

# Essais de « Stratégie »

## Traitements intermittents au cours de l'infection VIH

*Bruno MARCHOU*

*Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Toulouse*

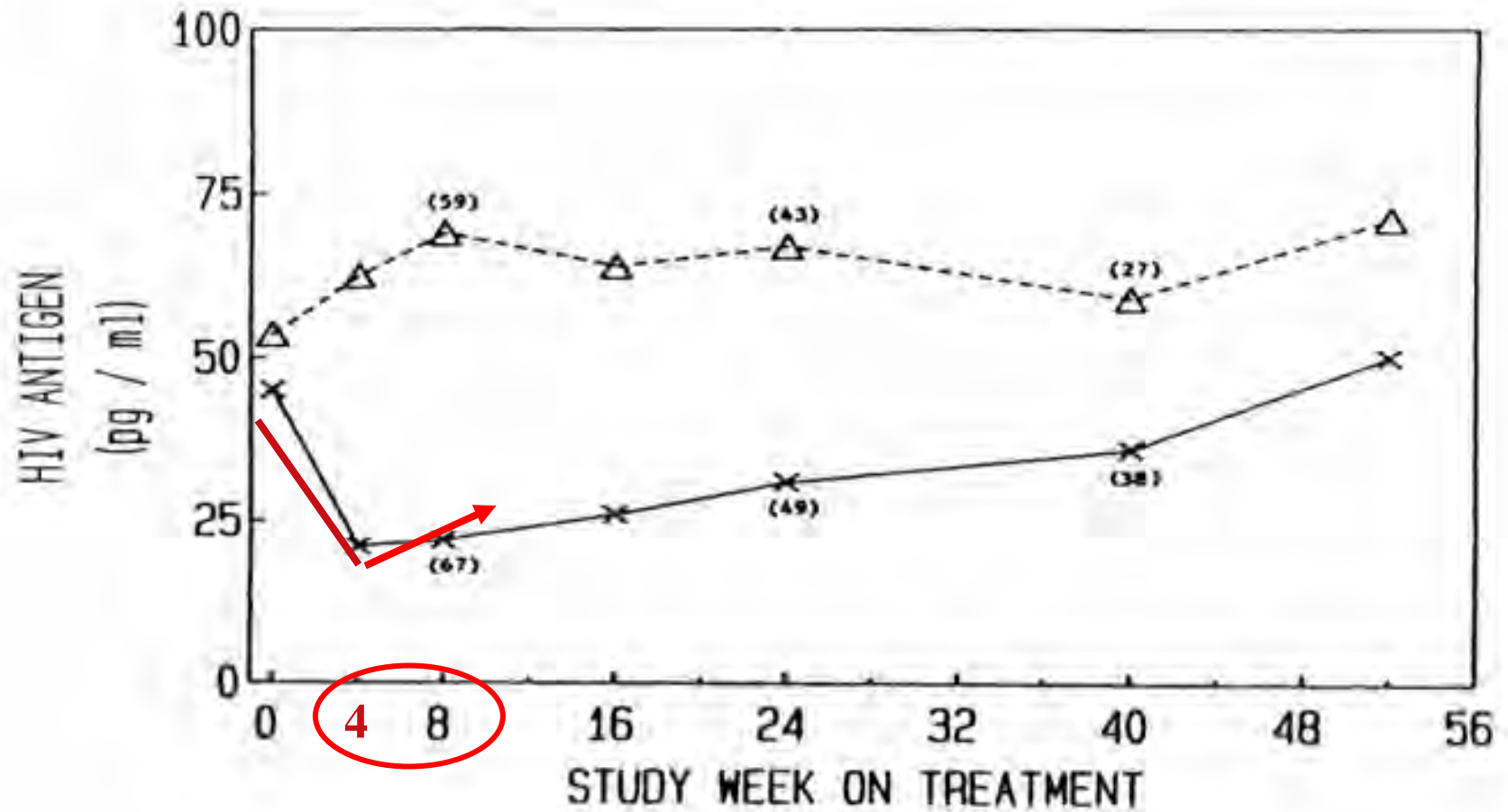


# Le contexte

**Juin 1990**  
**VI<sup>ème</sup> conférence internationale sur le SIDA**  
**San Francisco**



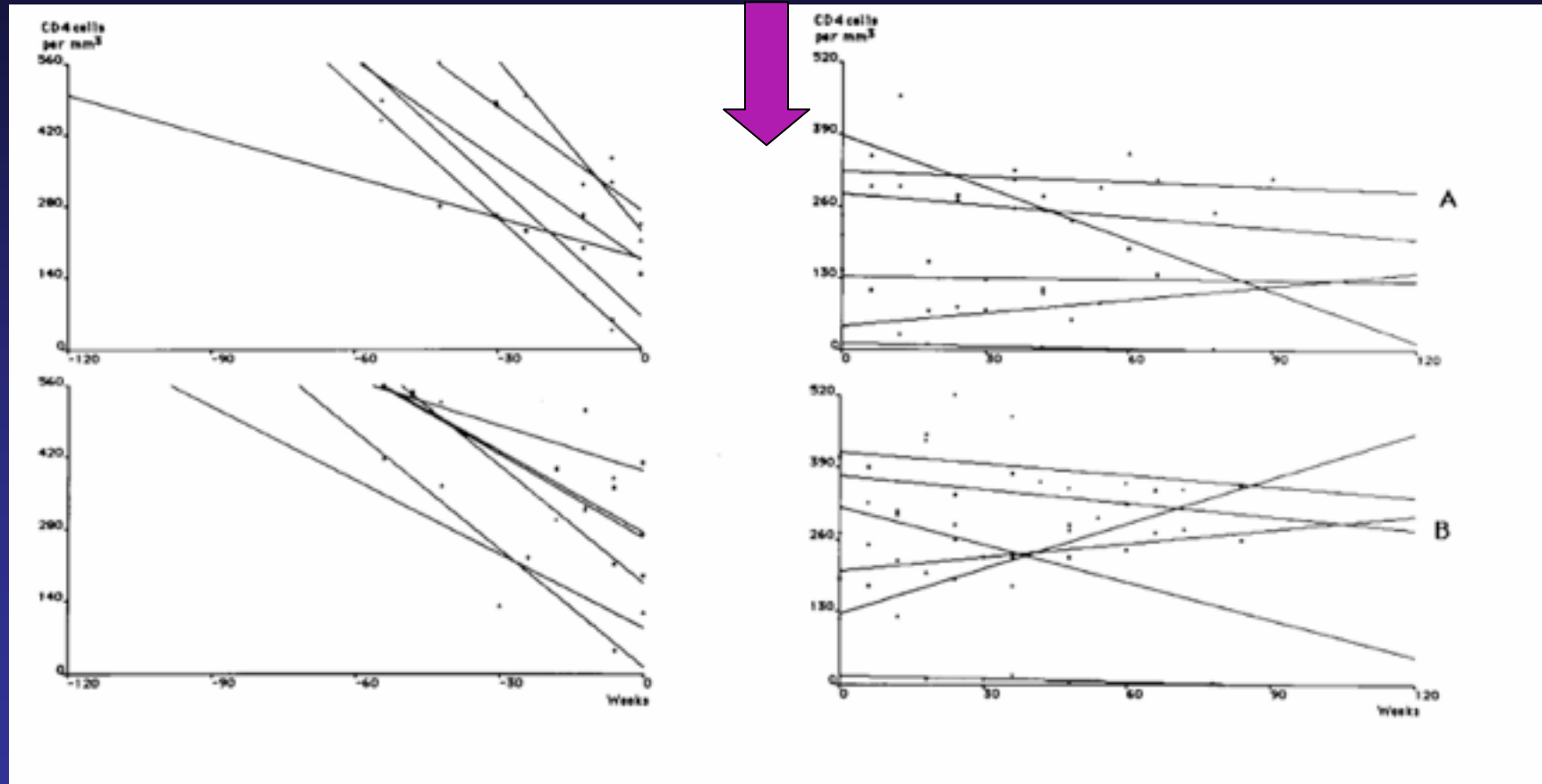
# Évolution de l'antigénémie p24 Sous AZT



M. Fischl et al, *Ann Intern Med*, 1990, 112, 727-37.

DESC, Paris, 17 Mai 2006

## Traitement intermittent par zidovudine



Pente CD 4  
(Nb moy /sem)

-6.53

-0.32

P<0.0001

# ZDV+ddC : intermittent vs continu

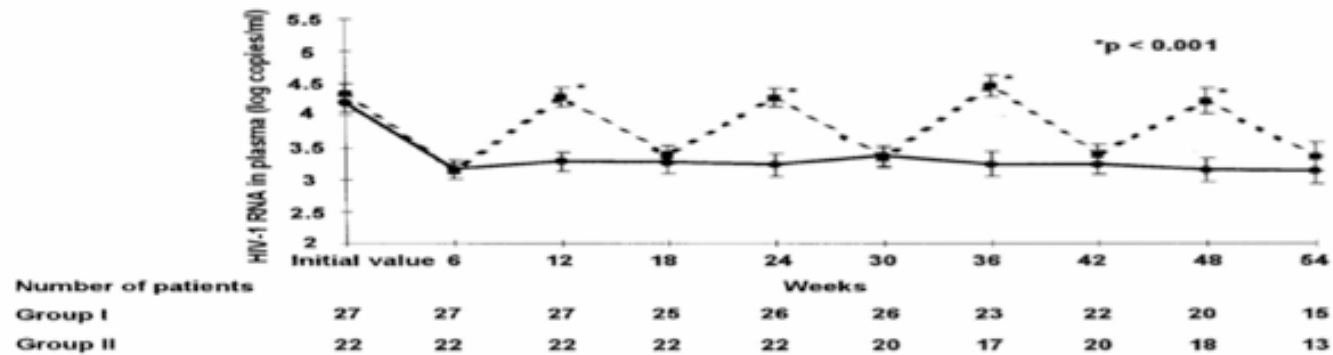


Fig. 1. Changes in HIV-1 RNA concentration in plasma (means  $\pm$  SE) for patients given intermittent (group I) or continuous (group II) zidovudine plus zalcitabine treatment. *P* values are for differences between patients given intermittent (■) and continuous (●) treatment.

