

Optimisation des traitements antirétroviraux: De la Chimie à l'Alchimie



Objectif: l'indétectabilité

Dr I Poizot Martin

CHU- Sainte Marguerite

Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille

Dijon 14 Juin 2007

CV indétectable sous traitement:
Le constat

ART Cohort Collaboration: Improving Response to First-Line HAART

- Etude prospective: n= 22 217 patients
- Patients naïfs ayant débuté un HAART entre 1995 et 2003:
 - Entre 1995-1998: 82% à 95% à base d'IP
 - En 1999, 40% à 46% à base de NNRTI

Adjusted Odds Ratio of HIV-1 RNA < 500 c/mL at Month 6 of First-Line HAART by Year of Initiation

Year of HAART Initiation	Odds Ratio*	95% Confidence Interval
1995-1996	0.38	0.33-0.44
1997	0.82	0.74-0.90
1998 [†]	1.00	1.00
1999	1.28	1.14-1.44
2000	1.40	1.24-1.58
2001	1.33	1.17-1.52
2002-2003	1.51	1.28-1.77

- Augmentation régulière du taux de patients répondeurs (CV < 500 copies/mL dans les 6 mois après la mise sous TRT)

1995-1996: 58%

1997: 73%

2002-2003: 83%



*Adjusted for age, sex, baseline CD4+ cell count, baseline viral load, disease stage, and cohort.

[†]Reference year.

ANRS CO4 FHDH

Base de Données Hospitalière Française:

- Créée en 1992 par la fusion du DMAC et du DMI
- Données de 62 Hôpitaux répartis dans 29 CISIH
- Au 1er Semestre 2005:
 - 109 599 personnes incluses dans la base
 - 102 777 personnes suivies au moins une fois entre 01/1992 et 06/2005 avec un suivi médian de 46 mois



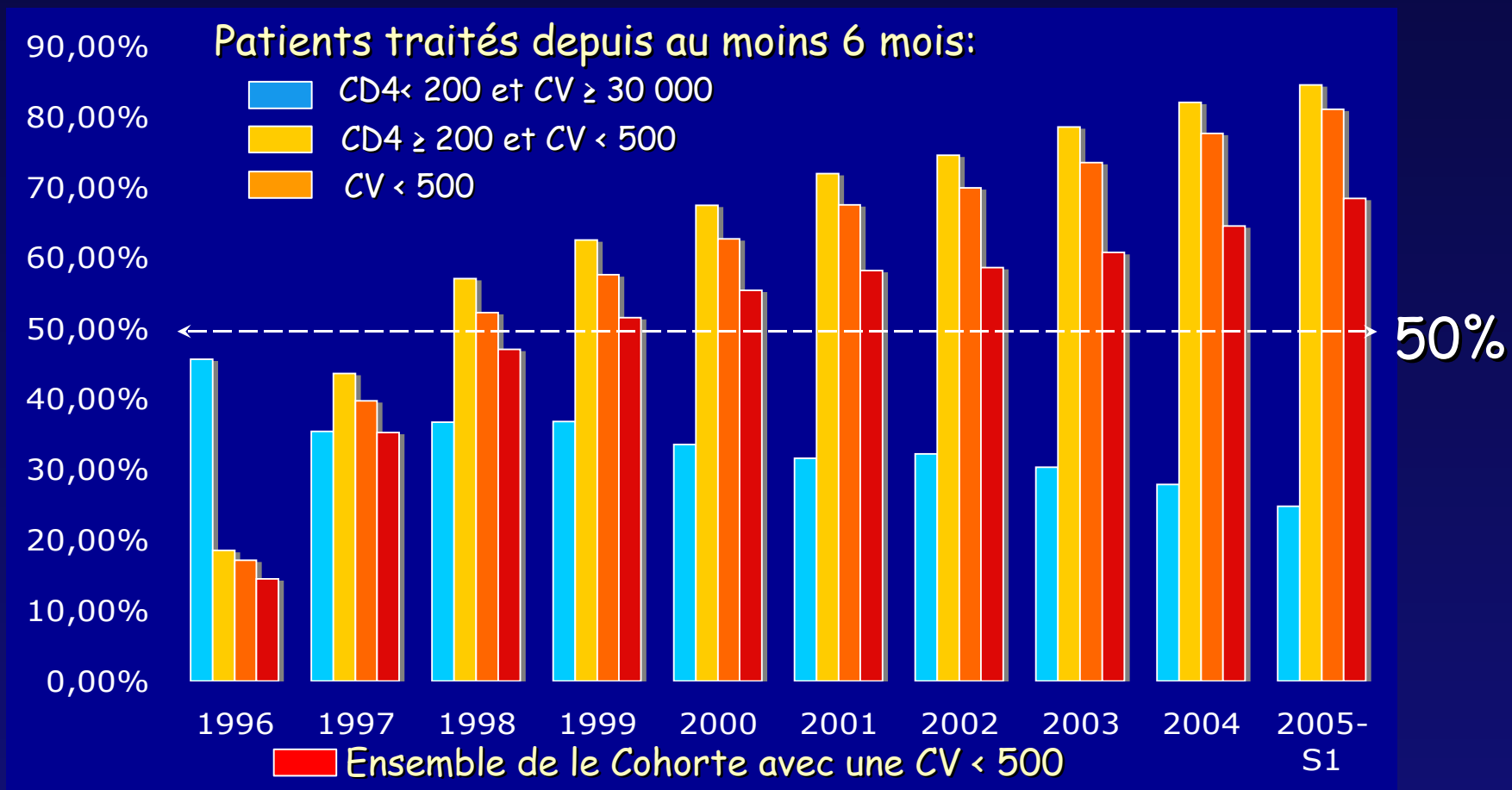
Retour d'Informations Clinico-Epidémiologiques

www.ccde.fr

ANRS CO4 FHDH

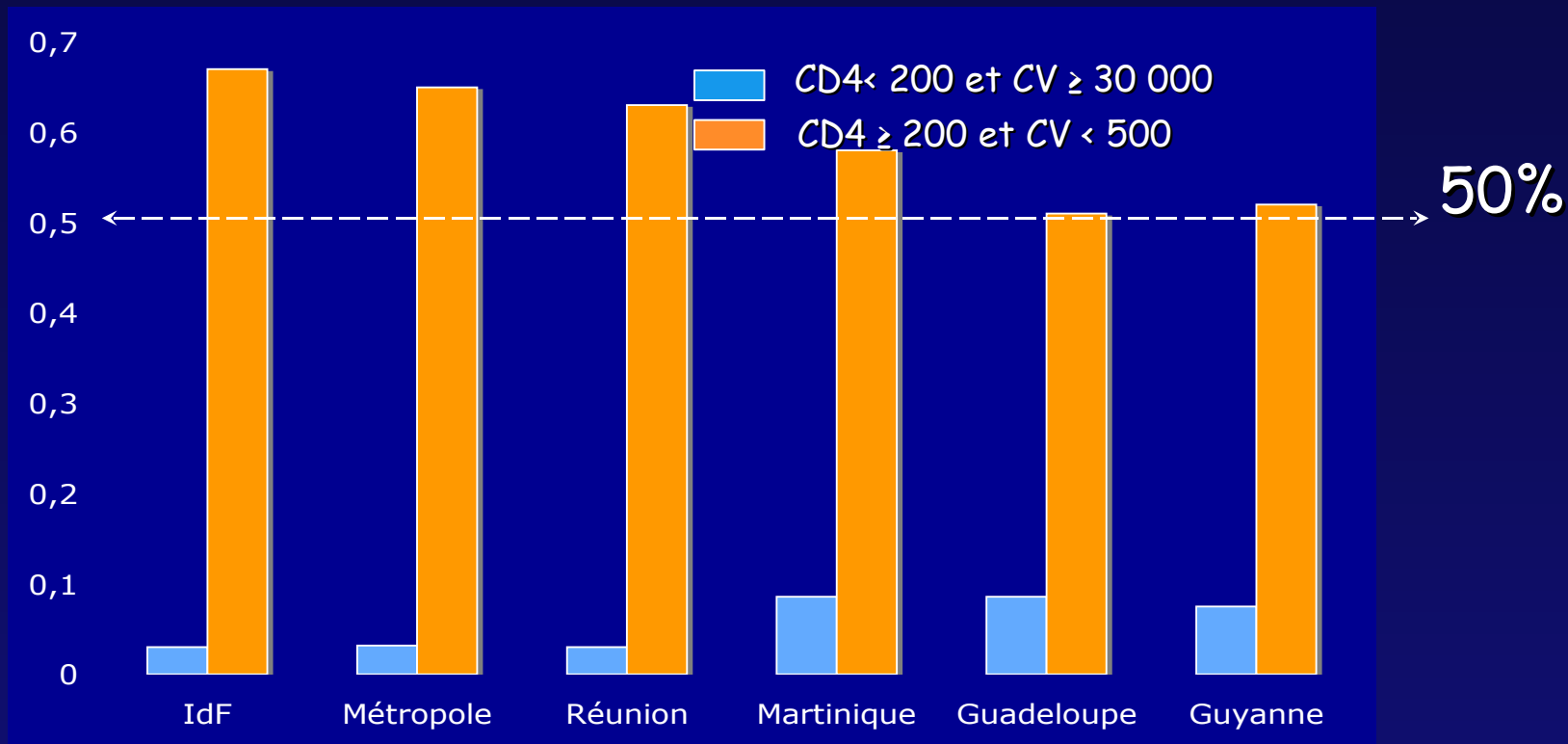
Base de Données Hospitalière Française:

- Evolution Viro- Immunologique entre 1996 et 2005-S1



Efficacité thérapeutique: Une disparité Territoriale

- Patients traités depuis au moins 6 mois (Données 2004)



CV indétectable sous traitement: Le constat 1

Des régimes thérapeutiques plus efficaces
Mais près de 30% de patients reste à
« haut risque évolutif »

(CD4 < 200/m³ et CV ≥ 30 000 copies/ml)

CV indétectable sous traitement: Pour quels patients?



