



Les stratégies d'allègement thérapeutiques: aspects virologiques

CIFASSIH - COREVIH

Journée d'actualisation sur l'infection à VIH
et les IST - 26^{ème} édition

Jeudi 13 Juin 2019



Dr Laurence BOCKET
Virologie CHU Lille

liens d'intérêts

honoraires d'orateur

participation aux frais de formation continue/
congrès et aide financière aux études viro-
cliniques

laboratoires pharmaceutiques

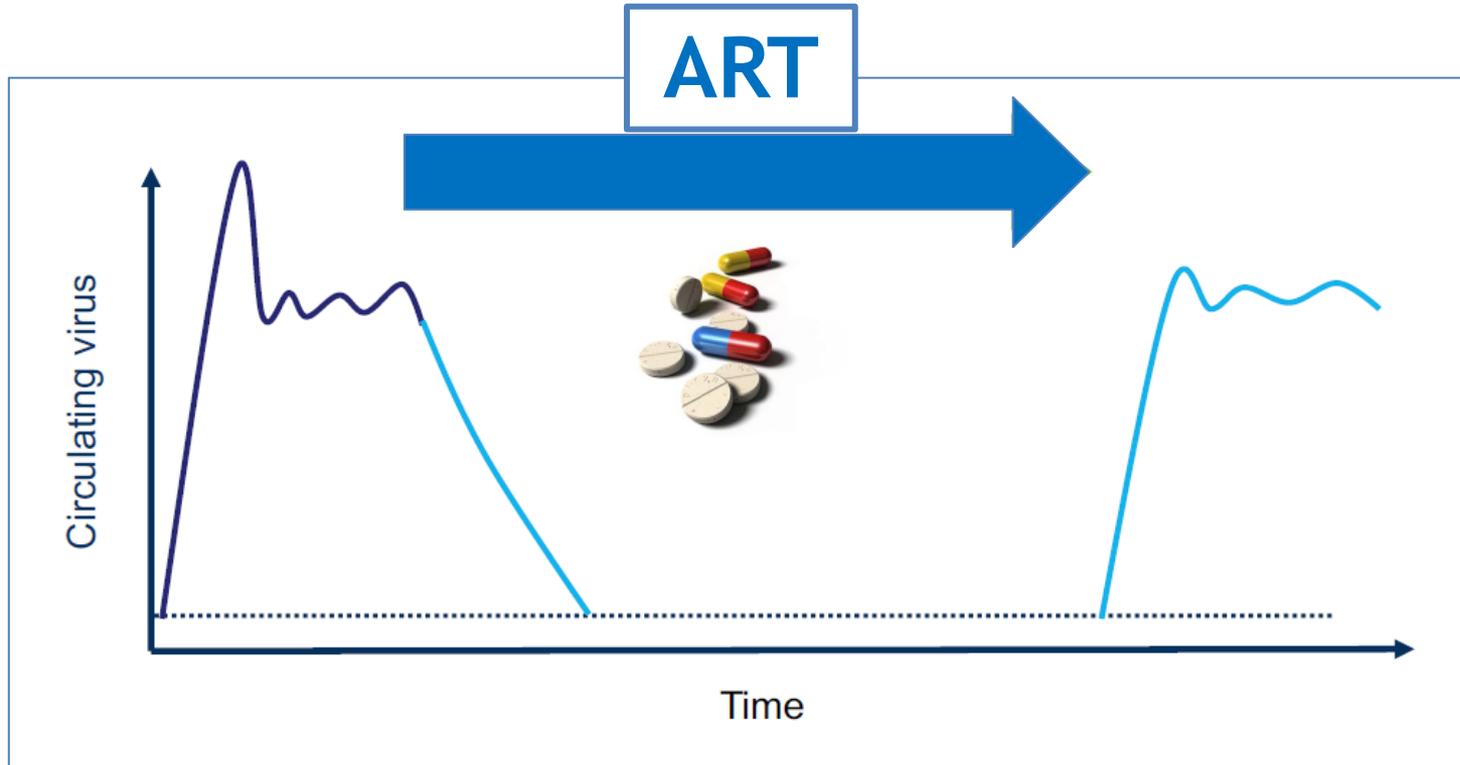
Gilead Sciences; Janssen; MSD; ViiV Healthcare



Les stratégies d'allègement

*quelles molécules?
quels patients?*

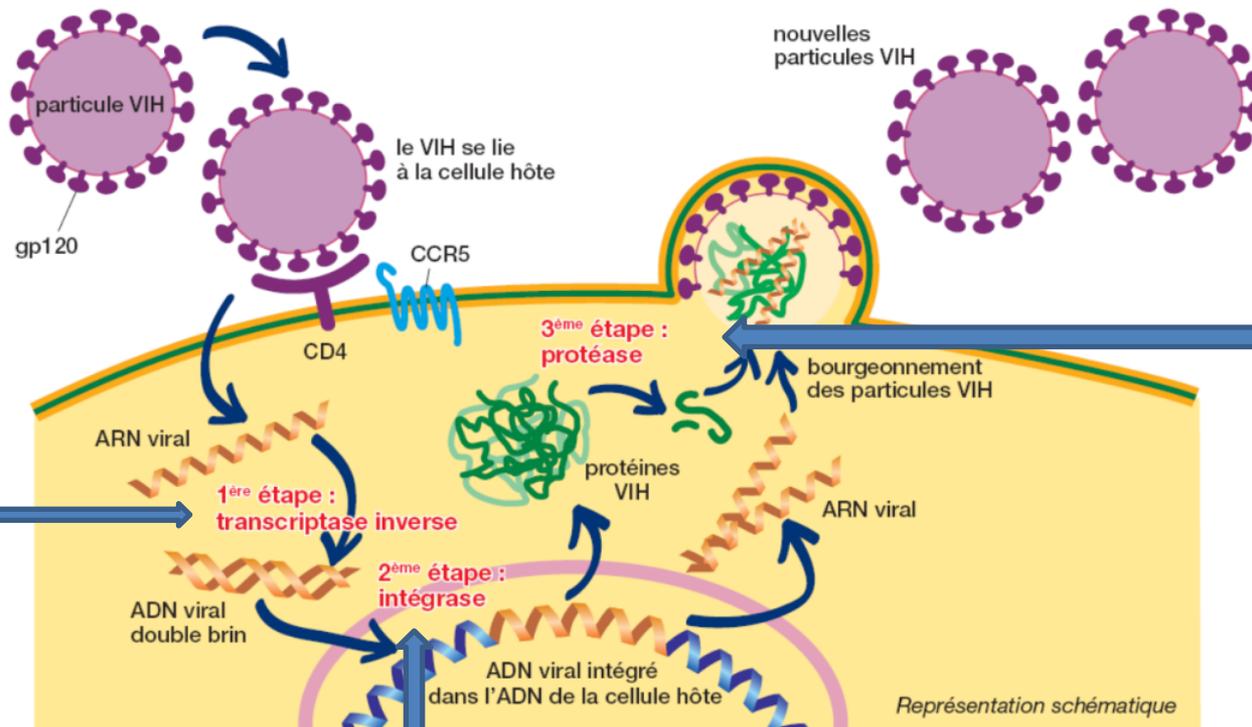
“Alléger” oui ... arrêter NON!



