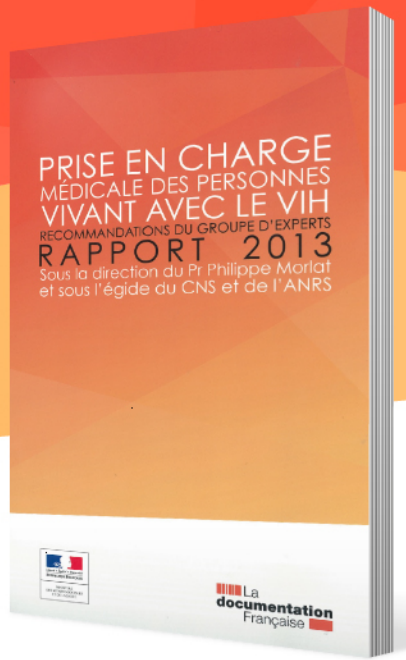
PRISE EN CHARGE
MÉDICALE DES PERSONNES
VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS

RAPPORT 2013

SOUS LA DIRECTION DU Pr PHILIPPE MORLAT
ET SOUS L'EGIDE DU CNS ET DE L'ANRS

Dr Antoine Chéret
Laboratoire de Virologie, Hôpital Necker
EA 3620 Université Paris Descartes
Service Universitaire des Maladies Infectieuses CH Tourcoing



LES NOUVEAUTÉS DU RAPPORT 2013

FR/HIV/0101/13 - Octobre 2013 - © ViiV Healthcare SAS.
Document réservé à l'usage exclusif de la visite médicale de ViiV Healthcare. Ne peut être ni copié, ni imprimé, ni cédé

GRADATION ET NIVEAU DE PREUVE DES RECOMMANDATIONS

Gradation des recommandations

Échelle	Définition
A	Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé
B	Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire
C	Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation

Niveaux de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

Échelle*	Définition
I	Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés
II	Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle
III	Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles

* Nous n'avons retenu pour les échelles que les données publiées dans un journal scientifique avec comité de lecture.

INTRODUCTION : LES NOUVEAUTÉS MORLAT 2013

- ELÉMENTS PRIS EN COMPTE POUR LE CHOIX PRÉFÉRENTIELS D'UN 1ER ARV
  - Efficacité
  - Tolérance
  - Simplicité d'administration
  - Coût

NOUVEAU

- ENCOURAGER LA PRESCRIPTION ET LA DISPENSATION DE MÉDICAMENTS ARV GÉNÉRIQUES DISPOSANT D'UN AMM

NOUVEAU

Sommaire

INTRODUCTION : LES NOUVEAUTÉS MORLAT 2013

NOUVEAU

- IL EST RECOMMANDÉ D'INSTAURER UN TRAITEMENT ARV CHEZ TOUTE PERSONNE VIVANT AVEC LE VIH, QUEL QUE SOIT SON NOMBRE DE CD4 (AII)
- LE NIVEAU DE PREUVE DE CETTE RECOMMANDATION DÉPEND DE LA SITUATION DU PATIENT À L'INITIATION DU TRAITEMENT :
  - CD4 < 350/mm^3 ; AI
  - CD4 entre 350 et 500/mm^3 ; AII
  - CD4 > 500/mm^3 ; BIII
  - Primo-infection ; BII

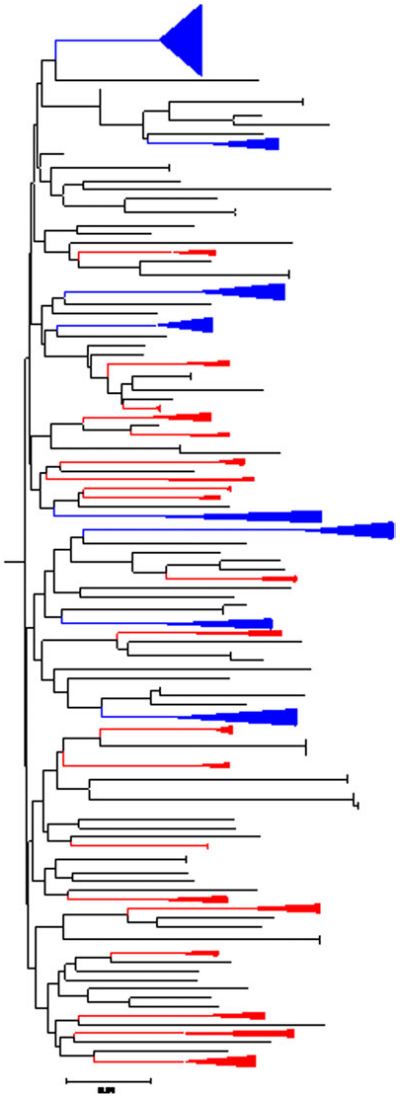
Un traitement ARV efficace permet de prévenir la transmission du VIH d'une personne vivant avec le VIH à son partenaire sexuel.
Cette information doit être portée à la connaissance des patients et un traitement ARV peut être entrepris dans le but de prévenir la transmission sexuelle du VIH (AI pour transmission au sein d'un couple hétérosexuel, BIII pour autres situations).