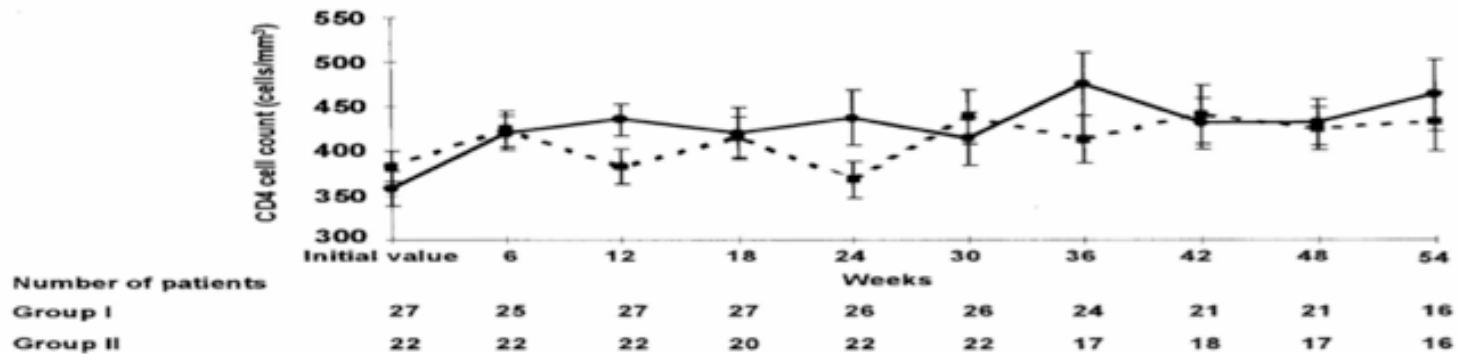


Fig. 2. Changes in CD4 cell counts (means  $\pm$  SE) for patients given intermittent (group I) or continuous (group II) zidovudine plus zalcitabine treatment. Differences between patients given intermittent (■) and continuous (●) treatment were not significant.

Izopet et al, J Virol, 1999, 57, 163-8.

DESC, Paris, 17 Mai 2006

# Intermittent Selection Pressure With Zidovudine Plus Zalcitabine Treatment Reduces the Emergence In Vivo of Zidovudine Resistance HIV Mutations

**J. Izopet,<sup>1\*</sup> L. Sailer,<sup>2</sup> K. Sandres,<sup>1</sup> C. Pasquier,<sup>1</sup> E. Bonnet,<sup>2</sup> C. Aquilina,<sup>3</sup> J. Puel,<sup>1</sup> P. Massip,<sup>2</sup> and B. Marchou<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Laboratoire de Virologie, Hôpital Purpan, Toulouse, France*

<sup>2</sup>*Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Purpan, Toulouse, France*

<sup>3</sup>*Service de Dermatologie, Hôpital La Grave, Toulouse, France*

*J Virol, 1999, 57, 163-8.*



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

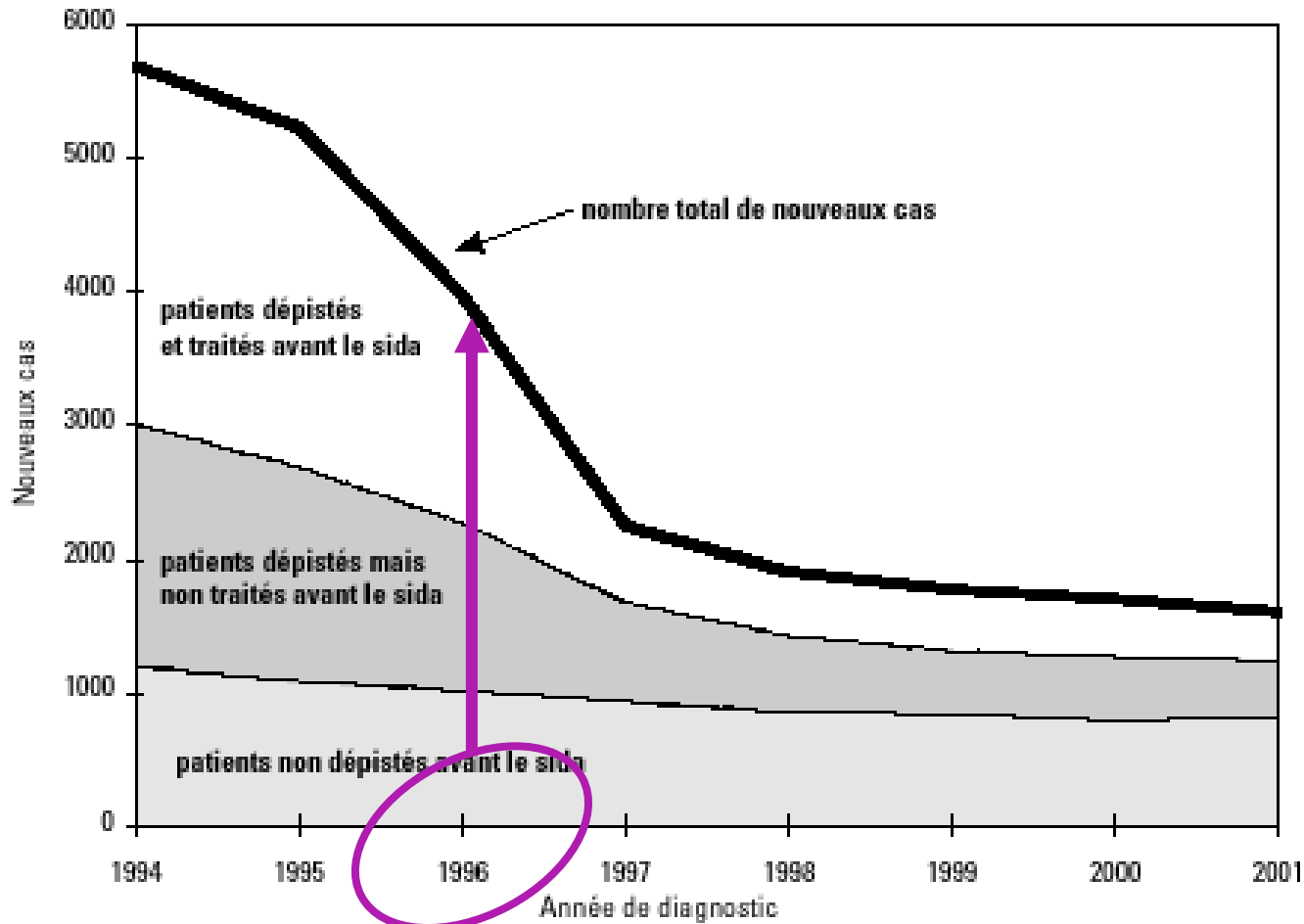
ESTABLISHED 1812 • ISSN 0028-4793 • WWW.NEJM.ORG

Aug 17, 1995

# Time to Hit HIV , Early and Hard

Ho, David D.

## Ensemble des cas adultes (*Sida*)



## **Lipodystrophia with protease inhibitors in HIV patients.**

[Massip P](#), [Marchou B](#), [Bonnet E](#), [Cuzin L](#), [Montastruc JL](#).

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Universitaire, Hopital Purpan, Toulouse, France.

## **The new body of AIDS: Crixivan bellies, legs, and humps.**

[McCabe L](#).

AIDS: Use of the commonly prescribed protease inhibitor Crixivan appears to result in a bizarre adverse effect, despite its desirable effects on T-cell count and viral load. This adverse effect is more common in women than men, and includes the following symptoms: (1) limb wasting, (2) fat gain in the torso, (3) breast enlargement, (4) skin thinning, (4) vein enlargement, (5) irregular periods, (6) high blood pressure and high blood glucose, (6) fatigue, and (7) decreased sex drive. It is believed that 5 to 10 percent of patients taking Crixivan suffer from some of these symptoms, but the percentage would probably be much higher if the number of women alone were studied. Some physicians have been unsupportive about complaints of these symptoms, and have told their patients to exercise or that the changes may be due to aging. One suggestion for dealing with these symptoms is to get body composition measurements prior to starting a protease-containing regimen. Exercise continues to remain important, primarily to prevent wasting. However, dieting is not recommended since it does not reduce the fat deposits and it does contribute to wasting of the limbs. If the symptoms become intolerable, a change in regimen may be needed.

## Premiers essais d'interruption thérapeutique en situation de succès immunovirologique

- **Effectifs petits : 10 (6-18)**
- **Une seule interruption (6 études sur 7)**
- **Rebond A RN quasi-constant ; absence de rebond (<30j) si traitement à la phase aiguë ou CD4/CD8 >1.5**
- **Pas de mutation acquise**
- **Efficacité constante de la reprise du même traitement.**

1999 *Ortiz et al, J Clin Invest, 104, R13-8*  
*Garcia et al, AIDS, 13, F79-86*  
*Neumann et al, AIDS, 13, 677-83*  
*Davey et al, PNAS, 96, 15109-14*

2000 *Haslett et al, J Infect Dis, 181, 1264-72*  
*Papasevas et al, J Infect Dis, 182, 766-75*  
*Ruiz et al, AIDS, 14, 397-403*



