

Rouen le 27 mars 2010

A la lumière des nouveaux concepts,
faut il adapter la première ligne de
traitement antirétroviral?

Dr Slama Laurence
Hôpital Tenon, Paris

Traiter plus tôt ...

TRAITER PLUS TÔT ??

- Après tout ce temps, savons nous quand ?
 - Nombreux essais en cours
- Nous savons quand il est trop tard !
- Nous ne savons toujours si c'est trop tôt !
 - Simplification des traitements, plus efficaces et moins toxiques
 - Il n'est probablement jamais trop tôt...
 - Progresseurs lents ?
 - Elite controllers?

CD4 Counts Are Low at Start of HAART

2003–2005

- 42 countries,
176 sites,
33 008 patients
- Low CD4 count
at start of
treatment
suggests that
many patients
have advanced
disease



Plus de 33% des patients se présentent à un stade avancé de la maladie

	Patients (%)
CD4 cell count <200/ μ L	33–73 ^{1,3–5,8,9}
CD4 cell count <50/ μ L	15–31 ^{2,3}
VL >100 000 copies/mL	20 ¹
Critère clinique	23–45 ^{3,5,7,10}

- Plus fréquent chez les hommes hétérosexuels^{5,7,8}, femmes^{2,5,8}, personnes âgées^{5,6,7}, Afro-américains^{2,5,6}, patients d'origine étrangère^{5,7} migrants³
- Incidence élevée dans certains pays (eg Spain, Italy) et pas d'autres (eg UK)⁵

1. Stöhr W, et al. HIV Med 2007;8(3):135–141; 2. Sabin C, et al. AIDS 2004;18(16):2145–2151

3. ART-LINC and ART-CC groups. Lancet 2006;367:817–824; 4. Delpierre C, et al. Int J STD AIDS 2007;18(5):312–317

5. Manzardo C, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2007;46(Suppl. 1):S9–18; 6. Wolbers M, et al. HIV Med 2008;9(6):397–405

7. Brannstrom J, et al. Int J STD AIDS 2005;16(10):702–706; 8. Manavi K, et al. Int J STD AIDS 2004;15(12):811–814

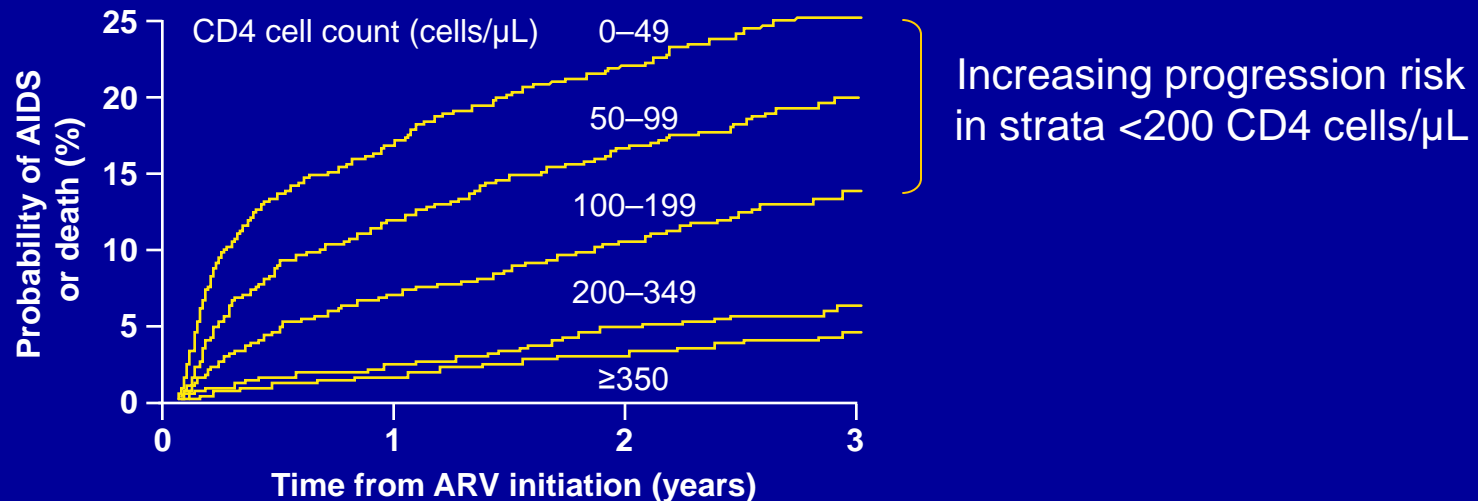
9. Sullivan A, et al. BMJ 2005;330(7503):1301–1302; 10. Girardi E, et al. J Acquire Immune Defic Syndr 2004;36(4):951–959

Pronostic des “ Late Presenters”

- Morbi-mortalité supérieure des patients qui se présentent à un stade avancé de la maladie¹⁻³
- Plus de risque de stade SIDA, d'IO, de co-morbidités et d'hospitalisation¹
- Les patients diagnostiqués précocement réduisent leur risque de mortalité à court (>50%) et long terme (>30%)²
- Dans une étude menée en GB, 13% des “ late presenters” décèdent avec une médiane à 2.5 ans⁴
- Un faible taux de CD4 à la baseline est un facteur pronostic de décès⁵
- Mise en place de stratégies nécessaires au diagnostic précoce¹

