

Traitements intermittents

Chez des patients infectés par le VIH

En succès thérapeutique

Pr Bruno Marchou
Service des maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Purpan, Toulouse

Deux concepts..

- Interruptions thérapeutiques
 - Objectif : ne pas traiter ceux qui n'en n'ont pas besoin..
- Traitements intermittents
 - Objectif : traiter *ad vitam* au meilleur rapport bénéfice/risque
 - Concerne des sujets en succès thérapeutique

Bénéfices

- Moindres coût et toxicité
- Moindre pression de sélection sur des virus résistants
- Stimulation de l'immunité spécifique anti-VIH ?
- Meilleure observance à long terme
- Meilleure qualité de vie

Risques

- Déclin des CD4 totaux et spécifiques du VIH +++
- S.R.aigü ; Thrombopénie
- Emergence de virus résistants : signification ?
- Ré-ensemencement des réservoirs
- Moindre adhérence au traitement ;
- Contamination sexuelle

Deux types de Traitements Intermittents selon la durée des arrêts

- Courte ≤ 1 semaine
- Longue ≥ 4 semaines

Traitements Intermittents à cycle court

« *WOWO* » (7J / 7j),

« *FOTO* » (5J / 2J)

Objectif :

Maintenir la charge virale indétectable

Short-cycle STI of chronic HIV infection with HAART : effects on virologic, immunologic and toxicity parameters.

7 jours off / 7 jours on

- 10 patients en succès Tt
 - CD4 : 548 - 1375 /mm³
 - ARN : <50 c/ml
 - Durée : 7 - 43 mois
- d4T, 3TC, IDV/r
- Suivi : 32 - 68 semaines
- Statu quo :
 - ADN proviral, ARN plasma
 - Génotype
 - CD4 totaux
 - CD4, CD8 spécifiques
- Diminution significative :
 - Cholestérol total
 - LDL cholestérol
 - triglycérides

Failures of 1-week on, 1-week off ARV therapies in a randomized trial (STACCATO)

- ARN VIH1 > 500 copies/ml après 1 semaine d'arrêt chez 19 / 36 patients évaluables (53%).
 - Absence de mutations détectées

T.I. à cycle long : essais en cours.

La durée des interruptions peut être..

- Guidée par CD4 \pm ARN VIH
 - TIBET (Espagne)
 - STACCATO (Suisse, Australie, Thaïlande)
 - SMART Study (USA)
- Fixe \geq 4 semaines
 - WINDOW (ANRS 106)
 - ISS-PART (Italie)
- Guidée par CD4/Fixe (8 sem)
 - TRIVACAN (Côte d'Ivoire)

T.I. à cycle long : essais en cours.
La durée des interruptions peut être..

- Guidée par CD4 \pm ARN VIH
 - TIBET (Espagne)
 - STACCATO (Suisse, Australie, Thaïlande)
 - SMART Study (USA)

TIBET Study (Espagne)

Patients en Succès

- CD4 > 500, CV < 1.7 log
- HAART > 1 AN

Traitement intermittent "guidé par CD4/CV"

- < 350/> 5.0 log: on
- > 500/< 1.7 log:off

	Traitement continu	Traitement intermittent
N	101	100
CD4		
• nadir	364	339
• baseline	786	841