Les patients nouvellement diagnostiqués
Les patients suivis

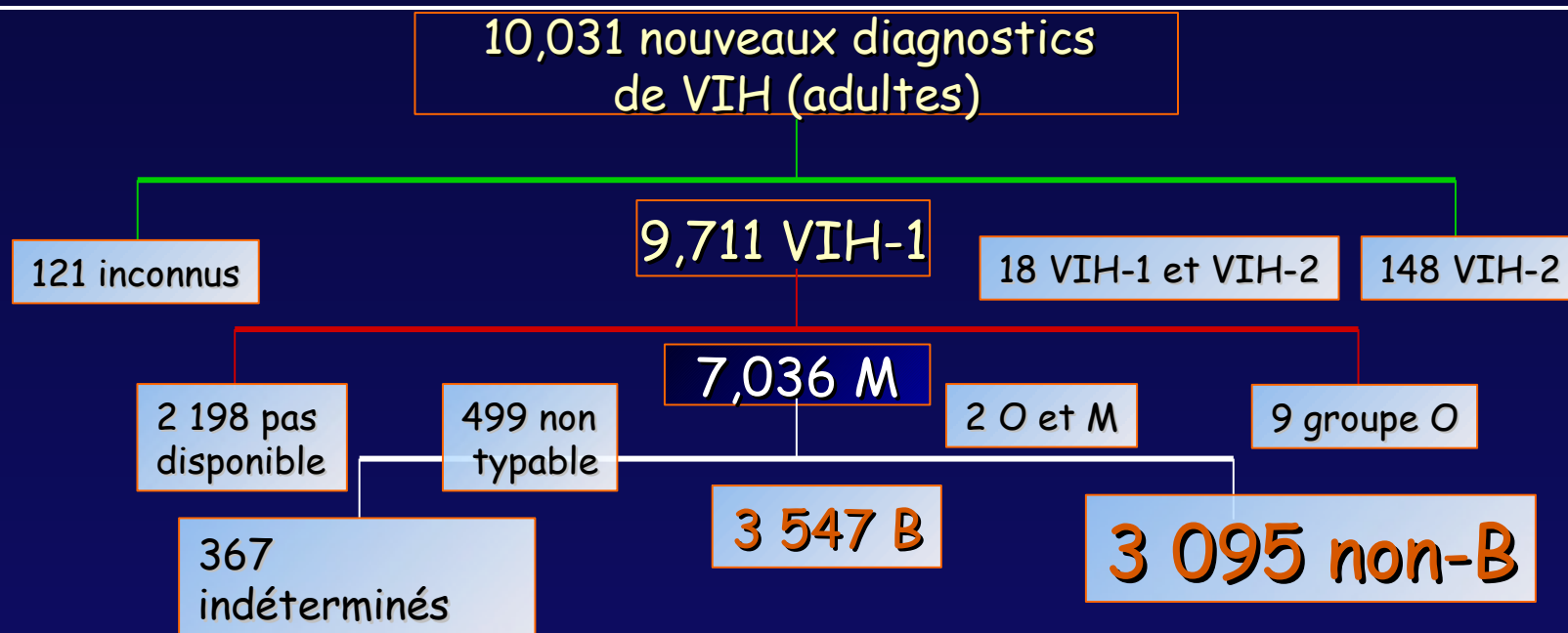
Les patients nouvellement diagnostiqués

- L'épidémie à VIH en France en 2005: 6700 nouveaux cas
 - Les nouveaux diagnostics: Dépistage Tardif
- 40 000 personnes infectées et non dépistées en France
- ANRS CO4 FHDH:
 - 2004: 45% des cas de SIDA révélateurs de la séropositivité VIH
 - 36% des 1^{ers} Recours hospitaliers: Stade avancé (SIDA/ CD4 < 200/mm³)
- ➡ • Prise en charge en phase avancée: Surmortalité pdt 4 ans
- CNS 11/2006: Révision du dispositif Dépistage

www.cns.sante.fr

- Les nouvelles contaminations: Nouveaux virus ?

Nouvelles contaminations en France : 43,9% de Sous type non B



Pillonel. J, Institut Veille Sanitaire, Université F. Rabelais Tours MOPE 0543

- USA: Prévalence sous type non B: 4,7%
Prévalence de Résistance: 6,5%

Brennan C et al, CROI 2007 Abstract 630



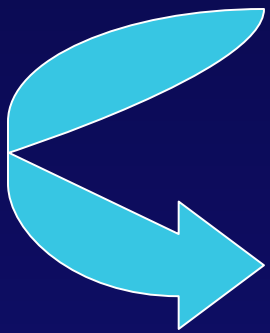
Sensibilité différente aux ARV

Les patients suivis

- Résistance: Données épidémiologiques

- N= 2200 patients- 7000 génotypes

Analyse de 3884 séquences pour la RT et 3915 pour la protéase sur 6 années de surveillance (1997-2002)



- Résistance à au moins une molécule

NRTI: 78,3%

NNRTI: 38,9%

IP: 47%

- Résistance aux 3 classes: 25,5%

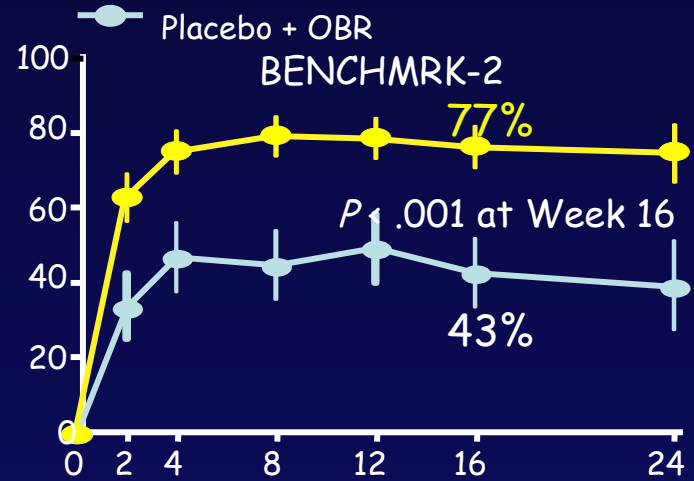
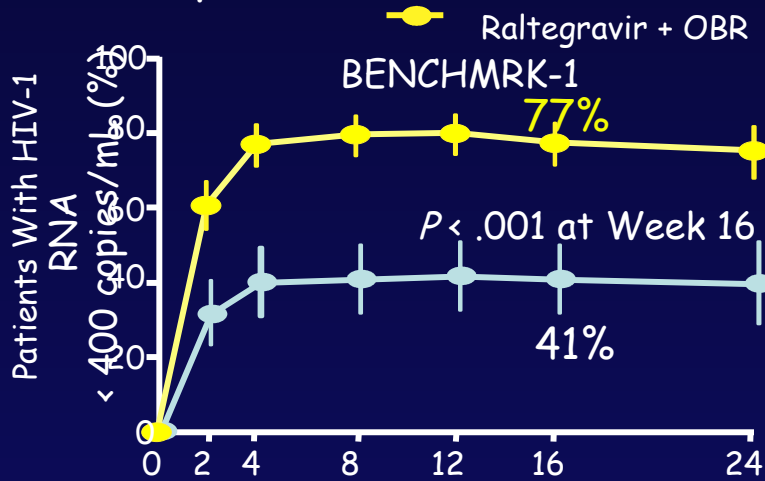
Résistance aux trois classes: Facteur de risque de Mortalité

- Danish Cohort: Analyse rétrospective de 01/1995 à 11/2004
 - Prévalence de la résistance aux trois classes ?
 - Corrélation avec la mortalité à long terme ?
- Méthode
 - Patients en échec: CV > 1000 pdt 120j sous TRT
 - Monitoring depuis la date d'apparition de la résistance aux 3 classes jusqu'au décès, la dernière visite ou mai 2006
- n= 133 patients
 - Résistance aux 3 classes: 61%
 - Suivi médian sur 4,3 ans (IQ: 2,8-5,5):
 - Taux de mortalité: 70 pour 1000 PA (IC: 54-92)
 - Vs 29 pour 1000 PA (IC 26-32) pour la cohorte Danoise sous HAART
 - ≥ 9 Mutations: Valeur prédictive

Raltegravir (MK-0518)

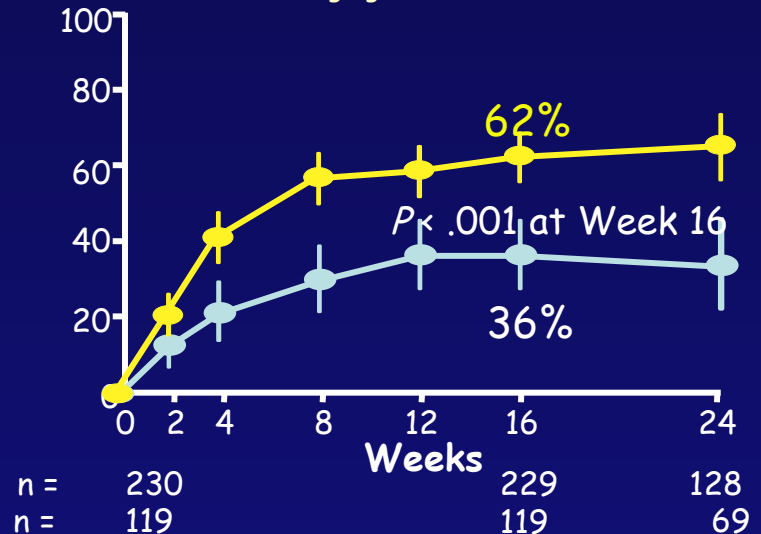
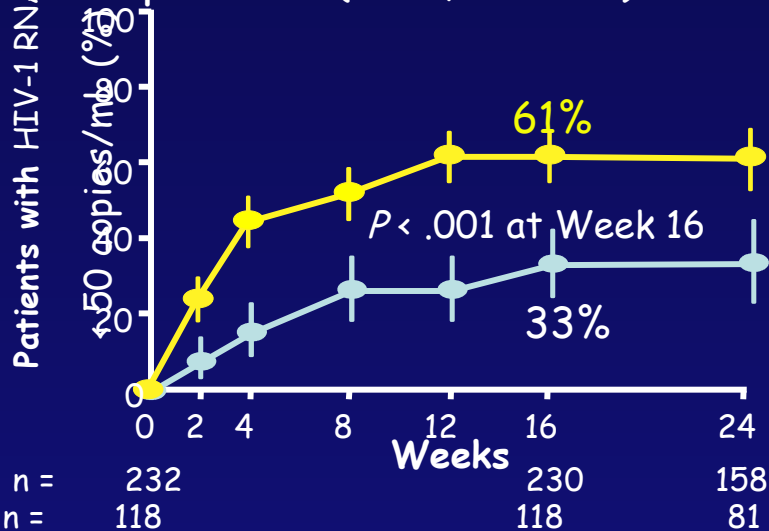
HIV-infected, triple-class resistant
HIV-1 RNA > 1000 copies/mL

VL < 400 copies/mL (ITT, NC = F)

