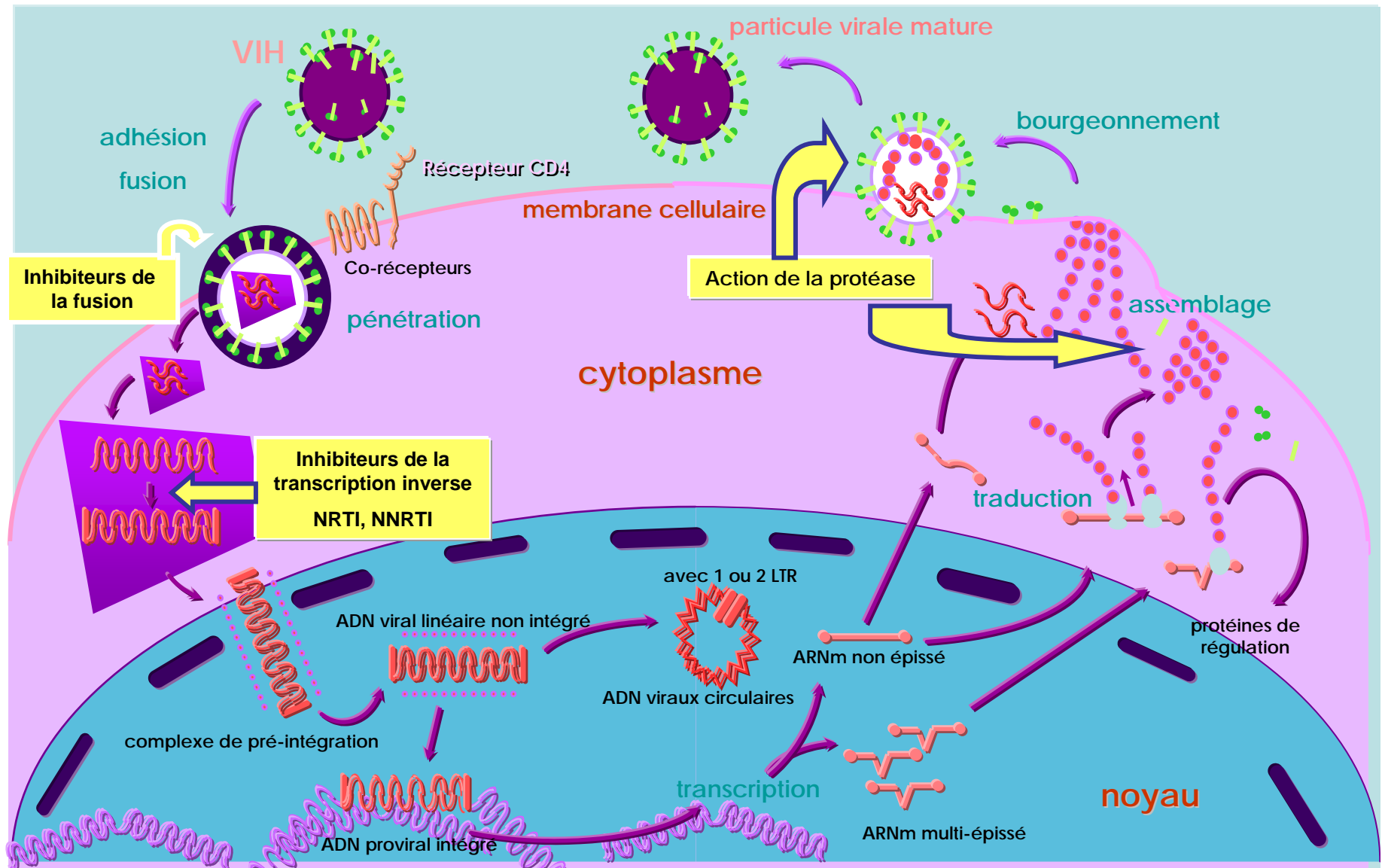


Indications thérapeutiques nouvelles dans l'infection par le VIH

Pr Willy Rozenbaum
Hopital Saint Louis

Cycle de réplication du VIH et cibles des ARV



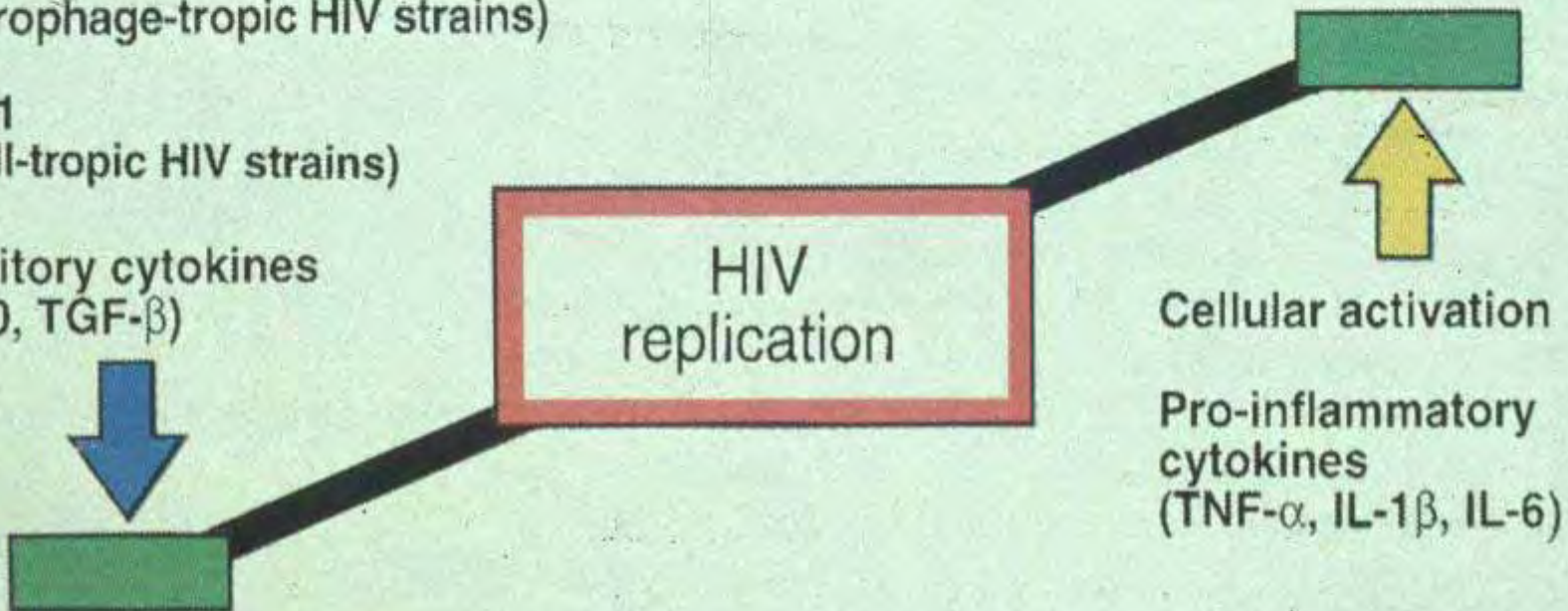
HIV-specific immune response

CD8⁺ T-cell-derived suppressor factors (? identity)

RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β
(macrophage-tropic HIV strains)

SDF-1
(T-cell-tropic HIV strains)

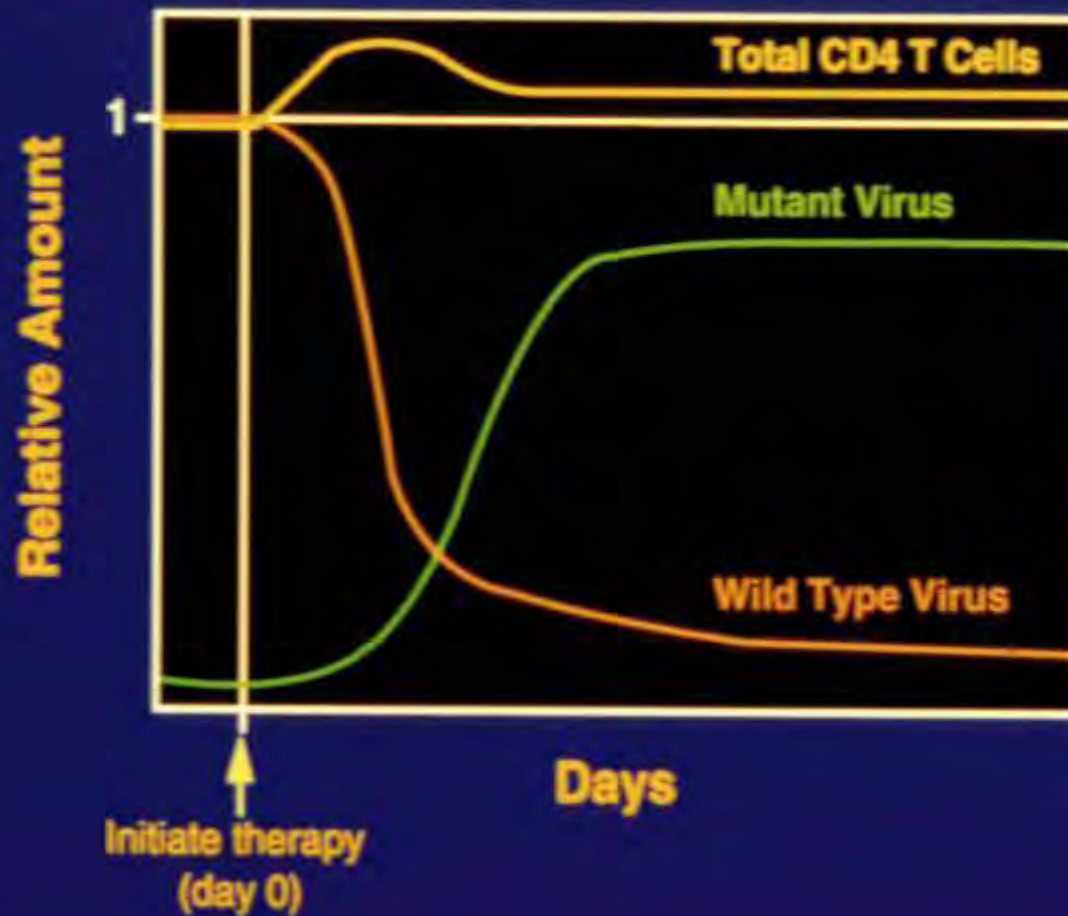
Inhibitory cytokines
(IL-10, TGF- β)



Pathogenesis and Treatment

PROPOSED DYNAMICS OF THERAPY ON HIV LOAD

1.010



IAEP₉₆

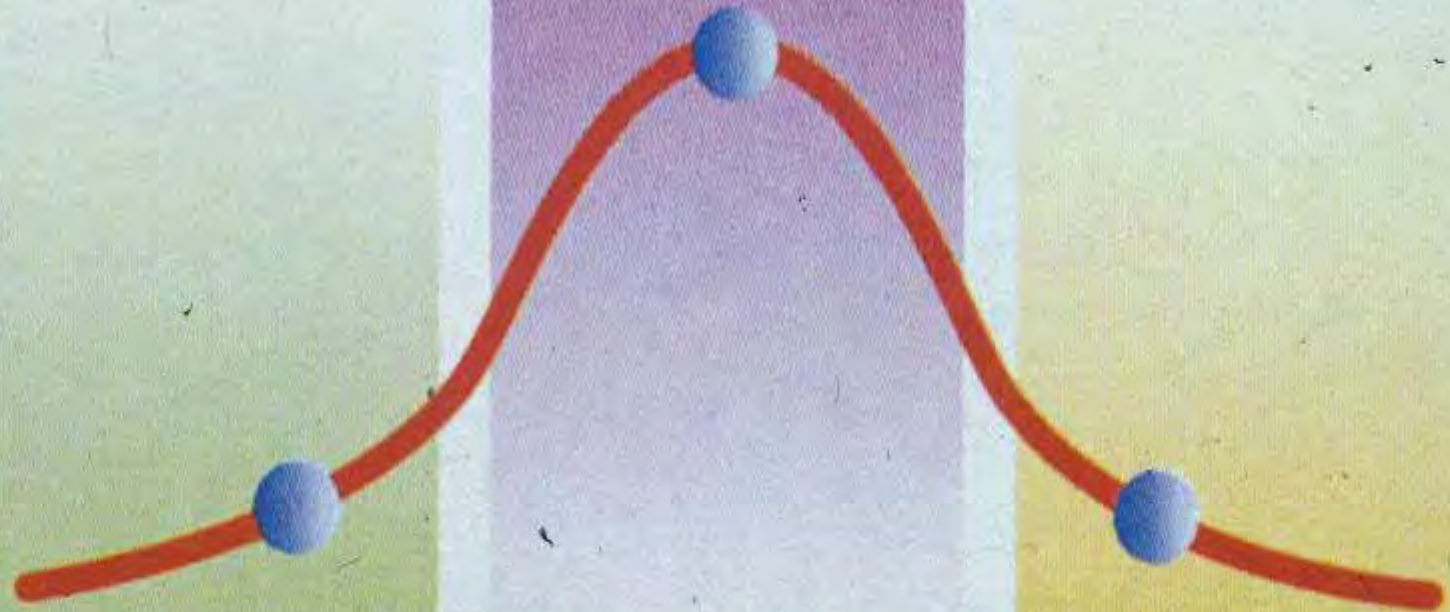
MUTATIONS DE RÉSISTANCE vs. ACTIVITÉ ANTIVIRALE

AUGMENTATION DE LA PROBABILITÉ
DE SÉLECTION DE MUTATIONS

Activité antivirale
FAIBLE

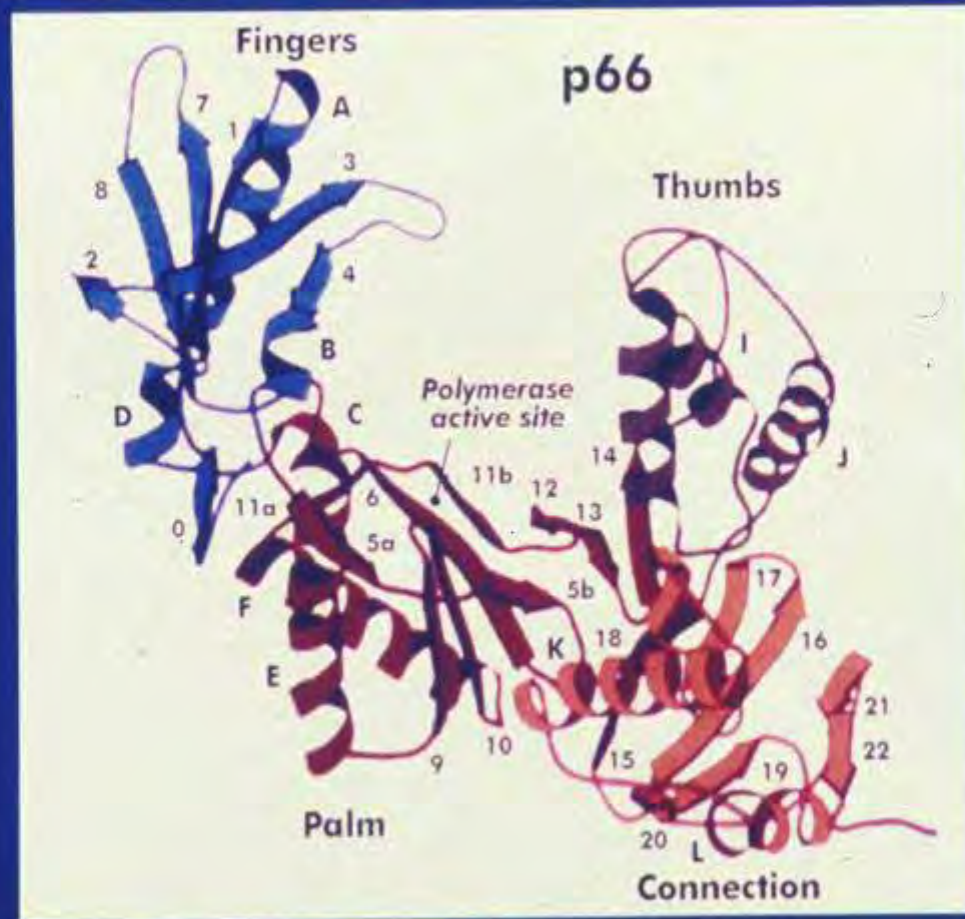
Activité antivirale
MOYENNE

Activité antivirale
MAXIMALE



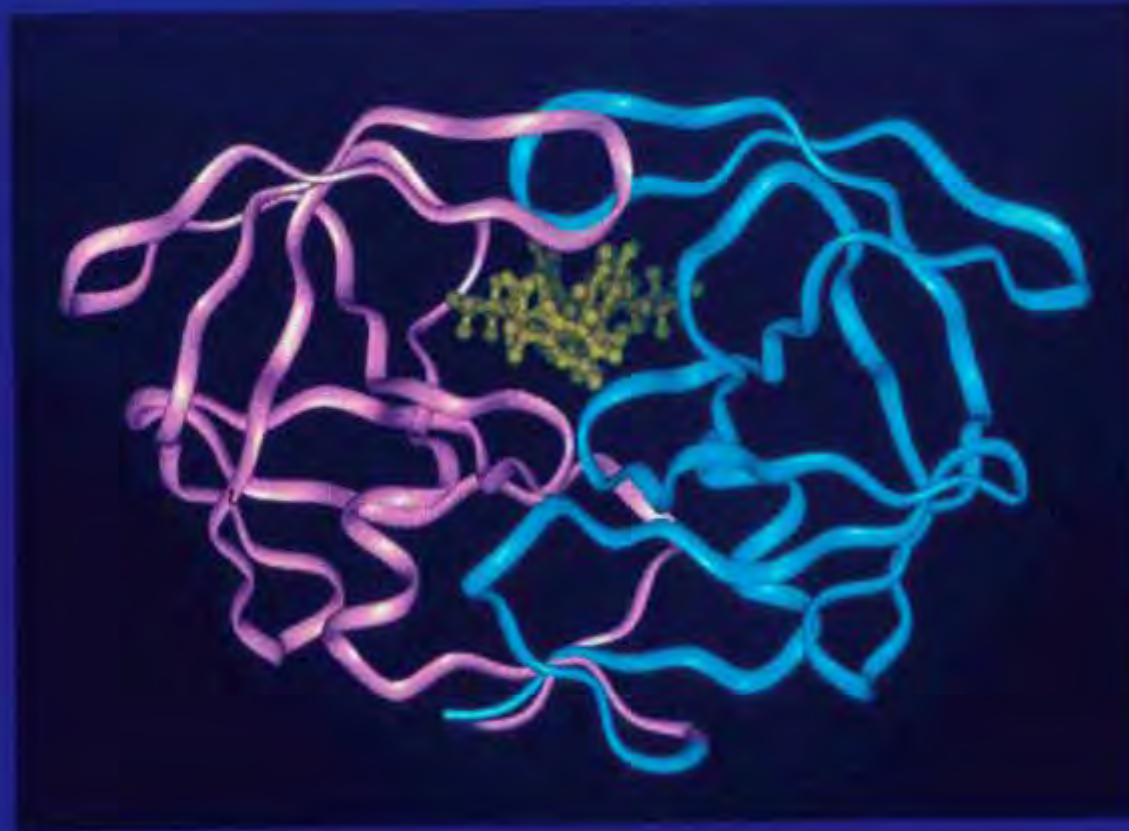
AUGMENTATION DU BLOCAGE DE LA RÉPLICATION VIRALE

