

Prise en charge précoce du VIH où en est-on en 2010

Primo-infection VIH: qui faut-il traiter et combien de temps?

COREVIH Bretagne, 27 avril 2010

Plan et définition

- Pourquoi traiter?
- Qui traiter ?
- Combien de temps?

Définition des primo-infections par le VIH

- Infection aigue :
ELISA – ou faiblement +, WB – ou incomplet (≤ 1 Ac)
ARN VIH + et/ou Ag p24+
- Infection récente
ELISA + avec WB incomplet (≥ 2 Ac)
ARN VIH + et/ou Ag p24+

Pourquoi traiter?

- OUI

Limiter la destruction CD4,
restaurer pool CD4
périphérique et tissulaire

Infections opportunistes et
cancers

Risque cardio-vasculaire

Mortalité

Qualité de vie

Transmission au(x)
partenaire(s)

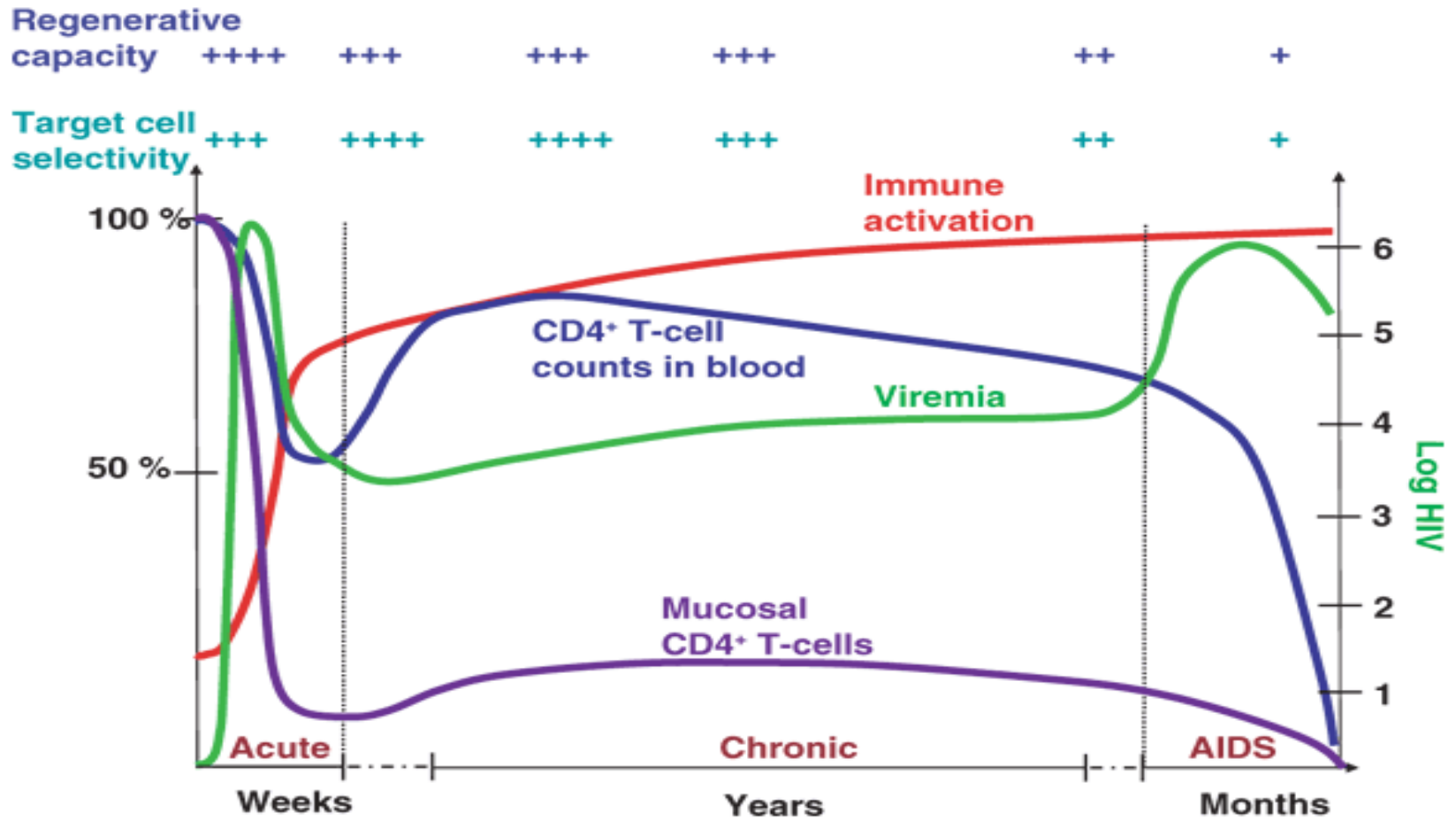
- NON

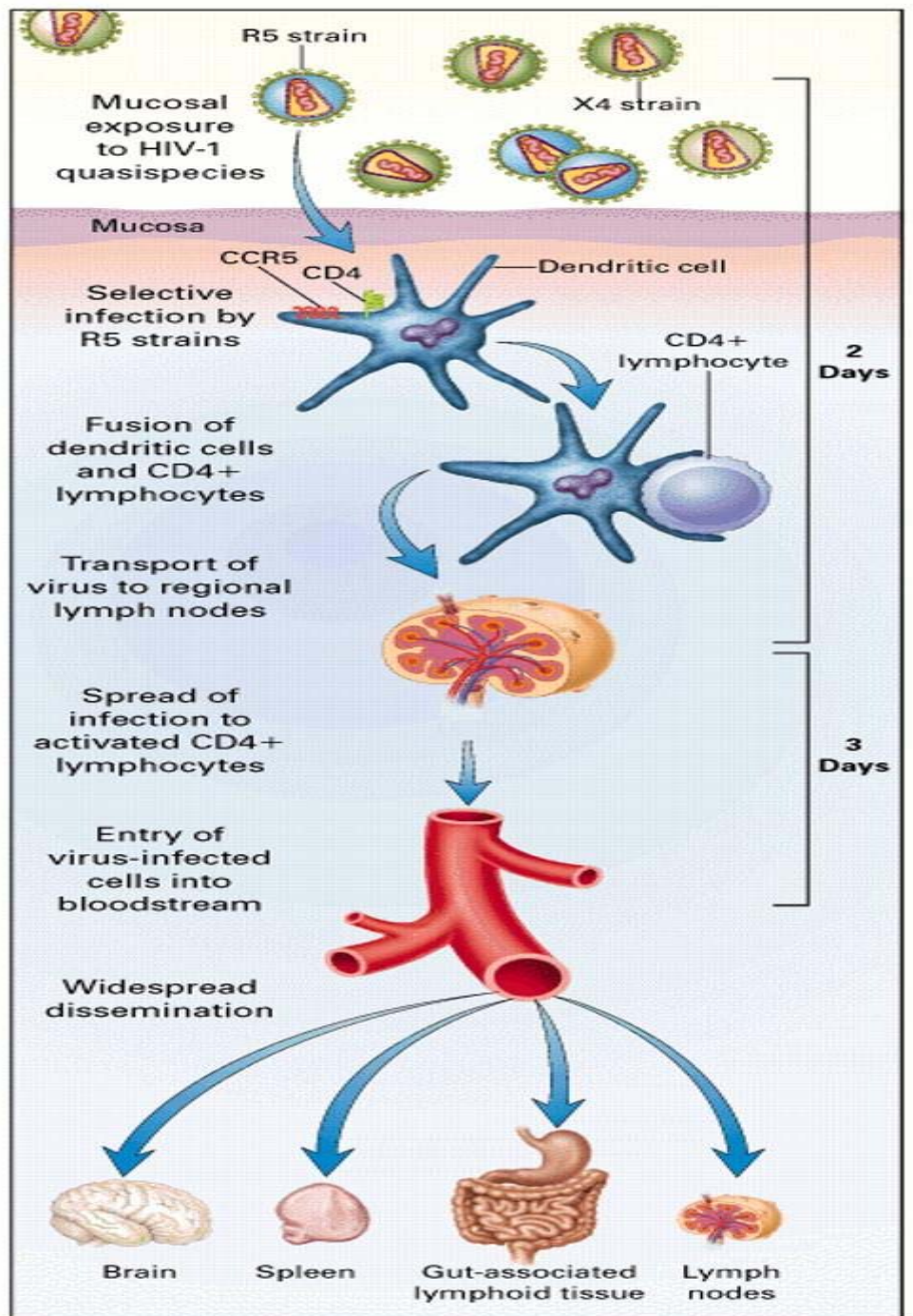
Toxicité des
antirétroviraux au long
cours