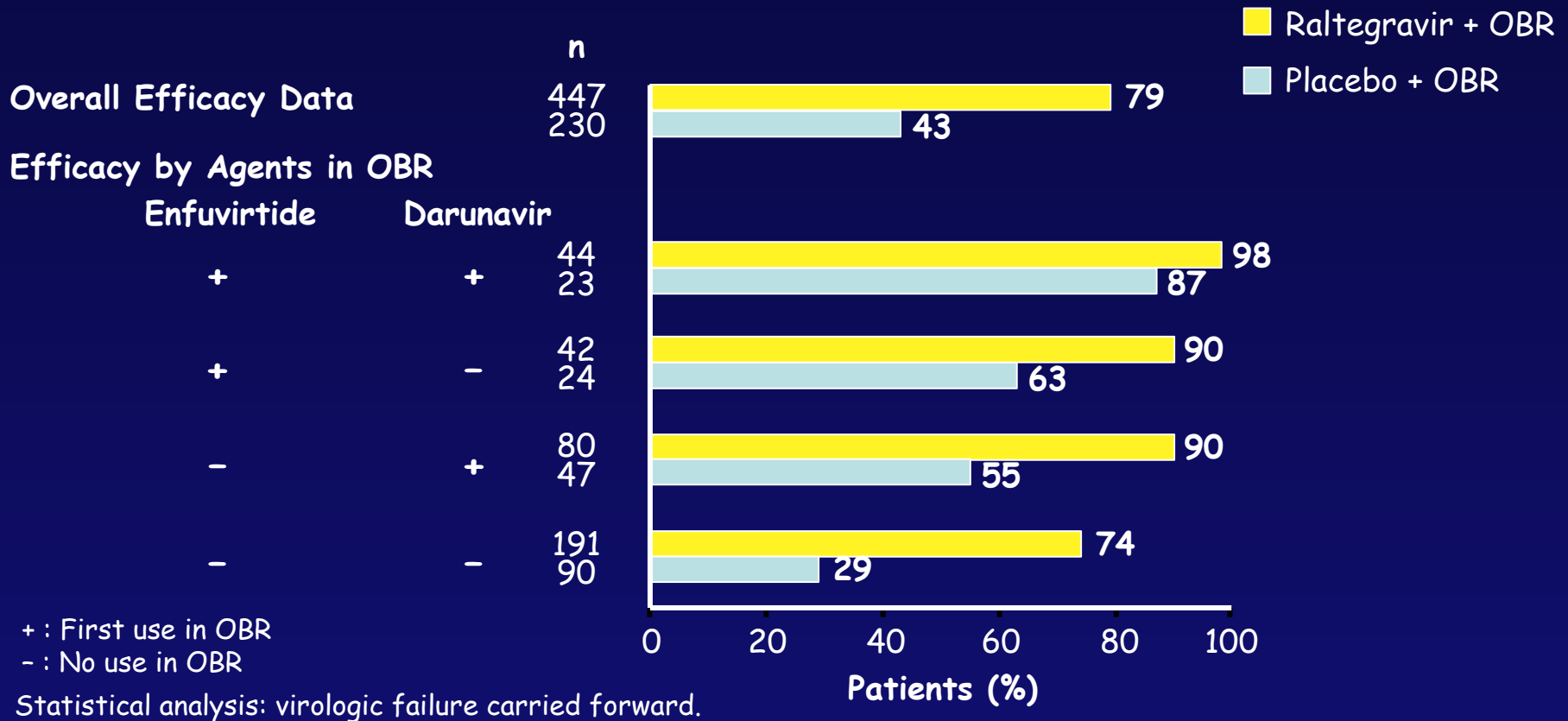


Cooper D, et al. CROI 2007. Abstract 105aLB.
Steigbigel R, et al. CROI 2007. Abstract 105bLB.

VL < 50 copies/mL (ITT, NC = F)

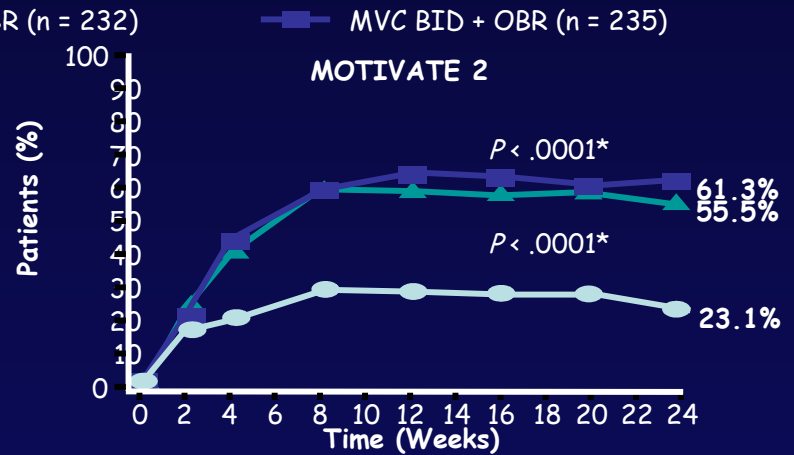
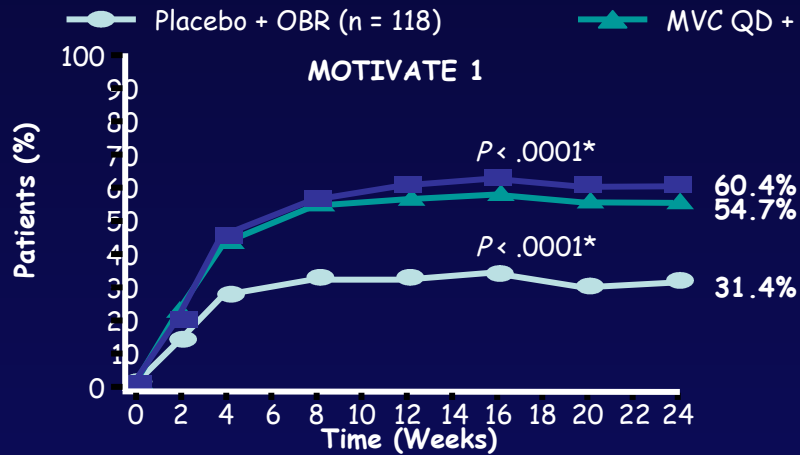


BENCHMARK 1 and 2: VL < 400 c/mL at Wk 16 by Specific Agents in OBR



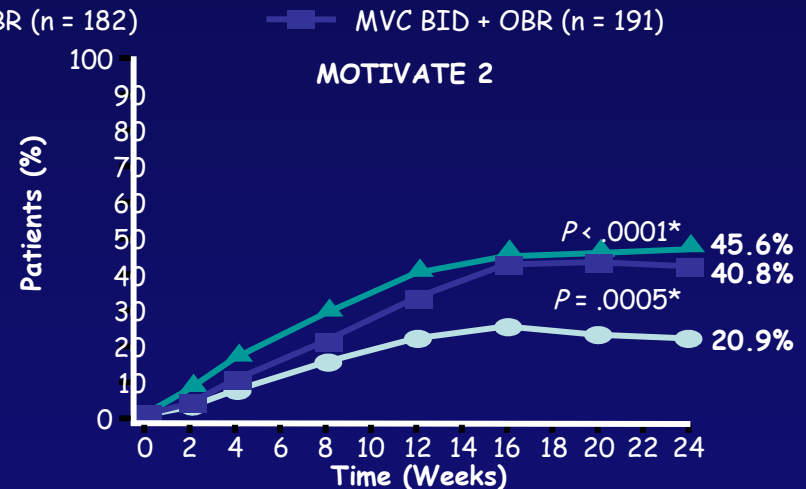
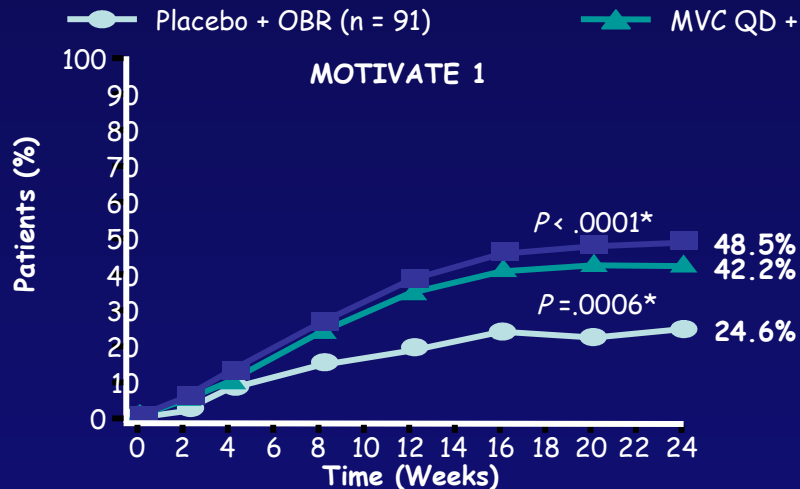
MOTIVATE 1 et 2: Maraviroc

VL < 400 copies/mL (ITT, NC = F)



*P values vs placebo at Week 24.

VL < 50 copies/mL (ITT, NC = F)



*P values vs placebo at Week 24.

Nelson M, et al. CROI 2007. Abstract 104aLB.
Lalezari J, et al. CROI 2007. Abstract 104bLB.

Objectif du traitement ARV

Une charge virale indétectable
à moins de 40 copies/ ml
dans la durée

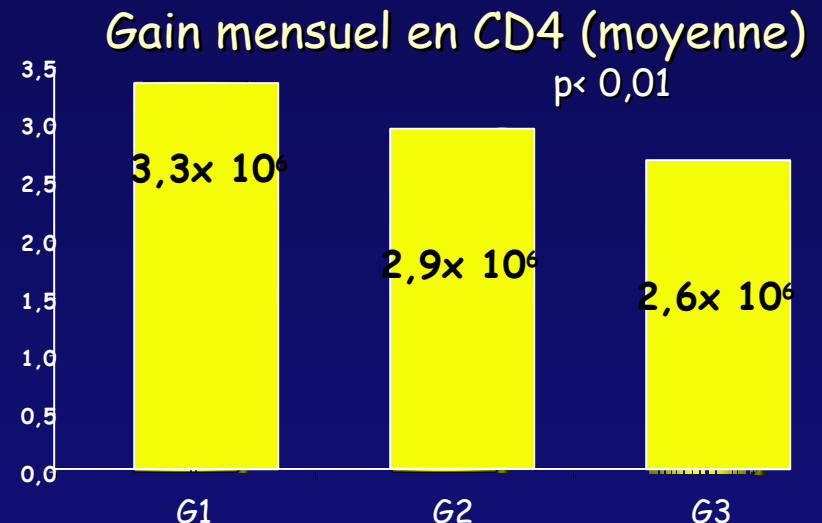
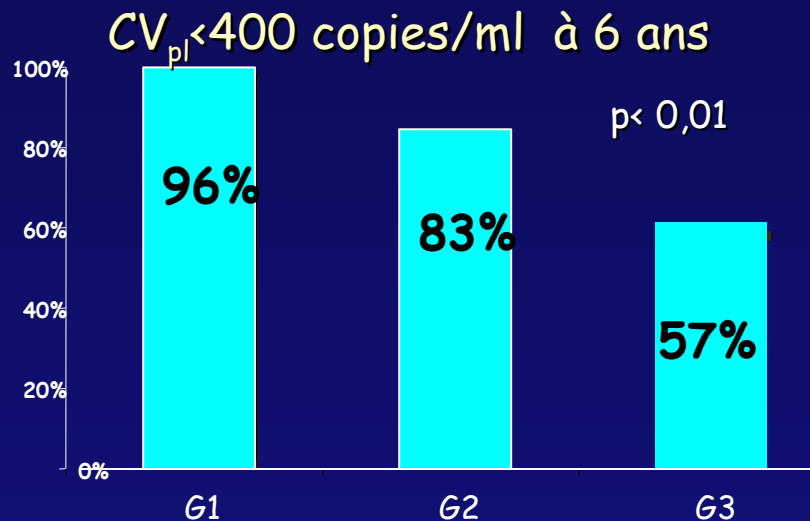
- Pour permettre
une restauration efficace de l'immunité
- Pour éviter
l'émergence de souches résistantes

Virémie persistante et évolution

- Danish HIV Cohort Study: n=2046 sous HAART (1^{ère} ligne)
- Stratification selon la $CV_{pl} > 400/ml$ pendant la période de 6 à 18 mois après début du TRT:

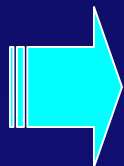
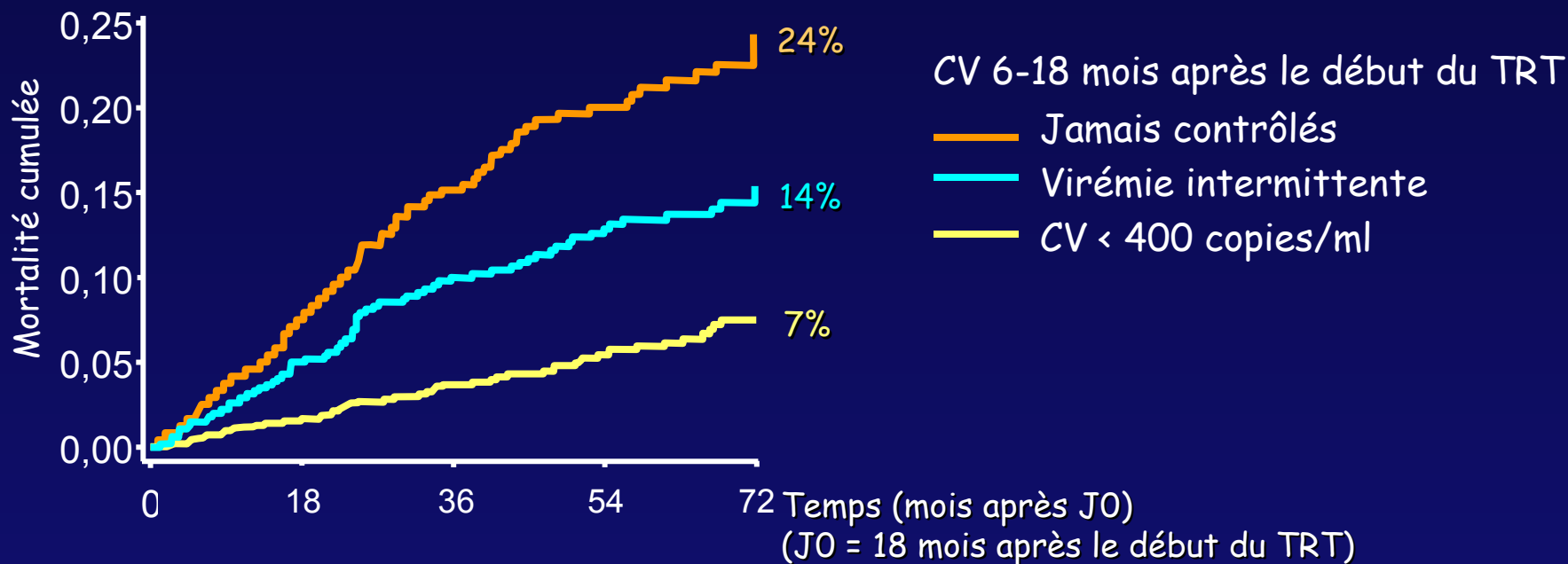
6 -18 mois après début du TRT	
Groupe 1	aucune $CV > 400$
Groupe 2	plus d' 1 $CV > 400$
Groupe 3	100% de $CV > 400$

Après 6 ans de suivi: 8898 PA/ de suivi (J0= M18)



Virémie persistante et Survie

	6 -18 mois après début du TRT	Survie à M72
Groupe 1	aucune CV >400	92.7% (95% CI, 90.5%-94.4%)
Groupe 2	plus d' 1 CV > 400	85.6% (95% CI, 82.1%-88.5%)
Groupe 3	100% de CV > 400	76.1% (95% CI, 70.6%-80.7%)



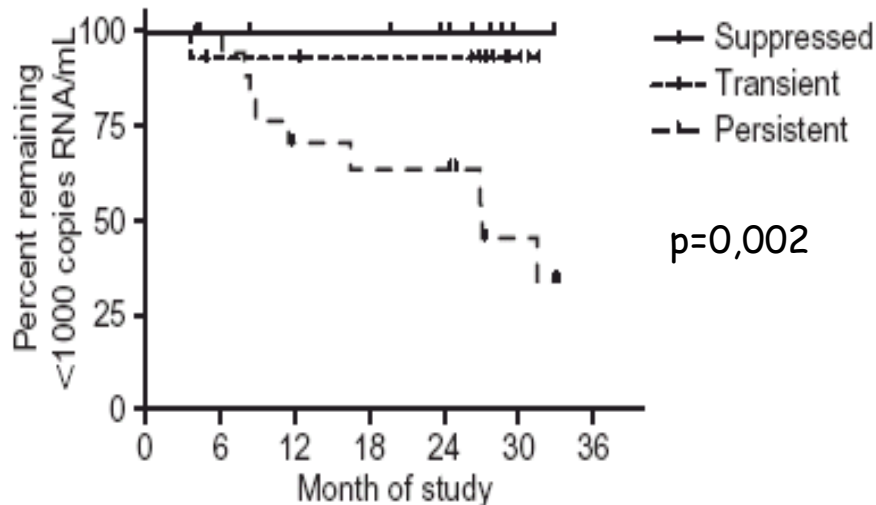
- Risque de décès à 6 ans plus élevé chez les patients avec une virémie intermittente ou jamais contrôlée

Virémie persistante et Echec virologique

- Cohorte SCOPE (n= 450)
- Patients sous TRT avec CV <1000 copies/ml depuis au moins 12 mois
n= 46 patients traités en médiane depuis 30 mois (IQ/ 19-47)

- Groupe 1: suppression virologique maintenue : $CV_{pl} < 50$ (n= 13)
- Groupe 2: $50 < CV_{pl} < 1000$ (< 50% des visites) (n= 15: 24%)
- Groupe 3: $50 < CV_{pl} < 1000$ (> 50% des visites) (n=18: 85%)

Suivi viro/immuno/clinique tous les 4 mois pendant 3 ans



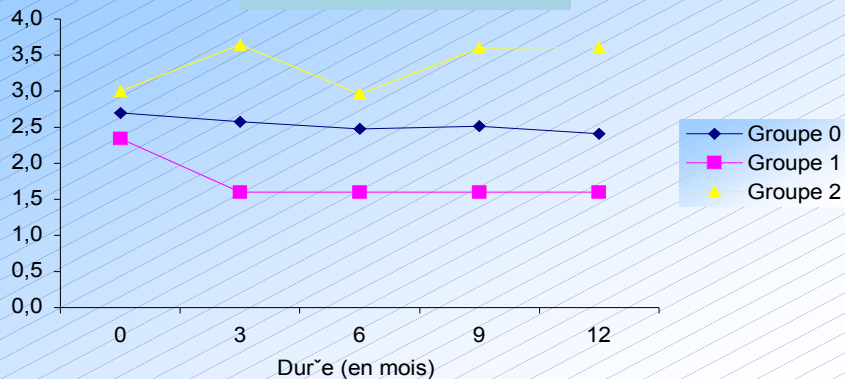
Virémie Persistante
= Echec Virologique

Virémie persistante et CD4

• N= 190 patients prétraités

ARV depuis au moins 6 mois avec une CV entre 40 et 5000 copies

Evolution CV



• Suivi sur 12 mois:

Groupe 0: $40 < CV < 5000$ copies, n= 98

Groupe 1: CV < 40 copies, n= 49

Groupe 2: CV > 5000 copies, n= 43

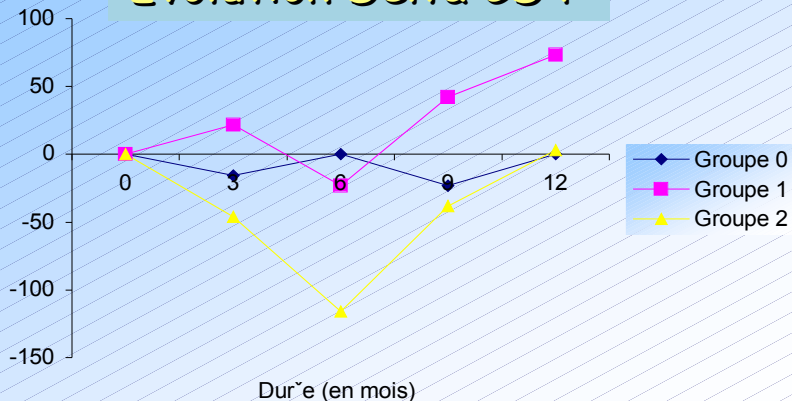
• Delta CD4 VA:

Groupe 1: + 43

Groupe 0: + 3 p= 0,22

Groupe 2: -10

Evolution Delta CD4



• Delta CD4 %:

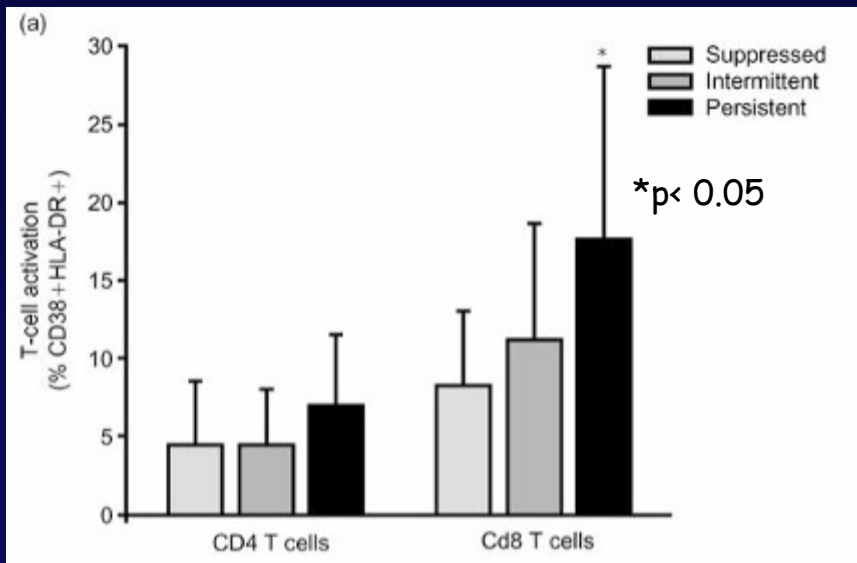
Groupe 1: + 2% (-1;+5)

Groupe 0: 0 % (-3;+2) p= 0,002

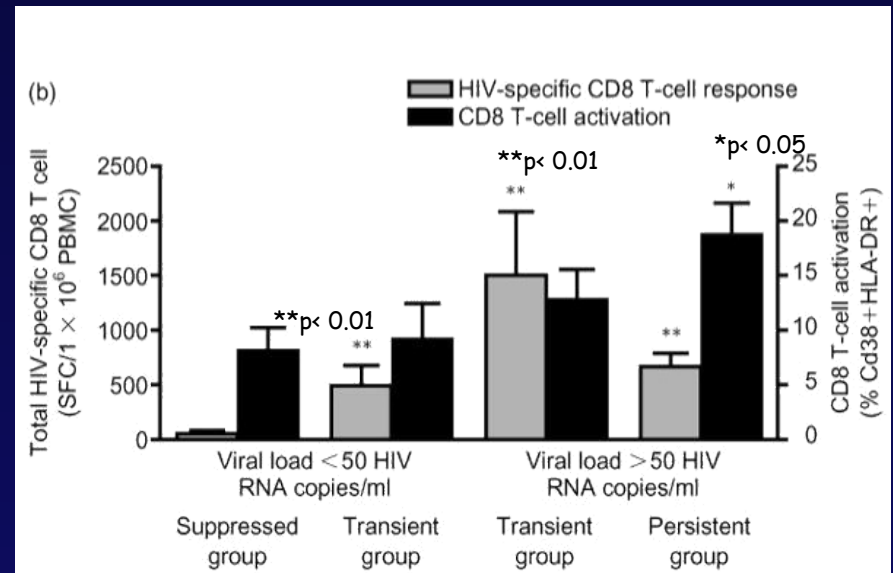
Groupe 2: +1% (-2;+2)

Virémie persistante et Fonctionnalité

• Immunologic outcomes stratified by treatment response:



CD4 and CD8 T-cell activation in patients with suppressed, intermittent, and persistent viremia.