STRUCTURE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

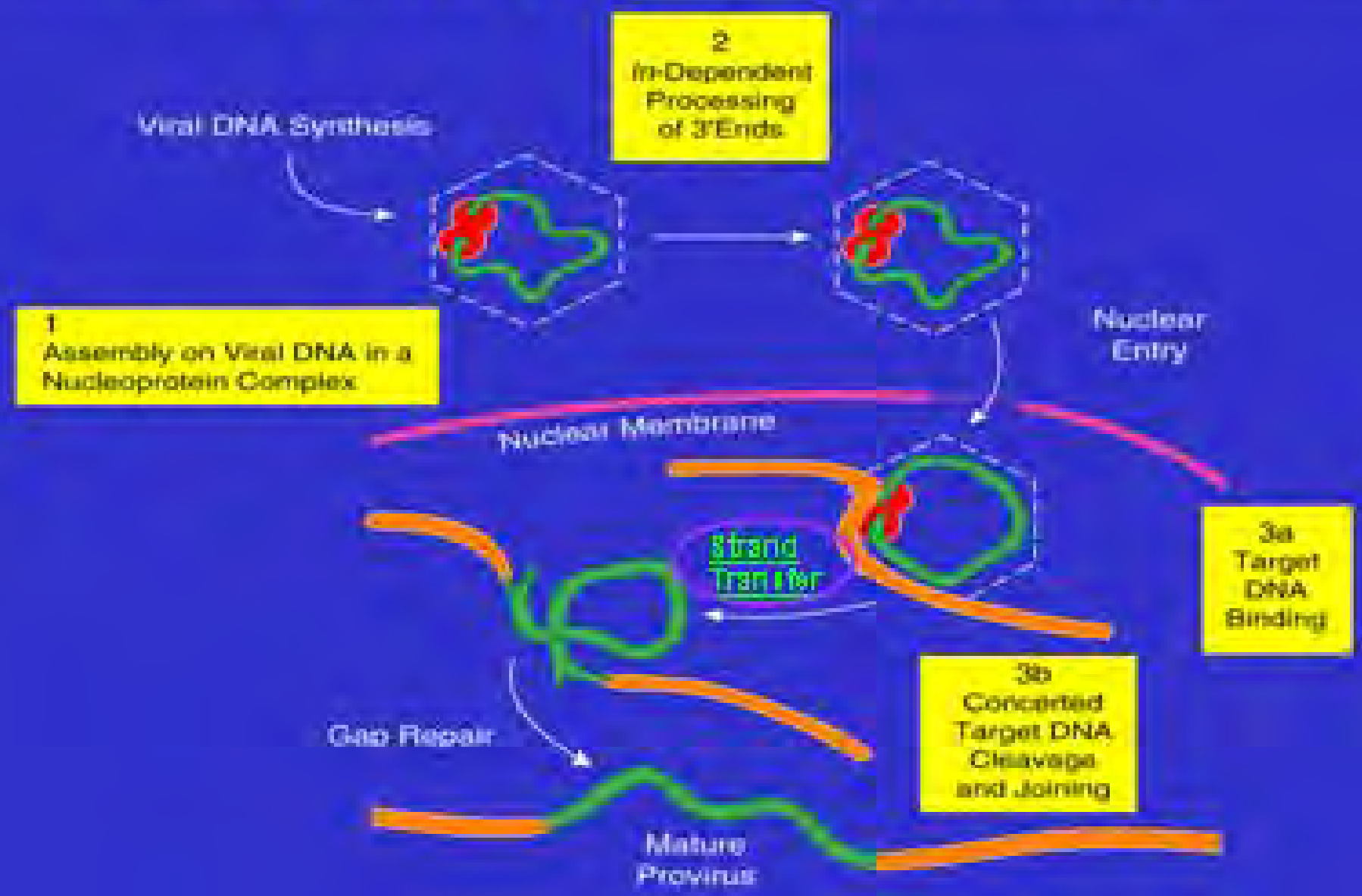


Jacobo-Molina A et coll. Crystal structure of HIV 1 reverse transcriptase complexed with double-stranded DNA at 3,0 Å resolution shows bent DNA. Proc Natl Acad Sci USA 1993 ; 90 : 6320-4

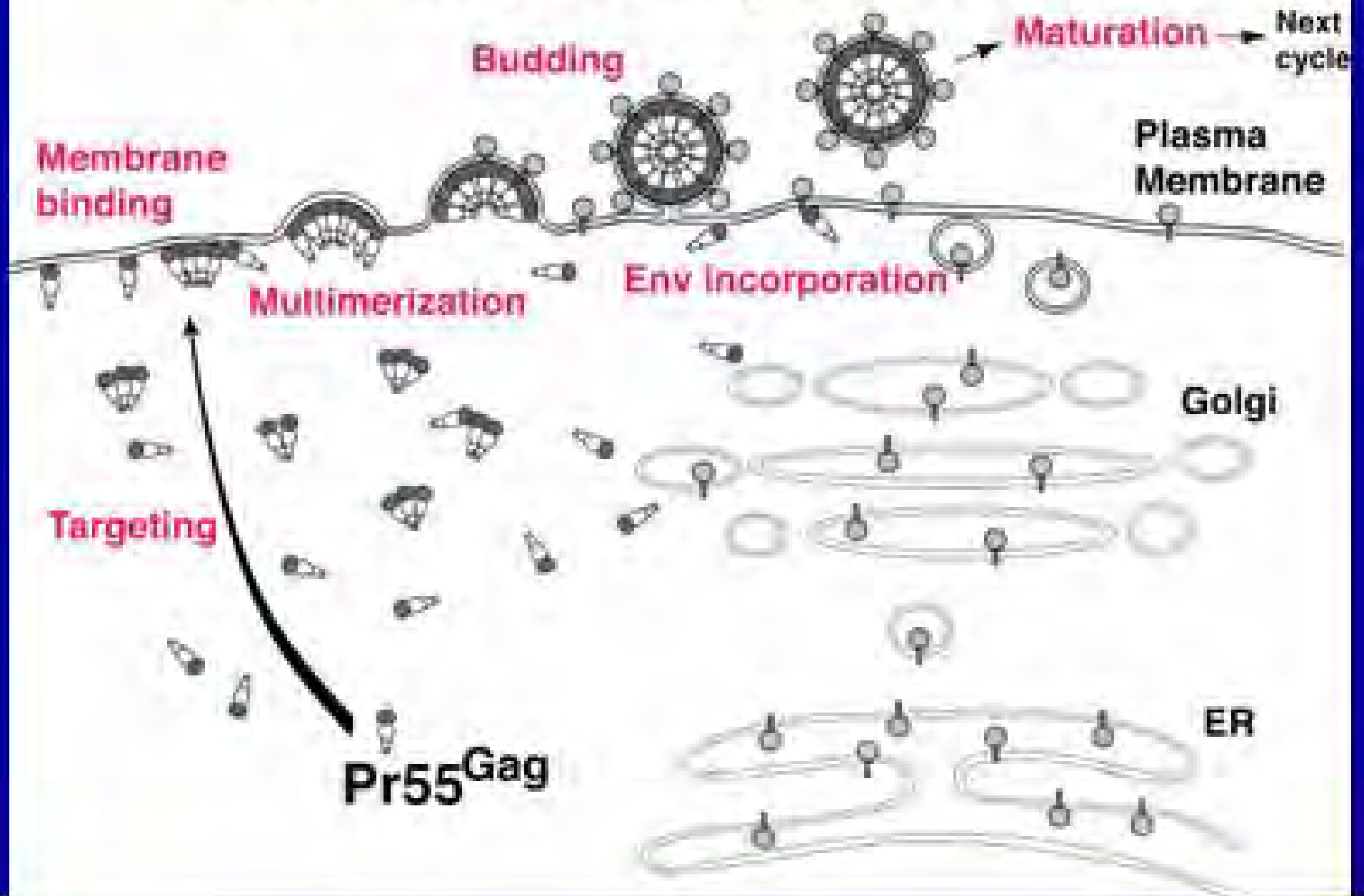
**REPRÉSENTATION D'UN INHIBITEUR DE PROTÉASE FIXÉ
SUR SON SITE D'ACTIVITÉ**



HIV Integrase Inhibition



HIV Particle Assembly and Release



Liste des antirétroviraux disponibles (2006)

INRTI	INNRTI	IP
Zidovudine (AZT) (Retrovir®)	Nevirapine (Viramune®)	Indinavir (Crixivan®)
Didanosine (ddI) (Videx®)	Efavirenz (Sustiva®)	Ritonavir (Norvir®)
Zalcitabine (ddC) (Hivid®)	Delavirdine (Rescriptor®)	Nelfinavir (Viracept®)
Stavudine (d4T) (Zerit®)		Saquinavir (Invirase®) (Fortovase®)
Lamivudine (3TC) (Epivir®)		Amprenavir (Agenerase®)(Telzir)
Abacavir (Ziagen®)		Lopinavir + RTV (Kaletra®)
Tenofovir (Viread®)		Atazanavir (Reyataz®)
		Tipranavir

When to start: Swiss HIV Cohort

- Nested case-control study
 - Cases (n=283): ART naive, asymptomatic with CD4 > 350/uL starting ART
 - Controls: Untreated patients matched by time, viral load, CD4 cells, IVDU, age, gender

Swiss Cohort Study Conclusions

- Initiation of therapy with CD4 cells $>350/\mu\text{l}$ significantly delayed progression
 - Death 2.1% vs 6.4%
 - AIDS 1.8% vs 5.3%
 - Clinical disease 6.4% vs 21.2%
- Risk in all groups was low, and must be measured against the burden and toxicity of therapy

Other Cohort Studies

- Vancouver (n=1219) - Survival advantage if CD4 cell count $<200/\mu\text{L}$ (Hogg, JAMA 2001) or HIV RNA $>100,000$ c/ml (Wood, CROI, 2003)
- Hopkins (n=1173) - Advantage if CD4 cell count $<200/\mu\text{L}$, possibly $<350/\mu\text{L}$ (Sterling, AIDS 2001; CROI, 2003)
- ART (n=12,574) - Advantage if CD4 cell count 200-350/ μL or HIV RNA $>100,000$ c/ml (Egger, Lancet 2002)

Optimal Time to Start HAART

- PISCIS cohort is an ongoing, multicenter study of adult HIV+ pts from 10 hospitals in Spain
- Analysis of 2,035 ARV-naïve pts (75.4% men, median age: 35.6 yrs)
 - AIDS-free
 - Initiated HAART from Jan, 1998 to June, 2004
 - Median F/U 34.3 months
- Hazard ratios (HR) for progression to AIDS:
 - CD4<200 cells/mm³ (3.79 vs CD4>350 cells/mm³ strata)
 - HIV-RNA>100,000 copies/ml (HR: 1.84 vs <100,000 c/mL)
 - HCV+ (HR: 2.39 vs HCV-)
 - Started HAART between 2001-June2004 (HR: 0.55 vs starting earlier)
- After accounting for leadtime, higher risk of progression to AIDS among patients who deferred treatment to CD4<200 cells/mm³ (HR: 2.97 vs. starting at 200-350 cells/mm³; 95%CI: 1.91-4.63), and those that started with 200-350 cells/mm³ (HR: 1.85 vs. starting at >350 cells/mm³; 95% CI: 1.03-3.33)

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

Traitement antirétroviral (1)

- Quand débiter un traitement antirétroviral ?

Situation	Recommandation
Patients symptomatiques (Stades C et B avec symptômes marqués)	Initiation le plus rapidement possible, en tenant compte du traitement de l'infection opportuniste et des interactions médicamenteuses éventuelles
Patients asymptomatiques avec $CD4 < 200/mm^3$	Initiation sans délai
Patients asymptomatiques avec $CD4 < 350/mm^3$	Initiation, sauf si arguments individuels pour différer
Patients asymptomatiques avec $CD4 > 350/mm^3$	Initiation habituellement non recommandée, envisageable dans certaines circonstances (CV > 100 000 c/ml...)

- L'instauration d'un traitement ARV doit toujours être préparée
 - Travail multidisciplinaire pour optimiser l'adhésion au traitement et aux soins

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

Traitement initial : associations à utiliser préférentiellement

Trithérapie avec IP/r (choisir un médicament dans chaque colonne)			Commentaires
Abacavir	Lamivudine	Fosamprenavir/r Lopinavir/r Saquinavir/r	ABC/3TC : Kivexa®
Ténofovir	Emtricitabine		TDF/FTC : Truvada®
Zidovudine			ZDV/3TC : Combivir®
			fAPV/r : 700/100 mg x 2/j. LPV/r : 400/100 mg x 2/j. SQV/r : 1000/100 mg x 2/j.
Trithérapie avec INNTI (choisir un médicament dans chaque colonne)			
Abacavir	Emtricitabine	Efavirenz	Si introduction conjointe ABC et EFV : risque de difficulté d'identifier le médicament responsable en cas d'éruption cutanée ou de HSR
Didanosine	Lamivudine		
Ténofovir			
Zidovudine			

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

173

Traitement initial : autres associations possibles

Trithérapie avec IP/r (choisir un médicament dans chaque colonne)	Commentaires
Abacavir Emtricitabine Atazanavir/r Ténofovir Lamivudine Indinavir/r Zidovudine	ATV/r : 300/100 mg x 1/j. IDV/r : 400/100 mg x 2/j.
Trithérapie avec INNTI (choisir un médicament dans chaque colonne)	
Didanosine Emtricitabine Névirapine Ténofovir Lamivudine Zidovudine	
Trithérapie d'INTI	
Zidovudine Lamivudine Abacavir	Trizivir® : uniquement si CI à IP et INNTI et CV < 100 000 c/ml Avantage : simplicité de prise

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

Traitement initial : associations à ne pas utiliser

Zidovudine + Stavudine + N*	Antagonisme
Stavudine + Didanosine + N*	Toxicité (cytopathie mitochondriale, lipoatrophie, acidose lactique). 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

* Quelque soit ARV associé

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

- Objectifs du 1^{er} traitement ARV
 - à M1 : réduction CV $> 1 \log_{10}$ c/ml
 - à M3 : réduction CV $> 2 \log_{10}$ c/ml et/ou CV < 400 c/ml
 - à M6 : CV < 50 c/ml, maintenue au-delà
 - atteindre et maintenir CD4 $> 500/\text{mm}^3$

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

Gestion d'un premier traitement efficace

- N'envisager un changement de traitement que si CV < 50 c/ml depuis au moins 6 mois
 - ne pas changer pour un médicament connu pour avoir entraîné un EI ou vis-à-vis duquel une résistance est documentée
- Si souhait de simplification d'un traitement avec IP pour des raisons d'observance et/ou de tolérance
 - 2 INTIs + 1 INNTI : efficacité virologique + bénéfice potentiel sur les lipides
 - 3 INTIs : contre-indiquée si ATCD d'échec à un traitement comportant des INTIs. Ne peut être envisagée que si les bénéfices escomptés > risque de moindre puissance antirétrovirale
 - 1 INNTI + 1 IP/r : uniquement si EI imputable aux ARV en cours
- Traitements intermittents, avec interruptions de durée fixe ou guidées par CD4 : non recommandés (en dehors d'essais thérapeutiques)

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

- Echec virologique
 - Non-réponse : réduction CV $< 1 \log_{10}$ c/ml à M1
 - CV > 50 c/ml au delà de M6 après l'initiation d'un traitement
- Réplication virale (CV > 500 c/ml) sous traitement
Risque d'accumulation de mutations de résistance, avec perte de chance d'efficacité du traitement ultérieur, et impact négatif sur les CD4
- Situation d'échec virologique : analyse
 - Observance ?
 - Tolérance ?
 - Interactions médicamenteuses ?
 - Situation clinique, nombre de CD4, CV plasmatique ?
 - Test génotypique sous traitement (tenir compte de l'historique thérapeutique et des génotypes antérieurs)
 - \pm Dosages pharmacologiques
 - Discussion pluridisciplinaire
 - Si situation de multi-échec avec options thérapeutiques limitées : avis d'une équipe expérimentée

