

Un traitement précoce améliore-t-il la qualité de vie de nos patients ?

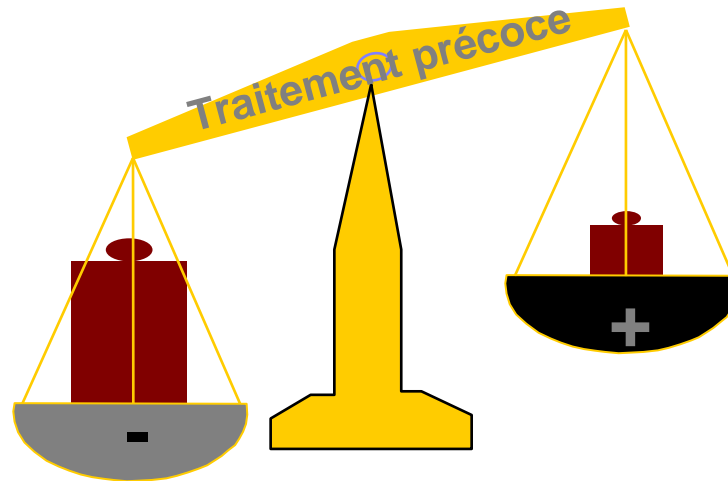
L PIROTH
CHU de Dijon
Université de Bourgogne
Octobre 2009

Traitement Précoce de l'Infection à VIH

- Rationnel physiopathologique =
 - **Immunologie** = réversibilité partielle de l'altération qualitative de la fonction immunologique après mise en route d'un traitement ARV:
 - déficit de la production thymique lymphocytaire T
 - CD4 naïfs moins important
 - activation lymphocytaire plus marquée (CD38+, HLA-DR+)
 - déficit d'expression du CD28 - diminution de la réponse proliférative à des stimulations antigéniques
 - déficit de sécrétion d'interféron gamma par les lymphocytes CD4 → sur-risque BK?
 - **Virologie**
 - diminution de l'ADN VIH supérieure chez les patients traités en primo-infection.

Chouquet C, et al. Aids 2002;16(18):2399-407 - Lange CG et al. Aids 2003;17(14):2015-23 - Tortajada C et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;25(4):296-305 - Valdez H et al. Aids 2002;16(14):1859-66 - Gandhi RT et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2006;42(4):426-34 - Lange CG et al. Clin Immunol 2002;102(2):154-61 - Gandhi RT et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2006;42(4):426-34 - Resino S et al. J Clin Immunol 2004;24(4):379-88 - Lee S et al. Clin Exp Immunol 2004;138(1):110-5 - Sutherland R et al. Aids 2006;20(6):821-9 - Lawn SD et al. Aids 2005;19(11):1113-24 - Giorgi JV et al. J Infect Dis 1999;179(4):859-70 - Rouzioux C et al. J Infect Dis 2005;192(1):46-55 - Lambotte O et al. Clin Infect Dis 2005;41(7):1053-6 - Goujard C, et al. Clin Infect Dis 2006;42(5):709-15 - Ngo-Giang-Huong N, et al. Aids 2001;15(6):665-73 - Emilie D, et al. Aids 2001;15(11):1435-7 - Hoen B, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;40(3):307-16.

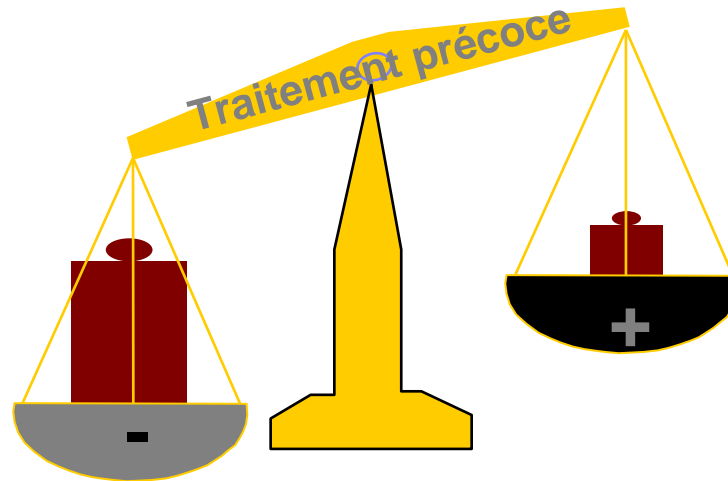
Traitement Précoce de l'Infection à VIH



- * Risque d'évolution clinique faible (7-11% à 3 et 4 ans)
- * Pas de sur-risque clinique à différer le traitement ARV à $< 200/\text{mm}^3$
- * Pas de meilleure observance
- * Risque de résistance
- * Toxicité à court et long terme

- * Stabilité/gain immunologique

Traitement Précoce de l'Infection à VIH



- * Risque d'évolution clinique faible (7-11% à 3 et 4 ans)
- * Pas de sur-risque clinique à différer le traitement ARV à $< 200/\text{mm}^3$

?

- * Stabilité/gain immunologique

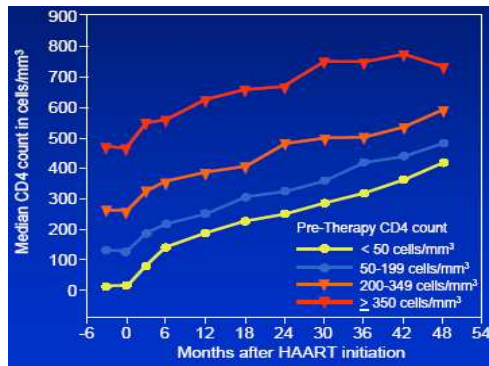
- * Pas de meilleure observance
- * Risque de résistance
- * Toxicité à court et long terme

Traitement Précoce de l'Infection à VIH

Gain immunologique / clinique?

