



C KOI  
LA CROÏ ?





# CROI 2008

HIV

**Boston**

**3 au 6 février 2008**

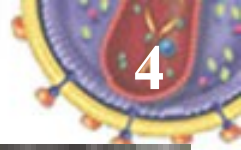
**Point de vue de clinicien**

**Dr Patrick PHILIBERT**



# GRANDES LIGNES

- **Richesse des présentations**
- **Pas de grandes nouveautés**
- **Réflexions sur les dernières avancées**
- **Propositions de nouvelles orientations**
- **2 vedettes à l'applaudimètre...**



# Vaccination

- La réponse immunitaire naturelle de l'organisme n'est pas capable de protéger contre le VIH ni contre une surinfection, la variabilité génétique est énorme, nous ne savons pas ce qui constitue une réponse immune protectrice.

**NON,**

la mise au point d'un vaccin anti-VIH n'est pas faisable aujourd'hui...  
Aucun produit à l'étude aujourd'hui ne pourra montrer une quelconque efficacité.



Ronald Desrosiers  
Harvard

# Vaccination

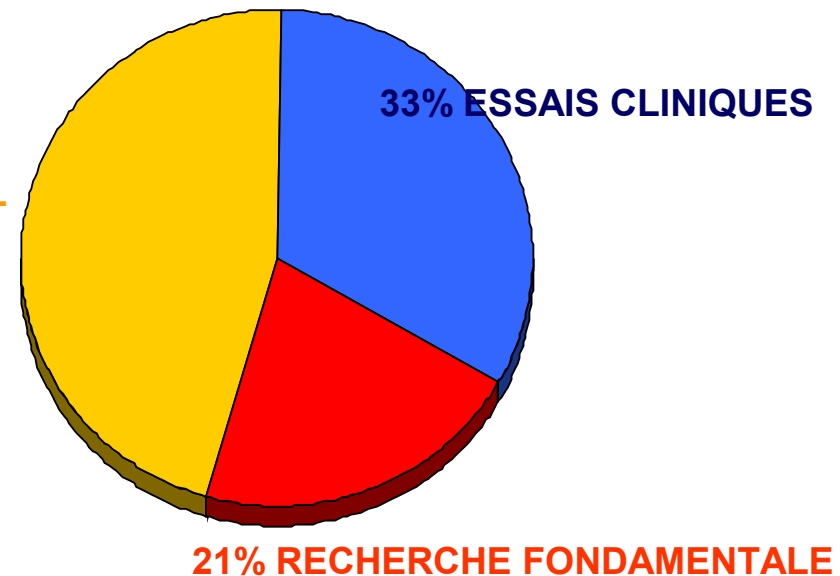
- 189 000 000 \$ ont été dépensé en 2007 pour conduire des essais de phase 1, 2, 3 aux USA dans le domaine de la vaccination.

A part MERCK, l'industrie ne s'est pas engagée dans le domaine de la vaccination...

Nous devons revoir notre copie !



46% ESSAIS CHEZ L'ANIMAL





# Vaccination

- **Nous ne savons pas aujourd'hui comment faire, nous devons travailler :**
  - **comment choisir les anticorps capables de conférer une activité neutralisante large ?**
  - **comment trouver un nouveau concept de vaccin ?**
  - **qu'est-ce qui constitue une protection immunitaire :**
    - Δnef, recherche chez les singes mangabey et verts, LTNPs ?**
  - **faire des études chez les singes rhésus avec une efficacité de protection en utilisant le SIV.**



# EPIDEMIOLOGIE



# Diagnostic des primo-infections

## Diagnostic de l'infection VIH



- **51% des patients ont eu 2 visites chez un médecin avant de faire le diagnostic d'une primo-infection VIH.**
- **Il faut améliorer les connaissances des soignants pour augmenter le diagnostic des primo-infections (P699)**
- **En 2005, en France :**
  - 1/3 de décès chez VIH+ en rapport avec SIDA**
  - 40% des décès dus au SIDA car diagnostic trop tardif**
  - 29% sans traitement (complications non traitables)**
  - 12% mauvaise adhérence aux traitements**
  - 8% ont choisi de ne pas se traiter.**



