

18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

CROI
2011



Du 27 février au 2 mars 2011 Boston, États-Unis

L'équipe de rédaction



Jacques Reynes
CHU Montpellier



Bernard Masquelier
CHU Bordeaux



François Raffi
CHU Nantes

Gilles Peytavin
CHU Bichat



Bruno Hoen
CHU Besançon



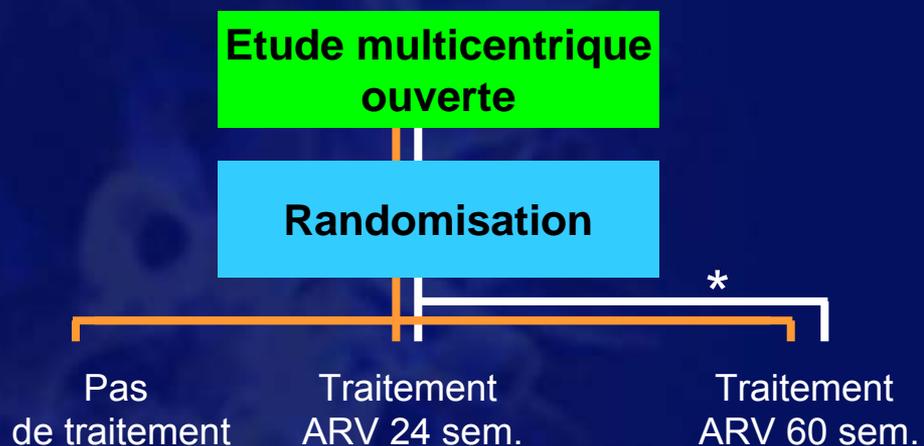
Traitement ARV - Questions actuelles

- 1 - Faut-il instaurer un traitement lors de la primo-infection symptomatique ?
- 2 - Critères de traitement ? Quel traitement initial ?
- 3 - Intensification versus simplification
 - Traitement initial ?
 - Traitement au long court ?
- 4 - Prise unique par jour : la course
- 5 - Quel traitement contre l'activation lymphocytaire chronique ?

Essai Primo-SHM : 0, 24 ou 60 semaines de traitement ARV en primo-infection VIH (PIV) (1)

- Objectifs de l'essai
 - est-il utile de débiter un traitement ARV au moment de la PIV ?
 - si oui, quelle est la durée optimale de traitement ?

Schéma de l'essai



* Possibilité de randomiser en 2 bras les patients chez lesquels une indication de traitement était retenue

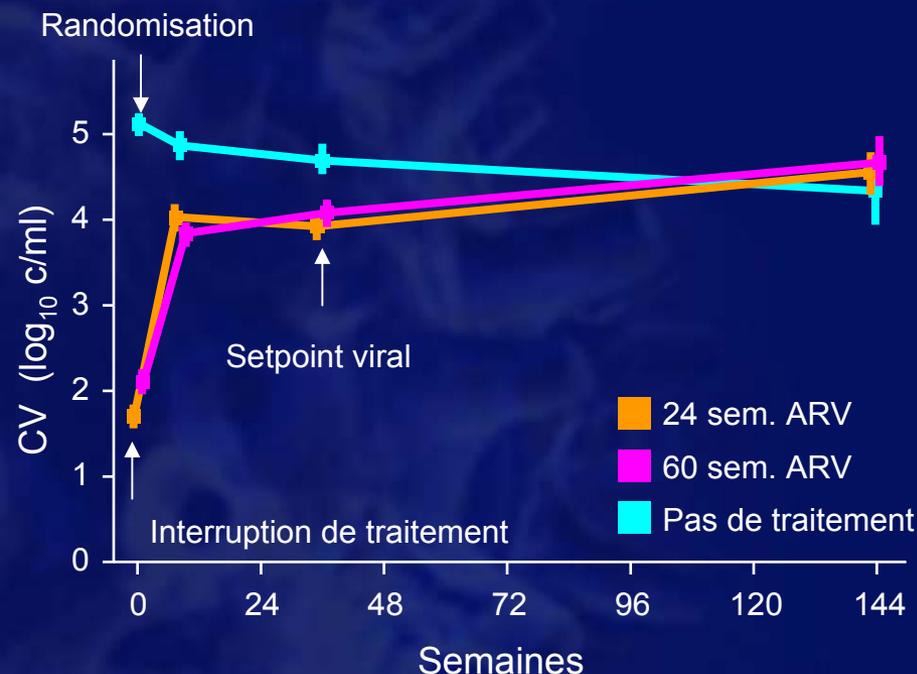
• Critères de jugement

- Setpoint viral
 - CV 36 semaines après randomisation ou interruption de traitement
- Temps sans traitement

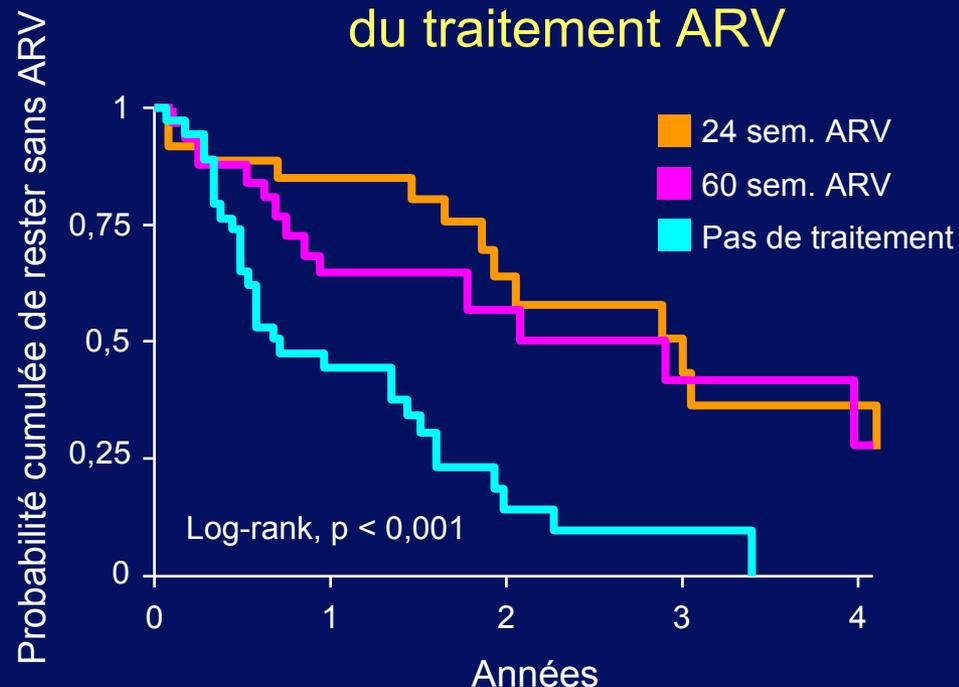


Essai Primo-SHM : 0, 24 ou 60 semaines de traitement ARV en primo-infection VIH (PIV) (2)

Setpoint viral à S36



Temps avant (ré)initiation du traitement ARV



- A S36, le setpoint est plus bas dans les bras avec traitement (3,9 et 4,2 log₁₀ c/ml) que dans le bras sans traitement (4,8 log₁₀ c/ml) ; cette différence ne se maintient pas dans le temps

- Temps médian sans traitement
 - Pas de traitement : 0,7 ans
 - 24 semaines : 3,1 ans
 - 60 semaines : 2,1 ans
- Pas de différence entre les 2 bras avec traitement

Essai Primo-SHM : 0, 24 ou 60 semaines de traitement ARV en primo-infection VIH (PIV) (3)

Facteurs prédictifs de la (ré)initiation d'un traitement ARV
(modèle de Cox multivarié ajusté sur âge, CD4, résistance, délétion $\Delta 32$ et tropisme X4 à baseline)

	HR (IC 95 %)	p
CV au setpoint (\log_{10} c/ml)	1,69 (1,08 - 2,65)	0,02
CD4 au setpoint (\log_{10} CD4/mm ³)	0,002 (0,0 - 0,03)	< 0,001
Traitement ARV précoce	0,36 (0,19 - 0,7)	0,003

- Conclusions**

- le traitement ARV précoce abaisse le setpoint et augmente le temps passé sans traitement
- 24 semaines de traitement suffisent pour obtenir cet effet dont la durée reste modeste

Trithérapie vs pentathérapie pour l'infection VIH aiguë ou récente : résultats à S48 d'un essai randomisé (1)

- 40 patients avec infection aiguë ou récente
Randomisation (1:2)
 - trithérapie TDF/FTC + ATV/r ou DRV/r qd
 - pentathérapie avec en plus RAL 400 mg bid + MVC 150 mg bid
- 34 patients analysables (3 arrêts prématurés dans chaque bras)

	3 ARV (n = 11)	5 ARV (n = 23)	p
Facteurs de risque	HSH 10/1 H hétérosexuel	HSH 100 %	-
Symptomatique (%)	100	91	-
Durée moyenne estimée de l'infection, jours	48 (27-77)	54 (19-155)	-
CV moyenne, log ₁₀ c/ml	6,3 (4,8-7,0)	5,6 (3,1-6,4)	0,17
CD4/mm ³ , moyenne	405 (305-524)	539 (230-1 066)	0,15

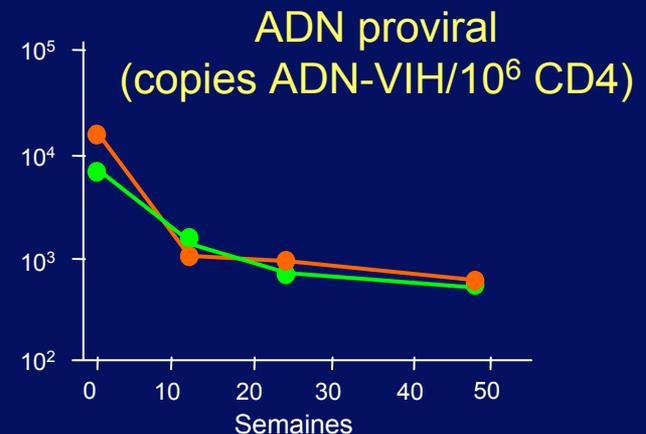
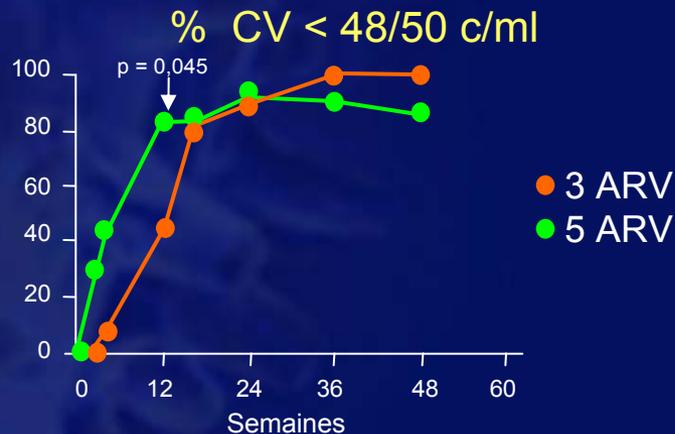
- Critère principal : indétectabilité à S48 (test Roche Amplicor/TaqMan 1.0 [limite détection : 48/50 c/ml] et test ultrasensible à 1 c/ml)

Trithérapie vs pentathérapie pour l'infection VIH aiguë ou récente : résultats à S48 d'un essai randomisé (2)

Résultats virologiques

Résultats à S48	3 ARV (n = 11)	5 ARV (n = 23)	p
CV < 48/50 c/ml	11/11 (100 %)	20/23* (87 %)	0,53
CV < 1 c/ml	3/11 (27 %)	9/21 (43 %)	0,46

* 3 échecs virologiques dans le bras 5 ARV : 2 CV toujours détectables à S36, 1 CV indétectable à S12 mais rebond à bas niveau à S48

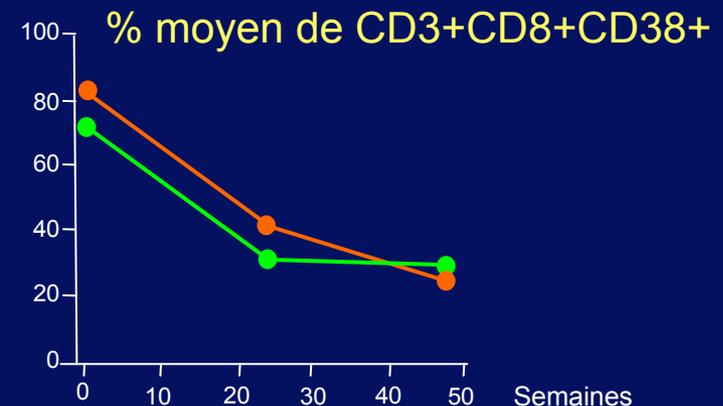
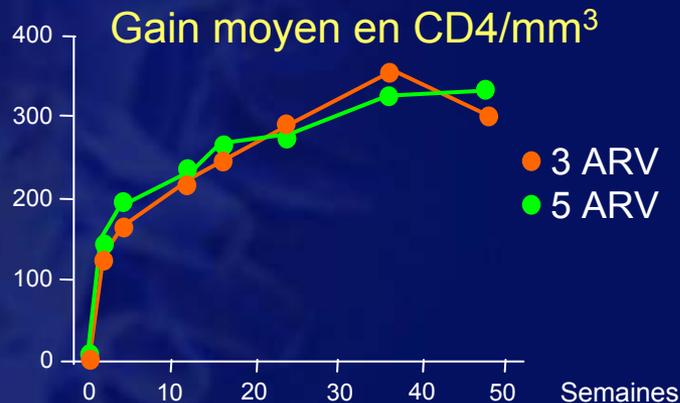


- Au total : pas de différence à S48 sur ARN plasmatique, ADN proviral et ARN cellulaire
- Evaluation en cours des taux résiduels de virus infectieux dans les cellules CD4 latentes à S96

Trithérapie vs pentathérapie pour l'infection VIH aiguë ou récente : résultats à S48 d'un essai randomisé (3)

Résultats immunologiques

Résultats à S48	3 ARV (n = 11)	5 ARV (n = 23)	p
Gain moyen en CD4/mm ³	+ 299	+ 328	NS
Gain moyen en CD4 naïfs/mm ³	+ 152	+ 150	NS
Taux moyen de CD8+CD38+ (%)	27,1 %	29,7 %	NS



- Conclusion : pas de différence sur les CD4 totaux et naïfs et sur les marqueurs sanguins d'activation immune
- En attente, étude du tissu lymphoïde digestif (biopsie à S60)

Au TOTAL

- Faut-il traiter la primo-infection symptomatique ?

OUI

- Quel traitement ?

Le plus simple possible

Trithérapie : au choix ?

Quel intérêt raltegravir ? Efavirenz ?

- Pendant combien de temps ?

24 semaines ?

Intensification ou simplification ?

