

Interruption structurée des traitements chez les patients chroniques (IST)

Professeur P. DELLAMONICA
CHU de Nice

Motifs pour l'arrêt

- Chronicité de l'infection
- Traitement à vie
- « Burn out » patient/médecin
- Effets secondaires
- Echecs virologiques ?

Motifs pour l'arrêt

- CV indétectable maintenue
- CD4 stables dans la norme
- Virus muté à capacité répllicative diminuée (ou virulence faible)

Début de l 'histoire

- Observation de la « resensibilisation » du virus après interruption de traitement.
Possibilité thérapeutique nouvelles?
- Le traitement donne un avantage sélectif aux virus mutés, les sensibles étant inhibés
- Si le traitement est stoppé, avantage au virus sensible

Quels types d 'arrêt ?

- Simplification, allègement ?
- Un ? Plusieurs ? tous les ARV ?
- Durée :
 - 1 semaine
 - 1 semaine à 1 mois
 - 1 mois à 3 mois
 - plusieurs mois

Les hypothèses virologiques et immunologiques

- Arrêt IST :
 - virus sauvage va réapparaître (capacité répliquative élevée)
 - ce virus est S aux ARV : efficacité virologique
 - stimulation de l'immunité CD8 par exposition répétée au virus

- Le traitement est poursuivit:
 - L 'ARN est muté, c'est que le DNA proviral l'est aussi
 - Capacité répllicative faible des virus mutés (fitness)
 - Risque de voir les CD4 baisser si arrêt
 - Stabilité relative de la situation

1° Arguments virologiques contre l'IST

- Réversion vers virus sauvage apparente pour 12 patients (V82A et L90M) mais persistance de 0,1 à 21% de virus muté chez 9/12 des patients
- Quel rôle joue la durée d'interruption et comment la définir ?
 - Hance AJ. Et coll., Journal of Virology 2001

- Quelle technique utiliser ?
- Amélioration de la sensibilité pour la détection de mutations sur l'ARN :
 - TRUGENET HIV (Visible Genetics Inc) / VERSANT HIV1 (LIPA)
 - hybridation sur nitrocellulose d'oligonucléotides par ceux de l'ARN viral plasmatique, comparaison des résultats chez patients ayant CV moy 4,45 log (2,3 - 5,7 log), IST : durée 3 mois, évaluations à 0,1,2,4,6,8,10,12 semaines
 - Halfon Ph., AIDS 2003, 17: 1-11

- 54 mutations sont identifiées par les 2 méthodes lors de l'arrêt dont 93,3% pour LIPA
- Pour 37 mutations, une *réversion* complète est identifiée par l'une ou l'autre méthode
- LIPA a détecté des mutations de 23 codons pendant 7 à 52 jours de plus que la technique classique, seulement pour 4 codons sur une durée plus courte.

A l'inverse :