# Causes de morbidités



- **Augmentation des protéinuries et des maladies rénales**
- **Augmentation des pathologies cardiovasculaires : activation des DDIMERES et baisse du HDL-cholestérol**
- **Maladies hépatiques associées**
- **Il est difficile de faire la part des choses entre les causes VIH intrinsèques et les causes liées aux traitements.**
- **Augmentation des cancers dans les groupes VIH et transplantés : poumon, leucémies, foie, œsophage, estomac.**

(Session 5, Andrew Philips/Londres)



# Causes de morbidités

- Statistiquement CASCADE et SMART montrent l'intérêt d'avoir un taux de CD4  $>$  ou  $=$  à 500
- Le VIH joue un rôle dans les événements non-SIDA : ne pas tarder à traiter
- Diagnostiquer tôt et faire des recherches pour mieux connaître les événements non-SIDA entre les patients naïfs de traitement et les patients traités à l'aide de méthodes de diagnostic et de collectes de données standardisées
- La diminution de la transmission aboutira à une diminution du coût des traitements...

# Causes de morbidités

- **Le dépistage du VHC dans la population homosexuelle est impératif**
- **Circulation de souches difficiles à traiter de génotype 1 et 4**
- **Etude sur 224 patients homosexuels coinfecteds VIH/VHC en Europe et en Australie) (P1066)**



# STRATÉGIES DE TRAITEMENT



# Traitement ARV immédiat ou différé chez les patients présentant une infection opportuniste



- **Plusieurs études dans les pays du sud sont en faveur du traitement immédiat y compris si tuberculose ou cryptococcose malgré les risques liés au syndrome de reconstitution immunitaire**
- P845 OUGANDA
- P1008 THAILANDE
- P1010 BOSTWANA



