

GESTION VIROLOGIQUE DE L'ECHEC



Dr Catherine TAMALET
Fédération de Microbiologie Hospitalière
Hôpital de la Timone
URMITE CNRS-IRD UMR 6236
Marseille

Echec : Définitions

- Recommandations Françaises(1)
 - Non réponse au traitement: Réduction de la Charge virale plasmatique $< 1 \log$ 1 mois après l'initiation du traitement.
 - Echec primaire: Persistance d'une charge virale plasmatique détectable (>50 copies) 6 mois après l'instauration du 1er traitement.
 - Echec secondaire: Rebond de la charge virale plasmatique > 50 copies après une période de succès virologique.
- Recommandations Américaines(2)DHHS (29/01/08):
CV >400 cp à S24 ou CV >50 cp à S48 ou rebond de la virémie après une période d'indétectabilité.

(1) *Recommandations du groupe d'experts, Yéni P et al. Flammarion 2006;*

(2) *<http://www.aidinfo-nih.gov>*

Nombre de Patients en situation d'échecs

1. **Cohorte Anglaise** (22.217 pts): CV > 500 copies ds les 6 mois suivant l'initiation du TRT:

1995-96: **42%** 2002-2003: **17 %** (May MT et al., Lancet 2006;368:451-58)



2. CV > 50 copies/ml :

ARTEMIS (sujets naifs): **21 % à 33 %** des patients (CLumeck et al. EACS 2007)

CASTLE (sujets naifs): **28 %** des patients (Molina JM et al., CROI 2008)

3. **NADIS** (données 2007) :

8622 patients sous traitement: CV > 50 copies/ml: **24 %**

4. CV >50 copies/ml à S 48 dans les **derniers essais cliniques:**

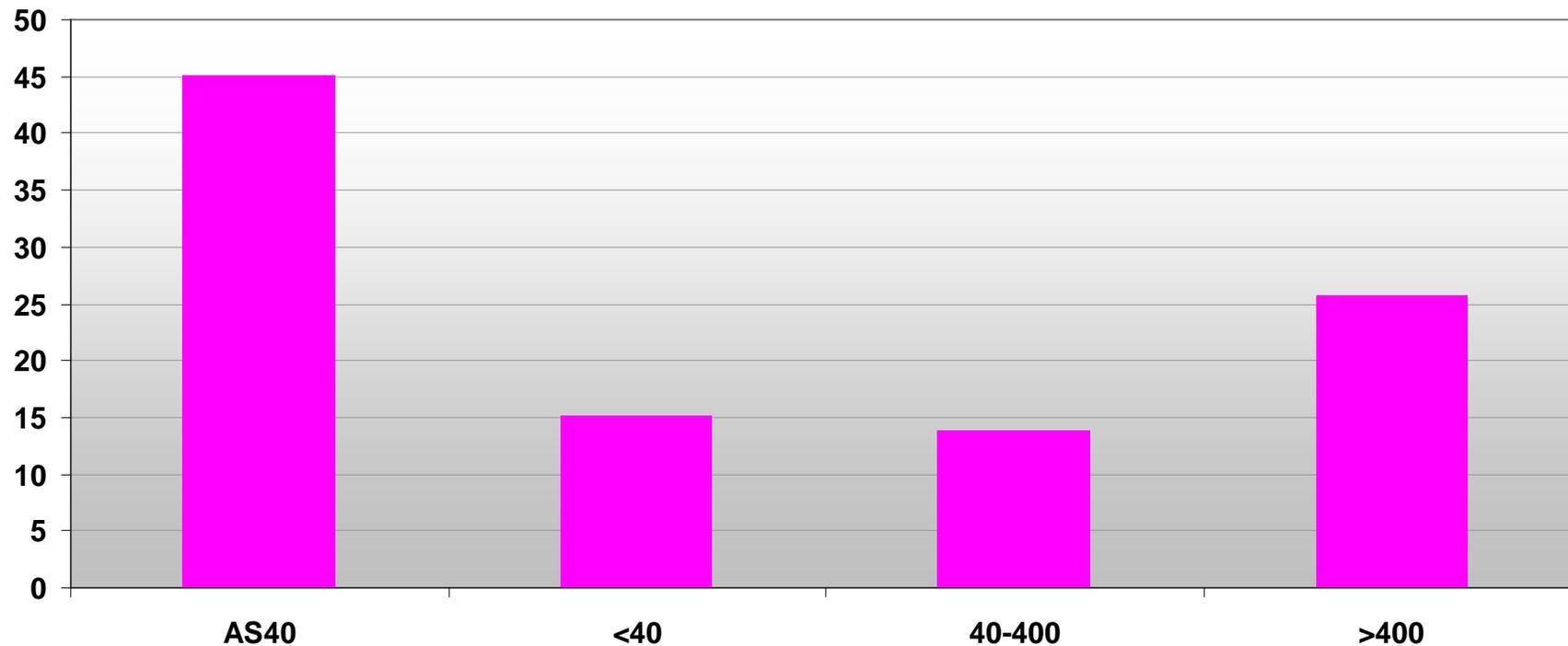
10 à 25% des patients naifs

20 à 40% des patients prétraités (Walmsley S , CROI 2008).

Laboratoire de Virologie (CHU Timone)

Distribution des titres d'ARN VIH-1 plasmatique (%) en 2007

N= 12.000 échantillons



**38% des 12.000 CV plasmatiques de patients
traités en 2007
> 40 cp/ml !**

Conséquences d'une réplication virale persistante en présence d'antirétroviraux

- Sélection progressive de mutants résistants ¹
- Réensemencement continu du réservoir latent ²
- L'épuisement du système immunitaire^{3,4}
- Risque accru de transmission du VIH
- Progression de la maladie VIH^{5,6,7}

(1) Cozzi-Lepri et al., EACS 2005; Kantor et al., AIDS 2004; Lafeuillade et al., ICAAC 2004) ² taoufik Med Therap 2002; Jones et al., J Acquir Immune Defic Syndr 2007; ³Ho et al., Nature; 1995; ⁴ Wei et al., Nature 1995; ⁵ Cozzi-lepri et al., AIDS 2004; ⁶Lohse et al., ICAAC 2005; ⁷Karlsson et al., AIDS 2004

Gestion de l'échec précoce

✓ **Définition:** charge virale plasmatique détectable (>50 copies) 6 mois après l'instauration du 1^{er} traitement.