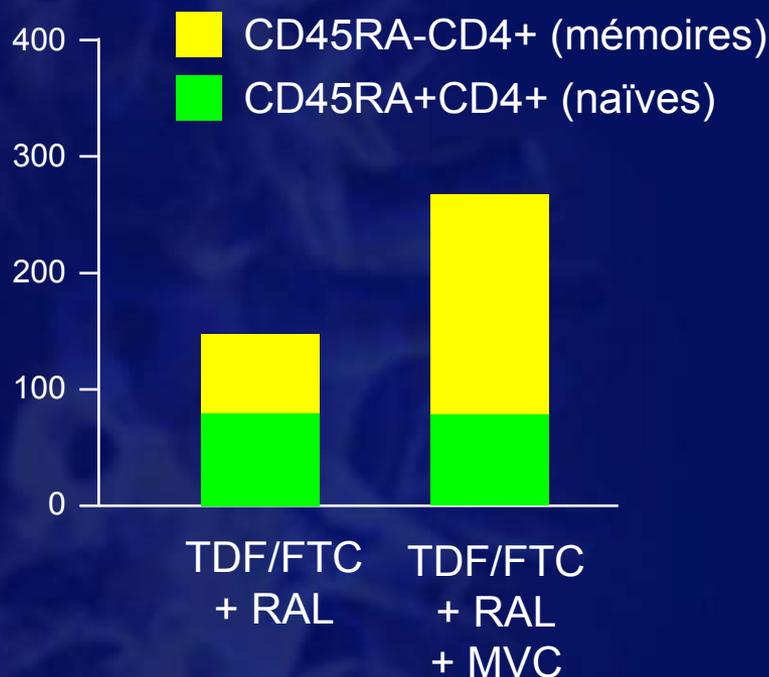
MARAVIBOOST : essai randomisé évaluant TDF/FTC + RAL ± MVC en traitement de 1^{ère} ligne (1)

- Etude ouverte espagnole, 30 patients naïfs avec souche VIH-1 R5

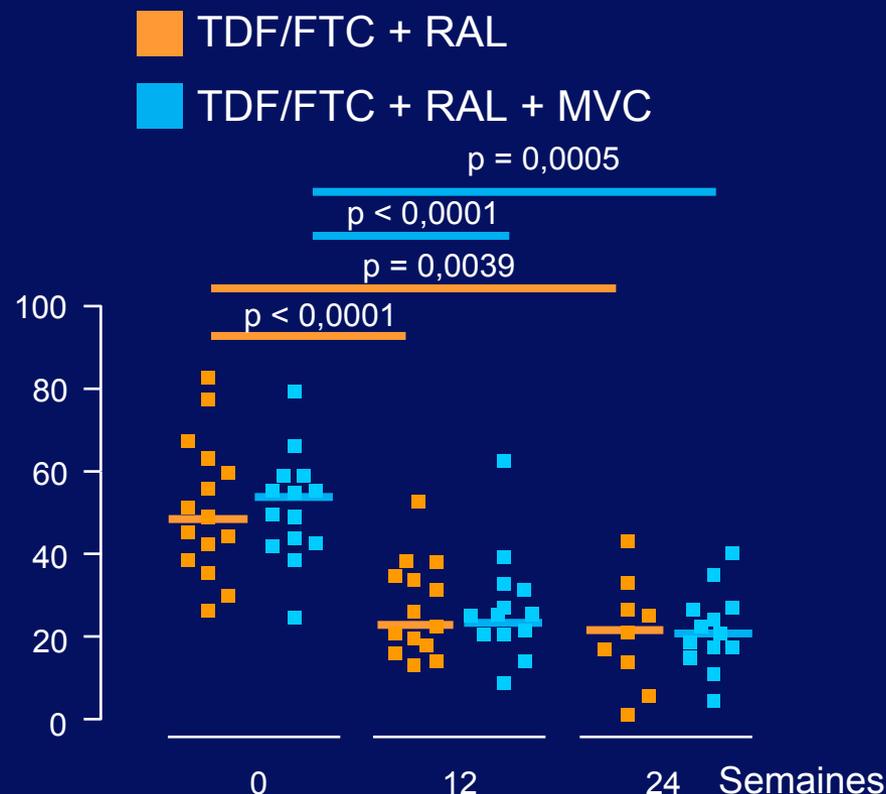
	TDF/FTC + RAL (n = 15)	TDF/FTC + RAL + MVC (n = 15)	p
Caractéristiques à l'inclusion			
CD4 médiane/mm ³ [IQR]	428 [327-606]	421 [311-617]	0,71
CD8 médiane/mm ³ [IQR]	1 123 [975-1 624]	1 024 [719-1 973]	0,24
CV médiane, log ₁₀ c/ml [IQR]	4,8 [4,3-5,5]	5,1 [4,2-5,3]	0,95
Résultats à S12 et S24			
CV < 50 c/ml, n (%)	11 (73 %)	13 (87 %)	0,36
Gain en CD4 à S12 (/mm ³)	+ 142	+ 283	0,01
Gain en CD4 à S24 (/mm ³)	+152	+ 226	0,11

MARAVIBOOST : essai randomisé évaluant l'addition de MVC à TDF/FTC + RAL en 1^{ère} ligne (2)

Gain en CD4/mm³
mémoires et naïves à S12



Activation CD8
(% CD38+CD45RO+)



Conclusions

- Gain en CD4 majoré transitoirement par MVC (CD4 mémoires)
- Réduction de l'activation lymphocytaire similaire dans les 2 bras

MVC pour les mauvais répondeurs immunologiques ?

Résultats d'un essai randomisé versus placebo (2)

Evolution des paramètres immunologiques

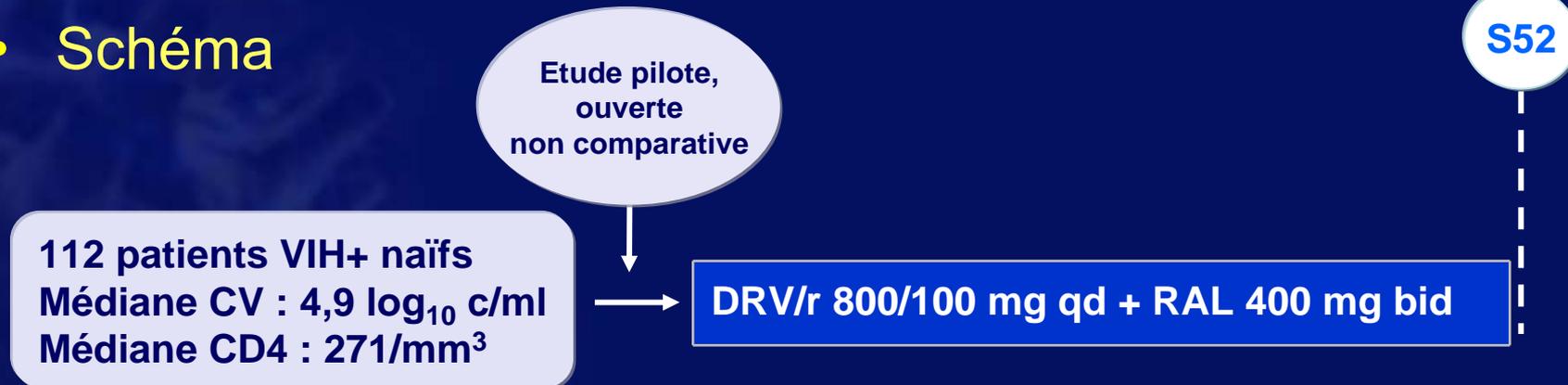
	MVC	Placebo	p
Evolution CD4 sanguins à S24 (/mm ³)	+ 17	+ 17	0,97
Evolution CD8 sanguins à S24 (/mm ³)	+ 81(+ 9 %)	0	-
Evolution de l'activation CD8 sanguins à S24 (% CD38+HLA-DR+)	0	- 25 %	0,001
Evolution de l'activation CD8 rectaux à S22 (% CD38+HLA-DR+)	X 1,9	NS	0,023
LPS plasmatique	↓ (p = 0,04)	NS	NS
sCD14 plasmatique	Stable	↑ (p = 0,04)	0,062

• Conclusions

- Peu ou pas d'impact du MVC sur les CD4 sanguins
- Augmentation de l'activation immune dans le tube digestif
- Diminution des LPS et augmentation du sCD14 plasmatique compatible avec une augmentation de la clairance médiée par les macrophages

Essai ACTG A5262 : DRV/r + RAL en 1^{ère} ligne de traitement : Naïf

- Schéma



- Critère de jugement = échec virologique
 - CV confirmée > 1 000 c/ml à S12 ou augmentation confirmée > 0,5 log₁₀ c/ml entre S4 et S12, ou CV confirmée > 50 c/ml à partir de S24
- 3 modifications de traitement pour effet indésirable

Essai ACTG A5262 : DRV/r + RAL en 1ère ligne de traitement

Echec virologique

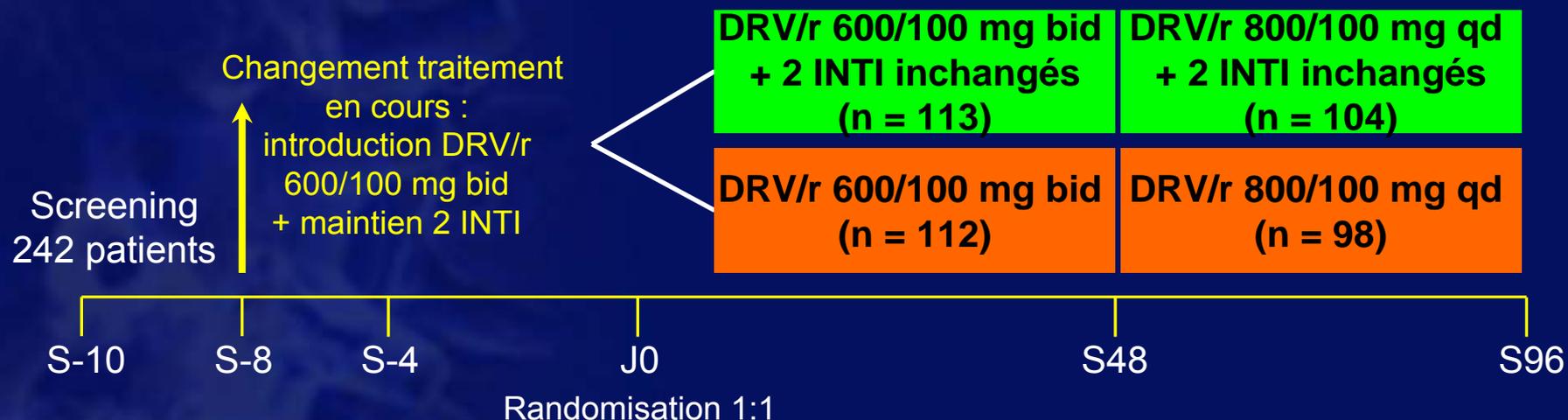
	S 24	S 48
CV > 50 copies	17 (16 %) Dont 11/17 jamais indétectable	28 (26%) Dont 17 rebonds
Génotypage		
-I. intégrase		5/25
-IP		0/25

Parmi les 28 échecs,

- 13 ont une CV entre 50 et 200 c/ml,
- 6 entre 201 et 1 000 c/ml,
- 5 > 1 000 c/ml et 4 sans visite de confirmation de l'échec

Essai MONOI : monothérapie DRV/r bid vs DRV/r bid + 2 INTI chez des patients en succès virologique

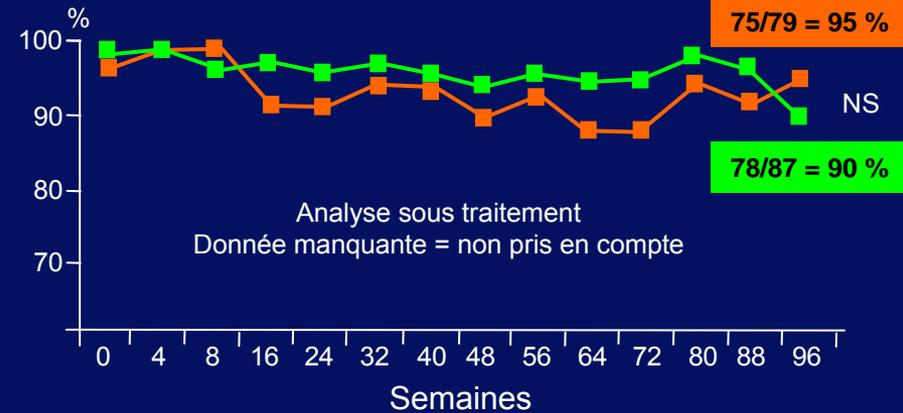
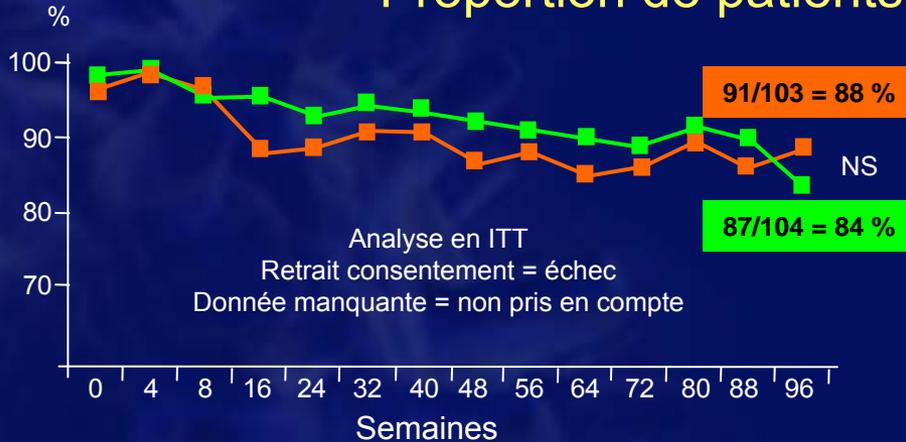
- Rappel (critères inclusion)
 - sous traitement ARV depuis plus de 18 mois, $CD4 \geq 200/mm^3$,
 - CV < 400 c/ml depuis plus de 18 mois et < 50 c/ml au screening
 - naïf de DRV, et pas d'antécédent d'échec virologique aux IP



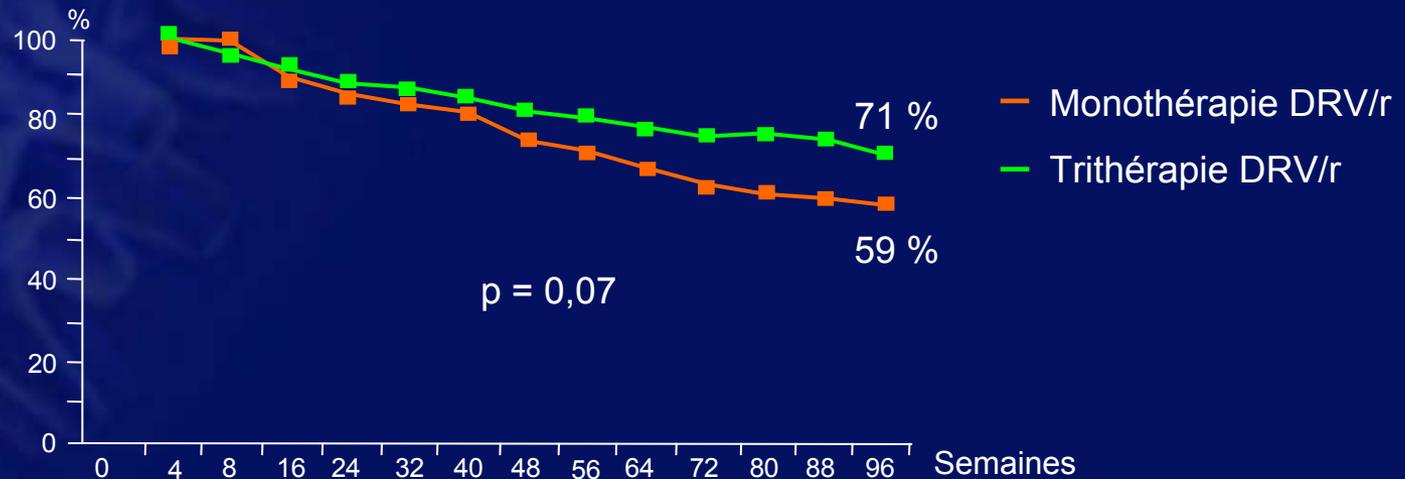
- Critère de jugement principal = succès virologique à S48
 - échec si : 2 CV consécutives > 400 c/ml, modification traitement ARV, sortie d'étude
- Résultat à S48 : non-infériorité de la monothérapie de DRV/r non démontrée

Essai MONOI : résultats à S96 (1)

Proportion de patients avec CV < 50 c/ml



Proportion de patients avec CV < 50 c/ml à toutes les visites entre J0 et S96



Essai MONOI : résultats à S96 (2)

- Patients sous monothérapie de DRV/r
 - Fréquence plus élevée de CV de faible niveau (> 50 c/ml)
 - Pas d'émergence de mutation de résistance
 - Pas de différence d'évolution des CD4 par rapport au bras de trithérapie
 - Si blip ou échec virologique, la réintroduction de 2 INTI permet de récupérer une CV < 50 c/ml
 - Le passage, à S48, de DRV/r 600/100 bid à DRV/r 800/100 mg qd permet le maintien d'un taux élevé de succès virologique

Essai MONOI : facteurs prédictifs de l'échec virologique de la monothérapie de DRV/r bid (2)

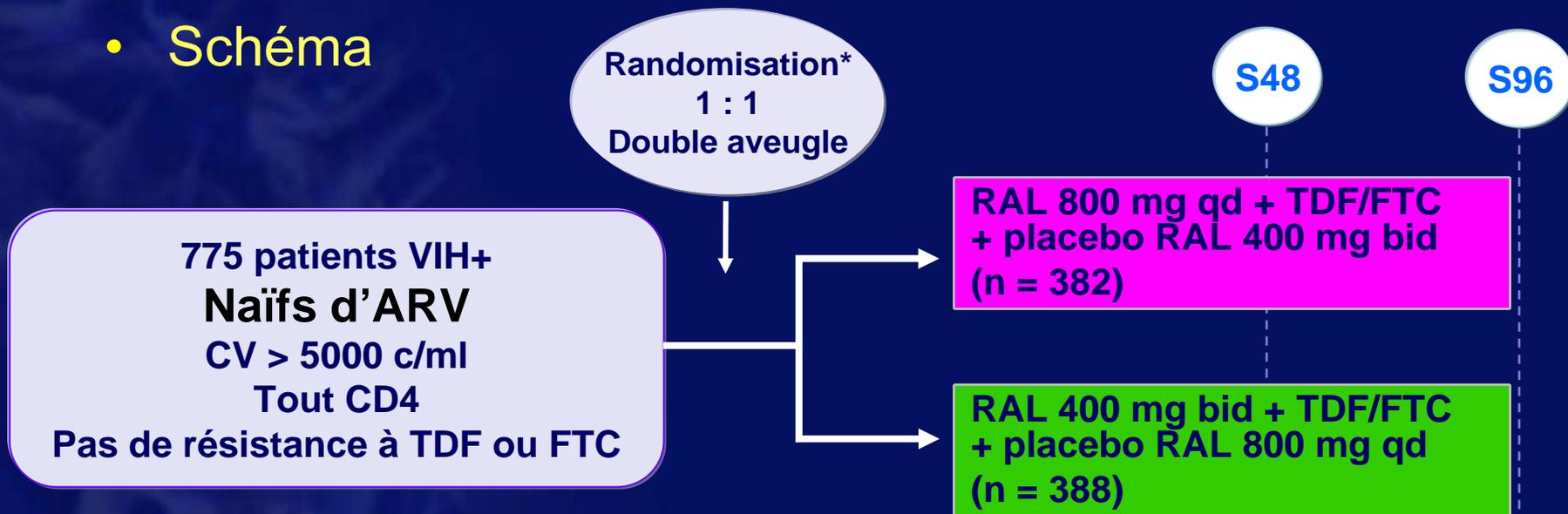
Analyse multivariée : facteurs associés au rebond virologique dans le bras de monothérapie de DRV/r

