



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

de nouvelles options
thérapeutiques dans le choix du
1^{er} traitement antirétroviral:
intérêt virologique

XVI^e Journée Régionale de Pathologie Infectieuse 20 octobre 2009
Dr L.Bocket

conflits d'intérêts

subventions, honoraires et participation aux frais de formation continue/congrès:

laboratoires pharmaceutiques

Abbott; Boehringer Ingelheim; Bristol-Myers Squibb; Gilead Sciences; GlaxoSmithKline; Merck Sharp & Dohme – Chibret; Pfizer; Tibotec Janssen-Cilag.

ANRS

les nouvelles options

molécules

actuelles

- raltégravir
- darunavir

futures

- maraviroc
- TMC 278

stratégies

monoprise

monothérapie

épargne de classe

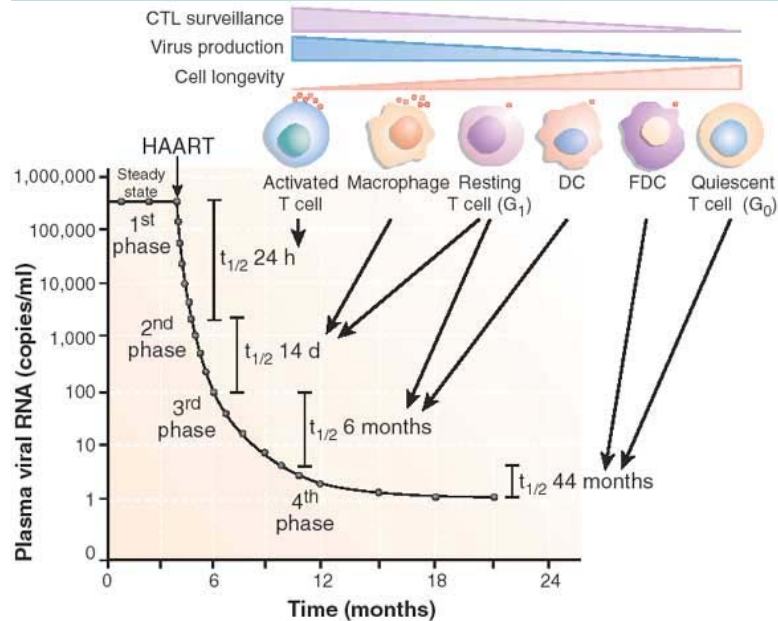
traitement «intensifié»

«traiter plus tôt»

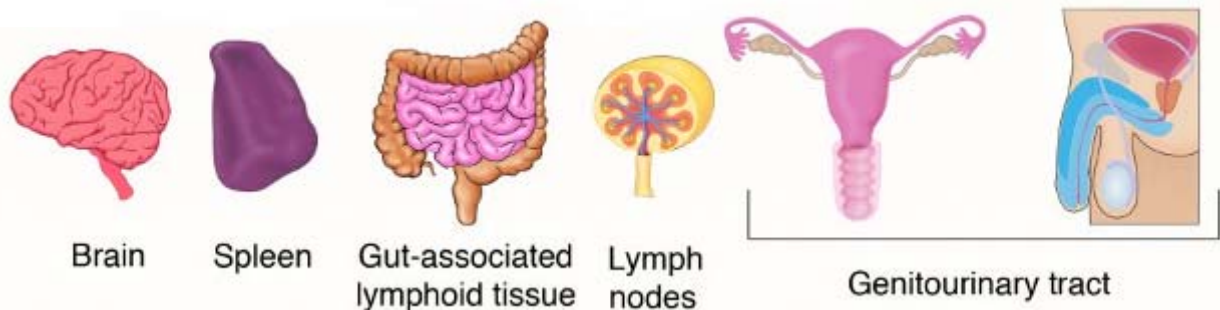
www.clinicaltrials.gov: 282 études/naïfs

objectifs virologiques du 1^{er} traitement:

1/ négativation de la charge virale circulante au seuil actuel de 20 c/ml



2/ diminution de la charge virale dans les «compartiments anatomiques»



objectifs virologiques du 1^{er} traitement:

