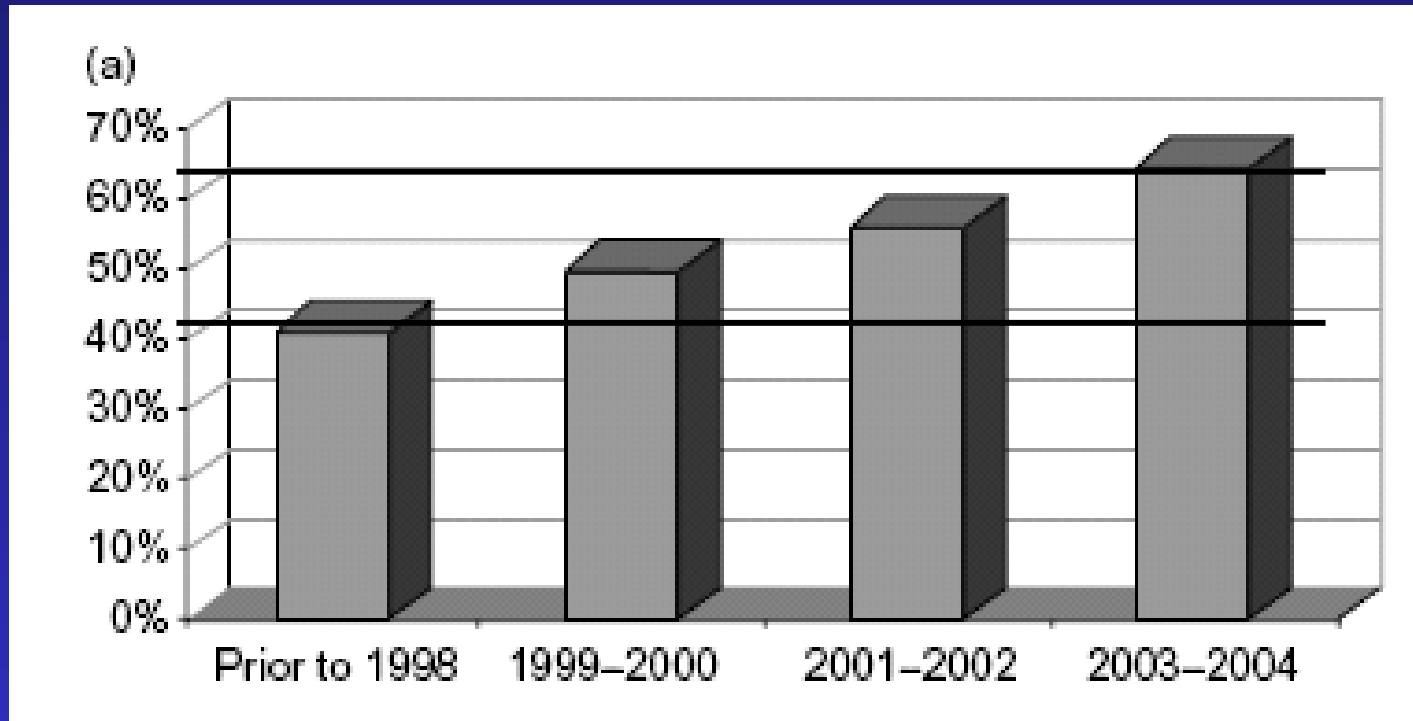


Échec virologique : du bon usage d'un IP actif - Point de vue du clinicien

Y.Yazdanpanah

Service Universitaire des Maladies
Infectieuses et du Voyageur
C.H.Tourcoing

Efficacité des « trithérapies » chez les patients naïfs de Trt antirétroviral



Échec virologique

- Non-réponse au traitement : réduction de la CV $< 1 \log_{10}$ copies/ml un mois après l'initiation du traitement
- Echec primaire : persistance d'une CV > 50 copies/ml 6 mois après l'instauration de traitement
- Echec secondaire, rebond de la CV > 50 copies/ml après une période de succès virologique, sur 2 prélèvements consécutifs.

