

Quand débiter un traitement ?

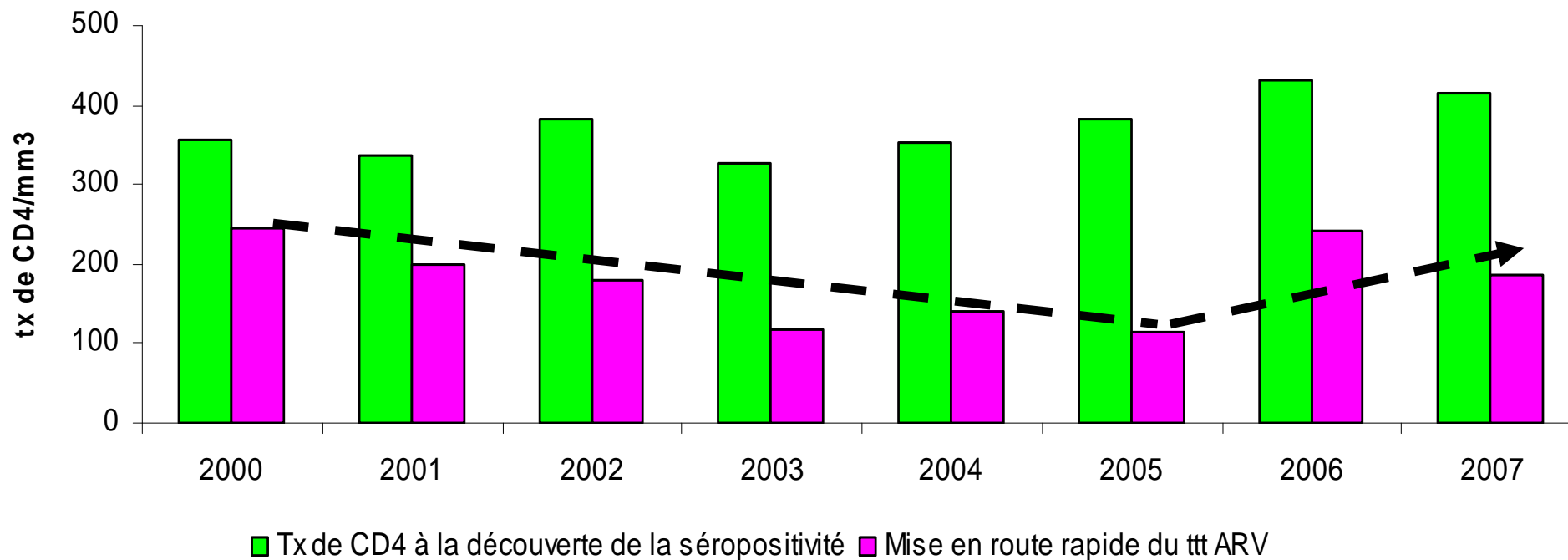
Symposium GILEAD
Journées Nationales d'Infectiologie
Marseille, le 6 Juin 2008
Pr Ch RABAUD

Quand débiter un traitement anti-rétroviral ?

Recommandations 2006-2007

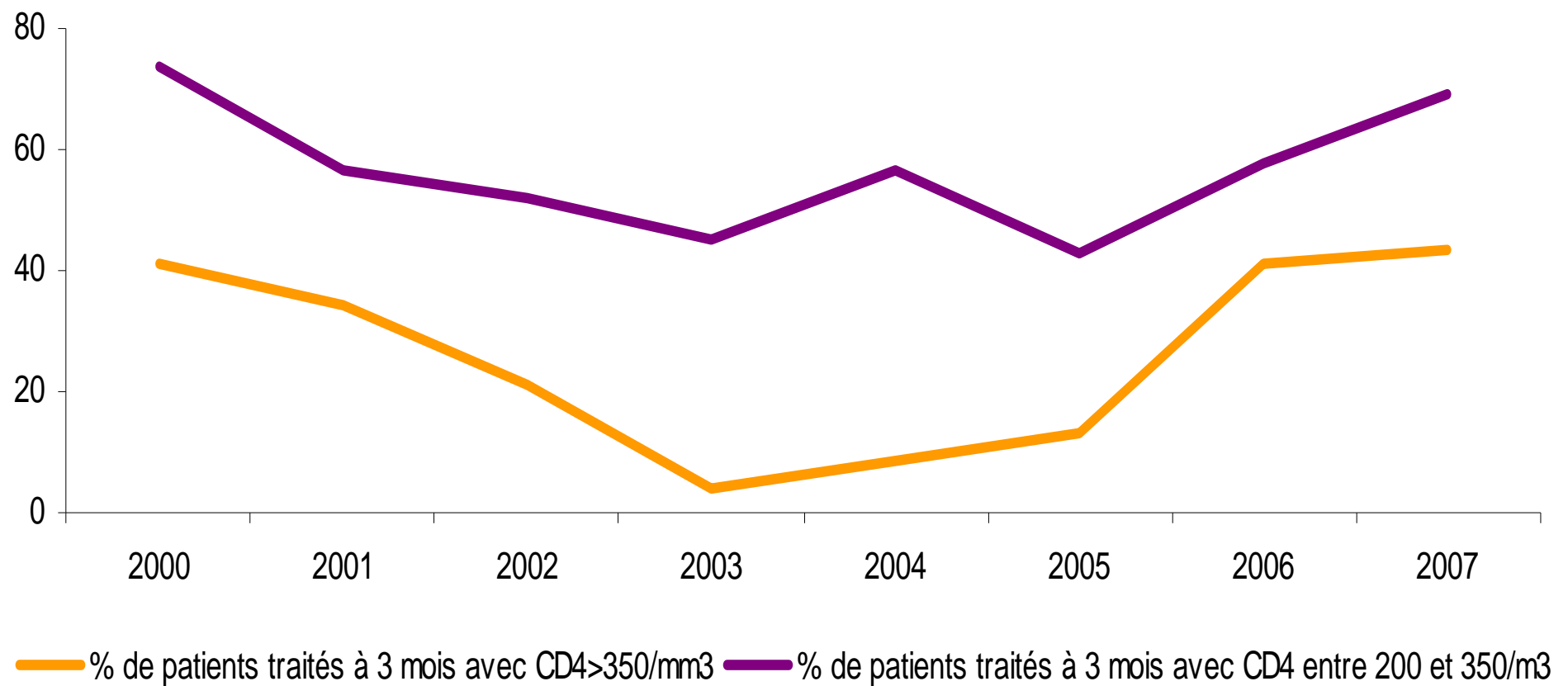
CD4	200	350	500	
France	Initiation sans délai	Initiation recommandée sauf si arguments individuels pour différer	Initiation si: CV > 100.000 cp/ml	Initiation non recommandée
EACS	Initiation sans délai	Initiation sans délai	Initiation si : CV > 100.000 cp/ml Chute CD4 > 50-100/an Age > 55 ans Co-infection VHB/VHC	Initiation non recommandée
DHHS	Initiation sans délai	Initiation sans délai	Initiation non recommandée	

Evolution des pratiques quant à la prise en charge des patients nouvellement découverts séropositifs pour le VIH dans le Nord et l'Est de la France



Analyse réalisée sur l'ensemble des patients nouvellement découverts séropositifs, hors femme enceinte et hors patient présentant une primo-infection symptomatique

Taux d'instauration d'un traitement dans les 3 mois suivant la découverte de la séropositivité en fonction du taux de lymphocytes CD4+ au diagnostic



Instauration plus précoce du traitement ARV ???

Les leçons du passé :

- 1988 : Essai Concorde : 870 pts par bras ; > 40% avec CD4+ > 500
Mortalité à 5 ans significativement supérieure dans le bras ttt précoce
- Après 1996
 - modélisation mathématique : HAART précoce et prolongé => guérison ; c'était sans compter sur les sanctuaires
 - HAART prolongé = effet indésirables : lipodystrophie, diabète, IDM, ...

Et aujourd'hui ...

Traitement Précoce de l'Infection à VIH

Traiter au-delà de 350 CD4/mm³ ?

**Bénéfices individuels
potentiels**

Préservation du système immunitaire ?