1/ négativation de la charge virale circulante
rapide (-2 log à M1) **durable**

valeur prédictive / succès long terme
éviter résistance / phase décroissance

observance / «pardonance»
pharmaco / tolérance / EI

« **barrière génétique élevée** »

puissance virologique

rapidité: valeur prédictive

Articles

Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies

The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration*

Lancet 2001:358

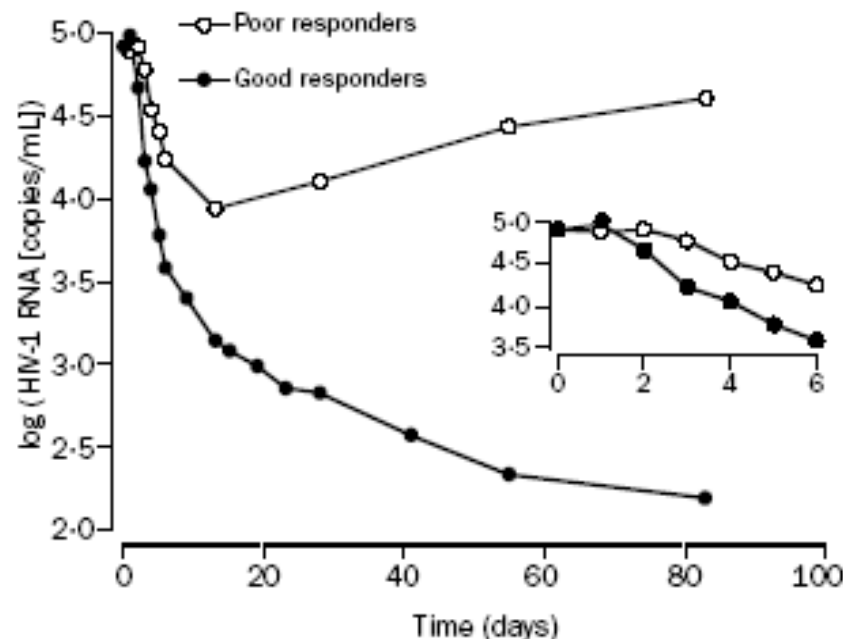


Figure 1: Geometric mean values of plasma HIV-1 RNA concentration for poor and good responders

Inset: HIV-1 dynamics during first 6 days after start of treatment.

penne initiale CV à J6 (k):

- corrélation CV M1, M2, M3
- $k = 0.21/\text{jour} \Rightarrow 84\%$ réponse virologique M3
- $\Delta VL < 0.72 \text{ log à J6} \Rightarrow 99\%$ mauvaises réponses M3

rapidité: valeur prédictive

réponse précoce prédictive de la réponse après S48 de monothérapie de LPV/r

Variable	Unadjusted OR [95%CI]	p-value	Adjusted OR [95%CI]	p-value
Baseline HIV-1 RNA	0.163 [0.02-0.83]	0.03		
VL reduction W1	0.285 [0.07-1.14]	0.077		
VL < 400 c/mL W2	5.29 [1.26-36.3]	0.02		
VL < 400 c/mL W4	5.20 [1.47-21.5]	0.01	7.59 [1.65-34.8]	0.01
Subtype (B vs non-B)	3.59 [1.02-3.62]	0.05	6.36 [1.4-28.9]	0.01

Monark

FLANDRE et al, *Antiviral Therapy* 2008

rapidité: décroissance initiale CV et résistance

- rapid selection of drug-resistant HIV-1 during the first months of suppressive ART in treatment-naive patients.

Metzner KJ, Allers K, Rauch P and Harrer T. *AIDS 2007, 21*

- 15 patients naïfs mis sous trithérapie
- allele-specific real-time PCR (AS-PCR) pr détection de 3 mutations: M184V, K103N, L90M, dans les quasispecies minoritaires: seuil de discrimination 0.01 – 0.2%

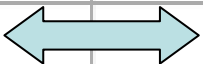
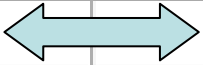
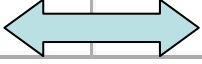
rapidité: décroissance initiale CV et résistance

