



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



*Ce diaporama a été réalisé sous la seule
responsabilité des rédacteurs-auteurs
et reflète le plus fidèlement possible
le contenu des présentations de la CROI 2011
(Du 27 février au 2 mars 2011, Boston, États-Unis)*

Sommaire

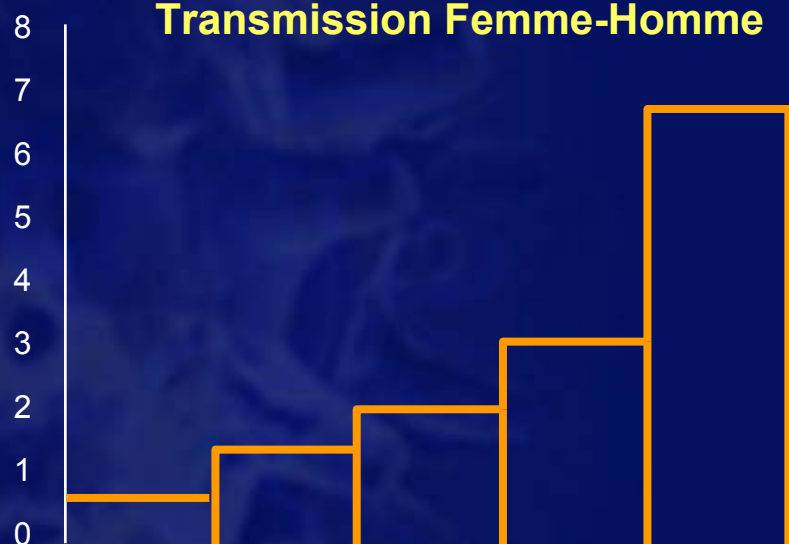
I.	Epidémiologie	1 à 8
II.	Prévention	9 à 38
III.	Virologie	39 à 58
IV.	Pharmacologie	59 à 72
V.	Traitements antirétroviraux	73 à 149
VI.	Mère - Enfant	150 à 164
VII.	Comorbidité	165 à 188
VIII.	Cancers - Infections	189 à 208
IX.	Co-infections VHC	209 à 223

I. Epidémiologie

La charge virale génitale prédit le risque de transmission hétérosexuelle du VIH-1

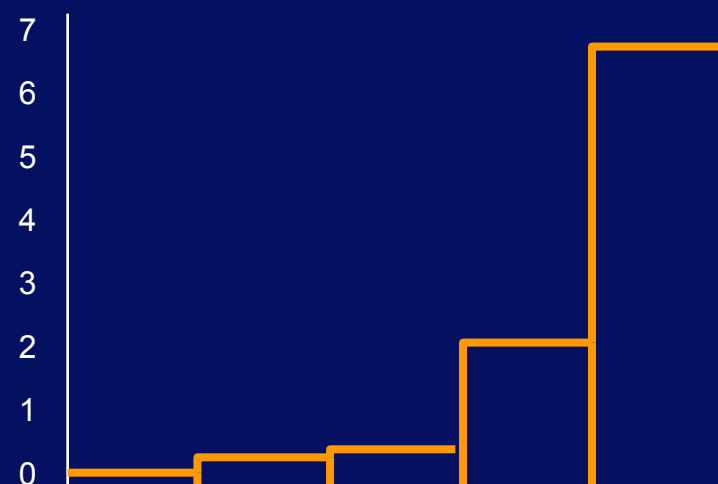
Incidence de transmission (/100 personnes-année) en fonction des charges virales génitales, cohorte prospective de couples africains sérodiscordants (n = 2 521 couples)

Transmission Femme-Homme



	log ₁₀ concentration endocervicale (c/ml)				
	ND	< 3	3-4	4-5	> 5
# cas	7	2	18	14	5
Incidence VIH-1	0,6	1,4	2,0	2,9	6,2

Transmission Homme-Femme



	log ₁₀ concentration séminale (c/ml)				
	ND	< 3	3-4	4-5	> 5
# cas	1	1	5	20	19
Incidence VIH-1	0,3	0,5	0,6	2,2	6,4

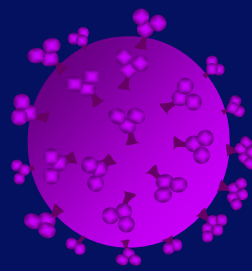
ND : Non Déterminé

Les isolats VIH-1 transmis par les muqueuses ont une haute densité en protéines *env* et interagissent avec les cellules dendritiques (1)

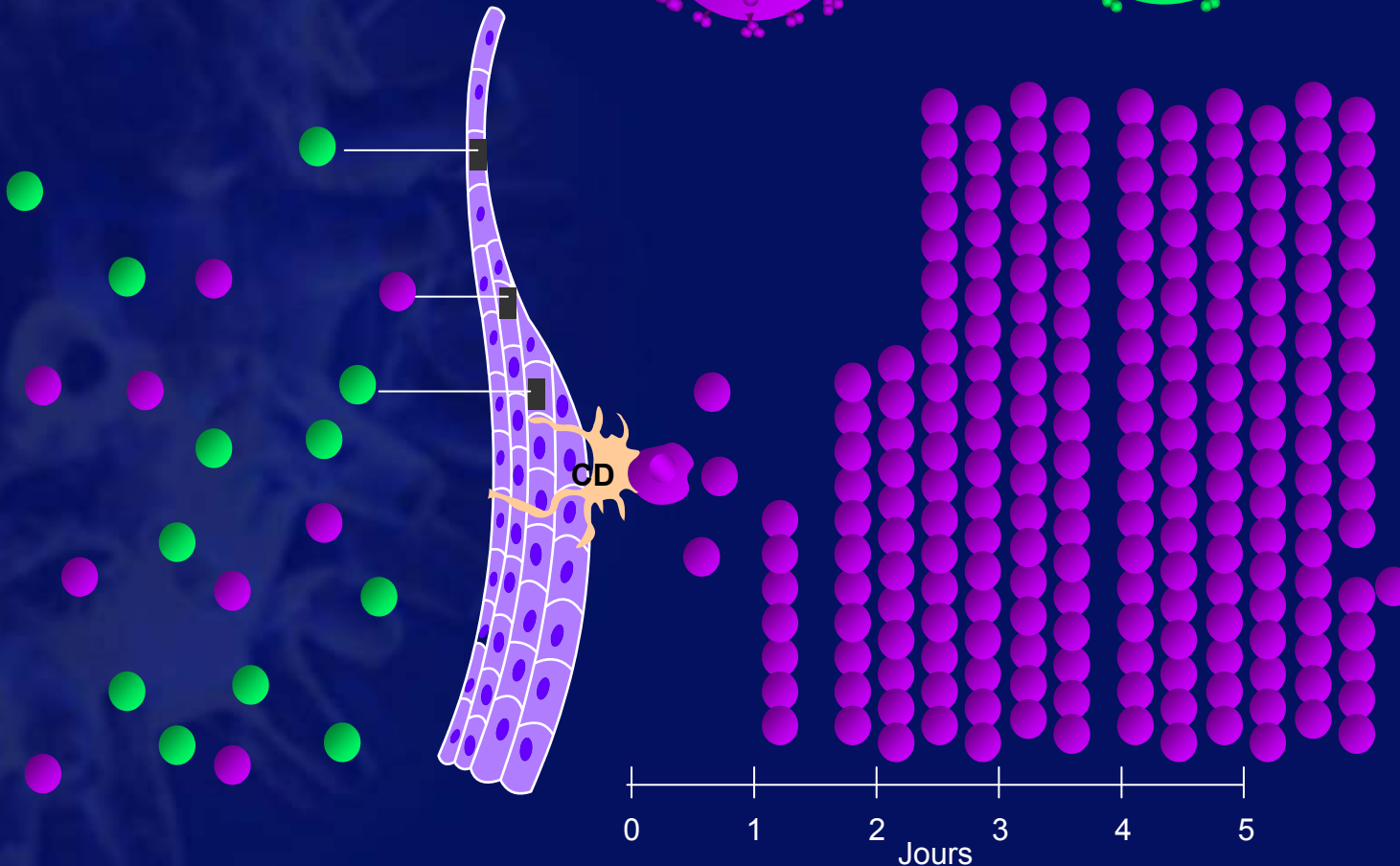
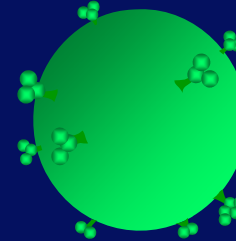
- Hypothèse : l'incorporation de protéines *env* pourrait être plus importante chez les virus transmis/fondateurs (T/F)
- Etude des particules virales : le contenu en *env* est plus élevé pour les virus T/F que pour les contrôles (virus d'infection chronique)
- Il existe une corrélation entre le contenu en *env* et :
 - la liaison aux cellules dendritiques (CD)
 - l'infectivité des particules virales
 - l'efficacité de la trans-infection médiée par les CD

Les isolats VIH-1 transmis par les muqueuses ont une haute densité en protéines *env* et interagissent avec les cellules dendritiques (2)

Modèle proposé :



VS



Réactivité de gp120 avec l'intégrine- $\alpha_4\beta_7$ et transmission du VIH-1 (1)

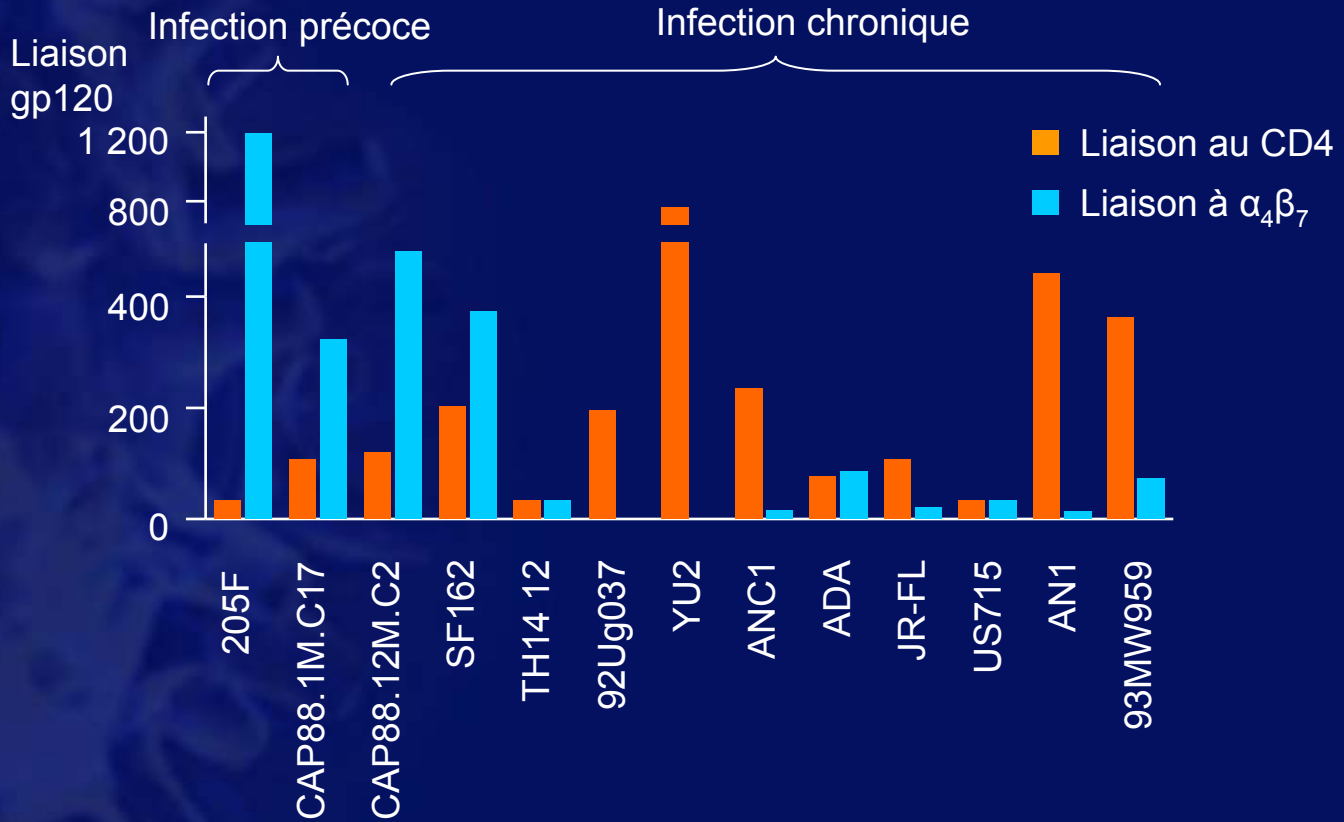
- L'intégrine- $\alpha_4\beta_7$ est une molécule de surface présente sur les cellules CD4 et constitue un récepteur pour la gp120
- L'intégrine- $\alpha_4\beta_7$ est préférentiellement exprimée par les cellules CD4 activées présentes dans les muqueuses
- Les déterminants de l'interaction avec l'intégrine sont situés au niveau de la boucle V2 de la gp120
- L'absence de glycanes au niveau de la boucle V2 est une signature moléculaire des virus transmis par voie muqueuse
- L'affinité gp120-intégrine et gp120-CD4 a été étudiée sur des gp120 de virus récemment transmis ou de virus retrouvés lors de l'infection chronique



...de la CROI 2011

Réactivité de gp120 avec l'intégrine- $\alpha_4\beta_7$ et transmission du VIH-1 (2)

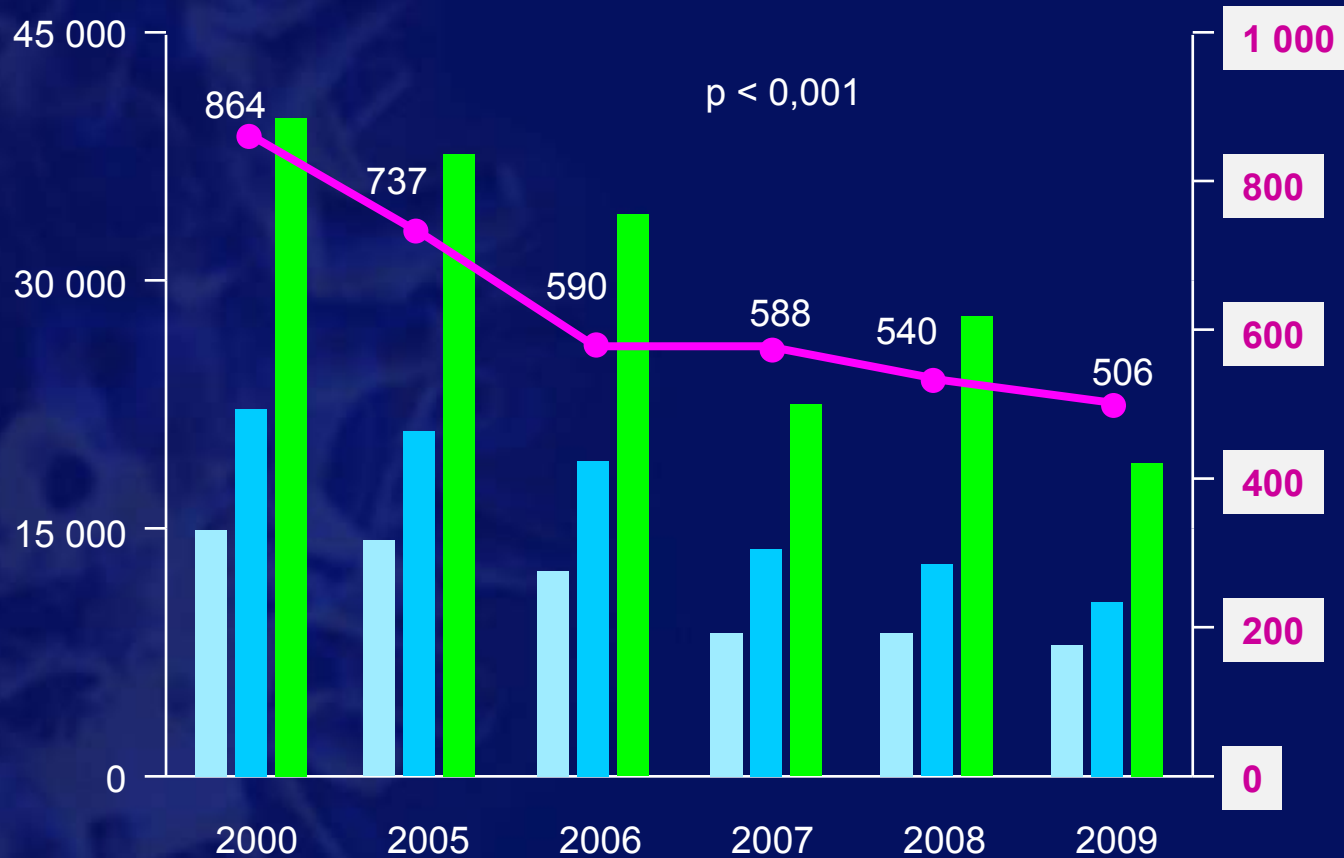
Réactivité d'un panel de gp120 vis-à-vis du CD4 et de $\alpha_4\beta_7$



L'intégrine semble donc pouvoir être préférentiellement utilisée par la gp120 au cours de la transmission et de l'infection aiguë

Diminution de la CV communautaire et des nouveaux cas d'infections à VIH, San Francisco, 2004-2009

CV communautaire (CVC) minimale, maximale, ou plus récente et nouveaux cas d'infections à VIH



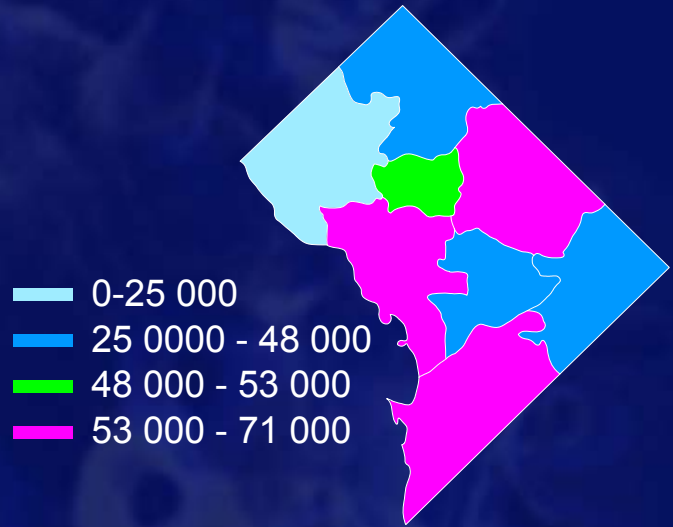
- CVC minimale (p = 0,003)
- CVC la plus récente (p < 0,001)
- CVC maximale (p = 0,010)
- Nouveaux cas de diagnostics VIH (p < 0,001)



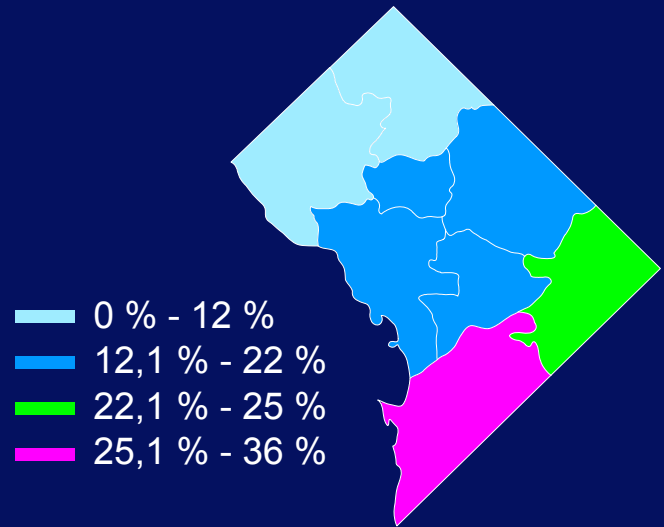
...de la CROI 2011

Charge virale communautaire, éducation et pauvreté, Washington D.C., 2004-2008

CVC moyenne, par quartier, 2004-2008



Taux de pauvreté, par quartier, 2000



% sans études supérieures, par quartier, 2000

0 % - 13 %
13,1 % - 22 %
22,1 % - 31 %
31,1 % - 34 %

% sans études supérieures, par quartier, 2000

- La charge virale communautaire (CVC) est, dans cette étude, étroitement liée aux facteurs socio-économiques

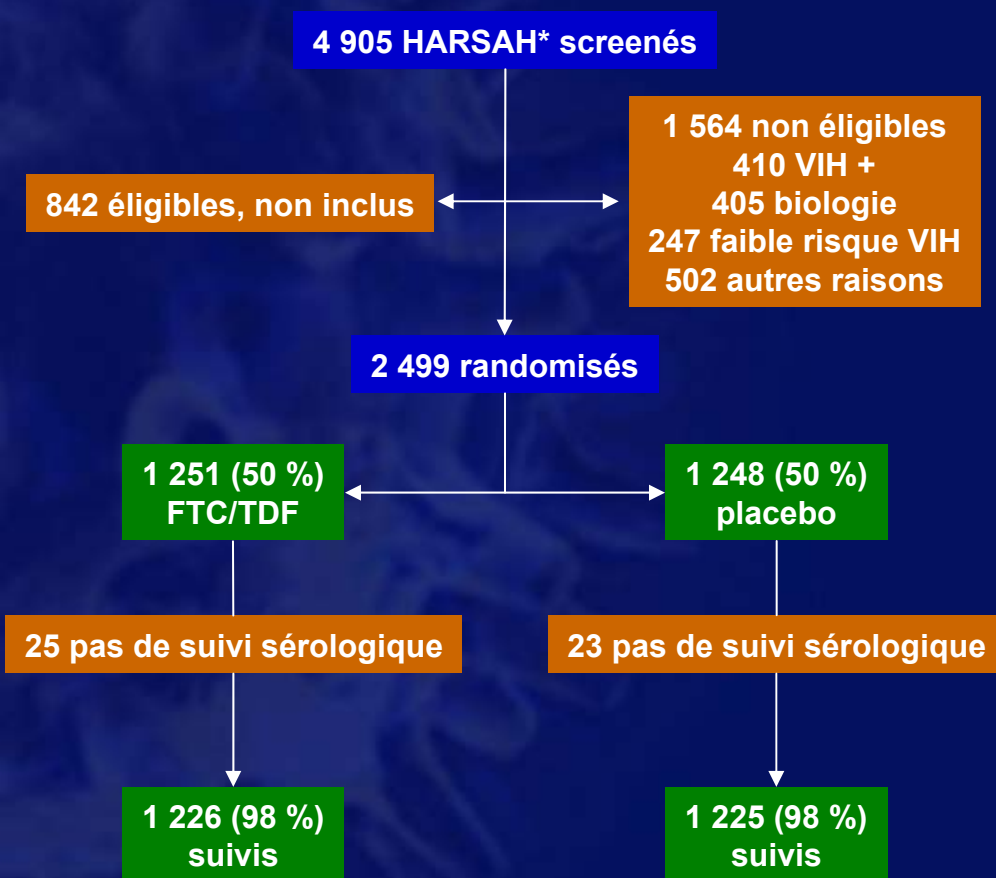
II. Prévention

II. Prévention

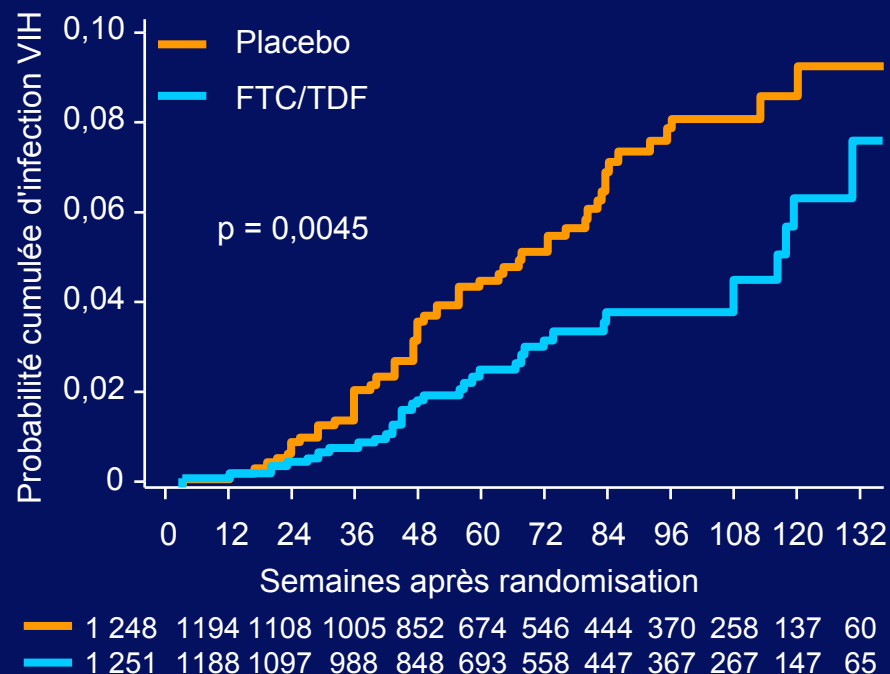
2.1 Pré-exposition (PrEP)

Essai iPrEx : une nouvelle étude de preuve du concept de prophylaxie de pré-exposition (TDF/FTC par voie orale)

Schéma de l'étude



Résultat principal (NEJM 2010) Efficacité en ITT modifiée 44 % (IC 95 % : 15 % - 63 %)



Mise à jour à la CROI

131 infections ; 83-48 = 35 infections évitées
Efficacité 42 % (IC 95 % : 18 % - 60 %)

* : hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes

Dans iPrEx comme dans CAPRISA 004, il existe un lien majeur entre observance et efficacité

iPrEx <i>(données actualisées novembre 2010)</i>		CAPRISA 004 <i>(gel vaginal TDF)</i>	
Observance	Efficacité	Observance	Efficacité
> 90 %	68 %	> 80 %	54 %
50 - 90 %	34 %	50 - 80 %	38 %
< 50 %	16 %	< 50 %	28 %

L'observance de la PrEp dépend du mode d'administration et du contexte de prévention

- Essai IAVI E001/E002 : 3 schémas d'administration de FTC/TDF (*Mutua, IAS 2010*)

Observance mesurée par MEMS

Schéma d'administration	Couples sérodifférents, Ouganda (n = 72)	Femmes à haut risque et HARSAH, Kenya (n = 72)
Quotidienne	96-97 %	82-92 %
2 fois par semaine	91 %	55 %
Post-coïtal	45 %	26 %

- Observance maximale pour administration quotidienne et chez les couples sérodifférents
- Observance significativement moins bonne pour le schéma post-coïtal

Essai iPrEX : observance et concentrations intracellulaires de TFV-DP et FTC-TP (1)

- Essai de prophylaxie pré-exposition continue de 2 499 sujets homosexuels masculins (*Grant RM, NEJM 2010*)
- Multicentrique : 2 sites USA, 1 Afrique du Sud, 4 Amérique du Sud
- **Objectifs :**
 - décrire les différents marqueurs d'observance
 - étudier la performance des marqueurs d'observance sur la prédictivité des expositions intracellulaires de TFV et FTC
- **Méthodes :**
 - étude de l'observance à S24 chez 2 045 sujets
 - étude stratifiée, randomisée, PK des dérivés intracellulaires (TFV-DP et FTC-TP) chez 179 sujets recevant TVD
 - indicateurs d'observance entre S20 et S24 :
 - auto-questionnaires (interview et informatique)
 - décompte des comprimés
 - « *Medication Possession Ratio* »
 - Valeurs Prédictives Positive (VPP) et Négative (VPN) des expositions intracellulaires (n = 179)

Essai iPrEX : observance et concentrations intracellulaires de TFV-DP et FTC-TP (2)

- Définitions des indicateurs d'observance

- Auto-questionnaires :

- interview : n jours oubliés – n jours entre les deux visites
- informatique : % de jours de prise dans les 3 derniers mois

- Décompte des comprimés :

$$\frac{\text{n cps dispensés à S20} - \text{n cps rapportés à S24}}{\text{n cps théoriques pour observance parfaite entre les 2 visites}}$$

- « Medication Possession Ratio »

$$\frac{\text{n jours couverts par les cps dispensés à S20}}{\text{n jours écoulés entre S20 et S24}}$$

- Valeurs Prédictives

- VPP : % sujets avec des concentrations détectables (> LOQ)
- VPN : % sujets avec des concentrations indétectables (< LOQ)

Essai iPrEX : observance et concentrations intracellulaires de TFV-DP et FTC-TP (3)

Résultats

	Auto-questionnaires Interview	Informatique	Décompte des comprimés	<i>Medication Possession Ratio</i>	
Population totale (n = 2 244 sujets)					
Observance	100 % (0-100 %)* 96 % (11 %)**	100 % (0-100 %)* 91 % (14 %)**	100 % (0-100 %)* 92 % (17 %)**	1,37 (0,16-4,29)* 1,31 (0,46)**	
Résultats par strates % (n)					
Aucun oubli (≥ 100 %) VPP	65 % (1321) 68 %	47 % (934) 62 %	62 % (1219) 59 %	≥ 1,25	61 % (1358) 75 %
80-99 % VPP	25 % (506) 58 %	35 % (694) 66 %	27 % (531) 64 %	1,00 - < 1,25	19 % (433) 42 %
50-79 % VPP	4 % (74) 64 %	4 % (78) 43 %	7 % (145) 56 %	0,50-1,00	12 % (268) 39 %
< 50 % VPN	2 % (34) 88 %	4 % (80) 78 %	4 % (87) 85 %	< 0,50	8 % (185) 100 %
Oublis ou non renseignés VPN	5 % (110) 81 %	10 % (194) 83 %			

* Médiane (extrêmes) ; ** Moyenne (Ecart-type)

Essai iPrEX : observance et concentrations intracellulaires de TFV-DP et FTC-TP (4)

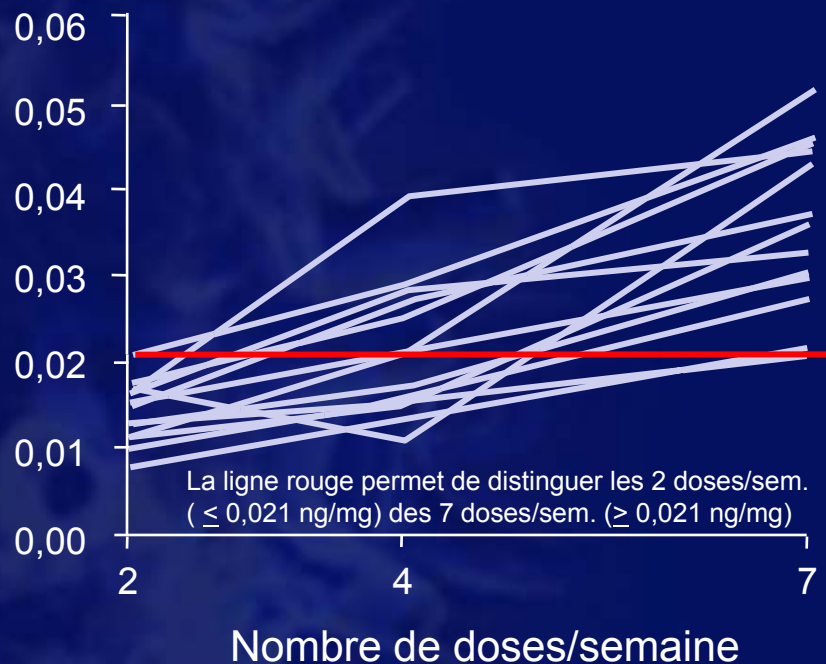
- Résultats de l'analyse multivariée
 - L'auto-questionnaire par interview est associé à toutes les autres mesures d'observance
 - Le « *Medication Possession Ratio* » (*MPR*) est supérieur au seul décompte des comprimés et est prédictif des expositions intracellulaires de TFV-DP et FTC-TP
- Conclusions
 - L'observance élevée est fréquente mais peu prédictive de l'exposition intracellulaire de TFV-DP et FTC-TP
 - L'observance faible ou les oublis sont peu fréquents mais prédictifs de la sous-exposition intracellulaire de TFV-DP et FTC-TP
 - Parmi les indicateurs étudiés associés à l'exposition intracellulaire de TFV-DP et FTC-TP, le MPR est le meilleur et le plus objectif
- En pratique
 - ➔ Prudence dans les indicateurs auto-déclaratifs d'observance élevée
 - ➔ Privilégier les indicateurs auto-déclaratifs de faible observance
 - ➔ Rechercher des indicateurs d'observance indépendants

TFV dans les cheveux comme marqueur d'exposition dans les stratégies PrEP ? (1)

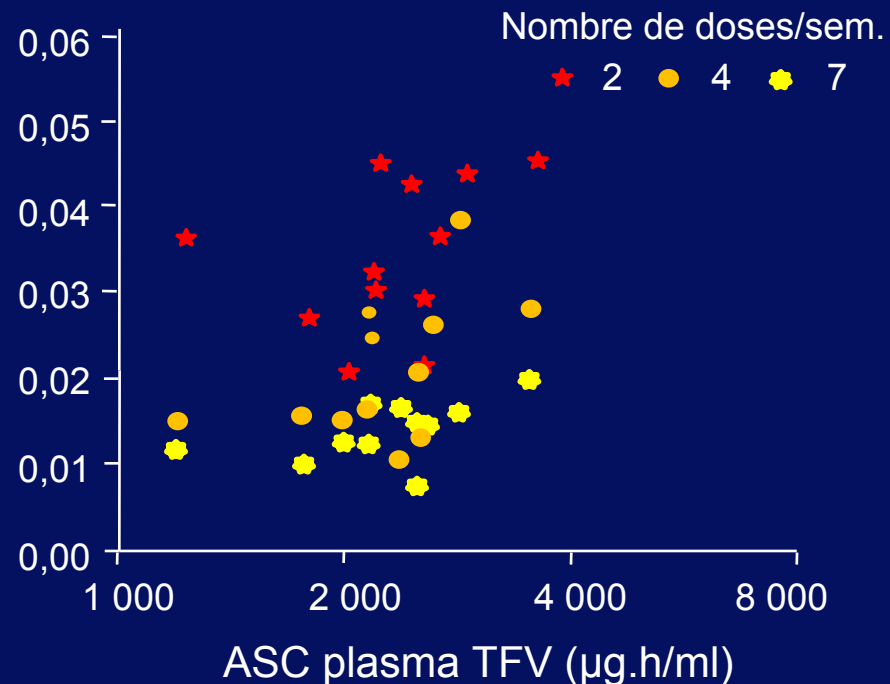
- **Objectif**
 - Valider la mesure des concentrations de TFV dans les cheveux comme marqueur d'exposition dans les stratégies de prophylaxie pré-exposition par comparaison aux concentrations plasmatiques de TFV
- **Méthode**
 - Sélection de 15 sujets VIH- recevant chacun de manière aléatoire 2, 4 et 7 doses de TDF (300 mg qd) par semaine
 - PK plasma intensives de TFV sur 24 h et calcul des ASC
 - Concentrations capillaires 6 semaines après la période de traitement (mèche d'environ 200 cheveux au niveau occipital)
 - Détermination des concentrations de TFV par LC-MS/MS
- **Résultats** (médiane, extrêmes, CV) :
 - ASC plasmatique de TFV = 2 291 ng.h/ml (1 209 - 3 524, 24 %)
 - Concentrations capillaires de TFV après :
 - 2 doses de TDF/semaine : 0,014 ng/mg (0,008 - 0,021)
 - 4 doses de TDF/semaine : 0,021 ng/mg (0,011 - 0,040)
 - 7 doses de TDF/semaine : 0,037 ng/mg (0,021 - 0,053)

TFV dans les cheveux comme marqueur d'exposition dans les stratégies PrEP ? (2)

Proportionnalité entre concentrations de TFV dans les cheveux (ng/mg) et n dose de TDF/semaine



Relation entre concentrations individuelles de TFV dans les cheveux et le plasma (\log_{10} ASC)



- **Conclusions de l'analyse multivariée**

- Les concentrations capillaires de TFV sont corrélées à la dose de TDF et aux ASC et C_{max} plasmatiques de TFV
- Ces résultats confirment l'intérêt des concentrations capillaires dans la surveillance des stratégies PrEP pour évaluer l'observance

Essai iPrEX : étude de l'émergence de la résistance aux ARV

Recherche des variants résistants minoritaires dans les cas d'infections incidentes

Mutations	Bras	n testés (total)	n testés par bras	n > 0,5 %	% mutant
K65R	Placebo	91	58	1	0,69
	FTC-TDF		33	0	-
K70E	Placebo	87	55	0	-
	FTC-TDF		32	0	-
M184V	Placebo	78	49	1	1,26
	FTC-TDF		29	0	-
M184I	Placebo	78	49	0	-
	FTC-TDF		29	0	-

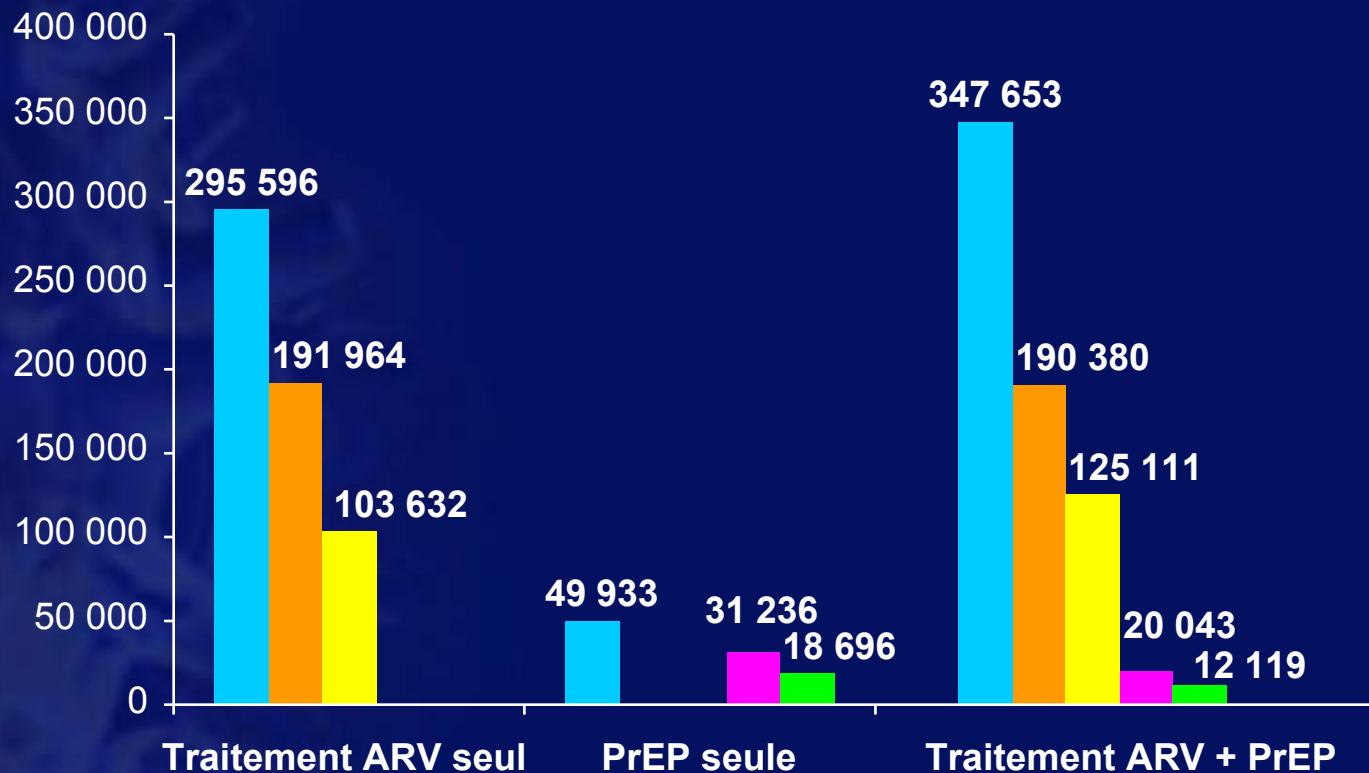
- Aucun variant résistant incident n'a été détecté dans le bras FTC-TDF
- Chez deux patients ayant reçu la PrEP au décours d'une infection aiguë, une mutation M184V et une mutation M184I ont été détectées transitoirement

PrEP et risque de résistance : très faible même si non nul !

- Dans iPrEx
 - les seuls cas de sélection de résistance ont été observés chez 3 des 10 patients déjà infectés (en cours de séroconversion) à l'inclusion
 - aucune résistance détectée chez les patients infectés pendant l'étude (que ce soit sous TDF/FTC ou placebo)
- Il existe toutefois un risque théorique de sélection de résistance si PrEP prolongée sans contrôle sérologique
- Le risque de sélection de résistance restera néanmoins très faible sous PrEP comparativement au risque sous traitement curatif
- Idéalement, il serait toutefois préférable d'utiliser des médicaments différents pour prévention et traitement curatif

Modélisation de l'impact de la PrEP et des traitements ARV sur l'évolution de la résistance aux ARV en Afrique du Sud

Prévalence de la résistance aux ARV en 2022



■ Prévalence globale

■ Résistance acquise sous ARV

■ Transmission de résistance liée aux ARV

■ Résistance acquise sous PrEP

■ Transmission de résistance liée aux PrEP

PrEP et risque d'intolérance médicamenteuse

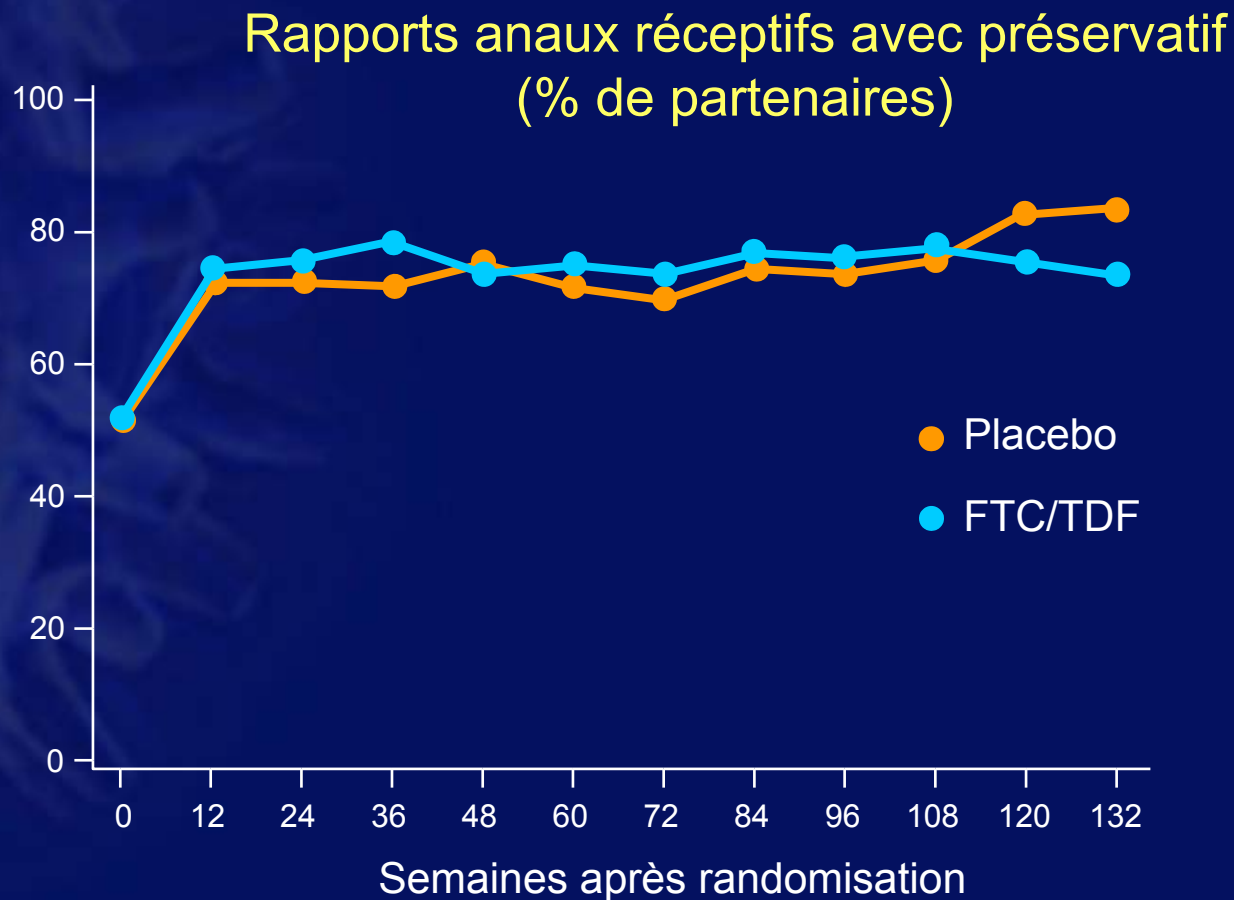
- Tolérance de TDF/FTC oral dans iPrEx ⁽¹⁾
 - Nausées plus fréquentes (2 % vs 1 % ; $p = 0,04$)
 - Perte de poids plus fréquente (2 % vs 1 % ; $p = 0,04$)
 - Élévation de la créatinine (2 % vs 1 % ; $p = 0,08$)
 - Diminution discrète (0,7 à 1 %) mais significative de la densité minérale osseuse à 24 semaines par rapport au groupe placebo (mais DMO plus basse qu'attendue chez tous les patients à l'inclusion) ⁽²⁾
- Tolérance des gels de TDF
 - Bonne tolérance vaginale du gel vaginal de TDF ⁽³⁾
 - Tolérance rectale et acceptabilité suboptimales du gel vaginal de TDF ⁽⁴⁾

(1) Grant R, CROI 2011, Abs. 92 ; (2) Mulligan K, CROI 2011, Abs. 94LB ;

(3) Celum C, CROI 2011, Abs. 120 ; (4) Anton P, CROI 2011, Abs. 34LB

PrEP et compensation de risque (majoration de prise de risque de transmission sexuelle)

- Pas de diminution de l'utilisation du préservatif au cours du suivi dans iPrEx



La PrEP peut-elle être coût-efficace ?

Conditions nécessaires	Commentaires
Efficacité élevée	Même bien observée, la PrEP a actuellement une efficacité limitée (de l'ordre de 50 % au mieux)
Coût faible	Les coûts des produits et de leur mise à disposition doivent être inférieurs à ceux des programmes de traitement
Ciblage des personnes les plus à risque	Groupes/situations à risque facilement identifiables
Impact modéré sur le développement de résistance aux ARV utilisés en thérapeutique	Hypothèse vérifiée sur les essais pilotes. Nécessite un suivi sérologique répété des personnes sous PrEP au long cours

Mettre la PrEP en perspective dans les différentes stratégies d'utilisation des ARV

PrEP



Avant exposition

- **Avantages**
 - efficacité modérée (iPrEX et CAPRISA 004)
- **Problèmes à résoudre**
 - observance
 - disponibilité
 - coût-efficacité ?
 - résistance ?

