

25 ans d'antirétroviraux

Philippe MORLAT

Hôpital Saint André - CHU Bordeaux

Inserm U 897 – Université Bordeaux Segalen

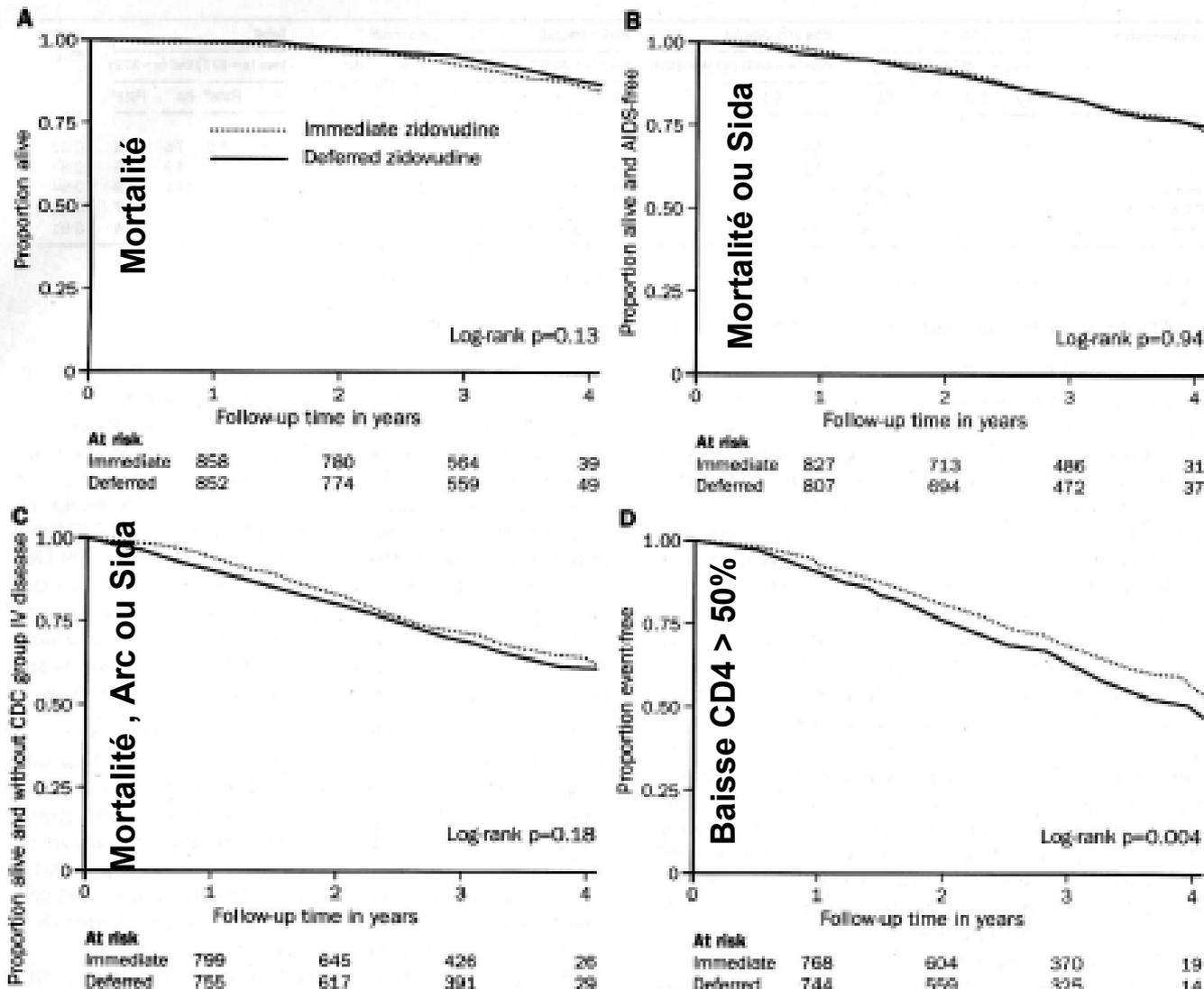
3 décembre 2012

Le début de l'épopée

- 1983 : découverte du VIH
- 1987: mise à disposition d'un antirétroviral, l'AZT..

Bénéfice du traitement précoce ?

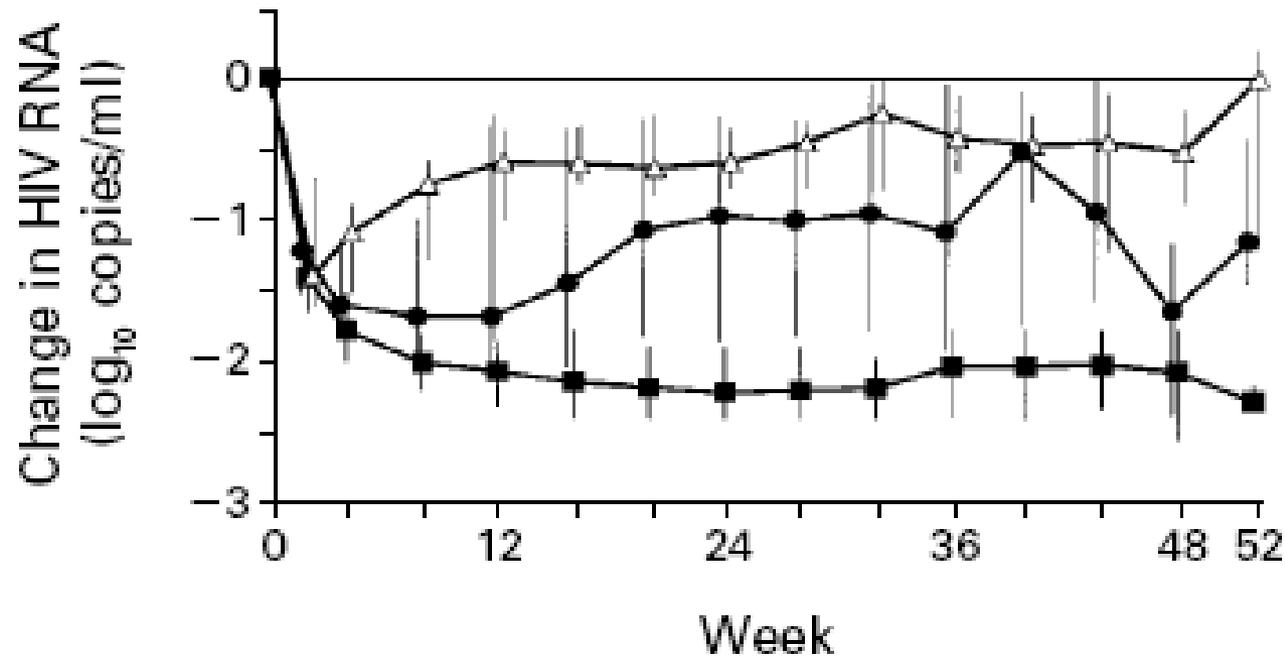
L'AZT donné précocement (avant Arc/Sida) ne prolonge pas la survie et ne retarde pas la survenue des IO



Concorde
Lancet
1994;343:871

Apparition des bi- puis des trithérapies

(patients prétraités par l'AZT)



No. of PATIENTS STUDIED

| | | | | | |
|-------------------------|----|----|----|----|---|
| ■ Three drugs | 30 | 30 | 25 | 10 | 5 |
| ● Indinavir | 31 | 28 | 25 | 8 | 5 |
| △ Zidovudine-lamivudine | 33 | 30 | 25 | 9 | 5 |

**Gulick RM. NEJM
1997;337:734-39**

Quand commencer le traitement ARV au cours de l'infection VIH chronique asymptomatique ?

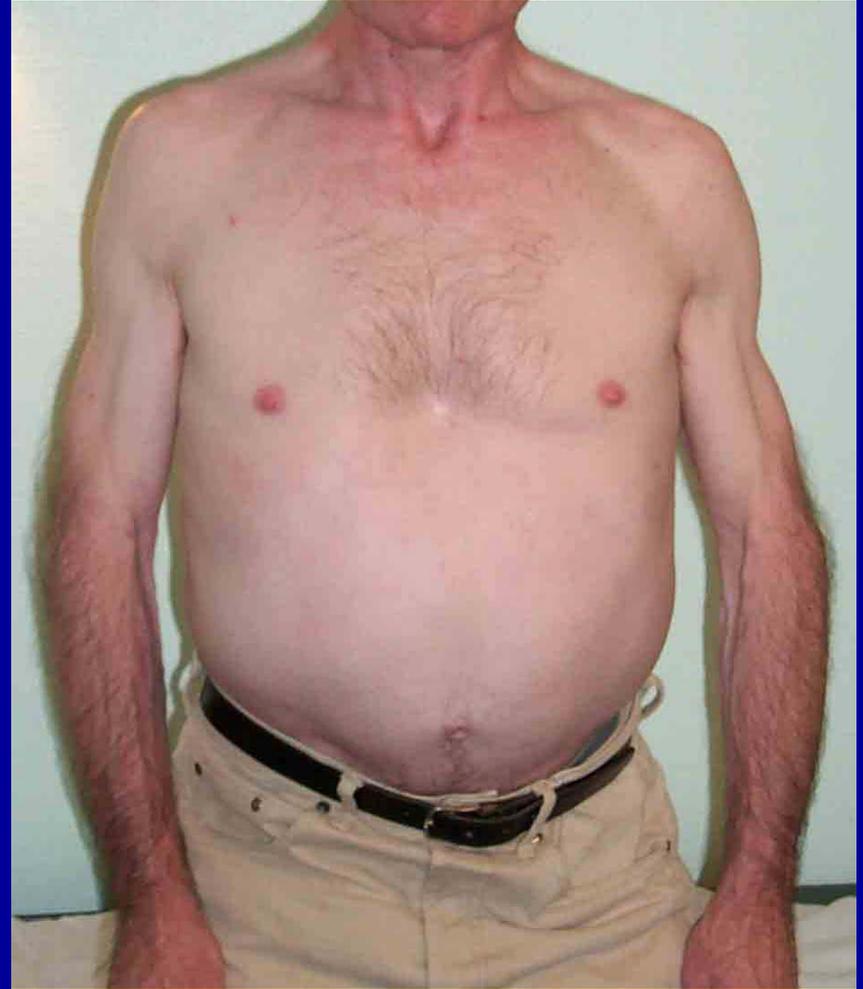
Evolution des recommandations françaises

| | |
|-------------------------|-----------------|
| Année | 1996 |
| CD4 (/mm ³) | < 500 >500 * |