Observance,
Résistance

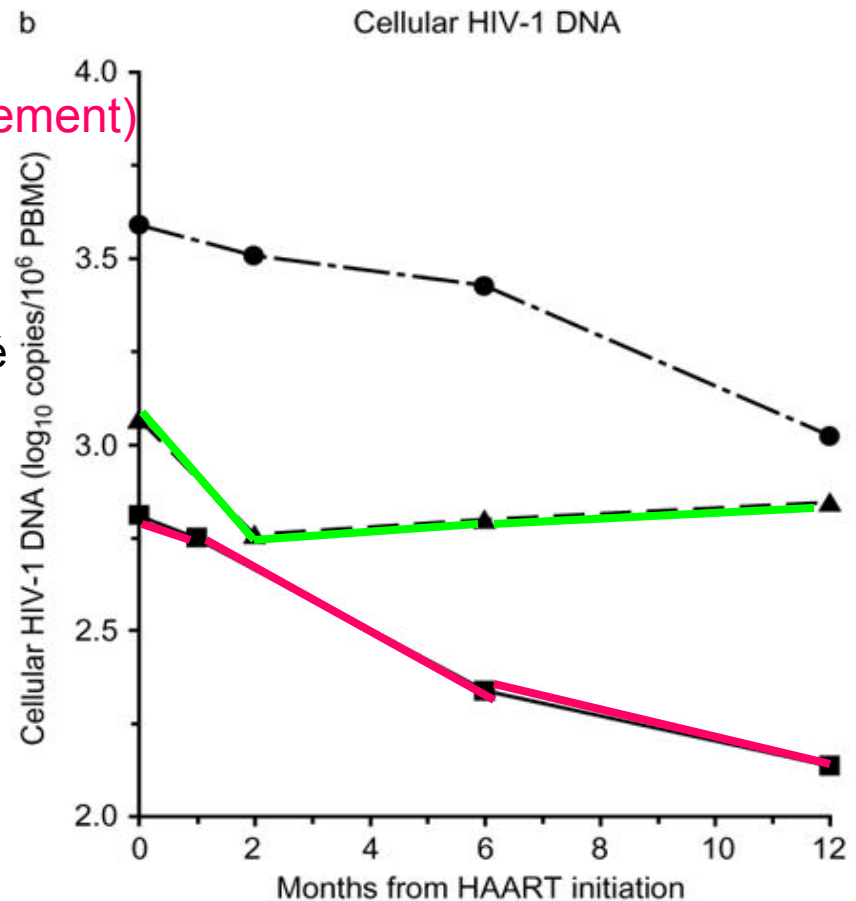
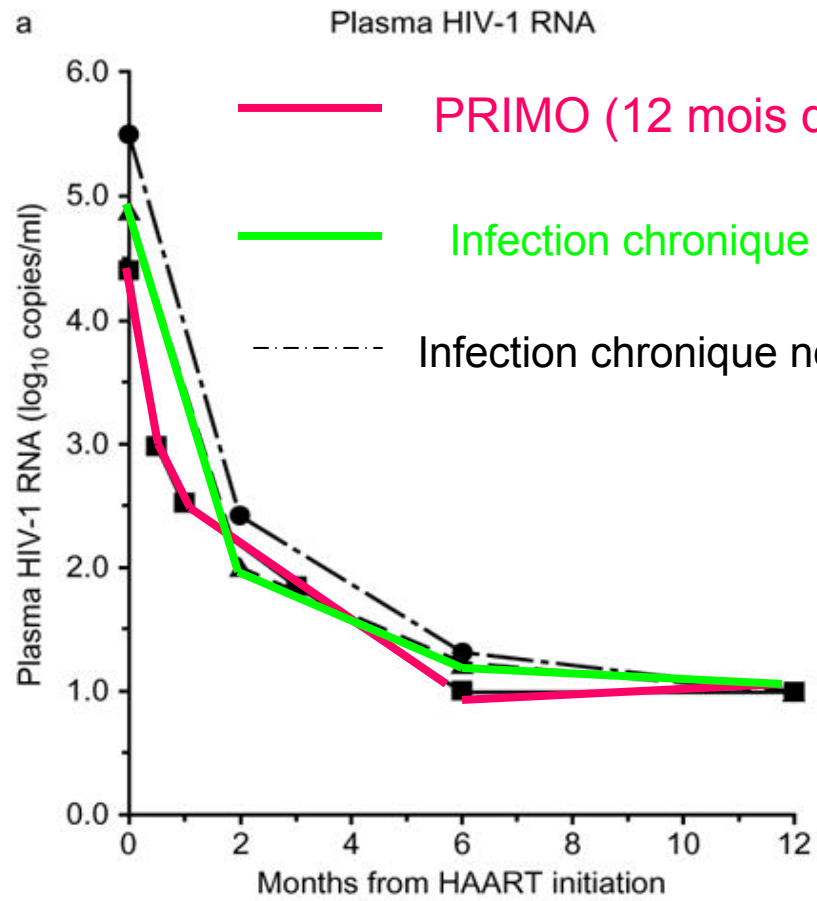
coût

Pourquoi traiter?





Pourquoi traiter? ↓ADN proviral



IQR

	D0	M6	M12
●	4.7–5.7	1.0–1.6	1.0–1.0
▲	4.1–5.2	1.0–1.7	1.0–1.9
■	3.5–5.8	1.0–1.3	1.0–1.5

IQR

	D0	M6	M12
●	2.9–3.9	2.5–3.6	2.5–3.4
▲	2.8–3.3	2.4–3.0	2.2–3.0
■	2.6–3.3	2.1–2.7	1.8–2.4



Pourquoi traiter? Agir sur le réservoir et l'immunité

- Essai OPTIPRIM

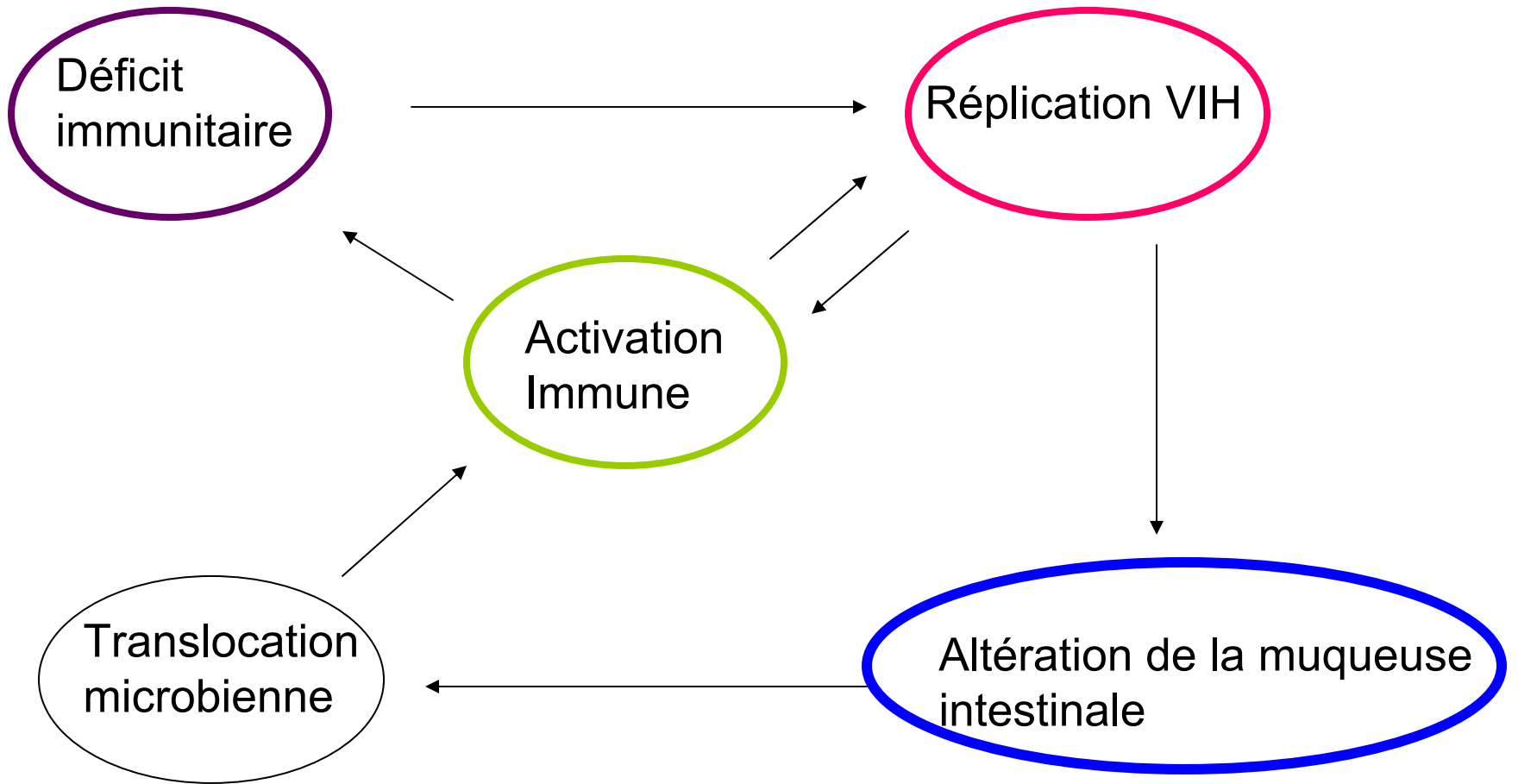
Essai clinique randomisé, multicentrique, phase III évaluant chez les patients en primo-infection l'impact sur les réservoirs d'une combinaison

- optimisée : raltegravir + maraviroc + darunavir + truvada
- classique : darunavir + truvada

