

*Ne pas craindre l'avenir :  
Anticiper les lignes thérapeutiques*

*Jacques Izopet  
Laboratoire de Virologie  
CHU de Toulouse & INSERM U563*

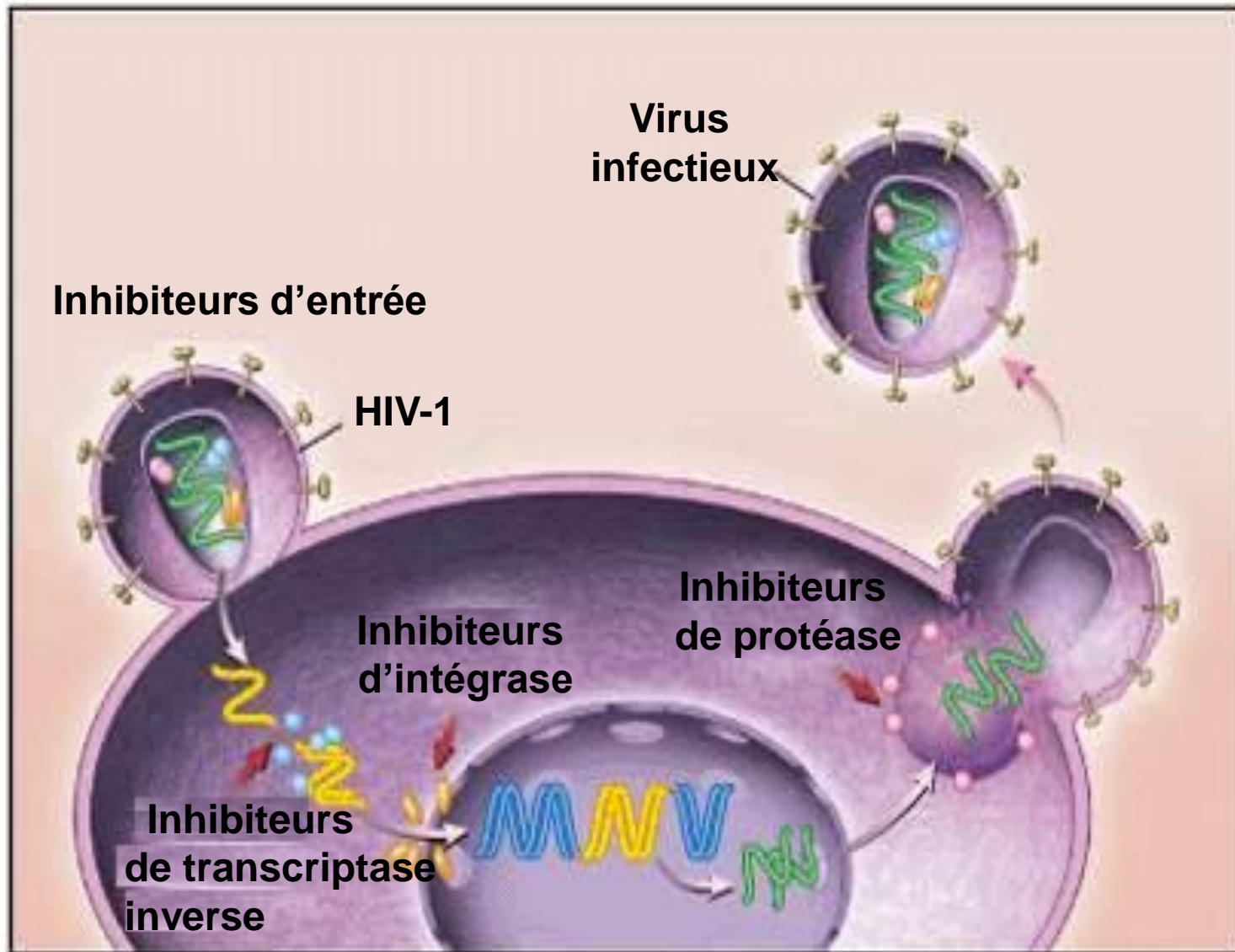


*Symposium Janssen Cilag  
JNI Lyon, 12/06/2009*

# Conflits d'intérêt 2008-2009

- ✓ Orateur pour un laboratoire pharmaceutique : *BMS, Gilead, MSD, Pfizer, Tibotec*
- ✓ Prise en charge par un laboratoire pharmaceutique de la participation à un congrès national ou international : *Abbott, Roche*
- ✓ Consultant : *non*
- ✓ Investigateur principal d'un essai de l'industrie pharmaceutique : *non*
- ✓ Parts sociales ou actions : *non*

# *Cibles des antirétroviraux*



*Repenser la 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique...mais  
consolider l'objectif*

Indétectabilité de la charge virale plasmatique



Prévention

- Emergence de virus résistants
- Activation du système immunitaire
- Transmission du virus