# L'essai Window

*DESC, Paris, 17 Mai 2006*

**Cliniciens**

**Virologues**

**Équipe de Recherche**

**PROJET**

Promoteur



Comité scientifique

JP. ABOULKER

C. BAZIN

I. CHARREAU

PM. GIRARD

J. IZOPET

B. MARCHOU

JM. MOLINA

P. TANGRE

B. AUTRAN

G. CARCELAIN

MJ. COMMOY

I. DURAND-ZALESKI

A. LEPLEGE

T. MAY

AM. TABURET

A. ULUDAG

Centre de méthodologie - INSERM SC10

JP. ABOULKER

P. TANGRE

S. DELMAS

S. GUEGUEN

M. HAREL

V. ELIETTE

C. LASCOUX

I. CHARREAU (Statistics)

B. GUILLON (Data management)

Y. SAIDI (Data management)

Comité indépendant

M. SELIGMANN,

A. LAPLAN CHE,

C. BAZIN,

F. BRUN-VEZINET

# *Essai ANRS 106 : centres investigateurs*

**C. AQUILINA, Hosp La Grave, Toulouse**

**M. BENTATA, Hosp Avicenne, Bobigny**

**C. CEPPI, Hosp l'Archet, Nice**

**P. DE TRUCHIS, Hosp R. Poincaré, Garches**

**M. DUPON, Hosp Pellegrin, Bordeaux**

**G. GONZALES-CANALI, Hosp G. Pompidou, Paris**

**B. HOEN, Hosp St Jacques, Besançon**

**JM. LANG, Hosp Strasbourg, Strasbourg**

**P. LECLERCQ, Hosp A. Michallon, Grenoble**

**O. LORTHOLARY, Hosp Avicenne, Bobigny**

**T. MAY, Hosp Brabois, Nancy**

**JM. MOLINA, Hosp St Louis, Paris**

**Y. MOUTON, Hosp Tourcoing, Tourcoing**

**D. PEYRAMOND, Hosp Croix Rousse, Lyon**

**F. RAFFI, Hosp Hôtel Dieu, Nantes**

**J. REYNES, Hosp Gui de Chauliac, Montpellier**

**P. SELLIER, Hosp Lariboisière, Paris**

**C. STRADY, Hosp R. Debré, Reims**

**JL. VILDE, Hosp Bichat, Paris**

**D. ZUCMAN, Hosp Foch, Suresnes**

**F. BASTIDES, Hosp Bretonneau, Tours**

**E. BOUVET, Hosp Bichat, Paris**

**F. DAVID-OUAKNINE, Hosp Lagny, Lagny sur Marne**

**P. DELLAMONICA, Hosp L'Archet, Nice**

**A. FRESARD, Hosp Bellevue, St Etienne**

**C. GOUJARD, Hosp Bicêtre, Kremlin-Bicêtre**

**C. KATLAMA, Hosp Pitié-Salpêtrière, Paris**

**H. LAURICHESSE, Hosp Hôtel Dieu, Clermont-Ferrand**

**JM. LIVROZET, Hosp E Herriot, Lyon**

**B. MARCHOU, Hosp Purpan, Toulouse**

**JL. MEYNARD, Hosp St Antoine, Paris**

**P. MORLAT, Hosp St André, Bordeaux**

**P. PERRE, Hosp Les Oudairies, La Roche sur Yon**

**I. POIZOT-MARTIN, Hosp Ste Marguerite, Marseille**

**JM. RAGNAUD, Hosp Pellegrin, Bordeaux**

**D. SALMON-CERON, Hosp Cochin, Paris**

**A. SIMON, Hosp Pitié-Salpêtrière, Paris**

**C. TREPO, Hosp Hôtel Dieu, Lyon**

**D. VITTECOQ, Hosp P. Brousse, Villejuif**

# Le projet

- **Rédaction : 1999 - juin 2001.**
- **Lancement : déc. 2001-juin 2003**
- **Dernier patient à S96 : Avril 2005.**
- **Première publication : février 2006**

# ***ANRS 106 - Window Trial***

**Structured treatment interruptions in  
HIV-infected patients with high CD4 counts  
and virologic suppression : results of  
a prospective, randomized, open-label trial**

*B Marchou, P Tangre, I Charreau, J Izopet, PM Girard, T May,  
JM Ragnaud, JP Aboulker and JM Molina  
for the ANRS 106 Study Team*



**Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites virales**

# *Rationale*

- Lifelong continuous HAART is the standard of care of HIV infection.
- Many patients are prone to interrupt their treatment, prompting the evaluation of Intermittent Therapy (IT) in pts with controlled HIV-1 infection
- We assessed the safety of a fixed schedule IT, in the setting of a randomized 2-year study.

# *Objective*

To compare the immunologic, clinical and virologic outcomes of an

–Intermittent regimen (8 wks off - 8 wks on)

*versus* a

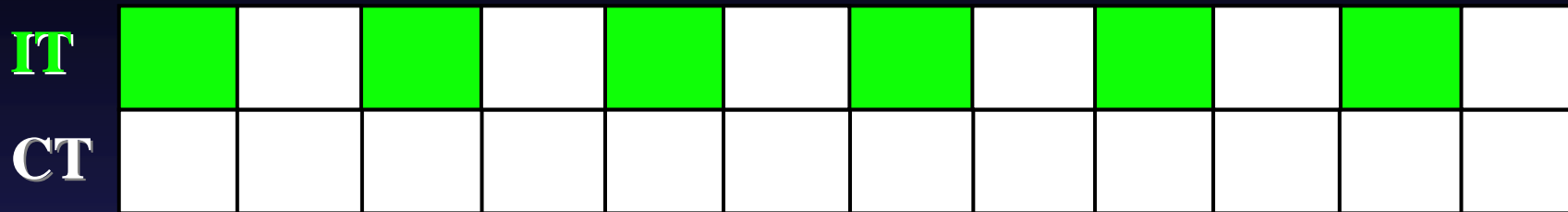
–Continuous regimen of ART

–Over a 96-week period.

# *Inclusion/exclusion criteria*

- **Inclusion criteria**
  - ✓ **Chronic HIV-1 infection**
  - ✓ **Age  $\geq 18$  years**
  - ✓ **CD4 cell count  $\geq 450/\text{mm}^3$  for  $\geq 6$  months**
  - ✓ **Plasma HIV RNA  $< 200$  cp/ml for  $\geq 6$  months**
  - ✓ **ART unchanged for  $\geq 6$  months**
  
- **Non-inclusion criteria**
  - ✓ **Nadir CD4-cell count  $< 100/\text{mm}^3$**
  - ✓ **ABC or NVP in the current ART regimen**
  - ✓ **3 TC or TDF in a patient co-infected with HBV**

# Design



W0 W8 W16 W24 W32 W40 W48 W56 W64 W72 W80 W88 W96



Off therapy period

On therapy period\*,

\*Efavirenz was stopped 7 days before associated drugs

IT: intermittent treatment arm / CT : continuous treatment arm

# *Endpoints*

- **Primary endpoint :**
  - **Immunologic failure : CD4 < 300/mm<sup>3</sup>, confirmed by a re-test 2 weeks later**
- **Secondary endpoints and outcomes :**
  - **HIV-related clinical events,**
  - **Adverse events and laboratory abnormalities**
  - **HIV-1 RNA plasma level, resistance mutations**
  - *Quality of life ; cost-effectiveness*

**Randomized : 403 pts in 39 centres**

**INTERMITTENT ART arm : 200 pts**

**CONTINUOUS ART arm : 203 pts**

**Withdrew consent  
3 pts**

**Withdrew consent  
9 pts**

**197 patients**

**391 pts**

**194 patients**

**1<sup>st</sup> inclusion : 11 december 2001**

**Last inclusion : 12 june 2003**

# *Baseline characteristics*

	IT arm (197)	CT arm (194)
<b>Median age</b>	<b>41.8</b>	<b>41.2</b>
<b>Male gender</b>	<b>81%</b>	<b>79%</b>
<b>CDC stage C (%)</b>	<b>15 (8)</b>	<b>16 (8)</b>
<b>Median nadir CD4, /mm<sup>3</sup> [IQR]</b>	<b>274 [203 – 371]</b>	<b>288 [208 – 370]</b>
<b>Median baseline CD4, /mm<sup>3</sup> [IQR]</b>	<b>739 [600 – 887]</b>	<b>748 [614 – 926]</b>
<b>Years on ART [IQR]</b>	<b>5.2 [4.1 – 6.6]</b>	<b>5.1 [3.9 – 6.5]</b>
<b>First line ART at baseline (%)</b>	<b>35 (18)</b>	<b>37 (19)</b>
<b>EFV in baseline ART regimen (%)</b>	<b>86 (44)</b>	<b>82 (42)</b>
<b>PI in baseline ART regimen (%)</b>	<b>94 (48)</b>	<b>85 (44)</b>

## *Follow-up*

- **92% pts (362) reached the end of the study (W96) :**
  - **IT : 354 patient-years ; CT : 351 patient-years.**
- **Pts discontinuing ART strategy :**
  - **IT : 27 (17%) ; CT : 16 (8%), *log-rank test, p: 0.09.***
- **Proportion of time on ART [IQR] :**
  - **IT : 51.5% [49.5;55.7] ; CT : 100 % [100;100]**

# *Window trial*

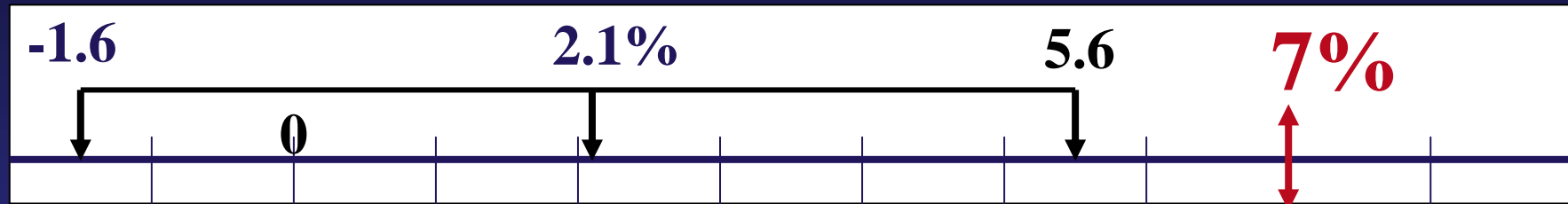
## Immunologic results

# *Primary endpoint : immunologic failure*

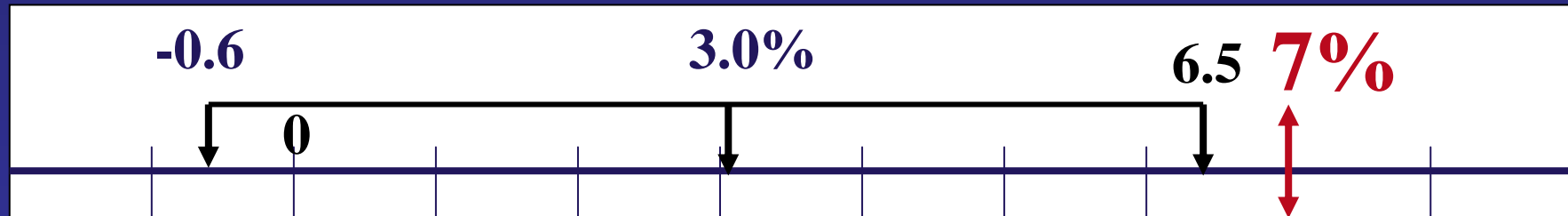
- CD4 < 300/mm<sup>3</sup>, confirmed by a re-test 2 weeks later
- Immunologic failures :
  - Intent-To-Treat : 7 IT (3.6%) vs 3 CT (1.5%)
  - On-Treatment-Strategy : 6 IT (3.5%) vs 1 CT (0.5%)
- Non-inferiority of the IT vs CT arm was obtained if the upper bound of the 95% confidence interval of the difference in proportion of immunologic failures remained less than 7%.