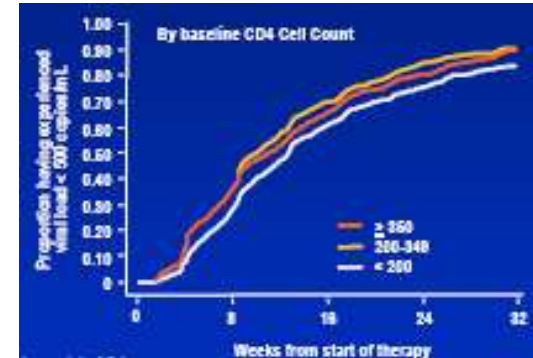
- Espérance de gain immunologique indépendante du taux de CD4 initial

Gras L et al, JAIDS 2007 Mocroft A et al, Lancet 2007



Hunt, AIDS 2003;17:1907

MAIS



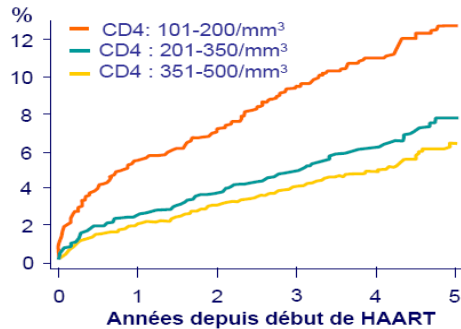
Phillips et al., JAMA 2002;286:2560

- Probabilité d'obtention d'un taux de CD4 au dessus de 500/mm³ dépendante du taux de CD4 initial

Gras L et al, JAIDS 2007

Mocroft A et al, Lancet 2007

Probabilité cumulée de SIDA ou décès selon taux de CD4 à l'initiation du traitement ARV



Moore RD. CID 2007

- Survie patients ayant plus de 500 CD4/mm³ comparables aux patients non infectés par le VIH

Wang et al., JID 2004; 1046-1054

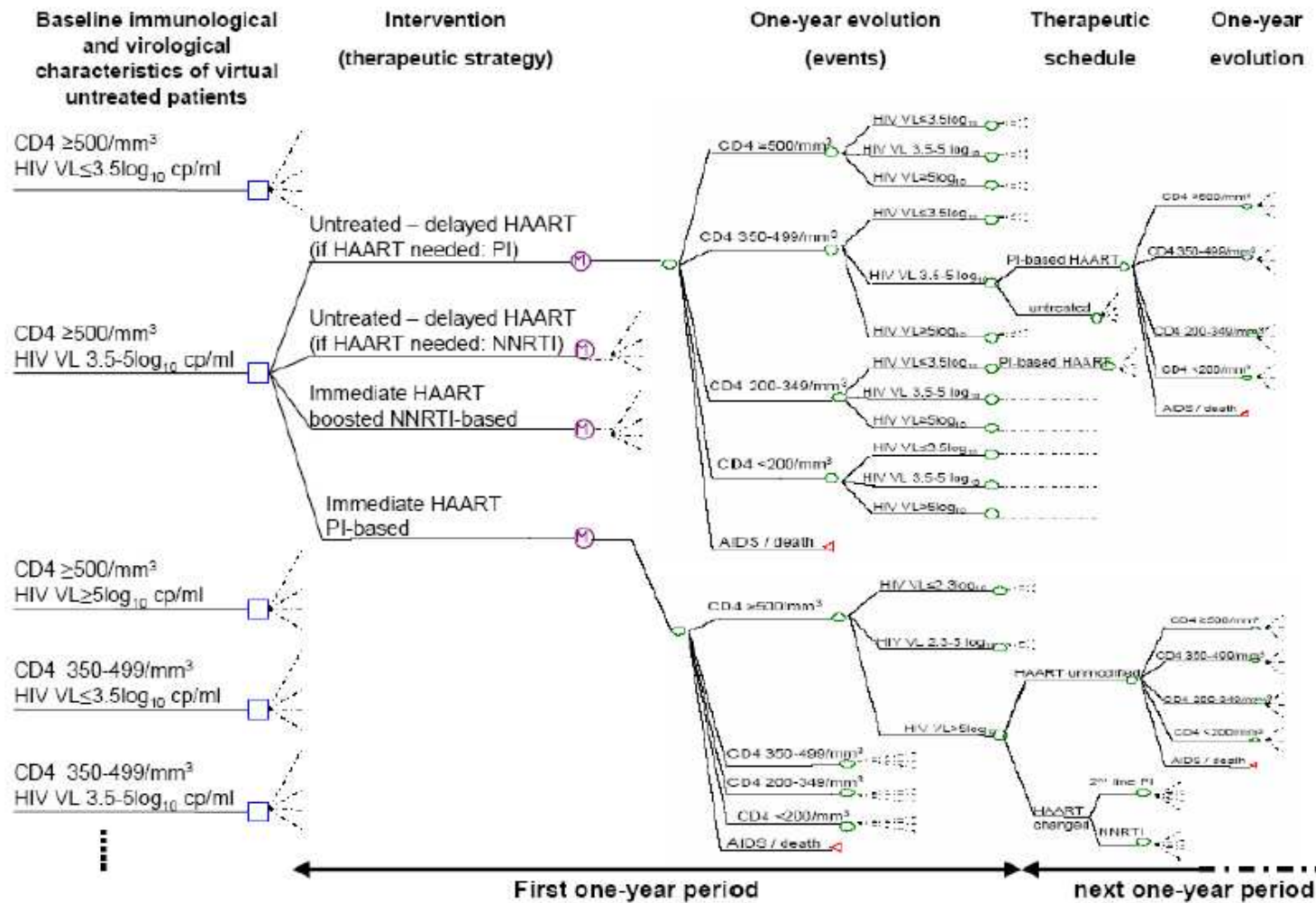
Lewden et al, JAIDS 2007

- Survie patients sous HAART dépendante du taux de CD4 atteint (UK Chic JAIDS 2007) → du nombre de CD4 initial?