# Probabilité d'émergence de résistance

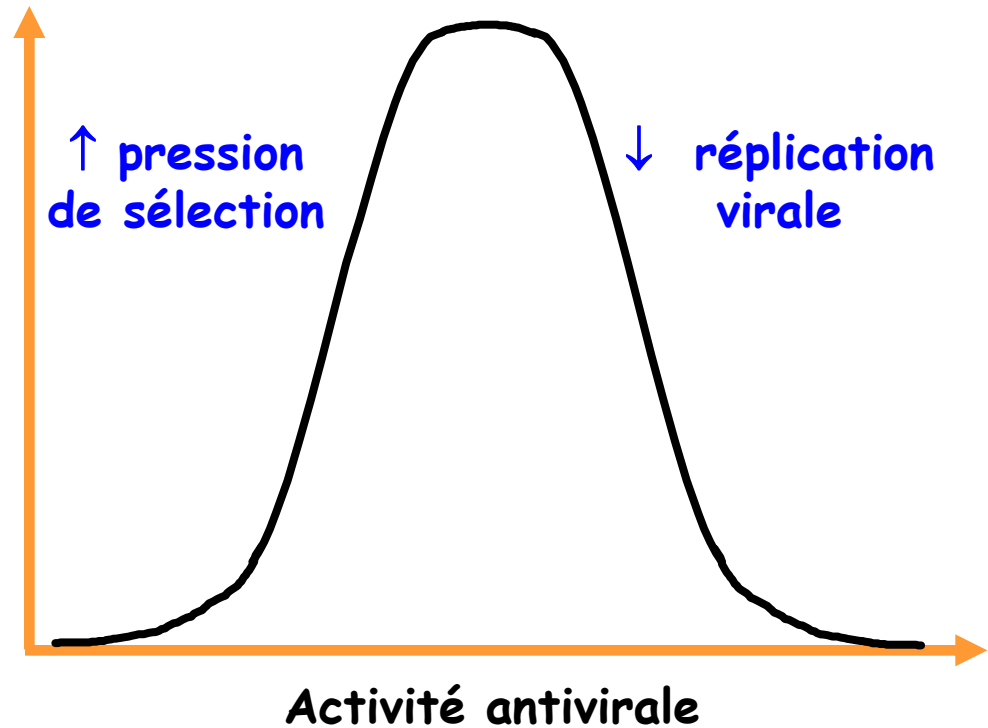
## Variabilité génétique du HIV

Taux de mutation ↑  
*0,25/g/cycle*

Recombinaisons ↑  
*3/g/cycle*

Dynamique répllication ↑

Probabilité



# ARN HIV plasmatique < 20 c/ml

Patient	Echantillon	Log ARN	Transcriptase inverse					Protéase					
			215 T	184 M	69 T	74 L	151 Q	30 D	46 M	48 G	50 I	82 V	84 I
1	ARN J0	5,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ADN M 30	< 1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	ARN J0	5,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ADN M 29	< 1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	ARN J0	5,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ADN M 36	< 1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	ARN J0	5,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ADN M 21	< 1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	ARN J0	4,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ADN M 29	< 1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	ARN J0	6,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ADN M 34	< 1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	ARN J0	6,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ADN M 35	< 1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	ARN J0	4,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ADN M 27	< 1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Données personnelles, non publiées

# *Les repères fondamentaux*

✓ **Seuil et délai :**

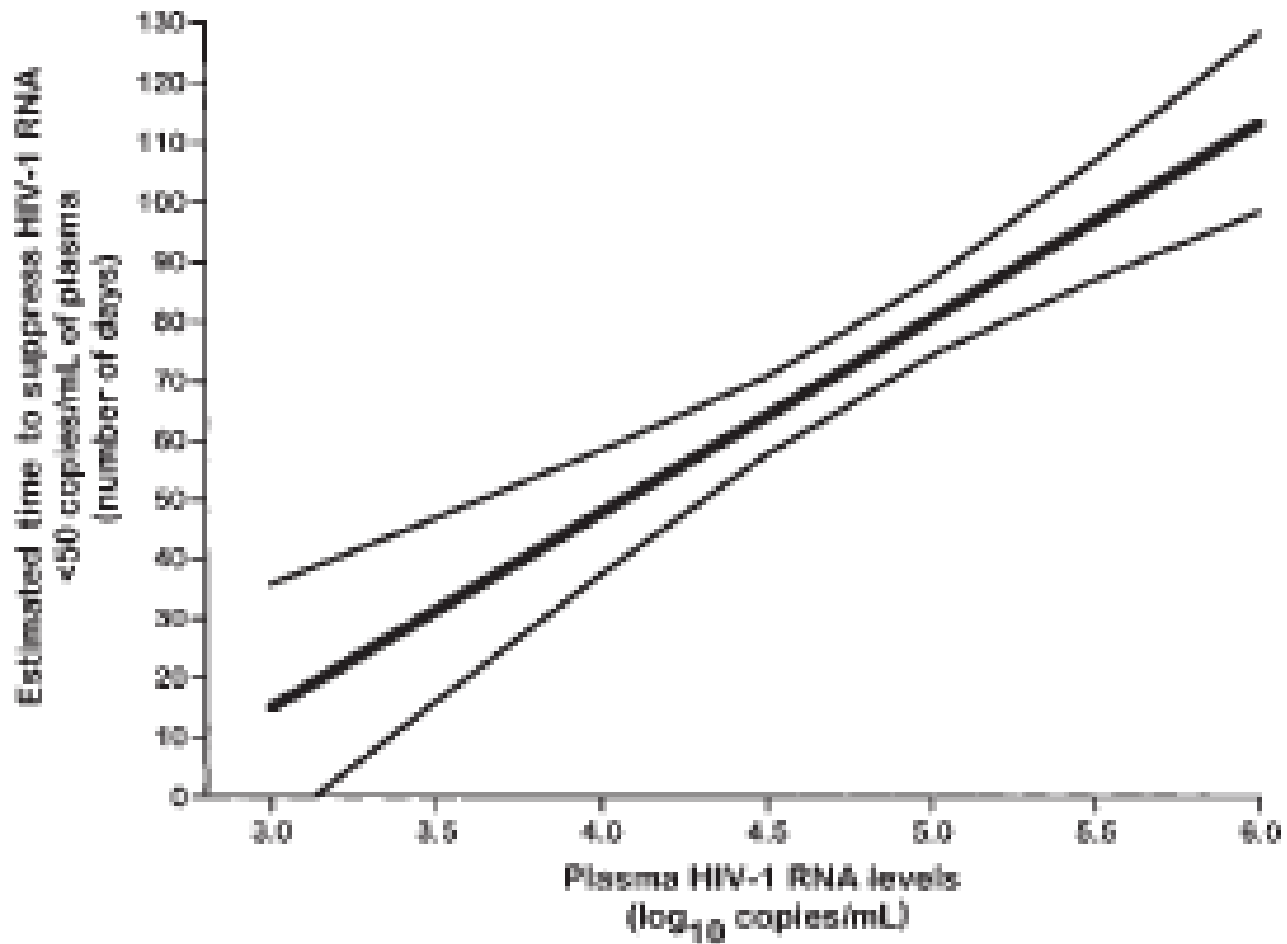
→  $\Delta > 2 \log$  à 1 mois

→  $\Delta < 50$  c/ml entre 3 à 6 mois

✓ **Prérequis : observance / tolérance / simplicité**

*Rapport du Groupe d'Experts 2008 sur la prise en charge médicale des patients infectées par le VIH, sous la direction du Pr Patrick Yéni [ 19 août 2008 ]*

# *Délai d'obtention du seuil à 50 c/ml*





# *Tests ultrasensibles pour la mesure de l'ARN HIV plasmatique*

## ✓ Tests commercialisés

- PCR temps réel :

