

Traitements antirétroviraux au long cours : acquis et perspectives après 10 ans

Expérience clinique & Perspectives

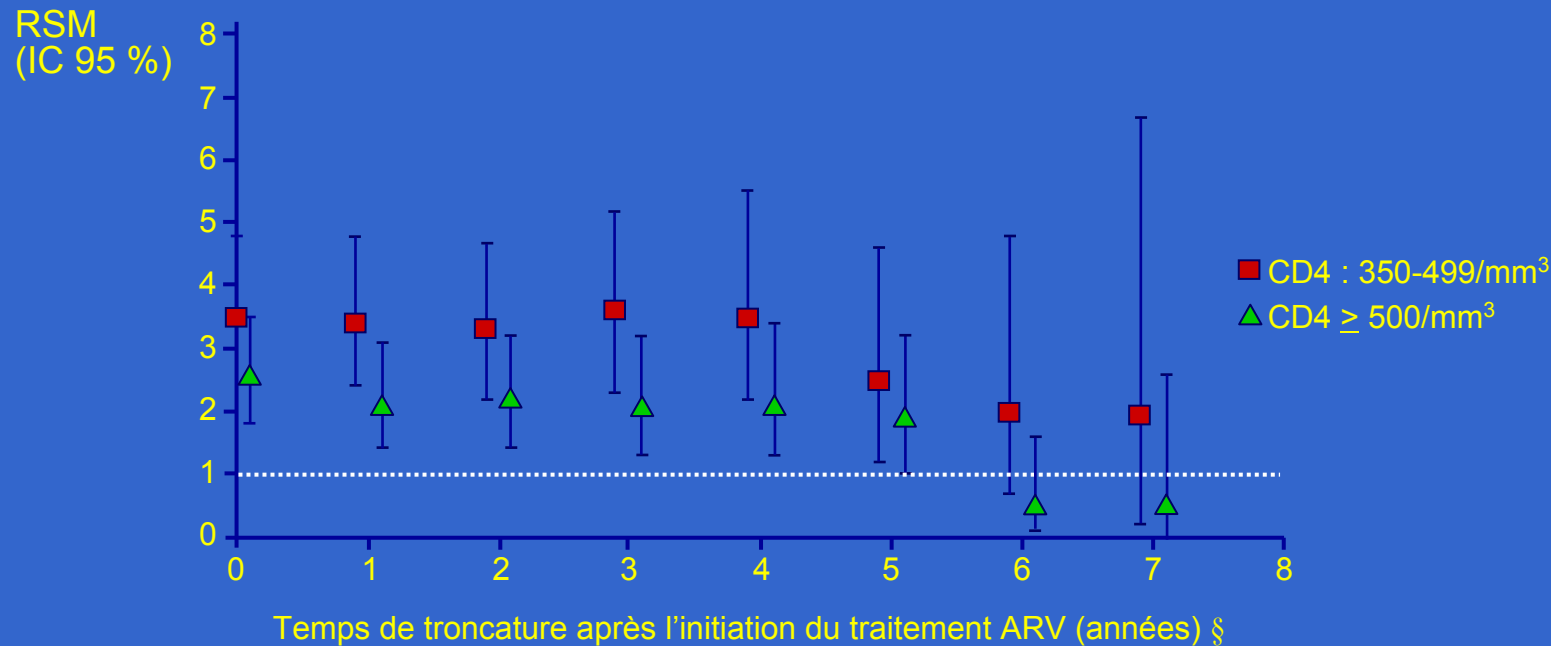
Pr François RAFFI
Nantes

Succès virologique quasi généralisé

- Cohorte NADIS
- chez les patients avec traitement ARV ≥ 6 mois
 - au 30 Septembre 2006 : CV < 400 c/ml = 91 %
 - au 30 Septembre 2007 : CV < 50 c/ml = 85 %

Ratio standardisé de mortalité (RSM) selon le temps cumulé sous traitement ARV actif