PEP



Immédiatement après l'exposition

- **Avantages**
 - durée plus courte que pour PrEP
- **Problèmes à résoudre**
 - données limitées sur efficacité
 - identification du risque
 - initiation sous 48 h
 - observance

Traitement ARV



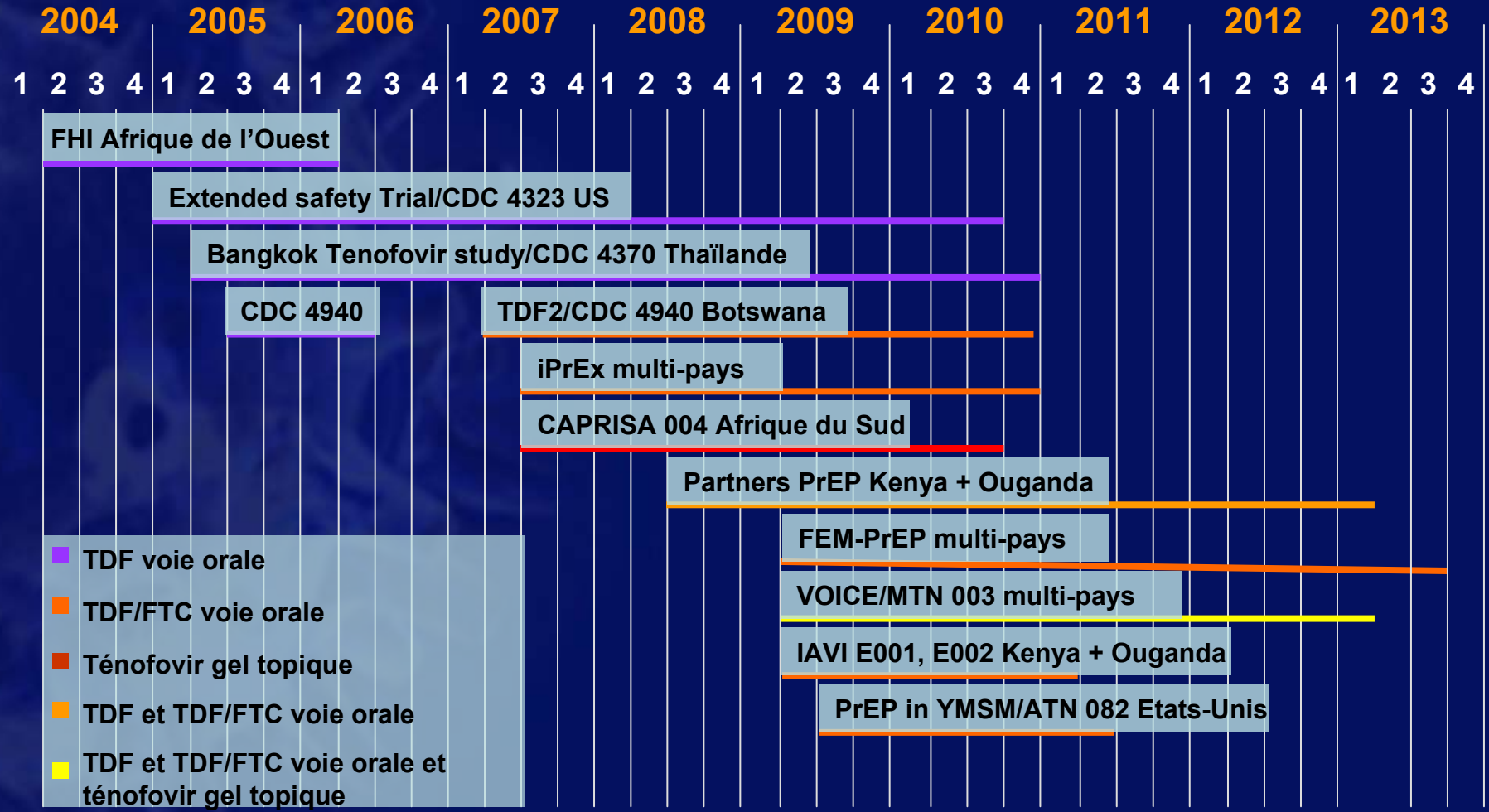
Infection établie

- **Avantages**
 - bénéfices individuels démontrés
 - participe à réduire le risque de transmission
- **Problèmes**
 - accès universel
 - observance prolongée
 - toxicité à long terme
 - résistance



...de la CROI 2011

Calendrier des essais de PrEP



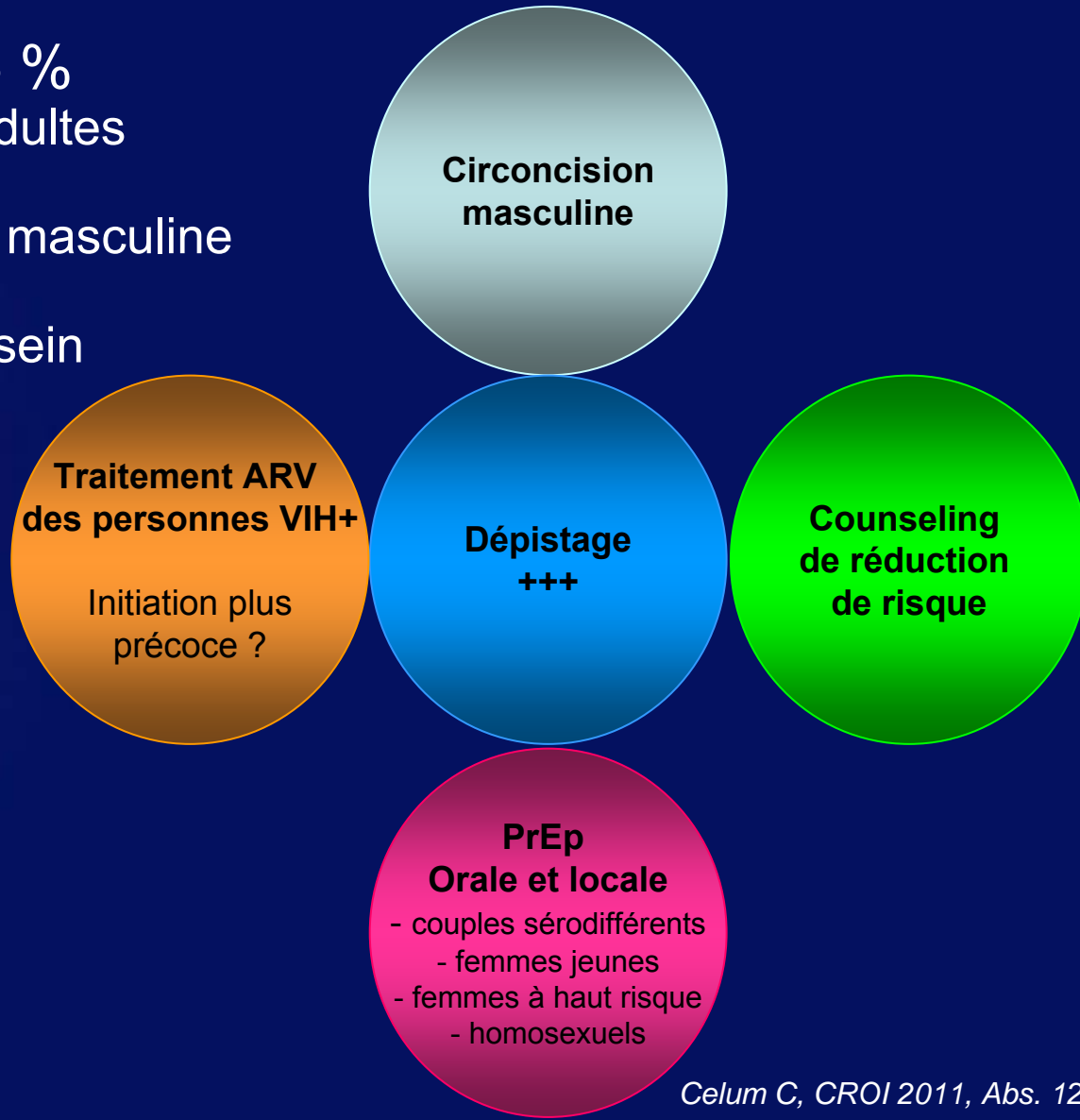
Panorama des essais de PrEP en cours (février 2011)

Lieu/Nom	Promoteur	Population	n	Schéma	Avancement
Thaïlande/ Bangkok Tenofovir Study	CDC	UDIV	2 400	TDF p.o.	Inclusions terminées Résultats 2012
Kenya, Ouganda/ Partners PrEP Study	UW/BMGF	Couples sérodiférents	4 758	TDF, FTC/TDF p.o.	Inclusions terminées Résultats 2012
Kenya, Afrique du Sud, Tanzanie, Zimbabwe/ FEM-PrEP	FHI/USAID & BMGF	Femmes	3 900	FTC/TDF p.o.	Inclusions 50 % Résultats 2013
Afrique du Sud, Ouganda Zimbabwe/ VOICE	MTN/NIH	Femmes	5 000	TDF, FTC/TDF, gel vaginal quotidien	Inclusions 65 % Résultats 2013

Prévention combinée du VIH :

1. Situation d'épidémie généralisée (Afrique subsaharienne)

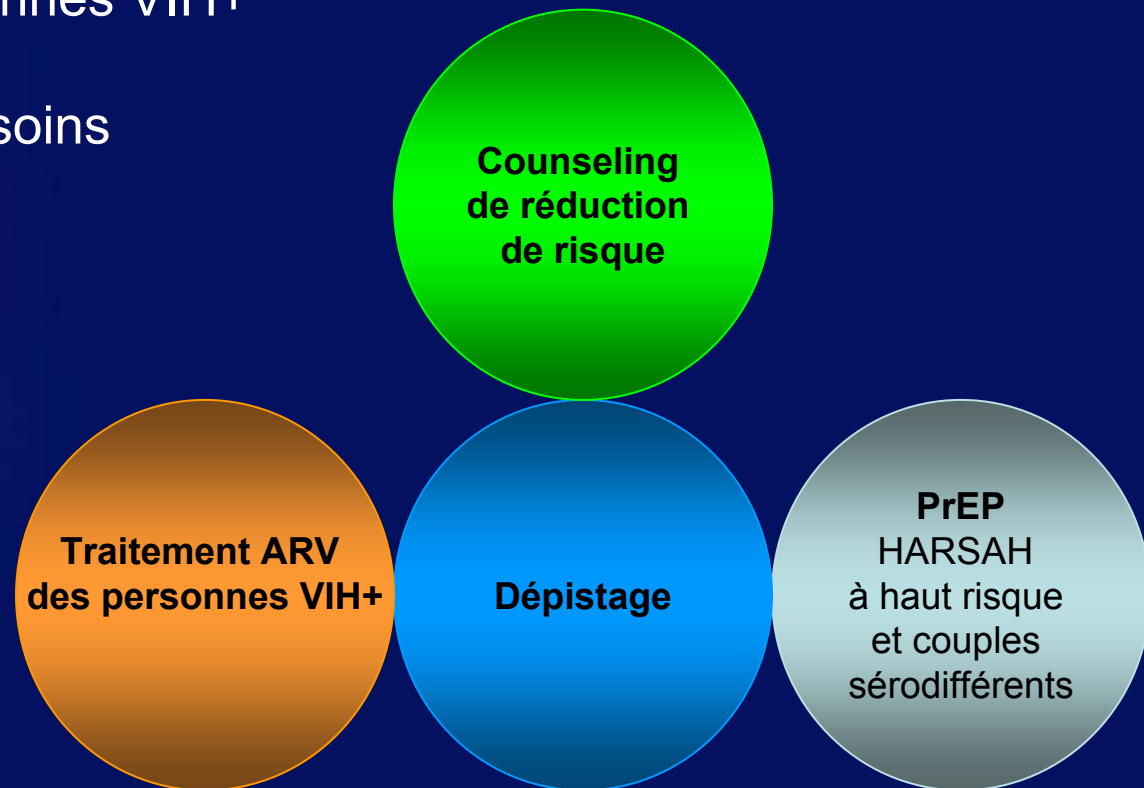
- **Prévalence : 5 à 25 %**
 - environ 20 % des adultes testés
 - peu de circoncision masculine
 - contaminations majoritairement au sein de couples sérodifférents



Prévention combinée du VIH :

2. Situation d'épidémie concentrée (homosexuels masculins aux USA)

- Prévalence environ 20 %
- environ 20 % des personnes VIH+ ignorent leur statut
- Disparités d'accès aux soins



Vers une personnalisation de la stratégie de prévention en fonction du type d'exposition

Type d'exposition	Intervention préventive
Gestationnelle	Traitement ARV suppressif chez la mère
Aiguille (UDIV)	Utilisation d'aiguilles stériles
Pénienne	Circoncision
Vaginale	Gel TDF
Rectale	TDF/FTC per os
Couples sérodifférents	PreP du conjoint séronégatif ou traitement ARV du conjoint séropositif

II. Prévention

2.2 Post-exposition (PEP)

Gel vaginal de RAL dans la PEP chez les macaques infectées par SHIV (1)

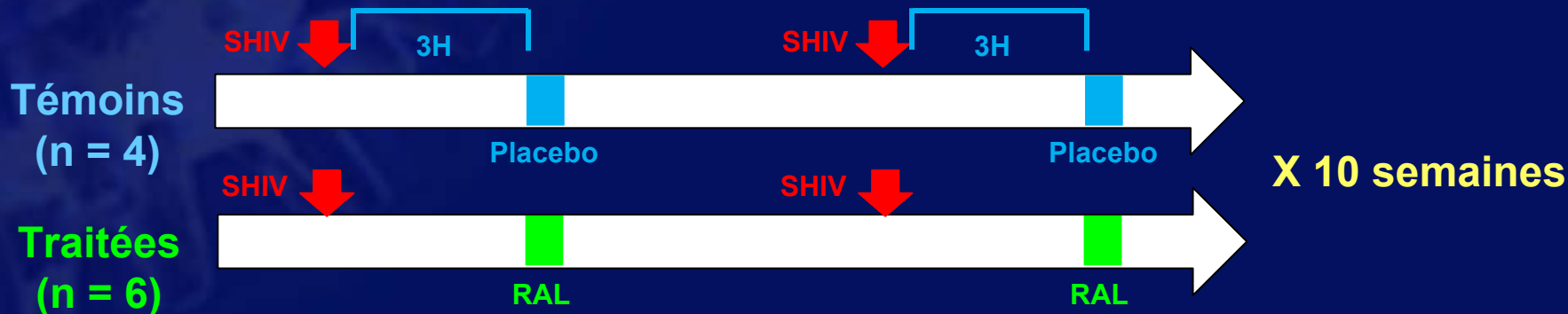
Objectifs

- Elaborer un gel d'hydroxyéthyl cellulose (HEC) à 1 % de RAL
- Définir la fenêtre d'action antivirale de RAL in vitro
- Evaluer son efficacité en application vaginale chez des macaques dans la prévention post-exposition (PEP) de la transmission de SHIV

Méthode

- Femelles macaques (cycle menstruel proche de celui de la femme)
- Inoculum de SHIV_{162p3} (présence de R5 sur enveloppe) à 10 TCID₅₀
- Inoculations virales 2 x/semaine pendant 10 semaines
- Etude sur 10 semaines soit ~ 2 cycles menstruels
- Application vaginale du gel à 1 % de RAL 3 heures après l'inoculation

Schéma de l'étude





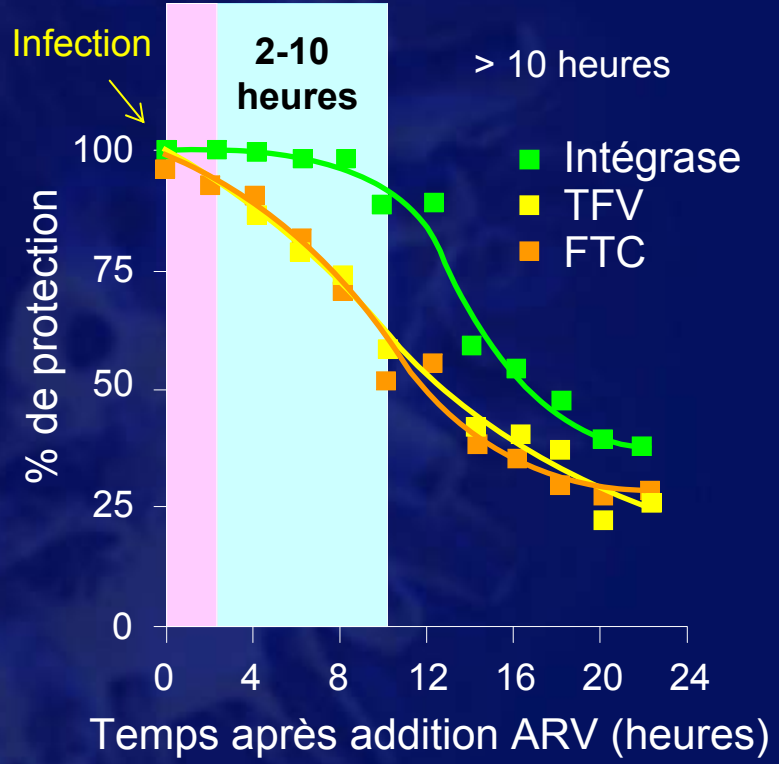
...de la CROI 2011

Gel vaginal de RAL dans la PEP chez les macaques infectées par SHIV (2)

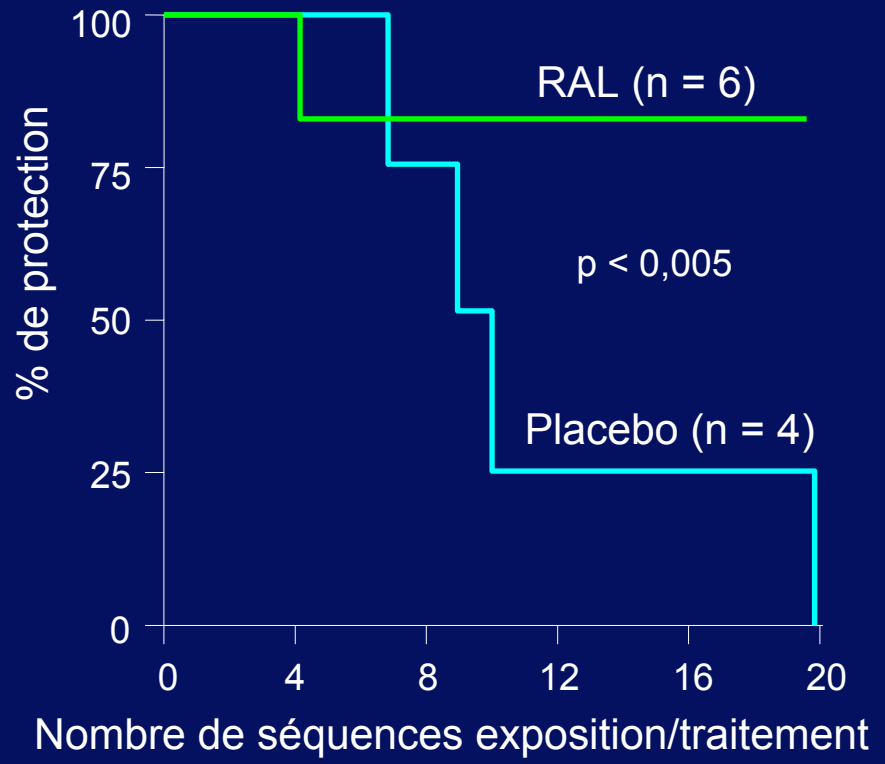
Résultats

- Stabilité du gel HEC à 1 % de RAL pdt 6 mois sans perte d'activité

Fenêtre d'action antivirale in vitro du RAL et de TFV/FTC



Absence d'infection des macaques après 10 semaines d'étude

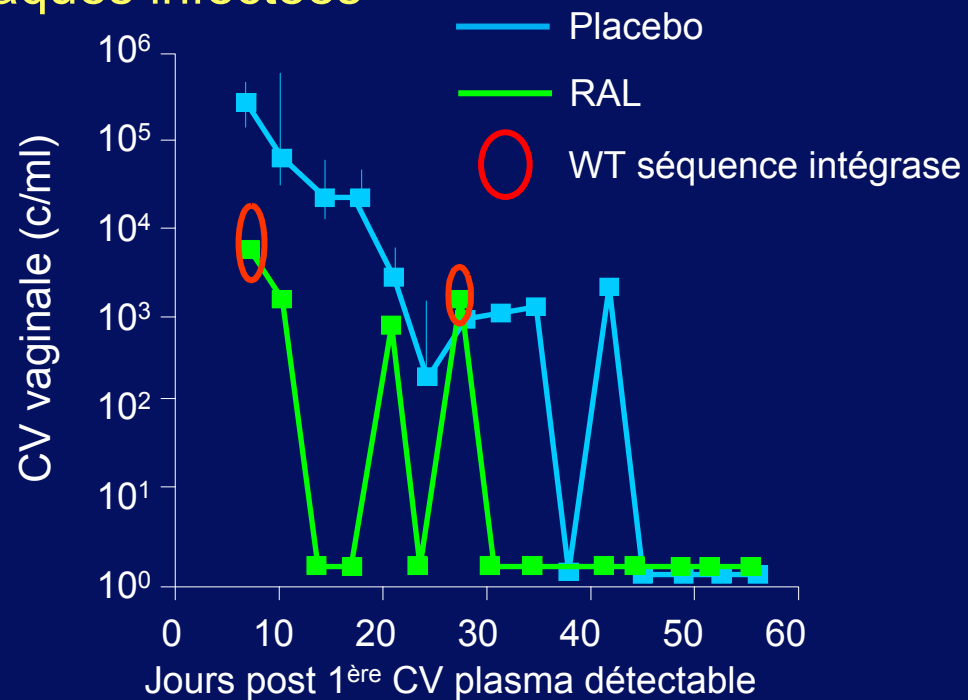
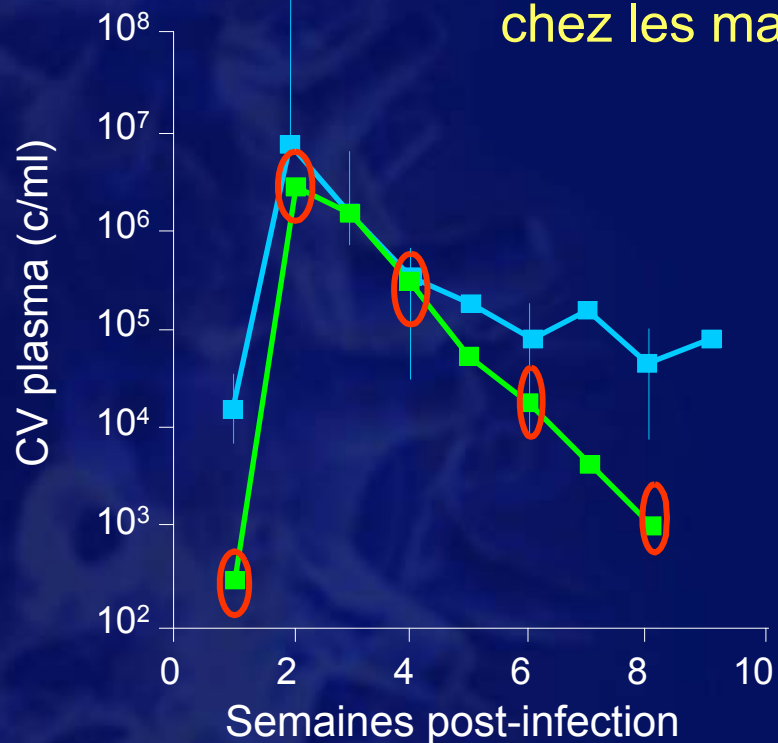


➔ In vitro, action antivirale de RAL persiste jusqu'à 8 à 10 h post-infection

➔ Efficacité de RAL sur la transmission du SHIV en application vaginale 3 h après l'infection

Gel vaginal de RAL dans la PEP chez les macaques infectées par SHIV (3)

Evolutions virologiques SHIV systémique et vaginale
chez les macaques infectés

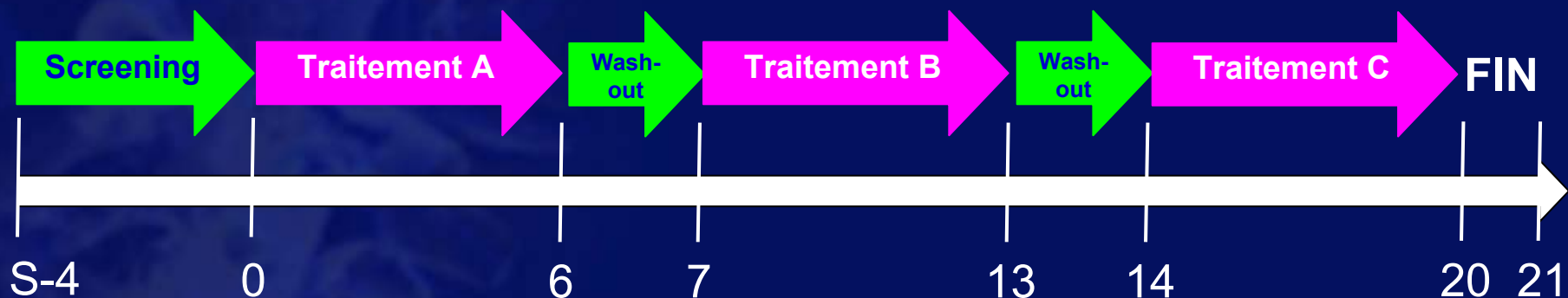


- Conclusion** : démonstration de l'efficacité d'une stratégie PEP d'un gel vaginal de RAL chez le macaque vis-à-vis de la transmission de SHIV sans mise en évidence de résistance au RAL et ce malgré des inoculations répétées à 10 TCID₅₀ et des CV plasmatiques et vaginales élevées

Acceptabilité, observance et PK du TFV comparées après voie orale ou vaginale (1)

- Etude multicentrique, croisée, ouverte, randomisée en 3 périodes de 6 semaines entrecoupées d'une semaine de *wash-out* :
 - Comprimés de TDF (300 mg qd) par voie orale (VO)
 - Gel vaginal de TFV à 1 % (VG)
 - Voies orale et vaginale combinées (VO + VG)
- Inclusion de 144 femmes sexuellement actives, VIH- (18 à 45 ans)

Schéma de l'étude



- Evaluation à chaque visite de l'acceptabilité, tolérance, observance et la PK du TFV (plasma, tissu vaginal) et TFV-DP (PBMC, tissu vaginal)

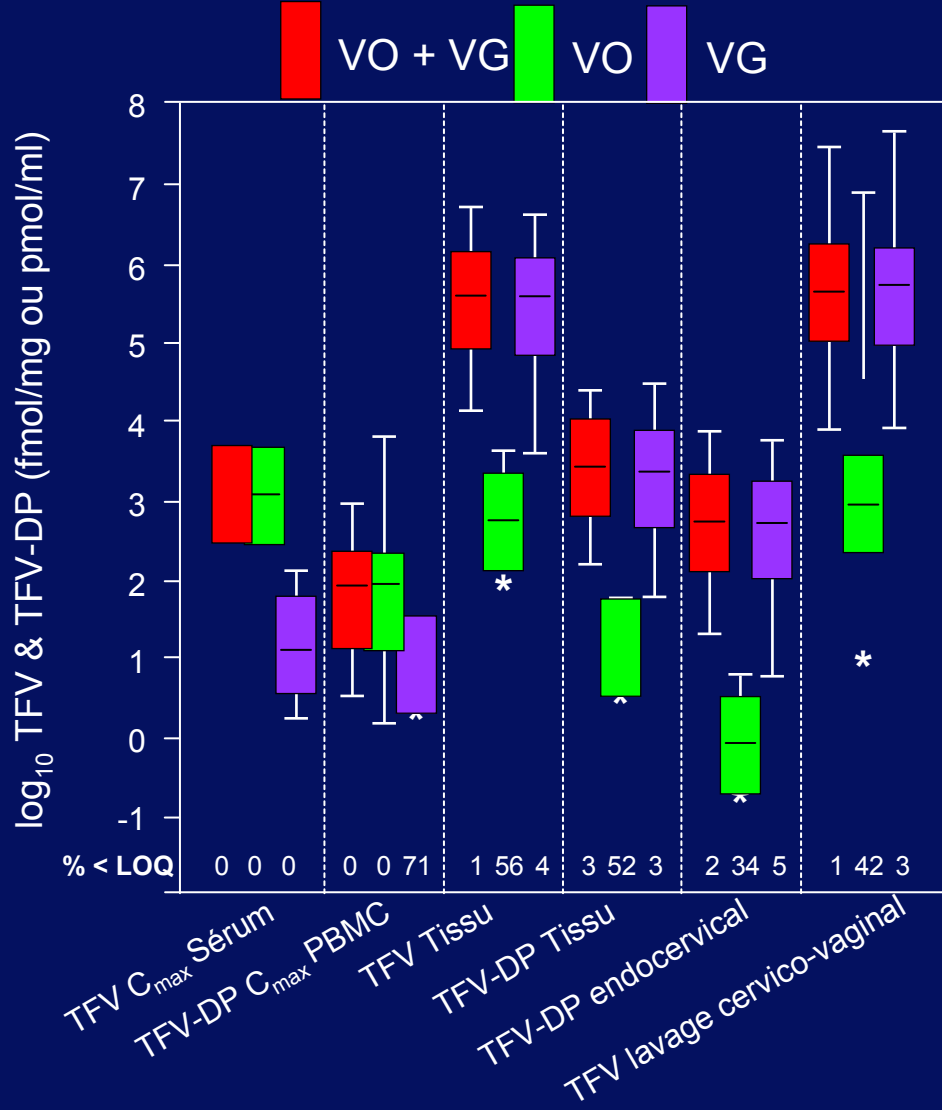


...de la CROI 2011

Acceptabilité, observance et PK du TFV comparées après voie orale ou vaginale (2)

Résultats PK selon la voie d'administration

- **Résultats de tolérance**
- Aucune différence selon la voie d'administration :
 - nausées, diarrhées et maux de tête plus fréquents avec VO (< 15 %)
 - symptômes génitaux : VG 21 %, VG + VO 21 % et VO 18 %
 - hypophosphorémie : VG 11 %, VG + VO 15 % et VO 15 %
- **Résultats PK**
- Concentrations de TFV-DP tissu vaginal
 - 100 x > après VG vs VO
 - Non différente avec VG + VO comparée à la seule VO
- TFV-DP ~ 5-15 % du TFV dans chaque compartiment
- Pas de concentrations cibles efficaces établies pour TFV-DP



Acceptabilité, observance et PK du TFV comparées après voie orale ou vaginale (3)

- **Résultats d'observance**
 - Pas de différence selon la voie (% moyen de doses prises d'environ 94 % et 81 % de doses prises à > 90 % pour un total de 851 doses)
 - Quelle que soit la voie, environ 64 % des concentrations de TFV < à la borne inférieure de l'IC 99 % du profil normal PK dans l'intervalle 14-24 h après la prise et 35 % dans l'intervalle 8-24 h

- **Résultats d'acceptabilité**
 - Préférence d'utilisation VO : 93 % et VG : 83 %
 - Préférence varie selon l'origine géographique :
 - VG : africaines : 42 % et américaines : 14 %
 - VO : africaines : 40 % et américaines : 72 %
 - VO et VG appréciées également : africaines : 14 % et américaines : 7 %
 - VO et VG rejetées : africaines : 3 % et américaines : 7 %

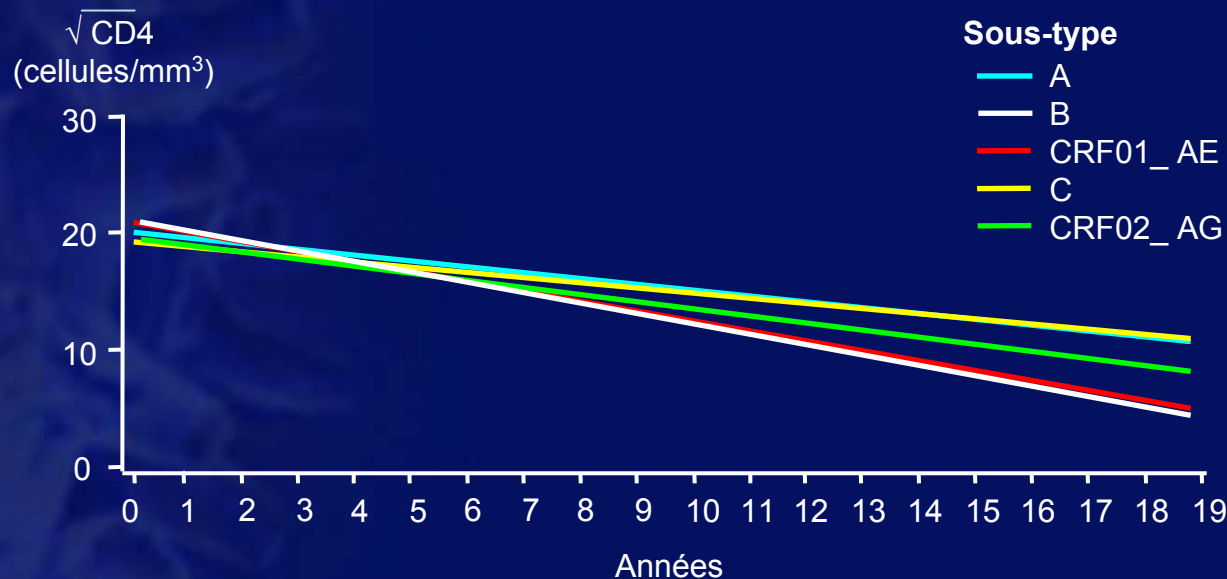
- **Conclusions**
 - Les concentrations de TFV témoignent d'une faible observance, en discordance avec les auto-déclarations
 - Les femmes américaines préfèrent la VO alors que les africaines la VG

III. Virologie

Evolution naturelle immunologique et clinique en fonction du sous-type de VIH

- Etude rétrospective regroupant des cohortes canadiennes et européennes (11 738 patients inclus entre 1998 et 2010)

Evolution immunologique avant traitement

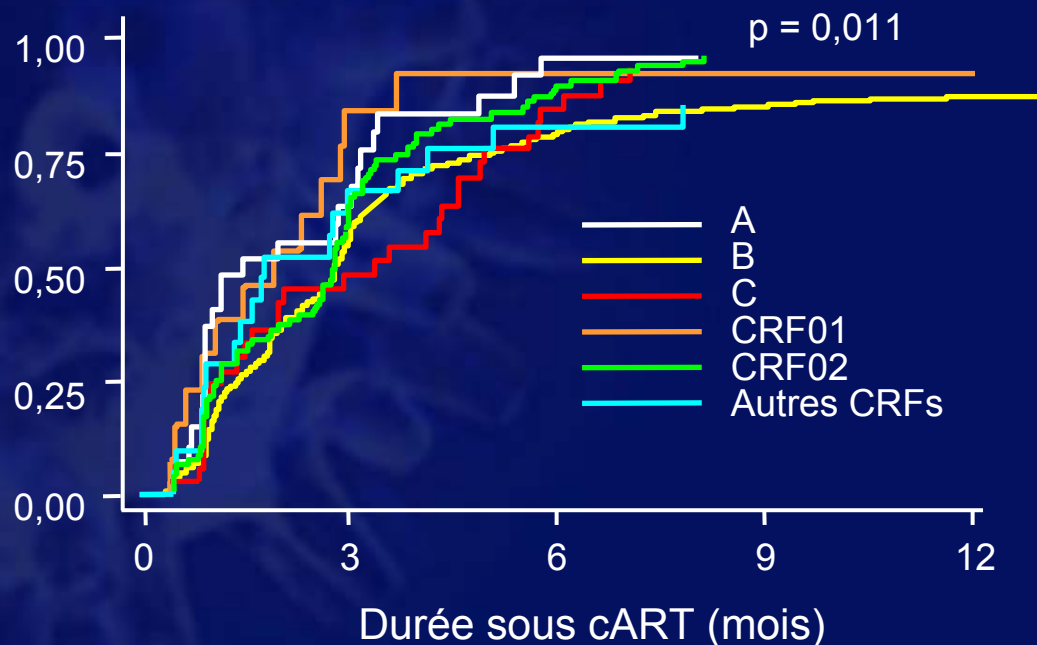


- Un déclin significativement moins important est observé pour les sous-types A et C comparés au sous-type B
- Aucune différence n'est observée en termes d'évolution clinique

Réponse virologique au traitement ARV et sous-types VIH dans l'étude CASCADE

- Etude de l'influence du sous-type de VIH sur la réponse virologique à un traitement initial, dans une cohorte européenne de patients séroconvertisseurs (n = 1 379)

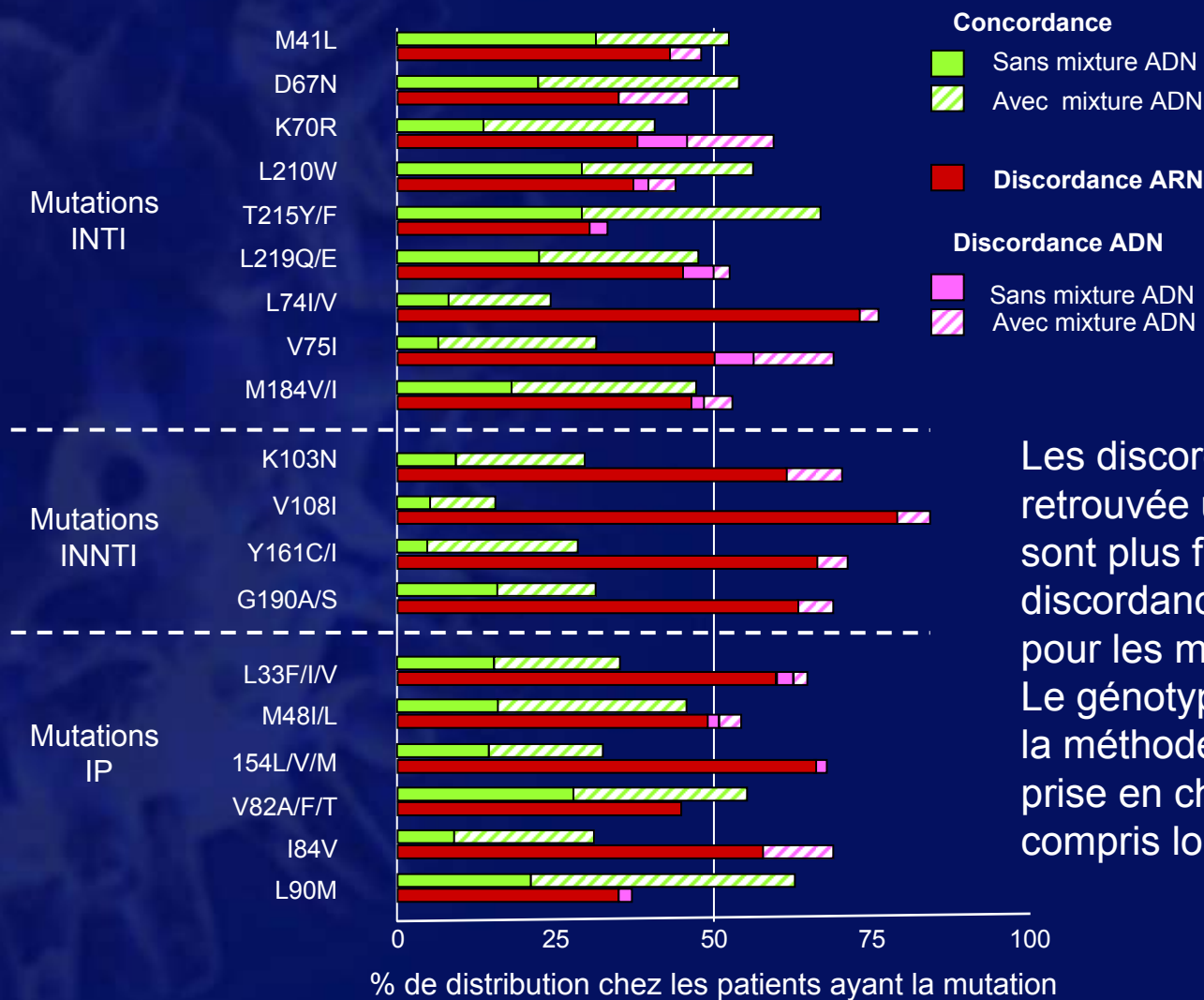
Probabilité cumulée de réponse virologique



- La réponse virologique est meilleure chez les patients avec virus de sous-type A, CRF01 et CRF02 (vs sous-type B)
- Pas d'influence du sous-type sur le risque de rebond virologique ou sur la réponse immunologique

Comparaison génotype ADN/ génotypes ARN antérieurs chez des patients à CV contrôlée

Concordances et discordances dans la détection des mutations de résistance

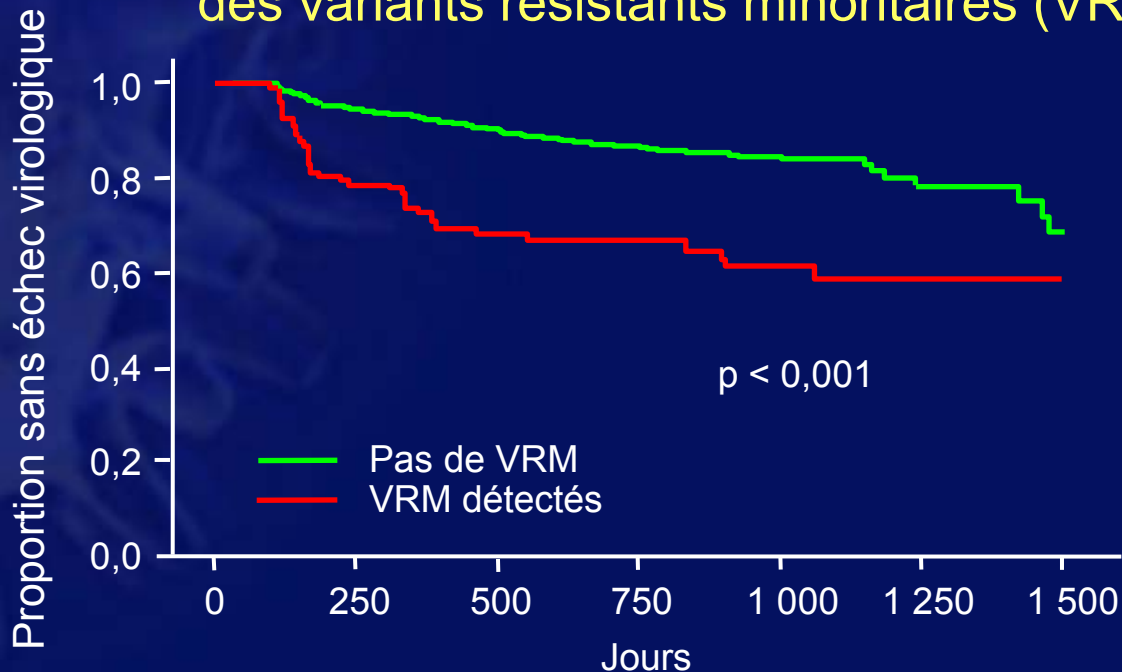


Les discordances ARN (mutation retrouvée uniquement dans l'ARN) sont plus fréquentes que les discordances ADN, particulièrement pour les mutations INNTI. Le génotype ARN doit donc rester la méthode de référence pour la prise en charge des patients, y compris lors de CV basses.

Variants résistants minoritaires et réponse aux traitements par INNTI : méta-analyse (1)

- Analyse portant sur 10 études (985 patients)
 - recherche de variants minoritaires résistants aux INTI et INNTI par *ultradeep sequencing* ou PCR spécifique d'allèle
 - avant un premier traitement avec INNTI
- Une mutation de résistance était retrouvée chez 14 % des patients à J0

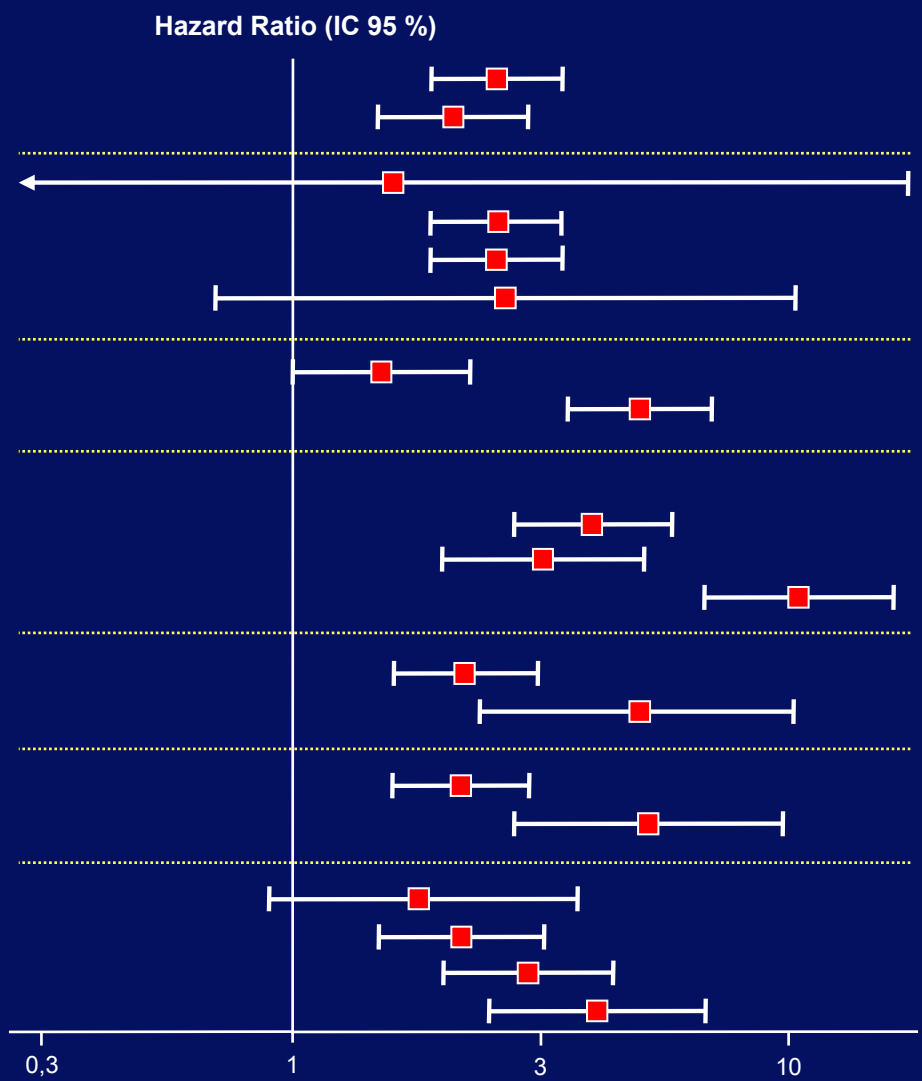
Survenue d'échec virologique en fonction de la détection des variants résistants minoritaires (VRM)



Variants résistants minoritaires et réponse aux traitements par INNTI : méta-analyse (2)

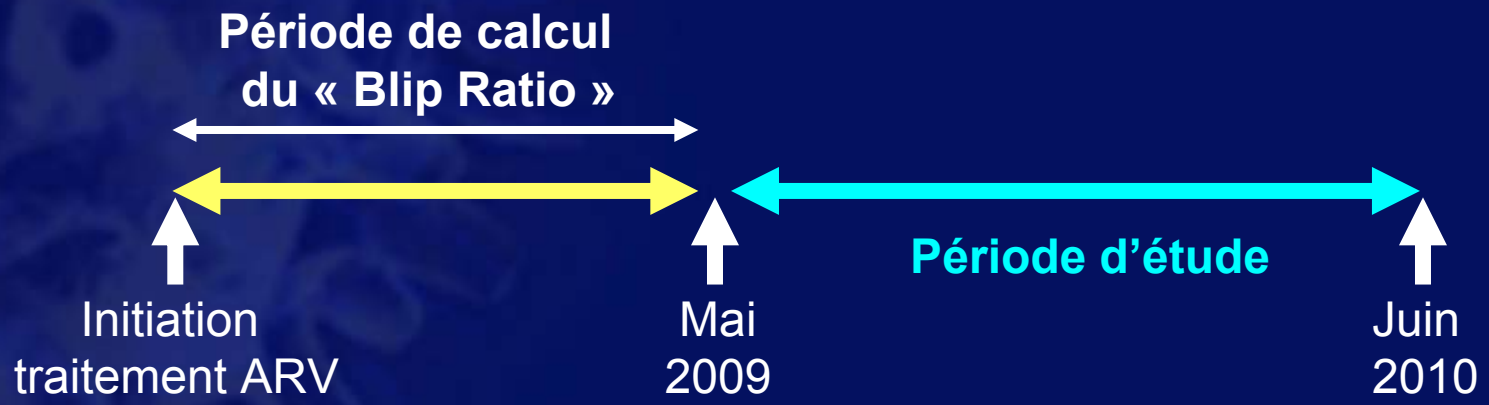
Variants résistants minoritaires (VRM), observance, et risque d'échec virologique

Groupe (vs pas de VRM)	HR	(Limite inf-lim sup)	n
Tout VRM	2,6	1,9 - 3,5	985
Tout VRM (multivariée) ^a	2,1	1,5 - 3,0	769
Type de VRM			
INTI	1,6	0,1 - 17,7	228
INNTI	2,6	1,9 - 3,5	985
EFV	2,6	1,9 - 3,5	888
NVP	2,7	0,7 - 10,3	97
Observance			
Observance ≥ 95 %	1,5	1,0 - 2,2	769
Observance < 95 %	5,1	3,6 - 7,2	769
VRM / Observance			
Pas de VRM/Obs ≥ 95 %	-	-	769
Pas de VRM/ Obs < 95 %	4,0	2,8 - 5,8	769
VRM/Obs ≥ 95 %	3,1	1,9 - 5,0	965
VRM/Obs < 95 %	10,6	6,9 - 16,4	965
% VRM			
< 1 %	2,2	1,6 - 3,1	829
≥ 1 %	5,0	2,4 - 10,3	829
% VRM			
< 0,5 %	2,2	1,6 - 3,0	899
≥ 0,5 %	5,2	2,8 - 9,8	899
VRM (c/ml)			
1-9	1,8	0,9 - 3,8	899
10-99	2,2	1,5 - 3,2	899
100-999	3,0	2,0 - 4,5	899
≥ 1 000	4,1	2,5 - 6,8	899



Facteurs associés à des charges virales entre 20 et 50 c/ml sous traitement ARV (1)

- Etude rétrospective chez des patients sous traitement ARV stable depuis au moins 6 mois, avec une CV < 50 c/ml pendant la période d'étude (mai 2009-Juin 2010) et 3 déterminations de CV pendant cette période
- Comparaison de 2 groupes :
 - groupe 1 : patients à CV < 20 c/ml pendant la période d'étude
 - groupe 2 : au moins 2 CV comprises entre 20 et 50 c/ml



« Blip Ratio » : proportion de CV > 50 c/ml pendant la période précédant l'étude

Facteurs associés à des charges virales entre 20 et 50 c/ml sous traitement ARV (2)

Analyse univariée

Médianes (IQR)	Groupe 1 (n = 618)	Groupe 2 (n = 38)	p
A l'inclusion			
Âge, années	44 (38-50)	47 (43-53)	0,04
Hommes, %	61	74	0,1
CD4/mm ³	552 (405-738)	612 (403-734)	0,7
Co-infection VHB ou VHC, n (%)	140 (23)	11 (29)	0,4
Stade CDC (%)			
A	56	32	0,004
B/C	44	68	
Durée de traitement ARV, mois	8 (4-12)	11 (3-13)	0,6
Durée du traitement ARV en cours, mois	28 (16-41)	21 (10-36)	0,05
Nombre d'ARV antérieurs	7 (4-9)	7 (4-11)	0,4
Nombre de lignes d'ARV antérieures	4 (2-7)	4 (1-9)	0,7
Nombre d'échecs virologiques antérieurs	0 (0-1)	0 (0-2)	0,3
Durée de CV < 50 c/ml avant l'inclusion, mois	9 (3-23)	7 (2-17)	0,05
A l'initiation du traitement antirétroviral			
CV, log ₁₀ c/ml	1,7 (1,7-3,4)	2,0 (1,7-4,5)	0,02
CD4/mm ³	402 (262-587)	254 (142-583)	0,02
"Blip Ratio"	0 (0-8)	6 (0-13)	0,007
A l'initiation du traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne			
CV, log ₁₀ c/ml	4,6 (3,7-5,3)	4,8 (4,5-5,1)	0,7
Stade CDC (%)			
A	70	47	0,006
B/C	30	53	
CD4/mm ³	228 (122-346)	204 (48-310)	0,3

Facteurs associés à des charges virales entre 20 et 50 c/ml sous traitement ARV (3)

Analyse multivariée

	Groupe 1 (n = 618)	Groupe 2 (n = 38)	Odds Ratio	IC 95 %	p
Stade CDC à l'inclusion (%)					
A	56	32	2,9	1,4-5,9	0,003
B/C	44	68			
« <i>Blip Ratio</i> » médiane (IQR)	0 (0-8)	6 (0-13)	0,9	0,9-1,0	0,001

- La fréquence de CV entre 20 et 50 c/ml est relativement rare dans la population étudiée (5,8 %)
- Ces CV faibles peuvent être expliquées par une réplication persistante, par un relargage viral ou, par une mauvaise précision des techniques de quantification pour des valeurs basses

Profils de résistance au 3TC et au FTC, associé au TDF, lors des échecs virologiques

- 880 patients en 1^{er} échec de traitement (rebond CV > 200 c/ml), 345 sous TDF + 3TC, 535 sous TDF + FTC, en association à INNTI ou IP/r
- Caractéristiques et durée échec au génotype similaires dans les 2 groupes 3TC et FTC

	Fréquence M184V/I	Fréquence mutation INNTI	Fréquence mutation IP
TDF + 3TC + EFV (n = 178)	51 % *	62 %	-
TDF + FTC + EFV (n = 257)	24 % *	55 %	-
TDF + 3TC + IP/r (n = 167)	22 % **	-	9 %
TDF + FTC + IP/r (n = 278)	11 % **	-	6 %

IP/r : LPV/r ou ATV/r ; * p < 0,0001 ; ** p = 0,002

- Sélection M184V/I associée à utilisation 3TC, INNTI et niveau CV à l'échec

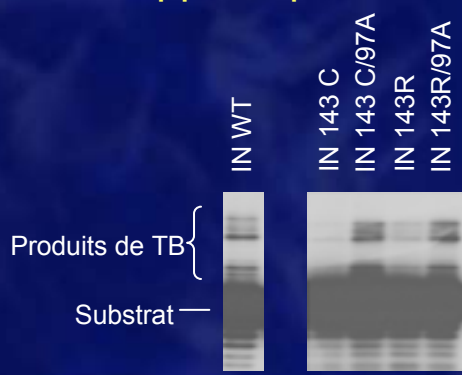
Interactions entre mutations de résistance à RIL et 3TC/FTC