Brief but Efficient: Acute HIV Infection and the Sexual Transmission of HIV

Christopher D. Pilcher,[1] Hsiao Chuan Tien,[2] Joseph J. Eron, Jr.,[1] Pietro L. Vernazza,[3] Szu-Yun Leu,[2] Paul W. Stewart,[2] Li-Ean Goh,[4] and Myron S. Cohen,[1] for the Quest Study and the Duke-UNC-Emory Acute HIV Consortium[a]

Departments of [1]Medicine and [2]Biostatistics, University of North Carolina at Chapel Hill; [3]University Hospital, St. Gallen, Switzerland; [4]Clinical Development Medical Affairs, GlaxoSmithKline, Greenford, United Kingdom

Lancet infectious disease, 2004

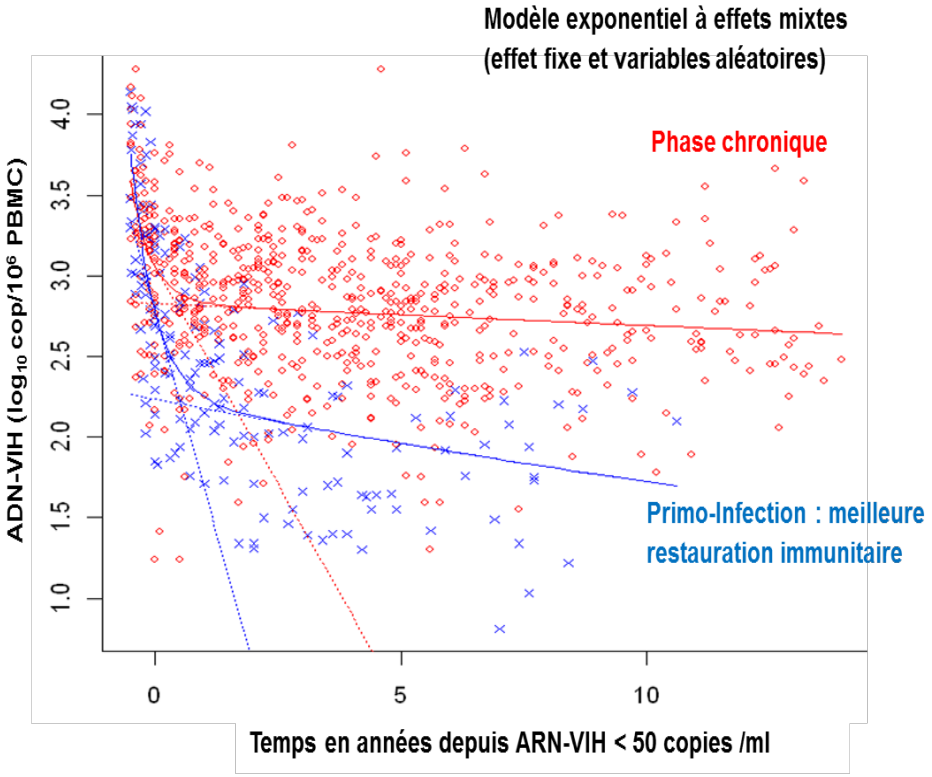


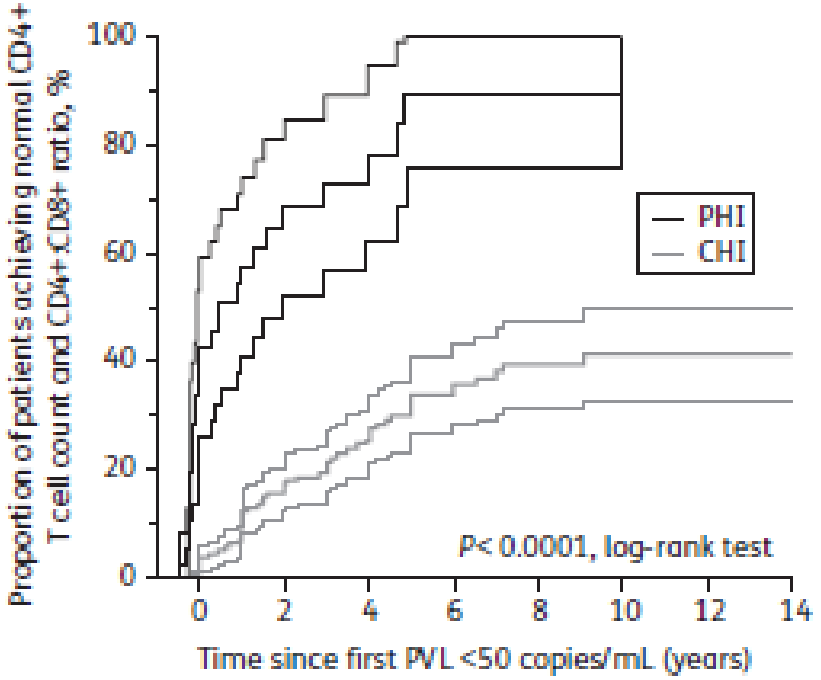
- **La primo-infection est brève mais efficiente,**
- **En primo-infection les charges virales plasmatiques et génitales sont élevées avec un risque de transmission jusqu'à 26 fois supérieur par rapport à la phase chronique**
- **Transmission est proportionnelle à la charge virale plasmatique et génitale**
- **Clusters de transmissions**

Powers KA et al. Lancet infectious disease, 2008 Hollingsworth TD et al.J Infect Dis. 2008; 198(5):687-92 Brenner BG et al. J Infect Dis. 2007;195(7):951-9

Deirdre Hollingsworth et al., Croi 2012 poster 552 Miller WC, et al. Current Opin HIV AIDS 2010;5:277-82 Hamlyn E et al. Curr Opin HIV AIDS 5:283-290 Frange P, et al. PLoS One. 2012;7(2)

Quel intérêt à traiter en primo-infection?





- **Le delta d'ADN pour les patients chroniques (n=235) est de -0.51 (IQR : -0,24 à -0,90) et pour les patients en primo-infection (n=35) de -1.21 (-0,94 à -1,64).**

- **Bénéfice immunologique plus important et plus rapide**

Hocqueloux et al. JAC 2013

QUAND DÉBUTER UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL ? (2/4)

NOUVEAU

Patients diagnostiqués en primo-infection symptomatiques ou asymptomatiques révélées à l'occasion d'un dépistage, quel que soit le niveau des CD4 et de la CV	• **Initier immédiatement le traitement** au cours de la primo-infection (définie par une sérologie VIH négative ou faiblement positive avec un Western-blot négatif ou incomplet (≤ 1 anticorps) et un ARN-VIH positif et/ou un Ag p24 positif) (BII) • En dehors de protocoles de recherche, un traitement initié au cours de la primo-infection ne doit pas être arrêté