✓ **Causes:**

1) **Pharmacologiques :**

Gestion: Dosages; adaptation et/ou modification thérapeutique; éducation thérapeutique; respect des doses, des horaires, et rythmes des prises...

2) **Virologiques :**

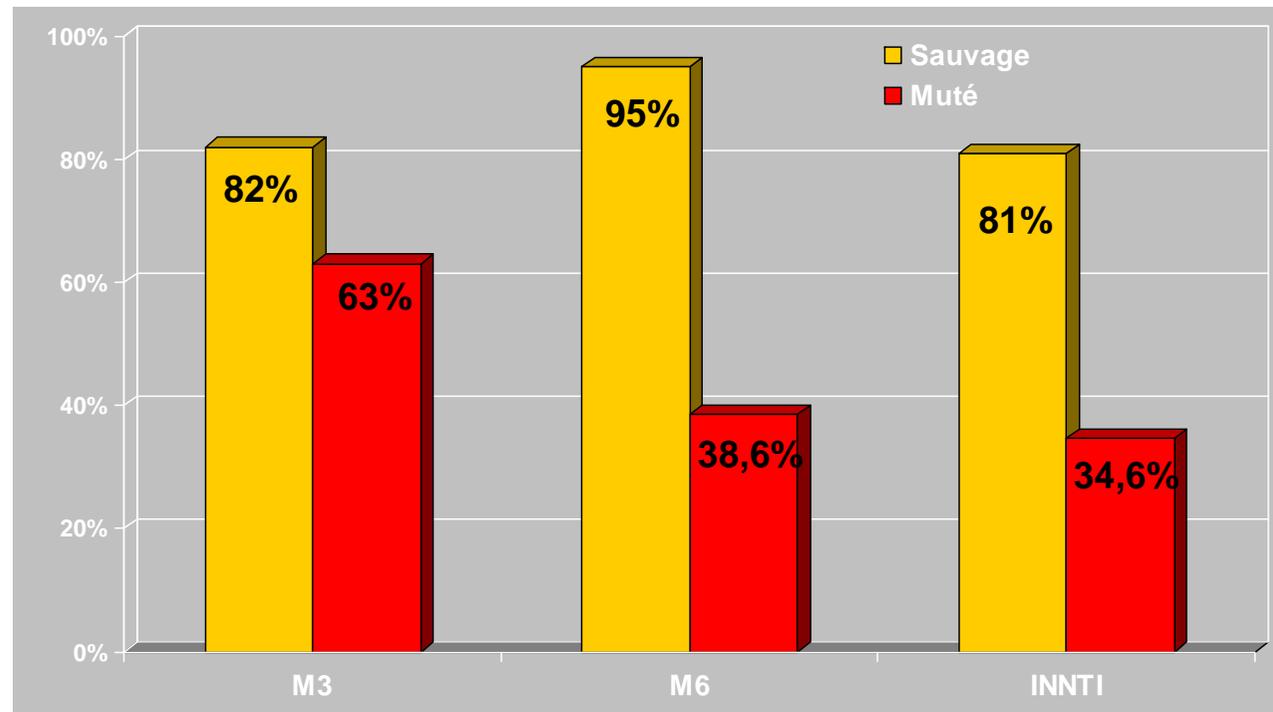
2a) Résistance primaire ?

2b) Mutants minoritaires ?

Impact de la résistance primaire sur la réponse au Traitement de la primo-infection

Évaluation de la réponse (seuil 400/ml) après traitement de PI

- N=35 patients avec résistance génotypique
 - 21 avec une résistance à 1 produit de leur traitement
 - 10 avec une résistance à 2 produits «
 - 4 avec une résistance aux 3 produits «



Population minoritaire mutées associées à la résistance aux INNTI et réponse au traitement

- Analyse rétrospective de patients traités ABC/3TC + EFV
- Génotype inclusion chez 69 pts en succès et 69 pts en échec
- PCR sélective très sensible montre la présence de mutations non détectées par géno standard
- Tous les patients avec populations minoritaires K102N, Y181C, or M184V mutées à l'inclusion sont en échec à M6 (P=.005)

Mutations à l'inclusion et réponse virologiques, n	
K103N, Y181C, or M184V avec génotype standard	3
K103N, Y181C, or M184V avec PCR sélective	10
Jamais < 50 copies/mL	2
Echec M 2	4
Echec M 2-4	2
Echec M 4-6	2

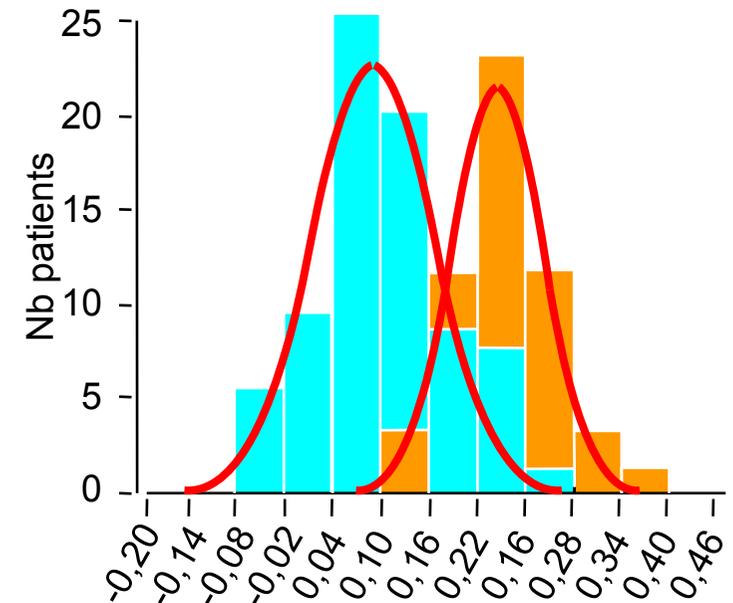
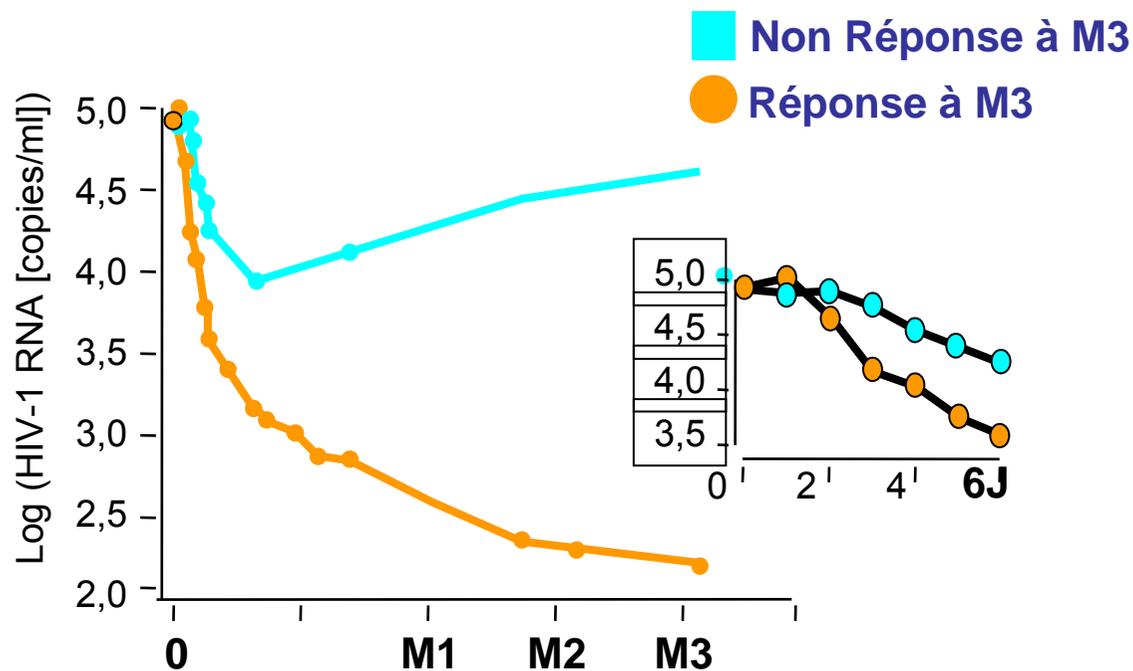
PREVENIR L'ECHEC PRECOCE