# 95% Confidence Interval of the Difference in % of immunologic failures between arms

**ITT**



**OTS**



# CD4 count changes through 96 weeks (ITT)



CONTI. 193 187 175 170 169 163 158 155 150 150 143 144 149

INTER 196 189 186 178 171 172 167 155 154 153 145 141 147

*Window trial*

**Clinical safety**

# *Clinical safety*

- **Death : 2 (IT arm)**
  - **1 liver failure (alcoholic cirrhosis) :  
ART discontinued for 44 wks**
  - **1 violent death (under investigation)**
  
- **AIDS-defining event : 0**

# Clinical safety

## HIV-related events (1st occurrence)

**IT arm**    **CT arm**  
**(n=197)**    **(n=194)**

Acute retroviral syndrome

3

.

Herpes simplex infections

4

2

Herpes zoster

2

3

Oral hairy leukoplakia

.

1

Mucosal candidiasis

10

6

Pneumonia

1

1

Lymphadenopathy

10

3

Hemorrhagic signs

2

0

Others

3

2

# *Thrombocytopenia*

- **11 patients (9 IT, 2 CT) presented 18 episodes of grade 3 or 4 thrombocytopenia :**
  - **3 grade 4 (< 20 giga/l) : 3 patients**
  - **2 with clinical signs : 2 patients.**
- **All occurrences of thrombocytopenia followed a treatment interruption, whatever the arm of randomization.**
- **10 patients reported  $\geq 1$  episode of thrombocytopenia before enrollment.**
- **5 patients switched to a continuous regimen.**

# *Adverse events and laboratory abnormalities*

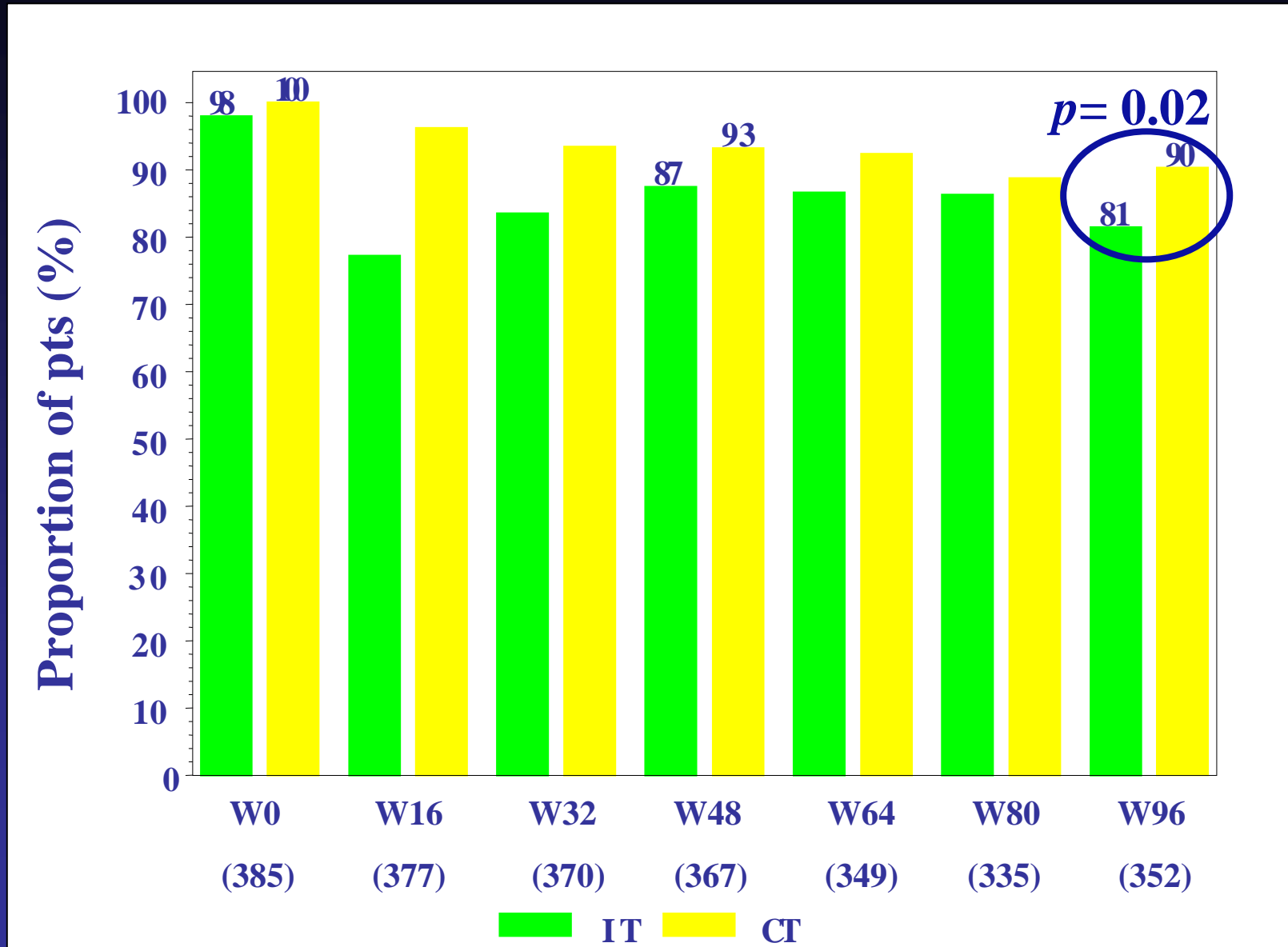
No significant differences between IT and CT arm with respect to :

- Clinical adverse events : diarrhea, rash, asthenia, dizziness, neuropsychological effects,
- Anemia, neutropenia,
- Biochemical abnormalities,
- Lipodystrophy and dyslipidemia.

# *Window trial*

## *Virologic results*

# Percent of pts with HIV1-RNA $\leq$ 400 cp/ml (ITT)

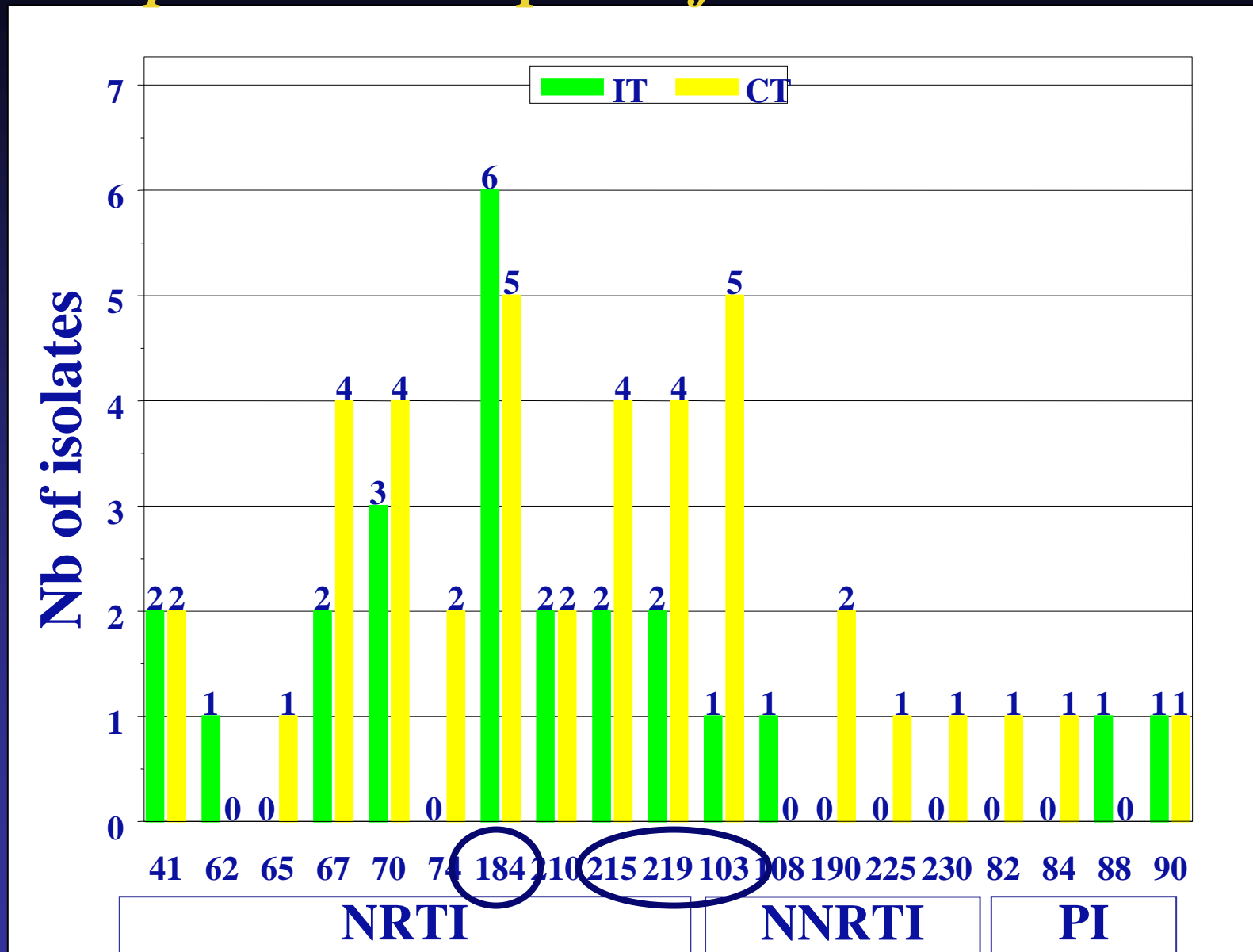


# Virologic substudy

Among the first 200 pts randomized in the study,  
31 had a VL  $\geq 1000$  cp/ml despite  $\geq 6$  wks of therapy