Genotypic Resistance in HIV-1–Infected Patients with Persistently Detectable Low-Level Viremia while Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy

Richard E. Nettles,¹ Tara L. Kieffer,¹ Rachel P. Simmons,¹ Joseph Cofrancesco, Jr.,¹ Richard D. Moore,¹ Joel E. Gallant,¹ Deborah Persaud,² and Robert F. Siliciano^{1,3}

Departments of ¹Medicine and ²Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, and ³Howard Hughes Medical Institute, Baltimore, Maryland

- Population (n=21)

Patients sous HAART : charge virale entre 50–400 copies/ mL

- Sensitive clonal genotyping method
- Resultats :

Poursuite du Trt antirétroviral en présence d'échec = accumulation des mutations de résistance même si charge virale entre 50–400 copies/ mL

s
% (9/21)
le la

combinaison active : 9/9

Bon usage d'un IP actif ?

- Le schéma thérapeutique comportant l'IP actif doit aussi comporter 2 autres médicaments actifs :

- 2 INTI

Si pas d'INTI actifs :

- NNRTI (etravirine)

- Enfuvirtide

- Raltegravir

- Maraviroc (si tropisme CCR5)

Etudes Resist 1 et 2 : Tipranavir/r + TO* vs. autres IP/r + TO

Population = patients infectés par le VIH-1, en échec virologique et multi-résistants

	TPV/r	CPI/r	p
Patients with treatment response (ITT), n(%)			<0.0001*
No enfuvirtide	169 (29.3)	86 (14.3)	<0.0001†
Enfuvirtide	82 (48.5)	27 (20.0)	
Mean (SD) change from baseline in viral load (log ₁₀ copies per mL HIV RNA in plasma, LOCF)			<0.0001*
No enfuvirtide	-0.98 (1.20)	-0.48 (0.95)	<0.0001†§
Enfuvirtide	-1.67 (1.46)	-0.82 (1.25)	
Mean (SD) increase in CD4+ cell count (cells per µL, LOCF)			<0.0001*
No enfuvirtide	32 (97)	18 (90)	<0.0001†§
Enfuvirtide	88 (114)	33 (85)	

48 semaines

TO* = Traitement optimisé

Dijon, 13/06/07

Hicks, Lancet 2006

Etudes Power 1 et 2 :

Darunavir/r + TO* vs. autres IP/r + TO

Population = patients infectés par le VIH-1, en échec virologique et multi-résistants

	Darunavir-ritonavir		Control PIs		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Active ARVs in OBR					
0	25	5 (20%)	18	0	0.04
1	34	17 (50%)	40	1 (3%)	<0.0001
≥2	48	27 (56%)	60	10 (17%)	<0.0001

