

Traitements intermittents chez les sujets VIH bien contrôlés sous trithérapie

Pr Bruno MARCHOU
Service des maladies Infectieuses et Tropicales,
Toulouse



Deux stratégies..

- Interruption thérapeutique
- Traitement intermittent

Interruptions thérapeutiques

- Objectif : ne pas traiter ceux qui n 'en n 'ont pas besoin..

Prolonged treatment interruption after immunologic response to HAART

- 105 sujets inclus sur décision médecin/patient
- 57% restaient sans traitement après 114 sem., avec un nombre moyen de CD4 > 500/ μ l

Critères DHHS de mise sous traitement, 2001:
CD4 < 350 / μ l ou CV > 55,000 /ml

% sujets n'ayant pas repris leur traitement après	Critères 2001 de mise en traitement	
	Respectés	Non respectés
1 an	50 %	85 %
2 ans	40 %	75 %

Interruptions thérapeutiques

- Objectif : ne pas traiter ceux qui n 'en n 'ont pas besoin..
- Fréquentes,
- Non sans risque...

Interruption (=12 sem) of HAART in HIV clinical practice.

Italian Cohort of antiretroviral-naive patients :

- **N=3142 ; médiane suivi : 41 mois (IQR : 18-60)**
- **Incidence calculée : 28.6% à 4 ans**
- **Causes les plus fréquentes d'interruption :**
 - Décision du patient : 47%
 - Toxicité : 24%
- **CV > 500 cop/ml dans la moitié des cas**
- **Progression clinique :**
 - 2.6 /100 pt-années sous traitement
 - 3.5 /100 pt-années sans traitement
 - OR : 2.75 (IC : 1.14-6.65)

Traitements intermittents

- Objectif :
 - traiter ad vitam
 - au meilleur rapport bénéfice/risque

Réduire le coût du traitement ?

