

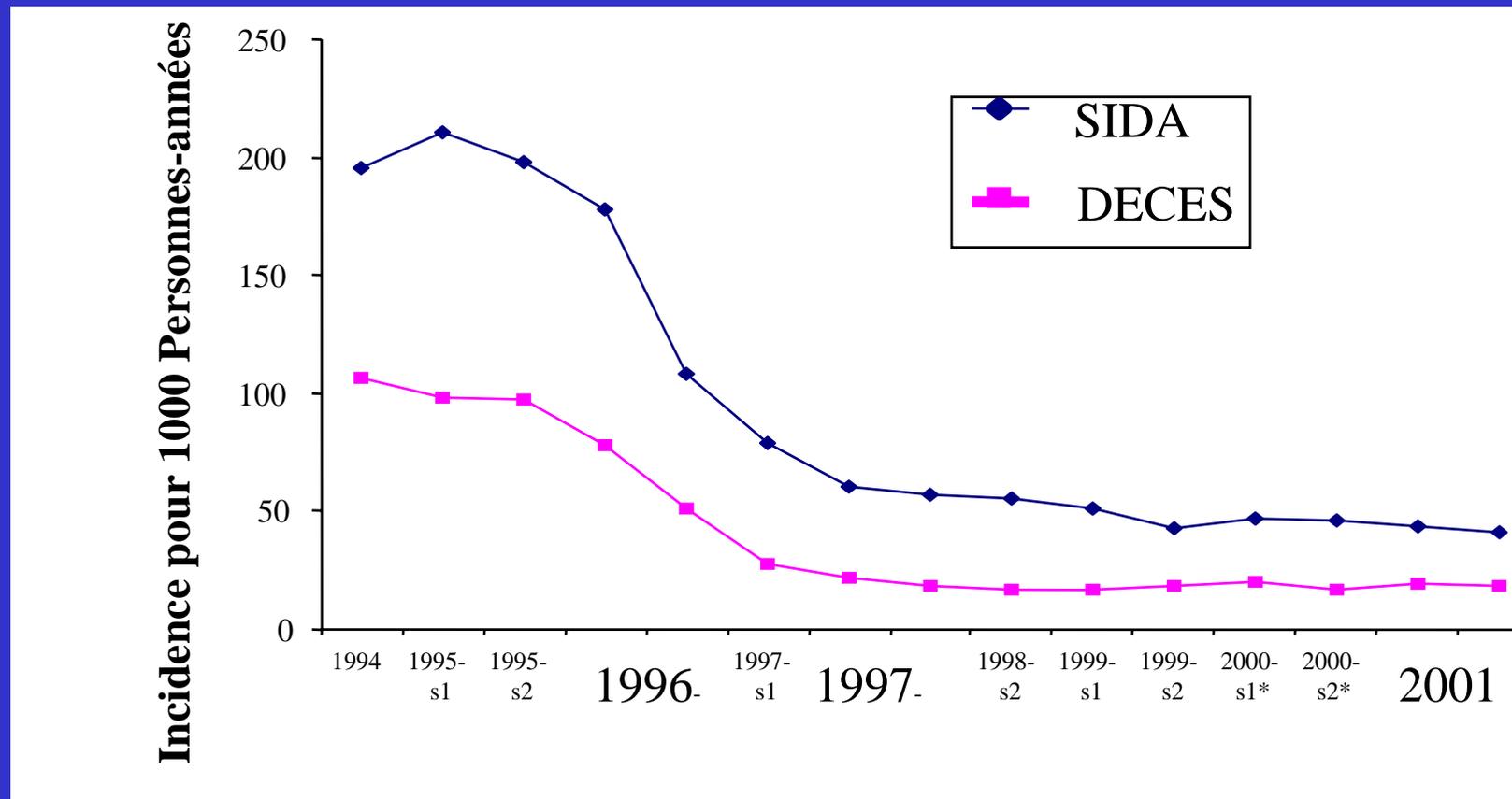


Nouveautés dans le traitement antirétroviral

JP Stahl et P. Leclercq
CHU et Université 1
Grenoble, France

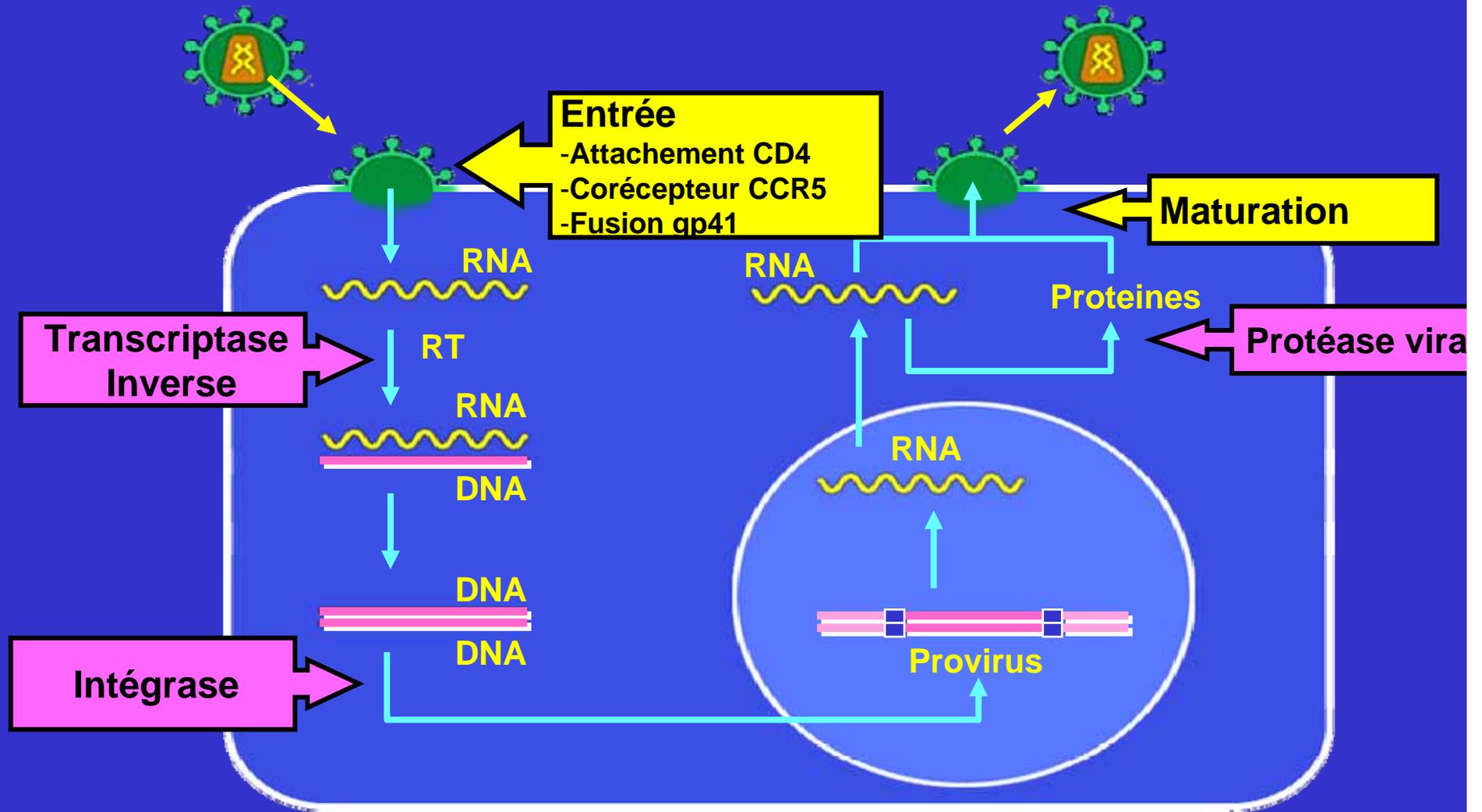


Evolution des incidences des nouveaux cas de SIDA et de décès



*Données corrigées du délai de déclaration

Cycle VIH et cibles des antirétroviraux



molécules disponibles

1 - Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Analogues nucléosidiques

zidovudine (AZT, Rétrovir[®])

lamivudine (3TC, Epivir[®])

didanosine (ddi, Videx[®])

stavudine (d4T, Zerit[®])

abacavir (ABC, Ziagen[®])

emtricitabine (FTC, Emtriva[®])

Analogues non nucléosidiques

Névirapine (NEV, Viramune[®])

efavirenz (EFV, Sustiva[®])

Analogue Nucléotidique

Tenofovir (TDF, Viread[®])