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

Echec virologique : conduite à tenir selon le résultat du génotype

- Absence de mutations
 - évaluer et optimiser l'observance
 - optimiser les doses d'ARV en s'aidant des dosages pharmacologiques ou changer de médicament, au sein de la même classe
 - discuter une intensification thérapeutique, si CV < 5 000 c/ml
- Présence de mutations
 - idéal = 3 molécules actives en association
 - nécessité d'associer au moins 2 nouveaux médicaments actifs, dont idéalement l'un appartenant à une classe thérapeutique non encore utilisée
 - si multi-échec et/ou résistance aux 3 principales classes : association optimale doit inclure enfuvirtide + IP/r actif
 - si ≤ 1 médicament actif disponible et CD4 < 200/mm³ : optimiser le traitement en utilisant les médicaments en cours ou déjà utilisés, en augmentant les doses d'IP/r (dosages pharmacologiques)
 - interruption de traitement non recommandée

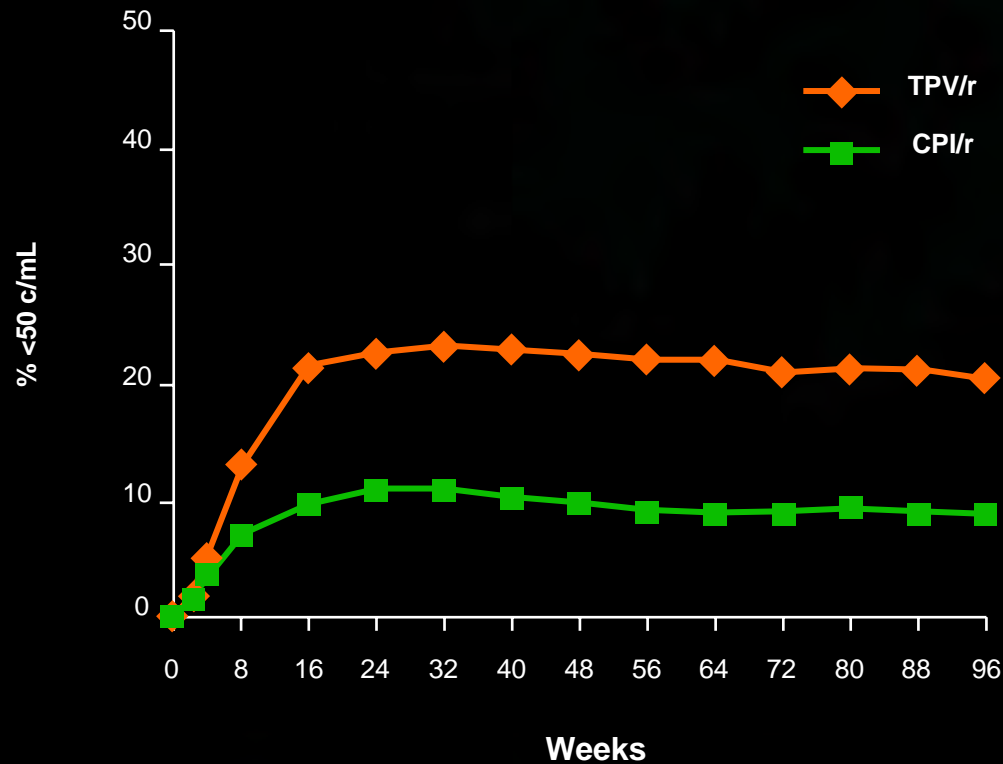
Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH – Rapport 2006

Stratégies thérapeutiques face à un échec virologique

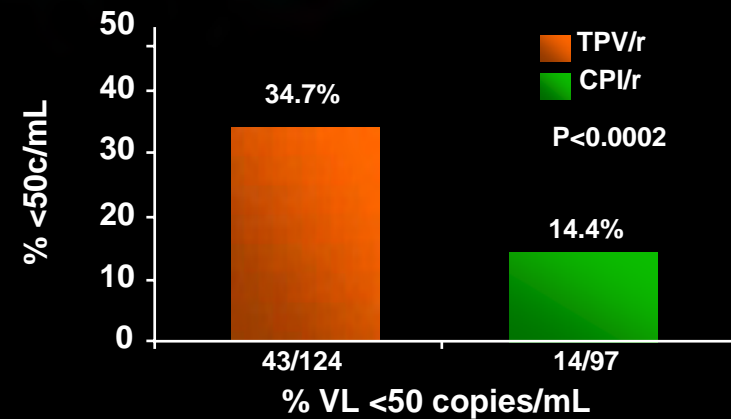
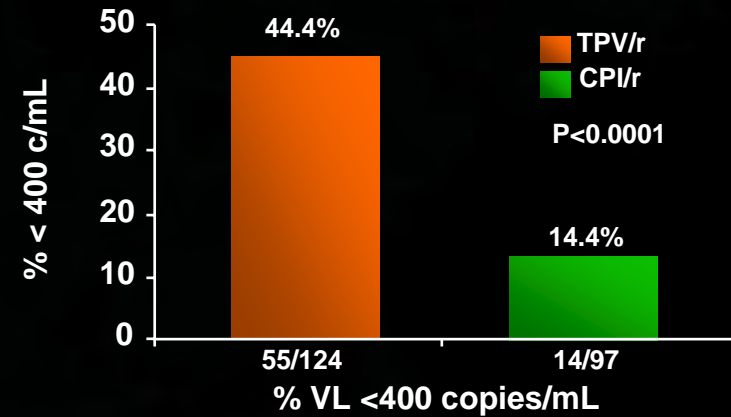
Echec virologique et/ou résistance à		Traitement(s) habituellement recommandé(s)
INTI(s) et INNTI		2 INTI (choisis sur génotype) + IP/r
INTI(s) et IP/r	Choix préférentiels	2 INTI (choisis sur génotype) + (ATV/r ou fAPV/r ou LPV/r), selon génotype 2 INTI (choisis sur génotype) + INNTI (à condition que les 2 INTI soient pleinement actifs)
	Alternative (surtout au delà du 2 ^{ème} échec)	2 INTI (choisis sur génotype) + (fAPV/r ou LPV/r) + INNTI (nécessité de dosage pharmacologique)
INTI(s) et INNTI et IP/r		Enfuvirtide + IP/r ± INTI (selon génotypes actuel et antérieurs et historique) Choix IP/r : IP/r actif au vu du génotype ; TPV/r, surtout, ou DRV/r, si résistance certaine ou possible aux autres IP/r

Resist trials: Week 96 Results

% with VL < 50 copies/mL while on TPV/r



Subset with first use of ENF in OBR



Essai POWER 1 et 2 : résultats à S48 du DRV/r 600/100 mg bid (1)

Power 1 et 2 : critères d'inclusion

- Echec virologique à un traitement comportant un IP
- Pré-exposition aux IP, INNTI, INTI
- ≥ 1 mutation majeure aux IP (IAS USA mars 2003*)
- ARN VIH $> 1\ 000$ c/ml

Pré-choix par
l'investigateur de
l'IPC** et du TO
(INTI \pm ENF)

IPC** choisie par
l'investigateur + TO

DRV/r 400/100 mg qd
+ TO

DRV/r 800/100 mg qd
+ TO

DRV/r 400/100 mg bid
+ TO

**DRV/r 600/100 mg bid
+ TO**

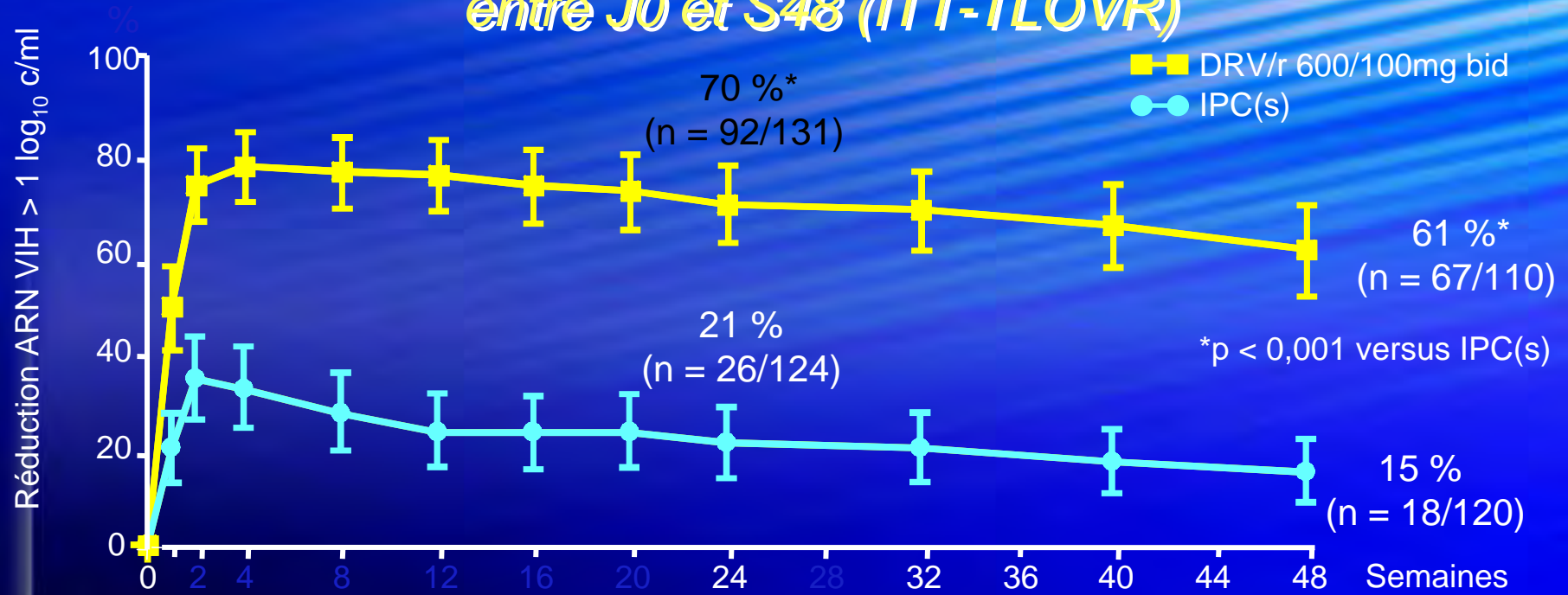
* Liste IAS Octobre 2004 utilisée pour l'analyse

** IPC = IP comparateur

Analyse intermédiaire (S24) : la dose de 600/100 mg bid de DRV/r était associée à la meilleure réponse virologique ; l'analyse à S48 porte sur cette dose

Essai POWER 1 et 2 : résultats à S48 du DRV/r 600/100 mg bid (2)

Critère de jugement principal : réduction CV $> 1 \log_{10}$ c/ml entre J0 et S48 (ITT-TLOVR)



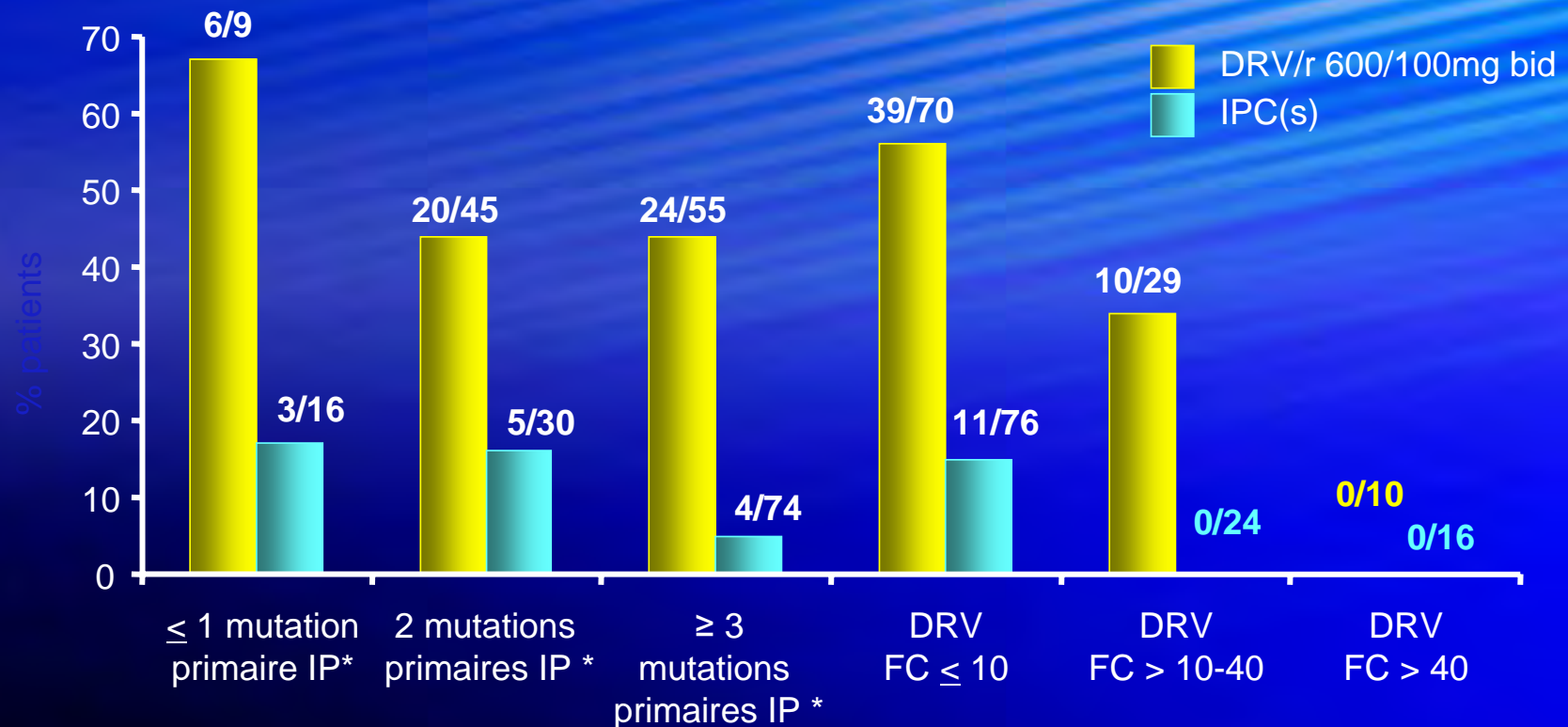
DRV/r	131	131	131	130	120	110**
IPC(s)	124	124	124	124	121	120**

** Les patients n'ayant pas atteint S48 au moment de l'analyse ont eu leurs données censurées à la date de leur dernière visite disponible

IPC = IP comparateur

Essai POWER 1 et 2 : résultats à S48 du DRV/r 600/100 mg bid (3)

*CV < 50 c/ml (ITT-TLOVR)
Résultats selon profil de résistance*



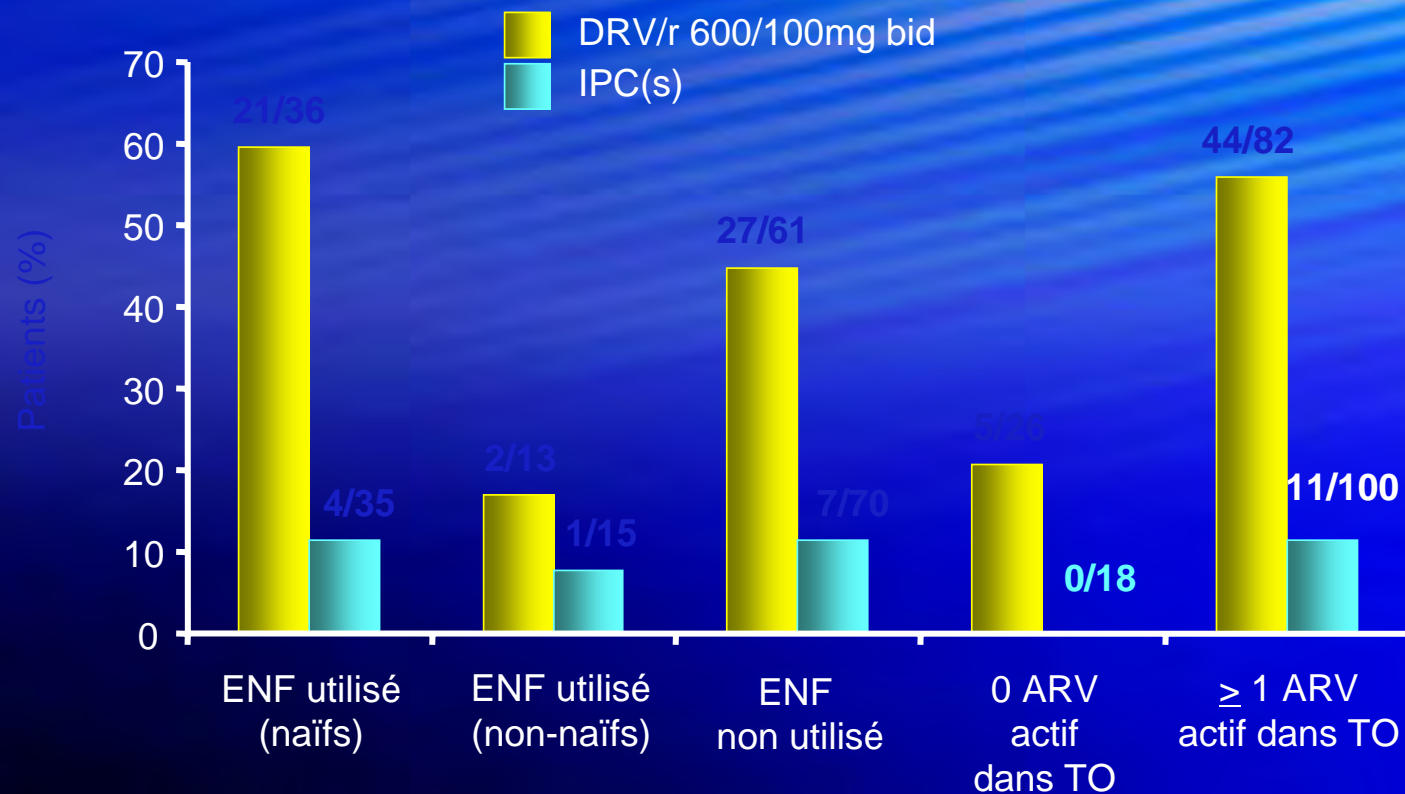
FC = fold change de la CE₅₀

* Liste mutations primaires IP = IAS-USA guidelines 2004 (Johnson VA, Top HIV Med 2004; 12:119-24)

