



XVII Conférence internationale sur le Sida

MEXICO CITY

3-8 août 2008

- Nouveaux traitements
- « The Swiss Statement »: discussion et controverses

Nouveautés thérapeutiques

- Ce n'est pas vraiment la conférence la plus fertile concernant le sujet
- Après 2006-2007 (Darunavir, etravirine, maraviroc, raltegravir), un temps d'arrêt...

Epidémie du Sida aux EU: Résumé

- Les taux d'infection annuels dépassent de 40% les estimation antérieures. La différence est due à l'emploi de nouvelles méthodes ^[1]
 - Pour 2006 p.ex., 56300 au lieu de 40000
- Les noirs sont beaucoup plus infectés que les autres races

HIV Prevalence, %		
United States	NHANES, ^[2] Ages 18-39	NHANES, ^[2] Ages 40-49
Whites	0.26	0.36
Blacks	1.42	3.58
Select Comparator Countries ^[3]		
Burkina Faso	1.6	
Ghana	1.9	
Rwanda	2.8	
Haiti	2.2	

1. Hall HI, et al. JAMA. 2008;300:520-529. 2. McQuillan GM, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;41:651-656. 3. UNAIDS, 2008. Available at: <http://www.unaids.org>.

Bonnet blanc ou blanc bonnet ?
ou, au contraire
Bonnet blanc ou bonnet noir ?

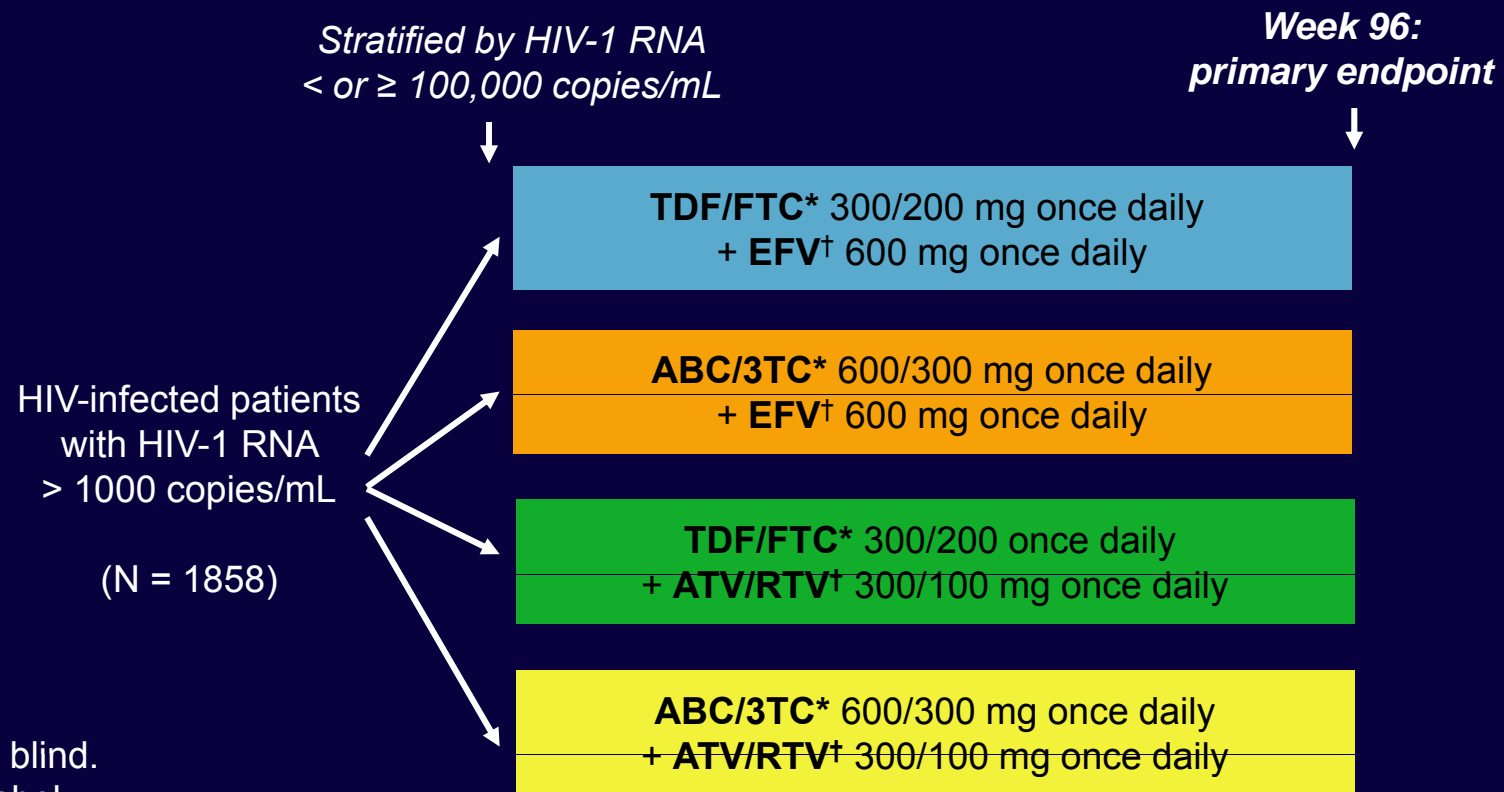
Kivexa ou Truvada ?

Abacavir plus lamivudine (3-TC)

Tenofovir plus emtricitabine (FTC)



ACTG 5202: Kivexa comparé à Truvada (+ Stocrin ou Reyataz)



Patients avec une charge virale initiale élevée ($> 100'000/\text{ml}$)

ACTG 5202: Echec virologique plus fréquent sous Kivexa

- Kivexa: 14%, Truvada 7%

Résultat mesuré	Kivexa (n = 398)	Truvada (n = 399)
Echecs virologiques totaux	57	26
▪ Echec virologique précoce, virémie jamais à < 200 copies/mL	28	1
▪ Echec précoce, précède d'une suppression à moins de 200 copies/ml	29	15

ACTG 5202: Effets adverses, CD4

- Augmentation CD4 pareille sous Kivexa et sous Truvada

Effets adverses %	Kivexa (n = 398)	Truvada (n = 399)
Total avec évènement	33	19
▪ Anomalies des lipides (graisses du sang)	10	3
▪ Gastrointestinal	7	5
▪ Autres	14	10

*Occurring in $\geq 5\%$ of patients reported.

Conclusion

Kivexa n'est pas seulement moins efficace, mais également plus toxique que Truvada

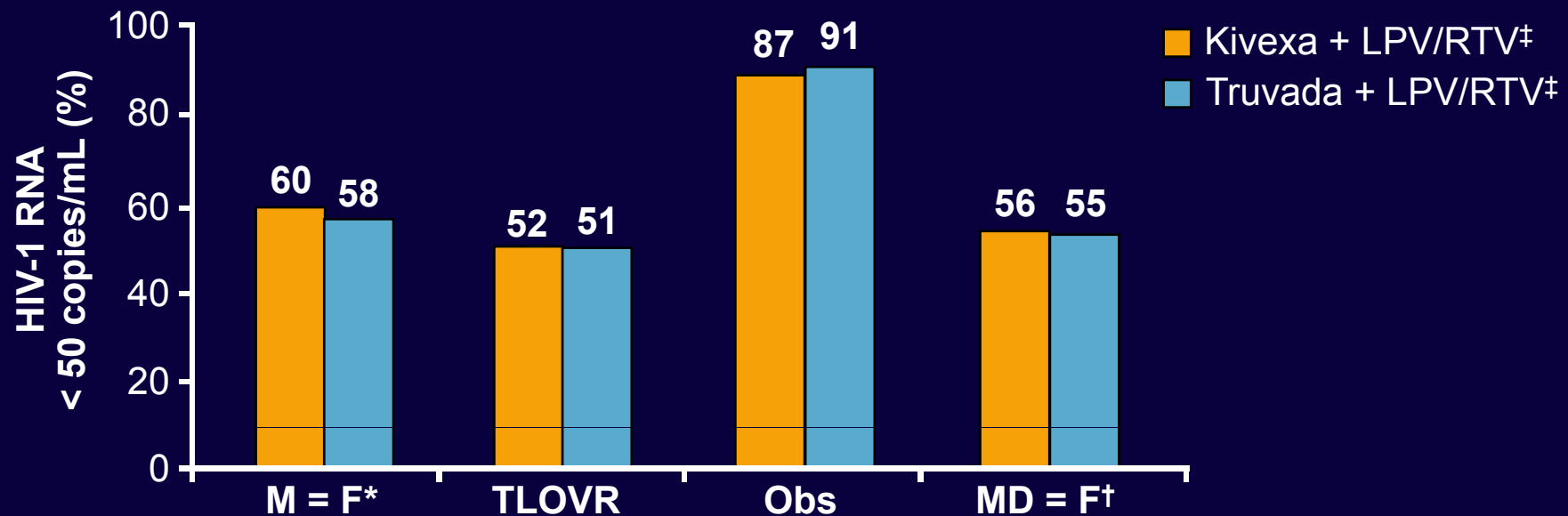
Conclusion

Kivexa n'est pas seulement moins efficace, mais également plus toxique que Truvada