ART does not eradicate HIV → HIV persists during ART

⇒ « réservoirs » = cellules ou tissus contenant le virus latent pouvant se réactiver, ou plus largement contenant toutes les formes de persistance du virus pouvant contribuer à la pathogénie de l'infection virale VIH

Cycle VIH



INRTI
INNRTI

INI

IP

quelles qualités/molécules?

virologiques...

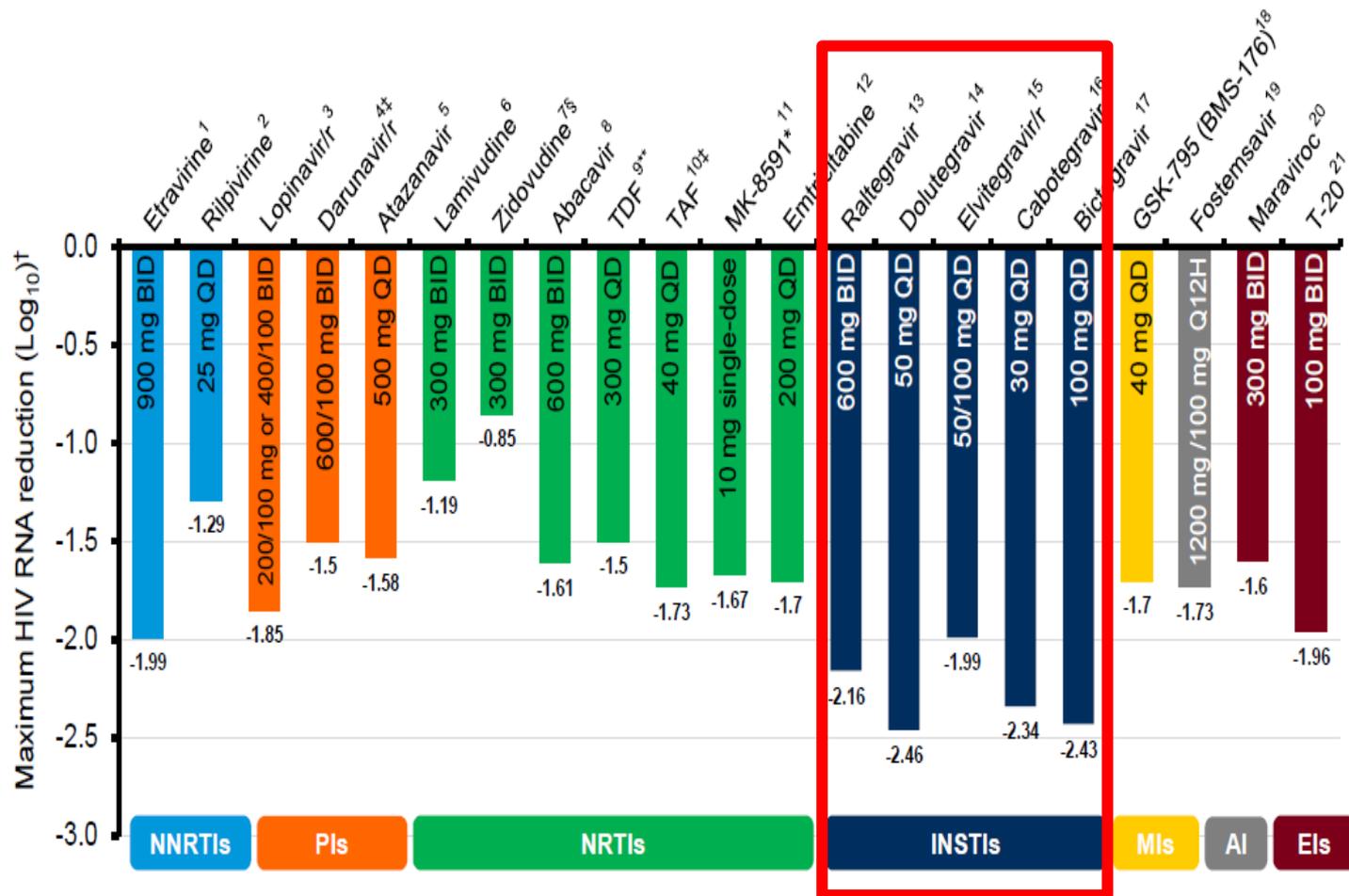
- puissance
- différentes cibles dans le cycle de réplication
- barrière génétique
- maintien d'options ultérieures

... et autres

- **pharmaco**
 - diffusion /compartiments
 - comédications/interactions
 - pk, demi-vie...
- **clinique**
 - tolérance court/long terme
 - simplicité...

Puissance intrinsèque des ARVs

PoC ART monotherapy: maximum change in HIV RNA (\log_{10}) over 7–14 days



*Single dose. †Mean / median value as available. ‡Day 21. §Week 24. **Day 28.