	A S48		A S96	
	OR (IC 95 %)	p	OR (IC 95 %)	p
CV < 1 c/ml à J0	0,24 (0,05 - 0,86)	0,042	-	
CV > 50 c/ml à J0	7,84 (1,22 - 52,2)	0,025	-	
Observance non optimale (< 100 %)	-		3,84 (1,29 - 12,49)	0,02
Durée traitement ARV antérieur (par 5 ans d'augmentation)	-		2,93 (1,43 - 6,66)	0,006
ADN VIH-1 à J0 (par log ₁₀ c/10 ⁶ cellules) *	-		2,66 (1,11 - 7,48)	0,04

* ADN VIH (log₁₀ c/10⁶ cellules) : 4,2 si rebond virologique vs 3,9 si pas de rebond

Essai QDMRK : RAL qd vs bid, en association à TDF/FTC, pour le traitement de 1^{ère} ligne (1)

• Schéma



* Randomisation stratifiée sur CV (> 100 000 ou ≤ 100 000 c/ml)

• Objectif

- Non infériorité de la proportion de patients avec CV < 50 c/ml à S48 (analyse en intention de traiter, non compléteur = échec), borne inférieure - 10 %

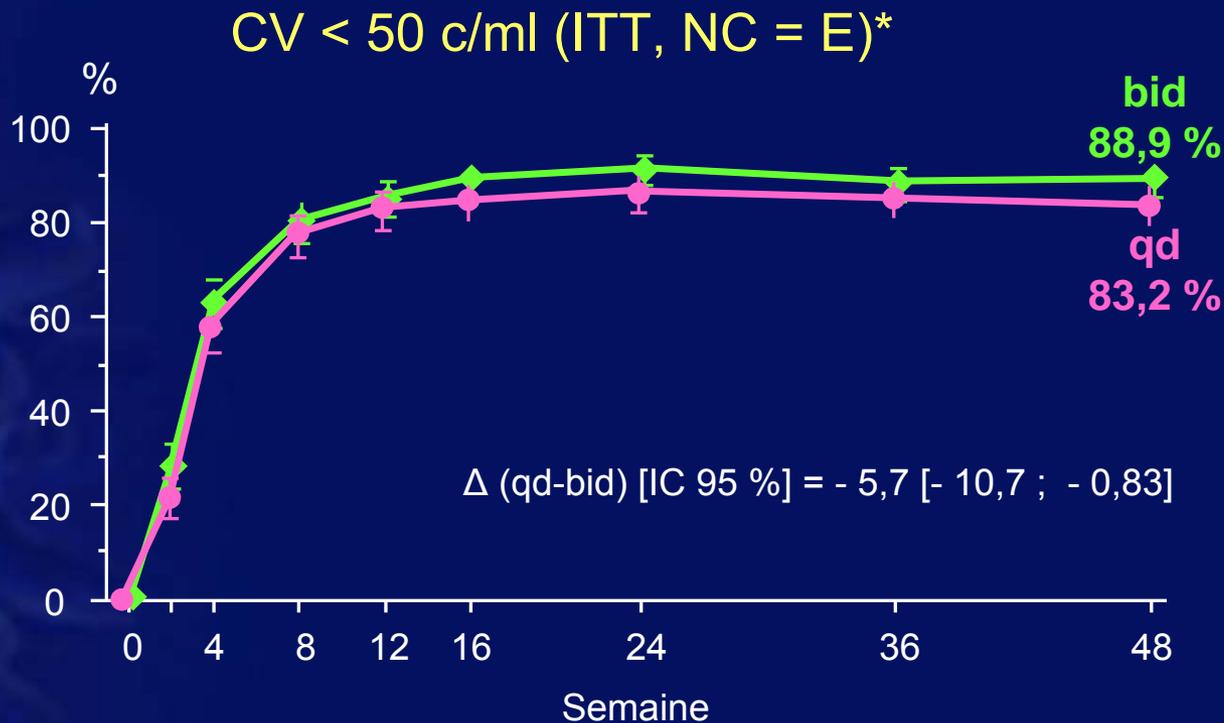
Essai QDMRK : RAL qd vs bid, en association à TDF/FTC, pour le traitement de 1^{ère} ligne (2)

Caractéristiques à l'inclusion et devenir des patients

	RAL qd, n = 382	RAL bid, n = 388
Hommes, non-blancs	82 %, 28 %	77 %, 30 %
CV, c/ml (moyenne géométrique)	67 968	70 942
CV > 100 000 c/ml	40 %	39 %
CD4/mm ³ , moyenne	291	279
CD4 ≤ 200/mm ³	23 %	26 %
Co-infection VHB ou VHC	7 %	6 %
Sous-type non-B	25 %	25 %
Arrêts avant S48 (décision investigateur)	42 (10,9 %)	25 (6,4 %)
Pour manque d'efficacité	18 (4,7 %)	5 (1,3 %)
Pour événement indésirable	3 (0,8 %)	2 (0,5 %)
Retrait du consentement	8 (2,1 %)	4 (1,0 %)
Perdu de vue	7 (1,8 %)	7 (1,8 %)
Autres raisons	6 (1,6 %)	7 (1,8 %)

Essai QDMRK : RAL qd vs bid, en association à TDF/FTC, pour le traitement de 1^{ère} ligne (3)

- RAL qd est inférieur à RAL bid



	<u>n</u>							
● RAL 800 mg qd	382	382	377	381	379	380	381	382
◆ RAL 400 mg bid	388	388	386	387	386	387	386	386

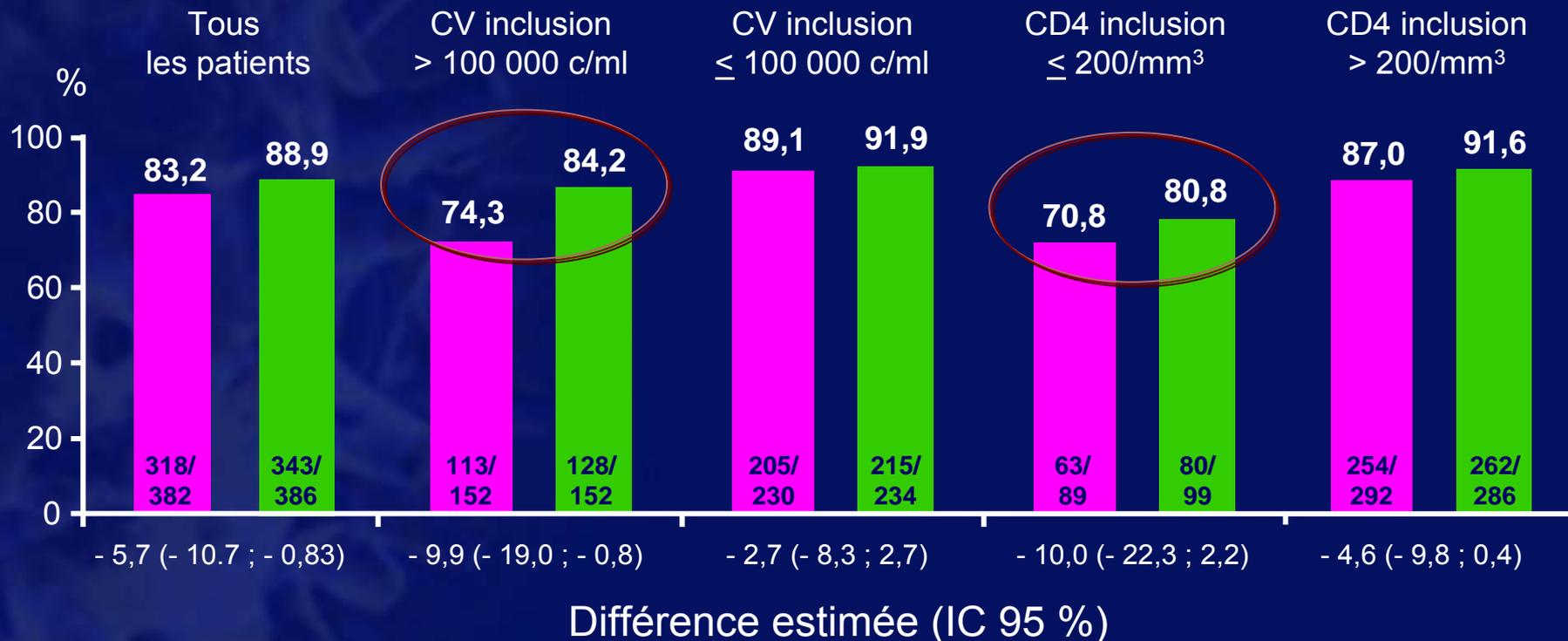
Tous les patients reçoivent TDF/FTC en combinaison fixe

* Non Compléteur = Echec, considérant tous les arrêts comme échecs

Essai QDMRK : RAL qd vs bid, en association à TDF/FTC, pour le traitement de 1^{ère} ligne (4)

CV < 50 c/ml à S48 (ITT, NC = E)

■ RAL qd ■ RAL bid



- Augmentation des CD4/mm³ à S48 : + 210 (RAL qd) vs + 196 (RAL bid)

Essai QDMRK : RAL qd vs bid, en association à TDF/FTC, pour le traitement de 1^{ère} ligne (5)

- Echec virologique
 - CV > 50 c/ml à S24, confirmée, OU
 - Rebond confirmé CV > 50 c/ml après avoir été < 50 c/ml

	RAL qd	RAL bid
Echec virologique	53/382 (13,9 %)	35/388 (9 %)
- si CV à l'inclusion ≤ 100 000 c/ml	16	8
- si CV à l'inclusion > 100 000 c/ml	37	27
Echec virologique avec CV > 400 c/ml	30 (27 avec génotype IN)	16 (12 avec génotype IN)
Absence de résistance	7	7
Résistance intégrase* et FTC	9	2
Résistance FTC seule	11	4

* La plupart des patients ont ≥ 2 mutations de résistance à RAL dont N155 H (RAL qd, n = 4), Y143C/R (RAL qd, n = 3, RAL bid, n = 1)

NB : aucune résistance au TDF détectée

Essai QDMRK : RAL qd vs bid, en association à TDF/FTC, pour le traitement de 1^{ère} ligne (8)

- **Conclusions**

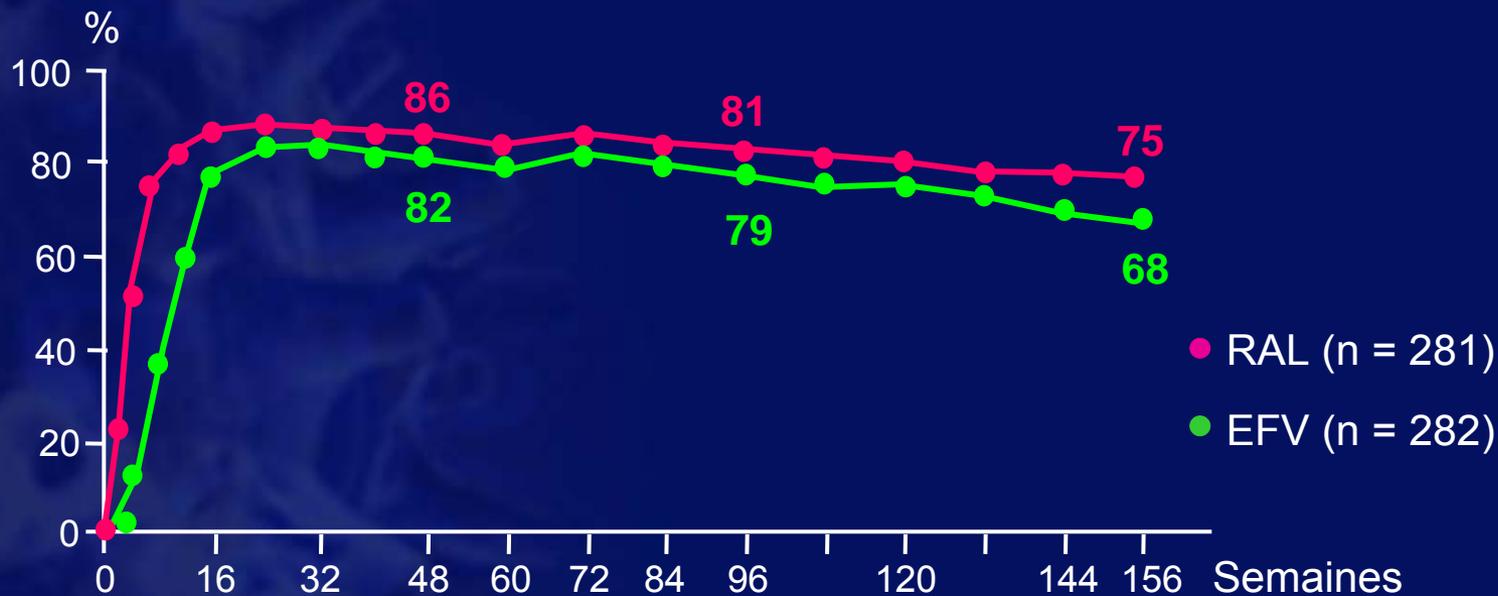
- RAL qd est virologiquement inférieur à RAL bid
- Le comité indépendant a recommandé d'interrompre l'essai et de proposer RAL bid à tous les patients
- Chez les patients avec CV à J0 > 100 000 c/ml, 2 fois plus d'échec virologique avec RAL qd
- Chez les patients sous RAL qd, association entre C_{min} et efficacité virologique
- Confirmation de la bonne tolérance de RAL en 1^{ère} ligne de traitement ARV

Au Total

- Aucune étude ne permet d'être assuré que l'intensification
 - Permet une action sur les « sanctuaires », sur les cellules chroniquement infectées
 - Permet une diminution plus rapide de l'ADN virale
 - A une action sur l'activation « chronique »
- La simplification
 - Avec IP boosté (monothérapie) ou bithérapie sans IP
 - Jamais aussi efficace que trithérapie
 - Pas de mutation sur IP permettant de réinstaurer une trithérapie efficace rapide en cas d'échec
 - Qu'en est-il des réservoirs ? De la contamination sexuelle ?