NOUVEAU

CHOIX DU 1ER TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL (2/6)

TRITHÉRAPIE DE PREMIÈRE LIGNE

2 INTI + 3ème agent

- **Le choix du premier traitement doit être individualisé avec le patient** qui doit pouvoir participer à ce choix, l'objectif étant d'atteindre un niveau maximal d'observance.
- Le choix du premier traitement fait intervenir :
  - la **tolérance attendue** du traitement
  - la facilité de prise en fonction des conditions et du **rythme de vie** du patient
  - les **interactions** médicamenteuses attendues avec d'éventuels autres traitements concomitants
  - les **comorbidités du patient**, en particulier cardiovasculaire, rénale, hépatique, les conduites addictives et les troubles psychiatriques, l'existence d'une tuberculose
  - les résultats du **test de résistance** génotypique préthérapeutique
  - les **conséquences d'un échec** sur les options thérapeutiques ultérieures
  - les résultats de la recherche de l'allèle **HLA-B*5701**
  - **le coût** du traitement.

NOUVEAU

CAS PARTICULIERS (1/4)

NOUVEAU

Primo-infection

- Traitement devant être débuté **rapidement** (dans ce contexte, pas de résultats de la recherche de l'allèle HLA-B*5701 ni du test génotypique de résistance)

NOUVEAU

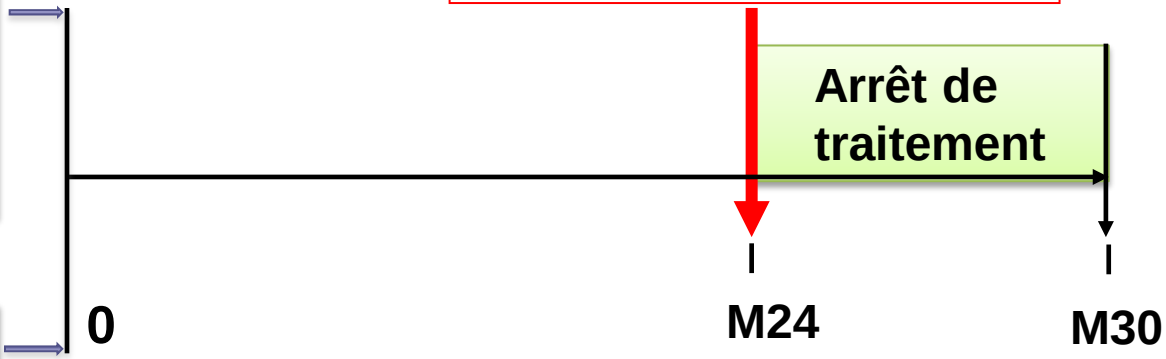
- Privilégier l'association ténofovirDF/ emtricitabine, en l'absence de maladie rénale, et d'un IP/r, ce d'autant que la CV est élevée
- 3èmes agents les plus étudiés : IP/r (pas d'essai d'efficacité avec darunavir/r ou atazanavir/r) et absence d'essai avec le raltégravir

ANRS 147 OPTIPRIM

Bras 1 (N=45)
Darunavir/R: 800/100 mg QD
+ Tenofovir/emtricitabine:
245/200 mg QD
+ Raltegravir: 400 mg BID
+ Maraviroc: 150 mg BID

Bras 2 (N=45)
Darunavir/R: 800/100 mg QD
+ Tenofovir/emtricitabine:
245/200 mg QD

Objectif principal:
Niveau d'ADN-VIH à M24



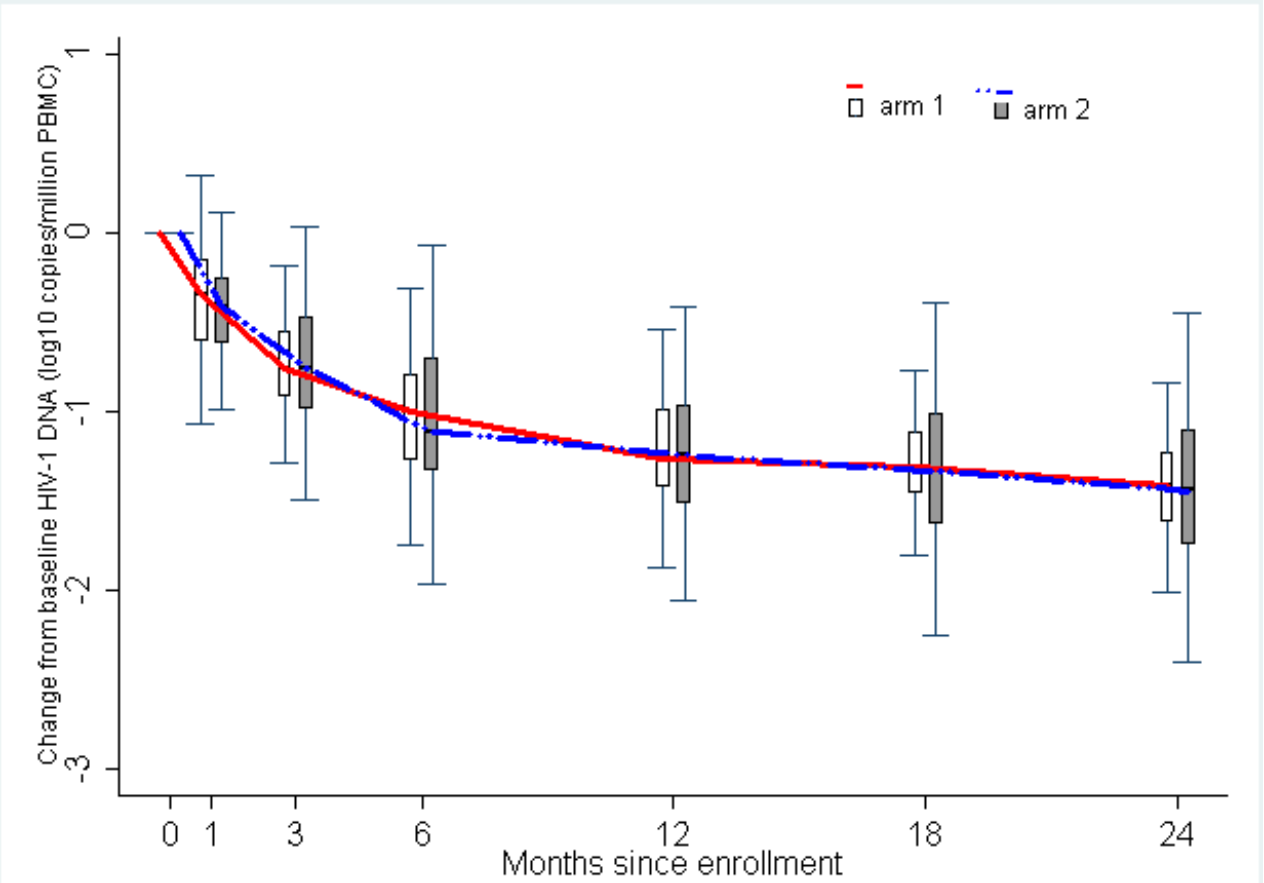
VISCONTI ....