2 ans de traitement puis arrêt si CV < 50 copies/ml

Pourquoi traiter? Agir sur le réservoir et l'immunité

- Objectifs de l'essai OPTIPRIM
 - Limiter l'infection de C mémoires et empêcher la constitution de réservoirs à très longue durée de vie
 - Limiter la réplication résiduelle liée aux cellules réservoirs, ↓ ADN viral
 - ↓ le réservoir devrait limiter l'activation immunitaire chronique délétère
 - Préserver voire restaurer l'immunité innée et la réponse CD4 et CD8 spécifique



Pourquoi traiter? Restauration immunitaire

- Cohorte 26 patients HIV+, CD4 > 500/mm³, CV > 10000 copies/ml
Impact de ARV sur la restauration quanti et qualitative des sous populations CD4, CD8
- Résultats :
 - ↓ de l'état d'activation (chute de l'état d'expression de CD38)
 - Restauration des populations TCD4 naïves et mémoires
 - ↓ nombre CD4 produisant IFN et IL2
 - Maintien du nombre élevé de TCD8 produisant IFN
- **ART précoce permet :**
 - **la restauration quantitative des TCD4 naïves et mémoires**
 - **Maintien des fonctions T (production de cytokines et chimiokines)**



Pourquoi traiter? Restauration immunitaire

- Effet sur la restauration de l'immunité intestinale

Suppression incomplète de CV dans muqueuse intestinale

- CV + importante chez les patients VIH en phase chronique traités que chez les patients en primo-infection traités

Sévère déplétion des CD4 dans la muqueuse intestinale

- mal restaurée chez les patients VIH en phase chronique traité
- Mieux restaurée chez les patients traités en primo-infection

pourquoi traiter? mortalité

	Traitement dans la strate			Traitement différée à la strate inférieure			p
	patients	mort	Mort/1000 patients années	patients	mort	Mort/1000 patients années	
CD4 (mm3)							
201-350							
ART	340	20	15.44	59	13	56.42	<0.001
HAART	265	11	10.00	44	7	36.29	0.004
351-500							
ART	240	10	10.07	87	6	16.57	NS
HAART	185	4	4.83	65	2	6.88	NS
500-750							
ART	55	2	6.77	67	2	5.63	NS
HAART	32	1	5.27	56	1	3.06	NS

Pourquoi traiter?

Facteurs associés à la présence de virus dans le sperme et les sécrétions génitales féminines

Stade clinique

primo-infection (virus ++)

stade chronique (augmentation dans le temps)

stade SIDA (virus +++)

Infections locales (IST)

Absence de traitement par ARV

Multiples partenaires

Durée des traitements



Pourquoi traiter? ↓ risque transmission sexuelle

Primo-infection



Poids sur les nouvelles contaminations +++
Analyse des clusters de contamination

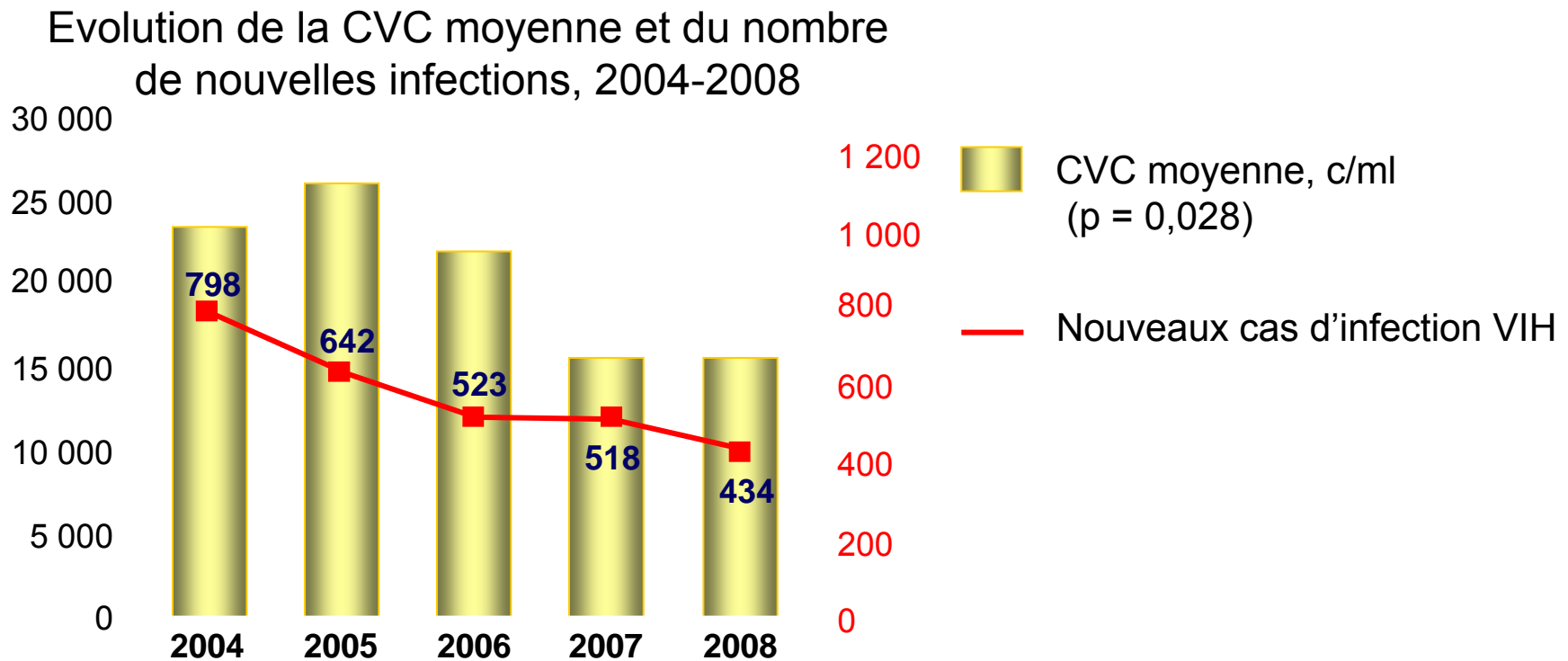
Cohorte Primo: Les virus des patients en primo-infection sont à l'origine de 30% des primo-infection.

30% des 689 virus sont impliqués dans 69 « clusters de contamination »



Pourquoi traiter? ↓ risque transmission sexuelle

CVC: charge virale communautaire (15 512 patients suivis à San Francisco)



Pourquoi ne pas traiter?

- Souhait du patient
- Adhérence au traitement
- Toxicité des antirétroviraux

Qui trahit?

Qui traiter chez les patients VIH ?

Sujets symptomatiques (SIDA, stade B CDC)

Sujets asymptomatiques

$CD4 < 350/mm^3$

traitement peut s'envisager si

$350/mm^3 < CD4 < 500/mm^3$ et

CV > 100 000 copies/ml

baisse CD4 rapide ou % CD4 < 15%

âge > 50 ans

co-infection virale (VHB, VHC)

néphropathie liée au VIH,

FDR cardio-vasculaire

patient motivé et prêt

Traitement ARV doit être différé si $CD4 > 500/mm^3$

Qui traiter? Quand commencer?