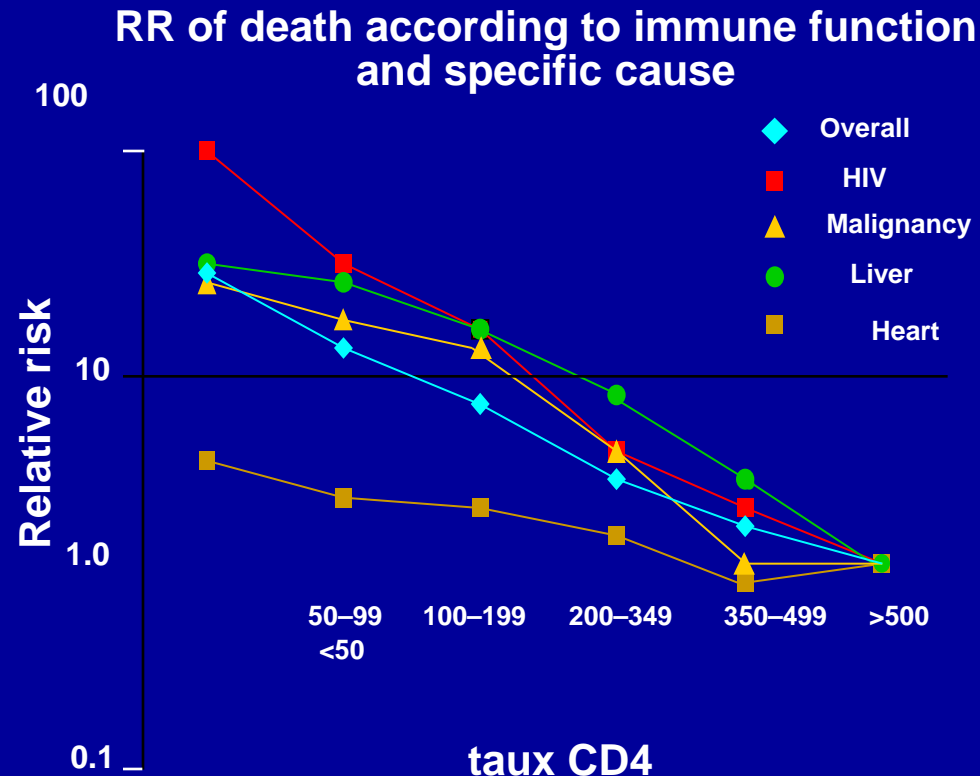
Taux de CD4 et progression de la maladie VIH

- Le pronostic vital dépend du taux de CD4 à la baseline
- Analyse de 12 574 patients naïfs d'ARV dans 13 cohortes
 - Le risque de la progression au stade SIDA ou le décès est inversement proportionnel au taux de CD4
 - Il en est de même pour la charge virale ($\geq 5 \log_{10}$ c/mL)



Reduction de la morbi- mortalité

- **DAD study :**
- Cohorte de **23,000 patients** Europe, Australie, USA
- 1248 (5.3%) **decès entre 2000 et 2004 (1.6/100 personne-année)**
 - Parmi eux **82% on ART**
- **Les décès lié au VIH ou non liés sont corrélés à la baisse des CD4**
- Rôle du déficit immunitaire *



Liver-related: Chronic viral hepatitis, liver failure (other);
malignancy-related: malignancy, non-AIDS hepatitis;
heart-related: MI, other CVD, other heart disease

Pourquoi traiter plus tôt?

- Quand les CD4 baissent et la charge virale VIH monte, la mortalité augmente
 - MACS
- Différer le traitement par ARTs en cas d'IO est dangereux
 - ACTG 5164
- Les patients asymptomatiques ont une fonction cardiaque anormale
 - ACTG 5152
- Les patients qui interrompent leur ARTs ont un taux de mortalité augmentée
 - SMART

Mortalité des patients VIH+ avec CD4 > 500/mm³ sous ARV : COHERE

- **80 642** adultes VIH+ traités par ARV après 1998, **suivi** médian de **3,5 ans**
- Ratios standardisés de mortalité estimés **en comparaison** aux tables de mortalité pour l'âge et le sexe **dans la population générale** du pays du patient
- **70 % d'hommes**, 42% hétérosexuels, 33% homosexuels, 16 % UVID
- A l'initiation du traitement ARV, âge médian = **37 ans**, CD4 médian = **225/mm³**
- Au cours du suivi, survenue de **3 813 décès** (hommes = 2 979)
- Pour l'analyse, prise en compte de la dernière valeur connue de CD4 (LOCF)

- Résultats :
 - **Les hommes avec CD4 > 500/mm³ ont une mortalité similaire aux hommes de la population générale après au moins 3 ans au dessus de cette valeur de CD4**
 - **Les femmes avec CD4 > 500/mm³ ont une mortalité qui reste supérieure à celle des femmes de la population générale même après 5 ans au dessus de cette valeur de CD4**
 - **Les toxicomanes i.v. gardent une surmortalité même après plusieurs années avec un taux de CD4 > 500/mm³**

Elaboration de recommandations

Quand débiter un traitement antirétroviral ?