	IT arm (98)	CT arm (98)	
<u>No of pts</u> with pVL $\geq 1000$ cp/ml	17	14	ns
<u>No of pts</u> with genotyping available	14	10	
Genotype			
Wild-type	5	2	ns
Any resistance mutation	9	8	
TAM's	5	6	ns
M184V/I	6	5	
NNRTI mutation	2	6	
PI mutation	2	2	

# Patterns of resistance mutations in pts with $pVL \geq 1000$ cp/ml after $\geq 6$ -wk ART



Confrontation aux autres essais

de traitement intermittent

***Traitement intermittent :***

**Quelle finalité ?**

**À quel prix ?**

# *Traitement intermittent :*

## Quelle finalité ?

- **Autovaccination**

# L'augmentation transitoire des CD4 spécifiques du VIH ne permet pas de contenir le rebond viral

- *Carcelain G et al, J Virol Jan 2001, 75, 234-41.*
- *Ruiz L et al, AIDS 2001, 15, F19-F27.*
- *Garcia et al, AIDS 2001, 15, F29-F40*
- *Ortiz et al, PNAS, Nov 2001, 13288-93*

# Swiss Spanish Intermittent Treatment Trial



*Hirschel CROI 2002, Fagard C, Arch Intern Medicine 2003; 163:1220-1226.*

*DESC, Paris, 17 Mai 2006*

# *Traitement intermittent :*

## Quelle finalité ?

- *Autovaccination*
- **Drug conservation + viral suppression**

**« WOWO » : 7 jours on / 7 j. off**

**Objectif double :  
maintenir la charge virale indétectable  
économiser 50% de traitement**

## ***Short-cycle STI of chronic HIV infection with HAART : effects on virologic, immunologic and toxicity parameters.***

*Dybul et al, PNAS 2001, 98, 15161-6*

- **10 patients en succès Thérapeutique**
- **d4T, 3TC, IDV/r**

## ***A proof-of-concept study of short-cycle intermittent ARV therapy with a once-daily regimen of ddI, 3TC and EFV for the treatment of chronic HIV infection***

*Dybul et al, JID 2004 ; 189 : 1974-82*

- **8 patients bien contrôlés**
- **ddI, 3TC and EFV**

## **Failure of 1-week on, 1-week off ARV therapies in a randomized trial (STACCATO)**

*Ananworanich et al, AIDS 2003, 17, F33\_7*

- **Après 1 semaine d'arrêt, ARN VIH1 > 500 cop /ml chez 19/36 (53%) patients évaluable.**

# *Traitement intermittent :*

## Quelle finalité ?

- *Autovaccination*
- *Drug conservation + viral suppression*
- *Vacances thérapeutiques*

## **Interruption of HAART in HIV clinical practice. *Italian Cohort of antiretroviral-naive patients* :**

- **N=3142 ; suivi : 41 mois (IQR : 18-60)**
- **Durée d'interruption  $\geq 12$  sem**
- **Incidence calculée : 28.6% à 4 ans**
- **Causes les plus fréquentes d'interruption :**
  - **Décision du patient : 47%**
  - **Toxicité : 24%**
- **Progression clinique (sans vs sous Tt) :**
  - **OR : 2.75 (IC : 1.14-6.65)**

# Vacances thérapeutiques : À quel prix ?

- Chute des CD4 ?



	<b>STACCATO</b>	<b>WINDOW</b>
<b>TI vs TC</b>	<b>CD4-guidé *</b>	<b>8 sem. off / 8 sem. on</b>
<b>N</b>	<b>284 / 146</b>	<b>197 / 194</b>
<b>Durée (sem)</b>	<b>96</b>	<b>96</b>
<b>Reprise TARV</b>	<b>12- 24 sem.</b>	<b>0</b>

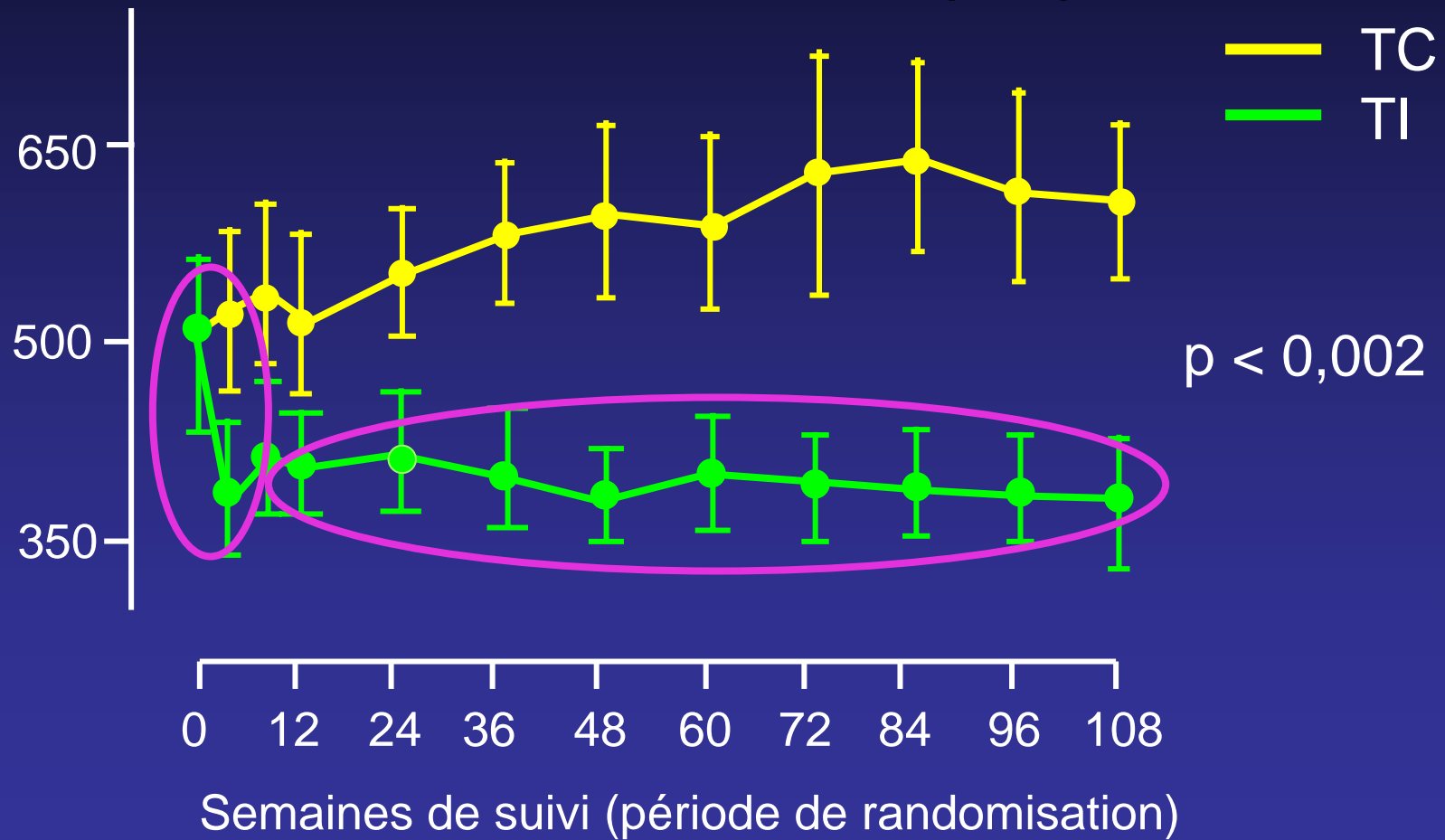
*\*Reprise TARV si CD4 <350 /mm<sup>3</sup> ;*

*Arrêt après au moins 12 semaines de reprise et CD4 >350 /mm<sup>3</sup>*

	<b>STACCATO</b>	<b>WINDOW</b>
<b>Stade B / C (%)</b>	<b>30 /10</b>	<b>15 / 8</b>
<b>CD4 nadir</b> Med. (IQR)	<b>260</b> (200 - 340)	<b>280</b> (200 - 370)
<b>CD4 à inclusion</b> Med. (IQR)	<b>470</b> (400 - 600)	<b>740</b> (600 - 900)
<b>TARV</b>		
<b>Durée (mois) méd.</b>	<b>14.5 (7-34)</b>	<b>60.5 (48-74)</b>
<b>1ère ligne (%)</b>	<b>100</b>	<b>18</b>
<b>IP/r - INNTI (%)</b>	<b>84 - 14</b>	<b>46 - 43</b>
<b>à l'inclusion</b>		