TOXICITE : lipodystrophie

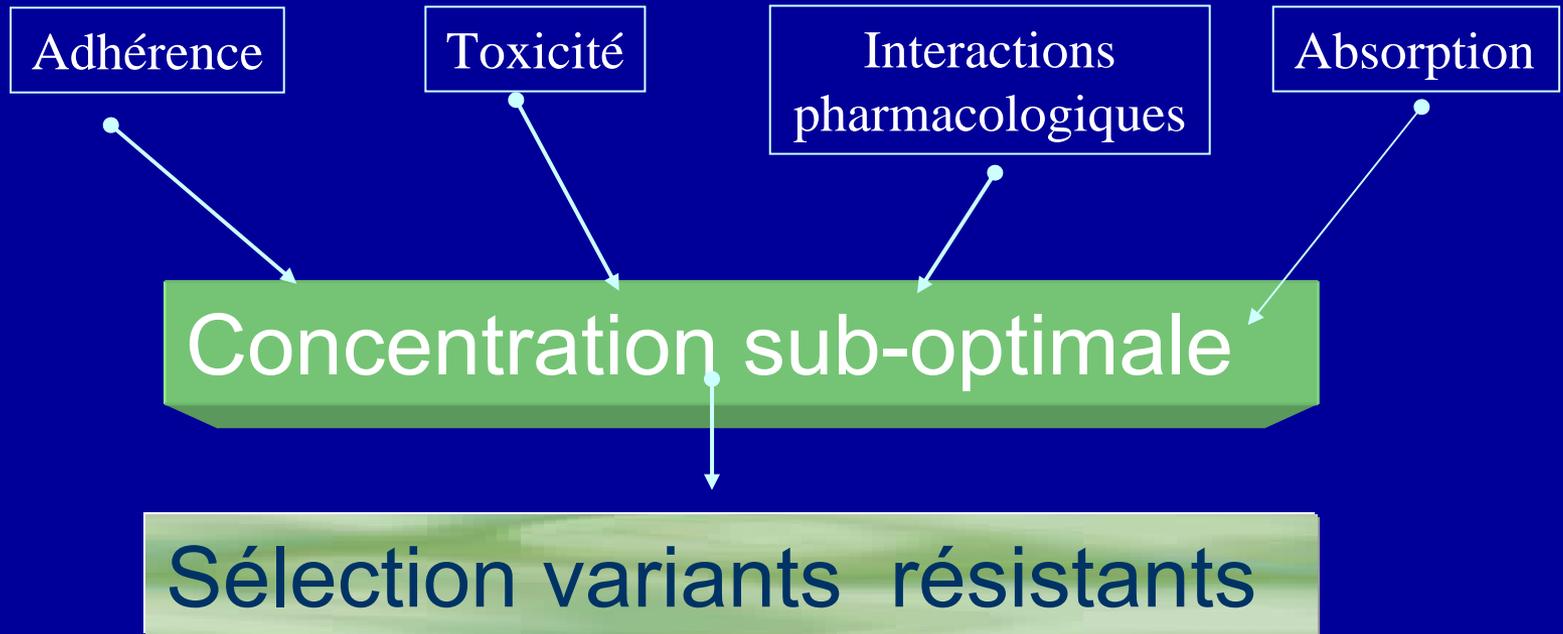


Lipoatrophie du visage



Augmentation du tour de taille

Émergence de résistance

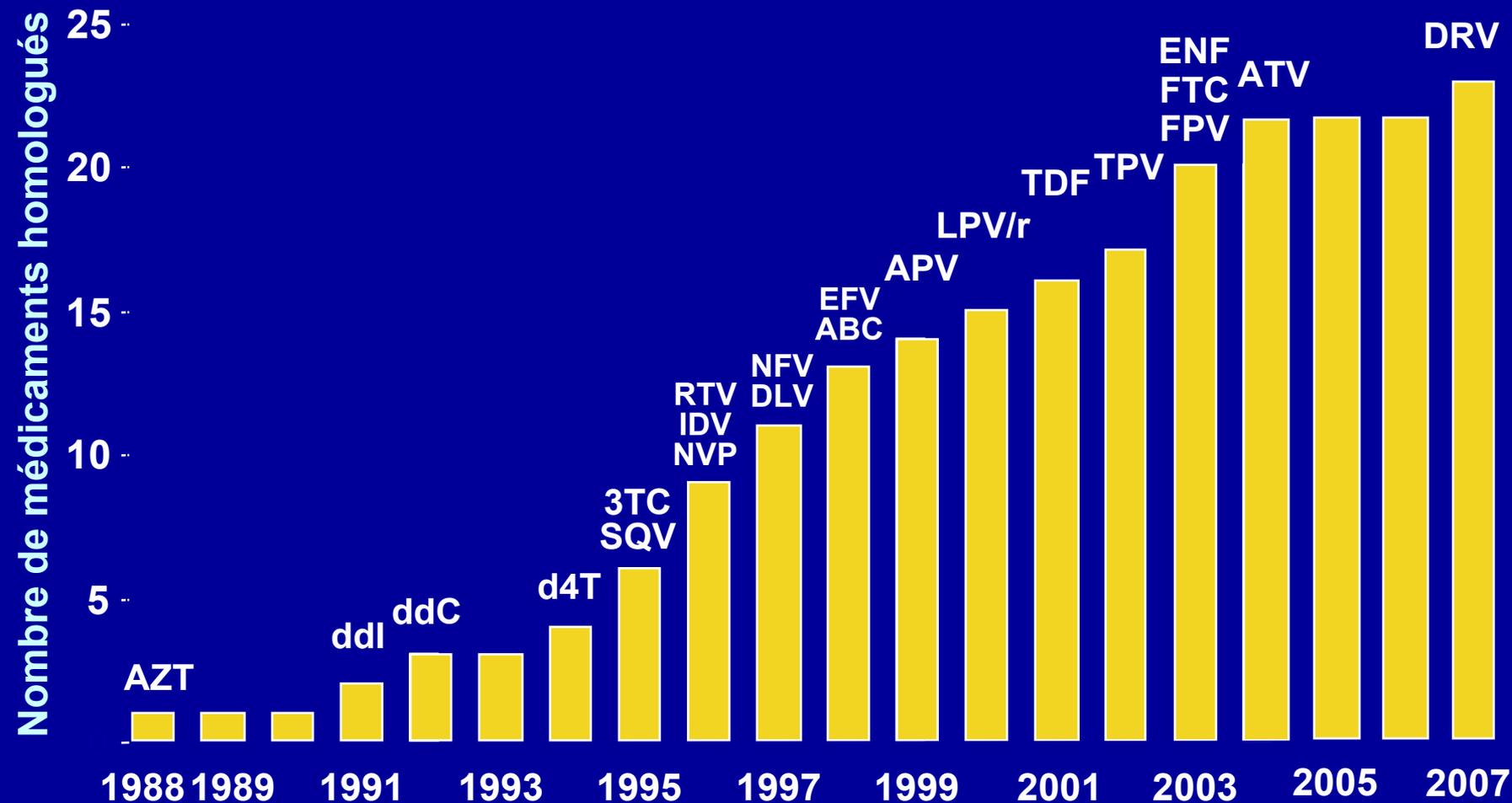


Quand commencer le traitement ARV au cours de l'infection VIH chronique asymptomatique ?

Evolution des recommandations selon les CD4

| Année | 1996 | 2000 | 2002 |
|-------------------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| CD4 (/mm ³) | < 500 >500 * | < 350 > 350* | < 200 200- 350 ? |

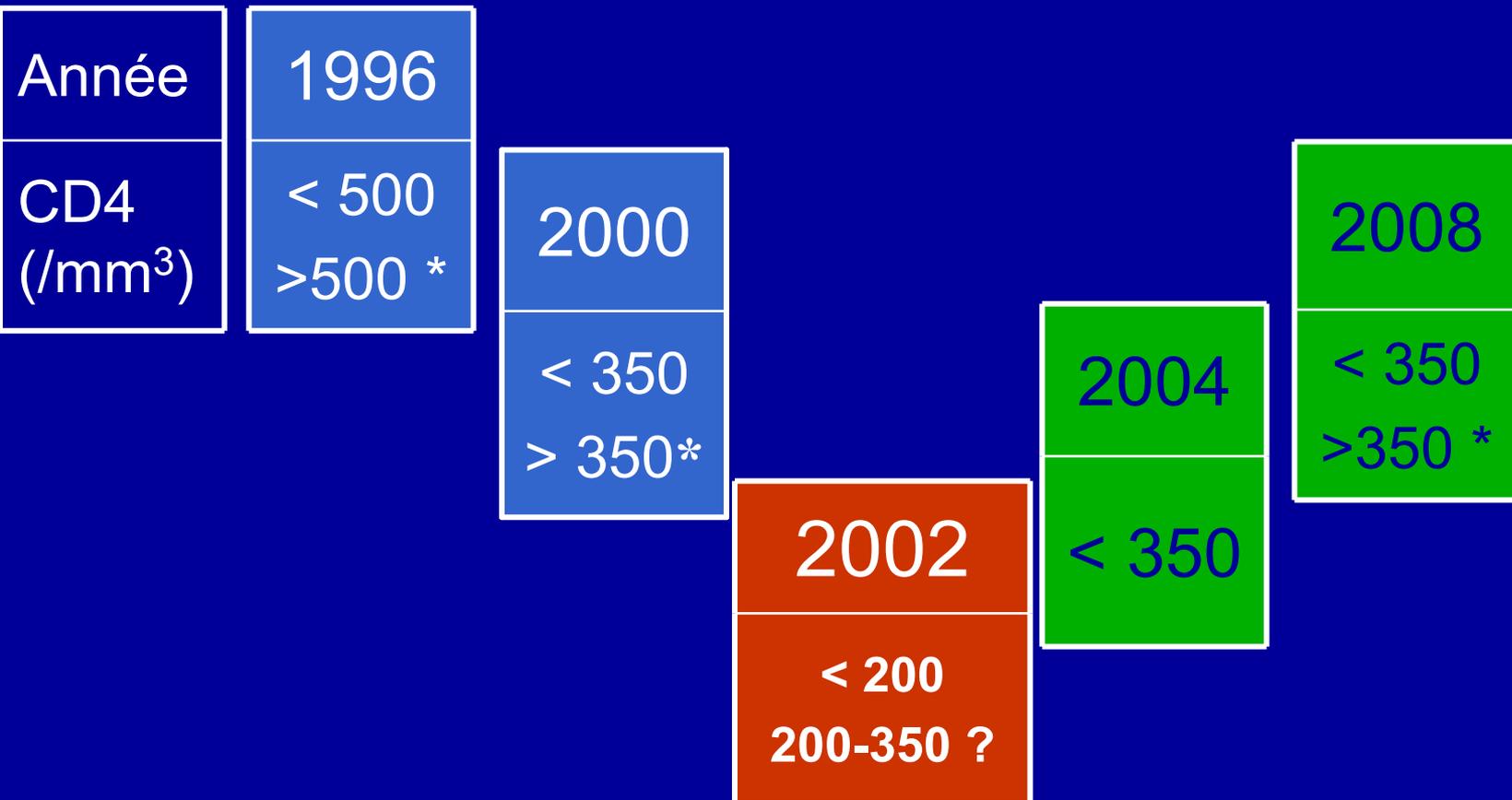
Médicaments homologués de l'infection par le VIH : 1987 - 2009



- Nouveaux traitements antirétroviraux :
 - plus d'options en cas d'échec
 - mieux tolérés
 - dotés d'un meilleur profil pharmacocinétique
 - posologie et galénique plus simples (meilleure observance ?)

Quand commencer le traitement ARV au cours de l'infection VIH chronique asymptomatique ?

Evolution des recommandations selon les CD4

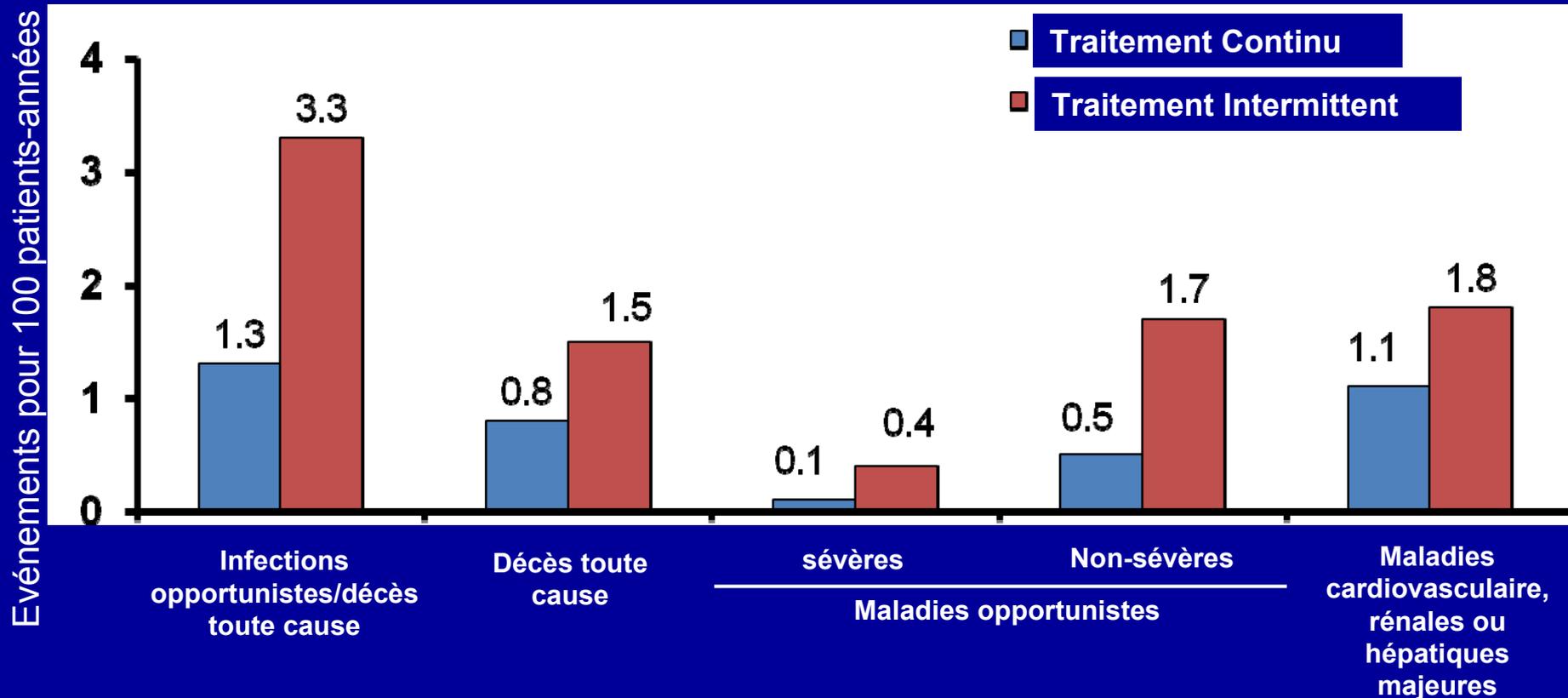


- En 2010, les objectifs du traitement antirétroviral ne se limitent plus à la **réduction de la morbi-mortalité liée au VIH** par restauration ou maintien des défenses immunitaires, mais on cherche aussi :
 - la diminution des **conséquences de l'inflammation** et de l'activation immune chronique liée à l'infection (responsable de pathologies autrefois appelées à tort non liées au VIH)
 - la **réduction de la transmission** inter-individuelle du VIH (« treatment as prevention »)