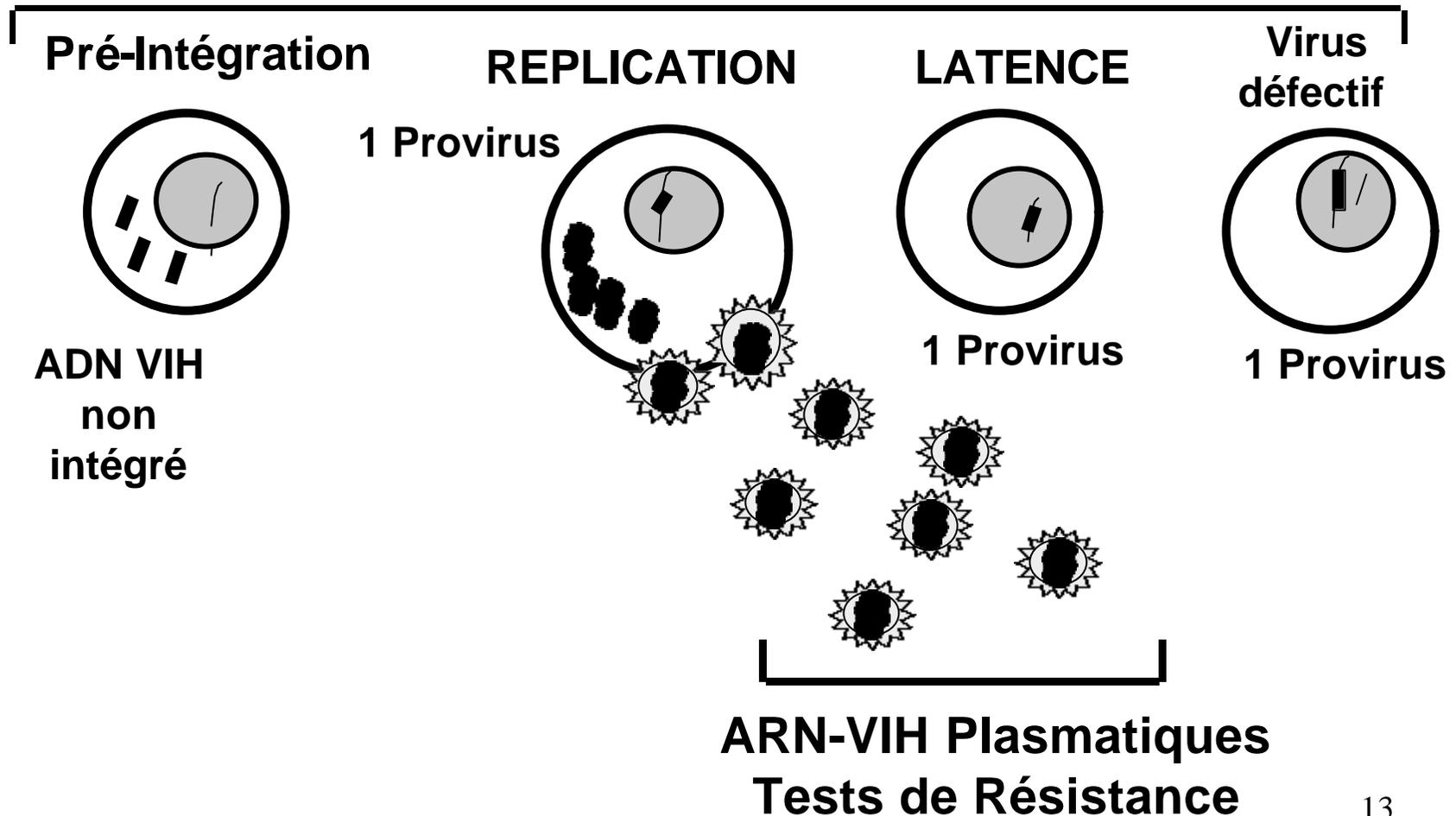
- LIPA détecte 35 codons sauvages de 8 à 86 jours avant la technique classique et 15 en même temps
- La réduction du nombre de mutations s'accompagne d'une augmentation de la CV pour 5/11 patients
- Pour 2 patients, la *resensibilisation* est complète par le LIPA