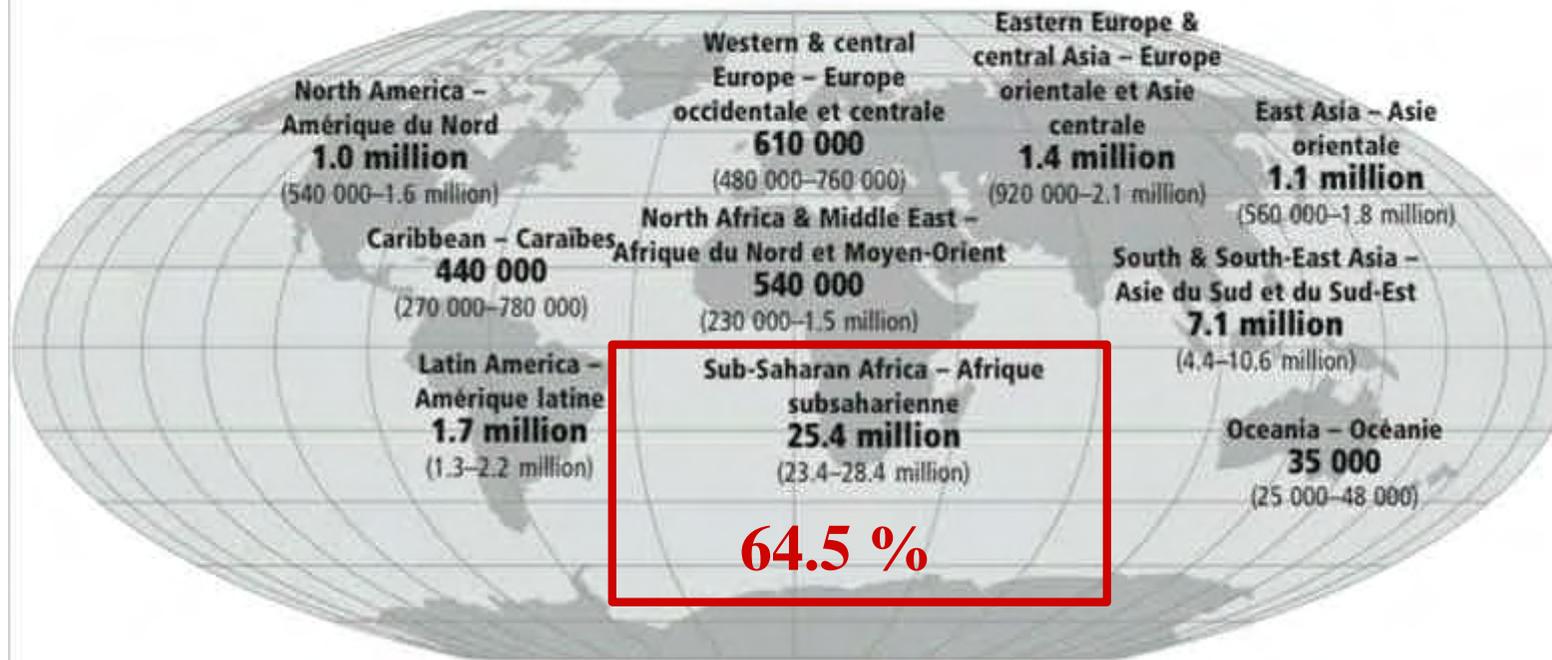


Réduire le coût du traitement

	Suisse	Zimbabwe
Population (millions)	7	12
VIH+ (millions)	12 000	1.5
PNB (milliard\$)	245	6.8
HAART/pt-an (\$)	12 000	300
X nb pts (million\$)	144	450
% PNB	0.06	6.6

Hirschel IAS Paris 2003

Carte 1 Estimation du nombre d'adultes et d'enfants vivant avec le VIH/SIDA à la fin de 2004



Total: 39.4 (35.9-44.3) million - Total: 39,4 (35,9-44,3) millions

Source: UNAIDS/WHO, December 2004 - ONUSIDA/OMS, décembre 2004



World Health Organization

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.



ONUSIDA
UNICEF-UNAIDS-UNUAI-UNUCED-OT
UNESCO-OMS-BANQUE MONDIALE

Predicting the failure of 3 by 5

Lancet, 7 Mai 2005

« Of the estimated 4 millions in Africa who need antiretrovirals, only 325 000 (8%) were on treatment by December (2004).. »

Traitement intermittent : une stratégie d' auto-vaccination ?

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

Traitements Intermittents :

Quels sont-ils ?

Selon la durée des arrêts

- Courte = 1 semaine
- Longue = 4 semaines

Traitements Intermittents à cycle court

« WOWO » : 7 jours on / 7 j off

« FOTO » : 5 jours on / 2 j off

Objectif virologique :
Maintenir la charge virale indétectable

« WOWO »

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

- 10 patients en succès Tt
 - CD4 : 548 - 1375 /mm³
 - ARN : <50 c/ml
 - Durée : 7 - 43 mois
- d4T, 3TC, IDV/r
- Suivi : 32 - 68 semaines
- Statu quo :
 - ADN proviral, ARN plasma
 - Génotype
 - CD4 totaux
 - CD4, CD8 spécifiques
- Diminution significative :
 - Cholestérol total
 - LDL cholestérol
 - triglycérides

« WOWO »

A proof-of-concept study of short-cycle intermittent antiretroviral therapy with a once-daily regimen of didanosine, lamivudine and efavirenz for the treatment of chronic HIV infection

- 7 patients ; Suivi : 60 - 84 semaines
- ARN VIH < 50 cop/ml

M Dybul et al, J Infect Dis 2004, 189, 1974-82

Un essai en Ouganda a montré plus d'échecs qu'attendus sous EFV/D4T/3TC (9/33..)

Interrupting HAART in patients with HIV. Anaworanich and Hirschel, Expert Rev Anti Infect Ther 2005, 3, 51-60

« WOWO »