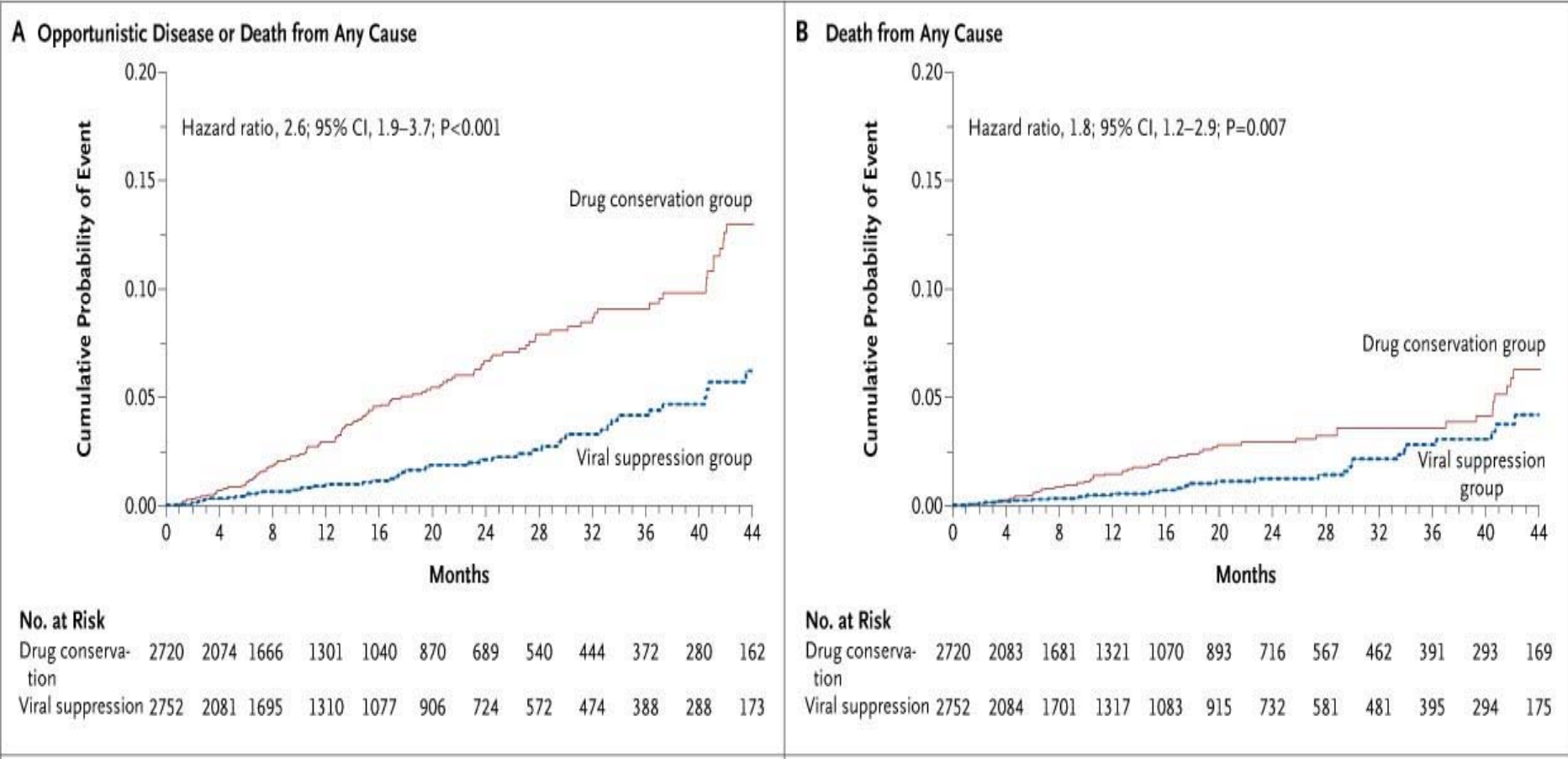
Inclusion : CD4 > 350/mm³

	Drug conservation group (250<CD4 < 350/mm ³)	Viral suppression group
n	2720	2752
Âge (médiane)	43	44
CD4 (/mm ³)	597	597

Suivi 16 mois

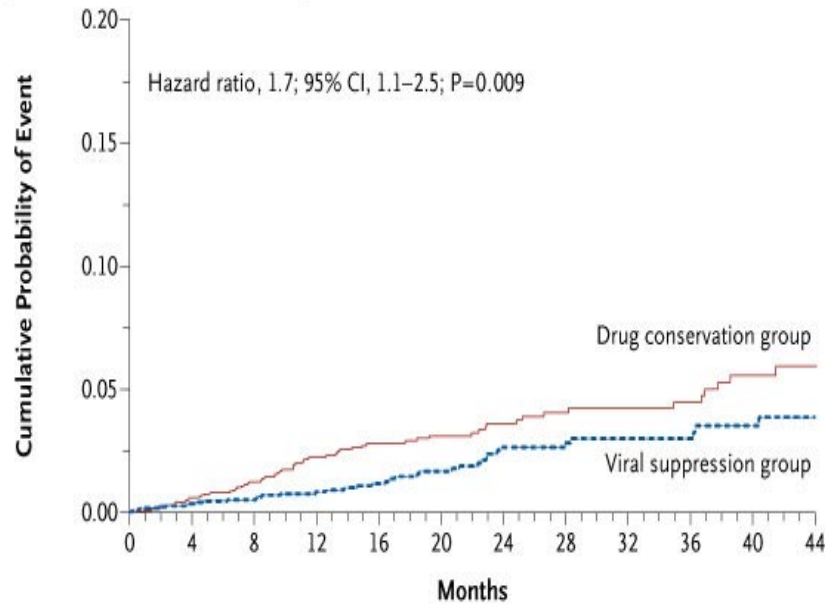
Critère de jugement : infection opportuniste ou mort

Qui traiter? Quand commencer?



Qui traiter? Quand commencer?

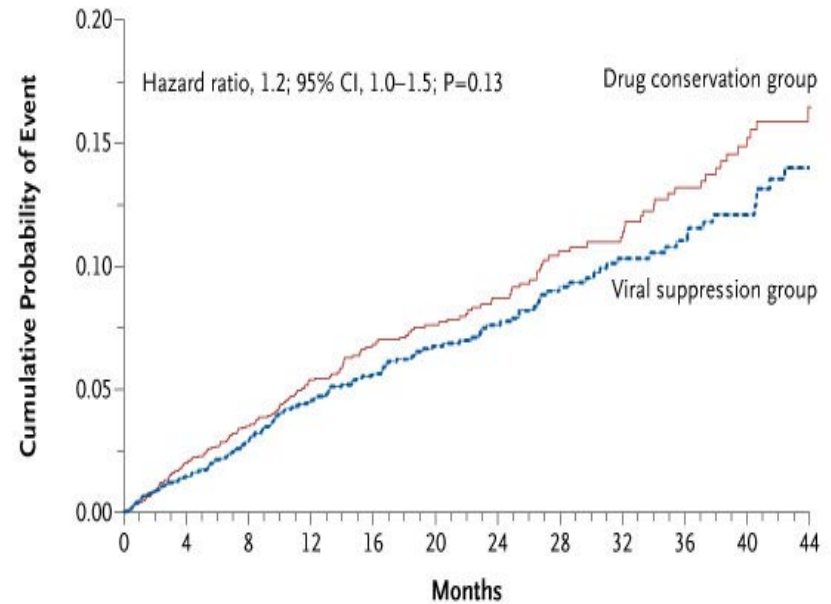
C Major Cardiovascular, Renal, or Hepatic Disease



No. at Risk

Drug conservation	2720	2070	1663	1292	1041	867	693	543	443	375	273	157
Viral suppression	2752	2077	1692	1307	1070	899	713	563	462	380	282	165

D Grade 4 Adverse Event



No. at Risk

Drug conservation	2720	2040	1625	1250	993	826	659	509	415	345	251	138
Viral suppression	2752	2053	1650	1249	1011	841	668	526	431	355	258	148

Qui traiter? Quand commencer?

- L'initiation précoce de HAART améliore-t-elle la survie par rapport à un HAART différé?
- Patients asymptomatiques, n= 17 517
- Cohorte, 1996-2005
- $351 < \text{CD4} < 500 / \text{mm}^3$ $\text{CD4} > 500 / \text{mm}^3$

Qui traiter? Quand commencer?

Table 3. Risk of Death Associated with Deferral of Antiretroviral Therapy, According to CD4+ Count at Baseline, with Adjustment for HIV RNA Level, Age, and Sex.*

Variable	351-to-500 CD4+ Count		More-Than-500 CD4+ Count	
	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Without inclusion of HIV RNA data				
Deferral of antiretroviral therapy	1.69 (1.26–2.26)	<0.001	1.94 (1.37–2.79)	<0.001
Female sex	1.21 (0.89–1.64)	0.24	1.85 (1.33–2.59)	<0.001
Older age (per 10-yr increment)	1.68 (1.48–1.91)	<0.001	1.83 (1.62–2.06)	<0.001
Baseline CD4+ count (per 100 cells/mm ³)	1.13 (0.72–1.78)	0.59	0.93 (0.87–0.99)	0.03
With inclusion of HIV RNA data				
Deferral of antiretroviral therapy	1.63 (1.21–2.19)	0.002	1.85 (1.20–2.86)	0.006
Female sex	1.47 (1.02–2.12)	0.04	1.35 (0.85–2.15)	0.20
Older age (per 10-year increment)	1.89 (1.69–2.11)	<0.001	1.81 (1.58–2.07)	<0.001
Baseline CD4+ count (per 100 cells/mm ³)	0.74 (0.55–1.00)	0.06	0.97 (0.89–1.05)	0.45
Baseline HIV RNA level (per log ₁₀ copies/ml)	1.11 (0.96–1.28)	0.15	1.13 (0.96–1.33)	0.14

* The CD4+ count was measured in cells per cubic millimeter. Results were calculated with the use of Cox regression analyses with inverse probability-of-censoring weights. HIV denotes human immunodeficiency virus.

Qui traiter? Quand commencer?

- *Lancet 2009*

début des ARV chez les patients HIV 1, non SIDA, naïfs de traitement, CD4 <550/ μ l

analyse de 18 cohortes

événement SIDA, mortalité

→ seuil minimal 350 CD4/ μ l

- *Cochrane review 2010*

HIV asymptomatique, naïfs de traitement

études randomisées ARV : initiation précoce ou différée

→ seuil minimal 350 CD4/ μ l

Qui traiter lors de la primo-infection?

- **Traitement recommandé :**
 - Patients présentant des symptômes sévères, en particulier neurologiques, et/ou durables, et/ou cas d'infection opportuniste
 - Patients ayant un déficit immunitaire modéré à sévère au moment du diagnostic, avec un taux de CD4 < 350/mm³.
- **Traitement envisagé 350 < CD4 < 500/mm³ et**
 - ARN VIH > 100 000 copies/ml
 - ADN VIH cellulaire > 3.4 log/copies/10⁶ PBMC
- Primo-infection diagnostiquée en cours de grossesse relève d'une indication de traitement

Qui traiter? FDR de progression maladie?

