

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

DES-C CMIT
Janvier 2005

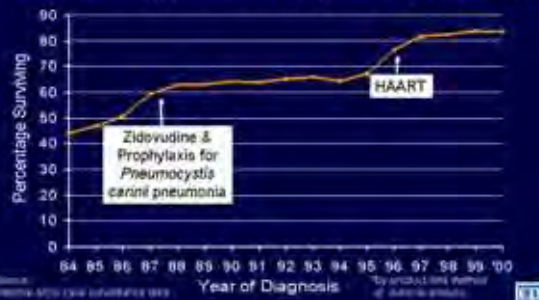
Pr François RAFFI
Maladies Infectieuses
Nantes
France



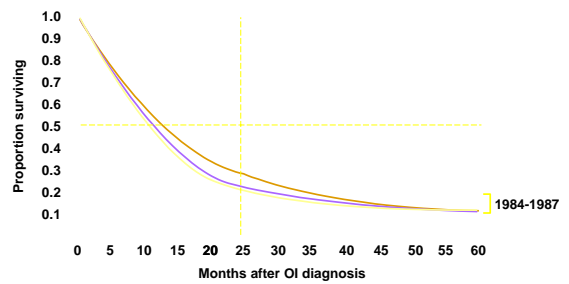
INTRODUCTION

- L'efficacité des combinaisons antirétrovirales puissantes (trithérapies), disponibles depuis 1996, est maintenant bien établie.
- La morbidité et la mortalité en rapport avec l'infection par le VIH ont diminué de façon très importante en France et dans les pays industrialisés.
- L'infection par le VIH est devenue une maladie chronique.

Proportion of AIDS Patients Surviving* at Least 1 Year after Diagnosis of First AIDS-Defining Opportunistic Illness, by Year of Diagnosis, 1984-2000

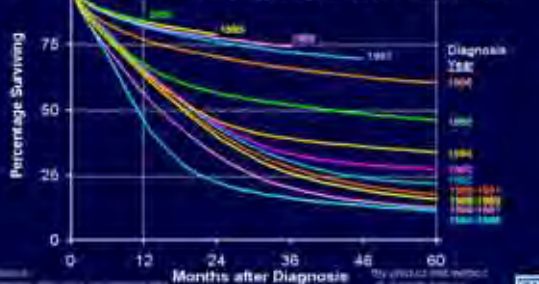


Limited survival in the pre-ARV era

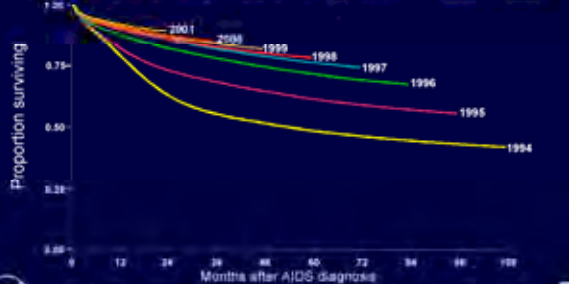


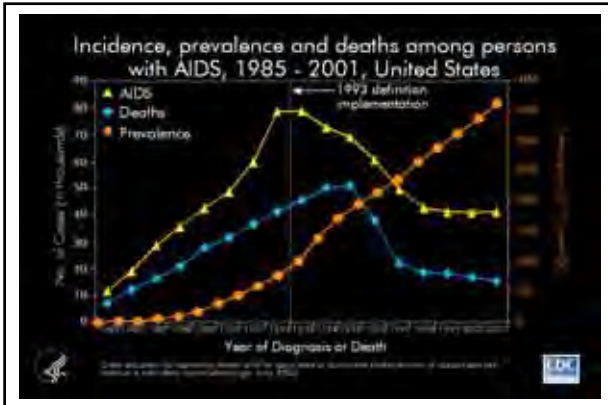
Source : National AIDS case surveillance data, CDC

Cumulative Proportion of AIDS Patients Surviving*, by Months after Diagnosis of the First AIDS-Defining Opportunistic Illness, for Different Years of Diagnosis of the Opportunistic Illness



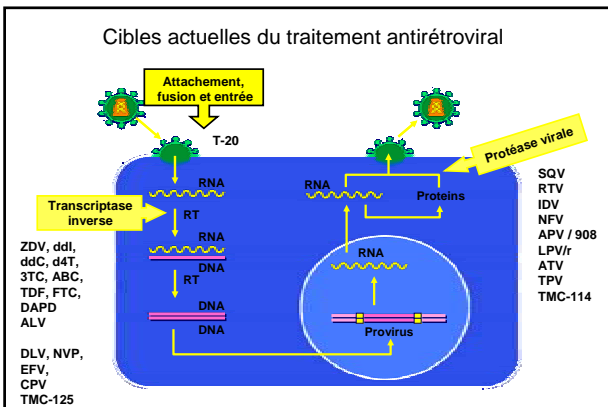
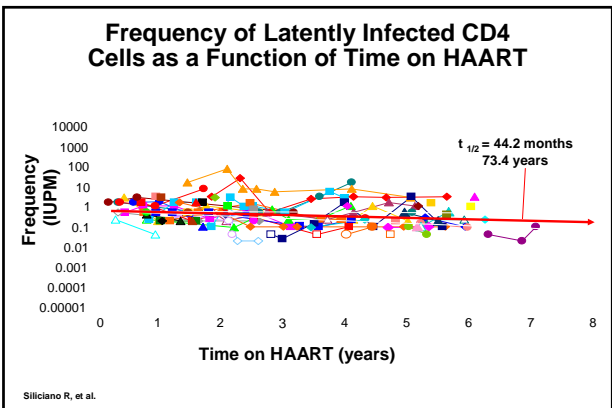
Proportion of Persons Surviving through 2002 by Number of Months after AIDS Diagnosis during 1994-2001 and by Year of Diagnosis—United States





- ### LIMITES DES MULTITHERAPIES (1)
- Toxicité des antiviraux
 - Effets secondaires plus fréquents que prévus
 - Anomalies métaboliques
 - >70% à 18 mois
 - Rôle des classes d'antiviraux ?
 - Anomalies neurologiques
 - les Cytopathies Mitochondriales
 - Interactions médicamenteuses
 - Adhésion incomplète au traitement
 - Relation adhésion/efficacité
 - Plus de 50% des patients ont une adhésion incomplète à long terme
 - Résistance
 - L'apparition de résistance est liée aux modalités d'adhésion

- ### LIMITES DES MULTITHERAPIES (2)
- Efficacité faible sur l'ADN Viral
 - Persistance du virus, sous une forme quiescente ou faiblement répliquée, au niveau des lymphocytes du sang périphérique, y compris chez les patients ayant depuis plus de deux ans un ARN-VIH plasmatique inférieur à 50 copies/ml
 - Restauration immunitaire incomplète vis-à-vis du VIH (CD4, CD8 spécifiques anti-VIH).
 - *En l'absence de nouvelle classe d'antiviraux l'éradication n'est plus l'objectif à court-moyen terme. On s'oriente plutôt vers l'obtention d'un état d'équilibre immunovirologique éventuellement favorisé par une immunothérapie*



- ### Traitements Antirétroviraux Disponibles En 2005:
- #### Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse
- INTI**
- Abacavir (Ziagen®, ABC)
 - Didanosine (Videx®, DDI)
 - Emtricitabine (Emtriva®, FTC)
 - Lamivudine (Epivir®, 3TC)
 - Stavudine (Zerit®, D4T)
 - Zalcitabine (Hivid®, DDC)
 - Zidovudine (Rétrovir®, ZDV)
 - Ténofovir (Viread®, TDF)
- Combinaisons fixes de INTI**
- Combivir® (ZDV+3TC)
 - Trizivir® (ZDV+3TC+ABC)
 - Kivexa® (ABC+3TC)
 - Truvada® (TDF+FTC)
- INNTI**
- Efavirenz (Sustiva®)
 - Névirapine (Viramune®)

Traitements Antirétroviraux Disponibles En 2005

Inhibiteurs de la protéase

- Amprénavir (Agenerase®)
- Atazanavir (Reyataz®, ATV)
- Fosampménavir (Telzir®, FPV)
- Indinavir (Crivixan®)
- Lopinavir-r (Kaletra®, LPV/r)
- Nelfinavir (Viracept®)
- Ritonavir (Norvir®)
- Saquinavir (Invirase®, Fortovase®)
- *Tipranavir*

Inhibiteurs d'entrée

- Enfuvirtide (Fuzéon®, T20)

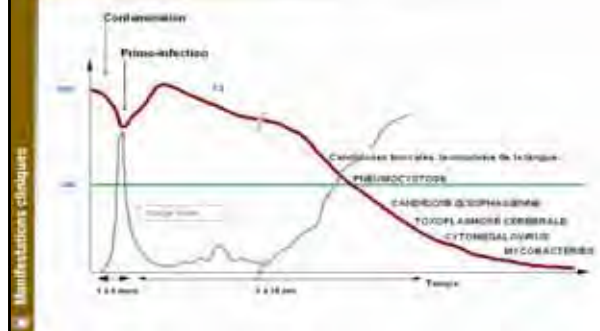
Les Grandes Questions

- Quand Commencer ?
- Comment Commencer ?
- Quand Changer ?
- Que faire en cas d'échec virologique ?

Traitement antirétroviral Quand commencer ?

- L'objectif est d'éviter l'évolution clinique (SIDA, Décès) en maintenant un taux de CD4 suffisant
- Ceci est obtenu par le blocage durable de la réplication virale
- Déterminer quand commencer nécessite
 - D'évaluer le risque évolutif

Évolution naturelle



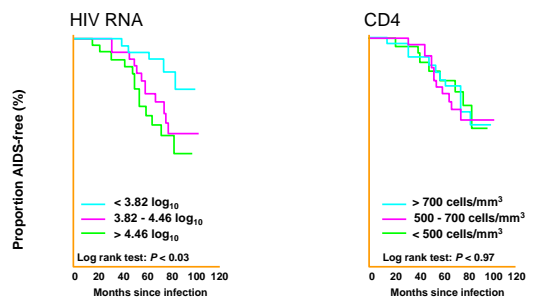
Histoire naturelle de l'infection par le VIH

Deux paramètres différents :

- Charge virale : vitesse d'évolution = plus faible sous traitement.
- Taux de CD4 : distance du terme = plus grande sous traitement.



The SEROCO Cohort: 0-6 months post-HIV infection (n=112)



Infection VIH : Suivi clinique et biologique

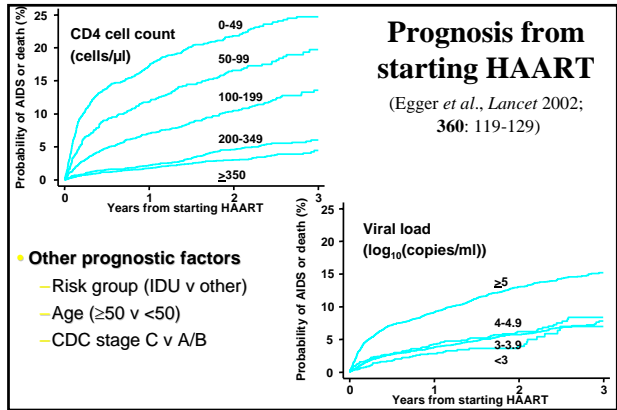
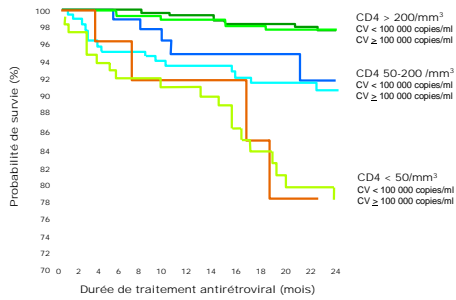
Examens recommandés	Bilan initial	CD4 >500 Bilan tous les 4 à 6 mois	CD4 entre 500 et 200 Bilan tous les 3 mois
Sérologie VIH (Western Blot)	+		
NFS, plaquettes	+	+	+
Lymphocytes CD4	+	+	+
Transaminases, gamma-GT	+		
Sérologie : syphilis, hépatite B, hépatite C, toxoplasmose, CMV	+	Selon le résultat du bilan initial	Selon le résultat du bilan initial

Suivi clinique et biologique (suite)

Examens recommandés	Bilan initial	CD4 >500 Bilan tous les 6 mois	CD4 entre 500 et 200 Bilan tous les 3 mois
IDR à la tuberculine (10 U)	±		
Radiographie du thorax	+		
Charge virale plasmatique	+	+	+

et fonction de l'évolutivité et de la mise en route d'un traitement

Quand commencer le traitement ? CD4 et CV initiaux et progression clinique sous traitement



Wood E, et al. *JID* 2003;188:1421-25.