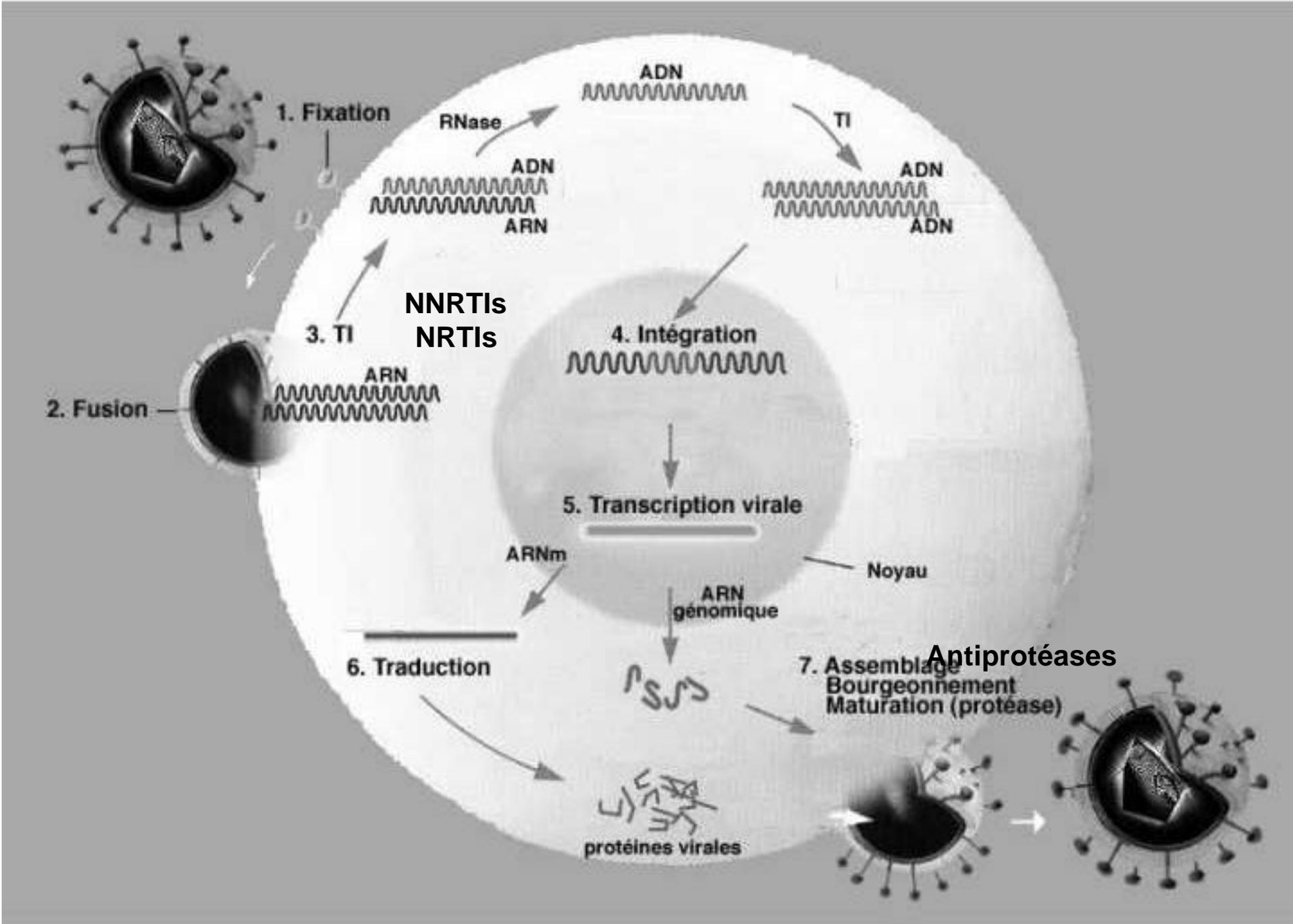
Conclusion

- La disparition de codons mutés de l'ARN plasmatique et la *resensibilisation* de codons sauvages dépend de la sensibilité de la technique
- La réversion totale est rare
- Que se passe-t-il au niveau de l'ADN proviral ?

ADN proviral : différents états du VIH

COMPARTIMENT CELLULAIRE





Virus Résistants et Réservoirs

- L'infection d'une cellule par le VIH induit l'intégration systématique du génome viral dans le génome cellulaire. Ce provirus (sauvage ou résistant) est une forme virale génotypiquement stable.
- Les lymphocytes infectés sont des T CD4+, CD45RO. Ce sont des cellules mémoires à longue durée de vie (réservoir). Le système immunitaire préserve les cellules mémoires.
- L'analyse de l'ADN proviral (dans les PBMC) permet de comprendre le rôle de l'archivage de virus résistants.

Archivage de Virus résistants dans les lymphocytes circulants

LAMBOTTE O et al, AIDS 2002, 16: 215-217

OBJECTIFS : Analyser les populations virales présentes dans les lymphocytes sanguins (provirus) chez 9 sujets sous HAART efficace depuis plusieurs années, comparer ces provirus aux virus plasmatiques prélevés avant HAART (séquençage, clonages et phylogénie)