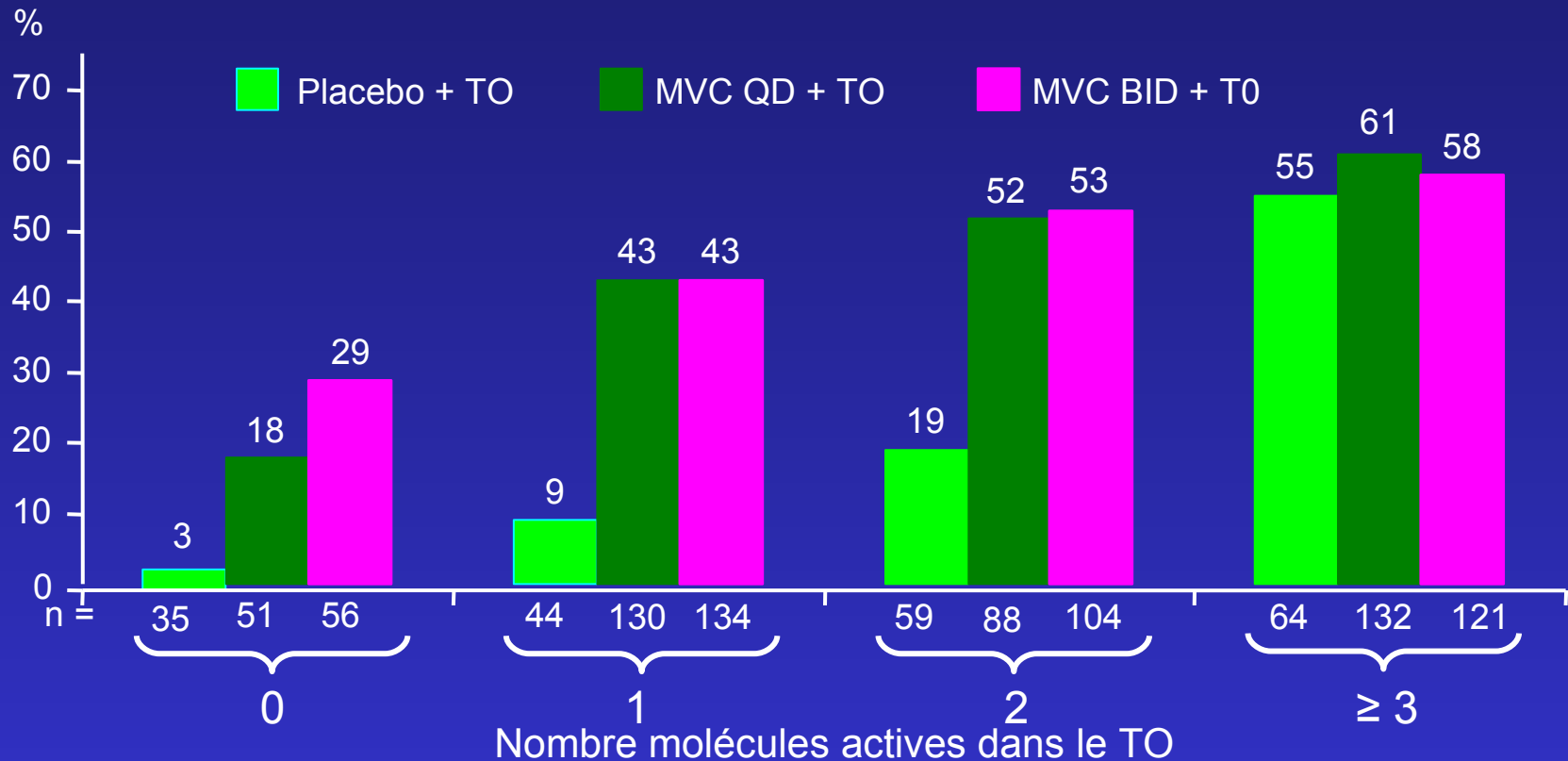
OBR=optimised background regimen. DRV=darunavir. ARV= antiretroviral.
N=total number of patients in subgroup. n=number of patients reaching viral load <50 copies per mL.

Table 4: Proportion of patients who reached a viral load <50 copies per mL at week 48 by subgroup (ITT-TLOVR)

48 semaines

Etudes Motivate 1 et 2 : Maraviroc + TO vs. TO

CV < 50 c/ml à 24 semaines selon le nombre de molécules actives dans le TO



Dijon, 13/06/07

Nelson, CROI 2007; Lalezari J, CROI 2007

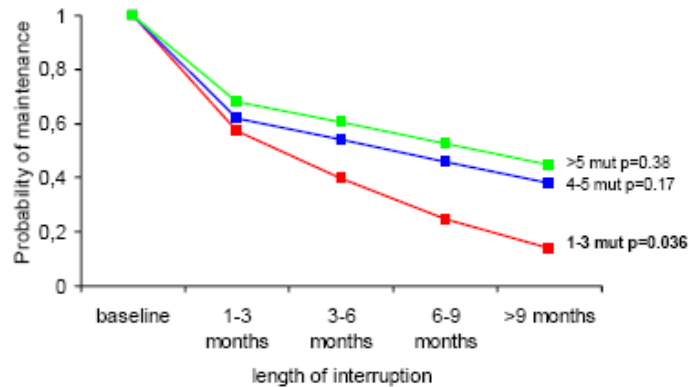
L'IP actif doit être associé aux 2 autres médicaments actifs