Problème

D'autres études ne montrent pas la même chose

L'étude HEAT: Kivexa n'est pas inférieur à Truvada



- Echec virologique dans 14% dans le bras Kivexa, et également 14% dans le bras Truvada
- Aucune différence de toxicité

Comment expliquer ces différences?

- Echantillonnage: L'étude 5202 plus grande (donc plus fiable?)
- Le troisième médicament fut chaque fois différent: ATV/RTV, EFV, LPV/RTV, FPV/RTV
- Mais pour l'essentiel, je reste perplexe

Un deuxième nuage planant sur le Kivexa...



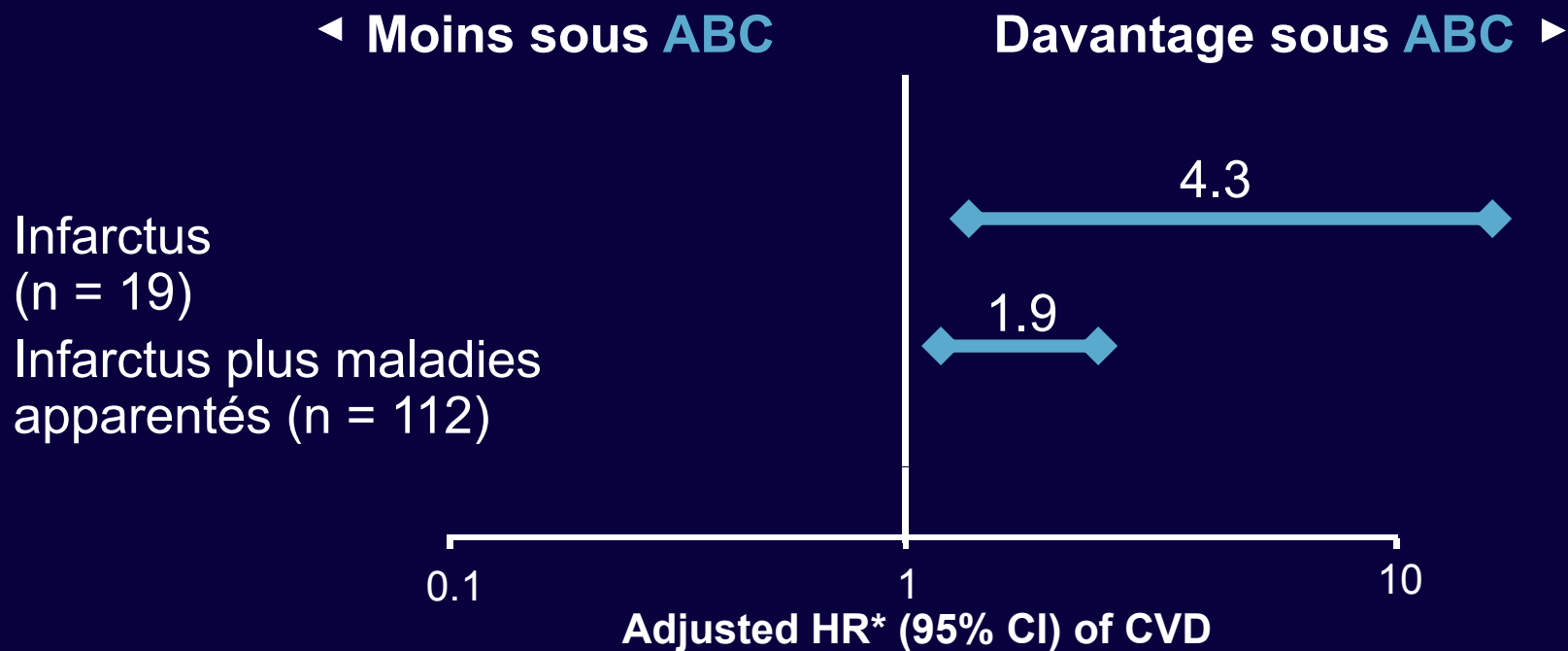
Depuis février 2008: Suspicion d'association d'abacavir et de risque cardiovasculaire (infarctus etc)

- D:A:D — registre collaboratif de 212 cliniques aux EU, Europe et Australie avec 33,347 patients, axé sur les effets secondaires de la trithérapie
 - 517 (1.6%) patients avec infarctus
- Les patients sous abacavir avaient a peu près le double risque d'infarctus comparé aux patients qui prennent d'autres ARVs
 - L'augmentation du risque est particulièrement important en présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (p.ex. Hypertension, diabète, tabagisme etc.)

Analyse de l'étude SMART pour confirmer/infirmer D:A:D

- SMART: comparaison de traitement interrompu et de traitement continu chez 5250 patients
- Analysis de 2 sous-groupes
 - Patients recevant ABC
 - Patients recevant des NRTIs autre qu'ABC
- Mesure de la fréquence des infarctus et de maladies apparentés

SMART: Abacavir associé avec une augmentation du risque d'infarctus



- Les risque augmenté se concentre exclusivement chez les patients qui ont beaucoup de facteurs de risque cardiovasculaire, tels que diabète, hypertension, tabagisme etc.

Conséquences pour notre pratique

- Nous évitons l'utilisation d'abacavir (Ziagen) et d'abacavir/3TC (Kivexa) chez des patients qui ont déjà un risque élevé d'infarctus

Réserve fréquente

Pourvu que cela dure...

ou

N'est-ce pas quand-même dangereux à la
longue ?