# ÉTUDES CLINIQUES



HIV

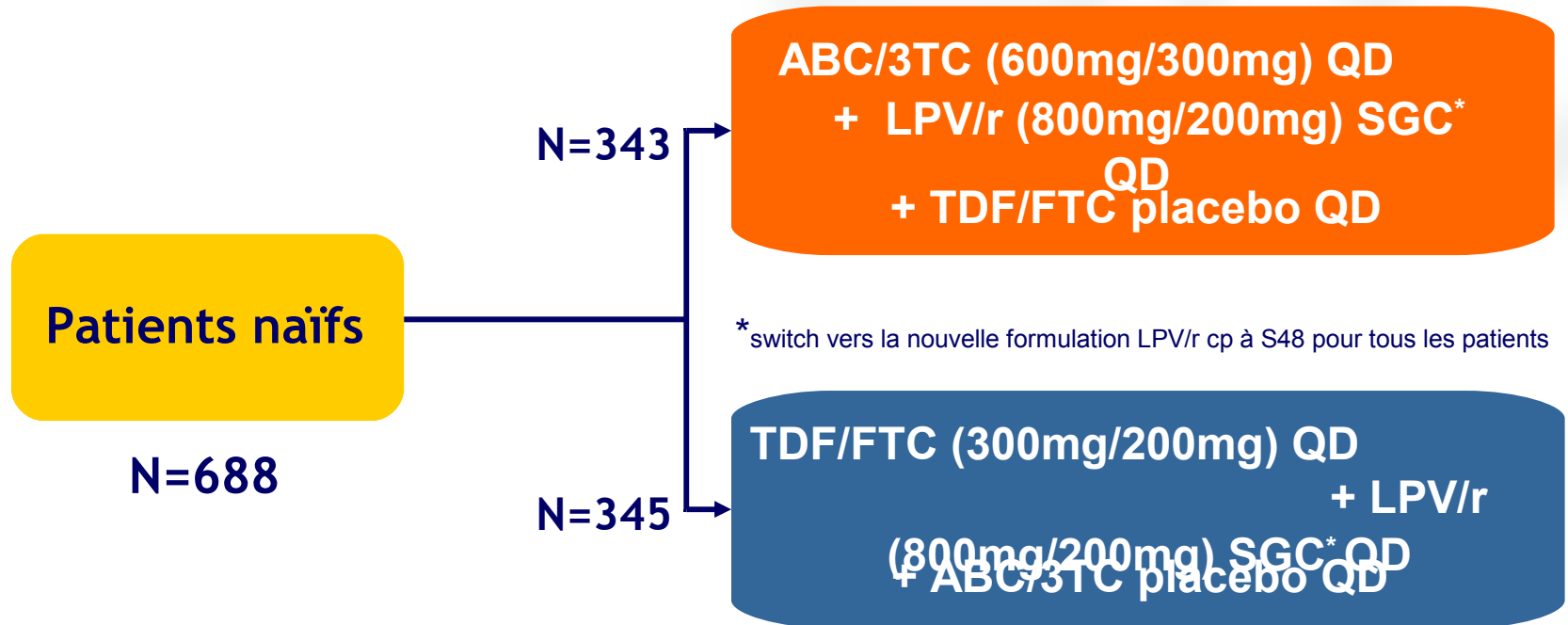


# *Patients naïfs*



HIV

# HEAT: Truvada versus Kivexa chez le naïf - résultats à 48 semaines -



- **Montre la non-infériorité de KIVEXA par rapport au TRUVADA**

# HEAT: résumé des EI liés au traitement

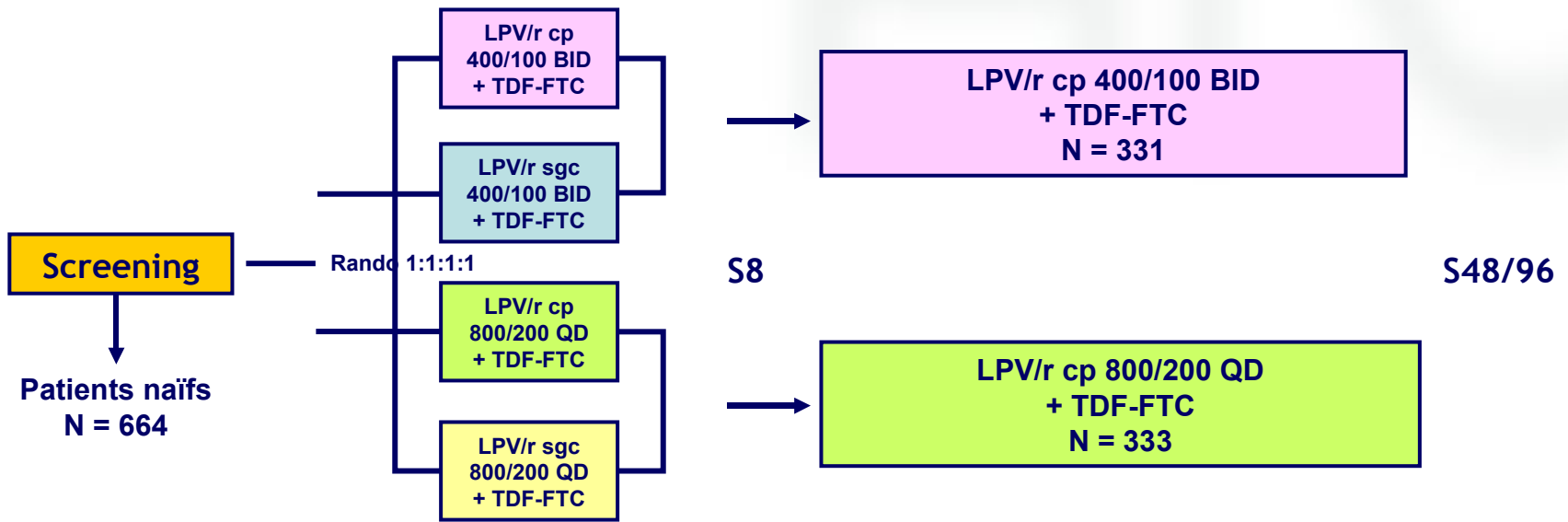
	<b>Truvada (N=345)</b>	<b>Kivexa (N=343)</b>
<b>Grade 2-4</b>	154 (45%)	152 (44%)
<b>Els Sévère ou Grade 3-4</b>	43 (13%)	46 (13%)
<b>Els Graves</b>	17 (5%)	9 (3%)
<b>Suspicion HSR</b>	14 (4%)	3 (1%)
<b>Dysfonction tubule proximal rénal *</b>	0	3 (1%)