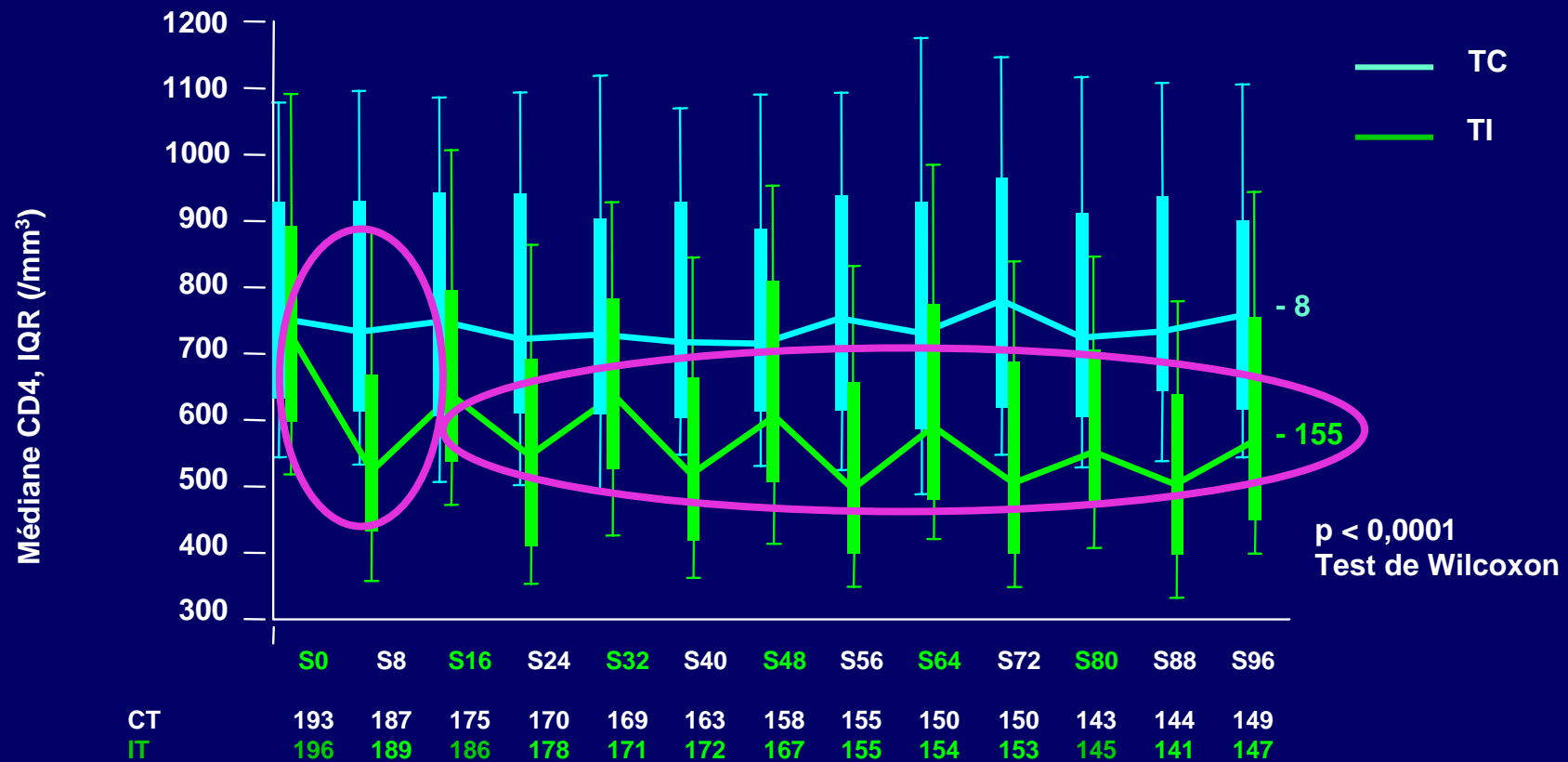
# STACCATO

## CD4/mm<sup>3</sup>, médiane (IQR)



# WINDOW

## Evolution des CD4 à S96



# Vacances thérapeutiques : À quel prix ?

- Chute des CD4 ?
- **Progression de la maladie ?**



# STACCATO - WINDOW

- **Sida : 0**
- **Décès : 0 liés au VIH**
- **« Primo-infection » : 5.7 - 1.6 %**
- **Thrombopénie (gr 3/4) : 2.5 - 5 %**

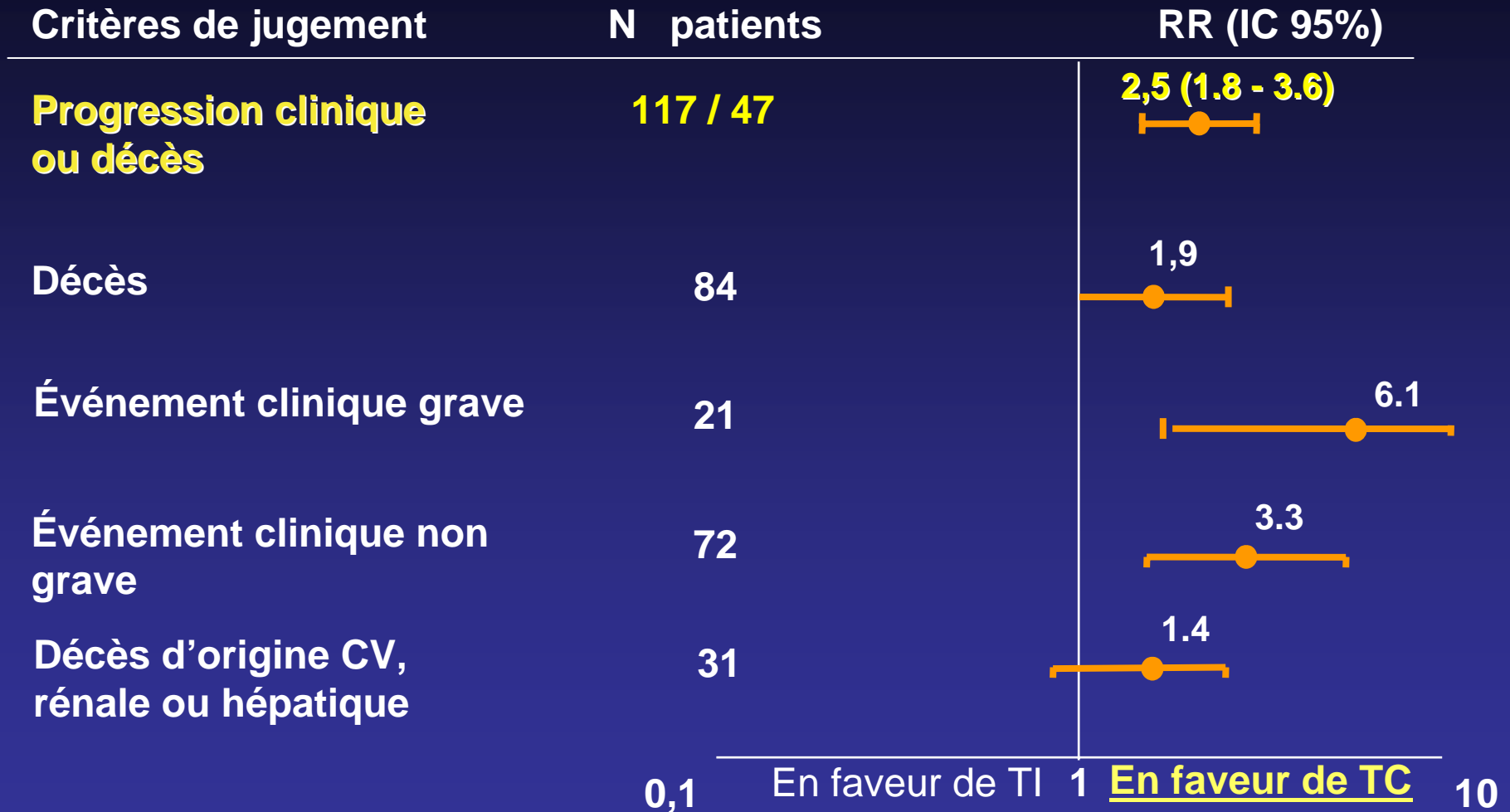
# STACCATO

<b>Critères secondaires</b>	<b>TI</b>	<b>TC</b>	<b>p</b>
<b>Evénements indésirables</b>			
<b>Candidose orale</b>	<b>3,5 %</b>	<b>0</b>	<b>0,04</b>
<b>Candidose vaginale</b>	<b>1,7 %</b>	<b>0,6 %</b>	<b>NS</b>
<b>Neuropathie</b>	<b>1,9 %</b>	<b>4,6 %</b>	<b>0,03</b>
<b>Diarrhée</b>	<b>15,8 %</b>	<b>23,8 %</b>	<b>0,04</b>
<b>Lipodystrophie (évaluée par le patient)</b>	<b>7,9 %</b>	<b>13,4 %</b>	<b>&lt; 0,05</b>
<b>Temps passé sous HAART</b>	<b>37,5 %</b>	<b>99 %</b>	<b>NP</b>

	<b>SMART</b> <b>N=5,472</b>	<b>TRIVACAN</b> <b>N=326</b>	<b>DART</b> <b>N=799</b>
<b><u>T.I vs T.C.</u></b>	<b><u>CD4-guidé*</u></b>	<b><u>CD4-guidé*</u></b>	<b><u>3 m off/ 3 m on</u></b>
<b>CD4 nadir /mm<sup>3</sup></b>	<b>250</b>	<b>150-350</b>	<b>&lt;200</b>
<b>T. ARV (mois)</b>	<b>72</b>	<b>7</b>	<b>12 à 18</b>
<b>À l'inclusion</b>			
• <b>CD4 /mm<sup>3</sup></b>	<b>600</b>	<b>350</b>	<b>&gt;300</b>
• <b>CV &lt;400 cop/ml</b>	<b>69%</b>	<b>100%</b>	<b>-</b>
<b>Évènem<sup>ts</sup> graves /100 pts-années</b>	<b>3.7 vs 1.5</b> <b><u>RR : 2.5</u></b> <b>(1.8 -3.6)</b>	<b>17.6 vs 6.7</b> <b><u>RR : 2.6</u></b> <b>(1.3 - 5.6)</b>	<b>8.6 vs 2.0</b> <b>RR : 4.3</b>