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

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

Traitements Intermittents à cycle long

- La durée des arrêts peut être :
 - Guidée par CD4 \pm ARN VIH
 - Fixe

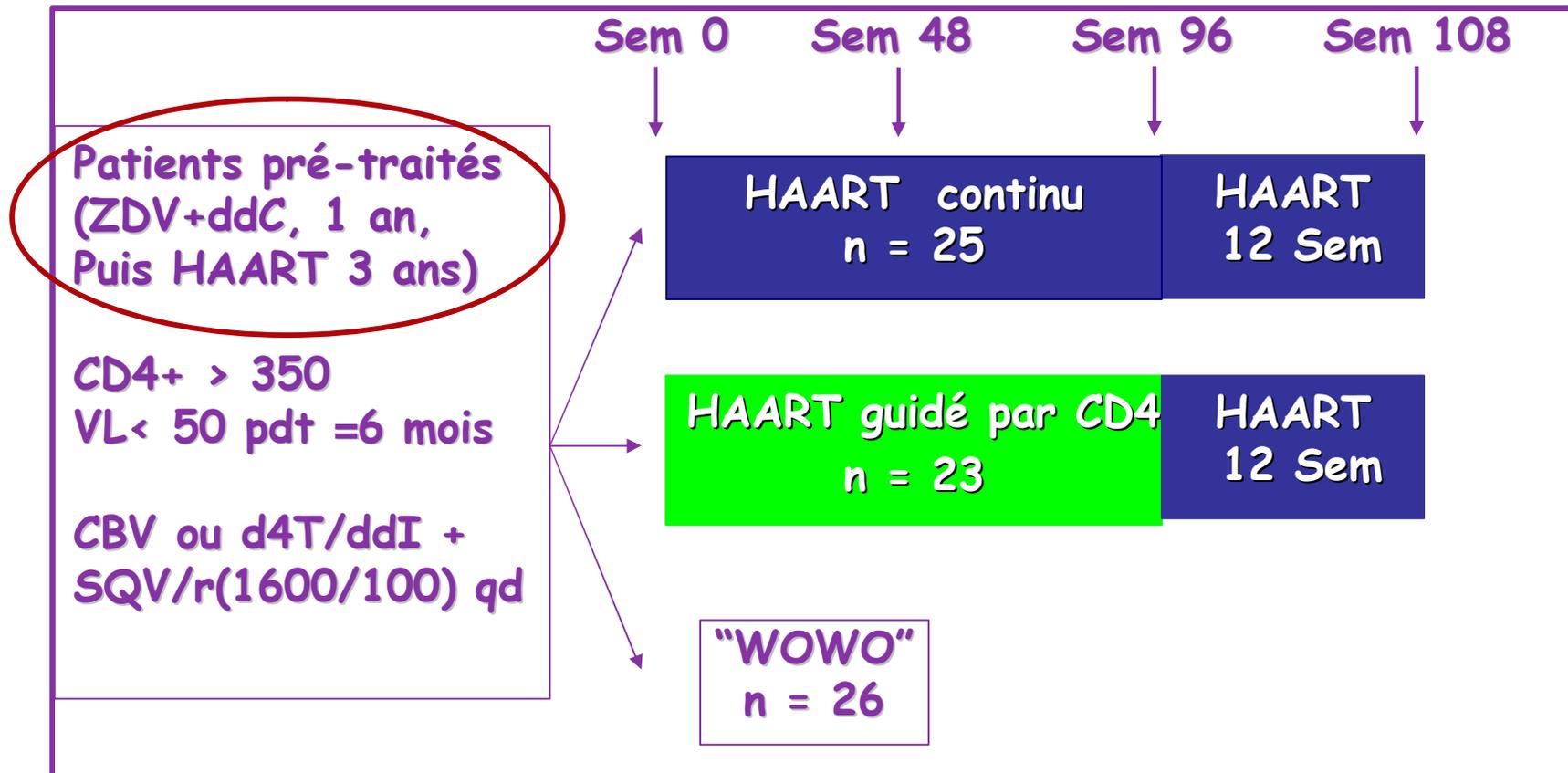
**Objectif « économique » :
Épargne thérapeutique**

T.I. à cycle long : la durée des arrêts peut être guidée par CD4 ± ARN VIH

Etudes comparatives :

- HIV NAT 001.4
- TIBET (Espagne)
- SMART Study (international)
- TRIVACAN (ANRS, Côte d'ivoire)