Cohortes ANRS CO3 et ANRS CO8

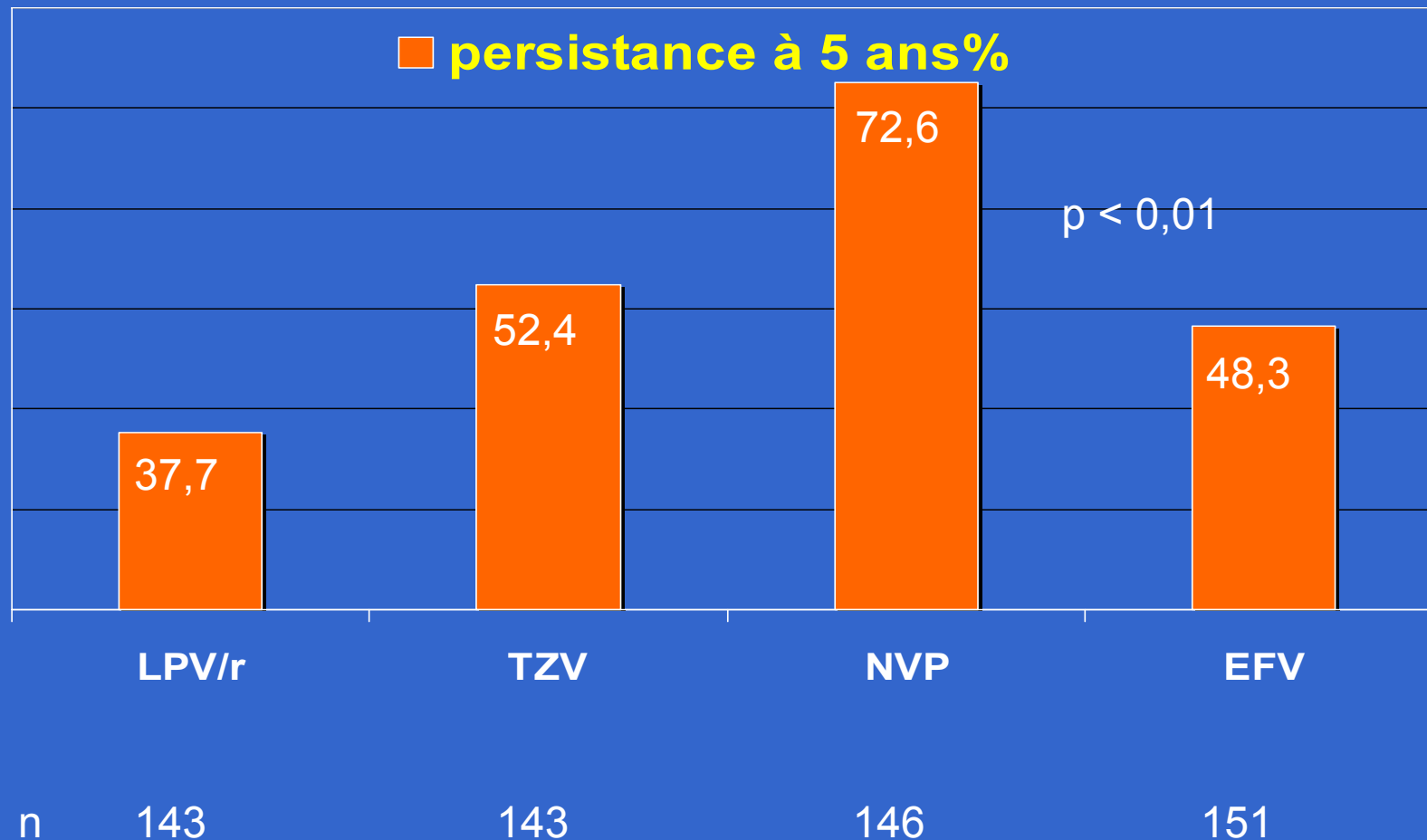


§ troncature : la période de temps prise en compte débute 1, 2, 3, ... années après l'initiation du traitement ARV

Après 6 ans de traitement ARV actif, le RSM n'est pas significativement différent de 1 pour les patients ayant des CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ mais reste proche de 2 pour les patients ayant des CD4 entre 350 et 500/ mm^3

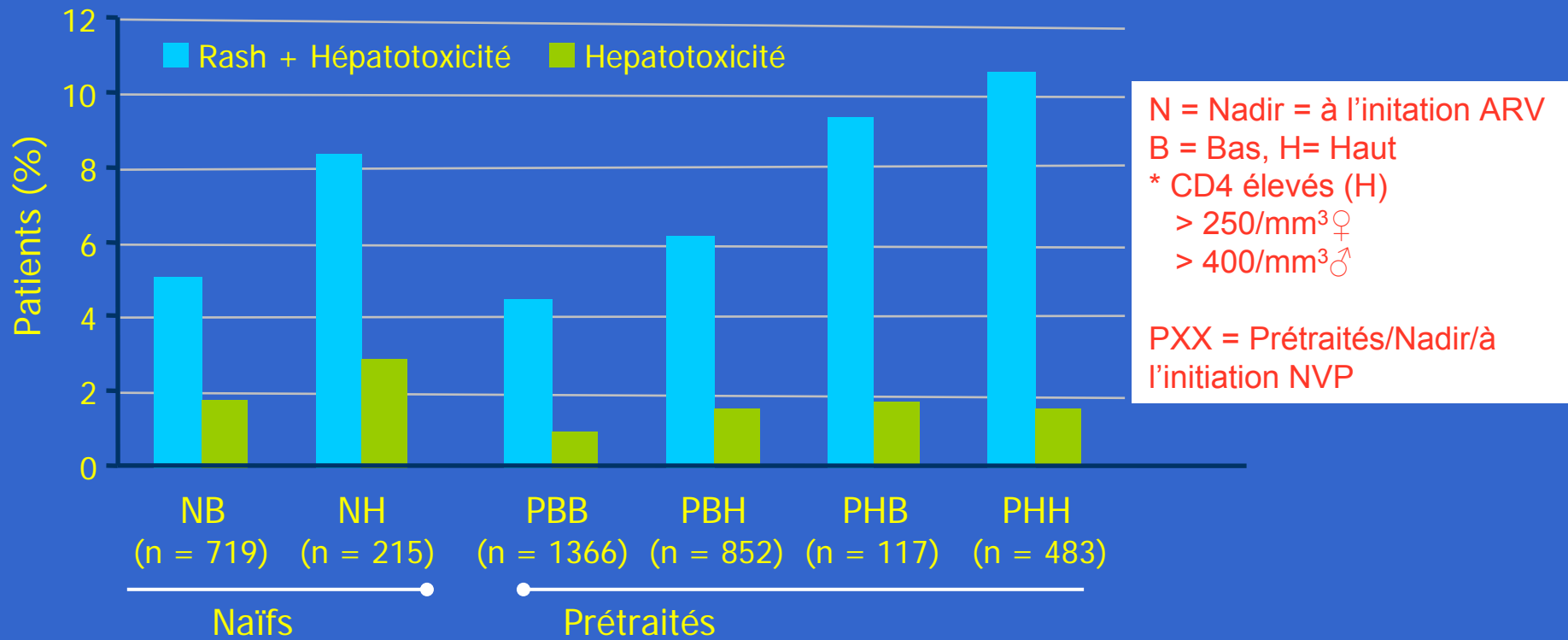
Taux de maintien des ARVs

- CISH Nantes, 1198 sous ARVs au 1/4/2008
- Suivi longitudinal, NADIS
- Patient sous traitement en 2003 et toujours suivi dans le centre en Mars 2008
- Taux de maintien sous le même ARV à 5 ans ?