- ✓ Agir sur la phase initiale de décroissance de la virémie:
- ✓ Molécules + puissantes ?
- ✓ Intensification ?
- ✓ Importance du niveau initial de virémie ?

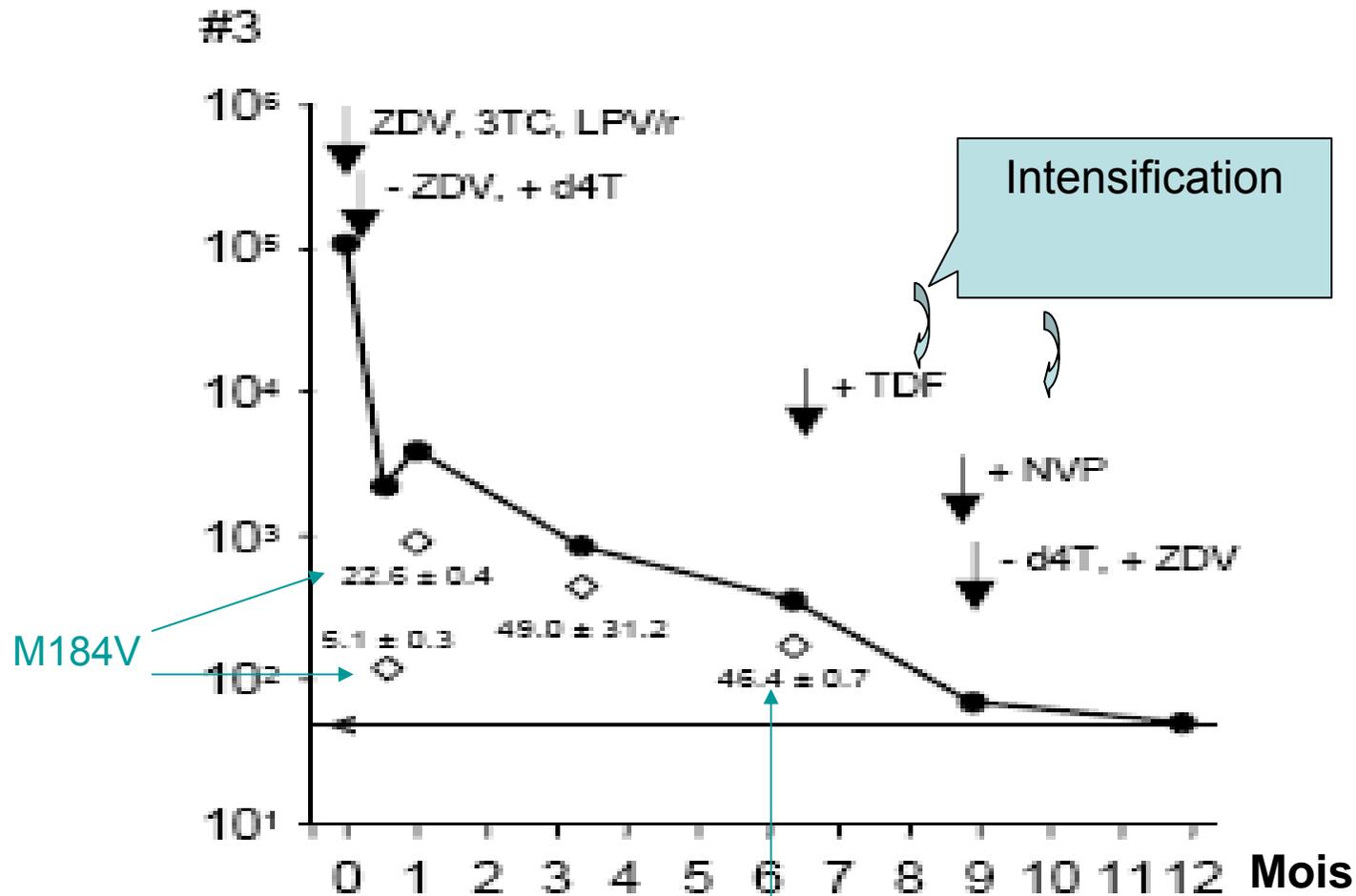
Importance de la décroissance initiale rapide de la virémie

Valeur prédictive de la CV_{pl} précoce (J6) sur la CV à M3

- n = 124 patients traités par trithérapie avec IP
- Réponse = $CV_{pl} < \text{seuil}$ ou $\Delta CV_{pl} > 1,5 \text{ log}$ à M3
- **↘ CV_{pl} à J6 corrélée à ↘ CV_{pl} à M1, M2 et M3**
 - $\Delta CV_{pl} > 1.3$ à J6 = 84 % de répondeurs à M3
 - $\Delta CV_{pl} < 0.7$ à J6 = 99 % de non répondeurs à M3