Essai POWER 1 et 2 : résultats à S48 du DRV/r 600/100 mg bid (4)

CV < 50 c/ml (ITT-TLOVR)

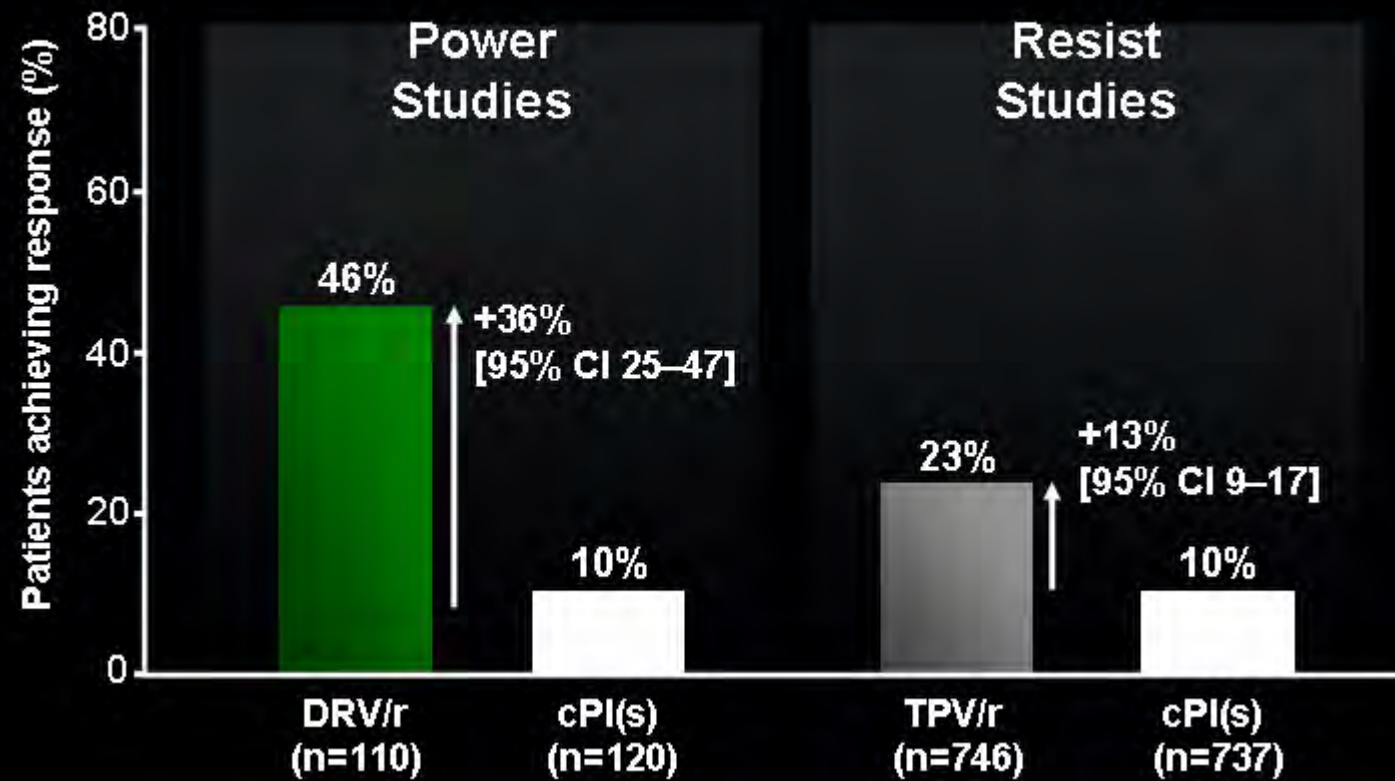
Résultats selon les molécules actives associées



TO = Traitement optimisé ; ENF = enfuvirtide
L'utilisation d'ENF n'était pas randomisée dans POWER 1 et 2

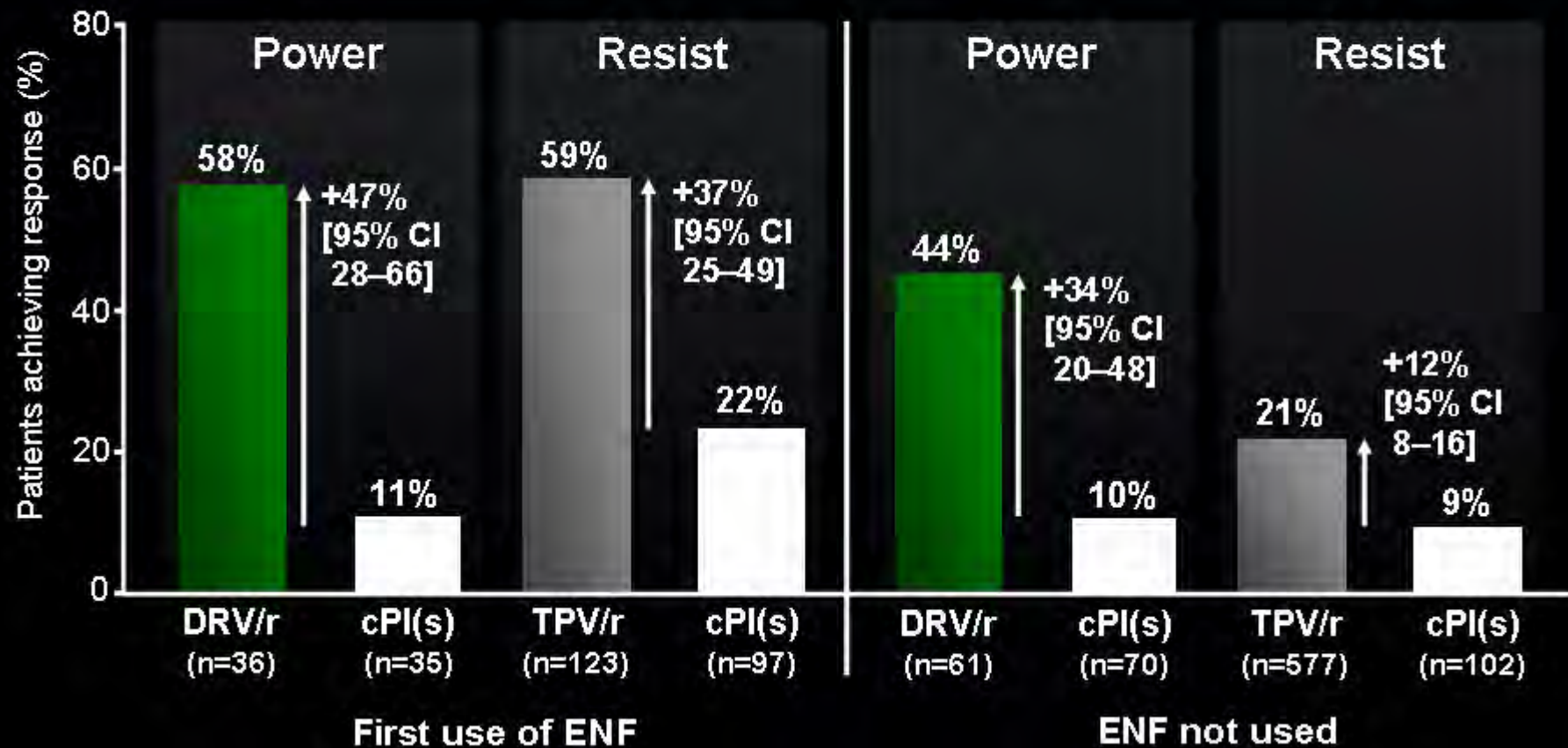
DRV/r or TPV/r vs cPI(s): HIV RNA <50 copies/mL at week 48

Cross Study Analysis



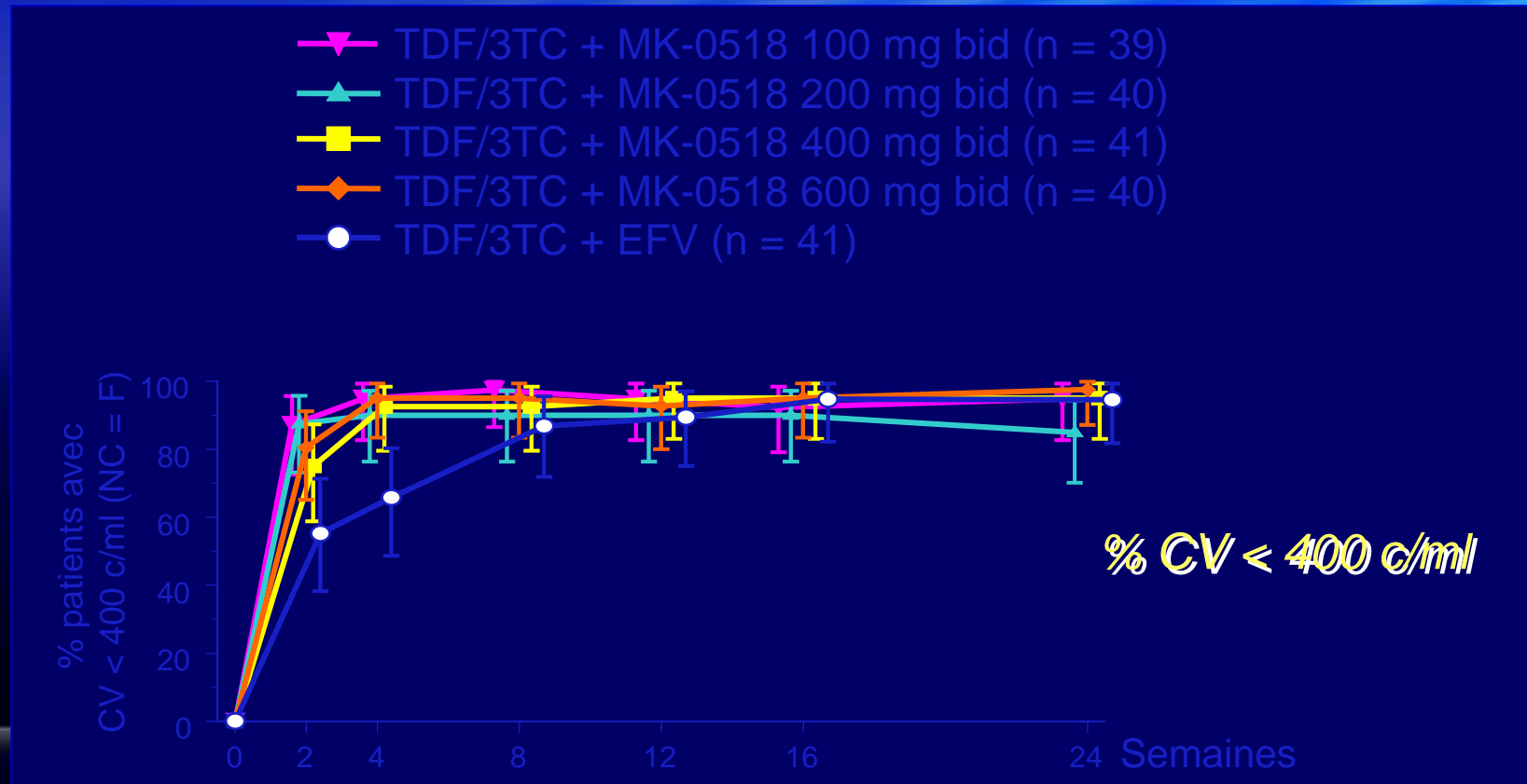
DRV/r or TPV/r vs cPI(s): Wk 48: <50 copies/mL by ENF use

Cross Study Analysis

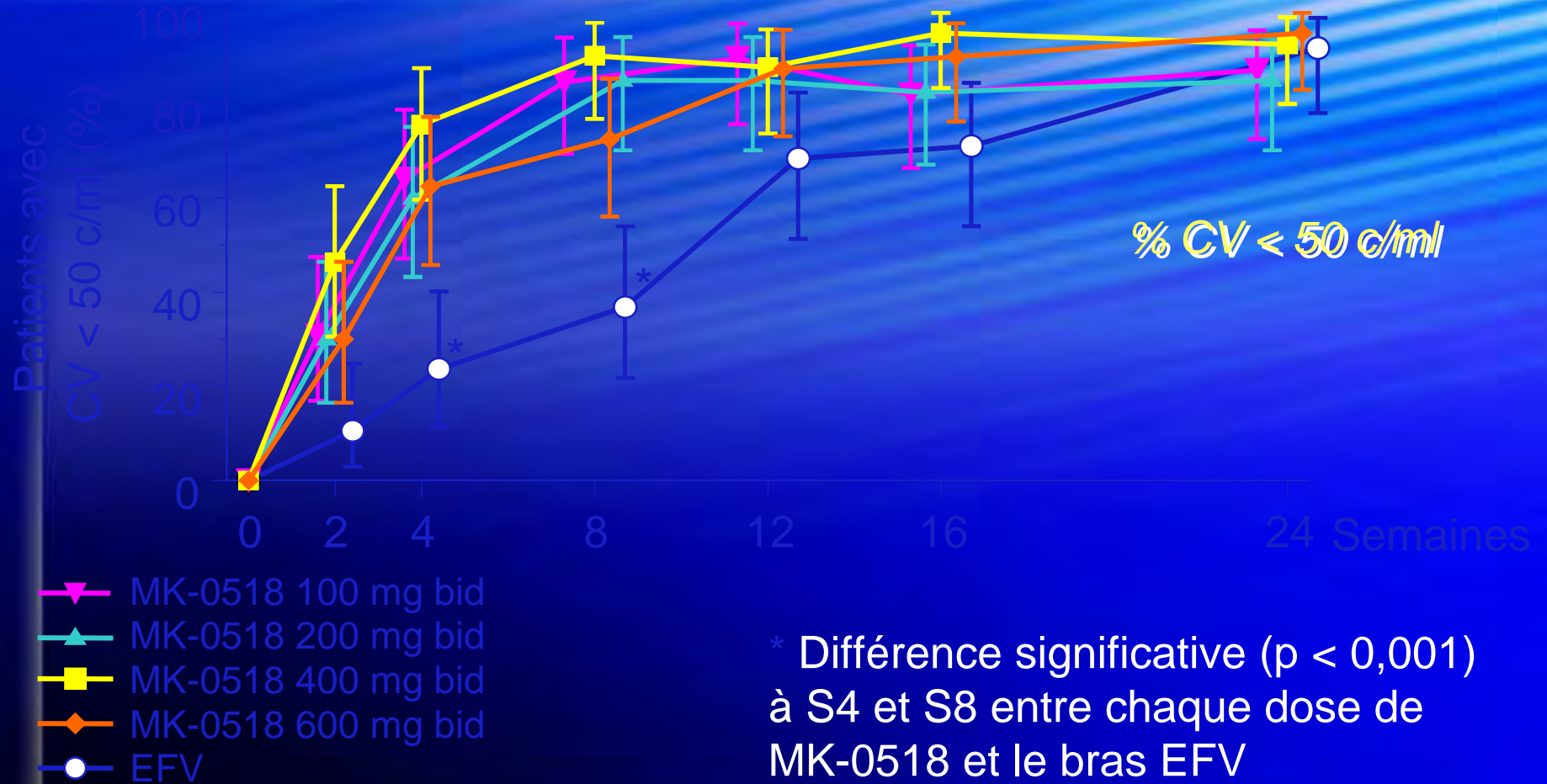


Inhibiteur d'intégrase MK-0518 en traitement initial : essai de phase IIb (1)