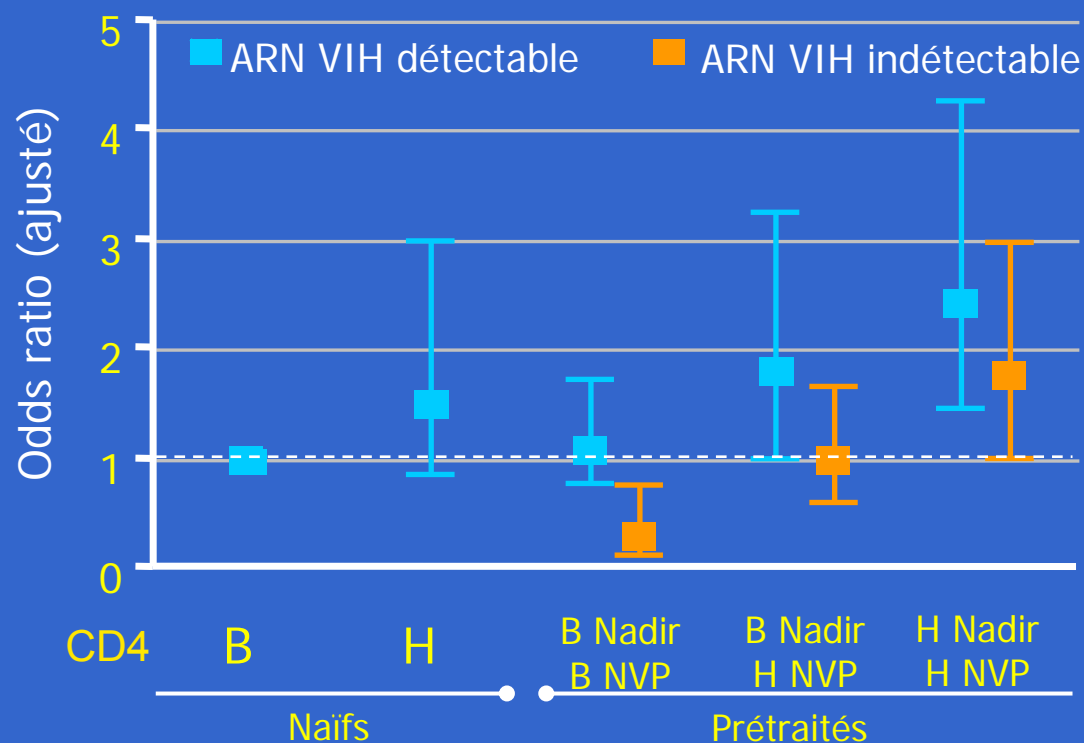
Cohorte ATHENA : Incidence de la toxicité à NVP

- Cohorte ATHENA (AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands)
- 3 752 patients VIH+ initiant NVP



Cohorte ATHENA : Risque HSR à NVP plus bas chez les patients avec charge virale indétectable

- Cohorte ATHENA (AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands)
- 3 752 patients VIH+ initiant NVP



Nadir = à l'initiation ARV
B = Bas, H= Haut
* CD4 Haut si :
> 250/mm³ ♀
> 400/mm³ ♂

- Facteurs de risque indépendants de survenue HSR : charge virale détectable, taux CD4 élevés à la fois avant ART et avant NVP, femme

Bilan annuel de synthèse

- Tolérance digestive
- Tolérance cutanée
- Tolérance neuro-psychique
- Tolérance hépatique
- Tolérance rénale
- Tolérance métabolique et risque cardio-vasculaire
- Dépistage, prévention, prise en charge co-morbidités
- Désir de grossesse

⇒ Au vu de ces éléments, adaptation correctrice ou préventive du traitement ARV

Etat neuro-psychique

- Troubles psychiatriques ?
 - Dépression ?
 - Tendance suicidaire ?
- Rôle du VIH
 - Dépistage troubles neuro-cognitifs
- Rôle du traitement
 - Neuropathie périphérique : actuellement en retrait
 - Troubles fonctions supérieures, comportement, sommeil
 - Aggravation syndrome dépressif

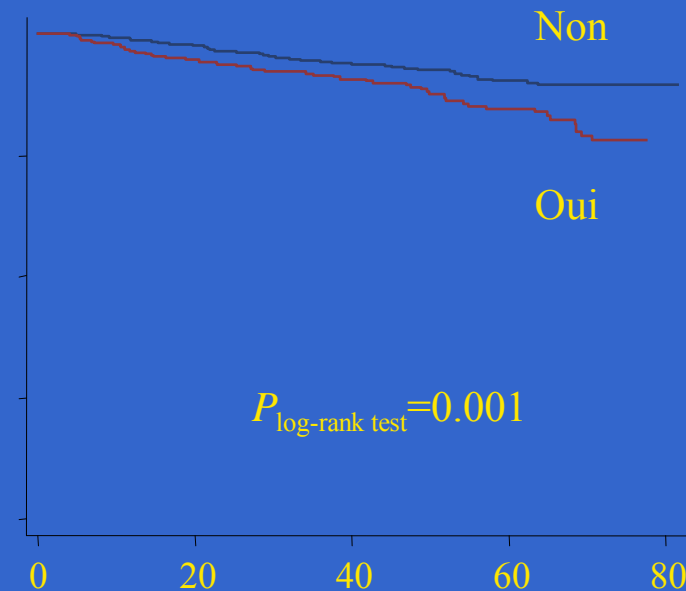
La présence de symptômes dépressifs est associée à la progression clinique et la mortalité dans APROCO-COPILOTE

Association significative et indépendante des autres facteurs (adhérence, Stade CDC, CV, âge)

Score dépression = échelle CES-D, avec seuil à 17 pour les hommes et 23 pour les femmes

Probabilité de progression clinique selon présence ou non de symptômes de dépression à l'initiation du traitement ARV (ANRS CO-8 APROCO-COPILOTE, n=1,028)

Symptômes de dépression présents chez 41% des patients !