Etude SMART

- 5 472 patients infectés par le VIH-1 et présentant un nombre de CD4 $>350/\text{mm}^3$ ont été randomisés en deux groupes :
 - **Traitement continu**
 - **Traitement intermittent ou différé** en fonction du nombre de CD4 (entamé si CD4 <250 ; arrêté si CD4 >350 cellules/ mm^3)
 - Suivi moyen de 16 mois

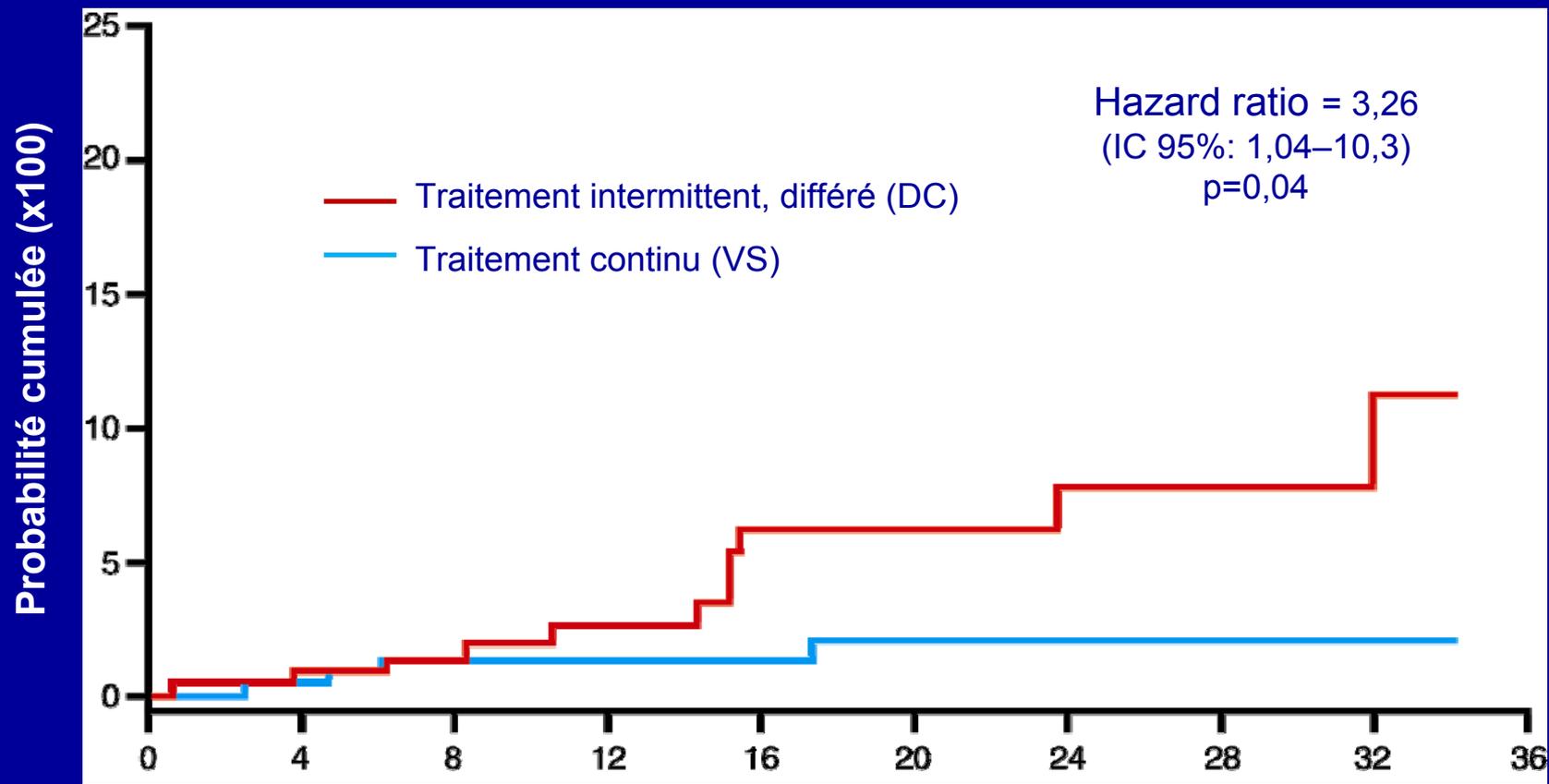
Maladies opportunistes, mortalité et événements majeurs non liés au SIDA : étude SMART



Sous-étude SMART

- Sous-groupe composé de 477 patients qui n'avaient jamais reçu de HAART ou qui n'étaient plus traités depuis ≥ 6 mois, randomisés en deux groupes :
 - Traitement immédiat, continu
 - Traitement différé, intermittent (entamé si $CD4 < 250$; arrêté si > 350 cellules/mm³)
- Suivi moyen de 18 mois

Sous-étude SMART: Maladies opportunistes

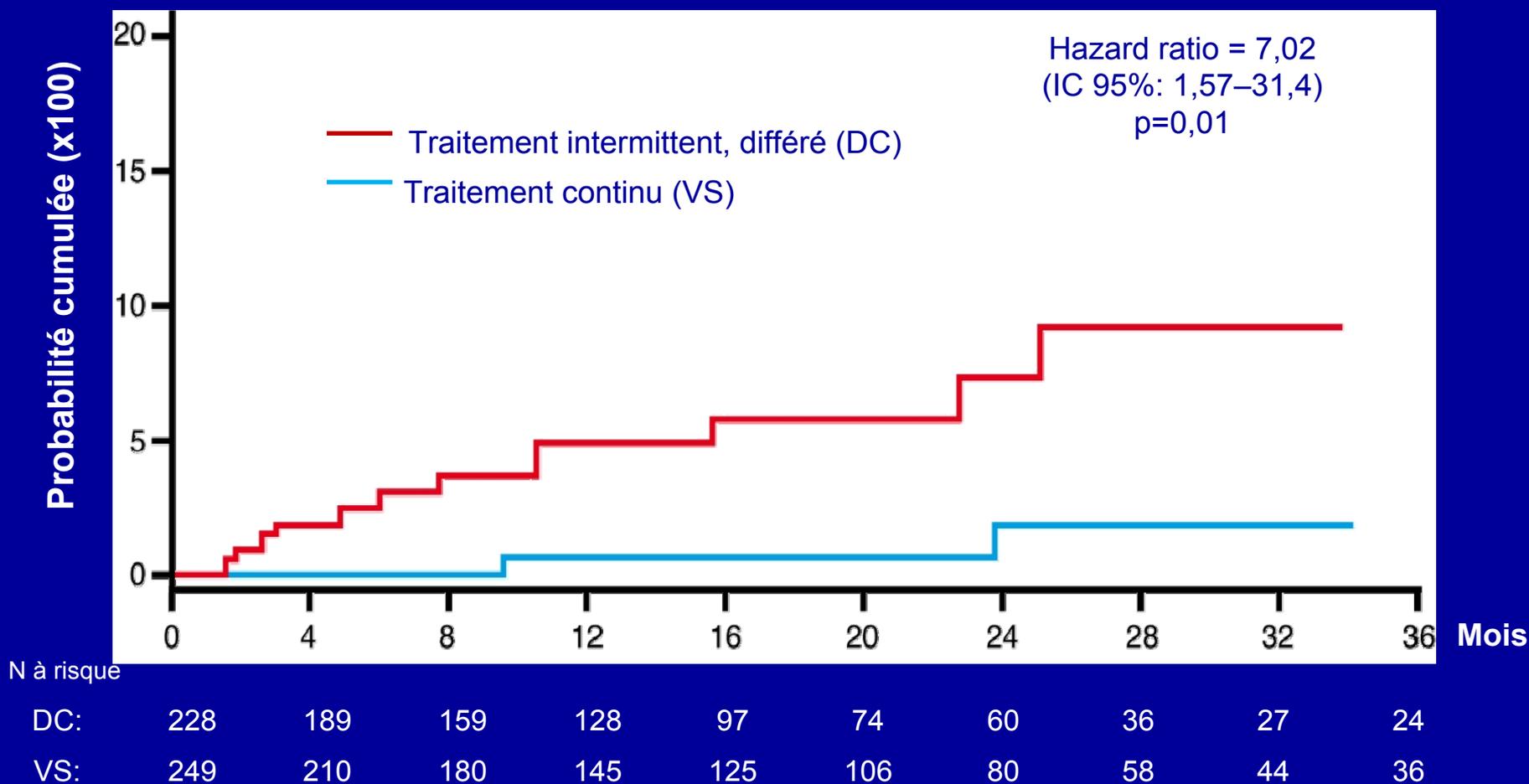


N à risque

Mois

| | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| DC: | 228 | 192 | 162 | 130 | 96 | 74 | 59 | 37 | 26 | 21 |
| VS: | 249 | 209 | 178 | 144 | 124 | 104 | 80 | 58 | 44 | 35 |

Sous-étude SMART: EI graves non liés au SIDA et décès non liés à une maladie opportuniste