Moore RD. CID 2007

Traitement Précoce de l'Infection à VIH

Gain immunologique / clinique?



Traitement Précoce de l'Infection à VIH

Gain immunologique / clinique?

Table 1: Decision tree analyses results of the different antiretroviral strategies: 10-year expected values (scores) according to baseline CD4 counts and HIV viral loads.

Baseline CD4 (/mm ³)	Baseline HIV viral load (log ₁₀ copies/ml)	Immediate boosted PI-based HAART	Immediate NNRTI-based HAART	Delayed boosted PI-based HAART	Delayed NNRTI-based HAART
>500	≤3.5	6.42	6.10	6.38	6.47
	3.5 < < 5	6.24	6.26	6.32	6.42
	≥ 5	6.40	6.09	5.69	5.80
350 < < 500	≤3.5	5.12	5.23	5.90	6.00
	3.5 < < 5	5.55	5.72	5.58	5.68
	≥ 5	5.57	5.39	4.90	4.98

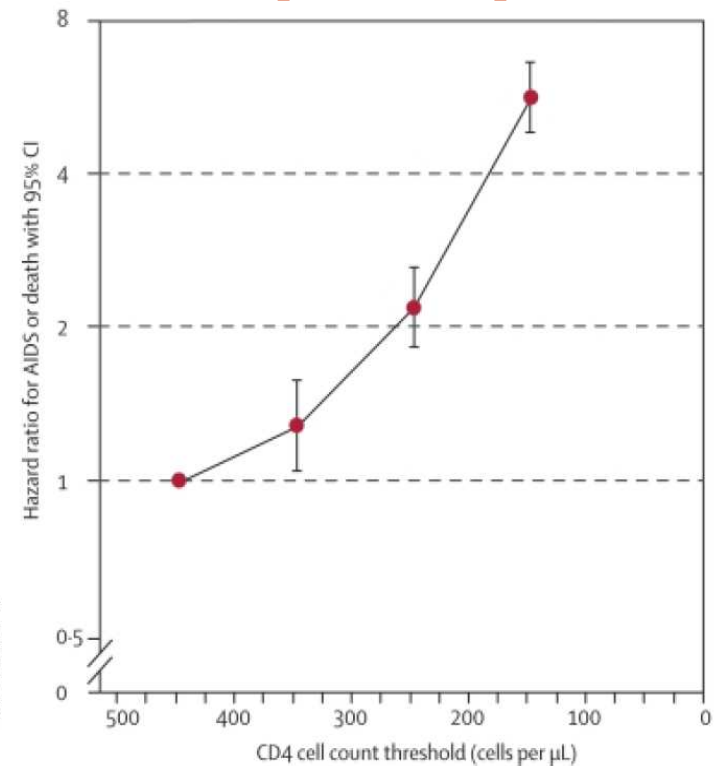
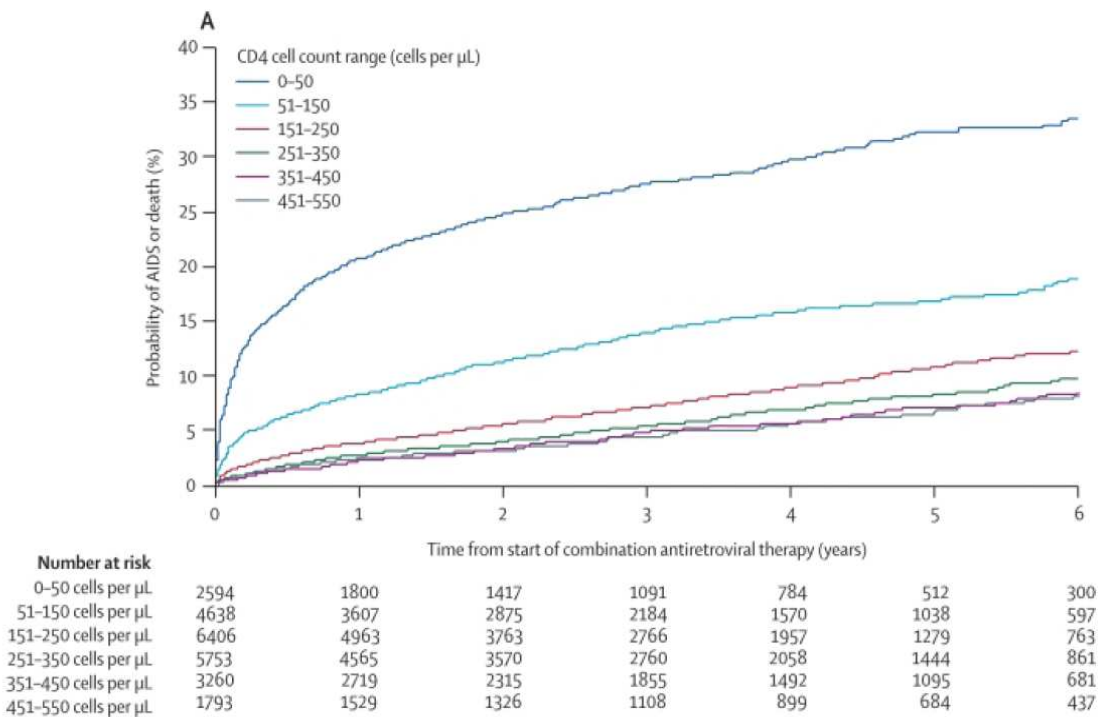
Table 2: Decision tree analyses results of the different antiretroviral strategies: expected life expectancy for a 35-year-old patient according to baseline CD4 counts and HIV viral loads.