HIV-NAT 001.4

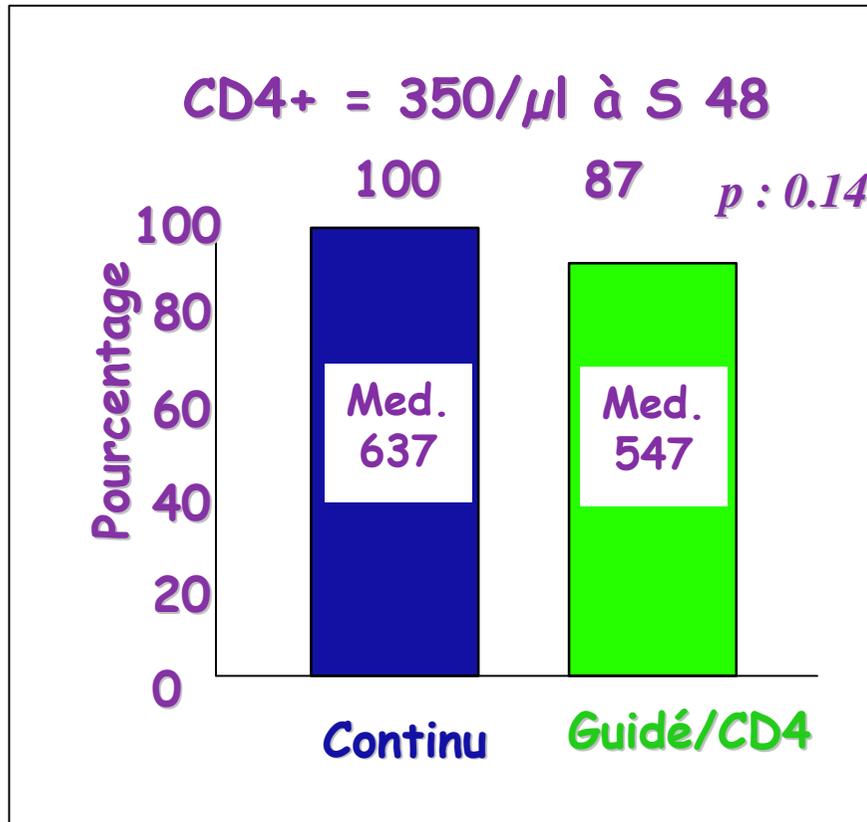


Ananworanich et al.
Bangkok, 14 Jul 2004
Abst WeOrB1283.