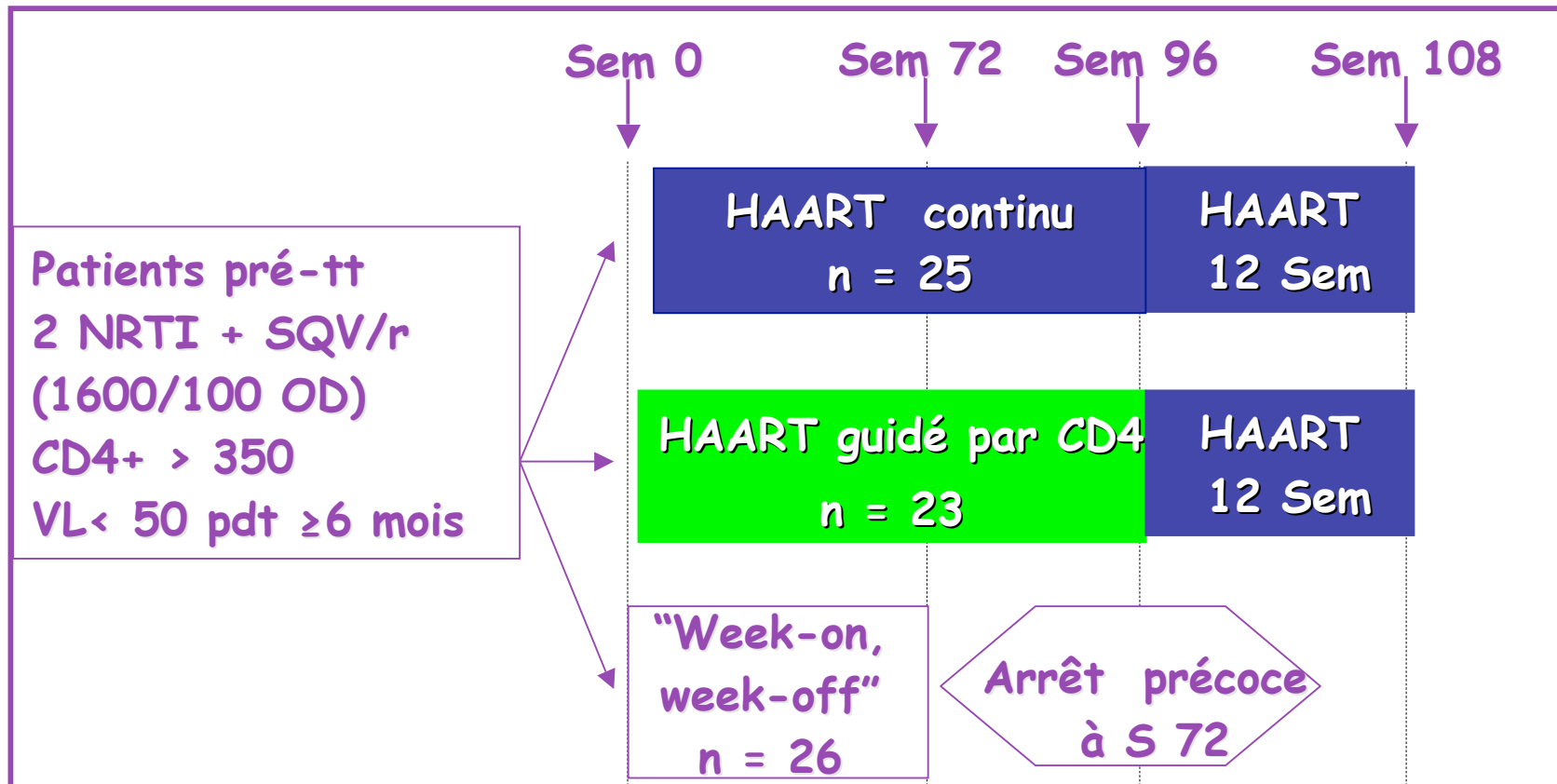
TIBET Study (Espagne)

Résultats à S96 :

- 32 % : interruption
- 68 % : traitement repris
off/on :20 ; off/on/off: 34;
off/on/off/on : 14