Patients	Recommandations de traitement	Commentaires
Patients symptomatiques [A1a] (Infections opportunistes, autres affections Catégorie C, symptômes marqués ou récidivants cat B)	Débiter le Ttt ARV le plus rapidement possible	Tenir compte du traitement de l'infection opportuniste qui peut parfois primer du fait des interactions éventuelles
Patients asymptomatiques < 200 CD4/mm³ (ou < 15%) [A1a]	Débiter le Traitement ARV sans délai	
Patients asymptomatiques > 350 CD4/mm³ [Alla]	Ne pas débiter de traitement ARV	Ttt à envisager dans certaines circonstances (si CV>100 000 cp/ml ou CD4< 15%)
Patients asymptomatiques 200 < CD4 < 350 /mm³	Débiter le traitement ARV [Alla]	Différer le traitement en cas d'arguments individuels, en particulier si risque d'inobservance [B1b]

Dans tous les cas il est ESSENTIEL de :

Préparer l'instauration du traitement ARV au besoin par un travail multidisciplinaire **pour optimiser l'adhésion** au traitement et aux soins [AIII]

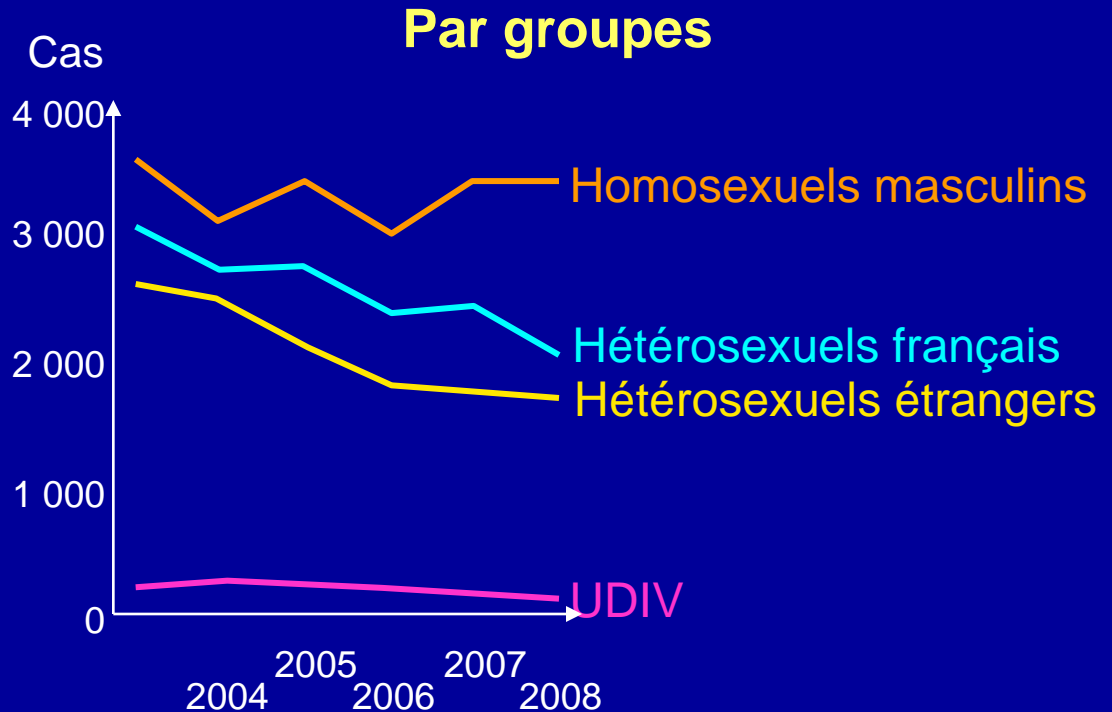
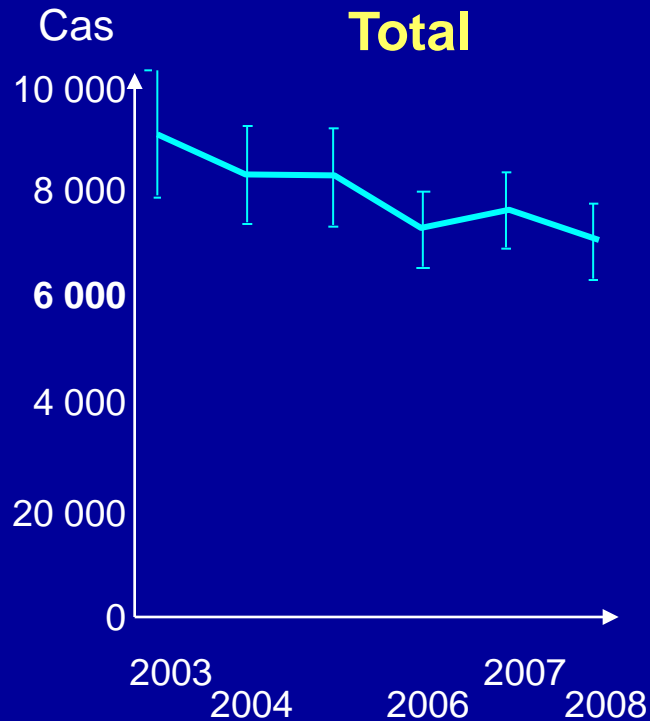
US DHHS Treatment Guidelines

December 2009

- All patients with CD4 less than 350 cells/mm³
 - All pregnant patients
 - All patients with chronic hepatitis B
 - All patients with HIV nephropathy
- Moderate recommendation for patients with 350-500 CD4 cells/mm³
 - Mild recommendation for patients with greater than 500 CD4 cells/mm³

Diminuer risque de
transmission du VIH: TASP ?