Baseline CD4 (/mm ³)	Baseline HIV viral load (log ₁₀ copies/ml)	Immediate boosted PI-based HAART	Immediate NNRTI-based HAART	Delayed boosted PI-based HAART	Delayed NNRTI-based HAART
>500	≤3.5	33.6	33.3	33.9	34.3
	3.5 < < 5	32.4	33.3	33.8	34.3
	≥ 5	33.5	33.1	32.8	33.1
350 < < 500	≤3.5	33.0	32.9	33.6	34.0
	3.5 < < 5	33.1	33.2	33.4	33.7
	≥ 5	33.2	32.9	30.1	32.9

Traitement Précoce de l'Infection à VIH

Gain immunologique / clinique?

- 15 cohortes; 21247 patients suivis en 1989-1995 et 24444 sous traitement ARV après juillet 1998
- différer le traitement ARV entre 251-350 CD4/mm³ par rapport à traitement débuté entre 351 et 450/mm³ = **Risque relatif de décès ou SIDA 1,28 [1,04-1,57]**



Traitement Précoce de l'Infection à VIH

Gain immunologique / clinique?

- patients asymptomatiques et naïfs de traitement ARV suivis aux USA et au Canada entre 1996 et 2005
- 8362 patients avec CD4 entre 351 et 500
 - 2084 (25%) débutant le traitement ARV
 - 6278 (75%) avec traitement ARV différé
- 9155 patients avec CD4 > 500
 - 2220 (24%) débutant le traitement ARV
 - 6935 (76%) avec traitement ARV différé

1,69 [1,26-2,26]

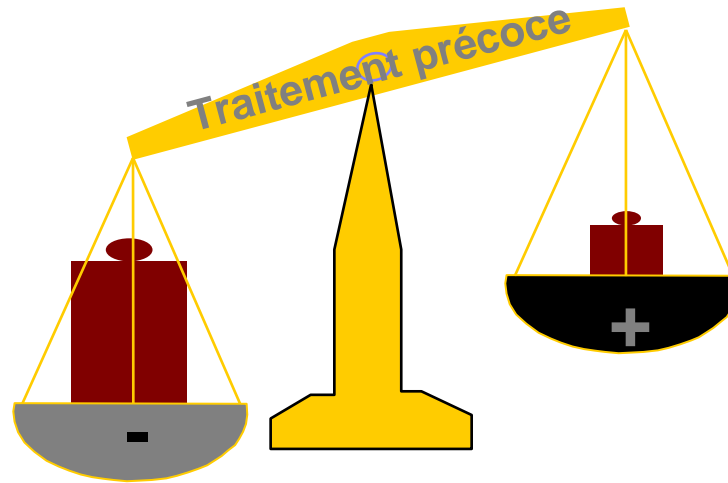
Risque relatif de décès

1,94 [1,37-2,79]

Variable	351-to-500 CD4+ Count		More-Than-500 CD4+ Count	
	Early-Therapy	Deferred-Therapy	Early-Therapy	Deferred-Therapy
No. of patients who initiated antiretroviral therapy	2084	803	2220	539
CD4+ count at initiation of antiretroviral therapy (cells/mm ³)				
Median	422	286	679	410
Interquartile range	387–460	228–320	580–840	332–464
Type of first antiretroviral therapy (%)				
Protease inhibitor–based				
Without boost	48	40	50	43
With boost	9	11	7	9
Nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor–based	33	38	32	38
Protease inhibitor and nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor–based	4	2	4	3
≥ 3 Nucleoside reverse-transcriptase inhibitors	6	9	6	8
HIV RNA <500 copies/ml within 12 mo after initiation of antiretroviral therapy (%)	75	72	81	71

Kitahata M et al, NEJM, 2009

Traitement Précoce de l'Infection à VIH



- * Risque d'évolution clinique faible (7-11% à 3 et 4 ans)
- * Pas de sur-risque clinique à différer le traitement ARV à $< 200/\text{mm}^3$