Molécules disponibles

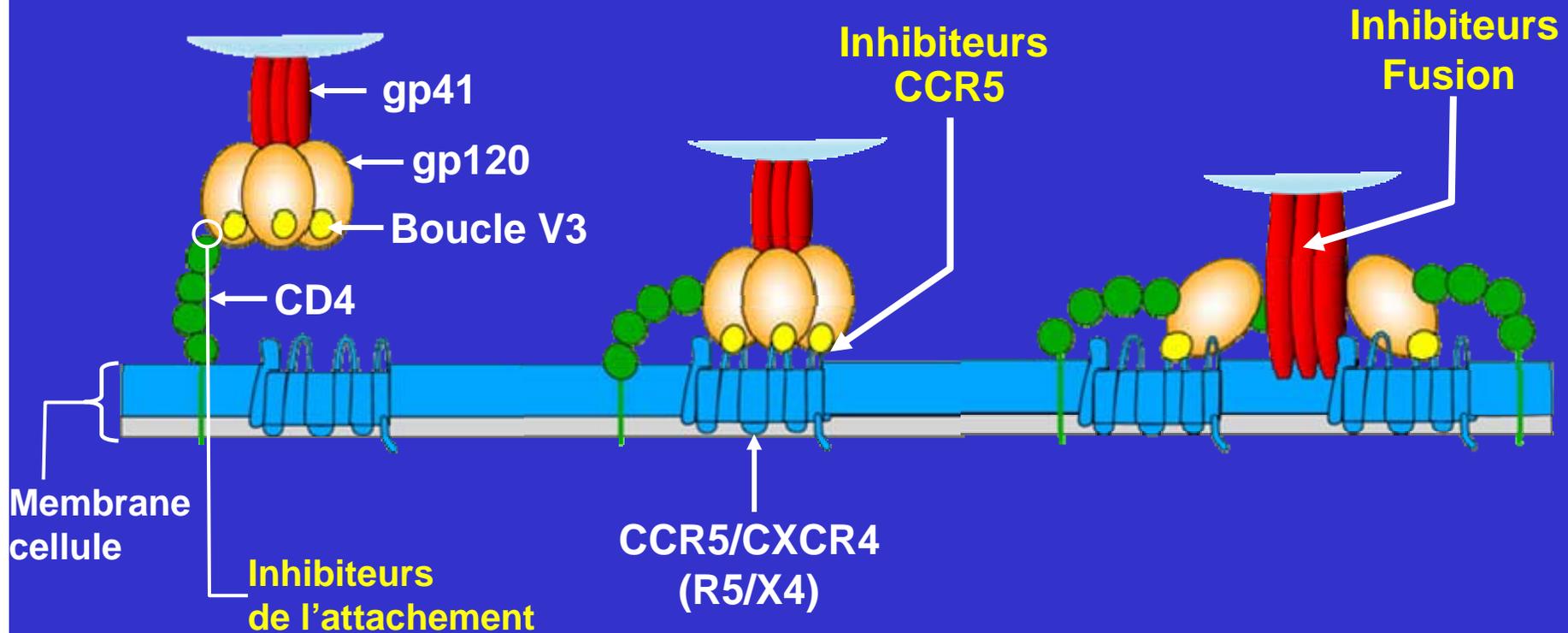
2 - Inhibiteurs de la protéase

- ritonavir (Norvir®)
- indinavir (IDV, Crixivan®)
- nelfinavir (Viracept®) AMM retirée
- saquinavir (SQV, Invirase® / Fortovase®)
- lopinavir/ritonavir (LPV.r, Kaletra®)
- fosamprénavir (APV, Telzir ®)
- atazanavir (ATV, Reyataz ®)
- tipranavir (TPV, Aptivus®)
- darunavir (TMC, Prezista ®)

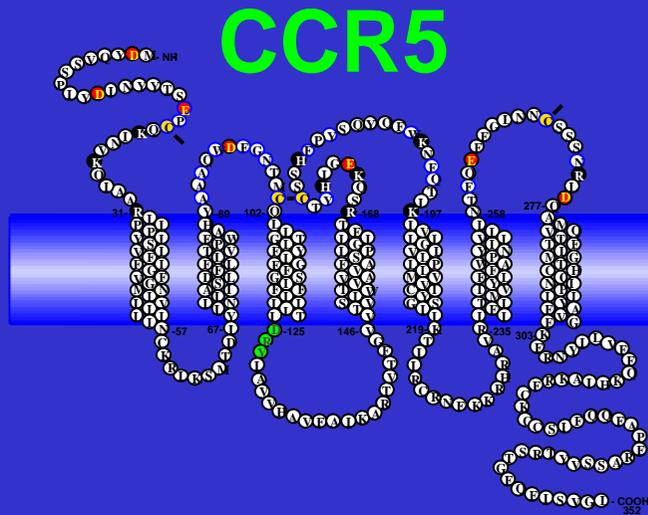
Molécules disponibles

- Inhibiteurs de fusion : enfuvirtide (T20, Fuzéon)
- Inhibiteurs intégrase : raltégravir (Isentress)
- Inhibiteurs d'entrée : celsentri (Maraviroc)

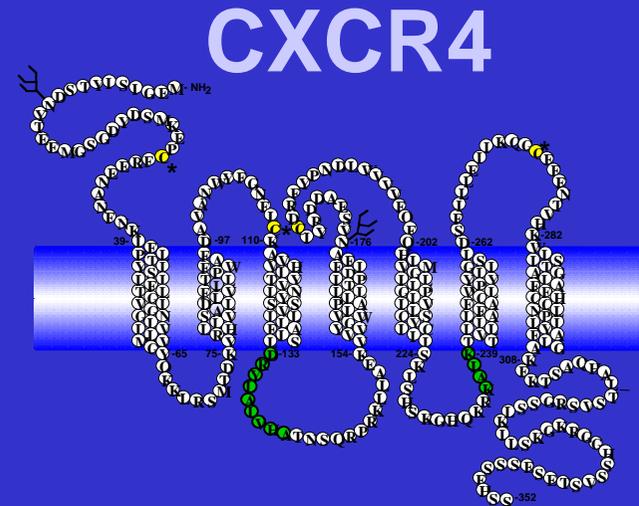
Cibles pour l'inhibition de l'entrée



2 Récepteurs de chimiokines impliqués



Virus **R5** (M-tropic, **NSI**)



Virus **X4** (T-tropic, **SI**)
Détection en phase
tardive
Association avec
progression

Virus **R5X4** (dual-tropic)

Celsentri: la problématique

- Définir les virus à tropisme pour CCR5: test moléculaire préalable au traitement indispensable (charge virale > 1000 indispensable)
- La population « CCR5 » est maximale chez les naïfs (75%)
- La population CCR5 est minimale chez les multitraités (50%), avec augmentation de la prévalence XR4 en fonction de la lymphopénie CD4
- Mutations spontanées et sous traitement et/ou sélection de virus XR4
- Action négative sur l'immunité

Indications du traitement antirétroviral

- Les patients symptomatiques
- Chez les patients asymptomatiques :
 - selon le chiffre de CD4 et la pente de décroissance
 - formel si < 200 CD4 ($\% < 15$)
 - à envisager à partir de 350 CD4 ($\% < 20$)
 - plus de critère direct de charge virale
- les cas particuliers
 - la transmission mère / enfant
 - la primo-infection
 - la prophylaxie post-exposition