- facteurs prédictifs de cette sélection

paramètres	pas de sélection n=9	sélection n=6	p
CV J0 (m±SD)	176167 ± 167551	205333 ± 181600	0.60
CD4 J0 (m±SD)	240 ± 311	169 ± 176	0.68
CDC A/B vs C	3/6	1/5	0.60
mutations J0 (O/N)	3/6	4/2	0.32
délai CV<50	85.3 ± 34.0	250.6 ± 120.2	0.02

rapidité: raltegravir

Nombre de patients avec une charge virale ARN VIH ≤ 50 copies/ml dans l'étude P004
(Phase II chez le patient naïf)

Jours ^(a) de traitement	Raltegravir (400 mg) deux fois par jour (n=41)		Efavirenz (600 mg) une fois par jour (n=38)	P value
1	0		0	1
15	19		4	≤ 0.047
29	31		8	≤ 0.003
57	37		14	≤ 0.006

(a) Moyenne de l'ensemble des patients

rapidité: raltegravir

ETUDE M10-336 PROGRESS

LPV/r (400/100 mg BID) + **RAL** (400 mg; BID)

n= 103 patients (4,28 log; 294 CD4)

VS

LPV/r (400/100 mg BID) + **TDF/FTC** (300/200 mg; QD)

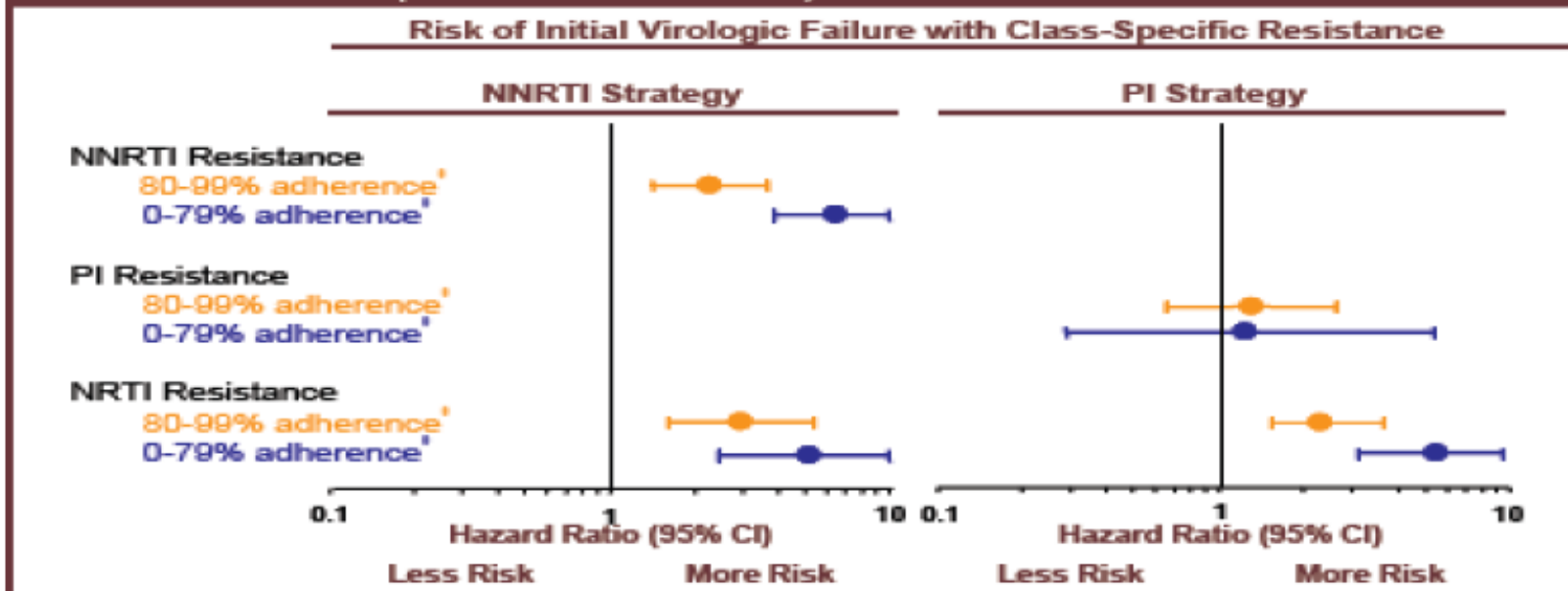
n = 106 patients (4,28 log; 290 CD4)