Essai STARTMRK : TDF/FTC + (RAL versus EFV) en 1^{ère} ligne de traitement - Résultats à 3 ans (1)

CV < 50 c/ml (ITT, NC = E)



NC = E (RAL vs EFV) 75,4 % vs 68,1 % ; $\Delta = + 7,3 [- 0,2 ; + 14,7]$

TRD* = E (RAL vs EFV) 85,1 % vs 77,1 % ; $\Delta = + 8,0 [+ 1,2 ; + 14,9]$

* TRD (*treatment-related discontinuation*) = E : les patients ayant arrêté pour inefficacité ou effets indésirables, sont considérés en échec

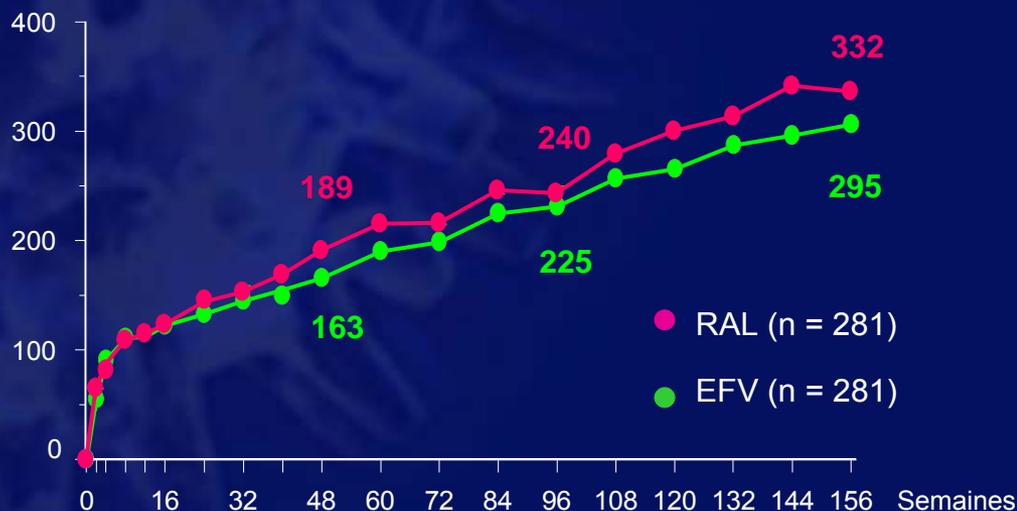
Essai STARTMRK : TDF/FTC + (RAL versus EFV) en 1^{ère} ligne de traitement - Résultats à 3 ans (2)

Echecs virologiques et résistances à S96

	RAL	EFV
Echec virologique	49/281 (17,4 %)	53/282 (18,8 %)
Données résistance (CV > 400 c/ml)	19	16
R à RAL ou EFV isolée	1	4
R à RAL ou EFV et INTI	3	3
R à INTI isolée	3	2

Résistance documentée à
RAL : 4/281 (1,4 %)
EFV : 7/282 (2,5 %)

Gain de CD4 à S96



332/mm³ vs 295/mm³

△ (RAL – EFV)

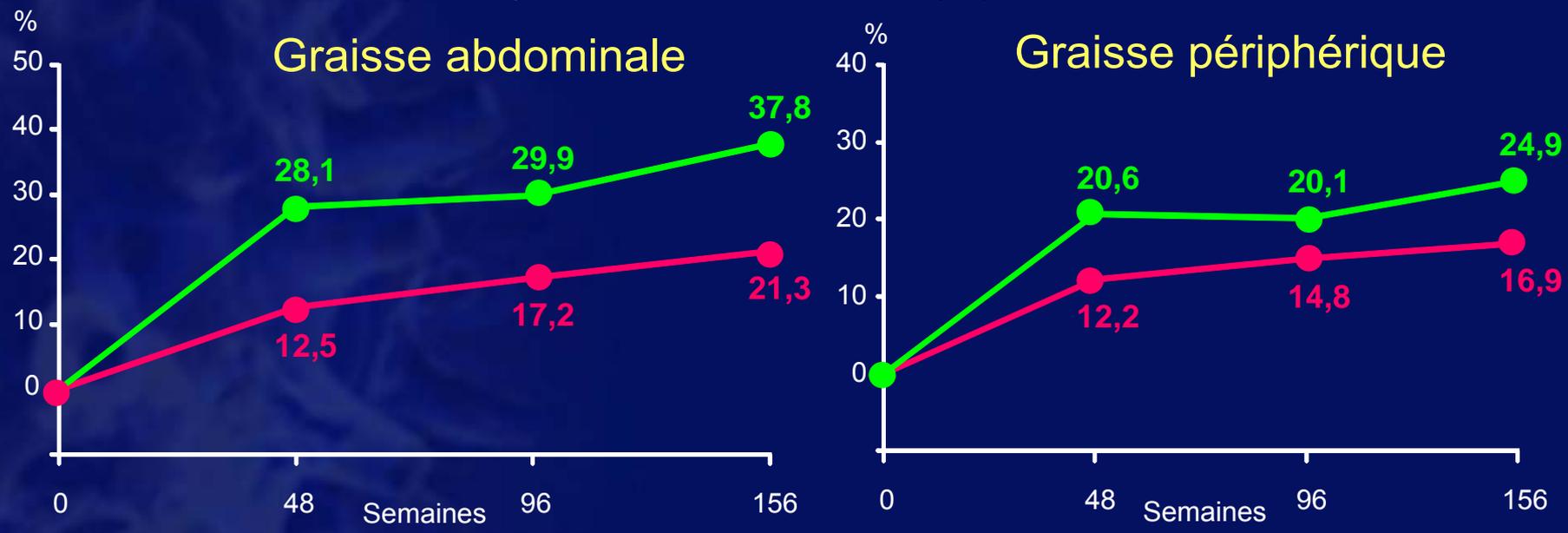
[IC 95 %] = + 37 [+ 4, + 69]



Essai STARTMRK : TDF/FTC + (RAL versus EFV) en 1^{ère} ligne de traitement - Résultats à 3 ans (3)

Sous étude DEXA (patients ayant eu un DEXA à J0 et S156)

Moyenne de modification (%) sur 3 ans



Nombre patients

● RAL	25	25	24	25	25	25	24	25
● EFV	32	30	31	32	32	30	31	32

- Perte de plus de 20 % de la graisse périphérique (lipoatrophie) sur 3 ans
 - 1/25 patients sous RAL
 - 2/32 patients sous EFV

Un Nouveau mode de traitement : gènothérapie

Greffe de cellules CD4+ à CCR5 inactivé chez des patients sous traitement ARV efficace (1)

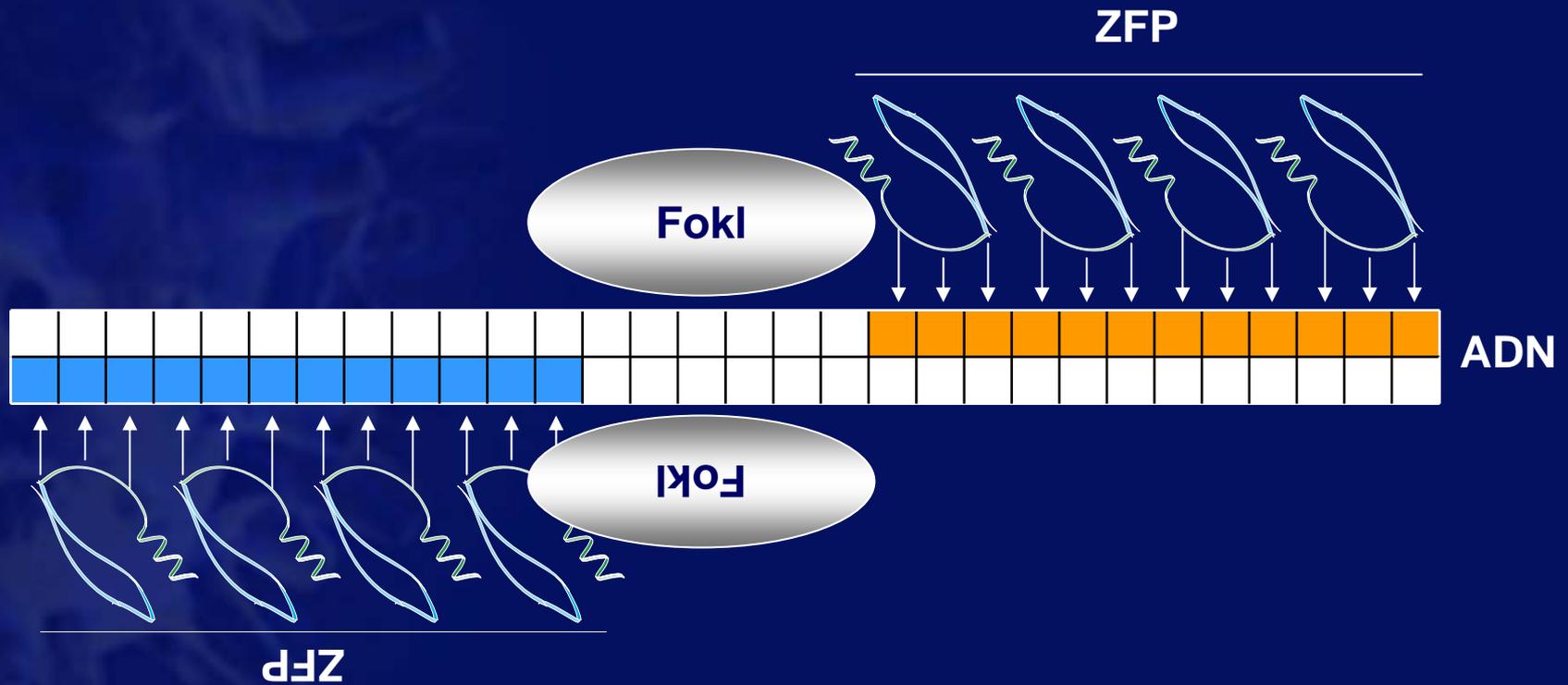
- **Rationnel**

- Le CCR5 est le principal co-récepteur pour l'entrée du VIH
- Les patients porteur de la délétion $\Delta 32$ sur le gène du CCR5 ont une moins grande sensibilité à l'infection par le VIH
- Le « patient de Berlin » qui a reçu une allogreffe de moelle osseuse avec des lymphocytes porteurs de cette délétion a un virus indétectable sans traitement ARV 3 ans $\frac{1}{2}$ après la greffe.

La technologie *Zinc Finger Nuclease* permet d'empêcher l'expression du CCR5 sur des cellules CD4+ autologues

Greffe de cellules CD4+ à CCR5 inactivé chez des patients sous traitement ARV efficace (2)

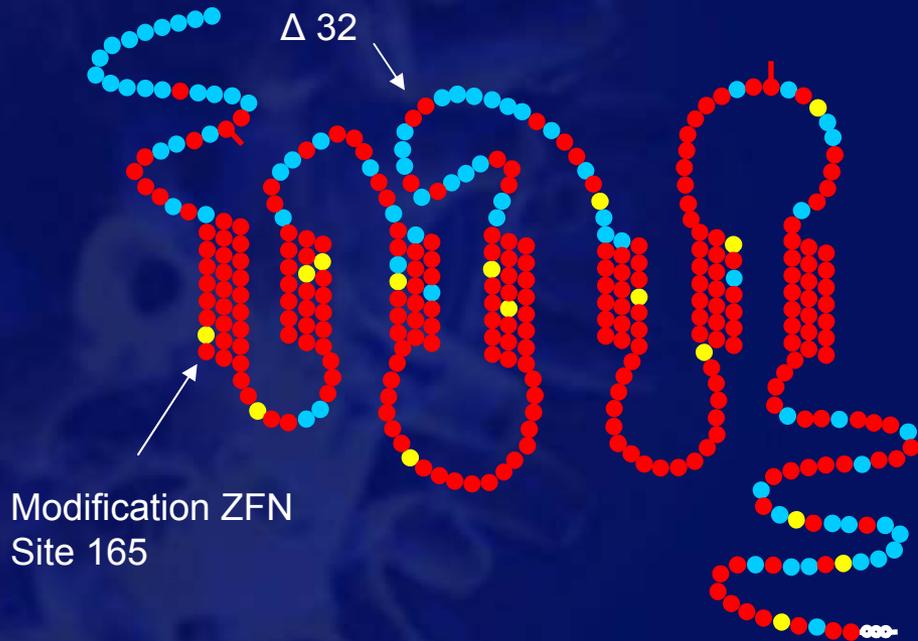
- « *Zinc Finger Nuclease* (ZFN) » comprend une enzyme de restriction (nucléase FokI) et une protéine en doigt de Zinc (ZFP) qui cible spécifiquement des séquences d'ADN



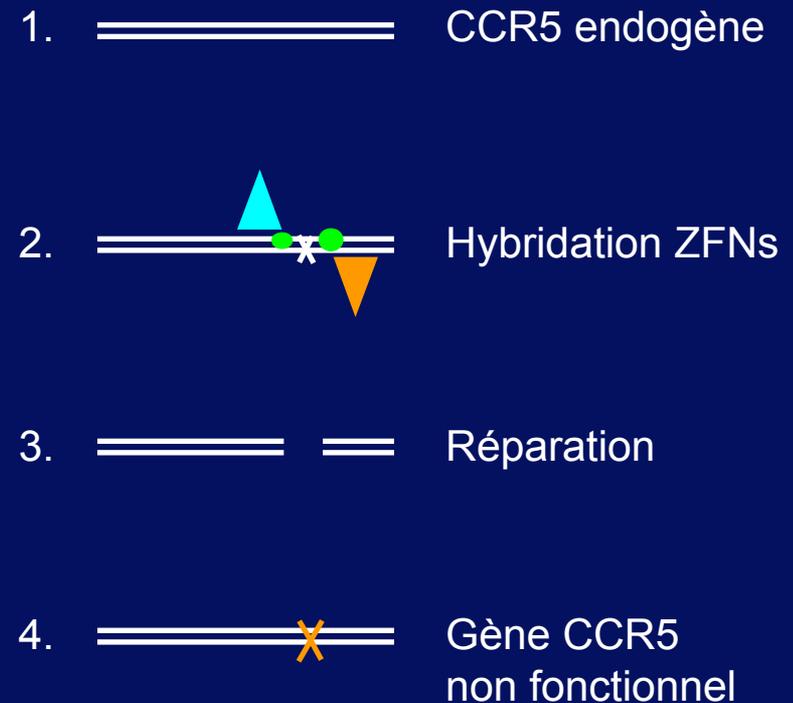
- Le ZNF est porté par un vecteur adénoviral

Greffe de cellules CD4+ à CCR5 inactivé chez des patients sous traitement ARV efficace (3)

La ZFN va cibler une région du gène CCR5 en amont de celle concernée par la délétion $\Delta 32$

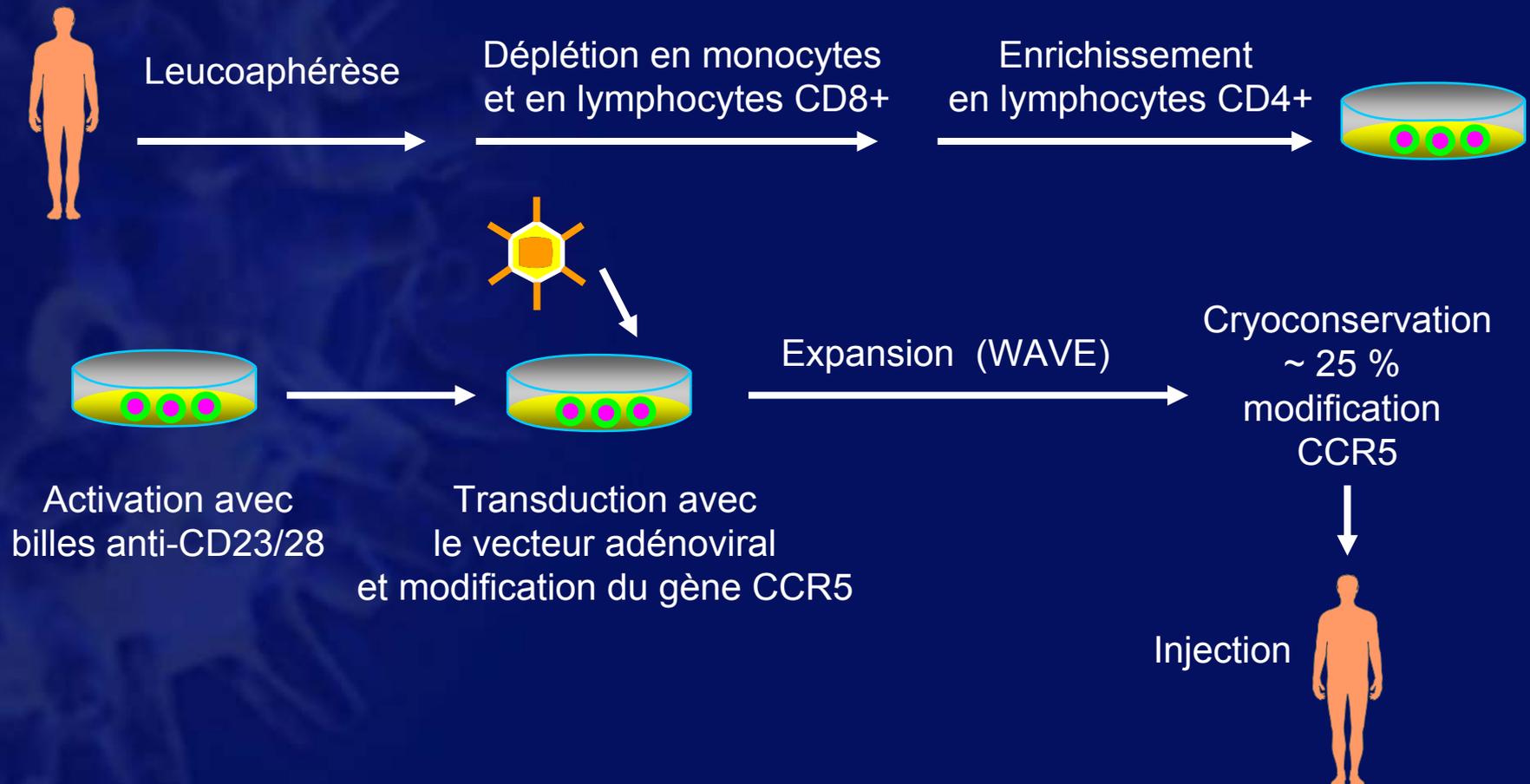


L'activité de ZFN va aboutir à un gène CCR5 non fonctionnel



Greffe de cellules CD4+ à CCR5 inactivé chez des patients sous traitement ARV efficace (4)