  - CAP/CTM HIV-1 (Roche) : 20 c/ml

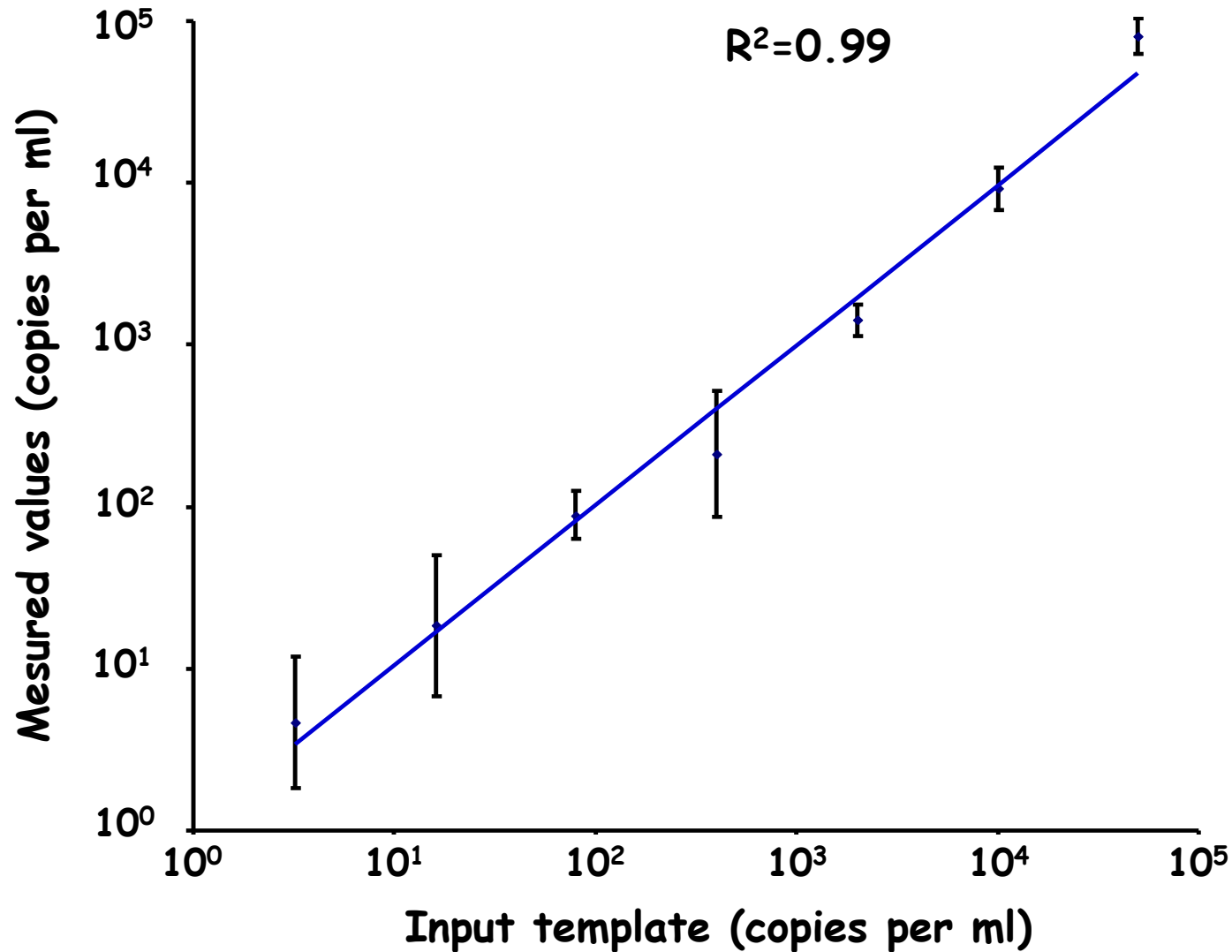
- TMA :