Incidence de l'infection à VIH en France, 2003-2008



Evolution de l'incidence

Les homosexuels ont les taux d'incidence les plus hauts et stables

Risque de transmission du VIH au sein de couples séro-différents en Afrique : impact du traitement ARV

- Cohorte de couples hétérosexuels séro-différents en Afrique
- Questions explorées
 - Effet du traitement ARV sur le risque de transmission du VIH
 - Impact du niveau de lymphocytes CD4 sur le risque de transmission
 - Impact de l'initiation des ARV sur les comportements sexuels
- Population étudiée - procédures
 - **3 381 couples séro-différents** (Afrique de l'est et australe)
 - Femme infectée : 2 284 couples
 - Homme infecté : 1 097 couples
 - Visites trimestrielles avec sérologie VIH
 - Counseling de prévention intensif, préservatifs gratuits
 - Personnes VIH+
 - Non traitées par ARV à l'inclusion (CD4 > 250/mm³)
 - Adressées pour débiter un traitement ARV selon les recommandations nationales
 - 349 (10 %) ont débuté un traitement ARV en médiane 13 mois après l'inclusion
 - En cas de contamination, confirmation de la transmission intra-couple par séquençage de env chez les 2 membres du couple

Risque de transmission du VIH au sein de couples séro-différents en Afrique : impact du traitement ARV

- Bilan des transmissions du VIH (3 381 couples séro-différents, suivi : 2 ans)
 - 151 contaminations par le VIH
 - 108 transmissions intra-couple (103 analysées)
 - Taux de transmission : 2,1 % par an

Transmission du VIH en fonction de l'exposition aux ARV

	Transmissions intra-couple	Années- patient	Taux de transmission (%)	IC 95 %
Sans ARV	102	4 558	2,24	1,84-2,72
Sous ARV	1	273	0,37	0,09-2,04

Risque relatif ARV vs non ARV :

- non ajusté = 0,17 (IC 95 % : 0,004-0,94) ; $p = 0,037$
- ajusté sur CD4 et temps de suivi = 0,08 (IC 95 % : 0,002-0,57) ; $p = 0,004$

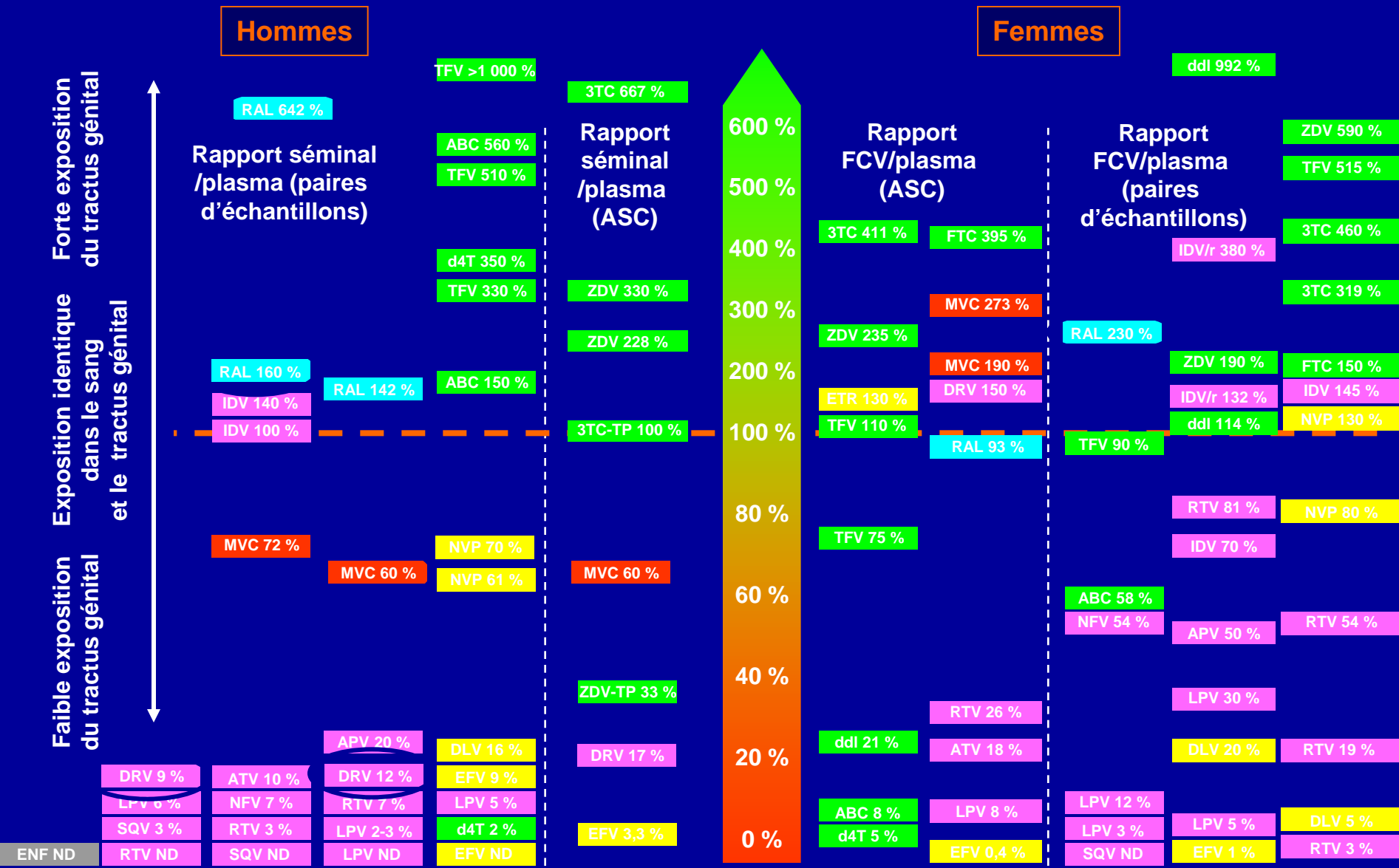
Diffusion des ARV dans les
compartiments ?