Sélection de mutants résistants minoritaires lors de la décroissance de la virémie après un traitement initial



Cmin LPV/r < Cmin efficace

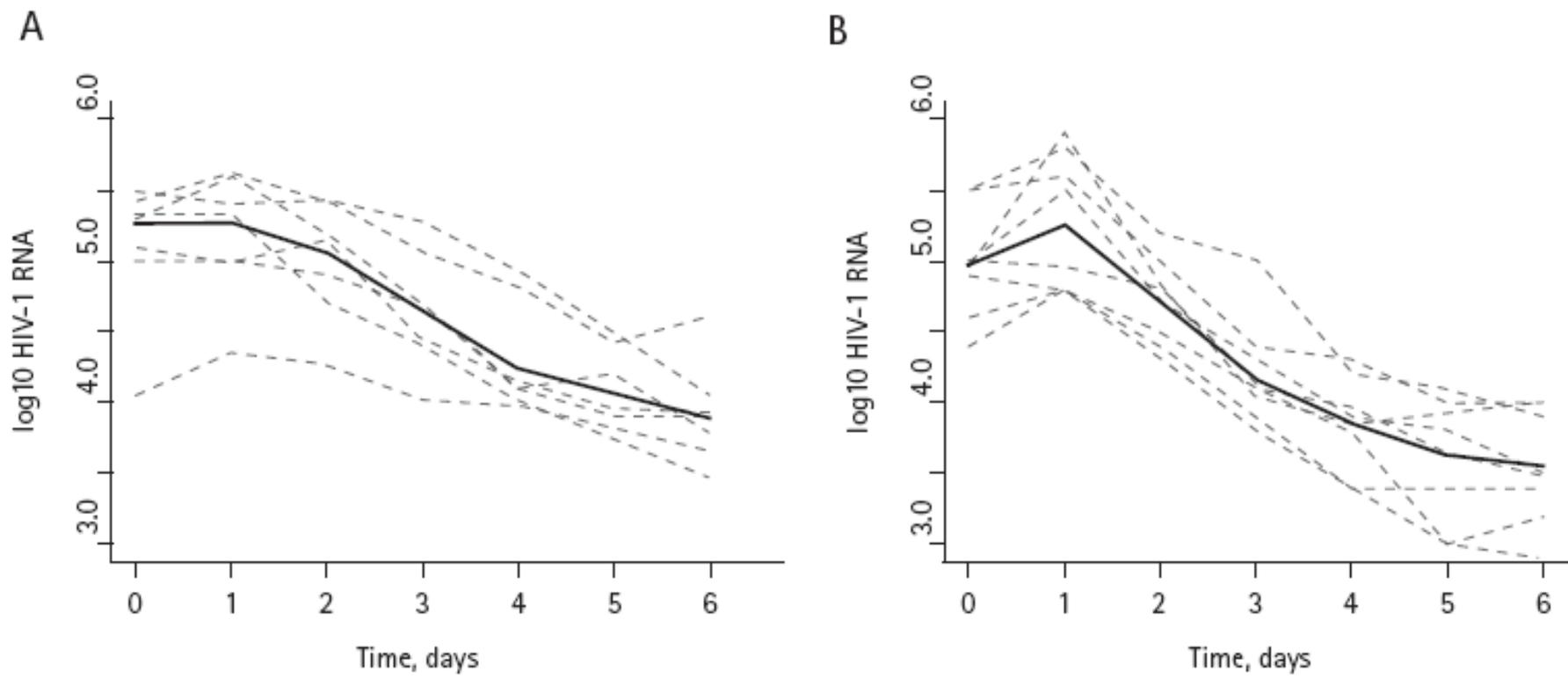
M184V

Intérêt virologique de l'Intensification précoce chez le sujet naif de traitement

Etude pilote: 16 Patients >10.000 copies

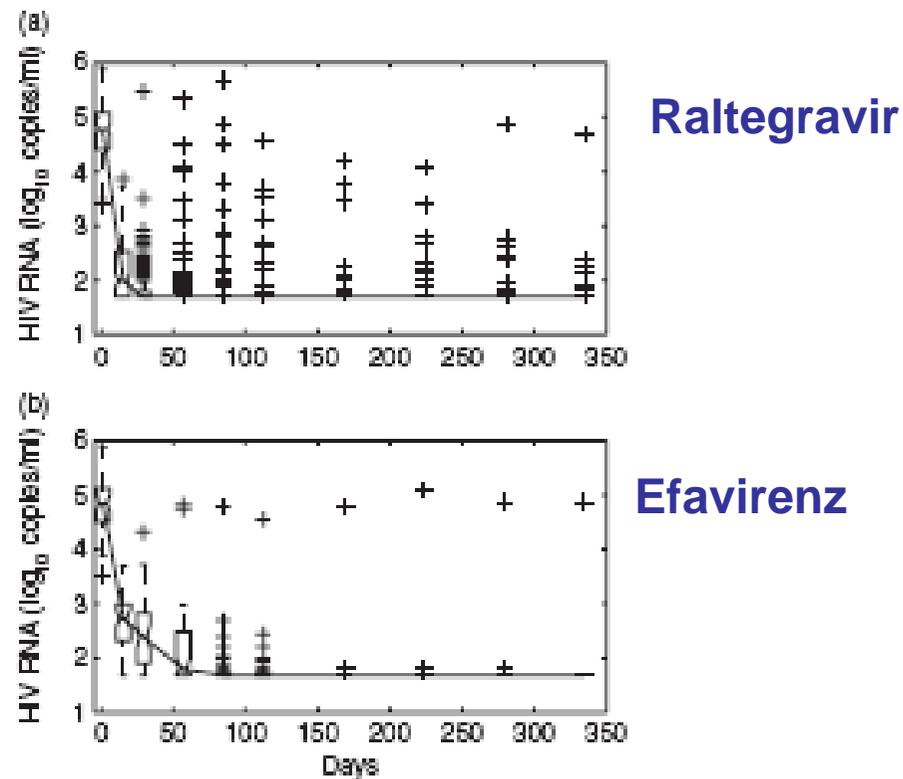
A: Groupe controle :LPV/r+TVD+EFV

B: Groupe Intensification: LPV/r+TVD+EFV+T20



L'Enfuvirtide accélère la décroissance initiale de la virémie et accroît de 22% la puissance antivirale de la CT chez les sujets naïfs.

