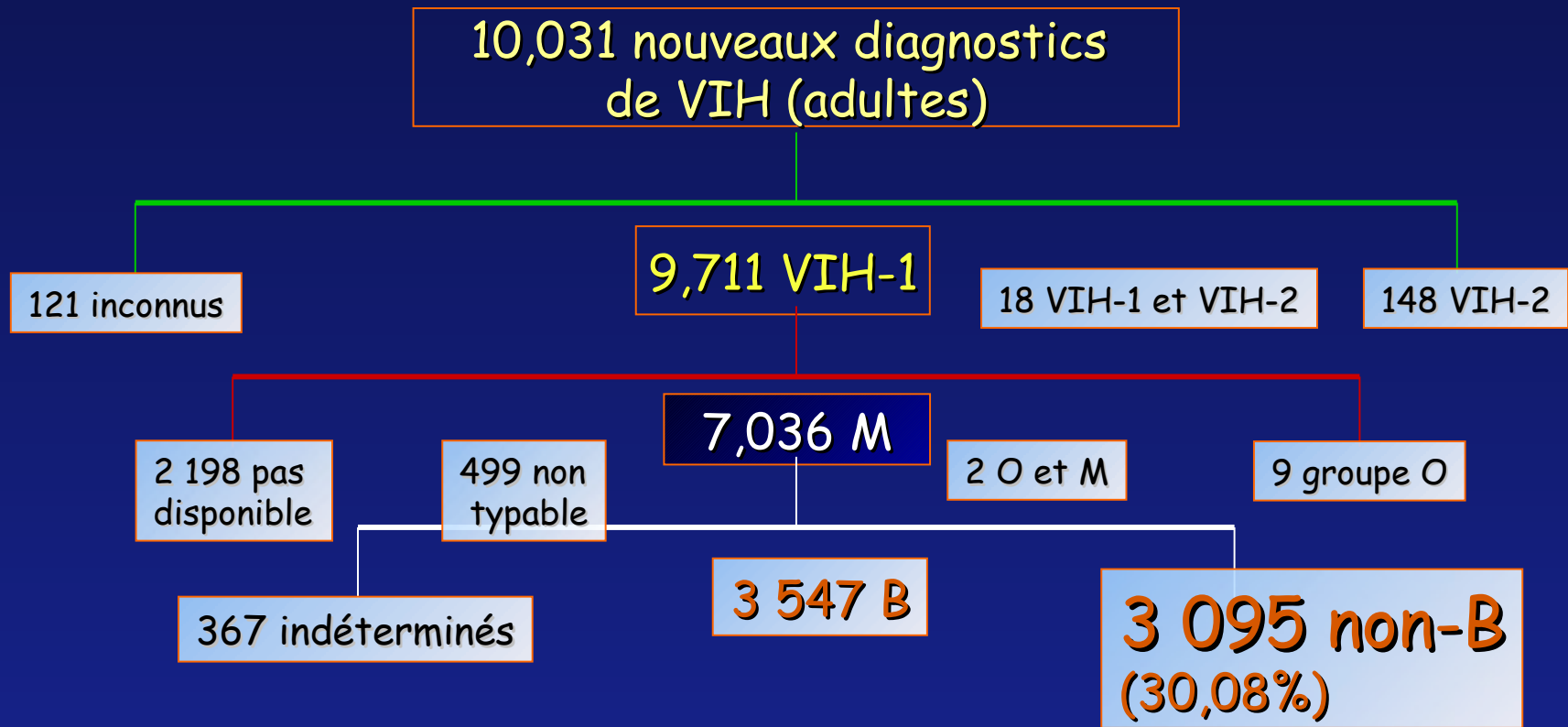
Résistances  
croisées

Interactions

Sous Types non B  
Quantification CV/Sensibilité

Modalités de prise

# Proportion de sous-type non B ?



Données au 31 03 2006: 11 943 Nouveaux Dc:



4 332 B

3 605 non-B (30,2%)

**Sensibilité ≠ aux ARV ?**

## MEDICAL PROGRESS

## The Challenge of HIV-1 Subtype Diversity

Barbara S. Taylor, M.D., Magdalena E. Sobieszczyk, M.D., M.P.H.,  
Francine E. McCutchan, Ph.D., and Scott M. Hammer, M.D.