Diminution du risque de morbi-mortalité lié au VIH ?

CD4 initiaux et espérance de gain immunologique

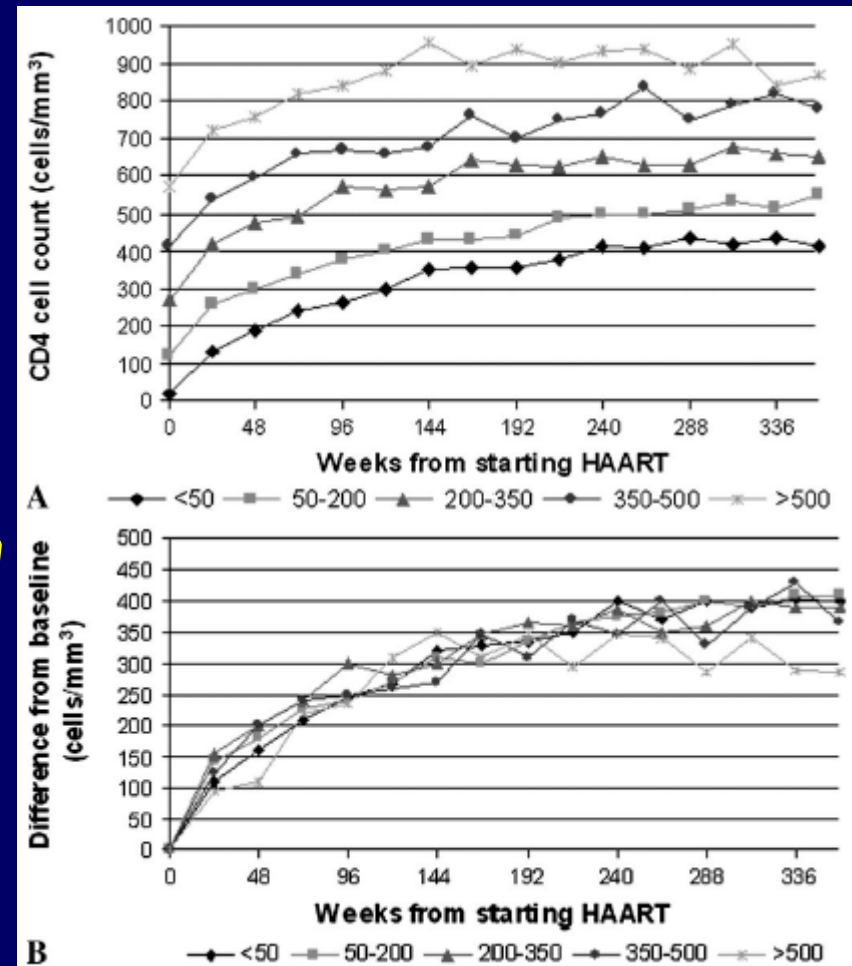
- 5299 patients naïfs débutant une HAART (cohorte ATHENA)

- Sous groupe de 544 patients sous HAART continu pendant au moins 7 ans (traitement débuté entre juillet 1996 et juin 1998)

- 344 d'entre eux virologiquement contrôlés pendant > 5 ans

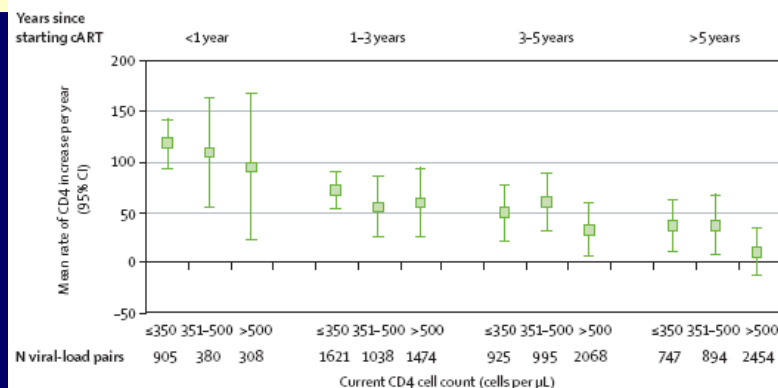
CONCLUSIONS

HAART restoration of CD4 cell counts in HIV-infected individuals to levels normally seen in uninfected individuals takes a long time and is not feasible within 7 years in most patients who initiate HAART with CD4 cell counts <350 cells/mm³.



CD4 initiaux et espérance de gain immunologique

Cohorte EUROSIDA



CD4 count at initiation of cART (cells per μL)	Time since starting cART (years)	N* (%)	Rate of CD4 count increases per year (cells per μL)† mean (95% CI)	Current CD4 (cells per μL) mean (95% CI)
≤200	<1	711 (5.1)	76 (53 to 99)	204 (195 to 213)
	1-3	2124 (15.4)	69 (63 to 76)	322 (315 to 327)
	3-5	2109 (15.3)	50 (36 to 69)	431 (422 to 440)
	>5	2164 (15.7)	32 (18 to 46)	497 (488 to 507)
201-350	<1	539 (3.9)	129 (91 to 166)	374 (363 to 385)
	1-3	1158 (8.4)	50 (25 to 74)	519 (507 to 530)
	3-5	1088 (7.9)	47 (24 to 69)	618 (604 to 631)
	>5	1184 (8.6)	23 (2 to 44)	676 (661 to 692)
>350	<1	343 (2.5)	90 (37 to 144)	580 (558 to 602)
	1-3	851 (6.2)	50 (18 to 82)	684 (666 to 701)
	3-5	791 (5.7)	17 (-17 to 51)	781 (760 to 801)
	>5	747 (5.4)	21 (-12 to 54)	794 (770 to 818)

* Number of viral load pairs included in analysis. †Adjusted for age, cART regimen started, nucleoside pair started, time taken for initial virological suppression, and change in CD4 since starting cART.

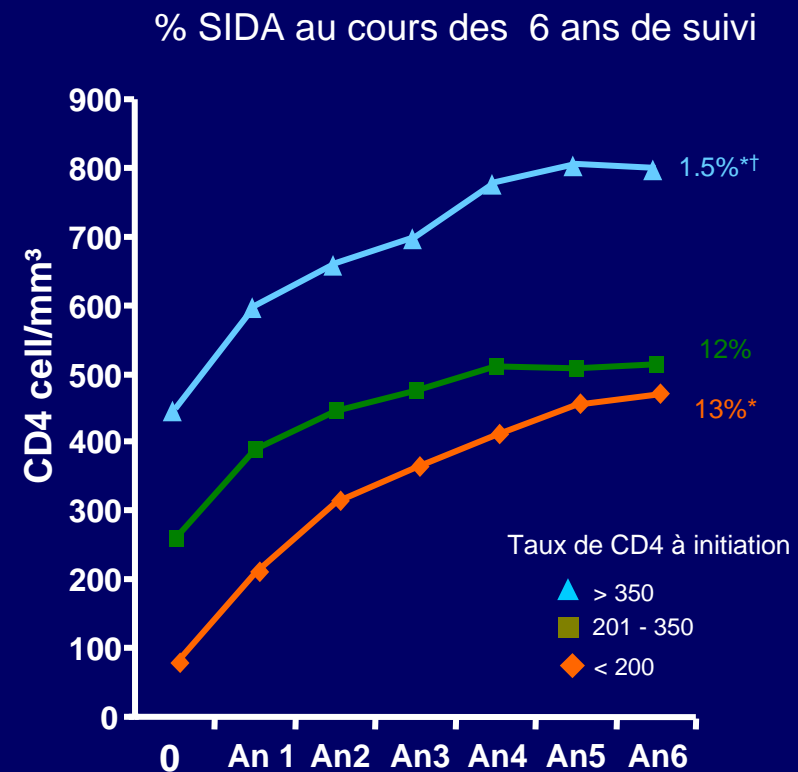
Table 3: Adjusted rate of CD4 count increases (per year) with viral load of less than 50 copies per mL, and relation between CD4 count at starting cART (cells per μL) and time since starting cART

- 1835 patients naïfs sous HAART avec une période d'indéfectabilité virologique
- Conclusion:
 - Patients avec une CV indétectable continue à augmenter significativement le nombre de CD4.
 - Patients débutant un traitement ARV avec un taux de CD4 > 350 cell/mm³, atteignent un niveau de CD4 comparable aux individus HIV- après 3 ans de traitement.