Effacité du RALTEGRAVIR sur les 1^{ere} et 2^e phases de décroissance de la virémie

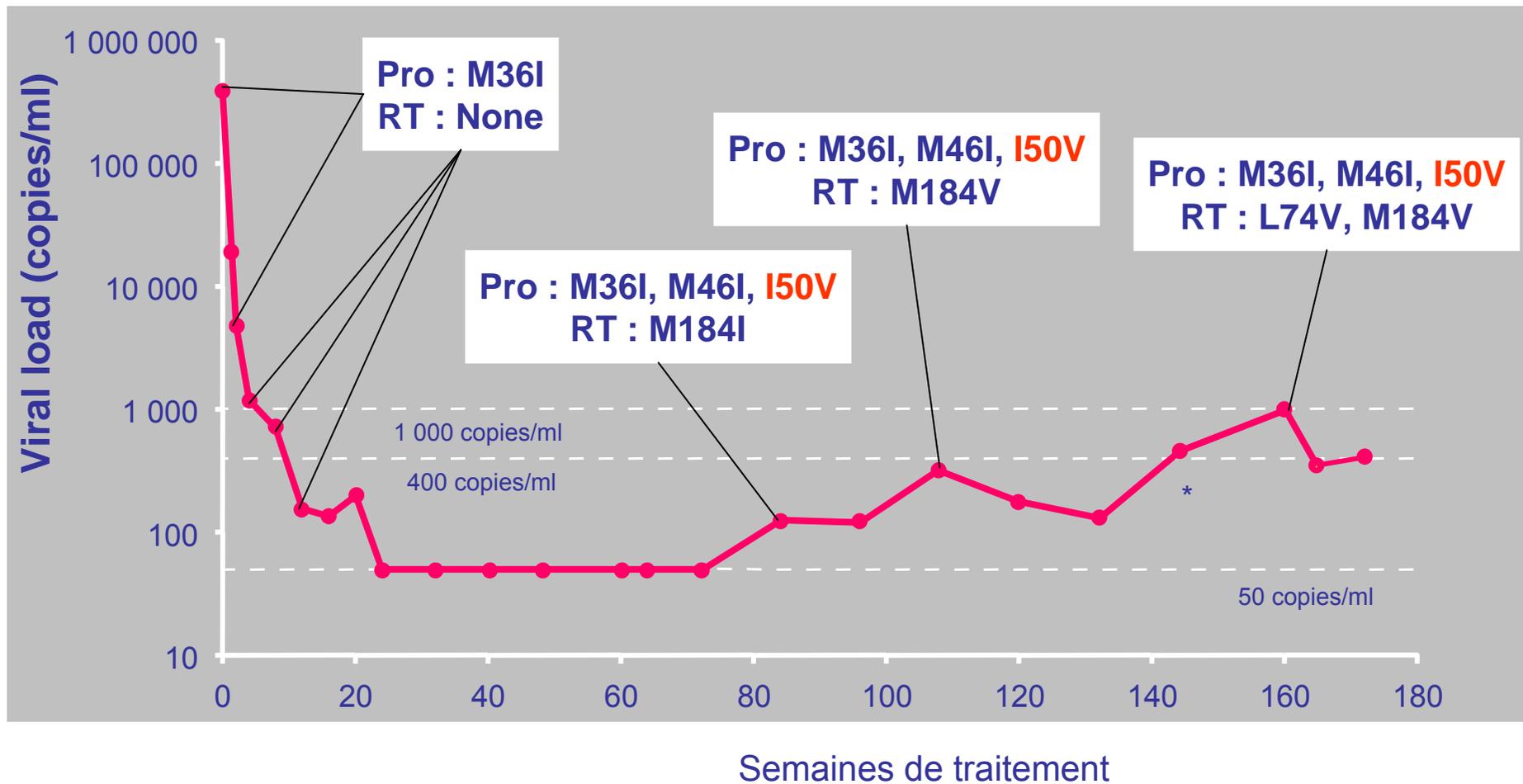


Virémies « faibles » persistantes sous traitement (40-1000 copies)

- **Fréquence:** 17% (Base Nadis , données 2007: 8622 patients sous TRT)
- **# Blips :** Accident répliatif ponctuel : CV 50-400 c/ml puis < 50 c/ml au contrôle plutôt que des élévations cliniquement significatives de la Virémie)
Un blip: pas de conséquence (sur CD4, risque échec à 5 ans), pas d'intervention
- **Causes:** Pharmacologiques (PK, observance, puissance insuffisante, IA médicamenteuses...)
- **Conséquences** +++ sur la résistance

Sélection de mutations majeures sous virémie faible: Échec à ABC+3TC+fosAPV/r chez un patient naïf (SOLO)