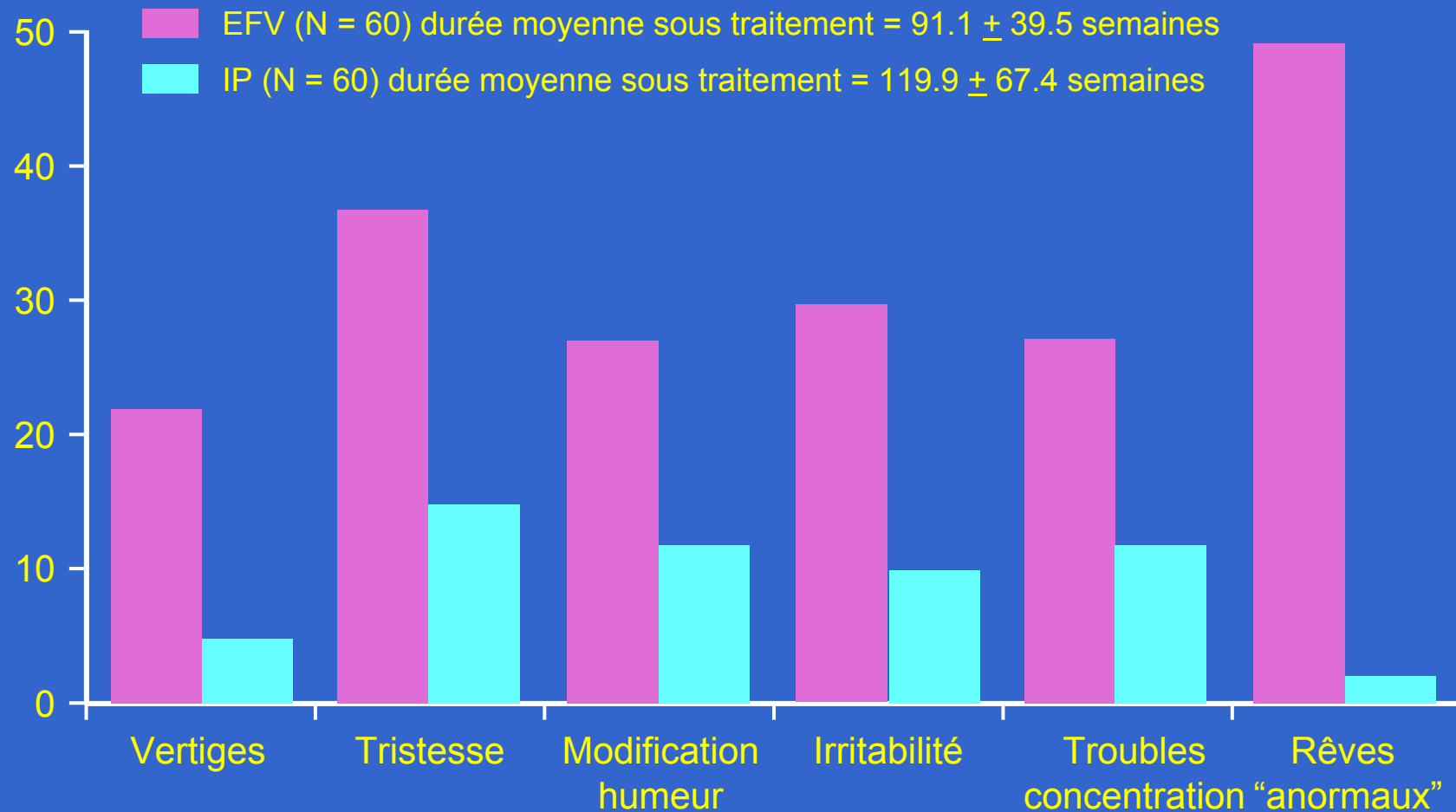
Score de pénétration antirétrovirale dans le LCR (CHARTER)

<i>Classe</i>	1 (élevé)	0,5	0 (bas)
<i>INTI</i>	ABC, FTC, ZDV	3TC, d4T	ddl, TDF
<i>INNTI</i>	NVP	EFV	
<i>IP</i>	IDV, IDV/r, LPV/r	(fos) APV/r, ATV, ATV/r, DRV/r	APV, NFV, RTV, SQV, SQV/r, TPV/r
<i>IF</i>			ENF

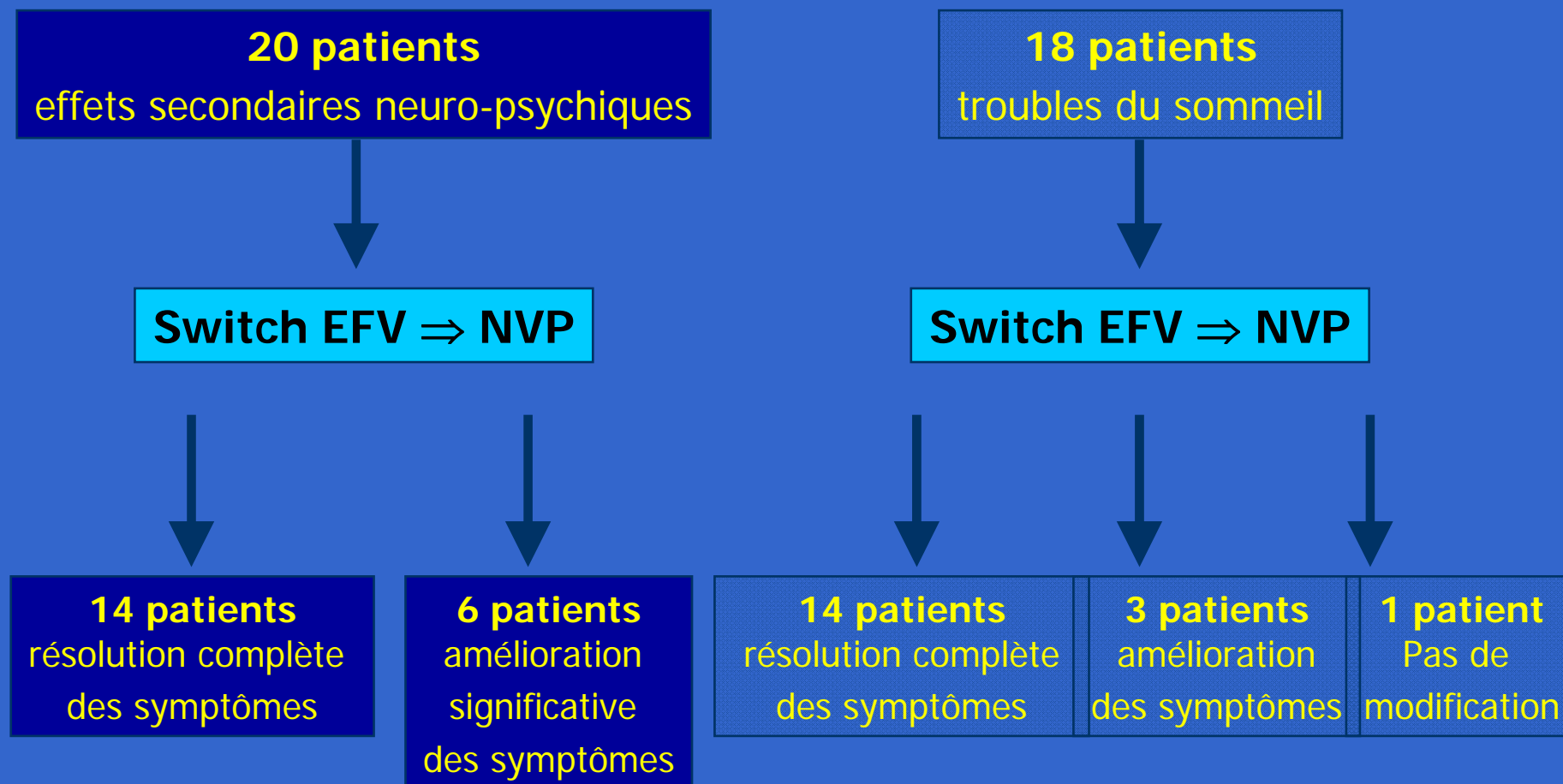
Quelle pertinence ? Pour quels patients ?