NB: Some of the antiviral effects were observed at doses different to the licensed dose of the ARV for treatment-naïve individuals

AI = attachment inhibitor; ART = antiretroviral therapy; BID = twice daily; EI = entry inhibitor;

INSTI = integrase strand transfer inhibitor; MI = maturation inhibitor;

NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor;

PI = protease inhibitor; PoC = proof of concept; QD = once daily; TAF = tenofovir alafenamide fumarate;

TDF = tenofovir disoproxil fumarate.

1. Gruzdev et al. *AIDS* 2003;17:2487-2494.

2. Goebel et al. *AIDS* 2006;20:1721-1726.

3. Murphy et al. *AIDS* 2001;15(1):F1-F9.

4. Arasteh et al. *AIDS* 2005;19:943-947.

5. BMS Clinical Study Report AI424007, August 2002.

6. Eron et al. *N Engl J Med* 1995;333:1662-9.

7. Ruane et al. *Pharmacother* 2004;24(3):307-312.

8. Staszewski et al. *AIDS* 1998;12:F197-F202.

9. Louie et al. *AIDS* 2003;17:1151-1156.

12. Rousseau et al. *The Journal of Infectious Diseases* 2003;188:1652-8.

13. Markowitz et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:509-515.

14. Min et al. *AIDS* 2011;25:1737-1745.

15. De Jesus et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:1-5.

16. Spreen et al. *HIV Clin Trials* 2013;14(5):192-203.

17. Gallant et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75:61-66.

18. Hwang et al. *Clin Infect Dis* 2017;65(3):442-452.

19. Nettles et al. *JID* 2012;206:1002-11.

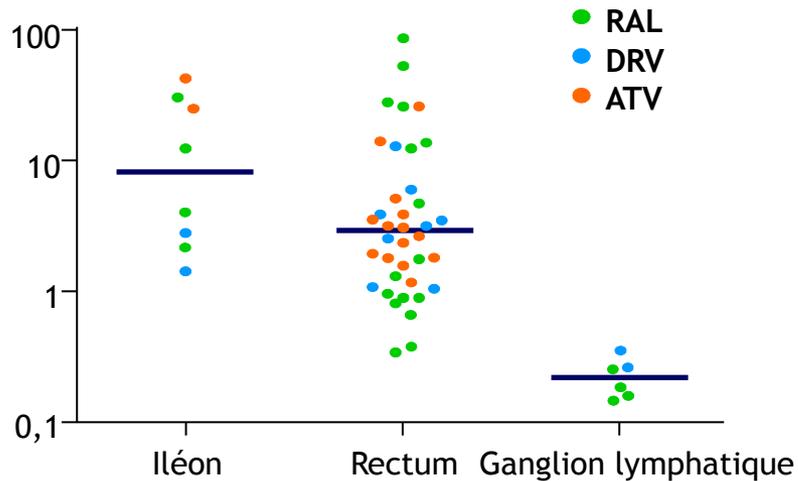
20. Fatkenheuer et al. *Nature Medicine* 2005;11(11):1170-1172.

Diffusion des ARV / tissus

- **importance diffusion:**
 - dans le SNC
 - dans le compartiment génital
 - dans les ganglions lymphoïdes
- **diffusion complexe et variable:**
 - selon les tissus et au sein des tissus
 - selon les classes thérapeutiques et au sein des classes
 - variabilité inter-individuelle