Diminution risque morbi-mortalité

Johns Hopkins HIV Cohort

- 280 Patients contrôlés virologiquement ≥ 6 ans
- Seuls les patients avec CD4 >350 retrouvent un taux de CD4 normal
- Taux de progression clinique significativement plus élevé si CD4 initial $< 200/\text{mm}^3$

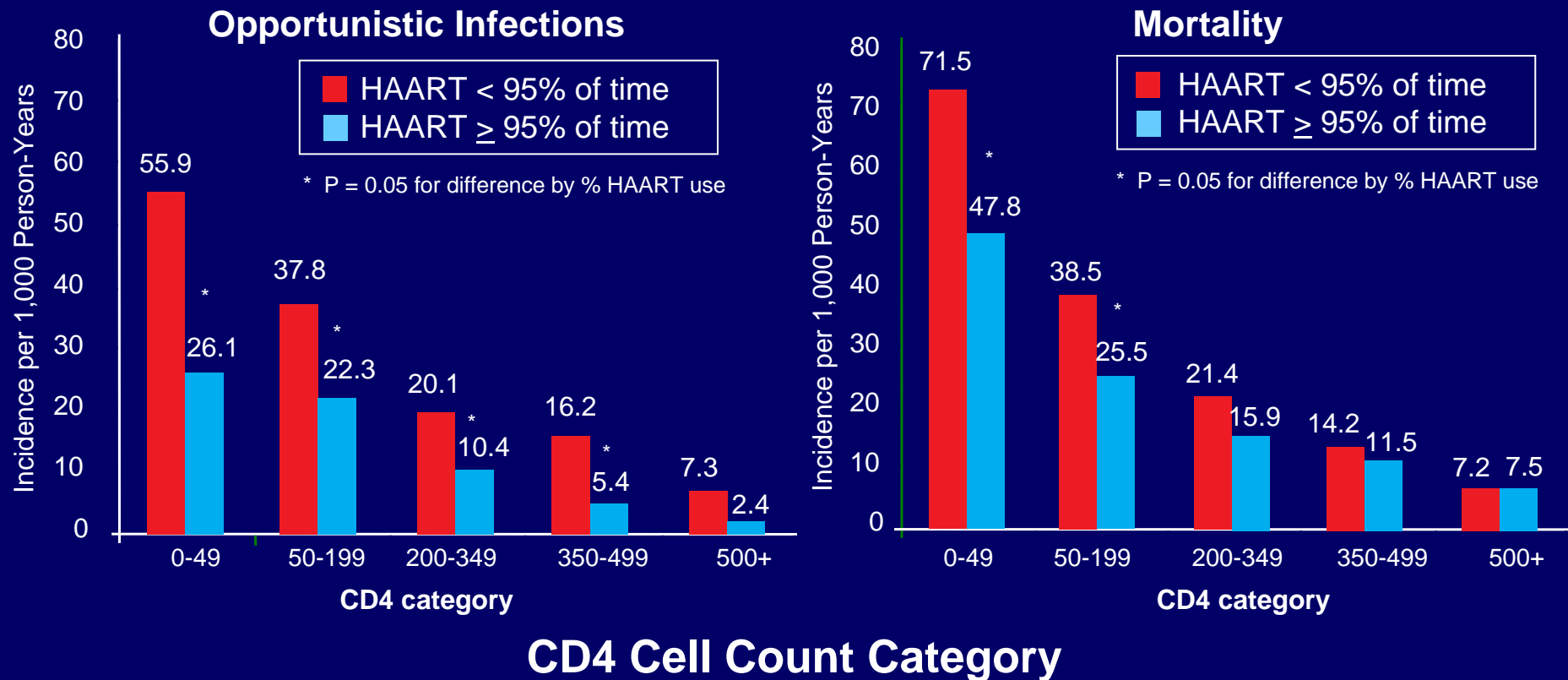


* $p < 0,02$

† $P < .05$ comparé à CD4 < 200

Cohorte HOPS : Early, Uninterrupted ART Associated with Improved Outcomes

Incidence per 1,000 patient years by pre-HAART CD4 count and % time on HAART (n = 4,421)



Diminution risque morbi-mortalité : Corrélation immuno-clinique

- 17609 patients naïfs débutant une HAART
(= 30313 patient-années, UK collaborative HIV cohort),

Current CD4 cell count (cells/ μ l)	AIDS or death	Severe AIDS or death	Death alone
≥ 650			
Follow-up (person-years)	5638	5753	5808
No. AIDS/death	54	29	10
Rate AIDS/death [per 100person-years (95% CI)]	0.96 (0.70–1.22)	0.50 (0.31–0.69)	0.17 (0.08–0.32)
500–649			
Follow-up (person-years)	5906	6047	6136
No. AIDS/death	91	49	12
Rate AIDS/death [per 100person-years (95% CI)]	1.54 (1.22–1.86)	0.81 (0.58–1.04)	0.20 (0.10–0.34)
350–499			
Follow-up (person-years)	8915	9238	9430
No. AIDS/death	222	136	30
Rate AIDS/death [per 100person-years (95% CI)]	2.49 (2.16–2.82)	1.47 (1.22–1.72)	0.32 (0.20–0.44)
200–349			
Follow-up (person-years)	7313	7658	7967
No. AIDS/death	359	233	46
Rate AIDS/death [per 100person-years (95% CI)]	4.91 (4.39–5.43)	3.04 (2.64–3.44)	0.58 (0.41–0.75)
50–199			
Follow-up (person-years)	2172	2376	2699
No. AIDS/death	452	348	83
Rate AIDS/death [per 100person-years (95% CI)]	20.81 (18.8–22.8)	14.65 (13.08–16.22)	3.08 (2.40–3.76)
<50			
Follow-up (person-years)	36	446	776
No. AIDS/death	379	366	156
Rate AIDS/death [per 100person-years (95% CI)]	102.71 (92.2–113.3)	82.06 (73.5–90.6)	20.10 (16.88–23.42)

In summary, the trend of decreasing rate of AIDS and death with higher CD4 cell count is present across the CD4 cell count range ≥ 350 cells/ μ l and may even persist across CD4 cell counts ≥ 500 cells/ μ l.

Diminution risque morbi-mortalité : Corrélation immuno-clinique

- 2435 patients (cohortes APROCO et GEICSA), sous HAARTc, 61% naïfs
- Calcul des taux de mortalité par temps passé dans une strate immunologique donnée
- Standardisation sur les taux de la population générale (SMR)

TABLE 3. Mortality Rates and SMRs in HIV-Infected Adults, ANRS CO8 APROCO-COPILOTE and ANRS CO3 AQUITAINE Cohorts, 1997 to 2005, According to Cumulated Time Spent With CD4 Count ≥ 500 Cells/mm³, After the Time of Truncation*

Time of Truncation* After Initiation of cART (y)	Total			Patients With CD4 Count ≥ 500 Cells/mm ³ After the Time of Truncation								
	Patients (N)	PYs	Deaths (n)	Patients (N)	Median Time Spent (y)	IQR	PYs	Deaths (n)	Rates (per 100 PYs)	(95% CI)	SMR	(95% CI)
0	2435	13,954	288	1208	4.5	(2.1 to 7.0)	5402	37	0.7	(0.5 to 0.9)	2.5	(1.8 to 3.5)
1	2182	11,685	208	1156	4.2	(2.1 to 6.4)	4817	29	0.6	(0.4 to 0.8)	2.1	(1.4 to 3.1)
2	2065	9561	176	1083	4.0	(2.1 to 5.6)	4080	26	0.6	(0.4 to 0.9)	2.2	(1.4 to 3.2)
3	1949	7551	141	1031	3.5	(1.8 to 4.8)	3345	22	0.7	(0.4 to 0.9)	2.1	(1.3 to 3.2)
4	1835	5660	108	967	3.0	(1.5 to 3.8)	2606	18	0.7	(0.4 to 1.0)	2.1	(1.3 to 3.4)
5	1648	3915	62	864	2.4	(1.4 to 3.0)	1880	12	0.6	(0.3 to 1.0)	1.9	(1.0 to 3.2)
6	1430	2389	25	763	1.6	(1.0 to 2.2)	1189	2	0.2	(0.0 to 0.4)	0.5	(0.1 to 1.6)
7	1143	1084	6	610	0.9	(0.5 to 1.3)	543	1	0.2	(0.0 to 0.5)	0.5	(0.0 to 2.6)

