

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

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

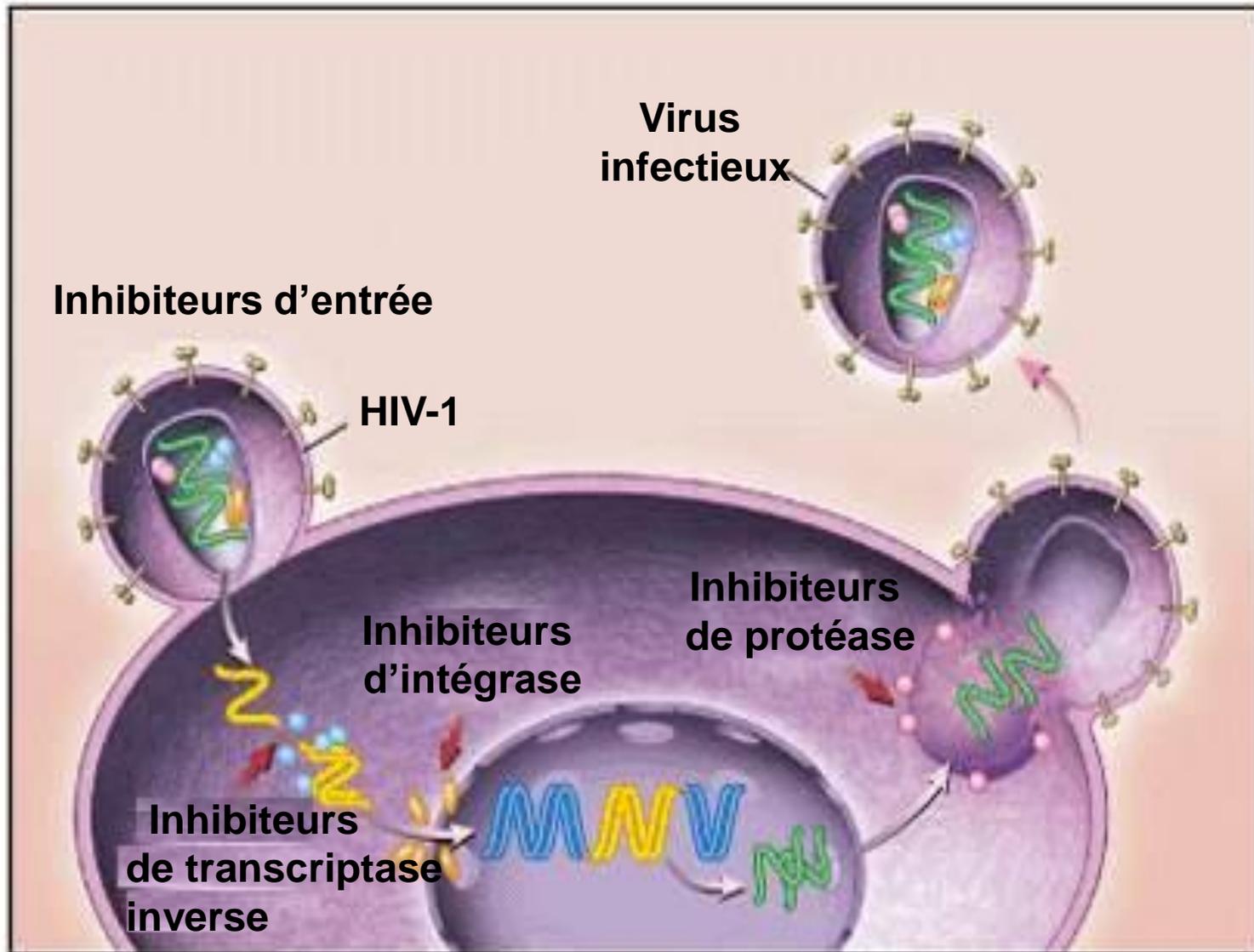


*Symposium Janssen Cilag
JNI Lyon, 12/06/2009*

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^{ère} 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