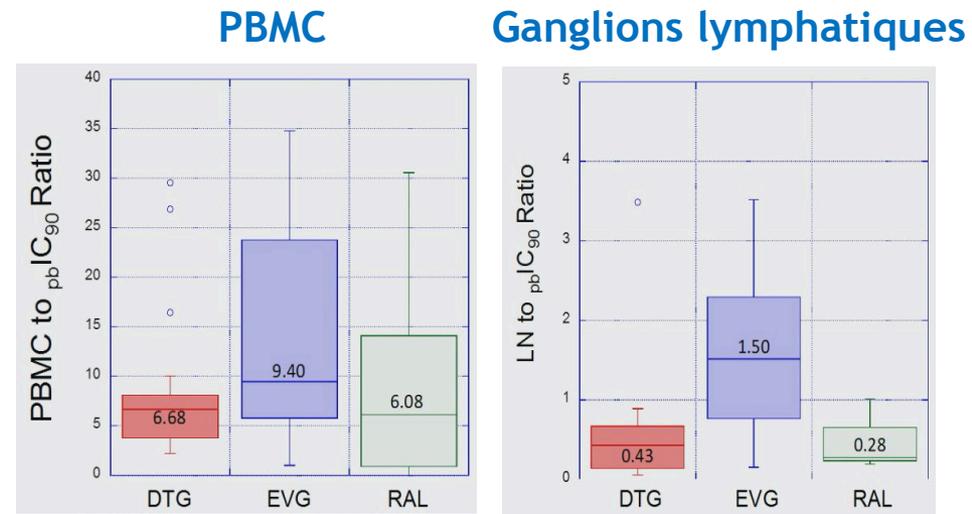
Diffusion des ARV: tissus lymphoïdes

Rapports des concentrations tissu/plasma de RAL, DRV et ATV



Lee S, CROI 2017, Abs. 407

Quotients inhibiteurs

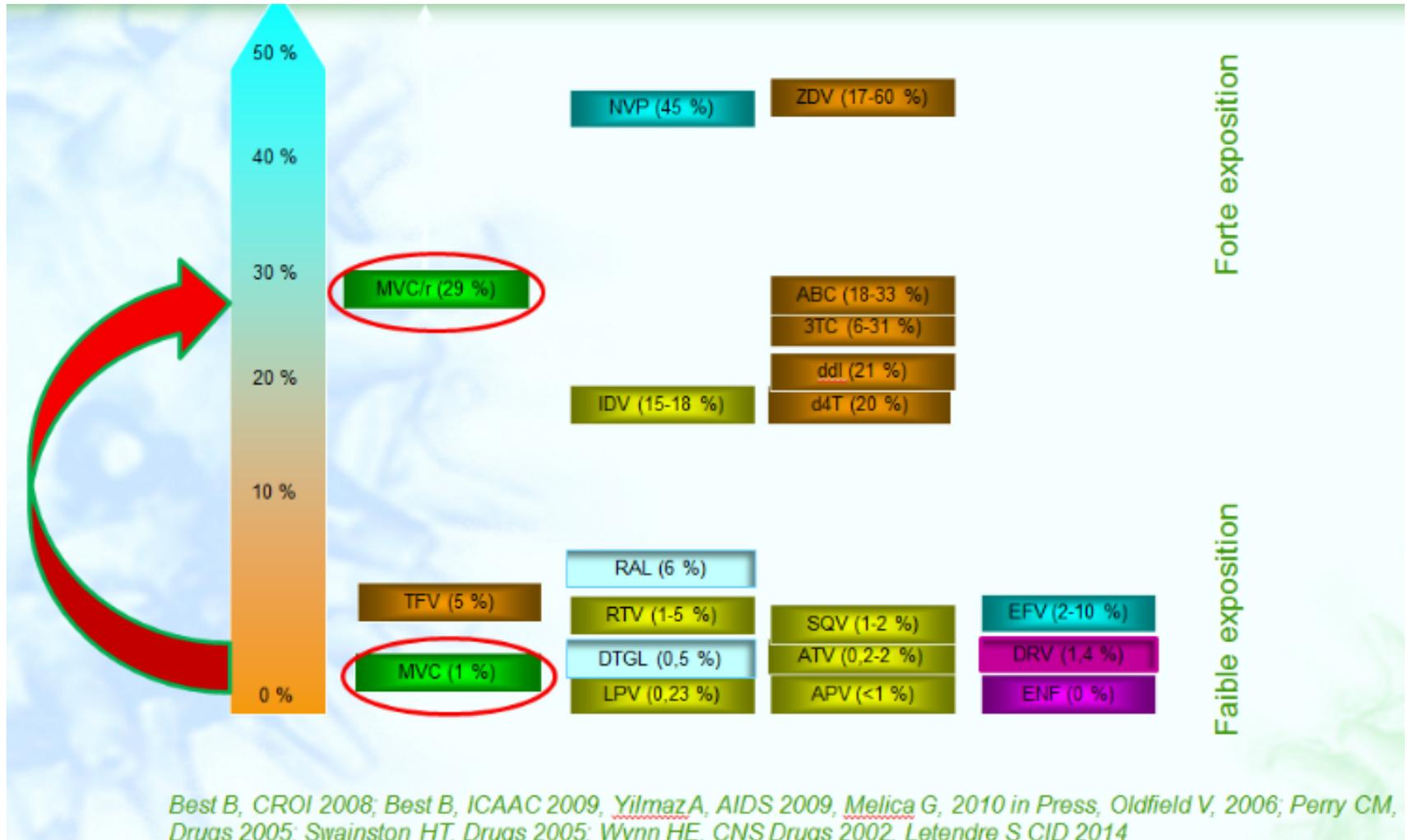


EVG > DTG > RAL

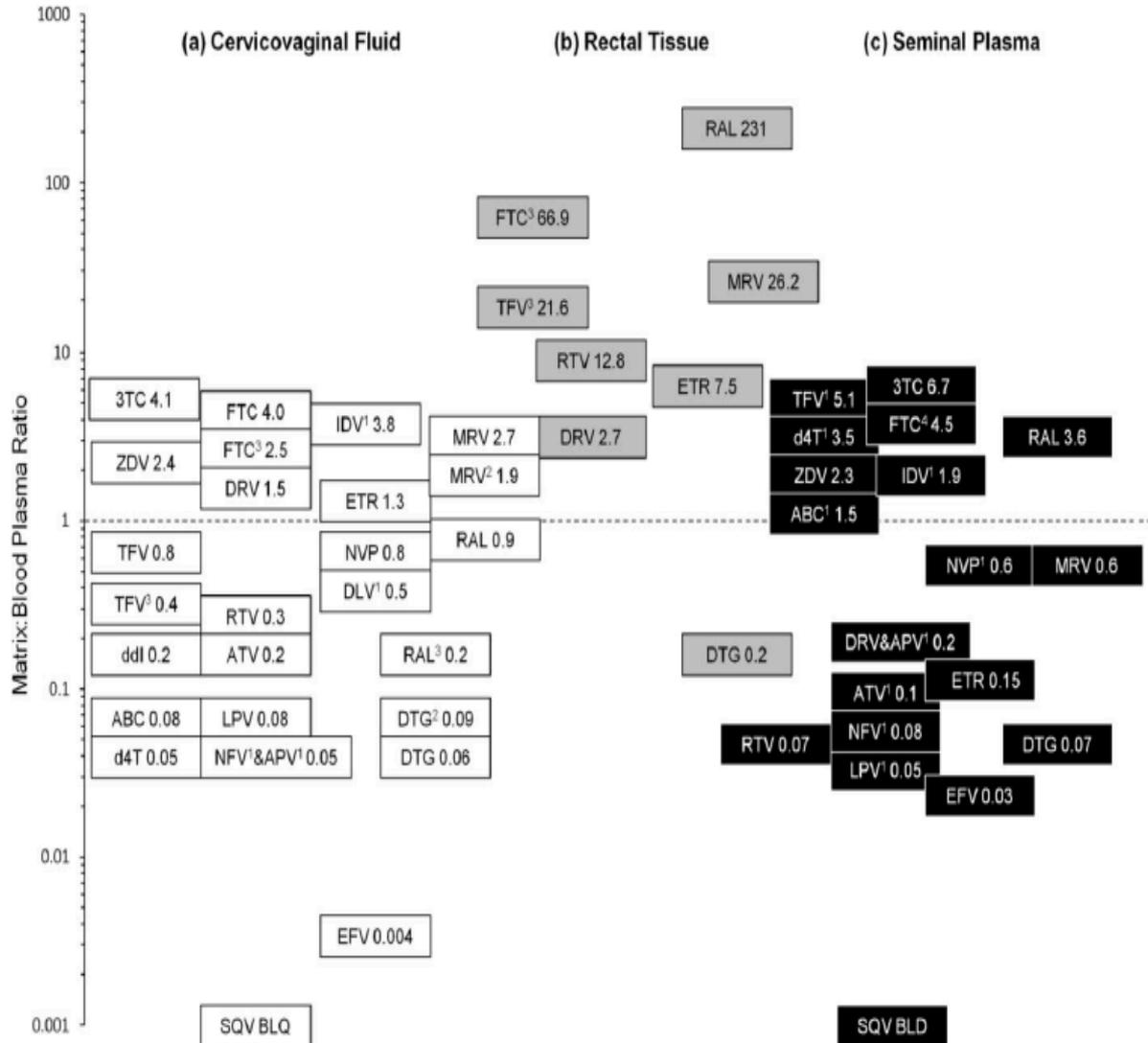
Fletcher C, CROI 2018, Abs. 27

Les concentrations efficaces dans les LN sont inférieures à celle des PB

Diffusion des ARVs: SNC



Diffusion ARVs: tractus génital



Puissance intrinsèque et barrière génétique des ARVs

« barrière génétique » de l'ARV



nombre de mutations du virus rendant inefficace cet ARV

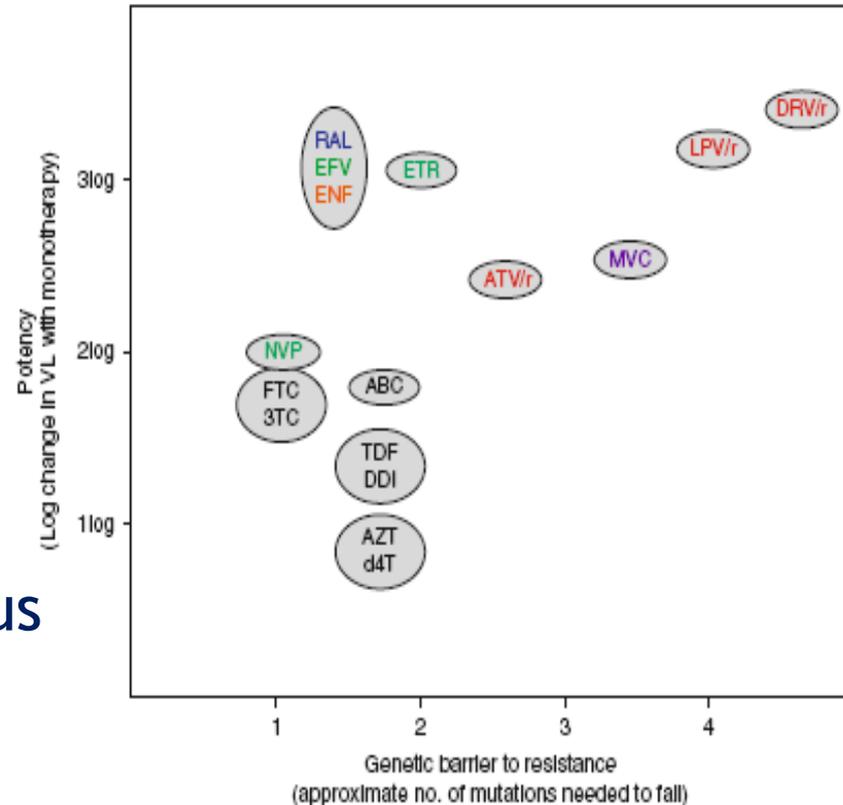


Fig. 1. Schematic of genetic barrier to resistance and potency of selected antiretrovirals. The genetic barrier to resistance and potency (antiviral activity) of an antiretroviral determine in large part how susceptible that antiretroviral is to development of HIV-1 resistance. This figure illustrates relative genetic barriers and potencies of commonly used antiretrovirals. Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors are depicted in black, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors are green, protease inhibitors are red, integrase inhibitors are blue, maraviroc is purple and enfuvirtide is orange.^[13-21] Refer to table I for a full list of drug name abbreviations and definitions. VL = viral load.

Critères de succès/molécules

- **propriétés antivirales:**
 - puissance intrinsèque des molécules
 - action / cibles différentes du cycle