- Dans les essais de phase 3 (ECHO et THRIVE) de RIL chez les patients naïfs, la mutation E138K était fréquemment retrouvée avec la mutation M184I
- Des expériences de compétition in vitro (fitness) montrent que le mutant 138K/M184I possède un avantage réplcatif en présence d'ETR :

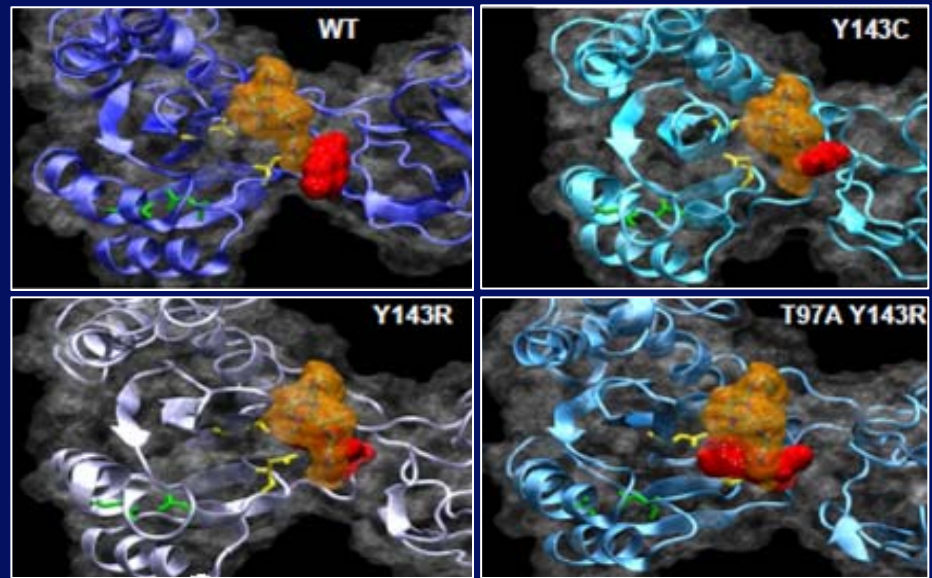
$$E138K/M184I > E138K/M184V > E138K \gg M184V \geq M184I$$
- Le mutant E138K/M184I développe une résistance phénotypique plus élevée à ETR, EFV et 3TC que le mutant E138K/M184V
- Ces données peuvent donc expliquer le profil génotypique particulier observé lors des échecs sous RIL et ETR

Mécanismes moléculaires de la résistance à RAL : mutations 143R/C + T97A

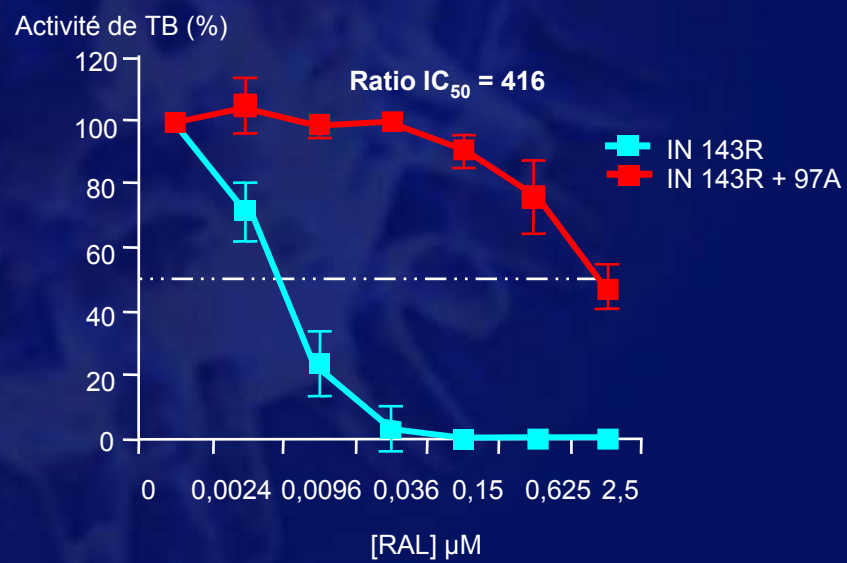
T97A compense le défaut catalytique apporté par Y143R/C



Modélisation de la résistance à RAL



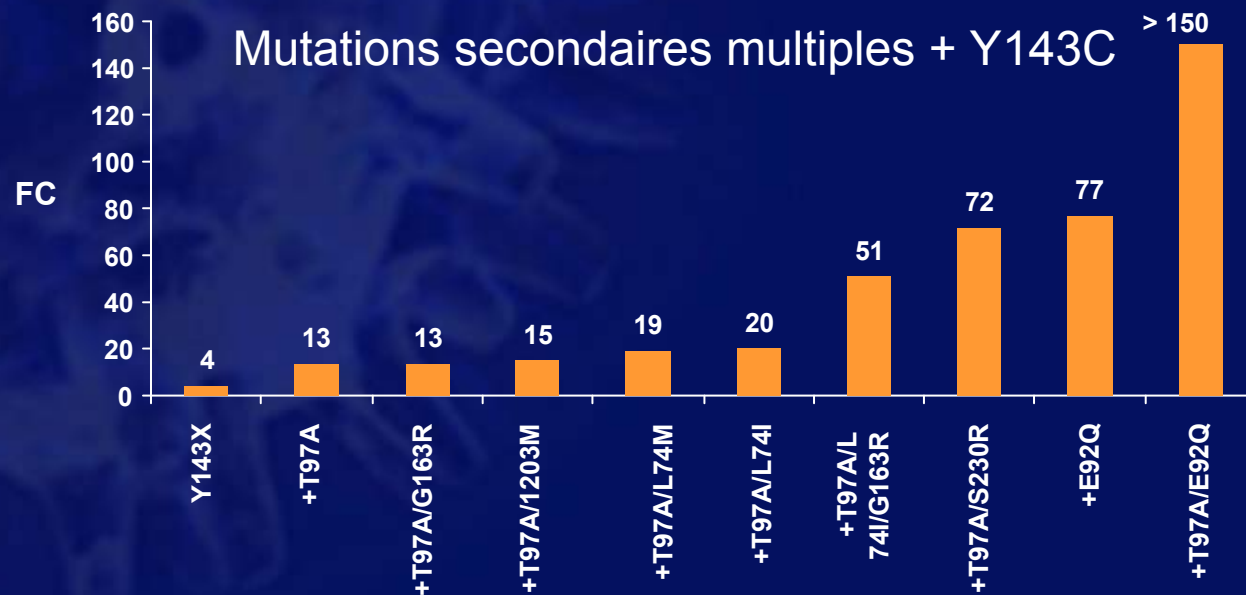
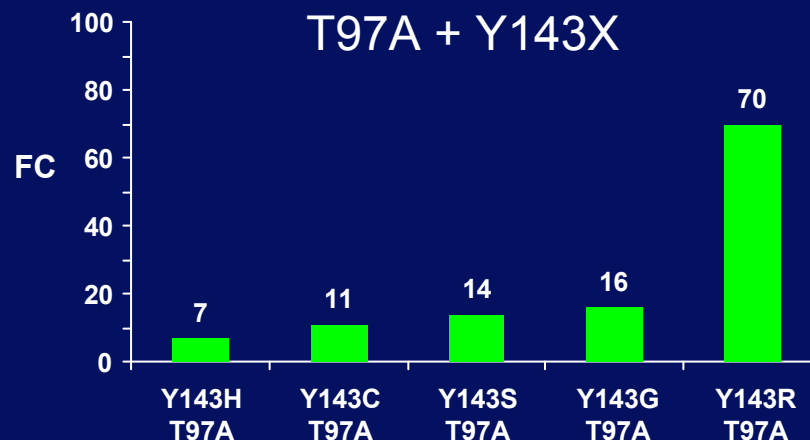
T97A augmente la résistance au RAL en présence de Y143R/C



Ces données expliquent la survenue très fréquente de la mutation T97A en présence de Y143R/C chez les patients en échec de RAL par compensation de la perte d'activité catalytique et augmentation de l'index de résistance

Identification de nouvelles mutations de résistance à RAL au codon 143

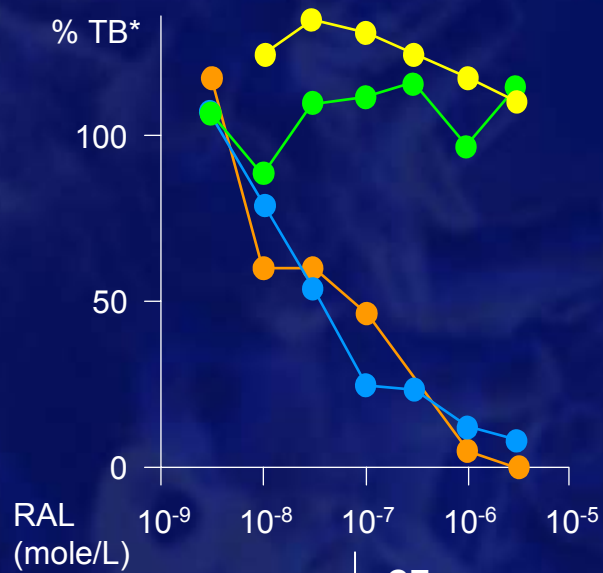
Sensibilité à RAL d'isolats portant diverses mutations au codon 143 (143X)



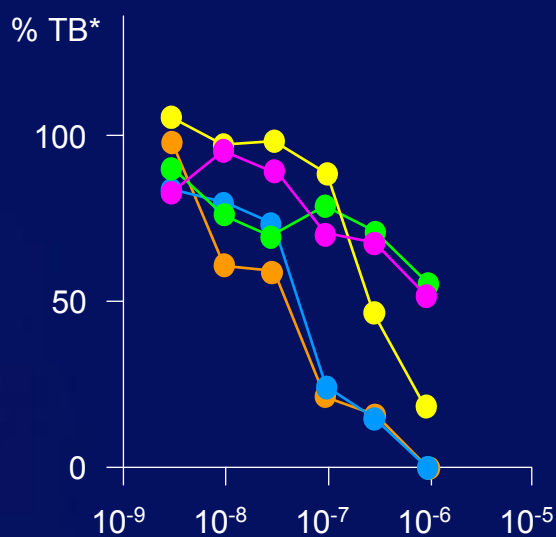
Ces données caractérisent des nouvelles mutations de résistance au codon 143 et confirment l'importance des mutations secondaires qui augmentent la résistance à RAL en présence des mutations primaires

VIH-2 : caractérisation des mutations de résistance à RAL

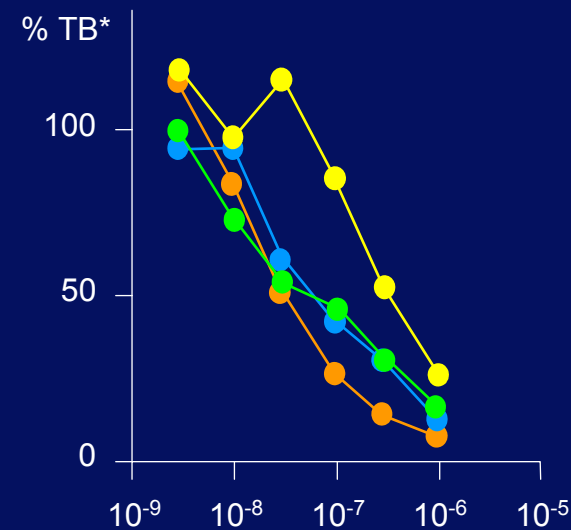
Sensibilité à RAL d'intégrases portant les mutations 143, 148 et 155



	CE ₅₀
● WT	5,5e-008
● G140S	4,2e-008
● G140S/Q148R	
● Patient 2 (G140S/Q148R)	



	CE ₅₀
● WT	3,0e-008
● Y143C	4,7e-008
● N155H	4,5e-006
● Y143C/N155H	2,9e-007
● Patient 1 (T97A/N155H)	1,3e-006



	CE ₅₀
● WT	4,0e-008
● E92Q	7,9e-008
● Y143C	6,8e-008
● E92Q/Y143C	3,7e-008

* % TB : % d'activité de transfert de brins

Facteurs prédictifs de la réponse à ETR : étude EUROSIDA

...de la CROI 2011

Algorithme	Sensibilité à ETR	Risque d'échec virologique			
		HR non-ajusté (IC 95 %)	p	HR ajusté (IC 95 %)	p
Rega	Sensible	1,00		1,00	
	Intermédiaire	1,47 (0,74 - 2,92)	0,268	1,18 (0,50 - 2,78)	0,708
	Résistant	1,85 (0,65 - 5,33)	0,252	1,64 (0,42 - 6,43)	0,474
HIVDB (Stanford)	Sensible	1,00		1,00	
	Intermédiaire	1,59 (0,82, 3,09)	0,174	1,13 (0,44, 2,90)	0,792
	Résistant	1,88 (0,72, 4,96)	0,200	1,26 (0,38, 4,18)	0,701
ANRS	Sensible	1,00		1,00	
	Intermédiaire	4,17 (1,84 - 9,43)	0,001	3,33 (1,03 - 10,80)	0,045
	Résistant	4,50 (1,07 - 18,90)	0,040	8,72 (1,56 - 48,77)	0,044
Score TBT (Tibotec)	Sensible	1,00			
	Intermédiaire	0,98 (0,40 - 2,39)	0,965	0,77 (0,26 - 2,28)	0,636
	Résistant	3,35 (1,65 - 6,82)	0,001	3,08 (1,08 - 8,76)	0,035
Mutations INNTI (IAS-USA)	103N	0,22 (0,09 - 0,58)	0,002	0,21 (0,07 - 0,58)	0,003
	188L	1,33 (0,17 - 10,13)	0,785		
	90L	2,37 (0,69 - 8,14)	3,471		
	98G	1,42 (0,46 - 4,39)	0,543		
	101E	5,20 (1,86 - 14,49)	0,002	5,95 (1,76 - 20,10)	0,004
	181C	1,53 (0,64 - 3,63)	0,337	1,65 (0,62 - 4,38)	0,318
	190A	1,79 (0,64 - 4,99)	0,269		
	230L	3,65 (0,48 - 27,88)	0,212	1,77 (0,10 - 28,41)	0,710

- L'algorithme ANRS est le plus prédictif de la réponse à ETR. La mutation K103N est associée à une meilleure réponse, la mutation K101E à une moins bonne réponse à ETR

Influence des polymorphismes du gène *gag* sur la barrière génétique de DRV

- Etude de sélection in vitro à partir de clones de sous-types B, C et AG en présence de DRV : influence de la diversité virale sur la résistance à DRV ?
- A J0 pas d'influence des polymorphismes sur la sensibilité à DRV
- Sous DRV, pas de sélection de mutation dans la protéase
- Pour les clones viraux de sous-type AG : sélection d'une mutation I437S/T dans le site de clivage NC/p1, entraînant une diminution de la sensibilité à DRV (FC : 5 à 7)
- Les clones AG étaient porteurs à J0 d'un polymorphisme K436R qui favorise l'émergence de virus résistants portant les mutations I437S/T. Ce polymorphisme a une fréquence de 8 % dans 9 000 séquences *gag* répertoriées

Impact positif de la mutation de site de clivage *gag* A431V sur la réponse à DRV/r (1)

- Etude des mutations de la région C-terminale du gène *gag*, dont certaines mutations ont été impliquées dans la résistance aux IP
- 130 patients prétraités par IP et traités par DRV/r

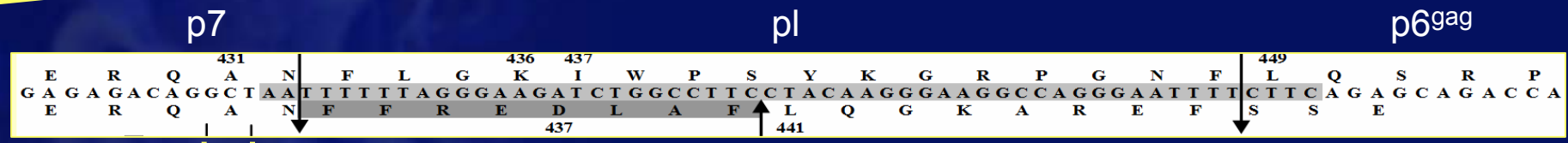
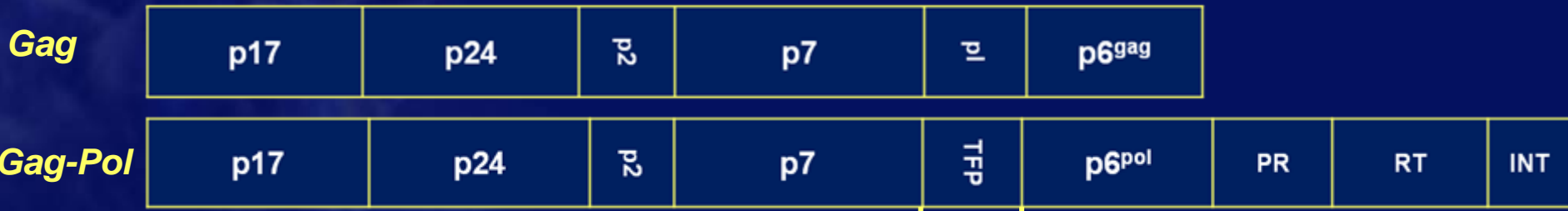
Analyse multivariée de la réponse virologique (< 50 c/ml) à M3

Variable	p
Score DRV/r ANRS	< 0,001
CV à l'inclusion	0,003
1 ^{ère} prescription ENF	0,007
Mutation A431V (P7/P1 gag)	0,027

- La réponse virologique était obtenue chez 44 % des patients
- La mutation A431V est associée à une meilleure réponse virologique

Impact positif de la mutation de site de clivage gag A431V sur la réponse à DRV/r (2)

Localisation et impact de la mutation A431V



B

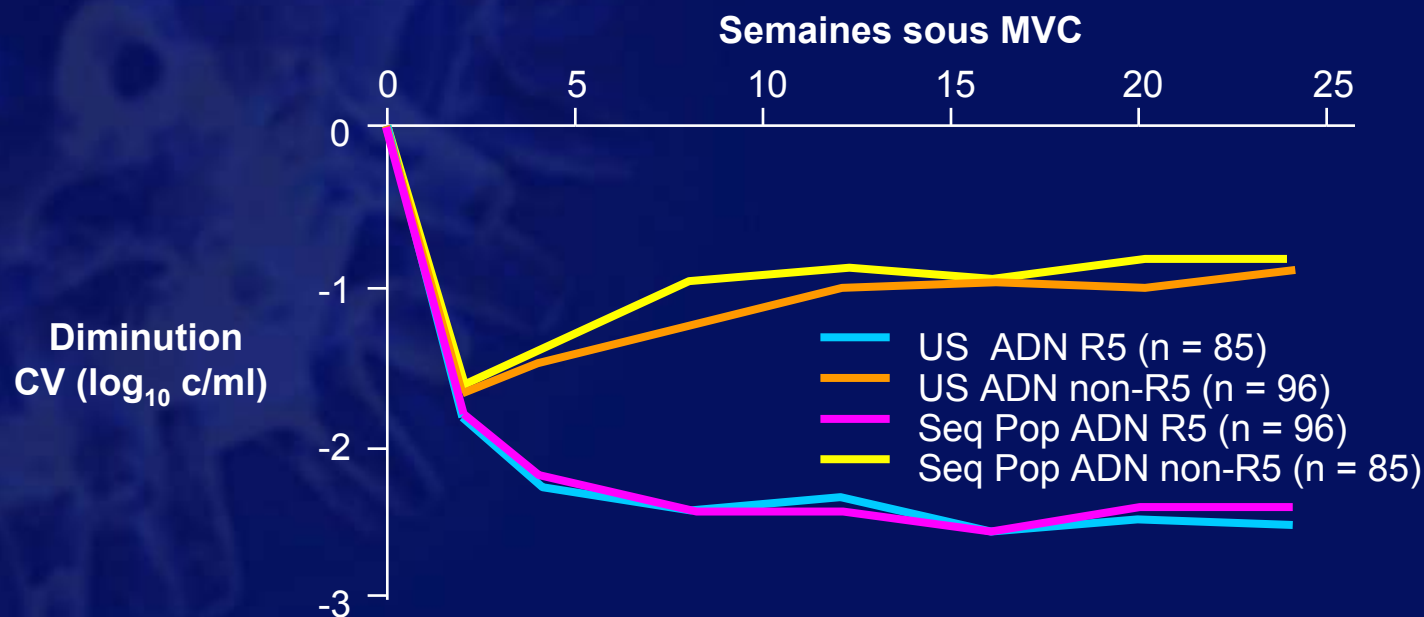
— Transframe protein (TFP)
— Signal frameshift gag-pol

	Nombre de patients (%)	
	Avec CV < 50 c/ml à M3	Avec CV ≥ 50 c/ml à M3
A431V	46 (63 %)	24 (42 %)

Prédiction génotypique du tropisme : ARN, ADN, et *ultradeep sequencing* (1)

- Analyse chez 181 patients traités par MVC dans les essais MOTIVATE et A4001029
- Détermination du tropisme à J0 à partir de l'ADN viral cellulaire ou de l'ARN VIH-1 plasmatique
- Détermination par séquençage global de la population virale ou par *ultradeep sequencing* (US)

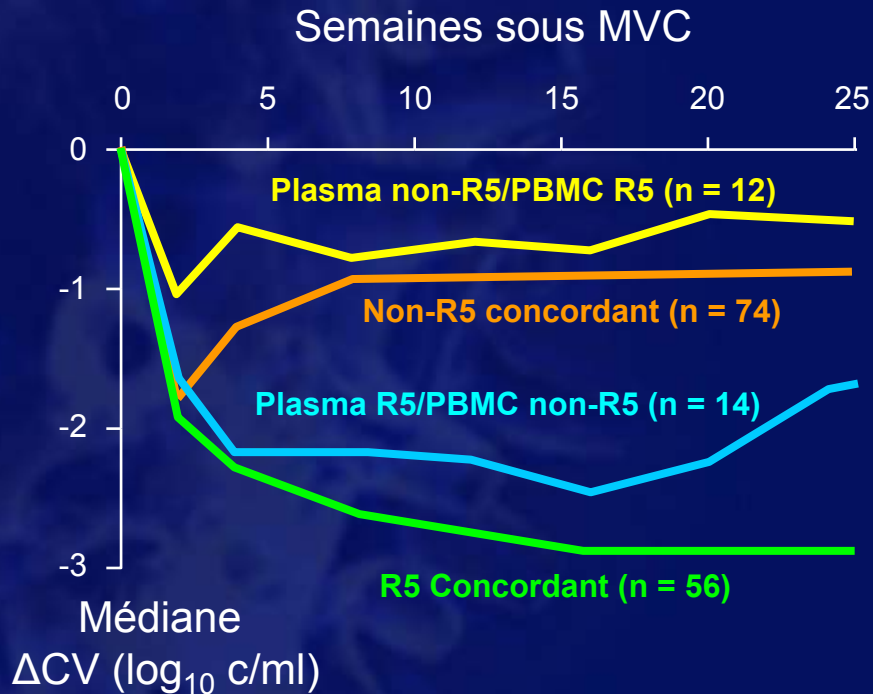
Réponse virologique au MVC en fonction du tropisme ADN



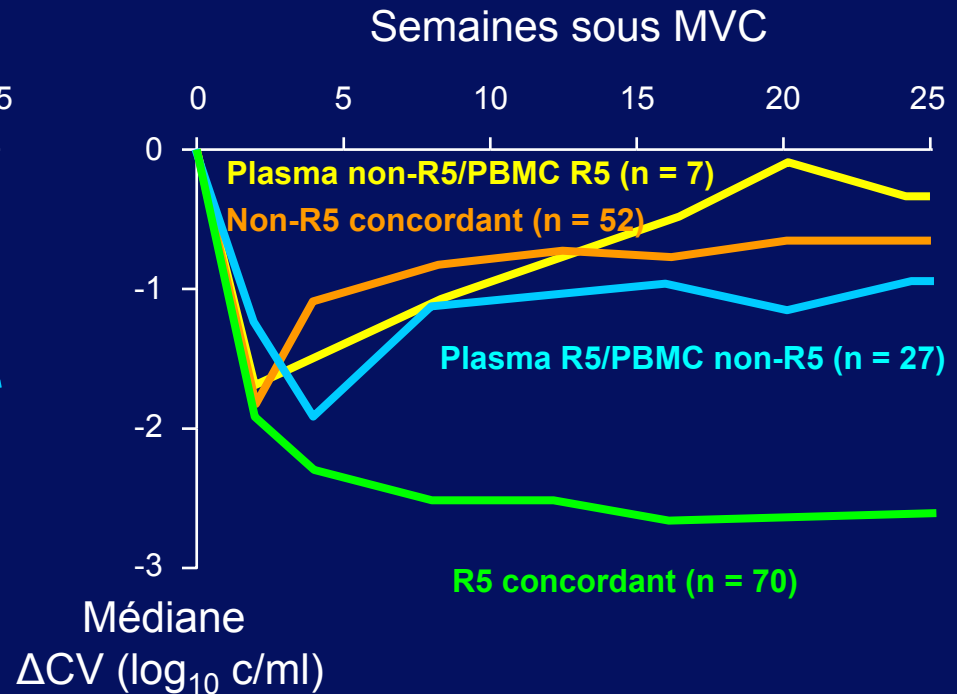
Prédiction génotypique du tropisme : ARN, ADN, et *ultradeep sequencing* (2)

Analyse de la réponse au MVC en fonction des discordances ARN/ADN

Ultradeep sequencing



Séquence de population (globale)



- La concordance ADN/ARN est moins bonne chez les patients avec un taux de CD4 bas

IV. Pharmacologie

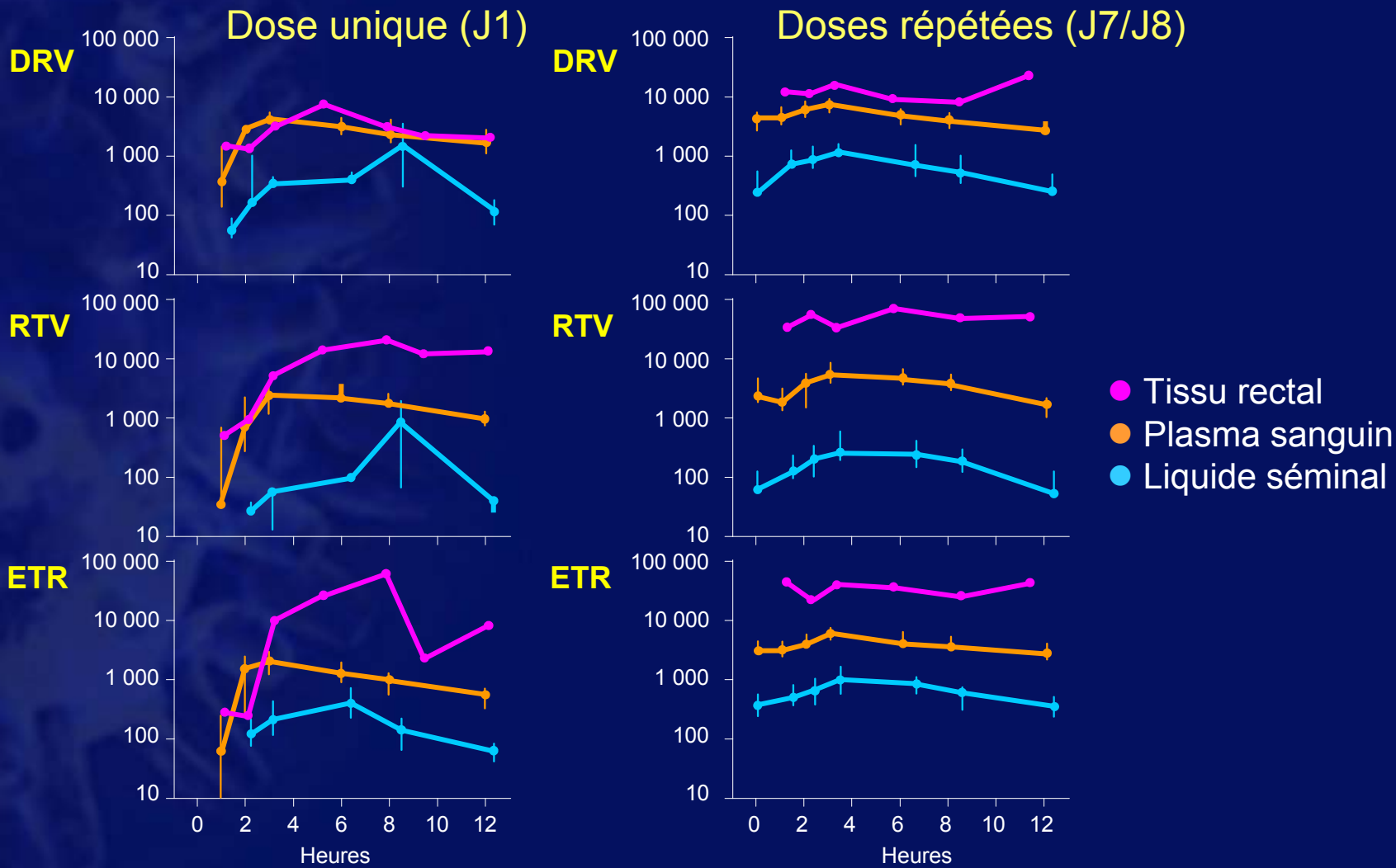
Diffusion de DRV, RTV et ETR dans le liquide séminal et le tissu rectal (1)

- Etude PK ouverte, chez 12 sujets sains VIH-
- **Objectifs**
 - détermination des expositions de DRV, RTV et ETR dans le plasma sanguin (PS), le liquide séminal (LS) et le tissu rectal (TR) après dose unique et doses répétées
 - détermination des fractions libres séminales de DRV, RTV et ETR
- **Méthode**
 - doses ARV : DRV/r (600/100 mg bid) + ETR (200 mg bid)
 - prélèvements :
 - sang à J1, J7 et J8 : 0h, 1h, 2h, 3h, 6h, 8h, 12h après la prise
 - 2 échantillons de sperme à J1 et 6 échantillons entre J7 et J8
 - biopsies rectales à J1 et entre J7 et J8 (10 au total)
 - mesure des concentrations par LC-MS/MS
 - détermination des fractions libres par la méthode d'équilibre de dialyse
 - analyse PK par méthode non-compartmentale (Winonlin 6.1)



Diffusion de DRV, RTV et ETR dans le liquide séminal et le tissu rectal (2)

Profils PK médians (IQR) (ng/ml ou ng/g)



Diffusion de DRV, RTV et ETR dans le liquide séminal et le tissu rectal (3)

• Conclusions

- **Après dose unique** : les $ASC_{0 \rightarrow 12h}$ de DRV, RTV et ETR dans LS étaient 82 %, 89 % et 83 % inférieures à celles du PS alors que celles dans TR étaient 1,3, 5,8 et 15,7 fois supérieures à celles du PS
- **Après doses répétées** : les $ASC_{0 \rightarrow 12h}$ de DRV, RTV et ETR dans LS étaient 80 %, 93 % et 85 % inférieures à celles du PS alors que celles dans le TR étaient 2,7, 12,8 et 7,5 fois supérieures à celles du PS
- **Interprétations** :
 - l'accumulation d'ETR était inférieure dans le tissu rectal mais supérieure dans le liquide séminal comparée au DRV et RTV
 - l'exposition dans le tissu rectal devient supérieure à celle dans le plasma sanguin 3 h après la 1^{ère} dose pour RTV et ETR alors qu'elle est identique pour DRV
- **Fixations protéiques** :
 - DRV, RTV et ETR étant très liés aux protéines plasmatiques, leurs concentrations dans LS < PS
 - les concentrations d' α -1 glycoprotéine acide étant inférieures dans LS, la fixation protéique du DRV est aussi inférieure comparée au PS. RTV et ETR sont aussi moins liés. Au total, les $ASC_{0 \rightarrow 12h}$ des fractions libres de DRV et ETR dans LS sont 3,4 à 5 fois supérieures au PS

Pénétrations cérébrales de DRV et ETR (1)

- Sous-étude CHARTER visant à déterminer les concentrations dans le plasma et le LCR de DRV (libre et lié aux protéines plasmatiques) et d'ETR (fraction totale) chez des patients VIH+
- Mesure des concentrations par LC-MS/MS après ultrafiltration (étude de fixation protéique)

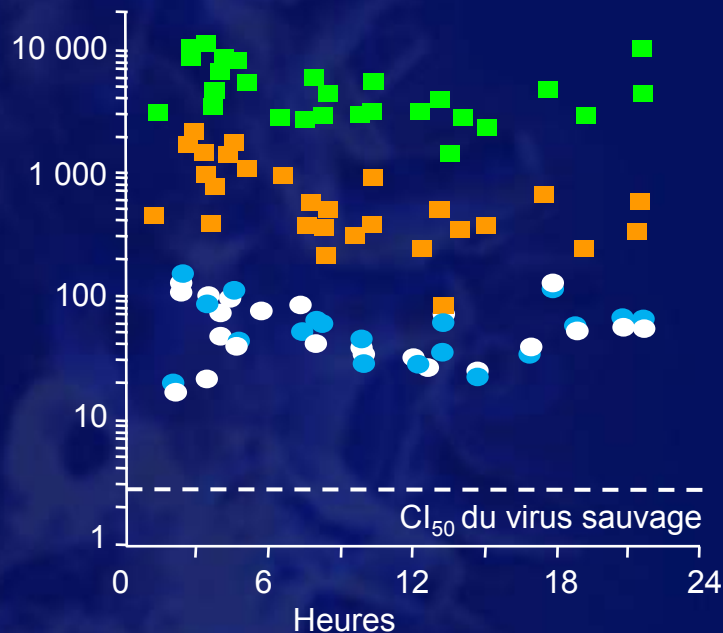
Patients/échantillons	DRV (n = 17)	ETR (n = 9)
Âge, ans, médiane (extrêmes)	48 (36-75)	43 (33-51)
Caucasiens, n (%)	10 (59)	7 (78)
Homme, n (%)	15 (88)	8 (89)
Stade sida, n (%)	17 (100)	9 (100)
CV plasma < 50 c/ml, n (%)	18 (62)	9 (53)
CV LCR < 50 c/ml, n (%)	26 (90)	17 (100)
Durée du traitement, mois, médiane (extrêmes)	7,3 (0,8 - 25)	6,8 (0,2 - 19)
Concentration plasma totale (ng/ml) #	3 701 (2 964 – 5 833)*	266 (156 - 570)**
Concentration LCR totale (ng/ml) #	57 (40 - 81)*	9,5 (6,4 - 26,4)**
Concentration plasma libre (ng/ml) #	507 (369 - 960)*	
Concentration LCR libre (ng/ml) #	51 (36 - 74)*	

Médiane (IQR) ; * 7,6 h après la dernière prise ; ** 5 h après la dernière prise

Pénétrations cérébrales de DRV et ETR (2)

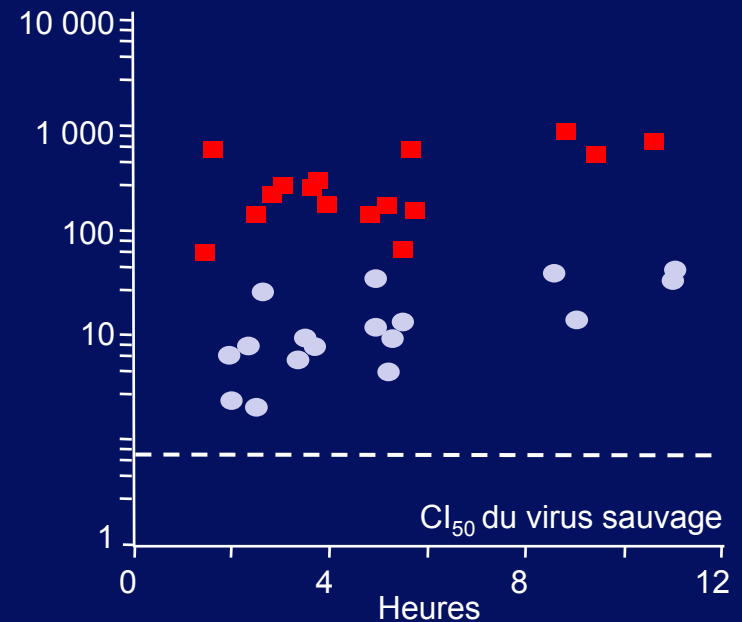
Concentrations de DRV (ng/ml)

Plasma totale ■ libre ■ LCR totale ● libre ●



Concentrations d'ETR (ng/ml)

Plasma totale ■ LCR totale ●



• Conclusion

- Les expositions de concentrations libre de DRV et totale d'ETR dans le LCR représentent, respectivement, environ 10 % et 4 % de celles du plasma, laissant supposer une contribution antivirale de ces composés vis-à-vis de virus sauvages sensibles dans ce compartiment

PK de DRV ou ATV trois jours après arrêt du traitement par DRV/r ou ATV/r (1)

- Etude PK, monocentrique, ouverte, en deux phases
- **Objectifs** : apprécier les cinétiques d'élimination comparées de DRV et ATV pendant 72 h après la dernière prise chez des sujets sains recevant DRV/r ou ATV/r qd
- **Schéma de l'étude** :
 - période 1 : DRV/r (800/100 mg qd) le matin pendant 10 jours
 - wash-out de 10 jours
 - période 2 : ATV/r (300/100 mg qd) le matin pendant 10 jours
 - prise au milieu d'un petit déjeuner standard (642 kcal, 240 ml d'eau)
- PK plasma intensives et complètes entre J10 et J13
- Détermination des concentrations plasmatiques de DRV (LOQ ~ 16 ng/ml), ATV (LOQ ~ 5 ng/ml) et RTV (LOQ ~ 3 ng/ml)
- Caractéristiques des sujets à J0 (médiane) :
 - 17 sujets (8 femmes), 8 caucasiens, 8 noirs, 1 asiatique, 35 ans, IMC = 23,6 kg/m²

PK de DRV ou ATV trois jours après arrêt du traitement par DRV/r ou ATV/r (2)

Paramètres PK plasmatiques de DRV, ATV et RTV

Paramètres	DRV/r				ATV/r			
	DRV 0-24h	DRV 0-72h	RTV 0-24h	RTV 0-72h	ATV 0-24h	ATV 0-72h	RTV 0-24h	RTV 0-72h
Moyennes géométriques								
ASC (ng.h/ml)	53 910	70 686	5 279	5 689	34 851	43 394	8 529	8 907
C _{max} (ng/ml)	5 021	5 021	746	746	3 416	3 416	1 378	1 378
C _{min} (ng/ml)	1 008	12*	39	ND	693	6*	44	ND
C _{min} > concentration cible**	16/17	-	-	-	17/17	-	-	-
T _{1/2} (h)	10,70	6,48	5,48	6,84	13,72	6,74	4,64	6,07

*Calculée à partir de n = 8 car indétectable chez les autres sujets ; ** Concentration cible DRV = 550 ng/ml et ATV = 150 ng/ml

• Conclusions

- Les demi-vies d'élimination calculées sur l'intervalle 0-72 h étaient plus faibles que celles calculées sur 0-24 h aussi bien pour DRV que pour ATV
- A 24 h, les C_{min} de DRV et ATV étaient considérées comme adéquates chez tous les sujets (sauf un patient sous DRV/r)
- L'exposition de RTV était supérieure en association à ATV comparée à DRV suggérant une inhibition possible de son métabolisme via CYP3A4 par ATV

PK intracellulaire de DRV et RAL après DRV/r qd + RAL bid ou qd (1)

- **Objectif** : étudier les PK intracellulaires et plasmatiques de DRV et RAL en association chez des patients VIH+
- **Schéma de l'étude**
 - Patients ayant tous une CV < 50 c/ml sous traitement par RAL 400 mg bid (période 1 pendant 21 jours)
 - Addition de DRV/r 800/100 mg qd (période 2 pendant 14 jours)
 - Puis randomisation des patients en 2 groupes :
 - G1 : poursuite du RAL 400 mg bid
 - G2 : switch pour RAL 800 mg qd
 - Enfin, arrêt du RAL tout en poursuivant DRV/r 800/100 mg qd (période 3 pendant 14 jours)
 - PK intensives dans le plasma et PBMC à l'issue de chacune des périodes 1 (RAL 400 mg bid), 2 (RAL 400 mg bid + DRV/r 800/100 mg qd) et 3 (DRV/r 800/100 mg qd)
 - Mesures des concentrations de DRV, RTV et RAL par LC-MS/MS
- **Caractéristiques des sujets à J0 (médiane)**
 - 24 patients (13 dans G1 et 11 dans G2), 37 ans, IMC d'environ 26 kg/m² et 466 CD4/mm³

PK intracellulaire de DRV et RAL après DRV/r qd + RAL bid ou qd (2)

Paramètres PK plasma et intracellulaire de RAL et DRV (RMG, IC 90 %)

Paramètres PK	Plasma		Intracellulaire	
	G1 (n = 13)	G2 (n = 12)	G1 (n = 13)	G2 (n = 12)
Période 2 vs 1 (RAL)				
ASC,ng.h/ml	0,90 (0,69-1,19)	1,21 (0,90-1,62)	1,02 (0,78-1,35)	1,27 (0,93-1,74)
C _{max} ,ng/ml	0,82 (0,57-1,18)	1,23 (0,92-1,64)	0,94 (0,71-1,25)	1,48 (1,05-2,08)
C _{min} ,ng/ml	0,81 (0,36-0,81)	0,31 (0,19-0,53)	0,78 (0,33-1,82)	0,15 (0,08-0,29)
Période 3 vs 2 (DRV)				
ASC,ng.h/ml	1,24 (1,10-1,41)	1,14 (1,06-1,23)	1,24 (0,98-1,57)	1,03 (0,92-1,15)
C _{max} ,ng/ml	0,97 (0,87-1,08)	1,04 (0,92-1,17)	1,11 (0,76-1,61)	0,82 (0,72-0,94)
C _{min} ,ng/ml	1,37 (1,04-1,82)	1,03 (0,90-1,17)	1,45 (1,06-2,00)	1,08 (0,87-1,34)

• Conclusions

- Cette étude n'a pas permis de montrer une éventuelle interaction entre RAL bid et DRV/r qd
- En revanche, les difficultés rencontrées dans la mesure des concentrations intracellulaires (surtout de RAL compte tenu de la rapidité de l'efflux) rendent l'interprétation de ces résultats difficile

PK de MVC après administration qd de MVC + DRV/r (1)

- Etude rétrospective, visant à évaluer les C_{\min} plasmatiques à 24 h de MVC après administration qd de MVC 300 mg + DRV/r 800/100 mg chez 54 patients VIH+ vs C_{\min} à 12 h après MVC 300 mg bid + TVD
- Ajustements de doses de MVC :
 - De 300 à 150 mg qd si clairance de la créatinine < 80 ml/min
 - De 150 à 300 mg qd si la C_{\min} de MVC < 25 ng/ml

Caractéristiques démographiques et immuno-virologiques (médiane, extrêmes)

Dose (mg)	MVC 300 qd + DRV/r	MVC 150 qd + DRV/r	MVC 300 bid + TVD
N patients	27	12	15
Âge, ans, médiane (extrêmes)	44 (32 - 58)	46 (33 - 64)	44 (26 - 51)
% VHC/VHB (n)	4 (1)	8 (1)	27 (4)
Clcr < 80 ml/min/1,73 m ² (n)	13/27	5/12	2/15
Clcr < 60 ml/min/1,73 m ² (n)	0/27	3/12	2/15
CD4/mm ³ , médiane pré → post-switch	315 → 498	304 → 402	488 → 565
CV < 40 c/ml pré → post-switch	17/27 → 19/27	9/12 → 9/12	12/15 → 14/15

PK de MVC après administration qd de MVC + DRV/r (2)

Résultats PK plasma de MVC (médiane, IQR)

Dose (mg)	MVC (300 qd) + DRV/r	MVC (150 qd) + DRV/r	MVC (300 bid) + TVD
N patients	27	12	15
C _{min} , ng/ml, médiane (IQR)	70 (48-102)*	50 (33-56)*	48 (38-66)**

** C24h ; * C12h

• Conclusions

- La C_{24h} de MVC dans le groupe MVC 300 mg qd + DRV/r qd est supérieure à la C12h obtenue dans MVC 300 mg bid + TVD
- La C_{24h} de MVC dans le groupe MVC 150 mg qd + DRV/r qd obtenue après ajustement est comparable à la C12h obtenue dans MVC 300 mg bid + TVD
- Bonne tolérance de l'association MVC + DRV/r qd

PK de RIL après switch d'EFV vers RIL (1)

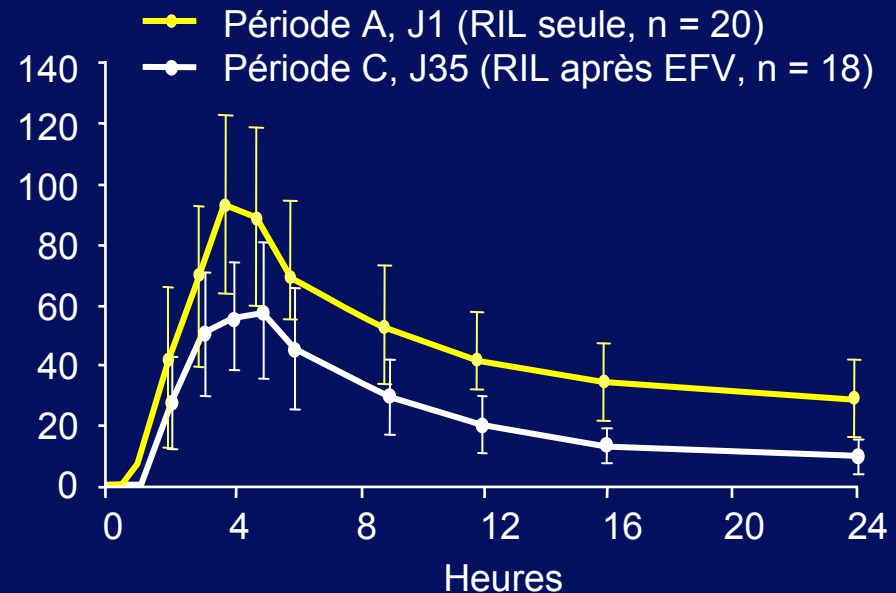
- Etude de phase 1, monocentrique, ouverte chez des sujets sains
- **Objectif** : décrire l'impact résiduel dû à l'induction enzymatique d'EFV sur la PK de RIL après switch vers RIL
- **Schéma de l'étude**
 - J0-J14 : période A : RIL (25 mg qd)
 - J14-J21 : wash-out
 - J21-J35 : période B : EFV (600 mg qd)
 - J35-J63 : période C : RIL (25 mg qd)
- PK plasma intensives de RIL à J1, J14, J35, J49, J56 et J63
- C_{\min} EFV tous les 2 jours à partir de J21 et jusqu'à J63
- Détermination des concentrations de RIL (LOQ ~ 1 ng/ml) et EFV (LOQ ~ 0,1 ng/ml) par LC-MS/MS
- Caractéristiques des sujets à J0 (médiane)
 - 20 sujets (18 hommes), 14 caucasiens, 26 ans, IMC ~ 23,9 kg/m²
 - Parmi ceux-ci, 17 ont terminé l'étude (1 arrêt pour rash à J29, 1 perdu de vue à J57 et 1 arrêt pour inobservance)

PK de RIL après switch d'EFV vers RIL (2)

• Résultats

- L'exposition de RIL après switch montre une \searrow 46 % ASC de RIL
- Celle-ci se normalise après environ 4 semaines, temps nécessaire à l'induction par EFV de s'éliminer complètement
- A J63, le rapport des moyennes des ASC de RIL traitement C/A est d'environ 0,91

Profils PK plasmatiques de RIL (ng/ml)



- **Conclusion** : même s'il n'existe pas encore de concentration cible efficace de RIL, l'importante sous-exposition plasmatique (46 %) consécutive à l'induction enzymatique résiduelle d'EFV sur le métabolisme de RIL doit inciter à la prudence dans ce switch (par exemple dans les intolérances à EFV)

V. Traitements antirétroviraux

Recommandations européennes 2011 (version 5.3)

Quand initier le traitement antirétroviral ?

Symptomatique	Si IO, CD4 < 200 ou CDC stade 3 : initiation dès que possible (prise en compte interactions, toxicités, reconstitution immune, observance...)
Asymptomatique CD4 < 350/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> Le traitement est recommandé
CD4 350-500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> Le traitement est recommandé si hépatite C, hépatite B nécessitant traitement, néphropathie ou autre atteinte d'organe liée au VIH, âge > 50 ans, grossesse, cancer Le traitement peut être envisagé si CV élevée (> 100 000 c/ml) ou si risque cardiovasculaire élevé
CD4 > 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> Le traitement doit être généralement différé, quelle que soit la CV ; suivi plus rapproché si CV > 100 000 c/ml Le traitement peut être proposé si présence d'une des comorbidités ci-dessus (CD4 350-500)

Remarques

- À tout niveau de CD4 et de CV, le traitement peut être proposé au cas par cas, surtout si le patient le demande et est prêt et/ou par choix personnel notamment dans le contexte d'un couple sérodifférent et dans le but d'une réduction des risques de transmission
- Avant de débiter le traitement, le taux de CD4 et la CV doivent être répétés
- Prendre du temps pour préparer le patient, afin d'optimiser l'observance

Génotype de résistance et détermination du sous-type viral recommandés, idéalement au moment du diagnostic de l'infection VIH, sinon avant l'initiation du traitement.