Objectifs secondaires:

- **Virologiques**: HIV-DNA et HIV-RNA cinétiques
- **Immunologiques:** CD4 and CD4/CD8 evolution
- **Tolerance :** 5 versus3 ARV
- **Nombreuses études physiopathologiques**

A.Chéret, C.Bacchus Lancet, CROI 2014

Delta ADN-VIH (log_{10}) copies/million PBMC de J0 à M24 en ITT : OPTIPRIM ANRS147

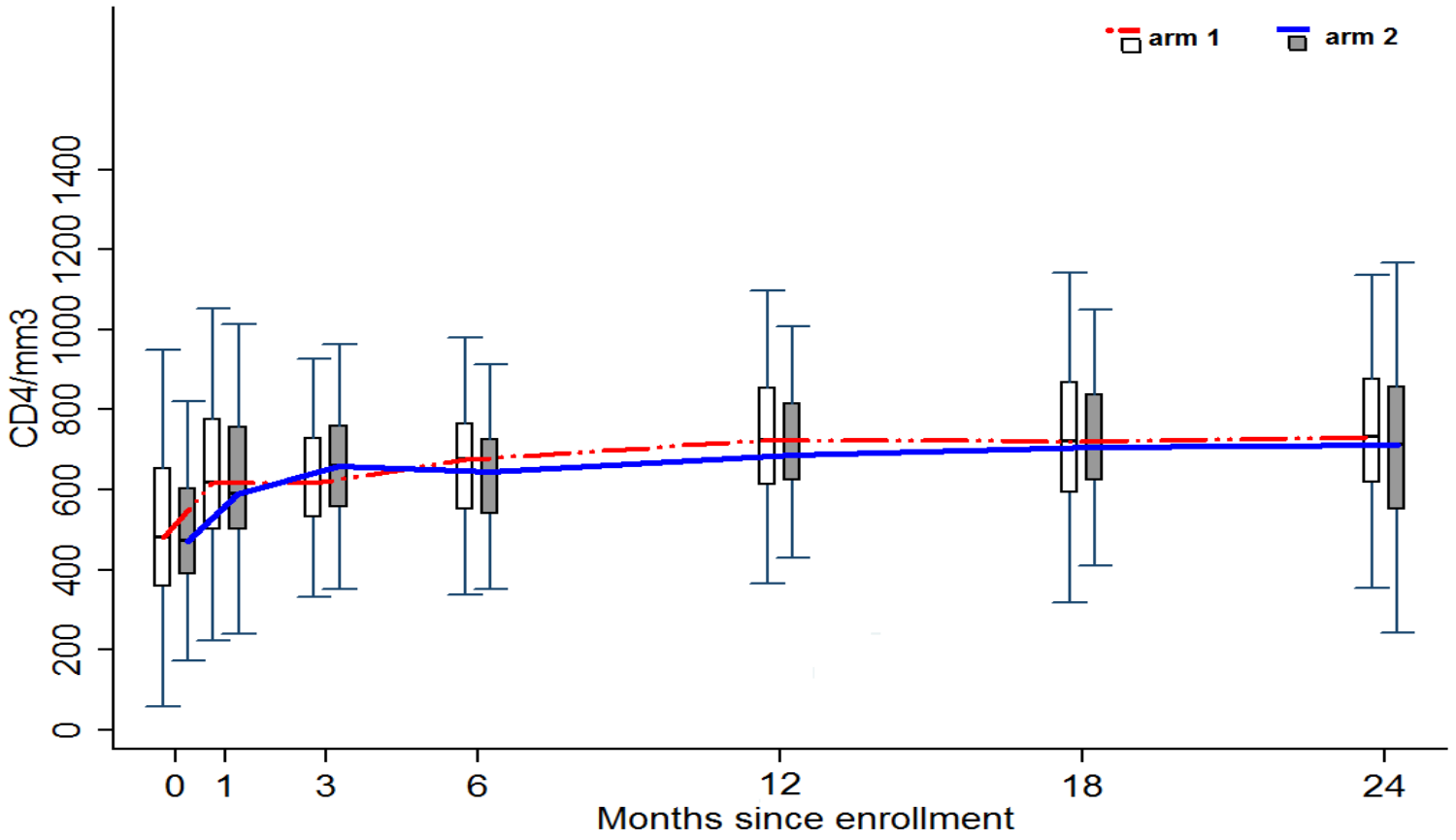


Cinétique de décroissance de l'ADN-VIH strictement identique dans les deux bras

- **OPTIPRIM M12: Arm1 -1.26 Arm2 -1.24 et 25% des patients < 2 log10 copies/million PBMC .**
- **ANRS PRIMO Cohort: N=325 patients M12:- 0,81 [-1.14;-0.51]** (data from the Primo cohort)
- **Quest trial, N=56 patients M12: - 1.1 [-1.6;-0.8]** (B.Hoen, CID 2007)
- **Patient chroniques: 0.7 à 5ans** (JP. Viard et al, AIDS 2004)