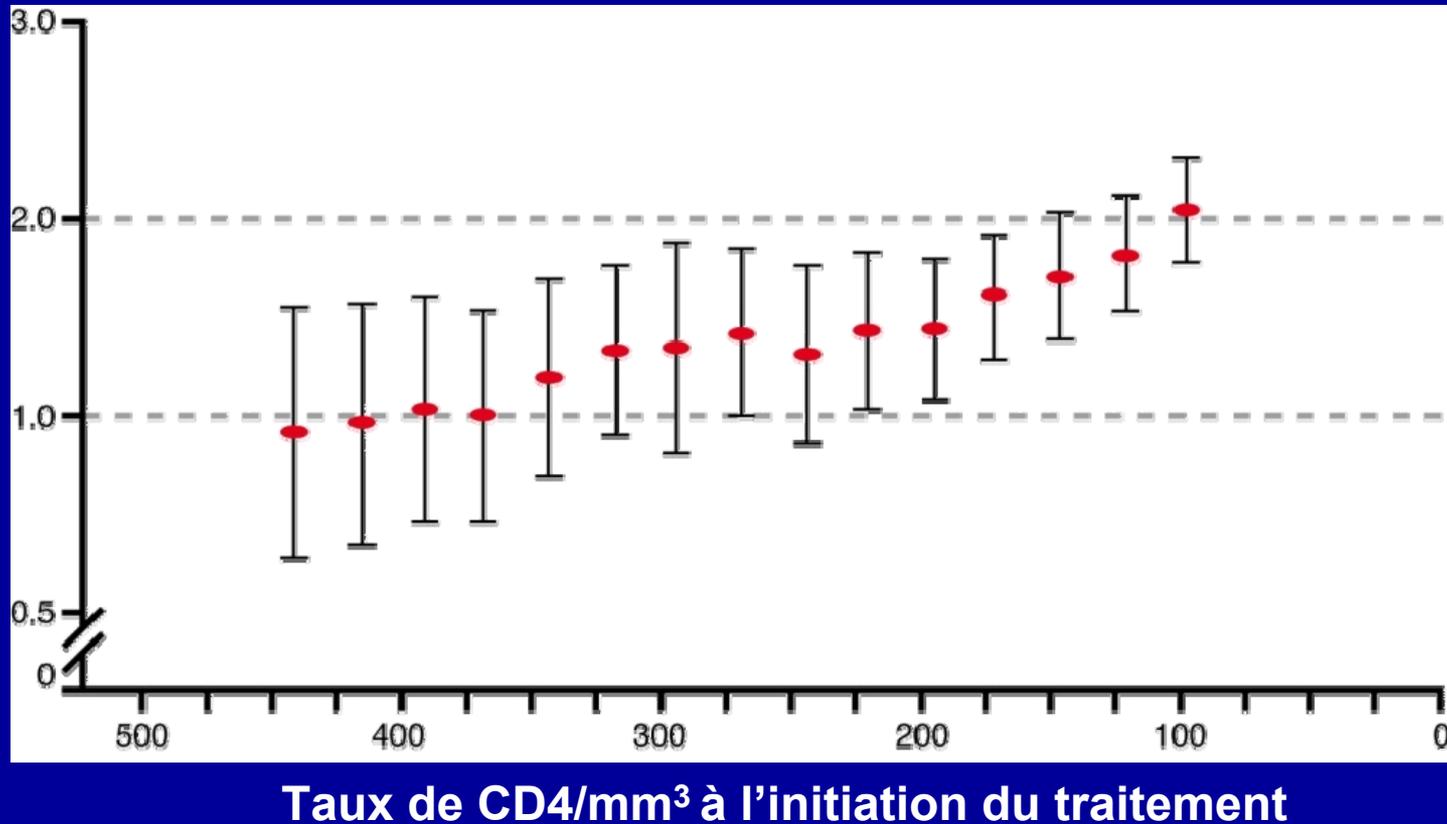


Etude *When to Start*

- Étude prospective regroupant 15 cohortes
- 24 444 patients suivis depuis le début du traitement antirétroviral
(ART collaboration)

Risque de décès : étude When to Start

Rapport de risques de mortalité (IC 95%)



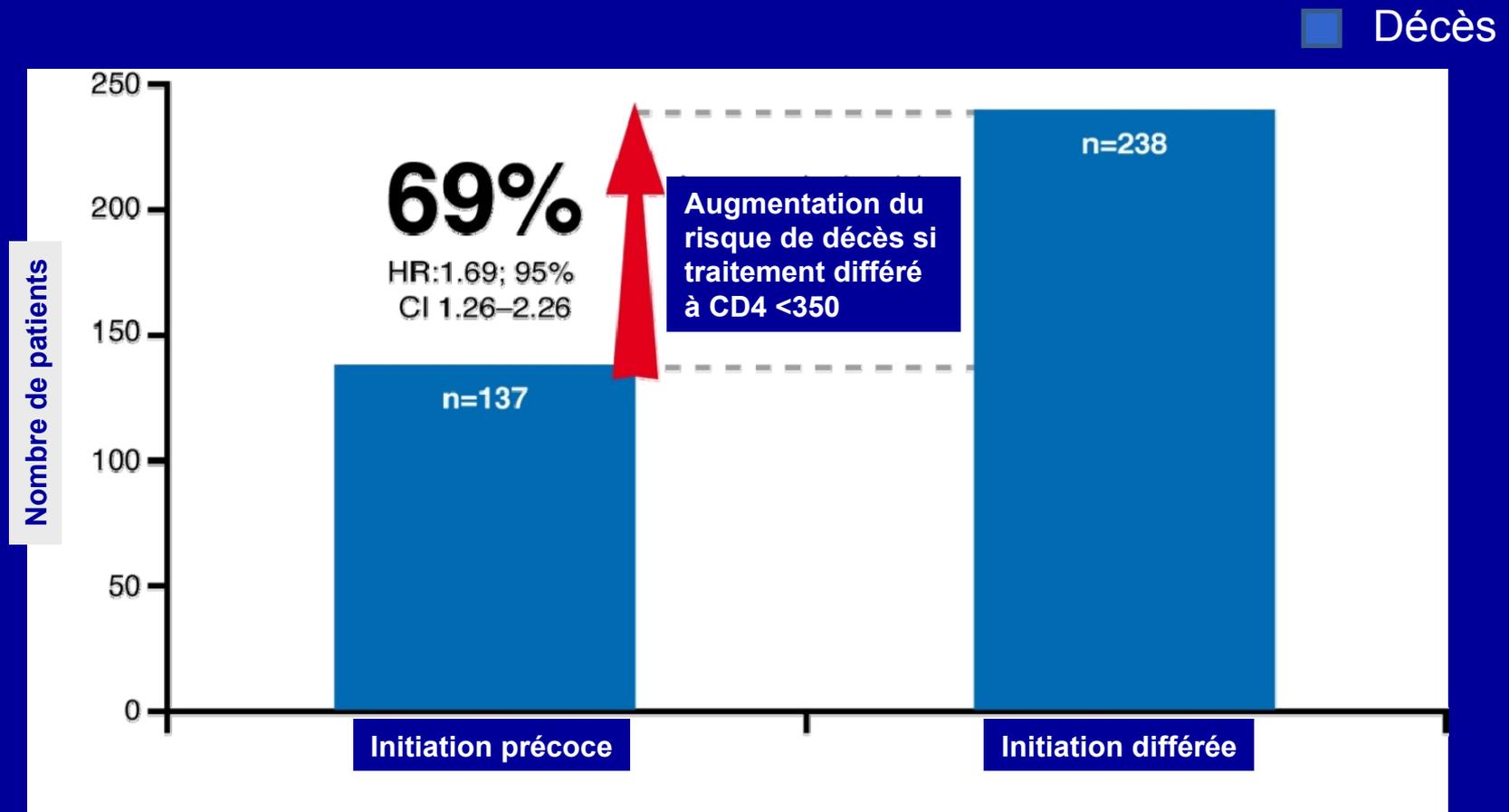
When to Start Consortium. Lancet 2009;373:1352–1363.

Etude NA-ACCORD

- Étude prospective de cohorte évaluant le délai de mise en route du HAART chez 17 517 patients VIH+ asymptomatiques aux États-Unis et au Canada
- Sur 8 362 patients présentant un nombre de cellules CD4 de 351 - 500/mm³ :
 - 2 084 patients ont commencé le traitement dans les 6 mois
 - 6 278 ont retardé le traitement jusqu'à ce que le nombre de cellules CD4 soit <350/mm³

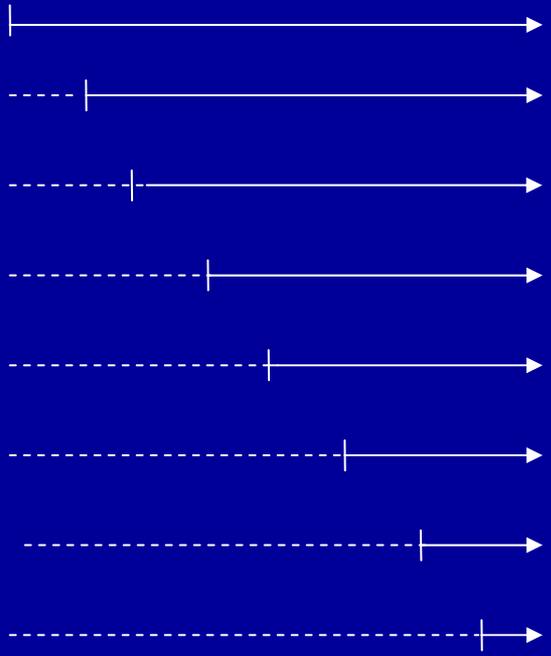
Risque de décès : étude NA-ACCORD

- La majorité des décès était due à des pathologies ne définissant pas le SIDA



Mortalité comparée des patients adultes avec CD4 > 500/mm³ à la population générale

Cohortes ANRS CO3 Aquitaine et ANRS CO8 APROCO-COPILOTE



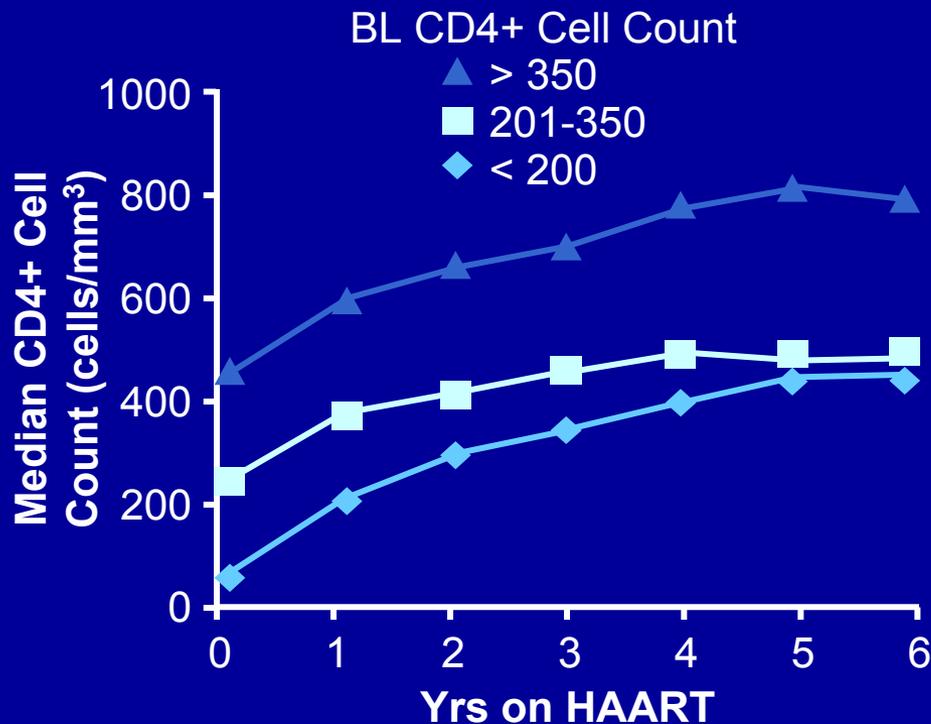
| Délai de truncature (années) | Personnes | | Taux de mortalité | | | |
|------------------------------------|-------------------------|--------------|-------------------|-----------|------------|------------------|
| | avec CD4 >500 (N) | Décès (n) | * | (IC 95%) | SMR | (IC 95%) |
| 0 | 1208 | 37 | 0,7 | (0,5-0,9) | 2,5 | (1,8-3,5) |
| 1 | 1156 | 29 | 0,6 | (0,4-0,8) | 2,1 | (1,4-3,1) |
| 2 | 1083 | 26 | 0,6 | (0,4-0,9) | 2,2 | (1,4-3,2) |
| 3 | 1031 | 22 | 0,7 | (0,4-0,9) | 2,1 | (1,3-3,2) |
| 4 | 967 | 18 | 0,7 | (0,4-1,0) | 2,1 | (1,3-3,4) |
| 5 | 864 | 12 | 0,6 | (0,3-1,0) | 1,9 | (1,0-3,2) |
| 6 | 763 | 2 | 0,2 | (0,0-0,4) | 0,5 | (0,1-1,6) |
| 7 | 610 | 1 | 0,2 | (0,0-0,5) | 0,5 | (0,0-2,6) |

*pour 100 personnes-années

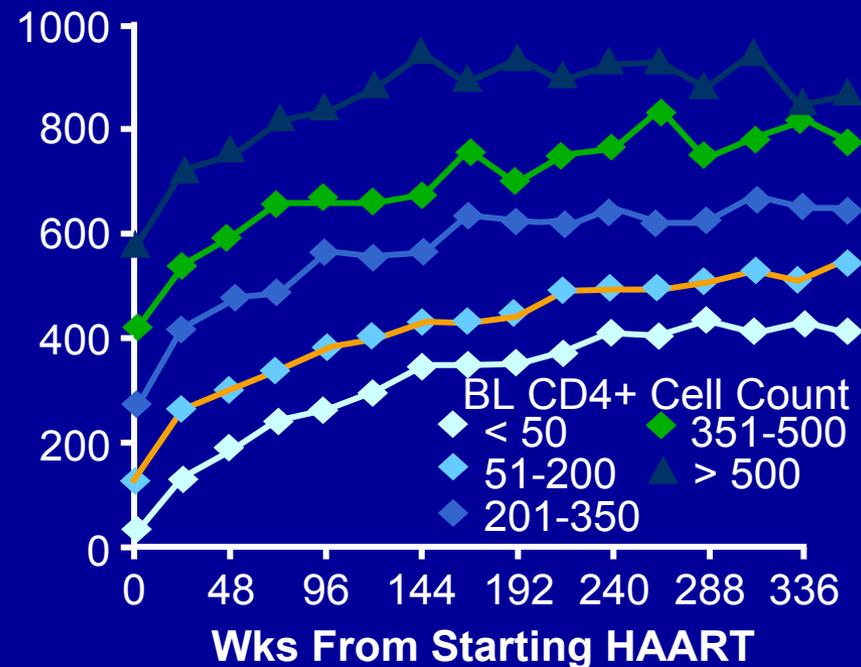
Après 6 ans d'ARV la mortalité n'est pas différente de celle de la population générale
Lewden et al JAIDS 2007