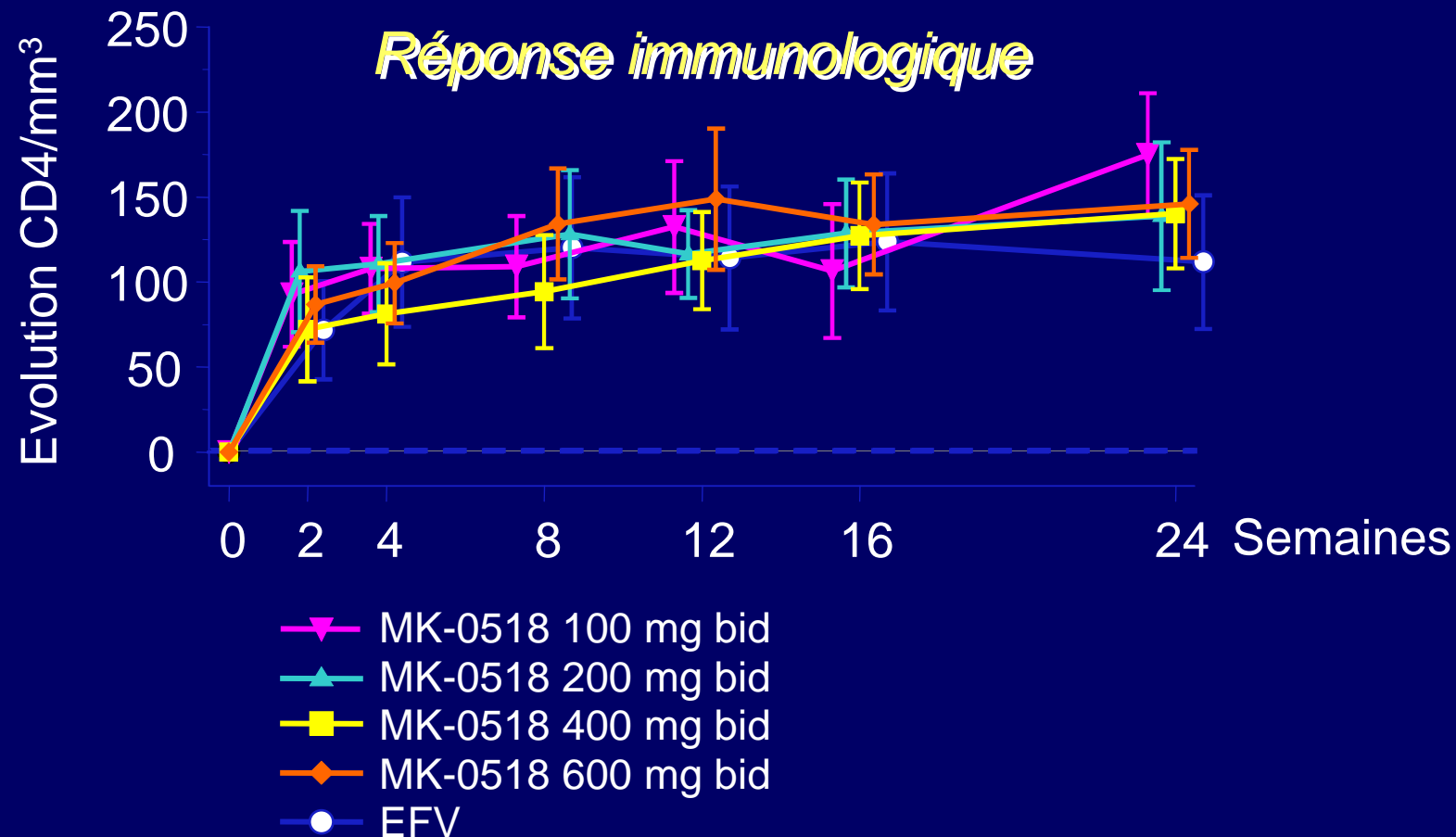
- Essai international (hors Europe), phase IIb, randomisé
- Patients naïfs d'ARV (CV \geq 5 000 c/ml, CD4 $>$ 100/mm³)
- Comparaison de 5 bras (8 patients par bras de MK-0518 ayant reçu 10 jours de monothérapie préalable par MK-0518)



Inhibiteur d'intégrase MK-0518 en traitement initial : essai de phase IIb (2)



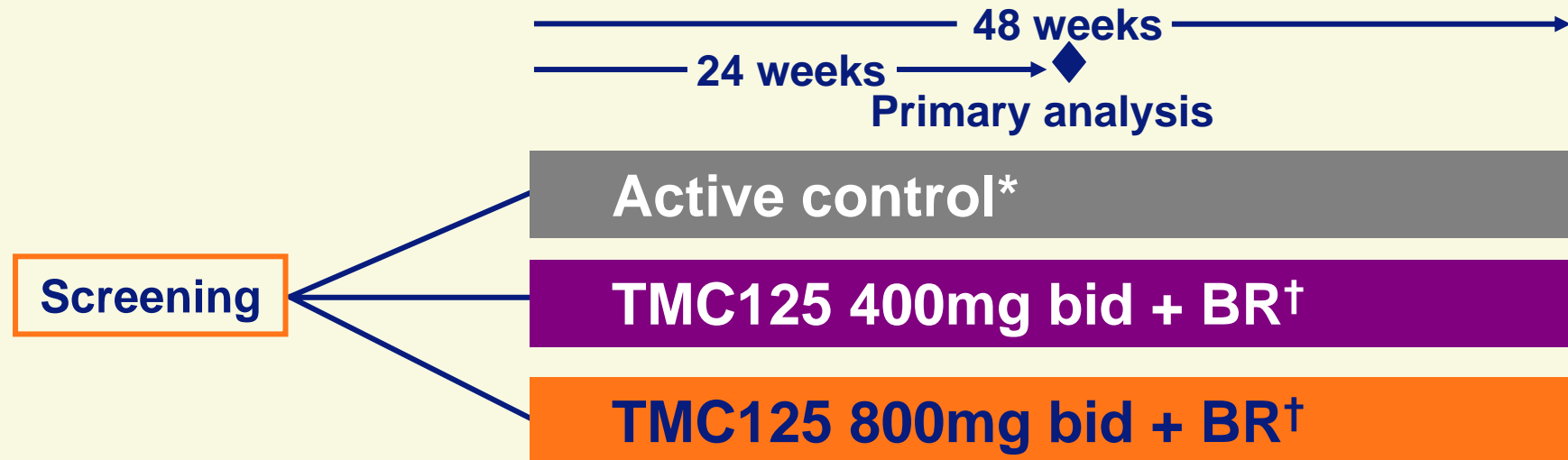
Inhibiteur d'intégrase MK-0518 en traitement initial : essai de phase IIb (3)



Tolérance satisfaisante :

- effets indésirables modérés et pas plus fréquents qu'avec EFV
- un seul arrêt pour augmentation ASAT/ALAT

TMC125-C223: study design



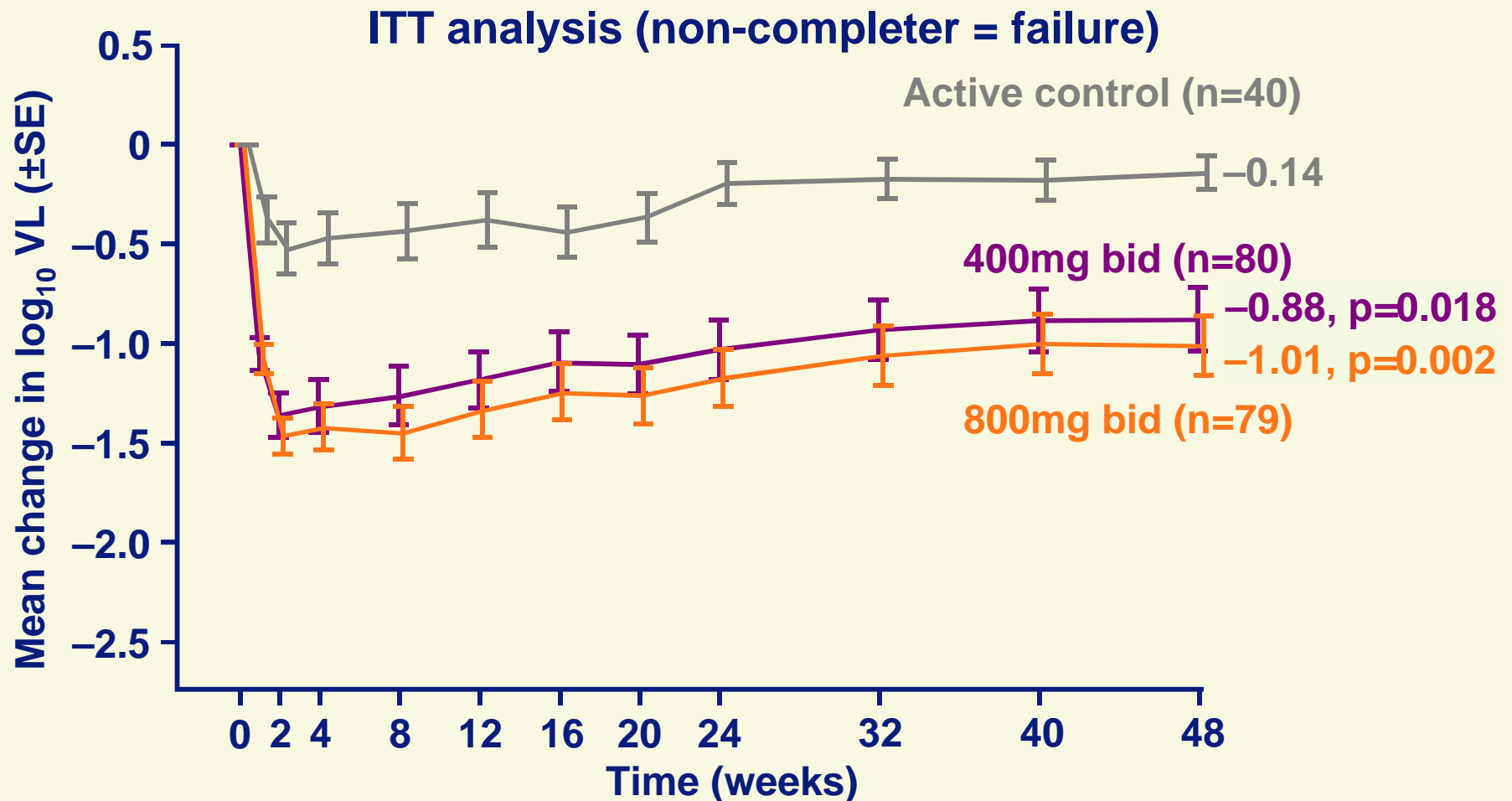
*Active control: best available regimen from licensed agents

[†]BR: investigator selected NRTIs ± LPV/r ± ENF

- Documented NNRTI resistance and ≥ 3 primary PI mutations
- Partially blinded, US, randomization 1:2:2 (active control versus 400mg bid versus 800mg bid)
- VL >1,000 copies/mL
- The study protocol was reviewed and approved by the appropriate institutional ethics committee(s) and health authorities, and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki

BR = background regimen; LPV = lopinavir; ENF = enfuvirtide

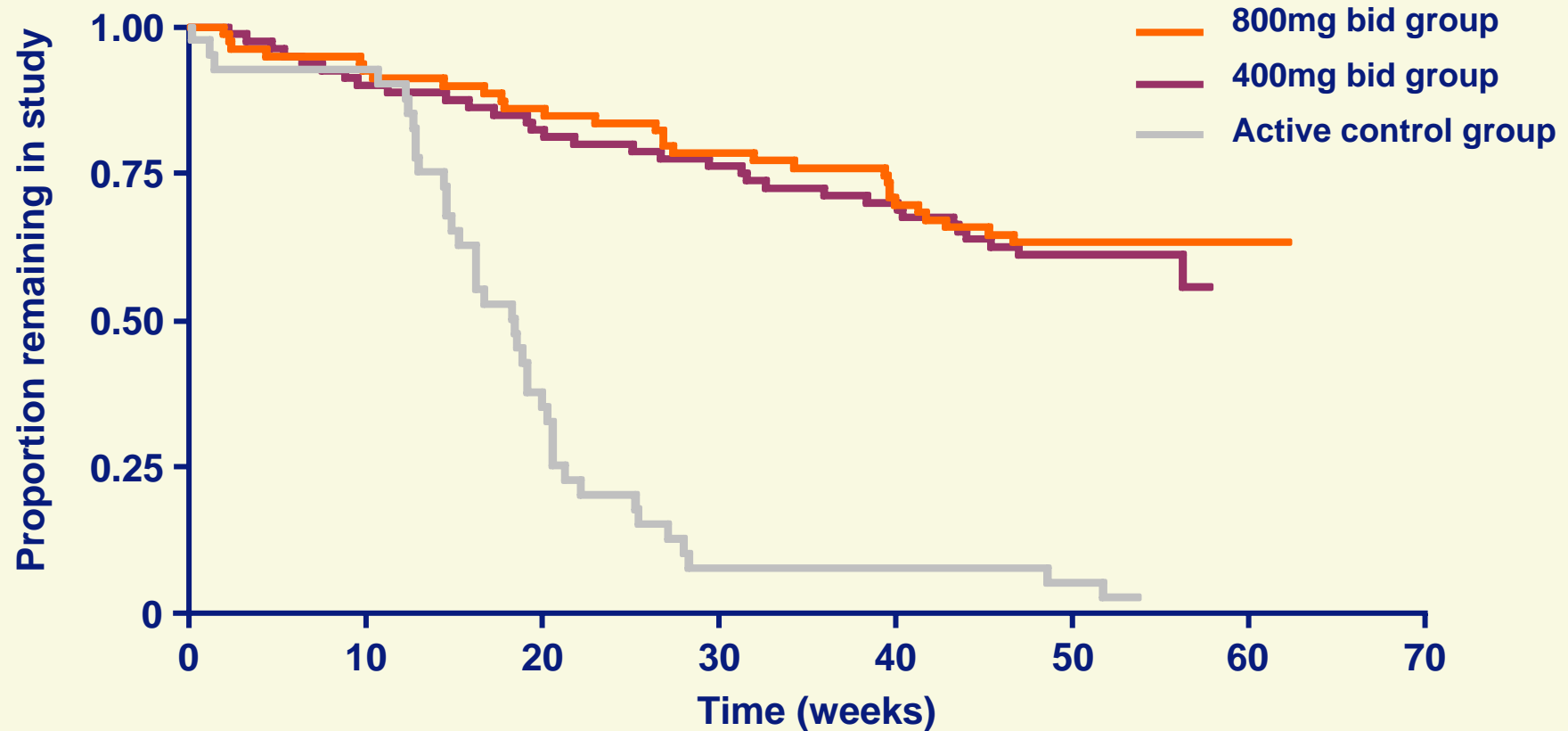
TMC125-C223 primary endpoint: change in VL at 48 weeks



No statistical difference between the TMC125 groups was observed
EDTA samples and Roche Amplicor® version 1.5 used for HIV RNA analyses

p values versus active control; SE = standard error

TMC125-C223: time to discontinuation



Discontinuations by 48 weeks,
n (%)

All TMC125
(n=159)

Control
(n=40)

Discontinuations

61 (38)

39 (98)

Virologic failure

14 (9)

31 (78)

AE

28 (18)

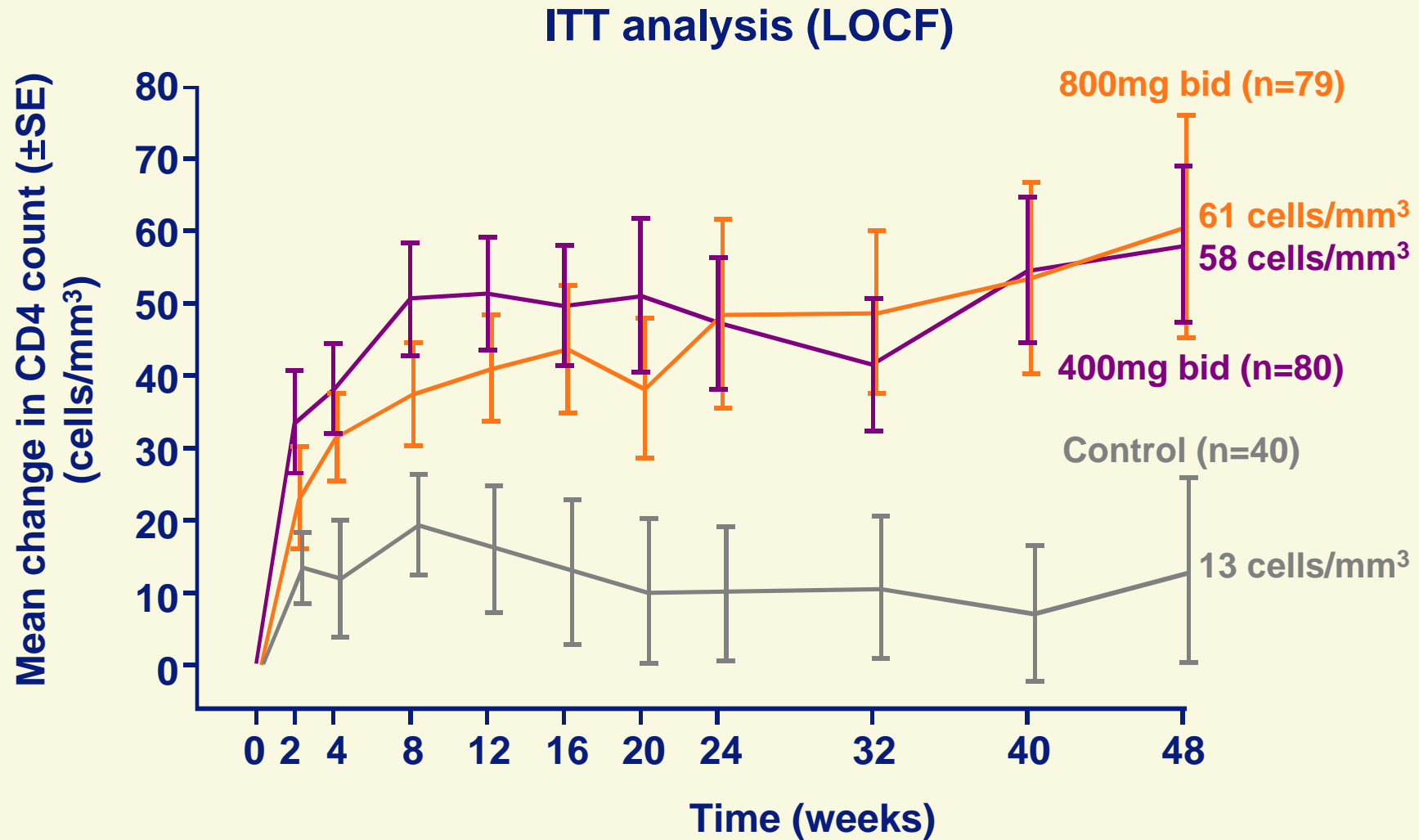
2 (5)

Other

19 (12)