N ENGL J MED 358:15 WWW.NEJM.ORG APRIL 10, 2008

**Table 2.** Features of the HIV-1 Pandemic, According to Subtype or Circulating Recombinant Form (CRF).\*

Subtype or CRF	Location	Global Prevalence	Tropism and Replication	Disease Progression	Response to Therapy
<b>Subtype</b>					
A	East and Central Africa, Central Asia, Eastern Europe	12.3%	Mostly uses CCR5, even in late infection <sup>40</sup>	NA	No significant difference as compared with C and D <sup>41</sup>
B	Americas, Western Europe, East Asia, Oceania	10.2%	Uses CCR5 early, with increasing use of CXCR4 in late infection <sup>28</sup>	HLA-B7 associated with poor CTL response and increased viremia <sup>42,43</sup> ; HLA-B57 associated with slow progression <sup>42</sup> ; B strain in Brazil associated with slow progression <sup>44</sup>	NA
C	India, Eastern and Southern Africa	49.9%	Mostly uses CCR5, even in late infection <sup>28</sup> ; increased vaginal shedding <sup>30</sup> and mother-to-child transmission <sup>29,45</sup>	HLA-B57 associated with slow progression <sup>42</sup>	No significant difference as compared with A and D <sup>41</sup> ; differential pathways to resistance <sup>46-49</sup>
D	East Africa	2.5%	Uses CXCR4 in early infection <sup>27</sup>	Progression more rapid than A in Uganda, Kenya, and Tanzania <sup>37-39</sup>	NA
G	West Africa	6.3%	NA	NA	NA
F, H, J, and K	Various	Each <1.0%	NA	NA	NA
<b>CRF</b>					
CRF01_AE	Southeast Asia	4.7%	May have higher initial viral load than B but subtype may be a confounder <sup>50</sup>	Possibly accelerated progression as compared with B <sup>36</sup>	NA
CRF02_AG	West Africa	4.8%	Higher rate of replication in vitro than B <sup>51</sup>	NA	NA
Other	Various	Each <0.1%	NA	NA	NA

\* Location and prevalence data are from Hemelaar et al.<sup>10</sup> Other CRFs include CRF03 through CRF43, and this category is expanding. CTL denotes cytotoxic T lymphocyte, and NA not available.

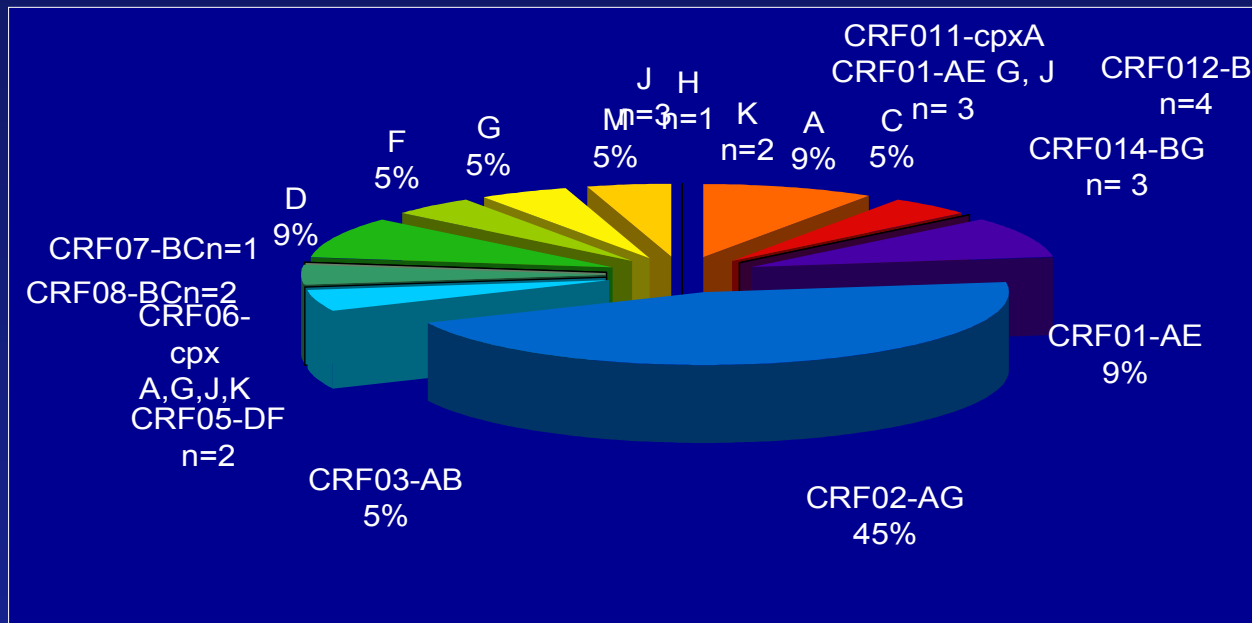
# Base de données «NADIS»