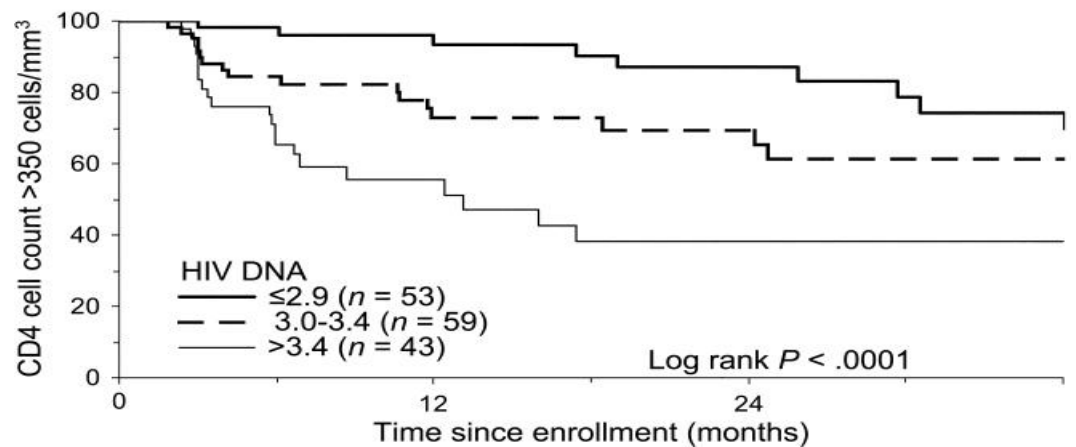
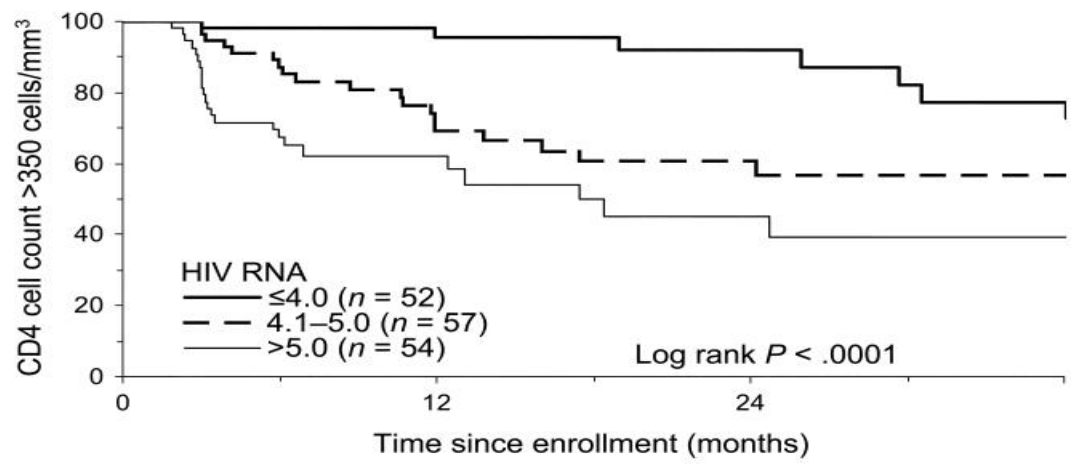
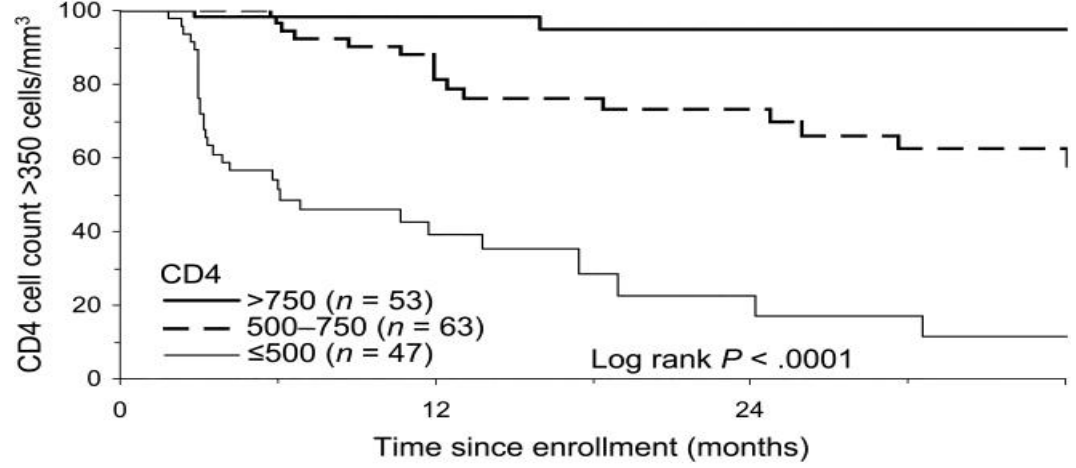
Table 1. Baseline characteristics of the 552 patients in the PRIMO Cohort, according to therapeutic approach.

Characteristic	Treated patients (<i>n</i> = 389)	Untreated patients (<i>n</i> = 163)	<i>P</i>
Age, median years (IQR)	34 (28–42)	33 (28–40)	.44
Male sex	82	78	.24
Exposure category			.16
Homosexual contact	62	66	
Heterosexual contact	29	30	
Period of enrollment			
1996–2001 (<i>n</i> = 306)	82	18	<.0001
2002–2004 (<i>n</i> = 246)	57	43	
Time since infection, median days (IQR)	40 (33–54)	68 (47–96)	<.0001
Duration of follow-up, median months (IQR)	40 (19–66)	24 (12–38)	<.0001
Symptomatic primary HIV infection	90	80	.001
CD4 cell count, median cells/mm ³ (IQR)	478 (351–628)	628 (460–813)	<.0001
Plasma HIV RNA level, median log ₁₀ copies/mL (IQR)	5.3 (4.7–5.8)	4.6 (3.8–5.2)	<.0001
HIV DNA level, median log ₁₀ copies/10 ⁶ PBMCs (IQR)	3.4 (3.0–3.7)	3.2 (2.7–3.5)	<.0001

NOTE. Data are percentage of patients, unless otherwise indicated. IQR, interquartile range.