- * Stabilité immunologique

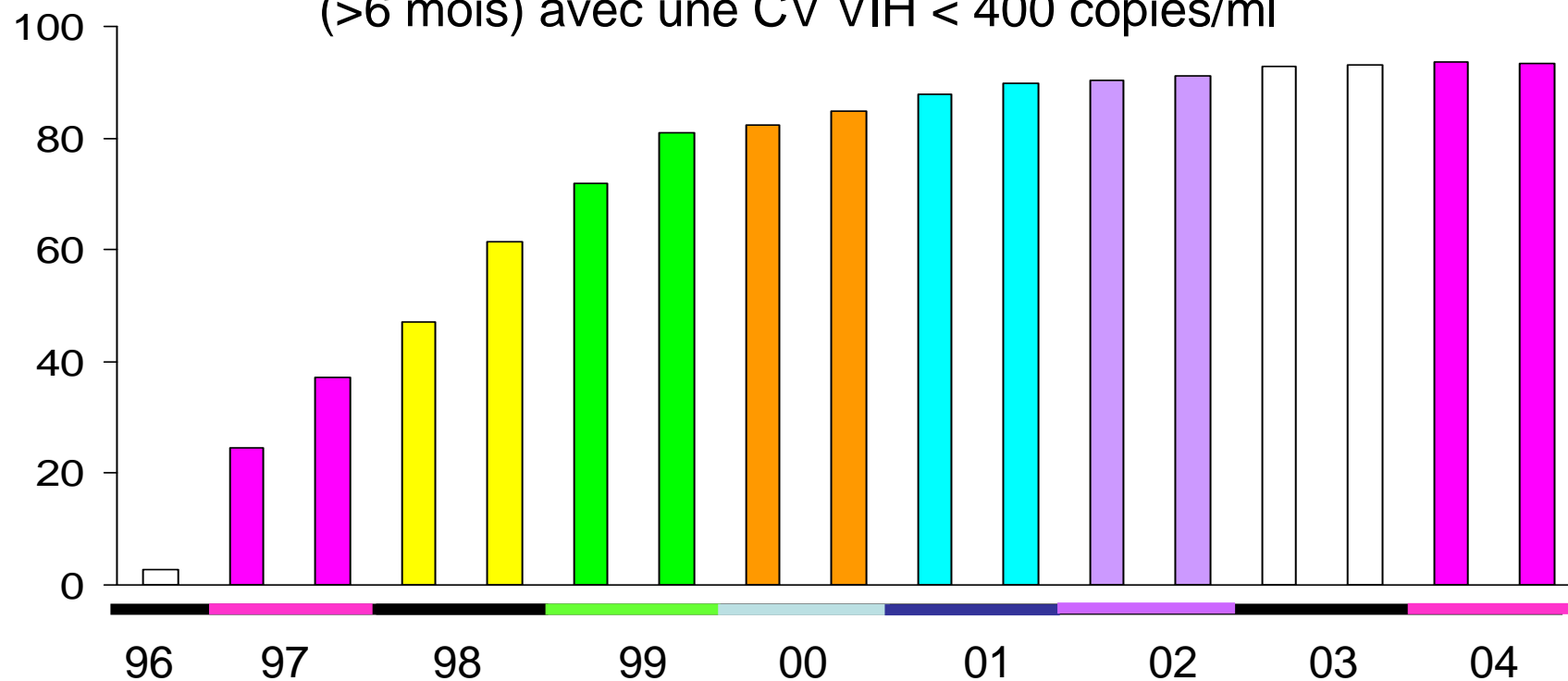
- * Pas de meilleure observance
- * Risque de résistance
- * Toxicité à court et long terme

- * Intervalle médian sans traitement antirétroviral continu: 4 à 5 ans entre ttt très précoce et très tardif

Traitement Précoce de l'Infection à VIH

Risque de résistance?

évolution dans le temps du pourcentage de patients sous traitement ARV (>6 mois) avec une CV VIH < 400 copies/ml



Royal Free Clinic Cohort; unpublished data

➔ risque de résistance dépend actuellement moins de la puissance que de l'observance

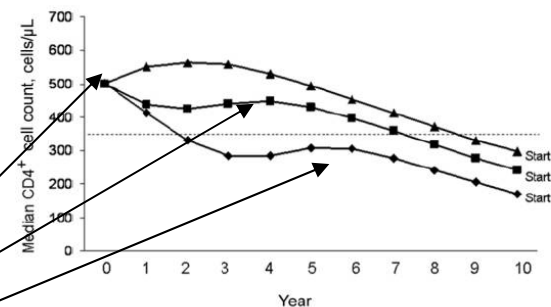
Traitement Précoce de l'Infection à VIH

Risque lié à l'observance?

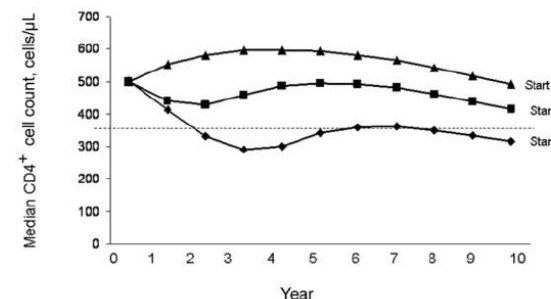
- simulation informatique de la progression de l'infection par le VIH
- permet de varier les taux d'observance, d'apparition de résistances, de tolérance
- exemple = évolution immunologique selon observance

Observance 50%

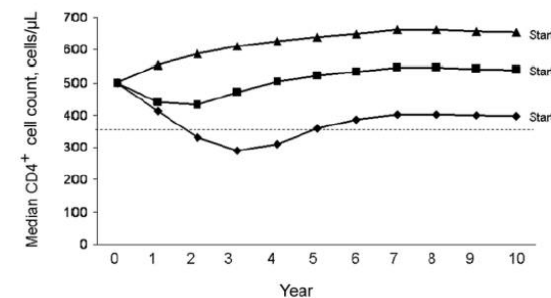
Début du traitement à
500 CD4/mm³
350 CD4/mm³
200 CD4/mm³



Observance 80%



Observance 100%



Pour un patient de 40 ans
avec une charge virale VIH
initiale de 100.000 copies/ml

Traitement Précoce de l'Infection à VIH

Risque lié à l'observance / la toxicité?