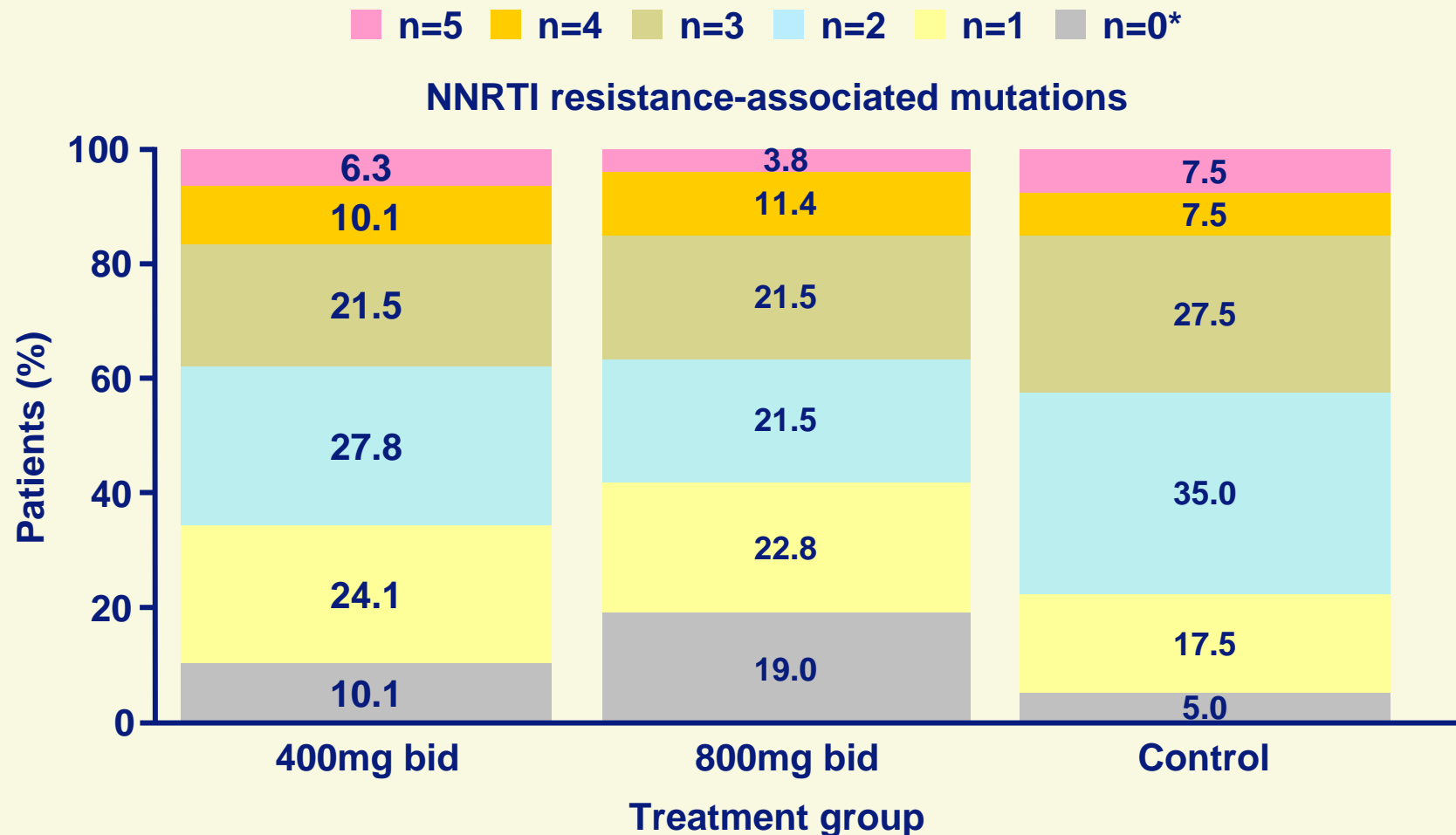
6 (15)

TMC125-C223: change in CD4 count



LOCF = last observation carried forward

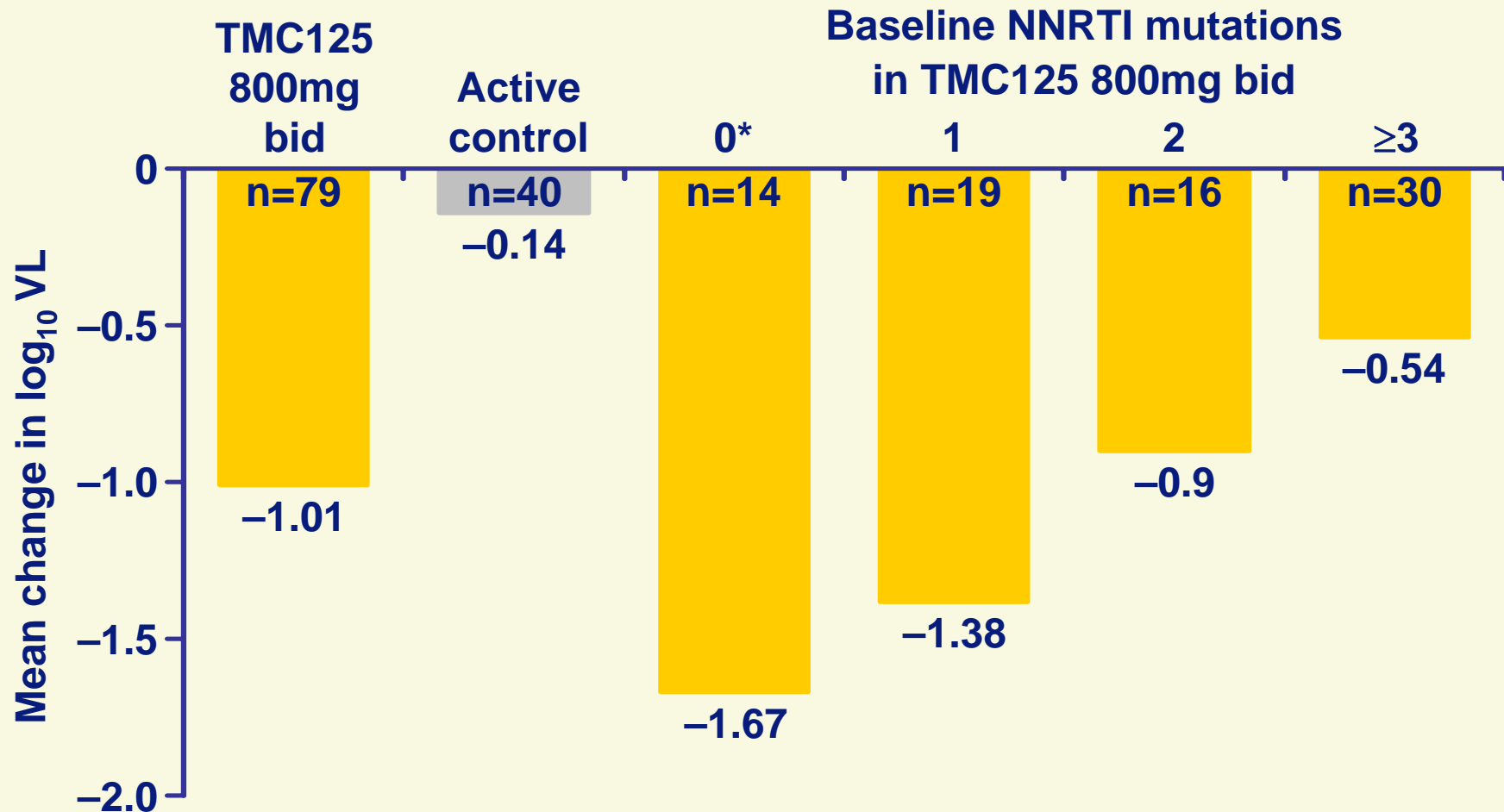
TMC125-C223: baseline resistance – genotype



- Most frequent mutations: K103N, Y181C and G190A

*All patients had at least one NNRTI mutation at screening or from prior genotyping

TMC125-C223: number of NNRTI mutations and virologic response at Week 48



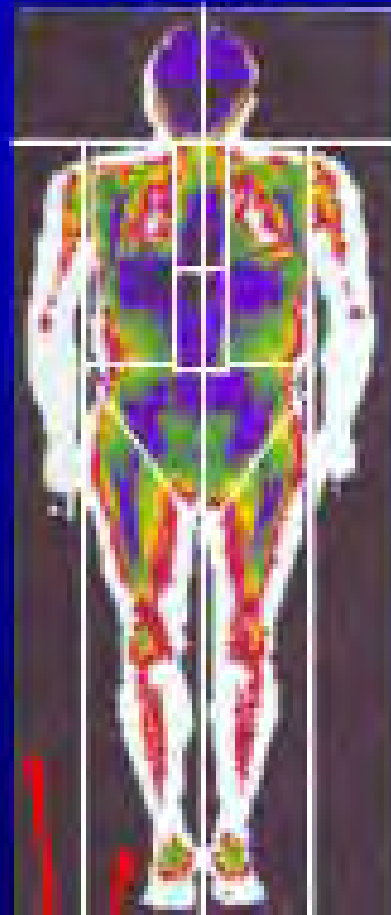
- Patients discontinuing the trial for any reason had their VL response imputed as no change from baseline (NC=F)

*All patients had NNRTI mutations from prior genotyping

Objective assessment of body fat distribution

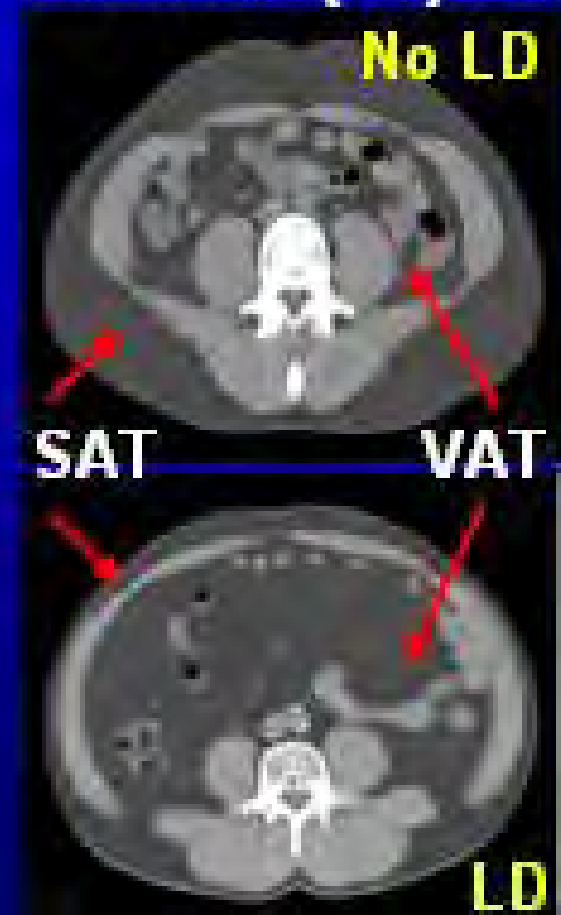


DEXA



Limb
fat

Abdom (L4) CT



No LD

SAT

VAT

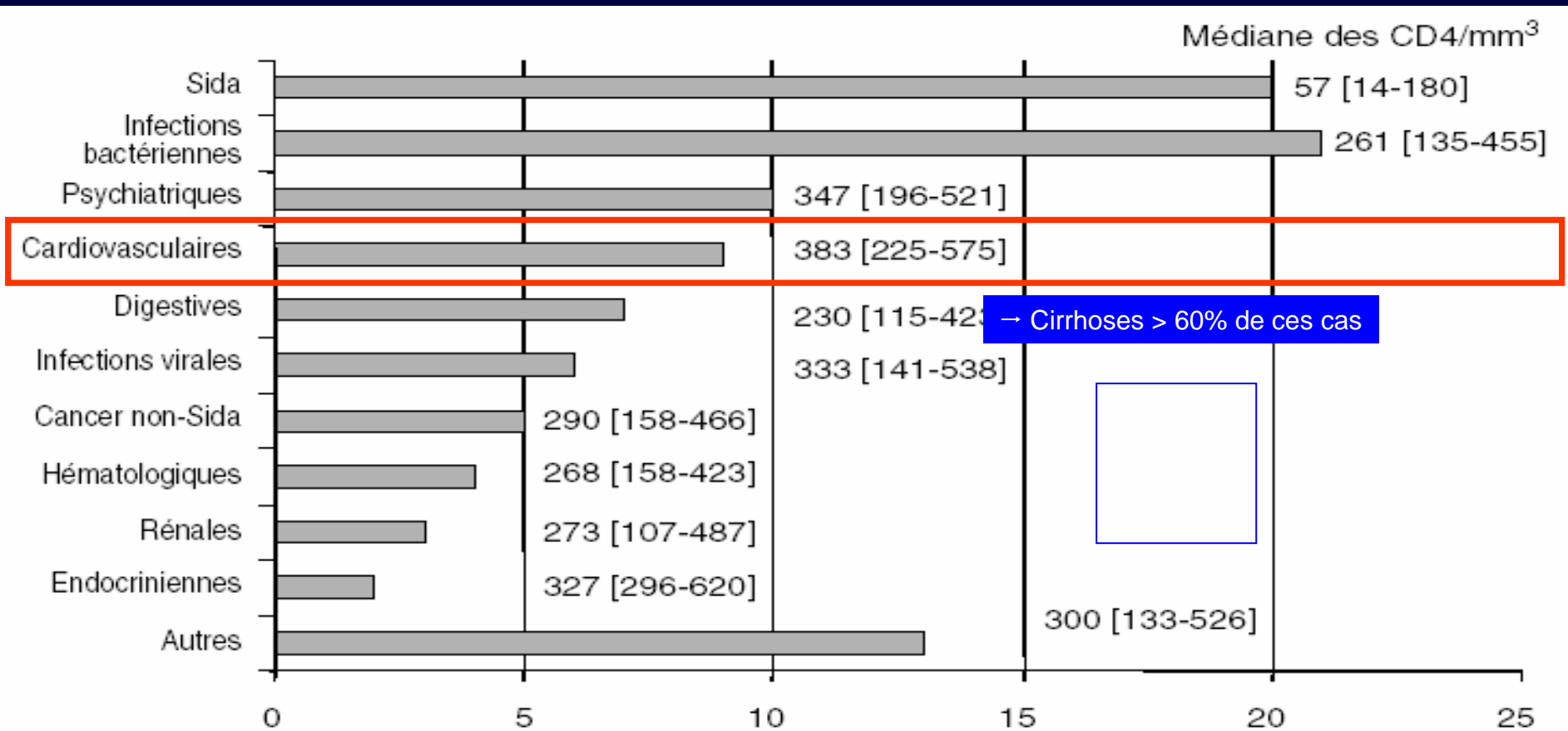
LD

Shown with the patient's permission

Grisspool & Carr, N Engl J Med 2005

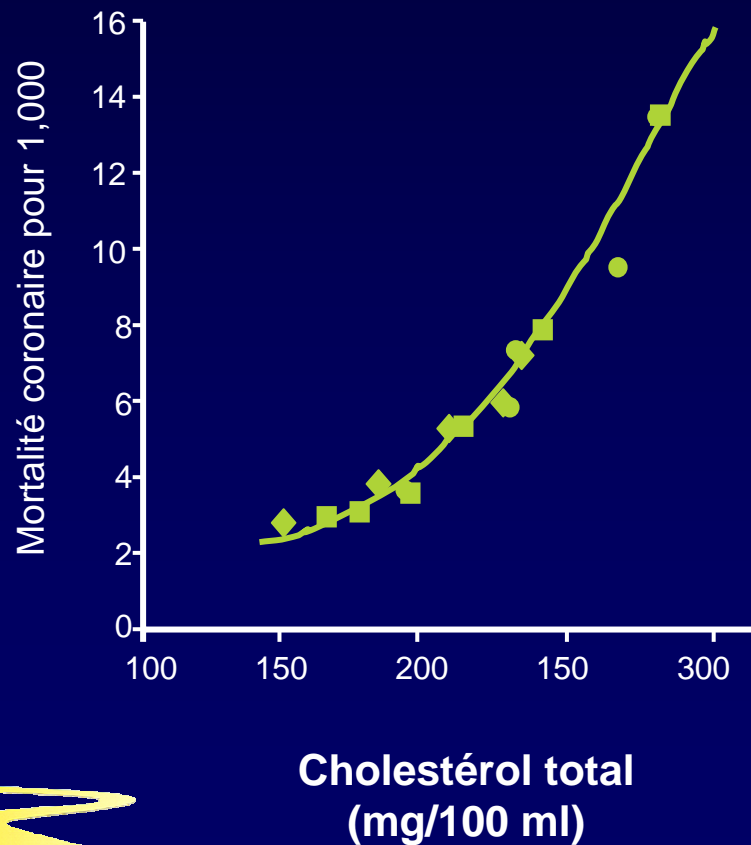
Le risque cardiovasculaire est un élément majeur dans le choix du traitement antirétroviral

Cohorte Aquitaine portant sur 3863 patients suivis entre 2000 et 2004 : 1186 hospitalisés pour motif médical au moins une fois = 1 854 hospitalisations