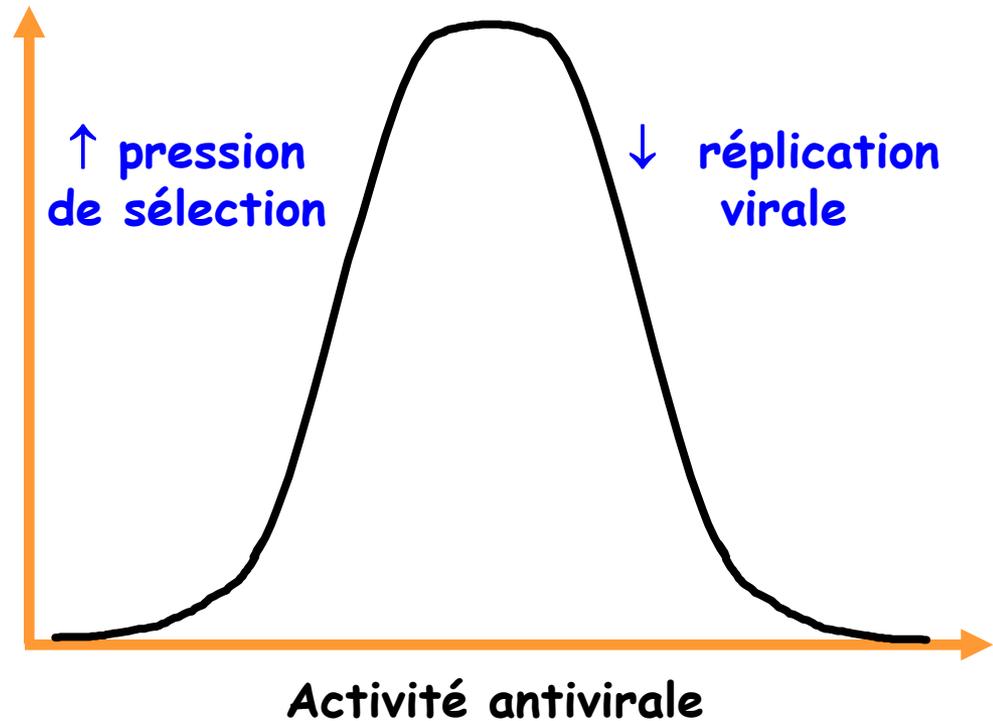
Variabilité génétique du HIV

Taux de mutation ↑
0,25/g/cycle

Recombinaisons ↑
3/g/cycle

Dynamique réplication ↑

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 :**