HIV-specific (*Gag, Pol, Env, Nef, Tat and Rev*) CD8 T-cell responses

Patients with durable suppression of viremia compared to patients with intermittent viremia, stratified by the plasma HIV RNA level at the time of the ELISPOT assay.

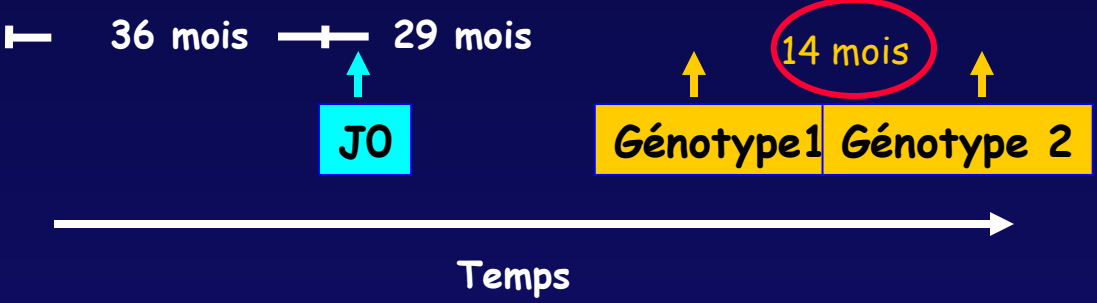


- Virémie Intermittente: Immunité Spécifique antiVIH ++
- Virémie Persistante: Marqueurs d'activation +++

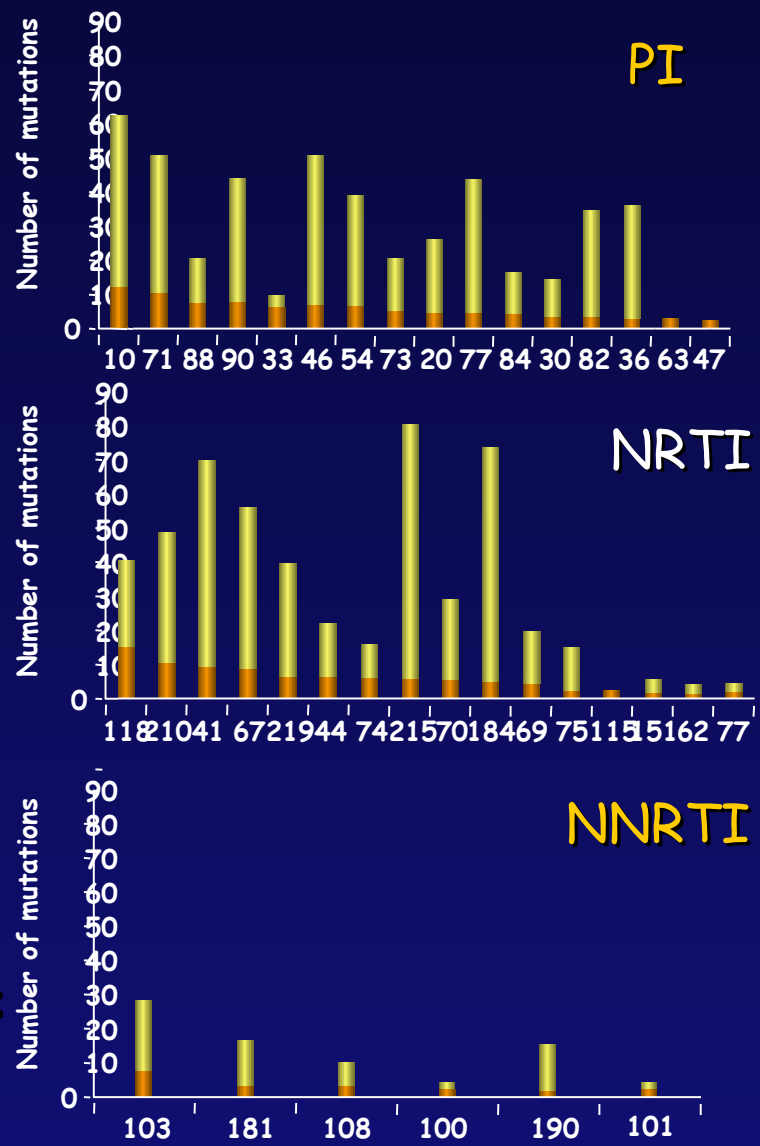
Virémie persistante et Résistance

• N= 106 patients

CD4 278 VL 3.6 CD4 336 VL 3.7 CD4 339 VL 4.0



■ Mutations génotype 1
■ Mutations apparues génotype 2



- CV > 400 c/ml, CD4 stables TRT non modifié:
- Acquisition de Nvelles mutation: 75 %
- Résistance à ≈ 4 nouveaux ARV: 60 %

CV entre 40 et 400 copies: Prévalence ?

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



- 950 patients sous traitement

Données 2005



78% < 400 copies

12,4% entre 40 et 400 copies

Données 2006



82,6% < 400 copies

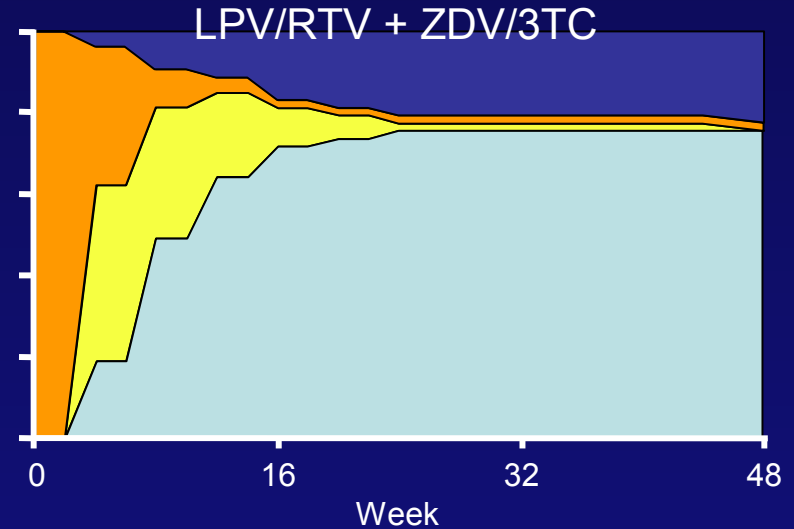
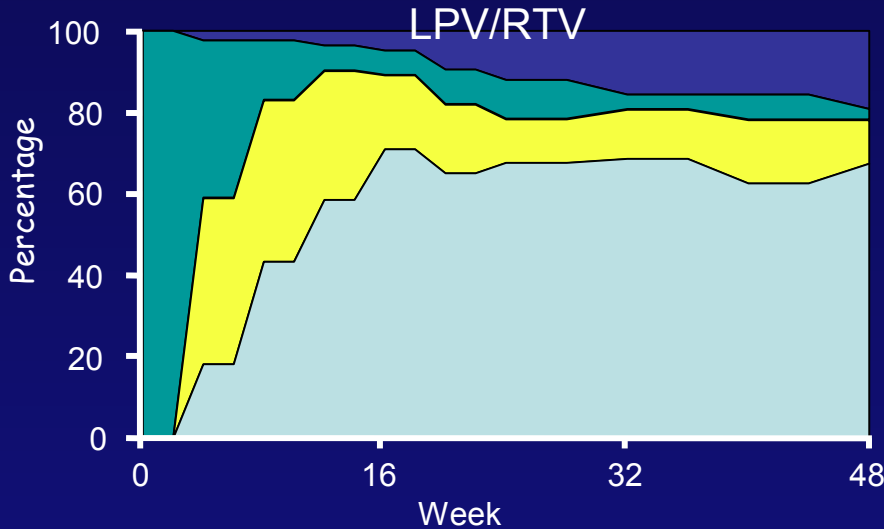
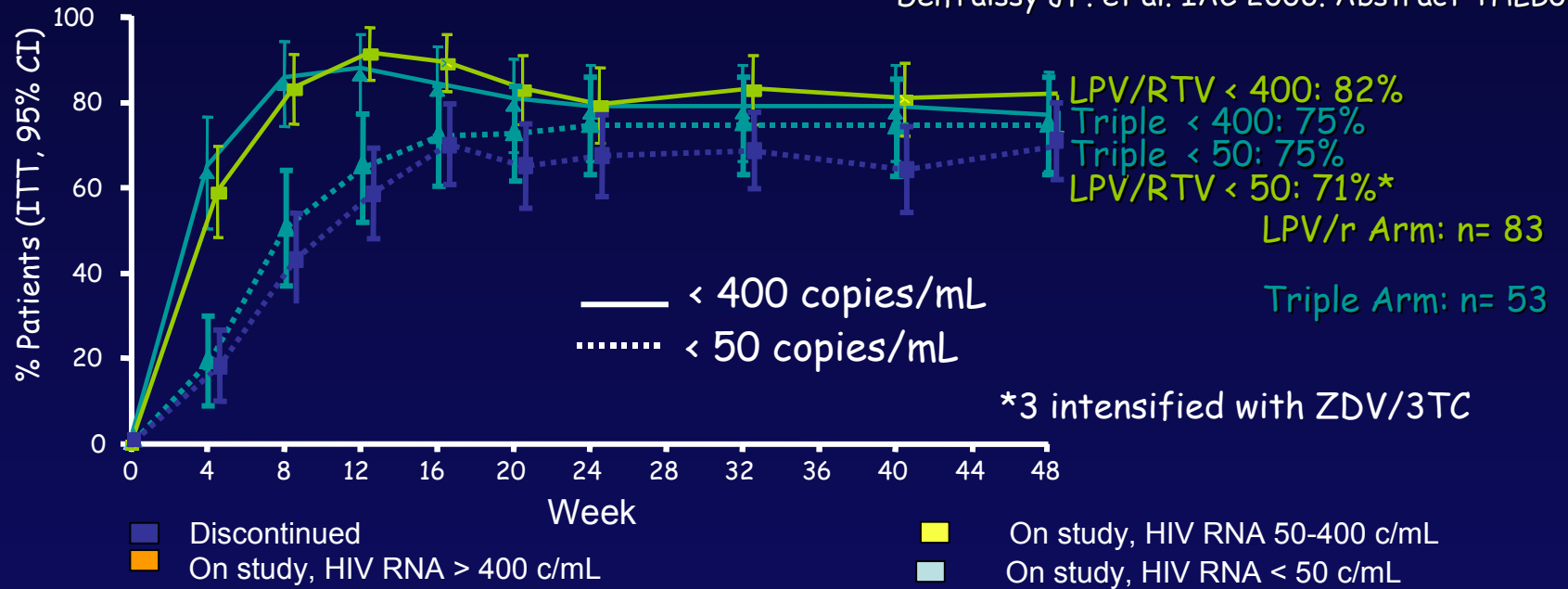
12,6% entre 40 et 400 copies