Evidence d'une toxicité neuropsychique à long-terme avec EFV

% symptômes



Switch EFV pour NVP : amélioration des effets secondaires neuropsychiques



Lipodystrophies 2008

- Questions en suspens sur les ARV ?
 - Lipoatrophie :
 - rôle EFV ? (ACTG 5142)
 - contribution NUCs actuels (ABC/3TC, TDF/FTC) ?
 - Lipohypertrophie et insulino-résistance
 - incidence avec nouveaux IPs ?
 - impact long terme de faibles doses de ritonavir ?
 - contribution NUCs actuels (ABC/3TC, TDF/FTC) ?
 - Quid des nouvelles classes ?

Essai NEVATA :

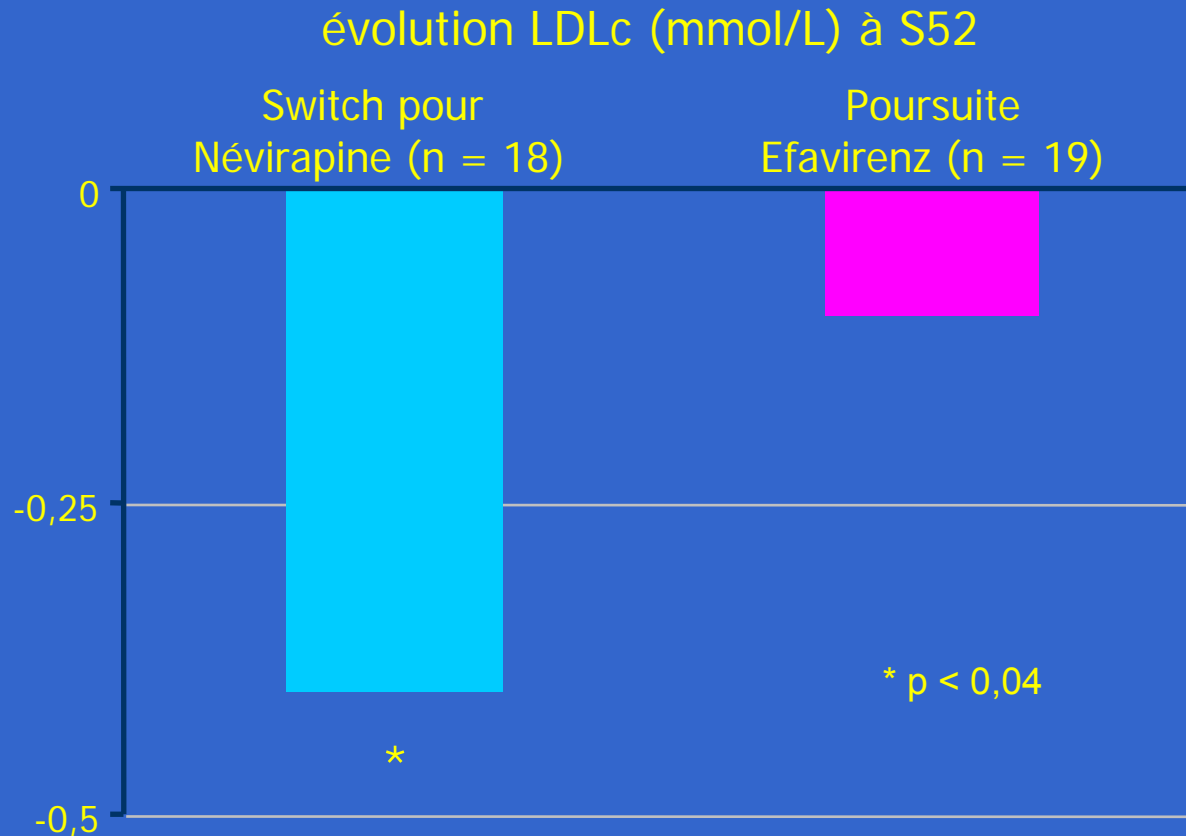
switch vers l'association NVP + ATV/r

- Essai randomisé de switch par névirapine (200 mg bid) + atazanavir/r (300/100 mg qd) chez des patients recevant une trithérapie efficace par 2 INTIs + LPV/r

	Groupe NVP + ATV/r n = 30	Groupe Maintien 2 INTI + LPV/r n = 29
Arrêts de traitement	n = 2 (réactions NVP)	n = 1 (troubles digestifs)
CV < 50 c/ml à S48	27/28 (96 %)	20/28 (71 %)
CD4 médiane S0-S48	380-495	465-540
ASAT médiane S0-S48	25-26,5	30-31
Bilirubine médiane S0-S48 (µmol/l)	9,6-22,4	9,8-9,5
HDL-cholestérol S0-S48 (mmol/l)	1,26-1,57	1,24-1,30
Triglycérides S0-S48 (mmol/l)	2,24-1,55	2,39-2,46

- Un questionnaire patients d'évaluation de la lipodystrophie et une échelle de qualité de vie à S24 étaient en faveur de la bithérapie NVP + ATV/r

SIROCCO : Switch EFV pour NVP si LDLc élevé



- A S52, réduction de 20% du risque estimé de maladie coronarienne à 10 ans dans le groupe NVP (équation de Framingham).