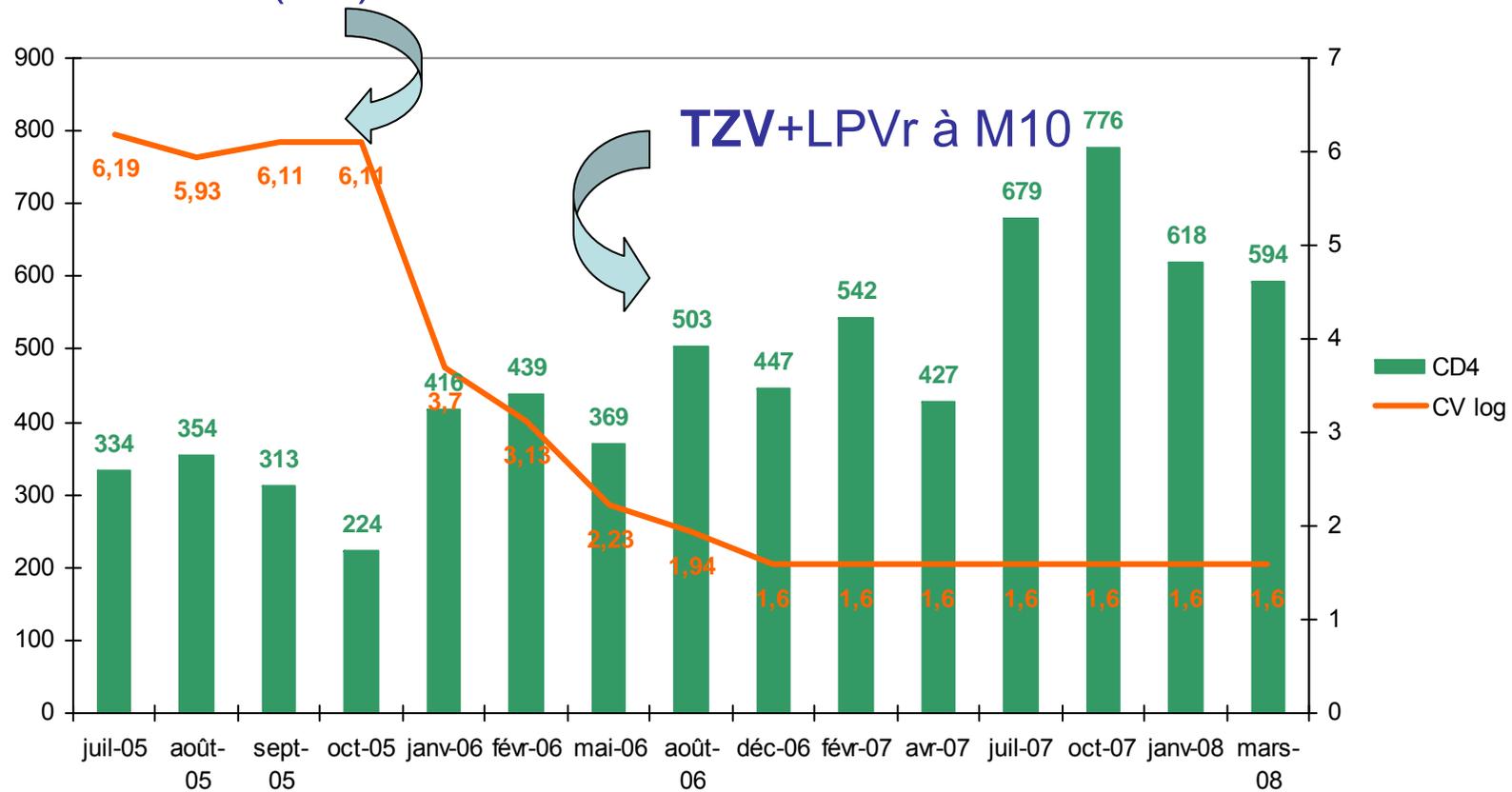
➔ CAT: modifier ou intensifier le TRT



* Switch to 908/r bid

Exemple d'Intensification d'un traitement initial (avec EV) par l'ABC

TRT initial (M0): **CBV +LPVr**



GESTION DE L'ECHEC CHEZ LE PATIENT PRETRAITE

-Adapter en fonction du génotype de résistance

➤ **I.Situations favorables:**

- Nouvelle molécule + ≥ 2 molécules actives

- Rôle du T20: de novo ; recyclé.

➤ **II.Situations moins favorables:** échec et <2 (ou <1) molécules actives:

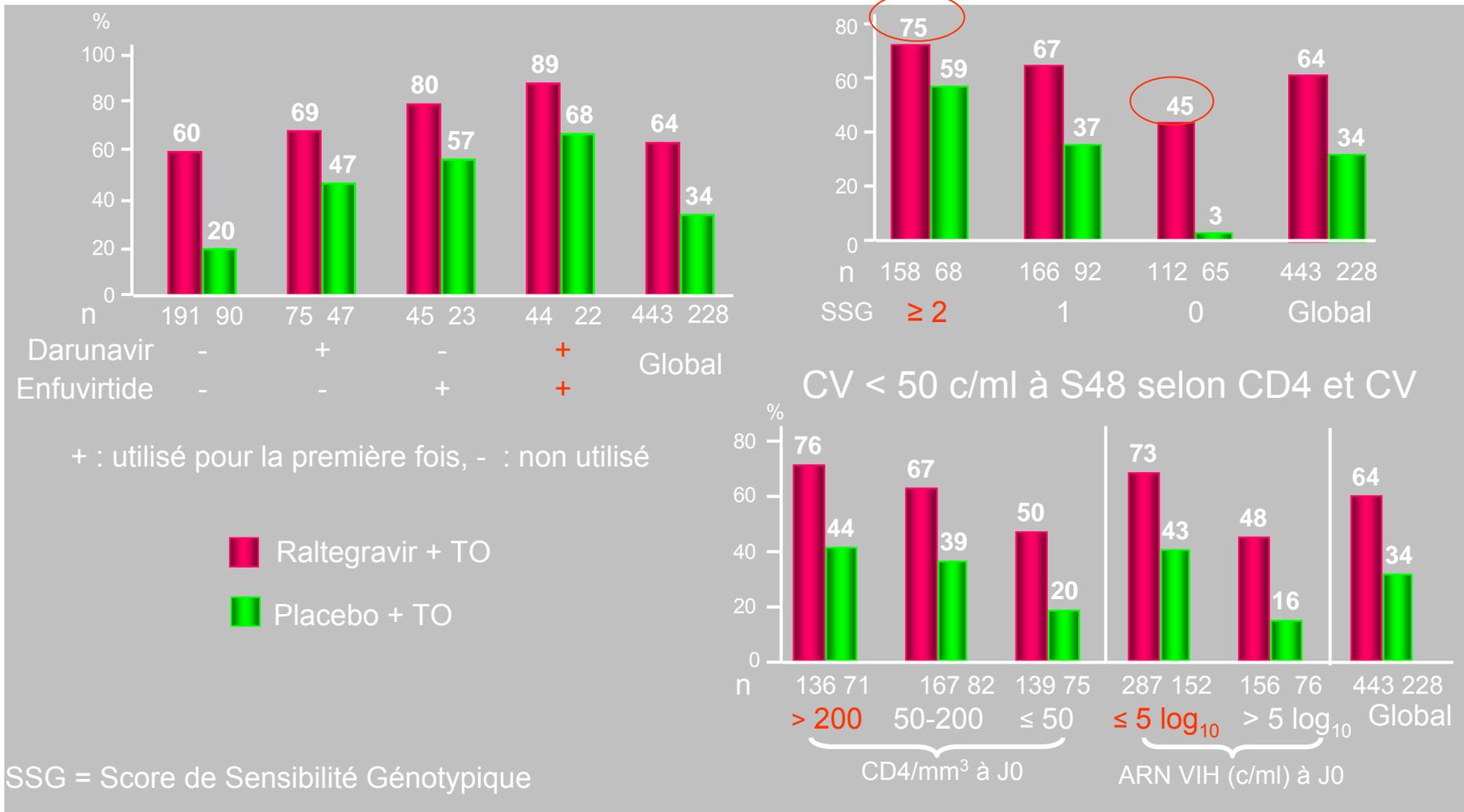
→ Evaluer les bénéfices/risques virologiques :

- Interruption Thérapeutique ?
- Poursuivre le même traitement ?
- Recyclage de molécules ?