30/ 09/ 2007: n= 10458 patients



- Données renseignées pour n= 1902 patients (11,7%)

➡ 23% de Sous-types non B



# Does HIV-1 subtype influence the response to ARV ?

Centre de Soins de l'Infection par le VIH  
et des hépatites virales  
CHU Sainte- Marguerite - Marseille



• N= 34 patients

• C (n=3):  
SQV LPV/r  
TVD ATV/r: 8 mois  
KVX ddI

• D (n=1):  
3TC LPV/r

• A (n=2):  
KVX ATV/r: 96 mois

• G (n= 2):  
TVD FPV/r: 20 mois  
TVD LPV/r

## CV < 40 copies/ml

• CRF02 AG (n=17):  
3TC ddI LPV/r  
KVX ATV/r  
KVX FPV/r  
d4T 3Tc LPV/r  
LPV/r EFV  
TVD FPV/r  
TZV  
TVD EFV  
CBV FPV/r: 24 mois  
CBV LPV/r: 16 mois

• CRF01 AE (n=4):  
CBV  
TVD FPV/r  
TZV  
TVD EFV: 19 mois

• CRF07 BC (n=2):  
TZV LPV/r  
3TC LPV/r

• CRF12 BF (n=1):  
CBV LPV/r

• CRF01 AE/J (n=1):  
CBV ddI: 59 mois

• CRF06 AGJK (n=1):  
TVD ATV/r: 9 mois

# Critères de choix d'une 1 ère combinaison

antirétroviraux en 2000

Coinfecté VHC, VHB

Femme et Désir d'enfant

Comorbidités: diabète HTA...