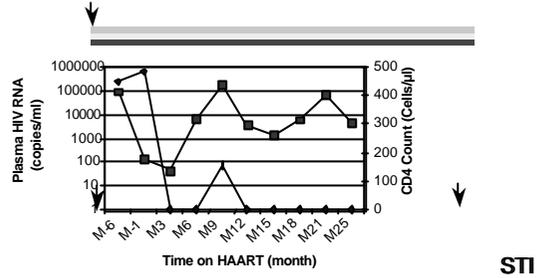
Résultats

- **Diversité des virus présents dans le réservoir chez 6/9 des patients :**
- **Virus sauvages et virus résistants à l'AZT coexistent chez 2 sujets prétraités**
- **Chez 3 sujets avec IST : les virus du rebond plasmatique sont en partie différents des virus latents intégré dans les lymphocytes**

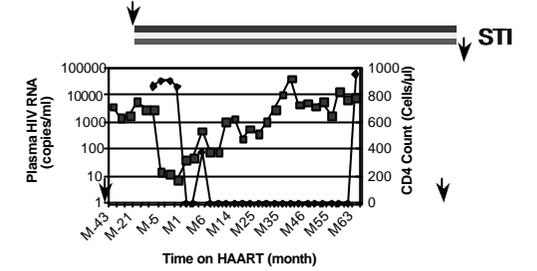
—————> LA DIVERSITE GENETIQUE
RESULTE DES ARCHIVAGES SUCCESSIFS
DE VIRUS CIRCULANTS AU COURS DU
TEMPS