Higher baseline levels of plasma HIV type 1 RNA are associated with increased mortality after initiation of tripledrug antiretroviral therapy.

Table 1. Univariate and multivariate Cox proportional-hazard analyses of the time to death, among 1422 antiretroviral therapy-naïve patients initiating highly active antiretroviral therapy (HAART) between 1 August 1996 and 31 July 2000.

Variable	Unadjusted RH			Adjusted RH ^a		
	RH	95% CI	P	RH	95% CI	P
Adherence, ≥95% vs. <95%	0.42	0.31-0.58	<.001	0.34	0.25-0.48	<.001
CD4 count, cells/μL						
≥200	1.00	---	---	1.00	---	---
50-199	2.98	2.07-4.30	<.001	2.57	1.74-3.79	<.001
<50	4.44	2.95-6.70	<.001	4.12	2.62-6.47	<.001
HIV-1 RNA, copies/mL						
<50,000	1.00	---	---	1.00	---	---
50,000-99,999	1.32	0.70-2.48	.292	1.25	0.66-2.35	.496
≥100,000	2.43	1.57-3.78	<.001	1.71	1.08-2.70	.023

NOTE. CI, confidence interval; RH, relative hazard.

^a The model was also adjusted for protease inhibitor vs. nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, in the initial regimen; physician experience, age, and AIDS at baseline. Physician experience and age remained P<.05 in multivariate analyses. The no. of patients in each HIV RNA strata is shown in figure 1.

Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies

The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration^a

Interpretation At 6 months after starting HAART, the current CD4 cell count and viral load, but not values at baseline, are strongly associated with subsequent disease progression. Our findings should inform guidelines on when to modify HAART.

Lancet 2003; 362: 679-86

Association between CD4 count and progression to AIDS or death

	Baseline CD4 Hazard ratio (95% CI)*
<25	1 (ref)
25-49	0.97 (0.67,1.40)
50-99	0.71 (0.50,1.00)
100-199	0.65 (0.48,0.90)
200-349	0.34 (0.24,0.48)
≥350	0.23 (0.16,0.34)

*Controlling for baseline and 6-month HIV-1 RNA

Association between CD4 count and progression to AIDS or death

	Baseline CD4 Hazard ratio (95% CI)*
<25	1 (ref)
25-49	1.25 (0.86,1.83)
50-99	1.11 (0.77,1.61)
100-199	1.39 (0.95,2.03)
200-349	1.00 (0.62,1.60)
≥350	0.78 (0.45,1.34)

*Controlling for 6-month CD4, and baseline and 6-month HIV-1 RNA

Association between CD4 count and progression to AIDS or death

	Baseline CD4 Hazard ratio (95% CI)*	6 month CD4 Hazard ratio (95% CI)*
<25	1 (ref)	1 (ref)
25-49	1.25 (0.86,1.83)	0.48 (0.27,0.83)
50-99	1.11 (0.77,1.61)	0.50 (0.32,0.78)
100-199	1.39 (0.95,2.03)	0.30 (0.19,0.48)
200-349	1.00 (0.62,1.60)	0.17 (0.10,0.28)
≥350	0.78 (0.45,1.34)	0.14 (0.07,0.24)

*Controlling for the other CD4 measurement, and baseline and 6-month HIV-1 RNA

Association between HIV-1 RNA and progression to AIDS or death

	Baseline HIV-1 RNA Hazard ratio (95% CI)*
≥100,000	1 (ref)
10,000-99,999	0.81 (0.63,1.04)
500-9,999	1.00 (0.69,1.45)
<500	1.06 (0.63,1.78)

*Controlling for 6-month HIV-1 RNA, and baseline and 6-month CD4

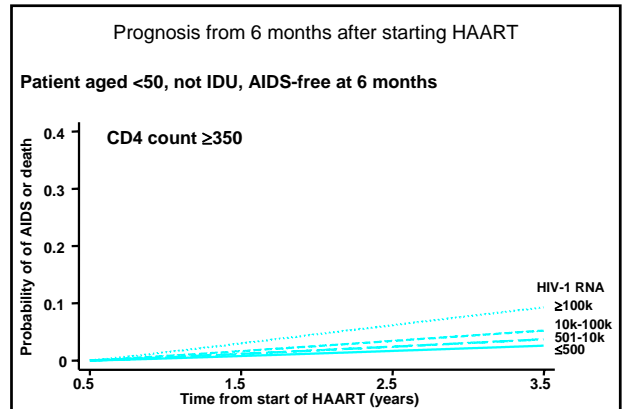
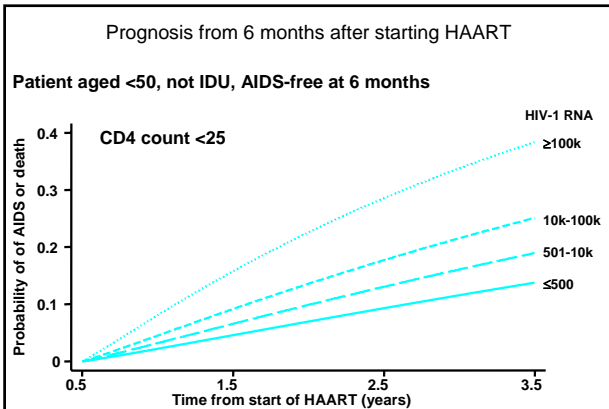
Association between HIV-1 RNA and progression to AIDS or death

	Baseline HIV-1 RNA Hazard ratio (95% CI)*	6 month HIV-1 RNA Hazard ratio (95% CI)*
≥100,000	1 (ref)	1 (ref)
10,000-99,999	0.81 (0.63,1.04)	0.65 (0.45,0.94)
500-9,999	1.00 (0.69,1.45)	0.41 (0.27,0.62)
<500	1.06 (0.63,1.78)	0.32 (0.23,0.43)


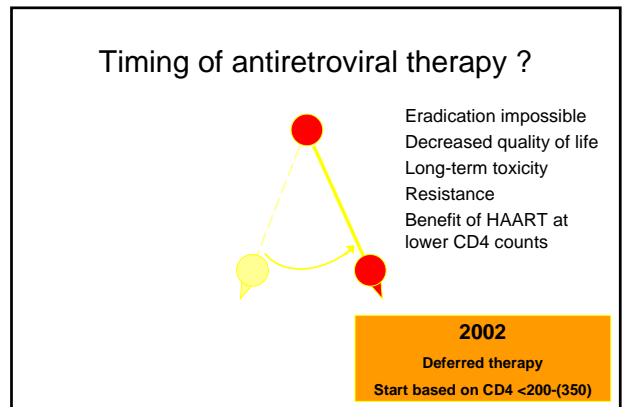
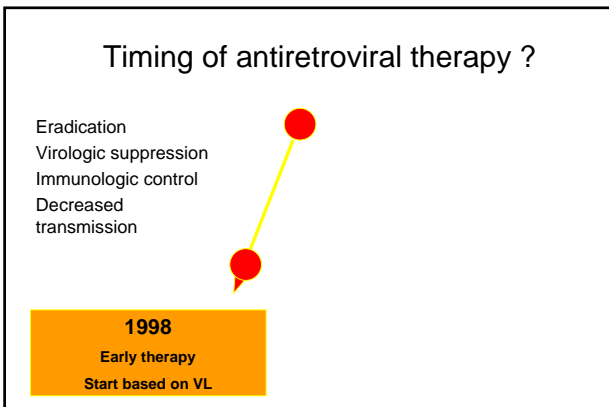
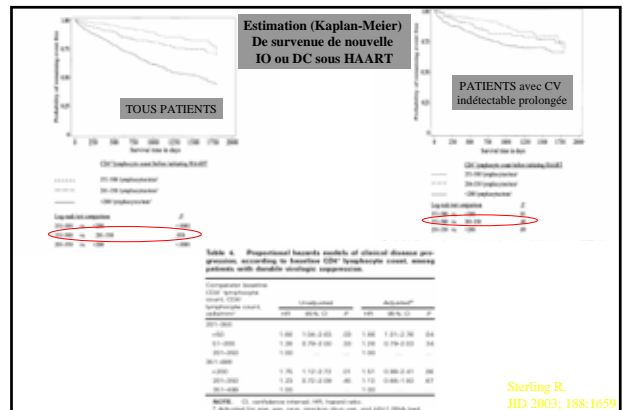
*Controlling for the other HIV-1 RNA measurement, and baseline and 6-month CD4

Prognostic model, based on initial response to therapy

- Prognostic factors (288 strata):
 - 6 month CD4 count
 - 6 month HIV-1 RNA
 - Risk group (IDU v other)
 - Age (≥50 v <50)
 - CDC stage C at baseline, or 0-6 months, v A/B
- Good discrimination – estimated 3 yr risk of AIDS or death varies from 2.4% to 83.1%

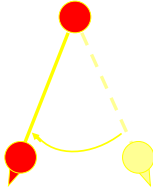


**It matters where you are,
not where you came from!**

Timing of antiretroviral therapy ?

Better, easier, more potent regimens
 Long-term data
 High VL predicts risk
 Risk of prolonged HIV exposure?
 Better tolerability
 Reduced transmission



2004 - 2005

"Not so late" Therapy
 Start based on
 CD4 < 350 ? < 500 ?
 ± VL

Quand débiter un traitement antirétroviral ?

Recommandations françaises 2004

- **Lymphocytes CD4 < 200/mm³ (ou < 15%) ou patients symptomatiques : le traitement est nécessaire dans tous les cas**
- **CD4 entre 200 et 350/mm³ : le traitement doit être entrepris dans cette fourchette**

Le patient doit être préparé à la mise sous traitement dès que les CD4 sont < 350/mm³.
 Le moment de l'initiation doit être choisi en fonction de 3 critères:

- État de préparation du patient
- La pente de décroissance des lymphocytes CD4
- La valeur de la charge virale plasmatique.

- **CD4 > 350/mm³ (ou ≥ 20 %) : traitement non recommandé**

Cependant une CV > 100 000 copies/ml peut constituer un argument pour la mise en route d'un traitement ARV.

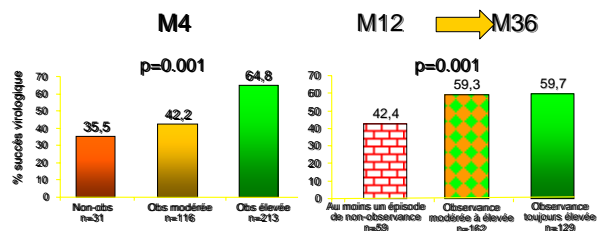
Quand initier ?

Recommandations françaises 2004

- Progression clinique +++
 - Si IO nécessitant un traitement spécifique :
 → **Débiter ARV après 2 à 3 semaines**
- Progression immunologique
 - CD4 < 200 +++
 - CD4 < 350
 - et CV > 100 000 copies/mL +++
 - Ne pas tarder
- Patient « prêt »
- Anticiper difficultés traitement
 - Adhésion = facteur essentiel
- Anticiper échec



Succès virologique après 3 ans de traitement et observance



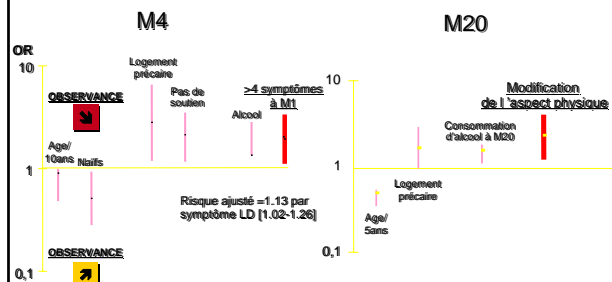
Sur 360 patients toujours répondants aux questionnaires

Carrieri MP, Raffi F, Lewden C, et al. Antiviral Therapy 2003; 8:585-94

Faut-il toujours rester 100% observant ?