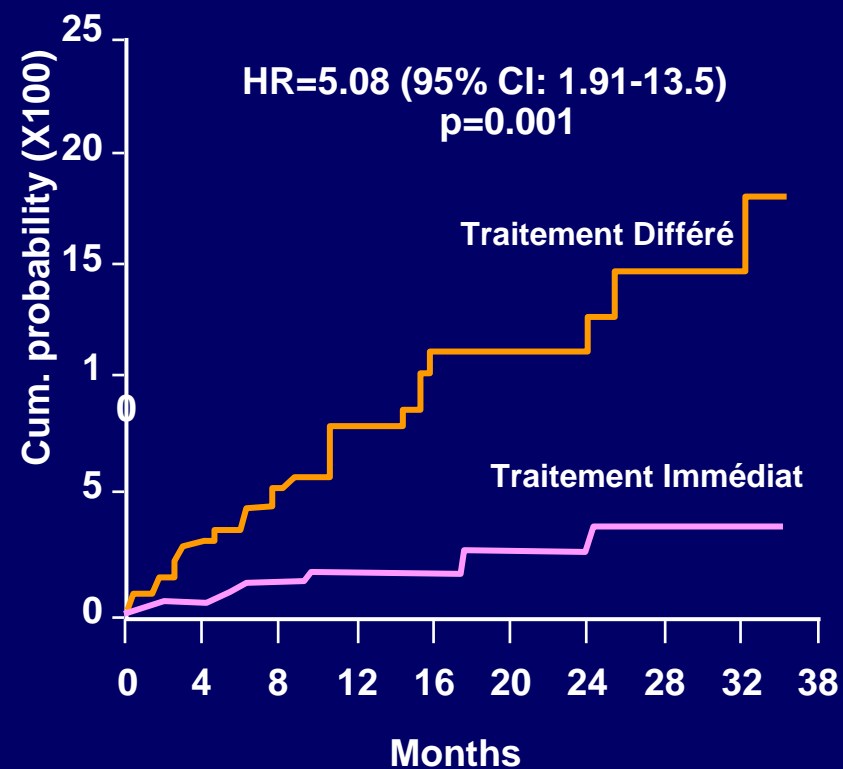
Les patients traités et qui maintiennent un taux de CD4+ > 500/mm³ pendant au moins 6 ans, ont une espérance de vie comparable à la population générale

Diminution risque morbi-mortalité : Corrélation immuno-clinique

Essai SMART

- Patients naïfs ou non de traitement antiretroviral à la randomisation
 - Traitement Immédiat : n=249 (131 naïfs)
 - Traitement Différé : n=228 (118 naïfs)
- Risque plus grand d'IO, IO/décès, évènements non-SIDA sérieux dans le bras "Traitement Différé"
- Augmentation du risque > 5 fois avec un traitement différé.

Composite endpoint¹



Diminution risque morbi-mortalité : Corrélation immuno-clinique

Essai SMART

Dernière valeur de CD4 (/mm ³)	ARV différé			ARV immédiat		
	Années-pt (%)	Evénements (tous/avt ARV)	Taux (%p.a)	Années-pt (%)	Evénements (tous/avt ARV)	Taux (%p.a)
< 250	19 (6,4)	3 (2)	16,0	10 (2,6)	1	10,4
250-349	65 (21,7)	6 (3)	9,2	30 (7,9)	2	6,7
350-499	118 (39,5)	9 (7)	7,6	109 (28,8)	2	1,8
≥ 500	97 (32,4)	3 (2)	3,1	230 (60,7)	0	0

Traitement Précoce de l'Infection à VIH

Traiter au-delà de 350 CD4/mm³ ?