Si génotype de résistance non disponible : traitement initial avec IP/r



Recommandations européennes 2011 (version 5.3)

Traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne

...de la CROI 2011

1 ARV de la colonne A + 2 INTI de la colonne B	A	B	Remarques
Recommandés	INNTI EFV ¹ NVP ² ou IP/r ATV/r ³ DRV/r ³ LPV/r ⁴ SQV/r ou RAL ⁵	TDF/FTC ABC/3TC ⁶⁻⁷	TDF/FTC co-formulé ABC/3TC co-formulé EFV/TDF/FTC co-formulé ATV/r 300/100 mg qd DRV/r 800/100 mg qd LPV/r 400/100 mg bid ou 800/200 mg qd SQV/r 500/100 mg x 1 sem. puis 1000/100 mg bid RAL 400 mg bid
Alternative	SQV/r FPV/r	ZDV/3TC ⁸ ddi/3TC ⁸ ou ddi/FTC ⁸	ZDV/3TC co-formulé FPV/r 700/100 mg bid ou 1400/100 mg qd

* Les génériques d'ARV deviennent disponibles et peuvent être utilisés à condition qu'ils remplacent les mêmes molécules mais sans rompre les formes combinées

- 1) Non recommandé chez femme enceinte ou sans contraception efficace ; inactif sur VIH-2 et VIH-1 Groupe O
- 2) Utiliser avec extrême prudence chez femme si CD4 > 250/mm³ et homme si CD4 > 400/mm³ ; inactif sur VIH-2 et Groupe O
- 3) Etude CASTLE : tolérance ATV/r > LPV/r ; Etude ARTEMIS : efficacité et tolérance DRV/r > LPV/r
- 4) Etude ACTG5142 : efficacité virologique LPV/r < EFV. Toutefois, absence de mutations de résistance aux IP si échec LPV/r
- 5) Indiqué en association à TDF/FTC
- 6) ABC + NVP contre-indiqué si HLA B*5701+. Si HLA B*5701-, information sur risque HSR reste nécessaire
- 7) Utiliser avec prudence si risque cardiovasculaire élevé et/ou CV > 100 000 c/ml
- 8) Seulement si autres combinaisons d'INTI non disponibles ou intolérance

L'avenir de la thérapeutique antirétrovirale : de la recherche à la pratique clinique

Court terme	Moyen terme	Long terme
<p>Nouveaux ARV au sein de classes existantes</p> <p>Nouvelles co-formulations (STR *)</p> <p>Thérapeutiques alternatives aux ARV</p>	<p>Nouveaux ARV de nouvelles classes</p> <p>Traitements adjuvants non ARV</p>	<p>Médicaments efficaces et bien tolérés ciblant les cellules CD4 mémoire infectées de façon latentes</p> <p>Médicaments efficaces et bien tolérés, issus ou non de la thérapie génique, pour empêcher l'infections par le VIH des lymphocytes T</p>

* Single Tablet Regimen

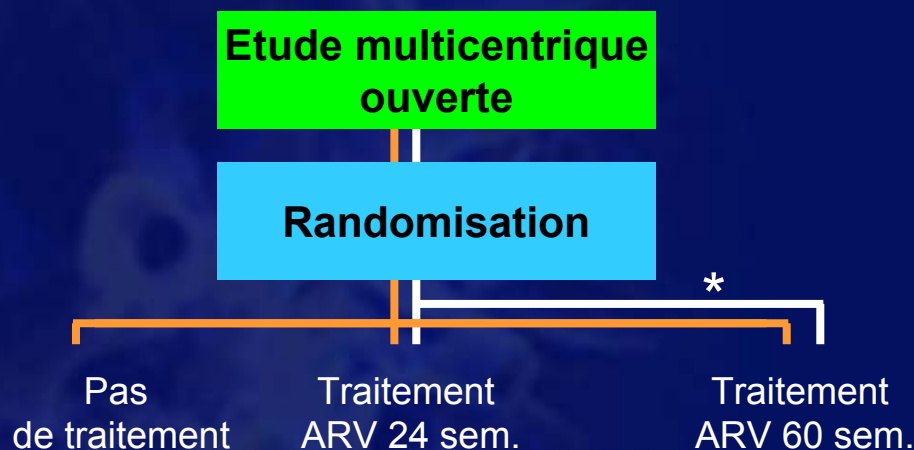
V. Traitements antirétroviraux

5.1 Première ligne de traitement

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

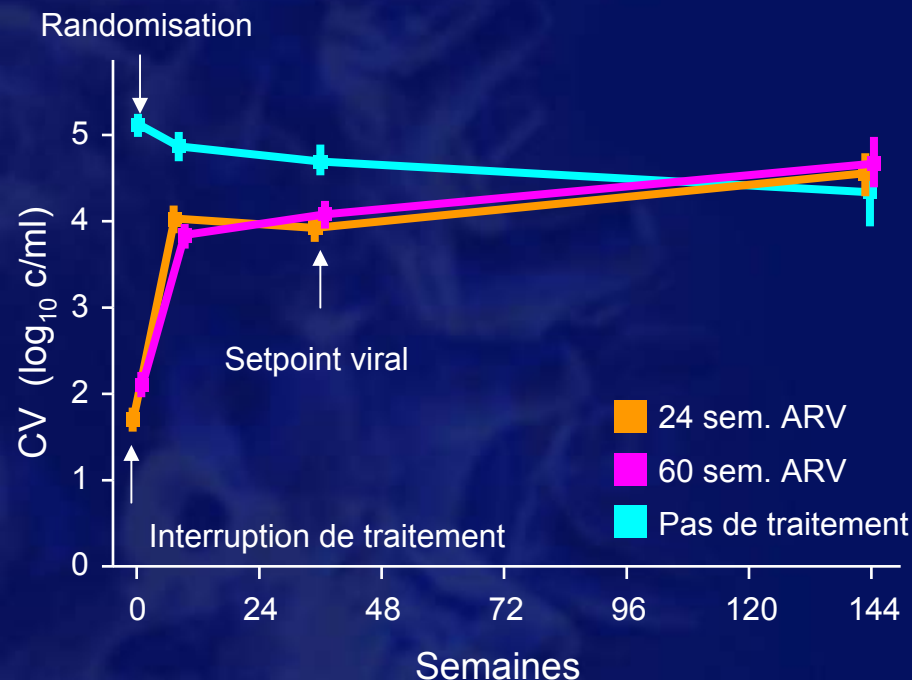
• Critères de jugement

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

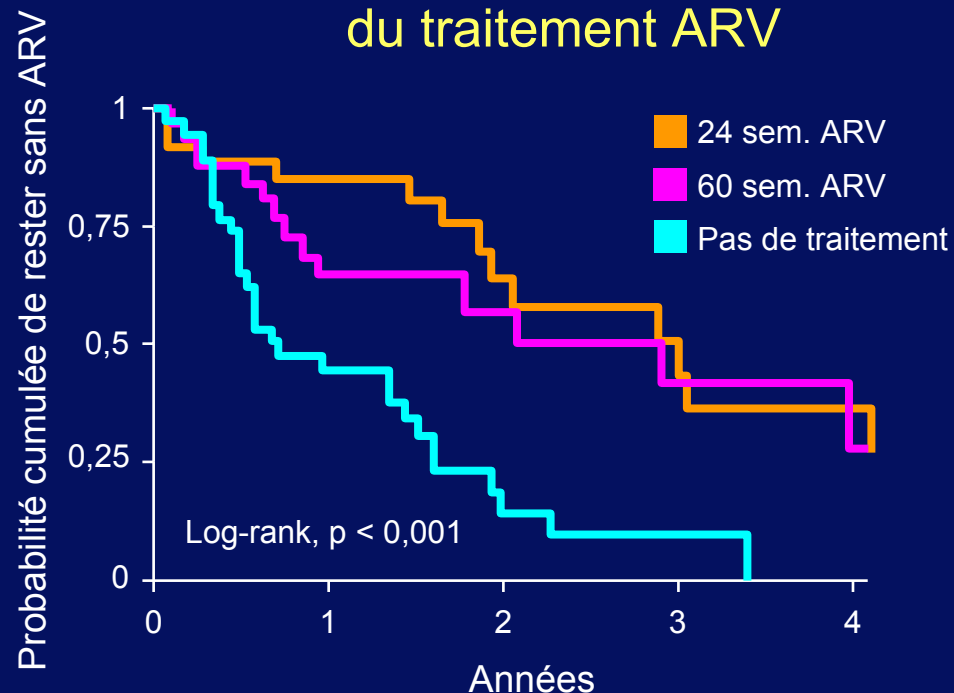


Essai Primo-SHM : 0, 24 ou 60 semaines de traitement ARV en primo-infection VIH (PIV) (2)

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

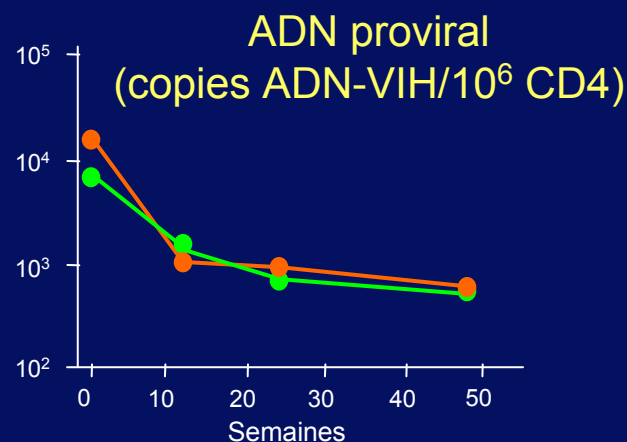
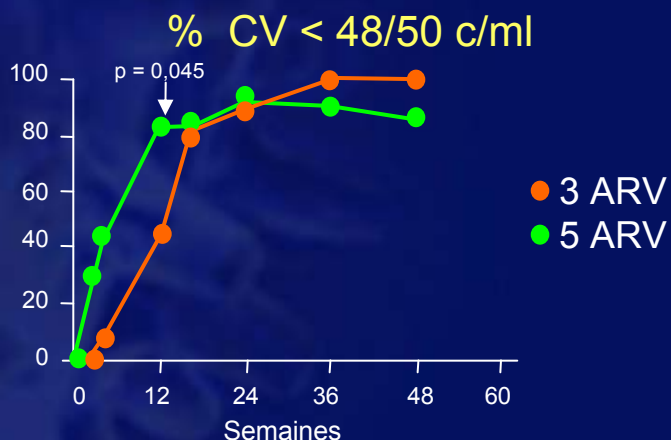
- Critère principal : indétectabilité à S48 (test Roche Amplicor/TaqMan 1.0 [limite détection : 48/50 c/ml] et test ultrasensible à 1 c/ml)

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

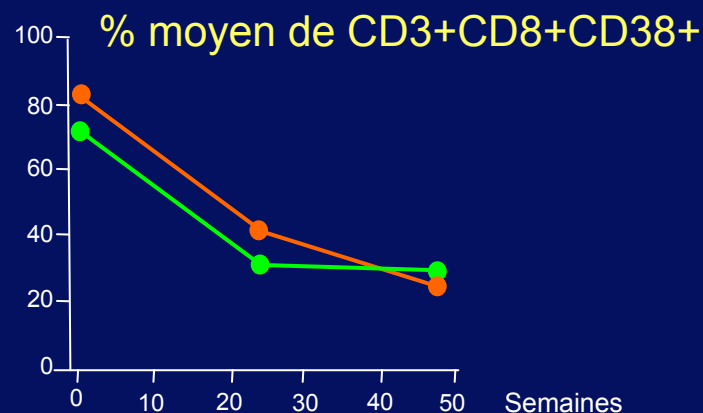
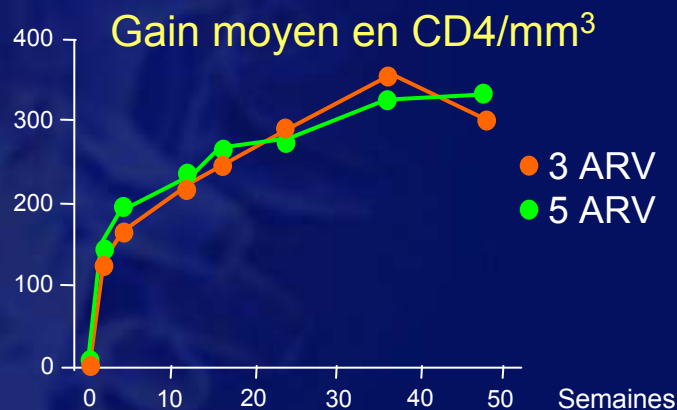


- Au total : pas de différence à S48 sur ARN plasmatique, ADN proviral et ARN cellulaire
- Evaluation en cours des taux résiduels de virus infectieux dans les cellules CD4 latentes à S96

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



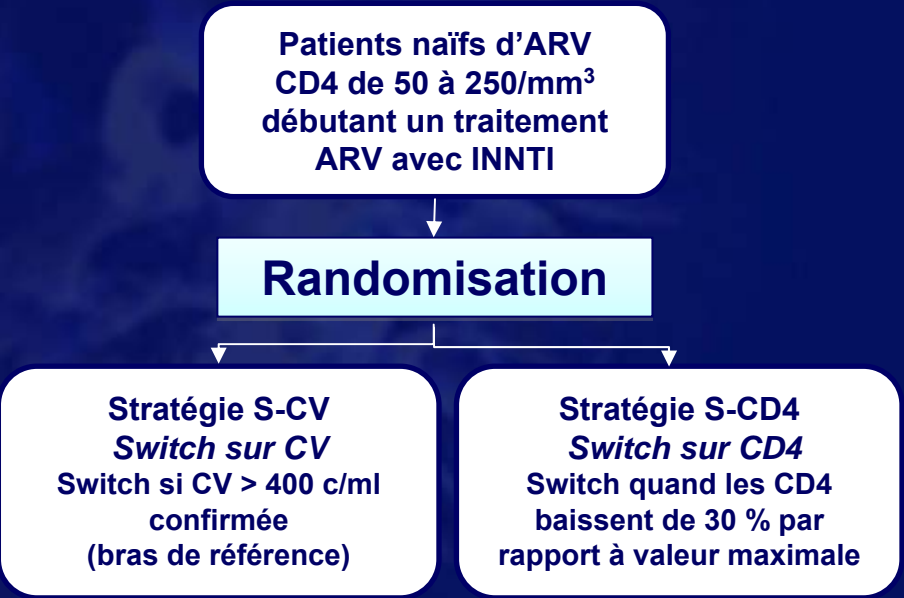
- Conclusion : pas de différence sur les CD4 totaux et naïfs et sur les marqueurs sanguins d'activation immune
- En attente, étude du tissu lymphoïde digestif (biopsie à S60)



PHPT-3 : essai randomisé en Thaïlande comparant le suivi des CD4 ou de la CV pour changer un premier traitement ARV (1)

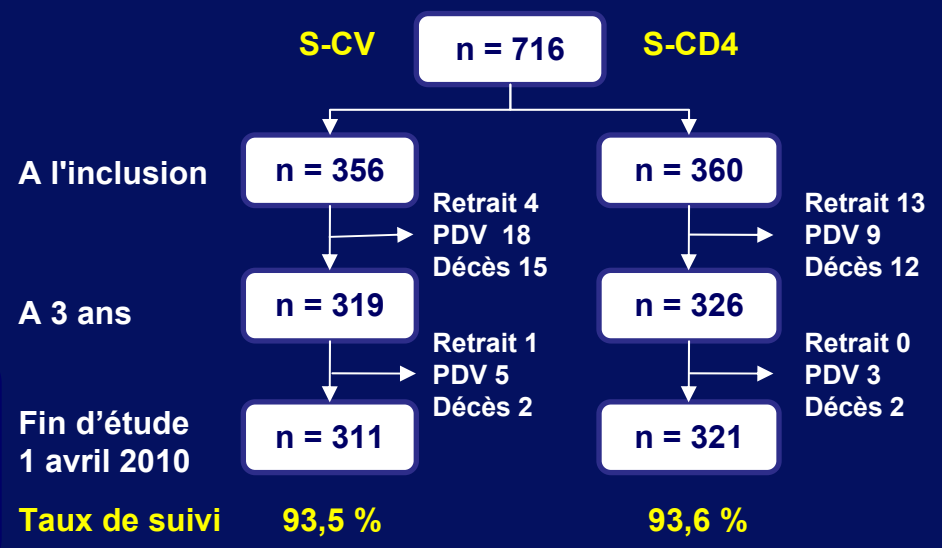
- Dans les pays à faibles ressources, vaut-il mieux changer un traitement ARV sur la base de la CV ou sur la base des CD4 ?
- Quel est l'impact de chaque stratégie sur
 - le risque d'échec clinique ou immunologique
 - le nombre d'options thérapeutiques résiduelles

Schéma de l'essai essai de non-infériorité



Suivi de 3 ans après la dernière inclusion

Répartition des patients

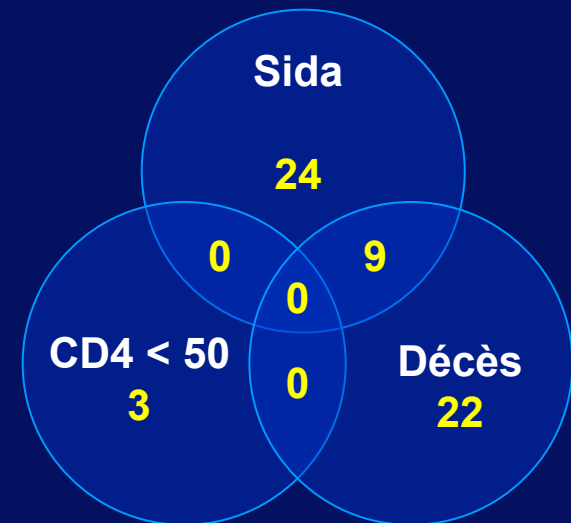


PHPT-3 : essai randomisé en Thaïlande comparant le suivi des CD4 ou de la CV pour changer un premier traitement ARV (2)

- Critères de jugement
 - Critère principal = échec clinique, défini par
 - CD4 < 50/mm³ (sur 2 prélèvements à moins d'un mois d'intervalle)
 - Événement sida
 - Décès
 - Critères secondaires
 - Options thérapeutiques résiduelles : score basé sur le nombre de classes perdues et de médicaments perdus dans la classe (résistance génotypique)
 - Tolérance : premier événement clinique ou biologique de grade 3 ou 4

Echecs cliniques

Premiers échecs cliniques	S-CV	S-CD4	Total
Événements sida	18	15	33 *
Décès	11	11	22
CD4 < 50/mm ³	1	2	3
Total	30	28	58



* Incluant 9 cas suivis de décès

PHPT-3 : essai randomisé en Thaïlande comparant le suivi des CD4 ou de la CV pour changer un premier traitement ARV (3)

	S-CV (n = 356)	S-CD4 (n = 360)
Echec clinique		
Risque [Kaplan Meier] (IC 95 %)	8,3 % (5,8 - 12,1)	7,7 % (5,2 - 11,3)
Taux pour 100 années-patient (IC 95 %)	2,5 (1,8 - 3,6)	2,3 (1,6 - 3,4)
Décès		
Risque [Kaplan Meier] (IC 95 %)	4,4 % (2,7 - 7,3)	3,5 % (2,0 - 6,2)
Taux pour 100 années-patients (IC 95 %)	1,4 (0,8 - 2,2)	1,1 (0,7 - 1,9)

	S-CV (n = 356)	S-CD4 (n = 360)	p
Probabilité de switch (IC 95 %)	5,2 % (3,2 - 4,4)	7,5 % (5, 0- 11,1)	0,10
Temps médian jusqu'au switch (IQR)	11,7 (7,7 - 19,4)	24,7 (15,9 - 35)	0,001
Durée médiane avec réplication virale [mois] (IQR)	7,2 (5,8 - 8,0)	15,8 (8,5 - 20,4)	0,002
CV médiane au switch [log ₁₀ c/ml] (IQR)	3,8 (3,2 - 4,3)	3,9 (3,2 - 4,4)	NS

PHPT-3 : essai randomisé en Thaïlande comparant le suivi des CD4 ou de la CV pour changer un premier traitement ARV (4)

Réponses virologique et immunologique à 3 ans

	S-CV	S-CD4
CV < 50 c/ml (IC 95 %)	98,4 % (97,1 - 99,8)	98,2 % (96,7 - 99,6)
CV < 50 c/ml ou manquante (IC 95 %)	88,7 % (85,4 - 92,0)	89,4 % (86,3 - 92,6)
Médiane CD4 /mm ³ (IQR)	420 (321- 527)	426 (335 - 538)

Options thérapeutiques résiduelles (OTR)

Moyenne des scores	OTR-1*		OTR-2*	
	S-CV (n = 18)	S-CD4 (n = 18)	S-CV (n = 18)	S-CD4 (n = 18)
A J0 (IC 95 %)	3,6 (3,6 - 3,6)	3,6 (3,5 -3,6)	3,9 (3,9 - 4,0)	3,9 (3,9 -4,0)
Au switch (IC 95 %)	3,3 (3,0 - 3,5)	3,2 (2,9 - 3,4)	3,6 (3,4 -3,8)	3,4 (3,2 -3,7)
A la fin de l'étude (IC 95 %)	3,3 (3,1 - 3,5)	3,1 (2,9 - 3,4)	3,6 (3,4 -3,8)	3,4 (3,2 -3,7)

* OTR-1 = nombre de classes avec au moins un médicament auquel le virus est sensible (NC) (+0,3 si sensibilité complète à tous les médicaments de la classe des INTI et/ou IP)

* OTR-2 = NC + nombre de médicaments auxquels le virus est sensible (NM) / nombre total de médicaments disponibles + 1 (20) = (NC+NM)/20

Essai STRATALL (ANRS 12110) : suivi clinique vs clinico-biologique au Cameroun (1)

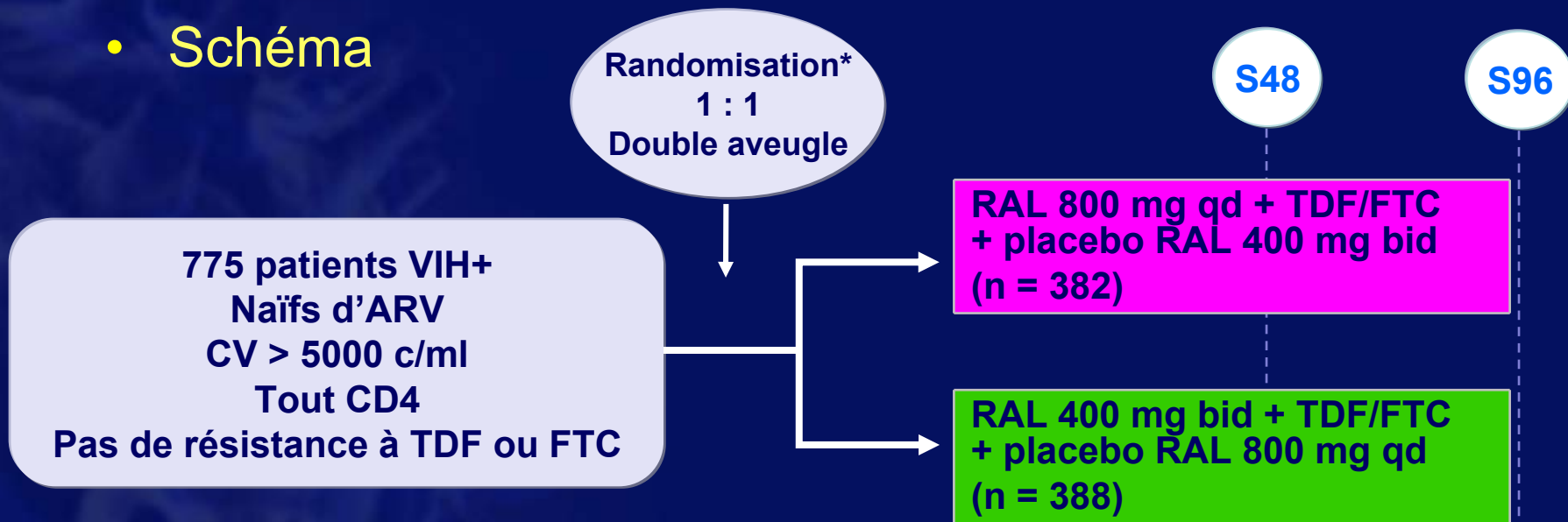
- 9 hôpitaux ruraux au Cameroun
- 459 patients VIH-1 groupe M, stade 3 ou 4 OMS ou stade 2 avec lymphocytes totaux $\leq 1200/\text{mm}^3$
- Mis sous 1^{ère} ligne d'ARV (d4T + 3TC + NVP : 66 % ; d4T + 3TC + EFV : 18 % ; ZDV + 3TC + NVP : 7 % ; ZDV + 3TC + EFV : 8 %)
- Randomisation entre suivi clinique seul (CLIN) ou suivi clinico-biologique (BIOL) (clinique tous les 4 mois, CV et CD4 tous les 6 mois)
- Switch pour 2^{nde} ligne d'ARV si
 - CV > 5000 c/ml (BIOL)
 - Événement clinique du stade 3 ou 4 OMS (CLIN)
- Durée médiane de suivi : 24 mois
- Groupe CLIN n'est pas non inférieur au groupe BIOL pour la remontée des CD4 (+175 vs + 206/ mm^3) (critère principal de jugement)
- Plus de switch pour 2^{ème} ligne d'ARV pour le groupe BIOL (6 % vs 0 % ; $p < 0,001$)
- % CV < 40 c/ml à M24, fréquence des résistances, progression clinique et tolérance similaires dans les 2 groupes

Essai STRATALL (ANRS 12110) : suivi clinique vs clinico-biologique au Cameroun (2)

- La meilleure réponse immunologique (gain de CD4) dans le groupe BIOL est en faveur d'un monitoring biologique tel que préconisé par l'OMS
- Toutefois, l'absence de bénéfice clinique dans le groupe suivi biologique, et la fréquence similaire de réponse virologique et de résistance dans les 2 groupes suggèrent que, pour la prise en charge initiale des patients en 1^{ère} ligne de traitement, le suivi clinique seul pourrait permettre, dans une situation de contrainte budgétaire, de favoriser un accès plus large aux ARV

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 %

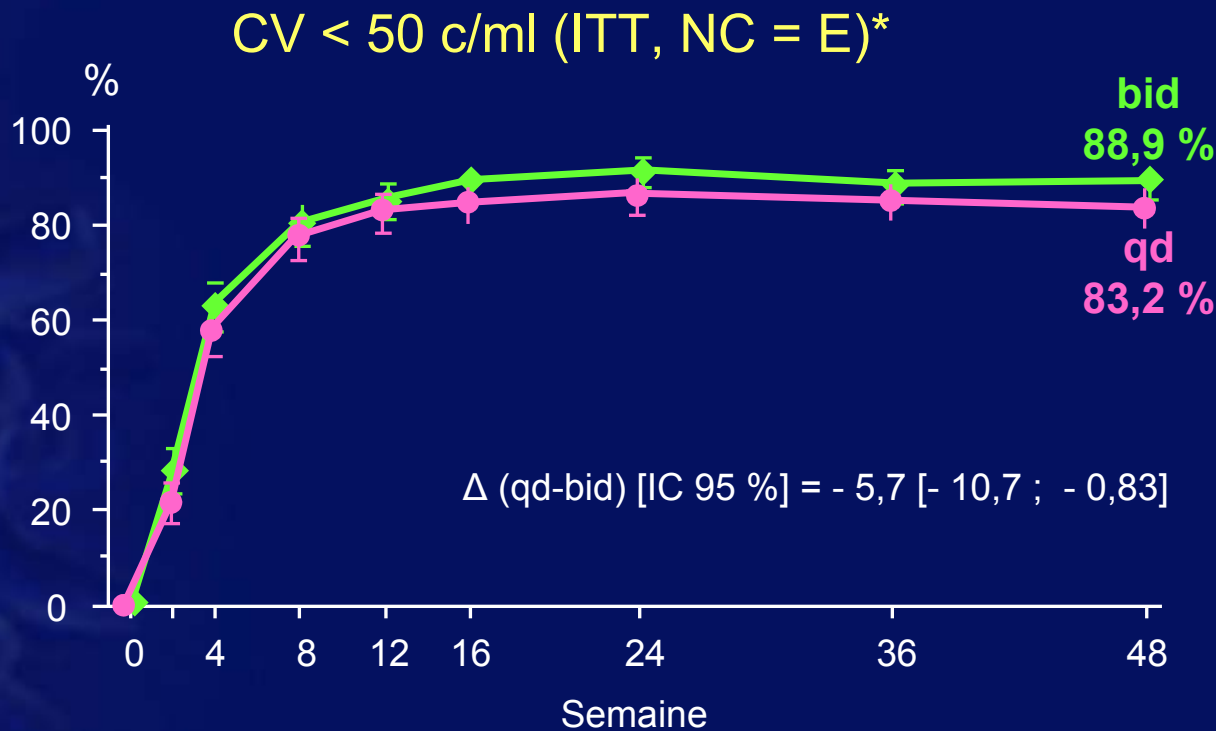
Essai QDMRK : RAL qd vs bid, en association à TDF/FTC, pour le traitement de 1^{ère} ligne (2)

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

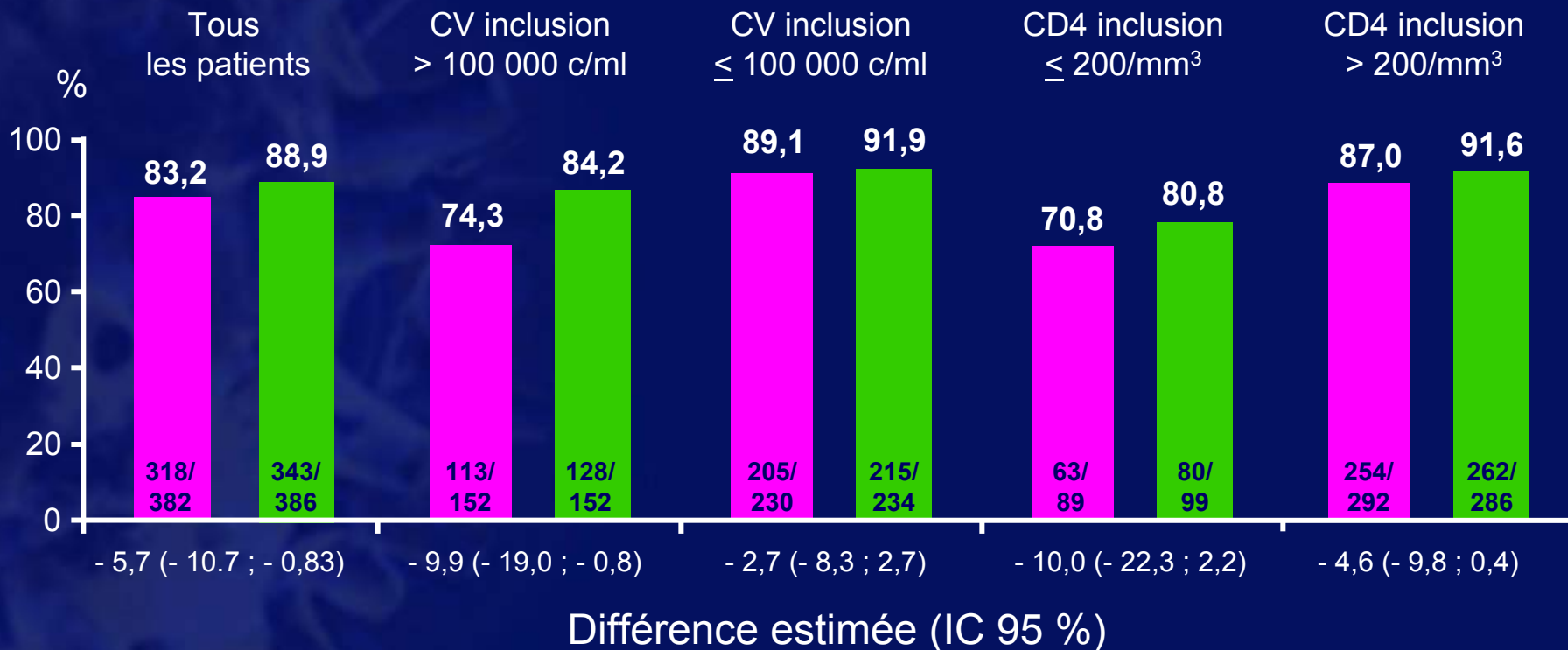
Tous les patients reçoivent TDF/FTC en combinaison fixe

* 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 (6)

- Paramètres PK : mesures intensives chez un sous-groupe et concentration minimale chez tous les patients

Paramètre PK	RAL qd		RAL bid		Rapport RAL qd/RAL bid
	n	Moyenne (% CV)	n	Moyenne (% CV)	RMG (IC 90 %)
ASC* (μM.h)	22	30,87 (70)	20	13,14 (99)	1,17 (0,80 - 1,72)
C _{max} (μM)	22	13,46 (69)	20	3,38 (135)	3,98 (2,58 - 6,16)
C _{min} ** (nM)	22	40 (111)	20	257 (167)	0,15 (0,09 - 0,26)
C _{min} #(nM) moyenne géométrique	345	83 (140)	304	380 (126)	0,22 (0,19 - 0,25)

* 0-12h pour bid ; 0-24h pour qd ; rapport = ASC₀₋₂₄ bid / 2 x ASC₀₋₁₂ qd

** C_{12h} pour bid ; C_{24h} pour qd

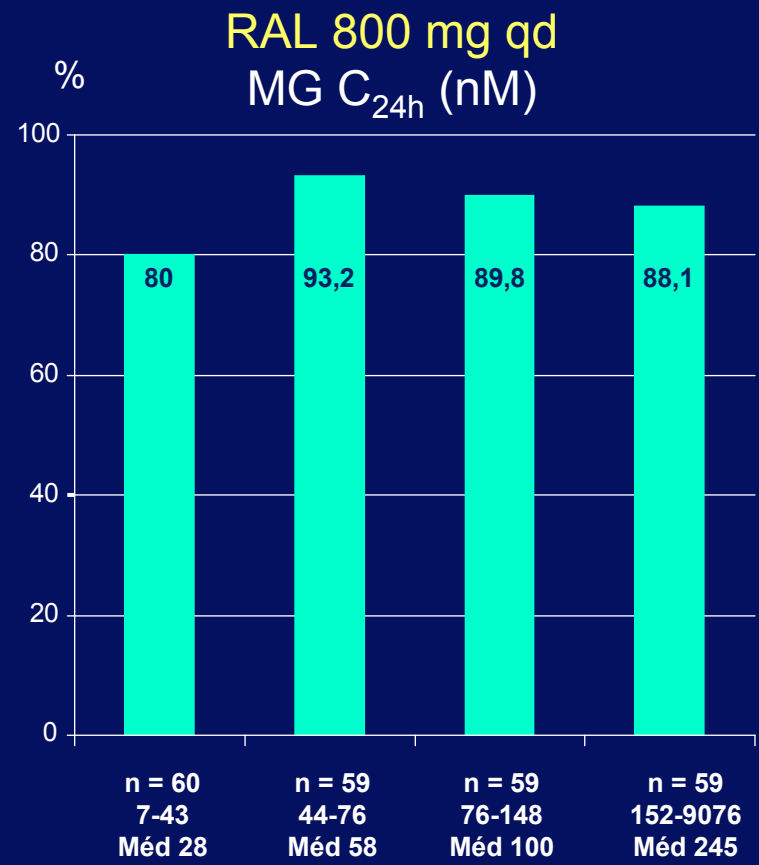
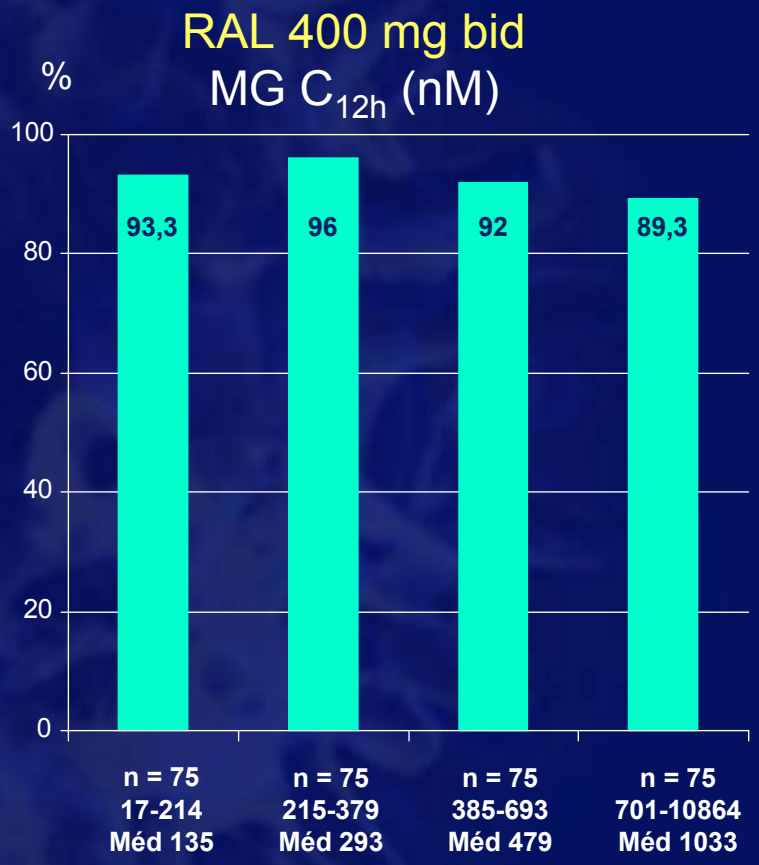
entre 11 h et 13 h post-dose pour bid ; entre 22 et 26 h post-dose pour qd
(PK de population)

RMG : Rapport des Moyennes Géométriques



Essai QDMRK : RAL qd vs bid, en association à TDF/FTC, pour le traitement de 1^{ère} ligne (7)

CV < 50 c/ml à S48 selon la moyenne géométrique des C_{min} (quartiles)



Réponse globale : RAL 400 mg bid = 92 % ; RAL 800 mg qd = 87 %

MG = moyenne géométrique ; Méd = médiane

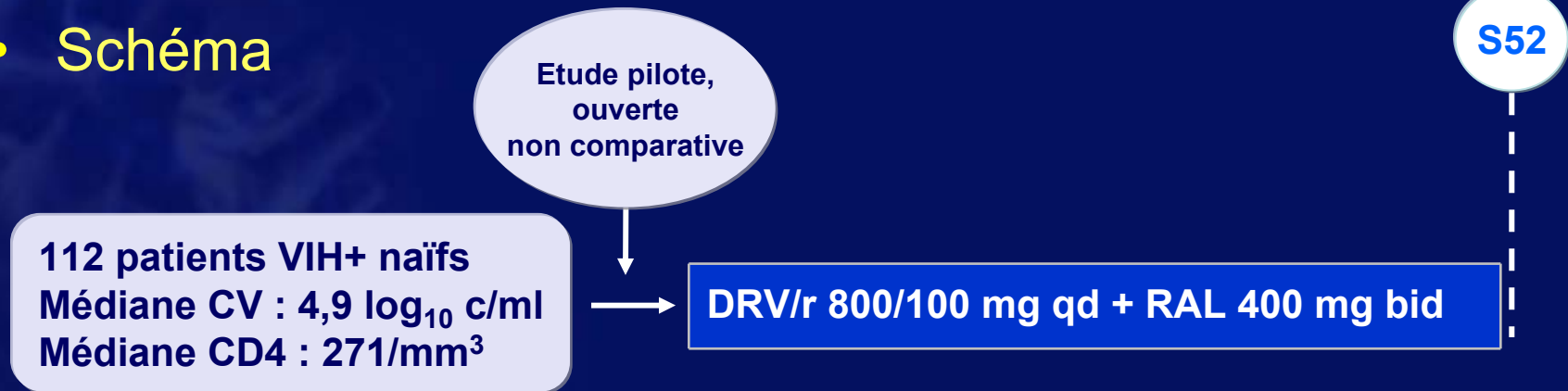
Essai QDMRK : RAL qd vs bid, en association à TDF/FTC, pour le traitement de 1^{ère} ligne (8)

- **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
- Le taux de réponse virologique à S48 de RAL bid est élevé : 88,9 % (ITT, NC = E)
- Risque plus élevé d'échec virologique chez les patients sous RAL qd si C_{\min} basse ou CV à J0 élevée
- 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

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

- 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

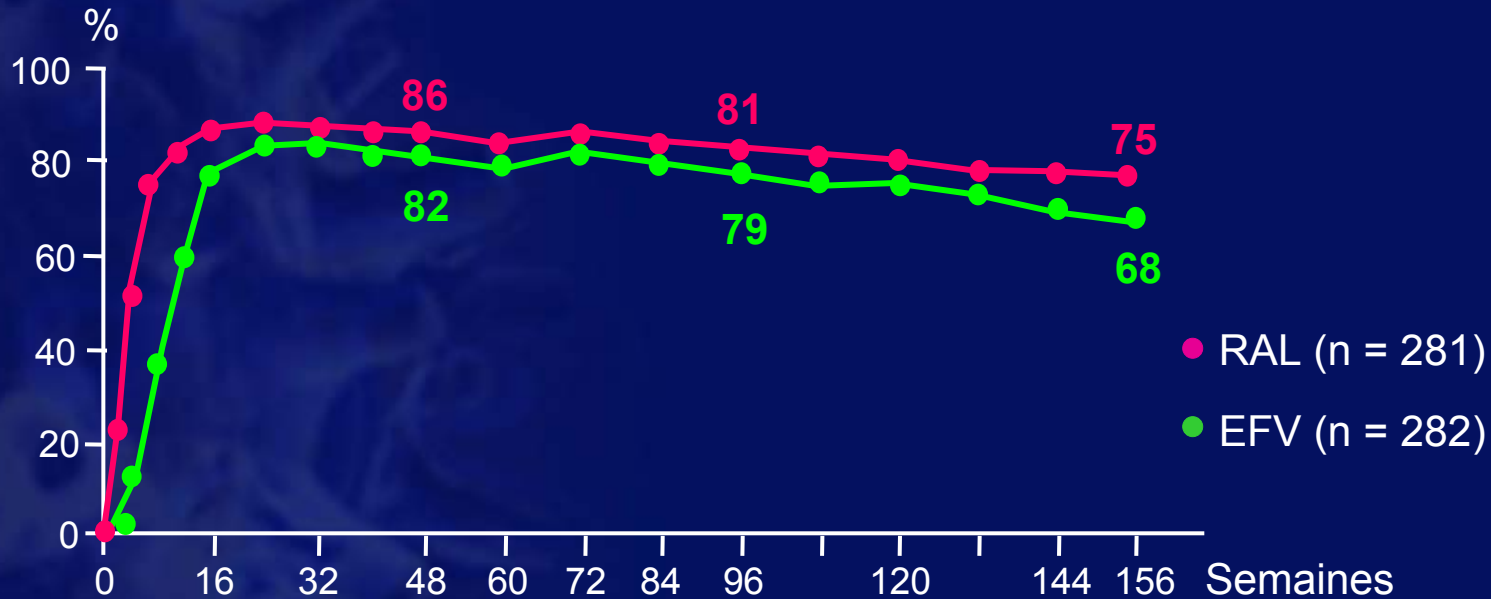
- Echec virologique

- A S24 = 17 (16 %), 11 n'atteignant pas une CV indétectable et 6 rebonds
- A S48 = 28 (26 %, IC 95 % : 19 - 36), 11 rebonds supplémentaires
- 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
- Génotypage intégrase chez 25/28 patients : résistance documentée, n = 5
- Génotypage protéase chez 23 patients : aucune résistance

- 3 modifications de traitement pour effet indésirable

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

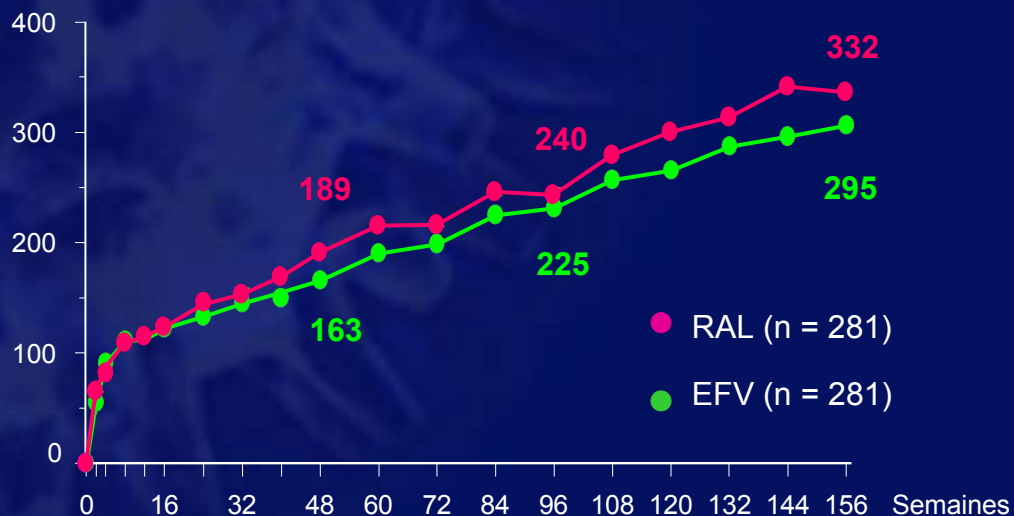
Essai STARTMRK : TDF/FTC + (RAL versus EFV) en 1^{ère} ligne de traitement - Résultats à 3 ans (2)

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)

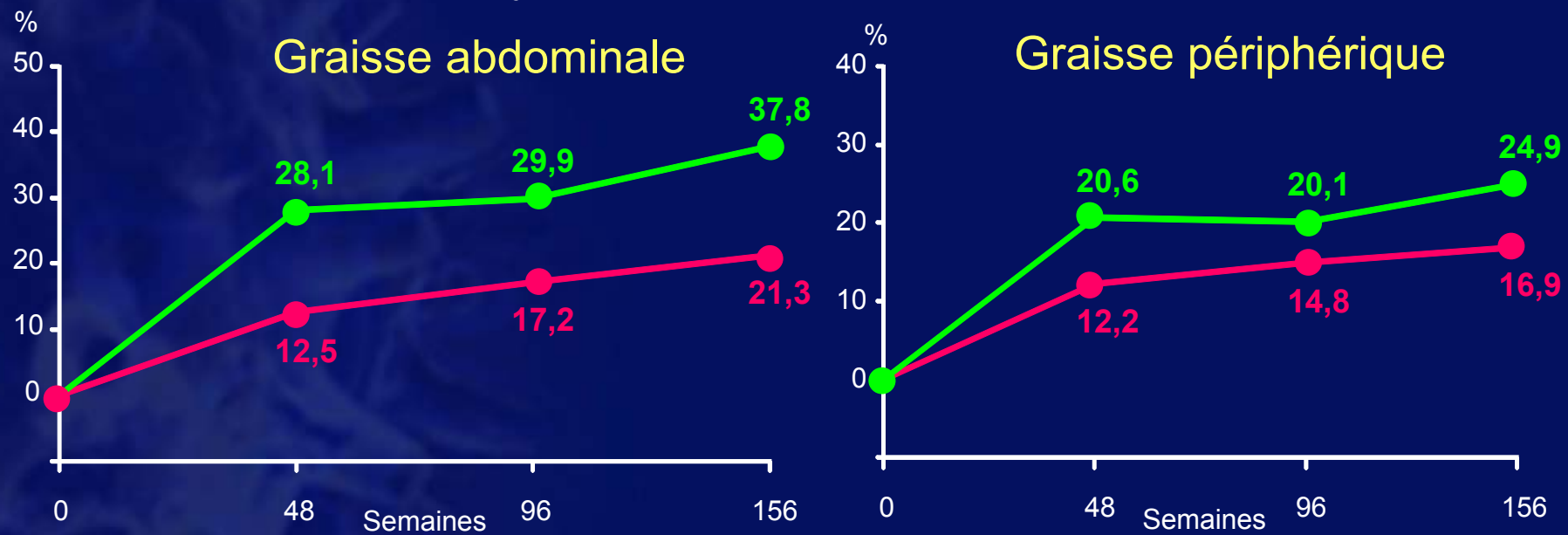
[IC 95 %] = + 37 [+ 4, + 69]



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

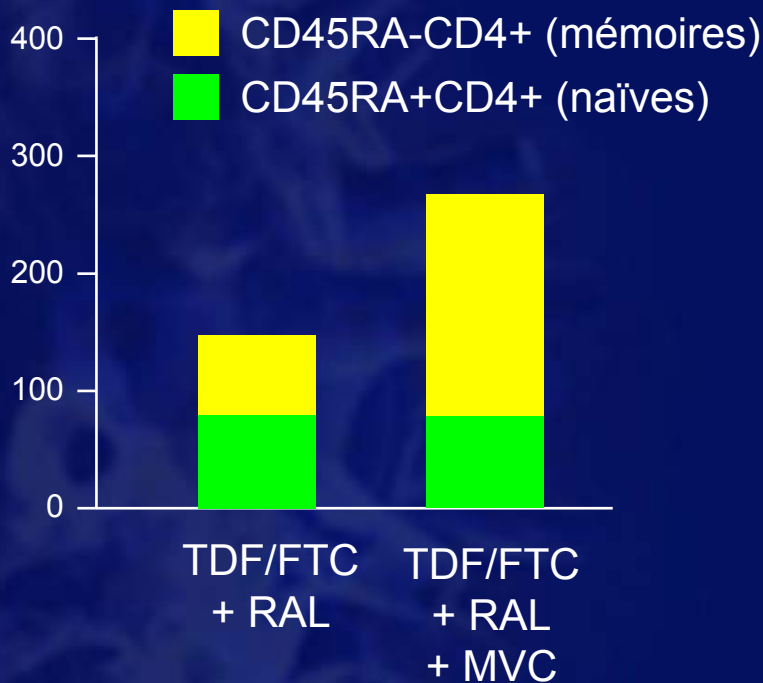
MARAVIBOOST : essai randomisé évaluant TDF/FTC + RAL ± MVC en traitement de 1^{ère} ligne (1)

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

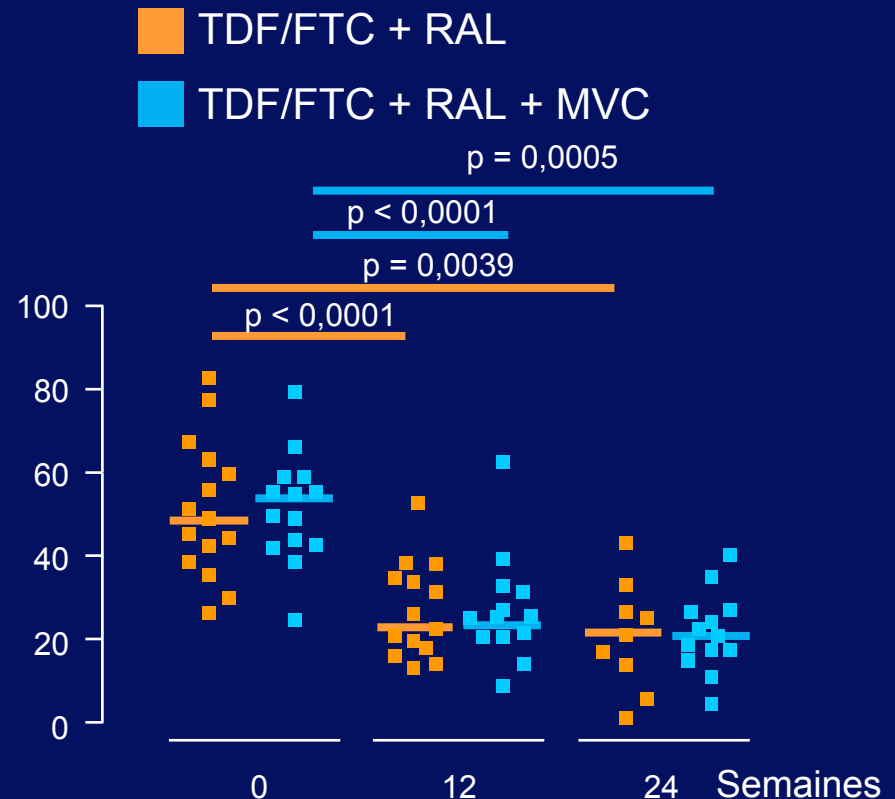
	TDF/FTC + RAL (n = 15)	TDF/FTC + RAL + MVC (n = 15)	p
Caractéristiques à l'inclusion			
CD4 médiane/mm ³ [IQR]	428 [327-606]	421 [311-617]	0,71
CD8 médiane/mm ³ [IQR]	1 123 [975-1 624]	1 024 [719-1 973]	0,24
CV médiane, log ₁₀ c/ml [IQR]	4,8 [4,3-5,5]	5,1 [4,2-5,3]	0,95
Résultats à S12 et S24			
CV 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