Protocole de greffe : préparation de cellules SB-728-T



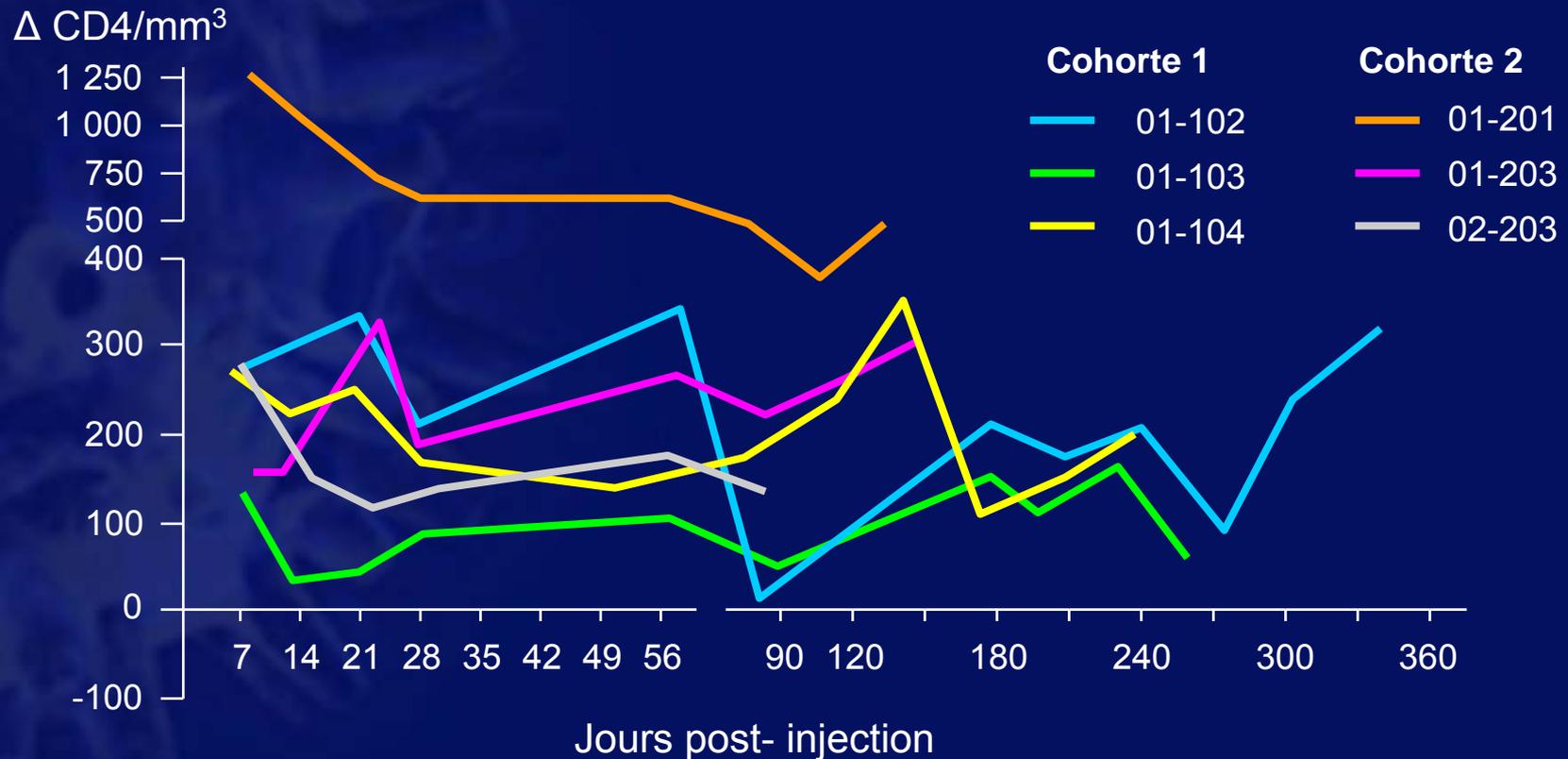
- Essai Sangamo SB-7280902
 - Essai ouvert, dose unique
 - Patients sous ARV, avirémiques, CD4 : 200-500/mm³
 - Une seule injection de SB-728-T
 - cohorte 1 : 0,5-1 x 10¹⁰ cellules (n = 3)
 - cohorte 2 : 2 x 10¹⁰ cellules (n = 3)
 - cohorte 3 : 3 x 10¹⁰ cellules (n = 3)
 - Critères de jugement :
 - efficacité, tolérance
 - Δ CD4, ratio CD4/CD8
 - prise de greffe, expansion, persistance et distribution des cellules à CCR5 inactivé

Greffe de cellules CD4+ à CCR5 inactivé chez des patients sous traitement ARV efficace (6)

- **Tolérance**
 - Pas d'EI sévère
 - EI, n = 32 chez 6 patients, dont 30 d'intensité faible et 2 d'intensité modérée (sueurs, flatulence)
 - 24 EI dans les 48 h post-injection : frissons, fièvre, céphalée, vertiges, fatigue, odeur corporelle « d'ail »
 - Tous les EI ont été réversibles sans séquelles
 - Pas de perturbation biologique
- **Immunogénicité**
 - Prise de greffe et expansion des cellules à CCR5 inactivé malgré une augmentation des anticorps anti-adénovirus en post-injection
 - Prise de greffe diminuée chez un patient ayant des anticorps anti-adénovirus élevés en pré-injection

Greffe de cellules CD4+ à CCR5 inactivé chez des patients sous cART efficace (7)

Augmentation du nombre de cellules CD4 après une injection de cellules à CCR5 modifié (cohortes 1 et 2)



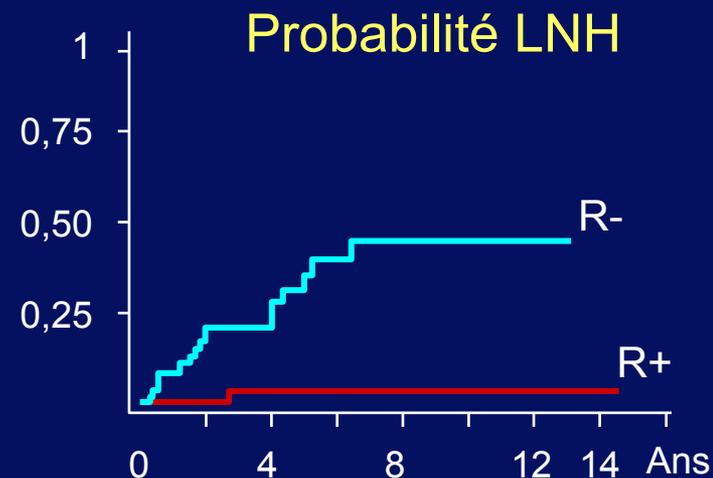
Greffe de cellules CD4+ à CCR5 inactivé chez des patients sous cART efficace (8)

- Autres résultats ⁽¹⁾ :
 - normalisation du rapport CD4/CD8 chez 3 patients/6
 - expansion in vivo des cellules modifiées par ZFN et persistance dans le sang périphérique
 - trafic et persistance des cellules modifiées dans la muqueuse rectale
- Par ailleurs, une présentation de la même équipe montrait une préparation de cellules CD4 à récepteur CXCR4 inactivé, entraînant une résistance à l'infection par les variants X4 in vitro et chez la souris ⁽²⁾

VIII. Cancers - Infections

Maladie de Castleman : effet bénéfique du rituximab sur la survenue de lymphome

- Cohorte Hôpital St Louis, 1996-2010
- 127 patients avec maladie de Castleman
 - Exclusion des patients avec lymphome non hodgkinien (LNH) concomitant
 - 48 traités par rituximab, 62 sans rituximab
 - Rituximab : 375 mg/m² x 1/sem. x 4 sem.
 - Suivi médian de 3,6 ans



	Probabilité de LNH		Survie	
	à 5 ans	à 10 ans	à 5 ans	à 10 ans
Rituximab	3 %	3 %	91 %	65 %
Pas de rituximab	35 %	44 %	56 %	41 %

- Impact sur la maladie de Kaposi du rituximab : 10 exacerbations, 1 survenue

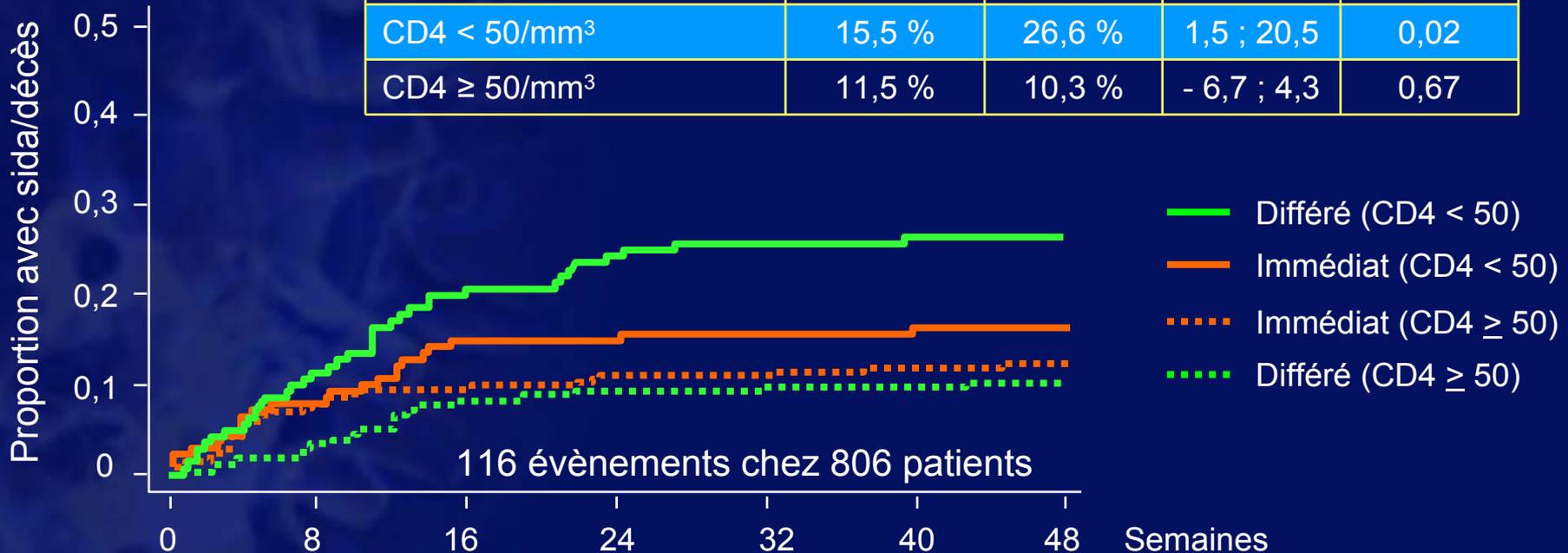
Essai STRIDE : quand débuter les ARV après le début des anti-tuberculeux ? (1)

- Etude randomisée chez 806 patients VIH+ avec
 - CD4 < 250/mm³
 - tuberculose confirmée ou suspectée
- Instauration d'un traitement ARV (TDF/FTC + EFV) après le début du traitement antituberculeux comportant rifampicine
 - **soit immédiatement** (dans les 2 semaines), n = 405
 - médiane CD4 : 70/mm³
 - CV médiane, log₁₀ c/ml : 5,39
 - **délai médian début ARV : 10 jours**
 - tuberculose confirmée : 48 %
 - **soit de manière différée** (entre 8 et 12 semaines), n = 401
 - médiane CD4 : 82/mm³
 - CV médiane, log₁₀ c/ml : 5,50
 - **délai médian début ARV : 70 jours**
 - tuberculose confirmée : 45 %

Essai STRIDE : quand débiter les ARV après le début des anti-tuberculeux ? (2)

Proportion avec nouvel événement sida/décès

	Trt ARV immédiat	Trt ARV différé	IC 95 % de la #	p
Tous les patients	12,9 %	16,1 %	- 1,8 ; 8,1	0,45
CD4 < 50/mm ³	15,5 %	26,6 %	1,5 ; 20,5	0,02
CD4 ≥ 50/mm ³	11,5 %	10,3 %	- 6,7 ; 4,3	0,67



N à risque

Immédiat	405	368	346	341	335	324	226
Différé	401	371	342	329	325	318	218

Essai SAPIT : quand débuter les ARV après le début des anti-tuberculeux ? (1)

- Étude randomisée en Afrique du Sud chez 642 patients VIH+
 - avec tuberculose bacillifère en cours de traitement
 - et $CD4 < 500/mm^3$
- Institution d'un traitement ARV (ddI + 3TC + EFV) selon 3 bras de randomisation :
 - bras 1 : ARV débutés durant le 1^{er} mois du traitement anti-BK (immédiat)
 - bras 2 : ARV débutés durant le 1^{er} mois de la phase d'entretien du traitement anti-BK (différé)

Ces deux bras ont été combinés pour l'analyse (groupe intégré)

 - bras 3 : traitement séquentiel : les ARV étaient débutés après la fin du traitement anti-BK
- Le comité de surveillance de l'essai a recommandé en septembre 2008 l'interruption du bras 3, lequel était associé à une mortalité supérieure à celle des bras 1 et 2 combinés (groupe intégré) (*Abdool Karim SS, NEJM 2010;362:697-706*). Cette présentation rapporte les résultats des bras 1 et 2

Essai SAPIT : quand débiter les ARV après le début des anti-tuberculeux ? (2)

	Groupe intégré immédiat, n = 214	Groupe intégré différé, n = 215
N débutant ARV	198	164
Date médiane début ARV (IQR)	J8 (7 - 22)	J95 (67 - 171)
CD4/mm ³ , médiane	154,5	149
CV log ₁₀ c/ml, médiane	5,1	5,2
Sida ou décès (pour 100 années-patient), critère principal de jugement	6,9	7,8
CV < 400 c/ml à M18 du début des ARV		
- si CD4 à J0 < 50/mm ³	93,3 %	96,2 %
- si CD4 à J0 ≥ 50/mm ³	94,3 %	94 %
Efficacité du traitement anti-BK		
- si CD4 à J0 < 50/mm ³	83,8 %	80,0 %
- si CD4 à J0 ≥ 50/mm ³	82,2 %	79,1 %

Essai SAPIT : quand débiter les ARV après le début des anti-tuberculeux ? (3)

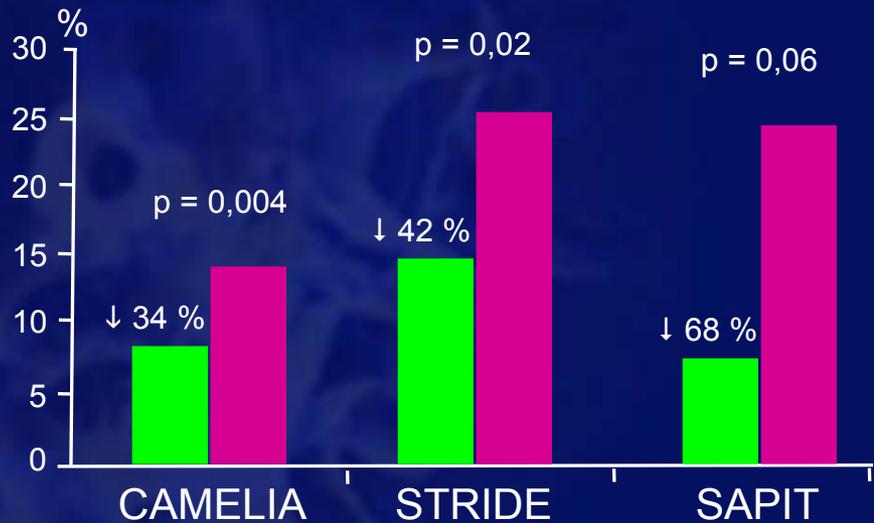
	Traitement ARV immédiat (moyenne 10 j)	Traitement ARV différé (moyenne 70j)	RR (IC 95 %)	p
CD4 < 50/mm³	n = 37	n = 35		
Sida/décès *, **	8,5	26,3	0,32 (0,1 - 1,1)	0,06
IRIS *	46,8	9,9	4,7 (1,5 - 19,6)	0,01
Switch des ARV	n = 3	n = 0	-	-
CD4 ≥ 50/mm³	n = 177	n = 180		
Sida/décès *, **	6,6	4,4	1,51 (0,6 - 4,0)	0,34
IRIS *	15,8	7,2	2,2 (1,1 - 4,5)	0,02
Switch des ARV	n = 7	n = 1	6,8 (0,8 - 55)	0,04

* Pour 100 années-patient ; ** critère principal de jugement

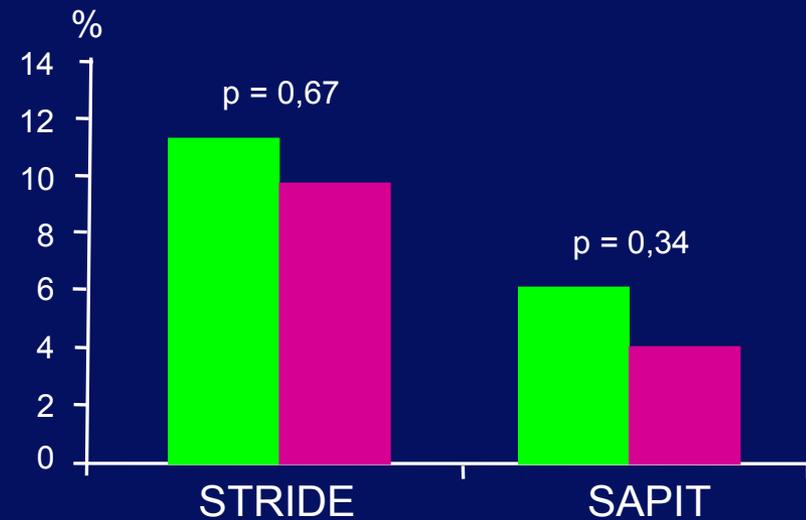
Quand débiter les ARV après le début des anti-tuberculeux ? - Synthèse (1)