  - Aptima HIV-1 (Gen-Probe) : 17 c/ml

*Nugent JVM 09*

## ✓ Tests non commercialisés

# *Test à 2 copies/ml pour la mesure de l'ARN HIV plasmatique*

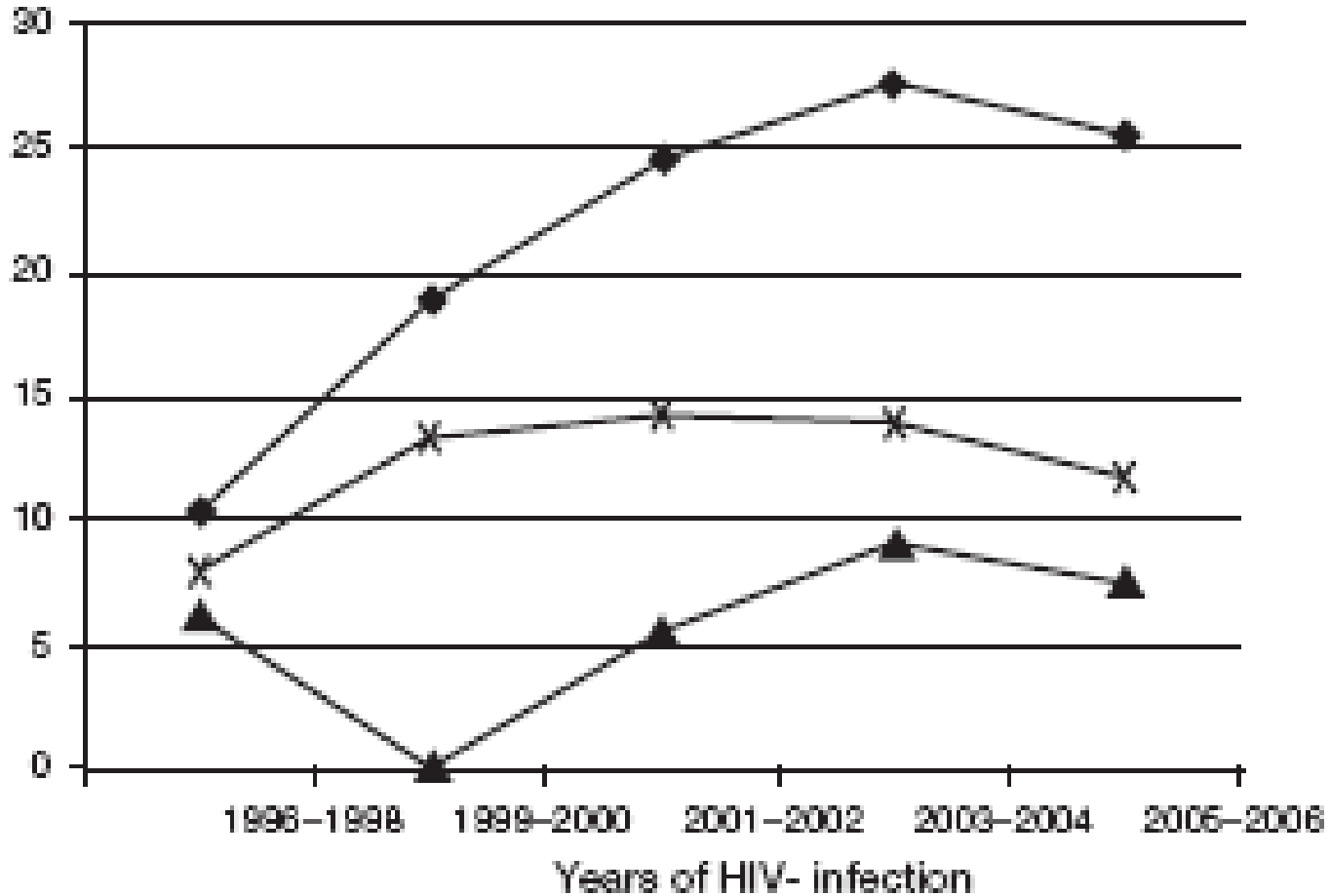


# *Variants résistants minoritaires*

## *< 20 % population virale*

- ✓ PCR en temps réel sélective : 0,01 - 0,1 %
- ✓ Séquençage conventionnel : 1 - 3 %
  - multiples échantillons après dilution limite
  - multiples clones moléculaires
- ✓ Séquençage de 2<sup>ème</sup> génération : < 1 %
  - **ultradeepsequencing**

# *Transmission de virus résistants*



- ◆ HIV-1 sous-type non B
- ✕ HIV-1 B resistant-virus
- ▲ HIV-1 non-B-resistant virus

# *Persistence de virus résistants transmis*

---

## Références

## Durée de persistance

---

*Delaugerre AVT 04*

> 2 ans

*Pao JAIDS 04*

> 2 ans

*Brenner AIDS 04*

> 2-7 ans

*Ghosn AIDS 06*

> 2 ans

---

# *Prévalence des mutations de résistance chez les patients naïfs*

Séquençage conventionnel  
5 - 15 %

*Wensing JID 05*  
*Yerly AIDS 07*  
*Descamps CROI 09*

Techniques plus sensibles  
x 2

*Johnson PLOSm 08*  
*Simen JID 09*

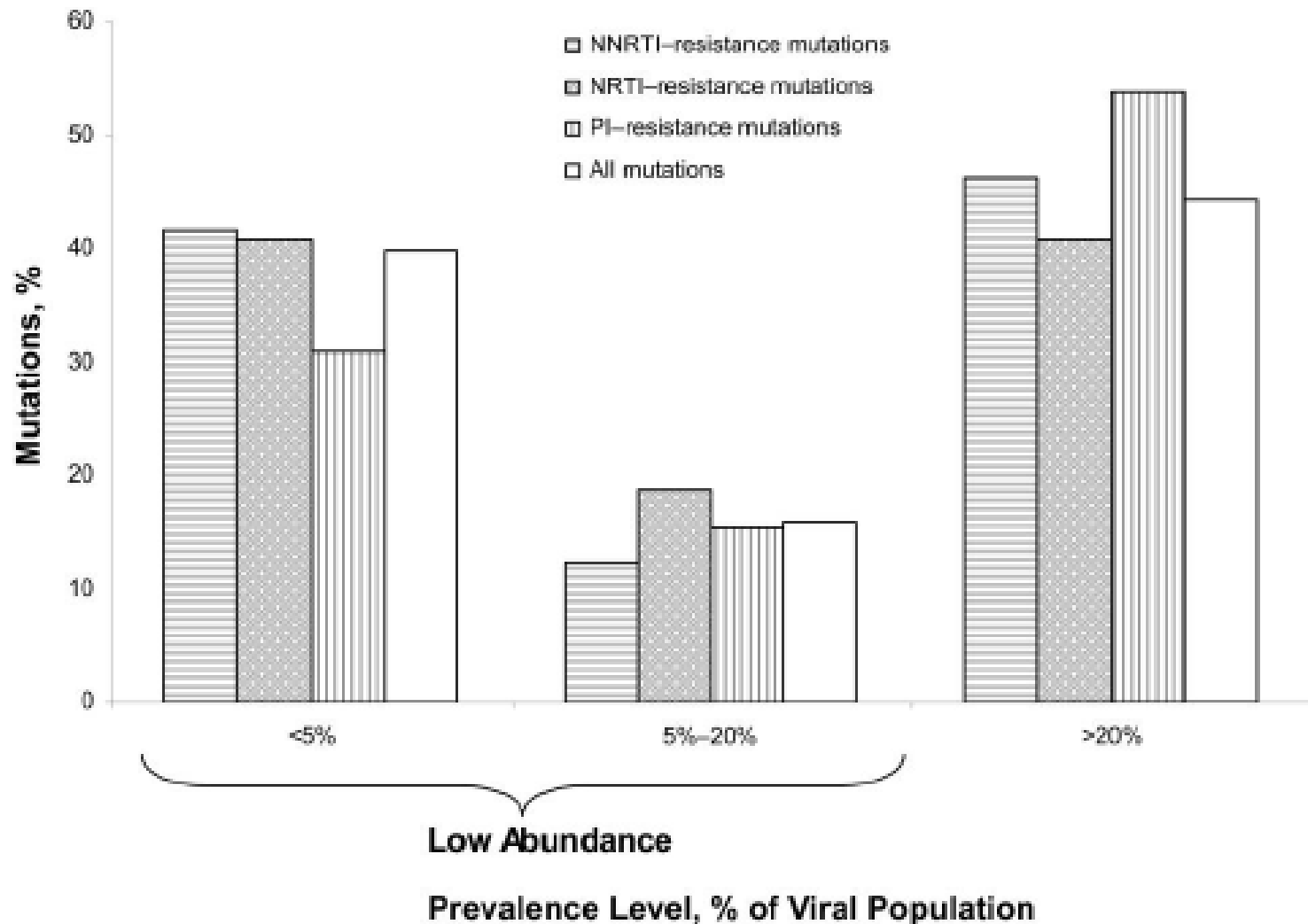
# *Impact clinique chez des patients traités par INNTI (n = 316)*