Ténofovir, 3TC + Efavirenz après 7 ans

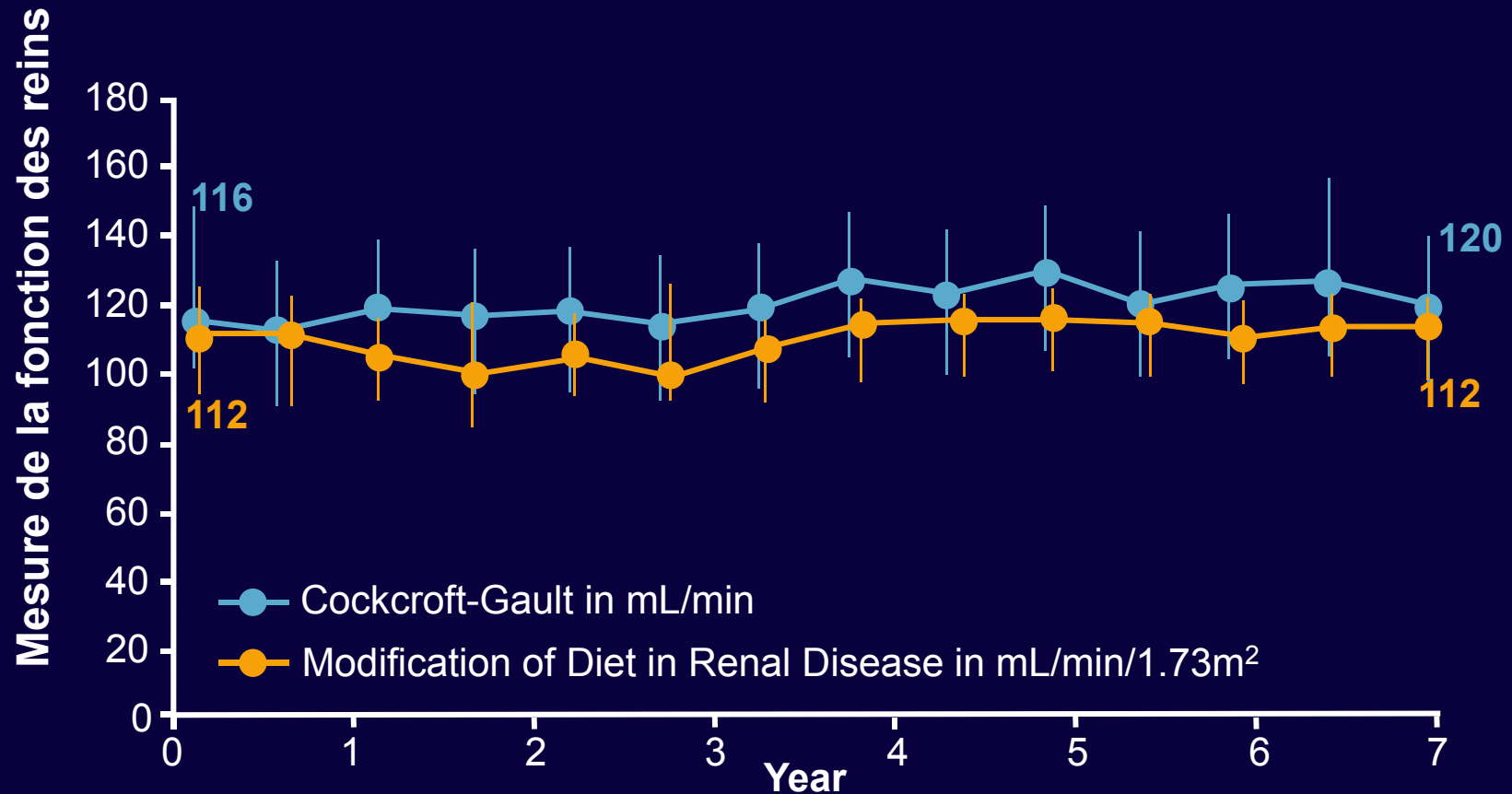
Le traitement garde son efficacité:

- Après 7 ans
 - HIV-1 RNA < 50 copies/mL: 80% (M = F)
 - Augmentation des CD4+ : en moyenne 459 cells/mm³

Mais le ténofovir est suspect quant à sa toxicité pour les reins

Comment la fonction rénale évolue-t-elle ?

Pas de changements significatifs

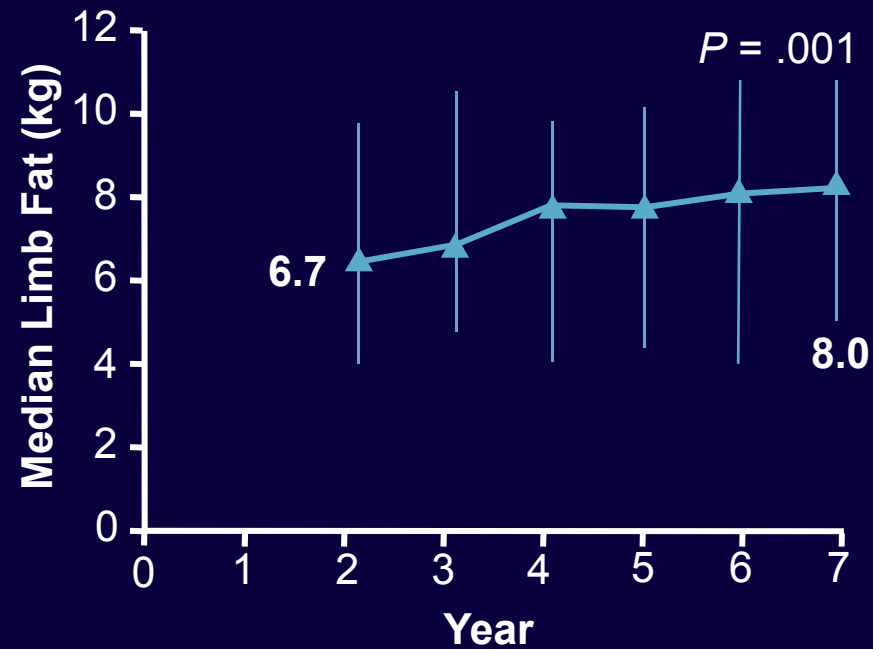


CG:	n = 86	85	86	86	81	77	73	70
MDRD:	n = 86	85	86	86	81	77	73	70

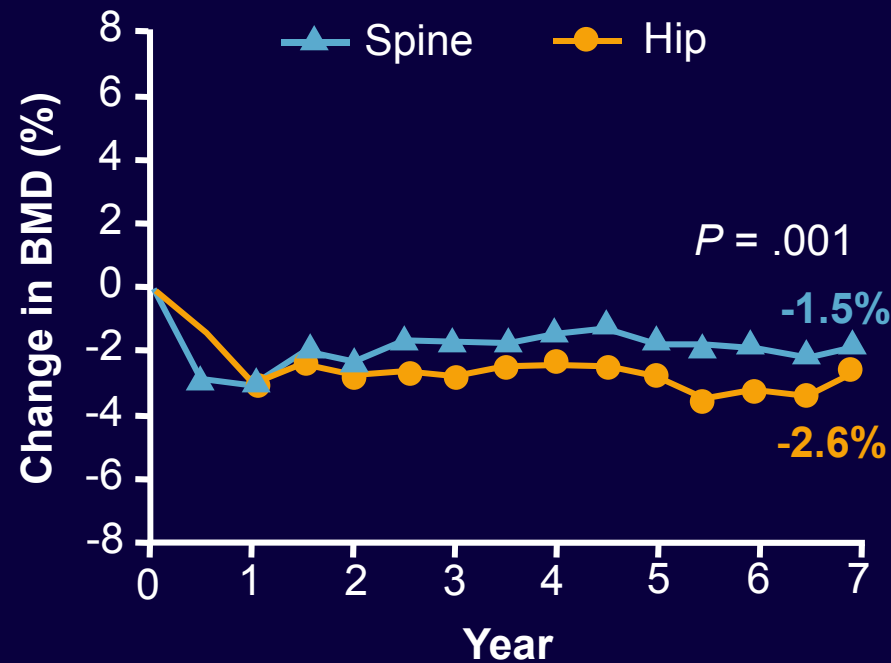
Et la lipodystrophie ?