## Patient

Barrière Génétique

Résistances  
croisées

### Tolérance

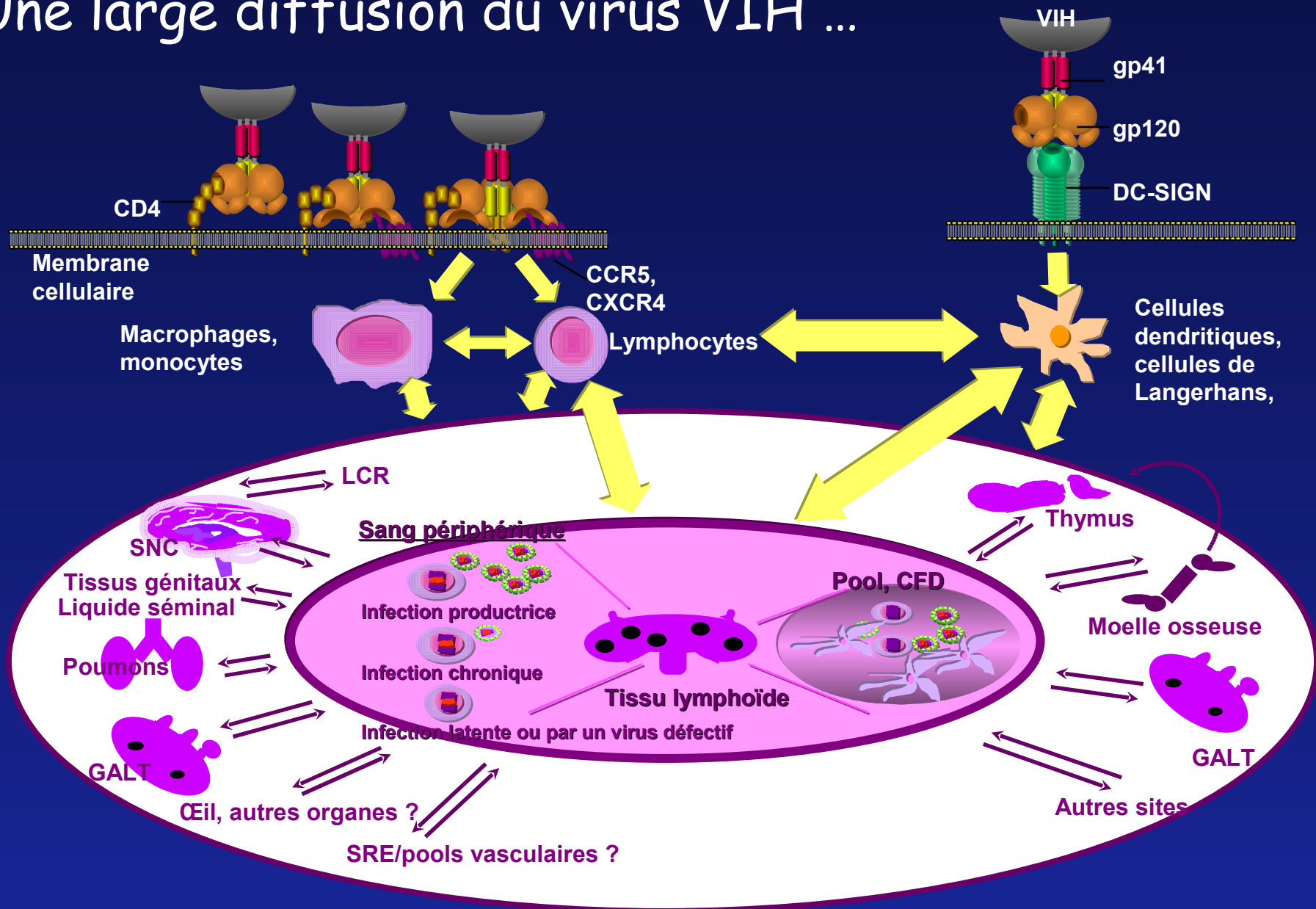
À court, moyen et long terme

Sanctuaires et réservoir

Interactions

Modalités de prise

# Une large diffusion du virus VIH ...



# Sanctuaire: SNC

## Etude CHARTER : N= 467 patients

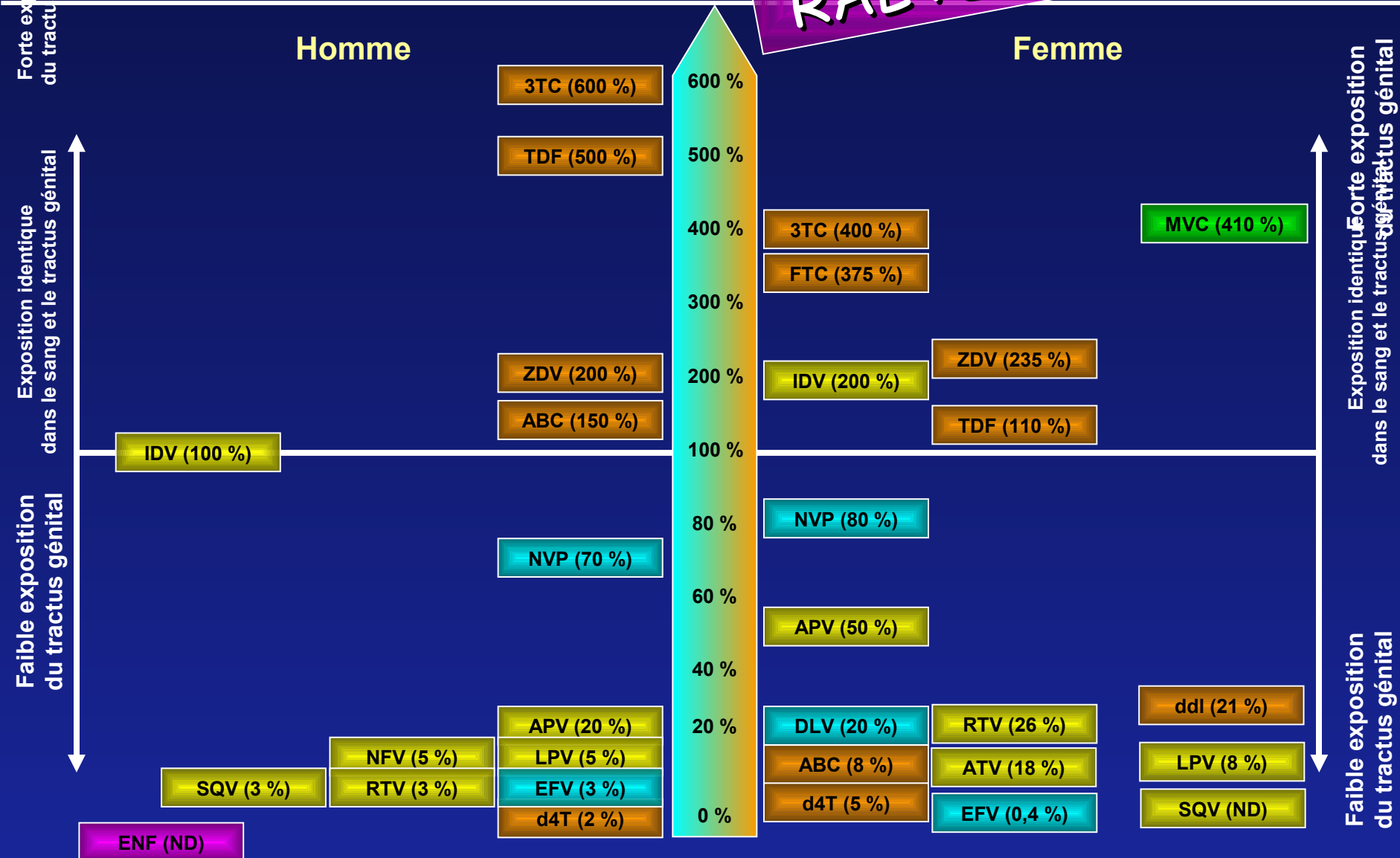
- Le score de pénétration de chaque molécule (0, 0.5, or 1.0) a été défini selon leurs caractéristiques physico-chimiques ou les concentrations dans le LCR et/ou des données de la littérature
- Le score de la combinaison thérapeutique: la somme des scores de chacune des molécules.
- Le score médian de pénétration était de 1,5 (IQ:1-2)
- Un haut score de pénétration dans le LCR est significativement associée à une CV basse dans LCR ( $p = .006$ )
- Association indépendante de la CV pl, du taux des CD4+, de la durée du TRT ARV et du nombre de molécules dans la combinaison.
- Un score de pénétration  $< 2$  était associé à une augmentation du risque de CV détectable dans le LCR.