Indications du traitement antirétroviral

- **Les patients symptomatiques** : toute PV VIH présentant
 - une infection opportuniste
 - un syndrome de cachexie lié au VIH
 - une atteinte encéphalitique
 - un sarcome de Kaposi
 - des infections opportunistes mineures répétées

Principes du traitement antirétroviral

- **chez le naïf**

- le premier traitement est celui qui « marchera » le mieux et le plus longtemps

- **Ne pas « gâcher » cette première ligne** pour des raisons d'observance : les résistances acquises resteront toute la vie (archivage)

- **Comprendre pourquoi le patient**

- Prendra bien son traitement : qu'est-ce qu'il a compris, comment voit-il son avenir

- Ne prendra pas bien son traitement : comment voit-il son avenir, comment peut-il prendre son traitement

Quel traitement antirétroviral ?

- **critères virologiques :**
 - Puissance, rapidité d'action
 - acquisition de résistances
- **critères pharmacologiques**
 - IP boostées
 - durée de vie et donc nombre de prises par jour : le « once a day » est plus confortable mais l'oubli est plus grave
- **critères de tolérance**
 - Tolérance immédiate
 - tolérance au long cours
 - la grossesse
 - la co-infection virus hépatites

Quel traitement antirétroviral ?

- Les associations possibles
 - 2 INRT + 1 IP
 - 2 INRT + 1 INNRT
 - avec arguments : 3 INRT, 2 IP, 1 IP + 1 INNRT
- Les molécules
 - on évite Zerit + Videx, Videx + Viread
 - on ne fait pas association Zerit + Retrovir, Epivir + Emtriva, 2INNRT
 - on ne fait pas Videx + Epivir + Viread
,ni Ziagen + Epivir + Viread
- En situation d'échec, analyse de l'échec avant d'agir

Quel traitement antirétroviral initier ?

Recommandations françaises du groupe d'experts 2004

Options à préférer

2 IN
retrovir
ou
viread +
epivir/emtriva
ou
ziagen

+

1 INN
Sustiva

ou

1 IP/r
Telzir
ou
Kaletra
ou
fortovase

Echec du traitement antirétroviral

- Echec clinique:

- Infections opportunistes (majeures ou mineures)
- Pathologie tumorale
- Evènements indésirables sévères
- question du syndrome de reconstitution immune

- Echec immunologique:

- Pas de remontée des CD4 à 6 mois
- ou CD4 restant $< 200 /\text{mm}^3$

- Echec virologique:

- CV indétectable redevenant détectable
- Absence d'indétectabilité après 6 mois d'un premier

traitement

Une des causes de l'échec du ttt = résistance du VIH aux antirétroviraux

- Liée à des mutations au niveau des gènes codant pour la transcriptase inverse (RT) et la protéase
 - ☑ modifications de ces enzymes qui deviennent insensibles aux antirétroviraux concernés
- Ex: T215Y/F (R à l'AZT) = codon 215 du gène de la RT
 - ⊗ Thréonine T (ACC) remplacée par Tyrosine Y (TAC) ou Phénylalanine F (TTC)

Résistance du VIH aux antirétroviraux

- Les mutations

- apparaissent au hasard
- surviennent en dehors de tout traitement antirétroviral
- sont dues aux erreurs qu'effectue la transcriptase inverse (RT) en transcrivant l'ARN en ADN