# HEAT: Resistance à S48

	Kivexa	Truvada
Echec virologique (défini dans protocole)	41	44
Données Geno à BL et EV	35	32
Pas d'émergence de mutations	23 (66%)	15 (47%)
<b>Emergence mutations</b>	12 (34%)	17 (53%)
• mutations associées NRTI	7 (20%)	14 (44%)
-M184V ou mixtures	7	14
-K70K/R	1	0
• mutations associées NNRTI	1(3%)	0
• mutations associées IP *	6 (17%)	6 (19%)

\* aucune mutations primaires détectées

# Etude MO5-730: LPV/r cp QD vs LPV/r cp BID avec TDF + FTC chez le naïf -résultats à 48 semaines-



- **Non infériorité de KALETRA CP MONOPRISE versus KALETRA CAPS BIPRISE en association à TDF/FTC à 48 semaines 78%<50 versus 75%, effets secondaires digestifs comparables.**



**Étude non infériorité ATV/r versus LPV/r BID  
chez les patients naïfs(CASTLE)  
Résultats intermédiaires à S48 (O37)**



**883 patients, non-infériorité d'atazanavir  
à 48 semaines chez patients naïfs  
augmentation significative du cholestérol total  
et des triglycérides dans le bras LOPr**

**Stratégie double IP chez les patients naïfs (P779)**

**Comparaison fosAMPR/rit+ATAZ versus SAQ/rit+ATAZ  
peu concluante...**

**Étude C024 du TMC 278 (non nuc) chez les naïfs(O144LB)  
Etude de phase II**

**3 doses de TMC 278 (25, 75, 150 mg une fois par jour)  
versus EFZ associé à COMBIVIR ou TRUVADA,  
résultats à 48 semaines, efficacité comparable dans les 4 bras,  
moins d'effets secondaires et meilleur profil lipidique**

# Nouveaux agents

- **ANTI-CCR5** (O40LB, O39LB, 038)
  - MARAVIROC Essai MERIT vs EFZ+COMBIVIR (naïfs)  
moins d'arrêt de TRT dus à effets secondaires  
Essai MOTIVATE 1 et 2, à 48 sem. Prétraités,  
confirme bons résultats et bonne tolérance.
  - VICRIVIROC Essai VICTOR E1 essai de dose phase II
  - SCH532706/rit phase I 72% effets gastro-intestinaux...
  - ESN196, INCB9471, BEVIRIMAT...
- **APRICITABINE**,  
IN, candidat si échec à 3TC, tolérance ? (P793)
- **INN, IP, ANTI-INTEGRASES...**

**Y'a-t-il de la place pour tous ?**

# La vedette de la CROI

- Sharon WALMSLEY (TORONTO)



La deuxième  
vague

# La deuxième vague...

## PROPORTION DE PTS <50 A 48 SEMAINES

ESSAIS CHEZ NAIFS		ESSAIS CHEZ PRE-TRAITES	
GEMINI	64/65%	BENCHMRK	64%
KLEAN	65/66%	VICTOR E1 (24sem)	64%
ACTG5142 (96sem)	77/89%	MOTIVATE	42/47%
ARTEMIS	78/84%	POWER	46%
MERIT	65/69%	DUET	60/61%
MK004	87%	TITAN	61/70%
CASTLE	76/78%		
HEAT	67/68%		

# Quelles stratégies pour l'avenir ?

- Tenir compte des résistances croisées (exemple TIPRANAVIR ET DARUNAVIR (I47V, I54M, L76V, I84V))
- Tenir compte de la barrière génétique faible de certains agents (anti-intégrases): chute rapide, durabilité ?
- Eradiquer la charge virale le plus longtemps possible...
- Est-il encore éthique de monter des essais du type TORO ?
- Ne pas tarder à utiliser certaines molécules sous-peine d'échec... (TMC125/DUET)
- De combien de nouvelles drogues avons-nous besoin ?
- Quels sont les problèmes à venir ?