Diffusion des ARV dans les tractus génitaux masculin et féminin

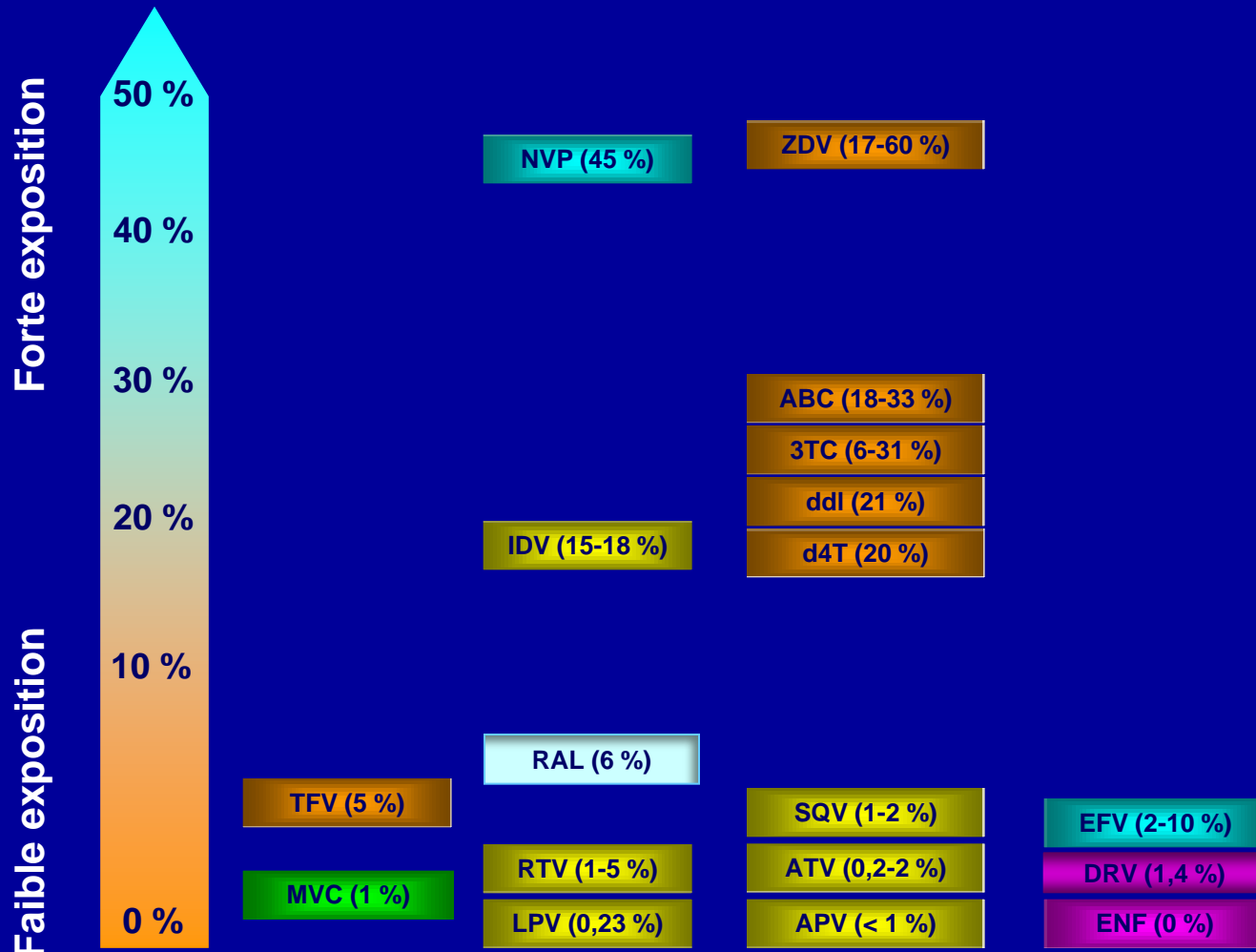
Hommes

Femmes

Forte exposition du tractus génital
 Exposition identique dans le sang et le tractus génital
 Faible exposition du tractus génital