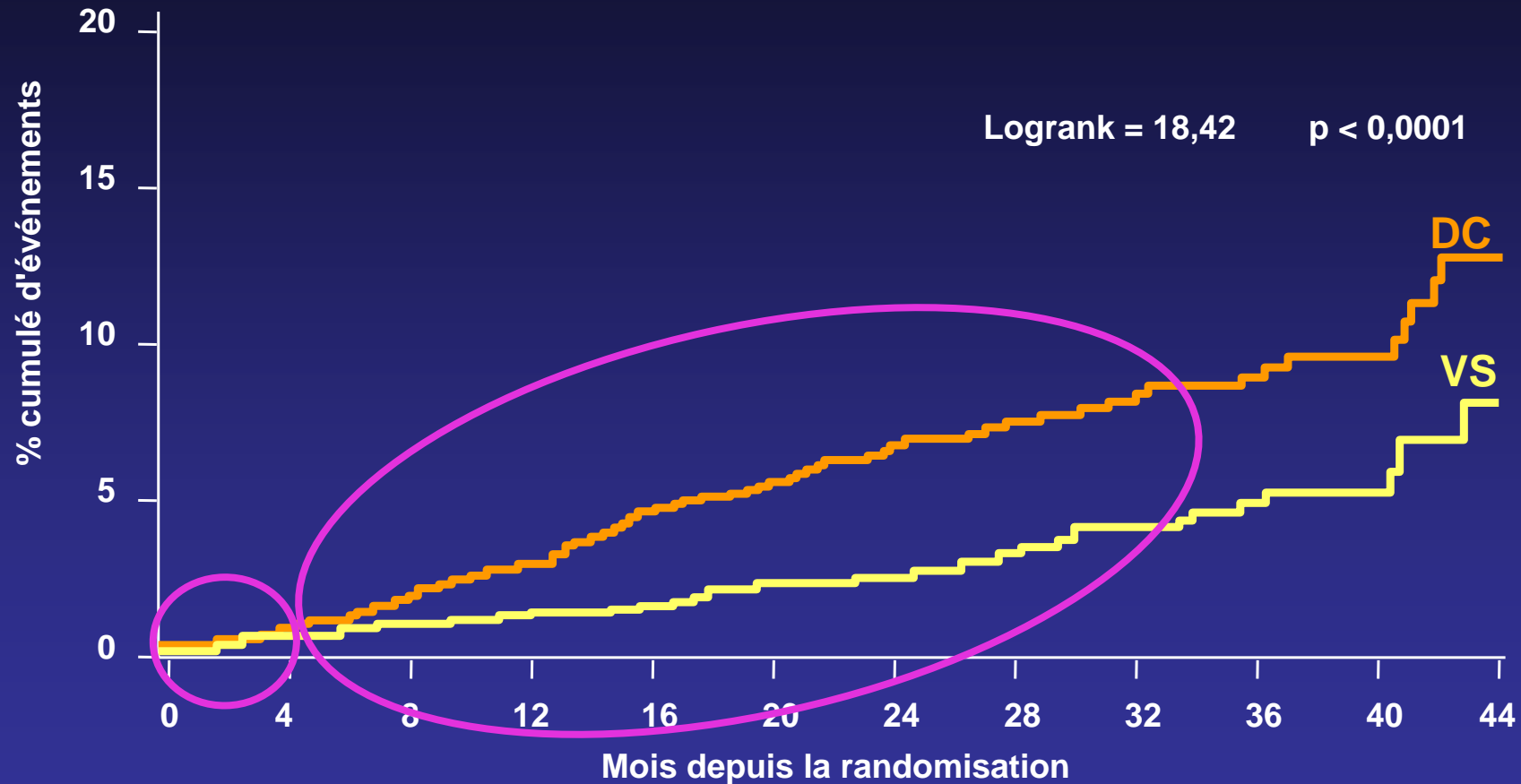
**\*Reprise TARV si CD4 <250 /mm<sup>3</sup> ;  
Arrêt si CD4 >350 /mm<sup>3</sup>**

# SMART



# SMART

Critère de jugement principal : Progression clinique ou décès



Effectifs	DC	2495	1839	1441	1112	915	733	569	449	375	297	178	34
	VS	2512	1848	1434	1122	931	754	601	490	398	310	184	41

# Vacances thérapeutiques : À quel prix ?

- Chute des CD4 ?
- Progression de la maladie ?
- **Émergence de résistance ?**



# Drug resistance mutations during STI (SSITT)

*Yerly et al, Antivir Ther 2003 ; 8 : 411-5*

2	8	2	8	2	8	2	8
---	---	---	---	---	---	---	---

- **Echecs virologiques (< S40) :**
  - **Échec : CV > 50 c/ml après 8 semaines de reprise**
  - **35 (/133) patients, parmi lesquels**
  - **9 avec mutations (M184V++), soit 36%**
- **Quid des mutations chez les patients en succès virologique ?**

# Long-cycle structured intermittent vs continuous HAART for the treatment of chronic HIV infection ...

*Mark Dybul et al. J Infect Dis 2003 ; 188 : 388-96*

- Critères d'inclusion : CD4 >300, CV <500, >6 mois
- Critère d'exclusion : histoire suggérant une résistance au traitement
- Nadir CD4 :
  - TI : 337 (22-518)
  - TC : 396 (150-600)
- Randomisation :
  - Intermittent : 4 semaines off / 8 semaines on
  - Continu
- Critère d'évaluation virologique: CV < 50 cp/ml

**« This study was prematurely terminated because of the emergence of mutations associated with resistance... »**

Mark Dybul et al. *J Infect Dis* 2003 ; 188 : 388-96

- **Echec virologique à S48**

- TI : 5 / 19 (26%) vs TC : 2 / 22 (10%)

- ARN VIH : 69-265 copies/ml.

- « ..evidence of newly emergent resistance.. » chez 5 patients

- K103N (2), M184V (4), T215Y (1)

- 3 avaient reçu un T ARV suboptimal ; pas de génotype viral pré-HAART

- **Sur les 5 patients en « échec virologique »**

- 3 avec mutations

- 2 sans mutations

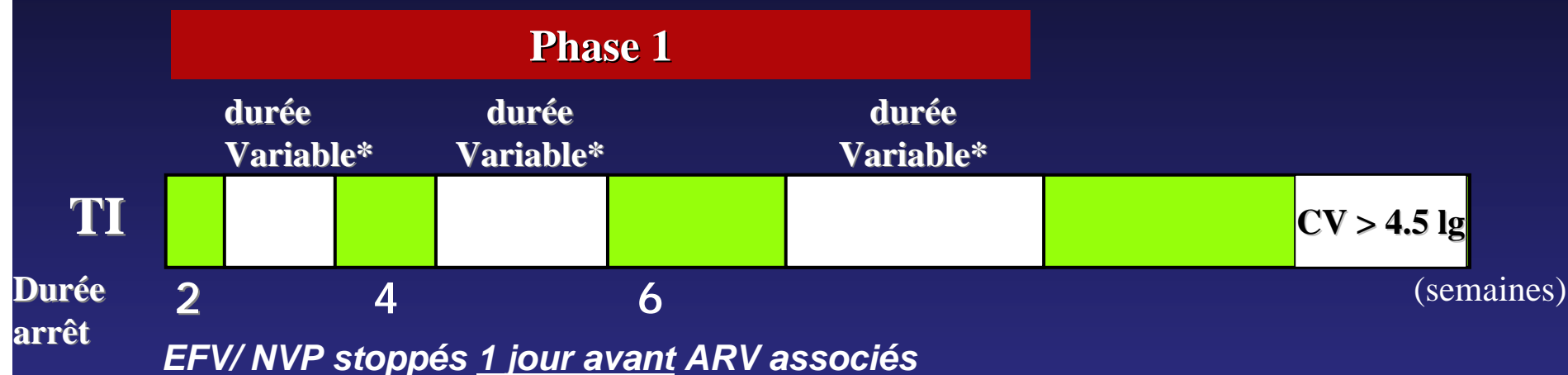
# Risk of selecting *de novo* drug-resistance mutations during STI's in patients with chronic HIV infection

Arnedo-Valero et al, Clin Infect Dis 2005 ; 41 : 883-90

- **35 patients recrutés dans 5 études pilotes de STI**
- **Mutations de résistance détectées chez 9 pts (26%)**
- **3TC : 9 M184V /18 pts**
  - 5 avant STI,
  - 3 lors du 1er cycle, 1 lors du 2ème cycle
  - Inconstamment détectées
- **NNRTI : 3 /13 pts, *de novo***
- **IP : 0 /22 pts**
- **Pas d'accumulation de résistance**
- **Dans tous les cas, la reprise du même traitement permettait d'atteindre une CV indétectable**

# Randomized, controlled trial of therapy interruption in chronic HIV-1 infection

Papasavvas et al, PLoS Med 2004 ; e64. Epub 2004 Dec28



\* Après 2 mesures de CV <50 c/ml (visites toutes 2 semaines)