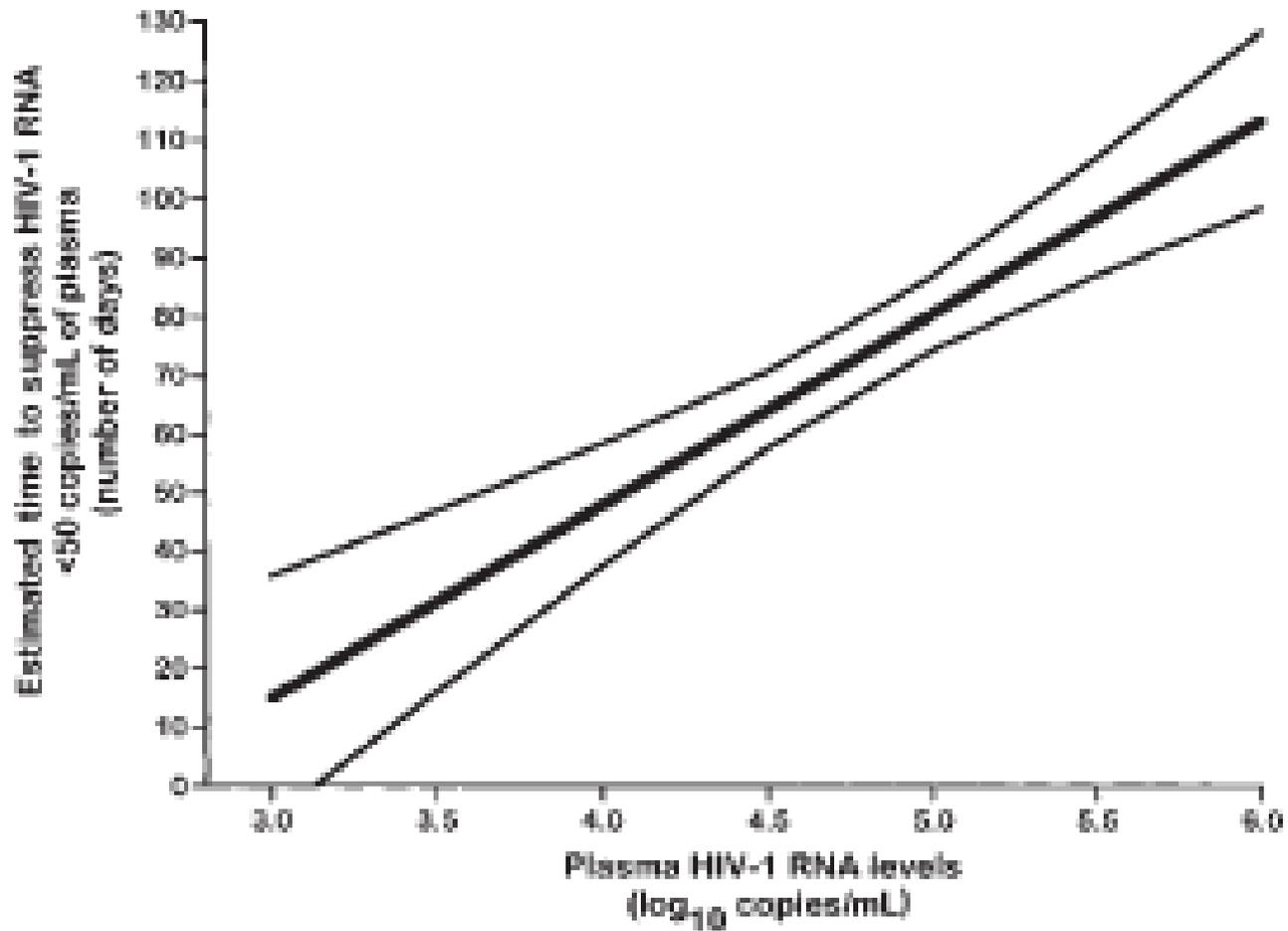
→ $\Delta > 2 \log$ à 1 mois

→ $\Delta < 50$ 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

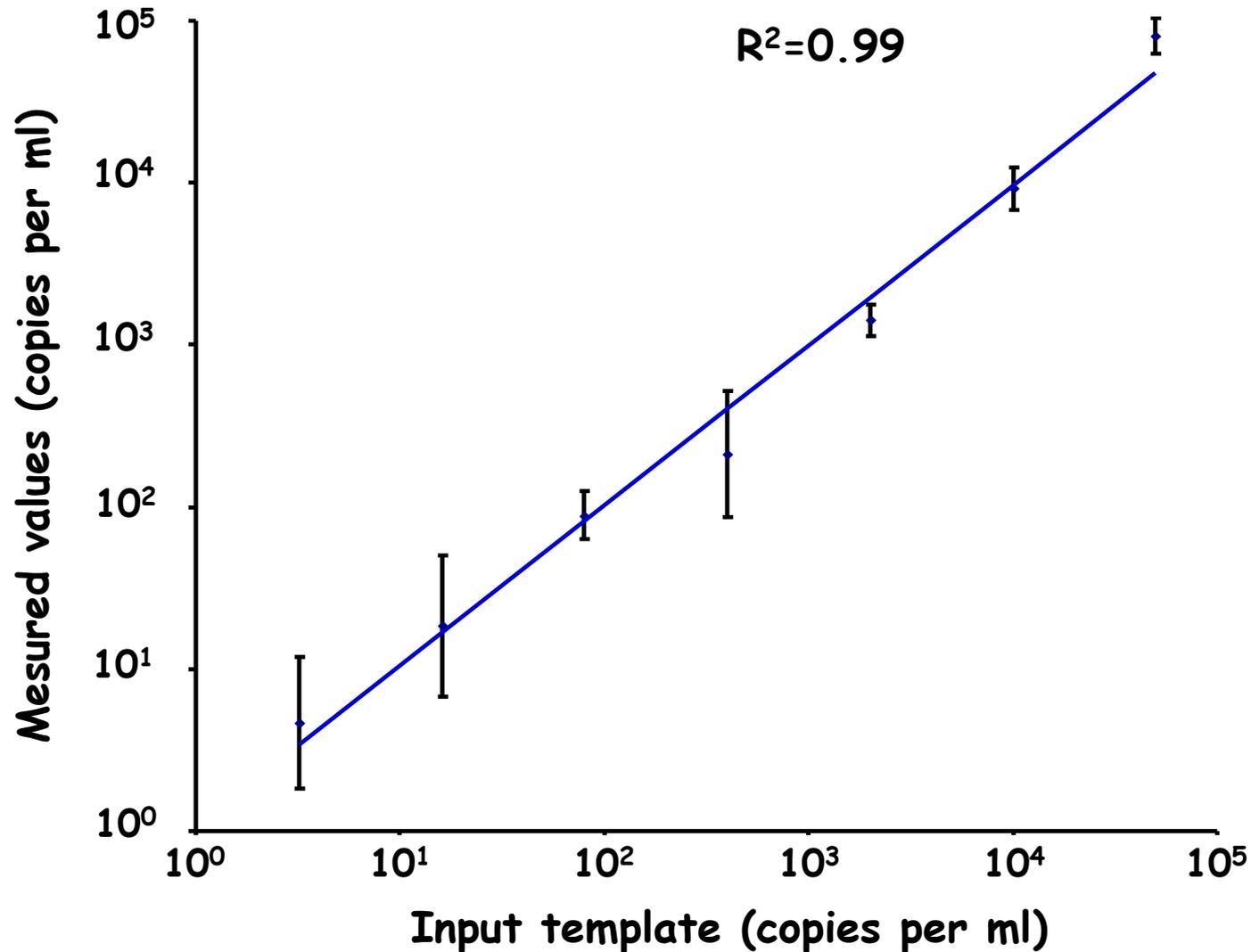
- TMA :