A.Cheret, C.Bacchus Lancet, CROI 2014

Restauration T CD4

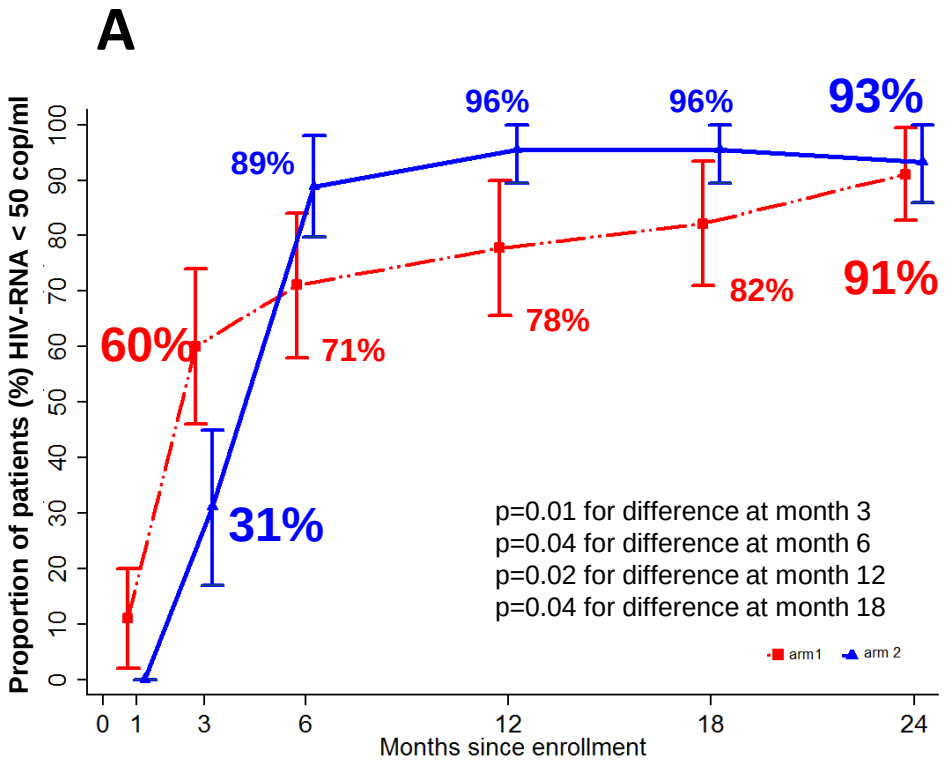


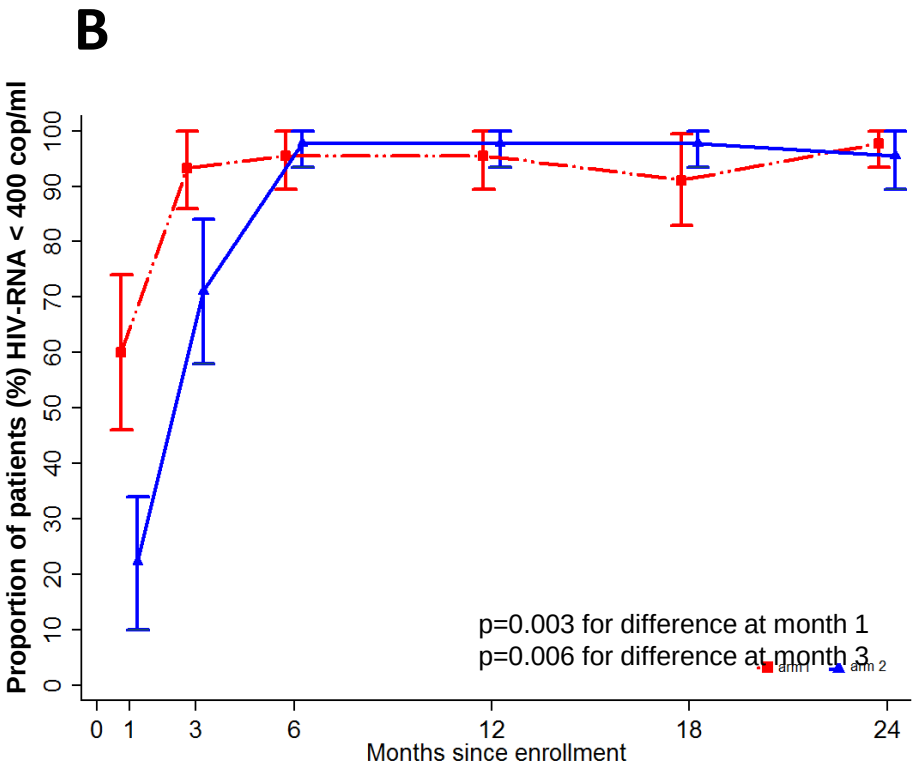
Gain médian TCD4 M24: - Arm1: 223 [95-453] - Arm2: 211 [96-359]

Mediane TCD4/CD8 at M24: - Arm1: 1.06 [0.82-1.38] - Arm2: 1.24 [1.03-1.45]

A.Chéret, C.Bacchus Lancet, CROI 2014

Proportion de patients avec ARN-VIH (ITT)
A : ARN-VIH<50 copies/mL , B : ARN-VIH<400 copies/mL