- L'observance initiale joue un rôle majeur sur la réponse virologique et immunologique à 3 ans
- Le niveau requis d'observance au cours du suivi semble moins strict que celui de la période initiale
 - les programmes de soutien doivent être renforcés au début du traitement
 - néanmoins, une observance modérée c'est > 80 % !
- **LIMITES**
 IP, 3ans

Observance et effets secondaires (APROCO)



DURAN S, HIV clinical trials, 2001; 2:38-45

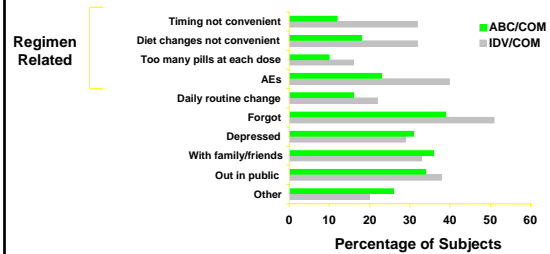
DURAN S, AIDS, 2001; 15:2441-44

Observance au long cours Résultats APROCO-COPILOTE

- Le succès virologique à 3-5 ans est associé à
 - Adhère élevée au cours des 4 premiers mois de traitement (induction)
 - Absence d'épisodes de non adhérence après la première année de traitement (maintenance)
- Une adhérence élevée au cours de la phase initiale de traitement (induction) est très fortement associée à un faible nombre de symptômes ressentis
- Facteurs associés avec non adhérence durant la phase de maintenance
 - Sd dépressif
 - NB : adhérence non optimale si effets indésirables ressentis, si IP maintenu au long cours

CNA3014

Reasons for Non-Adherence*



*Results from survey taken at last time on randomized therapy

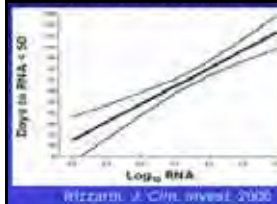
Jordan J, et al. 9th CROI, 2002, Abst. 543T.

Objectifs

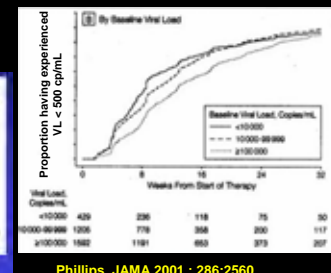
- CV indétectable à 3-6 mois

Response to HAART by Initial Viral Load

Time to < 50 / < 500 determined by baseline VL



Rizzardi, J. Clin. Invest. 2006



Phillips, JAMA 2001 ; 286:2560

Objectifs

- CV indétectable à 3-6 mois
- Tolérance et observance : fidélisation
- Atteindre CD4 > 200
- Adapter précocement traitement si nécessaire
 - Changer 1 molécule pour EI
 - Intensifier
- Secondairement simplifier ?
 - Peser risque/bénéfice
 - Tolérance (TD, Foie, Lipides)
 - Observance
 - Modalités ? Quadri pour tri, IP/r pour INNTI ou TriNUC

En pratique

- J15-M1 : Tolérance, Observance
- M1 : baisse CV > 1,5-2 log
- M3 :
 - si < 400 cp : vérifier tolérance, observance
 - Si > 400 cp :
 - Observance ± : Réajuster !
 - Observance OK : Patience, contrôler, discuter intensification ? (quand ? Comment ?)

Quel traitement initial

- Très nombreuses possibilités
 - Objectif CV < LD : 70 à 90%
 - Puissance ?
 - Observance ?
 - Tolérance ?
 - Sélection résistance ?
- Que peut on faire si échec ?

Quel traitement initial ?

- Eléments à prendre en compte
- Objectif viro
- Situation clinique
- Situation immuno-virologique
- Co-morbidités
 - Tuberculose
 - VHC/VHB
 - Cardio-vasculaire
- Désir/Potentiel de grossesse

Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral (France 07/04)

Options à préférer			
2 IN	+	1 INN	Ou 1 IP/r
Zidovudine ⁽¹⁾ ou Ténofovir ou Didanosine ou Abacavir ^{(2) (3)}	+ Ou	Efavirenz ⁽²⁾ Ou Névirapine ^{(2) (3) (4) (5)}	Fosamprenavir/r ou Indinavir/r ou Lopinavir /r ou Saquinavir /r

(1) La combinaison zidovudine + lamivudine est la combinaison de 2 IN la mieux étudiée
 (2) Il existe des risques de survenue précoce d'événements indésirables graves liés à l'utilisation de ce produit, ce qui justifie le strict respect de mesures particulières de prescription et de surveillance
 (3) L'association abacavir-névirapine est déconseillée
 (4) Nécessité de respecter strictement l'augmentation progressive de la dose
 (5) Pour certains, rapport bénéfice/risque amène à préférer l'efavirenz

Alternatives

- 2 IN + NFV
- [(d4T/3TC) ou (ZDV/ddI)] + 1 INN + ou IP/r
- ZDV/3TC/ABC (Trizivir®)

Trithérapie INTI en 1ère ligne

Rapport experts 2004 FRANCE :

- Zidovudine + lamivudine + abacavir (Trizivir®)
 - Choix possible pour le traitement initial si CV < 100,000 cp/mL
 - Constitue la seule trithérapie d'INTI validée
 - Il convient de peser
 - D'une part, le risque d'une moins bonne réponse virologique
 - Et de survenue d'une hypersensibilité (5%) au cours des premières semaines
 - D'autre part, les avantages
 - D'une simplicité de prise
 - De l'absence de R de classe ou de multi-R en cas d'échappement virologique
 - De la bonne tolérance à long terme
 - De l'absence d'interaction médicamenteuse significative

Recommended Regimens for Treatment-Naive Patients: DHHS 10/04

Preferred regimens

LPV/r + (3TC or FTC) + ZDV EFV* + (3TC or FTC) + (ZDV or TDF)

Alternative regimens

PI-based	NNRTI-based
ATV + (3TC or FTC) + (ZDV, d4T, ABC, ddl or TDF/r) FPV + (3TC or FTC) + (ZDV, d4T, ABC, TDF or ddl) FPV/r + (3TC or FTC) + (ZDV, d4T, ABC, TDF or ddl) IDV/r + (3TC or FTC) + (ZDV, d4T, ABC, TDF or ddl) LPV/r + (3TC or FTC) + (d4T, ABC, TDF or ddl) NFV + (3TC or FTC) + (ZDV, d4T, ABC, TDF or ddl) SQV/r + (3TC or FTC) + (ZDV, d4T, ABC, TDF or ddl)	EFV* + (3TC or FTC) + (ddl or ABC or d4T) NVP + (3TC or FTC) + (ZDV or d4T or ddl or ABC or TDF)
	Triple NRTI** ABC + 3TC + ZDV

* Not recommended in pregnant women or women with pregnancy potential
 ** Only when an NNRTI- or a PI-based regimen cannot or should not be used as first-line therapy
 DHHS guidelines. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

Quand et comment débiter un traitement ARV Recommandations françaises 2004

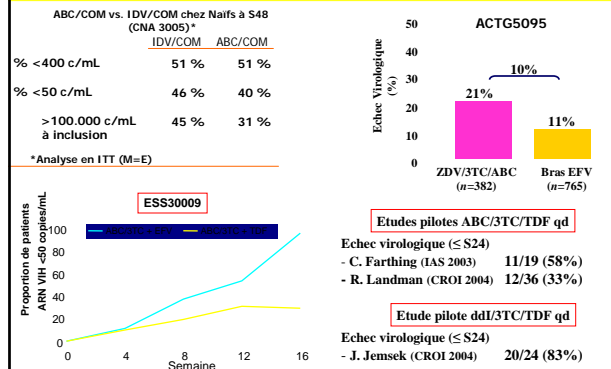
- Prudence sur associations ARV non validées par des essais
- Simplification extrême des traitements ne doit pas se faire aux dépens de l'efficacité
- Surveillance +++ pour les patients pris en charge tardivement (Stade SIDA ou CD4<200/ml)



Trithérapies INTI

- ZDV/3TC/ABC
- Autres trithérapies

Trithérapie de nucléosidiques



2 INTI + 1 INNTI

- Intolérances
 - Précoces : peau, foie,
 - monitoring +++, clinique, transaminases
 - Névirapine à demi-dose J1-J14
 - Long cours : SNC (Efavirenz)
- Echecs liées à adhérence < 50%
- Si échec : R classe. Traitement seconde ligne : IP quasi indispensable

2 IN + IP

- IP boosté
 - « Sécurité » pharmacologique
 - Boost rtv
 - Troubles digestifs
 - Lipides
 - Echec : pas de R ; observance ?
- NFV
 - Contraintes alimentaires
 - Nécessité monitoring pharmacologique
 - Echecs : R

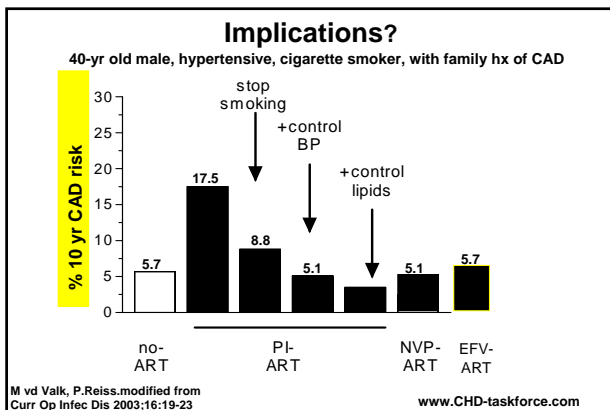
Main differential characteristics of PIs

Newer PIs = ATV (ATV/r) and fosAPV (fosAPV/r)

	fosAPV/r	LPV/r	IDV/r	ATV/r	*ATV	*SQV/r
Convenience Pills/day	+ 2+2 No food, no hydration	± 3+3 With food, no hydration	± 2+2 ± food, hydration	± 3 With food, no hydration	± 2 With food, no hydration	- 5+5 With food, no hydration
Good safety profile						
- GI	±	-	±	±	±	±
- Renal	+	+	-	+	+	+
- Jaundice	+	+	+	-	-	+
- Retinoid-like symptoms	+	+	-	+	+	+
- Lipids	+	-	±	?	+	±
- Potency in first-line	+	+	*?	*?	*?	*?
Approved for first-line ART (EMA)	+	+	*NO	*NO	*NO	*YES

Considérations particulières

- Femme enceinte ou désir de grossesse : pas d'EFV
- Co-infection VHC :
 - risque majoré cytolysse avec IP, ± INNTIs
 - Prise en charge de préférence avant VIH
- Co-infection VHB
 - Utilisation 3TC + [ADF ou TDF]
- Co-morbidités, co-médications
 - Dépression, facteur de risque non-observance
 - Interactions +
- Evaluation facteurs de risque CV et prévention



- ### Nouvelles stratégies pour TRT initial
- IP/r + INNTI
 - IP/r seule
 - Double IP/r
 - Trithérapie intensifiée par T20 initialement
 - Inhibiteurs CCR-5 + [2 INTI ou IP/r]
- NON VALIDÉES**

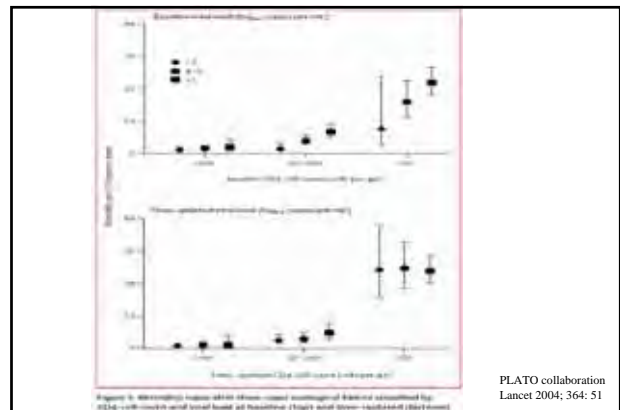
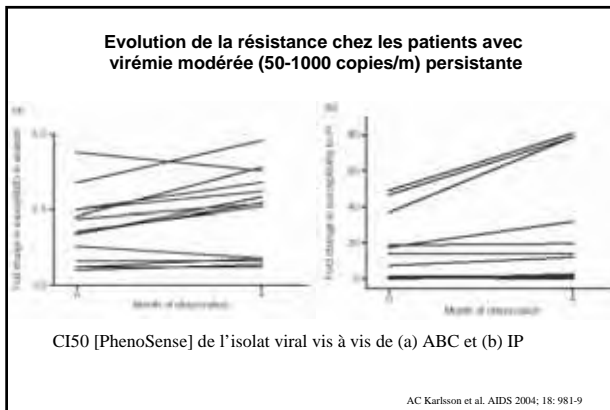
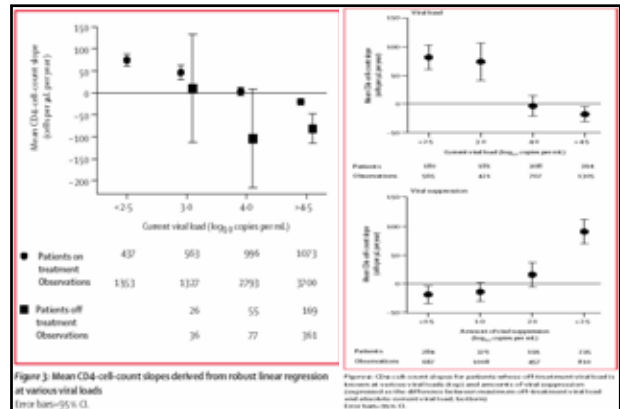
Que faire face en cas d'échec virologique ?