*Lipodystrophies, troubles lipidiques, maladies cardiovasculaires, cancers (rapport avec anti-CCR5 ou avec remontée de l'immunité chez des patients à un stade avancé de l'infection VIH ?)*



# RISQUE CARDIO-VASCULAIRE



# Interleukine 6 et d-dimères sont associés à une augmentation du risque de décès dans l'étude SMART



- Dans l'étude SMART, il était mis en évidence une augmentation de la mortalité globale et par événements cardiovasculaires dans le bras de traitement intermittent guidé par les CD4 versus le bras de traitement continue
- Les paramètres biologiques IL-6 et D-dimères sont significativement associés à une augmentation du risque lié au bras de traitement intermittent, corrélation avec l'augmentation de la charge virale.
- L'augmentation d'IL-6 et des D-dimères est associé à un surrisque de décès et peut expliquer en partie la surmortalité cardiovasculaire observée dans le bras interruption thérapeutique



# DAD Study: L'utilisation récente d'Abacavir, de ddi mais pas les Analogues de la Thymidine est associée à un risque d'Infarctus du Myocarde

- Suivi prospectif de 33.347 patients) : **survenue de 517 IDM**
- En plus des facteurs de risques habituels : **augmentation de 90% du risque sous abacavir et 49% sous ddi**
- Première constatation de ce type, quels sont les biais ?
- Le mécanisme physio-pathologique est inconnu.
- L'utilisation de : AZT, d4T, 3TC n'est pas associée à une augmentation du risque d'IDM

## NRTIs Risque relatif

ABC

Exposition cumulée	1.01 (0.93, 1.09) p = 0.80
Exposition récente	1.90 (1.47, 2.45) p=0.0001

ddi

Exposition cumulée	1.01 (0.95, 1.08) p=0.78
Exposition récente	1.49 (1.14, 1.95) p=0.003

## DAD Study: position de GSK ACTG 5202 : inquiétudes ?

- **54 essais GSK réalisés avec ABC : 9639 traités par ABC et 5044 contrôles : ne montre pas une incidence supérieure des IDM notifiés**  
1° et seule étude concluant à un sur-risque d'IDM lié à l'utilisation de l'ABC chez les patients à haut risque CV.  
Nécessité de confirmer ou infirmer par d'autres études.
- **Analyse intermédiaire de l'ACTG 5202, très grosse étude, 1800 patients, 4 bras :**
  - 1. EFV, FTC/TDF, et placebo pour ABC/3TC.
  - 2. EFV, placebo pour FTC/TDF, et ABC/3TC.
  - 3. ATV/r, FTC/TDF, et placebo pour ABC/3TC.
  - 4. ATV/r, placebo pour FTC/TDF, et ABC/3TC.

**ABC/3TC ne semble pas aussi efficace que FTC/TDF dans le contrôle de l'infection**

**Davantage d'effets secondaires : douleurs et anomalies biologiques telles que élévation de cholestérol et des triglycérides dans le bras ABC/3TC**



# REIN et OS



# Diminution de la densité osseuse chez des patients VIH+



## Contexte :

- La perte DMO a été fréquemment décrite chez des patients VIH + et recevant des ARV une prévalence plus élevée d'ostéoporose (3X) et de perte DMO chez des patients traités par ARV vs patients VIH+ naïfs ARV (2,5X) (Brown et al. AIDS 2006)
- Etude suisse sur 698 pts confirme l'effet délétère du ténofovir sur la fonction rénale (hypophosphorémie par perte excessive rénale en phosphate et en calcium) corrélé à effet d'ostéolyse/régénération des ostéoblastes (production de phosphatases alcalines) pouvant expliquer une accentuation du phénomène d'ostéopénie sous exposition prolongée du ténofovir. Idem Canada, 299 pts (P969)
- Corrélation non retrouvée pour d'autres auteurs (P966-P967)
- Lien avec VHC, cohorte AQUITAINE (P970)