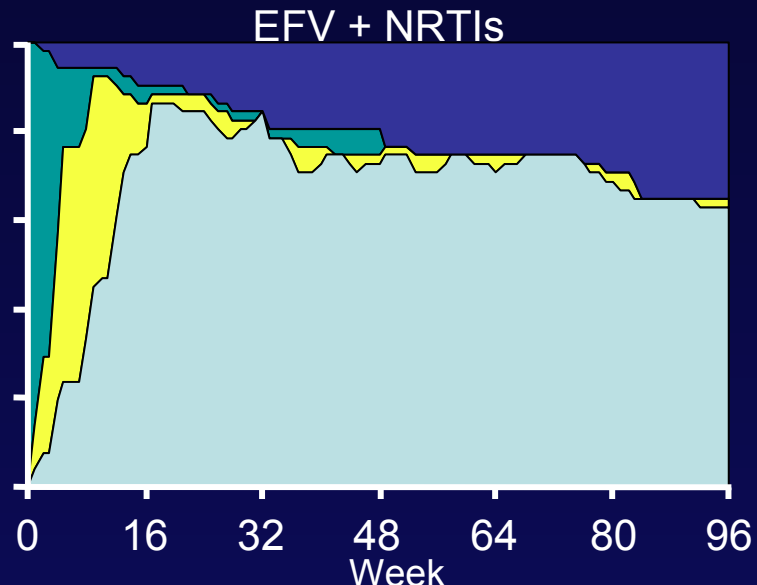
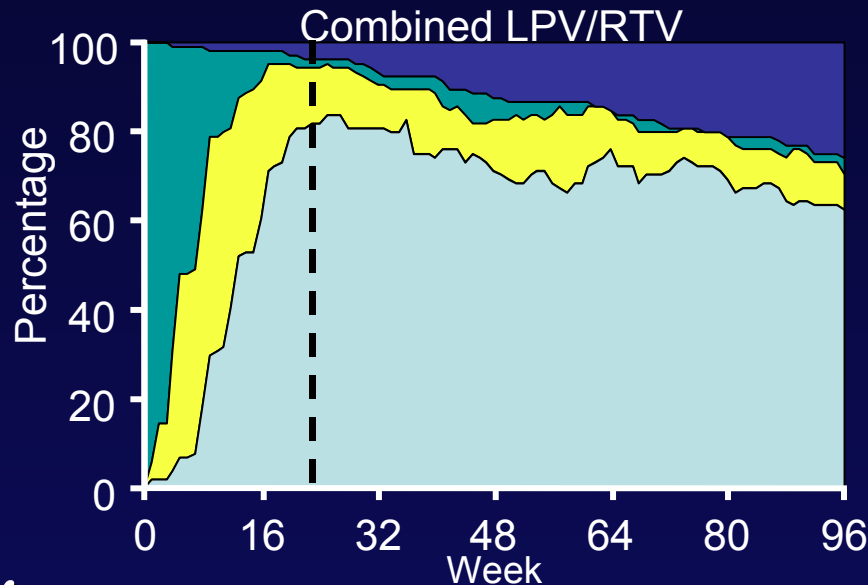
Conséquences?

Essai MONARK

Delfraissy JF. et al. IAC 2006. Abstract THLB0202.

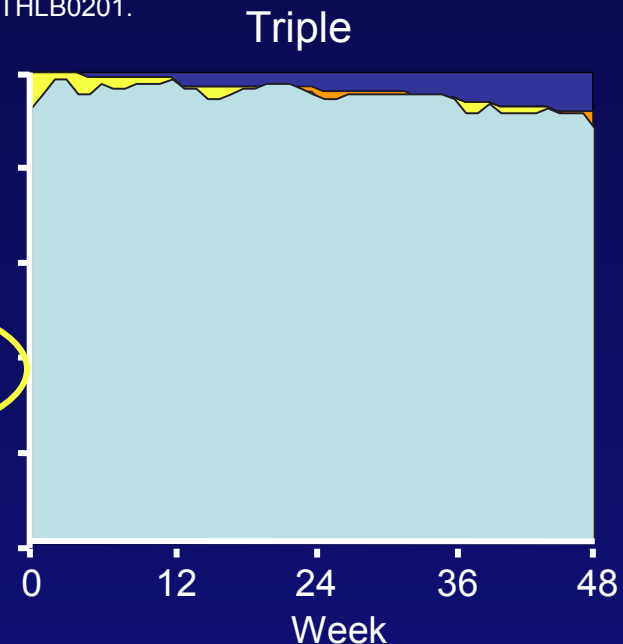
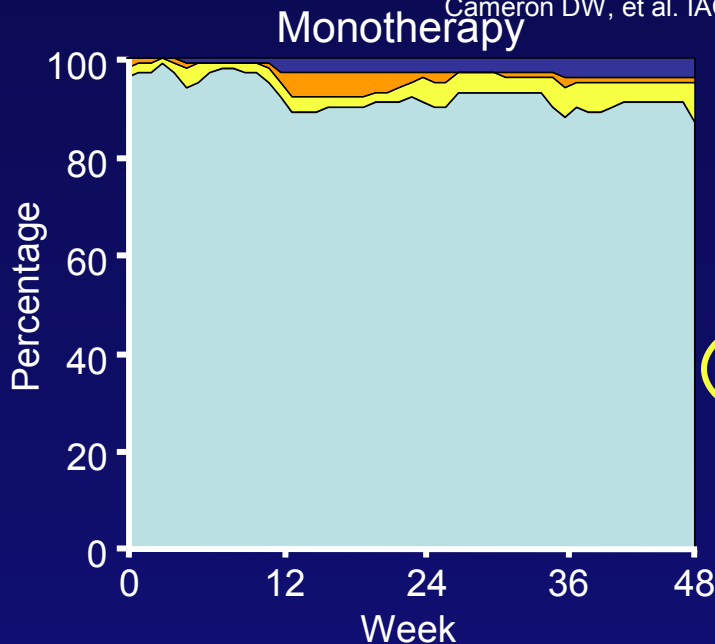


M03-613



Naifs

OK04



Cameron DW, et al. IAC 2006. M03-613 Abstract THLB0201.

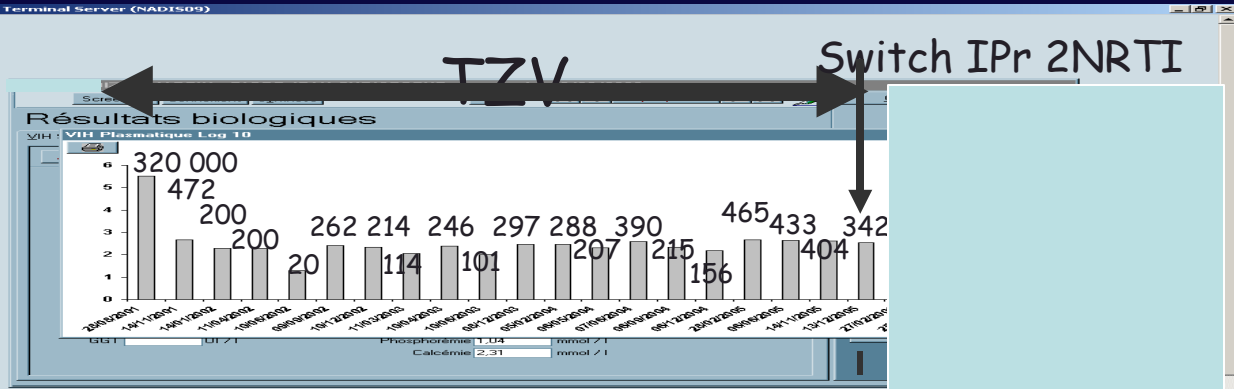
- Discontinued
- On study, HIV RNA > 500
- On study, HIV RNA 50-500
- On study, HIV RNA < 50

PréTRT

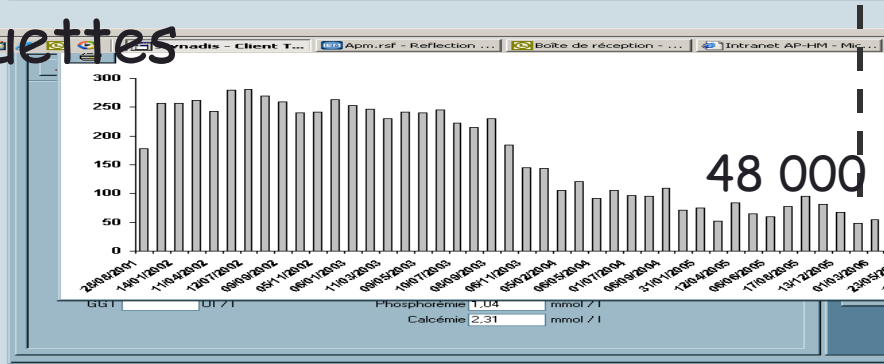
Arribas JR, et al. IAC 2006. OK04 Abstract THLB0203.