**Economie de traitement:
44 semaines**

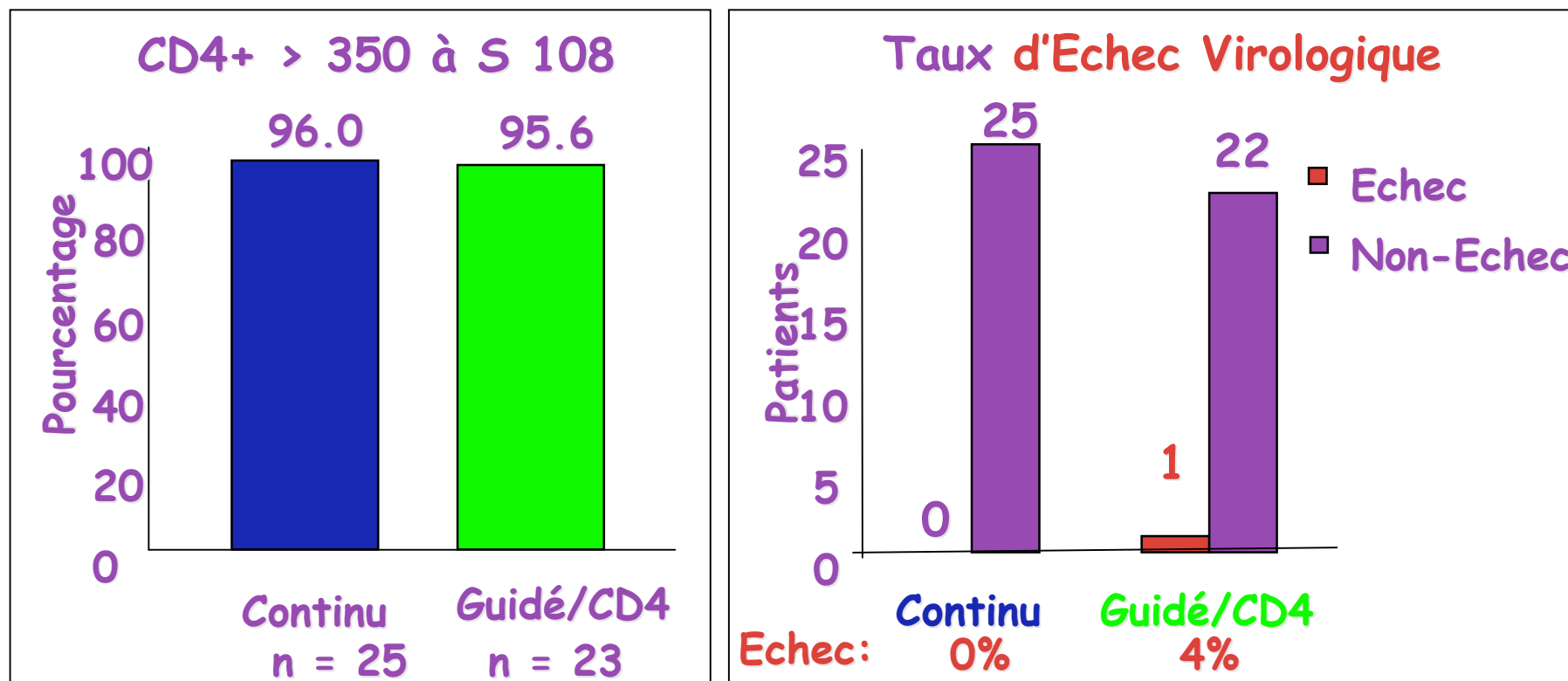
STACCATO (HIV-NAT 0014)



Après 108 semaines : économie de traitement de 54 %

Ananworanich et al. Bangkok, 14 Jul 2004 Abst WeOrB1283.

STACCATO (HIV-NAT 001.4)



- Moyenne des CD4 significativement plus haute dans le bras continu

Ananworanich et al. Bangkok, 14 Jul 2004 Abst WeOrB1283.

SMART Study (Essai international)

CD4 > 350 / mm³

n = 3000
« viral suppression
strategy »

n = 3000
« Drug conservation
strategy »
. CD4 < 250 : on
. CD4 > 350 : off

- Suivi : 6 - 10 ans

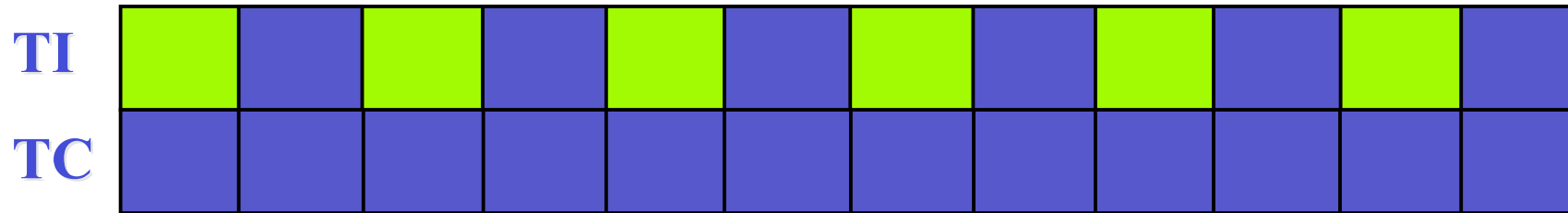
End-point principal : survie, SIDA

T.I. à cycle long : essais en cours.