Nombre de virus produits par cellule infectée : 10^2

Nombre de virus produits par jour : 10^9

Probabilité de mutation sur un codon donné /cycle : 0.3×10^{-5}

Probabilité de double mutation : 10^{-11}

Résistance du VIH aux antirétroviraux

Mauvaise observance

Posologie insuffisante

Interactions pharmacocinétiques

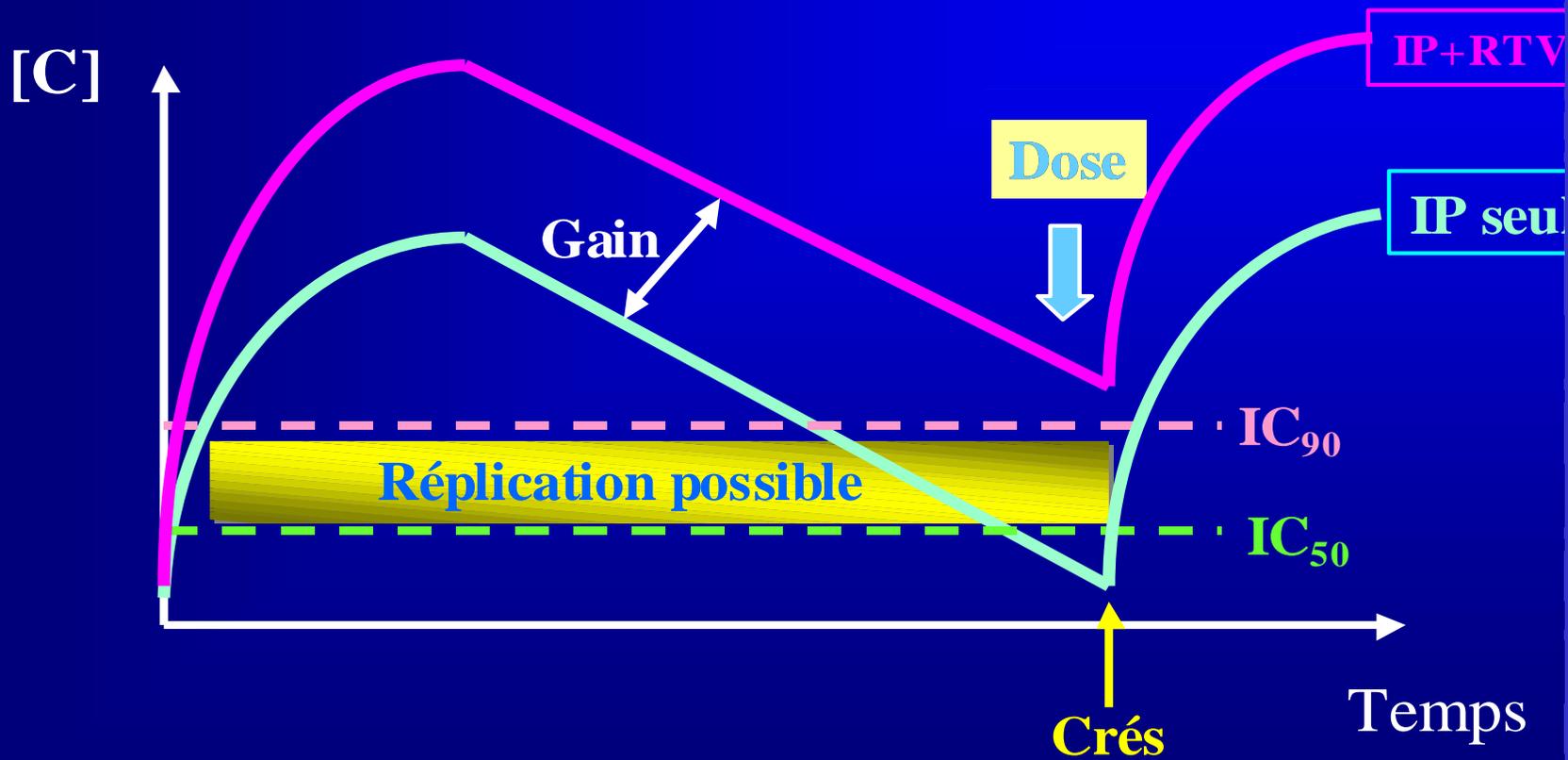
Malabsorption

Réplication en présence de drogue

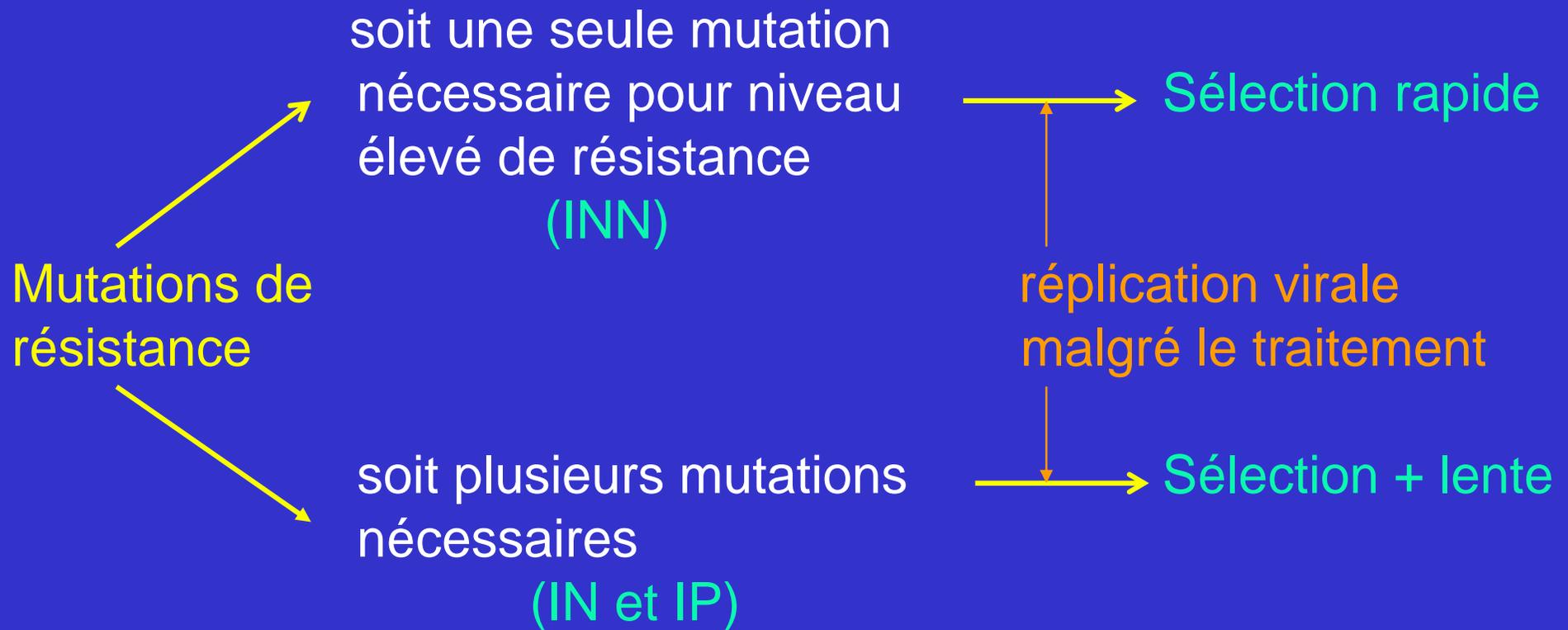
Sélection des variants mutés ($10^4 - 10^5$ /j)