Effet du moment de l'initiation du traitement ARV sur la mortalité (CAMELIA), la mortalité ou un nouvel évènement sida (STRIDE, SAPIT), selon le niveau de CD4

Décès dans l'essai CAMELIA (75 % des patients avec $CD4 < 50/mm^3$) et sida ou décès chez les patients avec $CD4 < 50/mm^3$ dans STRIDE et SAPIT



Décès ou sida chez les patients avec $CD4 > 50/mm^3$ dans STRIDE et SAPIT

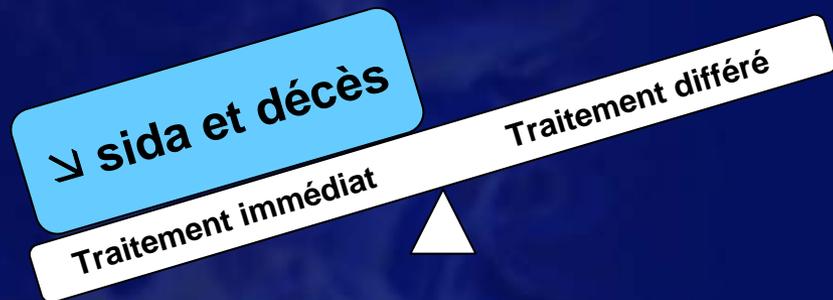


■ Traitement ARV immédiat

■ Traitement ARV différé

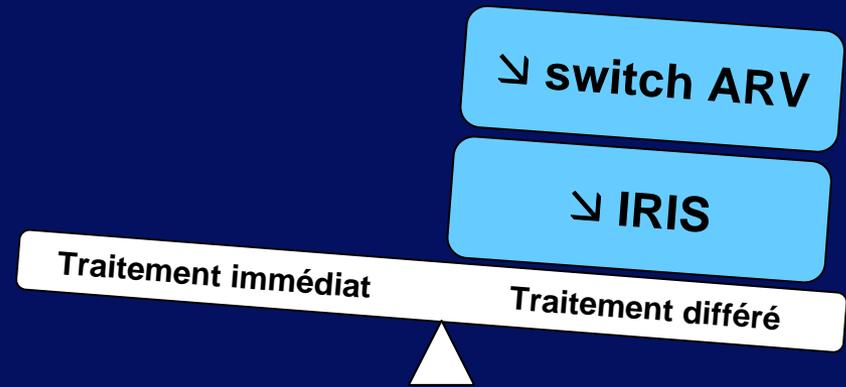
Essai SAPIT : quand débiter les ARV après le début des anti-tuberculeux ? (5)

Si $CD4 < 50/mm^3$



- Le traitement immédiat : diminue de 68 % le taux de sida/décès
- Mais
 - Augmente de 5 fois le risque d'IRIS
 - Tend à augmenter le switch des ARV

Si $CD4 \geq 50/mm^3$



- Le traitement immédiat : n'a pas de bénéfice net sur le taux de sida/décès
 - Augmente de 2 fois le risque d'IRIS
 - Augmente les switch d'ARV

Traitement immédiat : médiane à J8 ; traitement différé : médiane à J95

Propositions de prise en charge des IRIS selon l'IO associée

- **IRIS – Tuberculose**
 - exclure un échec du traitement anti-BK (résistance)
 - corticothérapie si pronostic vital engagé
 - ponction-aspiration des collections suppurées
- **IRIS – Cryptococcose méningée**
 - culture du LCR pour exclure un échec du traitement
 - soustractions itératives de LCR (ou dérivation lombo-péritonéale)
 - place incertaine de la corticothérapie
- **IRIS – PCP**
 - rare mais des détresses respiratoires ont été décrites
 - corticothérapie de ces formes graves
- **IRIS – LEMP**
 - corticothérapie controversée : des observations de décès et d'améliorations ont été rapportées : à réserver aux formes avec HIC par œdème cérébral
- **IRIS – CMV (inflammation du vitré)**
 - corticothérapie locale

Quand introduire les ARV après le début du traitement de l'IO en cas de déficit immunitaire grave ? Propositions

- De façon générale, hors tuberculose et cryptococcose, les essais randomisés ont montré qu'il est préférable de ne pas différer l'introduction des ARV de plus de 2 semaines
- Dans la tuberculose
 - CD4 < 50/mm³ : ARV à 2 semaines
 - CD4 > 50/mm³ : ARV à 2 mois ?
- Dans les IO du SNC
 - Cryptococcose neuroméningée
 - Introduction précoce associée à surmortalité (en Afrique, sous fluconazole, chez des patients très immunodéprimés)
 - Attendre au moins 2 semaines, peut-être plus (essai en cours)
 - Méningite tuberculeuse
 - Mortalité élevée, quelle que soit la date d'introduction des ARV
 - LEMP
 - Aucune raison de différer l'introduction des ARV
 - Toxoplasmose
 - IRIS exceptionnel, pas de raison de retarder l'introduction des ARV

Méningite à cryptocoque associée au VIH

Déterminants de la mortalité chez 523 patients

- Données cumulées de 523 patients inclus dans les essais en Thaïlande, Ouganda, Malawi, Afrique du Sud entre 2002 et 2010
- Suivi sur 10 semaines de la clairance fongique (cultures quantitatives du LCR)
- Traitement par ampho B \pm (flucytosine, fluconazole ou voriconazole) (80 %), ou par fluconazole \pm flucytosine (20 %)
- Mortalité à 10 semaines :
 - 33 % (ampho B : 28 % vs fluconazole : 53 % ; $p < 0,001$)
 - associée en analyse multivariée, aux caractéristiques suivantes à J0 : poids, état neurologique anormal, charge fongique élevée
- Sous-groupe de 170 patients d'Afrique du Sud suivis 1 an et traités par ARV
 - début des ARV après le diagnostic de méningite, délai médian : 31 j [IQR : 23-45] ; pas de différence significative dans la mortalité à 1 an en fonction du délai de l'instauration des ARV
 - IRIS chez 22 patients (13 %) avec délai médian après le début des ARV de 29 jours, responsable de 4 décès. Le risque d'IRIS est lié à la charge fongique à S2 mais pas au délai d'introduction des ARV

Cryptococcose neuroméningée : traitement adjuvant par interféron-gamma

- Randomisation en 3 groupes
 - Amphotéricine B 1 mg/kg/j + Flucytosine 100 mg/kg/j (n = 31)
 - A + F + IFN- γ 100 μ g sc à J1 et J3 (n = 27)
 - A + F + IFN- γ 100 μ g sc 3 fois/semaine x 2 semaines (n = 30)
- PL à J1, J3, J7, J14, suivi 1 an ; traitement ARV débuté entre 2 et 4 semaines après le début du traitement de la cryptococcose
- Clairance cryptocoque LCR plus rapide dans les 2 groupes IFN- γ
- Mortalité globale à 2 semaines = 16 %, à 10 semaines = 31 %, non différente dans les 3 groupes
- Tolérance similaire dans les 3 groupes
- IRIS : 14 % des patients, sans différence entre les 3 groupes, survenue médiane à J60 après le début des ARV
- **Conclusion** : 2 ou 6 doses d'IFN- γ , en adjonction au traitement de la cryptococcose n'apporte pas de bénéfice : malgré l'accélération de la clairance de l'infection du LCR, il n'y a pas de diminution de la mortalité, pas d'augmentation de la toxicité ni de la survenue d'IRIS

IX. Co-infections VHC

Pharmacologie clinique de bocéprévir et télaprévir (1)

Bocéprévir (SCH 503034)



Télaprévir (VX-950)



- Inhibiteurs de protéase NS3/4A de 1^{ère} génération (structure chimique commune de kétoamide linéaire)
- Essais cliniques (phase 3 en cours) : IP + SOC (PEG-IFN + RBV) vs SOC

Essais bocéprévir (BOC)

- **SPRINT-2** : patients VHC+, génotype 1 et naïfs de traitement
- **RESPOND-2** : patients VHC+, génotype 1 et déjà prétraités rechuteurs et répondeurs partiels

Essais télaprévir (TVR)

- **ADVANCE** : patients VHC+, génotype 1 et naïfs de traitement
- **ILLUMINATE** : patients VHC+, génotype 1 et naïfs de traitement
- **REALIZE** : patients VHC+, génotype 1 et déjà prétraités rechuteurs, répondeurs partiels ou nuls

Pharmacologie clinique de bocéprévir et télaprévir (2)

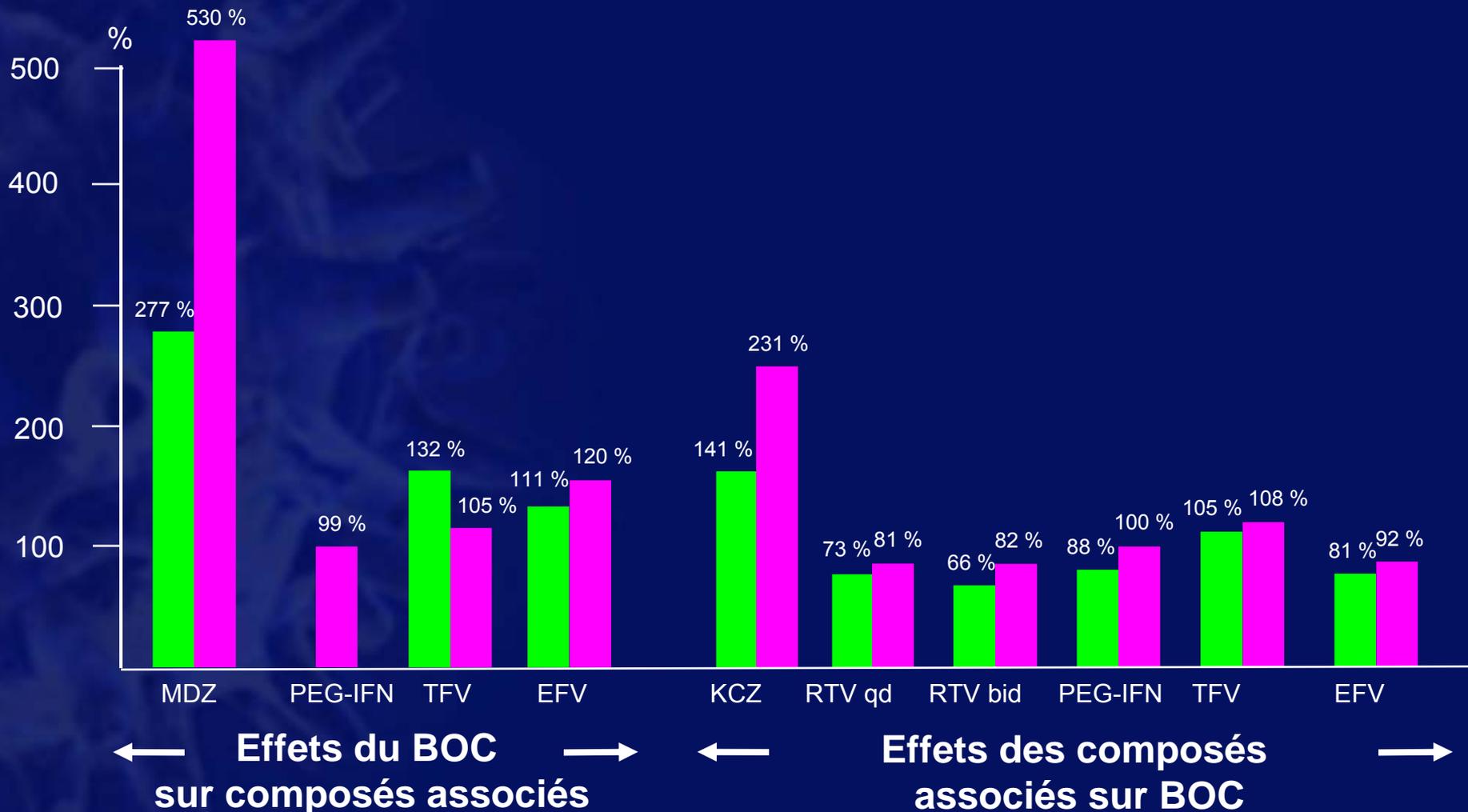
	Bocéprévir	Télaprévir (INCIVO®)
Activité anti-VHC	Génotype 1 (et 2)	Génotype 1 (et 2)
CI ₉₀ (réplicons VHC)	200 ng/ml	-
Unités disponibles VO Dose (mg/jour) Conservation	Gélules à 200 mg 800 x 3 2-8°C (8 semaines à + 25°C)	Cp pelliculés à 375 mg 750 mg x 3 À température ambiante
Conditions de prise	Aliments ++ (↗ 60 %)	Aliments ++ (↗ 73 %)
Métabolisme hépatique	Aldo-kétoréductase (AKR) Substrat et inhibiteur du CYP 3A4/5 et Pgp	Interconversion (plasma) en R- diastéréoisomère VRT-127394 Substrat et inhibiteur du CYP 3A4/5 et Pgp
Distribution Rapport foie/plasma Fixation protéique	~ 30 75 %	~ 35 60-76 %
Elimination Fèces Urines	79 % (dont BOC inchangé 8 %) 9 % (dont BOC inchangé 3 %)	82 % (dont TVR inchangé 32 %) 1 %

Interactions PK avec bocéprévir (1)

- Etudes chez des volontaires sains (n = 5 à 16 selon les études)
- Comparaison des rapports estimés en % de C_{max} et ASC à l'état d'équilibre/référence \pm BOC ou \pm composé susceptible d'interagir :
 - Etude 1 : BOC 800 mg x 3/j + midazolam (MDZ) 4 mg qd
 - Etude 2 : BOC 800 mg x 3/j + kétoconazole (KCZ) 400 mg bid
 - Etude 3 : BOC 400 mg x 3/j + ritonavir (RTV) 100 mg qd
 - Etude 4 : BOC 400 mg x 2/j + ritonavir (RTV) 100 mg bid
 - Etude 5 : BOC 400 mg x 3/j + PEG-IFN α -2a (1,5 μ g/kg/sem pdt 2 semaines) (patients VHC chronique, génotype 1 non répondeurs)
 - Etude 6 : BOC 800 mg x 3/j + tenofovir (TDF) 300 mg qd
 - Etude 7 : BOC 800 mg x 3/j + efavirenz (EFV) 600 mg qd
- **Conclusion**
 - Même si ces études ont été pour la plupart conduites chez des volontaires sains, les associations étudiées ne traduisent pas d'importantes interactions PK et ne requièrent pas d'ajustements des doses respectives
 - L'interaction avec le kétoconazole semble en faveur d'un autre mécanisme que l'inhibition du CYP3A4 et mériterait une explication mécanistique

Interactions PK avec bocéprévir (2)

Comparaison des rapports estimés de C_{max} ■ et ASC ■ à l'état d'équilibre/référence \pm BOC ou \pm composé susceptible d'interagir

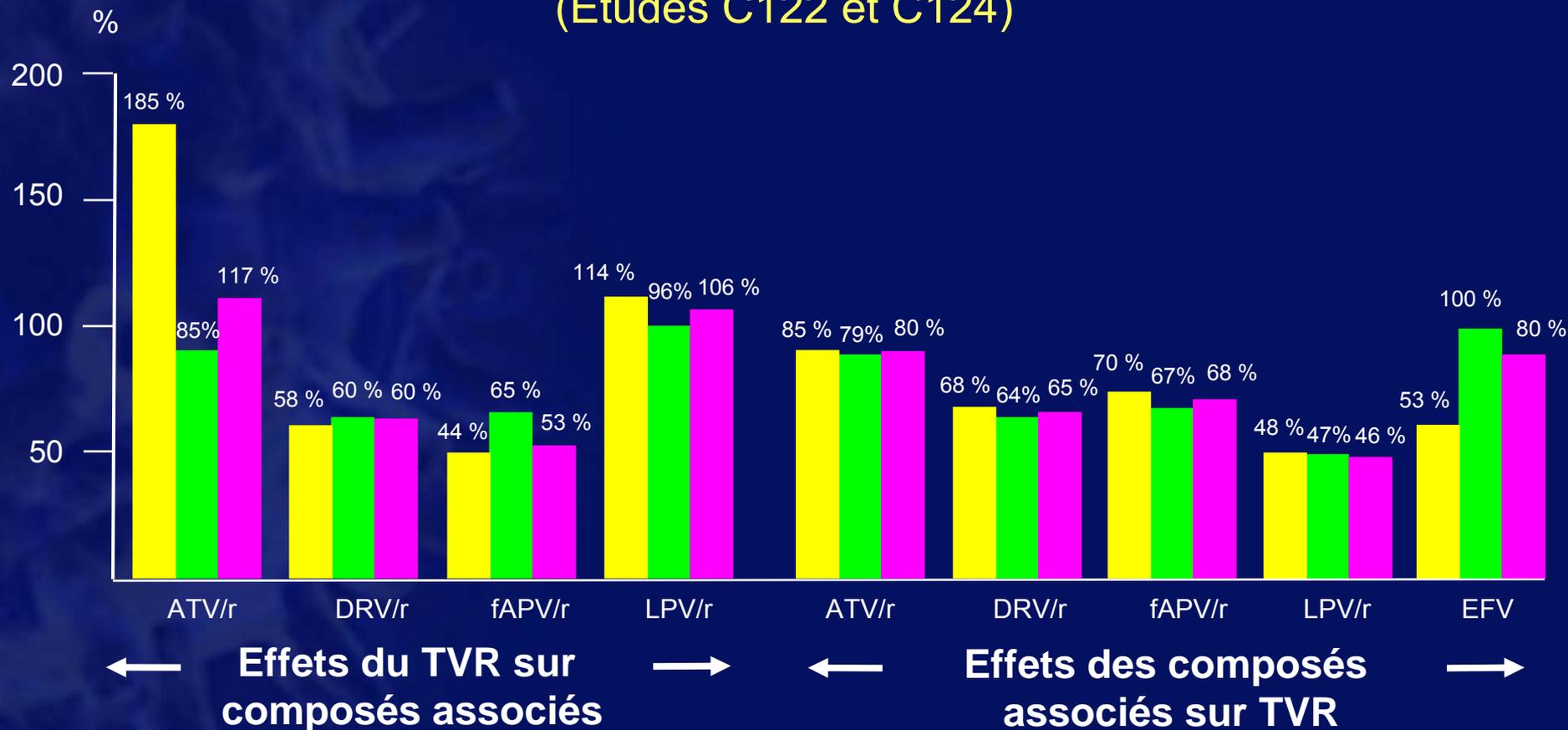


Interactions PK avec télaprévir (1)