Switch IP-NVP : résultats d'une méta-analyse

- Méta-analyse de 6 essais comparant chez les patients en succès virologique la poursuite de l'IP vs le remplacement par la NVP :
 - Total de 550 patients
 - 11 à 48 % de femmes, 25 à 40 % de patients co-infectés VHC
 - Moyenne CD4 à l'inclusion > 500/mm³ dans les 6 études

Résultats	Maintien IP	Remplacement NVP	≠ (IC 95 %)
Maintien CV indétectable (ITT)	78 %	81 %	3 % (-4 % ; 10 %) Non-infériorité
Maintien CV indétectable (OT)	89 %	91 %	3 % (-1 % ; 11 %)
Arrêt pour EI	9 %	6,8 %	-2 % (-3 % ; 5 %)
Élévation G3/4 transaminases	0 %	7 %	p = 0,002

La qualité de vie est améliorée par le remplacement par NVP

Femme en âge de procréer

Désir de grossesse sous ARV ?

- EFV CI (FDA catégorie D) = risque toxicité fœtale chez la femme
- NVP (FDA catégorie B) = chez l'animal, absence de risque sur le fœtus, mais absence d'études cliniques chez la femme enceinte
- IP/r utilisables en cours de grossesse :
 - LPV/r
 - SQV/r
- Attention également au choix des INTIs

Névirapine

Données récentes et Perspectives

- Action sur les sanctuaires/compartiments profonds
- Toxicogénomique
- 1 prise/jour
- Nouveaux schémas d'association ?
 - alliant efficacité et tolérance

Perspectives

Réplication virale résiduelle

- Risque échappement virologique long terme
- Sanctuarisation (SNC, génital, GALT)
- Activation immunitaire
- Activité pro-inflammatoire, activation endothéliale
- Morbidité clinique :
 - vasculaire ?
 - infectieuse ?
 - oncologique ?
 - autre ? (sénescence ?)

Réplication virale résiduelle

- Etude italienne
- 154 patients avec CV prolongée < 50 c/ml > 6 mois sous trithérapie avec EFV, NVP ou LPV/r

	% pts ARN VIH < 2 c/ml	
NVP	60,4	
EFV	42,1	
LPV	28,6	p = 0,001

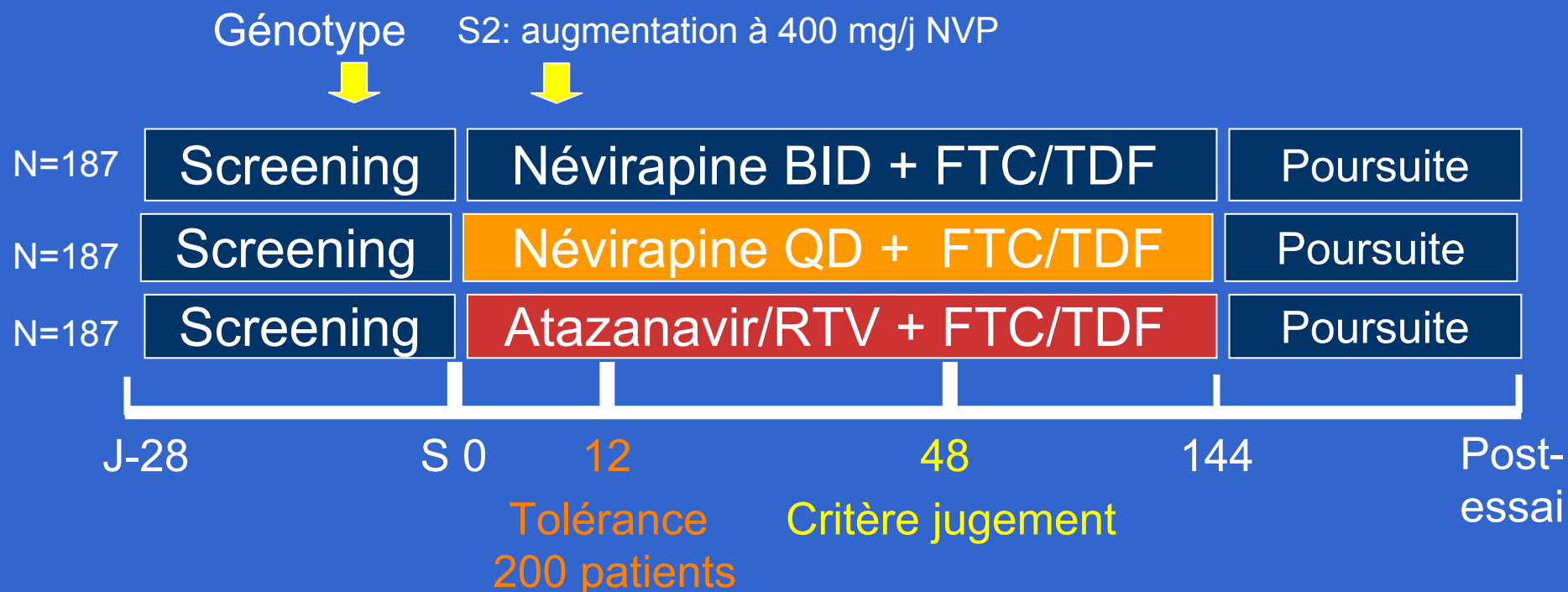
- Pénétration dans SNC, tractus génital : NVP >> EFV ou LPV/r
- Meilleur contrôle réplication virale “compartiments profonds” ?