I. Modalités les plus favorables d'utilisation de nouvelles molécules. Exemple: Essais BENCHMRK 1-2 - Résultats à S48 CV < 50 c/ml

CV < 50 c/ml à S48 selon ARV du TO

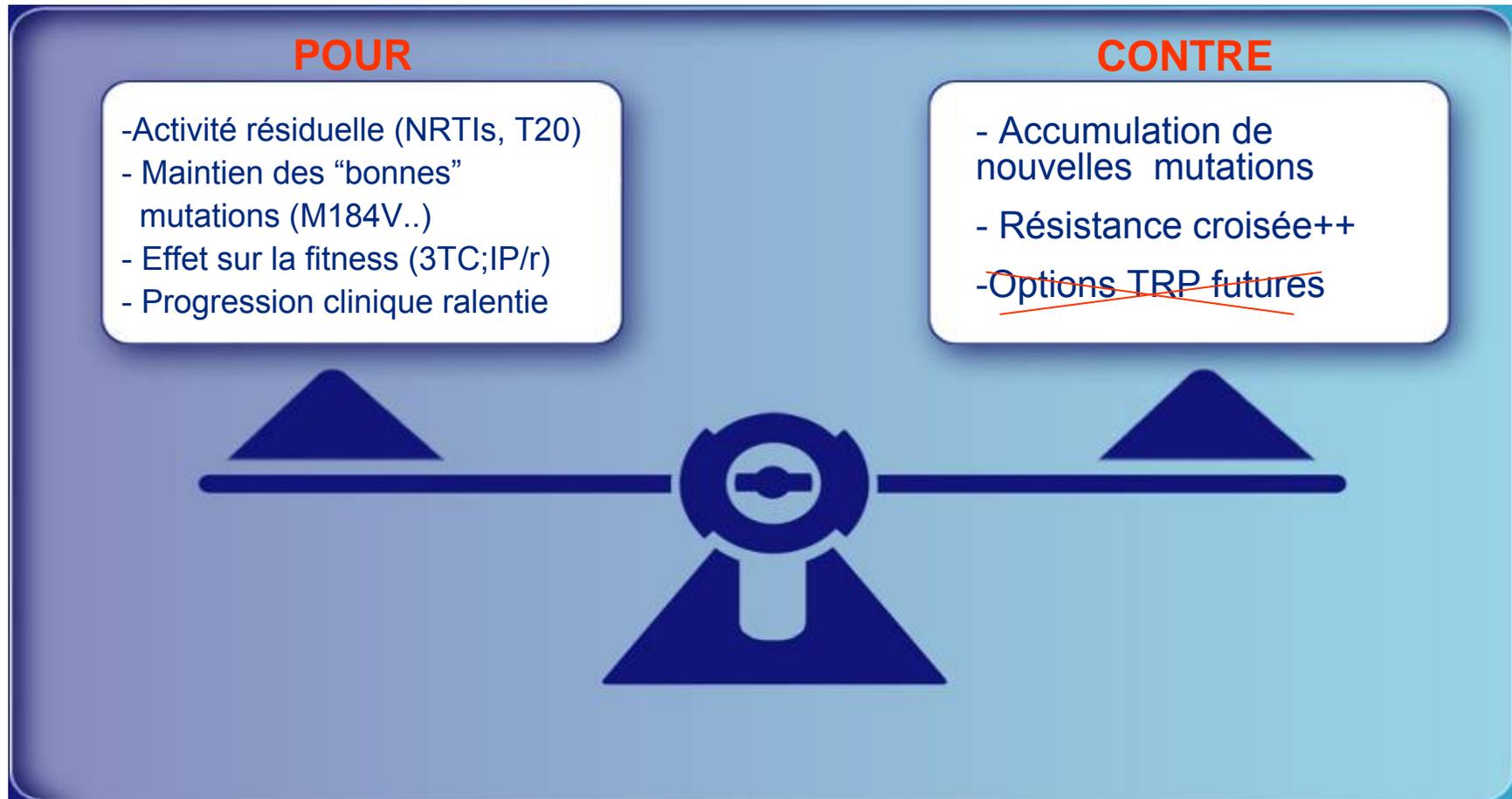
CV < 50 c/ml à S48 selon SSG du TO



II. Situations d'échecs moins favorables: Echec avancé, peu d'options disponibles (<2 molécules actives)

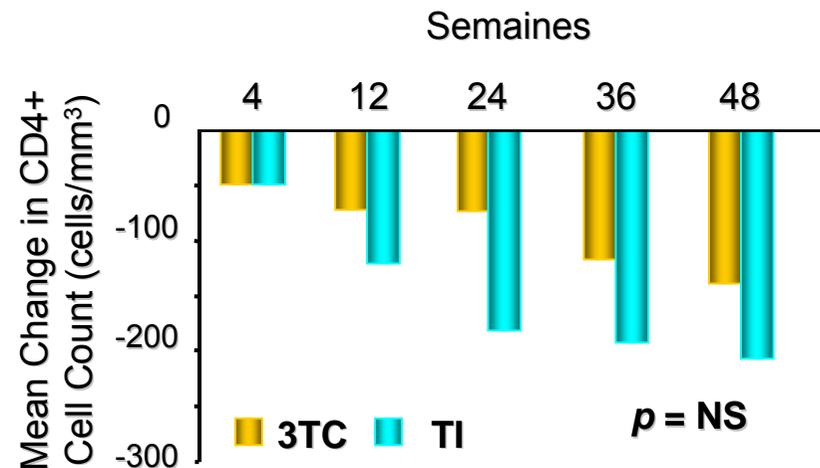
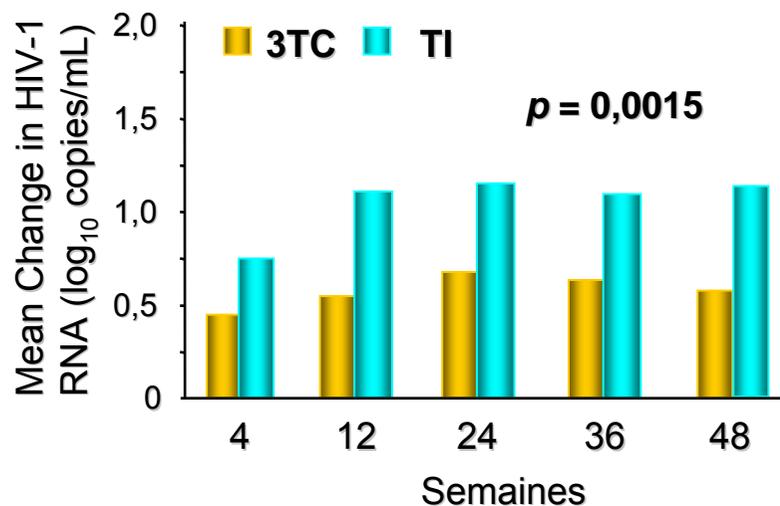
- 1) Interrompre le TRT : non recommandé (Ghosn J et al., AIDS 2005, 19:1643–1647.)
- 2) Poursuivre le même TRT? (Bénéfice immuno-virologique et clinique)
- 3) Maintien ou recyclage des classes de médicaments ayant une activité résiduelle ou une efficacité sur la capacité répliquative démontrée? (Activité résiduelle: NRTIs; T20. Fitness: 3TC, IP/r)