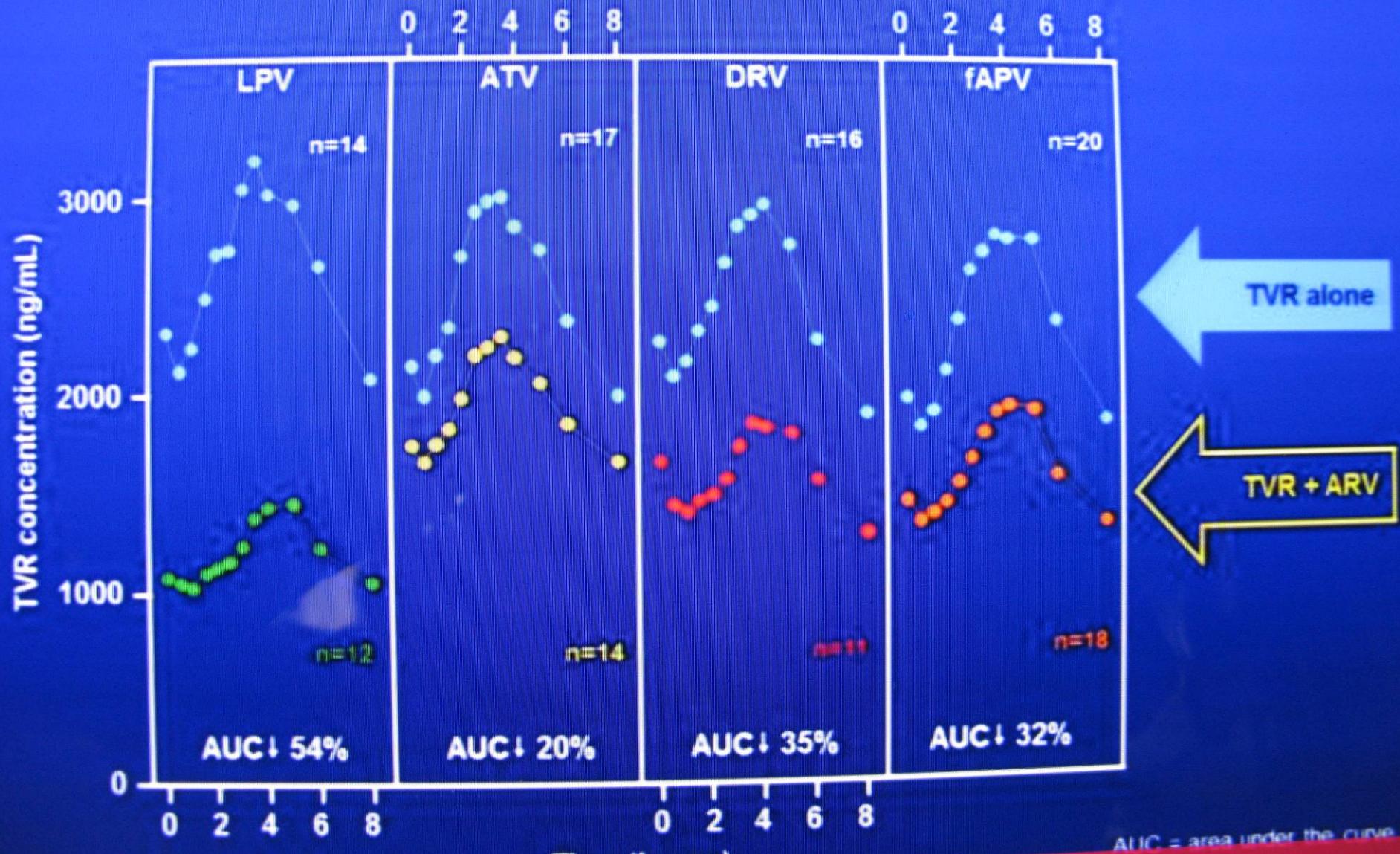
- 3 études de phase 1 chez des volontaires sains (n = 20 par études)
- Comparaison des rapports estimés en % de C_{\min} , C_{\max} et ASC à l'état d'équilibre/référence \pm TVR ou \pm ARV susceptible d'interagir :
 - Etude C122 :
 - TVR 750 mg 3 x /j + LPV/r (400/100 mg bid)
 - TVR 750 mg 3 x /j + ATV/r (300/100 mg qd)
 - Etude C124 :
 - TVR 750 mg 3 x /j + DRV/r (600/100 mg bid)
 - TVR 750 mg 3 x /j + fAPV/r (700/100 mg bid)
 - Etude C134 :
 - TVR 1125 mg 3 x /j + EFV (600 mg qd) + TDF (300 mg qd)
 - TVR 1500 mg 2 x /j + EFV (600 mg qd) + TDF (300 mg qd)
- **Conclusion**
 - La \searrow d'exposition plasmatique du TVR est variable en fonction des IP/r associés (hypothèse mécanistique d'un déplacement de la liaison protéique)
 - La majoration des doses de TVR à 1125 mg x 3/j compense en partie l'interaction avec EFV

Interactions PK avec télaprévir (2)

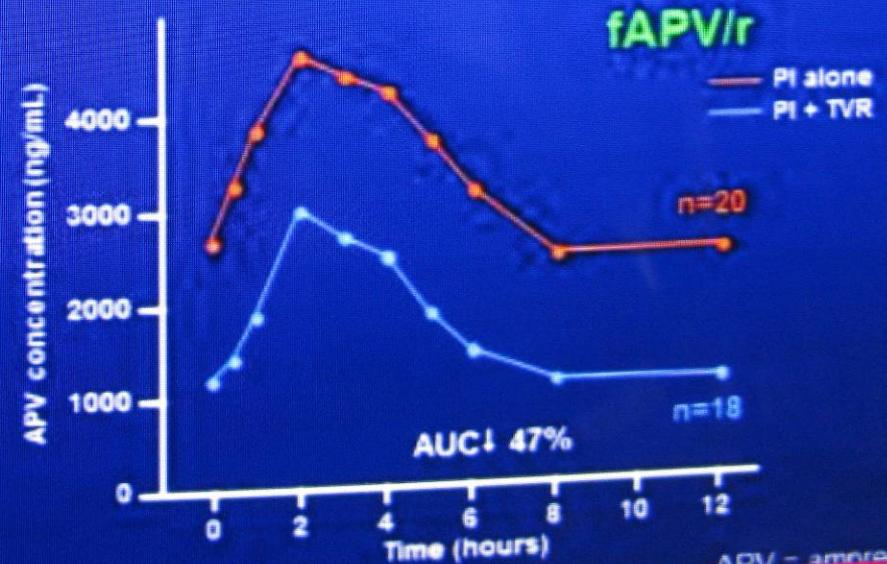
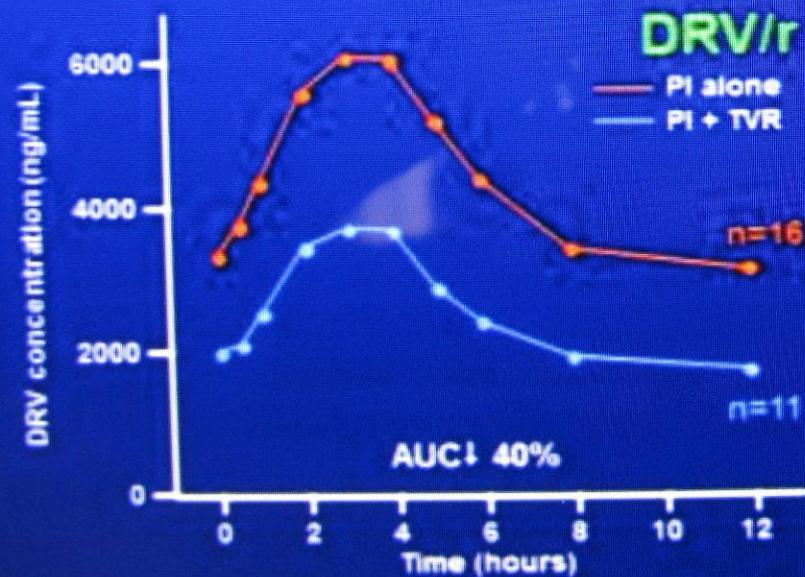
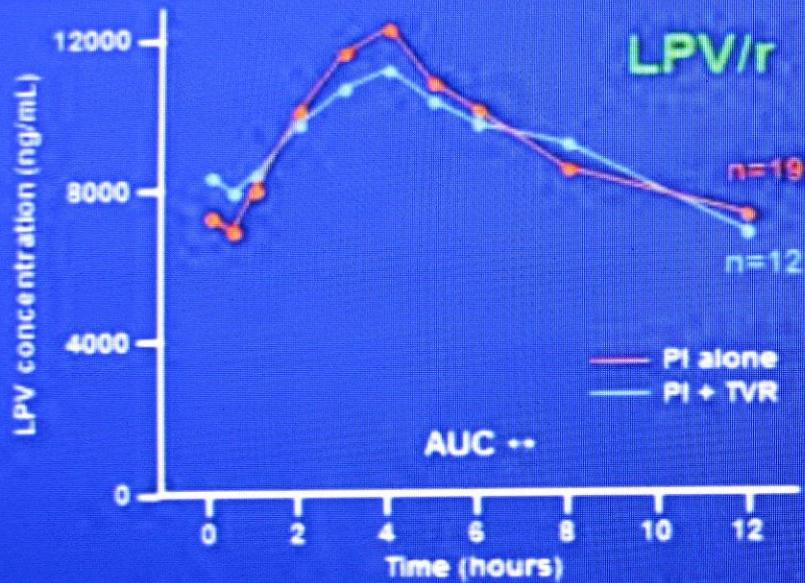
Comparaison des rapports estimés de C_{\min} ■ C_{\max} ■ et ASC ■ à l'état d'équilibre/référence \pm TVR ou \pm composé susceptible d'interagir (Etudes C122 et C124)



Mean TVR PK Profiles

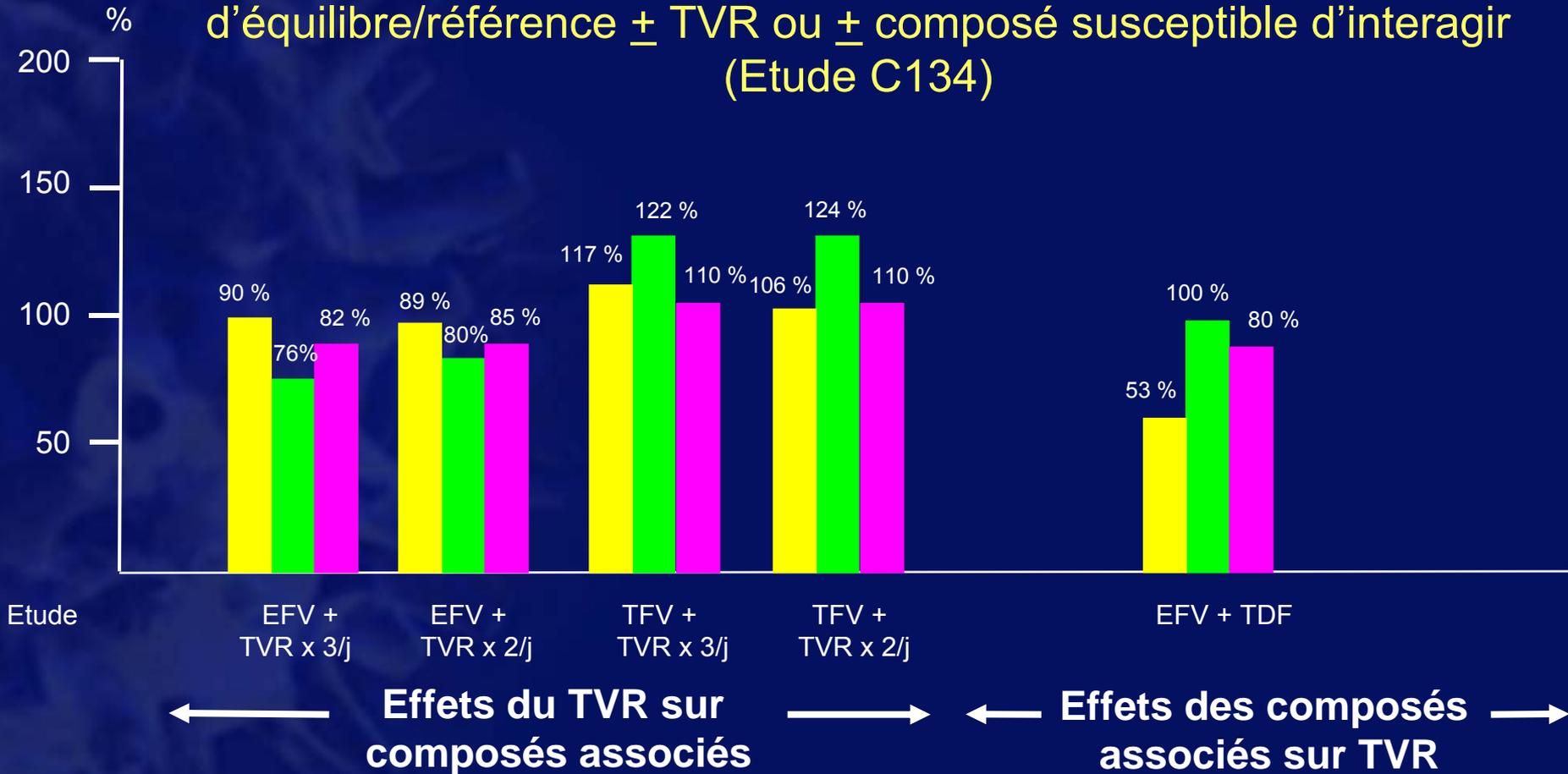


Mean HIV PI PK Profiles



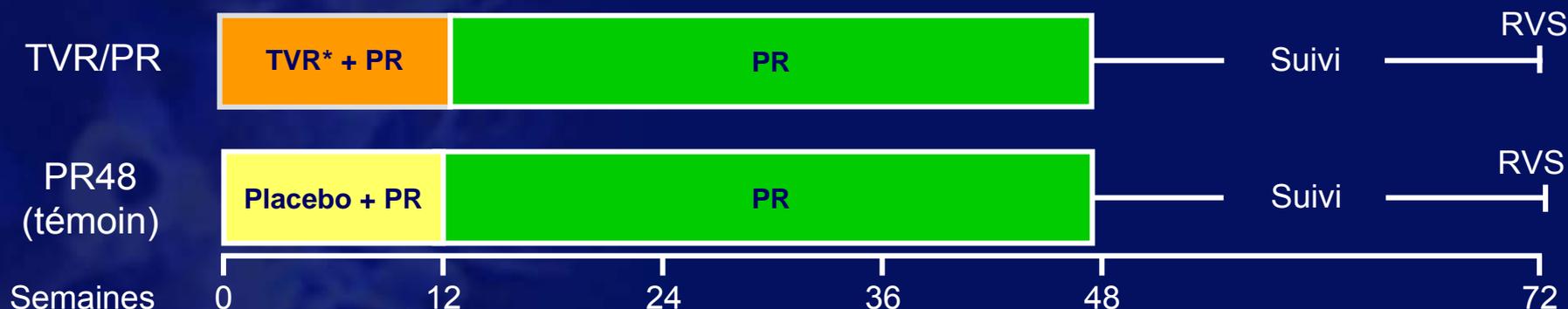
Interactions PK avec télaprévir (3)