Etude 1100.1452 :

Toxicogénomique NVP

- Etude cas-témoin
- Cas : patients ayant présenté une toxicité hépatique symptomatique ou une toxicité cutanée sévère dans les 8 1ères semaines de traitement par NVP
- Témoins : bonne tolérance NVP au cours des 18 1ères semaines de traitement
- Appariement (1:2)
 - Témoins appariés sur :
 - Sexe
 - Race
 - CD4 ($\pm 50/\text{mm}^3$) à l'initiation du traitement par névirapine
- Objectif : identifier les polymorphismes génétiques associés à la survenue de réactions sévères à NVP :
 - ✓ Enzymes intervenant dans la métabolisation (isoformes du cytochrome P450)
 - ✓ Transporteurs de médicaments (MDR, OATP-C)
 - ✓ Gènes HLA (complexe majeur d'histocompatibilité)

ARTEN : étude 1100.1470



Comité Indépendant

- Décembre 2007 : revue des données des 200 1ers patients à S12
- Recommandation de „poursuivre l'essai tel que prévu“

Etude VERXVE : nouvelle formulation de névirapine à libération prolongée (NVP XR)

•Objectif

Evaluer l'efficacité et la tolérance de névirapine XR en 1 prise/jour versus 400mg (200mg bid) de VIRAMUNE® IR chez des patients VIH+ naïfs d'ARV

•Schémas

Traitement par (FTC +Tenofovir: TRUVADA®) +:

- Groupe 1: 200mg VIRAMUNE® J1-J14, puis 400mg QD névirapine XR de J15 à S48
- Groupe 2: 200mg VIRAMUNE® J1-J14, puis 200mg BID VIRAMUNE® de J15 à S48

Critère principal de jugement

Réponse virologique à S48

10 ans de traitement ARV actif

Bilan et perspectives

.....vers un traitement ARV idéal

- CV < 50 c/ml persistante
 - réplication résiduelle ? activation immunitaire ?
- CD4 > 500/mm³
- Absence de problèmes de tolérance long-terme : GI, SNC, hépatique, rénale, métabolique
- Prise en charge des co-morbidités : foie, CV, cancer



Quels sont les objectifs du traitement antirétroviral en 2008 ?

Perspective long terme : Espérance de vie normalisée
Qualité de Vie doit être l'objectif **ultime!**

Maintenir/
Restaurer
fonction immune

Eviter toxicité long
terme et morbidité
induite par traitement

Faciliter adhérence :
schéma „sympa“
(peu/pas d'effets
secondaires)

Charge virale indétectable (< 50 c/ml)
est l'objectif **minimum !**

Cohorte ATHENA : Incidence de la toxicité à NVP

- Cohorte ATHENA (AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands)
- 3 752 patients VIH+ initiant NVP

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

- * CD4 élevés (high)
 - > 250/mm³ ♀
 - > 400/mm³ ♂
- * Nadir = à l'initiation ARV
- * Current = à l'initiation NVP

Tolérance digestive

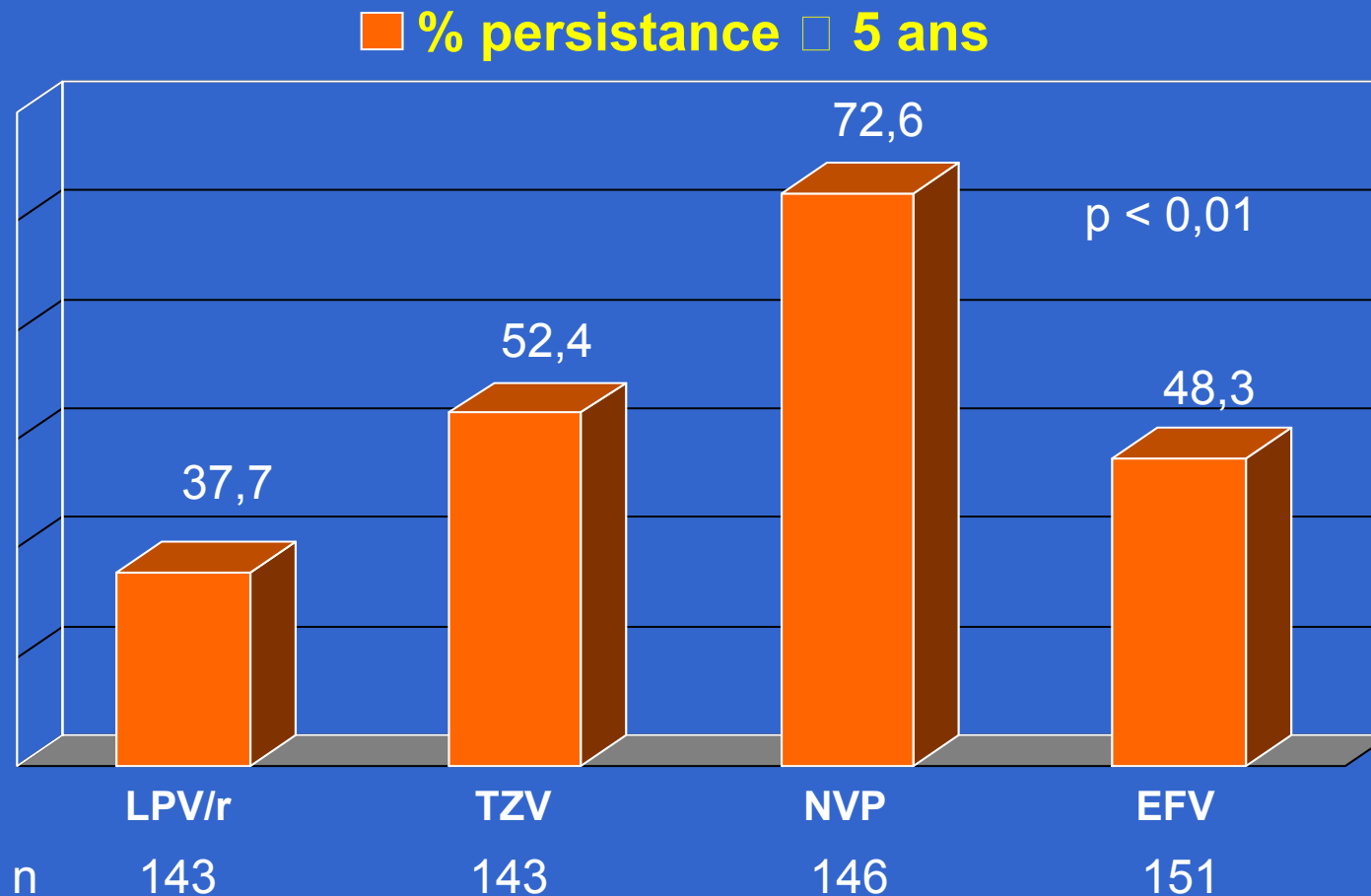
- Troubles polymorphes
- Souvent mineurs
- Chronicisation \Rightarrow Minimisation par corps médical
- Retentissement variable sur quotidien, qualité de vie
- Mais les effets ressentis ont un impact direct sur observance
- Nécessité prise en compte par interrogatoire dirigé :
 - substitution IP/r bid pour IP/r qd avec 100 mg ritonavir
 - substitution IP/r pour autre classe (selon historique)