- ### Échecs thérapeutiques
- En France
 - 35 % des patients traités depuis >6 mois : $CV_{pl} >500$ copies/ml
 - Causes
 - Mauvaise observance le + souvent
 - Parfois interactions médicamenteuses
 - Puissance insuffisante de la combinaison d'ARV utilisée
 - Caractérisation de l'échec capitale pour le choix de nouveaux traitements
 - Histoire clinique et thérapeutique
 - Tests génotypiques de résistance
 - Dosages plasmatiques des ARV
 - Analyse multidisciplinaire
 - Éviter les situations de quasi « monothérapie »
 - Associer au moins 2 nouvelles molécules
- Rapport experts, Juin 2004

- ### Échecs thérapeutiques Recommandations
- Ne pas interrompre le traitement chez les patients très immunodéprimés sans alternative possible
 - Favoriser l'accès à de nouvelles molécules via des essais thérapeutiques
 - Favoriser l'inclusion de patients en multiéchec dans le développement clinique des nouvelles molécules
- Rapport experts, Juin 2004

- ### Résistance aux ARV Recommandations
- Réalisation d'un test génotypique
 - En cas d'échec thérapeutique
 - Chez le patient sous traitement
 - Ne pas utiliser de tests phénotypiques
 - Ils n'ont pas montré leur intérêt en pratique clinique
- Rapport experts, Juin 2004

- Echec virologique :
 - CV > LD
 - ≠ blips
 - Niveau de CV et risque chute des CD4
 - Niveau de CV et risque accumulation de résistance
- Echec immunologique :
 - Niveau entraînant un risque clinique ?

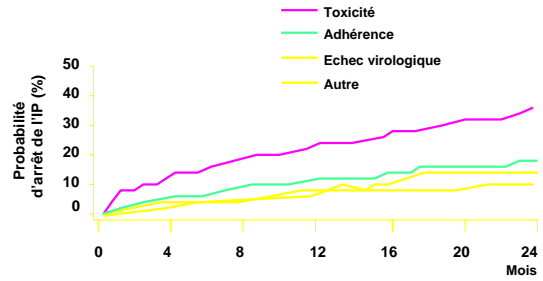


- ### Causes d'échec
- Défaut de puissance
 - Défaut d'observance
 - Intolérance
 - Résistance

Echec lié à puissance suboptimale

- **Bithérapie « d'allègement » (TRILEGE)**
 - ZDV/3TC : sélection M184V
 - ZDV/IDV : absence de résistance
- **Trithérapie de relais par Trizivir®, à un moindre degré 2 INTI + INNTI si antériorité mono-bithérapie INTI**
- **Trithérapie INTI**
 - TDF/ABC/3TC*, TDF/ddI/3TC*, d4T/ddI/ABC
 - * Risque : sélection M184V + K65R
 - ZDV/3TC/ABC si CV élevée
- **TDF/ddI/EFV si CV élevée**

Délai et motif d'arrêt de la première IP Cohorte APROCO 1997-1999 (n = 1244)



V. Le Moing et al; CID 2002, 34: :239-47



ARRET IP initial Réponse VIROLOGIQUE à M12* Analyse multivariée (n = 998 pts)

	OR* [IC 95%]	p
Intolérance	0,9 [0,6-1,4]	0,65
Echec	0,6 [0,3-1,1]	0,08
ADHERENCE	0,3 [0,1-0,4]	<0,0001
Autres raisons	0,6 [0,3-1,3]	0,19

* Odds ratio ajustés de CV < 500c/ml vs ABSENCE de changement de l'IP

V. Le Moing et al; CID 2002, 34: :239-47

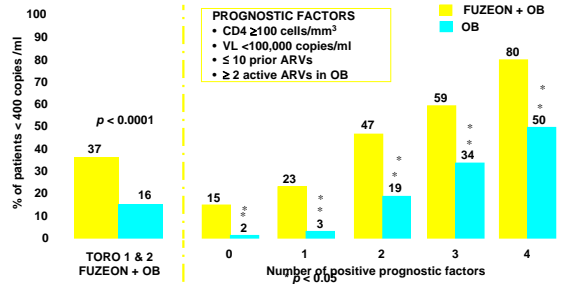
Principes pour l'efficacité d'un traitement après échec

- Dans une combinaison, seules les molécules actives ont un rôle

Dans une combinaison antirétrovirale, seules les molécules actives ont un rôle

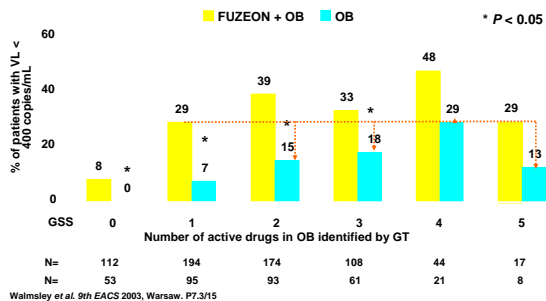
- HAART "historique" chez les patients largement prétraités avec mono/bi-thérapies INTIs :
 - Activité nouvelle classe (i.e., IPs) ajouté à schéma avec INTI -résistant
- Résultats de TORO ont confirmé l'applicabilité de ce principe à l'utilisation de l'enfuvirtide (ENF)
- Combien de molécules actives sont nécessaires pour une efficacité long terme ?
 - 3 vs 2 ?
 - IP actif + INNTI actif: probablement OK

More positive predictive factors gave patients their best chance to achieve undetectable VL



Montaner J, et al. 2nd IAS 2003, Paris, France. Abstract 116

TORO patients had the best chance of responding if FUZEON was combined with 1 or more other active ARVs (week 48)



Principes pour l'efficacité d'un traitement après échec

- Dans une combinaison, seules les molécules actives ont un rôle
- Une nouvelle molécule n'est pas nécessairement une molécule active
 - Attention à la Résistance croisée !
 - Aux populations virales minoritaires.... Et à l'archivage des Résistances

Nombre de molécules actives

- Les tests de Résistance permettent d'identifier les molécules restant actives
- ... avec des limites et des incertitudes
- Sensibilité et résistance sont un continuum pour chaque molécule, et chaque mutation
- Degré d'activité requis pour inclusion molécule dans nouveau régime ?
- Niveau de Résistance conduisant à exclure molécule ?
- Virus résistant minoritaires ? Archivés ?
- Activité résiduelle molécule en présence de mutations de résistance ?
- Bénéfice du maintien de mutations ? Fitness ? Capacité répliquative ?

Facteurs Influençant le Choix du Traitement de Relais

- Risque d'émergence de Mutations de résistance sous traitement en cours
- Résistance croisée
 - Pour INTIs, problématique liée à TAMs et K65R (multiR aux INTIs)
 - Accumulation TAMs associée à poursuite inappropriée d'un traitement suboptimal
 - Pour les INNTIs, Inévitable (quelle que soit la mutation)
 - Pour les IPs, habituelle si ≥ 2 mutations majeures
 - Mais R croisée rare avec IP modernes, à l'exception de NFV et ATV

Génotype de Résistance aux INTI Algorithme AC11 ANRS, Septembre 2004

Interprétation selon présence mutation individuelle

Que rechercher ?	Résistance à	Résistance possible à
M184V/I	3TC, FTC	-
K65R	TDF	3TC, FTC, ddl, ± ABC
L74V	-	ddl
V75A/M/S/T	d4T	-
T215Y/F sans autres TAMs	ZDV, D4T	-
Q151M	ZDV, d4T, ddl, ABC	3TC, FTC
Insertion 69	ZDV, d4T, 3TC, FTC, ddl, ABC, TDF	

www.hivfrenchresistance.org

Génotype de Résistance aux INTI Algorithme AC11 ANRS, Septembre 2004

Interprétation selon associations mutations (dont TAMs)

	Résistance si	Résistance possible si
Zidovudine (ZDV) Stavudine (d4T)	3 mutations parmi M41L, D67N, K70R, L210W. Réversion 215*, K219Q/E	Réversion 215*
didanosine (ddI)	Score -2 en comptant comme + M41L, T69D, L74V, Y215Y/F, K219Q/E comme - K70R, M184V/I	
abacavir (ABC)	5 mutations parmi M41L, D67N, L74V, M184V/I, L210W, Y215Y/F Association des 4 mutations : K65R + L74V + Y115F + M184V/I	4 mut. parmi les 6 ci-à gauche
tenofovir (TDF)	6 mutations parmi M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V, L210W, Y215Y/F	3 à 5 mut. parmi les 7 ci-à gauche

* Profil de réversion du codon 215 = T215A/C/D/E/G/H/L/N/S/V

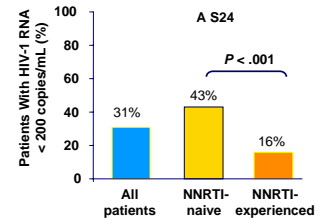
www.hivfrenchresistance.org

Principes pour l'efficacité d'un traitement après échec

- Dans une combinaison, seules les molécules actives ont un rôle
- Une nouvelle molécule n'est pas nécessairement une molécule active
 - Attention à la Résistance croisée !
 - Aux populations virales minoritaires.... Et à l'archivage des Résistances
- Intérêt démontré de l'addition d'une nouvelle classe
 - INNTI
 - T-20

L'addition d'une nouvelle classe est associée à un taux plus élevé de réponse virologique

- ACTG398
- 481 Patients en échec virologique (CV > 1000 cp/mL) sous IP
- Antériorité 2 IP=53%; 3 IP=26%
- CD4 médiane : 202/mm³
- Randomisation :
 - adefovir,
 - abacavir,
 - **EFAVIRENZ**,
 - amprenavir
 - +/- un 2ème IP (saquinavir, indinavir, ou nelfinavir)



Hammer SM, et al. JAMA. 2002;288:169-180.

S. Hammer, JAMA 2002; 288: 169

Etudes avec IP boostées dans le traitement des patients en échec d'IP

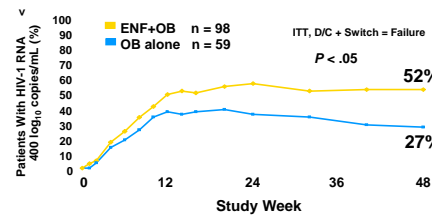
Etude	BL VL (log copies/mL)	BL CD4 (cells/mm ³)	Réponse S48 (% ARN VIH < 400 c/mL - ITT)
Abbott 049 LPV/r 667/167 BID LPV/r 400/300 BID	4.7	96	18 32
Abbott 957 (NNRTI naive) LPV/r + EFV	4.7	218	67
BMS 045 * ATV/r LPV/r	4.44 4.47	290 283	56 (0*) 58 (28*)
CONTEXT * fAPV/r-QD fAPV/r LPV/r	4.19 4.13 4.13	250 292 234	50 58 61

* NNRTI non autorisé

** Réponse chez patients avec > 5 mutations de Résistance aux IP

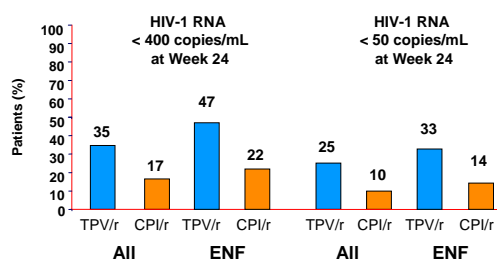
TORO - Réponse virologique chez les patients avec LPV/r actif et ≥ 2 autres ARVs actifs

Bénéfice additionnel de Enfuvirtide même chez les patients ayant sur Génotype LPV/r + ≥ 2 autres ARVs actifs



Miralles D, DeMasri R. IDSA 2004. Abstract 921.