“Résistance”

Optimisation de l'effet antirétroviral d'un IP par adjonction du RTV comme "booster"



Sélection des mutations de résistance



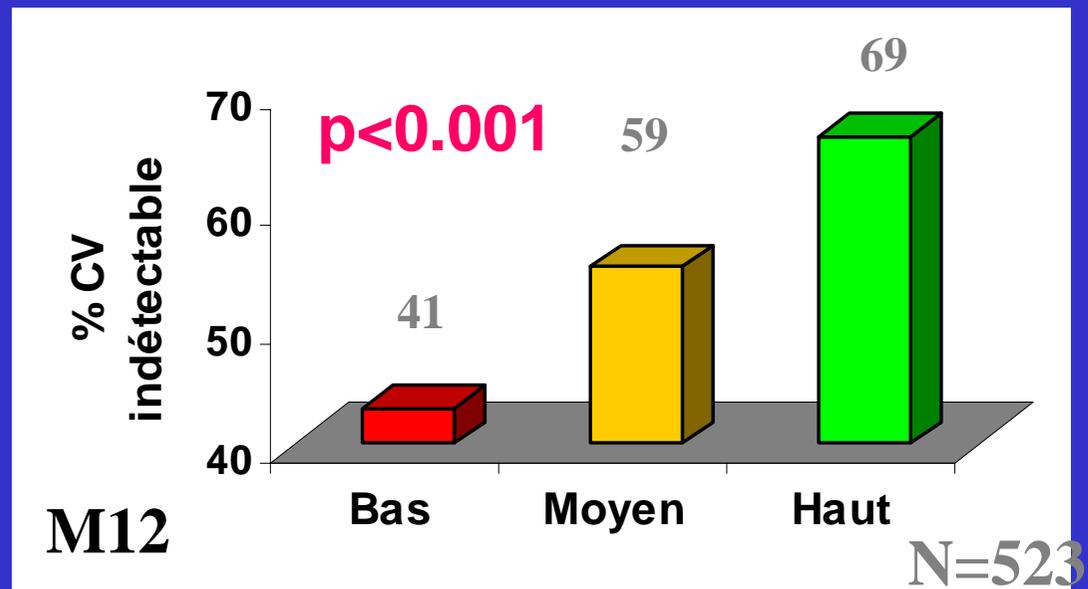
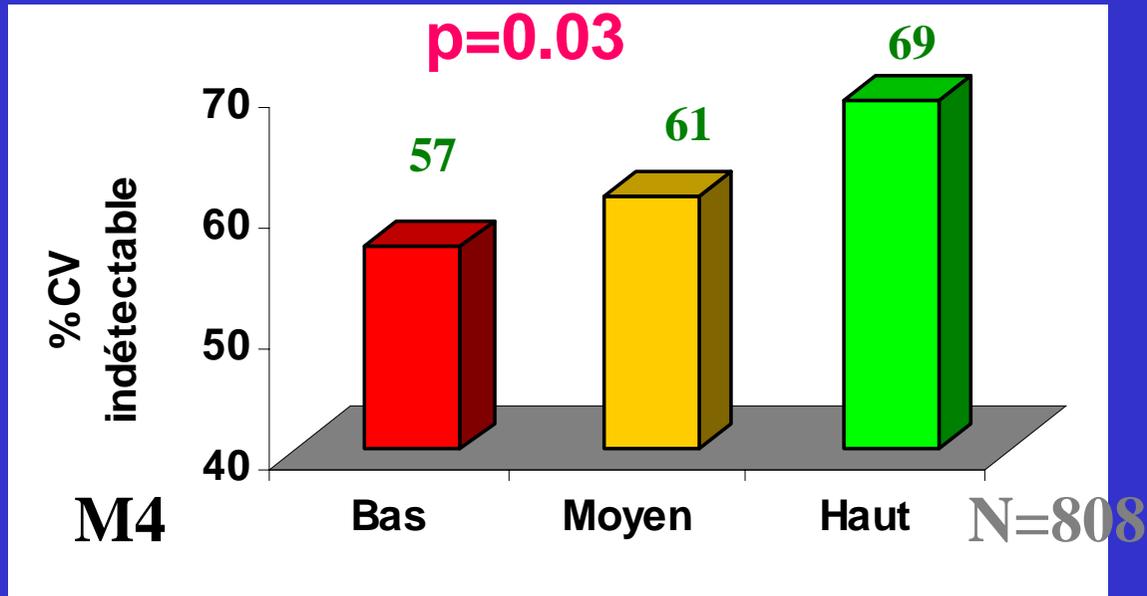
Zidovudine (AZT)

Mutations (génotype)	Réduction de Sensibilité (phénotype)
215	16 X
41	4 X
215 + 41	60 X
215 + 67+ 70	31 X
215 + 67+ 70 + 41	179 X
215 + 67+ 70 + 219	166 X