Impact des initiations de traitement ARV précoces sur la restauration immunitaire

Johns Hopkins HIV Clinical Cohort^[1]



ATHENA National Cohort^[2]

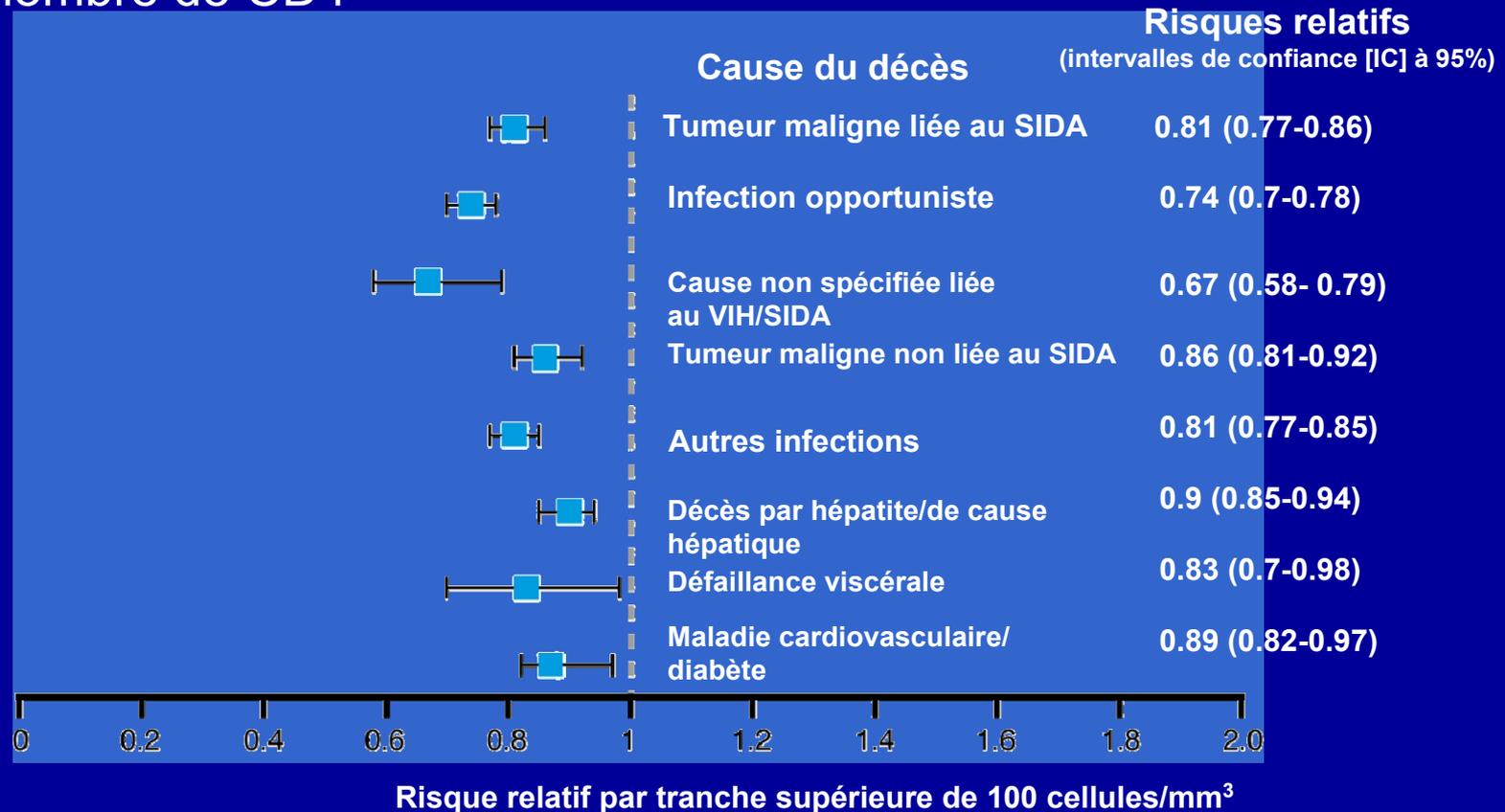


1. Moore RD, et al. *Clin Infect Dis.* 2007;44:441-446.

2. Gras L, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:183-192.

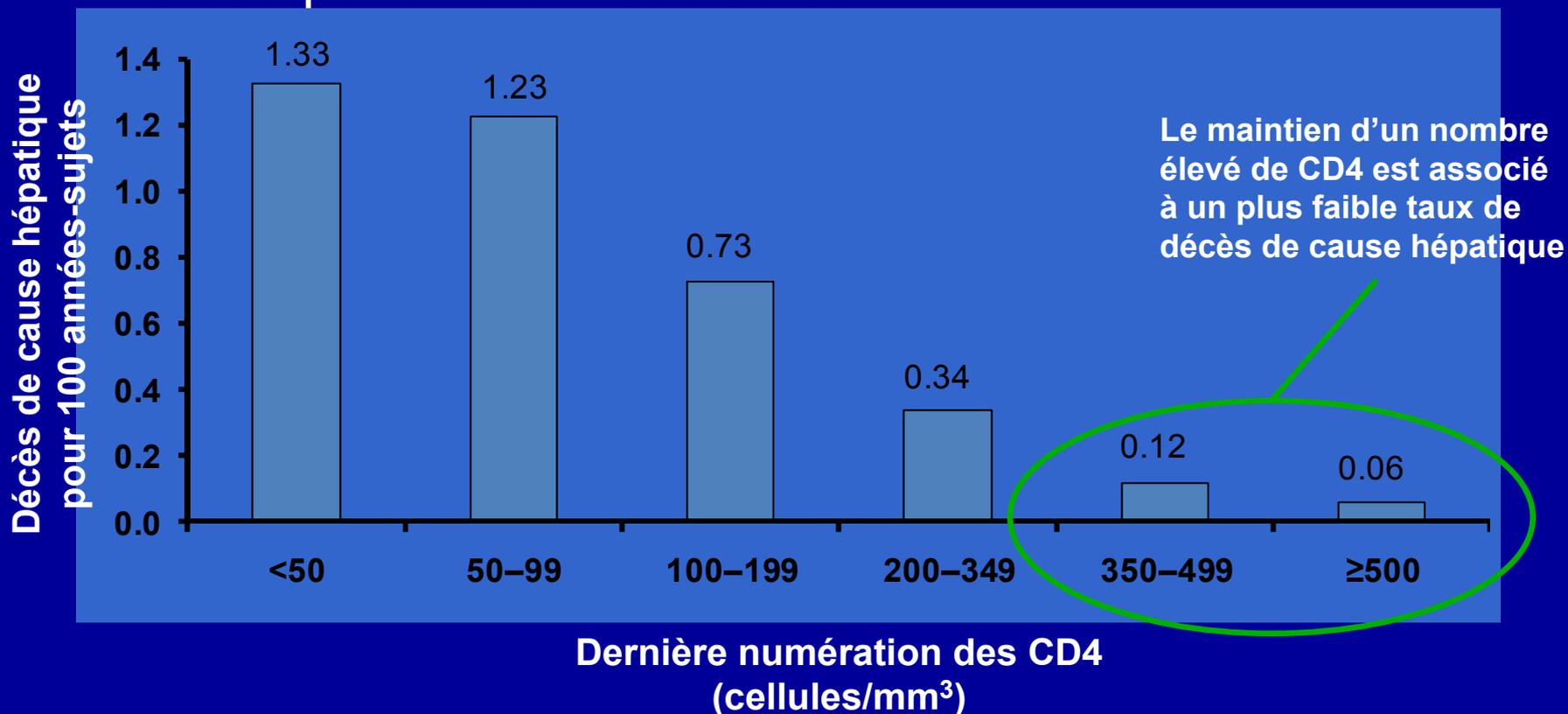
Étude collaborative CASCADE

- 22 cohortes de patients VIH-1+ en Europe, au Canada et en Australie
- Toutes les causes de décès sont significativement liées à un faible nombre de CD4



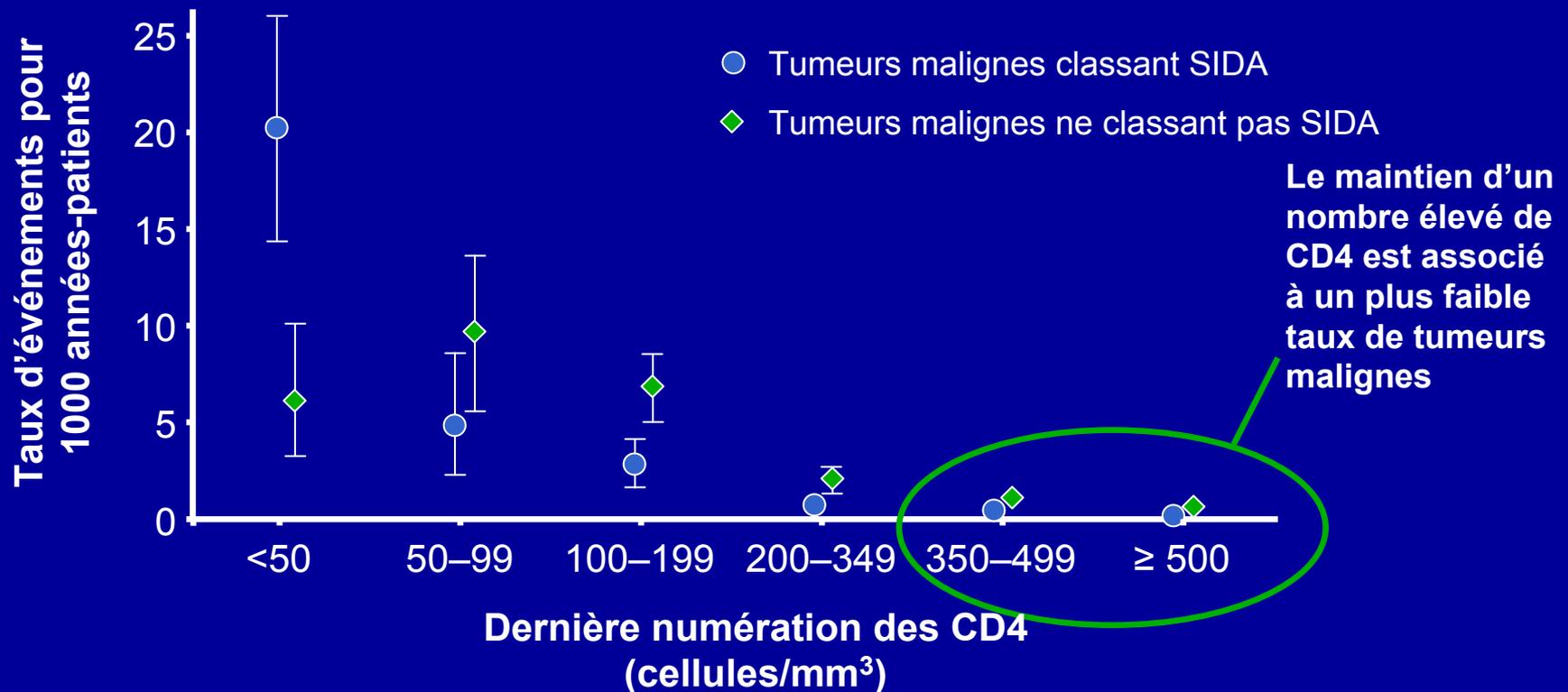
Étude DAD : Décès de cause hépatique

- Étude prospective observationnelle de cohorte de 23 441 patients infectés par le VIH-1
- 76 893 patients-années de suivi