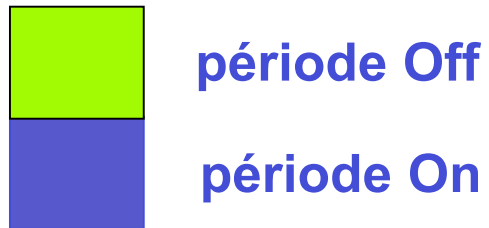
La durée des interruptions peut être..

- Guidée par CD4 \pm ARN VIH
 - TIBET (Espagne)
 - STACCATO (Suisse, Australie, Thaïlande)
 - SMART Study (USA)
- **Fixe \geq 4 semaines**
 - **WINDOW (ANRS 106)**
 - **ISS-PART (Italie)**

Essai Window



S0 S8 S16 S24 S32 S40 S48 S56 S64 S72 S80 S88 S96



***Efavirenz stoppé 7 jours avant ARV associés**

Essai Window : caractéristiques à l'inclusion

	Total N = 394
Nadir CD4 /mm³ 100 – 200 <u>200-350</u> > 350	21 % <u>49 %</u> 30 %
Med.CD4 (min, max)	740 /mm³ (393 to 2108)

Essai Window : caractéristiques à l'inclusion

Traitement ARV	Total N = 394
Nb de molécules	
2	5 %
3	93 %
4	2 %
Nb INTI	
0	1%
1	3%
2	86 %
≥3	11%
EFV	43 %
IP	46 %