Persistance d'une activité virale: Mutations et Evolutivité clinique potentielle

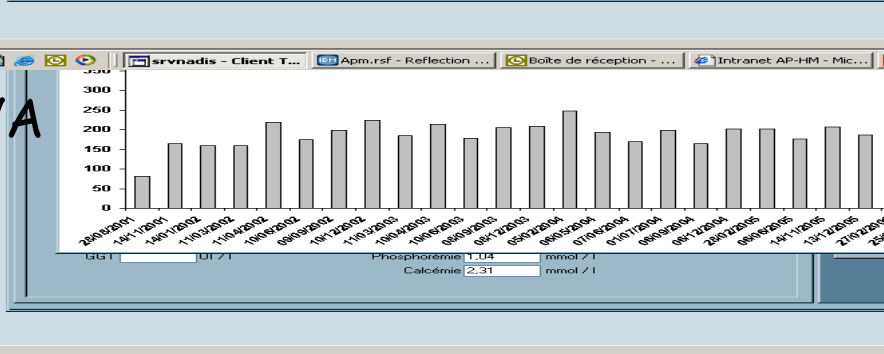
CV



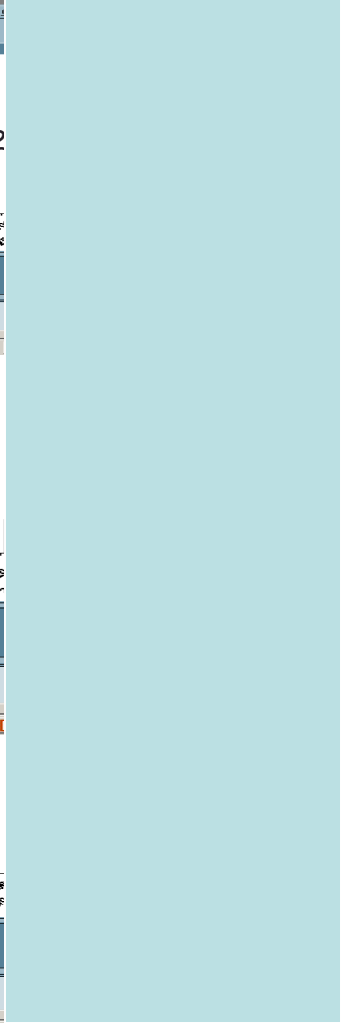
Plaquettes



CD4 VA



Génotypage:
12/2005 (342 copies)
RT: M184V L210T T215Y
PR: M36I L63P



Objectif Thérapeutique En 2007

RAPPORT 2006

Sous la direction du Professeur Patrick Yeni

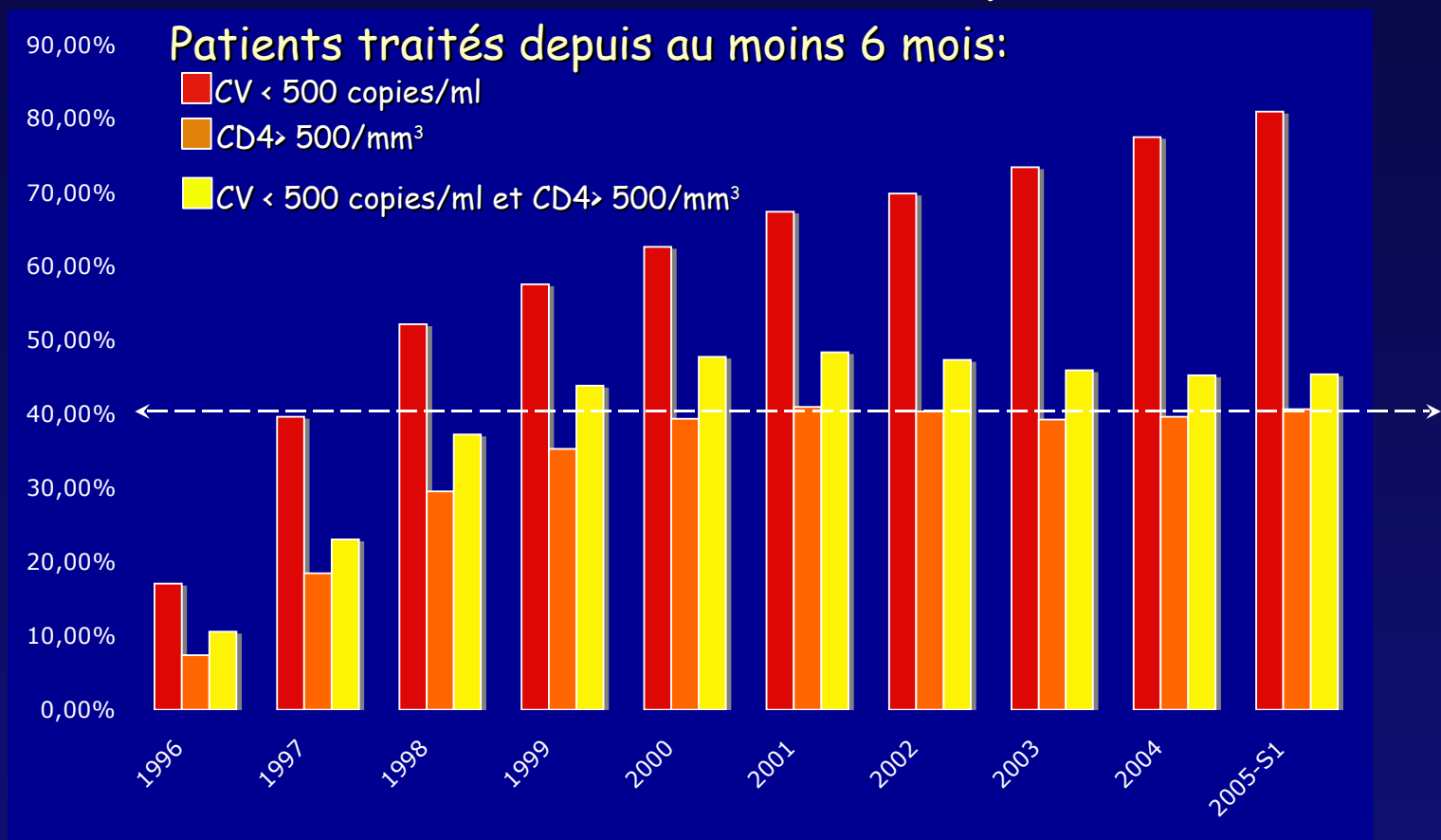
Prise
en charge
médicale
des personnes
infectées
par le **VIH**

Recommandations du groupe d'experts

CV Indétectable
Et $CD4 > 500/mm^3$

Effacité thérapeutique: De 1996 à 2005-S1

CD4 > 500/mm³: ≈ 40% depuis 2000



CV indétectable sous traitement: Le constat 2

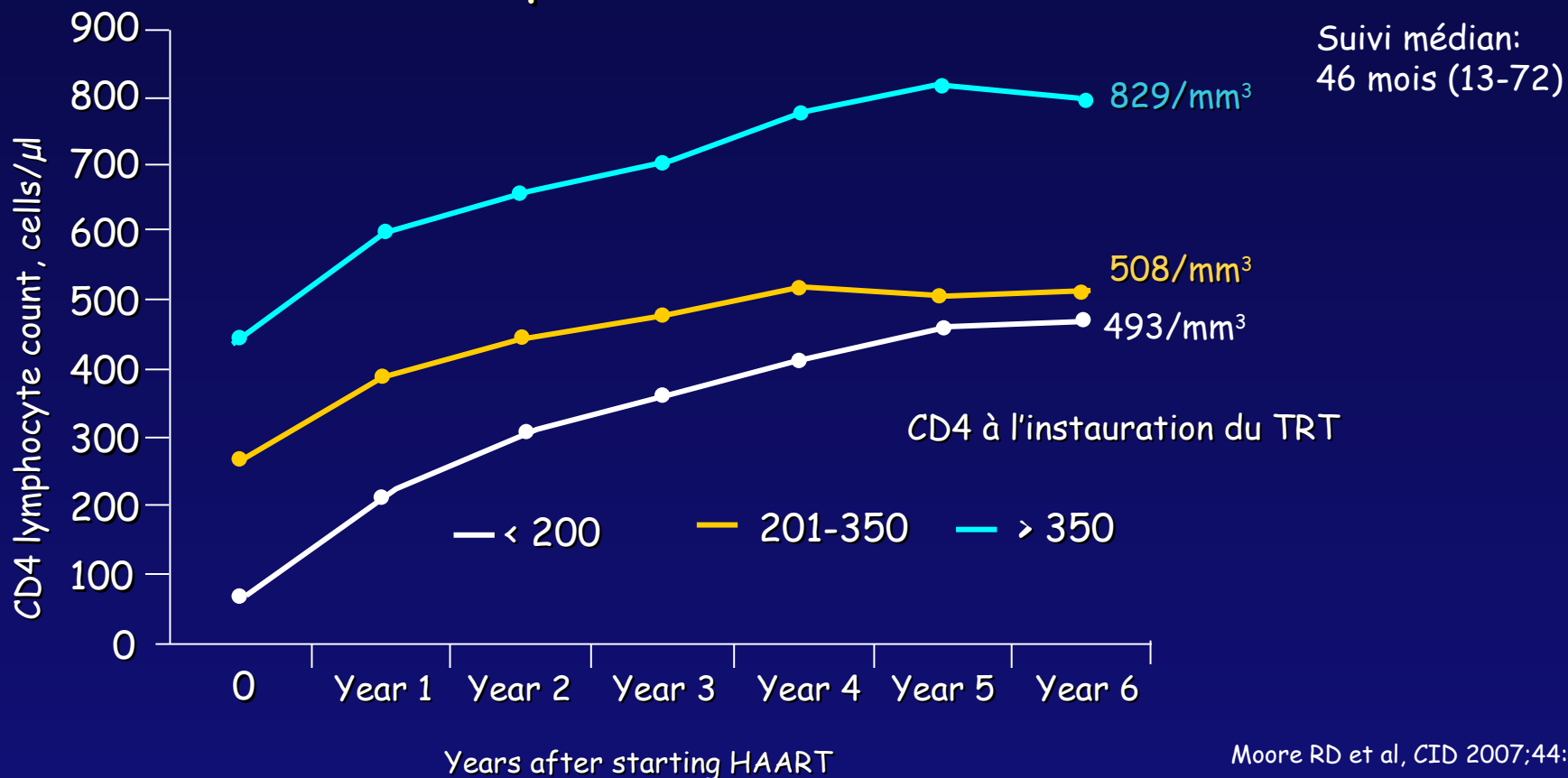
- Près de 30% de patients à « haut risque évolutif »
($CD4 < 200/m^3$ et $CV \geq 30\ 000$ copies/ml)
- Des nouveaux diagnostics à des stades tardifs et/ou infectés par des nouveaux virus
- Près de 60% des patients avec une $CV < 500$ copies/ml gardent un taux de $CD4 < 500/m^3$

Ne pas traiter trop tard !

• Johns Hopkins HIV Clinical Cohort: n= 655 patients

• Charge virale < 400 copies/ml sur 6 ans et CD4 > 500/mm³ :

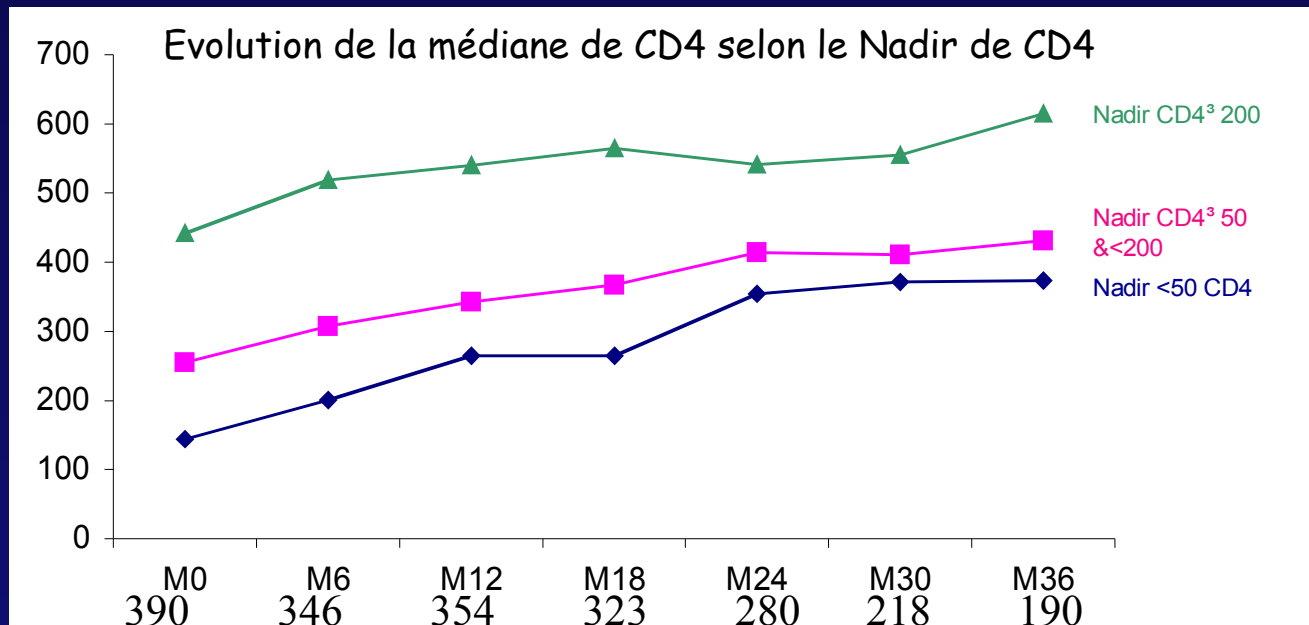
➡ 41 % des patients avec des CD4 < 200/mm³ à JO