Score	1 (□lv□)	0,5	0 (bas)
<i>NRTI</i>	ABC, FTC, ZDV	d4T, 3TC	ddl, TDF
<i>NNRTI</i>	DLV, NVP	EFV	
<i>PI</i>	IDV/r, LPV/r	ATV, ATV/r, DRV/r, fosAPV/r	NFV, SQV/r, TPV/r
<i>IF</i>			T20

Anti Intégrase / Anti CCR5 ?

# Sphère génitale

**RALTEGRAVIR ?**



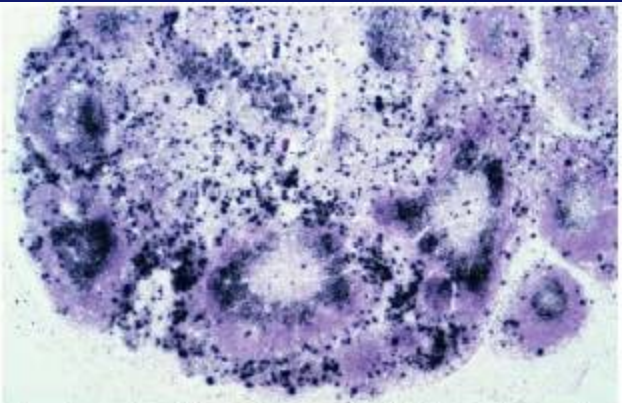
*"TGF- $\beta$  in intestinal lymphoid organs contributes to the death of armed effector CD8 T cells and is associated with the absence of virus containment in rhesus macaques infected with the simian immunodeficiency virus"*

MC Cumont<sup>1</sup>, V Monceaux<sup>1</sup>, L Viollet<sup>1</sup>, S Lay<sup>1</sup>, R Parker<sup>1</sup>, B Hurtrel<sup>1</sup>, J Estaquier<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>CNRS URA 1930; Unité de Physiopathologie des Infections Lentivirales, Institut Pasteur, Paris, France.

<sup>2</sup>Unité Inserm 841, Institut Mondor de recherche Biomédicale (IMRB), Créteil, Paris, France.

*Cell Death and Differentiation*, online ; 6 juillet 2007.



Ganglion mésentérique d'un animal infecté par la souche SIVmac251, une variante animale du VIH. Les taches noires correspondent aux cellules qui répliquent le virus.

- Les ganglions mésentériques sont les principaux réservoirs du virus, y compris pour des patients avec un virus indétectable depuis plus de dix ans.