V. Traitements antirétroviraux

5.2 Patients prétraités en succès virologique

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

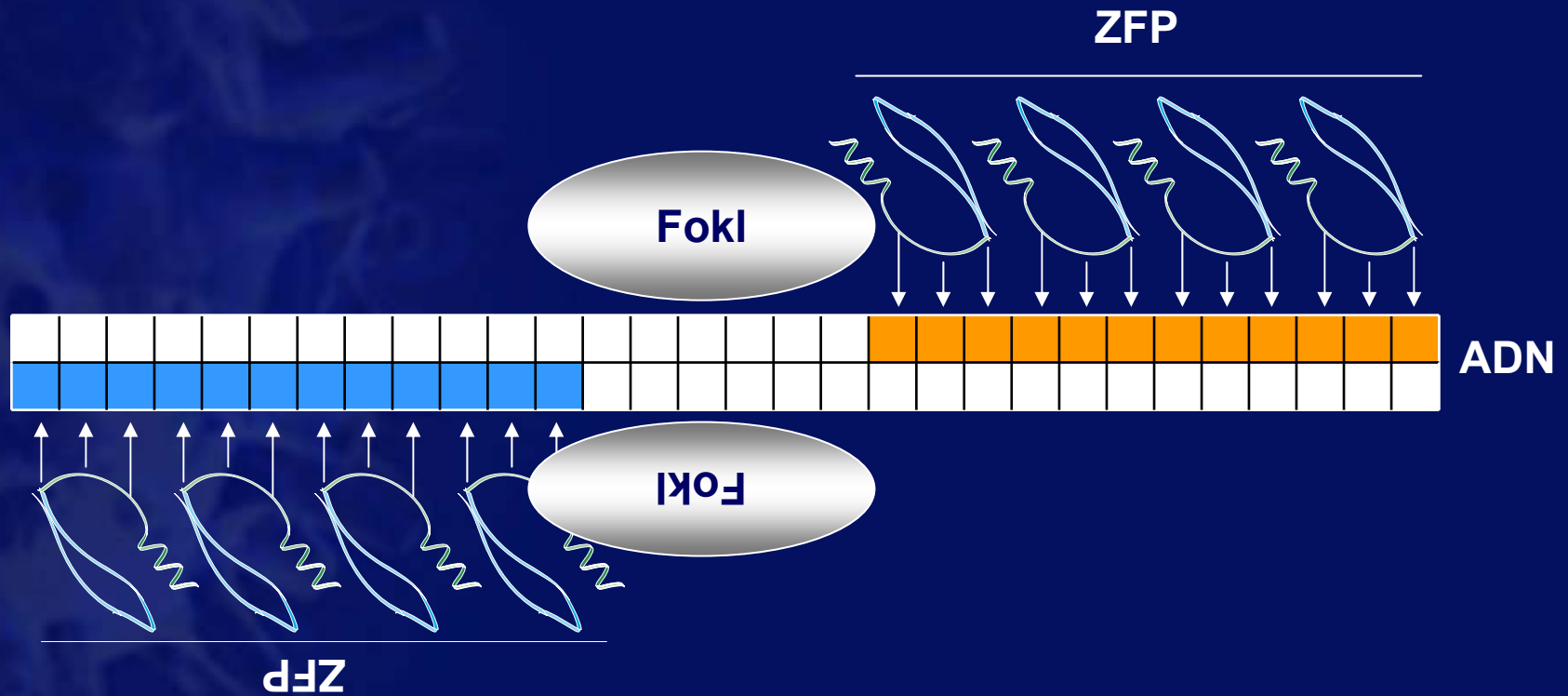
- **Rationnel**

- 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

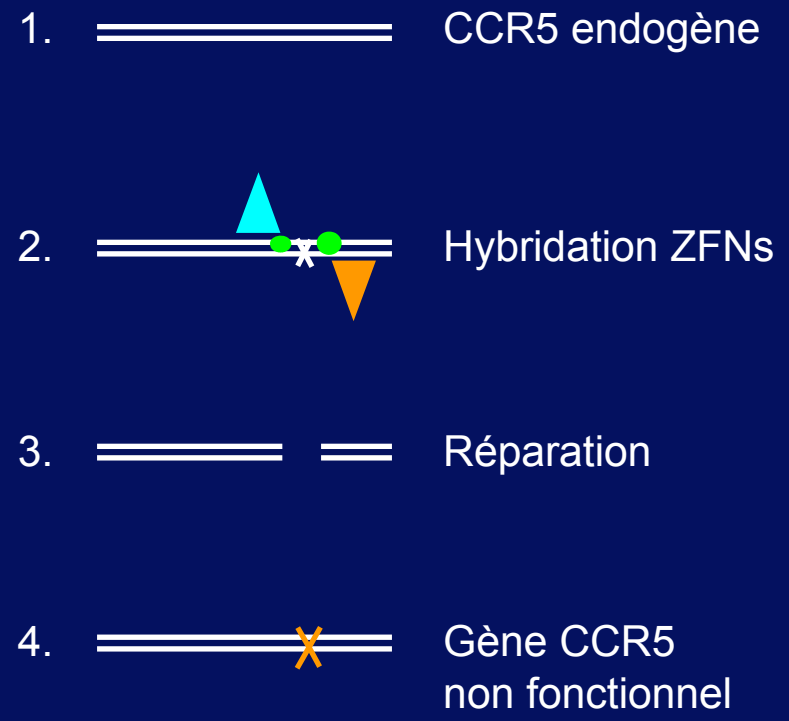
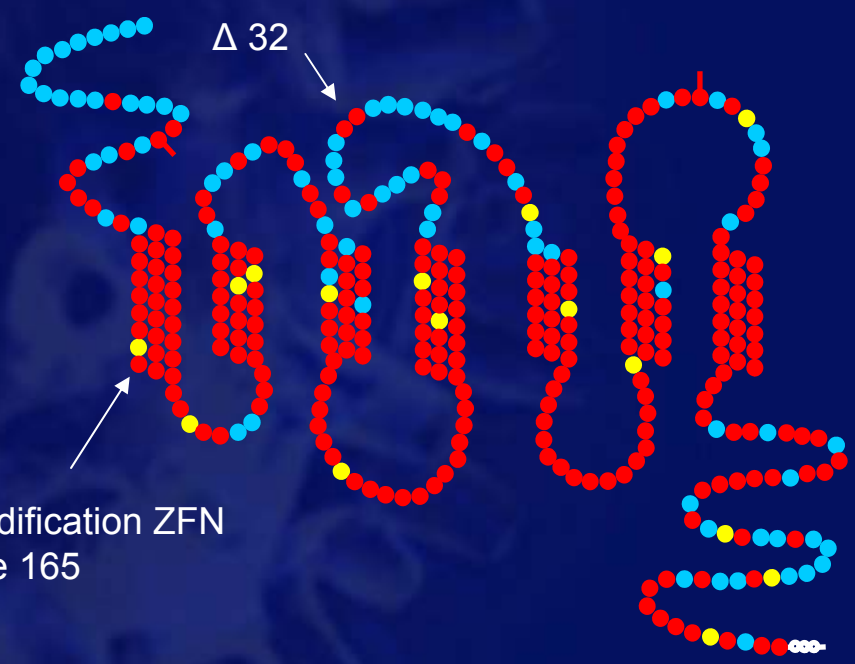


- Le ZNF est porté par un vecteur adénoviral

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

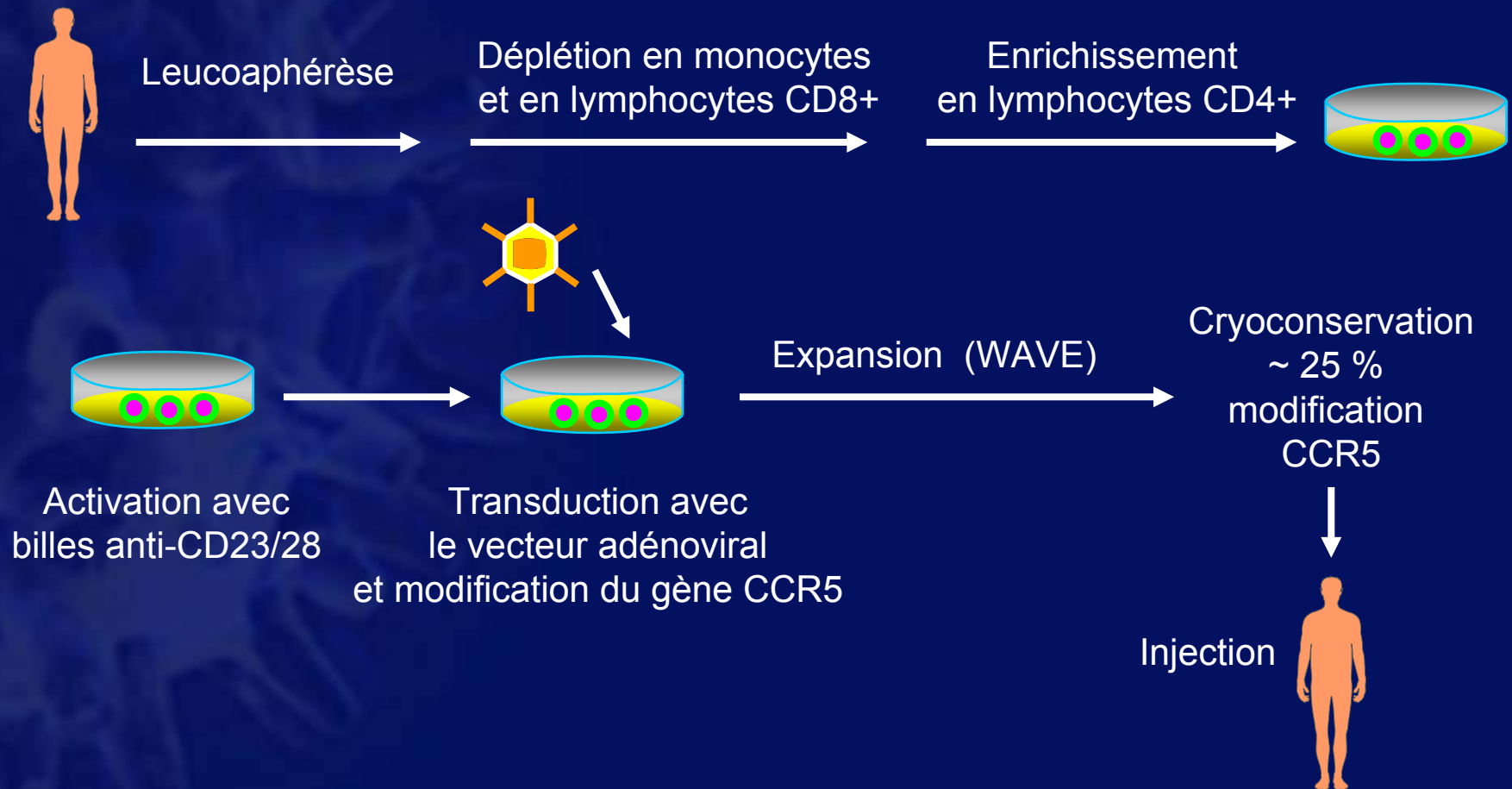
La ZFN va cibler une région du gène CCR5 en amont de celle concernée par la délétion Δ 32

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



Greffe de cellules CD4+ à CCR5 inactivé chez des patients sous traitement ARV efficace (5)

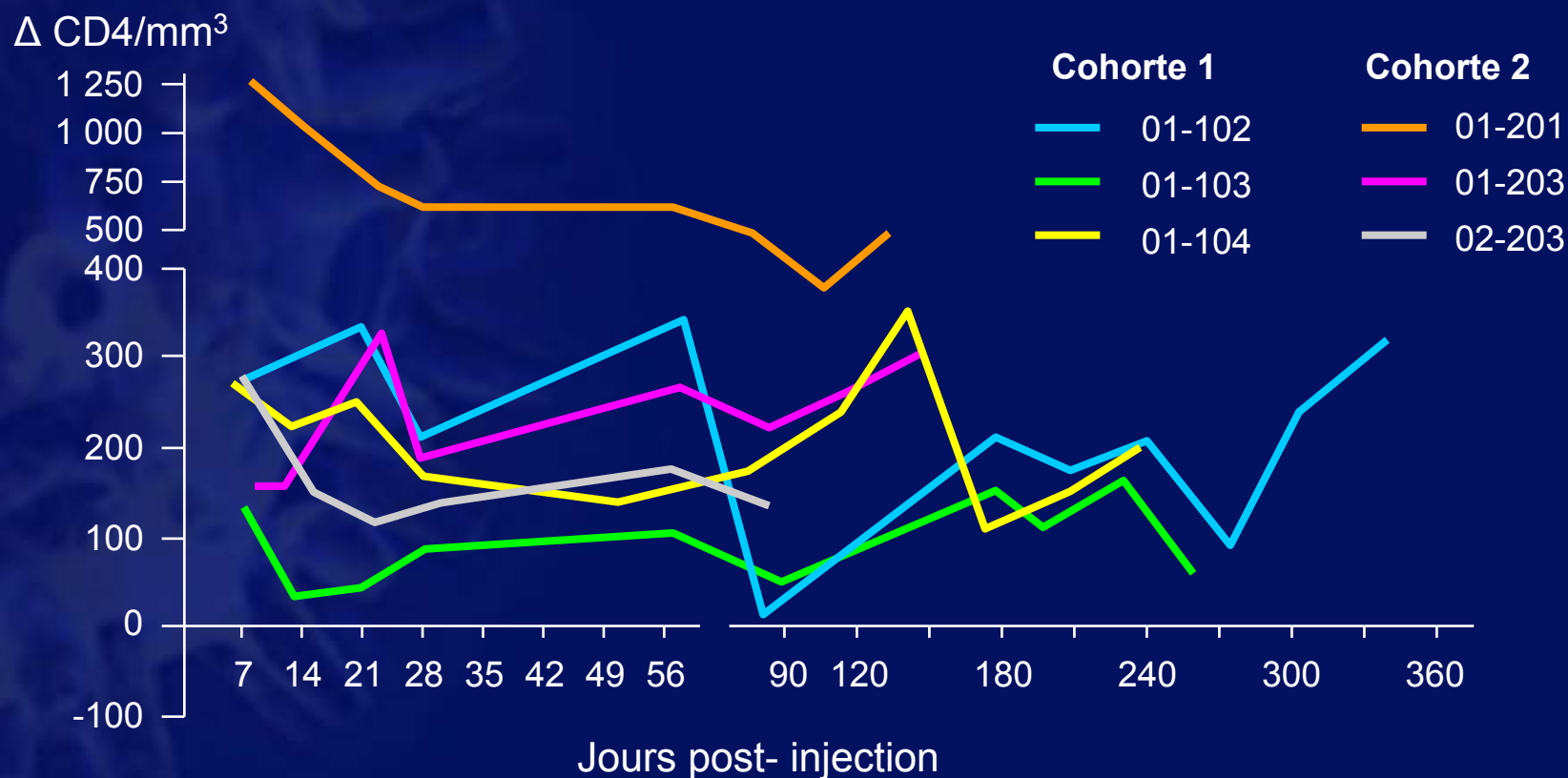
- Essai Sangamo SB-7280902
 - Essai ouvert, dose unique
 - Patients sous ARV, avirémiques, CD4 : 200-500/mm³
 - Une seule injection de SB-728-T
 - cohorte 1 : $0,5-1 \times 10^{10}$ cellules (n = 3)
 - cohorte 2 : 2×10^{10} cellules (n = 3)
 - cohorte 3 : 3×10^{10} cellules (n = 3)
 - Critères de jugement :
 - 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)

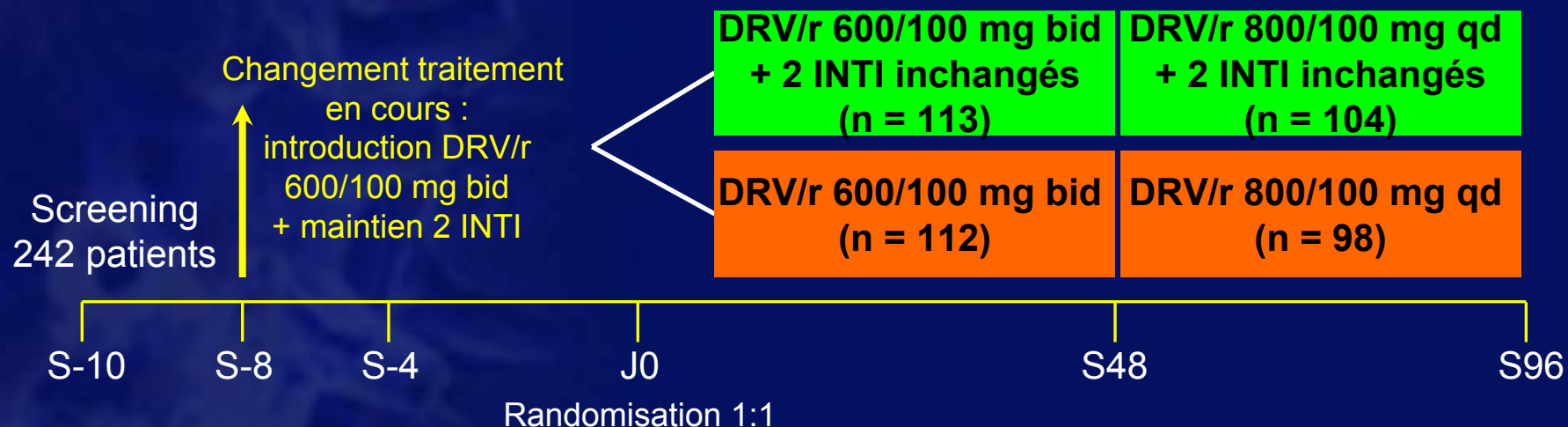


Greffe de cellules CD4+ à CCR5 inactivé chez des patients sous cART efficace (8)

- 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⁾

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

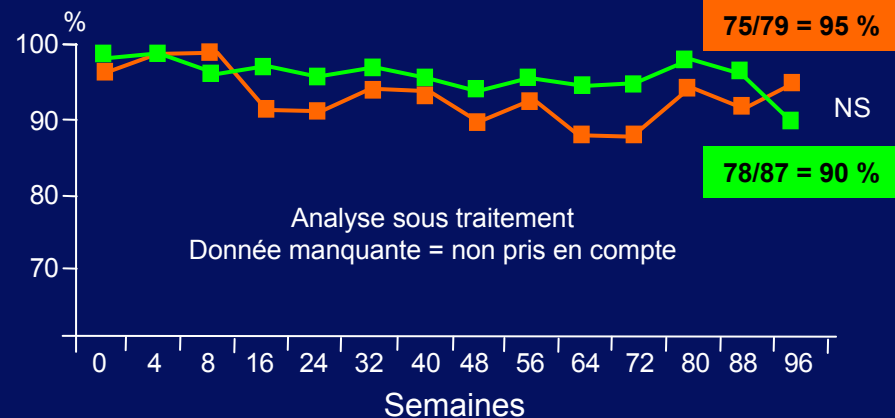
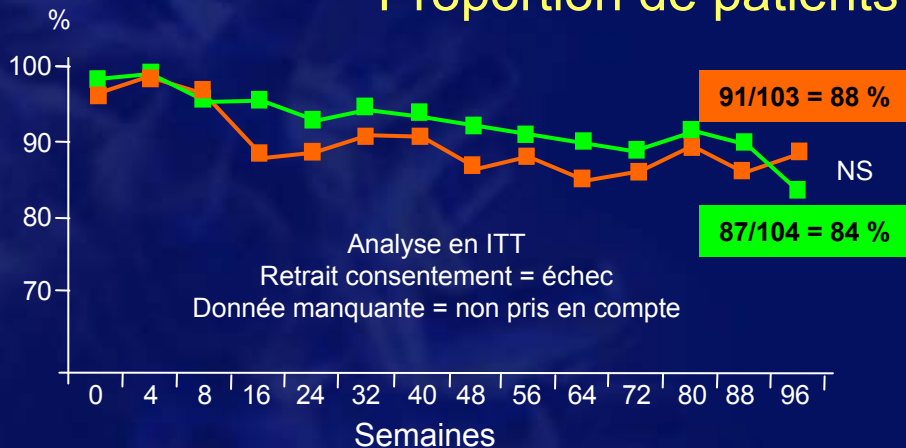
- Rappel (critères inclusion)
 - sous traitement ARV depuis plus de 18 mois, $CD4 \geq 200/mm^3$,
 - CV < 400 c/ml depuis plus de 18 mois et < 50 c/ml au screening
 - naïf de DRV, et pas d'antécédent d'échec virologique aux IP



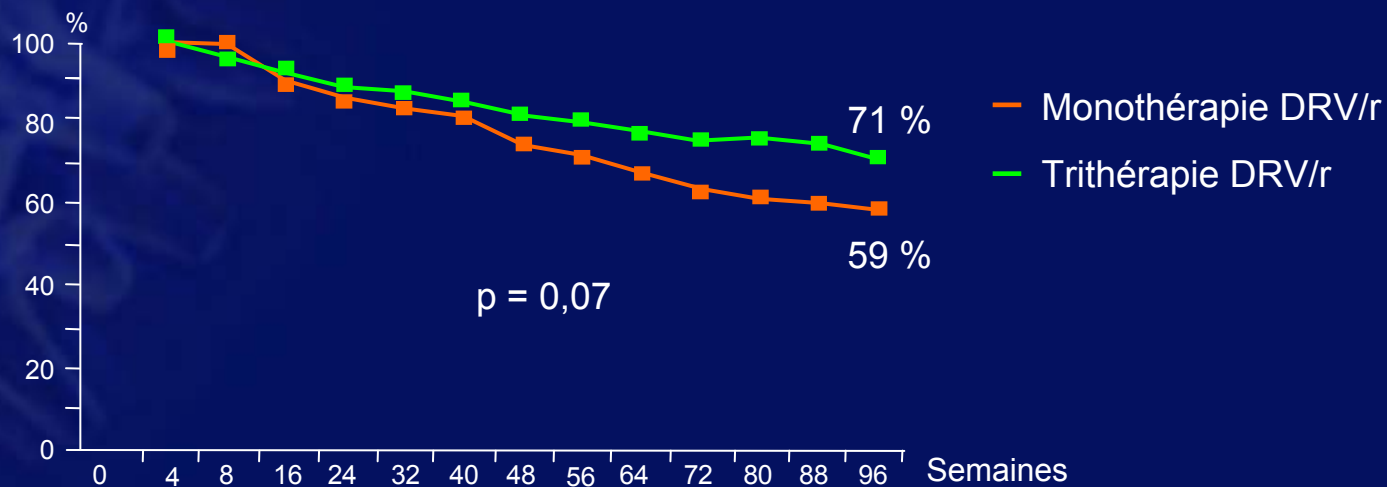
- Critère de jugement principal = succès virologique à S48
 - échec si : 2 CV consécutives > 400 c/ml, modification traitement ARV, sortie d'étude
- Résultat à S48 : non-infériorité de la monothérapie de DRV/r non démontrée

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

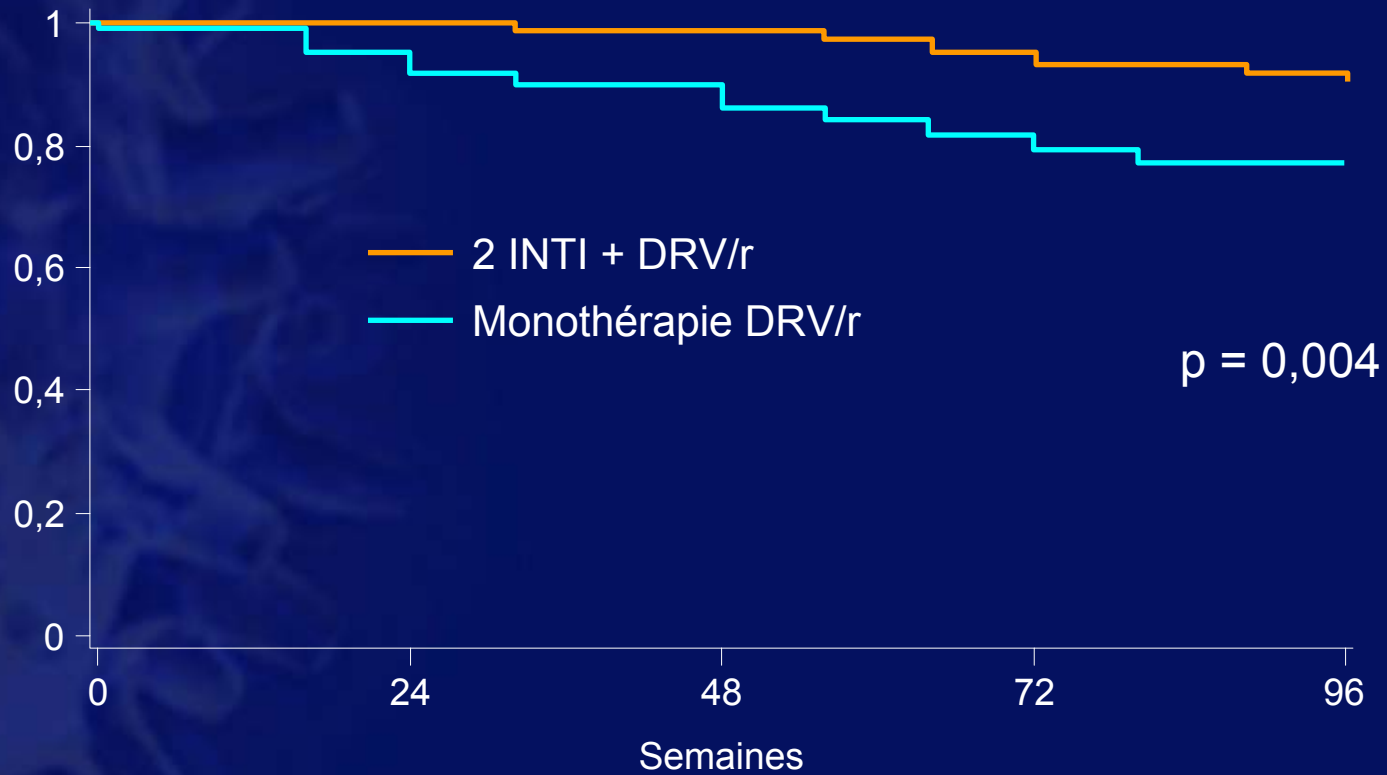


Essai MONOI : résultats à S96 (2)

- 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
- **Conclusion** : la monothérapie de DRV/r représente une option thérapeutique pour épargner la toxicité long terme des INTI

Essai MONOI : facteurs prédictifs de l'échec virologique de la monothérapie de DRV/r bid (1)

Proportion de patients sans rebond virologique
(2 CV consécutives > 50 c/ml)



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

Mauvaise restauration immunitaire non expliquée par réplication résiduelle, translocation digestive ou activation immunitaire

- Rationnel et hypothèses
 - Une réplication résiduelle et une translocation bactérienne d'origine digestive pourraient être à l'origine d'une activation immunitaire expliquant la mauvaise restauration immunitaire observée chez certains patients ayant une CV < 40 c/ml sous traitement ARV
- Méthode
 - 73 patients sous ARV depuis 11 ans en moyenne, avec CV < 40 c/ml et CD4 < 350/mm³ (moyenne de 200/mm³), inclus dans l'essai CORAL comparant intensification par RAL et administration de colostrum bovin hyper-immun
 - Mesure à J0 et S24 de biomarqueurs de translocation (LPS, sCD14, ADNr-16s) et d'activation immunitaire (CD4/CD8 HLA-DR+/CD38+) et de la CV ultrasensible
- Résultats
 - Aucune corrélation n'est retrouvée entre marqueurs de translocation et d'activation et, d'une part la CV ultrasensible, et d'autre part le nombre de lymphocytes CD4

L'échec immunologique malgré un contrôle virologique est lié à l'activation immune, l'inflammation et la translocation microbienne (1)

- Etude des marqueurs sanguins d'activation immune (expression en surface des CD4 et des CD8 de CD38 et HLA-DR), d'inflammation (IL-6), de translocation microbienne (CD14 soluble, LPS), et de coagulation (D-dimères) dans **3 populations**
 - **61 patients VIH+ en « échec » immunologique** ($CD4 < 350/mm^3$) malgré au moins 2 ans de contrôle virologique sous ARV (CV < seuil de détection)
 - **20 patients VIH+ en « succès » immunologique** ($CD4 > 500/mm^3$) malgré au moins 2 ans de contrôle virologique sous ARV (CV < seuil de détection)
 - **21 sujets volontaires sains** (témoins VIH-)
- **Résultats**
 - Taux VIH+ « échec » supérieur taux VIH+ « succès » supérieur taux VIH- pour
 - activation lymphocytaire CD38+HLA-DR+
 - inflammation (IL-6)
 - translocation microbienne sCD14 ($p < 0,001$) et LPS (tendance)
 - Taux D-dimères chez VIH+ « échec » et « succès » > VIH-
 - Corrélation chez les patients VIH+ entre taux de IL-6 et de sCD14
 - Corrélation chez les patients VIH+ en « échec » entre taux de IL-6 et durée connue d'infection VIH non traitée

L'échec immunologique malgré un contrôle virologique est lié à l'activation immune, l'inflammation et la translocation microbienne (2)

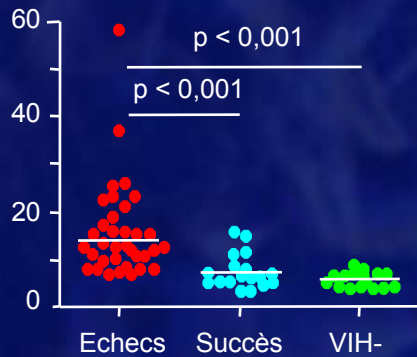
	VIH+ en « échec » immunologique	VIH+ en « succès » immunologique	Témoins VIH-
Nadir CD4/mm ³ *	42	175	-
CD4/mm ³ *	225	775	907
CD4+CD38+HLA-DR+ *	12 %	6 %	6 %
CD8+CD38+HLA-DR+ *	28 %	19 %	14 %
IL-6, pg/ml *	2,5	1,53	1,01
sCD14, ng/ml *	2 674	2 056	1 390
LPS, pg/ml **	20,4	17,1	13,3

* p hautement significatif (largement inférieur à 0,01) pour les comparaisons entre « échec » et « succès », « succès » et témoins

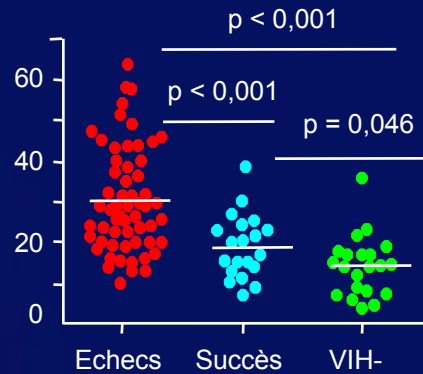
** tendance à un taux plus élevé chez les patients VIH+ en « échec » et en « succès » que chez les sujets sains contrôle VIH- (p = 0,09 et p = 0,16)

L'échec immunologique malgré un contrôle virologique est lié à l'activation immune, l'inflammation et la translocation microbienne (3)

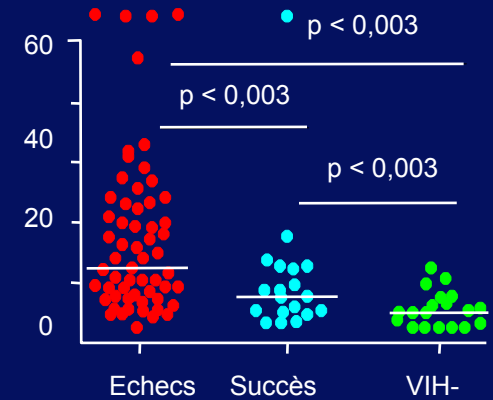
% CD4+CD38+HLADR+



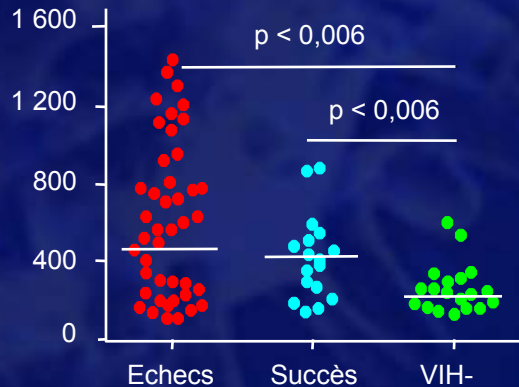
% CD8+CD38+HLADR+



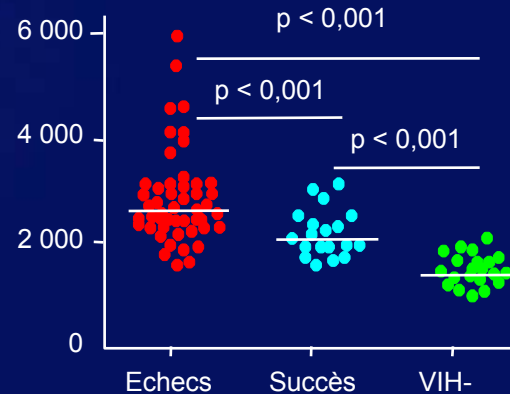
IL-6 (pg/ml)



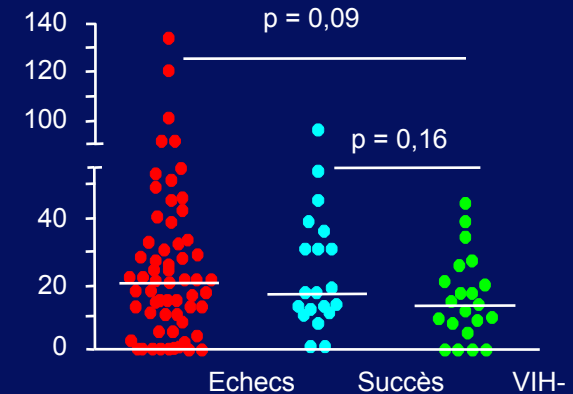
D-Dimères (ng/ml)



sCD14 (ng/ml)



Endotoxine (LPS) [pg/ml]



Intensification par RAL : impact sur la réplication VIH et l'activation immune

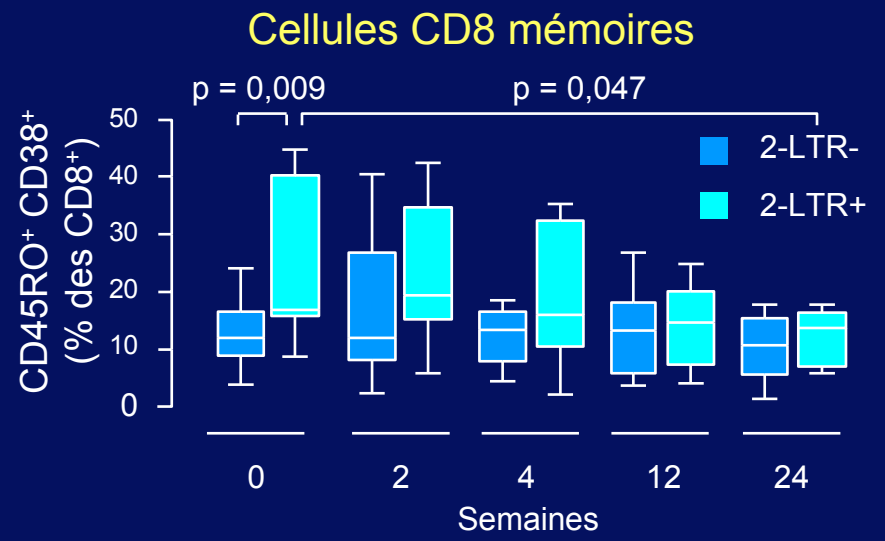
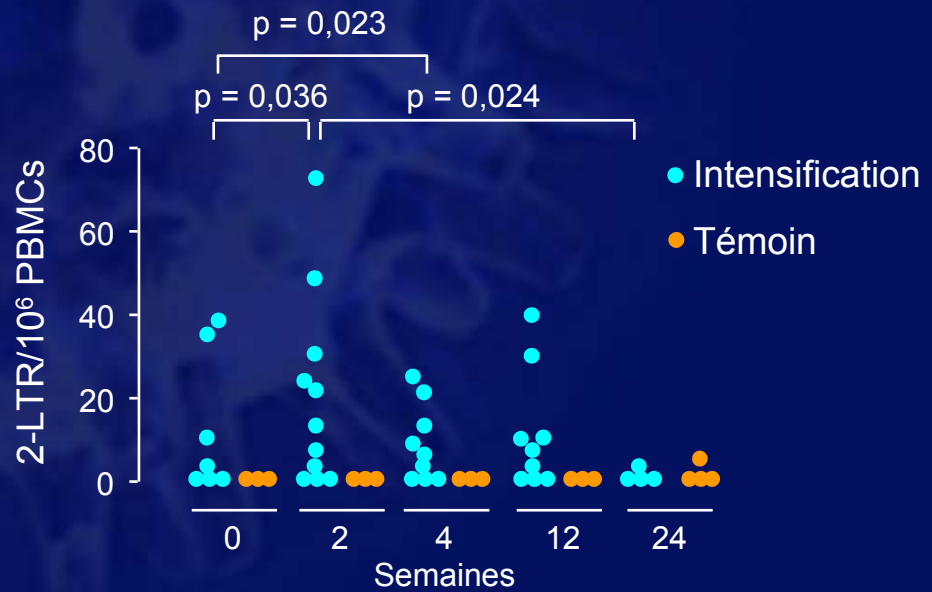
69 patients sous traitement ARV avec CV < 50 c/ml depuis plus d'un an

Traitement ARV + RAL (intensification)

n = 45
Randomisation 2 : 1

Traitement ARV poursuivi (témoin)

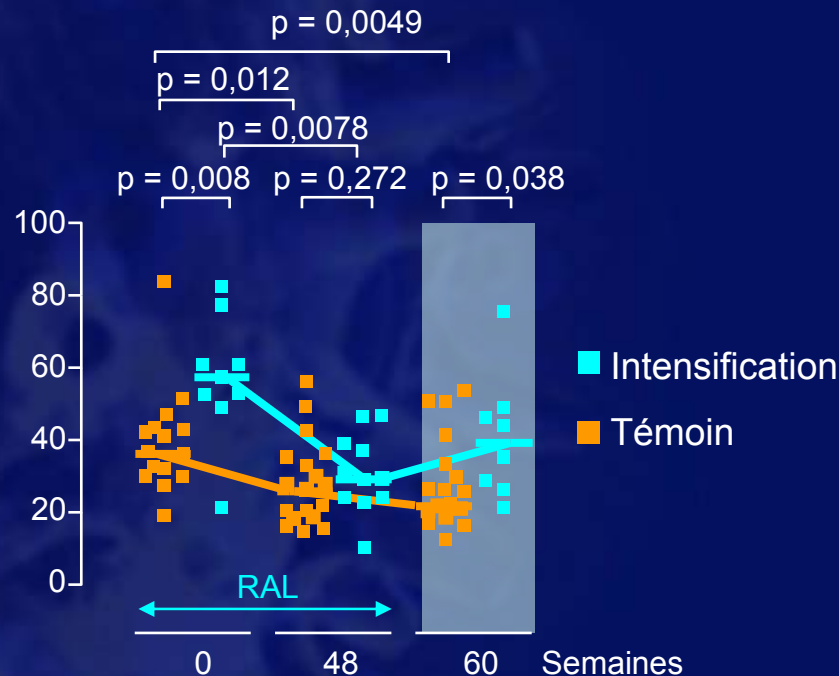
- L'intensification par RAL entraîne chez 29 % (n = 13) une augmentation transitoire de l'ADN épisomal, extra-chromosomique (cercles 2-LTR), traduisant une réplication résiduelle à J0, et ceci plus fréquemment sous IP (8 sous IP parmi les 13 LTR+ vs 6 sous IP parmi les 32 LTR- ; p = 0,01). Chez ces patients avec LTR+, l'activation CD8 est plus importante que chez les patients intensifiés avec cercles 2-LTR indétectables



Intensification par RAL : dynamique de l'activation CD8 pendant et après administration de RAL

- Prolongation des données présentées à la CROI 2010 (*Buzon, Abs. 100LB*) avec intensification sur 48 semaines et suivi après 12 semaines d'arrêt de RAL

CD38+ (% des CD45RO+CD8+)



- Les patients ayant présenté une augmentation transitoire des cercles 2-LTR (ADN épisomal) ont
 - des taux plus élevés d'activation CD8 à l'inclusion
 - une diminution de l'activation CD8 au cours de l'intensification
 - une réascension de l'activation CD8 à l'arrêt de RAL

- **Conclusion** : une expression élevée de la molécule CD38 sur les cellules CD8, particulièrement mémoires (CD45RO+) pourrait être un marqueur de répllication virale résiduelle

Intensification par RAL : absence d'effet sur les paramètres d'immuno-activation dans le LCR

- Patients sous ARV avec CV < 50 c/ml > 1 an : randomisation pour addition (n = 14) ou non (n = 9) de RAL 400 mg bid pendant 12 semaines
- **Résultats**
 - Absence de variation du taux de néoptérine dans le LCR (critère principal de jugement)
 - Pas ou peu d'effet de l'intensification par RAL sur
 - les marqueurs d'immuno-activation (CD4+38+, CD8+38+, CD14+CCR16+, CD4+CCR5+, CD8+CCR5+, CD14+CCR5+) du LCR ou du sang
 - l'inflammation (leucocytes) du LCR,
 - l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (rapport albumine LCR/Sérum)
 - la performance neurocognitive

Intensification par RAL : pas d'augmentation des cercles 2-LTR (ACTG A5244) (1)

Patients VIH sous ARV
CV pré-ARV > 100 000 c/ml
CV < 50 c/ml depuis au moins 6 mois
CV ultrasensible (CVus) > 1 c/ml



- **Mesures à J0, S12 et S24**
 - CV ultrasensible (seuil 0,2 c/ml)
 - % d'activation CD4 et CD8 (co-expression de CD38 et HLA-DR)
 - cercles 2-LTR (ADN épisomal VIH extrait de 5×10^6 PBMC et quantifié par RT-PCR)
 - ADN VIH total
- **Sur les 103 patients potentiellement éligibles et screenés avec CVus : 64 avaient un ARN VIH détectable par CVus et 39 non détectable**
 2 éléments prédictifs du niveau de CV :
 - les patients les plus jeunes (< 46 ans) ont la CVus la plus basse (0,2 vs 0,75 c/ml, $p = 0,004$)
 - les patients ayant une 1^{ère} CV < seuil de détection depuis + de 2 ans ont une CVus plus basse (0,2 vs 2,3 c/ml, $p = 0,016$)

Intensification par RAL : pas d'augmentation des cercles 2-LTR (ACTG A5244) (2)

Données avant intensification des 50 patients randomisés

- Pas de corrélation entre niveau CVus et activation CD4 et CD8
- 12 (24 %) ont 2-LTR+ (médiane 65 copies/10⁶ CD4)

Comparaison patients 2-LTR+ et 2-LTR-

	2-LTR+ (n = 12)	2-LTR- (n = 38)	p
CVus (c/ml) médiane	2	1	0,029
ADN VIH (10 ³ /10 ⁶ CD4)	18,1	10,4	0,025

- Pas de différence significative entre 2-LTR+ et 2-LTR- pour
 - durée depuis 1^{er} CV < seuil (médiane 5 ans vs 6 ans)
 - activation CD4 et CD8
 - traitement ARV (IP vs INNTI)

Intensification par RAL : pas d'augmentation des cercles 2-LTR (ACTG A5244) (3)

- **Données durant l'intensification par RAL**
 - pas de réduction de l'ARN VIH (CV_{us})
 - pas d'effet sur cercles 2-LTR à S12 (n'exclut pas un effet à des temps plus précoces)
 - pas de changement sur ADN proviral
 - pas de changement sur l'activation CD4 et CD8
- **Conclusions**
 - absence d'effet d'une intensification par RAL sur les marqueurs direct (ARN VIH) et indirects (cercles 2-LTR, activation T) de la réplication virale
 - ceci suggère une réplication limitée ou nulle sous ARV
 - des stratégies ciblant directement les cellules infectées latentes semblent plus propices à une éradication qu'une tentative d'intensification

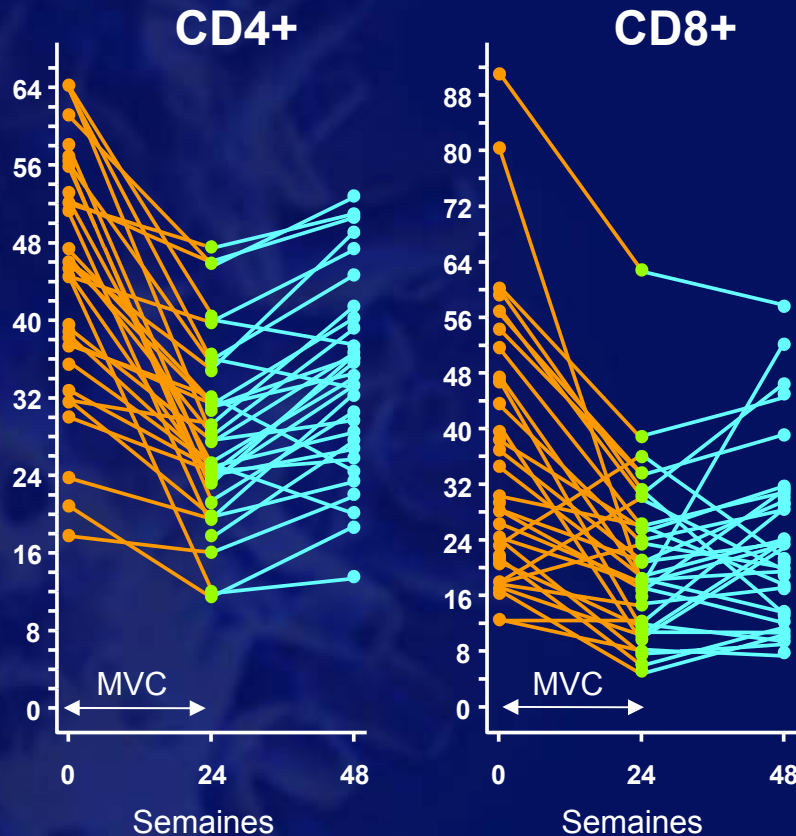
Essai ACTG A5256 : intensification par MVC Evolution des CD4 et activation avant et après MVC (1)

- 34 patients sous ARV avec CV < 50 c/ml depuis plus de 48 semaines et CD4 < 250/mm³ (médiane 153/mm³) stables (pente CD4 pré MVC : - 0,5/mm³/an)
- Tropisme à l'inclusion par test phénotypique sur ADN proviral disponible pour 18 patients : 11 R5, 5 X4/R5, 2 X4
- Etude pilote avec addition de MVC pendant 24 semaines, analyse sur 32 patients (2 échappements virologiques exclus de l'analyse)
- Evolution médiane des CD4 entre :
 - J0 et S22/24 : + 12/mm³
(+ 8 pour R5 versus + 22 pour X4/R5 et X4, non significatif)
 - S22/24 et S46/48 : + 7/mm³

Essai ACTG A5256 : intensification par MVC

Evolution des CD4 et activation avant et après MVC (2)

Expression CD38+ (%)



- Diminution des marqueurs d'activation (% CD38+, % HLA-DR+/CD38+), partiellement réversible après arrêt du MVC

Médiane des Δ S24-J0
 - 15 % pour R5 (n = 11)
 - 17 % pour R5/X4 (n = 7)

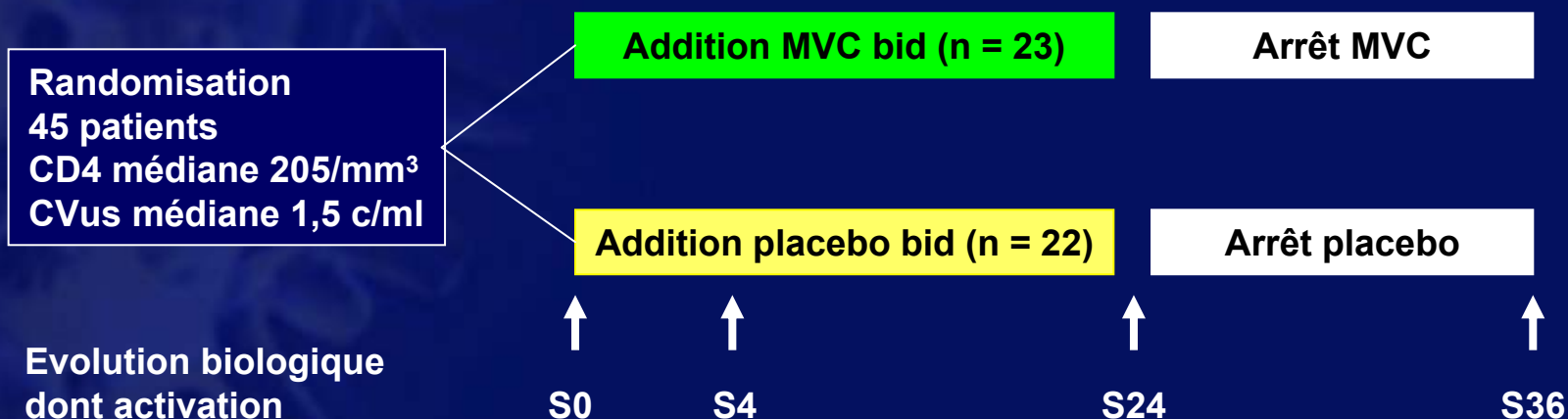
Médiane des Δ S24-J0
 - 12 % pour R5 (n = 11)
 - 13 % pour R5/X4 (n = 7)

MVC pour les mauvais répondeurs immunologiques ?