Signes cliniques d'atteinte mitochondriale

- *Association illégitime de symptômes
- *Neuropathie, syndrome de Guillain-Barré, myopathie, cardiomyopathie, pancréatite
- *Tableau d'acidose lactique (défaillance multi-viscérale)
Troubles mineurs : digestifs, amaigrissement, cytolyse hépatique, fatigabilité musculaire, sexuelle
- *La lipo-atrophie, l'ostéonécrose ?
- *La stéatose hépatique
- *Le problème des nouveaux-nés exposés in utero

Observance et succès virologique



Résistances et Interruptions Thérapeutiques

- **Arrêt total du traitement antirétroviral**
---> disparition progressive des mutations de résistance <-->
réémergence de la souche sauvage plus « fit ».
- **Archivage** de ces mutations que l'on peut retrouver avec techniques plus sensibles
- **Attention danger** : les antirétroviraux doivent disparaître en même temps de l'organisme... sinon apparition de nouvelles résistances

SMART : Interruptions de traitement guidées par les CD4

Patients avec CD4 > 350/mm³

n = 3 000

**Virologic Suppression
(VS)**

Utilisation des ARV pour maintenir la CV le plus bas possible en permanence

n = 3 000

**Drug Conservation
(DC)**

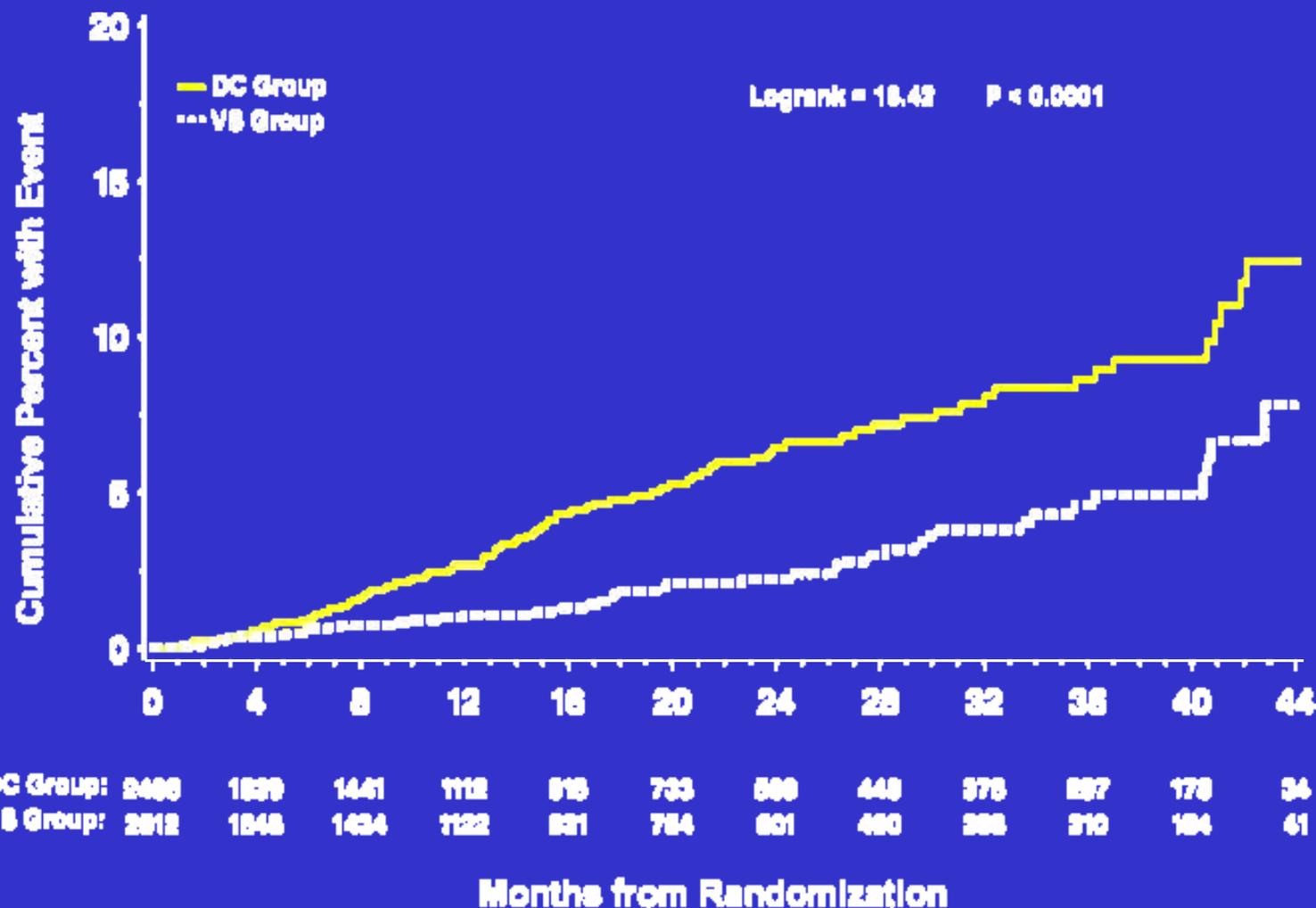
Arrêt des ARV jusqu'à CD4 < 250/mm³ ; puis reprise des ARV jusqu'à CD4 > 350/mm³