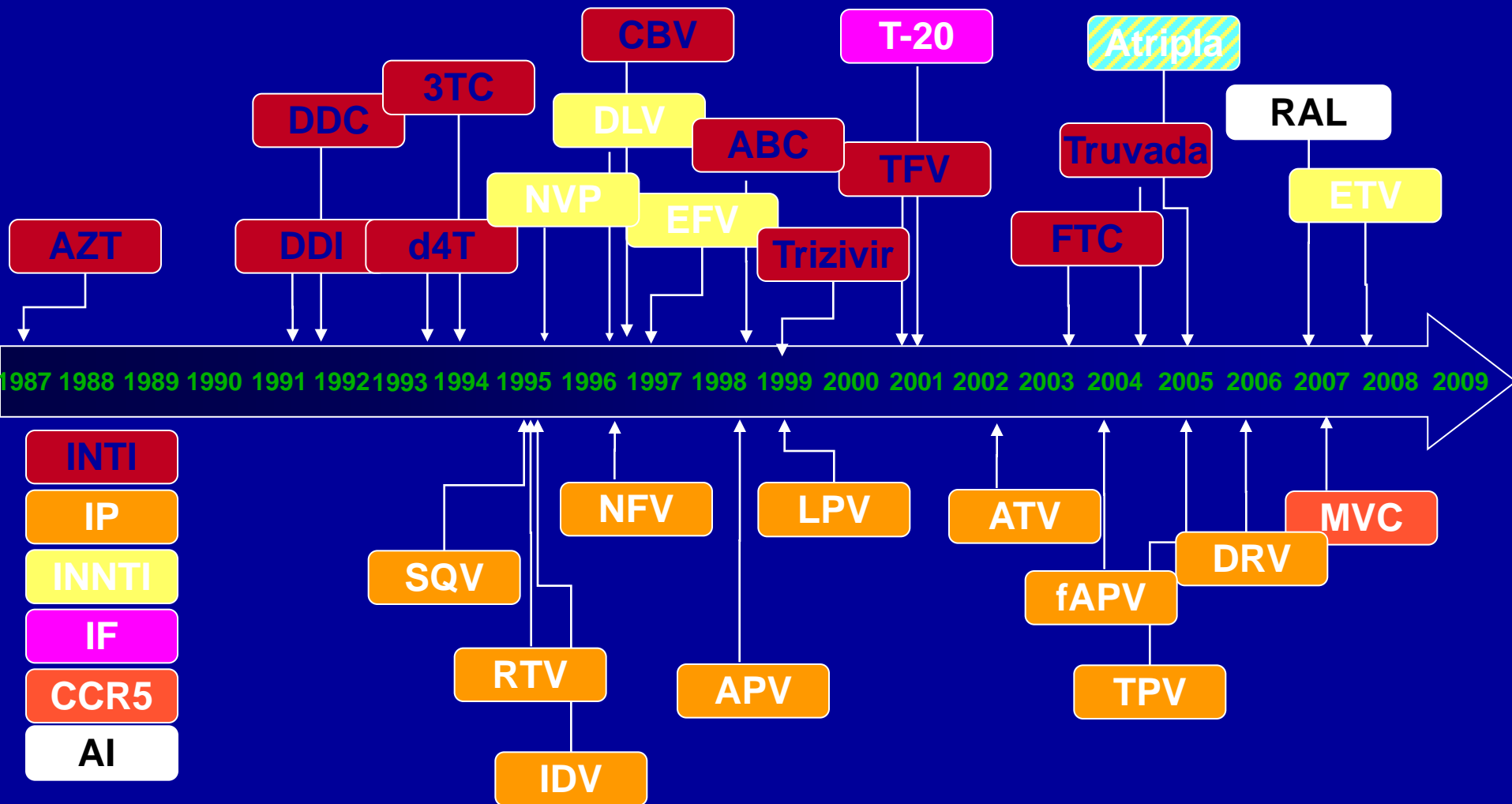


Diffusion des ARV dans le LCR



Effacité et ARTs

Arsenal thérapeutique

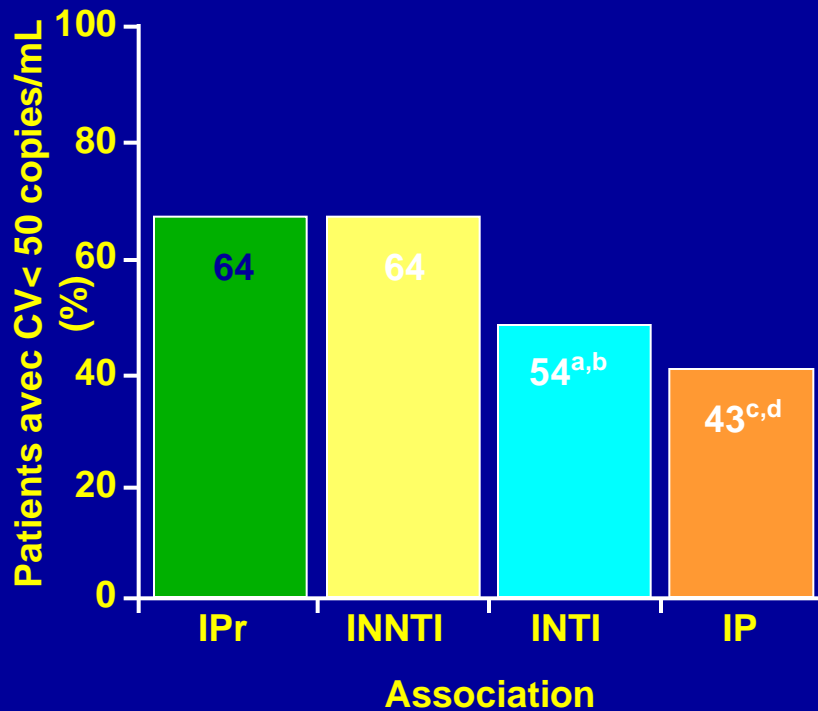


Simplification des traitements

Traitement	Nb de cps	Dose journalière
1996 Zerit/Epivir/Crixivan	10 cps, 3 fois/j	
1998 Retrovir/Epivir/Sustiva	5 cps, 2 fois/j	
2002 Combivir (AZT/3TC)/EFV	3cps, 2 fs/j	
2003 Viread/ Emtriva/Sustiva	3cps en 1 prise	
2004 Truvada/Sustiva	2 cps en 1 prise	
2009 Atripla	1 cp/j	

Objectifs immuno virologiques atteints

Réponse virologique



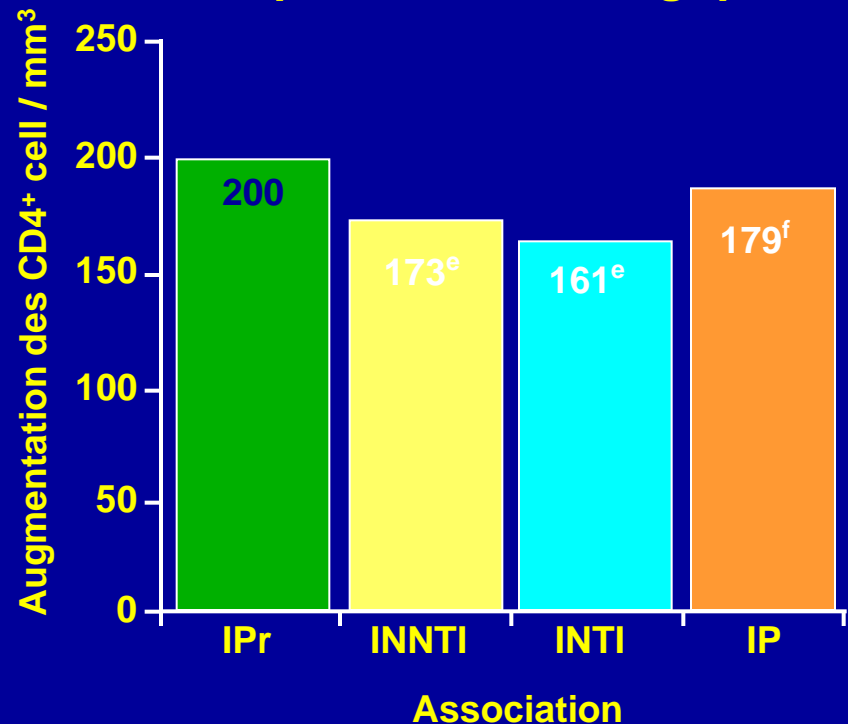
^ap=0.017: IPr vs INTI

^bp=0.001: INNTI vs INTI

^cp<0.001: IPr vs IP

^dp<0.001: INNTI vs IP

Réponse immunologique



^ep<0.001: IPr vs INNTI ou INTI

^fp=0.004: IPr vs IP

M2ta-analyse

IPr, inhibiteur de protéase boosté

Etude ACTG A5202 : ABC/3TC versus TDF/FTC, associé à EFV versus ATV/r, en traitement de 1^{ère} ligne

1 857 patients naïfs d'ARV
Randomisation 1:1:1:1
stratifiée sur CV
< ou \geq 100 000 c/ml

Homme : 83%

Stade sida : 83%