 - barrière génétique
- **propriétés pharmaco:**
 - diffusion
 - « easy to use »
 - profil d'interactions
 - tolérance & toxicité court /long terme
 - longue demi-vie

« pardonance »

Associations d'ARV à privilégier

	Puissance	BG	≠ cibles	Tolérance	PK	
2 INTIs	+/-	-	-	-	-	☹️
2 IPs/r	+	+	-	+/-	-	☹️
IP/r + INNTI	+	+/-	+	+/-	+/-	☹️
IP/r + IE	-	-	+	+/-	+/-	☹️
IP/r + XTC	+	+	+	+	+/-	😊 ←
IP/r + INI	+/-	+/-	+	+/-	+/-	☹️
INI + INNTI	+	+/-	+	+	+	😊 ←
INI + XTC	+	+/-	+	+	+	😊 ←

INTIs = inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse *ABC - TDF/TAF - XTC (3TC FTC)*

INNTI = inhibiteurs non-nucléosidiques de la TI *EFV NVP ETV RPV DOR*

IP/r = inhibiteurs de la protéase boostés par le ritonavir *ATVr DRVr*

IE = inhibiteur d'entrée *MVC*

INI = inhibiteurs d'intégrase *RAL EVG DTG BIC*

Associations d'ARV à privilégier

	Puissance	BG	≠ cibles	Tolérance	PK	
2 INTIs	+/-	-	-	-	-	☹️
2 IPs/r	+	+	-	+/-	-	😐
IP/r + INNTI	+	+/-	+	+/-	+/-	😐
IP/r + IE	-	-	+	+/-	+/-	☹️
IP/r + XTC	MOBIDIP	+	+	+	+/-	😊 ←
IP/r + INI	+/-	+/-	+	+/-	+/-	😐
INI + INNTI	+	ETRAL SWORD		+	+	😊 ←
INI + XTC	+	+/-	+	LAMIDOL DOLULAM	-	😊 ←

INTIs = inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse *ABC - TDF/TAF - XTC (3TC FTC)*

INNTI = inhibiteurs non-nucléosidiques de la TI *EFV NVP ETV RPV DOR*

IP/r = inhibiteurs de la protéase boostés par le ritonavir *ATVr DRVr*

IE = inhibiteur d'entrée *MVC*

INI = inhibiteurs d'intégrase *RAL EVG DTG BIC*

Quelles considérations/ patient?

virologiques...