rapidité: raltegravir

	LPV/r + RAL	LPV/r +TDF/FTC	p value
Semaine 2	33,3 % (28/84)	9,9 % (8/81)	<0,001
Semaine 4	65,5 % (55/84)	13,9% (11/79)	<0,001
Semaine 8	77,4 % (48/62)	38,5 % (25/65)	<0,001

durabilité: observance / pardonance

Figure 2: Risk of initial virologic failure* with resistance by adherence categories:
Hazard ratio† (95% confidence interval)



* HIV-RNA level > 1000 copies/mL at or after month 4

† Adjusting variables include age, gender, race, prior clinical AIDS, baseline CD4 cell count and HIV-RNA level and time updated ART status

‡ Time updated cumulative mean adherence categories; compared to 100% cumulative mean adherence

- NNRTI Strategy: Higher risk of VF with NNRTI resistance in the 0-79% (HR 6.5, 95% CI 3.9-10.7) than the 80-99% category (HR 2.3, 95% CI 1.4-3.7) when compared to the 100% adherence category
- PI Strategy: No association between the different levels of adherence and VF with PI resistance
- Both Strategies: Higher risk of VF with NRTI resistance in the 0-79% and 80-99% categories compared to 100% adherence category
- Similar results for on-treatment analyses (data not shown)

durabilité

• DRV/r:

- ARTEMIS 48 semaines (Ortiz AIDS 2008) 689 patients
- < 50 c/ml:
 - tous: 84% DRV/r vs 78% LPV/r
 - CV baseline > 100 000 c/ml 79% DRV/r vs 67% LPV/r
- résistance
 - 10% DRV/r vs 14% LPV/r
 - DRV/r: 0 MR/ protéase, 1 M184V
 - LPV/r: 1 MR/ protéase, 2 M184V
- S96 (Dierynck, Nelson CROI 2009) %CV < 50 / observance
 - obs optimale: 82% DRV/r vs 78% LPV/r
 - obs subopt: 76% DRV/r vs 53% LPV/r

• RAL:

- 004 (Gatuzzo IAS 2009) 144 semaines 200 patients
 - <50 c/ml: 78% RAL vs 76% EFV
 - échecs viro: 5% (8 pts/160 dont 6 avec MR) vs 7.9%
- Startmrk (Lennox Lancet 2009, ICAAC 2009) 566 patients: <50 cop/ml

	RAL	EFV
Sem 48	86%	82%
Sem 96	81%	79%

durabilité

- **MVC: MERIT-ES (Saag IAS 2009) 96 semaines**
614 patients
 - MVC \equiv EFV: < 50 c/ml: 60.5 vs 60.7% (TLOVR)
 - ↗ des CD4 + importante sous MVC: +174 vs + 144
- **Rilpivirine: TMC278-C204 (De Bethune, antiviral research 2009, in press) 96 semaines**
368 patients
 - <50 c/ml: 76% TMC 25mg vs 71% EFV
 - échec avec MR: 6% ss TMC vs 7% ss EFV

objectifs virologiques du 1^{er} traitement:

2/ diminution de la charge virale dans les «compartiments anatomiques»