Résultats d'un essai randomisé versus placebo (1)

- 45 patients
 - Sous traitement ARV stable depuis plus d'un an (durée médiane de traitement 31 mois)
 - CV VIH < 48 c/ml la dernière semaine
 - CD4 < 350/mm³ et gain de CD4 < 100/mm³ dans la dernière année

Schéma de l'essai



Biopsie rectosigmoïde à S-2 et S22 dans un centre (n = 15)

Cvus : CV ultrasensible

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

V. Traitements antirétroviraux

5.3 Patients prétraités en échec

Essai pilote ACTG 5230 : monothérapie LPV/r en échec d'une 1^{ère} ligne par 2 INTI + 1 INNTI dans les pays à faibles ressources (PFR)

• Rationnel

- Dans les PFR, la 1^{ère} ligne d'ARV associe en général 2 INTI + 1 INNTI, les changements de traitement pour échec sont souvent tardifs et de nombreuses mutations de résistance aux INTI sont alors sélectionnées
- Cela justifie de tester l'efficacité d'une monothérapie LPV/r en 2^{ème} ligne

• Patients et méthode

- 123 patients dans 5 sites de PFR avec CV entre 400 et 200 000 c/ml après plus de 6 mois d'un premier traitement ARV
- Introduction de LPV/r ; intensification par TDF/FTC en cas d'échec
- Critère de jugement principal = proportion de patients toujours sous LPV/r sans échec virologique (CV > 400 c/ml) à S24

• Résultats

- 107 patients (87 %) sont sous LPV/r sans échec à S24
- 15 patients sont en échec, 13 patients sont intensifiés par TDF/FTC, chez 11 la CV devient < 400 c/ml

• Conclusion

- La monothérapie par LPV/r mérite d'être évaluée en 2^{ème} ligne dans le cadre d'essais comparatifs

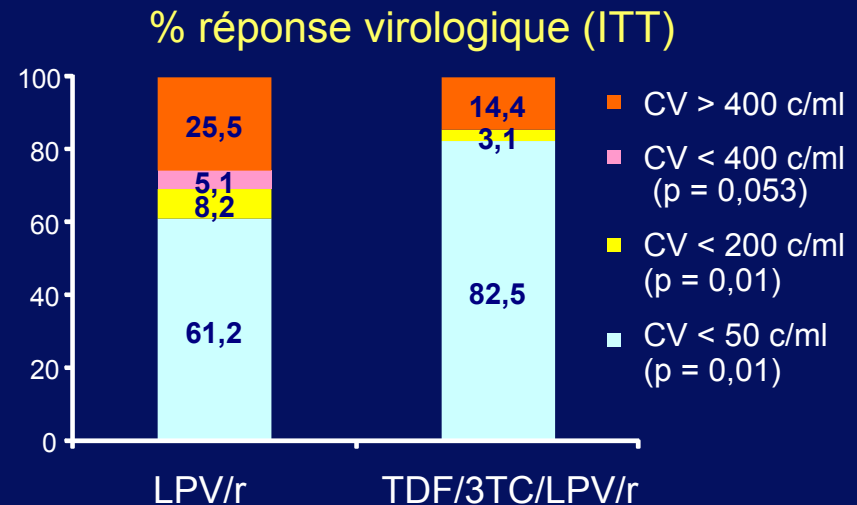
Essai HIV STAR : LPV/r vs TDF/3TC/LPV/r après échec d'une première ligne avec INNTI en Thaïlande

• Patients et méthode

- 200 patients en échec de 1^{ère} ligne avec INNTI
- Essai randomisé ouvert comparant monothérapie de LPV/r vs TDF/3TC/LPV/r
- Critère de jugement : CV > 400 c/ml à S48

• Résultats

- CV > 400 c/ml (p = 0,05)
 - LPV/r : 25,5 %
 - TDF/3TC/LPV/r : 14,4 %
- CV < 50 c/ml (p < 0,01)
 - LPV/r : 61,2 %
 - TDF/3TC/LPV/r : 82,5 %
- La moitié des patients en échec sous LPV/r ont une CV < 400 c/ml après ajout de TDF/3TC
- Le succès virologique sous TDF/3TC/LPV/r est obtenu alors que, à J0
 - résistance à 3TC chez plus de 80 % des patients
 - ≥ 3 TAM chez 25 % des patients
 - résistance à TDF chez 7 % des patients



Essai TRIO : raltégravir + étravirine + darunavir/r chez des patients en multi-échec - Résultats à S96 (1)

- **Rappel (critères d'inclusion)**
 - CV > 1 000 c/ml sous ARV, sans contrainte sur CD4
 - Pas d'exposition à raltégravir, étravirine et darunavir
 - Infection à VIH-1 multi-résistant
 - ≥ 3 mutations majeures pour IP (IAS 2006) mais sensibilité conservée à darunavir (≤ 3 mutations parmi V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V et L89V)
 - ≥ 3 mutations pour INTI (IAS 2006)
 - antécédent d'échec sous INNTI mais sensibilité conservée à étravirine (< 3 mutations parmi A98G, L100I, K101Q/P/E, K103H/N/S/T, V106A/M, V108I, E138G/K/Q, V179D/E/F/G/I, Y181C/I/V/C/H/L, Y188C/H/L, G190A/C/E/Q/S, P225H, F227C/L, M230I/L, P236L, K238N/T et Y318F)
- 103 patients inclus
- Analyse principale à S24
- Suivi jusqu'à S96

Essai TRIO : raltégravir + étravirine + darunavir/r chez des patients en multi-échec - Résultats à S96 (2)

- Essai ANRS139, multicentrique, ouvert, non comparatif
- 100/103 patients poursuivent l'essai au delà de S48
- Médiane CD4 à J0 : 258/mm³, médiane CV à J0 : 4,2 log₁₀ c/ml
- 83 % des patients reçoivent également des INTI, 12 % ENF
- 14 % reçoivent uniquement la trithérapie RAL + ETR + DRV/r

- **Résultats**
 - CV < 50 c/ml à S96 = 81 % (IC 95 % : 73 % - 89 %)
 - Gain médian de CD4 à S96 : 149/mm³
 - Echec virologique (2 CV consécutives > 50 c/ml), n = 19
 - 8 à S24
 - 4 entre S24 et S48
 - 7 entre S48 et S96
 - 14/19 reviennent à une CV < 50 c/ml à S96 sans modification de traitement
 - 1 seule interruption de traitement (toxidermie à RAL à S8)

Essai VIKING : phase 2 du dolutégravir (DTG) chez des patients avec souche résistante à RAL (1)

- Essai pilote chez des patients en échec, passé ou actuel, d'un traitement avec RAL, avec résistance documentée à RAL
- Les patients reçoivent 50 mg BID de DTG
 - 1^{ère} phase de monothérapie fonctionnelle de 10 jours (J0 à J10) : ajout de DTG au traitement en échec en cours (et retrait de RAL si présent)
 - 2^{ème} phase de J11 à S24 avec optimisation du traitement associé
- 2 groupes de patients selon le profil génotypique de résistance à RAL
 - groupe avec Q148H/K/R associé à des mutations sur L74, E138 et/ou G140
 - groupe avec mutation Q148H/K/R isolée ou présence d'autres mutations (voies N155H et Y143H)

Essai VIKING : phase 2 du dolutégravir (DTG) chez des patients avec souche résistante à RAL (2)

Caractéristiques à l'inclusion	DTG 50 mg qd	DTG 50 mg bid
N patients	27	24
CD4/mm ³ , médiane	114	202
CV, log ₁₀ c/ml, médiane	4,47	4,3
Echec au RAL, actuel/passé	78 % / 22 %	83 % / 17 %
PSS du traitement en cours = 0	67 %	63 %

Réponse virologique à J11	Diminution de CV $\geq 0,7 \log_{10}$ ou CV < 400 c/ml (n/n ; %) (critère principal)	
	DTG 50 mg qd	DTG 50 mg bid
Ensemble des patients	21/27 (78 %)	23/24 (96 %)
Groupe Q148H/K/R + autres mutations	3/9 (33 %)	11/11 (100 %)
Groupe Q148H/K/R isolée ou autre voie de R	18/18 (100 %)	12/13* (92 %)
	CV < 400 c/ml	
	DTG 50 mg qd	DTG 50 mg bid
Ensemble des patients	11/27 (41 %)	13/24 (54 %)

* Ce patient non répondeur avait la mutation N155 à l'inclusion

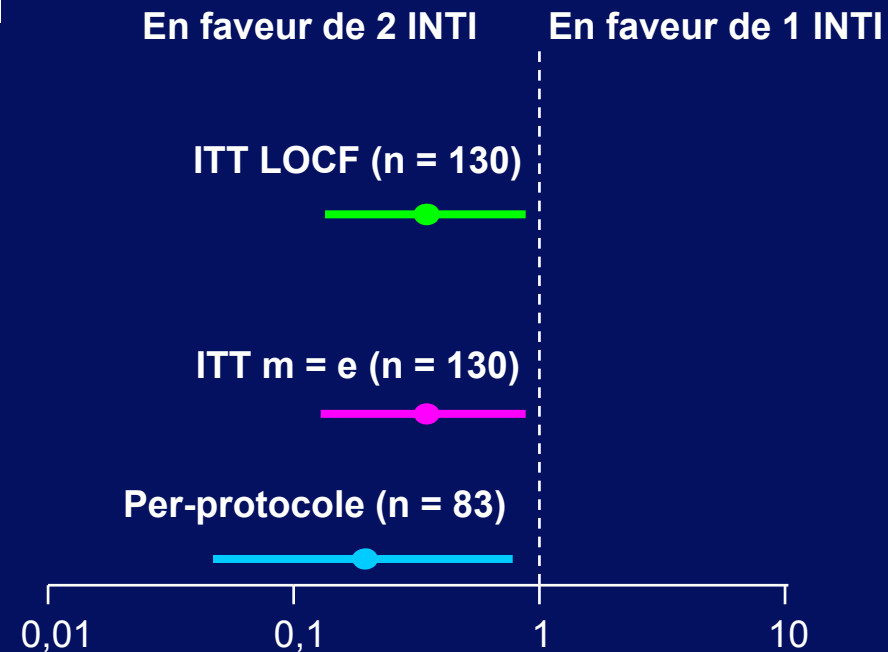
Essai VIKING : phase 2 du dolutégravir (DTG) chez des patients avec souche résistante à RAL (3)

- Réduction moyenne de la CV (\log_{10} c/ml) à J11 de la monothérapie fonctionnelle :
 - - $1,5 \pm 0,77$ avec DTG 50 mg qd
 - - $1,8 \pm 0,54$ avec DTG 50 mg bid
 - Différence ajustée = - 0,32 (IC 95 % : - 0,57 ; - 0,06) [$p = 0,017$]
- Evaluation de la résistance sous DTG 50 mg bid
 - 15 souches testées à J1 et J11
 - Mutations additionnelles à J15 = 3/15 (en position 97, 124, 155)
 - Dans les 3 cas, réponse virologique avec réduction CV $> 0,7 \log_{10}$ c/ml
 - Dans 2 cas, augmentation de la résistance phénotypique à DTG d'un facteur 3 et 5, respectivement (mutation T97A)
- C_{\min} moyenne et ASC : environ 3 fois supérieure avec DTG 50 mg bid vs 50 mg qd
- Tolérance : bonne, pas d'arrêt pour EI
- **Conclusion** : DTG 50 mg bid est la dose retenue pour les études de phase 3 chez les patients avec résistance aux INI

Quel rôle pour les INTI dans les traitements des échecs comportant du RAL ?

- Etude de la Swiss Cohort
- 130 patients en échec virologique traités par nouveau schéma comportant du RAL et 1 INTI ou 2 INTI
- Si présence de 1 seul INTI, réponse virologique moindre dans l'analyse multivariée ajustée
- Si 2 INTI, comporte FTC dans 70,4 % des cas et 3TC dans 16,7 % des cas. Si 1 seul INTI, 3TC dans 42,1 % des cas
- M184I/V présente chez 80 % des patients recevant 3TC ou FTC
- **Conclusion** : contribution des INTI, même si partiellement actifs, dans les traitements des échecs virologiques comportant du RAL

Analyse multivariée pondérée (OR de CV < 50 c/ml à S24)



V. Traitements antirétroviraux

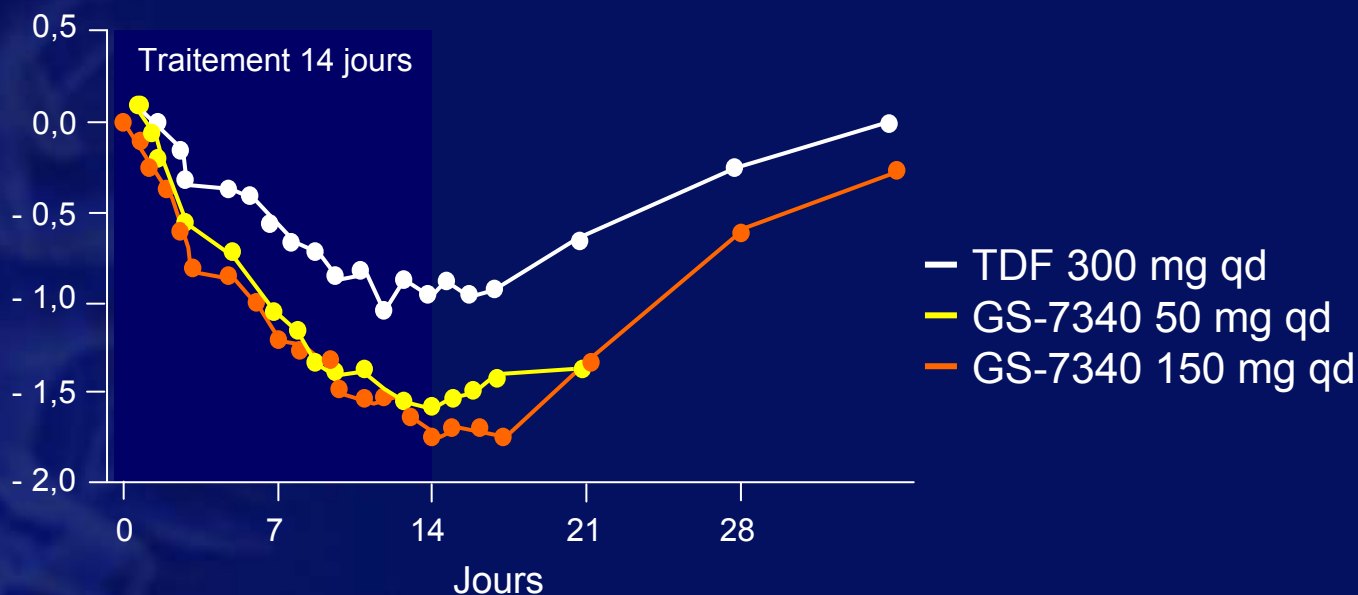
5.4 Nouvelles molécules

GS-7340, nouvelle prodrogue du ténofovir, plus efficace en monothérapie que TDF (1)

- GS-7340, prodrogue du ténofovir, conçue pour obtenir de hautes concentrations de ténofovir diphosphate dans les cellules lymphoïdes après pénétration et transformation dans les lysosomes par l'enzyme cathepsine A
- Essai randomisé en double aveugle, chez des patients VIH+, monothérapie sur 14 jours comparant (n = 10 par bras)
 - GS-7340 qd (2 doses : 50 mg et 150 mg)
 - TDF 300 mg
- Etudes PK plasmatique et cellulaire
 - Taux plasmatiques plus bas du GS-7340 que du TDF 300 mg :
 ASC_{0-24h} : - 56 % pour 50 mg, - 88 % pour 150 mg par rapport à TDF
 - Taux de ténofovir diphosphate dans PBMC plus élevés
 - Jour 3 : x 8 et x 18 avec 50 mg et 150 mg
 - Jour 14 : x 4 et x 33 avec 50 mg et 150 mg

GS-7340, nouvelle prodogue du ténofovir, plus efficace en monothérapie que TDF (2)

Diminution de la CV (\log_{10} c/ml)



Δ CV J14-J0 (\log_{10} c/ml)

TDF 300 mg	- 0,94 \pm 0,49	
GS-7340 50 mg	- 1,57 \pm 0,53	p = 0,026 (vs TDF)
GS-7340 150 mg	- 1,71 \pm 0,24	p = 0,001 (vs TDF)

Activité antivirale du BMS-626529, inhibiteur d'attachement et forme active du BMS-663038 (1)

- BMS- 626529 : inhibiteur d'attachement par fixation à la gp120 et inhibition de l'attachement au CD4

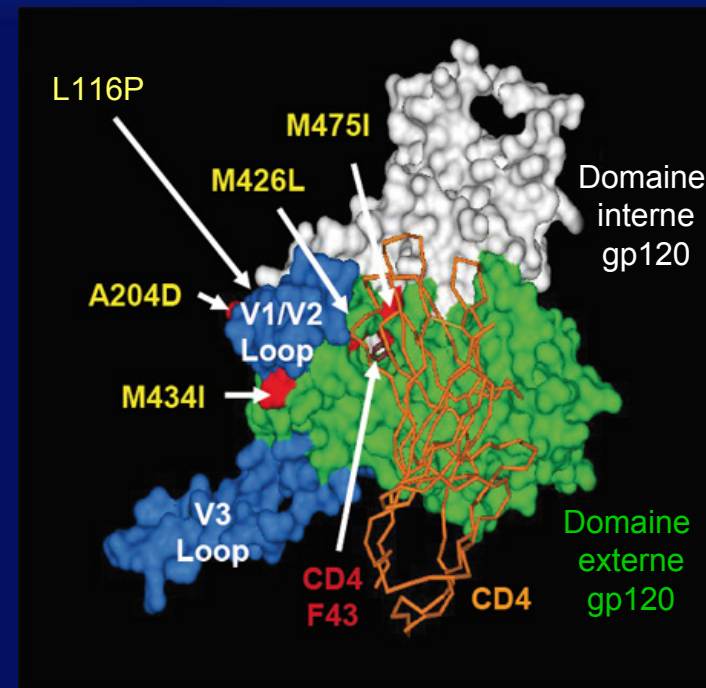
Sensibilité d'isolats cliniques au BMS-626529

Sous-type env	Sensibilité (<i>test Phenosense Entry</i>)		
	n	CE ₅₀ (nM)	
		Médiane	Extrêmes
A	33	2,24	0,38 - > 100
B	133	0,34	0,05 - > 100
C	36	1,14	0,07 - > 100
AE	5	> 100	> 100
F	3	0,10	0,06 - 0,40
F1	4	3,75	0,84 - 16
BF	15	3,09	0,26 - > 100
AG	3	1,77	1,67 - 2,98

Activité antivirale du BMS-626529, inhibiteur d'attachement et forme active du BMS-663038 (2)

Profil de résistance in vitro du BMS-626529

Les mutations sélectionnées sont situées à proximité du site de fixation du CD4



Mutation	FC	Polymorphisme chez sous-type B (%)
L116P	> 340	0,06
A204D	≥ 340	-
M426L	81	8,45
M434/V506M	11	3,10
M475I	4,8	0,67

BMS-663068, inhibiteur d'attachement en phase 2 (1)

- Le BMS-663068 est une prodrogue par voie orale du BMS-626529, nouvelle génération d'inhibiteur agissant en se liant à la glycoprotéine d'enveloppe gp120 et interférant ainsi sur l'attachement du virus au récepteur cellulaire CD4

Adultes VIH+
Sous-type B

Naïfs ou sans
ARV depuis > 8
semaines
CV > 5 000 c/ml
CD4 > 500/mm³

BMS-663068 600 mg Q12h + RTV 100 mg Q12h n = 10

BMS-663068 1200 mg QHS + RTV 100 mg QHS n = 10

BMS-663068 1200 mg Q12h + RTV 100 mg Q12h n = 10

BMS-663068 1200 mg Q12h + RTV 100 mg QAM n = 10

BMS-663068 1200 mg Q12h n = 10

Monothérapie 8 jours

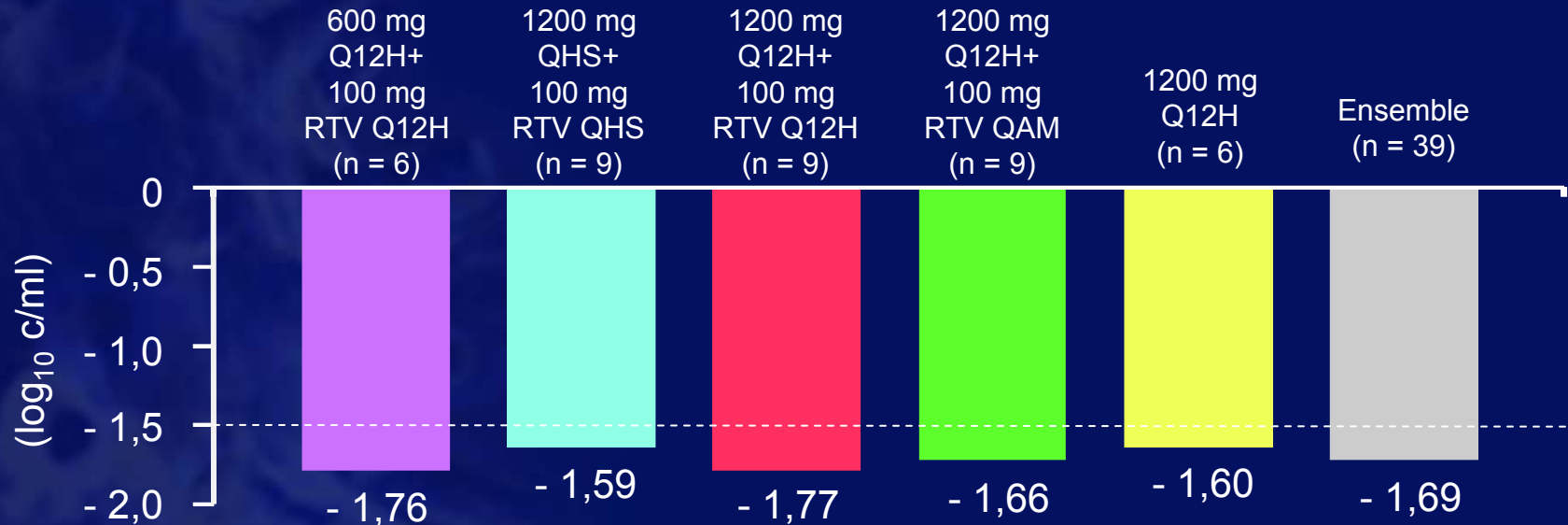
Suivi
J15 et J50

QHS : Quaque Hora Somni – QAM : Quaque die Ante Meridiem

- 50 patients inclus, 48 avec PK, 39 avec étude d'efficacité (patients ayant pris l'ensemble du traitement et avec une souche à J0 avec $CI_{50} \leq 0,1 \mu M$ [2 sujets sans valeur de CI_{50} à J0, 7 sujets avec CI_{50} à J0 > 0,1 μM])

BMS-663068, inhibiteur d'attachement en phase 2 (2)

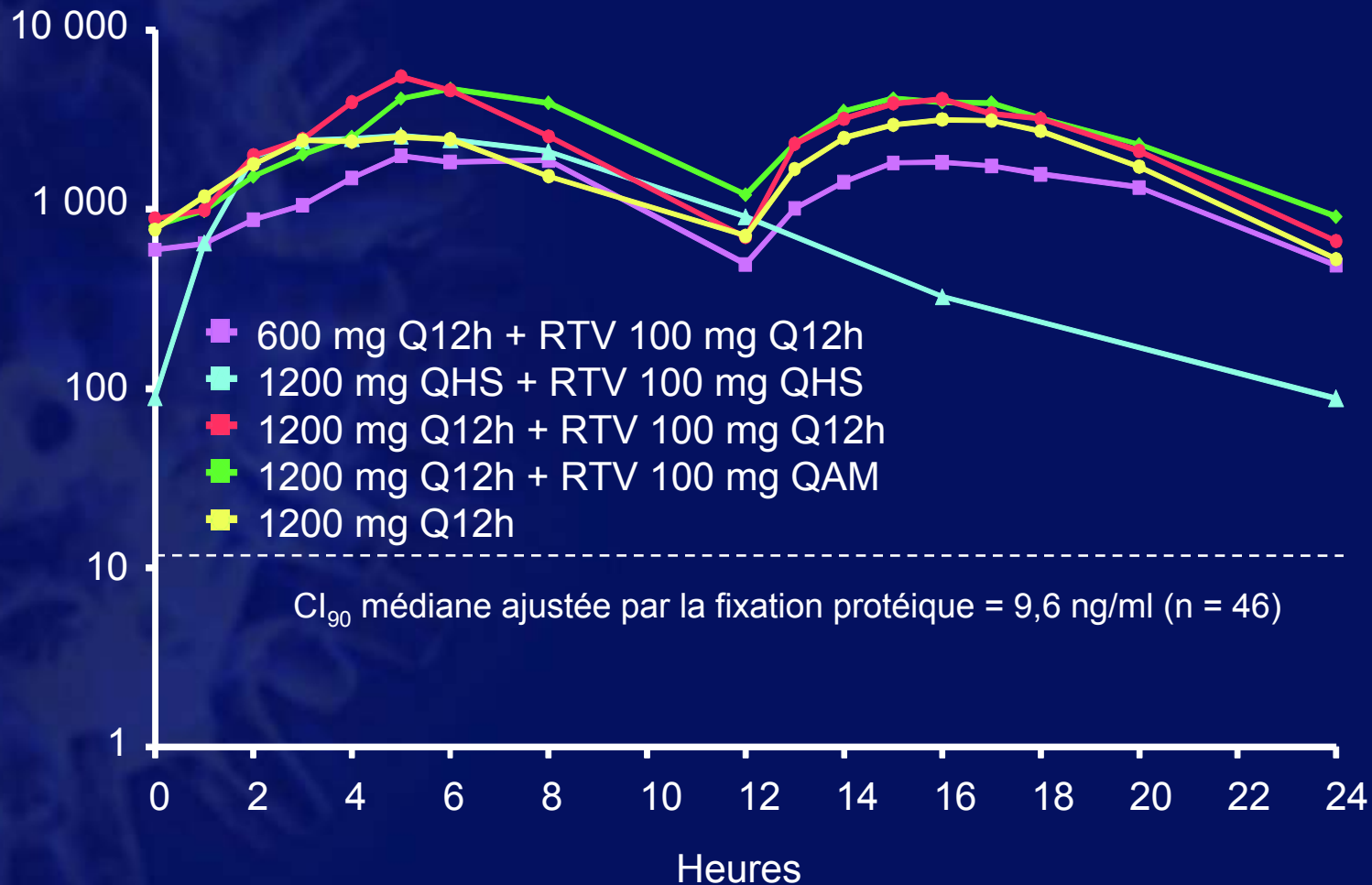
Médiane de la réduction maximale de CV (en excluant les patients avec valeur de CI_{50} à J0 inconnue ou $> 0,1 \mu M$)



- Augmentation médiane des CD4 à J8 : + 28 à + 106/mm³ selon le groupe
- Augmentation médiane des CD8 à J8 : + 69 à + 288/mm³ selon le groupe
- Evénements indésirables rapportés chez au moins 20 % des 50 patients :
 - céphalées : 36 %
 - rash : 16 %
 - mictions urgentes : 14 %
 - rhinopharyngite : 12 %

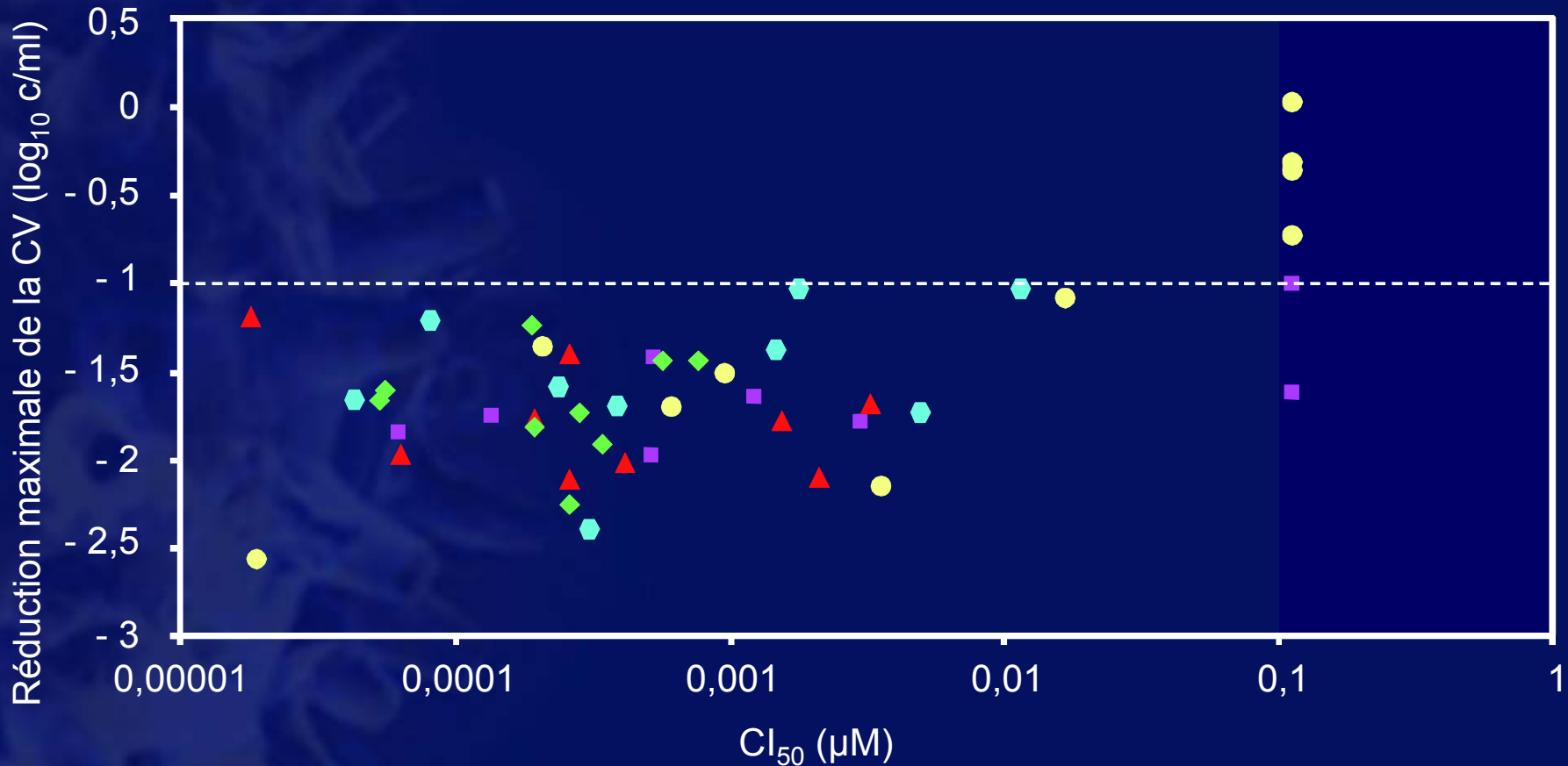
BMS-663068, inhibiteur d'attachement en phase 2 (3)

Concentrations plasmatiques moyennes (ng/ml)
du BMS-626529 à J8



BMS-663068, inhibiteur d'attachement en phase 2 (4)

CI_{50} : prédicteur potentiel de la réponse virologique



- 600 mg Q12h + RTV 100 mg Q12h (n = 8)
- ◆ 1200 mg QHS + RTV 100 mg QHS (n = 9)
- ▲ 1200 mg Q12h + RTV 100 mg Q12h (n = 9)

- 1200 mg Q12h + RTV 100 mg QAM (n = 10)
- 1200 mg Q12h (n = 10)

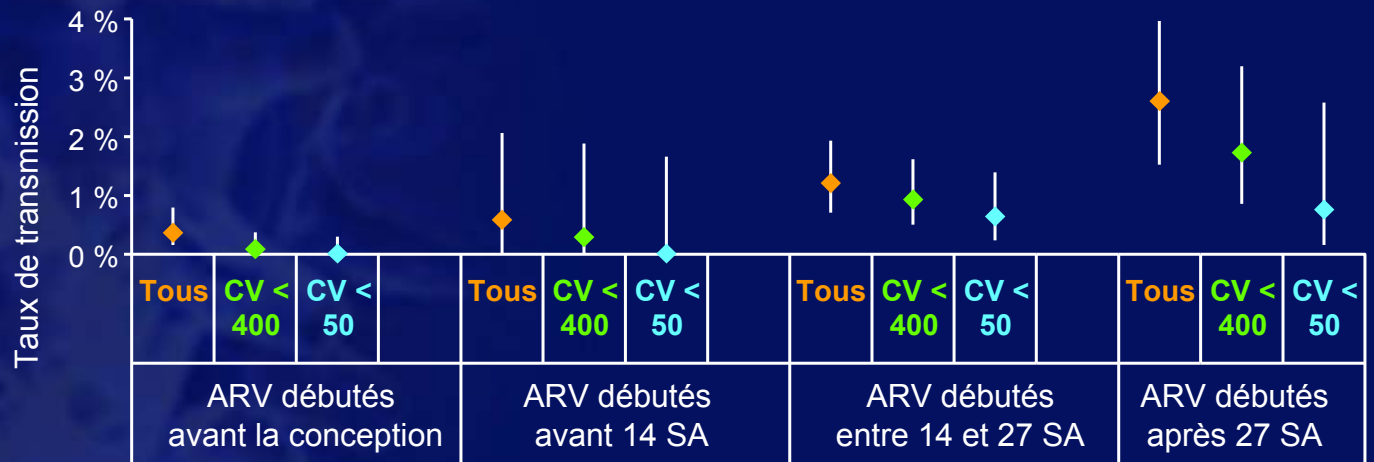
VI. Mère-enfant



...de la CROI 2011

Le risque de TME du VIH est d'autant plus faible que le traitement ARV est débuté tôt : étude dans ANRS EPF/CO1/11

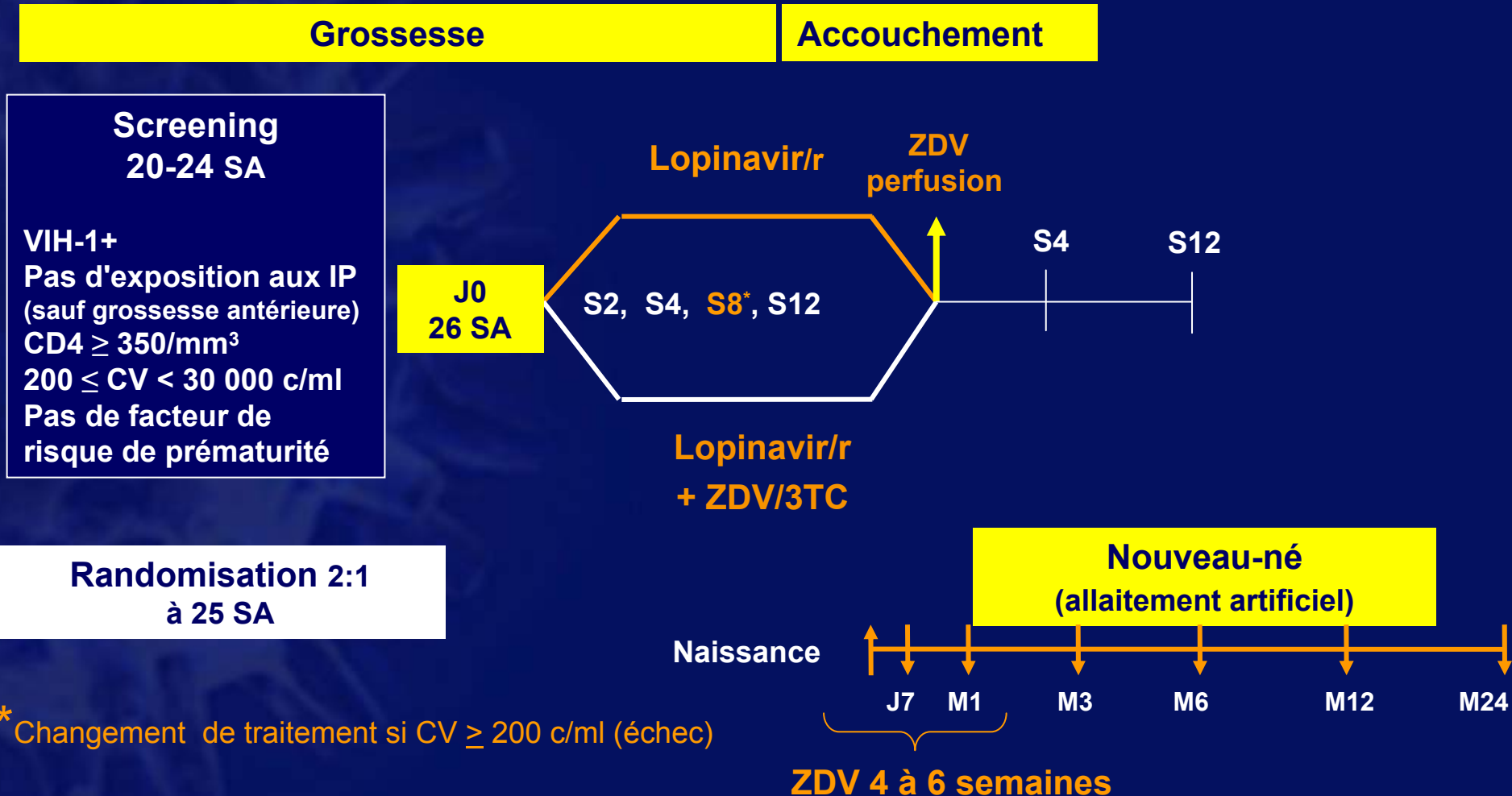
Taux de transmission (n/N) selon la date de début de traitement ARV et CV à l'accouchement													
Début ARV	Avant conception			1 ^{er} T (< 14 SA)			2 ^{ème} T (14-27 SA)			3 ^{ème} T (≥ 28 SA)			p
	CV à l'accouchement	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	
Ensemble	0,4	8	1 873	0,6	2	347	1,2	18	1 490	2,6	18	699	< 0,01
< 400 c/ml	0,1	2	1 629	0,3	1	292	0,9	12	1 289	1,7	9	522	< 0,01
< 50 c/ml	0,0	0	1 275	0,0	0	220	0,6	5	851	0,7	2	278	0,045



- Le taux de TME est égal à 0 si la CV est < 50 c/ml à l'accouchement et le traitement ARV entrepris avant 14 SA voire avant le début de la grossesse
- Il faut donc probablement envisager de débuter le traitement ARV dès que la grossesse est connue (voire planifiée)

Etude PRIMEVA/ANRS135 : LPV/r vs LPV/r + ZDV/3TC au cours de la grossesse (1)

Schéma de l'essai



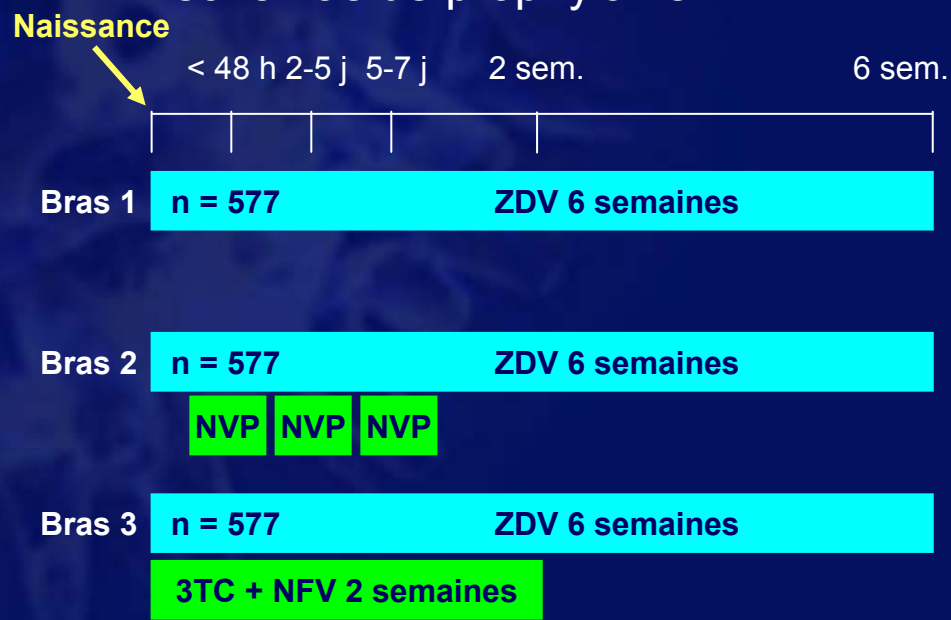
Etude PRIMEVA/ANRS135 : LPV/r vs LPV/r + ZDV/3TC au cours de la grossesse (2)

Analyse de l'efficacité à S8 et à l'accouchement (ITT – M = E)

	Monothérapie (n = 69)			Trithérapie (n = 36)			p
	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %	
CV à S8							
< 200 c/ml	61	88,4	78,4-97,6	34	94,4	81,3-99,3	0,18
CV max (c/ml)		6900			1901		
LPV C _{min} Médiane (IQR), ng/ml	51	4185	2460-5970	26	3435	2914-4180	0,2
CV à l'accouchement							
< 200 c/ml	63	91,3	82,0-96,7	35	97,2	85,5-99,9	0,41
< 50 c/ml	55	79,7	63,3-88,4	35	97,2	85,5-99,9	0,01
CV max (c/ml)		890			2118		
Transmission VIH	0	0,0	0 - 5,2	1	2,8	0,07 - 14,5	0,34

Essai HPTN040/PACTG1043 : recherche du meilleur schéma ARV néonatal en cas de diagnostic de l'infection VIH maternelle au moment de l'accouchement (1)

- Hypothèse
 - Multithérapie plus efficace que monothérapie par ZDV
- Schéma de l'essai
 - Essai international randomisé ouvert comparant efficacité, sécurité et tolérance de 3 schémas de prophylaxie ARV



- Critères d'inclusion
 - Mère jamais exposée aux ARV
 - Test VIH+ chez la mère en per-partum ou chez le n-né
 - Consentement maternel
 - Voie orale possible
 - Pas de grande prématurité
 - Poids de naissance > 1,5 kg
- Mesures associées
 - ARV débutés avant H48
 - Allaitement artificiel exclusif
- Analyse
 - Efficacité à 3 mois
 - Exclusion de l'analyse d'efficacité des enfants avec ADN VIH+ à la naissance



Essai HPTN040/PACTG1043 : recherche du meilleur schéma ARV néonatal en cas de diagnostic de l'infection VIH maternelle au moment de l'accouchement (2)

- Caractéristiques des mères (n = 1 745)
 - Age : médiane 26 ans
 - Lymphocytes CD4 : médiane 463/mm³
 - CV VIH : médiane 4,17 log₁₀ c/ml
 - Accouchement : 36 % césarienne, ZDV per-partum 41 %

- Caractéristiques des nouveau-nés
 - Poids de naissance : médiane = 3 kg
 - Age gestationnel > 36 SA chez 90 %
 - Taux de perdus de vue : 3,6 %

	Globale	ZDV	ZDV + NVP	ZDV + 3TC + NFV	p
Mortalité	2,6 % (aucun décès imputable au traitement)	2,0 %	2,8 %	3,1 %	0,49
Transmission intra-partum du VIH (évaluée à S6)	2,8 %	4,9 %	2,2 %	2,5 %	0,045

Essai HPTN040/PACTG1043 : recherche du meilleur schéma ARV néonatal en cas de diagnostic de l'infection VIH maternelle au moment de l'accouchement (3)

Facteurs de risque de transmission (RLMA*)

	OR (IC 95 %)	p
Bras de traitement		
ZDV + 3TC + NFV	0,48 (0,24 - 0,99)	0,0452
ZDV + NVP	0,41 (0,19 - 0,82)	0,0171
ZDV	1,0	
CV (par log ₁₀ c/ml)	2,09 (1,42 - 3,09)	0,0002
CD4 (par 100 CD4/mm ³)	0,96 (0,86 - 1,07)	0,4276

* Régression logistique multivariée ajustée

- Facteurs non associés
 - âge, origine ethnique ou géographique, CD4, syphilis maternelle, âge gestationnel, mode d'accouchement, ZDV per-partum

Toxicité (grade ≥ 2)

Sujets avec des résultats anormaux	ZDV	ZDV + NVP	ZDV + 3TC + NFV	Total	p
Anémie	153	131	147	431	0,307
Neutropénie	93	84	153	330	< 0,0001
Transaminases (ASAT)	18	11	14	43	0,428
Thrombopénie (< 75 000)	9	7	10	26	0,750
Total	286	246	332	864	

- Conclusions
 - les multithérapies sont plus efficaces que la monothérapie
 - la bithérapie est mieux tolérée et pourrait être préférée si non associée à une majoration du risque de résistance

Augmentation du taux de prématurité entre 1999 et 2009 dans ANRS EPF/CO1/11

- Le taux de prématurité est passé de 9,2 % en 1990-93 à 14,3 % en 2005-09
- Il s'agit plus de prématurité induite (accouchements déclenchés pour complications obstétricales) que spontanée

Taux et risque de prématurité (analyse multivariée ajustée*, n = 945)

	% < 37 SA	(n/N)	HR ajusté	IC 95 %	p
Statut marital					
Couple ou père connu	12,9	(153/1187)	1		0,06
Célibataire et père inconnu	25,8	(17/66)	1,87	(0,97-3,61)	
Age gestationnel en début de suivi					
≤ 20 SA	11,8	(106/897)	1		0,009
> 20 SA	17,9	(56/313)	1,72	(1,15-2,57)	
Groupe CDC le plus élevé					
A/B	12,8	(150/1168)	1		0,04
C	26	(13/50)	2,1	(1,04-4,23)	
Type de traitement ARV					
Avec IP non boosté	9,1	(17/187)	1		0,03
Avec IP/r	14,4	(153/1066)	2,03	(1,06-3,89)	

* Ajustement sur âge maternel, UDIV, IMC, tabac, AMP, co-infection VHC, CV préthérapeutique

- L'exposition au ritonavir est associée à un sur-risque significatif de prématurité en analyse multivariée

Essai IMPAACT P1060 : NVP vs LPV/r (+ ZDV/3TC) 158 chez des enfants VIH+ jamais exposés à NVP : essai randomisé en Afrique subsaharienne (1)

Schéma de l'étude

Cohorte 1
exposition à NVPdu

n = 288 dans chaque cohorte

NVP/ZDV/3TC

LPV/r/ZDV/3TC

Cohorte 2
pas de NVPdu

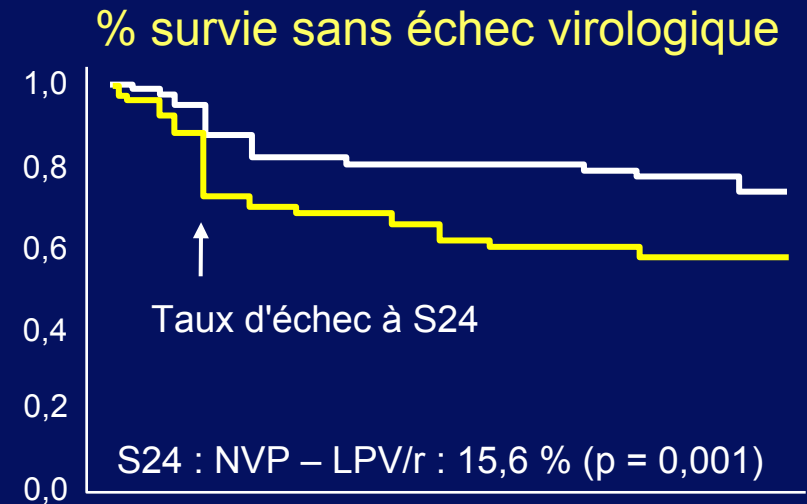
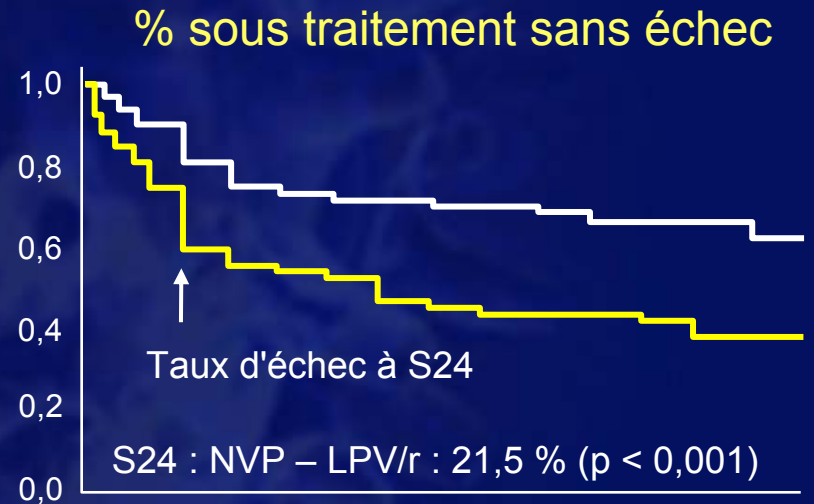
NVP/ZDV/3TC

LPV/r/ZDV/3TC

- L'infériorité de NVP avait déjà été démontrée dans la cohorte 1 des enfants ayant reçu une dose unique de NVP à la naissance
- Les résultats de la cohorte 2 sont présentés ici
- Absence d'exposition à NVP affirmée par
 - naissance avant accès à NVPdu
 - naissance avant diagnostic de VIH chez la mère
 - données du dossier de la mère et de l'enfant ou de l'interrogatoire considérées comme fiables
- Critère de jugement principal
 - Échec virologique ou arrêt (toutes causes) du traitement avant S24
 - Échec virologique défini par
 - Baisse de CV $< 1 \log_{10}$ c/ml à S12-S24
 - CV > 400 c/ml à S24

Essai IMPAACT P1060 : NVP vs LPV/r (+ ZDV/3TC) 159 chez des enfants VIH+ jamais exposés à NVP : essai randomisé en Afrique subsaharienne (2)

- Octobre 2010 : recommandation du DSMB d'interrompre l'essai en raison d'une différence significative entre les 2 bras
- Résultats sur les données à l'arrêt de l'essai
 - 288 enfants, âge médian : 1,7 ans (73 % > 1 an)



Sem.	0	24	48	72	96	120	144	168
N à risque								
NVP	147	109	68	47	25	20	12	7
LPV/r	140	125	93	54	33	26	17	9

Sem.	0	24	48	72	96	120	144	168
N à risque								
NVP	147	124	78	55	31	24	16	7
LPV/r	140	131	100	60	37	30	19	10

Toxicité néonatale du Kaletra[®] en solution buvable (1)

- Par le passé, 2 articles ont rapporté la survenue d'effets indésirables chez des prématurés à la suite de prise de Kaletra[®] en solution buvable (*Lopriore E, AIDS 2007 et McArthur M, Ped Infect Dis J 2009*)
- **Objectif de l'étude** : rechercher dans la base nationale américaine de pharmacovigilance de la FDA toutes les notifications d'effets indésirables avec Kaletra[®] en solution buvable chez les enfants < 2 ans
- **Contexte réglementaire**
 - l'OMS a fixé la dose maximale quotidienne tolérable de propylène glycol (PG) dans l'alimentation à 25 mg/kg
 - l'EMA recommande de ne pas dépasser une concentration sanguine d'éthanol (EtOH) de 0,125 g/l à la suite d'une unité de prise d'un médicament
 - la FDA a approuvé l'utilisation de Kaletra[®] chez les enfants > 14 jours alors que les recommandations américaines HIV/AIDS déconseillent son utilisation chez les prématurés en période post-natale immédiate

Toxicité néonatale du Kaletra[®] en solution buvable (2)