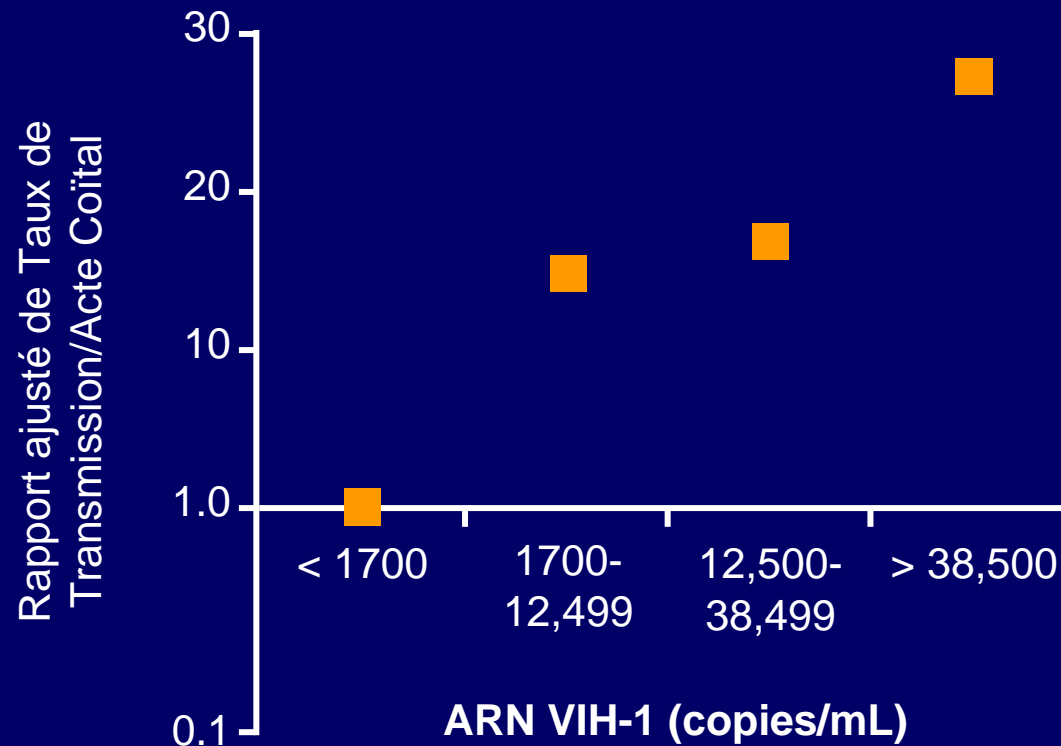
**Bénéfice général
potentiel**

Réduire le risque de transmission du virus

=> Lutter contre l'extension de l'épidémie

Traitement ARV Diminue la Transmission chez les Hétérosexuels

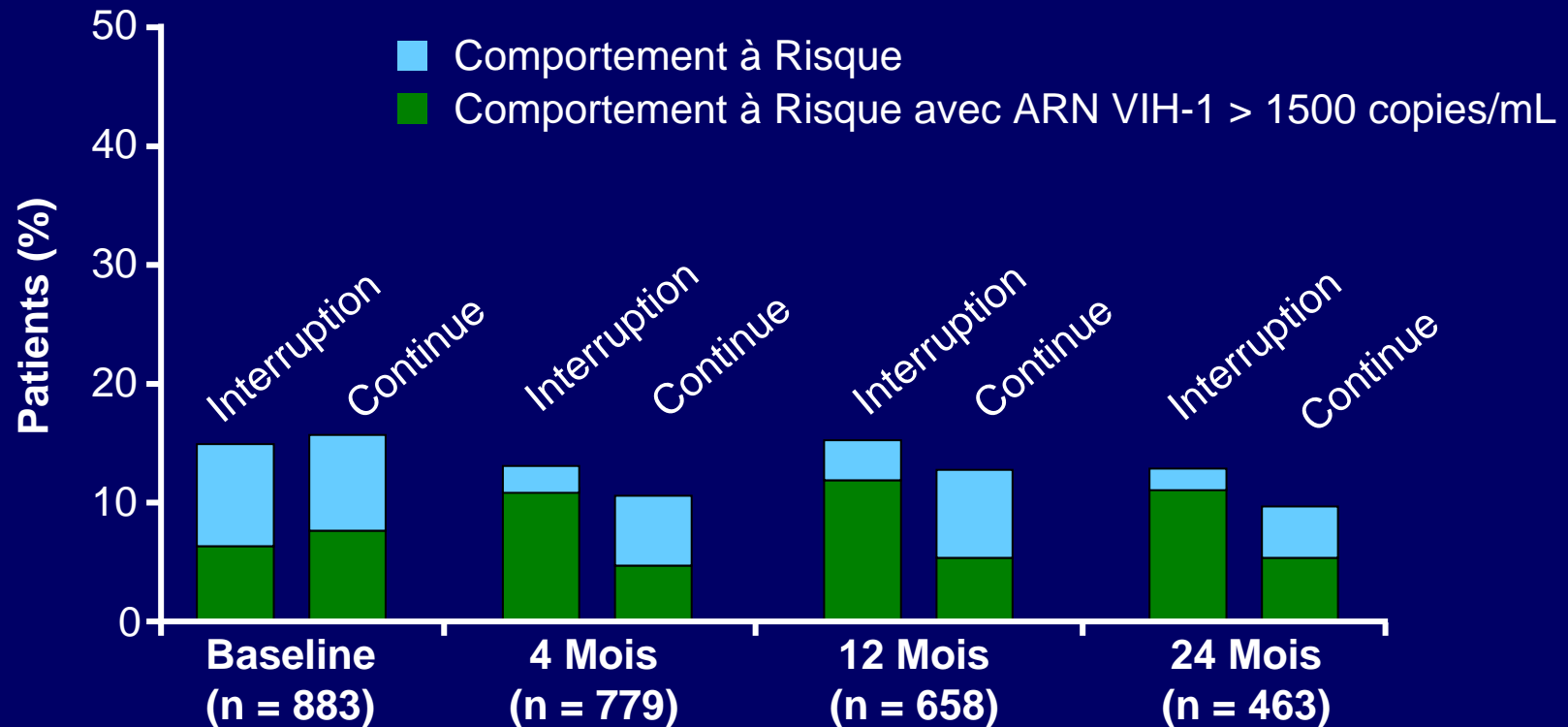
174 couples séro-discordants, monogames à Raiki, Ouganda.
Analyse rétrospective des facteurs associés à la transmission^[1]



1. Gray RH, et al. Lancet. 2001;40:1149-1153.

Étude SMART : être traité n'augmente pas les comportements à risques

Activité sexuelle inchangée mais augmentation des niveaux d'ARN VIH-1 lors du suivi.



=> Risque de transmission plus important dans le bras interruption de traitement

Traitement Précoce de l'Infection à VIH

Traiter au-delà de 350 CD4/mm³ ?

Risques potentiels

Toxicité à court et long terme des ARV

Risque de résistance aux ARV

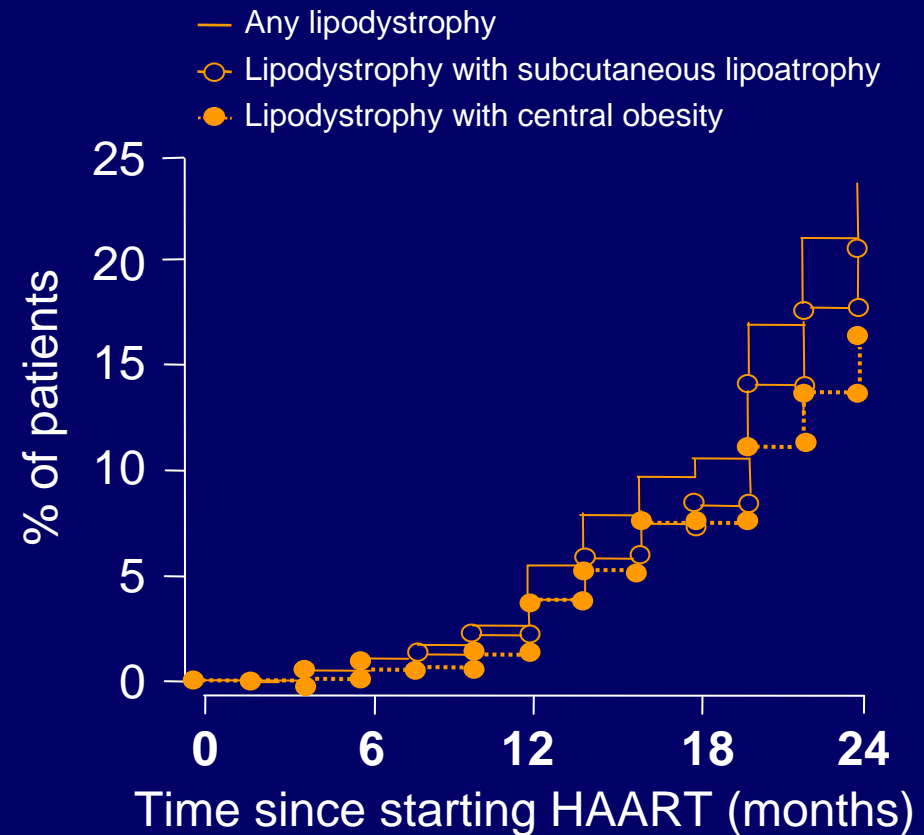
Observance à long terme

Tolérance des HAART

Risk of Fat Loss/Accumulation with NRTIs + PIs Increases with Time on ARVs

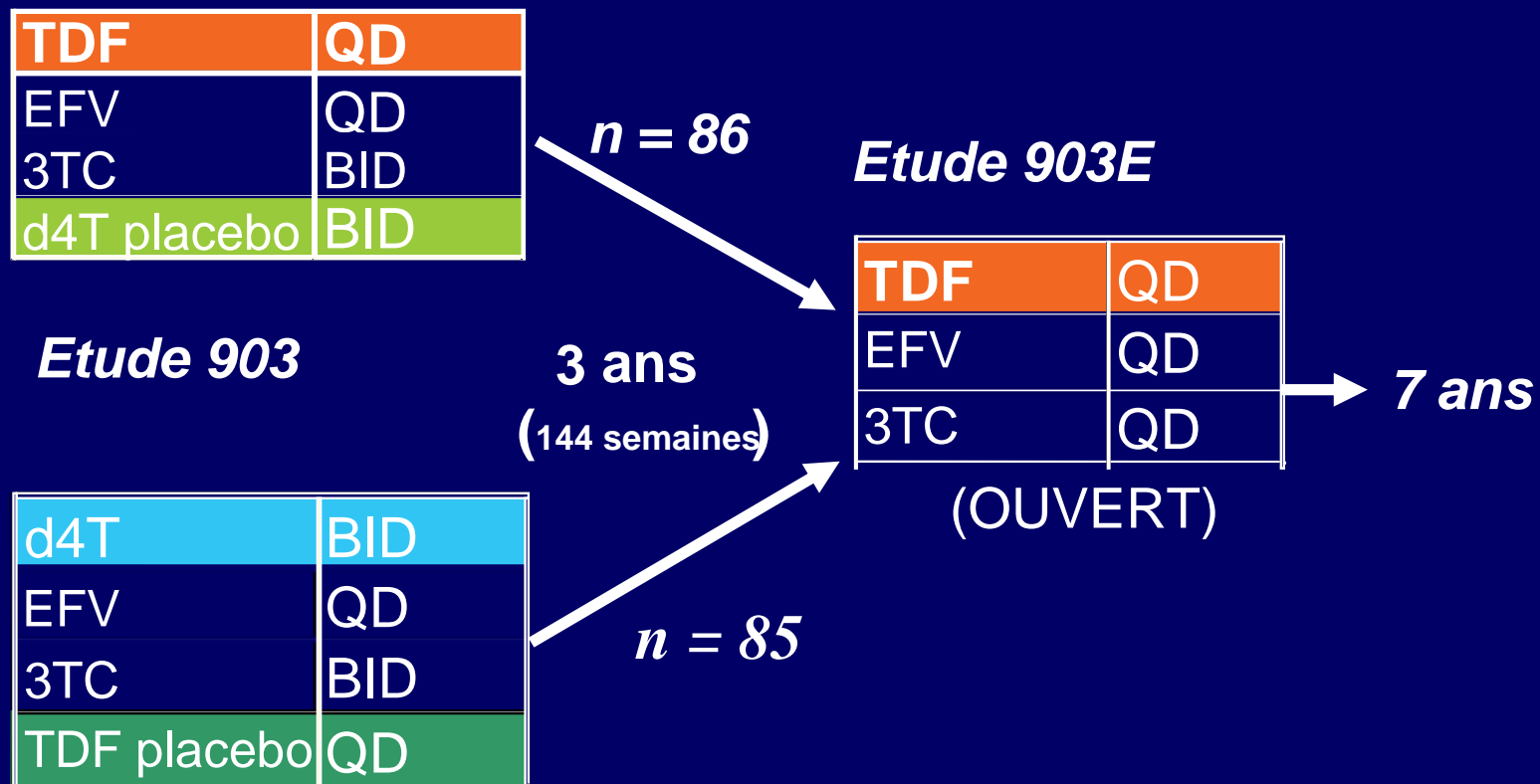
- Prospective study of 494 ARV-naïve patients starting HAART (Oct '96-Sept '99)
- 85 subjects (17%) developed fat changes after median of 18 mo.
 - 21% central obesity
 - 34% subcutaneous lipoatrophy
 - 45% mixed
 - 11.7 cases per 100 person-years
- Associated laboratory changes*
 - CD4 cell count ↑
 - Plasma HIV RNA ↓
 - Triglyceride level ↑
 - Cholesterol level ↑