Figure 1

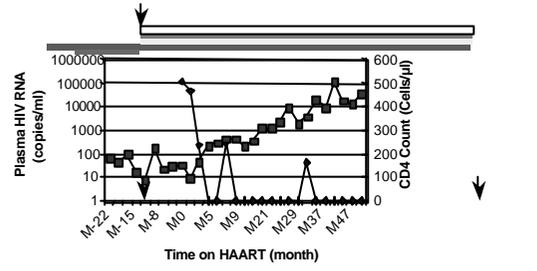
P1



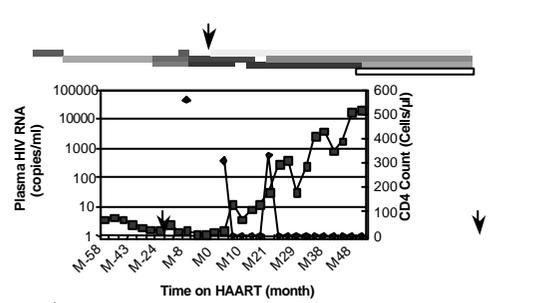
P2



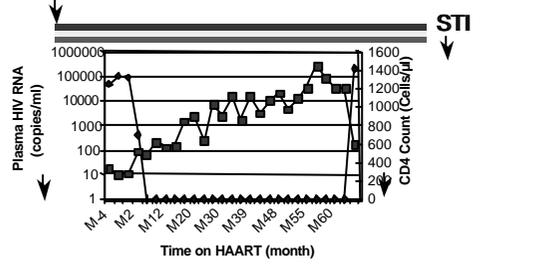
P3



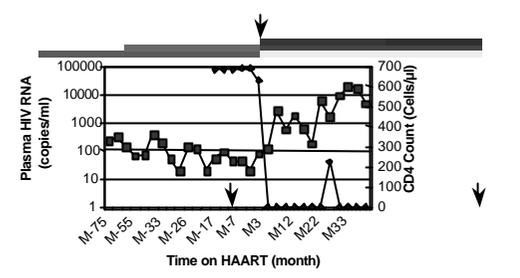
P4



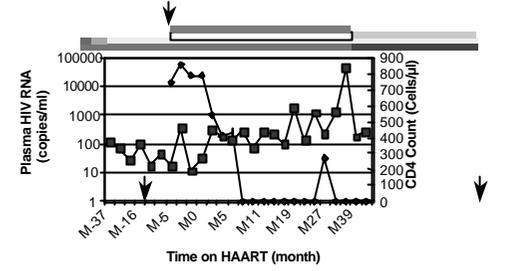
P5



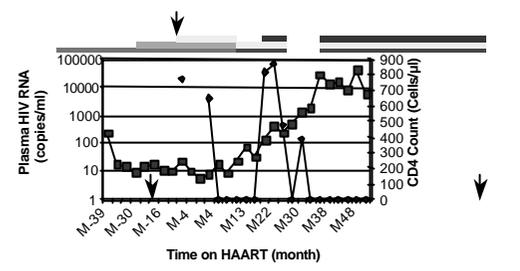
P6



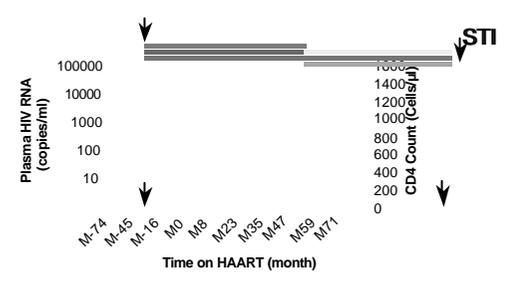
P7

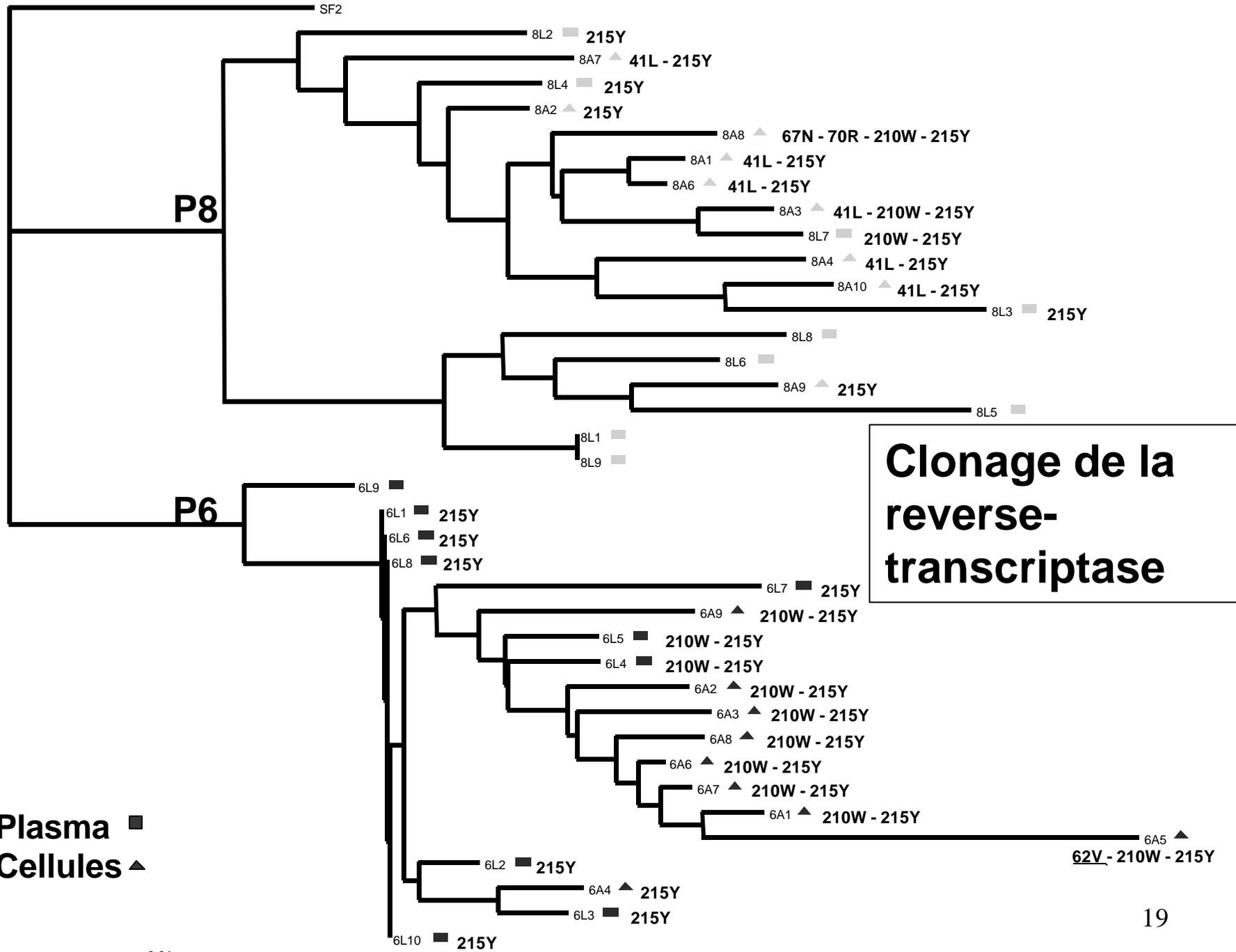


P8