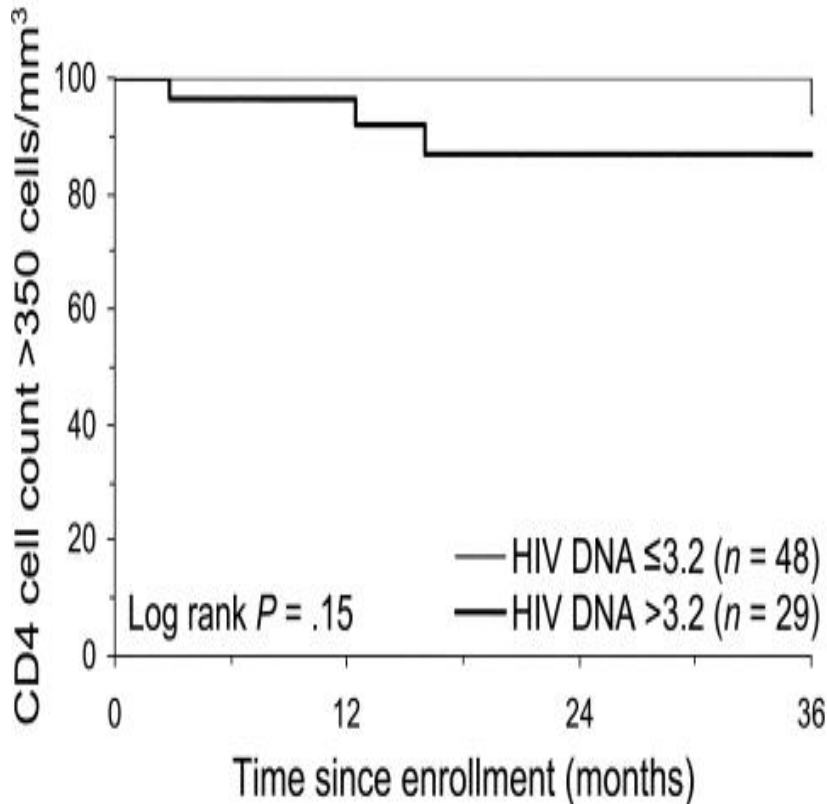
Cohorte PRIMO



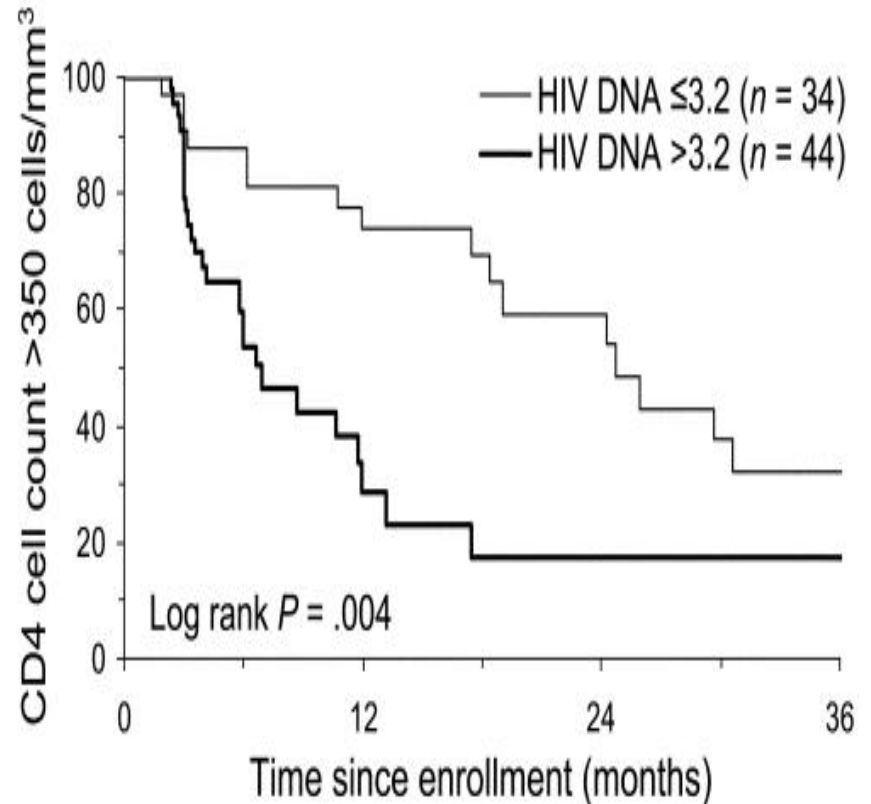
Goujard, CID 2006

Qui traiter? FDR de progression maladie

A : Baseline CD4 count >628/mm³



B : Baseline CD4 count ≤628/mm³



Qui traiter? FDR de progression maladie?

Table 2. Risk factors for progression in the 163 patients untreated at the time of primary infection.

Risk factor	Crude RH (95% CI)	<i>P</i>	Adjusted RH (95% CI)	<i>P</i>
CD4 cell count (per 100-cell decrease)	1.95 (1.63–2.32)	<.0001	1.84 (1.52–2.23)	<.0001
HIV RNA level (per 1- \log_{10} increase)	1.70 (1.30–2.22)	.0001	0.94 (0.67–1.32)	.73
HIV DNA (per 1- \log_{10} increase)	4.03 (2.29–7.08)	<.0001	2.73 (1.40–5.32)	.003
Age at inclusion (>33 years)	1.56 (0.90–2.70)	.11	1.55 (0.88–2.73)	.13

NOTE. RH, relative hazard.

Qui traiter? Améliorer la restauration CD4?

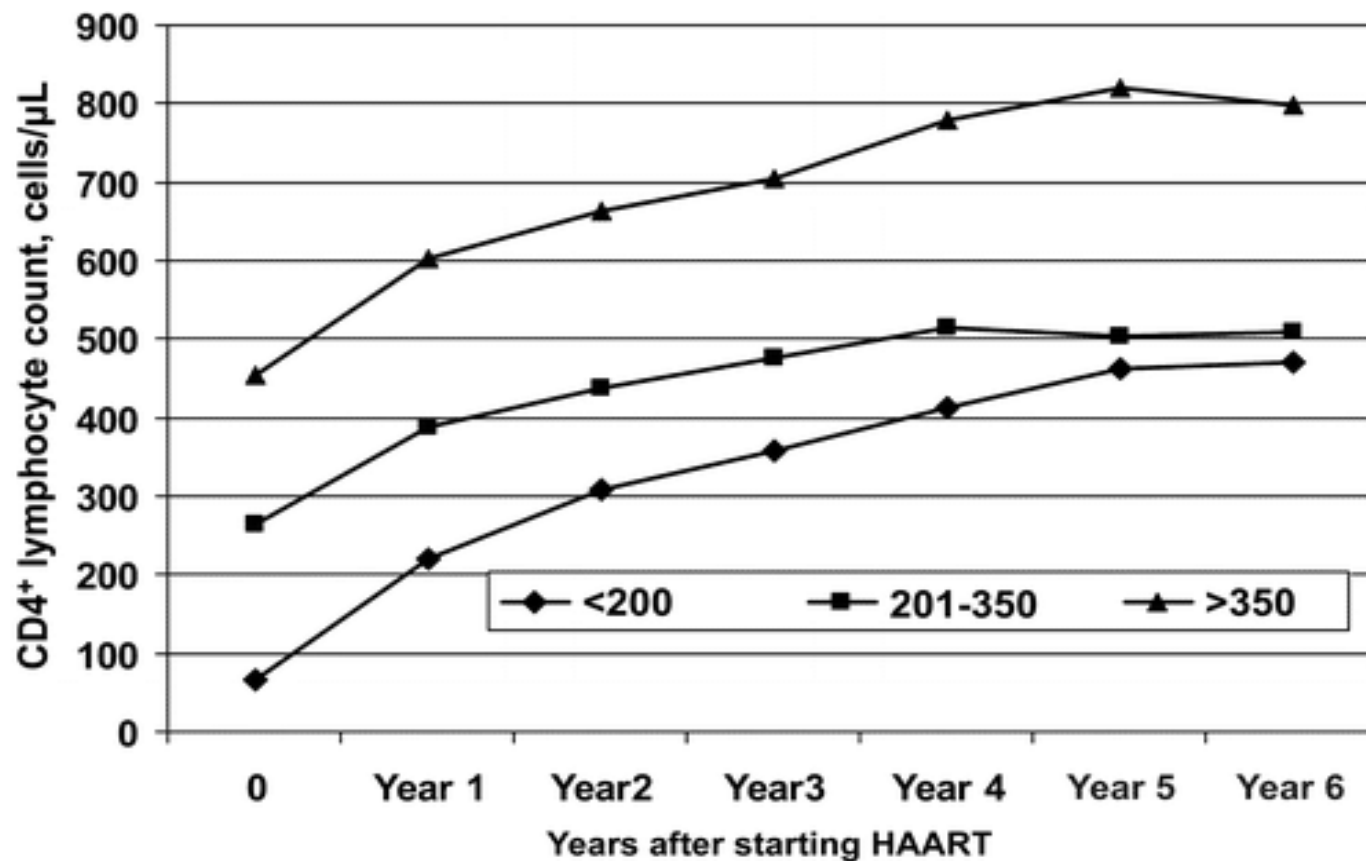
Les chances d'atteindre un compte de CD4 \geq 800 cellules/ul après 6 ou 7 ans de traitement augmentent lorsque les CD4 sont plus élevés au début du traitement.

- 20 % pour CD4 < 50
- 26 % pour CD4 50 - 200
- 46 % pour CD4 200 - 350
- 73 % pour CD4 350 - 500
- 87 % pour CD4 \geq 500

Gras et al. JAIDS 2007, 45: 183-192

Moore and Keruly CID 2007, 44: 441-446.

Qui traiter? Améliorer la restauration CD4?

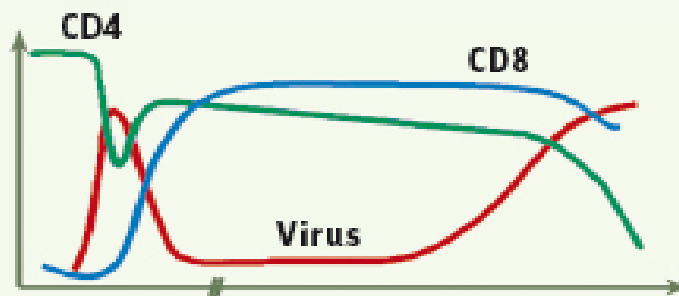


Moore, CID 2007

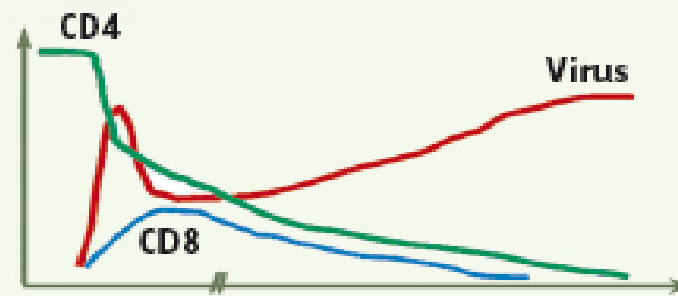
Qui ne pas traiter?

Asymptomatiques à long terme

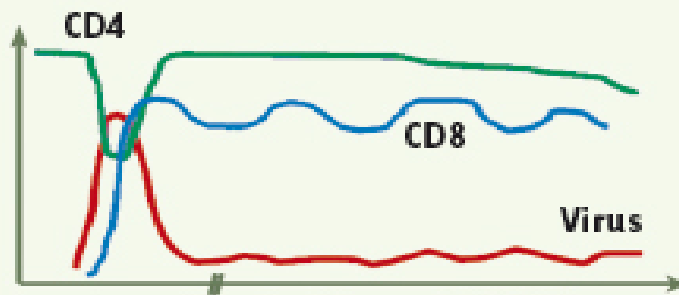
- Réponses CD8 anti-VIH fortes
- Réponses CD4 anti-VIH conservées dans le temps
- Génétique



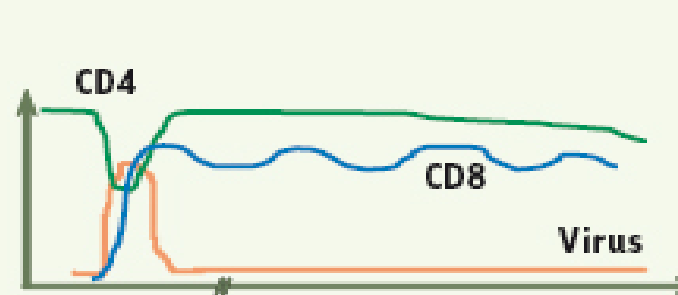
Standard → Sida en 8-15 ans



Rapide → Sida en moins de 3 ans (2%)



Lente → plus de 10 ans (0,5-8%)



HIV controllers → plus de 15 ans (<1%)

Combien de temps?