- **charge virale VIH**
 - ARN plasmatique
 - classique/ultrasensible
 - ADN cellulaire
- **séquençage**
 - ARN plasmatique
 - ADN cellulaire
- **compartiments génital/
neuro?**
- **sérologie VHB**

... et autres

- **immuno**
 - CD4, CD8, rapport CD4/CD8
 - nadir CD4
 - marqueurs de l'inflammation
- **pharmaco**
 - dosages/observance
 - comédications/interactions
 - diffusion SNC, tractus génital ...

Le bon sens

1/marqueurs immuno

- nadir CD4, délai depuis ce nadir
- marqueurs de l'inflammation?

2/indétectabilité sous trithérapie:

- quelle durée?
- à quel niveau? virémies résiduelles??

3/évaluation du réservoir

4/sensibilité génotypique aux molécules choisies

Efficacy of dual therapy with lamivudine plus darunavir boosted with ritonavir once daily in HIV-infected patients with nucleoside analogue toxicity

José L. Casado^{1*}, Sara Bañón¹, Miguel A. Rodríguez², Carmen Santiuste³, María J. Perez-Eliás¹, Ana Moreno¹ and Santiago Moreno¹

Dolutegravir-based monotherapy or dual therapy maintains a high proportion of viral suppression even in highly experienced HIV-1-infected patients

Camelia Gubavu^{1†}, Thierry Prazuck¹, Mohamadou Niang¹, Jennifer Buret¹, Catherine Mille¹, Jérôme Guinard², Véronique Avettand-Fènoël^{3,4} and Laurent Hocqueloux^{1*†}

¹Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Régional, Orléans, France; ²Laboratoire de Virologie, Centre Hospitalier Régional, Orléans, France; ³Laboratoire de Virologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris, France; ⁴Université Paris-Descartes Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, EA 7327, Paris, France

Safety and feasibility of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients on stable treatment with two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors + atazanavir/ritonavir with virological suppression (Atazanavir and Lamivudine for treatment Simplification, AtLaS pilot study)

Simona Di Giambenedetto¹, Massimiliano Fabbiani^{1*}, Manuela Colafigli¹, Nicoletta Ciccarelli¹, Salvatore Farina², Letizia Sidella², Alessandro D'Avino³, Annalisa Mondì¹, Antonella Cingolani¹, Enrica Tamburrini¹, Rita Murri¹, Pierluigi Navarra³, Roberto Cauda¹ and Andrea De Luca^{1,2}

Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the AtLaS pilot study

A. Mondì¹, M. Fabbiani^{1*}, N. Ciccarelli¹, M. Colafigli¹, A. D'Avino¹, A. Borghetti¹, R. Gagliardini¹, R. Cauda¹, A. De Luca² and S. Di Giambenedetto¹

¹Institute of Clinical Infectious Diseases, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy; ²Infectious Diseases Unit, Siena University Hospital, Siena, Italy

durée ARN-VIH
< 50 c/ml
≥ 3,5 ans

Niveau d'indéteçtabilité

Plasma HIV-1 RNA Levels During Antiretroviral Therapy: How Low Is Low Enough?

Rajesh T. Gandhi^{1,2} and Steven G. Deeks³

¹Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, ²Ragon Institute of Massachusetts General Hospital, Massachusetts Institute of Technology and Harvard, Charlestown, and ³San Francisco General Hospital, University of California

Plasma HIV-1 RNA Detection Below 50 Copies/mL and Risk of Virologic Rebound in Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy

Tomas Doyle,^{1,3} Colette Smith,⁴ Paola Vitiello,³ Valentina Cambiano,⁴ Margaret Johnson,^{2,5} Andrew Owen,⁶ Andrew N. Phillips,⁴ and Anna Maria Geretti^{1,3,7}

1247 patients HAART

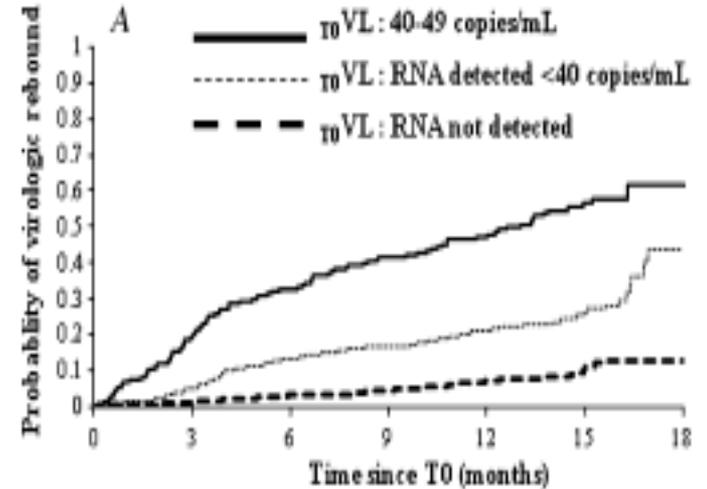


Table 2. Cox Proportional Hazards Regression Analyses of Predictors of Confirmed (or Last Available) Virologic Rebound >50 Copies/mL

Whole Population	Univariable Results			Multivariable Results		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
T ₀ VL group			<.0001			<.0001
40-49	7.76	5.23-11.53		4.67	2.91-7.47	
RNA ⁺	2.47	1.64-3.70		1.97	1.25-3.11	
⁻ RNA ⁻	1.00	...		1.00	...	
Length VL <50 copies/mL pre-T ₀ , per year longer	0.62	0.55-0.70		0.74	0.65-0.83	

Table 3. Cox Proportional Hazards Regression Analyses of Predictors of Confirmed (or Last Available) Virologic Rebound >400 Copies/mL

Whole Population	Univariable Results			Multivariable Results		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
T ₀ VL group						
40-49	8.64	4.30-17.35	<.0001	6.91	2.90-16.47	<.0001
RNA ⁺	3.01	1.48-6.15		2.88	1.24-6.69	
RNA ⁻	1.00	...		1.00	...	
Length VL <50 copies/mL pre-T ₀ , per year longer	0.67	0.56-0.80	<.0001	0.82	0.69-0.97	.02

TABLE 2 Literature examining risk of HIV-1 virologic rebound with very-low-level viremia