<b>Mutation Status</b>	<b>Treatment Success (n = 221)</b>	<b>Treatment Failure (n = 95)</b>
No detectable drug resistance mutation	219 (99.1%)	88 (92.6%)
Minority drug resistance mutation	2 (0.9%)	7 (7.4%)

*p = 0,0038*

# *Distributions des mutations*

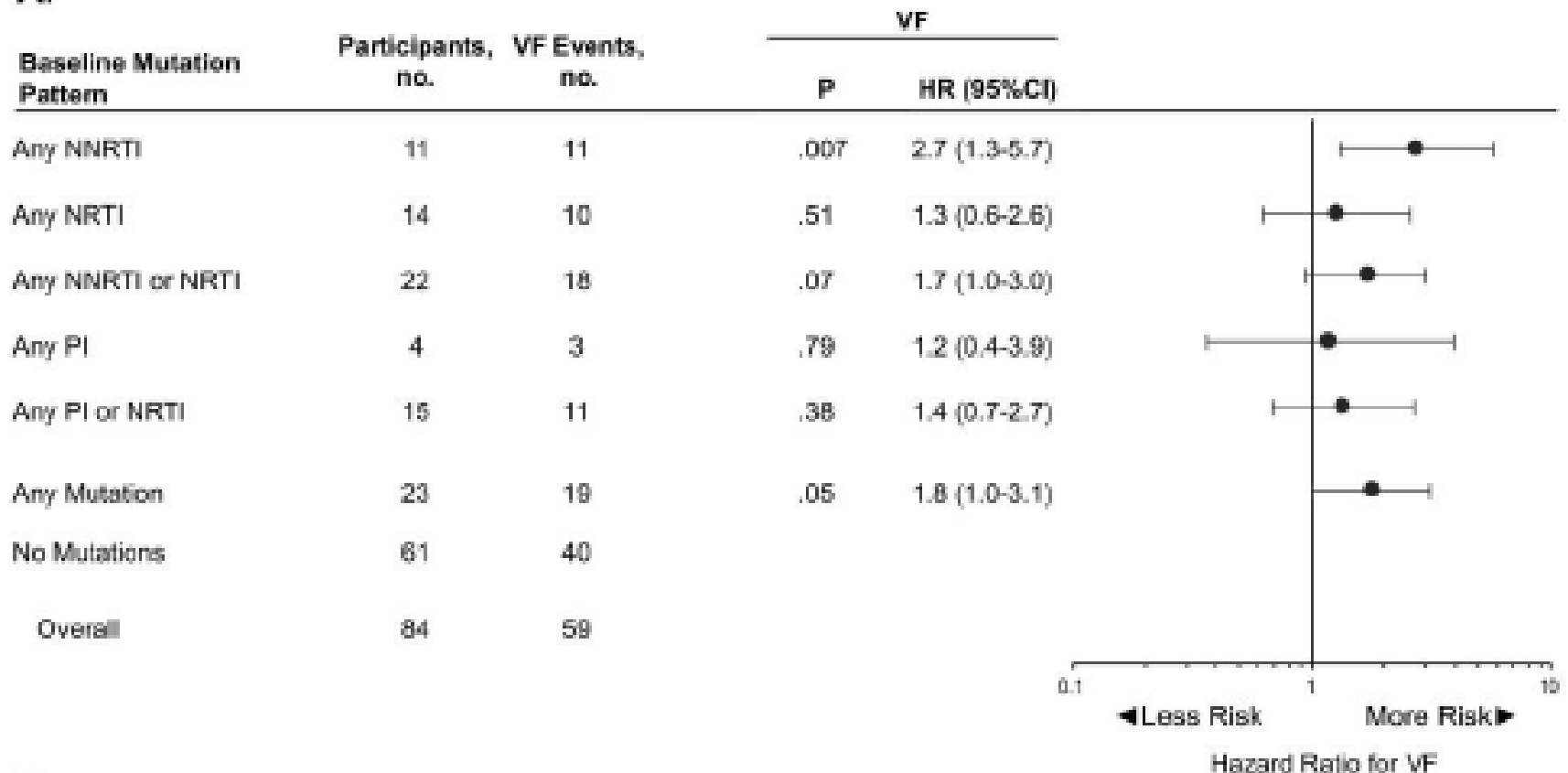
## *Etude FIRST (n = 264)*





# *Impact clinique chez des patients traités par INNTI (n = 264)*

**A.**



**B.**

# *Impact des virus résistants minoritaires non confirmé dans plusieurs études*

## ✓ ACTG 5095

→ 181 C dans RT et réponse à EFV ou NVP

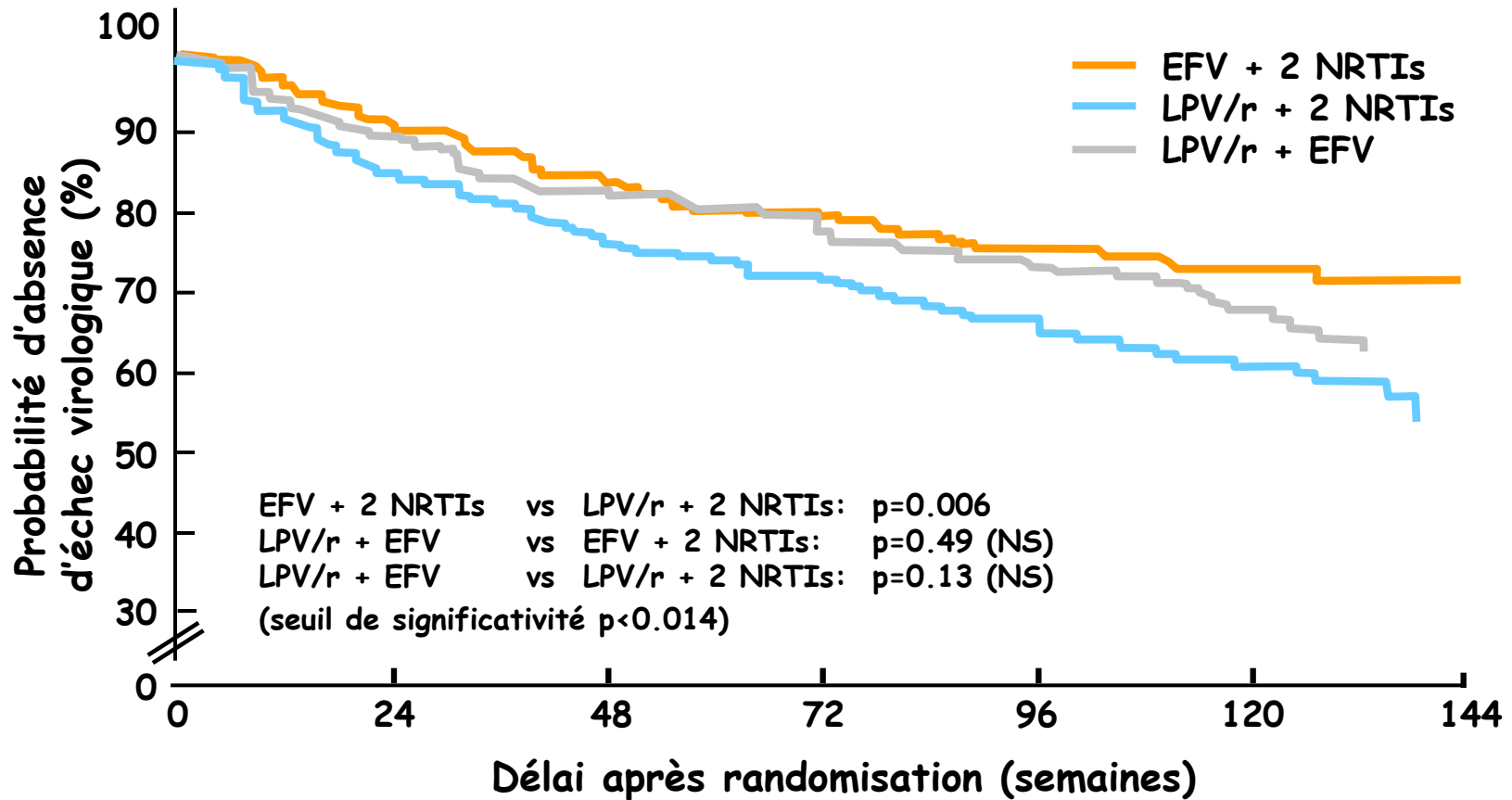
*Paredes CROI 08*

## ✓ Cohorte Aquitaine

→ 103 N, 184 V dans RT & 90 M dans PR et réponse thérapeutique

*Peuchant AIDS 08*

# ACTG 5142 : délai sans échec virologique



EFV + 2 NRTIs	250	210	186	173	142	73	19
LPV/r + 2NRTIs	253	210	185	168	140	74	14
LPV/r + EFV	250	215	189	181	149	73	17

# *ACTG 5142 : mutations de résistance chez les patients en échec virologique*

Génotype de résistance : 180/227 patients en échec

Caractéristiques	EFV + INTI (n = 250)	LPV/r + INTI (n = 253)	EFV + LPV/r (n = 250)
Echec virologique, n	60	94	73
Génotype, n	46	78	56
Toute mutation, %	48*	21	70*
Mutation INTI, %	30	19	11
Mutation INNTI, %	43*	3	66*
Mutation IP, %	0	0	4
Mutation 2 classes, %	26*	1	7

\*différence significative vs LPV/r

# *Impact clinique des mutations de résistance aux INNTI*

- ✓ Dans le contexte des stratégies thérapeutiques antérieures *Hogg Plos Med 06*
  - 1138 pts initiant un traitement entre 96-99