Toxicity assumptions, adherence, age	Life-years, by CD4+ cell count at therapy initiation			QALYs, by CD4+ cell count at therapy initiation		
	200 cells/ μ L	350 cells/ μ L	500 cells/ μ L	200 cells/ μ L	350 cells/ μ L	500 cells/ μ L
Minimal toxicity assumptions						
50%						
30 years	19.3	23.3	26.7	16.4	20.0	23.1
40 years	15.7	18.8	21.4	13.4	16.2	18.5
50 years	13.1	15.4	17.2	11.3	13.3	14.9
80%						
30 years	22.8	26.0	28.7	19.5	22.5	25.0
40 years	19.0	21.6	23.5	16.4	18.8	20.5
50 years	15.6	17.5	18.8	13.6	15.3	16.5
100%						
30 years	29.8	32.2	33.5	26.2	28.4	29.5
40 years	24.0	25.8	26.6	21.2	22.8	23.5
50 years	18.6	19.8	20.6	16.5	17.6	18.2
Upper-bound toxicity assumptions						
50%						
30 years	14.5	15.5	16.4	12.4	13.6	14.2
40 years	11.3	11.7	11.9	9.8	10.1	10.4
50 years	8.9	8.9	8.8	7.8	7.8	7.7
80%						
30 years	16.3	17.0	17.4	14.1	14.9	15.2
40 years	12.5	12.8	12.7	11.0	11.3	11.1
50 years	9.6	9.4	9.1	8.5	8.4	8.1
100%						
30 years	18.1	18.5	18.6	16.1	16.4	16.5
40 years	13.5	13.5	13.2	12.1	12.0	11.7
50 years	10.0	9.7	9.4	9.0	8.7	8.3

Charge virale VIH = 100.000 copies/ml

Traitement Précoce de l'Infection à VIH

Risque lié à l'observance / la toxicité?

Toxicity assumptions, adherence, age	Life-years, by CD4+ cell count at therapy initiation			QALYs, by CD4+ cell count at therapy initiation		
	200 cells/ μ L	350 cells/ μ L	500 cells/ μ L	200 cells/ μ L	350 cells/ μ L	500 cells/ μ L
Minimal toxicity assumptions						
50%						
30 years	19.3	23.3	26.7	16.4	20.0	23.1
40 years	15.7	18.8	21.4	13.4	16.2	18.5
50 years	13.1	15.4	17.2	11.3	13.3	14.9
80%						
30 years	22.8	26.0	28.7	19.5	22.5	25.0
40 years	19.0	21.6	23.5	16.4	18.8	20.5
50 years	15.6	17.5	18.8	13.6	15.3	16.5
100%						
30 years	29.8	32.2	33.5	26.2	28.4	29.5
40 years	24.0	25.8	26.6	21.2	22.8	23.5
50 years	18.6	19.8	20.6	16.5	17.6	18.2
Upper-bound toxicity assumptions						
50%						
30 years	14.5	15.5	16.4	12.4	13.6	14.2
40 years	11.3	11.7	11.9	9.8	10.1	10.4
50 years	8.9	8.9	8.8	7.8	7.8	7.7
80%						
30 years	16.3	17.0	17.4	14.1	14.9	15.2
40 years	12.5	12.8	12.7	11.0	11.3	11.1
50 years	9.6	9.4	9.1	8.5	8.4	8.1
100%						
30 years	18.1	18.5	18.6	16.1	16.4	16.5
40 years	13.5	13.5	13.2	12.1	12.0	11.7
50 years	10.0	9.7	9.4	9.0	8.7	8.3

années ajustées sur la qualité de vie = prend en compte l'impact positif du traitement ARV sur l'évolution immunologique mais aussi l'impact négatif des effets indésirables

Traitement Précoce de l'Infection à VIH

Risque lié à l'observance / la toxicité?

Toxicity assumptions, adherence, age	Life-years, by CD4+ cell count at therapy initiation			QALYs, by CD4+ cell count at therapy initiation		
	200 cells/ μ L	350 cells/ μ L	500 cells/ μ L	200 cells/ μ L	350 cells/ μ L	500 cells/ μ L
Minimal toxicity assumptions						
50%						
30 years	19.3	23.3	26.7	16.4	20.0	23.1
40 years	15.7	18.8	21.4	13.4	16.2	18.5
50 years	13.1	15.4	17.2	11.3	13.3	14.9
80%						
30 years	22.8	26.0	28.7	19.5	22.5	25.0
40 years	19.0	21.6	23.5	16.4	18.8	20.5
50 years	15.6	17.5	18.8	13.6	15.3	16.5
100%						
30 years	29.8	32.2	33.5	26.2	28.4	29.5
40 years	24.0	25.8	26.6	21.2	22.8	23.5
50 years	18.6	19.8	20.6	16.5	17.6	18.2
Upper-bound toxicity assumptions						
50%						
30 years	14.5	15.5	16.4	12.4	13.6	14.2
40 years	11.3	11.7	11.9	9.8	10.1	10.4
50 years	8.9	8.9	8.8	7.8	7.8	7.7
80%						
30 years	16.3	17.0	17.4	14.1	14.9	15.2
40 years	12.5	12.8	12.7	11.0	11.3	11.1
50 years	9.6	9.4	9.1	8.5	8.4	8.1
100%						
30 years	18.1	18.5	18.6	16.1	16.4	16.5
40 years	13.5	13.5	13.2	12.1	12.0	11.7
50 years	10.0	9.7	9.4	9.0	8.7	8.3