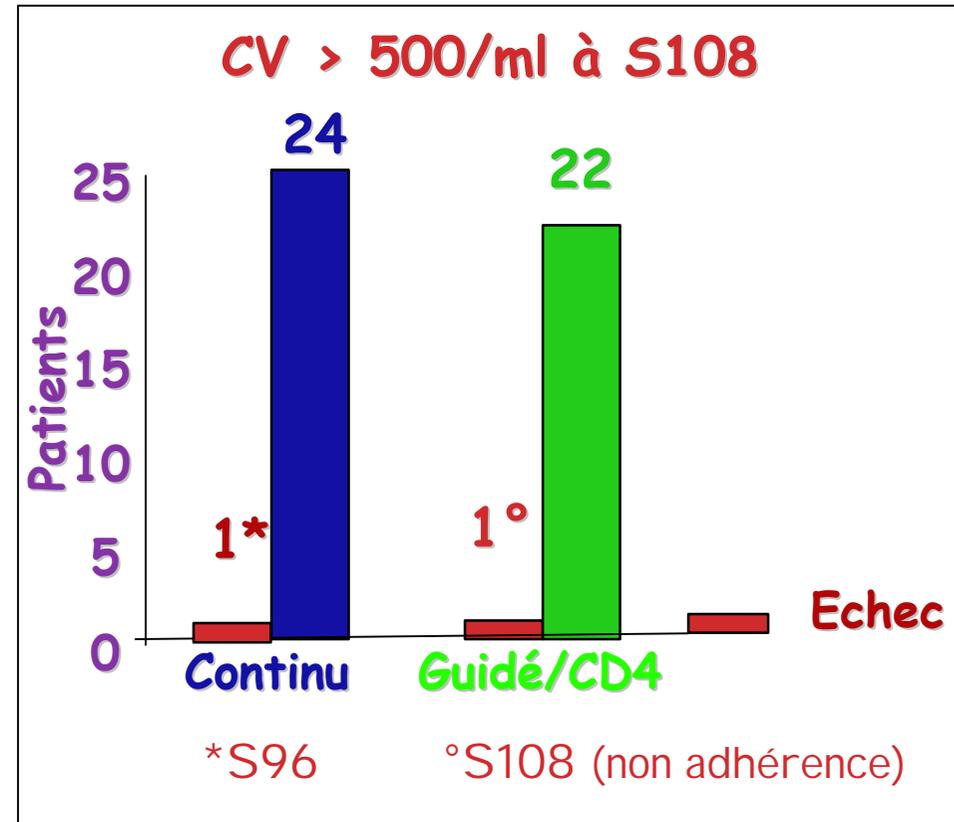
HIV-NAT 001.4

Traitement ARV	Continu	guidé / CD4
N	25	23
T. ARV depuis (années) :	<u>4.3</u> - 5.1	<u>4.3</u> - 4.6
CD4 nadir	359 (313-451)	379 (309-428)
CD4 inclusion	653 (595-803)	766 (550-872)

HIV-NAT 001.4



Cardiello et al, Clin Infect Dis 2005 ; 40 : 594-600.



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

Economie de traitement de 58.9% dans le bras CD4/guidé à S48

Cardiello et al, Clin Infect Dis feb 2005 ; 40 : 594-600.

HIV-NAT 001.4

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

Switch ZDV+ddC /HAART	Dernière interruption : 1ère CV > 3 log
4/11 (36%)	1/17 (4%) <u>p .062</u>

Traitements intermittents à cycle long : durées d'arrêt fixes

• Etudes contrôlées

- Dybul et al, J I D 2003

- Papasavvas et al, PLoS Med 2004

- ANRS 106 Window

- ISS-PART (Italie)

- TRI VACAN (ANRS, Côte d'ivoire)

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

- Inclusion : $CD4 > 300$, $CV < 500$, > 6 mois
- Exclus : histoire suggérant une résistance au traitement
- Randomisation :
 - Intermittent : 4 sem off / 8 sem on
 - Continu
- Critère d'évaluation virologique: $CV < 1.7lg$

Résultats

- « Echec virologique » à S48 :
 - TC : 2 / 22 (10%)
 - TI : 5 / 19 (26%)
- « ..evidence of newly emergent resistance.. »
 - Pt 1 : K103N + M184V (cycle 4)
 - Pt 2 : K103N + M184V (cycle 6... Soit >> S48 !)
 - Pt 3 : M184V (Cycle 4)
 - Pt 4 : M184V (Cycle 2)
 - Pt 5 : T215Y (Cycle 2)
- « This study was prematurely terminated because of the emergence of mutations associated with resistance... »

« Discussion »

- **Échec ?**

- ARN VIH : 69-265 copies/ml
- après 8 semaines de reprise du traitement

- **Emergence ?**

- Sur les 5, 3 avaient reçu un T ARV suboptimal
- Pas de génotype viral pré-HAART