système nerveux central

prévention des atteintes neurologiques

tissus lymphoïde

diminuer le réservoir
diminuer l'activation lymphocytaire

compartiments génitaux

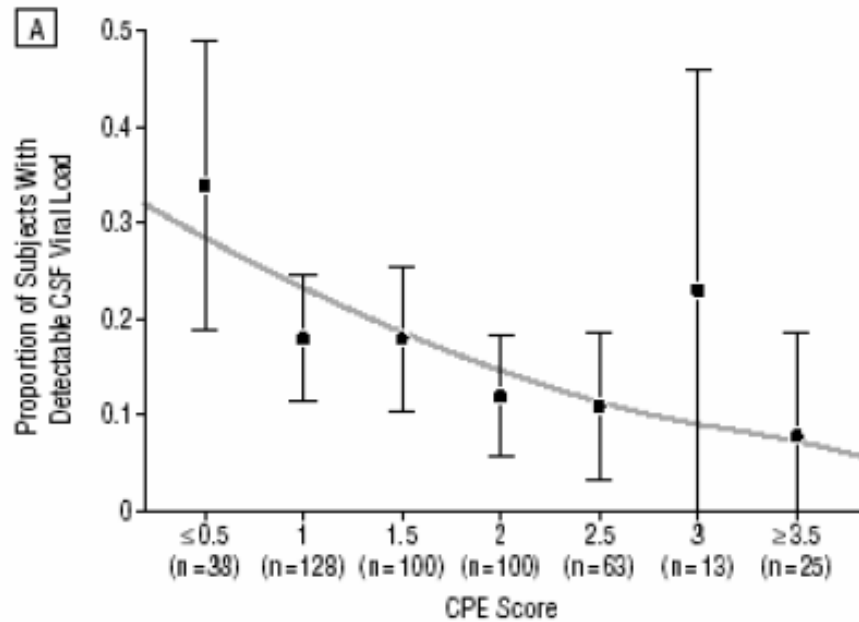
diminuer la transmission

compartiments: SNC

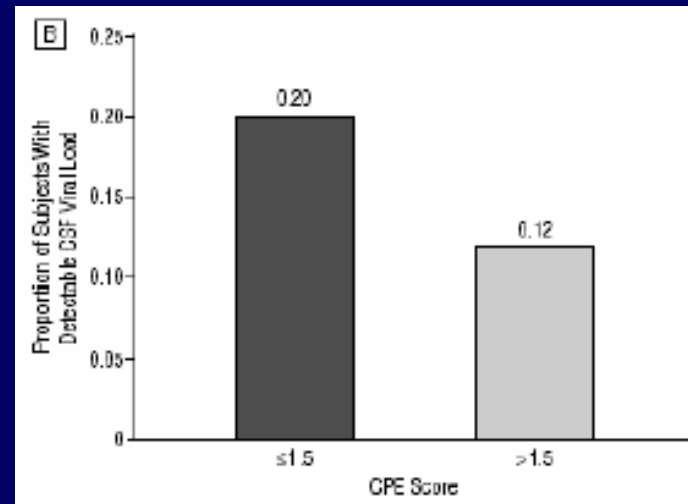
cohorte CHARTER:

- 300 patients sous HAART CV < 50 plasma et LCR
- CV US → 41% des éch. LCR + (2-50 c/ml) associés à:
 - performance neuro-psychique + mauvaise
 - score de pénétration des ARV + bas

compartiments: SNC



467 patients plasma/LCR
CV plasma > 50: 201 (43%)
CV LCR > 50: 78 (17%)
score médian CPE = 1.5



Score CPE ≤ 1.5 ⇒ risque CVIH_{LCR} détectable × 3 (OR = 3.32)

Letendre S et al. Arch Neurol 2008

compartiments: SNC

classe	1 (élevé)	0.5	0 (bas)
INTI	ABC	3TC	ddl
	FTC	d4T	TDF
	AZT		
INNTI	NVP	EFV	
IP	IDV/r	ATV/r	SQV/r
	LPV/r	DRV/r	TPV/r
		APV/r	
IF			ENF