Étude DAD : Décès par tumeurs malignes

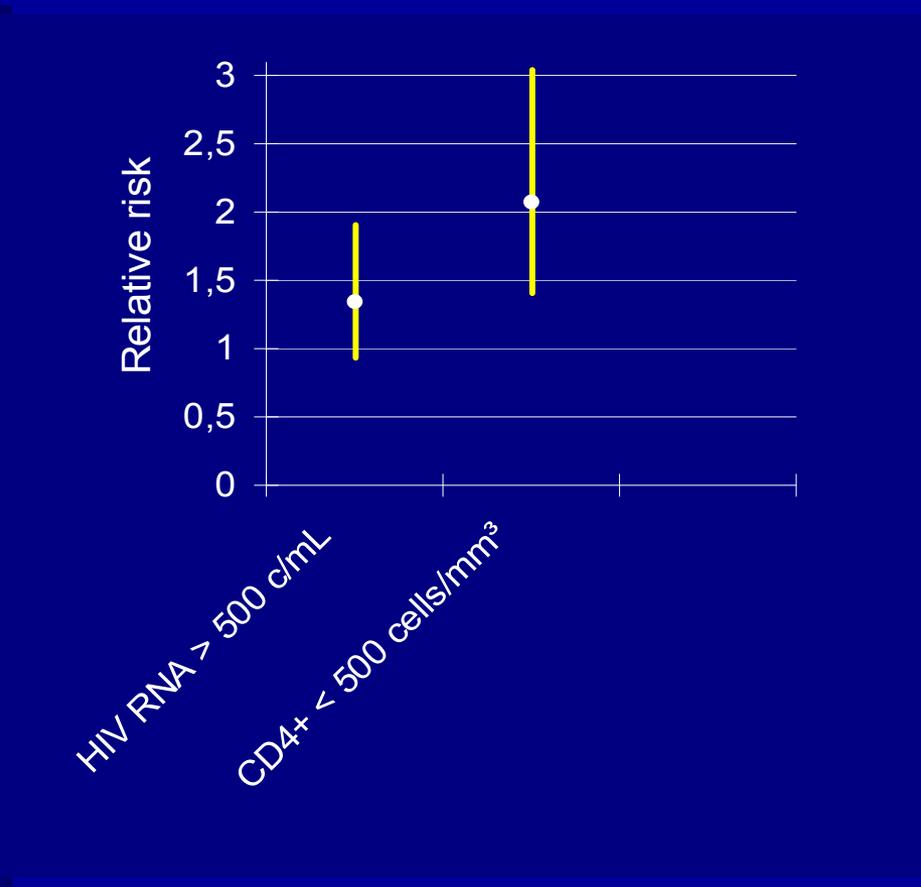
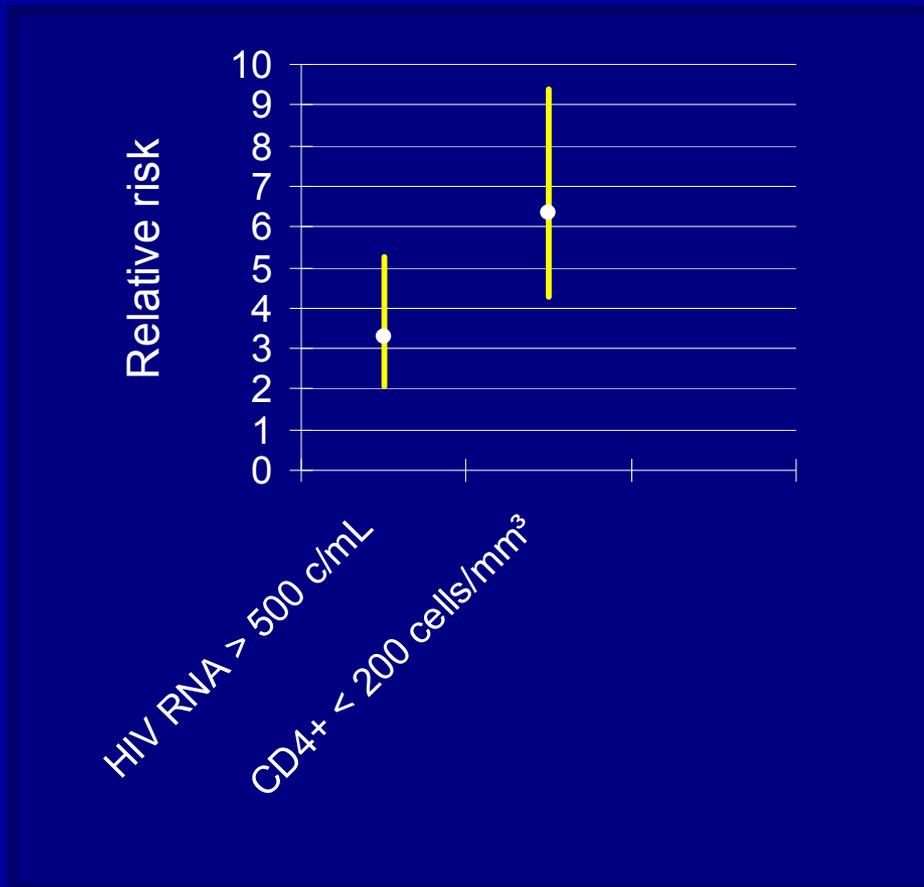
- Étude prospective de 23 437 patients infectés par le VIH-1
- 104 921 patients-années de suivi



Risk of cancer in patients of the **ANRS CO3 Aquitaine Cohort** (1998/2006), 4194 patients, 251 cancers

AIDS-defining cancer (n = 107)

Non-AIDS-defining cancer (n = 144)



Impact of Current CD4+ on Non-AIDS–Defining Cancer Risk

- Retrospective database analysis of 19,280 HIV-infected patients; 202,313 HIV-uninfected patients *CROI 2010*

| Adjusted HR* | HIV Infected CD4+ Cell Count, cells/mm ³ | | | |
|--------------------------------|---|-------------------|-------------------|---------|
| | < 200 | 201-499 | ≥ 500 | P Value |
| Any infection related | 12.8 [†] | 5.9 [†] | 3.2 [†] | < .001 |
| Anal | 164.2 [†] | 83.1 [†] | 34.2 [†] | < .001 |
| Hodgkin's lymphoma | 55.0 [†] | 11.0 [†] | 11.6 [†] | < .001 |
| Oral/pharyngeal | 3.1 [†] | 1.9 [‡] | 0.8 | .030 |
| Any infection unrelated | 1.8 [†] | 1.2 | 1.1 | .002 |
| Lung | 2.1 [‡] | 1.0 | 1.2 | .083 |
| Colorectal | 2.2 [‡] | 1.0 | 0.9 | .050 |

*Adjusted for age, sex, smoking, overweight, alcohol/drug abuse, viral hepatitis; reference = uninfected cohort. [†]*P* < .001 relative to uninfected. [‡]*P* < .05 relative to uninfected.

L'initiation précoce du traitement pourrait réduire le risque cardio-vasculaire

Ho J, et al. 17th CROI San Francisco, 2010. Abstract 707.

Etudes SCOPE* et OPTIONS

- Un nadir de CD4 <350 cellules/mm³ était indépendamment * associé à :
 - une augmentation de vitesse d'onde de pouls (VOP) carotido-fémorale de 0.58 m/s (p=0.008)
 - à une élévation de 7.2% de l'index Aix@75 (p=0.002)[±]
- Parmi les patients VIH+ traités, la rigidité artérielle est indépendamment associée aux facteurs de risque CV traditionnels ainsi qu'à un nadir de CD4 bas.

* ajusté pour les facteurs de risque CV traditionnels (âge, pression artérielle, hypertension, diabète, hypercholestérolémie, tabagisme) et les covariables liées au VIH

Étude SMART : taux de marqueurs à T₀, probabilité de décès et de maladies cardiovasculaires

| Bio-marqueur | Traitement intermittent différé (TID) | | | Traitement continu immédiat | | |
|-----------------|---------------------------------------|----------|---------------|-----------------------------|----------|------|
| | OR* | IC 95% | P | OR* | IC 95% | P |
| CRPhs | 2.3 | 1.2–4.4 | 0.01 | 2.7 | 0.9–7.9 | 0.08 |
| Amyloïde A | 1.6 | 0.9–2.8 | 0.11 | 1.5 | 0.6–3.8 | 0.40 |
| Amyloïde P | 0.8 | 0.5–1.3 | 0.40 | 0.7 | 0.3–1.6 | 0.46 |
| IL-6 | 3.8 | 2.1–7.2 | 0.0002 | 2.4 | 1.1–5.2 | 0.03 |
| D-dimère | 5.9 | 1.9–18.7 | 0.002 | 7.1 | 0.8–63.2 | 0.08 |
| F1.2 | 0.8 | 0.4–1.5 | 0.47 | 0.7 | 0.2–2.2 | 0.55 |

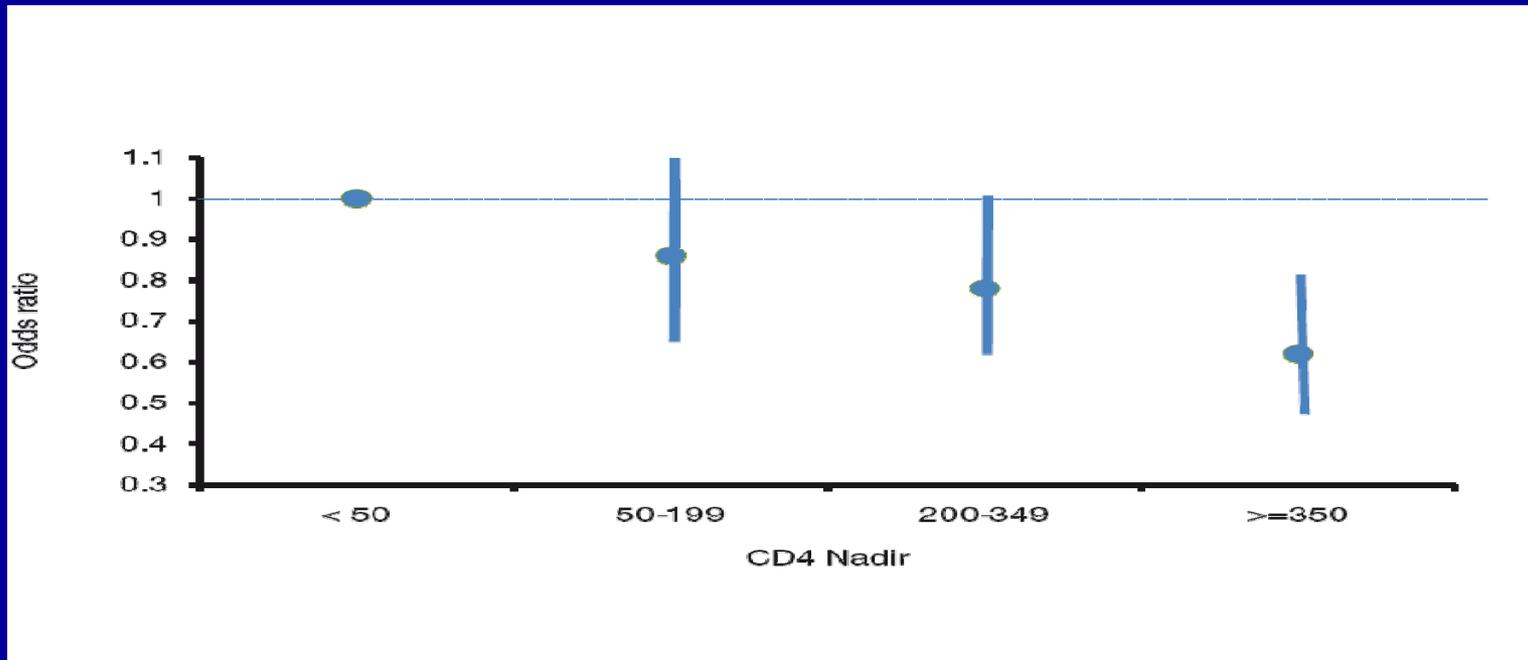
- Les bio-marqueurs, dont le D-dimère et l'IL-6 ont augmenté dans le groupe TID
- Les **augmentations de ces marqueurs** après la randomisation étaient **associées à la mortalité**

*ajusté sur l'âge, la co-infection, les maladies cardiovasculaires antérieures, le tabagisme et le nombre de CD4 à T₀

Kuller LH, et al. PLoS Med. 2008 ;5(e203):1496-1508.