 - 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

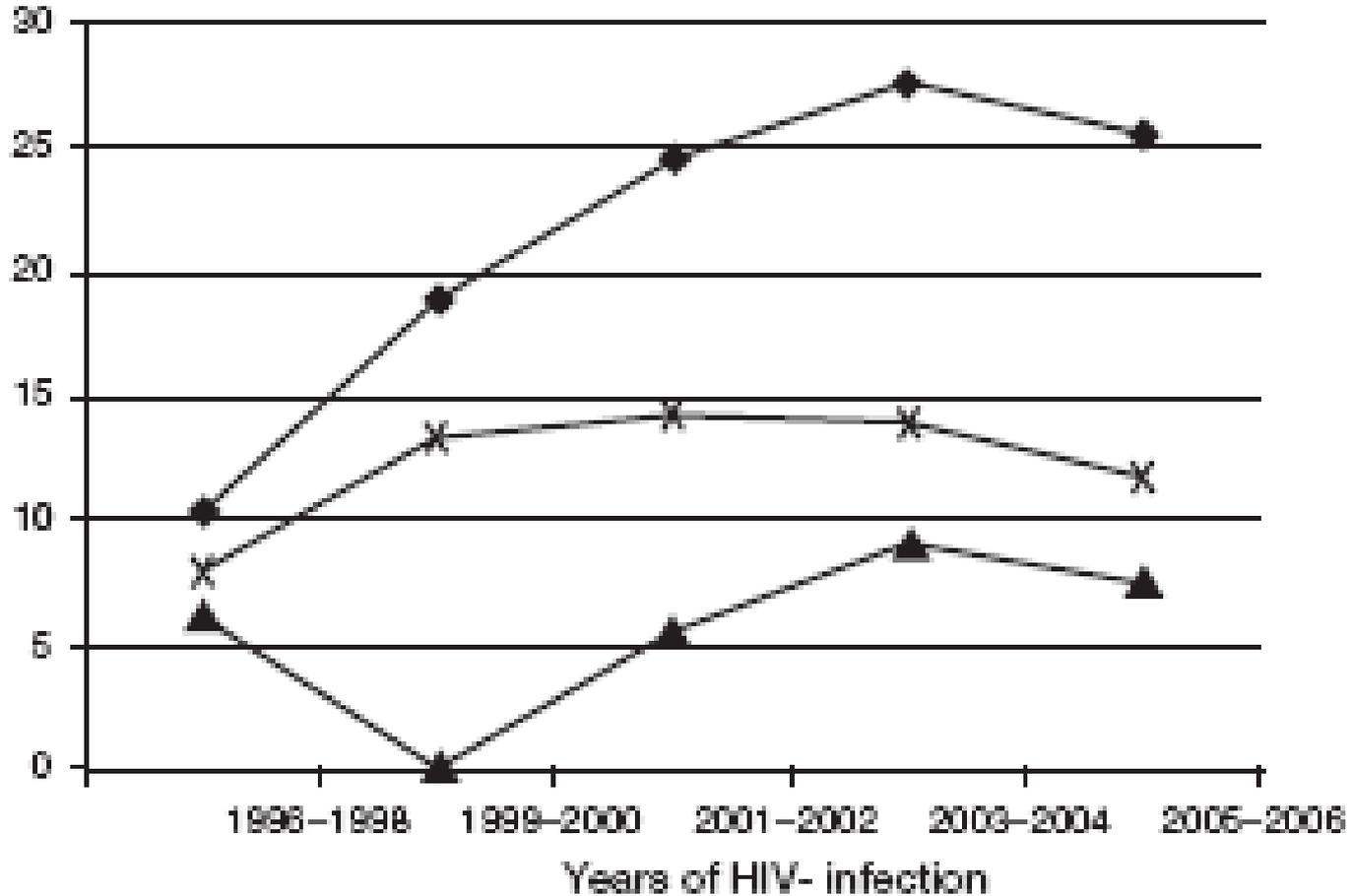


Variants résistants minoritaires

< 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^{ème} 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

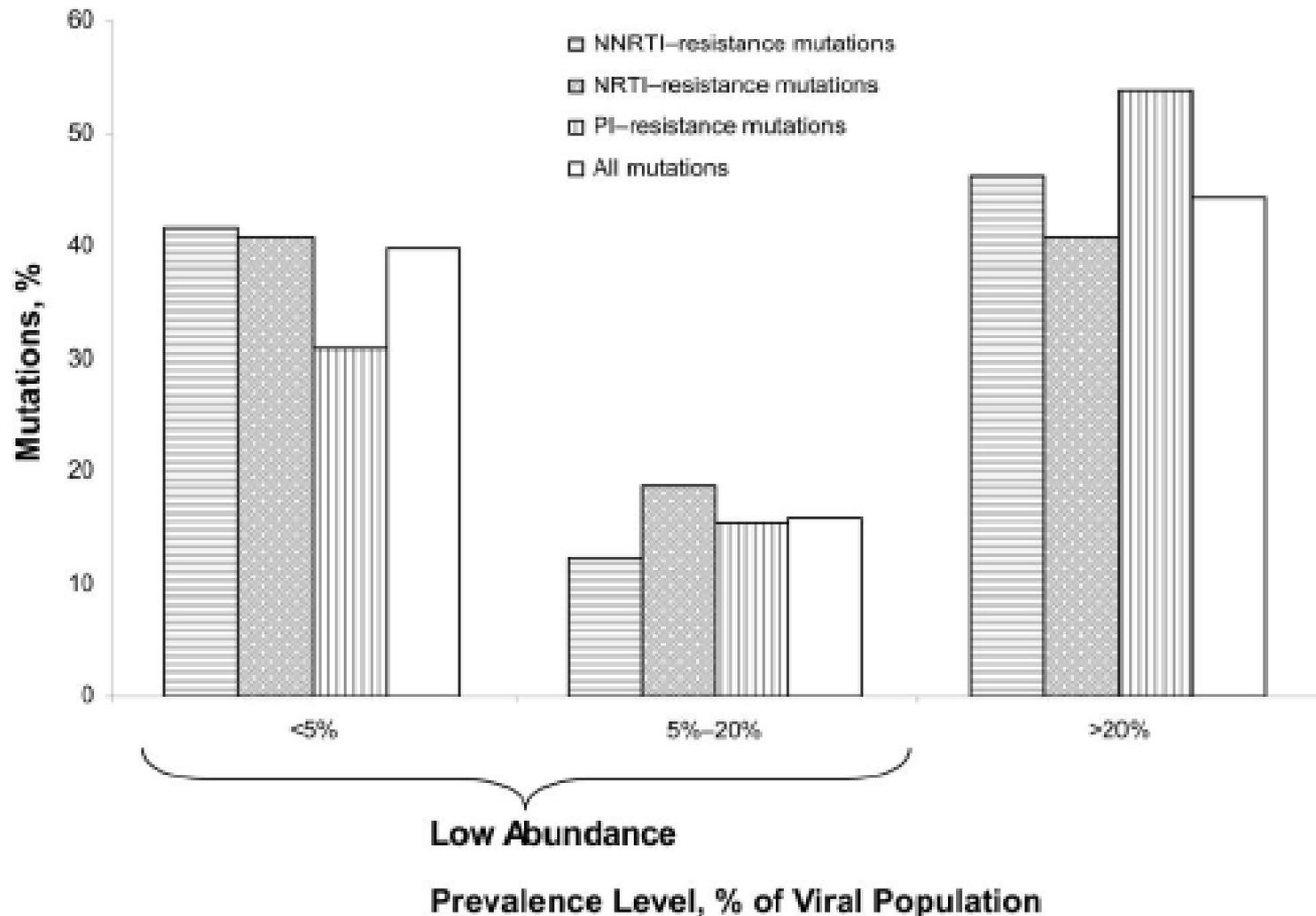
Impact clinique chez des patients traités par INNTI (n = 316)