Durée prévue de suivi : 7-8 ans

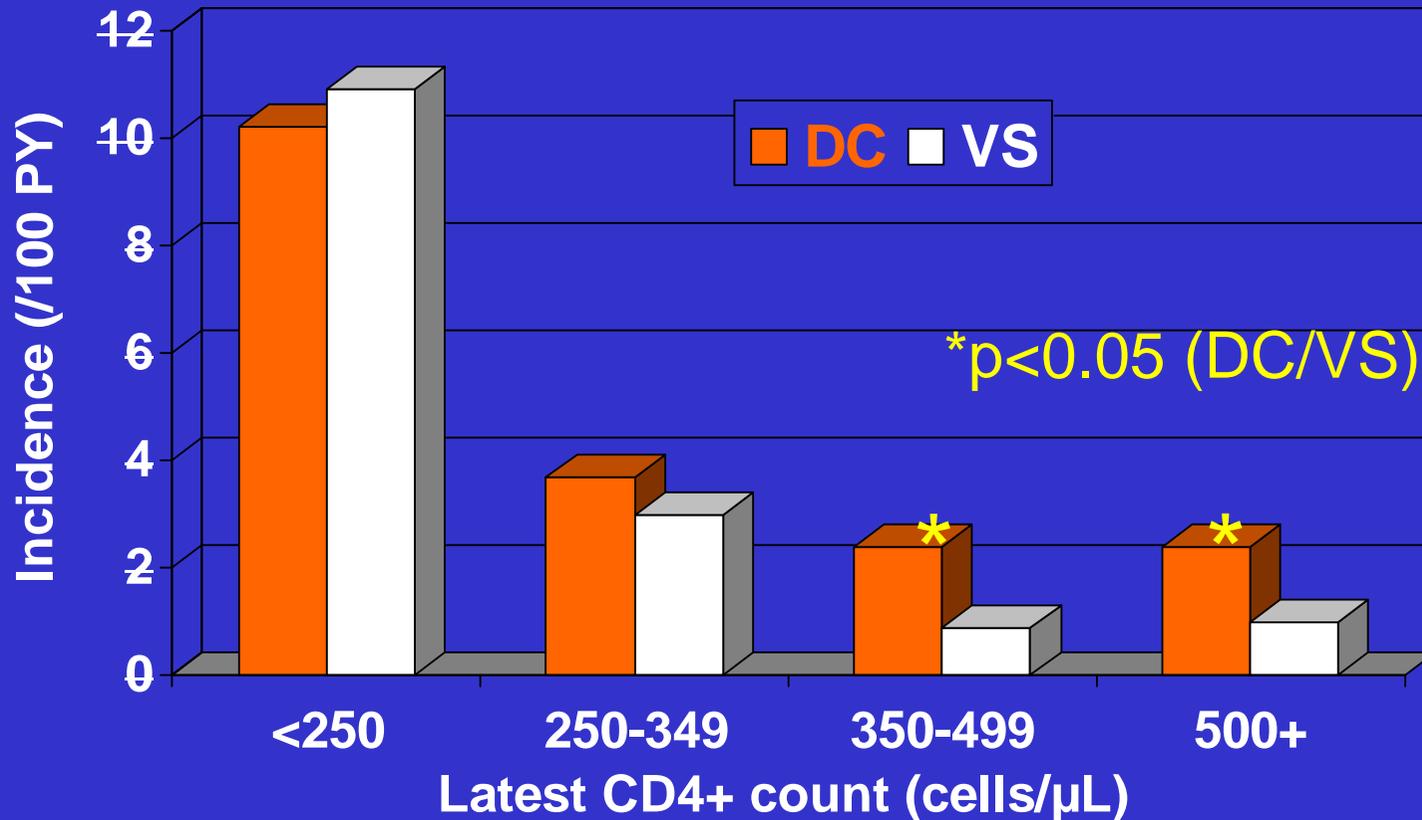
- Critère de jugement principal : progression clinique ou décès
- Analyse en ITT

Time to Disease Progression or Death

Confirmed events through 10 December 2005



SMART: Opportunistic disease or death by latest CD4+ cell count



# of events:	31	7	31	6	29	7	29	27
# of PY's:	305	64	838	201	1225	821	1227	2592

La transmission mère-enfant

- Une mère séropositive transmet le virus à son bébé dans 30 % des cas !
- Transmission au moment de l'accouchement
- Transmission par le lait maternel
- En France, on traite la mère pendant le dernier trimestre, le bébé pendant 1 mois, si charge virale de la mère détectable avant accouchement, on fait une césarienne et on interdit l'allaitement : **Moins de 1%** des enfants sont infectés
- En Afrique... 15 millions de femmes peuvent infecter leurs bébés

La transmission mère-enfant

- Objectif : charge virale indétectable lors accouchement
- Si mère déjà traitée : poursuivre traitement (sauf si efavirenz)
- Dépister !!!!
- Expliquer
- Pour les couples séro-différents
 - homme +, femme - : PMA après lavage de sperme
 - homme -, femme + : auto-insémination

Conclusion

- Complexité
- Évolution vers des résistances
- Observance fondamentale
- Nouveaux modes d'action des ARV, leur place est à préciser

Un grand merci exotique pour votre
accueil