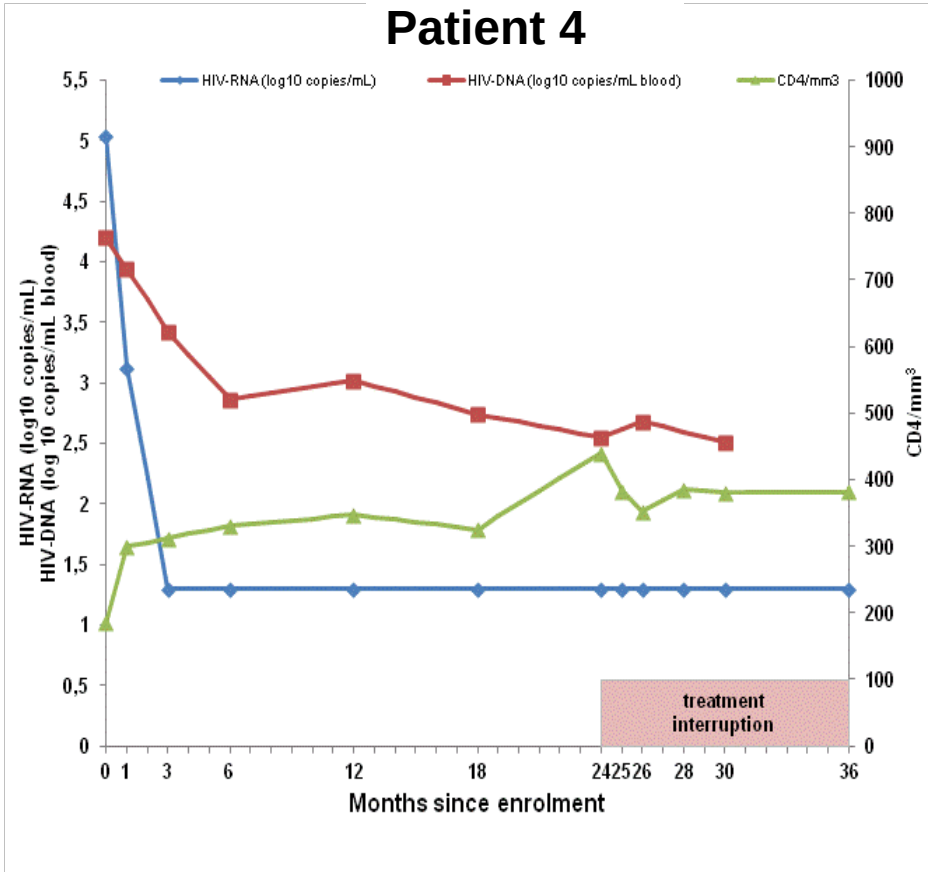
- **Efficacité virologique des deux bras de traitement à M24**
- **Faible niveau de réplication virale persistante dans le bras pentathérapie**

Observance: légère tendance à prise moins régulière dans le bras penthatérapie. (Mais pas de lien observance-CV.) Excellente tolérance

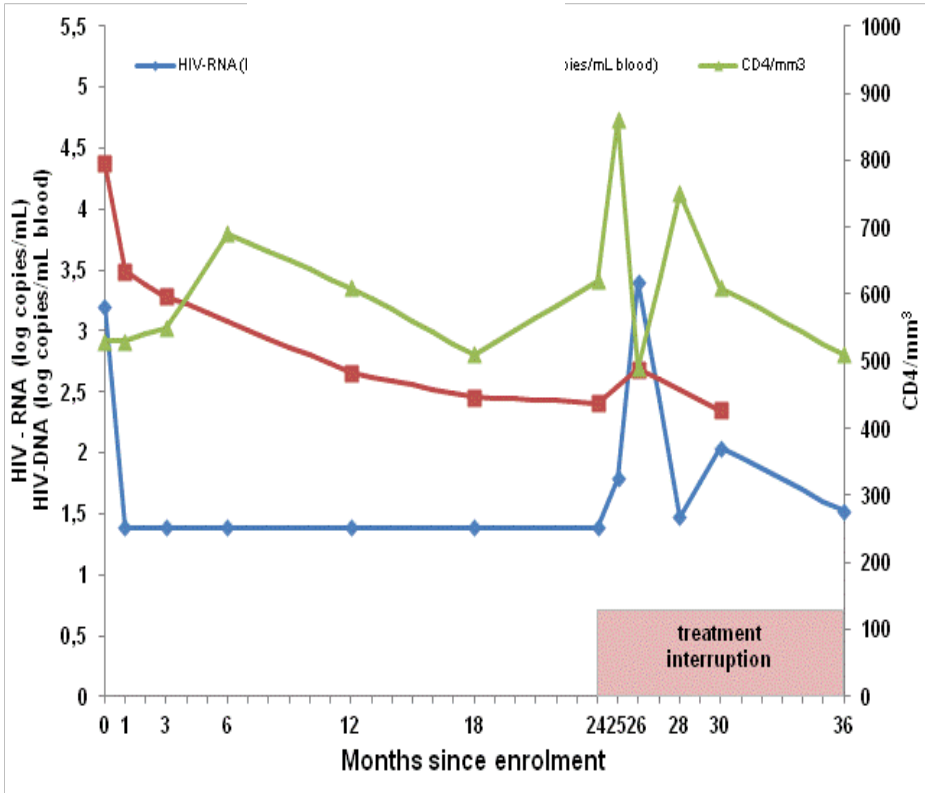
A.Chéret, C.Bacchus Lancet, CROI 2014

Essai OPTIPRIM : 2 cas de contrôle après arrêt des traitements ARN-VIH < 400 copies/mL