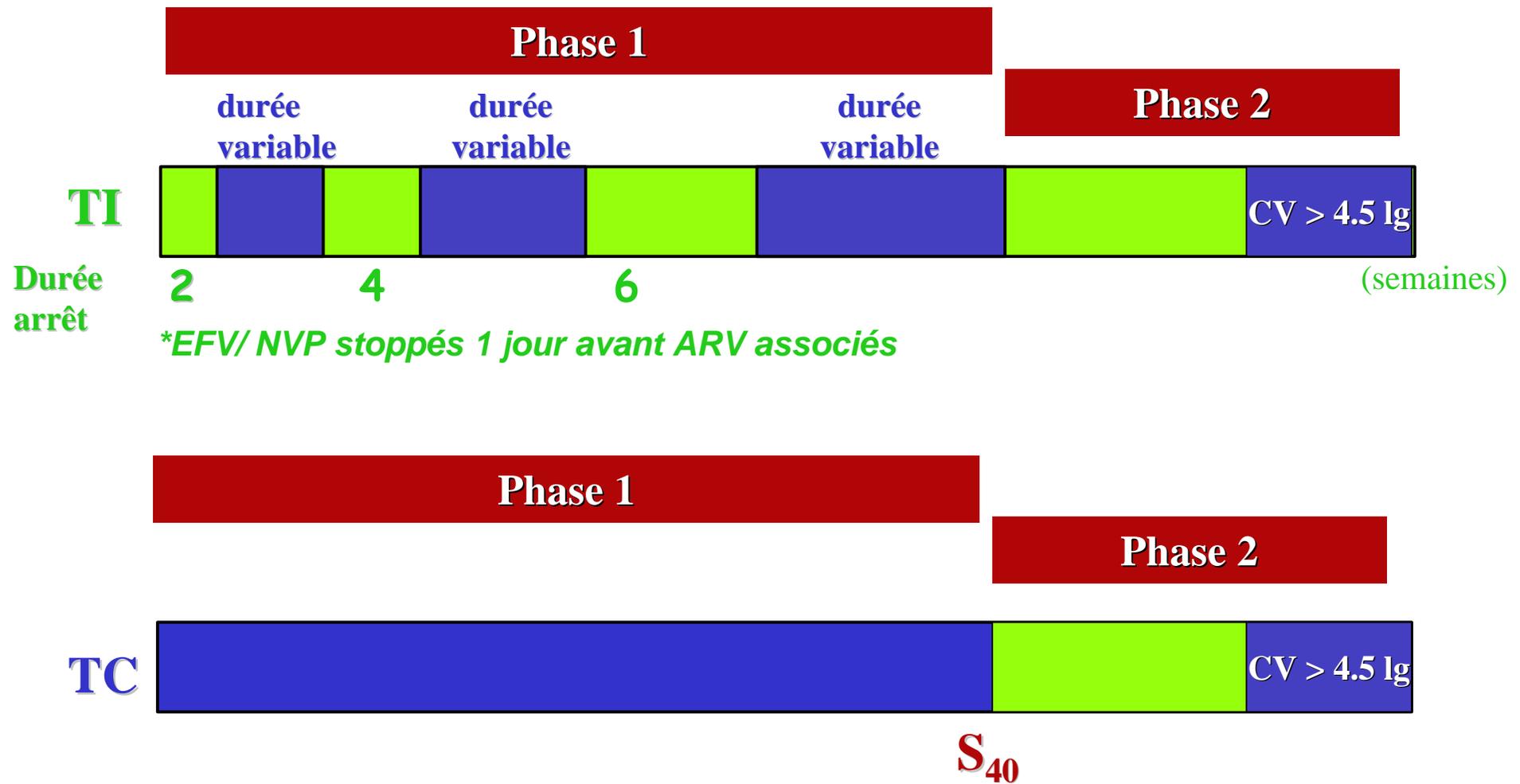
- **Mutations associées à une résistance ?**

- 3 patients en « échec virologique » ;
- 2 en succès.
- Association ne prouve pas une relation de cause à effet

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

- 42 patients ; de 08-00 à 12-2003.
- Critères d'inclusion :
 - Succès thérapeutique
 - CD4 > 400 / μ l, CV < 500 copies/ml, = 6mois
 - CV < 50 copies/ml à J0
 - Nadir CD4 > 100 / μ l
- Randomisation TI vs TC