- Kaletra[®] en solution buvable contient 356,3 mg/ml d'éthanol (42 % v/v) et 152,7 mg/ml de propylène glycol
- Les C_{\max} de LPV sont de $5,2 \pm 1,8$ mg/l chez les enfants nés à terme d'environ 6 semaines recevant des doses de LPV/r de 300/75 mg/m² x 2/j (Etude PK1030)
- **Contexte pharmacocinétique**
 - EtOH et PG sont métabolisés par l'alcool déshydrogénase hépatique (ADH) respectivement à 95 % et 55-75 %. PG est ensuite transformé en acide lactique et 25-45 % sont éliminés inchangés dans l'urine
 - Inhibition compétitive de l'ADH par EtOH qui engendre une majoration de l'exposition au PG
 - $T_{1/2}$ de PG chez les enfants prématurés ~ 19,3 heures
 - Passage transplacentaire du LPV ~ 5-25 % in vivo
 - Equipement enzymatique (ADH, CYP3A4) et fonctions rénales du nouveau né sont immatures

Toxicité néonatale du Kaletra[®] en solution buvable (3)

- Résultats
 - 10 cas (7 filles) ont été trouvés dans la base US de pharmacovigilance
 - Evolution fatale (n = 1), pronostic vital engagé (2), hospitalisation (4)
 - 8/10 prématurés, poids moyen : 1 520 g, surface corporelle : 0,125 m²
 - Kaletra[®] solution orale :
 - âge de 1^{er} traitement : jour de naissance (n = 7), J1 (1), J34 (1)
 - dose : 230 mg/m² bid (n = 2), 300 mg/m² (2), 30 mg tid (2), 40 mg bid (1), 20 mg/kg (1), 520 mg qd (1)
 - Autres ARV associés (n = 6) : ZDV (6), 3TC (4), NVP (1)
 - Chronologie des effets indésirables :
 - survenue le jour même (n = 1), à J2 (2), à J3 (2), à J6 (3) et à J20 (1)
 - disparition ou amélioration après arrêt de Kaletra[®] : à J1 (n = 1), à J2 (1), à J3 (1), dans les 72 h (1) et dans les 5 jours (1)
 - Concentrations plasma de LPV les plus élevées : 16,2 à 29,2 mg/l (n = 5)
 - Concentrations sanguines d'EtOH de 0,065 à 1,11 g/l (n = 7)
 - Doses de PG ingérées : 76,5 à 541,2 mg/kg/j
- Symptomatologie : toxicité cardiaque (n = 7), insuffisance rénale aiguë (5), ↘ Clcr (1), ↗ lactatémie (2), ↗ kaliémie (4), insuffisance respiratoire (2), hypotonie (1), EEG anormal (1) et dépression SNC (1)

Essai IMPAACT P1066 : 1^{ers} résultats des gommes à mâcher de RAL pédiatrique (1)

- Etude ouverte, chez des enfants VIH+ prétraités et recevant un traitement ARV contenant RAL en gomme à mâcher
- Inclusion de patients en échec âgés de 2 à 5 ans, CV > 1 000 c/ml, naïfs d'inhibiteurs d'intégrase
- **Schéma de l'étude :**
 - Addition de RAL 6 mg/kg au traitement ARV existant
 - PK plasma intensives entre J5 et J12 après l'initiation
 - Analyse des paramètres PK habituels (ASC, C_{min}, C_{max}, CI/F)
- Interprétation par rapport aux données PK disponibles chez les enfants de 6 à 18 ans (formulation adulte) et de 6 à 11 ans (gommes à mâcher) et par rapport à CI₉₅ in vitro d'environ 15 ng/ml (WT)
- Analyse virologique (ITT) :
 - Définition du succès : \blacktriangledown CV $\geq 1 \log_{10}$ c/ml entre J0-S12 ou J0-S24 ou CV < 400 c/ml et encore sous traitement à S12 ou S24
 - Les arrêts de traitement avant S12 ou S24 sont considérés comme des échecs

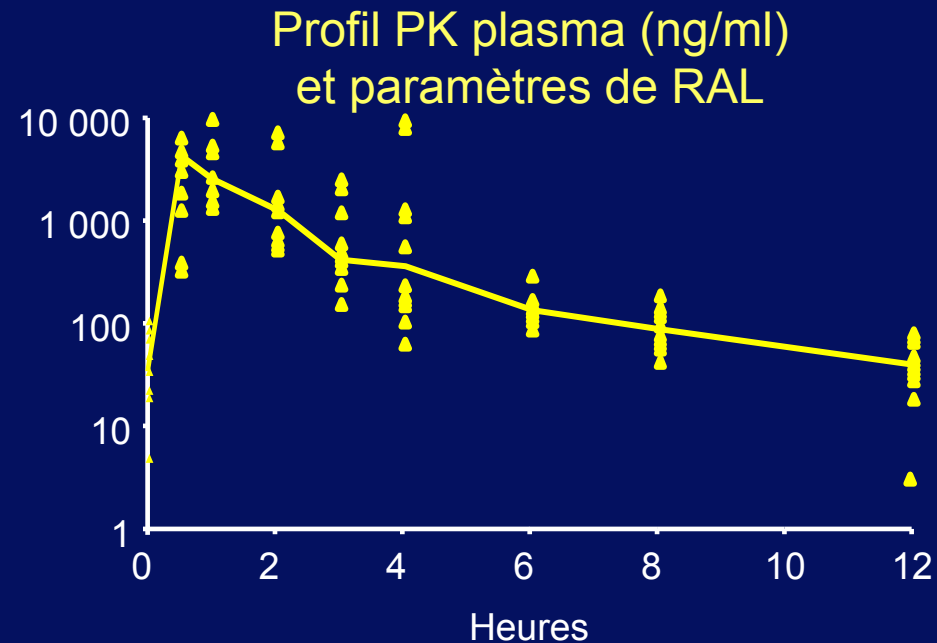
Essai IMPAACT P1066 : 1^{ers} résultats des gommages à mâcher de RAL pédiatrique (2)

• Caractéristiques à J0 (moyenne, extrêmes)

- Sous-étude PK : 12 enfants inclus (8 filles), 3 ans (2-5), 14,3 kg (11,8-19,5), 1 505 CD4/mm³ (33 %), CV ~ 4,14 log₁₀ c/ml, dose de RAL ~ 6,24 mg/kg bid
- Etude Cohorte III (21 enfants) résultats à S12 et S24 :
 - succès 86 % et 71 %
 - CV < 400 c/ml 76 % et 62 %
 - CV < 50 c/ml 43 % et 52 %

• Conclusions

- Même si la variabilité inter-patient des concentrations persiste avec cette nouvelle formulation, l'absorption intestinale semble meilleure qu'avec les comprimés
- Bonne tolérance des gommages à mâcher



Paramètres	Moyenne géométrique
ASC _{0→12h} (ng.h/ml)	8,0
C _{min} (ng/ml)	32
C _{max} (ng/ml)	4 329
CI/F (l/h) (CV %)	10,5 (77 %)

VII. Comorbidités

Abacavir et infarctus du myocarde : pas d'association dans une méta-analyse de la FDA

- Méthode : analyse de 26 essais randomisés comportant un bras avec ABC (16 essais GSK, 5 essais NIH et 5 essais académiques)

Caractéristiques des patients à l'inclusion dans les essais

	GSK		NIH		Académiques	
	ABC	Non-ABC	ABC	Non-ABC	ABC	Non-ABC
n	2 345	2 369	1 985	1 610	702	863
Hommes (%)	78 %	76 %	81 %	83 %	82 %	66 %
Âge, moyenne (DS)	36 (11,3)	37 (11,2)	38	39	42 (10)	42 (10)
IMC, kg/m ² , moyenne (DS)	24,3 (7,0)	24,4 (7,8)	-	-	24,1 (4,5)	24,3 (4,1)
CD4/mm ³ , moyenne (DS)	360 (280)	360 (300)	237	235	255 (276)	250 (279)
CV, log ₁₀ c/ml, moyenne (DS)	4,38 (1,08)	4,38 (1,08)	4,72	4,7	5,03 (0,73)	4,94 (0,71)

Résultats : différence de risque = 0,008 % (IC 95 % : - 0,26 ; 0,27)

Etudes	Evénements/sujets		Différence de risque (IC 95 %)
	ABC	Non-ABC	
GSK	6/2341	9/2 367	- 0,11 % (- 0,43 ; 0,21)
NIH	12/1985	9/1610	0,03 % (- 0,45 ; 0,51)
Académiques	6/702	4/863	0,31 % (- 0,53 % ; 1,16)
Ensemble	24/5028	22/4840	0,008 % (- 0,26 ; 0,27)

Relation entre risque coronarien et infection par le VIH, traitement antirétroviral et CD4 dans la cohorte Kaiser Permanente (1)

- Patients et méthodes : au sein de la cohorte KP
 - Suivi sur 1996-2008 de 20 775 patients VIH+ sous ARV ou non
 - Appariés sur âge, sexe, année et centre à 215 158 patients VIH-
 - Calcul de ratios d'incidence (référence = patients VIH-) avec ajustement sur obésité, diabète, consommation d'alcool et de tabac, prise d'antihypertenseurs et d'hypolipémiant

Ratios d'incidence d'événements coronariens chez les patients VIH+ (par rapport aux patients VIH-)

	Ratio d'incidence	IC 95 %
Événements coronariens	1,2	1,1 – 1,4
Infarctus du myocarde	1,4	1,3 – 1,7

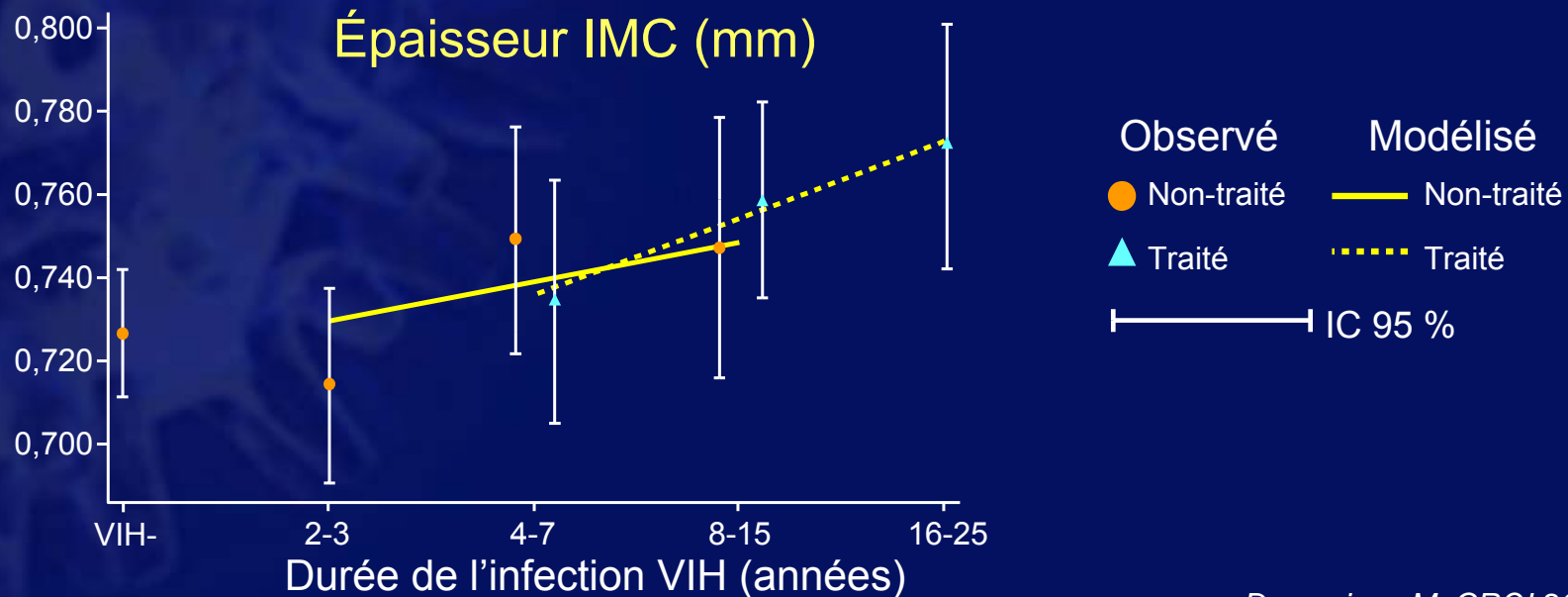
Relation entre risque coronarien et infection par le VIH, traitement antirétroviral et CD4 dans la cohorte Kaiser Permanente (2)

		CD4 les plus récents			Nadir CD4		
		RR	IC 95 %	p	RR	IC 95 %	p
Ratios d'incidence d'infarctus du myocarde selon statut VIH, traitement ARV et CD4							
VIH+, ARV+	CD4 \geq 500/mm ³	1,1	(0,9 - 1,5)	0,29	0,9	(0,5 - 1,6)	0,67
	CD4 201-499/mm ³	1,6	(1,3 - 2,0)	< 0,001	1,2	(0,9 - 1,5)	0,13
	CD4 \leq 200/mm ³	1,9	(1,4 - 2,6)	< 0,001	1,8	(1,5 - 2,1)	< 0,001
VIH+, ARV-	CD4 \geq 500/mm ³	1,5	(0,9 - 2,5)	0,08	1,0	(0,5 - 2,1)	0,93
	CD4 201-499/mm ³	1,2	(0,7 - 2,1)	0,46	1,7	(1,1 - 2,5)	0,016
	CD4 \leq 200/mm ³	0,8	(0,2 - 3,4)	0,82	0,7	(0,2 - 2,1)	0,52

- Des résultats similaires sont obtenus pour les événements coronariens dans leur ensemble
- L'infection par le VIH et l'immunodépression (nadir CD4 < 200/mm³) sont associés à une sur-incidence d'événements coronariens
- Absence de sur-incidence d'événements coronariens chez les patients VIH+ traités ayant plus de 500 CD4/mm³

Etude CHIC : c'est la durée de l'infection par le VIH et non celle du traitement ARV qui est associée à l'épaisseur de l'IMC

- *Collaboration on HIV, Inflammation and Cardiovascular disease*
 - Étude transversale de 3 groupes de 50 hommes n'ayant jamais fumé
 - VIH+, > 35 ans, sous HAART depuis au moins 4 ans, CV < 400 c/ml
 - VIH+ depuis ≥ 2 ans, appariés sur l'âge (± 5 ans), sans ARV
 - VIH-, appariés sur l'âge (± 5 ans) des sujets du 1^{er} groupe
 - L'épaisseur de l'intima-media carotidienne augmente avec la durée de l'infection par le VIH, indépendamment de la durée d'exposition aux ARV



Recherche des meilleurs paramètres lipidiques associés au risque coronarien : étude cas-témoins nichée dans SMART

- **Rappels**

- Apo B est la protéine structurelle de transport des lipoprotéines athérogènes (VLDL, IDL, large LDL et *small dense* LDL)
- ApoA1 est la principale protéine structurelle du HDL cholestérol

- **Patients**

- 100 cas : patients ayant présenté un événement coronarien confirmé (infarctus, angine de poitrine, revascularisation coronaire)
- 176 témoins : patients sans événement coronarien, appariés sur l'âge, le sexe, le pays et la date de randomisation

- **Méthode**

- Mesures centralisées des paramètres lipidiques sur échantillons congelés prélevés à l'inclusion (non à jeun)

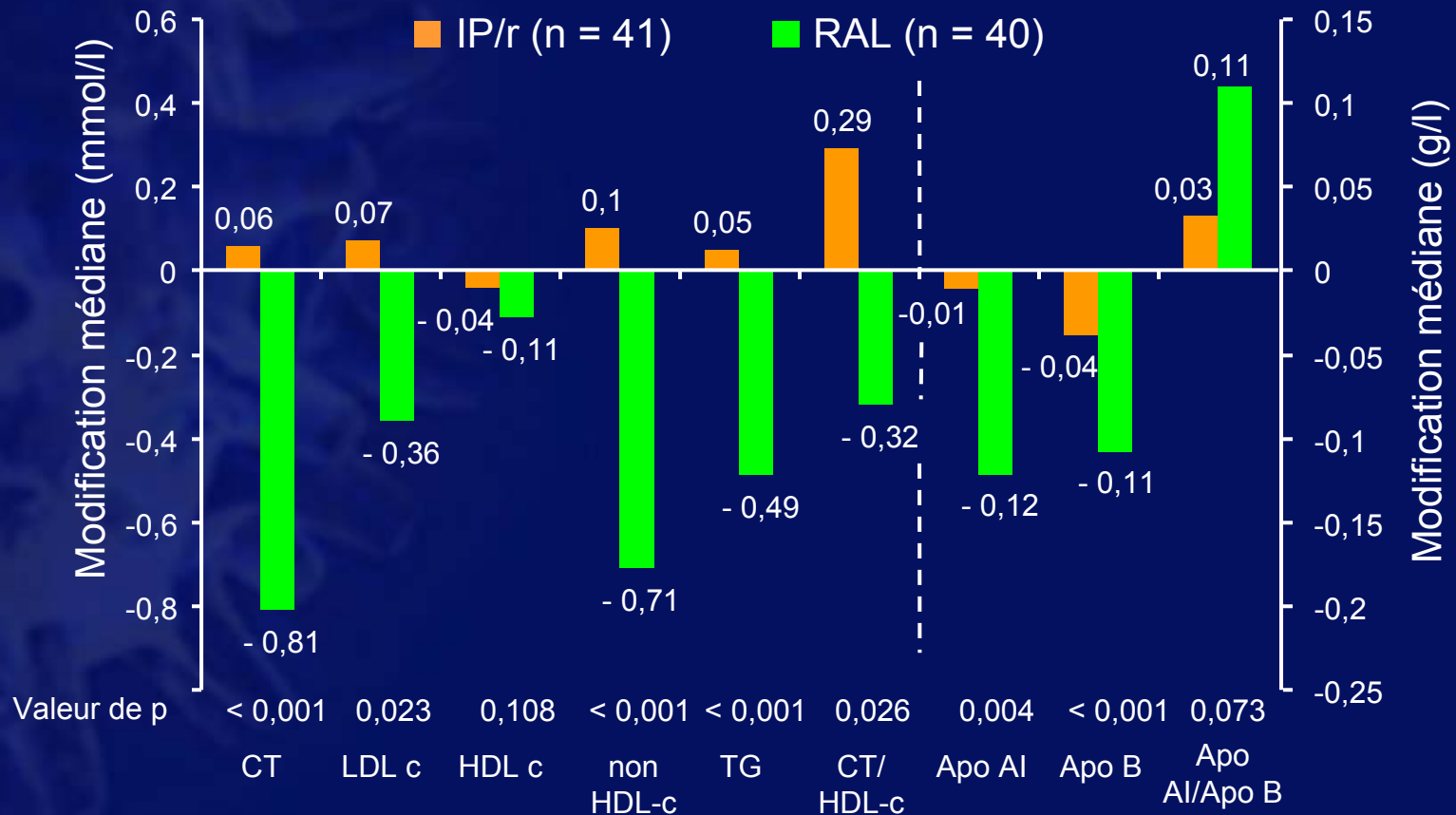
- **Résultats**

- 2 meilleurs prédicteurs de survenue d'un événement coronarien :
 - Apo B/Apo A1
 - Cholestérol total/HDL-cholestérol

Bilan lipidique dans l'essai SPIRAL

- Essai SPIRAL : switch de IP/r pour RAL, avec maintien des INTI, chez des patients avec charge virale indétectable : non-infériorité de la stratégie

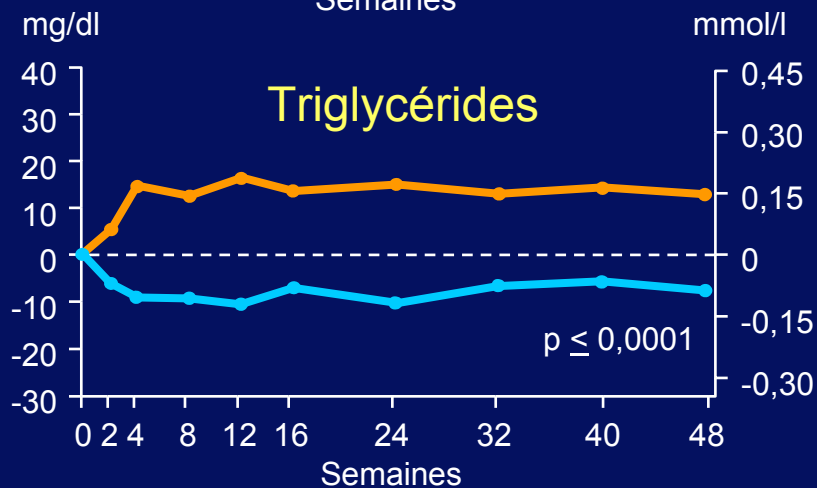
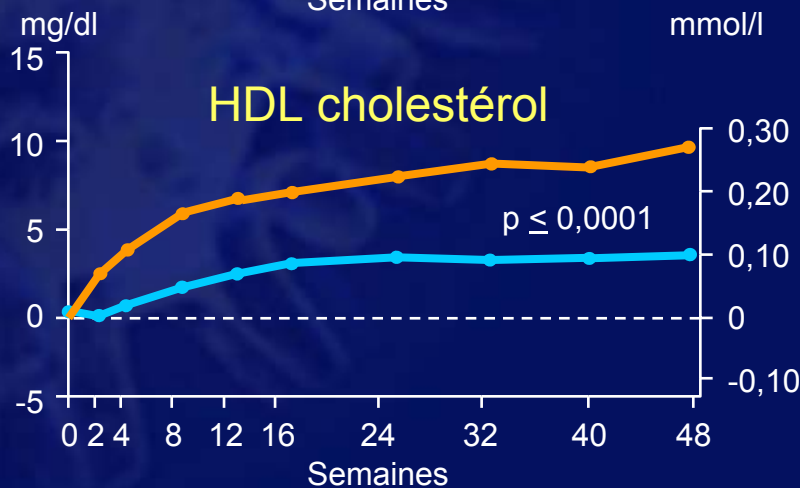
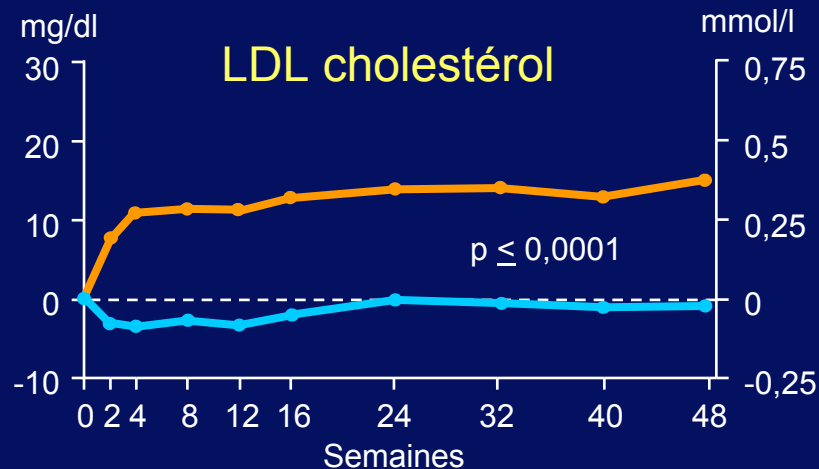
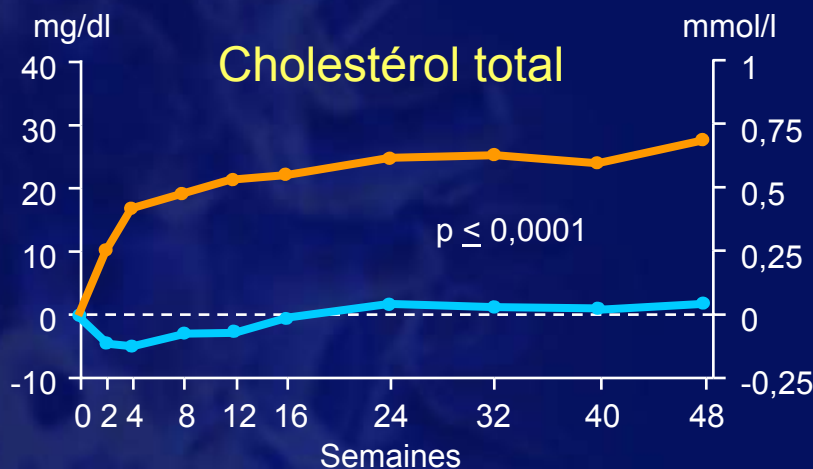
Modification moyenne des paramètres lipidiques à jeun entre J0 et M12



Profil lipidique de RIL vs EFV : essais ECHO et THRIVE

- Essais randomisés en 1^{ère} ligne de traitement : 2 INTI + (RIL ou EFV) qd
Modification des lipides à jeun entre J0 et S48

● RIL ● EFV



Diabète : incidence et facteurs de risque

- Cohorte APROCO-COPILOTE
- 1 046 patients VIH+
- Suivi 10 ans
- Incidence survenue diabète : 14,1 pour 1 000 années-patient

Facteurs de risque de diabète (analyse multivariée)

		HR (IC 95 %)	p
Age à l'inclusion	< 40 ans	Référence	< 0,0001
	40-50 ans	2,13 (1,36 - 3,33)	
	> 50 ans	3,51 (2,16 - 5,72)	
IMC à l'inclusion (kg/m ²)	< 25	Référence	0,003
	25-30	1,98 (1,27 - 3,08)	
	> 30	2,27 (1,08 - 4,75)	
Rapport taille/hanche (♂/♀) à M12-M20	< 0,97 / 0,92	Référence	< 0,0001
	≥ 0,97 / 0,92	3,95 (2,36 - 6,58)	
	Manquant	1,93 (1,12 - 3,33)	
Lipoatrophie lors du suivi		1,92 (1,20 - 3,09)	0,007
Durée cumulée IDV		1,92 (1,30 - 2,83)	0,001
Durée cumulée ddl		1,51 (1,01 - 2,26)	0,05
Durée cumulée d4T		2,77 (1,68 - 4,57)	< 0,0001

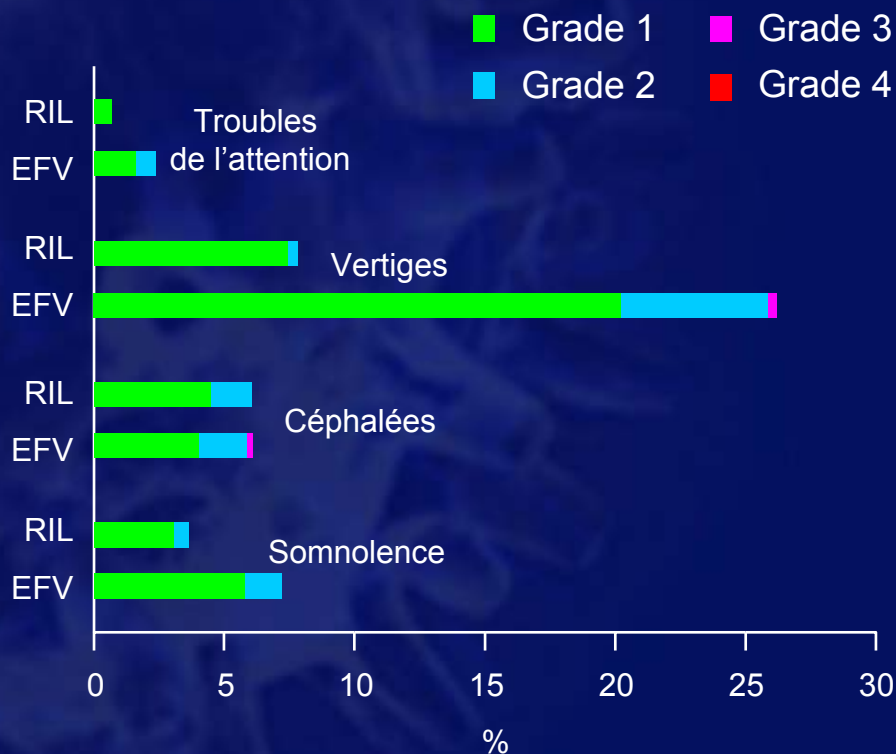
Etude ACTG5224s : évaluation de la graisse abdominale

- Sous-étude métabolique de l'essai ACTG 5202 :
ATV/r vs EFV + double aveugle de ABC/3TC ou TDF/FTC
- Evaluation par DEXA et Scanner
- **Résultats**
 - augmentation de la graisse viscérale abdominale non significativement différente entre TDF/FTC et ABC/3TC
 - ATV/r entraîne une augmentation plus importante de la graisse abdominale et une tendance à une augmentation plus importante de la graisse viscérale abdominale que EFV (différence respectivement de + 15 % et + 14 %)
 - gain moyen de graisse abdominale : + 1,8 kg ;
sous ATV/r gain de 1,1 kg de plus que sous EFV

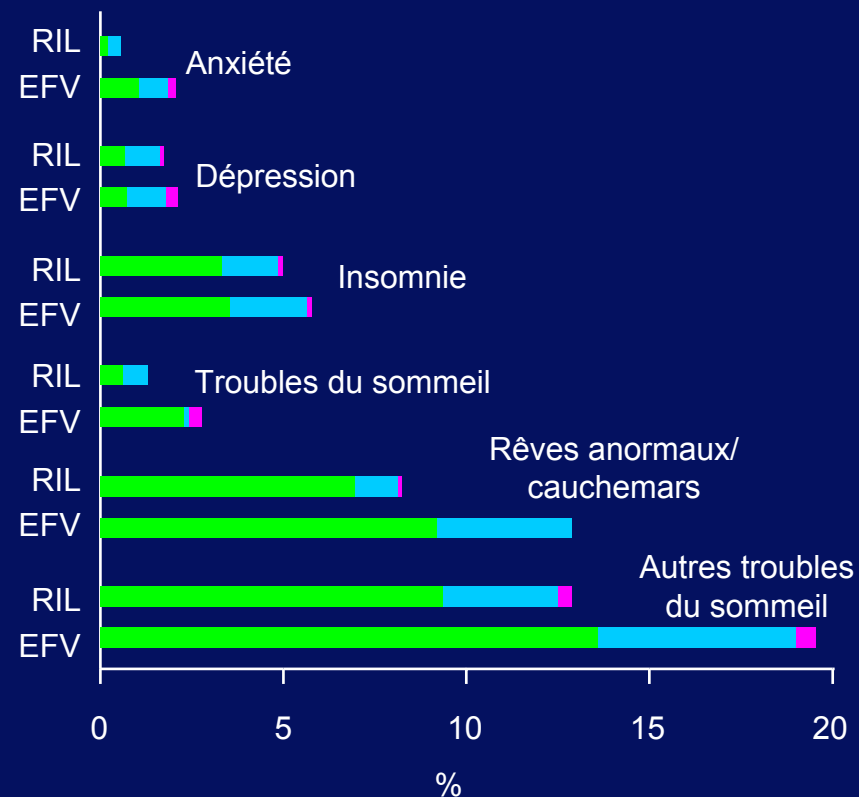
Tolérance neuro-psychiatrique de RIL vs EFV : essais ECHO et THRIVE

- Essais randomisés en 1^{ère} ligne de traitement : 2 INTI + (RIL ou EFV) qd

Incidence des troubles neurologiques
liés ou possiblement liés au traitement



Incidence des troubles psychiatriques
liés ou possiblement liés au traitement



Troubles neuro-cognitifs : nouvelles données

- Association à une augmentation du LPS plasmatique ⁽¹⁾
- Association à un taux bas du rapport albumine LCR/sérique ⁽²⁾
 - Traduit une moindre perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, pouvant entraver la diffusion des ARV dans le SNC
- La minocycline per os réduit la charge virale cérébrale et l'activation immunitaire macrophagique dans le cerveau, la rate et le tractus intestinal, chez le macaque rhésus ⁽³⁾
- Echec du traitement par minocycline ⁽⁴⁾
 - Étude randomisée, 24 semaines, en double aveugle chez 107 patients
- Corrélation entre le score CPE CHARTER 2010 et la charge virale indétectable dans le LCR et une meilleure performance neuropsychologique ⁽⁵⁾
- Amélioration neurocognitive non significativement différente entre 3 schémas d'ARV en 1^{ère} ligne : ZDV/3TC/EFV, ddI/FTC/ATV, TDF/FTC/EFV ⁽⁶⁾

(1) Carsenti-Dellamonica H, CROI 2011, Abs. 404 ; (2) Letendre S, CROI 2011, Abs. 408 ; (3) Morel J, CROI 2011, Abs. 422 ;

(4) Sacktor N, CROI 2011, Abs. 421 ; (5) Arendt G, CROI 2011, Abs. 425 ; (6) Robertson K, CROI 2011, Abs. 428

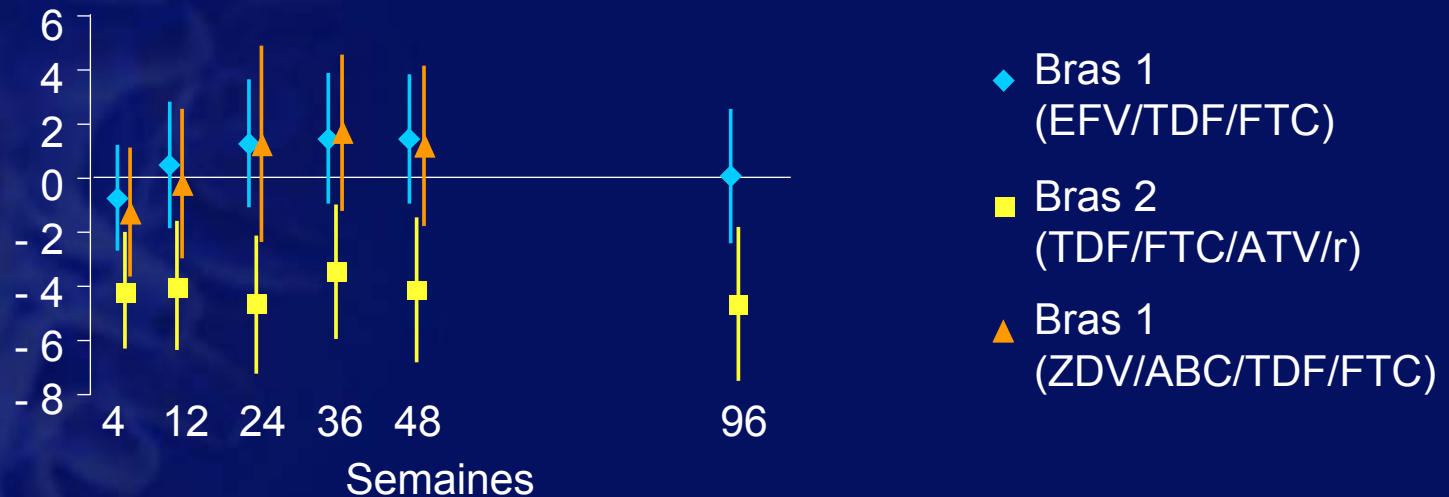
Effet neuroprotecteur du maraviroc dans un modèle macaque

- Macaques infectés par souche de SIV neurovirulente
 - 22 macaques non traités
 - 6 macaques traités par MVC seul 200 mg p.o. bid, de J24 post-infection à J180
- Concentrations MVC dans le LCR = 2 à 3 % des concentrations plasmatiques mais supérieures à la CI_{50} du virus
- A 180 jours : survie de 50 % des animaux traités par MVC, décès de tous les animaux non traités
- Diminution marquée de la réplication du SIV dans le cerveau (5/6 avec virus indétectable) et diminution des réponses immunes cellulaires dans le LCR chez les animaux traités
- **Conclusion** : l'addition de MVC à un traitement ARV pourrait avoir un effet bénéfique sur le plan neurologique et mériterait d'être testé sur le plan clinique

Atteinte de la fonction rénale : résultats à S96 de l'essai randomisé ALTAIR

- Essai randomisé ALTAIR : patients naïfs avec $CD4 > 50/mm^3$
 - Bras 1 : TDF/FTC + EFV
 - Bras 2 : TDF/FTC + ATV/r
 - Bras 3 : TDF/FTC + ZDV + ABC (bras arrêté à S48)

Evolution de la fonction rénale [DFG (ml/min/1,73m²)]



- Les différences observées sont faibles mais significatives
- L'atteinte de la fonction rénale est modeste, constituée tôt (dès 4 semaines) et ne se majore pas ensuite

Déficit en vitamine D : impact des ARV (1)

- Cohorte Dat'AIDS (base NADIS)
- 3 085 patients avec dosage 25(OH)-vitamine D
 - hommes 72,6 %
 - âge médian 45 ans
 - durée médiane infection VIH 11,7 ans
 - stade C du CDC 21,1 %
 - nadir de CD4, médiane 202/mm³
 - CD4 actuels, médiane 560/mm³
 - co-infection VHB et/ou VHC 18,3 %
 - naïfs d'ARV 11 %
- Insuffisance en vitamine D ($10 < 25(\text{OH})\text{-vit D} < 30$ ng/ml) : 55,4 %
- Déficit en vitamine D (< 10 ng/ml) : 31,1 %

Déficit en vitamine D : impact des ARV (2)

Paramètres influençant le taux de 25(OH)-vitamine D dans la population globale (n = 3 049) - Analyse multivariée

Paramètre	Coefficient β	p
Age	0,026	NS
Sexe féminin	- 1,92	< 0,0001
Fumeur	- 2,21	< 0,0001
CD4 < 350/mm ³ ou sida au diagnostic de VIH	-1,04	0,03
Hiver vs automne	- 3,6	< 0,0001
Eté vs automne	7,08	< 0,0001
Naïfs d'ARV (n = 338)	3,12	< 0,0001
IMC (kg/m ²)	- 0,25	< 0,0001

Déficit en vitamine D : impact des ARV (3)

Paramètres influençant le taux de 25(OH)-vitamine D chez les patients sous ARVs (incluant les classes d'ARV) - Analyse multivariée

Paramètre	Coefficient β	p
Durée traitement ARV actuel	- 0,02	0,04
Sexe féminin	- 1,74	0,0002
Fumeur	- 2,31	< 0,0001
Hiver vs automne	- 3,85	< 0,0001
Eté vs automne	6,29	< 0,0001
IMC (kg/m ²)	- 0,27	< 0,0001
Nadir CD4	0,004	0,003
Traitement avec IP	0,57	0,38
Traitement avec INNTI	- 0,98	0,12
Traitement avec inhibiteur d'intégrase	1,28	0,09

Déficit en vitamine D : impact des ARV (4)

Paramètres influençant le taux de 25(OH)-vitamine D chez les patients sous ARV (modèle incluant les différents ARV) - Analyse multivariée

Schéma ARV avec	Coefficient β	p
ZDV	- 3,14	0,0009
ABC	- 1,31	0,09
TDF	1,80	0,04
EFV	- 3,81	< 0,0001
ATV	- 2,13	0,07

Pas d'effet de 3TC, FTC, d4T, ddi, NVP, ETR, RTV, SQV, APV, DRV, LPV, RAL

Paramètres influençant le taux de 25(OH)-vitamine D chez les patients sous ARV (modèle incluant les différents ARV et la combinaison TDF/FTC/EFV)

Analyse multivariée

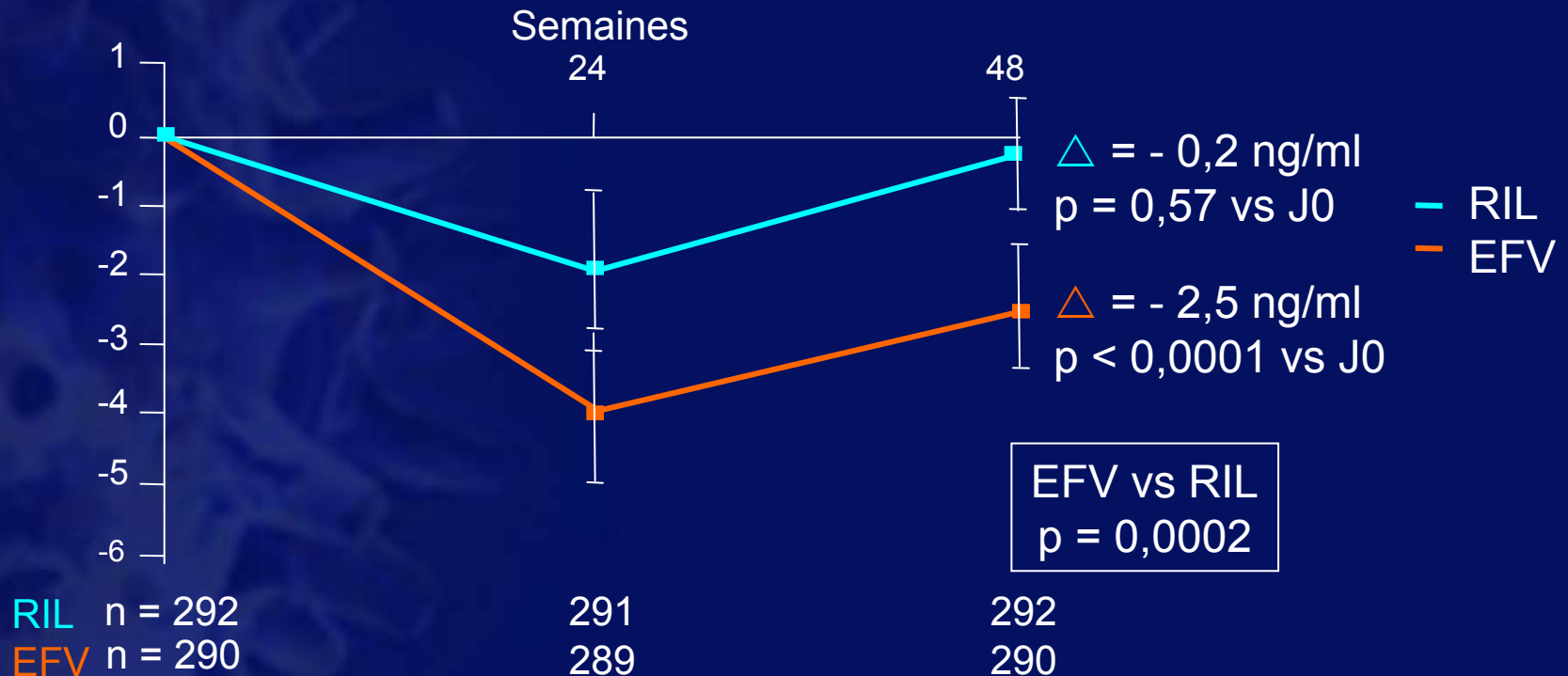
Schéma ARV avec	Coefficient β	p
ZDV (n = 312)	- 2,20	0,003
TDF (n = 1 321)	1,96	< 0,0001
EFV (n = 508)	- 3,90	< 0,0001
TDF/FTC/EFV (n = 275)	1,24	0,23

Déficit en vitamine D sous RIL vs EFV : essai ECHO (1)

- Essai randomisé de phase 3, en double aveugle, comparant chez 690 patients TDF/FTC + RIL 25 mg qd vs TDF/FTC + EFV en 1^{ère} ligne de traitement ARV
- Mesure 25(OH)-vitamine D à J0, S24 et S48
 - taux normal ≥ 30 ng/ml
 - insuffisance : 21-29 ng/ml
 - déficit : 10-20 ng/ml
 - déficit sévère : < 10 ng/ml
- A J0, taux bas (< 30 ng/ml) de vitamine D chez 72 % des patients
- A S48, taux de vitamine D
 - reste inchangé sous RIL
 - diminue significativement sous EFV
 - risque de progression vers un déficit sévère en vitamine D
 - Si insuffisance ou déficit à J0 : 8 % sous EFV vs 2 % sous RIL ($p = 0,0079$)
 - Si déficit à J0 : 20 % sous EFV vs 4 % sous RIL ($p = 0,0042$)

Déficit en vitamine D sous RIL vs EFV : essai ECHO (2)

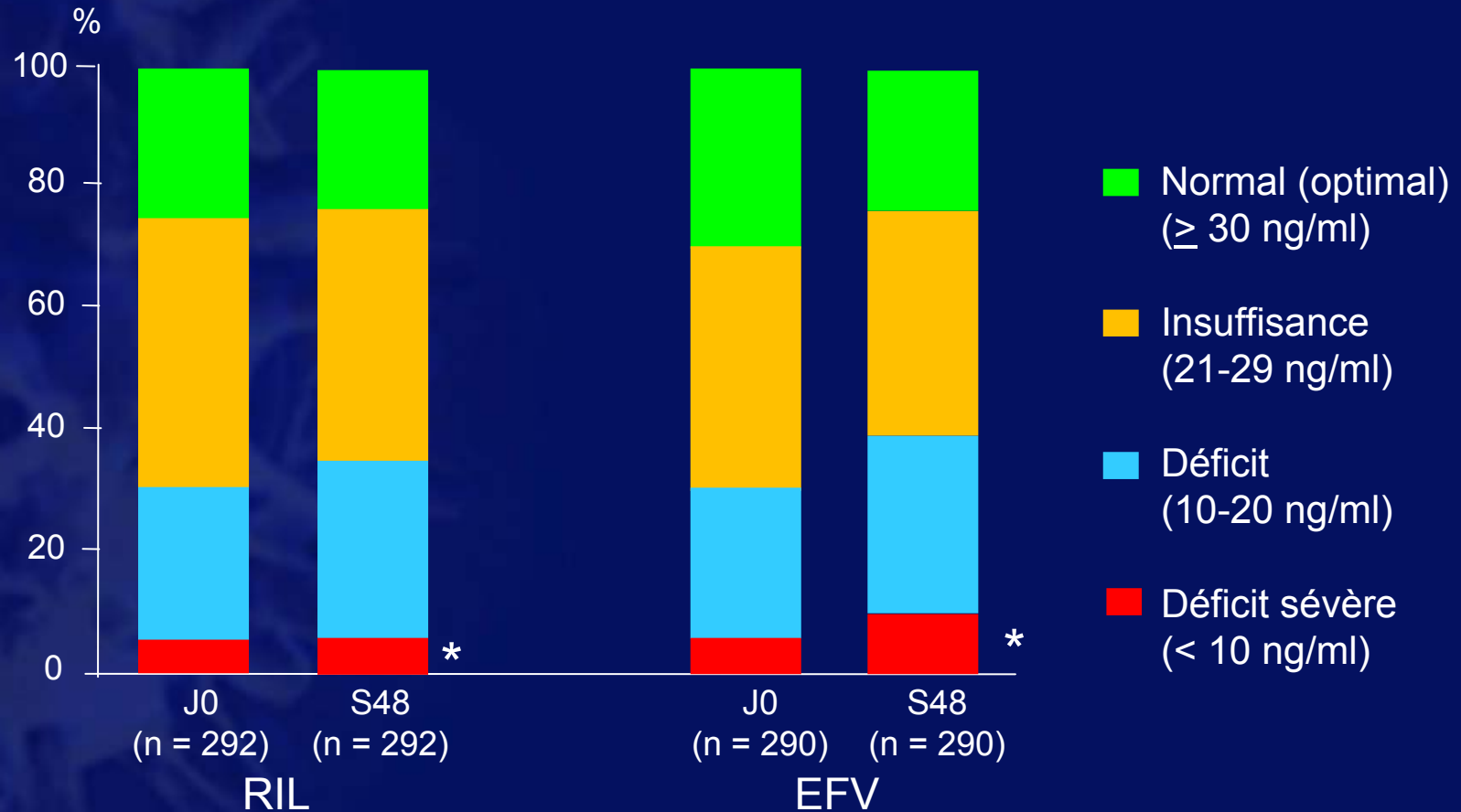
Modification moyenne 25(OH)-vitamine D (ng/ml, IC 95 %)



- La majorité des patients ont été inclus dans l'hémisphère nord durant l'hiver

Déficit en vitamine D sous RIL vs EFV : essai ECHO (3)

% de patients dans les différentes catégories de taux de 25(OH)-vitamine D



* p = 0,032

Supplémentation en vitamine D de patients sous TDF

- 203 adultes, 18-25 ans, VIH+
- Sous traitement ARV avec TDF (n = 118) ou sans TDF (n = 85)
- Randomisation : placebo ou vitamine D3 50 000 UI à J0, S4 et S8
- A l'inclusion, le taux de parathormone (PTH) est plus élevé chez les patients sous TDF et chez ceux ayant une insuffisance en vitamine D (< 20 ng/ml)
- Groupe traité : taux vitamine D \geq 20 ng/ml de 48 % à J0 vs 95 % à S12
- Sous vitamine D
 - groupe sans TDF : pas de modification des paramètres biologiques du remodelage osseux, et de la PTH
 - groupe TDF : diminution de la PTH (p = 0,003), quel que soit le taux de vitamine D à J0, pas d'effet sur le taux de réabsorption tubulaire des phosphates, le taux de phosphatase alcaline osseuse ou celui de CTX (télopeptide c-terminal du collagène de type 1)

Perte minérale osseuse et traitement ARV

- Diminution précoce (4 à 6 % à 1 an) de la densité minérale osseuse après l'initiation du traitement ARV, puis stabilisation (recul de 2 ans)
- Evaluation chez 20 patients en 1^{ère} ligne de traitement par TDF/FTC + LPV/r
 - profonde majoration de la résorption osseuse dès la 2^{ème} semaine de traitement avec maximum de la résorption à S12 (effet similaire à celui observé en post-ovariectomie)
 - augmentation des cytokines ostéoclastogéniques
 - mécanisme compensatoire : augmentation de la production d'ostéocalcine (formation osseuse)
- Modèle souris de reconstitution immune sans ARV : observation d'une perte minérale osseuse corticale et trabéculaire
 - à S12 : augmentation de la résorption osseuse et diminution de la formation osseuse (effet similaire à ce qui est observé chez l'homme)
- **Conclusion** : la perte minérale osseuse sous ARV est précoce et pourrait être liée à la reconstitution immune favorisant la production de cytokine ostéoclastogénique

Fractures chez les patients VIH+ sous ARV : incidence et facteurs prédictifs

- Cohorte ALLRT : 3 143 patients (24 essais cliniques) dont 64 % en 1^{ère} ligne de traitement
- Survenue de 67 fractures
 - incidence : 0,31/100 années-patient (IC 95 % : 0,24 - 0,40)
 - délai médian de survenue : 120 semaines (IQR : 73 - 194)

Analyse multivariée (modèle de Cox) : facteurs prédictifs de fracture

		HR (IC 95 %)	p
Tous les patients (n = 3 413)	Hispaniques	0,22 (0,05 - 0,92)	0,038
	Co-infection VHC	3,23 (1,6 - 6,52)	0,0001
	Utilisation ZDV	0,29 (0,12 - 0,74)	0,0097
Patients naïfs d'ARV (n = 2 181)	Co-infection VHC	3,26 (1,17 - 9,1)	0,024
	Utilisation INTI	0,31 (0,124 - 0,78)	0,0124
Hommes seulement (naïfs ou prétraités) (n = 2 848)	Affection thyroïdienne	12,99 (1,46 - 115,19)	0,021
	Co-infection VHC	2,94 (1,38 - 6,26)	0,0052
	Utilisation ZDV	0,34 (0,13 - 0,88)	0,0261