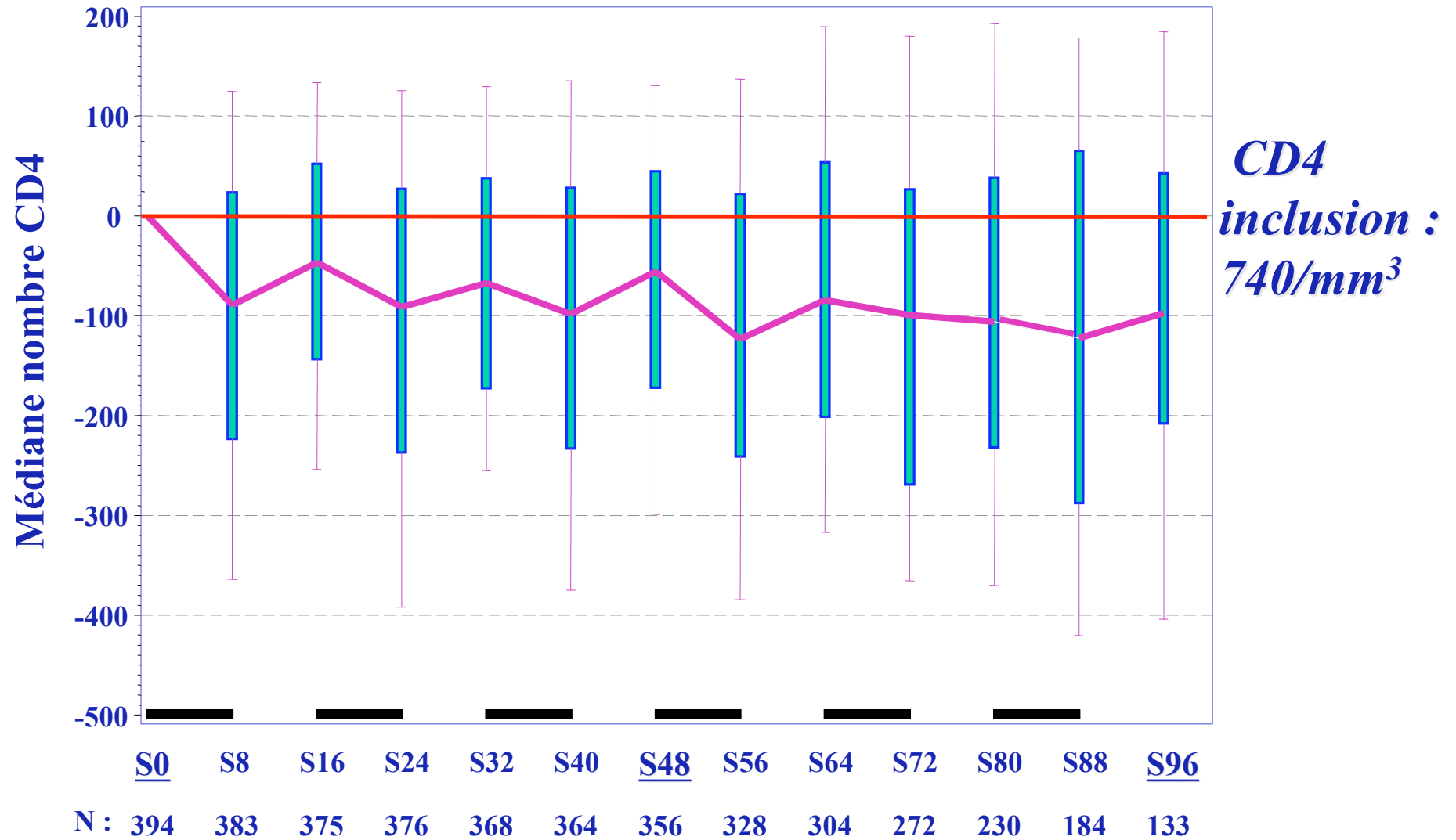
Essai Window

Evènements cliniques et biologiques

- **55 évènements cliniques chez 39 patients**
- **Decès : 1 (*crime ou suicide ?*)**
- **Evènement Stade C : 0**
- **Syndrome rétroviral aigu : 3, parmi lesquels 2 ont poursuivi le traitement intermittent.**
- **Thrombopénie sévère :**