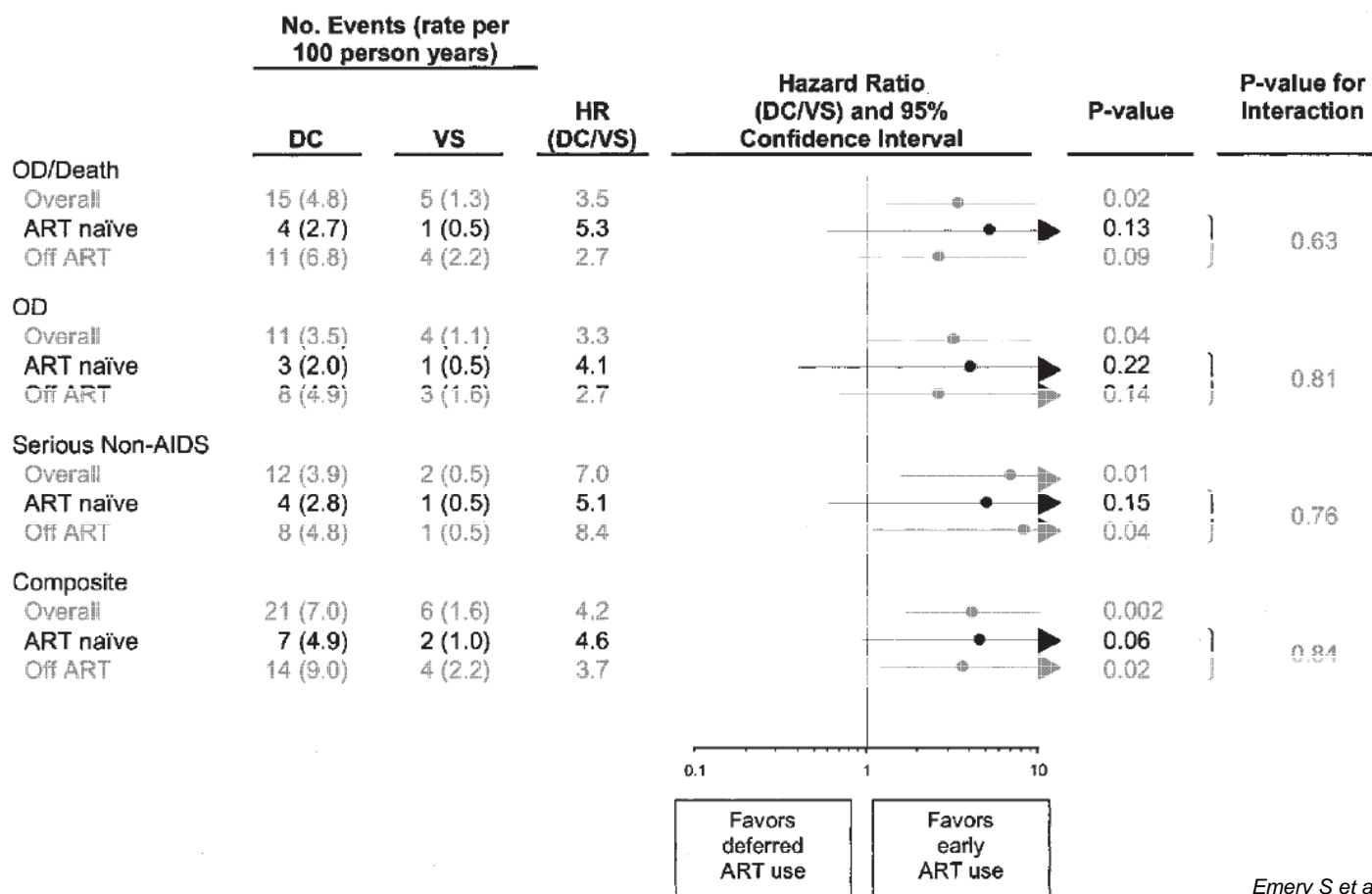
années ajustées sur la qualité de vie = prend en compte l'impact positif du traitement ARV sur l'évolution immunologique mais aussi l'impact négatif des effets indésirables

Traitement Précoce de l'Infection à VIH

Risque lié à la toxicité?

Et les évènements non VIH ?