Kaplan-Meier Curve Showing Progression to Any Lipodystrophy

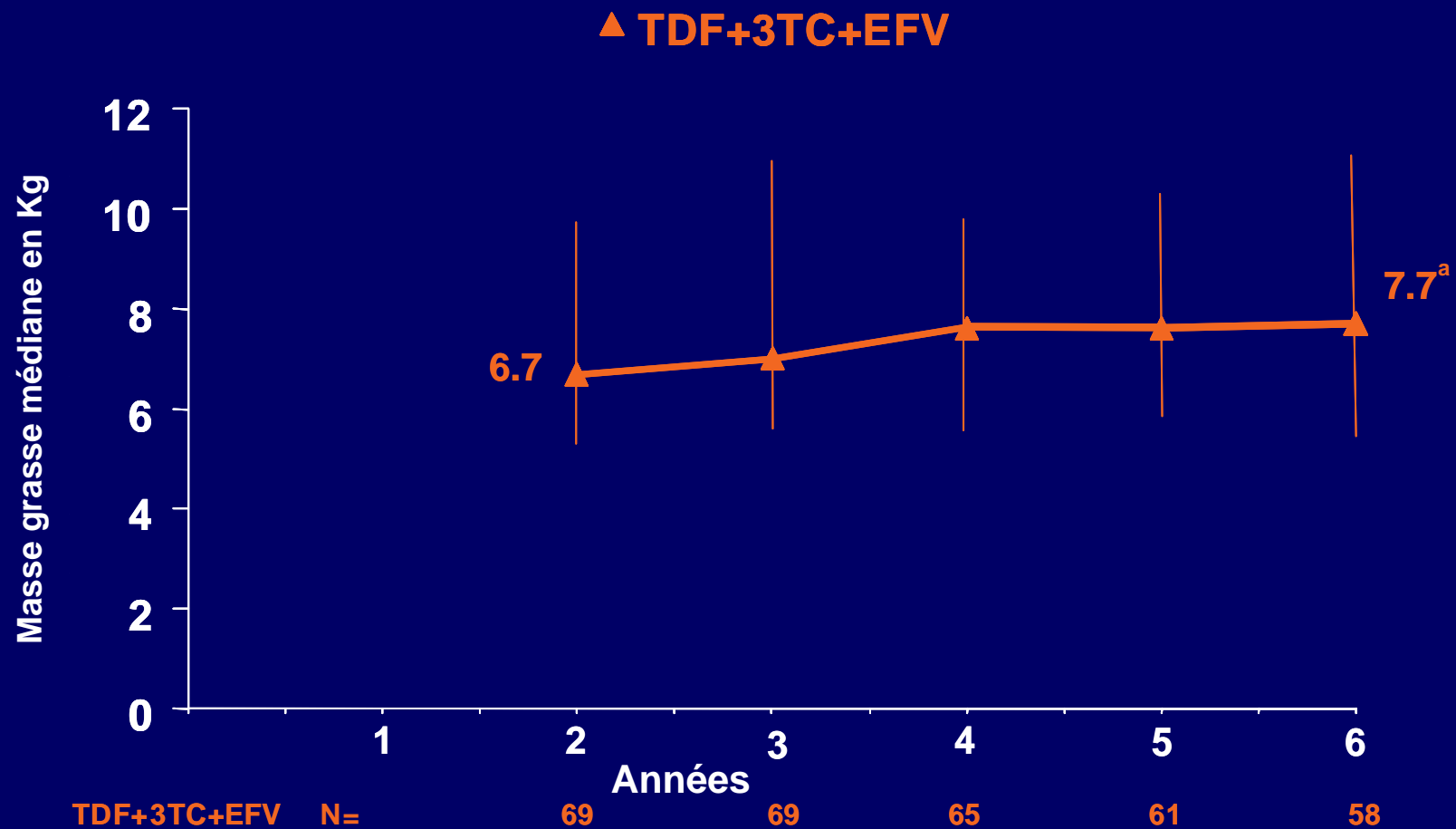


Numbers at risk 494 433 333 246 136

Tolérance et d'Efficacité à 6 ans du Ténofovir (TDF) associé à la Lamivudine (3TC) et l'Efavirenz (EFV) chez les Patients Naïfs

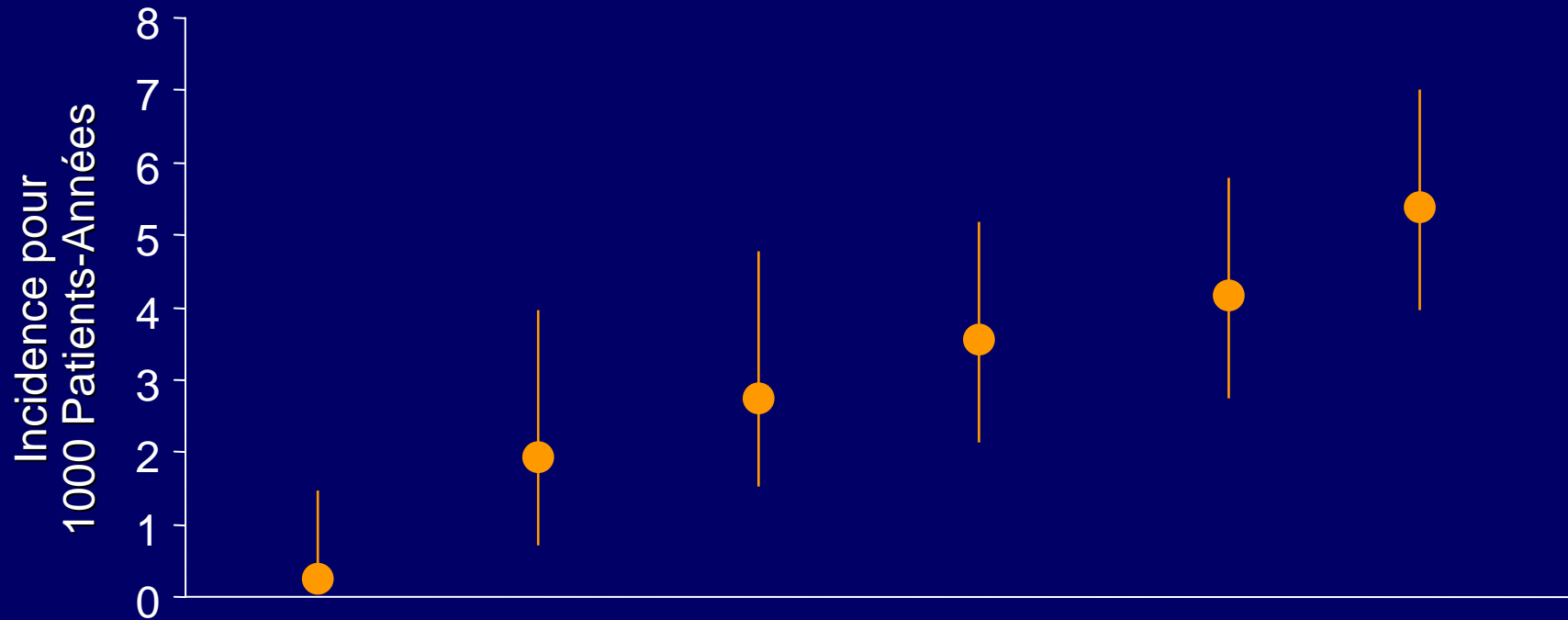


Masse grasse totale des membres, médiane (IQR) ; Années 2 à 6



a. $p=0.04$ pour la variation à partir de la seconde année en utilisant le test « Wilcoxon Signed Rank »