P9



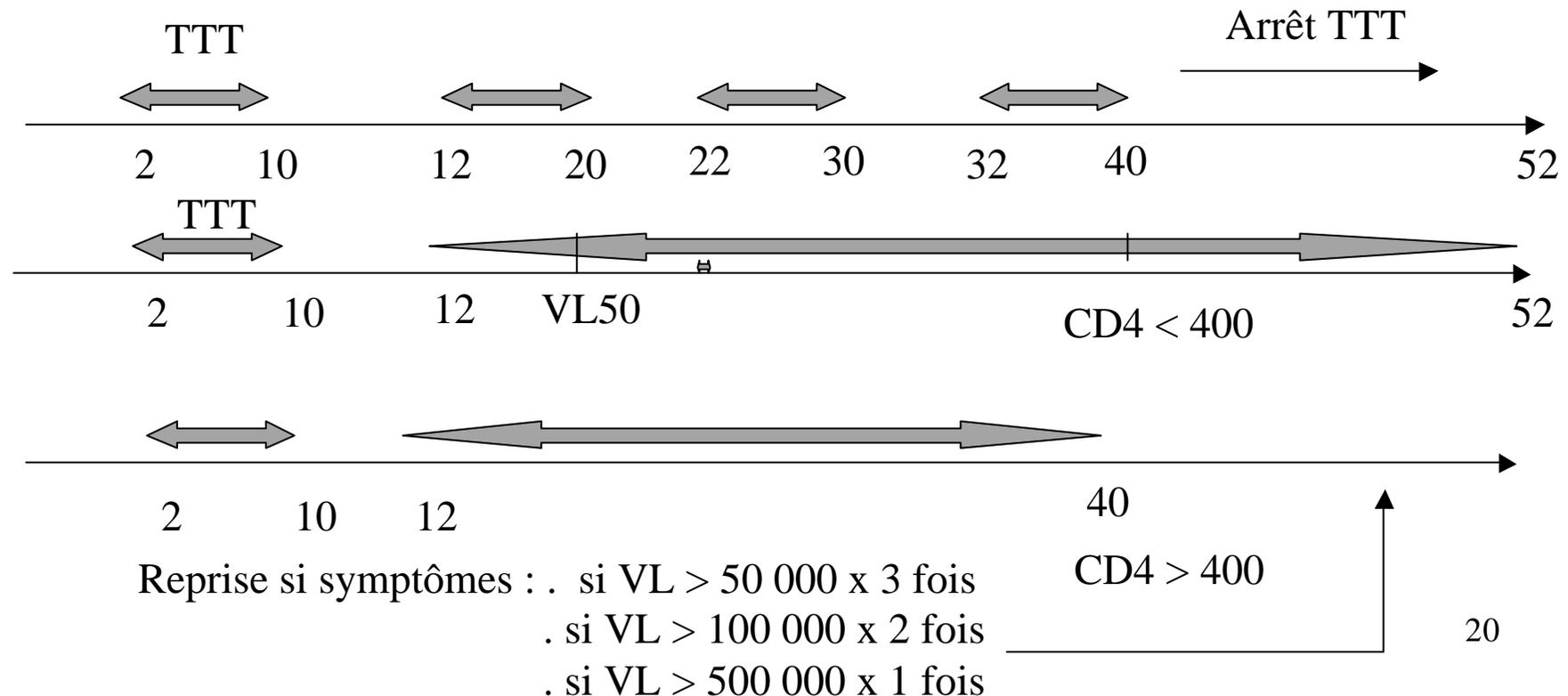


Clonage de la reverse-transcriptase

2° Immunologie

(hors vaccin thérapeutique)

- D'après Oxenius O. et coll., PNAS 2002, 21: 13747-13752 – Cohorte SSITT :



- 92 hommes, 41 femmes
- 83 asymptomatiques
- CD4 médiane 398 (1- ??892) nadir
- VL médiane 4,5 (2,2 - 6,2)
- ART médiane 21 (8,5 - 44,5)
- CD4 médiane 740 (318-1909 à l'entrée)