  - risque accru de décès associé à l'émergence de résistance aux INNTI : 3,02 (1,99-4,57)
- ✓ Dans le contexte de stratégies actuelles
  - traitement de relais instauré plus précocement
  - traitements plus efficaces fondés sur les nouvelles molécules de la classe (étravirine) et/ou d'autres classes

# Emergence de mutations de résistance aux IP et aux INTI dans les échecs sous IP en 1<sup>ère</sup> ligne

	KLEAN <sup>1</sup>		GEMINI <sup>2</sup>		CASTLE <sup>3</sup>		ARTEMIS <sup>4</sup>	
	FPV/r	LPV/r	SQV/r	LPV/r	ATV/r	LPV/r	DRV/r	LPV/r
	n = 444	n = 434	n = 187	n = 170	n = 440	n = 443	n = 343	n = 346
Mutations IP %	0,5	0,5	0,6	0	0,5	0	0	0,3
Mutations INTI %	0,7	1,1	3	2,4	1,6	1,1	0,3	0,6

<sup>1</sup>Eron Lancet 06 ; <sup>2</sup>Walmsley JAIDS 09 ; <sup>3</sup>Molina Lancet 08 ; <sup>4</sup>Ortiz AIDS 08

# ARTEMIS S96: résistance à l'échec

Nombre de patients , n	DRV/r (n=343)	LPV/r (n=346)
<b>VFs, n</b>	40	59
<b>Paired genotypes, n</b>	31	46
avec développement mutation majeure IP IAS USA <sup>1</sup>	0	0
avec développement mutation mineure IP (IAS-USA) <sup>1</sup>	4	7
	L10V I13V G16E I13V + G16E	I13V (n=2) L33V M36I A71V V77I A71T + V77I
avec dvlpt mutation majeure non-polymorphique IP <sup>2</sup>	0	0
avec dvlpt mutation mineure non-polymorphique IP	1	2
	L10V	A71V A71T
avec dvlpt (IAS-USA) INTI RAMs <sup>1</sup>	2	5
	M184V M184I/V	K70E M184V (n=3) M184I
<b>Paired phenotypes, n</b>	30	43
perte susceptibilité à une IP*	0	0
perte susceptibilité au FTC	2	4
perte susceptibilité tau TDF	0	0