CV, \log_{10} c/ml = 4.7

CD4/mm³ = 230

Co-infection VHC : 7%

- Critères principaux d'évaluation
 - Efficacité, toxicité, tolérance
- Hazard ratio des différences entre les bras évalué par modèle de Cox et comparaison par test du log-rank

- Résultats pour les 797 patients avec CV \geq 100 000 c/ml au screening : au moment de la revue par le comité indépendant, **le délai de survenue de l'échec virologique était plus court pour ABC/3TC que pour TDF/FTC, indépendamment du 3^{ème} agent**

Recommandations françaises 2008 : en première ligne de traitement

Trithérapie avec IP¹

Abacavir*
Ténofovir

Lamivudine
Emtricitabine

Atazanavir/r
Fosamprénavir/r
Lopinavir/r
Darunavir/r²
Saquinavir/r²

Trithérapie avec INNTI¹

Abacavir*
Ténofovir
Didanosine

Lamivudine
Emtricitabine

Efavirenz**

US guidelines ART naïve patients

- NNRTI based regimens : EFV/TDF/FTC
- PI based regimens : ATV+TDF/FTC or DRV+TDF/FTC
- INSTI based regimens : RAL+TDF/FTC
- Pregnancy : LPV/r BID+ ZDV/3TC

Tolerance et ARTs

De l' intérêt du traitement plus précoce!