Patient 4

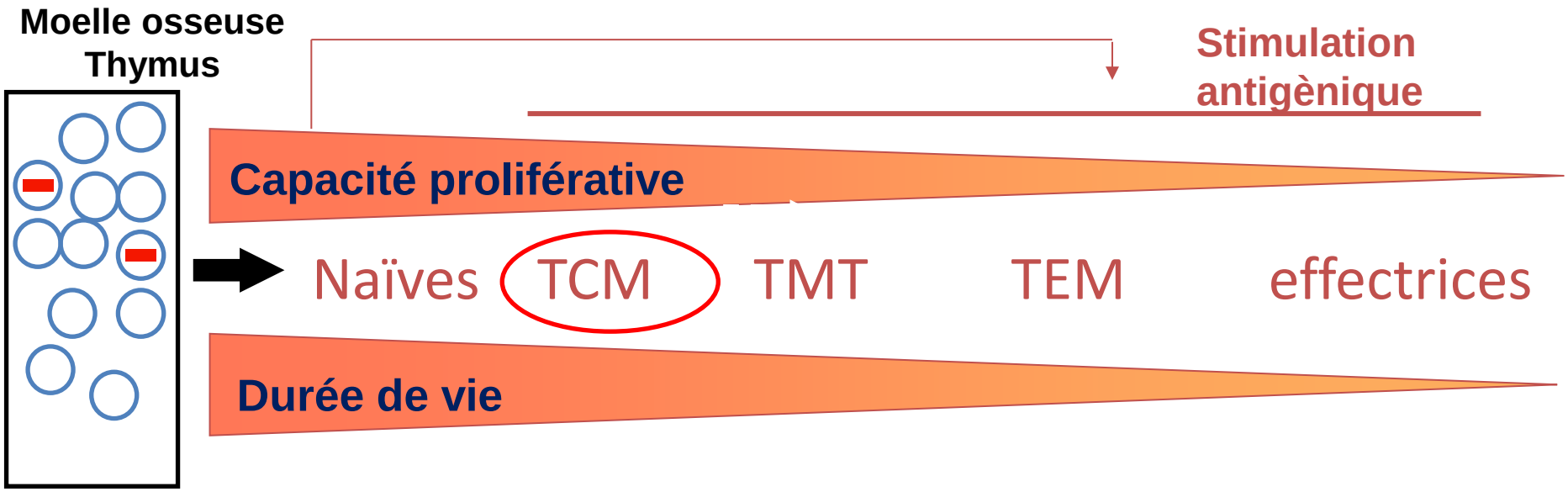


Patient 8



A.Chéret, C.Bacchus Lancet, CROI 2014

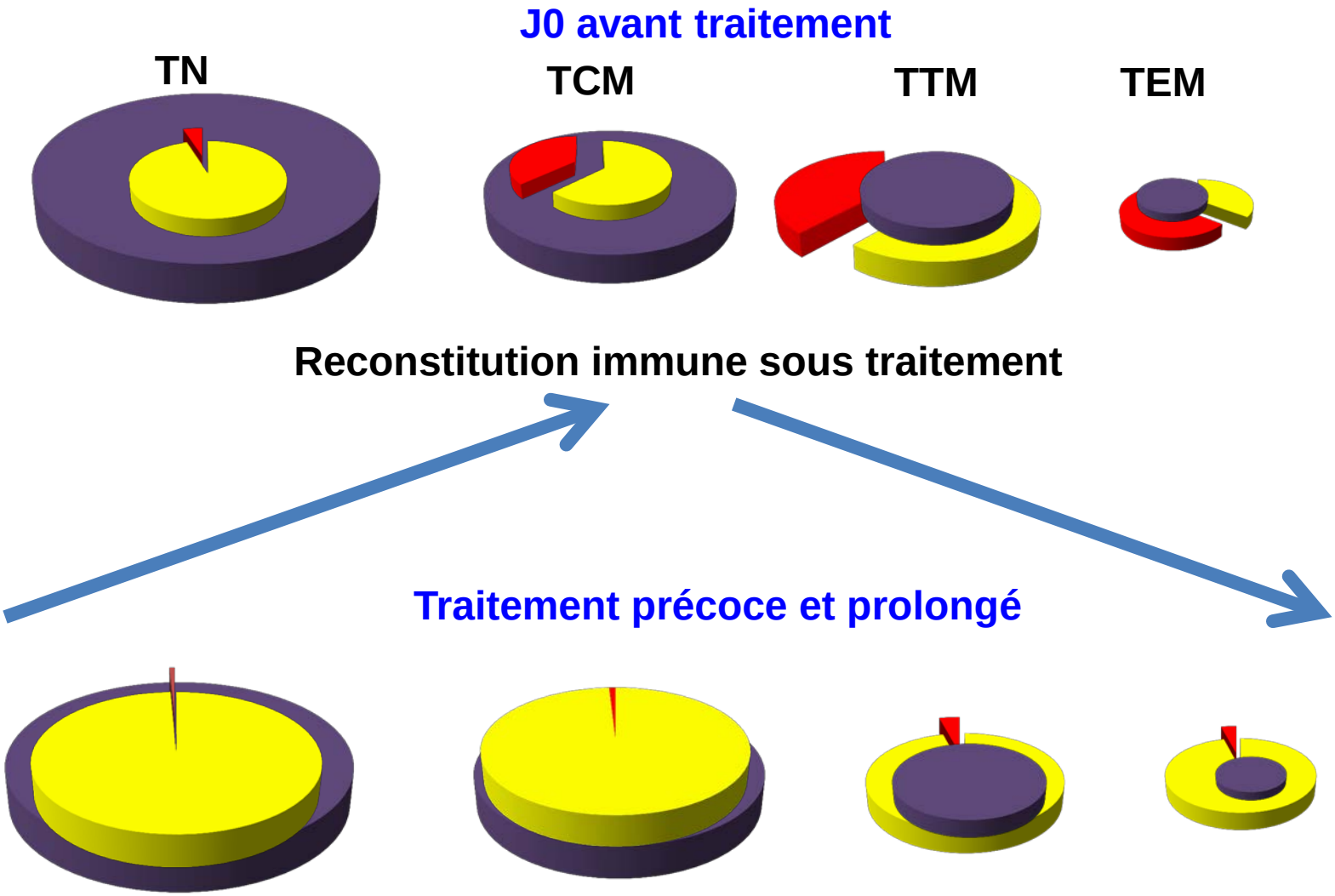
Etablissement des réservoirs HIV dans les T CD4



Durée de vie	10 ANS	6-12 mois	3-6 mois	0,6–3 mois	8-15 jours
CXCR4	+	+	+	+	+
CCR5	+ faible	+	++	++	+++
Fréquence en périphérie	40-50 %	20-30 %	10-20 %	5-10 %	