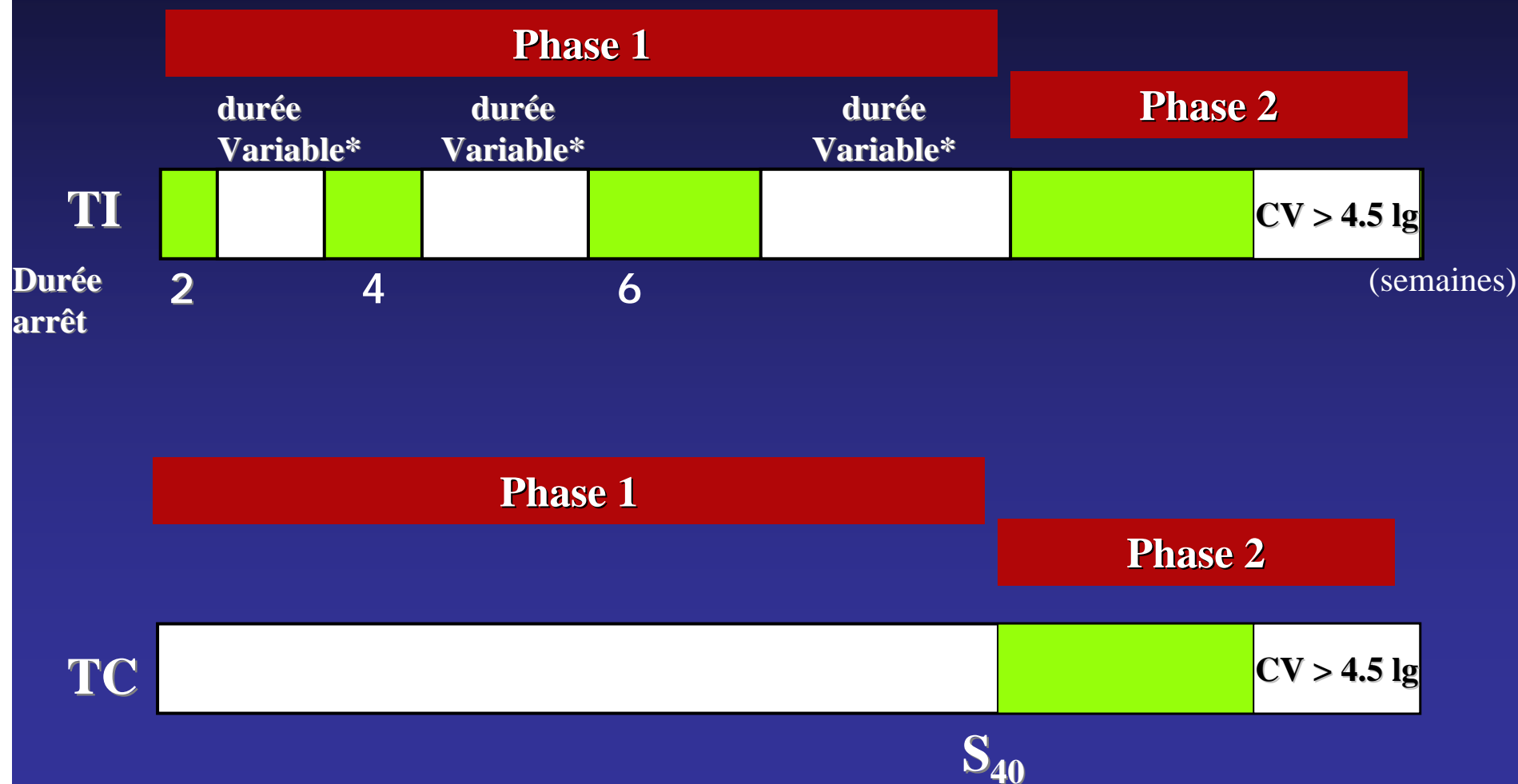
# Randomized, controlled trial of therapy interruption in chronic HIV-1 infection

*Papasavvas et al, PLoS Med 2004 ; e64. Epub 2004 Dec28*

- **Echec virologique en phase 1 :**
  - **TI : 1 (ddI,d4T, NVP)**
  - **TC : 4 (2 INTI+EFV)**

# Randomized, controlled trial of therapy interruption in chronic HIV-1 infection

Papasavvas et al, PLoS Med 2004 ; e64. Epub 2004 Dec28



# Randomized, controlled trial of therapy interruption in chronic HIV-1 infection

*Papasavvas et al, PLoS Med 2004 ; e64. Epub 2004 Dec28*

- Mutations de « résistance » détectées en phase 2 :
  - TI : 9/18
  - TC : 3/16, *p* : 0.06.

## Randomized, controlled trial of therapy interruption in chronic HIV-1 infection

Papasavvas et al, PLoS Med 2004 ; e64. Epub 2004 Dec28

		Phase 2		
T ARV incluant un <u>INTI</u>		1ère virémie	Dernière virémie	Resuppression <50 cop/ml
<b>TC</b>	<b>d4T,3TC,<u>EFV</u></b>	<b>K101K/Q</b>	-	<b>oui</b>
<b>TI</b>	<b>ddI,3TC,<u>EFV</u></b>	<b>K103N</b>	<b>K103K/N</b>	<b>oui</b>
<b>TI</b>	<b>LOP/r,ABC,<u>EFV</u></b>	<b>Y181C</b>	-	<b>oui</b>
<b>TI</b>	<b>ddI,d4T,<u>EFV</u></b>	<b>K103N</b>	-	<b>oui</b>
<b>TI</b>	<b>ddI, <u>NVP</u>, NLF</b>	-	-	<b>oui</b>
<b>TI</b>	<b>ddI, d4T, <u>EFV</u></b>	<b>M184M/V</b>	-	<b>oui</b>

**Dans tous les cas, ARN VIH < 50 cop/ml, ≤ 3mois**

# STACCATO

## Résultats virologiques préliminaires

- **Etude génotypique réalisée quand :**
  - **Échec virologique : 45** (*CV >500 c/ml après  $\geq 12$  sem*)
  - **$\geq 2$  « stop-start » : 108**
- **Génotype sauvage chez 115/125 pts (92%)**

## HIV-NAT 001.4

- **20 /23 patients analysables pour l'étude virologique**
- **Génotypes réalisés à 2 périodes**
  1. **Pré-HAART (ZDV+ddC) ; 70% avaient CV >400 lors du switch**
  2. **Lors de la dernière interruption : 1ère CV > 1000,**
- **Résultats :**
  1. **11 amplifiables ; mutations majeures : 4/11 (36%)**
  2. **17 amplifiables ; mutations majeures : 1/17 (4%),p .062**

*« Major HIV drug-resistance were not induced through CD4 cell count-guided treatment interruptions in patients successfully treated with HAART after 2-NRTI therapy. »*

*Nuesh et al, Clin Inf Dis, Mar 2005 ; 40 : 728-34*

## WINDOW

**Deuxième sous-étude virologique :  
100 premiers patients du bras T.I.**

- **Pas d'augmentation du nombre de mutations de résistance ( $S_0, S_8, S_{40}, S_{88}, S_{96}$ )**
- **Discrète augmentation du nombre de résistance associées aux INNTI ( 2% à 14%)**

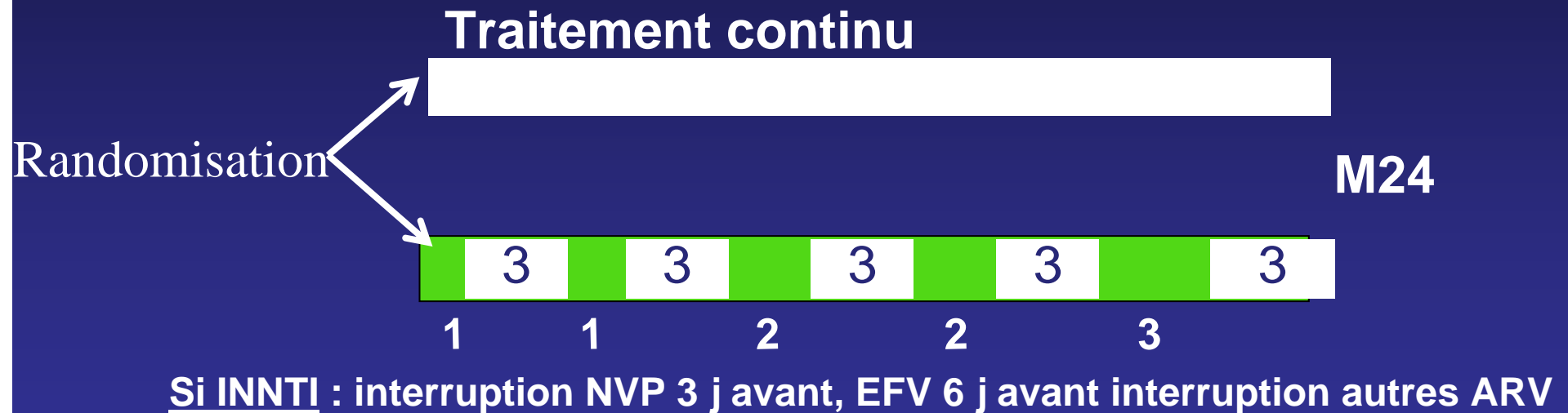
## WINDOW

### Deuxième sous-étude virologique : 100 premiers patients du bras T.I.

- *Pas d'augmentation du nombre de mutations de résistance ( $S_0, S_8, S_{40}, S_{88}, S_{96}$ )*
- *Discrète augmentation du nombre de résistance associées aux INNTI ( 2% à 14%)*
- **Pas d'association entre**
  - **Génotype** ( sauvage vs muté ) à S8, S40, S88 et
  - **réponse viro** (CV <400 cop/ml) à S16, S48 et S96.

# ISS PART

**Patients VIH+ bien contrôlés  
sous T ARV (1ère ligne)**



# ISS PART

	Traitement intermittent n = 136	Traitement continu n = 137
CD4/mm <sup>3</sup> nadir (moy)	418	422
CD4/mm <sup>3</sup> à l'inclusion (moy)	714	768
Durée (mois) HAART (moy)	27	25
% sous INNTI	72,8	64,2
Analyse per protocole	n = 56	n = 112
<i>Sortie d'essai</i>	<u>58.8 %</u>	<u>19,7 %</u>

## ISS PART

- **Génotypes à J15 ou J30 des I.T.**
- **Emergence de mutations de résistance (IAS 2005) :**
  - **38/136 pts = 30 % mutations**
- **Facteurs associés avec émergence résistance :**
  - **présence de mutations dans ADN proviral** ( $p = 0,002$ )
  - **HAART avec IP non boosté** ( $p = 0,048$ )
- **Risque d'échec virologique associé à la présence de mutations : 2.636 (1.175 - 5.912)**
- **CV >400 cop/ml à M24, TI vs TC : 91.1 % vs 92.3 %**

# Quelles Conclusions peut-on tirer en 2006 ?

## ***Traitement intermittent :*** **Pour qui ?**

- **Nadir CD4 > (250-)300 /mm<sup>3</sup>**
- **Infection bien contrôlée**
  - **ARN VIH <50 c/ml**
  - **dès le premier traitement ARV**
- **T. ARV avec IP/r (pas d'INNTI)**
- **Patients ayant bien compris le concept de « fenêtre thérapeutique »**
- **Prudence si thrombopénie**

## *Traitement intermittent :* **Comment ?**

- **Mesure des CD4 après 1(-2) mois d'arrêt,**
- **Fenêtre < 3 mois,**
- **Reprise du T ARV pendant  $\geq 3$  mois, jusqu'à obtention d'une CV < 50 c/ml,**
- **En concertation avec chaque patient...**
- **Ce qui ne saurait aujourd'hui être une Stratégie...**
- **Ce qui en fait une Tactique possible.**

***Tactique :***  
**Ensemble des moyens  
mis en œuvre  
pour parvenir à un fin**



***Stratégie :***  
**Façon de mener un conflit  
dans son ensemble**