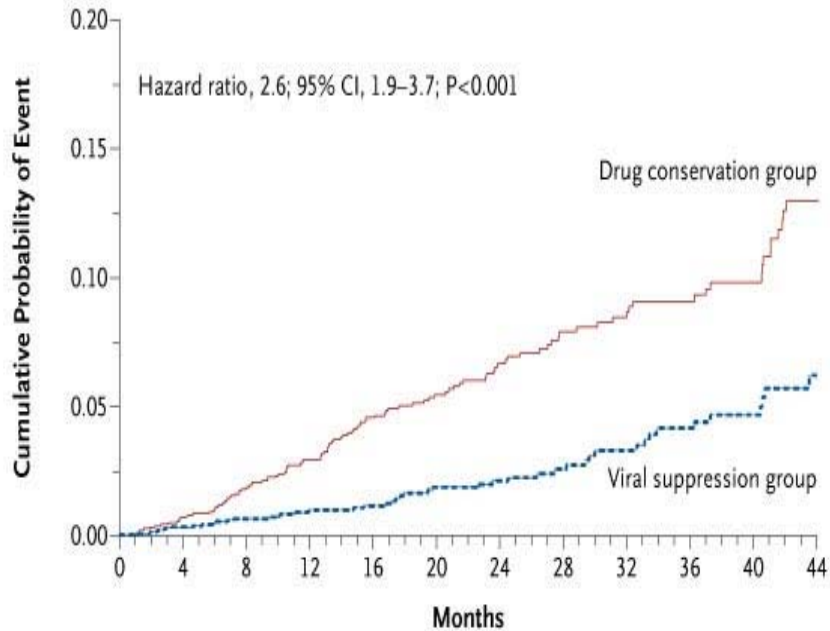
Inclusion : CD4 > 350/mm³

	Drug conservation group (250<CD4 < 350/mm ³)	Viral suppression group
n	2720	2752
Âge (médiane)	43	44
CD4 (/mm ³)	597	597

Suivi 16 mois

Critère de jugement : infection opportuniste ou mort

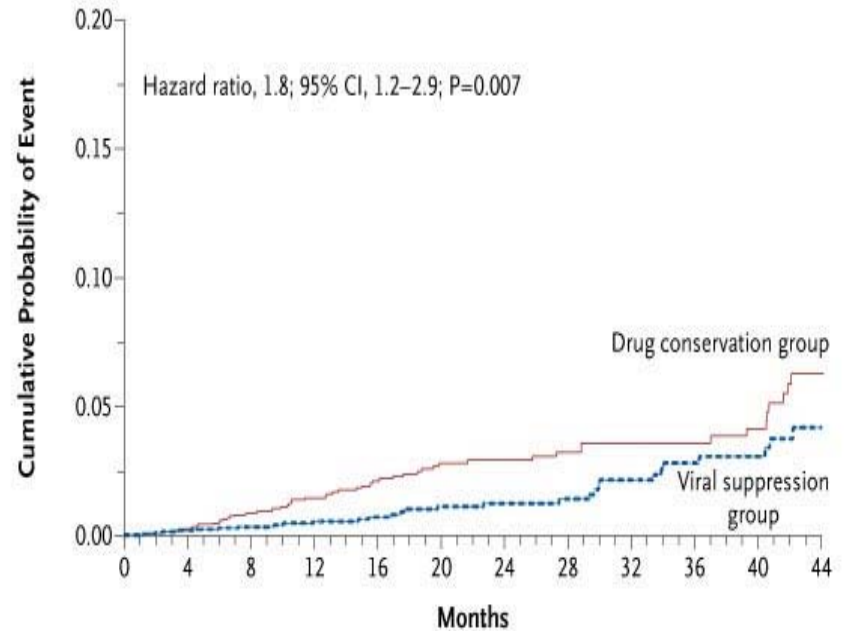
A Opportunistic Disease or Death from Any Cause



No. at Risk

Drug conservation	2720	2074	1666	1301	1040	870	689	540	444	372	280	162
Viral suppression	2752	2081	1695	1310	1077	906	724	572	474	388	288	173

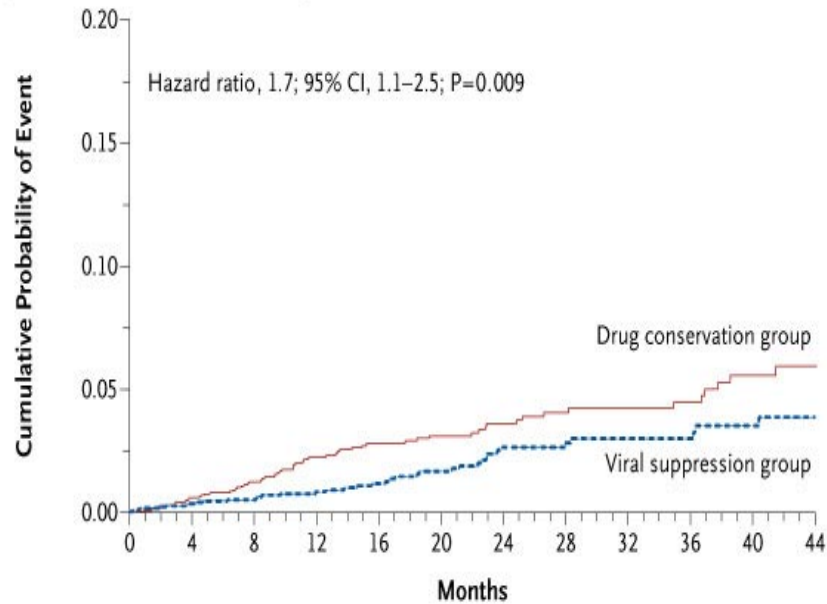
B Death from Any Cause



No. at Risk

Drug conservation	2720	2083	1681	1321	1070	893	716	567	462	391	293	169
Viral suppression	2752	2084	1701	1317	1083	915	732	581	481	395	294	175

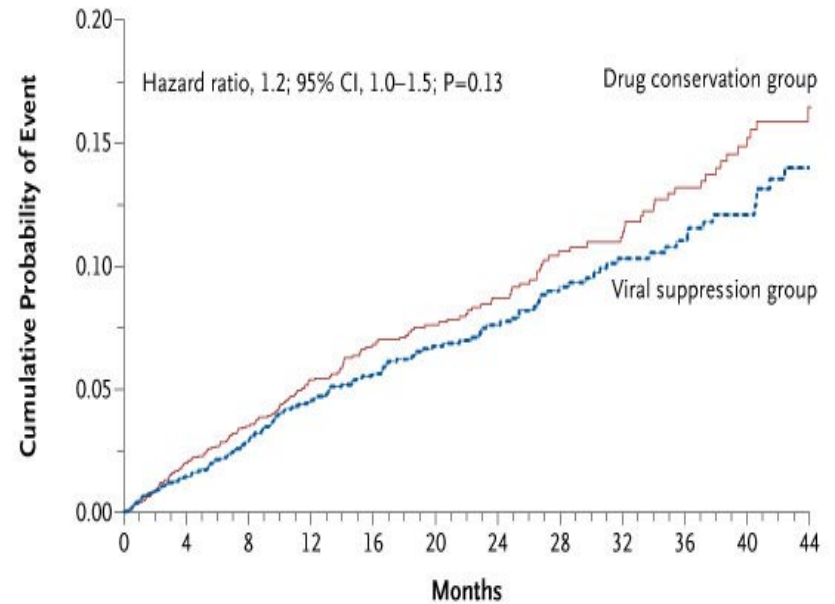
C Major Cardiovascular, Renal, or Hepatic Disease



No. at Risk

Drug conservation	2720	2070	1663	1292	1041	867	693	543	443	375	273	157
Viral suppression	2752	2077	1692	1307	1070	899	713	563	462	380	282	165