(Tenofovir est censé causer peu de lipodystrophie, mais outre le rein, il peut attaquer les os)

La graisse périphérique (jambes, bras) augmente

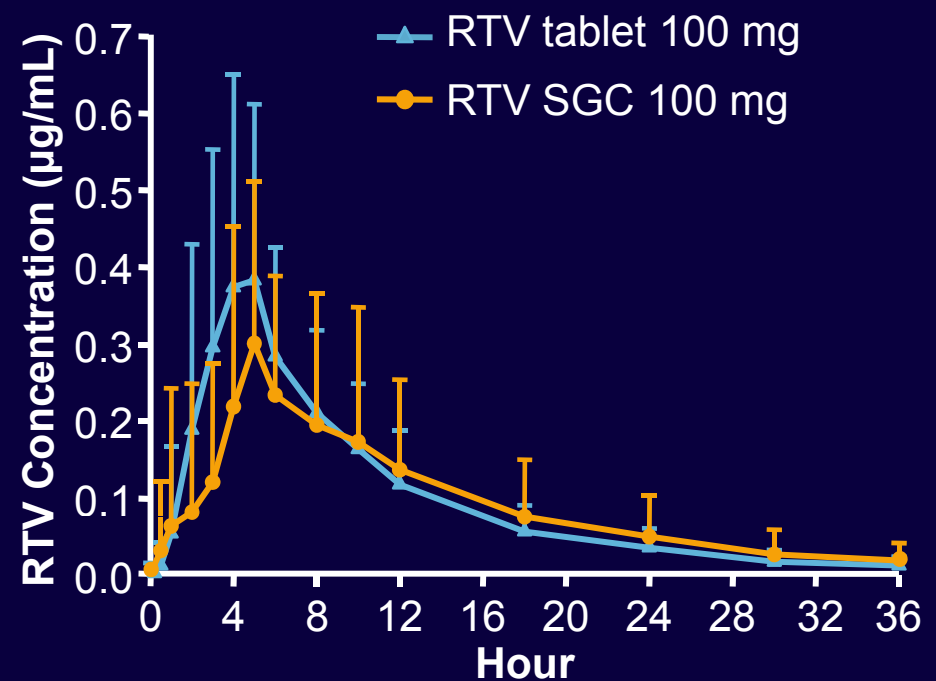


La densité des os baisse au début, puis reste stable



Le Ritonavir (Norvir®) sort du frigo

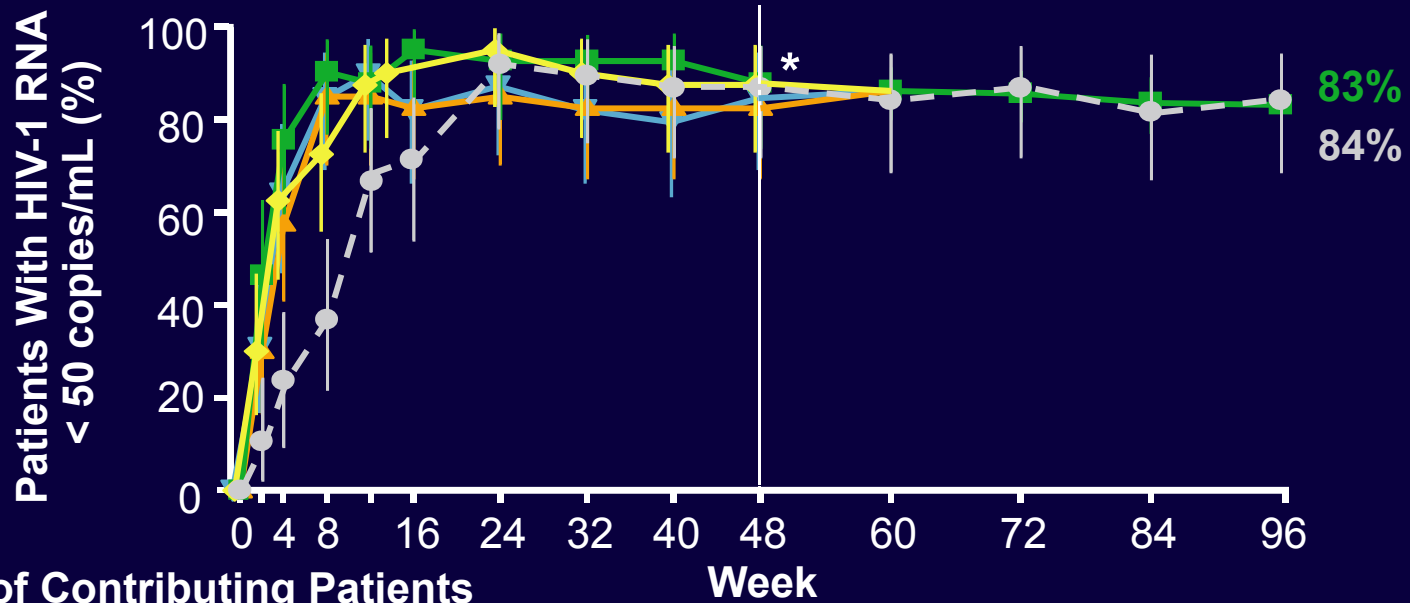
- Depuis 2004, quand le Kaletra® devint un comprimé stable à température ambiante, plusieurs essais de faire de même avec Norvir® ont échoué
- Peut-être la nouvelle formulation sera la bonne
- Le graphique montre que les taux dans le sang, après administration de 100 mg de l'ancienne (orange) et de la nouvelle formule (bleu) sont pratiquement les mêmes.



Le raltegravir (Isentress ®)

- Nouvelle classe ayant une cible différente pour son action
- Utilisée d'abord chez des patients avec infection avancée et virus multiresistant
- Très efficace et très bien toléré, d'où l'idée de l'administrer plus tôt

Résultats après 96 semaines, chez des patients “naifs”



Number of Contributing Patients

Treatment Group	Week 0	Week 48	Week 60	Week 72	Week 84	Week 96
—▲— RAL 100 mg BID.	39	39	39			
—▲— RAL 200 mg BID.	40	40	40			
—■— RAL 400 mg BID.	41	41	41	160	160	159
—◆— RAL 600 mg BID.	40	40	40			
-●- EFV 600 mg QD	38	37	38	38	38	38

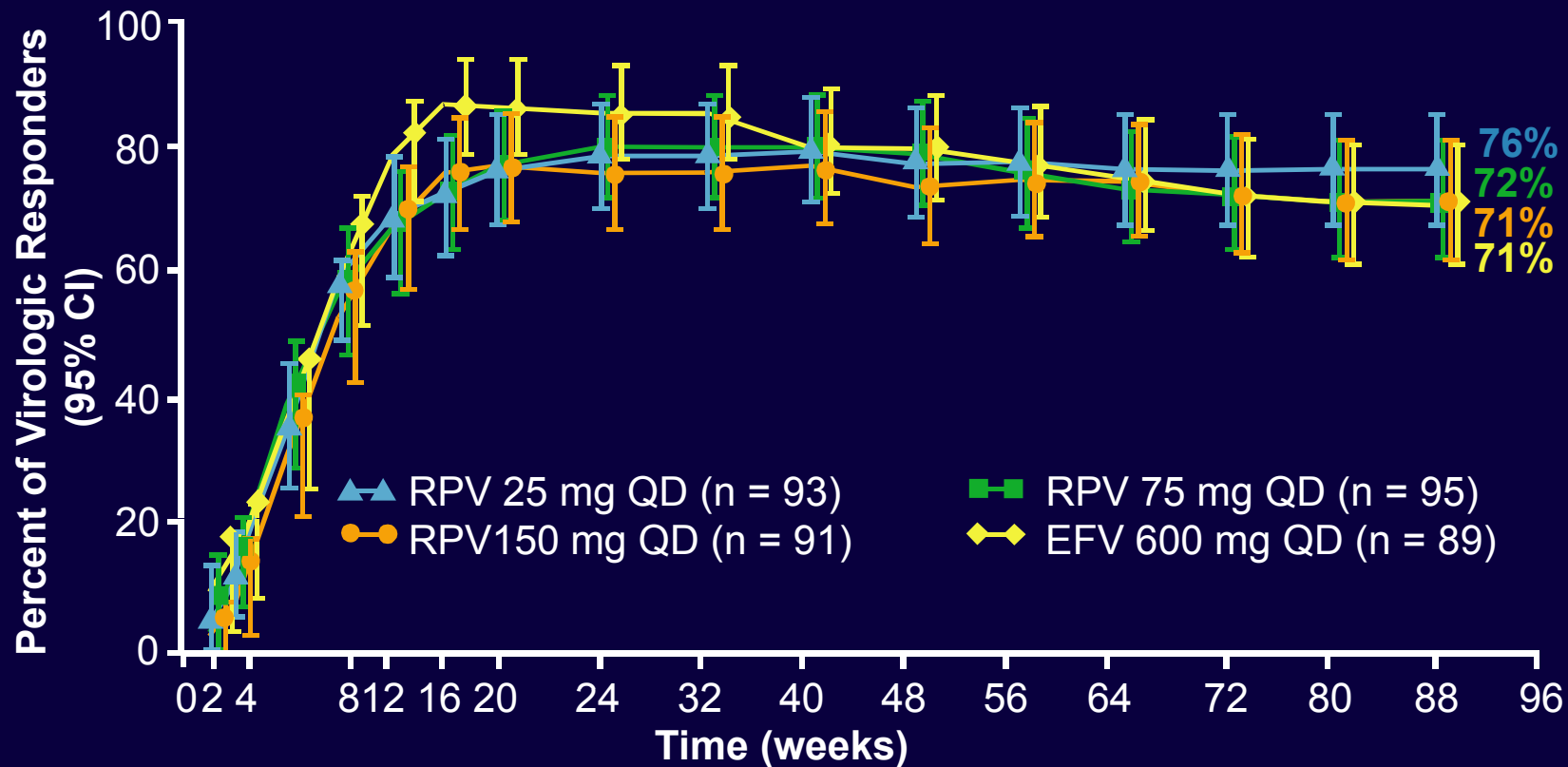
*After Week 48, patients in all RAL groups continued at 400 mg BID.