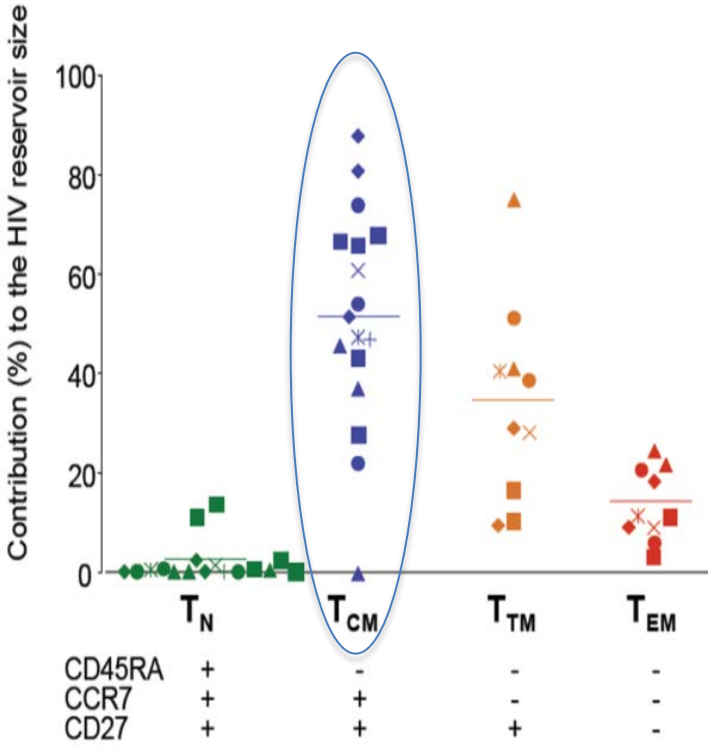
D'après Victor Appay et al 2008
Chun et al., Nature 1997; Finzi et al., Science 1997; Brooks et al., Nat Med 2001, Chomont et al., Nat Med 2009; Dai et al., J Virol 2009; Carter et al., Nat Med 2010; Wightman et al., J Infect Dis 2010.

Pourquoi le traitement en primo-HIV est efficace?



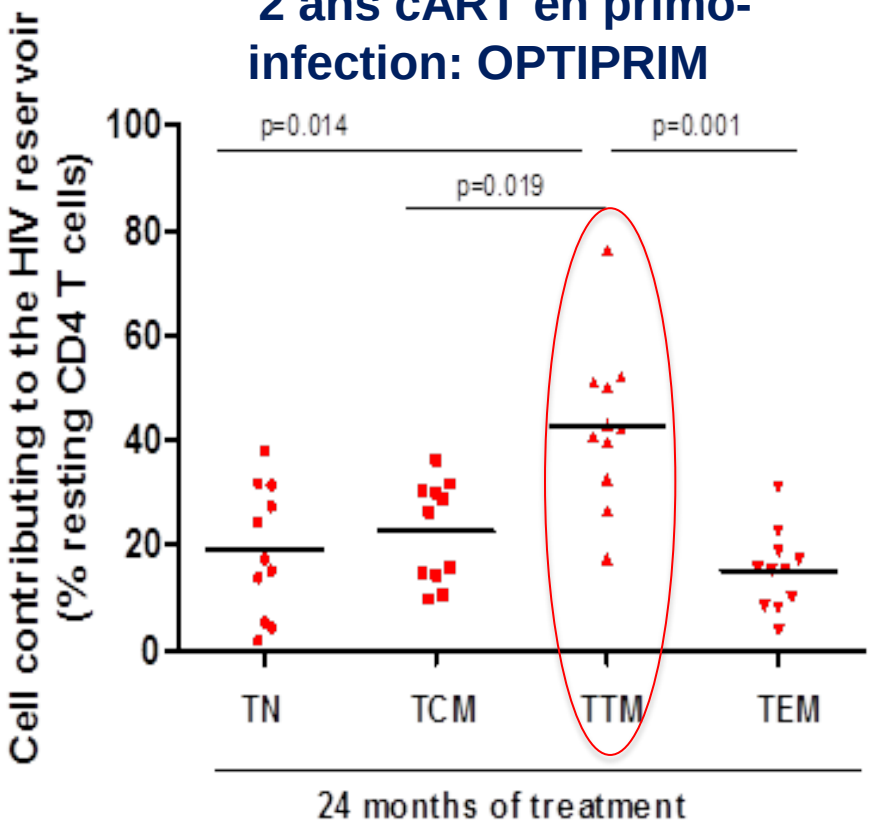
Le réservoir en primo-infection est plastique et peut-être protégé par le traitement

cART patients chroniques



Chomont et al, Nat. Med 2009

2 ans cART en primo-infection: OPTIPRIM



- **Elite contrôleurs – patients VISCONTI Protection des TCM**
  Saez-Cirion *et al* 20113; LTNP HLA-B*27/57 Descours *et al* CID 2012

DISCUSSION

Patient traité en primo-infection	Patient traité en phase chronique
Différence majeure sur le plan qualitatif et quantitatif du réservoir VIH	
Réservoir à demi-vie courte: **TTM**	Réservoir à demi-vie longue:**TCM**
Le traitement restaure rapidement et protège le système immunitaire: protection des différentes ≠ polyfonctionnalités limitation de l'apoptose par diminution de l'activation et moindre diversité virale	**Restauration immunitaire plus limitée :** à partir des clones T CD4 non détruits et atteinte des ≠ polyfonctionnalités et plus grande diversité virale
Contrôle de la réplication, VISCONTI: Un système immunitaire préservé qui permet de contrôler le réservoir après arrêt de traitement	**Pas de contrôle de la réplication:** Un système immunitaire incapable de contrôler la réplication après arrêt de traitement.

CONCLUSION

- ***En 2013, traitement de tous les patients le plus précocement possible en primo-infection***
- ***Mais bénefice à traiter quelque soit le stade en primo-infection***
- ***Trithérapie de référence : Truvada+ Prézista/r en une prise par jour***
- ***Pas d'arrêt***