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



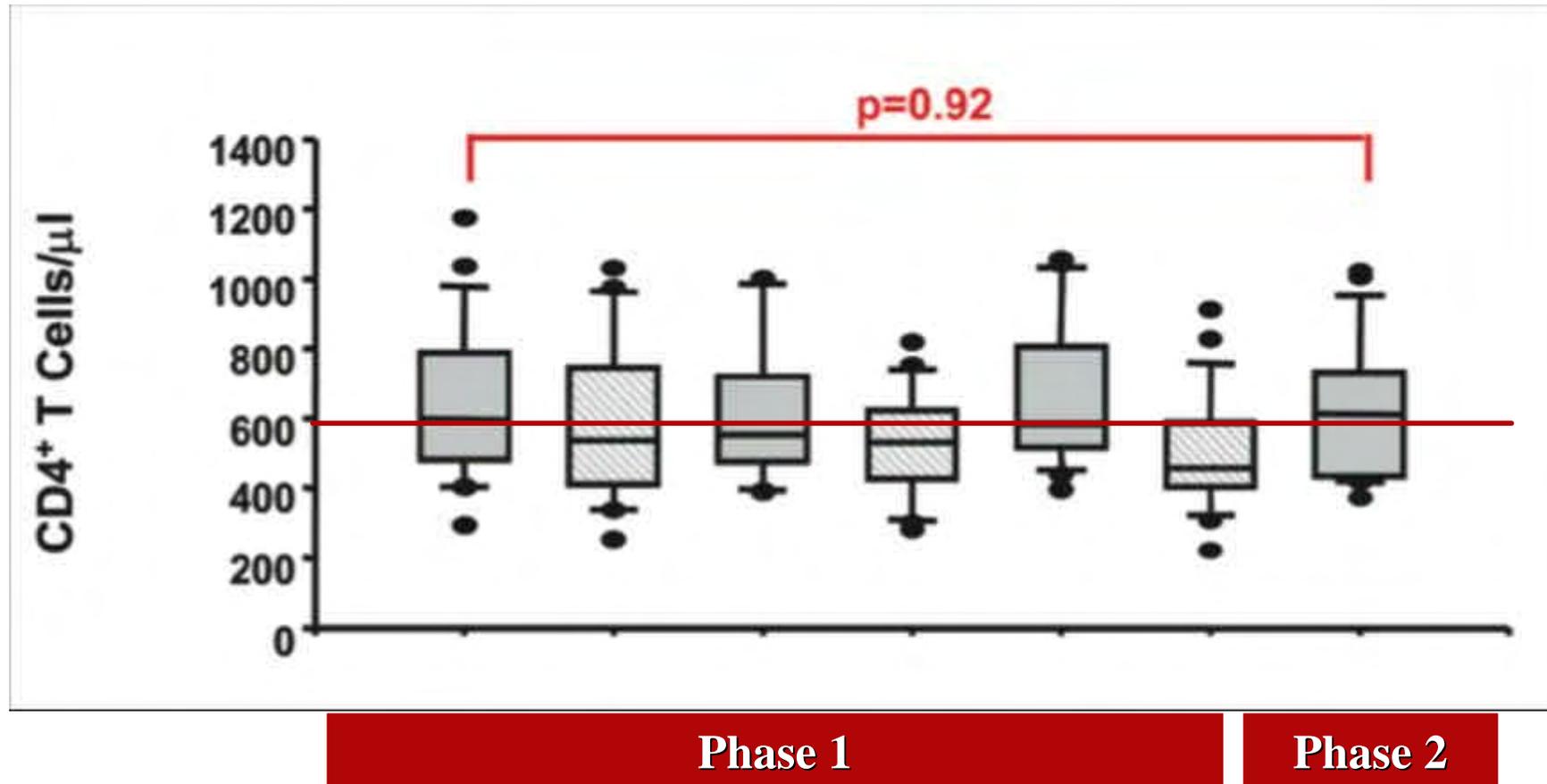
Randomized, controlled trial of therapy interruption in chronic HIV-1 infection

	TC	TI
N	21	21
Années depuis diagnostic	7 (5 - 11.5)	11 (6.5 - 15.5)
Années sous TARV	4.5 (4 - 6.7)	7 (6 - 11)
CD4 inclusion	637 (481 - 793)	658 (506 - 816)

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

- **Aucune différence :**
 - Délai de rebond > 3 log (phase 2)
 - Niveau d'ARN VIH (phase 2)
 - Nombre de CD4

Populations lymphocytaires dans le groupe intermittent



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

- **Aucune différence :**
 - Délai de rebond $> 3 \log$ en P_2
 - Niveau d'ARN VIH en P_2
 - Nombre de CD4 en fin de P_1
- **Phase 2 : 12 patients avec mutations**
 - 3/16 : TC
 - 9/18 : TI , $p : 0.06$.

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

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

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

Traitements intermittents : Conclusions (1)

- Moindre coût
- Moindre toxicité : probable
- Déclin des CD4 : en règle, réversible avec la reprise d'un traitement continu

Traitements intermittents : Conclusions (2)

- Emergence de résistance ?
 - Pas d'accumulation de mutations de R ; peut-être avec la K103N ?
 - Pas de lien établi avec un échec virologique en situation de succès virologique.
- Pas de recommandation actuelle de traitement intermittent dans l'attente des résultats d'essais en cours