All patients received TDF/3TC

TMC-278 ou rilpivirine

- Un « superstocrin » efficace à plus basses doses
- Probablement moins d'effets secondaires

RPV (TMC278) vs EFV: HIV-1 RNA < 50 copies/mL à la semaine 96



Avec les 3 nouveaux médicaments, darunavir, etravirine et raltegravir

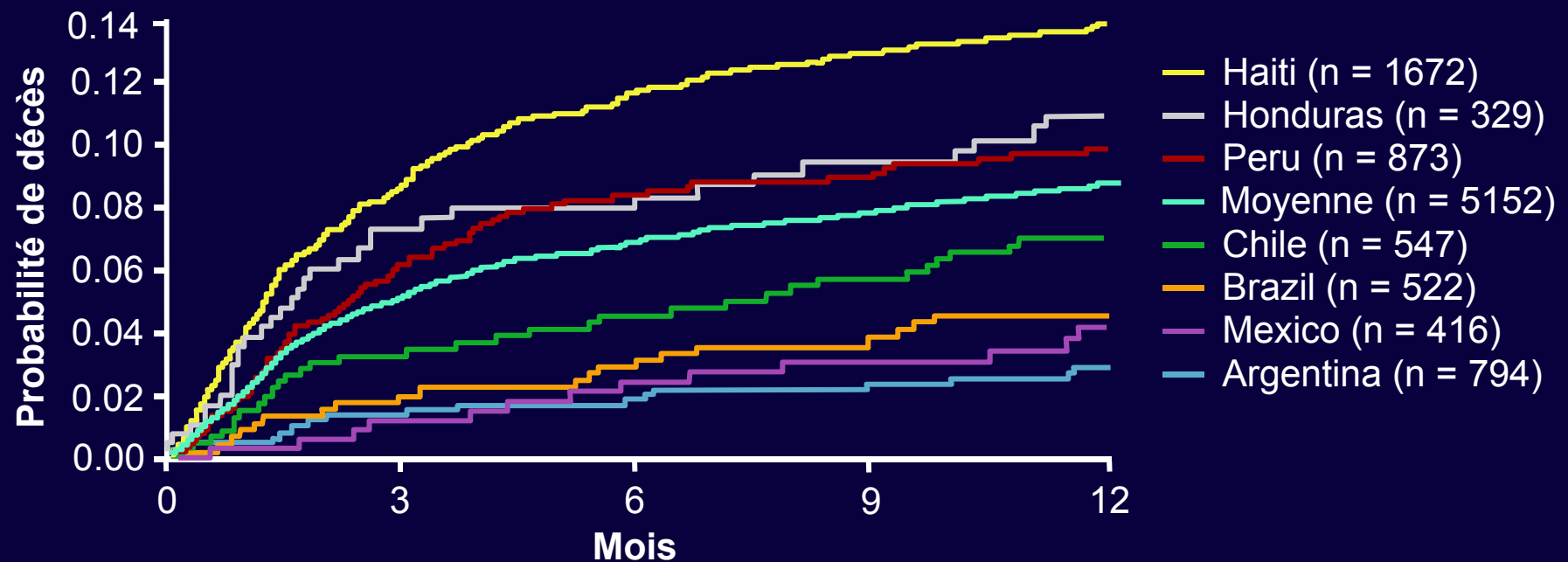
- 103 des “pires” patients, multirésistants, immunosupprimés...
- 90% atteignent une virémie de moins de 50 copies/ml après 24 semaines et 97% une virémie de < 400 copies/ml
- 1 seul patient n’a pas supporté le traitement

Il reste du travail

- Entre le Nord et le Sud, même chez les patients traités, il subsiste de différence de mortalité importante
- C'est que souvent au Sud, les patients arrivent trop tard

Mortalité pendant la première année de traitement en Amérique latine

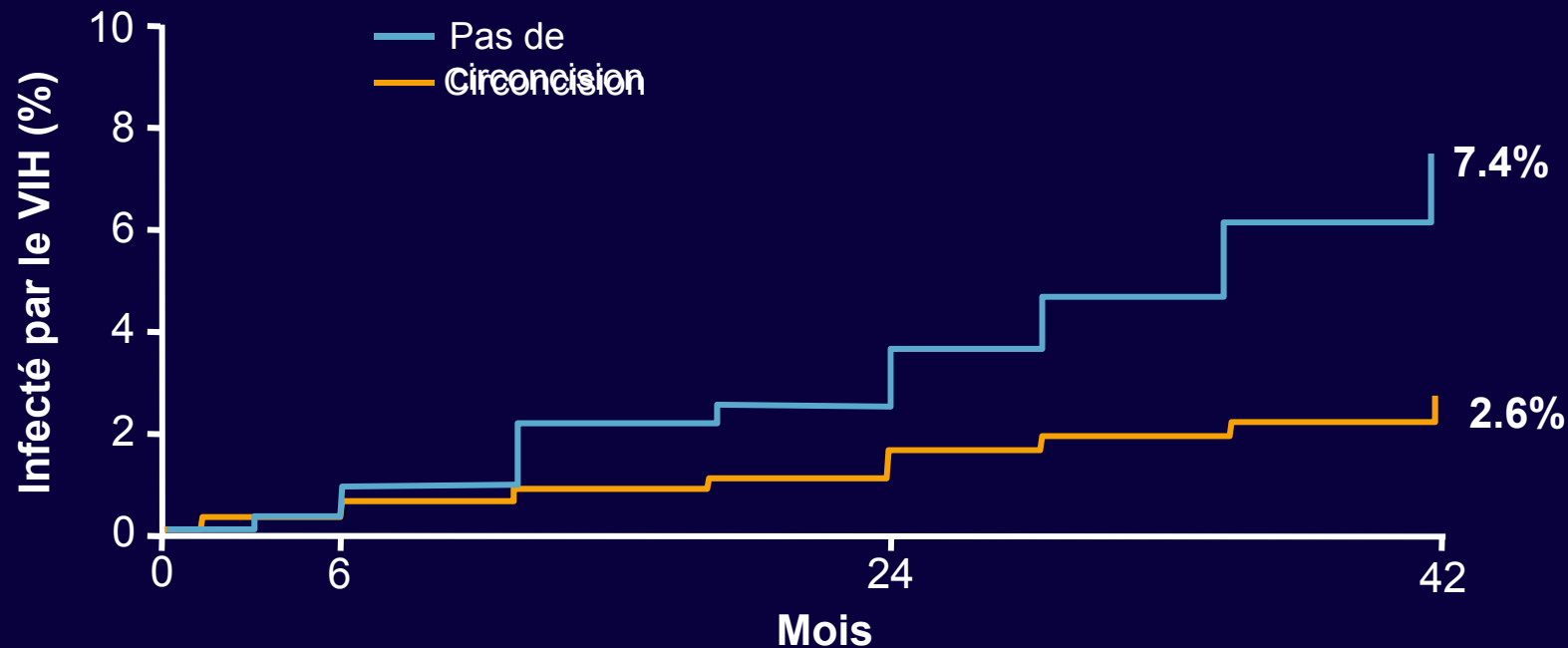
- Death rates vary widely among Latin American, Caribbean countries
 - Probability of death higher in Haiti, Honduras, and Peru*



Et n'oubliez pas la prévention...