Study authors, yr (reference)	No. with LLV/total no. in study (%) ^a	Follow-up time	pVL assay	Definitions ^b	Association between VLLV and subsequent rebound/failure?	Rebound parameters ^c
Doyle et al., 2012 (48)	1,247 with pVL of <50 cpm were subdivided into three VL groups: 40–49 cpm, 19%; <40 _{RNA+} , 41%; <40 _{RNA-} , 40%	12–18 mo	Abbott RealTime HIV-1 pVL assay	Residual viremia, 40–49 cpm, <40 cpm _{RNA+} ; rebound, >50 cpm and >400 cpm	Yes	Rebound >50 cpm by pVL category: <40 cpm _{RNA-} = 4.0% (reference); <40 cpm _{RNA+} = 11.3% (HR, 1.97; 95% CI, 1.25–3.11; <i>P</i> < 0.0001); 40–49 cpm = 34.2% (HR, 4.67; 95% CI, 2.91–7.47; <i>P</i> < 0.0001) Rebound >400 cpm by pVL category: <40 cpm _{RNA-} = 1.2% (reference); <40 cpm _{RNA+} = 3.8% (HR, 2.88; 95% CI, 1.24–6.69; <i>P</i> < 0.0001); 40–49 cpm = 13% (HR, 6.91; 95% CI, 2.90–16.47; <i>P</i> < 0.0001)
Maggiolo et al., 2012 (43)	346/1,214 (28.5)	378 days (primary endpoint was 4 mo)	Versant kinetic PCR (kPCR) molecular system (Siemens)	Residual viremia, 3–50 cpm; failure subcategorized as broad, >50 cpm × 2 or restricted, >200 cpm × 2	Yes	Risk of failure (2 definitions) between those with pVL consistently <3 cpm vs those with pVL 3–50 cpm: broad, 0.4% vs 3.2% (OR, 7.52; 95% CI, 3.8–15.0; <i>P</i> < .0001), or restricted, 0.4% vs 2.0% (OR, 4.64; 95% CI, 2.2–9.7; <i>P</i> < 0.0001)
Henrich et al., 2012 (50)	182/778 (23)	22 mo	Roche AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1, version 1.0	Residual viremia, <48 cpm, RNA signal detected; rebound, confirmed >50, >200, >400, or >1,000 cpm	Yes	Rebound: >50 cpm (HR, 3.02; CI, 2.12–4.30; <i>P</i> < 0.05); >200 cpm (HR, 1.83; 95% CI, 1.05–3.19; <i>P</i> < 0.05); >400 cpm (HR, 1.31; 95% CI, 1.03–3.47); >1,000 cpm, NS
Widdrington et al., 2011 (51)	69/139 (49.6)	36 mo	Roche AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1, version 1.0	Residual viremia, <40 cpm, RNA signal detected; blip, >50 cpm on only one occasion; transient rebound, >50 cpm on two or more occasions but returning to <50 cpm; failure, persistent >50 cpm or cART change	Yes	Failure, 11.6% vs 4.3%, <i>P</i> = 0.122; higher risk of transient rebound among those with residual viremia (17.4% vs 4.5%, <i>P</i> = 0.015)
Álvarez-Estévez et al., 2013 (52)	156/290 (54)	12 mo	Roche AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1, version 2.0	Residual viremia, 20–49 cpm; failure, two consecutive pVL >50 cpm, >400 cpm	Yes	VLLV, 20–39 cpm, rebound in 20.2%; 40–49 cpm, rebound in 24.2%; <i>P</i> < 0.001 in comparison to pVL <20 cpm
Gianotti et al., 2012 (42)	293/739 (40)	49 wk	Versant kinetic PCR molecular system (kPCR) (Siemens)	Residual viremia, 1–49 cpm; rebound, two consecutive >50 cpm	No	2% vs 0.9% in those with <1 HIV RNA copy/ml (<i>P</i> = 0.231)
Charpentier et al., 2012 (49)	38/656 (5.8)	NR ^d	Roche AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1, version 2.0	Residual viremia, at least two 20–50 cpm during 1 yr of follow-up; blip ratio, no. of pVL >50 cpm/no. of pVL determinations; failure, two consecutive >50 cpm	No	8% (20–50 cpm) vs 4% (<20 cpm); <i>P</i> = 0.32; no difference in blip ratio