- Défaut d'activité des lymphocytes T cytotoxiques CD8 liée à la production par les macrophages d'une cytokine immunosuppressive, la TGF Beta:



Mort prématurée des lymphocytes T cytotoxiques CD8 et dissémination du virus à partir des ganglions mésentériques

# Lack of Decay of HIV-1 in Gut-Associated Lymphoid Tissue Reservoirs in Maximally Suppressed Individuals

Michael A. Poles, MD, PhD,<sup>1</sup> W. John Boscardin, PhD,\* Julie Elliott, MS,\* Philip Taing, BS,\* Marie M.P. Fuerst, MS, RN,\* Ian McGowan, MD, PhD,\* Stephen Brown, MD,<sup>2</sup> and Peter A. Anton, MD\*

J Acquir Immune Defic Syndr & Volume 43, Number 1, September 2006, 65-68

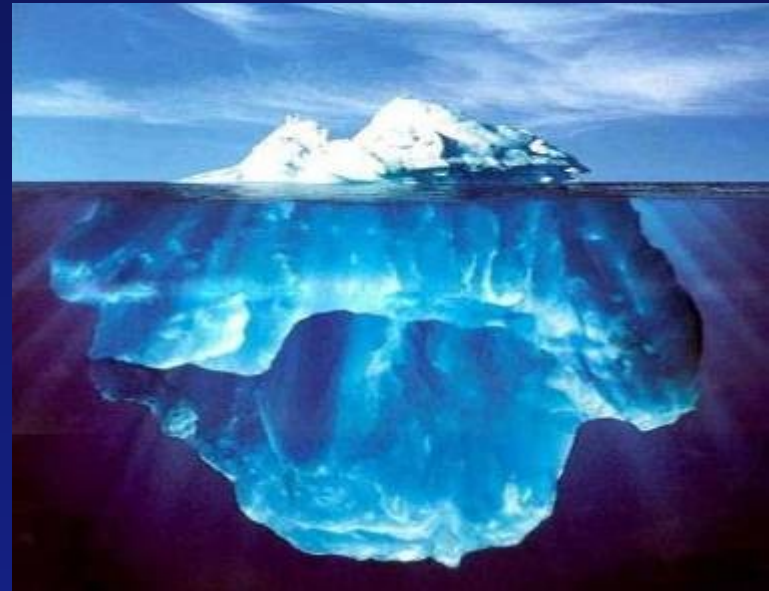
- N= 15 patients with mean duration of HAART of  $46.3 \pm 23.1$  month and plasma VL < 50 copies/ml for at least 12 months.
- Follow up on 12 months every 3 months of VL (HIV DNA and RNA) in plasma, PBMC, and gastro intestinal mucosa (GI) (rectosigmoidoscopy)
- HIV RNA negative in the 3 compartments at BL: n= 3/15

	PBMCs	GI
• Baseline		
HIV RNA+	79%	15%
HIV DNA+	100%	70%
• M12		
Pente de Décroissance du HIV DNA	-0,16 log <sub>10</sub> /y	-0,13 log <sub>10</sub> /y



No impact of cART on GI reservoir

# Objectif 2009: Cibler les sanctuaires et les réservoirs ?



VIROC ?

RALTEGRAVIR ?

T20 ?

# Antiretroviral Components Recommended for Treatment of HIV-1 Infection in Treatment-Naïve Patients (Updated January 29, 2008)

<http://aidsinf>

RAPPORT 2008

Sous la direction du Professeur Patrick Yeni

## Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH

Recommandations du groupe d'experts



<sup>1</sup> Efavirenz  
efficacy

<sup>2</sup> The piv  
study  
reg

<sup>3</sup> Emtrici

<sup>4</sup> Nevirap  
cell

<sup>5</sup> Atazan

<sup>6</sup> Please  
<http>

mn B

Preferred  
Component

Alternative  
to Preferred  
Component

test  
d) (AII)<sup>6</sup>;

(AII)

(BII); or  
dine) (BII)

loads >100,000 copies/mL [151]

cells/mm<sup>3</sup> or in men with CD4 count >400

tion Regarding Abacavir – April 4, 2008” at

# Initier un traitement antirétroviral en 2008 reste une prescription individualisée



An hourglass with a glass bulb and a narrow neck, set against a background of bamboo stalks. The hourglass is positioned vertically, with the top bulb slightly larger than the bottom bulb. The bamboo stalks are arranged in a way that they appear to be supporting the hourglass. The overall color palette is warm, with shades of orange, yellow, and brown.

# 2008

25 ans de la découverte  
du Virus VIH

L'année de l'optimisation thérapeutique !