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

p = 0,0038

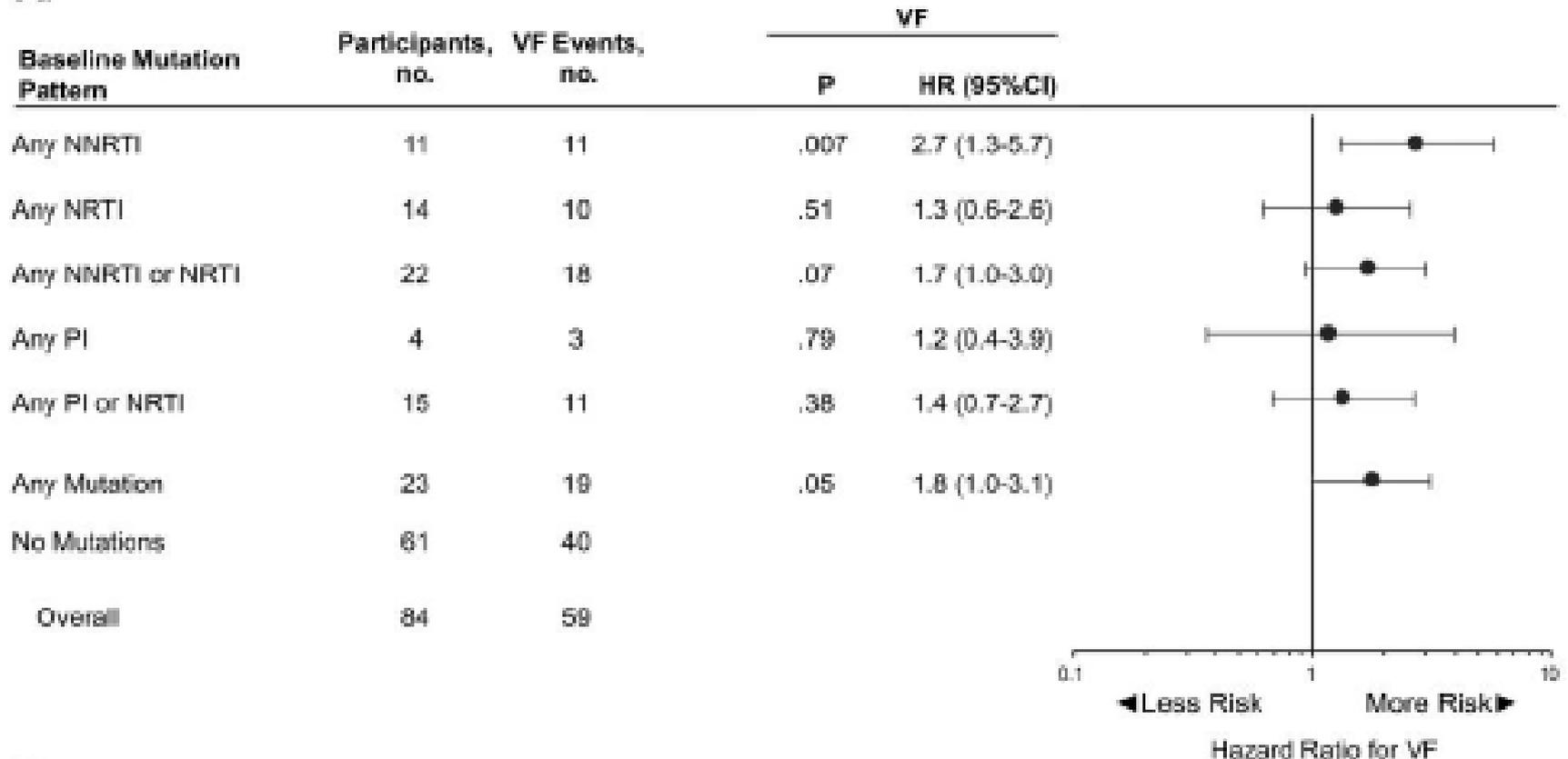
Distributions des mutations

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

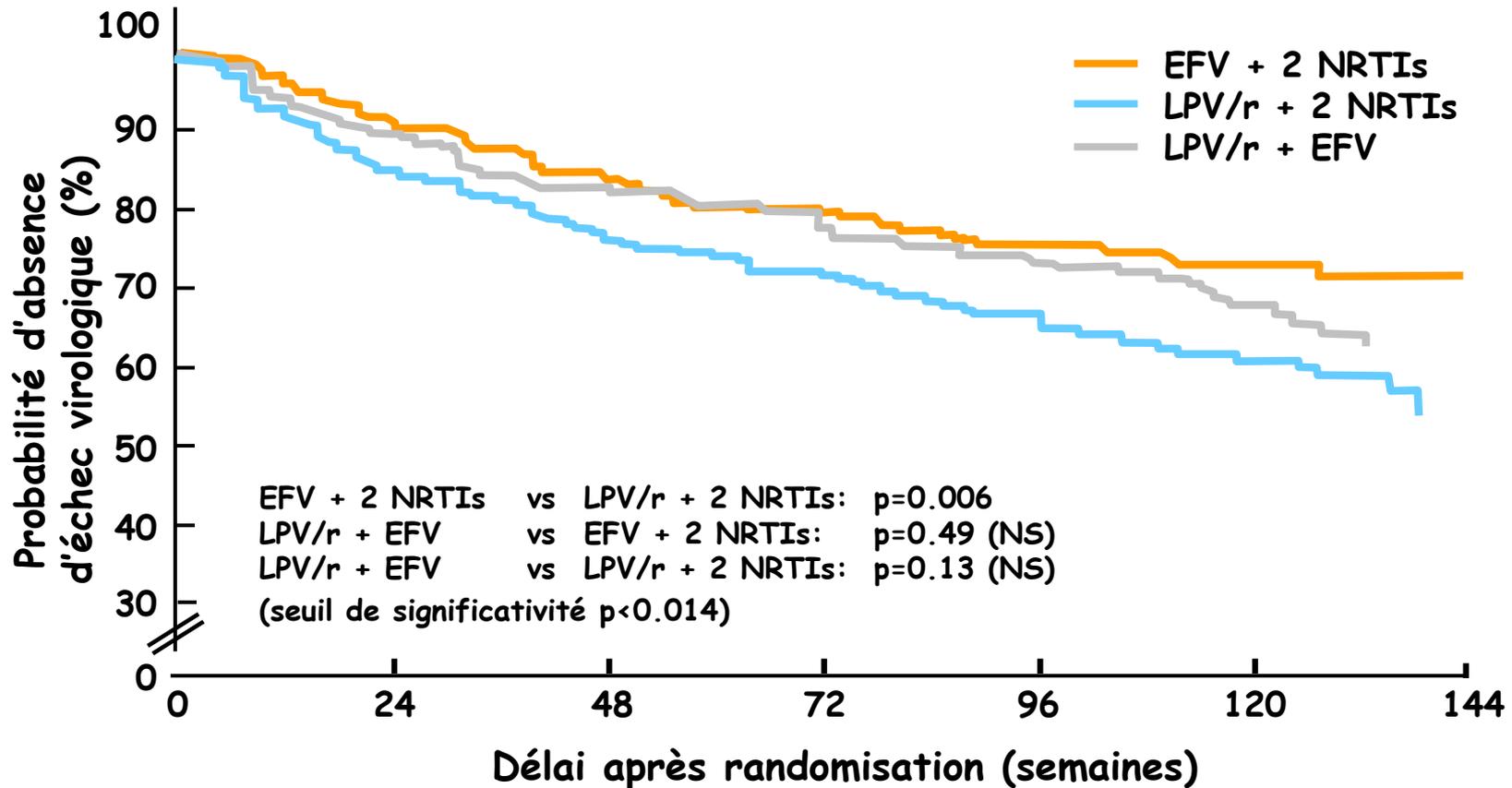
Paredes CROI 08

✓ 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^{ère} ligne

	KLEAN ¹		GEMINI ²		CASTLE ³		ARTEMIS ⁴	
	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

¹Eron Lancet 06 ; ²Walmsley JAIDS 09 ; ³Molina Lancet 08 ; ⁴Ortiz AIDS 08

ARTEMIS S96: résistance à l'échec

Nombre de patients , n	DRV/r (n=343)	LPV/r (n=346)
VFs, n	40	59
Paired genotypes, n	31	46
avec développement mutation majeure IP IAS USA ¹	0	0
avec développement mutation mineure IP (IAS-USA) ¹	4	7
	L10V I13V G16E I13V + G16E	I13V (n=2) L33V M36I A71V V77I A71T + V77I
avec dvlpt mutation majeure non-polymorphique IP ²	0	0
avec dvlpt mutation mineure non-polymorphique IP	1	2
	L10V	A71V A71T
avec dvlpt (IAS-USA) INTI RAMs ¹	2	5
	M184V M184I/V	K70E M184V (n=3) M184I
Paired phenotypes, n	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