RAL/LCR cc toujours > IC 50, méd 14,5 ng/ml

DRV/r/LCR cc toujours > IC 50, méd. 56,9 ng/ml

Letendre et al. IAS 2007

Letendre et al. ICAAC 2009

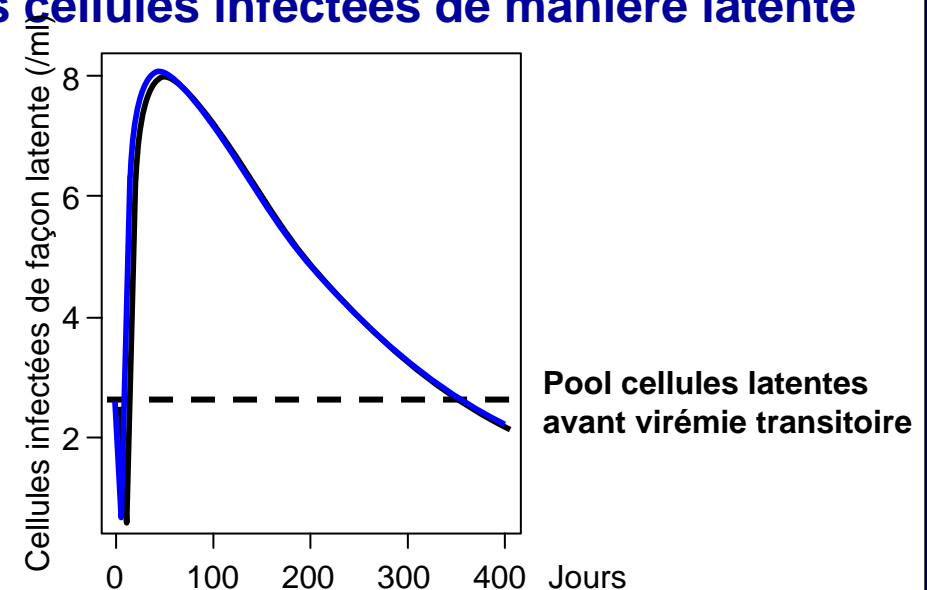
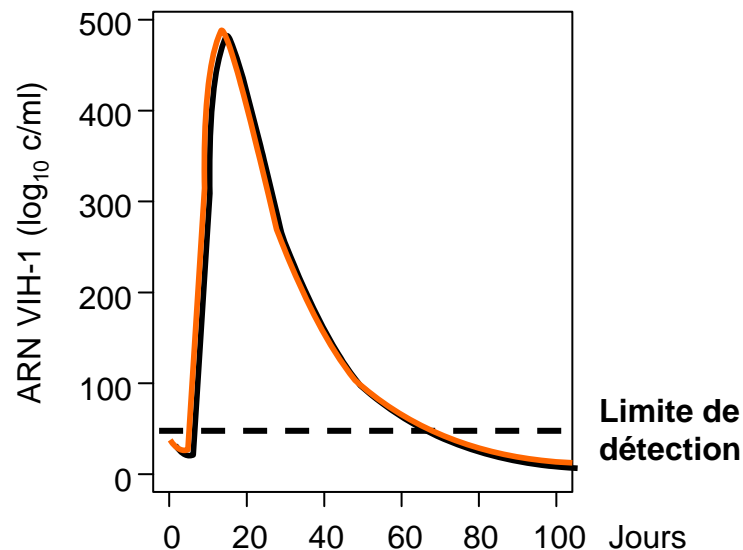
compartiments: tissus lymphoïdes

- GALT et tissus lymphoïdes: difficulté +++ méthodologiques et de prélèvement
- technologies PET et molécules radio-marquées chez l'animal, difficilement applicables chez l'homme
- approche / quantification DNA proviral
 - échec des stratégies d'intensification sur le taux d'ADN proviral
- approche / mesure des marqueurs d'activation immune:
 - ↘ + marquée et + précoce sous MVC vs EFV (Merit-ES, Funderburg et al ICAAC 2009)

virémie transitoire et ré-ensemencement du réservoir viral

- 100 jours après un blip, la taille du réservoir de cellules infectées de façon chronique reste plus élevée que son niveau d'équilibre sous traitement.
- les **virémies transitoires** sont responsables d'infection croisée entre les cellules latentes et les cellules activées, permettant un **réensemencement continu** du réservoir latent