- Essai SMART
- 249 patients naïfs de traitement ARV, CD4 médian 437/mm³

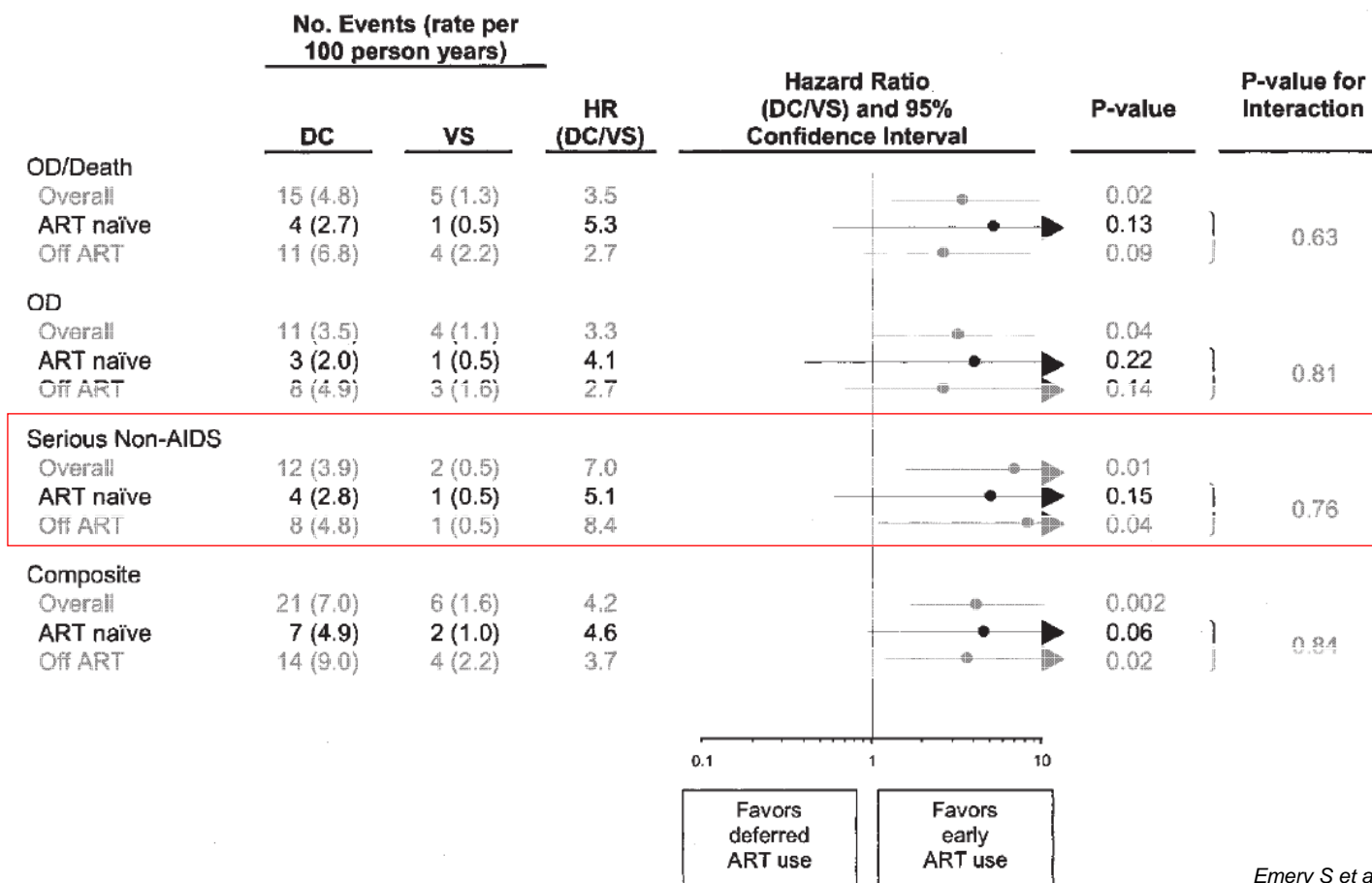


Traitement Précoce de l'Infection à VIH

Risque lié à la toxicité?

Et les évènements non VIH ?

- Essai SMART
- 249 patients naïfs de traitement ARV, CD4 médian 437/mm³



Traitement Précoce de l'Infection à VIH

Qualité de vie = fonctionnement normal d'un individu au niveau physique, psychologique et social.

- Englobe les aspects suivants:
 - les limitations dans les activités physiques;
 - les limitations dans les activités sociales pour des problèmes physiques ou émotionnels
 - les limitations au travail;
 - la douleur;
 - la santé mentale;
 - le bien-être émotionnel ou la capacité de ressentir du bonheur;
 - le niveau d'énergie;
 - la perception que l'on a de sa santé.

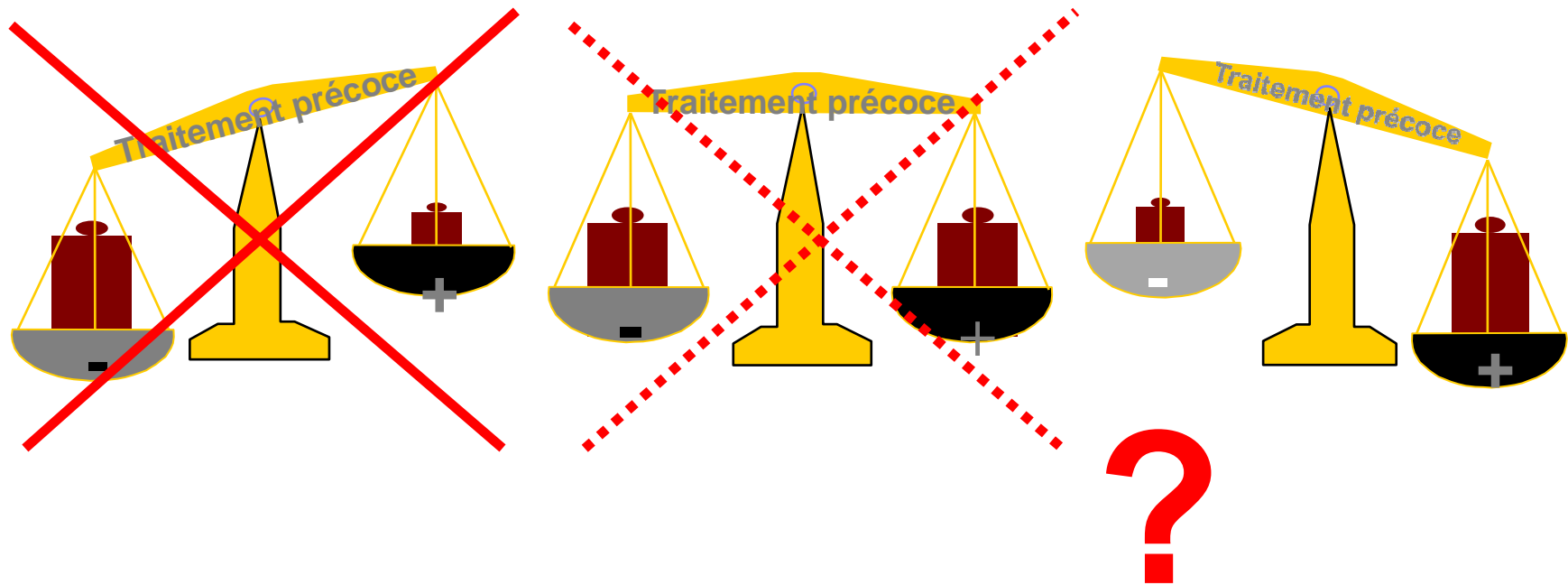
Oui ?*



* Patient dépendance++: volonté, âge, charge virale VIH,...

Traitement Précoce de l'Infection à VIH

améliore la qualité de vie de nos patients ?



Essai START