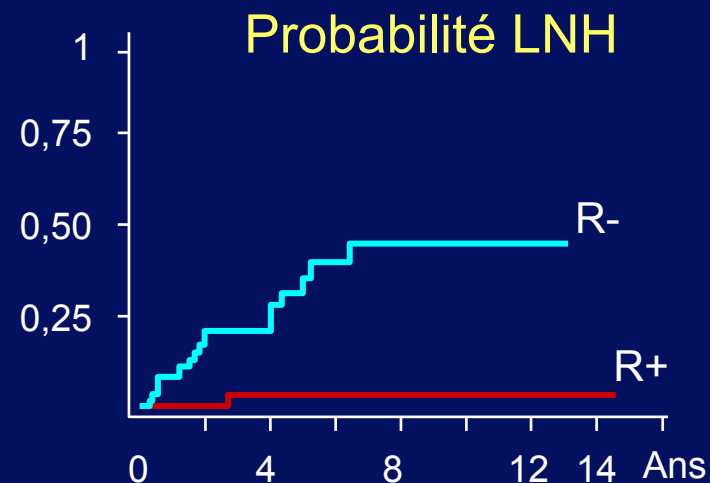
VIII. Cancers - Infections

Cancer : risque sous ARV

- Cohorte *Kaiser Permanente*, 12 872 patients VIH+ suivis entre 1996 et 2008
- Exposition moyenne aux IP = 3,6 ans, aux INNTI = 2,8 ans
- Réduction du risque de Kaposi et de lymphome non hodgkinien avec les ARV (effet identique pour IP et INNTI)
- Pas de réduction du risque pour le lymphome de Hodgkin et le cancer du poumon avec une exposition prolongée aux ARV
- Tendance à une augmentation du risque de cancer anal avec l'exposition prolongée aux IP mais pas avec les INNTI
- Tendance à une diminution du risque de cancer de la prostate avec l'exposition prolongée aux IP mais pas avec les INNTI

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

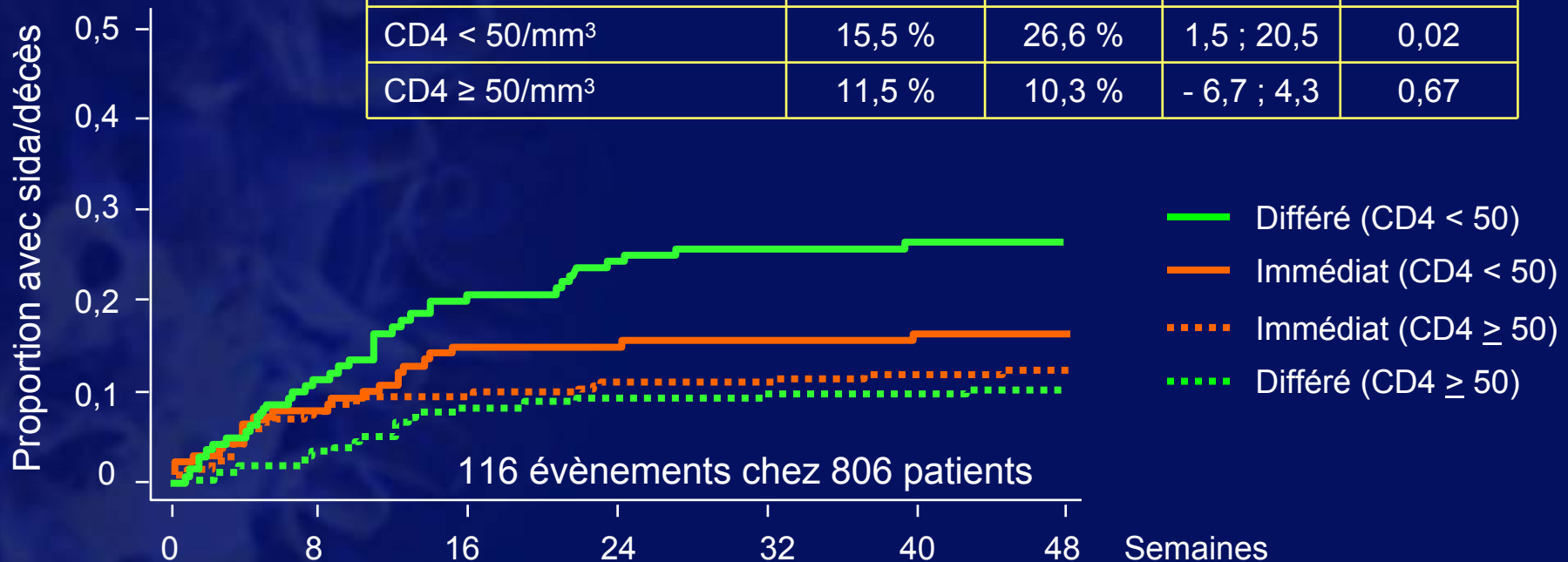
Essai STRIDE : quand débiter les ARV après le début des anti-tuberculeux ? (1)

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

- Fréquence de l'IRIS : 11 % si traitement ARV immédiat vs 5 % si traitement ARV différé ($p = 0,002$)

Facteurs prédictifs d'un IRIS (analyse multivariée)

	HR (IC 95 %)	p
Traitement ARV immédiat	2,5 (1,4 - 4,2)	0,001
CV plus élevée	1,8 (1,2 - 2,7)	0,007
Tuberculose confirmée	3,6 (2,0 - 6,6)	< 0,001

- **Conclusions**
 - Globalement pas de bénéfice du traitement ARV immédiat
 - Toutefois, si $CD4 < 50/mm^3$, le traitement ARV immédiat réduit la survenue de la mortalité ou d'événements sida
 - Pas de différence en termes de succès virologique, de toxicité entre traitement immédiat et différé
 - IRIS plus fréquent si traitement ARV immédiat

Essai SAPIT : quand débiter 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	Traitement ARV différé	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

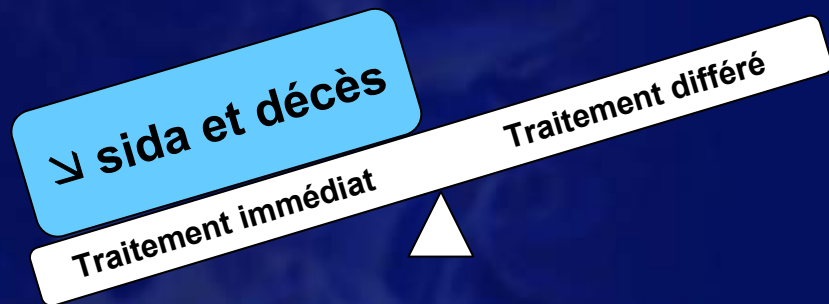
* Pour 100 années-patient ; ** critère principal de jugement

Essai SAPIT : quand débiter les ARV après le début des anti-tuberculeux ? (4)

- Chez les patients traités pour une tuberculose
- Et ayant moins de 50 CD4/mm³
 - début le plus précocement possible du traitement ARV diminue de 68 % le risque de sida ou de décès, augmente de 5 fois le risque d'IRIS et le risque de switch des ARV
 - début précoce des ARV recommandé
- Et ayant plus de 50 CD4/mm³
 - début le plus précocement possible du traitement ARV n'a pas de bénéfice sur la survenue du sida ou du décès et augmente de 2 fois le risque d'IRIS ainsi que le risque de switch des ARV
 - début des ARV peut être différé à la phase de maintenance du traitement antituberculeux ; un début plus précoce est envisageable avec nécessité de prendre en charge le risque d'IRIS et de toxicité des ARV

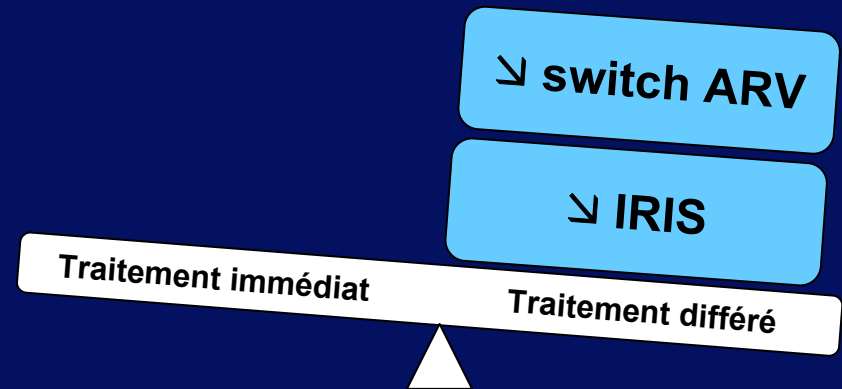
Essai SAPIT : quand débiter les ARV après le début des anti-tuberculeux ? (5)

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 $CD4 \geq 50/mm^3$



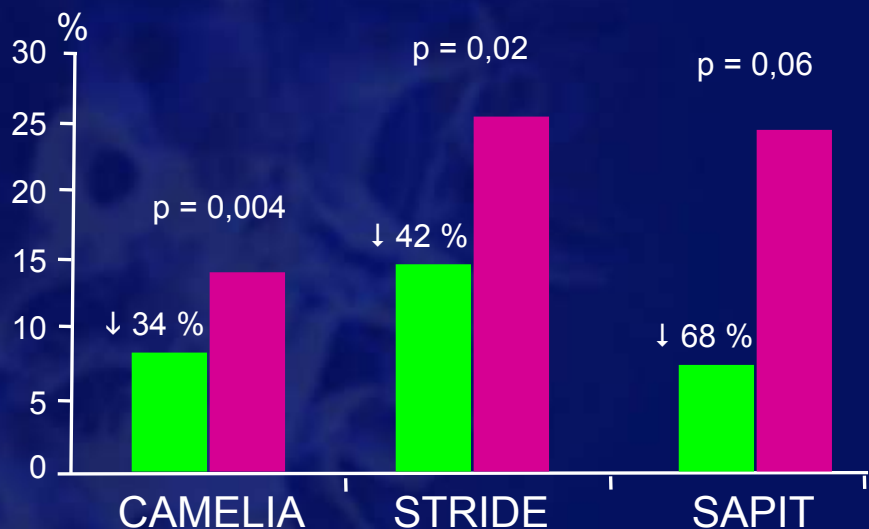
- Le traitement immédiat :
n'a pas de bénéfice net sur le taux de sida/décès
 - Augmente de 2 fois le risque d'IRIS
 - Augmente les switch d'ARV

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

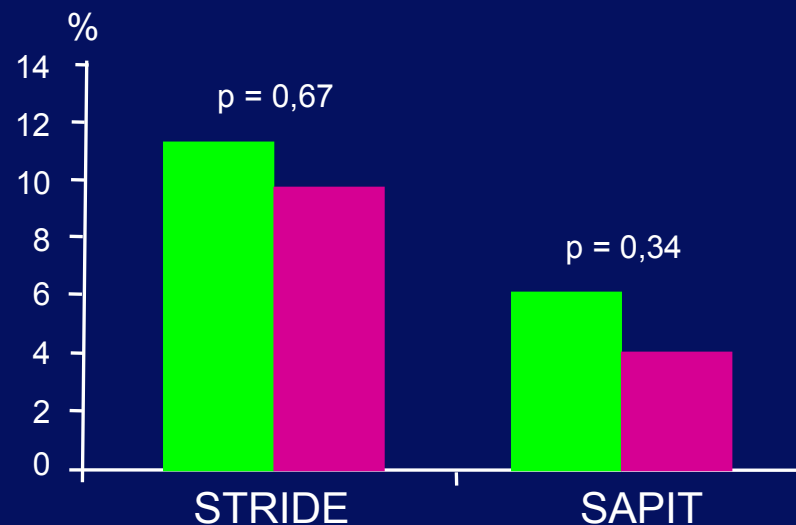
Quand débiter les ARV après le début des anti-tuberculeux ? - Synthèse (1)

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

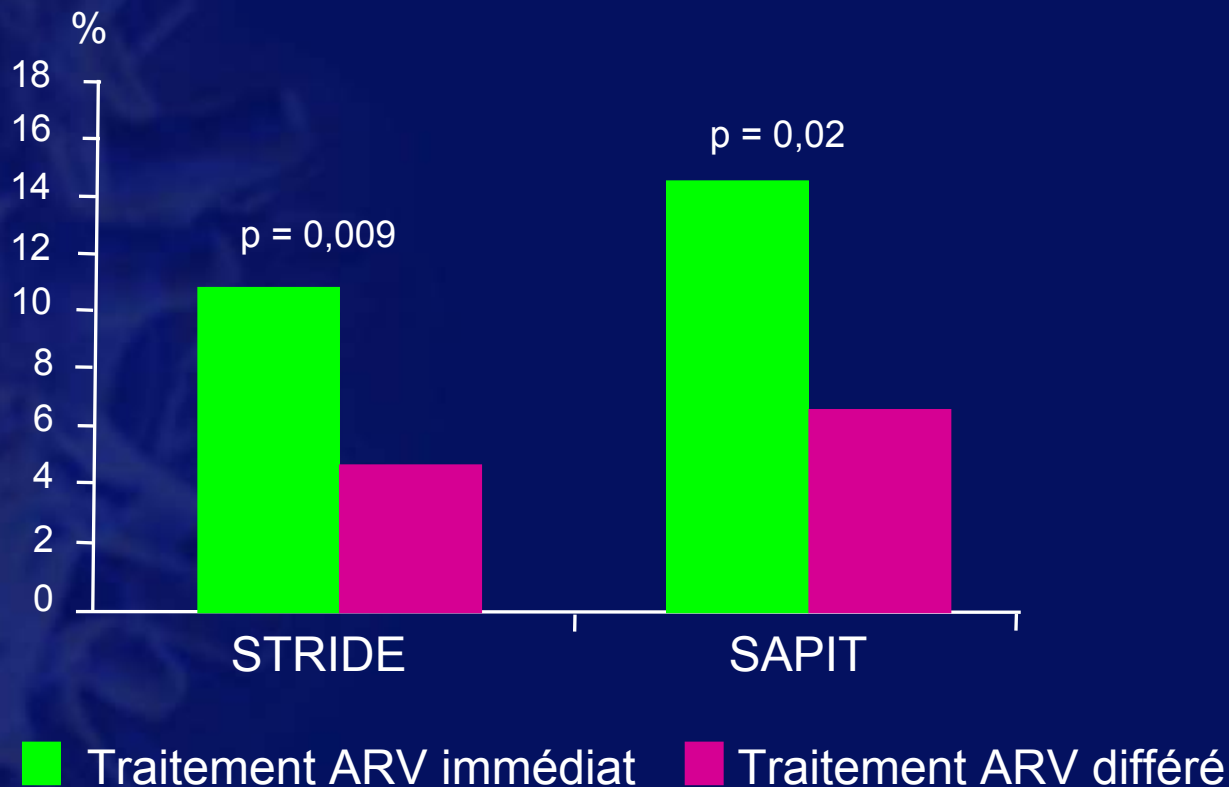


■ Traitement ARV immédiat

■ Traitement ARV différé

Quand débiter les ARV après le début des anti-tuberculeux ? - Synthèse (2)

Effet du moment de l'initiation du traitement ARV sur la survenue d'IRIS chez les patients avec $CD4 > 50/mm^3$



Quand débiter les ARV après le début des anti-tuberculeux ? - Synthèse (3)

- Propositions

- CD4 < 50/mm³ : début immédiat du traitement ARV (dans les 2 semaines suivant l'initiation du traitement anti-BK)
 - Survie améliorée malgré risque accru IRIS, parfois mortel
- CD4 > 50/mm³ : début différé du traitement ARV (dans le mois qui suit la fin du traitement d'induction de la tuberculose)
 - Pas d'effet délétère sur la survie, diminue le risque d'IRIS
- Tuberculose méningée : pas de bénéfice au traitement ARV immédiat qui de plus est associé à plus de toxicité

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

Méningite à cryptocoque : comparaison de fluconazole, voriconazole, flucytosine en association à amphotéricine B

- Essai randomisé comparant 4 associations antifongiques dans le traitement initial (2 semaines) d'un premier épisode de méningite à cryptocoque chez 80 patients VIH+, naïfs d'ARV

Critère principal : activité fongicide précoce déterminée par le taux de clairance calculé sur des cultures quantitatives répétées du LCR

	Groupe 1 AmB (0,7-1 mg/kg) + 5-FC (25 mg/kg X 4/j)	Groupe 2 AmB (0,7-1 mg/kg) + fluconazole 800 mg/j	Groupe 3 AmB (0,7-1 mg/kg) + fluconazole 1 200 mg/j	Groupe 4 AmB (0,7-1 mg/kg) + voriconazole 300 mg bid	p
Taux de clairance fongique (log UFC/ml/j \pm DS)	- 0,41 \pm 0,22	- 0,38 \pm 0,18	- 0,41 \pm 0,35	- 0,38 \pm 0,18	NS
Mortalité à S10	6/20 (30 %)	7/21 (33 %)	6/22 (27 %)	3/12 (25 %)	NS

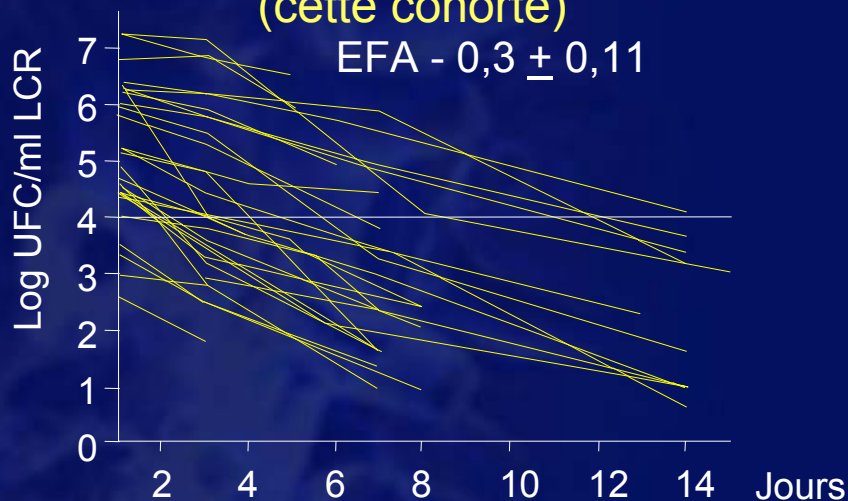
- Conclusion** : l'association amphotéricine B + fluconazole (800 mg/j) est une alternative possible à l'amphotéricine B seule ou associée à la flucytosine

Méningite à cryptocoque (MC) associée au VIH : ajout de 5 jours d'amphotéricine B au fluconazole

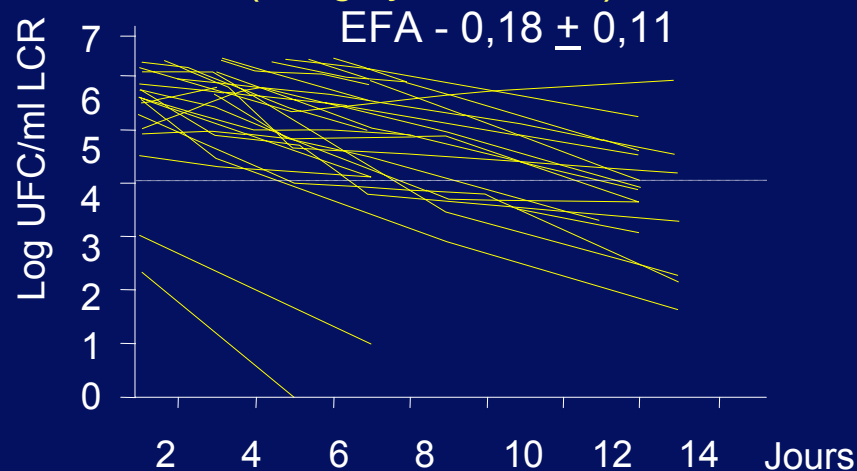
- Cohorte de 30 patients avec premier épisode de MC en Ouganda
- Traitement par fluconazole (1 200 mg/j pendant 2 sem. puis 800 mg/j) associé à amphotéricine B (1 mg/kg/j) pendant les 5 premiers jours

Activité fongicide précoce (EFA)

AmB 5 j + fluconazole 1 200 mg
(cette cohorte)



Fluconazole 1 200 mg seul
(Longley CID 2008)



- Effets indésirables : hypokaliémie grade 3 (n = 2), élévation créatininémie grade 3 (n = 4)
- Mortalité à 10 semaines : 28 %
- **Conclusion** : une cure courte de 5 jours d'amphotéricine B permet une clairance plus rapide de l'infection, maintenue sur 14 jours

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

Polymorphisme génétique d'ITPase et anémie des patients VIH-VHC traités par RBV (1)

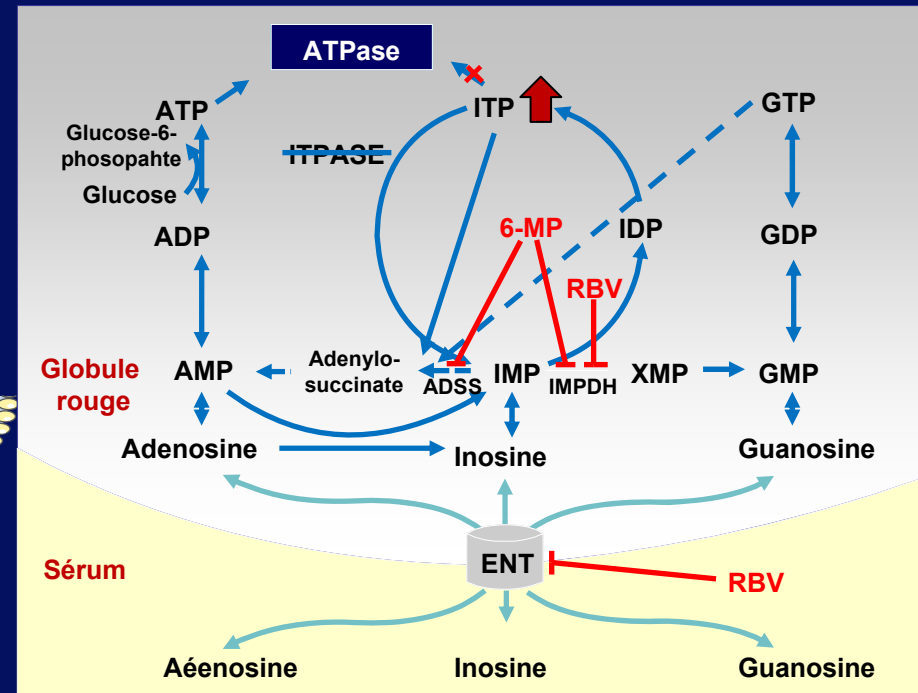
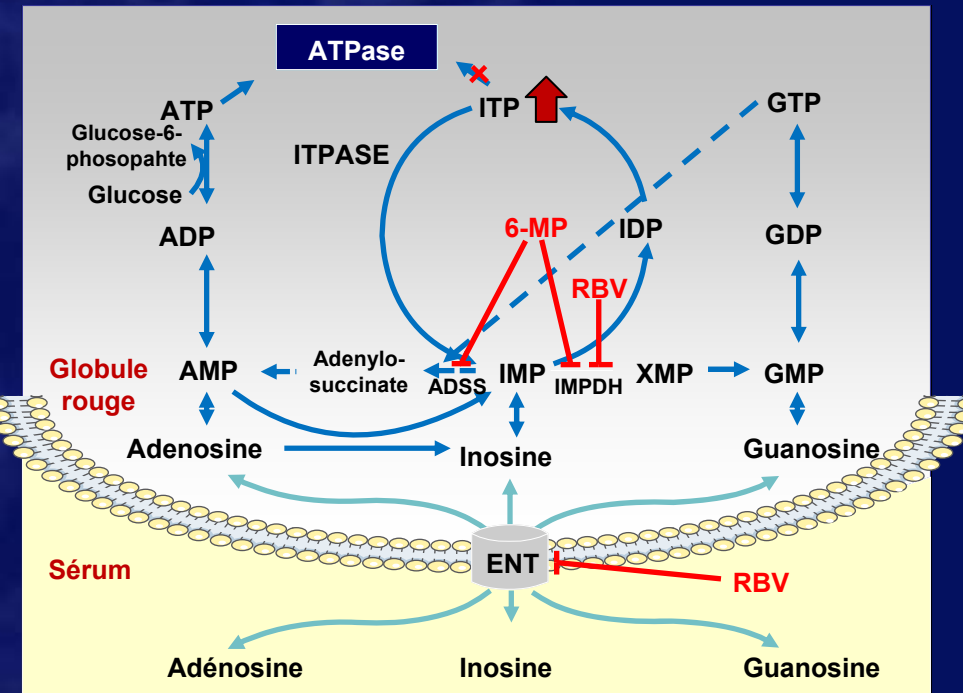
- Etude prospective chez 50 patients co-infectés VIH-VHC co-traités visant à explorer les variations génétiques d'une enzyme l'ITPase
- Cette Inosine TriPhosphatase (ITPase) serait déficitaire chez les sujets épargnés par la survenue d'anémie lors du traitement par RBV
- **Méthode**
 - Etude de la relation avec la diminution d'Hb à S12 avec les SNPs de l'ITPase (rs1127354 et rs 7270101)

SNPs impliqués *		Valeur prédictive	
rs1127354	rs 7270101	de l'activité d'ITPase	d'ITPase déficiente
WT (C/C)	WT (A/A)	100 %	-
WT (C/C)	Hétérozygote (A/C)	60 %	+
Hétérozygote (C/A)	WT (A/A)	30 %	++
WT (C/C)	Homozygote (C/C)	30 %	++
Hétérozygote (C/A)	Hétérozygote (A/C)	10 %	+++
Homozygote (A/A)	WT (A/A)	< 5 %	+++

* Selon Thompson AJ et coll, Gastroenterology 2010

Polymorphisme génétique d'ITPase et anémie des patients VIH-VHC traités par RBV (2)

Modèle d'accumulation d'ITP proposé causé par la présence de variants génétiques d'ITPase protégeant de l'anémie hémolytique de la RBV



L'ITPase WT hydrolyse l'ITP en IMP permettant d'éviter son accumulation dans les érythrocytes.

RBV induit une réduction de l'ATP érythrocytaire.

Adénosine, inosine et guanosine entrent dans l'érythrocyte utilisant un transporteur de nucléosides (ENT)

RBV inhibe à la fois ENT et IMPDH (inosine MonoPhosphate DesHydrogenase)

L'ITP s'accumulant dans les érythrocytes pourvus de variants d'ITPase favorise la restauration de l'activité d'ADSS en présence d'une déplétion de GTP compensant en partie la baisse d'ATP induite par RBV

Polymorphisme génétique d'ITPase et anémie des patients VIH-VHC traités par RBV (3)

- Caractéristiques des 50 patients (moyennes) à J0 :
 - 63 % d'hommes, 46 ans, 100 % caucasiens
 - VIH+ depuis 15 ans, 70 % UDIV, 95 % HAART depuis 10 ans (82 % CV VIH < 20 c/ml), 606 CD4/mm³
 - CV VHC = 4 200 000 UI/ml, 57 % génotype 1, 8,8 kPa au Fibroscan®, dose de RBV ~ 1000-1200 mg/j, ALAT ~ 57 U/l, 12 % cirrhose

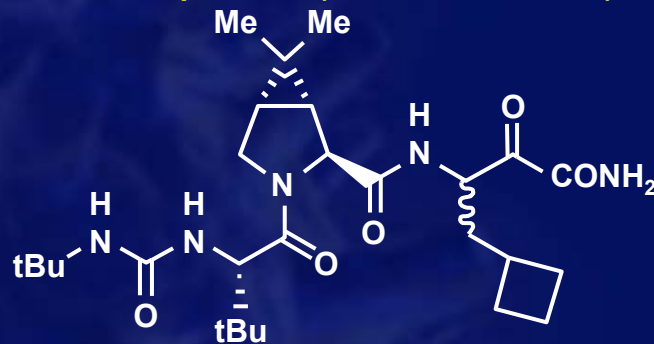
Distribution allélique des SNPs et influence sur Hb

SNPs	Fréquence	Hb à J0 (g/dl)	Hb à S12 (g/dl)	ΔHb	p	Utilisation EPO	↘ dose RBV
rs1127354 A/A	0,3 %						
rs1127354 C/A	14,4 %	14,7	12,5	1,5	0,007	0/7	0/7
rs1127354 C/C	84,9 %	14,8	11,5	3,5		15/43	20/43
rs 7270101 A/A	72,8 %	14,5	11,8	3,6	0,06		
rs 7270101 A/C	24,8 %	15,1	11,6	2,7			
rs 7270101 C/C	2,4 %						
p						0,04	0,03

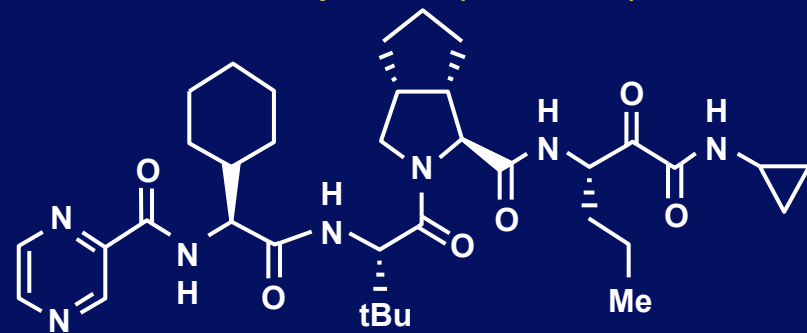
- **Conclusion** : les patients porteurs de l'allèle rs1127354 C/C sur le gène de l'ITPase présentent la diminution d'Hb la plus importante engendrant des réductions de dose de RBV et une utilisation d'EPO plus fréquentes

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)

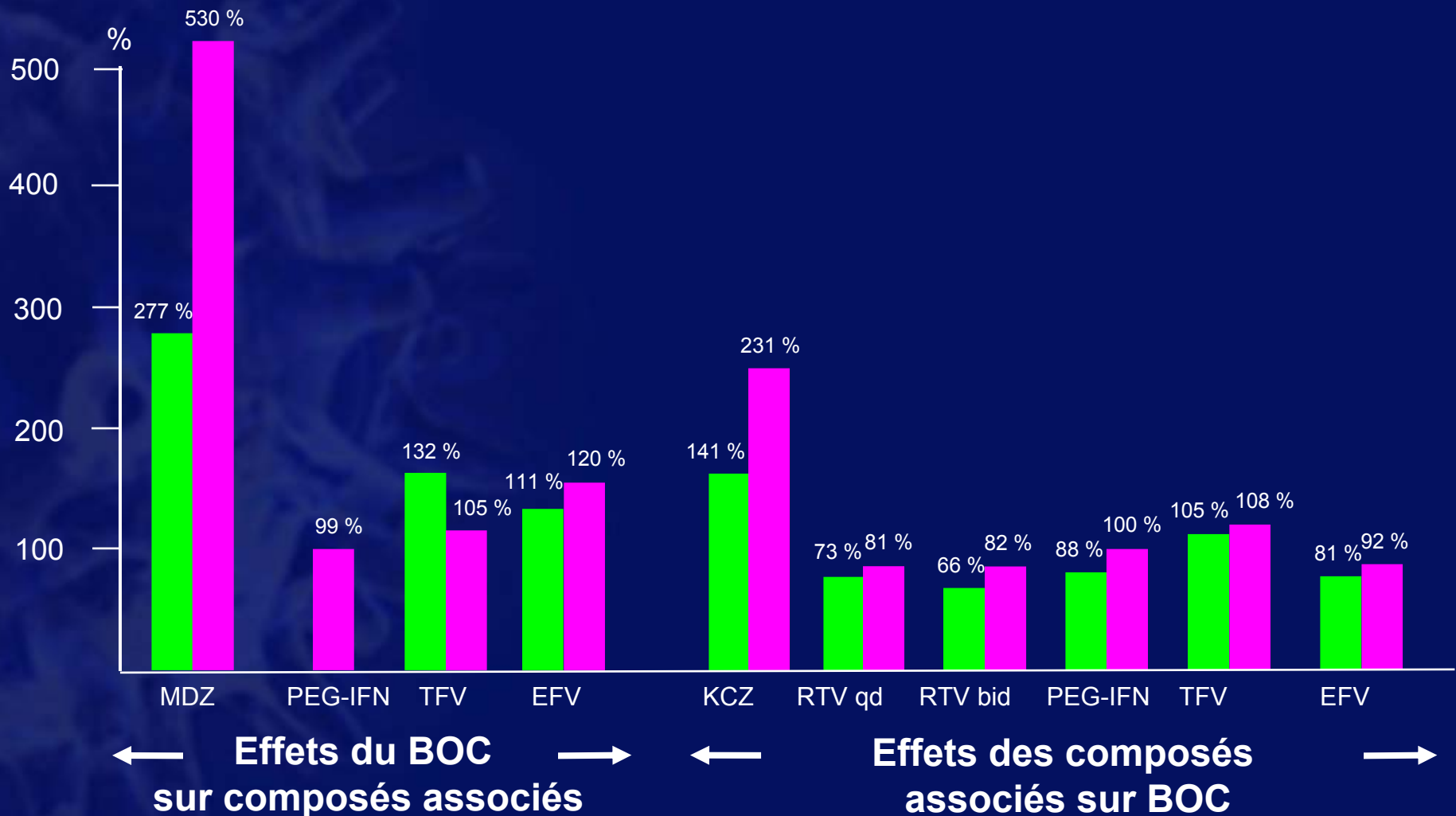
	Bocéprévir	Télaprévir (INCIVO®)
Activité anti-VHC	Génotype 1 (et 2)	Génotype 1 (et 2)
CI ₉₀ (réplicons VHC)	200 ng/ml	-
Unités disponibles VO Dose (mg/jour) Conservation	Gélules à 200 mg 800 x 3 2-8°C (8 semaines à + 25°C)	Cp pelliculés à 375 mg 750 mg x 3 À température ambiante
Conditions de prise	Aliments ++ (↗ 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

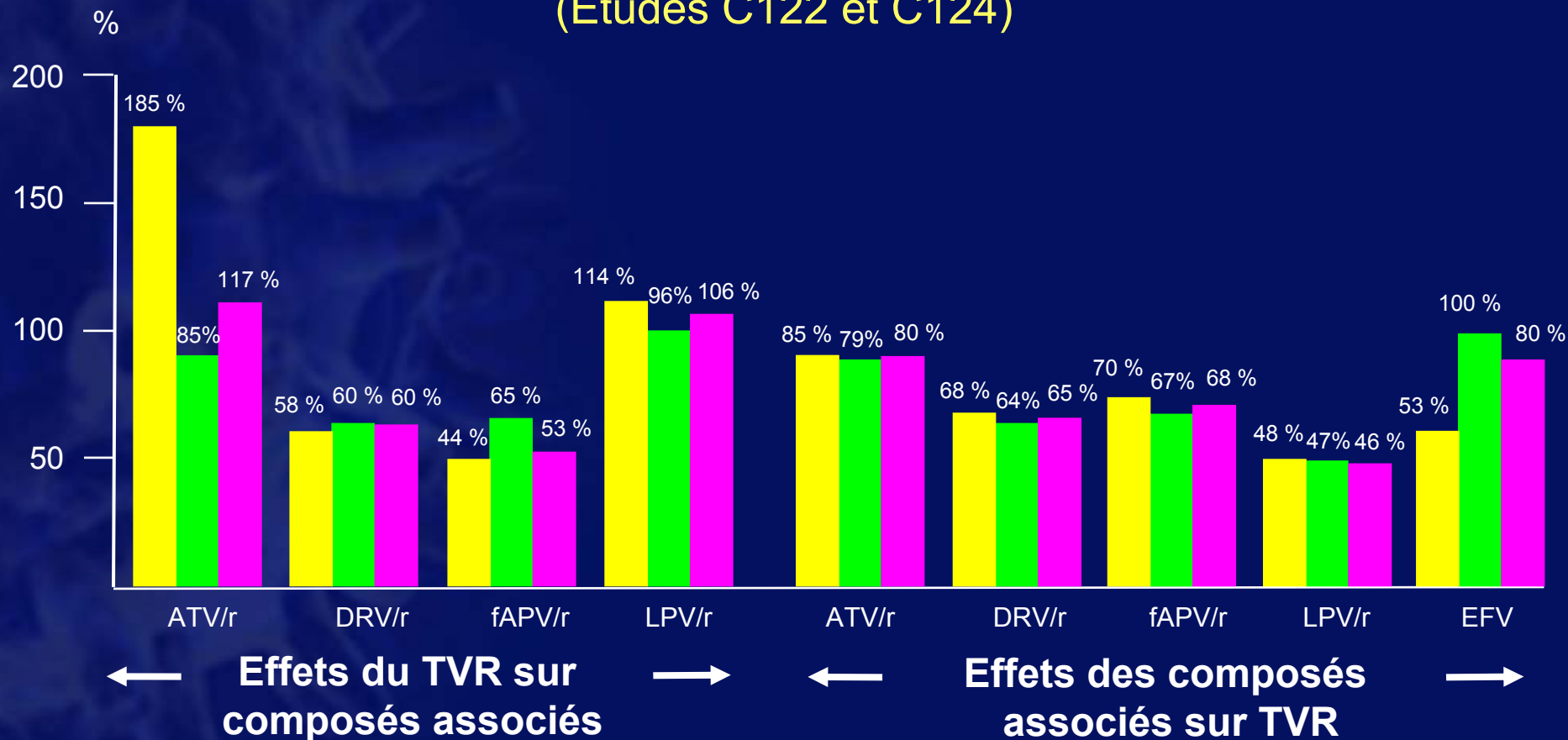


Interactions PK avec télaprévir (1)

- 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

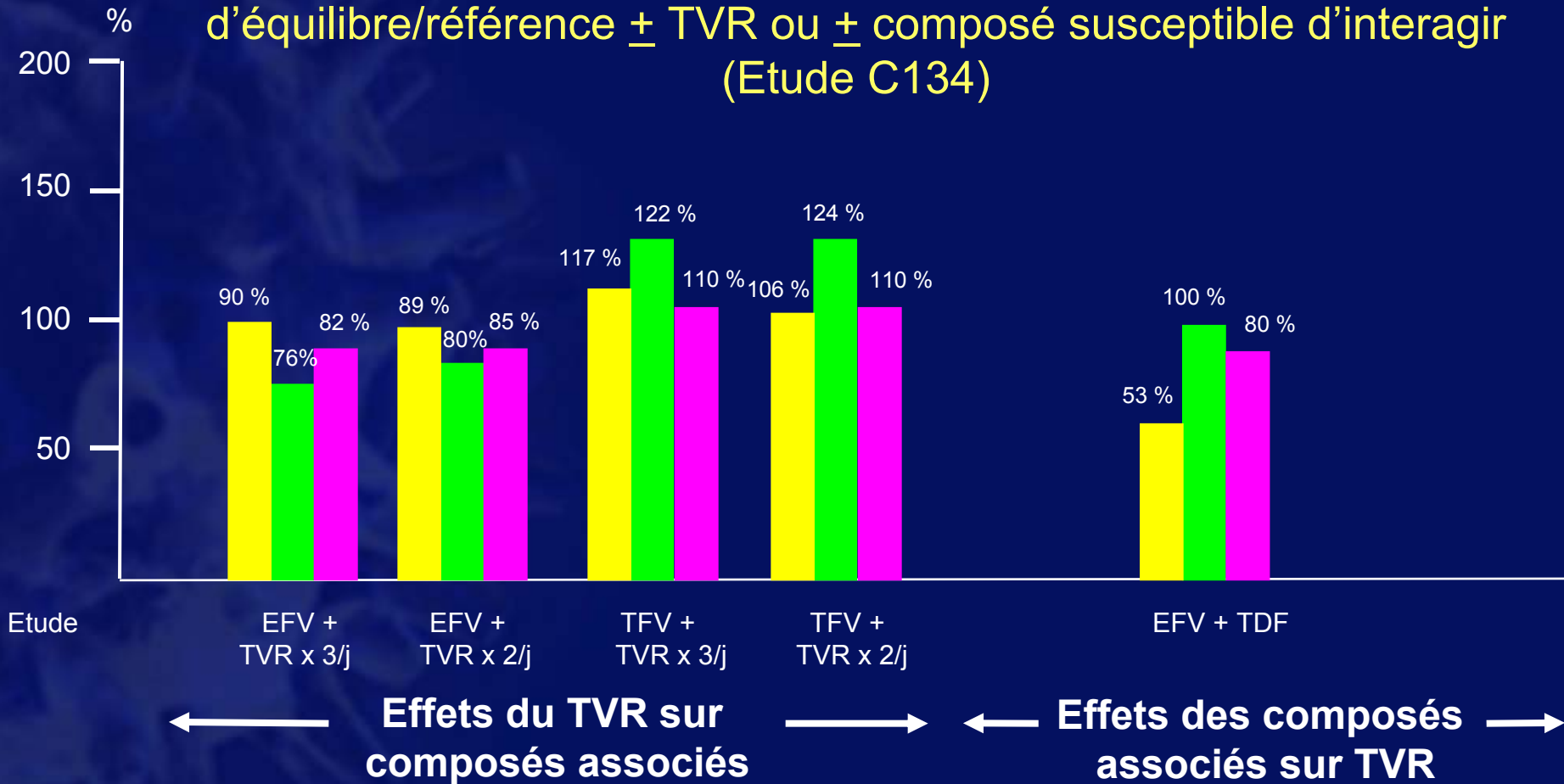
Interactions PK avec télaprévir (2)

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)



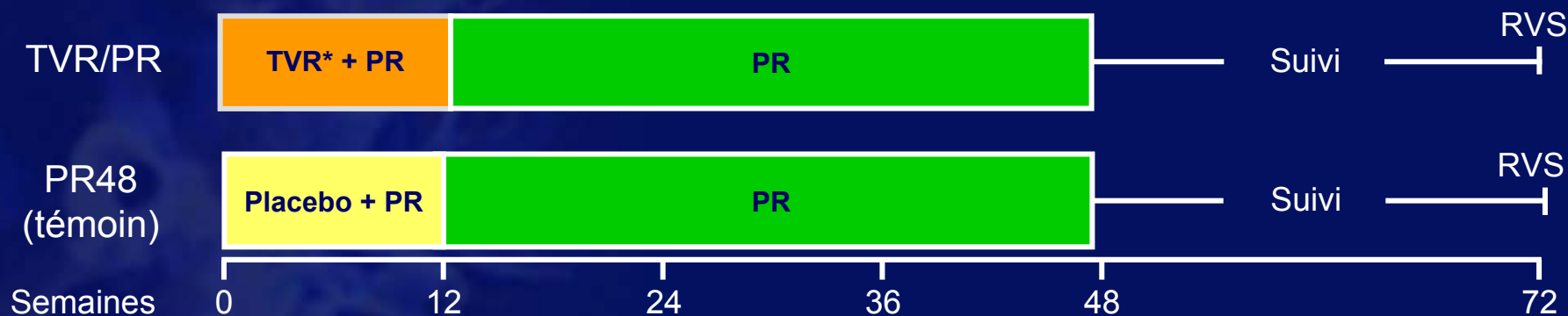
Interactions PK avec télaprévir (3)

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

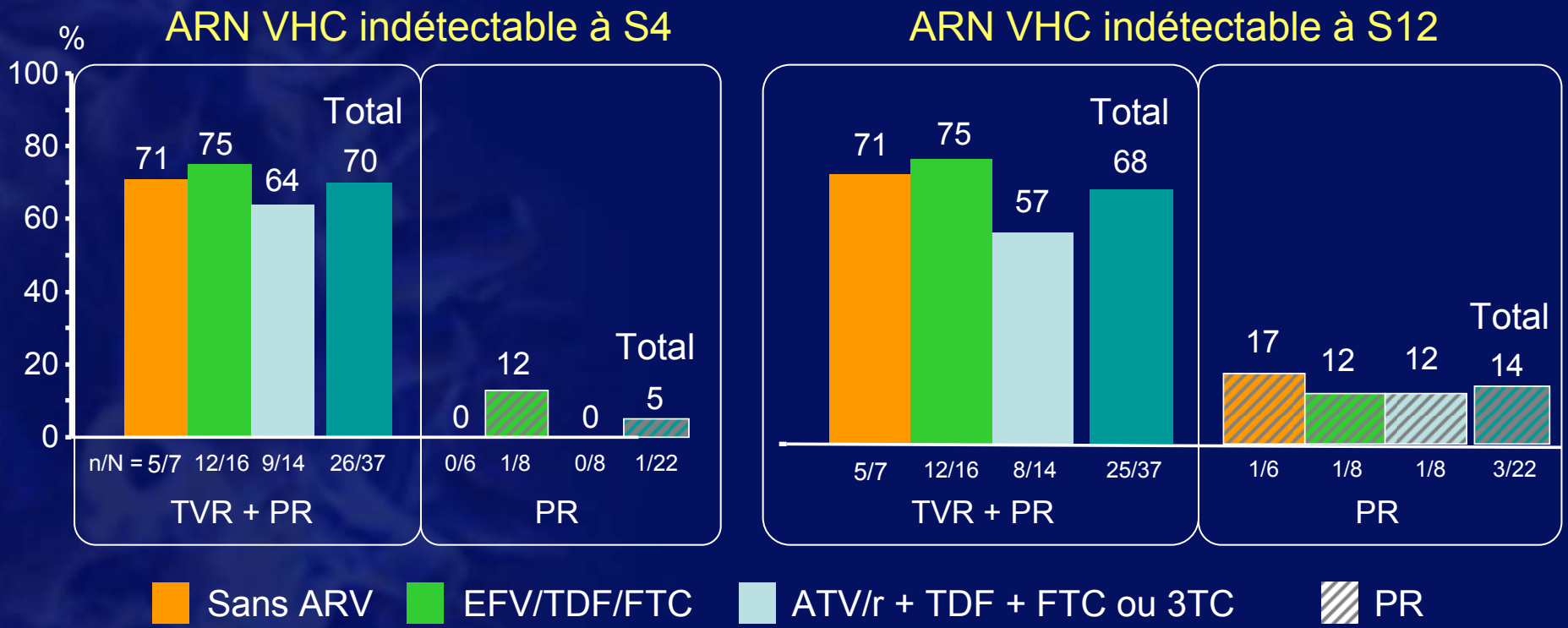


* Dose de 750 mg/8 h (augmentée à 1 125 mg/8 h pour les patients recevant EFV)

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

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

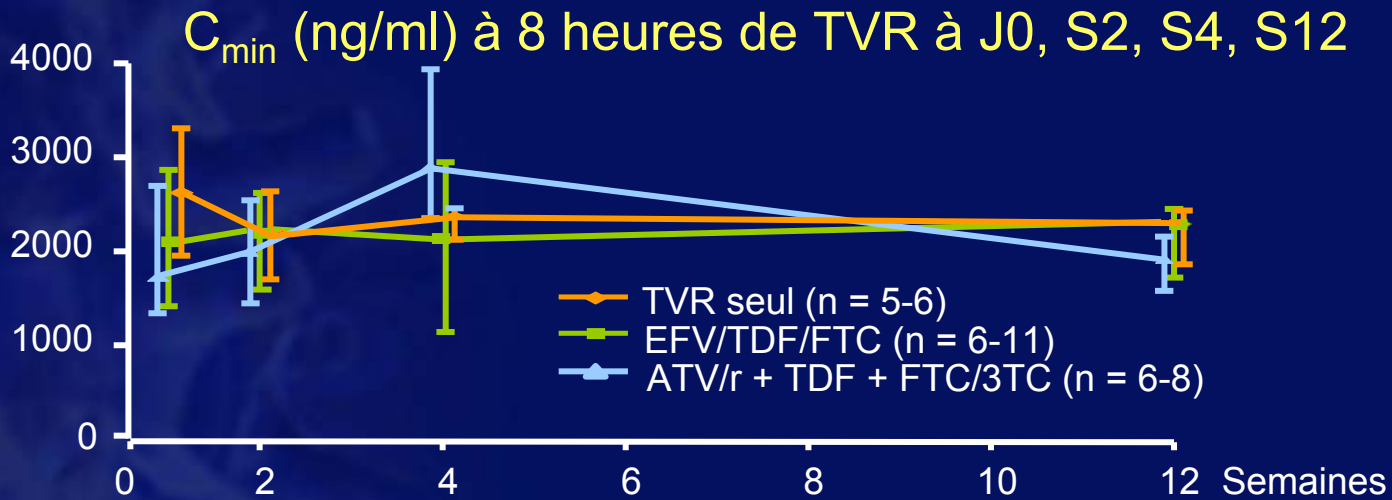
Efficacité virologique à S4 et S12



- 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)

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

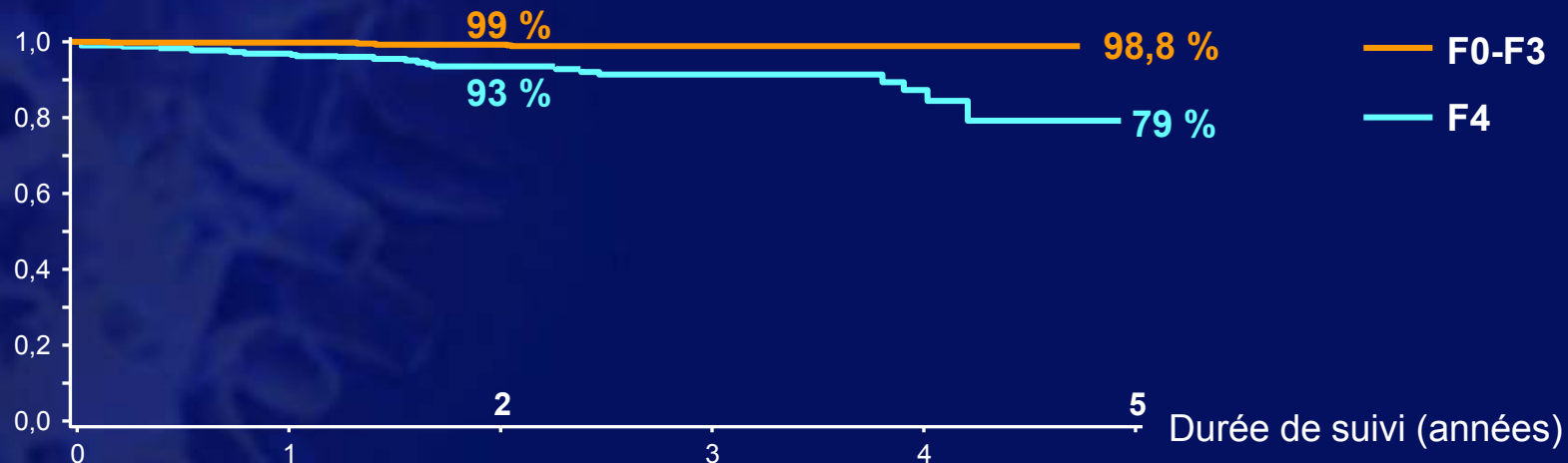


Événements indésirables	TVR + PR	PR
Nausées	35 %	14 %
Prurit	35 %	5 %
Rashs minimes ou modérés	27 %	15 %
Arrêt pour EI	n = 2 (1 anémie, 1 ictère) (sous TDF/FTC ou 3TC/ATV/r)	n = 0

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