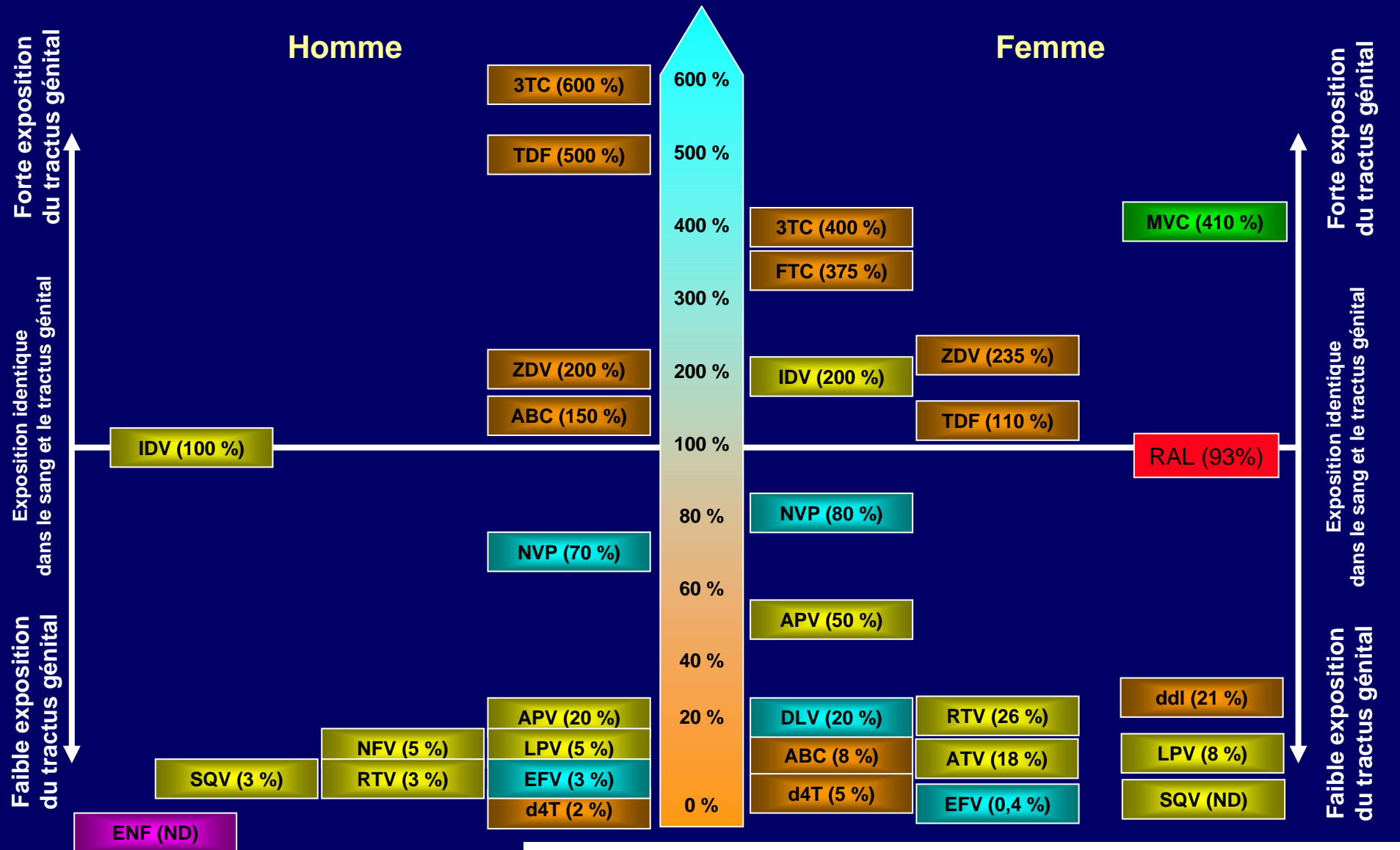
effet d'une virémie transitoire sur les cellules infectées de manière latente



compartiments: tractus génital

- Seth et al. Croi 2009, abs 50
 - 13 patients/HAART, CV plasma <50c/ml depuis + de 4ans
 - **4/13 (31%) ARN VIH + / sperme**
- Marcelin et al. Croi 2009, abs 51
 - 264 paires sang et plasma séminal chez 145 patients en PMA
 - **7 patients sous HAART avec CV plasma <50c/ml ont une CV + /plasma séminal de façon intermittente**

Diffusion des ARV dans les tractus génitaux masculin et féminin (% moyen/plasma)



conclusion

- E. De Clercq International Journal of Antimicrobial Agents 23 (2009) 307-320

Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV

⇒ nb astronomique de combinaisons possibles

- molécules certes mais stratégies ...
- diffusion et efficacité dans les compartiments