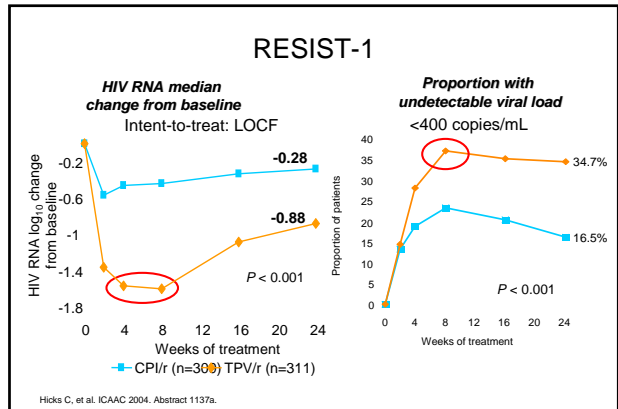
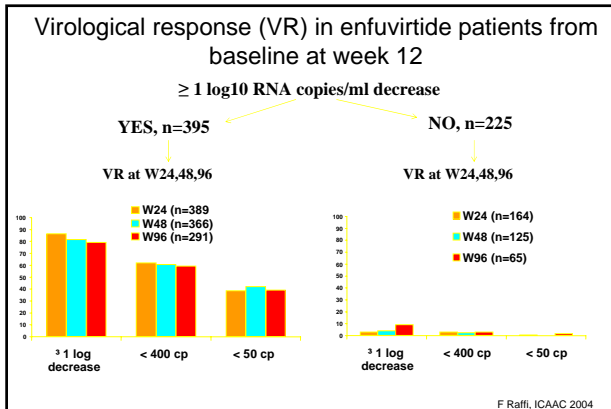
RESIST-1 Virologic Impact of Use of Enfuvirtide



Hicks C, et al. ICAAC 2004. Abstract 1137a.

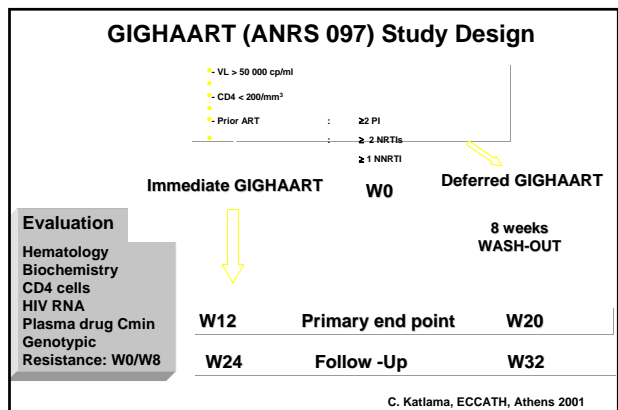
Principes pour l'efficacité d'un traitement après échec

- Dans une combinaison, seules les molécules actives ont un rôle
- Une nouvelle molécule n'est pas nécessairement une molécule active
 - Attention à la Résistance croisée !
 - Aux populations virales minoritaires.... Et à l'archivage des Résistances
- Intérêt démontré de l'addition d'une nouvelle classe
 - NNRTI
 - T-20
- Les premières semaines (S4-S12) sont cruciales pour l'efficacité long-terme
 - Tolérance
 - Réponse viro



Optimisation de la réponse long terme après échec thérapeutique

- Au moins 3 molécules complètement actives ?
 - 2 suffisant si IP/r + INNTI ?
- Optimiser taux sanguins (et cellulaires ?) et activité de chaque molécule (IP uniquement boosté ± adaptation pharmacologique)
- Optimiser adhérence : nb molécules, nb prises, nb unités, contraintes, facteurs patient (dépression, autres +++)
- Minimiser le risque d'effets indésirables et de toxicité
- Monitoring rapproché après mis en route nouveau traitement : tolérance, observance, CV J15-M1-M2 +++
- Prévenir les situations d'échec et les problématiques en cas d'échec grâce au choix optimisé du traitement initial

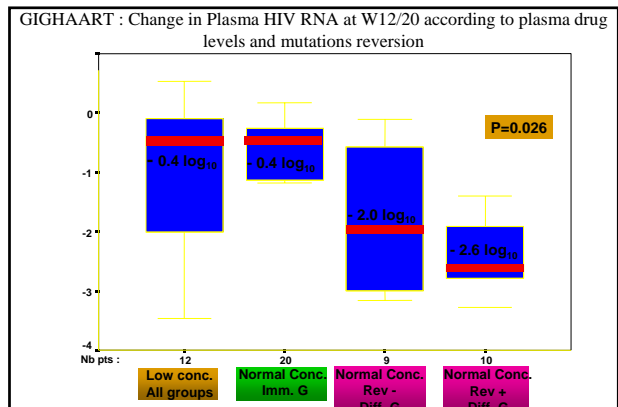


GIGHAART (ANRS 097)

68 patients (AIDS 68%)
CD4 < 200 (mean = 27), pVL > 50000 cp/mL (mean = 5.3 log)
Mean ART duration = 6.2 y (5 NRTI, 4 PI, 1.5 NNRTI)
Immediate vs Deferred (8 weeks wash-out) Salvage Therapy
Mega-HAART : 3-4 NRTI + HU + 1 NNRTI + 3 PI

	Immediate n = 34	Deferred n = 34	p value
ITT :			
Δ VL ≥ 1 log ₁₀	26 %	59 %	0.007
HIV RNA < 400 cp/ml	15 %	35 %	0.05
On treatment	n = 32	n = 30	
Δ HIV RNA (log ₁₀)	- 0.4 log	- 1.9 log	0.01

C. Katlama, ECCATH 2001, Athens

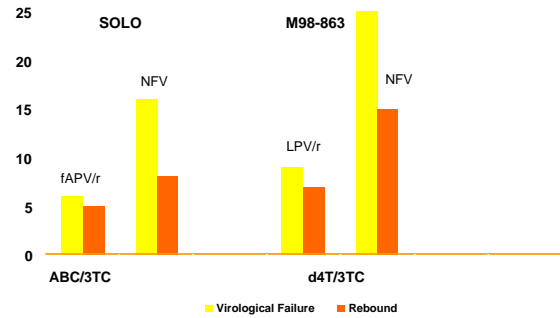


Le traitement antirétroviral moderne ne doit pas compromettre les options thérapeutiques ultérieures

- Si échec par intolérance :
 - Choix aisé si absence toxicité croisée (ex: Anémie ZDV, hypersensibilité ABC)
 - Intolérance digestive IP : toutes n'ont pas le même impact
- Si échec par inobservance :
 - Choix aisé si inobservance ne favorise pas Résistance (INNTI)
 - Mais priorité = Travail sur Observance
- Si échec virologique sans Résistance (IP/r)
 - Nombreuses options possibles. Challenge = Traitement de relais simple, adapté à profil patient, observance
- Si échec virologique avec R de classe
 - Réponse long terme possible avec inclusion ≥ 2 molécules actives
 - Nécessité monitoring précoce pour re-optimisation du schéma si réponse précoce sub-optimale

Virological Failures over 48 Weeks

FDA Outcome Analysis (<400 c/ml, ITT)



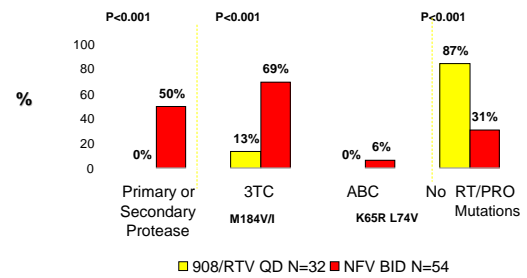
Evénements Indésirables Liés au Traitement de Sévérité \geq Modérée (Grade 2 – 4)

Evènement	908/r QD N=322	NfV BID N=327
Diarrhée	28 (9%)	51 (16%)*
Nausée	21 (7%)	16 (5%)
Vomissements	19 (6%)	12 (4%)
Fatigue	11 (3%)	6 (2%)
Céphalées	8 (2%)	9 (3%)
Élévation des ALAT	8 (2%)	7 (2%)
Douleur Abdominale	8 (2%)	6 (2%)
Élévation des ASAT	8 (2%)	6 (2%)
Rash	5 (2%)	5 (2%)
Hypersensibilité [#]	24 (7%)	19 (6%)

* Fisher Exact Test: p=0.008

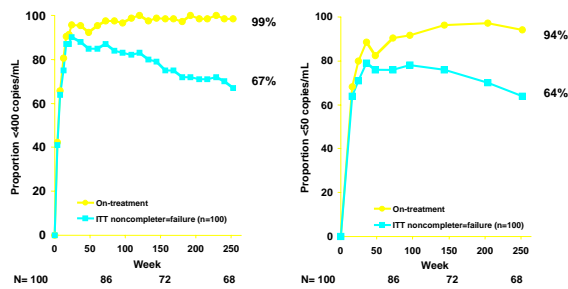
[#] Tous cas attribués à l'ABC, 1% de sorties d'essai dans chaque bras de traitement

GSK - APV30002 Study (Wk48)



MacMarus et al (2004) AIDS 18: 651-655

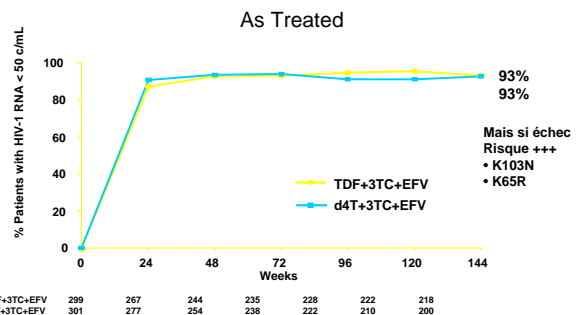
HIV RNA <400 or <50 c/mL through Wk 252*



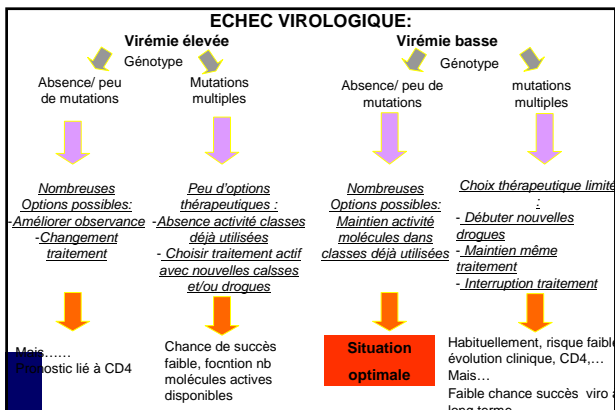
*Eron J. et al., 43rd ICAAC, Chicago, October 2003, #H-844
Hicks C. et al., XV IAC, Bangkok, Thailand, July 2004; WeOrB1291

Study 720

Study 903 % Patients < 50 Copies/mL



TDF+3TC+EFV 299 267 244 235 228 222 218
d4T+3TC+EFV 301 277 254 236 222 210 200



Conclusion sur les situations d'échec multiples

• Il s'agit de patients ayant reçu plusieurs lignes de traitement et chez qui la charge virale plasmatique reste élevée malgré une multithérapie.

• Cet échec résulte principalement de l'accumulation de mutations de résistance du VIH à plusieurs antirétroviraux.

• La situation de ces patients est préoccupante car il n'existe aujourd'hui dans cette situation ni solution simple, ni assurance d'un résultat significatif.

Conclusion sur les situations d'échec multiples (2)

La prévention de l'échec doit être une préoccupation constante, ce n'est pas une situation inéluctable.

Les mécanismes en sont connus et l'échec virologique est souvent lié au début à une insuffisance d'ordre pharmacologique (mauvaise observance, interactions).

La complexité des situations d'échec requiert la collaboration de cliniciens, virologues et de pharmacologues.

En cas de déficit immunitaire modéré CD4 > 200

- 1- Viser une stratégie de contrôle virologique à long terme ++
- 2- En principe, ne pas interrompre le traitement.
- 3- Essayer d'associer plusieurs antiprotéases boostées par le ritonavir éventuellement en surveillant les taux sériques.
- 4- Ne pas utiliser de « monothérapie » mais attendre la disponibilité de 2 nouvelles classes/molécules à associer.
- 5- Garder le même traitement en l'absence d'alternatives dont l'efficacité serait probable, surtout s'il y a gain de CD4.