L'initiation précoce du traitement antirétroviral pourrait réduire le risque de troubles neurocognitifs

Odds ratio pour l'altération cognitive en fonction de la strate de Nadir de CD4



- Le risque de troubles neurocognitifs associés au VIH (HIV-Associated Neurocognitive Disorders - HAND) est associé au nadir, plutôt qu'au taux de CD4 actuel; un nadir de CD4 plus élevé confère une réduction du risque de HAND
- Ceci soutient le fait d'initier le traitement chez les patients avec $CD4 > 350$ cellules/mm³. Prévenir un faible taux de CD4 en initiant précocement le traitement pourrait réduire la probabilité de HAND et d'incapacité associée.

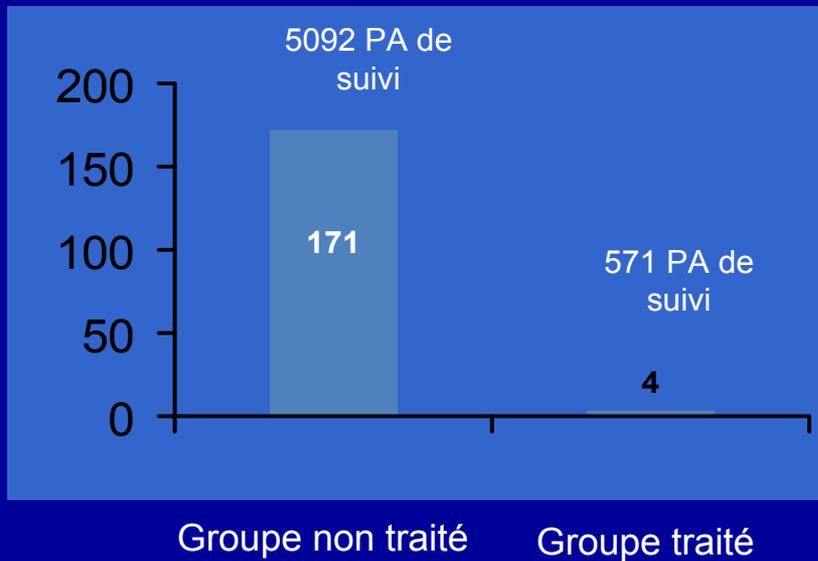
Ellis R, et al. 17th CROI San Francisco, 2010. Poster 429.

Association Between Current CD4+ Cell Count and Non-AIDS Complications

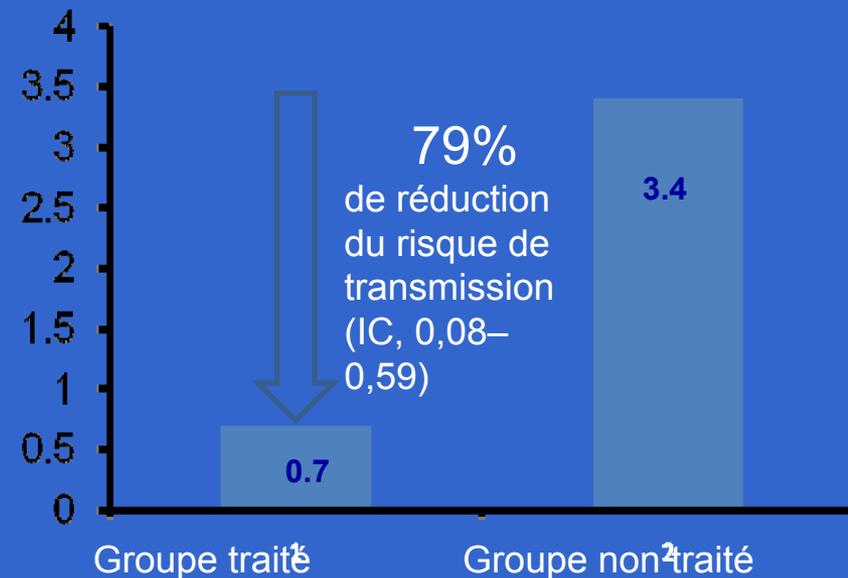
| Cohort Studies | Lower Current CD4+ Cell Count Significantly Associated With Increased Risk? | | | |
|----------------|---|----------------------|-------------------|----------------------|
| | Non-AIDS Malignancies | Renal Disease/ Death | CVD Events/ Death | Liver Disease/ Death |
| FIRST | Yes | Yes | Trend, NS | No |
| D:A:D | Yes | Yes | Trend, NS | Yes |
| CASCADE | Yes | NA | Yes | Yes |
| SMART | Trend, NS | Trend, NS | Trend, NS | Yes |

Le traitement antirétroviral réduit la transmission du VIH

- 2993 couples hétérosexuels sérodiscordants en Zambie et au Rwanda ont été suivis de 2002 à 2008;
- **Une division par 5 des taux de transmission du VIH a été observée dans les couples à sérologie VIH discordante où le partenaire VIH+ avait entamé un traitement antirétroviral**



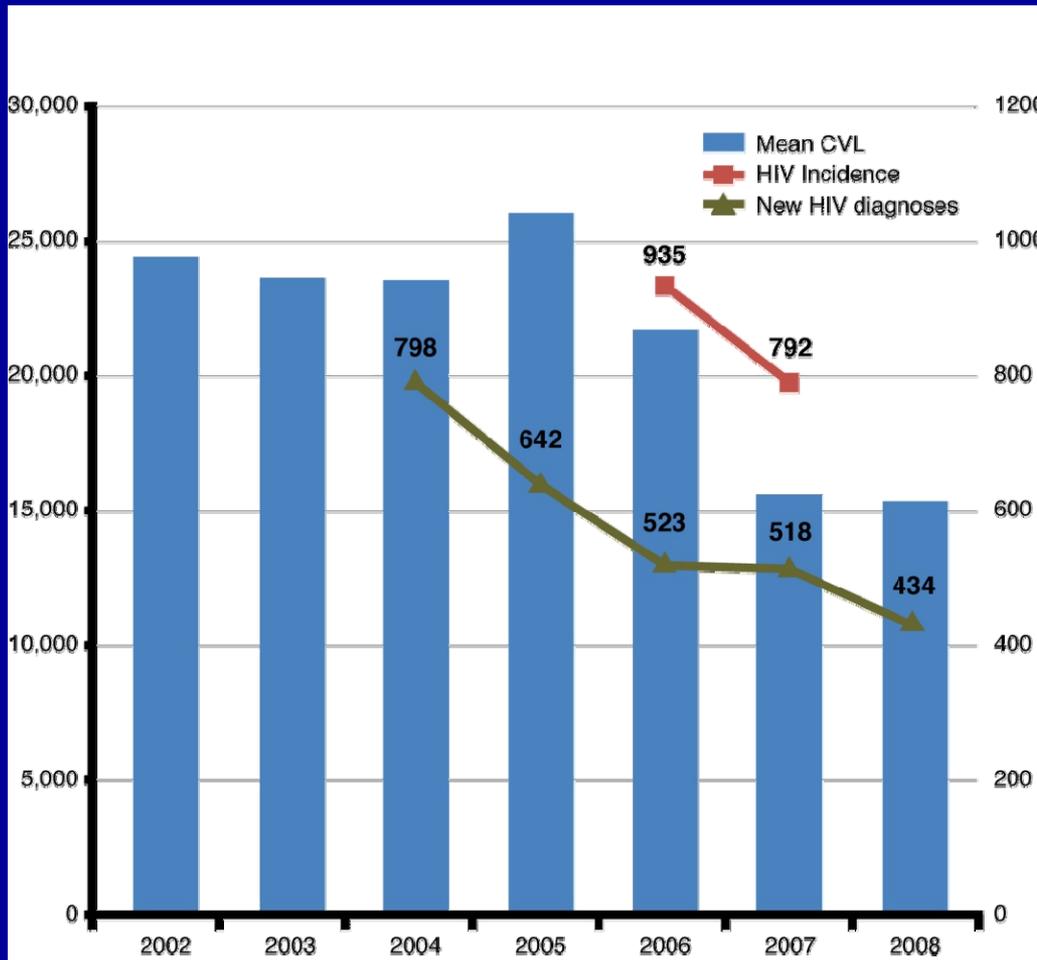
Taux d'incidence (%) pour 100 couple-années



PA = Patient-années

Un traitement précoce à large échelle peut avoir un effet préventif au niveau de la population

Charge virale communautaire (community viral load - CVL) moyenne, incidence du VIH et nouveaux diagnostics de VIH à San Francisco, 2002-2008



- La CVL moyenne était significativement associée aux cas de VIH nouvellement diagnostiqués ($p=0.003$) et à l'incidence du VIH ($p<0.0005$)

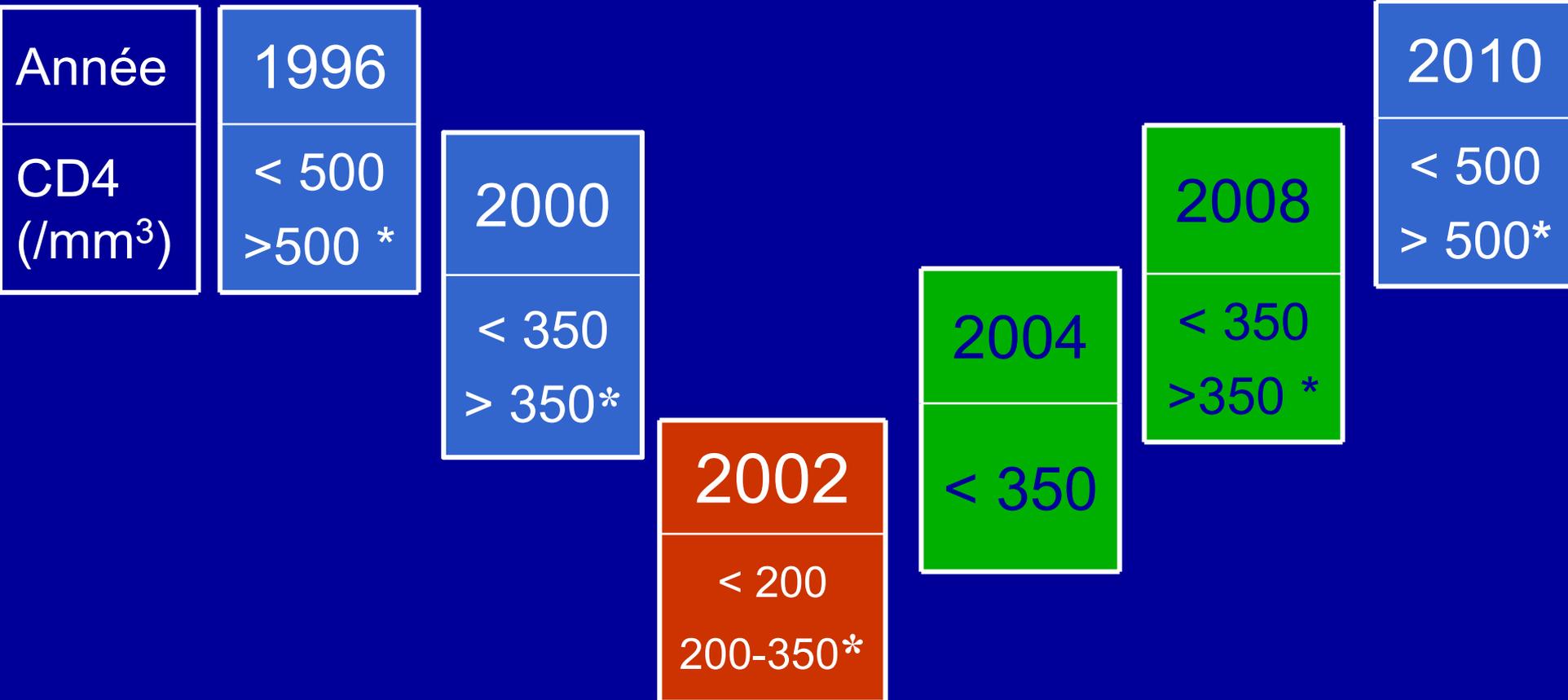
Les coûts du traitement sont partiellement compensés par l'allègement des soins (réduction du coût des soins des infections opportunistes et des maladies associées au VIH) et l'augmentation de la productivité au travail

Sendi P, et al. Pharmacoeconomics 2001;19:709–713.