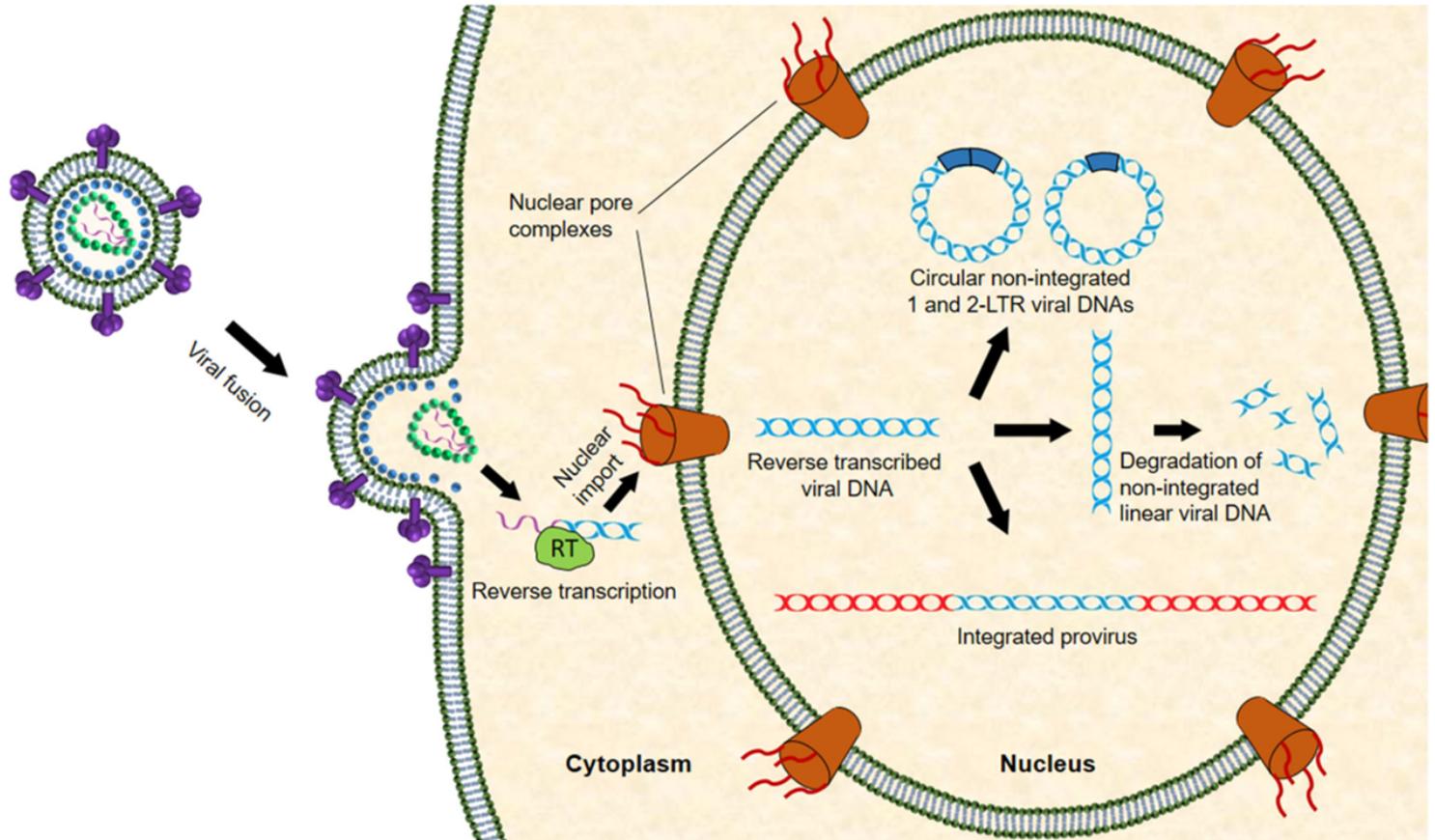
^a LLV, low-level viremia; pVL, plasma viral load; RNA+, RNA detected; RNA-, no RNA detected.

^b cpm, copies per ml; cART, combination antiretroviral therapy.

^c HR, hazard ratio; CI, confidence interval; OR, odds ratio; NS, not statistically significant; VLLV, very-low-level viremia.

^d NR, not reported.

Evaluation du réservoir



quantification charge virale

1/plasmatique ↔ ARN viral: virus libre

produit

Evaluation du réservoir

- valeur prédictive quantification ADN proviral:
 - progression clinique
 - rebond à l'arrêt des traitements (essai SPARTAC)
 - rebond dans les stratégies de monothérapies (essais MONOI & Monark)
 - succès stratégie RAL-ETV (essai ETRAL)
- évolution sous régime 2DR
 - pas de variation (ETRAL, Lamidol) mais peu de données

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH ACTUALISATION 2015 DU RAPPORT 2013

Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

1.2.3. Charge virale ADN-VIH élevée

Si une réduction du nombre d'ARV actifs est envisagée, la quantification de l'ADN-VIH dans les PBMC peut être un outil d'aide à la décision.

Une charge virale cellulaire élevée dans les PBMC ($> 3 \log \text{ copies}/10^6 \text{ PBMC}$) sous traitement antirétroviral est :

- prédictive de l'échec virologique en cas de monothérapie d'inhibiteur de protéase (5),
- associée à la détection de virus dans le liquide séminal de patients ayant une charge virale plasmatique contrôlée virologique (7)
- corrélée au niveau de la virémie résiduelle sous traitement (8).

Un nadir de lymphocytes CD4 bas ($< 200/\text{mm}^3$) est associé à un réservoir ADN-VIH plus important (5).

Sensibilité aux molécules de la combinaison

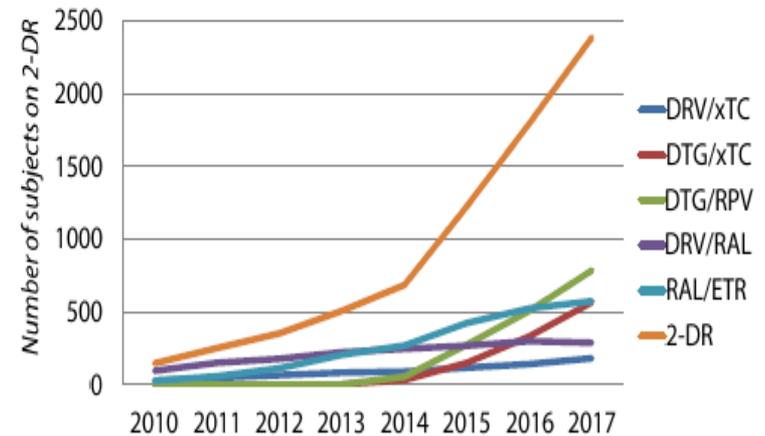
- géotypage ARN viral plasmatique / CV détectable
- situation d'allègement ↔ à priori CV indétectable
 - géotypes cumulés (historique)
 - relecture des géotypes ARN (ex: recherche mutation E138/RT)
 - géotype «rétrospectif» / plasma conservé à -80°C
 - géotype/ADN ↔ virus archivés dans les cellules

Analyse rétrospective de 5286 patients recevant une bithérapie d'entretien sur la période 2010 - 2017.

Résultats

- 171 régimes différents de bithérapie
- les analyse des 5 régimes plus fréquents (soit 3484 patients): DTG/xTC, DTG/RPV, RAL/ETR, RAL/DRV-r et DRV-r/xTC
- un taux d'échec faible (3,5%)
- les facteurs de risque d'échec identifiés sont
 1. les antécédents d'échec virologique
 2. un zénith de CV élevé (> 5log10)
 3. bithérapie RAL + ETR
 4. bithérapie DRV + xTC: efficacité moindre m

Figure 1 - Evolution of patients on a 2-DR between 2010 and 2017



CONCLUSION

- 1/«rien ne presse»
- 2/étude détaillée pour chaque patient
clinique + immuno + viro +
pharmaco
- 3/surveillance rapprochée

...merci pour votre