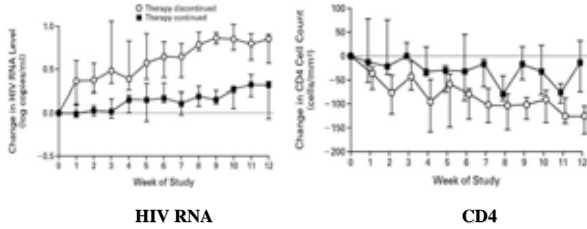
En cas de déficit immunitaire intermédiaire 50 < CD4 < 200

- 1- Viser une augmentation des CD4 ++
- 2- Ne pas interrompre le traitement de préférence
- 3- Essayer d'optimiser le traitement en s'aidant des tests de résistance génotypique, des mesures des taux plasmatiques des IP et NNRTI, associer plusieurs antiprotéases boostées par du ritonavir en surveillant les taux sériques.
- 4- Garder le même traitement en l'absence d'alternatives dont l'efficacité serait probable.

En cas de déficit immunitaire sévère CD4 < 50

- 1- Éviter la progression clinique ++
- 2- Assurer la prophylaxie des infections opportunistes (cotrimoxazole, azithromycine, valganciclovir), et rappeler les mesures d'hygiène (eaux embouteillées) :
- 3- Essai d'interruption du traitement suivi d'une multithérapie (Gighaart) ou essai de multithérapies seules.
- 5- En attendant de pouvoir disposer d'associations de plusieurs nouvelles molécules, la poursuite de tout ou totalité du traitement ARV est à encourager.

Conséquences immuno-virologiques de l'arrêt du traitement chez les patients en échec

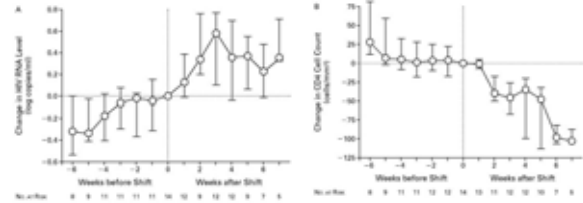


HIV RNA

CD4

S. Deeks et al. NEJM 2001

Evolution immuno-virologique par rapport au changement de sensibilité du virus



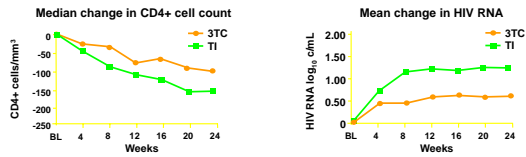
HIV RNA

CD4

S. Deeks et al., NEJM 2001

Treatment interruption vs 3TC monotherapy (E-184V Study)

- Pilot study in patients failing ART (n=50)
- Randomized HBV-negative subjects on 3TC-containing ART with CD4+ >500 cells/mm³ and HIV RNA >1000 c/mL to treatment interruption (TI) arm or continue 3TC alone (3TC arm)
- Replication capacity improved in interruption group and remained low in 3TC monotherapy group



Castagna A, et al. XV IAC, Bangkok 2004, #WeO1286

Séquençage des Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI) dans la pratique clinique

Pr François RAFFI
Maladies Infectieuses et Tropicales
Unité de Recherche Clinique VIH
Hôtel-Dieu
CHU NANTES
FRANCE

Quand et comment débiter un traitement ARV *Recommandations françaises 2004*

- Décision individualisée
- Si $CD4 < 350/mm^3$ dans la plupart des cas
- Si IO nécessitant un traitement spécifique :
 - Débiter ARV après 2 à 3 semaines
- Objectif : CV_{pl} indétectable en quelques semaines
- Combinaisons thérapeutiques à privilégier
 - 2IN + IP/r (ritonavir à faible dose)
 - 2IN + INN
- Information et préparation des patients :
 - Facteurs d'adhésion essentiels



Quand et comment débiter un traitement ARV *Recommandations françaises 2004*

- **Prudence sur associations ARV non validées par des essais**
- **Simplification extrême des traitements ne doit pas se faire aux dépens de l'efficacité**
- **Surveillance +++ pour les patients pris en charge tardivement (Stade SIDA ou CD4<200/ml)**



Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral (France 07/04)

Options à préférer

2 IN	+	1 INN	Ou	1 IP/r
Zidovudine ⁽¹⁾ ou Ténofovir ou Didanosine ou Abacavir ^{(2) (3)}	+	Efavirenz ⁽²⁾ Ou Névirapine ^{(2) (3) (4) (5)}	Ou	Fosamprénavir/r ou Indinavir/r ou Lopinavir/r ou Saquinavir/r

- (1) La combinaison zidovudine + lamivudine est la combinaison de 2 IN la mieux étudiée
- (2) Il existe des risques de survenue précoce d'évènements indésirables graves liés à l'utilisation de ce produit, ce qui justifie le strict respect de mesures particulières de prescription et de surveillance
- (3) L'association abacavir-névirapine est déconseillée
- (4) Nécessité de respecter strictement l'augmentation progressive de la dose
- (5) Pour certains, rapport bénéfice/risque amène à préférer l'efavirenz

Alternatives

- 2 IN + NFV
- [(d4T/3TC) ou (ZDV/ddI)] + 1 INN + ou IP/r
- ZDV/3TC/ABC (Trizivir®)

Trithérapie INTI en 1ère ligne

Rapport experts 2004 FRANCE :

- **Zidovudine + lamivudine + abacavir (Trizivir®)**
 - Choix possible pour le traitement initial si CV < 100,000 cp/mL
 - Constitue la seule trithérapie d'INTI validée
 - Il convient de peser
 - D'une part, le risque d'une moins bonne réponse virologique
 - Et de survenue d'une hypersensibilité (5%) au cours des premières semaines
 - D'autre part, les avantages
 - D'une simplicité de prise
 - De l'absence de R de classe ou de multi-R en cas d'échappement virologique
 - De la bonne tolérance à long terme
 - De l'absence d'interaction médicamenteuse significative

Recommended Regimens for Treatment-Naive Patients: DHHS 10/04

Preferred regimens

LPV/r +
(3TC or FTC) + ZDV

EFV* +
(3TC or FTC) + (ZDV or TDF)

Alternative regimens

PI-based

ATV + (3TC or FTC) + (ZDV, d4T, ABC, ddl or TDF/r)
FPV + (3TC or FTC) + (ZDV, d4T, ABC, TDF or ddl)
FPV/r + (3TC or FTC) + (ZDV, d4T ABC, TDF or ddl)
IDV/r + (3TC or FTC) + (ZDV, d4T ABC, TDF or ddl)
LPV/r + (3TC or FTC) + (d4T ABC, TDF or ddl)
NFV + (3TC or FTC) + (ZDV, d4T ABC, TDF or ddl)
SQV/r + (3TC or FTC) + (ZDV, d4T ABC, TDF or ddl)

NNRTI-based

EFV* + (3TC or FTC) + (ddl or ABC or d4T)
NVP + (3TC or FTC) + (ZDV or d4T or ddl
or ABC or TDF)

Triple NRTI**

ABC + 3TC + ZDV

* Not recommended in pregnant women or women with pregnancy potential

** Only when an NNRTI- or a PI-based regimen cannot or should not be used as first-line therapy
DHHS guidelines. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

Résistance aux ARV Recommandations françaises 2004

- Mécanisme et cinétique d'acquisition des mutations de résistances variables selon classe ARV
 - ➔ Choix des associations d'ARV selon le niveau de barrière génétique de chaque molécule
- Prévention par maintien de CV_{pl} indétectable
- Tests de résistance
 - Élément pour l'aide à la décision thérapeutique
 - Concertation multidisciplinaire pour le choix des ARV
- Sites Internet pour consultations de l'algorithme d'interprétation des tests génotypiques de résistance

www.hivfrenchresistance.org

www.hivfrenchresistance.org Sept 2004

ANRS - AC 11 : RESISTANCE GROUP
GENOTYPE INTERPRETATION: NUCLEOSIDE AND NUCLEOTIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

	Mutations associated to resistance	Mutations associated to possible resistance
ZDV	<ul style="list-style-type: none"> • T215YF • At least 3 mutations among : M41L, D67N, K70R, L210W, T215A/C/D/E/G/H/W/L/N/S/V, K219Q/E [1, 2, 3, 4] • Q15M • Insertion at codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> • T215A/C/D/E/G/H/W/L/N/S/V [1, 2, 3, 4]
3TC/FTC	<ul style="list-style-type: none"> • M184VI • Insertion at codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> • K65R [11, 12, 16] • Q15M
ddI	<ul style="list-style-type: none"> • At least a score of + 2 among: M41L + T69D + L74V + T215Y/F + K219Q/E, K70R, M184VI [5, 14, 15, 17, 18] • Q15M • Insertion at codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> • K65R [11, 12] • L74V [19]
d4T	<ul style="list-style-type: none"> • V75A/W/S/T • T215YF [6] • At least 3 mutations among : M41L, D67N, K70R, L210W, T215A/C/D/E/G/H/W/L/N/S/V, K219Q/E [4, 7, 14, 15] • Q15M • Insertion at codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> • T215A/C/D/E/G/H/W/L/N/S/V [4, 7]
ABC	<ul style="list-style-type: none"> • At least 5 mutations among: M41L, D67N, L74V, M184VI, L210W, T215YF [8] • K65R and L74V and Y115F and M184VI • Q15M • Insertion at codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 mutations among: M41L, D67N, L74V, M184VI, L210W, T215YF [8] • K65R [9, 11, 12]
TDF	<ul style="list-style-type: none"> • At least 6 mutations among: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V, L210W, T215YF [13] • K65R [9, 10, 11, 12] • Insertion at codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> • 3, 4 or 5 mutations among: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V, L210W, T215YF [13]

TAMs = M41L, D67N, K70R, L210W, T215YF, K219Q/E
 ZDV: zidovudine, 3TC: lamivudine, FTC: emtricitabine, ddI: didanosine, d4T: stavudine, ABC: abacavir, TDF: tenofovir
 Mutations associated to ARV regimen but with uncertain significance E44A, D67E/G, T69A, L74I, K219V/R

Génotype de Résistance aux INTI Algorithme AC11 ANRS, Septembre 2004

Interprétation selon présence mutation individuelle

Que rechercher ?	→ Résistance à	Résistance possible à
M184V/I	3TC, FTC	-
K65R	TDF	3TC, FTC, ddl, ± ABC
L74V	-	ddl
V75A/M/S/T	d4T	-
T215Y/F sans autres TAMs	ZDV, D4T	-
Q151M	ZDV, d4T, ddl, ABC	3TC, FTC
Insertion 69	ZDV, d4T, 3TC, FTC ddl, ABC, TDF	

www.hivfrenchresistance.org

Génotype de Résistance aux INTI Algorithme AC11 ANRS, Septembre 2004

Interprétation selon associations mutations (dont TAMs)

	Résistance si	Résistance possible si
Zidovudine (ZDV) Stavudine (d4T)	3 mutations parmi M41L, D67N, K70R, L210W, Réversion 215*, K219Q/E	Réversion 215*
didanosine (ddI)	Score +2 en comptant comme + M41L, T69D, L74V, T215Y/F, K219Q/E comme - K70R, M184V/I	
abacavir (ABC)	5 mutations parmi M41L, D67N, L74V, M184V/I, L210W, T215Y/F Association des 4 mutations : K65R + L74V + Y115F + M184V/I	4 mut. parmi les 6 ci-à gauche
tenofovir (TDF)	6 mutations parmi M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V, L210W, T215Y/F	3 à 5 mut. parmi les 7 ci-à gauche

* Profil de réversion du codon 215 = T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V

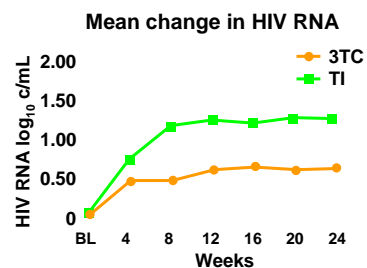
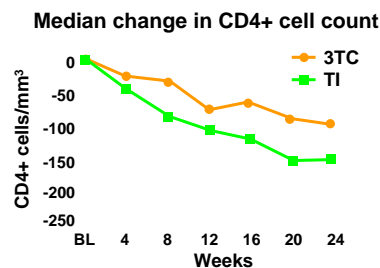
www.hivfrenchresistance.org

Quelques Questions pratiques

- Mutation M184V/I : conséquences ? Que faire en pratique ?
- K65R : augmentation prévalence ? Incidence ? Conséquences ?
- Rôle du schéma initial dans la fréquence et la nature des mutations ?
- Résistance croisée ZDV/d4T ?
- Impact des TAMs sur Sensibilité/résistance à ddi, ABC, TDF ?
- Stratégie de seconde ligne selon nature première ligne INTI ?
- Chez prétraités avec TAMs :
 - peut on utiliser ABC + TDF ?
 - Rôle TZV ± TDF ?
 - Quid de TDF + ddi ?