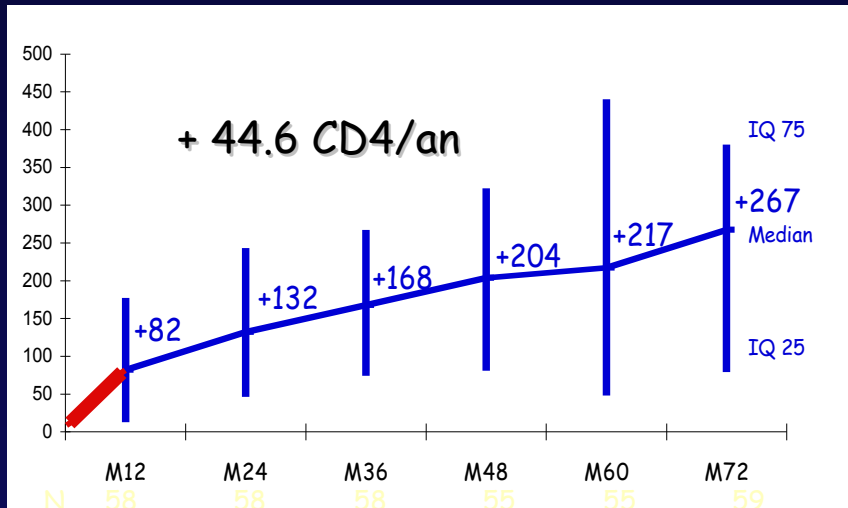
Centre de Soins de l'Infection par le VIH et des hépatites virales CHU Sainte- Marguerite



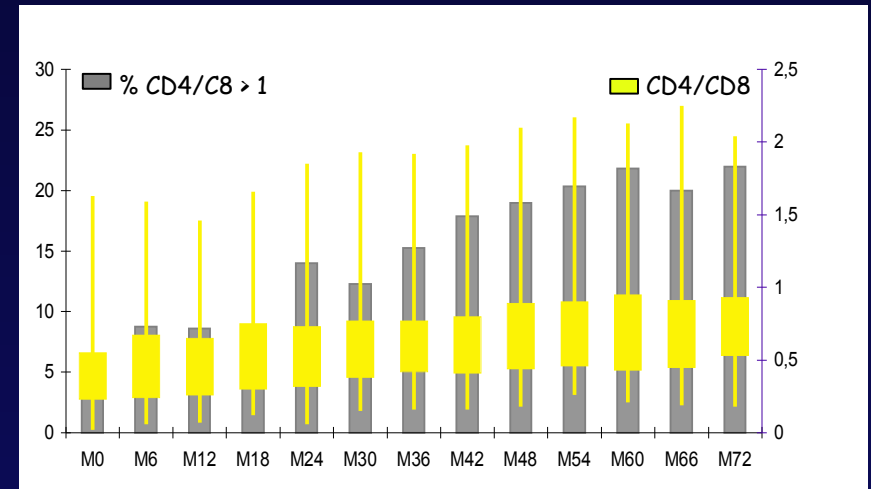
- 390 patients avec une CV <400 copies depuis plus de 12 mois
- Médiane de suivi: 35 mois
- Age médian: 37 ans (33-41)
- Médiane de suivi de séropositivité: 7,2 ans (2,6-10,7)
- CD4 JO TRT: 258 (17%) (147-385)
- CD4 JO Indétectabilité: 346(215-493)
- 31,8% UDIV/ 40,6% VHC+/23,8% Stade C



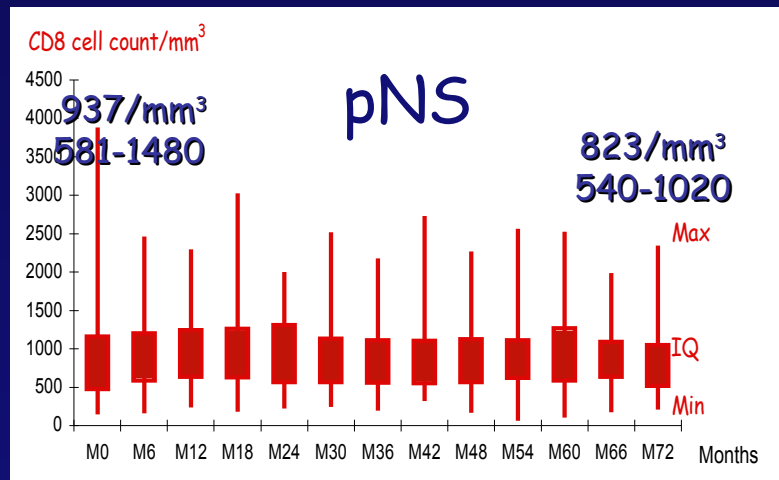
Focus sur les plus de 6 ans (n= 67)



Le Delta de CD4 est plus important au cours de la 1ère année(+ 82 versus + 44.6 CD4/an



La normalisation du rapport CD4/CD8 ne concerne que 16% des patients



- DNA Proviral: n= 40
- < 20 copies/ml: n = 12
- Détectable: n= 28 (21 à 411 copies/ml)
(21 entre 20 et 50 copies/ml)



Une intensification thérapeutique devrait être envisagée pour 70% de ces patients...

ADN proviral?

- Valeur prédictive d'un échec virologique après simplification TRT ?
- Méthodologie : analyse de cohorte

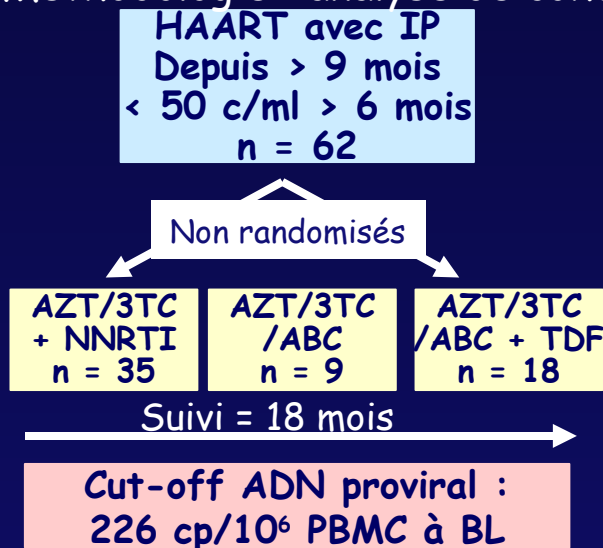


TABLE II. Characteristics of Patients According to the Virological Response During Simplification Regimens

	Patients with failure or blip (no 9)	Patients with virological success (no 53)	P-value
Nadir CD4 cell count, cells/mm ^{3a}	136 ± 71	212 ± 259	0.38
Nadir percent of CD4 ^b	13.3 ± 3.7	15 ± 11	0.8
Pre-HAART CD4 cell count, cells/mm ^{3a}	207 ± 165	226 ± 264	0.84
Pre-HAART percent of CD4 ^b	11.1 ± 5.3	14.2 ± 11.6	0.6
Pre-HAART HIV-RNA, log ₁₀ copies/ml ^a	5.57 ± 5.33	5.45 ± 5.55	0.54
Baseline CD4 cell count, cells/mm ^{3a}	448 ± 181	505 ± 277	0.55
Baseline percent CD4 ^b	21.3 ± 7.7	23 ± 9.6	0.62
CD4 cell count recovery during HAART, cells/mm ^{3a}	297 ± 168	292 ± 201	0.94
HIV-DNA cp/10 ⁶ PBMCs			
At baseline	479 ± 333	557 ± 878	0.79
At month 18	1102 ± 879	340 ± 553	0.001
Δ-HIV-DNA level ^a	623 ± 576	-217 ± 851	0.006
Patients with HIV-DNA at baseline			0.009
<226 cp/10 ⁶ PBMCs	1 (11%)	31 (58%)	
>226 cp/10 ⁶ PBMCs	8 (88,8%)	22 (41,5%)	0.66
Duration of HAART, months ^a	33,3 ± 23,5	36,7 ± 21,9	0.28
Simplified therapy			
NNRTI-based, number of patients (%)	0	9 (100)	
Three NRTIs, number of patients (%)			
Four NRTIs, number of patients (%)	2 (11.1)	16 (88.9)	

^aData are means ± standard deviation.
^bDifference between HIV-DNA levels at month 18 and at baseline.

TABLE III. Multivariate Analysis of Hazard Ratios of Virological Response During Simplification Regimen

Variables	Hazard ratio	95% CI	P-value
Gender			
Male	1		
Female	0.076	0.007–0.87	0.039
Age	0.98	0.86–1.13	0.82
Patients with HIV-DNA at baseline			
> 226 cp/10 ⁶ PBMCs	1		
< 226 cp/10 ⁶ PBMCs	0.002	0.001–0.46	0.025
Δ-HIV-DNA level ^a	1.01	0.99–1.01	0.08
HIV-DNA at month 18	1.01	0.99–1.01	0.22

^aDifference between HIV-DNA level at month 18 and at baseline.

« Etude des caractéristiques viro-immunologiques d'une population de 141 patients en charge virale indétectable (<200/<20copies/ml) depuis plus de douze mois sous thérapeutiques anti-rétrovirales »

• Phénotypage des sous-populations lymphocytaires CD4+ et CD8+: n=111

	Patients	Témoins	p
45RA62LP	37,9 ± 15,5	39,5 ± 12,2	NS
CD28CD4	88,3 ± 10,9	96,5 ± 7,6	0,001
DRCD8	25,5 ± 14	12,7 ± 12	0,001
CD38CD8	44,6 ± 18	31,8 ± 14,6	0,003

Persistance d'une baisse de fonctionnalité des CD4 et d'une hyperstimulation des CD8

• Corrélations Viro- Immunologiques: n= 82 patients

	HIV RNA < 50 n = 48	HIV RNA > 50 n = 34	p
45RA62LP	42,5 ± 15,5	33,9 ± 13,8	0,012
CD28CD4	91 ± 6,6	86,7 ± 9,8	0,015
DRCD8	22,4 ± 12,6	25,6 ± 13,4	NS
CD38CD8	42 ± 16,5	48,9 ± 14,2	0,05

Les patients avec un ARN intra-cellulaire <50 ont:

- un taux significativement plus important de cellules naives,
- une meilleure fonctionnalité au niveau des lymphocytes CD4
- une diminution plus importante du marqueur d'activation tardive CD38 sur les CD8.

New Antiretrovirals in Development

- **NRTIs/NtRTIs**
 - Amdoxovir (DAPD)
 - AVX754 (DOTC)
 - Compound X
 - Dexelvucitabine (D-d4FC)
 - Racivir (\pm FTC)
 - SN1212
- **Protease inhibitors**
 - Brecanavir (GW640385)
 - Darunavir (TMC114)
 - P-1946
- **NNRTIs**
 - BILR 355 BS
 - CSIC
 - DAPY/DATA
 - Etravirine (TMC125)
 - GW678248
 - TMC120 (microbicide)
 - TMC278
 - UC781
- **Entry inhibitors**
 - BMS-488043
 - Maraviroc
 - NB-2, NB-64
 - PRO140
 - T-649
 - TNX-355
 - Vicriviroc
- **Integrase inhibitors**
 - GS-9137
 - MK-0518
- **Maturation inhibitors**
 - PA-457

De la chimie à l'alchimie ...



- Comment traiter désormais nos patients?
 - Cibler toutes les phases de replication du virus ?
 - Chez tous les patients? Ceux en Primo- infection ?
- Quels outils de suivi thérapeutique devons nous désormais utiliser avec la mise à disposition des nouvelles classes thérapeutiques ?