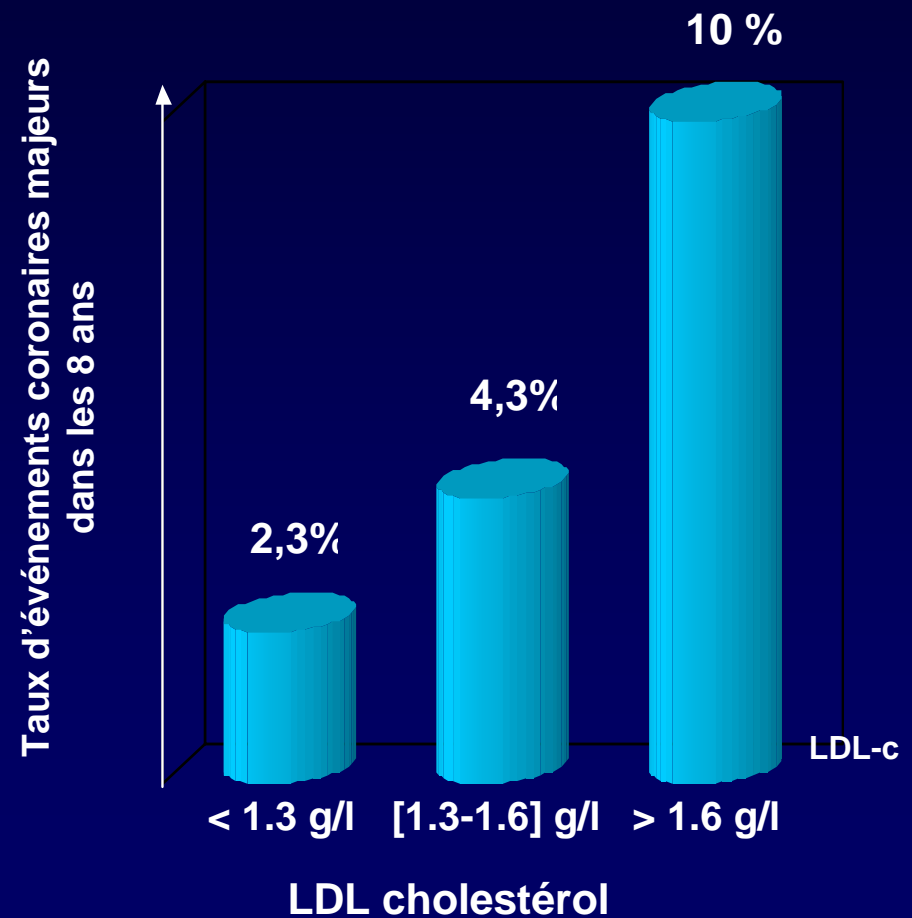
Le cholestérol : un facteur de risque majeur de maladie coronaire

Multiple Risk Factor Intervention Trial (n=361 622)



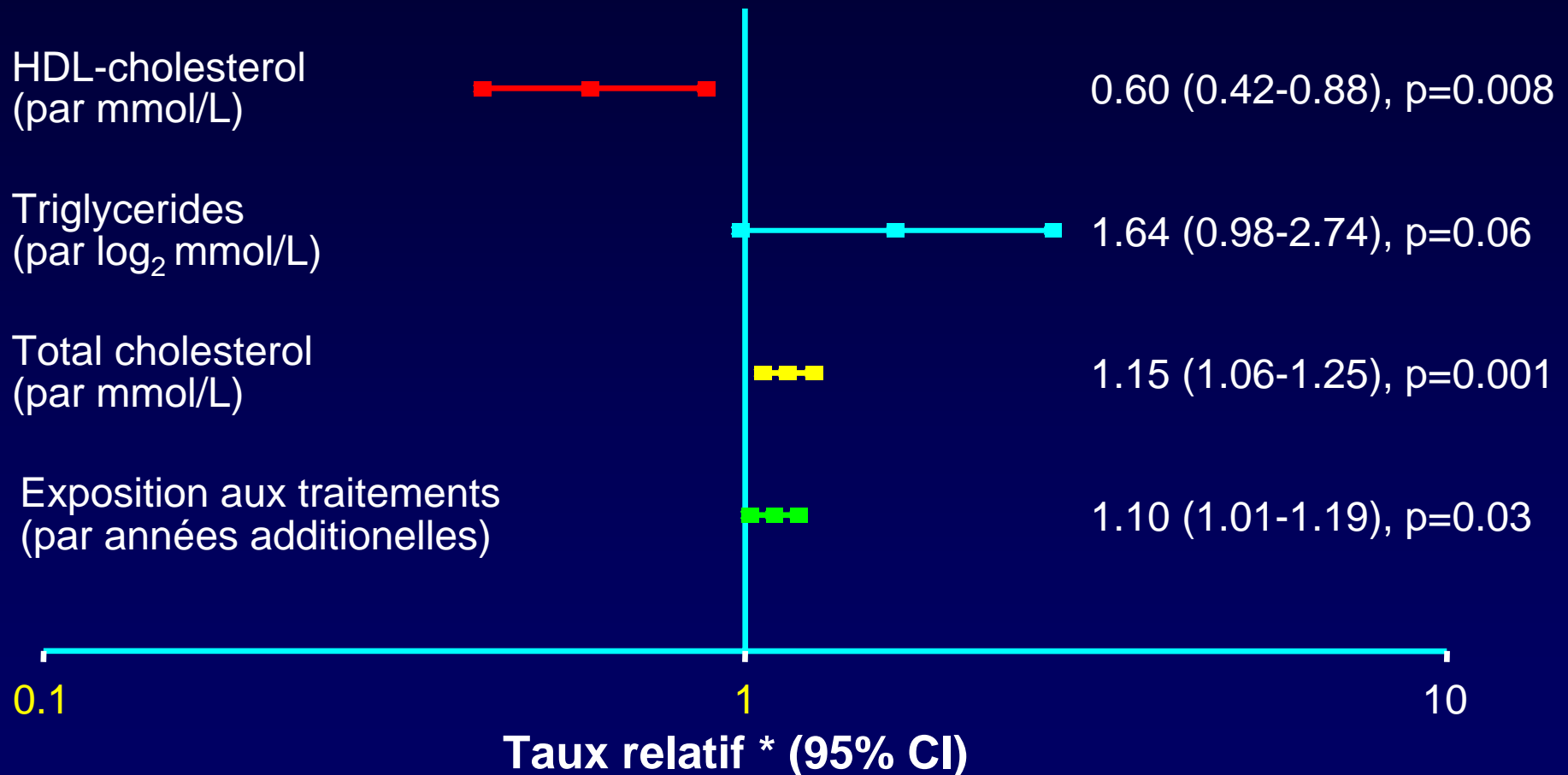
JAMA 1986

Etude PROCAM (n= 25 500)



EUR Heart J 1998

Dyslipidémies chez le patient VIH sont associées aux risques cardiovasculaires - Cohorte DAD



* Adjusted for conventional risk factors not influenced by cART.

En conclusion chez le **patient naïf**: *prévention* du risque cardiovasculaire

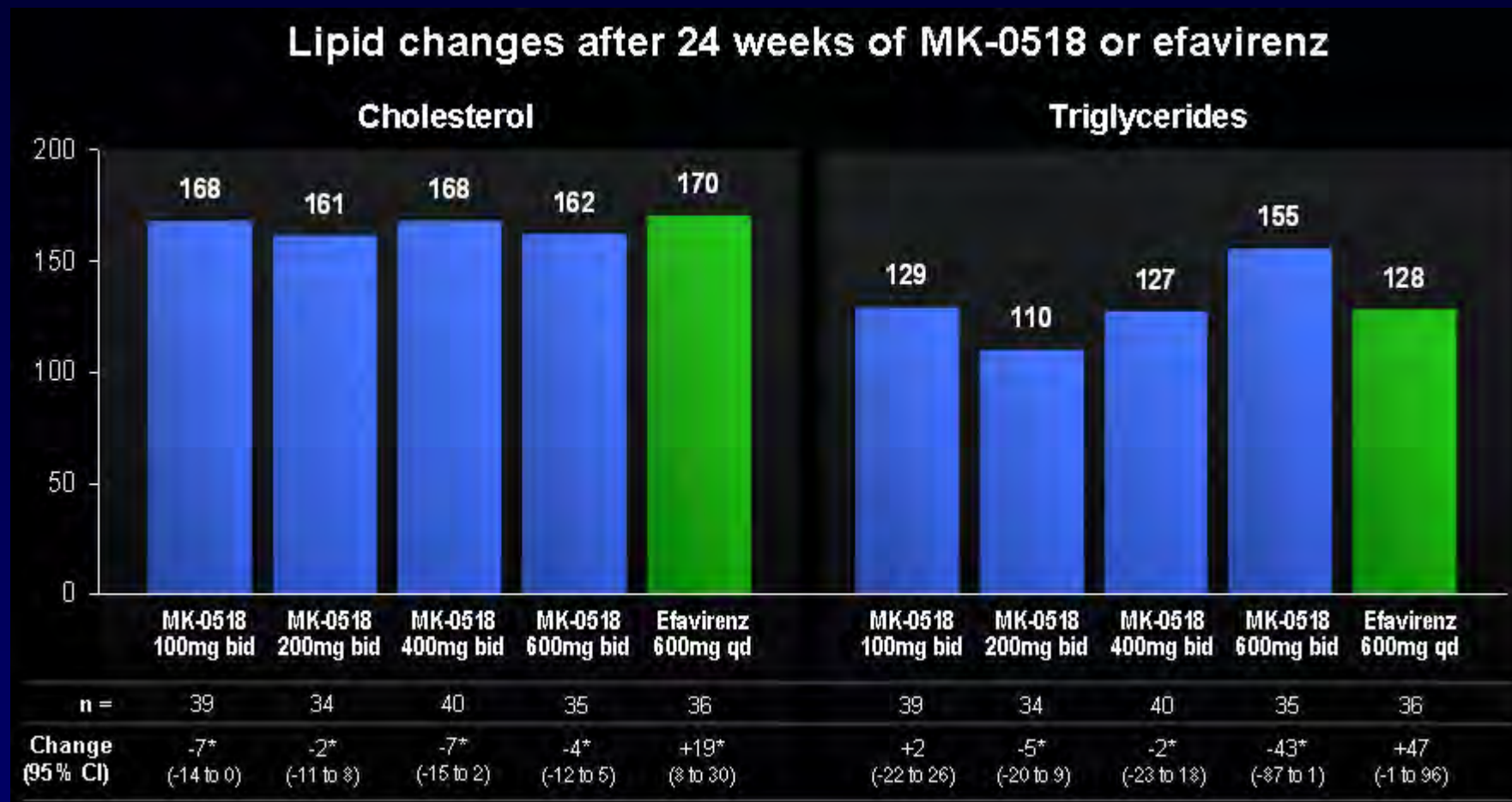
Études	903 (S144)	ABCDE (S96)	934 (S48)	30024 (S48)
Design	TDF vs d4T	ABC vs d4T	TVD vs CBV	ABC+3TC BID vs CBV
Paramètres lipidiques				
Cholestérol total	≠ significative en faveur de TDF	Pas de différence significative	≠ significative en faveur de Truvada	Pas de différence significative
HDL -Cholestérol	≠ significative en faveur de TDF	≠ significative en faveur de ABC	Pas de différence significative	Non Dispo
LDL-Cholestérol	≠ significative en faveur de TDF	Pas de différence significative	≠ significative en faveur de Truvada	Non Dispo
Triglycérides	≠ significative en faveur de TDF	≠ significative en faveur de ABC	Pas de différence significative	Pas de différence significative

En conclusion chez le **patient pré-traité**: *correction* du risque cardiovasculaire

Études	Mitox S72	Rave S48	COMET S48
Design	d4T/AZT => ABC	d4T/AZT => TDF ou ABC	CBV => TVD
Paramètres lipidiques			
Cholestérol total	Pas de différence significative	≠ significative en faveur de TDF vs ABC	≠ significative en faveur de Truvada
LDL-Cholestérol	Pas de différence significative	≠ significative en faveur de TDF vs ABC	≠ significative en faveur de Truvada
HDL-Cholestérol	Pas de différence significative	Pas de différence significative	↘ significative
Triglycérides	Pas de différence significative	Pas de différence significative	≠ significative en faveur de Truvada



MK-0518 or EFV with TDF/FTC: Impact on Lipids

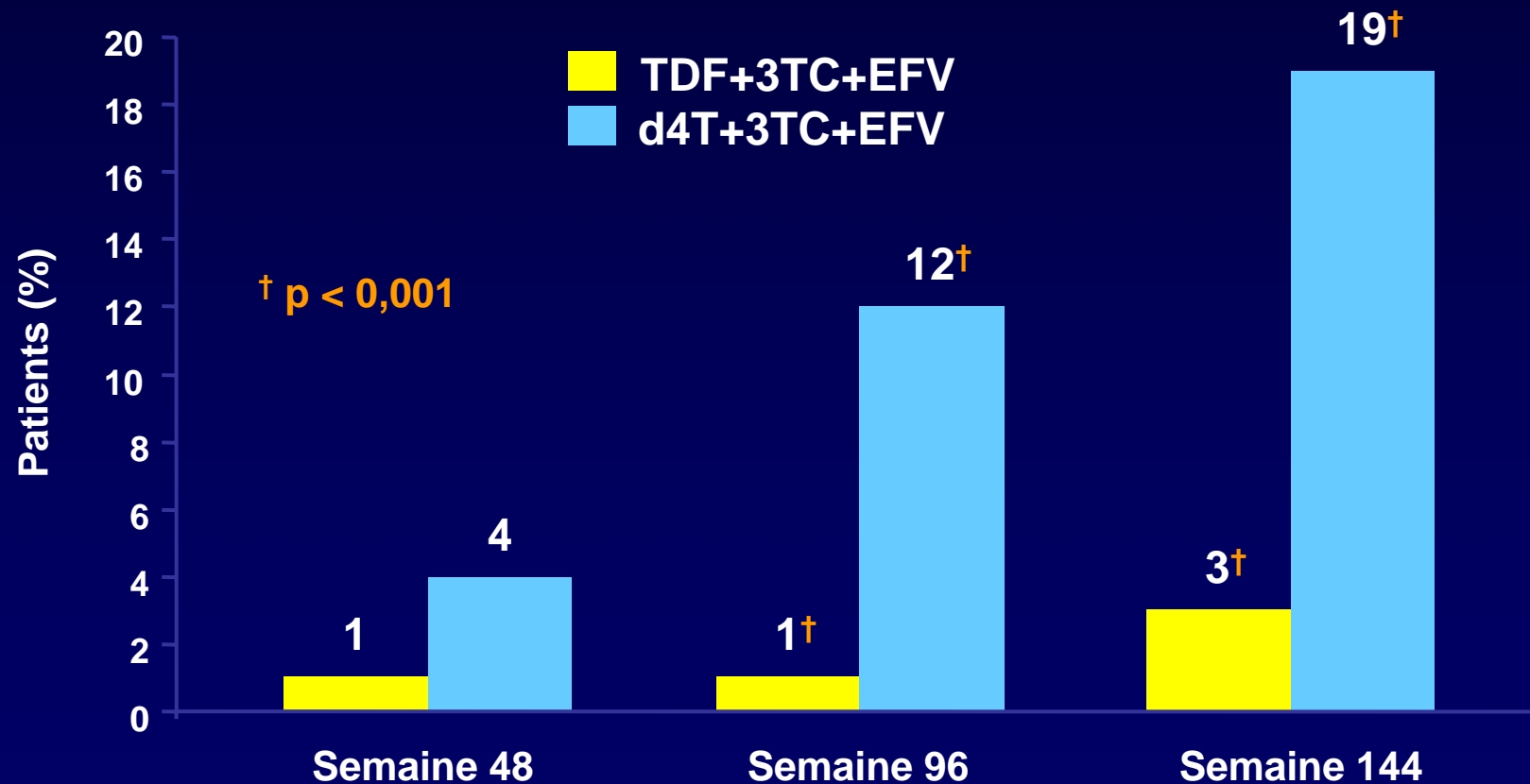


CI = confidence interval; bid = twice daily; qd = once daily *P < 0.05 versus efavirenz

Etude 903 chez le patient naïf, essai en double aveugle

Syndromes lipodystrophiques à 3 ans

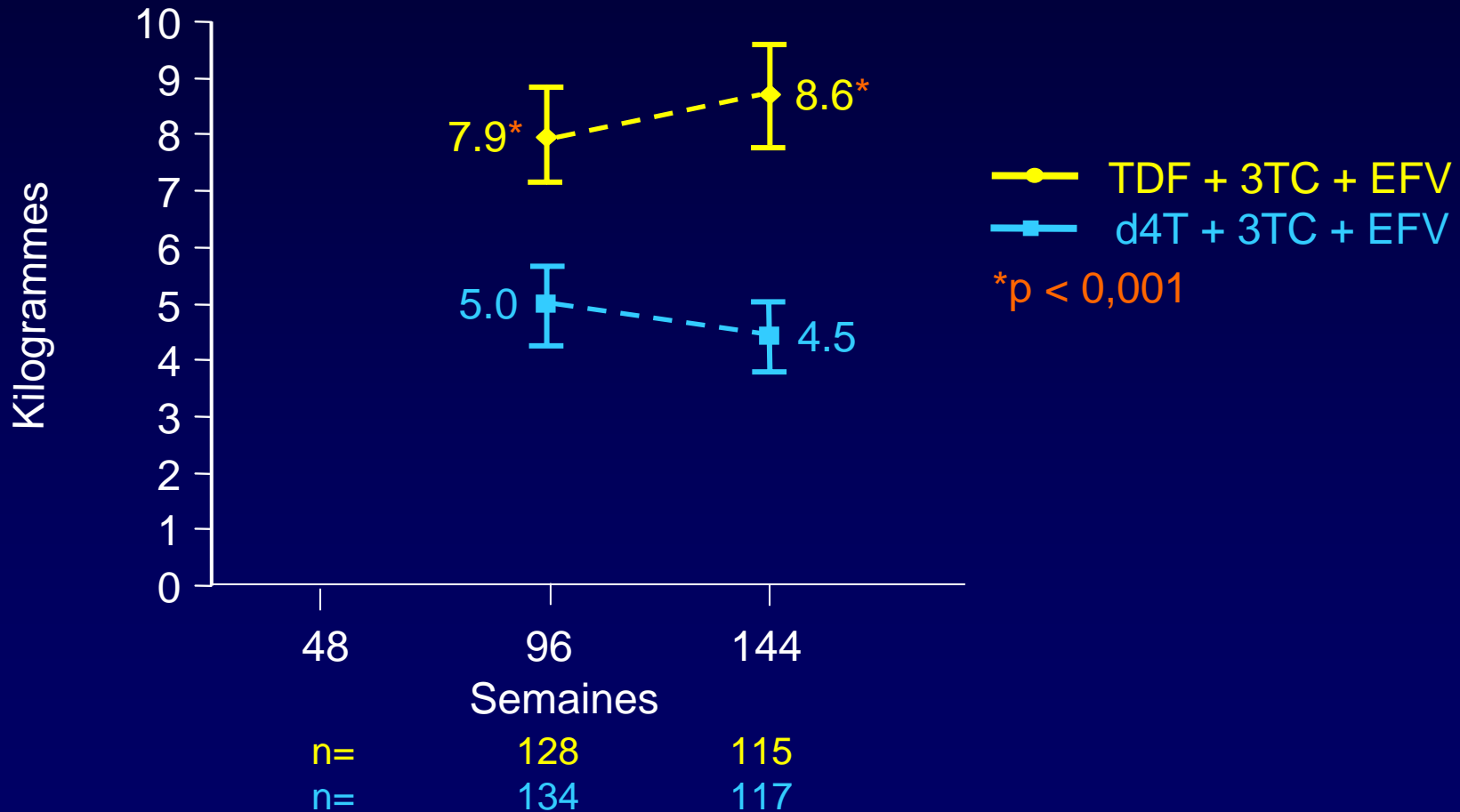
Plus de lipodystrophies cliniques sous d4T que sous TDF à S96 et 144 ($P < 0,001$).