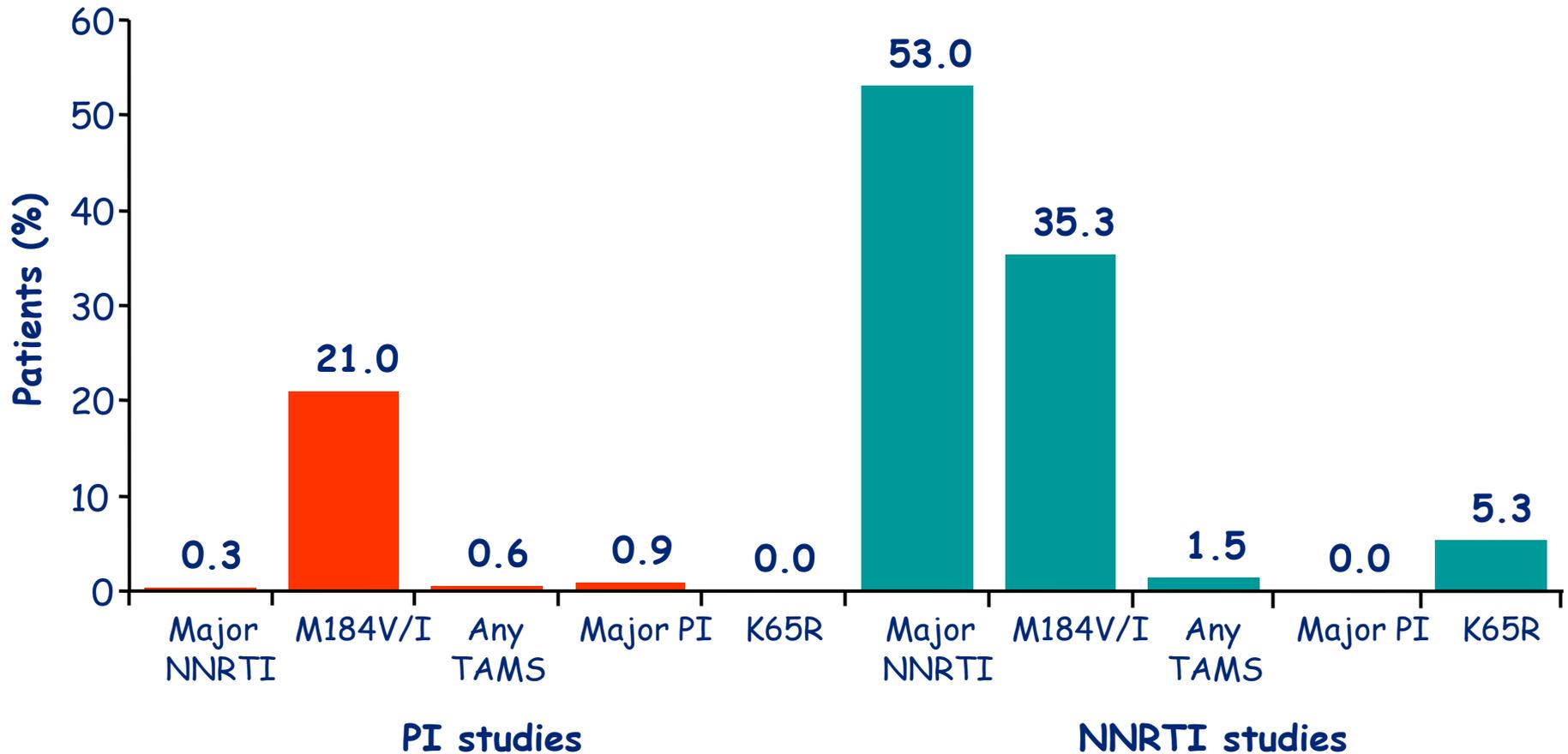
IAS-USA = International AIDS Society-USA; RAMs = resistance-associated mutations

Emergence de résistance après une 1^{ère} 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 %)

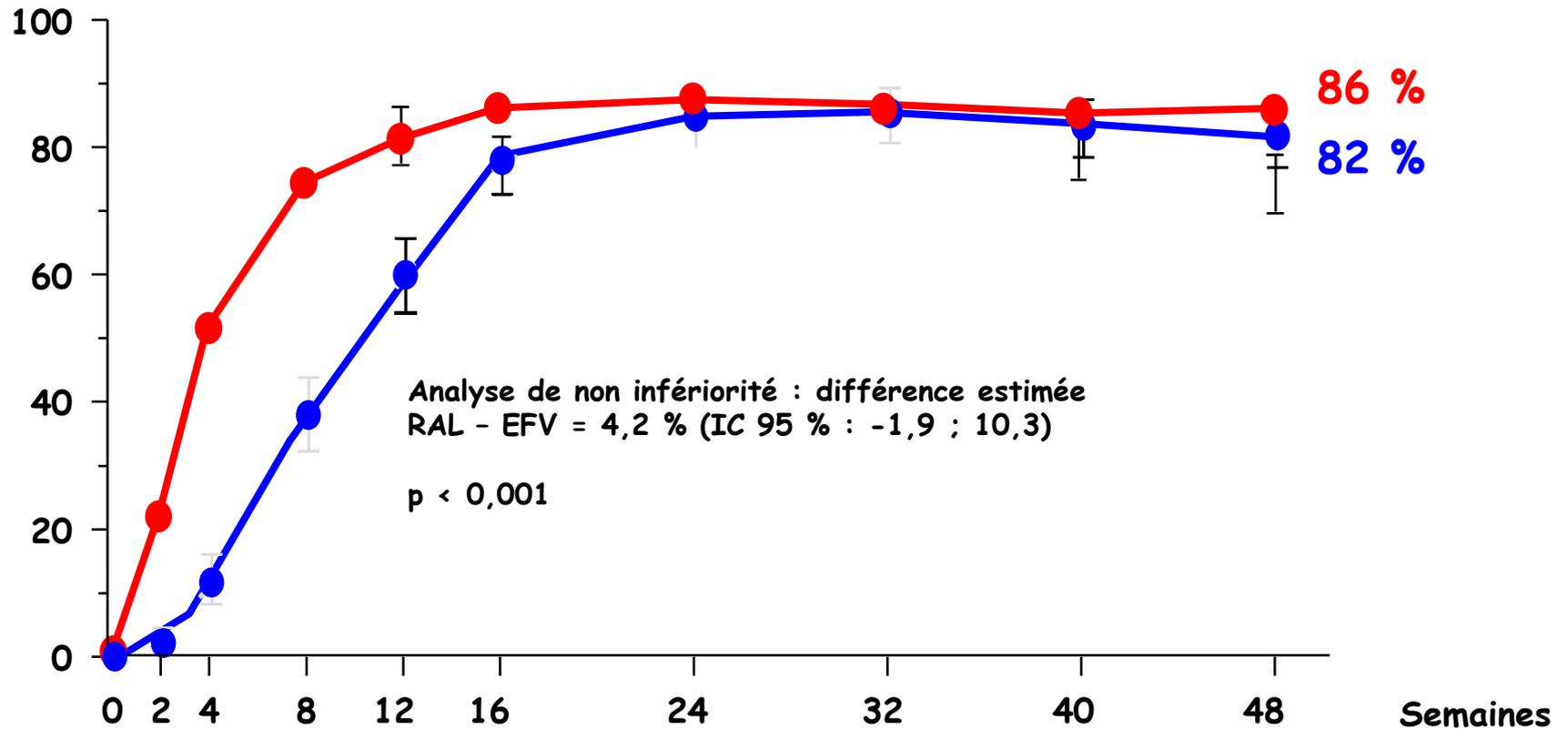
Incidence de la résistance génotypique à 48 semaines