Treatment interruption vs 3TC monotherapy (E-184V Study)

- Pilot study in patients failing ART ($n=50$)
- Randomized HBV-negative subjects on 3TC-containing ART with CD4+ >500 cells/mm³ and HIV RNA >1000 c/mL to treatment interruption (TI) arm or continue 3TC alone (3TC arm)
- Replication capacity improved in interruption group and remained low in 3TC monotherapy group



Castagna A, et al. XV IAC, Bangkok 2004, #WeOrB1286

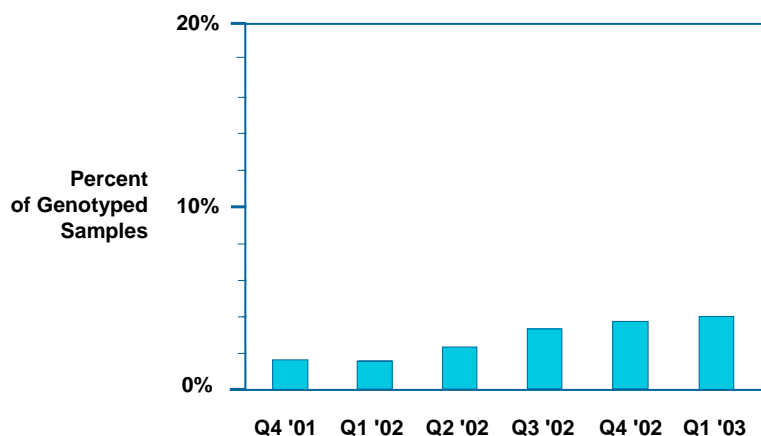
Further evidence that lamivudine protects from TAMs ' development

**Randomized trial: d4T/ddI vs ZDV/3TC, open-label
Analysis of virological failures (genotype and phenotype)**

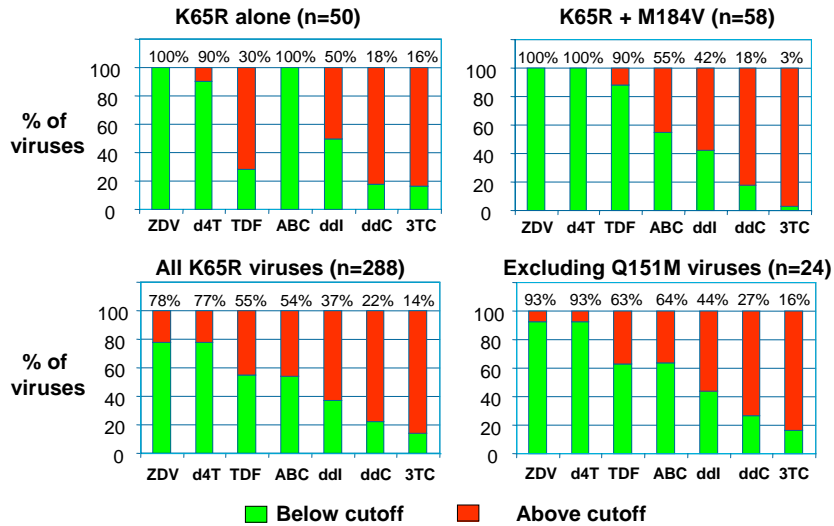
	d4T/ddI (n=21)		ZDV/3TC (n=21)		
D0	M41L + T215D	n=1	T69N	n=1	
M12	T215 Y alone + other TAMs	n=13 (62%) n=3 n=10	M184 V T215Y M41L K70R	n=21 n=2 (10%) n=4 n=3	p<.0004
	Q151M WT	n=3 (14%) n=3	D67N + K70R	n=3	
Median RI at M12	ZDV d4T	16.4 2.2	ZDV d4T	1 0.6	p<.0001

V. Picard, JID 2001, 184: 781

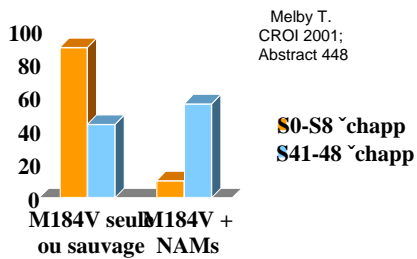
Incidence of K65R in HIV-1 Genotyped at ViroLogic, Q4 2001-Q1 2003



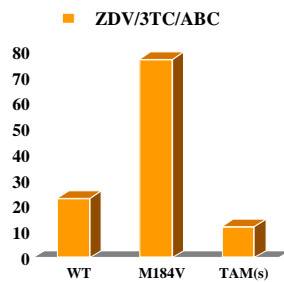
Phenotypic Susceptibilities of K65R Viruses to NRTIs



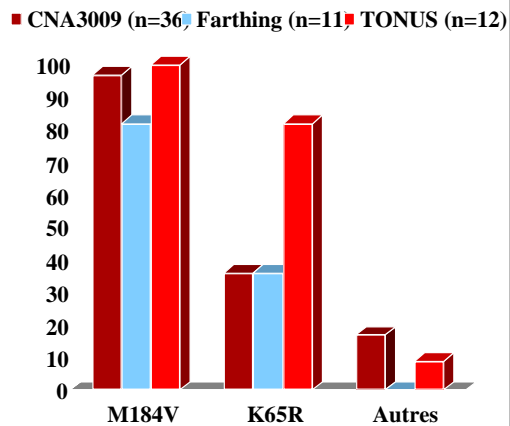
Echecs ZDV/3TC/ABC bid CNA 3005 (n=43)



Echecs ACTG 5095 (n=57)

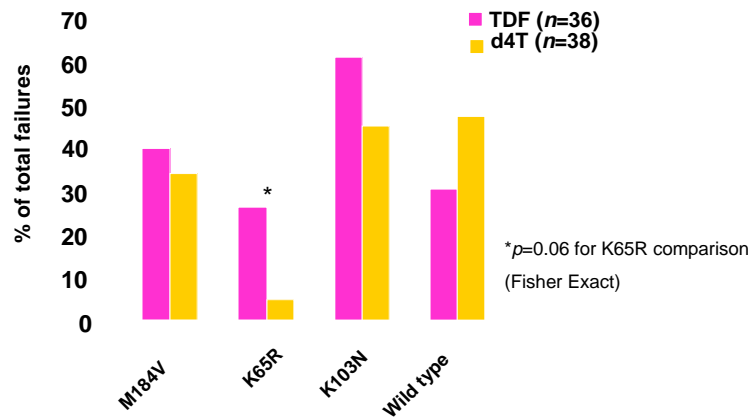


Echecs 3TC/ABC/TDF qd



Résistance lors des échecs de 2 INTI + 1 INNTI

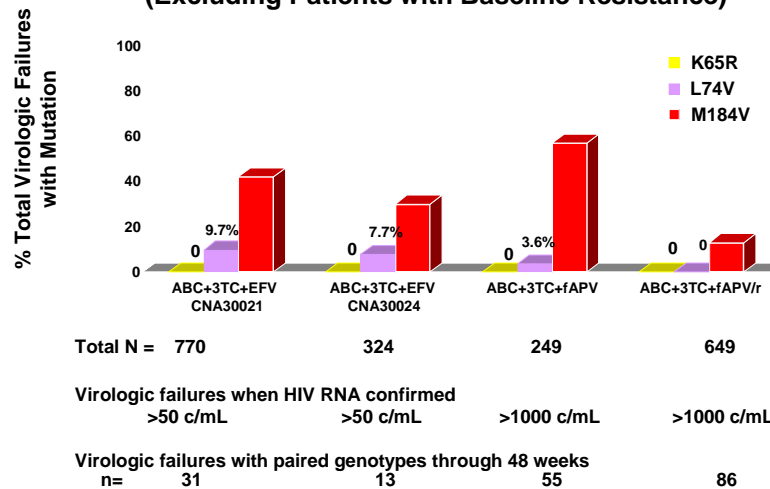
GS 903 D4T/3TC/EFV vs. TDF/3TC/EFV



Miller MD, et al. 2nd IAS, Paris 2003, #553

Emergence of K65R and L74V in First-Line Failures

(Excluding Patients with Baseline Resistance)



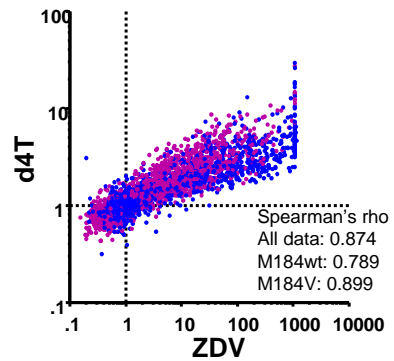
R. Lanier, ICAAC 2004

ANRS - AC 11 : RESISTANCE GROUP
 GENOTYPE INTERPRETATION: NUCLEOSIDE AND NUCLEOTIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

	Mutations associated to resistance	Mutations associated to Possible resistance
ZDV	<ul style="list-style-type: none"> • T215YF • 3 mutations among :M41L, D67N, K70R, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V, K219Q/E[1, 2, 3, 4] • Q15M • Insertion at codon69 	<ul style="list-style-type: none"> • T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V[1, 2, 3, 4]
d4T	<ul style="list-style-type: none"> • V75A/M/S/T • T215YF [6] • 3 mutations among :M41L, D67N, K70R, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V, K219Q/E[4, 7, 14, 15] • Q15M • Insertion at codon69 	<ul style="list-style-type: none"> • T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V[4, 7]

TAMs = M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E

Données phénotypiques
 JM Whitcomb, Virologic, 9th CROI 2002



Algorithme cliniquement validé d'interprétation du génotype de résistance à l'abacavir

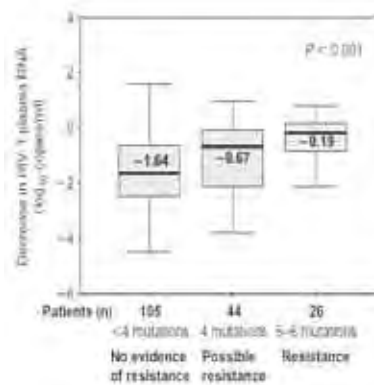
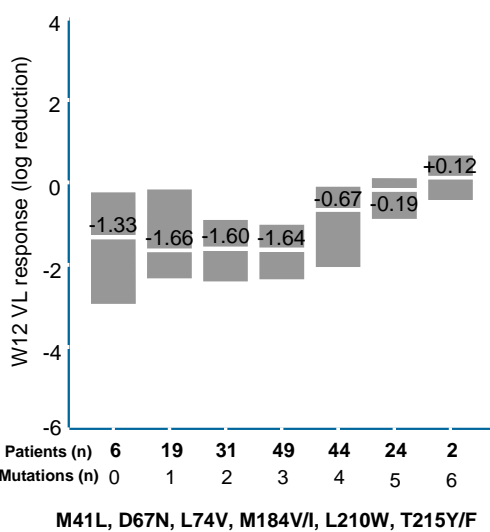
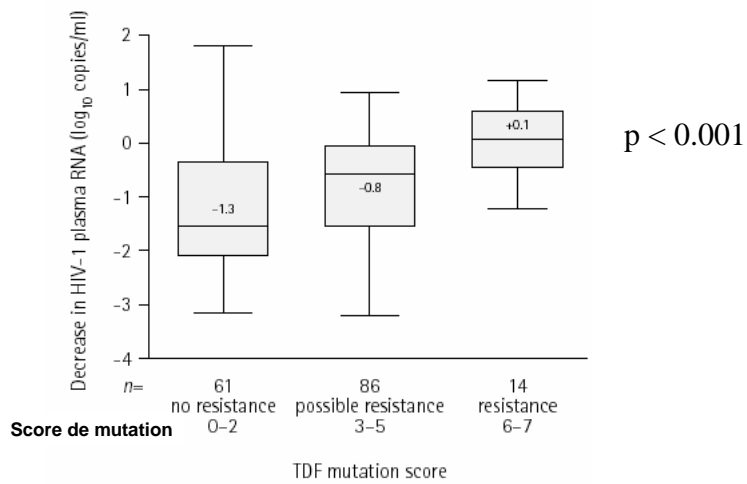


Fig. 2. Abacavir genotypic score according to the number of mutations among: M41L + D67N + L210W + T215Y/F + M184V/I + L74V.