\*DRV, LPV, APV, ATV, IDV, NFV, SQV and TPV

1. Johnson VA, et al. *Top HIV Med* 2007;15:119–25

2. Molina JM, et al. *ICAAC/IDSA* 2008. Abstract H-1250d

IAS-USA = International AIDS Society-USA; RAMs = resistance-associated mutations

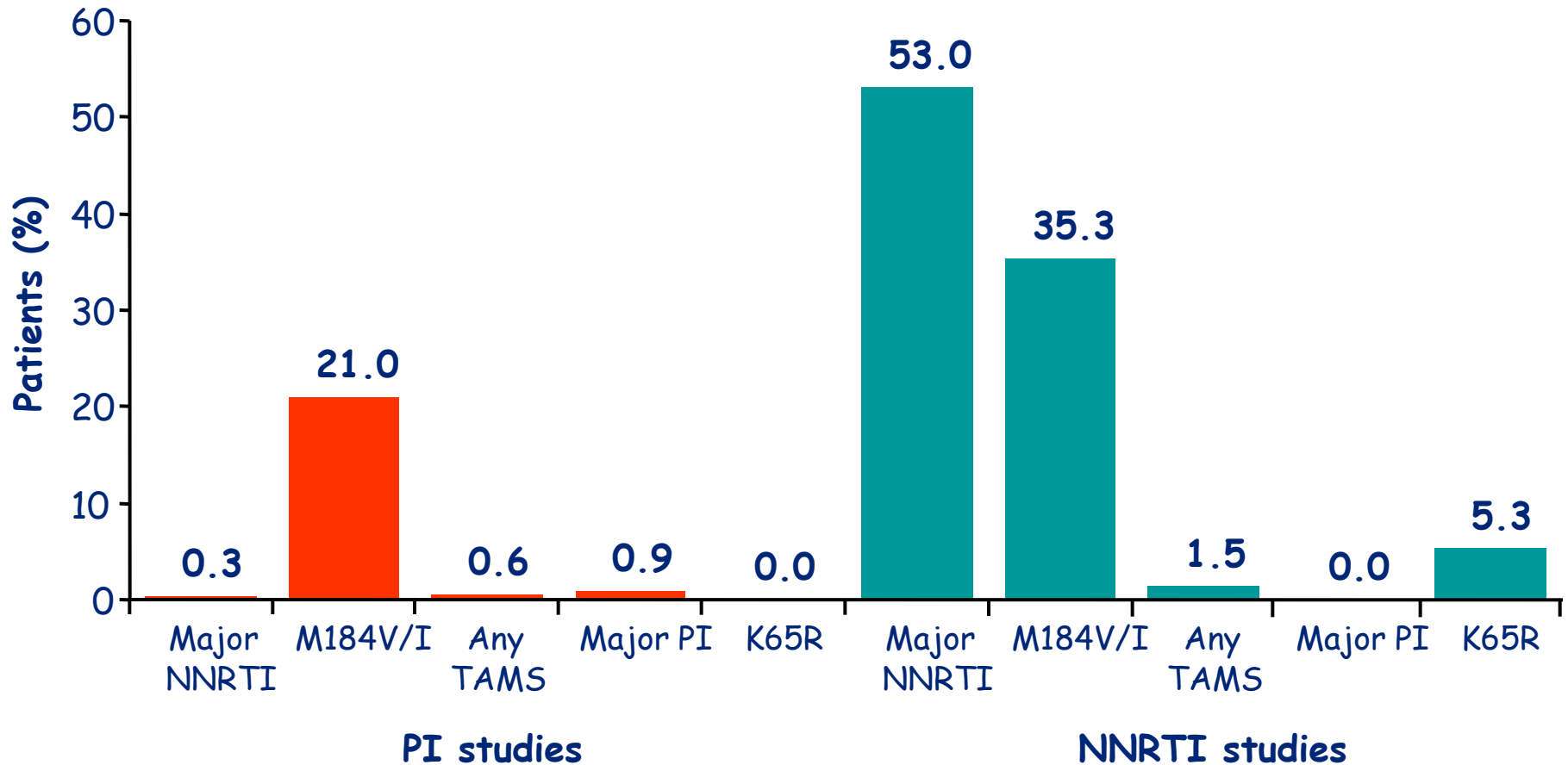
# *Emergence de résistance après une 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique*

Revue systématique de 20 essais cliniques  
30 bras thérapeutiques  
4212 pts sous INNTI  
3063 pts sous IP/r

Echec virologique à 48 semaines  
INNTI : 4,9 % (3,9 % - 6,1 %)  
IP/r : 5,3 % (4,4 % - 6,4 %)



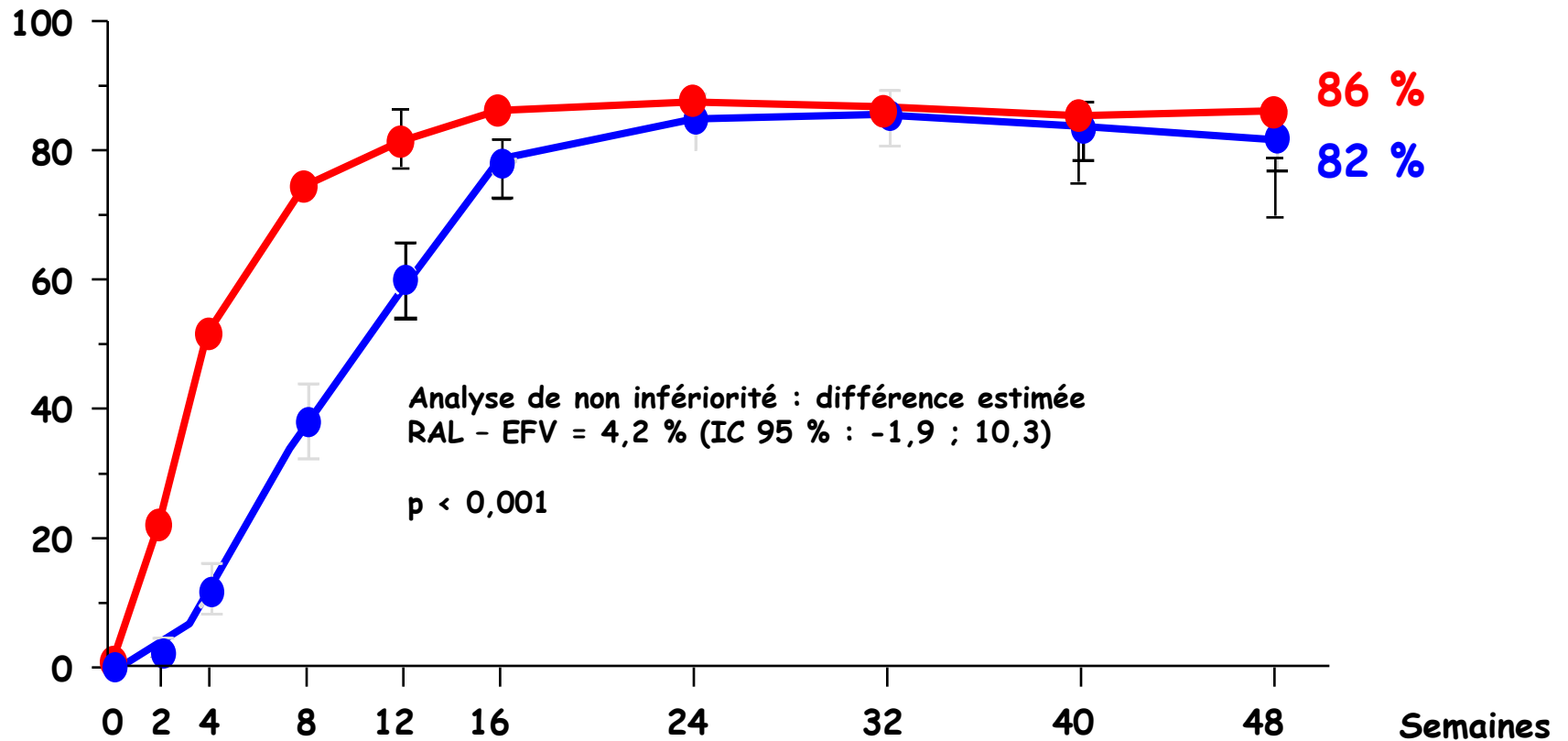
# *Incidence de la résistance génotypique à 48 semaines*