Etude Kisumu: La circoncision continue à protéger après plus de 3 ans

- 42 mois après l'opération, le taux de protection atteint 64%



The « Swiss Statement » : Contagiosité et traitement

- Session du Dimanche 3 août
- Wilson et al.
- Montaner et al.
- Attia et al.

Dimanche 3 août

Pré-congrès

Organisé par l'OFSP

Environ 300 spectateurs

- Vernazza: The « Swiss Statement »
 - Non-infectiosité à condition:
 - Virémie indétectable
 - HAART > 6 mois
 - ≥ 2 virémies successives BLD
 - Adhérence « parfaite »
 - N'est pas contre les condoms

Dimanche (suite)

- Personnes vivant avec: contentes car:
 - « cela nous enlève un poids »
 - Diminue la discrimination/stigma
- Myron Cohen: Plausibilité biologique
 - « vous avez probablement raison mais ne pouvez pas le prouver »
 - Etude HPTN 052, couples discordants
 - Un groupe traité si CD4 < 200 (=contrôle)
 - Un groupe traité tout de suite
 - Endpoint: infection c/o partenaire initialement séronégatif
 - Résultats en 2016

Dimanche (suite)

- Femmes (Nancy Padian)
 - Positif – moins de stigma
 - Négatif – pression vers RS non protégées
- UNAIDS (C. Hankins)
 - Réservés
 - Dans le Tiers Monde, sans mesures de la CV, on ne peut jamais être sûr
 - We can't treat our way out of this epidemic

Dimanche (suite)

Résumé (BH)

- La Capotastrophe
 - > 10% de séroconversion/an en Afrique dans des circonstances de promotion de préservatifs idéales
- Échec des vaccins et des microbicides
- Nécessité de T as P
- Les désavantages des études contrôlées et prospectives
- La problématique des recommandations concernant le comportement sexuel:
 - Par les vieux pour les jeunes
 - Mal suivies
 - NO AIDS CARDINALS !

Wilson et al.

- Article publié dans Lancet pour la Conférence
- Hypothèses sans données (semblable aux Suisses)
- Par diminution de la virémie de 10x, l'infectiosité diminuerait de 2.45x
- La virémie moyenne diminue sous HAART de 3.5 logs, donc, l'infectiosité diminuerait d'un facteur de $2.45^{3.5}$, c'est-à-dire environ 95%.
- HAART = condoms (5% lâchent)
- Risque homo = 10x du risque hétéro
- Toujours avec !

Wilson et al. - Discussion

- Risque homo, versus risque hétéro: controversé
- Risque théorique (RS "sans"), couples hétérosexuels discordants, calcule selon Wilson: 0.2% par an.
- Risque observés, couples hétérosexuels, "avec" préservatifs, 10%
- Y'a-t-il un seuil de transmissibilité?
 - Vernazza et al. : Probablement
 - Wilson et al. : Non
- Si on accepte les calculs de Wilson (HAART=prés.) et on proscrit les RS non prot. sous HAART, comment peut-on accepter les RS protégées sans HAART ?

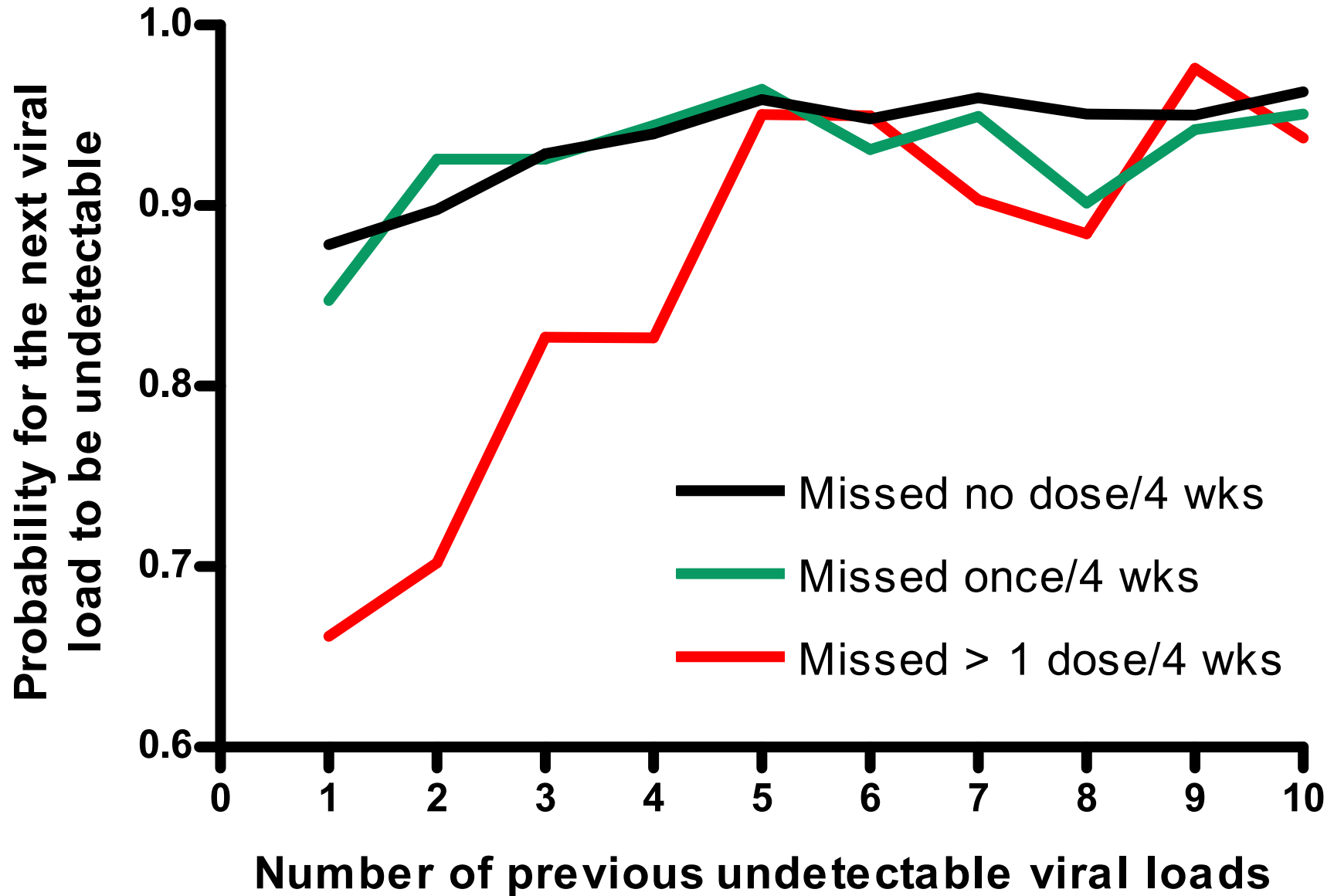
Attia et al. (IMSP, Bern)

- Métaanalyse de transmission sous HAART
- Pas de cas trouvé à partir de virémie non détectable
- Mais le N de patient sous observation est petit et les IC sont larges
- Vernazza et al. Risque $< 10^{-5}$
 - Pour prouver ceci, au moins 500'000 actes sexuels
 - Ou 5'000 couples/années
- Probablement impossible