Conclusion

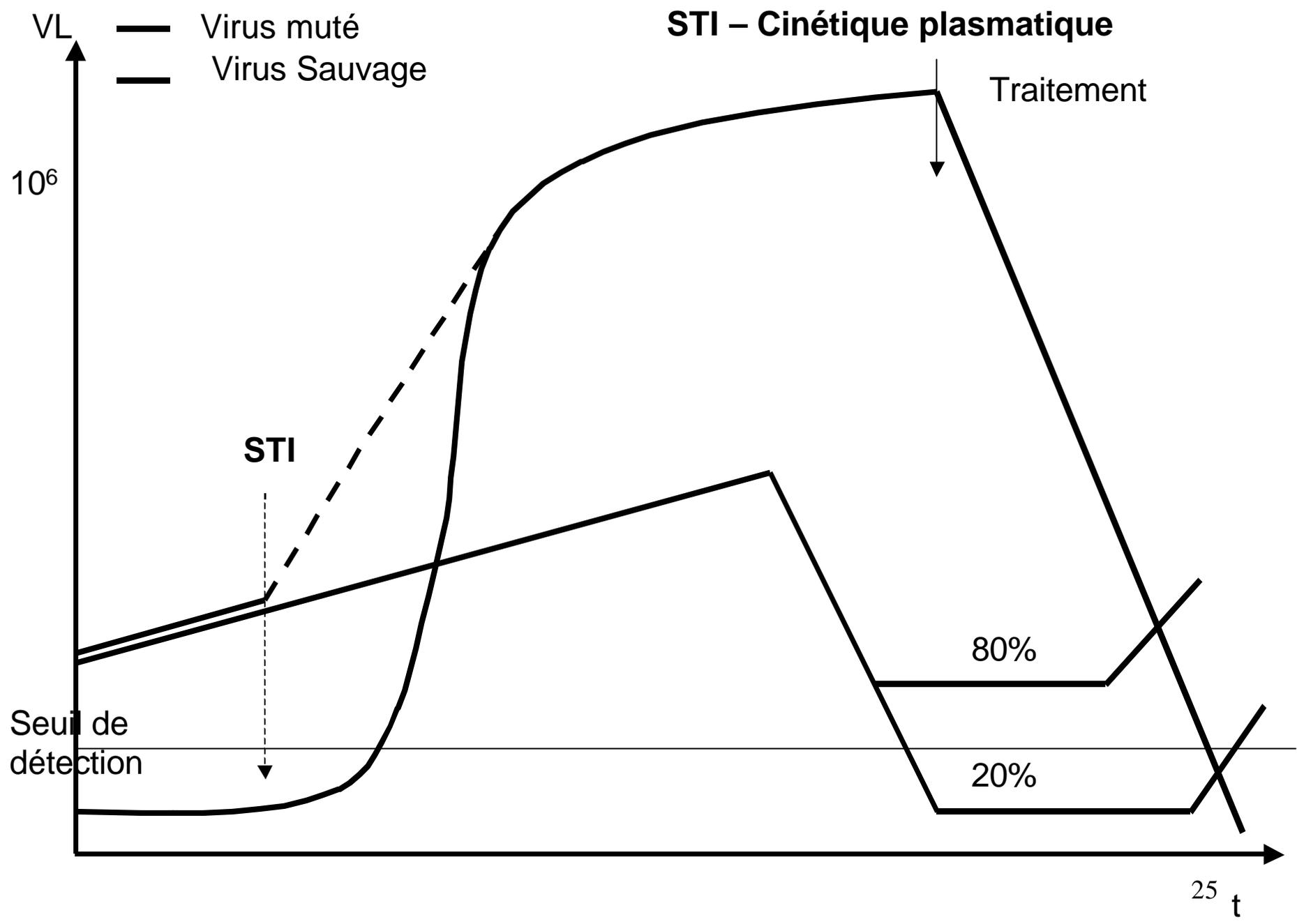
- Pas de réversion, mais une **réémergence** du virus sensible
- Le nouveau traitement doit-il tenir compte des mutations archivées ?
- Quel est l'intérêt de l'IST ?