Correlation entre Augmentation de l'Incidence de l'Infarctus du Myocarde et Durée de Traitement Antirétroviral (D:A:D Study)

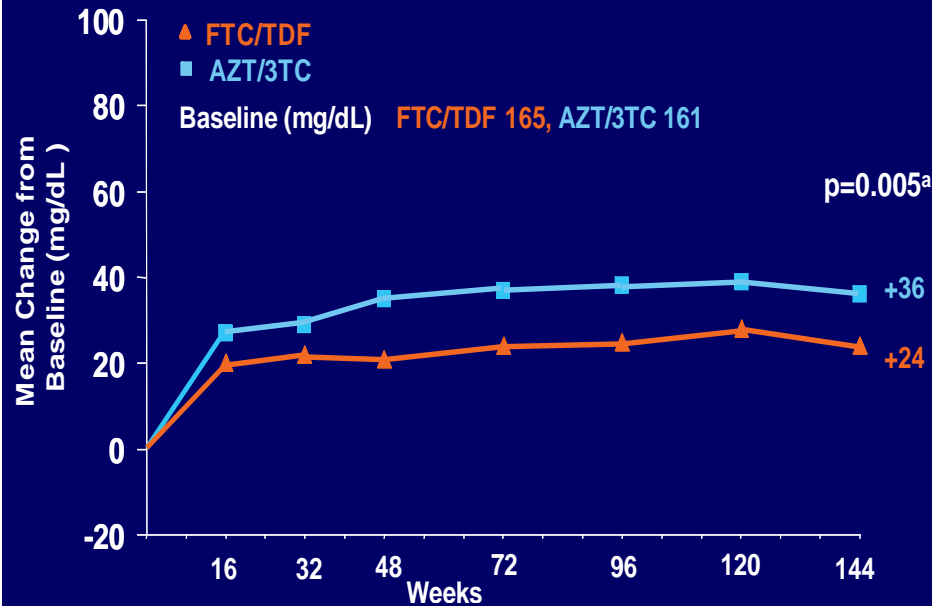


Exposition (a):	0	<1	1-2	2-3	3-4	>4
Risque Relatif :	0.24	1.0	1.34	1.73	1.98	2.55
Nb. d'évts	3	9	14	22	31	47
Nb. de pts/années	5714	4140	4801	5847	7220	8477

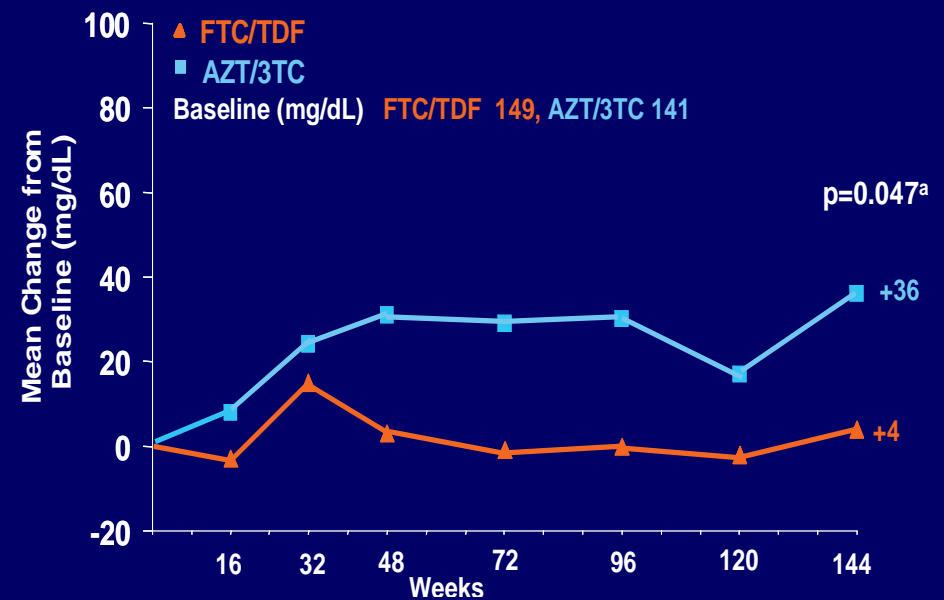
Étude GS-934 TVD+EFV vs CBV+EFV

Résultats à 3 ans

Variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux de Cholestérol total



Variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux de Triglycérides

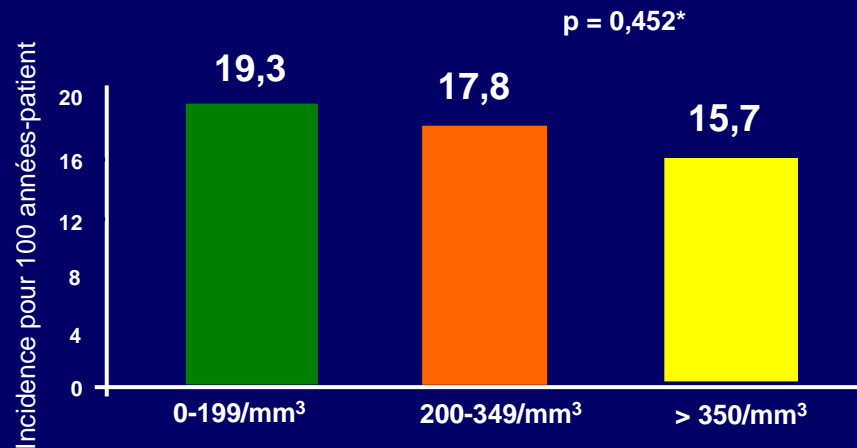


Résistance

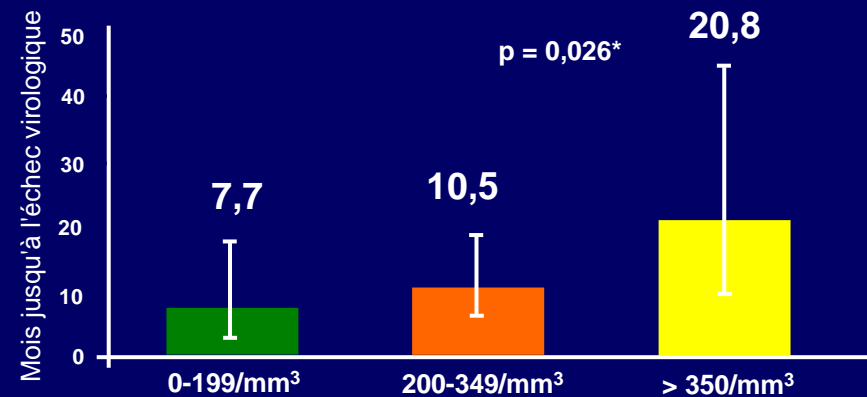
CD4 initiaux et réponse virologique

Patients de la cohorte HOPS

Incidence des échecs virologiques secondaires par niveaux de CD4 à l'instauration du traitement ARV