 - **grade 3 (20 - 49 giga/l) : 10 (5 pts),**
 - **grade 4 (< 20 giga/l) : 3 (3 pts dont 2 avec signes cliniques)**

Essai Window : variation des CD4

(différence par rapport à l'inclusion)



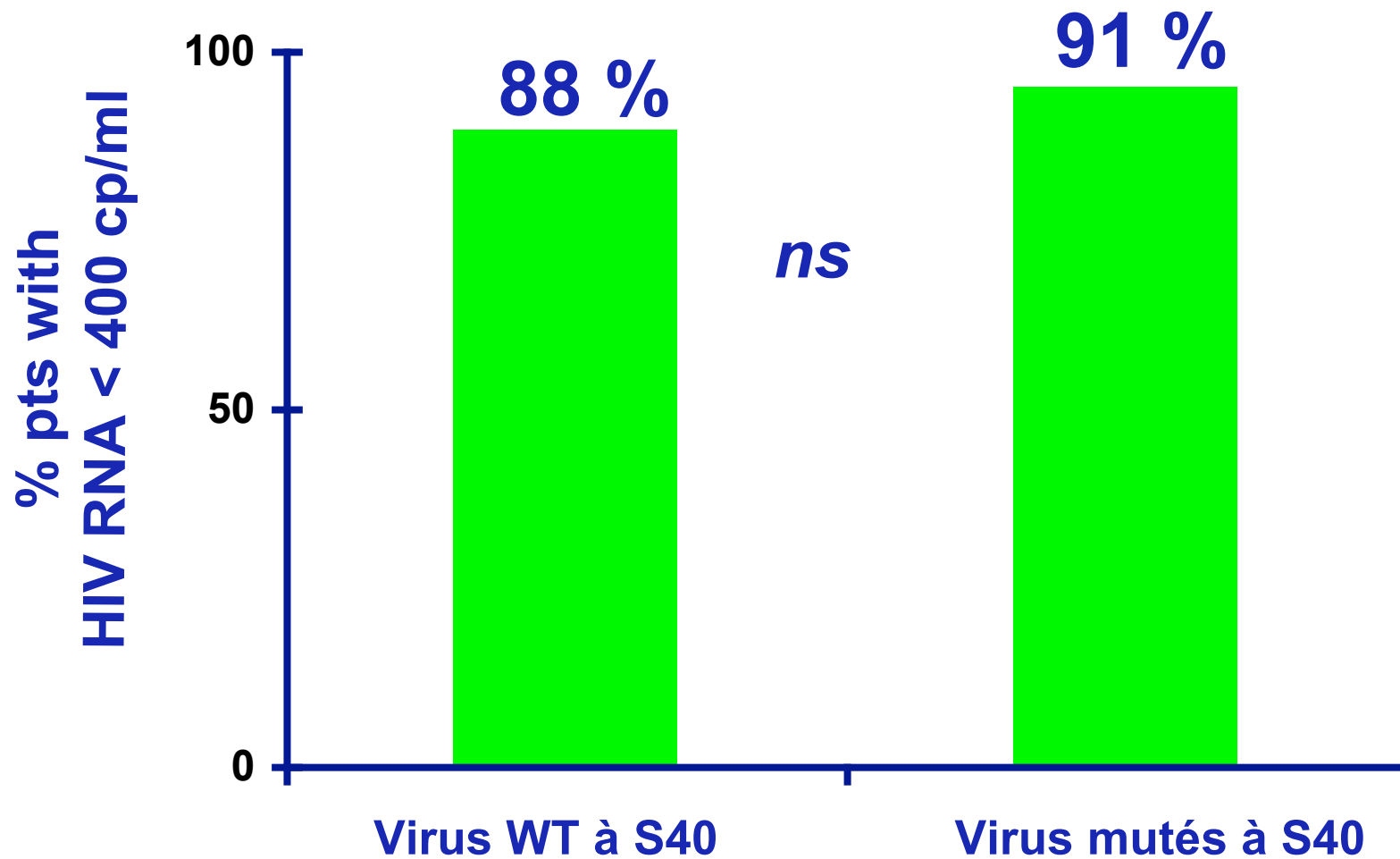
Faut-il craindre une
émergence de « résistance »
lors des T.I. à cycle long ?