Tolérance cutanée

- Essentiellement un problème à court terme (15 j, max 45 j)
 - hypersensibilité
 - ABC : HLA-B*5701
 - NVP :
 - HLA-DRB1*0101 ?
 - éruptions cutanées, parfois sévères :
 - INNTIs : EFV, NVP, ETR
 - réduction incidence et sévérité avec demi-dose NVP 14 1ers j
 - FPV, DRV
- Au delà, le cap passé, tous les ARVs ont une bonne tolérance cutanée
 - exception : IDV

Taux de maintien des ARVs

- Suivi longitudinal, NADIS
- Patient sous traitement en 2003 et toujours suivi dans le centre en Mars 2008
- Taux de maintien sous le même ARV à 5 ans ?



Activation immunitaire et morbidité ?

- Rôle de l'activation immunitaire résiduelle dans morbidité ? :
 - cardiovasculaire
 - infectieuse
 - néoplasique
- Effets des différents schémas, des différents ARVs sur activation immunitaire, chez patients virologiquement contrôlés ?

Etude: 1100.1452 : Toxicogénomique NVP

– Objectif principal

- Relation entre effets indésirables sévères précoces à névirapine et polymorphisme génétique de :
 - ✓ Enzymes intervenant dans la métabolisation (isoformes du cytochrome P450)
 - ✓ Transporteurs de médicaments (MDR, OATP-C)
 - ✓ Gènes HLA (complexe majeur d'histocompatibilité)

Névirapine en 1 prise/jour

- Non recommandé (RCP)
- Un peu plus de toxicité hépatique en initiation de traitement (2 NN)
- Demi-vie = 25 à 30 heures en situation d'équilibre
- Après la phase d'auto-induction de son métabolisme (4 semaines), plus grande sécurité pour proposer 1 prise/jour
- **Expérience personnelle :**
 - 200 mg J1 à J14,
 - contrôle tolérance cutanée et hépatique
 - si bonne tolérance VERIFIEE, passage à 1 cp x 2/j entre J14 et J21
 - suivi transaminases jusqu'à S18
 - si tolérance bonne, proposer NVP 400 mg en 1 ou 2 prise/j selon convenance personnelle

Névirapine qd versus bid : analyse de cohortes

- 2 cohortes (ATHENA et SHCS)
- 5 244 patients sous névirapine, suivi CV et CD4

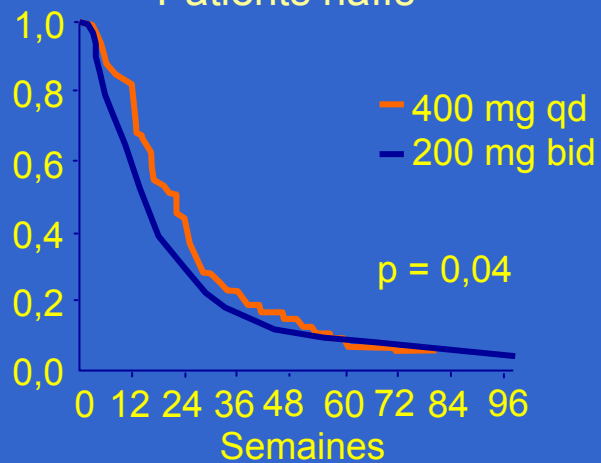
912 patients naïfs

- Temps avant CV < 50 c/ml plus long si NVP qd
 - % CV < 50 c/ml à M24
- | | |
|-----|-------------|
| qd | 84,5 % |
| bid | 82,0 % (NS) |

1 926 pré-traités, CV détectable

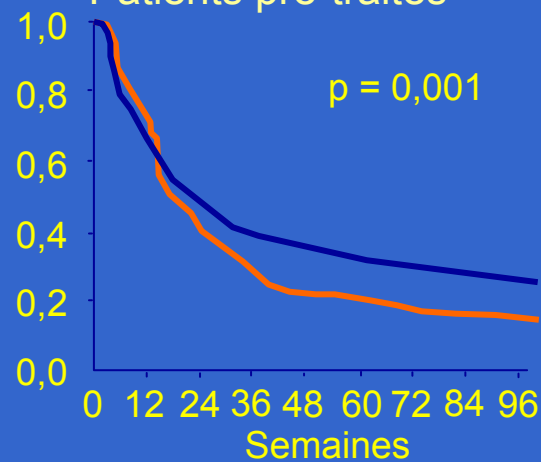
1 838 pré-traités, débutant un traitement par NVP CV < 50 c/ml

Temps avant CV indétectable
Patients naïfs



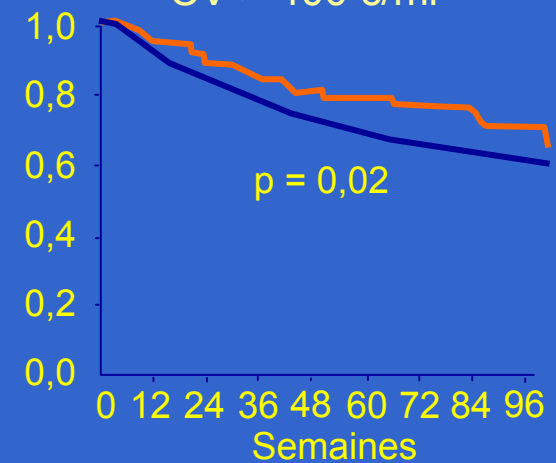
NVP bid > qd

Temps avant CV indétectable
Patients pré-traités



NVP qd > bid

Temps avant échec virologique
CV > 400 c/ml



NVP qd > bid