Comparaison des rapports estimés de C_{\min} C_{\max} et ASC à l'état d'équilibre/référence \pm TVR ou \pm composé susceptible d'interagir (Etude C134)



Télaprévir chez les co-infectés VIH-VHC génotype 1, naïfs d'IFN - Analyse intermédiaire d'un essai de phase 2a (1) 220

- Essai 110, en double aveugle, évaluant le télaprévir (TVR), inhibiteur de protéase du VHC en association avec PEG-IFN α -2a et RBV (PR)
 - Chez des patients co-infectés naïfs d'ARV et ne recevant pas d'ARV avec CD4 > 500/mm³ et CV VIH \leq 100 000 c/ml
 - Chez des patients recevant des ARV (TDF/FTC/EFV ou TDF/FTC ou 3TC + ATV/r) avec CD4 \geq 300/mm³ et CV VIH < 50 c/ml



* Dose de 750 mg/8 h (augmentée à 1 125 mg/8 h pour les patients recevant EFV)

- Critères principaux de jugement
 - Tolérance et sécurité
 - % de patients avec ARN VHC indétectable (déterminé par Roche Taqman v2, LLOQ 25 UI/ml)

Demographics and Baseline Characteristics

	Part A		Part B			
	No ART		EFV/TDF/FTC		ATV/r + TDF + FTC/3TC	
	T/PR N=7	PR N=6	T/PR N=16	PR N=8	T/PR N=14	PR N=8
Gender, n (%): Male	6 (86)	4 (67)	16 (100)	7 (88)	12 (86)	7 (88)
Caucasian [†] , n(%)	2 (29)	3 (50)	12 (75)	5 (62)	12 (86)	7 (88)
Black/African American, n(%)	4 (57)	3 (50)	3 (19)	3 (38)	2 (14)	1 (12)
Ethnicity [†] : Hispanic, n (%)	3 (43)	2 (33)	5 (31)	1 (12)	3 (21)	3 (38)
Age, median years (range)	39 (34-51)	48 (43-65)	48 (31-57)	47 (31-53)	54 (37-60)	39 (26-53)
BMI, median kg/m ² (range)	29 (22-37)	31 (26-37)	24 (21-32)	23 (19-29)	24 (23-33)	25 (22-30)
HCV RNA ≥ 800,000 IU/mL ^{**} , n (%)	7 (100)	5 (83)	13 (81)	7 (88)	10 (71)	7 (88)
HCV Genotype Subtype*, n (%)						
1a	3 (43)	3 (50)	12 (75)	6 (75)	11 (79)	5 (62)
1b	4 (57)	2 (33)	4 (25)	1 (12)	3 (21)	3 (38)
Bridging Fibrosis, n(%)	1 (14)	0 (0)	2 (12)	1 (12)	0 (0)	1 (12)
Cirrhosis, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HIV RNA median copies/mL (range)	1495 (155-53,450)	267 (50-21,950)	<50	<50	<50	<50
CD4 ⁺ median cells/mm ³ (range)	604 (496-759)	672 (518-1189)	533 (299-1075)	514 (323-1034)	492 (279-874)	535 (302-772)

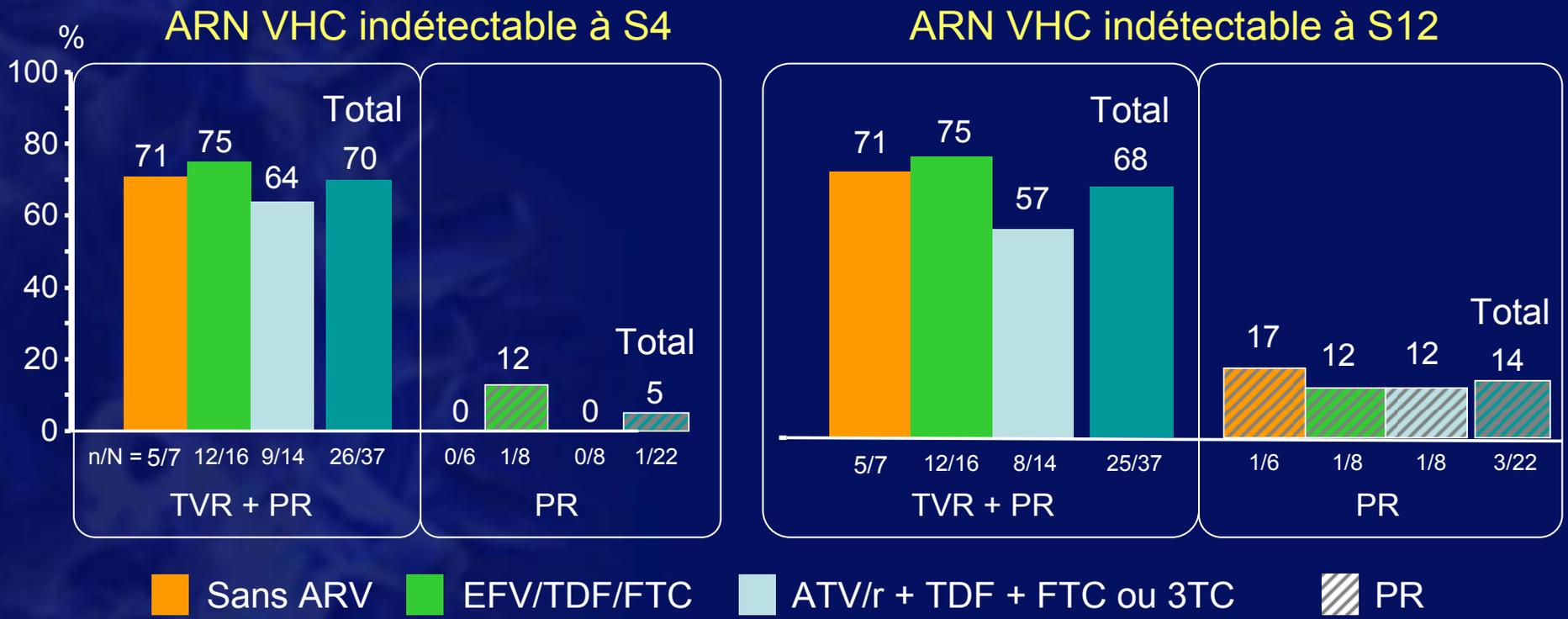
[†]Race and ethnicity were self-reported

*5' NC InnoLipa line probe assay

**Roche COBAS® TaqMan® HCV test v2.0. LLOQ of 25 IU/mL (pts with values below 25IU/mL were reported as <25 detectable or undetectable)

Télaprévir chez les co-infectés VIH-VHC génotype 1, naïfs d'IFN - Analyse intermédiaire d'un essai de phase 2a (2)

Efficacité virologique à S4 et S12



- Pour les 37 patients traités par TVR
 - 2 échappements virologiques VHC à S4 (1 patient sous TDF/FTC + ATV/r) et S8 (1 patient sous TDF/FTC/EFV)
 - 1 arrêt de traitement sur règles prédéfinies à S8 (patient sous TDF/FTC/EFV)

Virologic response rates in treatment naive patients (no head-to-head data)

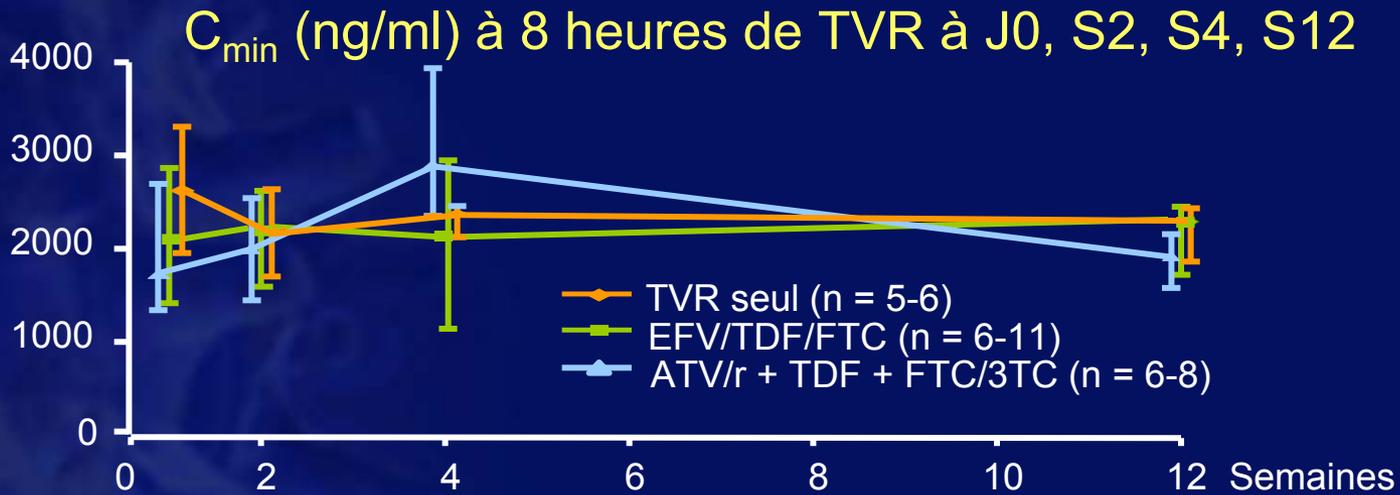
	ADVANCE (TVR)		SPRINT-2 (BOC)	
	PR + TVR	PR	PR + BOC	PR
RVR (wk 4)	66-68%	9%	-	-
Wk 8 (LI + 4 wk)	-	-	Not reported	Not reported
eEVR ¹	57-58%	8%	44%	N/A
EoT	81-87%	63%	Not reported	Not reported
Relapse	9%	28%	9%	22%
SVR (all)	69-75%	44%	63-66%	38%

RVR, rapid virologic response; LI, lead-in; eRVR, extended RVR;
EoT, end of treatment; SVR, sustained virologic response

¹ Different definitions of eEVR in ADVANCE and SPRINT-2

Télaprévir chez les co-infectés VIH-VHC génotype 1, naïfs d'IFN - Analyse intermédiaire d'un essai de phase 2a (3) 222

- Pas d'interaction PK cliniquement significative pour les patients recevant des ARV mais une variabilité interindividuelle importante



Événements indésirables	TVR + PR	PR
Nausées	35 %	14 %
Prurit	35 %	5 %
Rashs minimes ou modérés	27 %	15 %
Arrêt pour EI	n = 2 (1 anémie, 1 ictère) (sous TDF/FTC ou 3TC/ATV/r)	n = 0

Telaprevir and Boceprevir - Safety

(no head-to-head data)

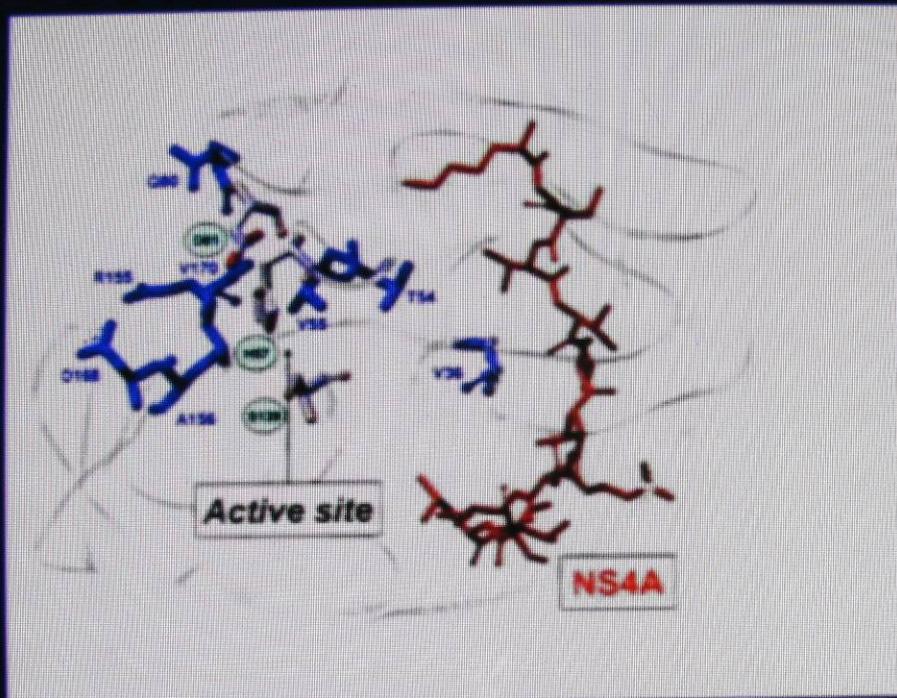
	ADVANCE (TVR)		SPRINT-2 (BOC)	
	TVR12/PR	PR	BOC RGT	PR
Discontinuation due to AEs	10%	7%	12%	16%
Discontinuation due to rash	7%	1%		
Anemia (<10 / < 8.5 g/dL)	36% / 9%	14% / 2%	45% / 5%	26% / 4%
Use of EPO	Not permitted		43%	24%

Jacobson et al., AASLD 2010
Poordad et al., AASLD 2010

Conclusion analyse intérimaire

- Les effets secondaires les plus fréquents sous télaprévir
 - La fatigue, nausée céphalées
 - Pas d'éruption de gravité importante
 - Pas d'éruption cutanée grave
- Bonne réponse virale sous télaprévir à S4 (70%)
- Pas de modification de la CV-VIH et nombre de L. CD4
- Pas de modification pharmacocinétique notable (EFV, TDV, ATZ/rt)

Telaprevir and Boceprevir - Resistance



	TVR	BOC
V36A/M	+	+
T54S/A	+	+
V55A	in vitro	+
R155K/T/Q	+	+
A156S	+	+
A156T/V	+	in vitro
D168A/V/T		
V170A/T	in vitro	+

Different resistance-associated variants are selected in HCV-1a vs. -1b infected patients

HCV-1a

AGG → AAG

(R155) (R155K)

HCV-1b

CGG → AGG → AAG

(R155) (R155) (R155K)

V36M + R155K

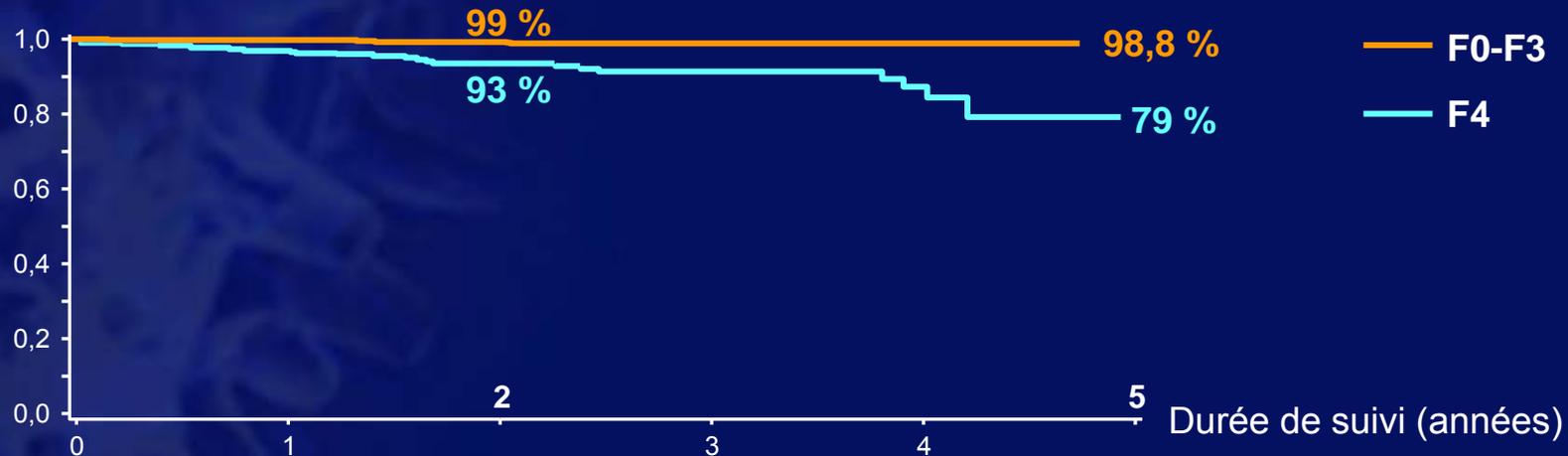
HCV-1a: 2 steps required
(clinically observed)

HCV-1b: 4 steps required
(not yet clinically observed)

Co-infection VIH/VHC : incidence des décompensations hépatiques et du carcinome hépatocellulaire dans une cohorte française (ANRS CO13 HEPAVIH)

- 1 175 patients co-infectés VIH/VHC inclus depuis 2006 dans HEPAVIH
- A l'inclusion, médiane CD4 : 242/mm³, 95 % sous ARV, 23,4 % (n = 275) au stade de cirrhose (F4) non décompensée
- Durée médiane de suivi : 31 mois

Probabilité de survie sans décompensation hépatique ni CHC en fonction du degré de fibrose à l'inclusion



- Pour les patients F4, les incidences annuelles de décompensation hépatique (2,28 %) et de CHC (2,5 %) ne sont pas supérieures à celles publiées pour les patients mono-infectés VHC