Flori YA ,et al. Pharmacoeconomics 2004;22:1061–70.

Quand commencer le traitement ARV au cours de l'infection VIH chronique asymptomatique ?

Evolution des recommandations selon les CD4



Quand débiter un traitement antirétroviral ?

Recommandations françaises 2010

| SITUATION | RECOMMANDATIONS |
|---|--|
| <p data-bbox="19 321 579 421">Patients symptomatiques (catégorie B ou C)</p> <p data-bbox="19 478 598 685">Patients asymptomatiques ayant un nombre de CD4 < 350/mm³ (ou < 15 %)</p> | <p data-bbox="724 478 1729 521">Débiter un traitement antirétroviral sans délai</p> |
| <p data-bbox="19 771 666 921">Patients asymptomatiques ayant un nombre de CD4 compris entre 350 et 500/mm³</p> | <p data-bbox="724 821 1497 863">Débiter un traitement antirétroviral</p> |
| <p data-bbox="19 1135 598 1278">Patients asymptomatiques ayant un nombre de CD4 ≥ 500/mm³</p> | <p data-bbox="724 1056 1903 1363">Envisager un traitement antirétroviral dans les circonstances suivantes: charge virale plasmatique > 100 000 copies/ml, baisse rapide et confirmée des CD4, co-infection par le VHC ou par le VHB, âge > 50 ans, facteurs de risque cardio-vasculaires, souhait de réduction du risque de transmission sexuelle</p> |

Autre lecture des recommandations 2010

“Le traitement est indiqué chez tous les patients mais »

SITUATION

RECOMMANDATIONS

**Patients
asymptomatiques de
moins de 50 ans
Avec $CD4 \geq 500/mm^3$**

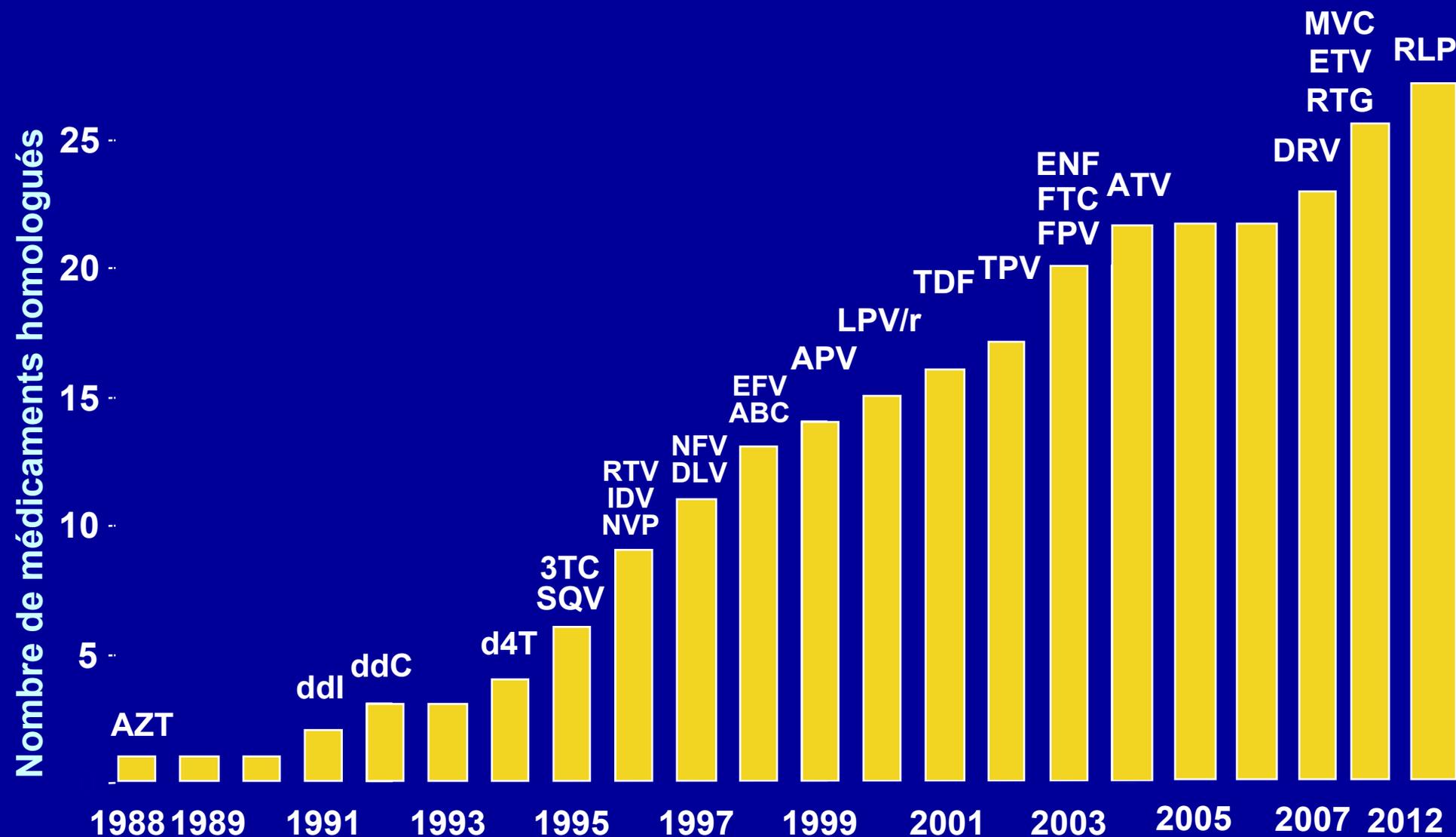
Il reste légitime de **ne pas débiter un traitement chez les patients asymptomatiques de moins de 50 ans avec $CD4 \geq 500/mm^3$ si :**

- charge virale plasmatique $< 100\ 000$ c/mL
- absence de baisse rapide des CD4
- pas de co-infection par le VHC ou par le VHB
- pas de facteurs de risque cardio-vasculaires
- souhait de réduction du risque de transmission sexuelle pas au premier plan

Et depuis 2010 ?

- Pas d'actualisation des recommandations françaises en 2012 [difficultés liées à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité des sanitaire du médicament et des produits de santé, notamment principes de la transparence et de la gestion des liens d'intérêts]
- Contexte international (pays du Nord) ?

Médicaments homologués de l'infection par le VIH : 1987 - 2012



Recommendations for “When to start ART” in Asymptomatic HIV+ individuals – DHHS USA panel, 1998-2012

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|-------|
| >500 | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Yellow | Yellow | Green |
| 350-500 | Green | Green | Green | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Green | Green | Green |
| 200-350 | Green | Green | Green | Yellow | Yellow | Yellow | Yellow | Yellow | Yellow | Green | Green | Green | Green | Green |
| < 200 | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green |
| CD4 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2011 | 2012 |



Recommended



Consider/Offer



Not recommended/Defer

Recommendations for “When to start ART” in Asymptomatic HIV+ individuals – IAS USA panel, 1996-2012

| | | | | | | | | | |
|---------|--------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| >500 | Yellow | Green | Green | Yellow | Red | Red | Yellow | Yellow | Green |
| 350-500 | Yellow | Green | Green | Yellow | Red | Red | Yellow | Green | Green |
| 200-350 | Yellow | Green | Green | Yellow | Yellow | Yellow | Green | Green | Green |
| < 200 | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green |
| CD4 | 1996 | 1998 | 2000 | 2002 | 2004 | 2006 | 2008 | 2010 | 2012 |



Recommended



Consider/Offer



Not recommended/Defer

ARGUMENTS

- HIV CAUSAL collaboration *Ann Intern Med* 2011
- CASCADE cohort *Arch Intern Med* 2011
- COHERE study *PLoS Med* 2012
- ATHENA cohort *AIDS* 2012

- HPTN 052 *N Engl J Med* 2011
41 % réduction du risque de survenue
d'évènements WHO 4 si ARV immédiats vs
ARV différés (1763 couples sérodifférents)

Existe-t-il encore un débat ?

< 350 **A** (Reco forte) **I** (essais randomisés)

350-500 **A** **I, II** (études observationnelles)

> 500 **B** (Reco modérée) **III** (avis d'expert)

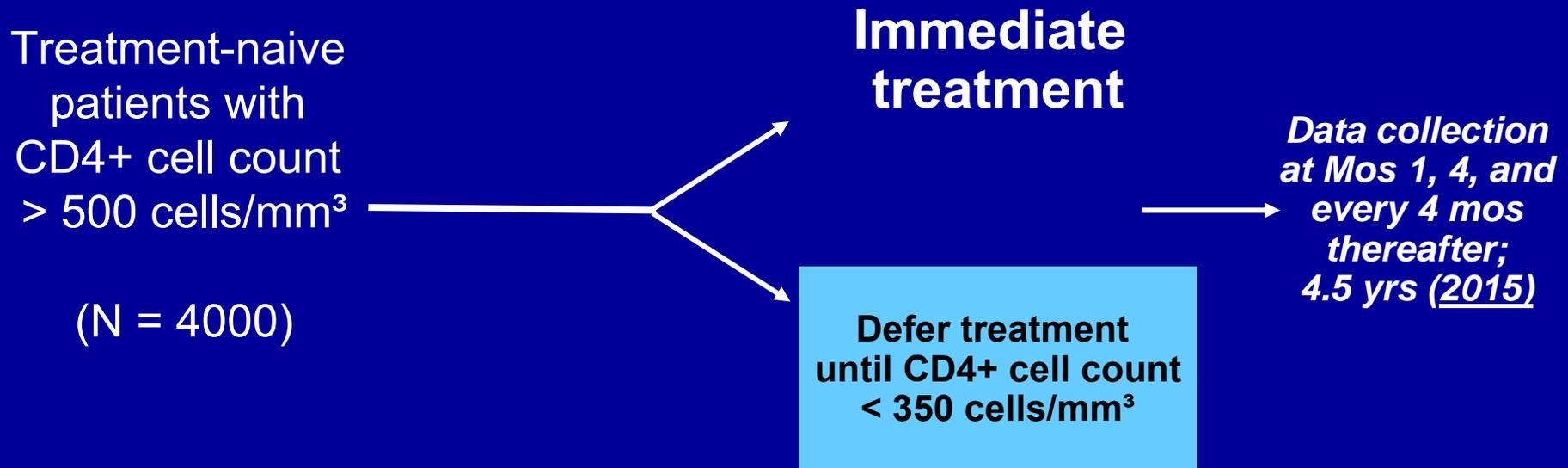
sauf VHB (A II), > 50-60 ans (B II),

couple sérodifférents (A I si hétéro, III sinon)

Existe-t-il encore un débat ?

- Risques potentiels à court ou long terme de iatrogénie liée aux ARV ?
- Risque lié à une non-adhérence à une thérapie au long cours ?
- Bénéfice pour les patients avec CD4 très élevés ?
- Bénéfice pour les « elites controllers », les non progressseurs ?
- Impact en terme de santé publique ? Côté-efficacité ?
- Essai thérapeutique ?

START Study: Strategic Timing of Antiretroviral Treatment



- Study endpoints: fatal AIDS or non-fatal serious AIDS events (cardiovascular, liver, renal, and cancer), and all-cause mortality

Existe-t-il encore un débat ?

Recommendations for "When to start ART" in

Asymptomatic HIV+ individuals – EACS panel, 2003-2012

| | | | | | |
|---------|--------|--------|--------|--------|---------------------------|
| >500 | Yellow | Red | Red | Red | Red |
| 350-500 | Yellow | Red | Yellow | Yellow | Yellow |
| 200-350 | Green | Yellow | Green | Green | Green |
| < 200 | Green | Green | Green | Green | Green |
| CD4 | 2003 | 2005 | 2008 | 2009 | 2011 et <u>2012</u> |



Recommended



Consider/Offer



Not recommended/Defer

Actualisations des recommandations françaises ?

- Lettre de mission de la Ministre de la santé en novembre 2012
- Double égide de l'ANRS et du CNS
- Mise en place du groupe d'experts en janvier 2013
- Rapport attendu fin juin 2013 (IAS)

MERCI