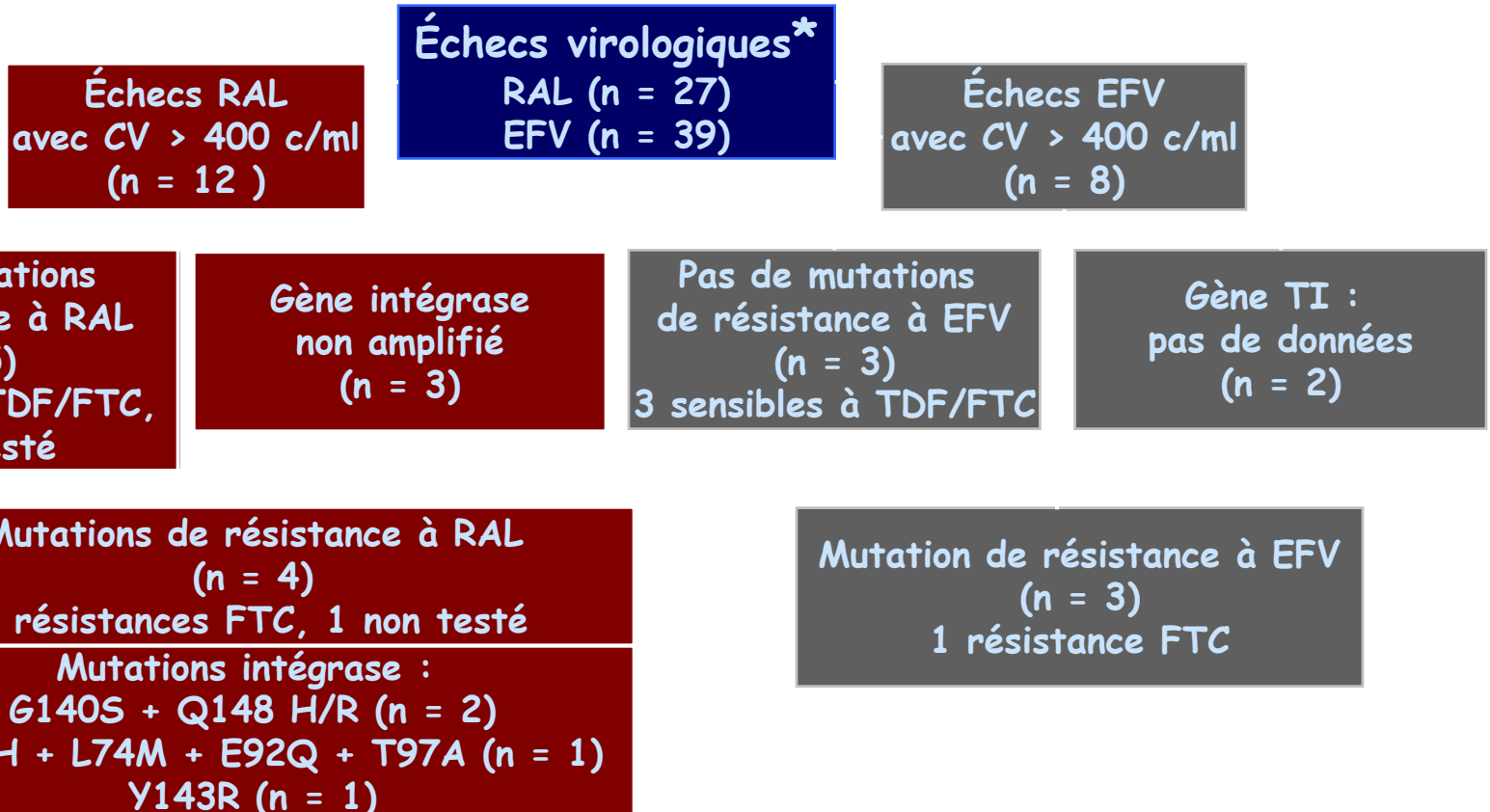
HAART = highly active antiretroviral therapy  
TAMS = thymidine-associated mutations

# Essai STARTMRK : RAL vs EFV

% CV < 50 c/ml



# Essai STARTMRK : analyse des échecs et résistances à S48



\* Définition échecs virologiques :

Non répondeurs : **CV > 50 c/ml à S24 ou au moment de l'arrêt**

Rebond virologique : **2 CV consécutive > 50 c/ml après réponse initiale**

# *Synthèse*

- ✓ Les patients initiant un traitement ARV présentent, pour la grande majorité, une **suppression virale prolongée au seuil de 50 copies/ml**
- ✓ Cette situation devrait permettre de réduire considérablement le nombre de patients porteurs de virus résistants

# *Synthèse*

- ✓ La question du moment optimal d'initiation du traitement reste non résolue
- ✓ La pertinence clinique des nouveaux outils virologiques (tests ultrasensibles pour la mesure de la charge virale & détection de variants résistants minoritaires) reste à évaluer