II.1) Maintien d'un Traitement inefficace Recyclage de molécules



II.3) Bénéfice immunovirologique du maintien de la 3TC seul vs interruption de traitement chez des patients en échec de HAART avec 3TC

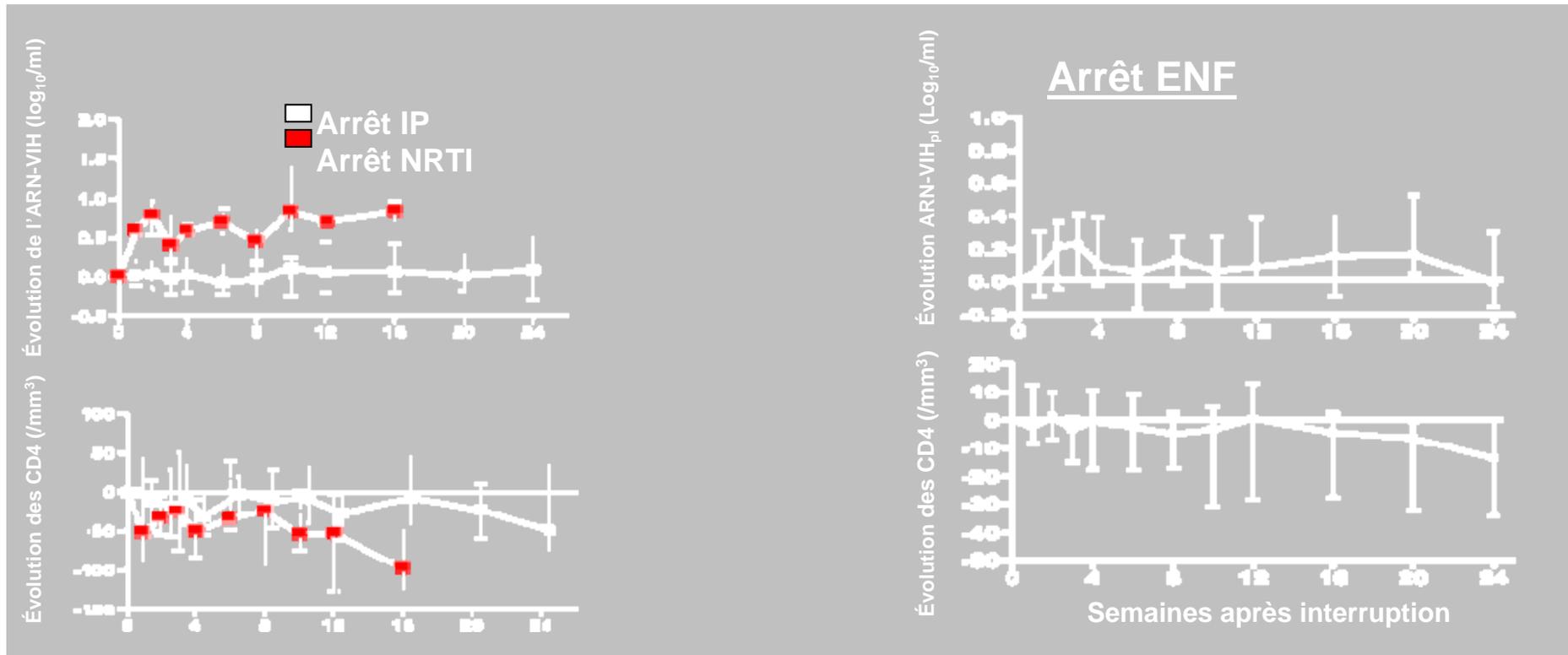
Augmentation moyenne de CV (ITT) Diminution moyenne des CD4 (ITT)



- Par rapport au bras interruption de traitement, 3TC seul (via la M184V) s'accompagne :
 - D'une capacité répliquative ralentie
 - De l'absence de sélection de nouvelles mutations
 - Resensibilise à AZT, d4T, TDF

II.4) Activité résiduelle des NRTI, IP et ENF

- 1) **NRTIs:** Les conserver (activité résiduelle $\sim 0.6 \log$)¹; 3TC $\sim 0.5 \log$ + réduction fitness)²
- 2) **Enfuvirtide:** Activité résiduelle $\sim 0.2 \log$ ³ + effet potentiel sur gain de CD4 via mutations V38A et N140I ? (3,4) bien que controversé (5)
- 3) **IP/r:** stabilisent CV et CD4 (fitness)
- 4) Ne pas maintenir les NNRTI (pas d'AR)



CONCLUSIONS

1. Ne pas laisser évoluer une virémie même faible (réensemencement des réservoirs; sélection continue des mutations...)
2. Ne pas attendre: Modifier ou intensifier précocément un traitement insuffisant ou inadapté.
3. Chez le patient prétraité: L'idéal: 1 nouvelle molécule + 2 molécules actives
4. Adapter en fonction du génotype et si ≤ 1 molécule active: recycler les molécules avec activité résiduelle potentielle , maintenir 3TC (effets « bénéfiques » de la mutation M184V sur la CR).
5. En cas d'absence de mutations sous traitement efficace: rechercher mutants minoritaires; mutations en dehors de gènes d'intérêt (RNAse H; domaine de connexion; Gag, sites de clivage; gp 120...):
Ces recherches ne font pas encore partie de la pratique courante.