Essai Window

Pas d'augmentation d'incidence des résistances après S 40

- **J0 : 30% (26 / 86)**
- **S8 : 30% (26 / 86)**
- **S40 : 28% (22 / 78)**

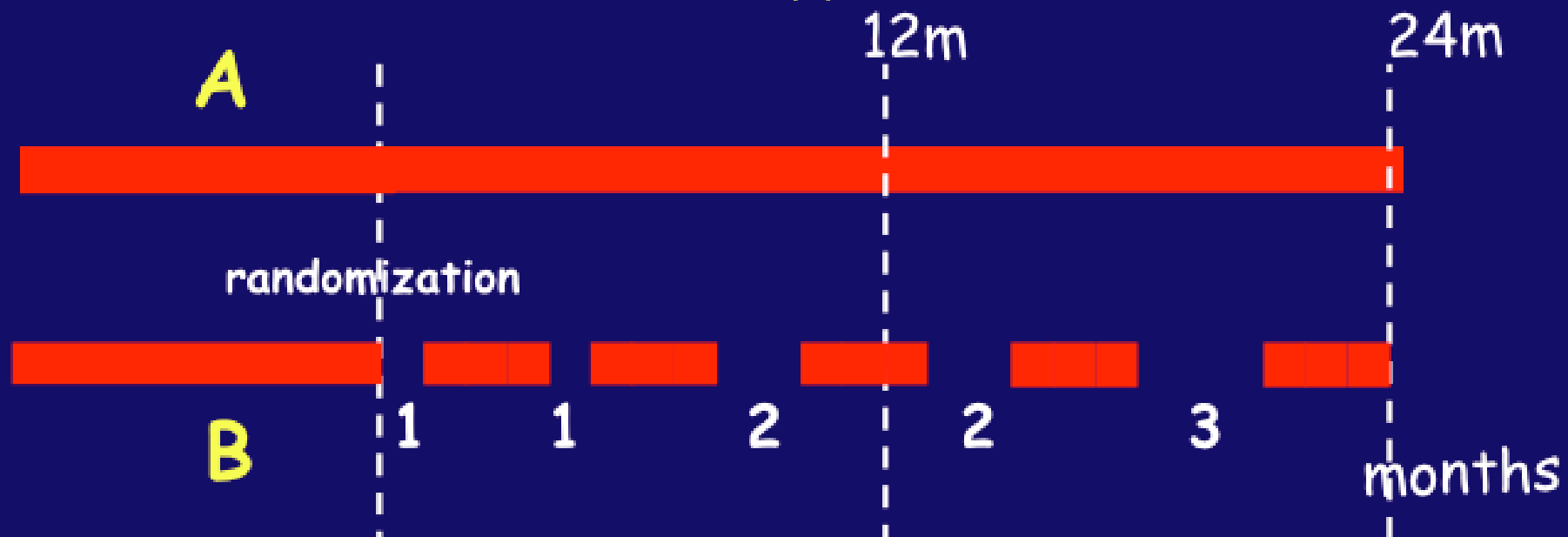
ARN VIH plasmatique à S 48



Analyses en cours à S 88 / S96

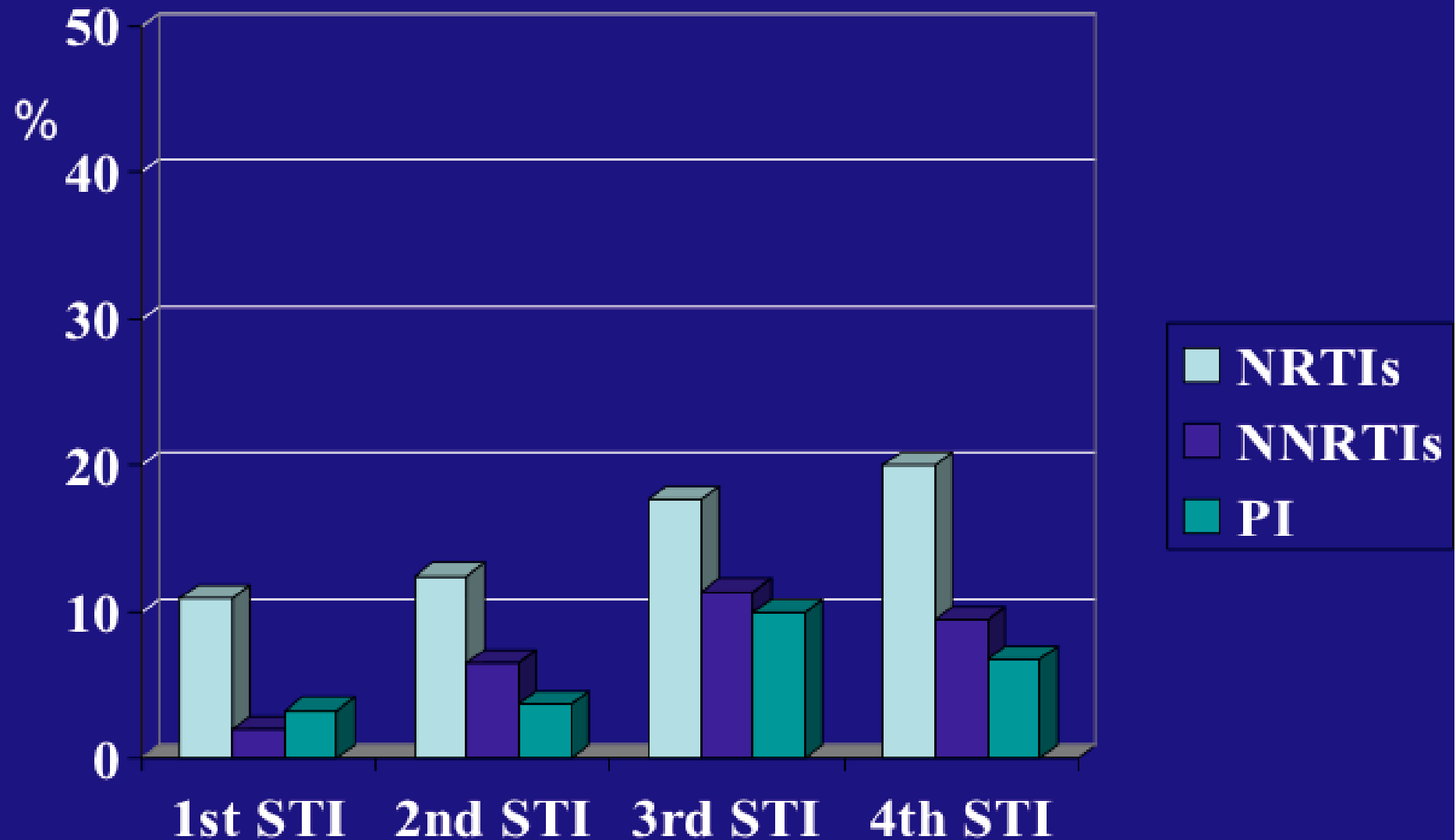
ISS PART- STUDY DESIGN

arm A: continuous therapy

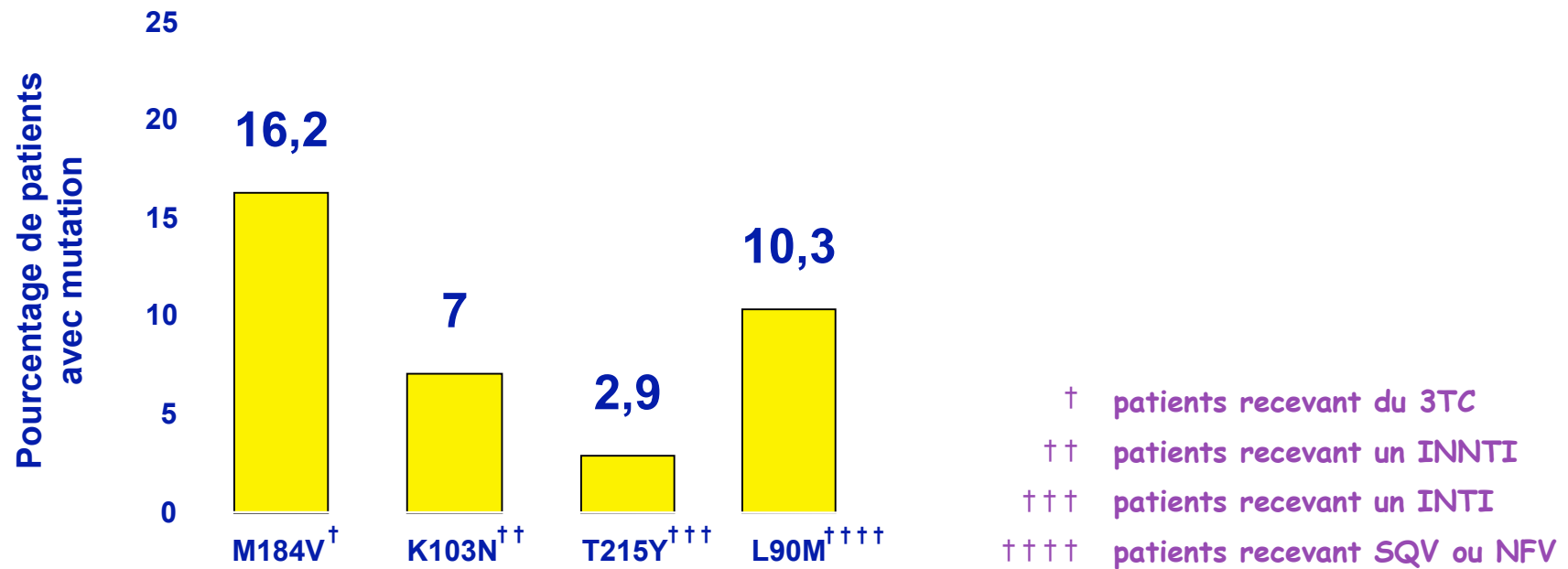


arm B: intermittent therapy: (off therapy periods of increasing length: 1,1,2,2,3 months)

FREQUENCY OF "NEW" MUTATIONS (excluding those detected in baseline samples)



Essai ISS-PART (Italie)



	Échec virologique (CV > 400 copies/ml)
Présence de mutations	30,8 %
Absence de mutations	12,4 %*

* p = 0,011

CROI 2004 - D'après L. Palmisano, Rome, abstract 552, actualisé

Conclusions

- **Bénéfices :**
 - Moindre coût
 - Moindre toxicité
- **Risques :**
 - Déclin des CD4 ?
 - Emergence de résistance (NNRTI) ?
- **Pas de recommandation actuelle de traitement intermittent en dehors d'essais thérapeutiques**