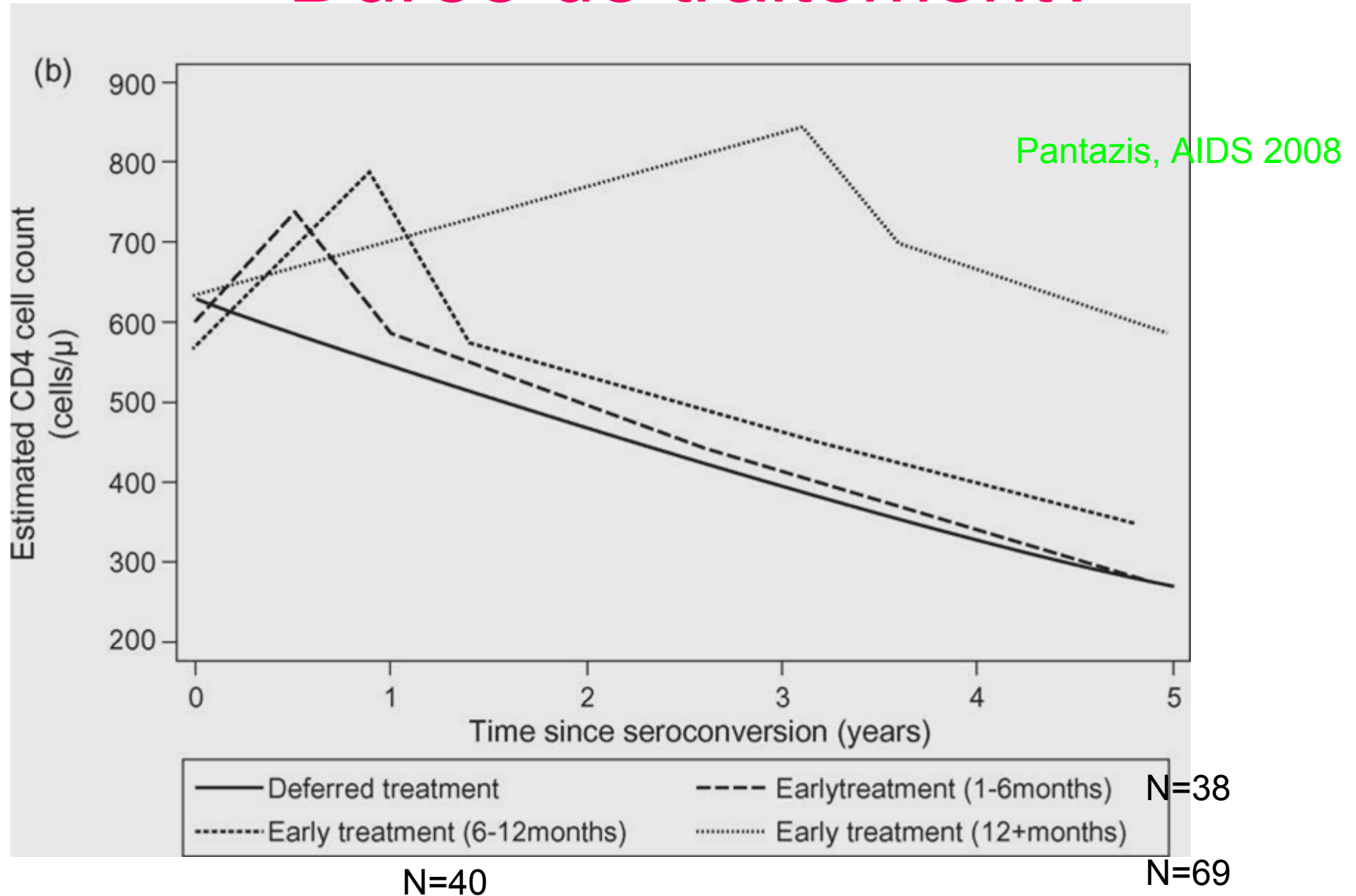
D Grade 4 Adverse Event



No. at Risk

Drug conservation	2720	2040	1625	1250	993	826	659	509	415	345	251	138
Viral suppression	2752	2053	1650	1249	1011	841	668	526	431	355	258	148

Durée de traitement?



Durée de traitement?

Group	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)	<i>P</i> value*
'Deferred treatment'		-1.63 (-1.80, -1.47)	
'Early treatment'			
	Initial slope (0-6 months) following ART cessation	Final slope (>6 months) following ART cessation	
Overall	-5.29 (-6.97, -3.61)	-1.96 (-2.49, -1.42)	0.255
By duration of 'early' cART			
1-6 months	-5.39 (-8.58, -2.20)	-1.97 (-2.86, -1.07)	0.471
6-12 months	-7.42 (-11.10, -3.74)	-1.72 (-2.99, -0.45)	0.893
12+ months	-7.14 (-9.73, -4.56)	-1.77 (-2.63, -0.92)	0.754

cART, combination antiretroviral therapy; CI, confidence interval.

**P* values refer to comparisons of final slopes in the 'early' treatment group with the slope in the 'deferred treatment' group.

Combien de temps? Etude ACTG A5217

- Question posée
 - Un traitement ARV de 9 mois commencé moins de 6 mois après la contamination permet-il de diminuer le "setpoint" après l'arrêt du traitement par rapport à l'absence de traitement ?
- Critères d'éligibilité
 - Infection VIH < 6 mois
 - CD4 > 350/mm³
- Etape 1 : randomisation
 - A : ARV 36 semaines
 - B : pas de traitement
 - Suivi : 96 semaines
- Etape 2 : dans les 2 bras, introduction (ou reprise) d'un traitement ARV si :
 - CD4 < 350/mm³ à S12 ou < 200/mm³ (ou < 14 %) à tout moment
 - CV > 750 000 c/ml après S4 ou > 200 000 c/ml après S12
 - Survenue de manifestations cliniques stade B ou C
- Critère de jugement principal :
 - CV (log₁₀ c/ml) à S72 (bras A et B) et à S36 (bras B)

Combien de temps? Etude ACTG A5217

- Avis du DSMB le 25 juin 2009
 - Analyse des 79 premiers patients randomisés depuis plus de 72 semaines
 - Eligibilité à l'étape 2 (introduction ou reprise des ARV) significativement plus fréquente chez les patients du bras B

Éligibilité à l'étape 2	Bras A (ARV)	Bras B (pas d'ARV)
à S72	4/39 (10 %)	20/40 (50 %)
à S36	-	11/40 (27,5 %)

- **Recommandation d'arrêter l'étude en raison de l'impossibilité de conclure à la question posée sur l'abaissement du *setpoint***
- Conclusions
 - La progression rapide vers la nécessité de débiter un traitement ARV a empêché de mesurer l'impact du traitement sur le *setpoint*
 - L'intervention thérapeutique (36 semaines d'ARV) n'a retardé que modestement le moment de ré-introduire les ARV
 - L'impact sur le *setpoint* ne semble pas un bon "*surrogate marker*" pour évaluer l'efficacité d'un traitement ARV introduit en primo-infection

Conclusion

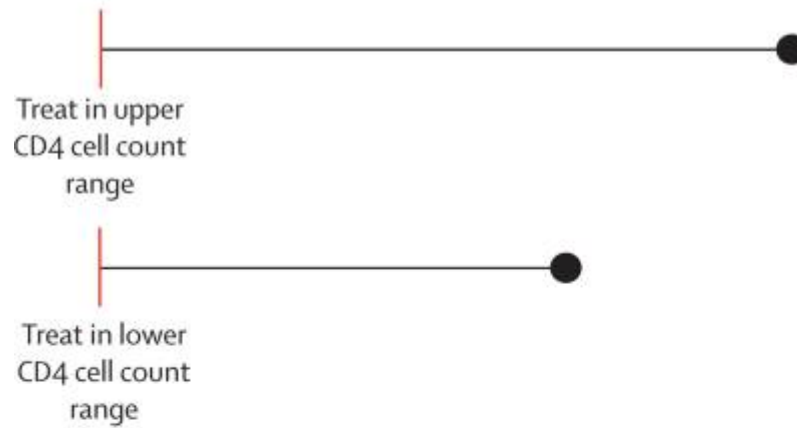
- Physiopathologie
- Vision de santé publique
- Primo-infection :
recommandé : SF sévères et durables, $CD4 < 350/\mu l$
envisagé : $350 < CD4 < 500/\mu l$ et facteurs de progression rapide vers la maladie
- Souhait du patient
- Pas d'interruption de traitement

Qui traiter? CD4

Table 1. Baseline Characteristics of Study Participants.*

Characteristic	Drug Conservation Group (N=2720)	Viral Suppression Group (N=2752)	All (N=5472)
Age (yr)			
Median	43	44	43
Interquartile range			38–50
Female sex (%)	26.3	28.0	27.2
Race (%) †			
Black	28.5	29.8	29.1
White	56.4	54.8	55.6
Other	15.1	15.4	15.3
Mode of infection with HIV (%) ‡			
Sexual contact			
With person of same sex	51.4	48.5	49.9
With person of opposite sex	44.4	45.6	45.0
Injection-drug use	9.8	9.5	9.7
Other or unknown	7.5	8.7	8.1
CD4+ count (cells/mm ³)			
Median	597	597	597
Interquartile range			466–790
CD4+ nadir (cells/mm ³)			
Median	250	250	250
Interquartile range			155–359
HIV RNA ≤400 copies/ml (%)	71.8	71.5	71.7
Prior recorded highest HIV RNA level (log copies/ml)			
Median	4.8	4.8	4.8
Interquartile range			4.2–5.3

A Analysis from initiation of treatment



B Analysis from the time of first CD4 cell count measurement in upper range



Time

- | Start of treatment
- Time on treatment
- Unseen AIDS event
- Observed AIDS event
- - Time not on treatment (lead time)