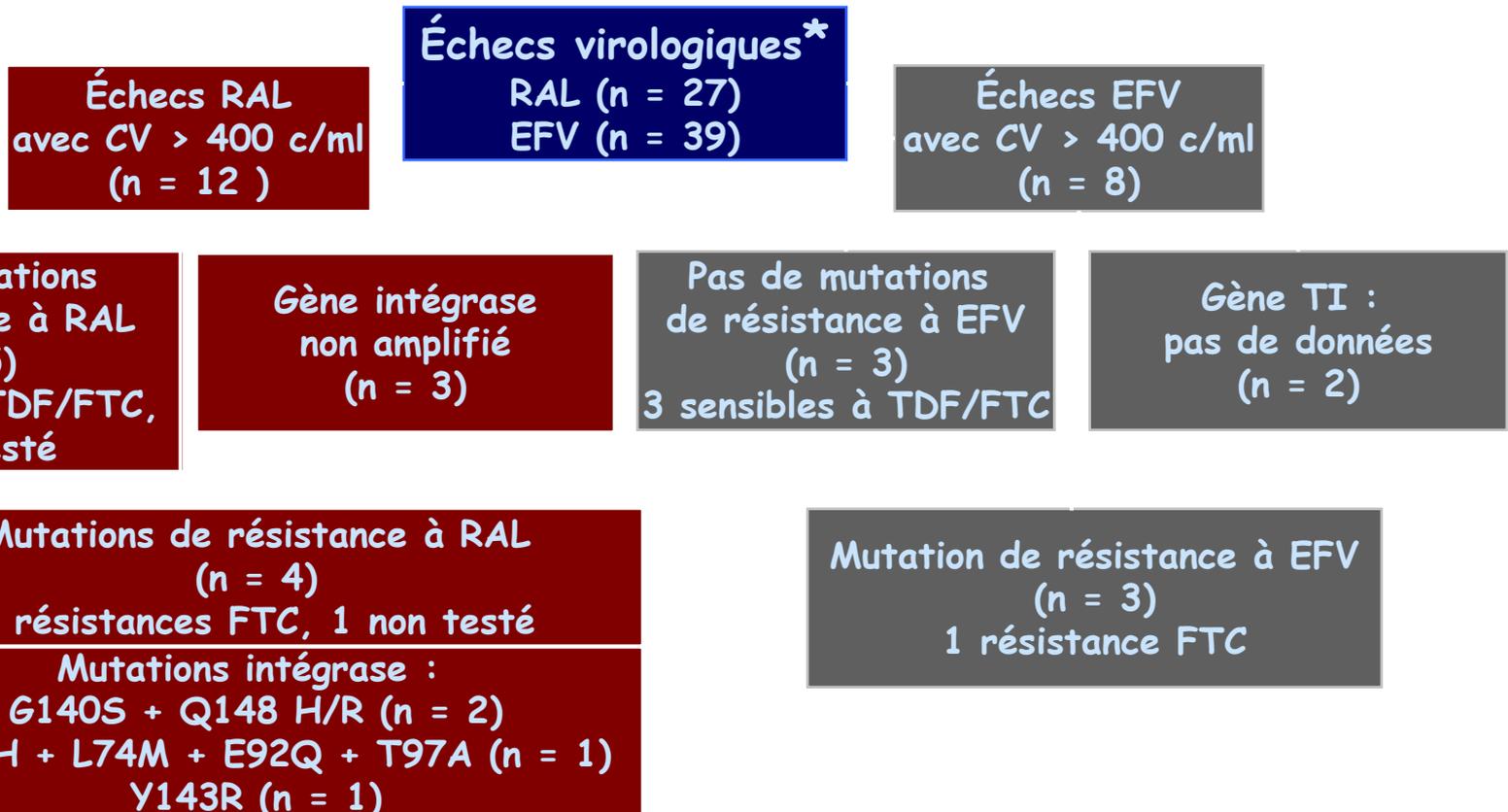
HAART = highly active antiretroviral therapy
TAMS = thymidine-associated mutations

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