Score de mutation et réponse virologique (S12) à Tenofovir DF Algorithme ANRS AC11

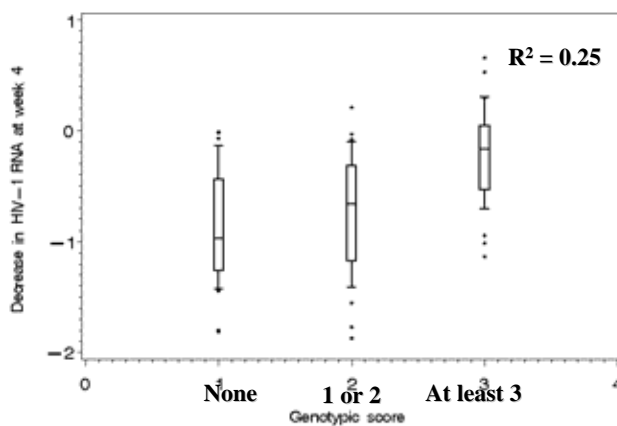


Mutations intervenant dans Score : M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V, L210W, T215Y/F

B. Masquelier, Antiviral Therapy 2004; 9:315

Score Génotypique ddl

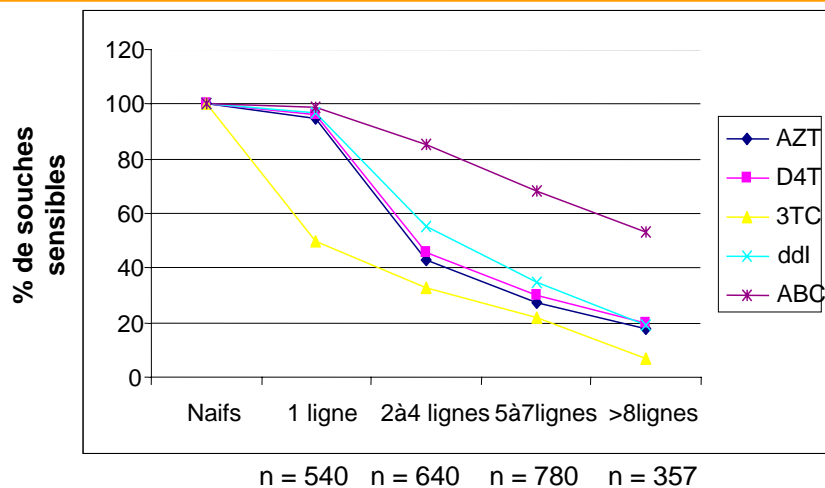
Nombre de mutations parmi
M41L, L74V, T215F/Y, K219E/Q, L210W, T69D



Score final
R si score $\geq + 2$
En comptant
+ si M41L, T69D, L74V,
T215Y/F, K219Q/E
Et - si K705, M184V/I

AG Marcelin, Warsaw, EACS 2003

Résistance aux INTIs en fonction des traitements antérieurs (lignes thérapeutiques)



A.G. Marcelin, V. Calvez, 2004 (comm. personnelle)

Etude NARVAL ANRS 088

Objectif

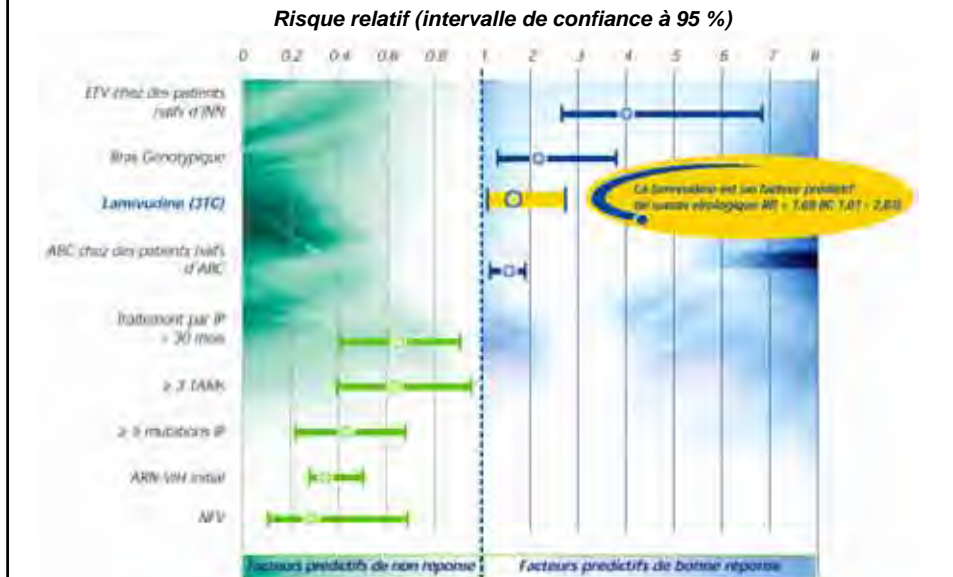
- Evaluer le bénéfice d'une analyse génotypique (G) ou phénotypique (P), vs une stratégie thérapeutique classique (SOC), pour le choix d'un traitement antirétroviral chez les patients en échec d'un traitement comprenant un IP.

Méthodologie

- 541 patients, dont les caractéristiques à l'entrée étaient :
 - taux de CD4 (médiane) = 339 /mm³
 - taux d'ARN-VIH (médiane) = 3,4 log₁₀ copies/ml
- Le succès virologique était défini par un taux d'ARN-VIH < 200 copies/ml à 12 semaines.
- **Des analyses univariées et multivariées des facteurs prédictifs de succès virologique à S12 ont porté sur les facteurs suivants :**
 - caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques à l'entrée
 - mutations de résistance aux antirétroviraux
 - bras de l'étude (G, P, SOC)
 - observance au traitement
 - antirétroviraux prescrits

Résultats à 12 semaines : 202/511 patients avaient ARN-VIH < 200 copies/ml

Facteurs associés à une réponse ou un échec virologique, en analyse multivariée :



Choix combinaison INTIs initial : conséquences pour le traitement de seconde ligne

Choix initial	[ZDV ou d4T] + 3TC	TDF + [3TC or FTC]	ABC + 3TC
Mutations de Résistance Lors Echec	M184V ± TAM fréquent rare	M184V ± K65R fréquent fréquent	M184V ± L74V fréquent rare
INTIs possibles pour seconde ligne	TDF-ddl ABC-ddl TDF-ABC ZDV-ddl ZDV-TDF ZDV-ABC	ZDV-ddl ZDV-ABC ddl-ABC ZDV-TDF ddl-TDF ABC-TDF	ZDV-ddl ZDV-TDF ddl-TDF ZDV-ABC ddl-ABC ABC-TDF

+ Maintien systématique 3TC
(baisse capacité répliquative, resensibilisation, retard accumulation TAMs...)

Effet additif ou synergique intracellulaire (in vitro) entre ABC et TDF, avec ou sans 3TC

In PBMCs:

* Wild-type virus: Additive activity of TDF and ABC in the presence or absence of 3TC overlay

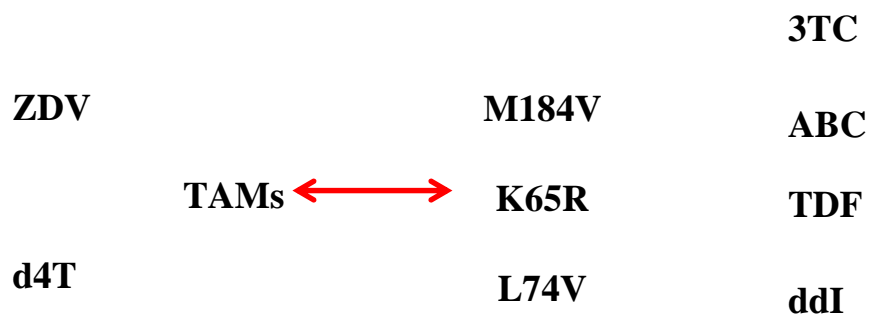
* K65R/M184V strain: Additive activity of ABC with TDF in the presence of 3TC

<i>Viral Strain</i>		<i>Deviation From Additivity</i>			<i>ABC/TDF</i>
<i>Lamivudine Concentration, nM</i>		<i>Average SE</i>		<i>P Value</i>	<i>Interaction with 3TC</i>
Wild type	0	-0.129	0.026	.001	Slight synergy
K65R	0	0.042	0.064	.262	Additive
M184V	0	0.020	0.048	.342	Additive
K65R/M184V	0	0.017	0.019	.195	Additive
Wild type	120	-0.084	0.037	.028	Slight synergy
K65R	120	0.061	0.076	.220	Additive
M184V	120	0.050	0.071	.251	Additive
K65R/M184V	120	0.001	0.026	.478	Additive

Utilisation ABC + TDF (en situation d'échec, absence K65R)
Faut il associer systématiquement ZDV ?
(prévention émergence K65R, maintien pression sélection TAMs...)

R. Hazen et al. ICAAC 2004, abstract H-205

Antagonisme génétique et mutations sur la TI



* Strong correlation between multi-nucleoside resistance cluster and mutations at position 65 (MJ. Gonzales et al., AIDS 2003; 17: 791-9)

TZV + TDF pour situations d'échecs virologiques

- **Etude rétrospective 122 patients¹**
 - Moyenne pré-traitement 4 ARVs (87% 3TC, 77% ZDV), CD4: 221/mm³
 - CVp < 50 copies/mL à 6 mois : 70% sous traitement (ITT : 44%)
 - Pas d'impact sur Réponse virologique de
 - M184V
 - ≤ 2 TAMs
- **Etude prospective chez 51 patients (ZIP Study)²**
 - Echec premier traitement par ZDV (d4T) + 3TC + (IP ou INNTI)
 - Exclusion si > 2 mutations de R aux INTI ou K65R
 - CV médiane : 3,3 log₁₀ copies/mL, M184V + 82%
 - CVp < 50 copies/mL à 6 mois : 80% sous traitement (ITT, M=F : 65%)
 - Aucun échec virologique, 8 arrêts prématurés (4 EI, aucune HSR)

1. Latham V, *et al.* XV IAC, Bangkok 2004. 2. Rodriguez AE *et al.*, 44th ICAAC, Washington 2004, #A-563.

TDF + ddl: Association très risquée !

- **Pharmacocinétique**
 - Co-administration de TDF et ddl EC entraîne augmentation ASC₂₄ de ddl d'environ 60%; réduction dose ddl recommandée¹
- **Toxicité**
 - Augmentation toxicité (pancréatique +++, mitoK ?) lorsque ddl pleine dose co-administré avec TDF^{2,3}
- **Réponse immunologique**
 - Réponse CD4 diminuée ou altérée, même en cas de bon contrôle virologique, si ddl pleine dose, avec récupération partielle CD4 lors de diminution dose ddl à 250 mg/j^{4,5}
- **Réponse virologique**
 - Taux élevé d'échecs virologiques lorsque cette association est combinée à EFV^{6,7}

1. ddl EC package insert, January 2004; 2. Young B, *et al.* XV IAC, Bangkok 2004, #WePeB5922; 3. Martinez E, *et al.* *Lancet* 2004, 364:65-7; 4. Negro E, *et al.* *AIDS* 2004, 18:459-63; 5. Barrios A, *et al.* XV IAC, Bangkok 2004, #TuPeB4586; 6. Podzamczar D, *et al.* XII International HIV Drug Resistance Workshop, Tenerife Sur 2004, #157; 7. Moyle, 44th ICAAC, Washington 2004, #H-556.

CONCLUSION

- **Séquençage des INTIs conditionné par choix initial**
 - CBV vs ABC/3TC vs TDF/FTC
- **Difficultés si**
 - K65R (muti-R aux INTIs)
 - ≥ 3 TAMs
- **M184V : Bénéfice maintien 3TC (applicabilité à FTC ?)**
- **Résistance croisée ZDV et d4T**
- **ABC et TDF restent fréquemment actifs chez multitraités**
 - Intérêt combinaison
 - Intérêt maintien/ajout ZDV ? (TZV + TDF)
- **Mise en garde sur TDF + ddl**