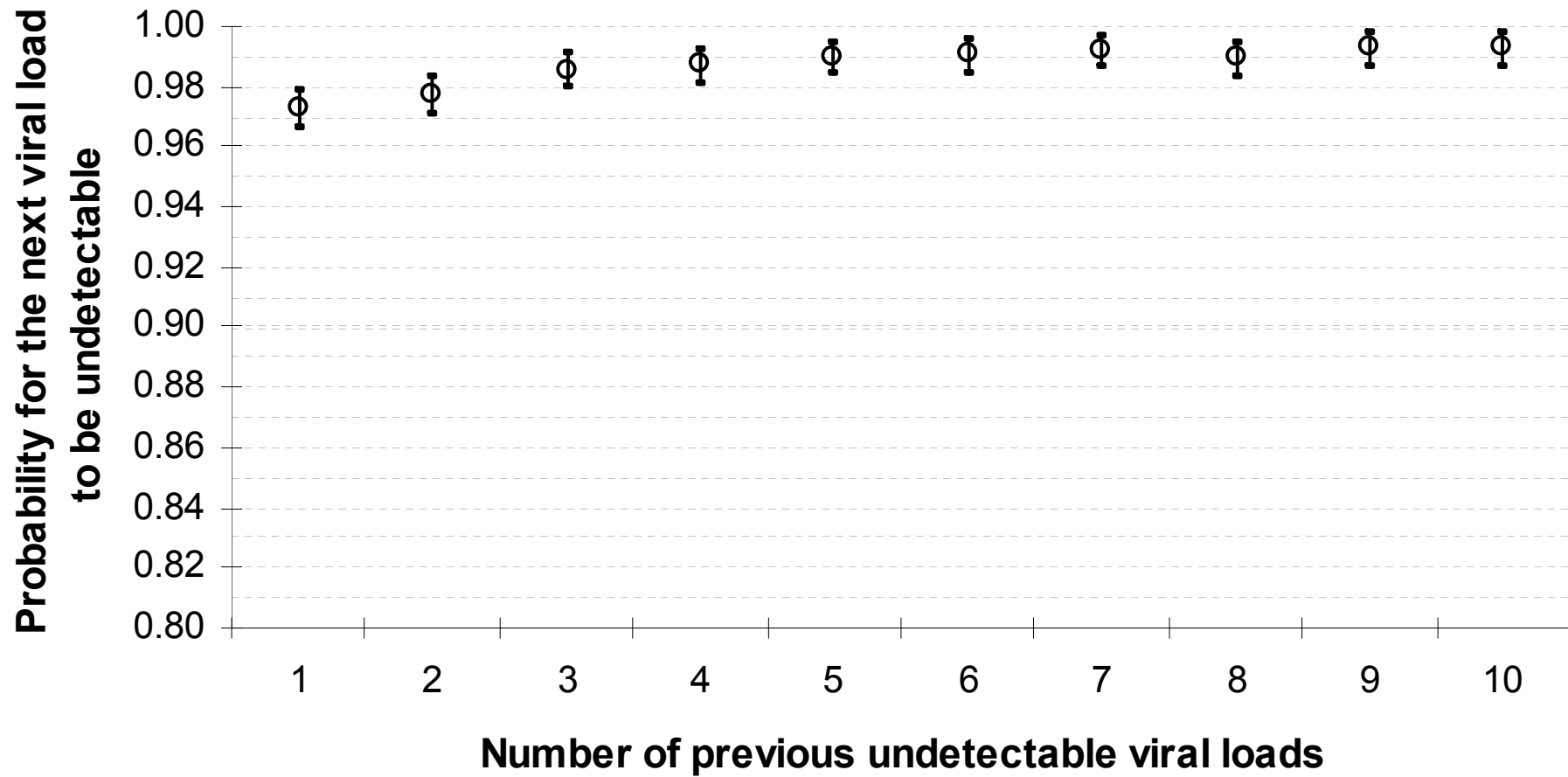
Vallier, Hirschel

- Virémie indétectable: oui mais quand ?
- Le test "real time" reste à être inventé.
 - Question:
 - Si la $(n-1)^{\text{ième}}$ virémie est indétectable, qu'en est-il de la $n^{\text{ième}}$?

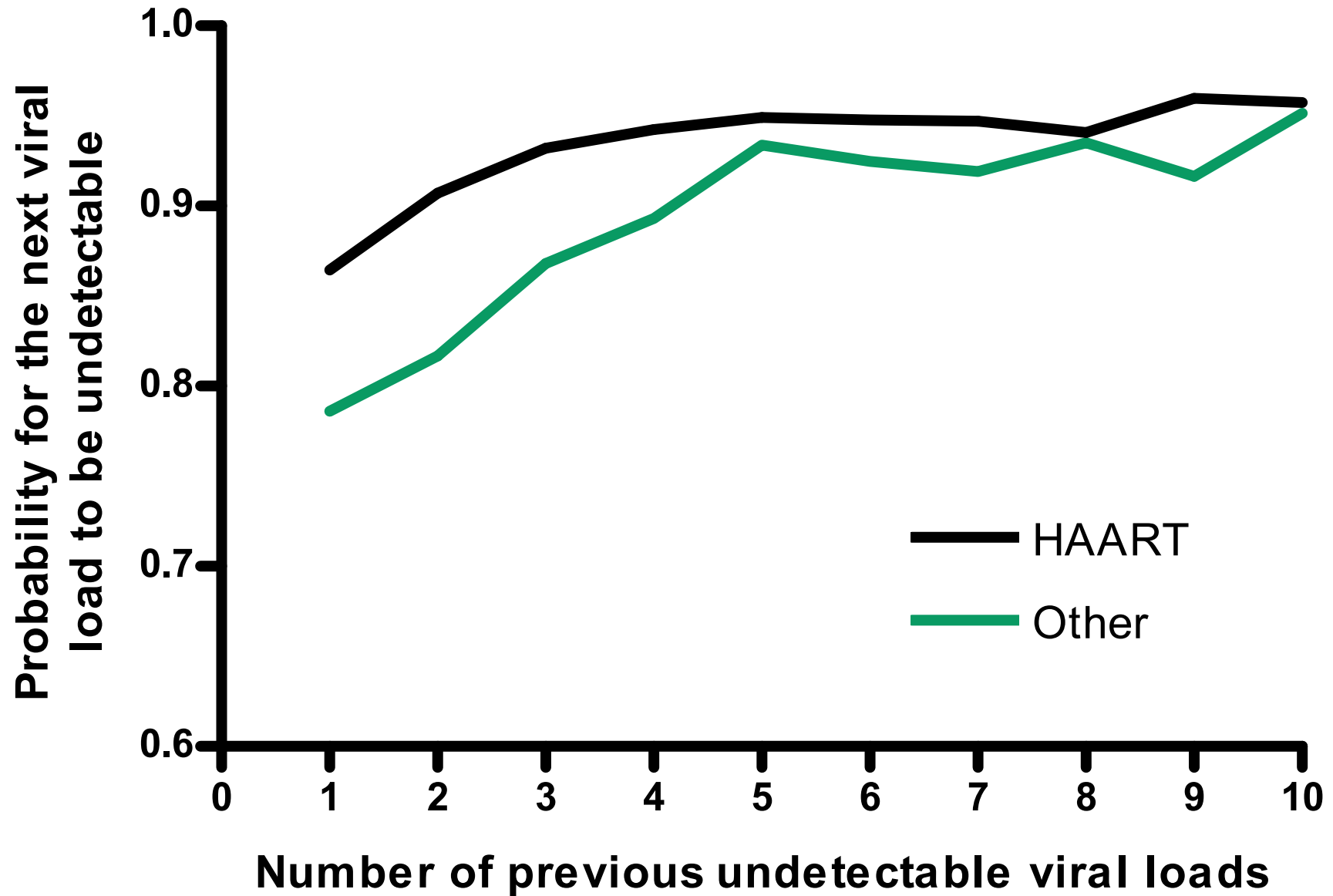
According to compliance



Conditional Probabilities of VL<1000 (with 95% CI)



According to 1st treatment



“Swiss Statement” :