Résultats

- CV : après IST est celle observée en prétraitement quelque soit la stratégie d 'arrêt
- La réponse CD8 spécifique (par IFN α Elispot) est très hétérogène, mais stéréotypée chez un même patient dans le temps : les mauvais répondeurs le restent. La réponse est la situation observée en prétraitement
- Absence de corrélation entre une bonne réponse CD8 et la CV
- La réponse spécifique CD4 : augmentation de la réponse concomitante du traitement, mais indépendante de la CV, sauf pour les patients à CV les plus basses

Conclusion

- L'IST renforce l'immunité cellulaire CD8 spécifique VIH au niveau pré-thérapeutique, mais ne s'accompagne pas de modification substantielle de la CV
- Le traitement de la CV s'accompagne d'une baisse de l'immunité spécifique



Alors à quoi peut servir une IST ?

- Ananworanich J., CROI 2002, n°64

N	25 (1)	23 (2)	26 (3)
Stratégie	Ttt continu	Ttt guidé par CD4	Ttt alternatif hebdomadaire
Exposition au ttt à 48s.	100%	33%	59%
Evènement clinique à 48s.	0	0	0
CD4 > 350 à 48 s.	100%	87%	96%
Baisse CD4 et évolution		11 patients en échec CD4 < 350 ou diminution CD4 > 30% Reprise même ttt à 12 s., 83% ont une CV < 50 1 patient signes de primo-infection à l'arrêt	10 patients en échec CV > 100 et CD4 < 350 Reprise du ttt Evolution favorable

Traitement continu / intermittent guidé par CD4 et VIH-RNA

- CV < 80cp > 1 an, CD4 > 500 6 mois
- Arrêt ou conservation du traitement selon randomisation.
- Critères de reprise : CV 100 000 ou CD4 < 350 ou OI.
- Arrêt à nouveau si CD4 500 et CV < 80.
- Détermination mensuelle

Ruiz L. , CROI 2003, Abst n°65

Résultats

- 122 patients inclus
- Groupe arrêt A : 35/61 reprise pour CV > 100000 (96%), 4% CD4 > 350, 23% pour les 2 raisons
- Durée de l'arrêt 6 à 40 semaines (8 sem)
- 6 patients ont présenté des signes de PI

– Ruiz L. , CROI 2003, Abst n°65

- Pour les 23 autres augmentation de la CV et baisse des CD4 (33 cl/mois) sans atteindre les critères de remise sous traitement à 48 semaines
- Groupe traitement continu B : CD4 stables, CV détectable pour 2 patients.
- **Conclusion : pour 43% des patients le traitement a été débuté trop tôt.**

L 'essai GIGHAART

C. Katlama, CROI 2003, n°68

- Chez des sujets en stade avancé de la maladie, en multi-échecs (ARN VIH > 50 000 cp/ml) et présentant de multiples résistances aux ARV, proposition de l 'association de 3 à 4 NRTI, 1 NNRTI et 3 IP + HU
- 2 bras :
 - traitement GigHAART immédiat
 - traitement GigHAART différé après 1 interruption de 8 semaines

Résultats

- L'efficacité sur l'ARN plasmatique a été démontrée dans le groupe de patients ayant reçu le traitement différé :
 - à 12/20 semaines : - 0,37 vs - 1,91 (p=0,008)
 - à 24/32 semaines : - 0,29 vs - 1,08 (p=0,013)

- Les facteurs prédictifs d'une réponse virologique de > 1 log ont été :
 - le traitement différé
 - les concentrations plasmatiques résiduelles correctes d'ARV
 - la « réversion » d'au moins une mutation
 - la prescription de Lopinavir

Pourquoi existe-t-il un bénéfice ?

- Réémergence du virus sensible
- Temps pour inhiber les virus sensibles par un traitement efficace
- Réémergence des virus mutés
- Gain de temps

IST

- Espoir de possibilité thérapeutique pour le patient
- Bénéfice immunologique possible
- Pas d'intérêt virologique à long terme
- GIGHAART mécanisme à investiguer

Remerciements

- Jacques Durant
- Hélène Carsenti
- Laurence Héripret
- Philippe Halfon
- Pascal Pugliese
- Frédéric Vandenbos
- Véronique Rahélinirina