Risque de toxicité des ARV en fonction des CD4 à baseline

cohort HOPS (HIV outpatient study)

- N >8000 pts
- Suivi prospectif de 8 ans
- 1993 à 2006
- Les odds ratios ajustés indiquent que l'initiation d'un traitement ARV à un niveau bas de CD4 est associé à un plus grand risque de toxicité

Facteur	Insuffisance Rénale	Neuropathie Périphérique	Anémie
Cas/total	79/1152	294/1969	70/1398
Odds ratio ajustés (95% IC)			
CD4 <200	2.23 ^a (1.22 to 4.06)	1.43 ^a (1.05 to 1.93)	1.34 ^a (0.77 to 2.32)
CD4 200–349	1	1	1
CD4 ≥350	1.01 (0.52 to 1.94)	0.88 (0.64–1.21)	0.63 (0.33–1.21)

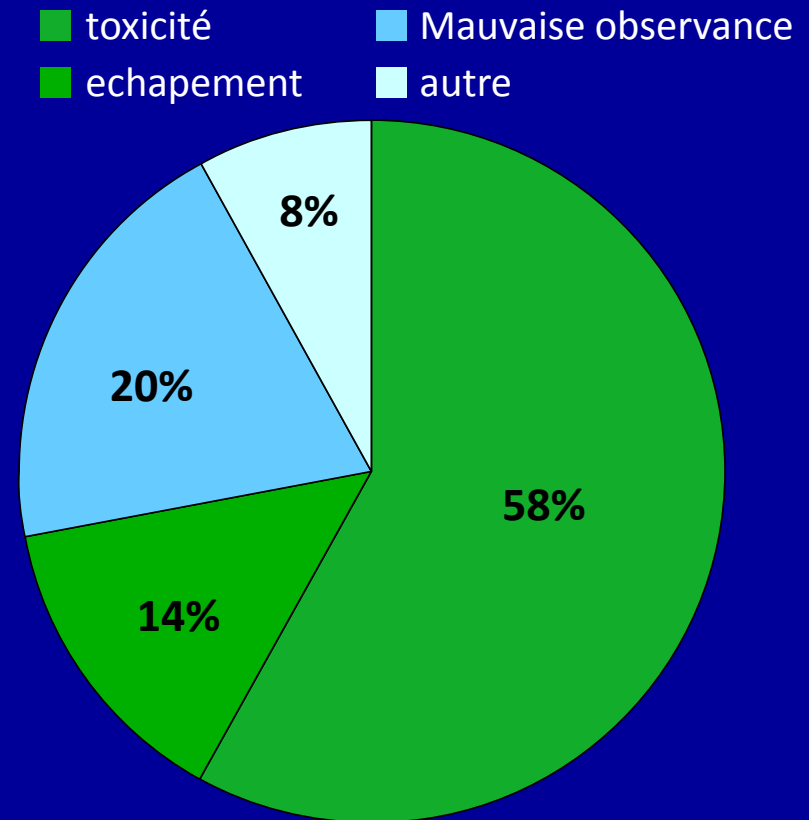
^ap<0.05

Les EI sont la première cause d'interruption chez les patients en première ligne de traitement ARV

■ ICONA study group

- Suivi médian de 45 sem
- 862 patients naïfs d'ARV
- 84.3% IP + NRTIs
- Interruption : n = 312 (36%)

Cause d'interruption de traitement ARV



Safety and Tolerability of Select Current Regimens Are Excellent

Study	Length	Drug regimen	Discontinuations Due to AEs,* %
AI424-089 ^[1]	96 weeks	ATV + d4T + 3TC	3
		ATV/RTV + d4T + 3TC	8
GS934 ^[2]	48 weeks	EFV + TDF + FTC	5
		EFV + ZDV/3TC	11
KLEAN ^[3]	48 weeks	FPV/RTV + ABC/3TC	12
		LPV/RTV + ABC/3TC	10
ARTEMIS ^[4]	48 weeks	DRV/RTV + TDF/FTC	3
		LPV/RTV + TDF/FTC	7
CASTLE ^[5]	48 weeks	ATV/RTV + TDF/FTC	2
		LPV/RTV + TDF/FTC	3
HEAT ^[6]	48 weeks	ABC/3TC + LPV/RTV	4
		TDF/FTC + LPV/RTV	6
GEMINI ^[7]	48 weeks	SQV/RTV + TDF/FTC	4
		LPV/RTV + TDF/FTC	7
STARTMRK	96 weeks	RAL+TDF/FTC	3
		EFV+TDF/FTC	4

1. Malan N, et al. IAS 2007. Abstract WEPEB024. 2. Arribas JR, et al. IAS 2007. Abstract WEPEB029. 3. Eron J Jr, et al. Lancet. 2006;368:476-482. 4. DeJesus E, et al. ICAAC 2007. Abstract 718-b. 5. Molina JM, et al. CROI 2008. Abstract 37. 6. Smith K, et al. CROI 2008. Abstract 774. 7. Walmsley SL, et al. EACS 2007. Abstract PS1.4.

En conclusion

- Traiter plus tôt ? Certainement
- TASP ?
- Cibler les traitements? Réservoirs, compartiments génitaux
- Efficacité immuno virologique ? Oui mais la tolérance...
- Réviser les recommandations? C'est en cours...