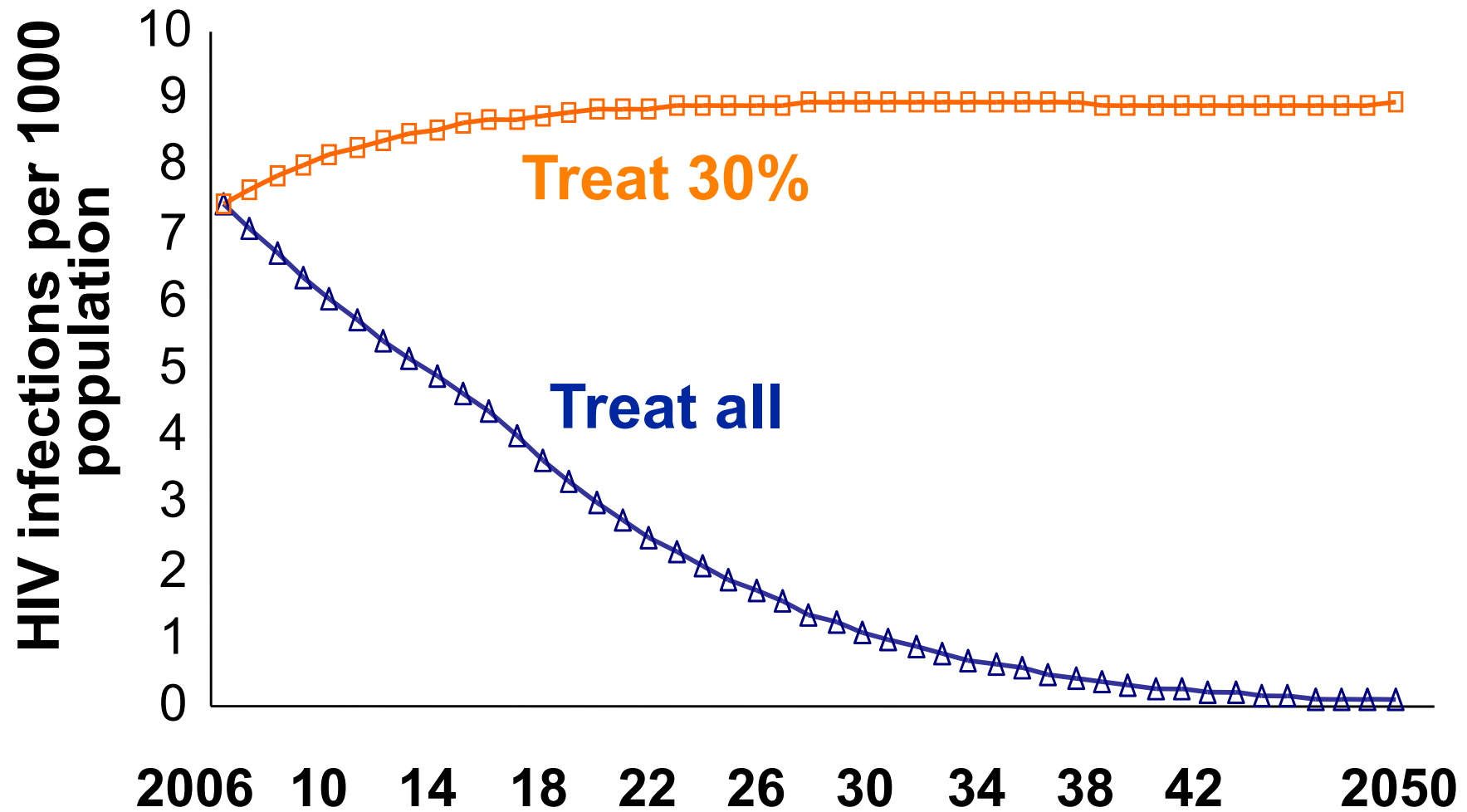
Conclusions

- Comment peser un petit risque d'un évènement rare?
- La question-type qui provoque des controverses
 - Centrales nucléaires
 - BSE, grippe aviaire
- L'interprétation des évènements rares dépend de ce que les gens vous disent:
 - “J'ai toujours pris mes pilules”
 - “J'ai toujours été fidèle”

Or, tout le monde ment
(concernant l'anamnèse sexuelle)

The Preventive Effect of Treatment

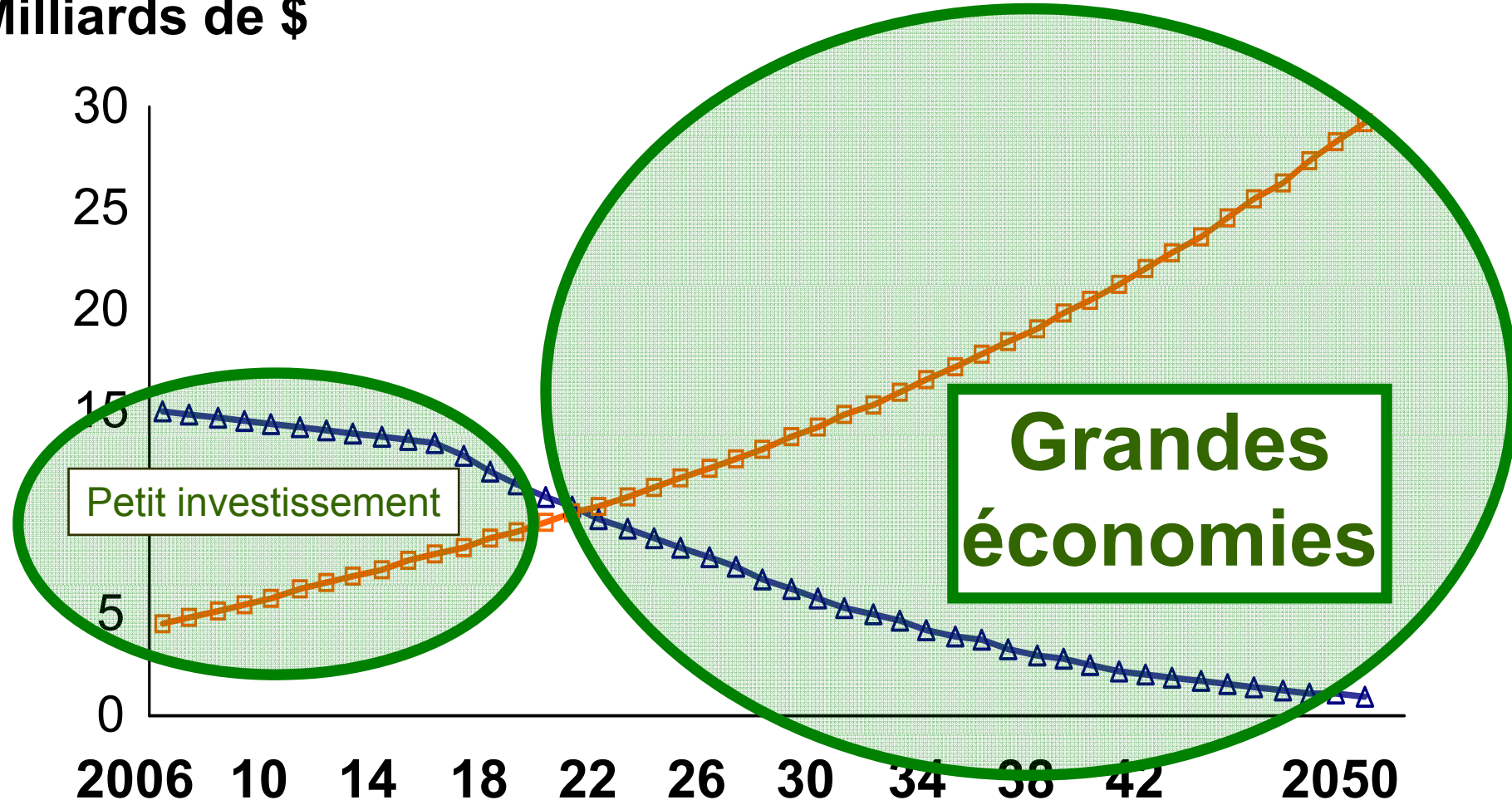
Swiss Recommendations



Hogg et al. Unpublished, 2006

Coût des traitements

Milliards de \$



- Lima VD et al. Expanded Access to Highly Active Antiretroviral Therapy: A Powerful Strategy to Curb the HIV Epidemic; JID 2008; volume 198, July 1.
- Hogg et al. Unpublished, 2006