Nombre médian de mois jusqu'à l'échec virologique par niveaux de CD4 à l'instauration du traitement ARV

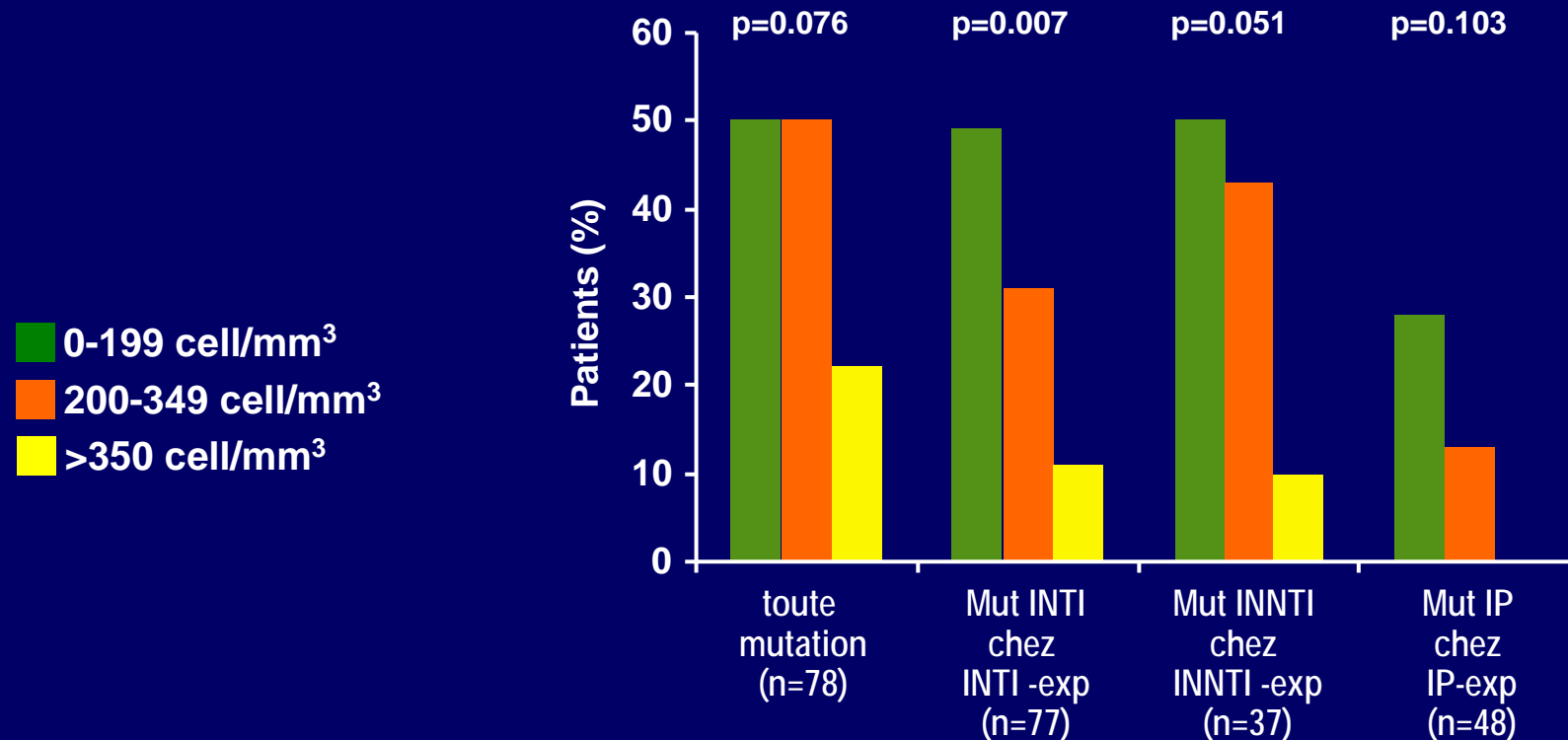


* Test de comparaison des 3 strates de CD4

HOPS: Plus de Résistance Associées avec une Initiation Tardive du Traitement

- Mutations majeures moins sélectionnées chez les patients commençant leur traitement avec des CD4 >350 vs <200, malgré une exposition plus longue au traitement

Mutations génotypiques et échec virologique



Nécessité de conforter ces
« impressions » par des essais
cliniques

Quel essai?

Proposition d'essai du groupe INSIGHT : essai START
Strategic Timing of Antiretroviral Treatment

Patients infectés par le VIH, lymphocytes CD4 $> 500 /\text{mm}^3$

Bras "précoce"
Début ARV immédiat

n = 600 à $\approx 1\ 500$

Bras différé
Début ARV quand CD4
 $< 350/\text{mm}^3$ ou si symptômes

n = 600 à $\approx 1\ 500$

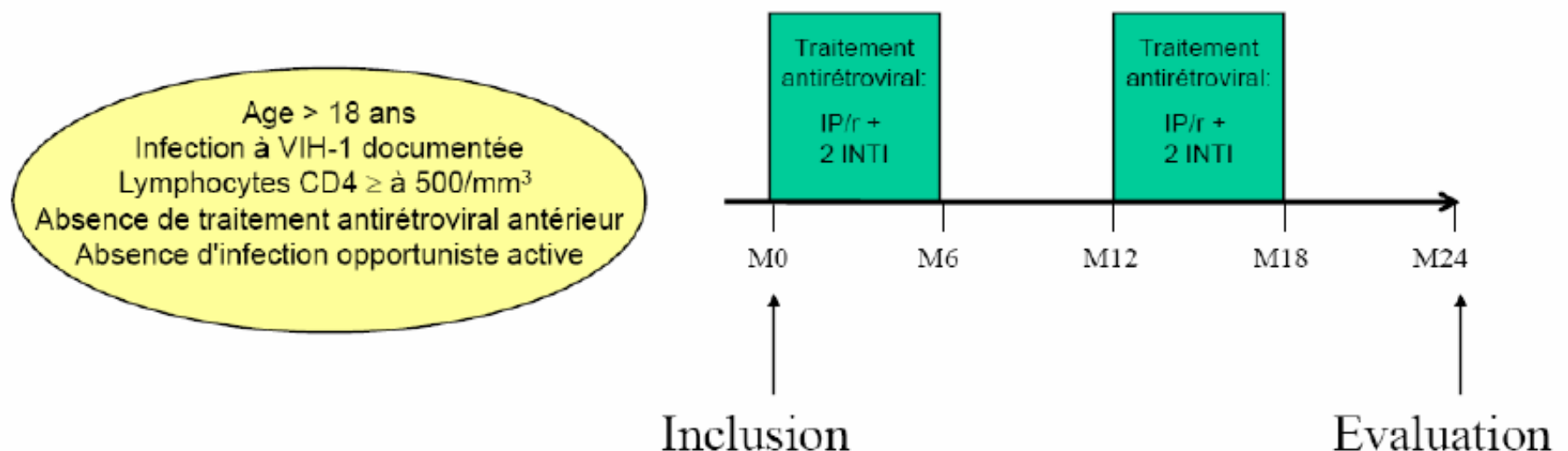
Critère de jugement principal composite: Événements sida «sévères», Événements non-sida «sévères» (maladies cardiovasculaires, néphropathies sévères, hépatopathies sévères, néoplasies non associées au sida), Décès toute cause

ESSAI ANRS W154 TIPI

ESSAI PILOTE MULTICENTRIQUE EVALUANT LA CAPACITE D'UNE STRATEGIE DE TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL INTERMITTENT A MAINTENIR UNE STABILITE IMMUNOLOGIQUE CHEZ DES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH-1, JAMAIS TRAITES ET AYANT UN NOMBRE DE LYMPHOCYTES CD4 \geq 500 PAR MM³

Investigateur principal : Pr L. PIROTH

- Schéma de l'essai :



Conclusion

- **Il existe aujourd'hui des arguments immuno-virologiques à considérer pour définir le meilleur moment pour initier un traitement antirétroviral**
- **Nous disposons aujourd'hui d'un arsenal thérapeutique large, avec des molécules mieux tolérées à long terme**
- **Des essais restent nécessaire pour conclure définitivement**