# Détérioration rénale chez les patients infectés VIH



- Sur 5526 pts suivis sur 3 ans, la détérioration rénale survient chez 2 à 3 % en plus des risques traditionnels (P971)
- La protéinurie est 5 fois plus fréquente chez les hommes VIH+ que chez les hommes VIH- sans qu'il y ait un rapport certain avec le ténofovir (P972)
- Dans une étude rétrospective : 1742 pts sous ténofovir et 623 sans, en moyenne suivis sur 3 ans, le risque de survenue d'une baisse de la filtration glomérulaire de plus de 50%, d'augmentation de la créatinine, de Syndrome de Fanconi sont significativement plus élevés dans le groupe TENOFOVIR, la surveillance rénale doit être rigoureuse (P975)



**RESISTANCE  
PUISSANCE  
INTRINSEQUE**



# Tipranavir ? Lopinavir ? Darunavir ?



## Pays du Sud ?

- **Tipranavir et darunavir** ont un meilleur profil de résistance que le lopinavir pour prévenir l'émergence de résistances en rapport avec un échec virologique, les résistances croisées entre le darunavir et les autres inhibiteurs de protéase sont moins fréquentes que celles en rapport avec le lopinavir dans la population étudiée dans cette étude (P874)
- **MONARK** étude sur LOPr en monothérapie versus AZT/3TC/LOPr chez 138 pts naïfs, analyse de l' **ADN proviral**, LOPr s'avère aussi puissant en monothérapie qu'en trithérapie à 48 sem. (P781)(France, Allemagne, Italie, Espagne)
- L'intérêt des **secondes lignes avec IP** en Inde (y compris génériques) est démontré. Bémol : la toxicité semble plus importante (troubles digestifs, dyslipidémies, lipodystrophies, néphrolithiase...) échecs virologiques 16,7% à 24 mois (P837)



# FEMMES ENCEINTES ET GROSSESSE PAYS DU SUD



# Transmission mère-enfant

- Comparaison dose unique NVP + 1 semaine AZT versus 14 semaines NVP versus 14 semaines NVP/AZT sur la transmission pendant l'allaitement...montre à 9 mois une diminution significative dans les deux bras 14 semaines versus dose unique + 1 sem. AZT mais l'abstract ne donne pas les résultats à 24 mois, le gain n'est pas compensé sur les risques de décès liés aux autres causes de mortalité infantile...(042LB)

- **Six Weeks Extended Névirapine (O43)**

**Étude multicentrique randomisée Trois pays : Ouganda, Éthiopie, Inde**  
**Enfants séronégatifs nés de mère séro +**

**Allaitement 12 mois + multi vitamines**

**NVP Dose unique vs NVP 6 semaines**

**Objectifs de l'étude :**

**Évaluer la transmission du VIH de la mère à l'enfant , les décès des enfants et la transmission de la Résistance**

**Diminution significative de la transmission par allaitement maternel à 6 semaines.**

**Diminution significative de la mortalité M6**

**En cumulant les deux objectifs , réduction significative à S6 et M6, mais augmentation de la résistance à la NVP chez les enfants contaminés**

# Transmission mère-enfant : SOC/SIC !

- **Nouvelles données de la cohorte KISUMU (O84LB)**

502 enfants nés de mère sous traitement ARV

29/502 sont contaminés (5,8%)

24/29 avant S24

Traitement de la mère : 14 NVP et 10 NELF (+ AZT/3TC)

- On retrouve des résistances chez 16/24 enfants

6/14 NVP : 4/6 R NRTI et 6/6 NNRTI

10/10 NELF : 10/10 R NRTI et 0/10 mutations majeurs aux IP

- Ces résistances apparaissent au cours de l'allaitement et sont dues à un passage des ARV dans le lait

- **Conclusion** :

**Problème du choix du traitement ARV chez une femme allaitant un enfant contaminé.**

- ***Question de la salle : comment justifier l'arrêt des traitements des mamans...après les résultats de SMART...***
- ***Réponse : SOC (recommandations de traitements) !...(sic).***

# Les vedettes de la CROI 2008...

## *Sharon, Ron...*