Gallant JE *et al.* JAMA 2004; 292: 191-201.

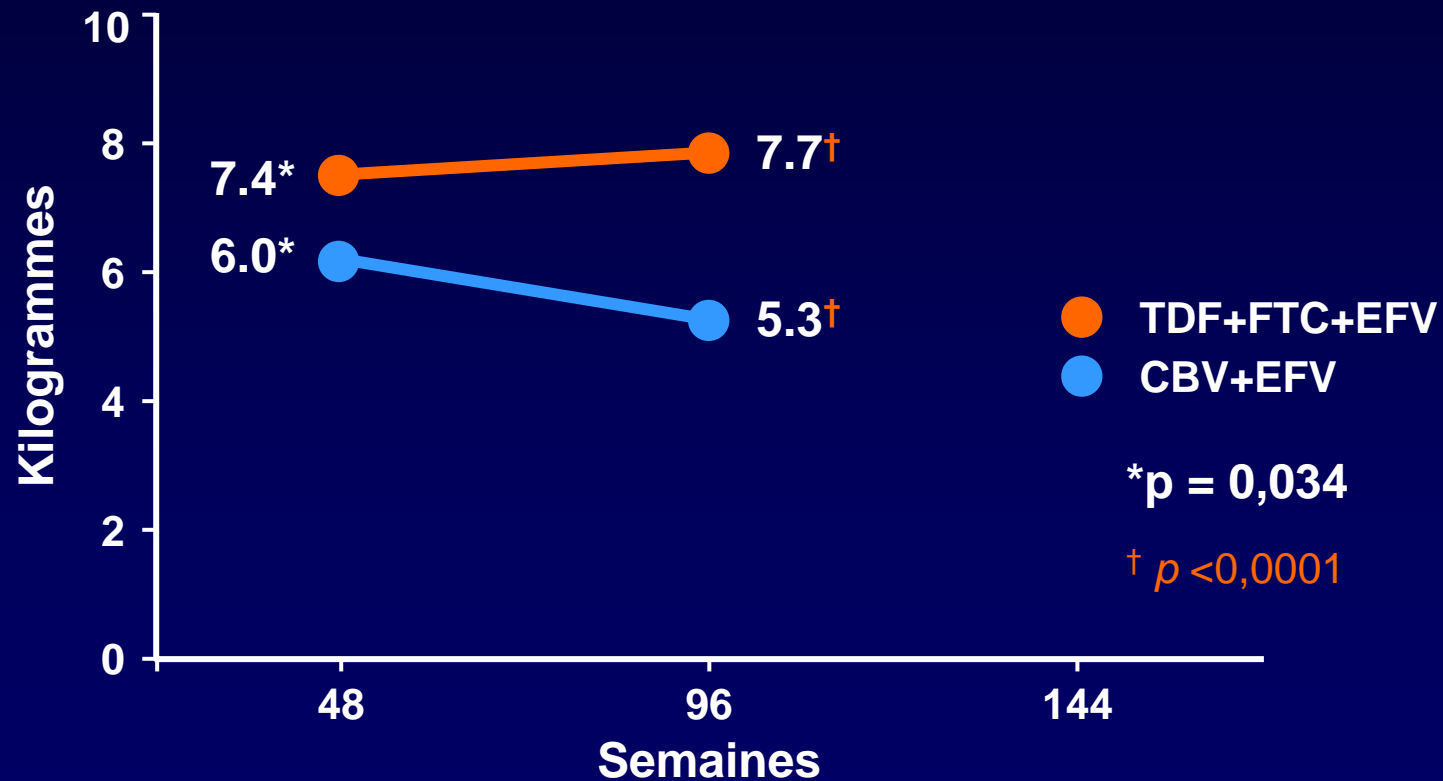
Gallant JE *et al.* XV WAIDS 2004, Bangkok. Poster # 4538.

Evolution moyenne de la masse grasse périphérique entre S96 et S144



Choix des INTI pour prévenir la lipoatrophie

Variation moyenne de la masse grasse des membres : analyse DEXA



TDF + FTC + EFV	n =	51	49
CBV + EFV	n =	49	44

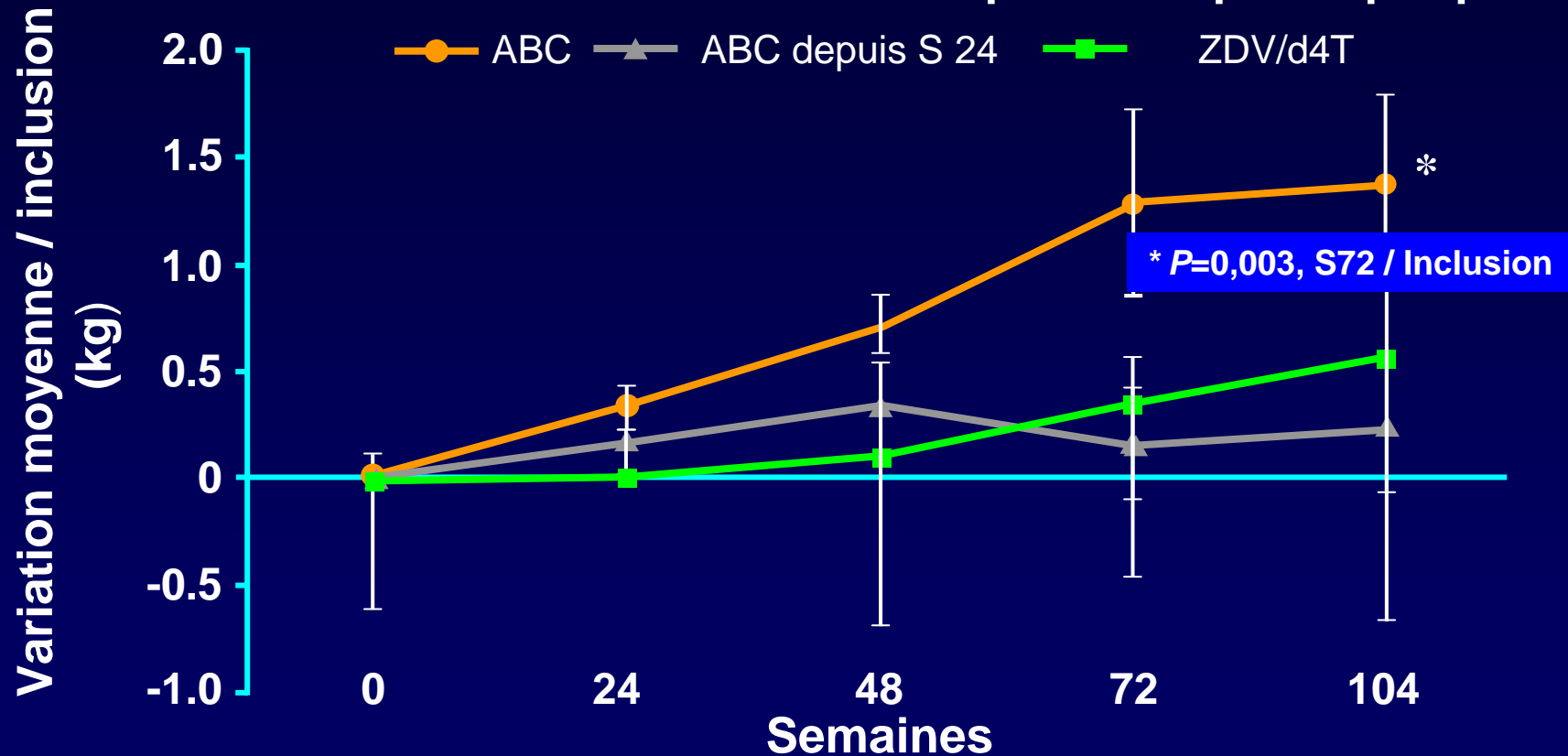
Choisir une association d'INTI pour

- 1. Prévenir le risque cardiovasculaire
- 2. Corriger le risque cardiovasculaire
- 3. Prévenir les anomalies de répartition de la masse grasse
- 4. Corriger les anomalies de répartition des graisses



Switch de d4T ou AZT vers ABC : Analyse DEXA de la masse grasse à 2 ans

Switch de d4T ou AZT vers ABC chez des patients lipoatrophiques

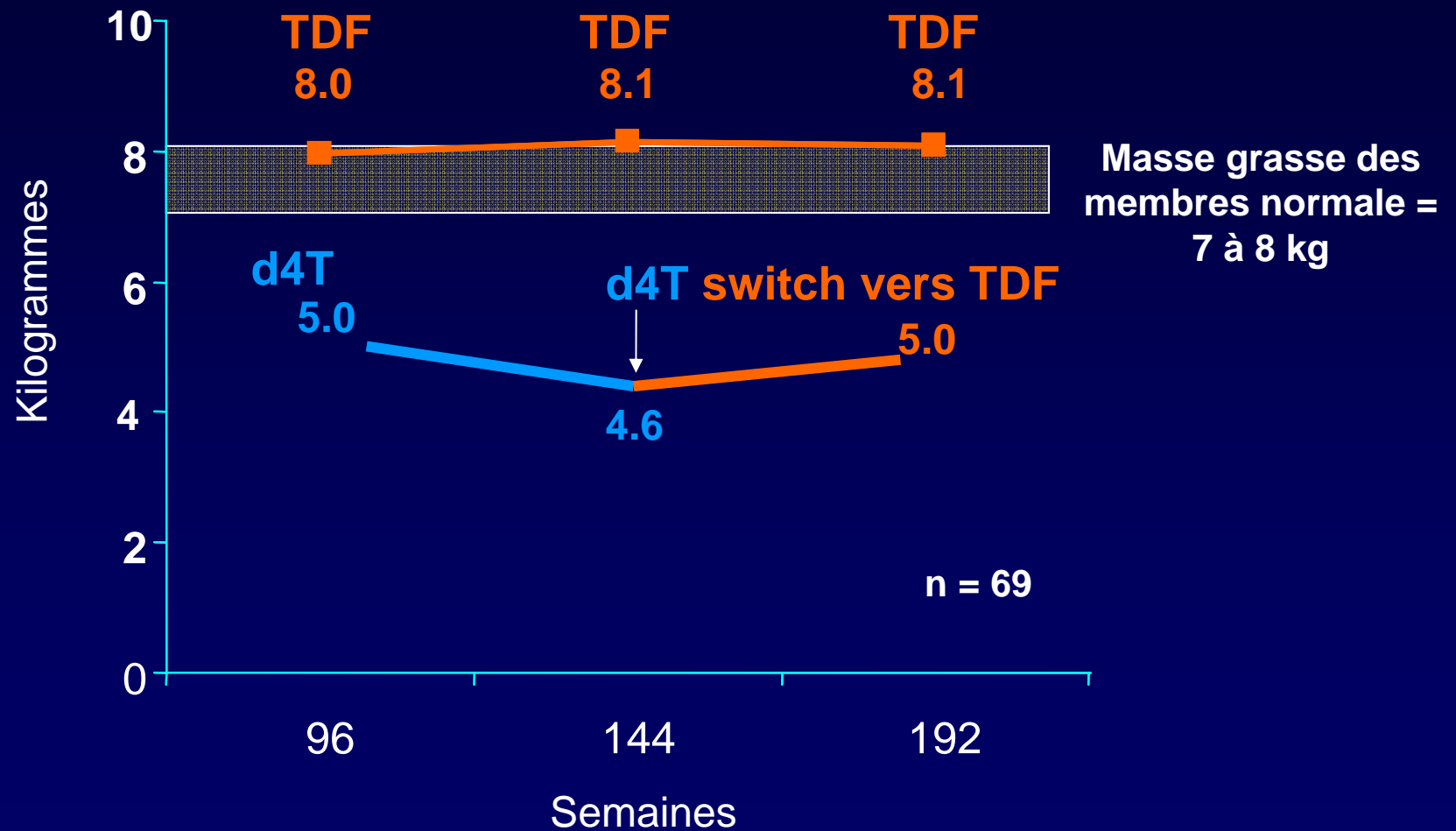


N. patients

ABC	47	42	35	33	28
ABC depuis S24	23	23	15	19	13
ZDV/d4T	29	25	22	19	18

Etude 903E

Variation de la masse grasse des membres au long de l'étude: bras TDF vs. bras d4T → TDF



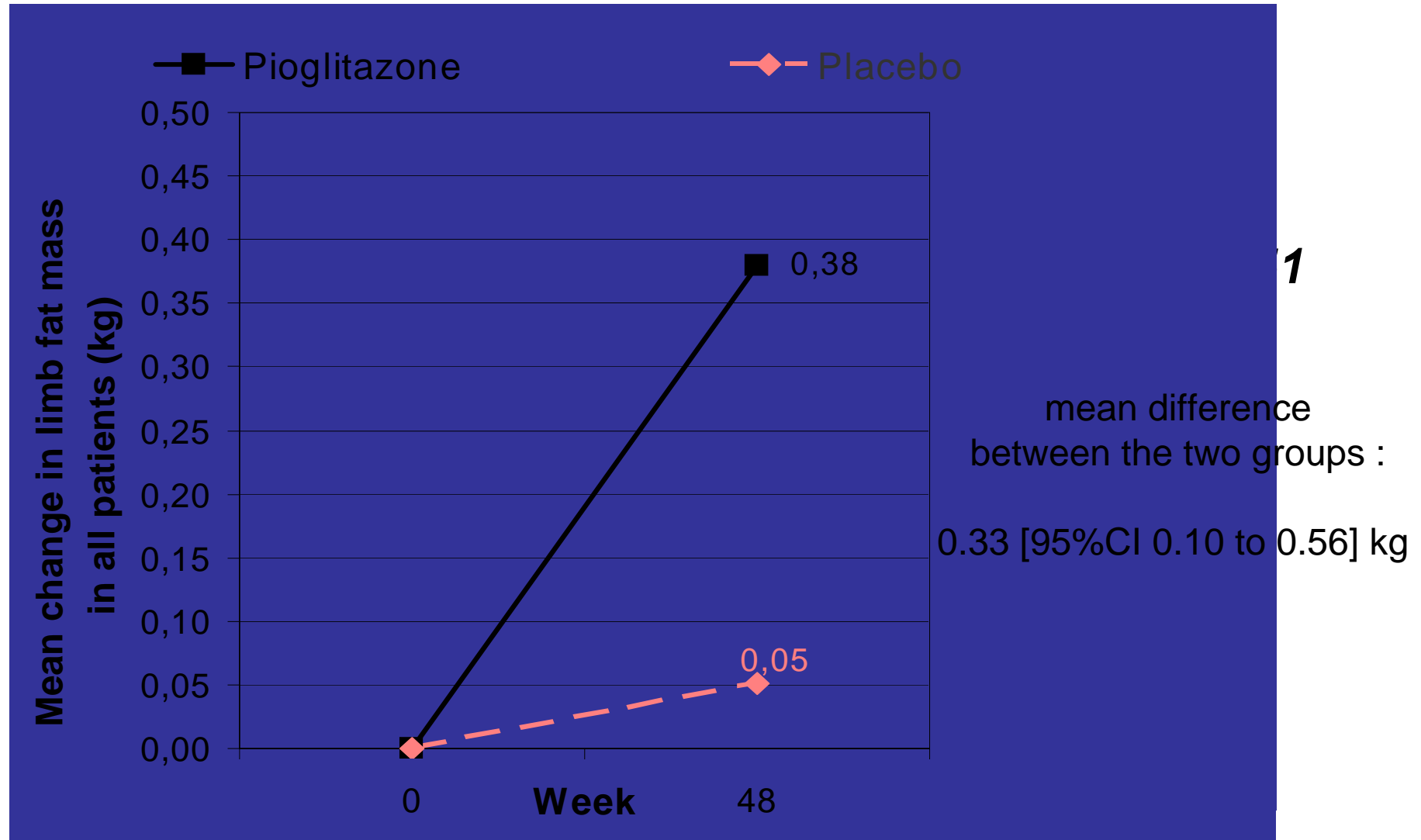
Cassetti, et al. 3rd IAS Conference; 2005; Poster #WePe6.3C05.

Madrugá, et al. 3rd IAS Conference; 2005; Poster #TUPe2.2B12.

*Carr A. et al. Lancet, 2003; 361: 726-735

Effect of pioglitazone on HIV-1 related lipoatrophy

Mean change in limb fat mass (ITT)



Effect of pioglitazone on HIV-1 related lipoatrophy

Mean change in limb fat mass with and without D4T at baseline