- **Génotype**
- **Un interrogatoire sur l'ensemble des médicaments pris par le patient**

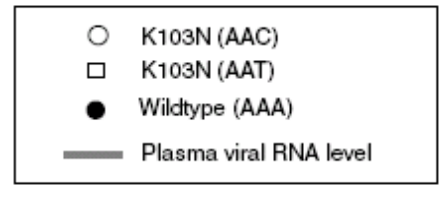
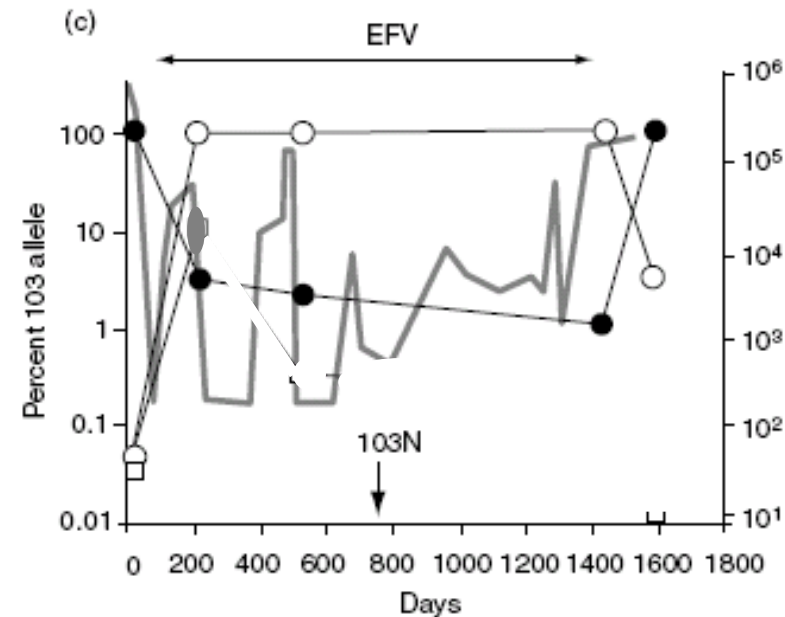
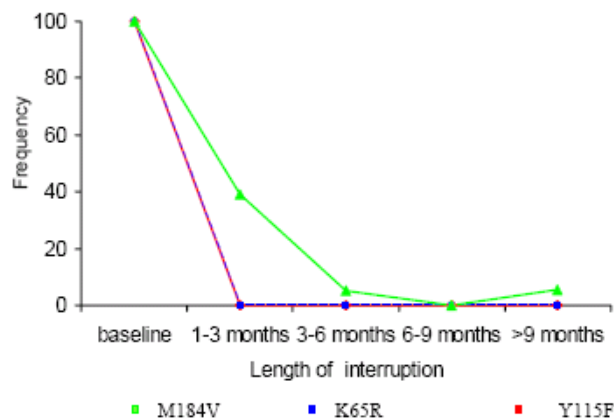
Dynamique de la disparition des mutations des résistances aux NRTIs

Selection and persistence of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV-1 in patients starting and stopping non-nucleoside therapy

The disappearance of **NRTI resistance mutations** was negatively associated with the baseline number of such mutations



The disappearance of **K65R, Y115F and M184V** was the fastest (≤ 4 months) among NRTI resistance mutations

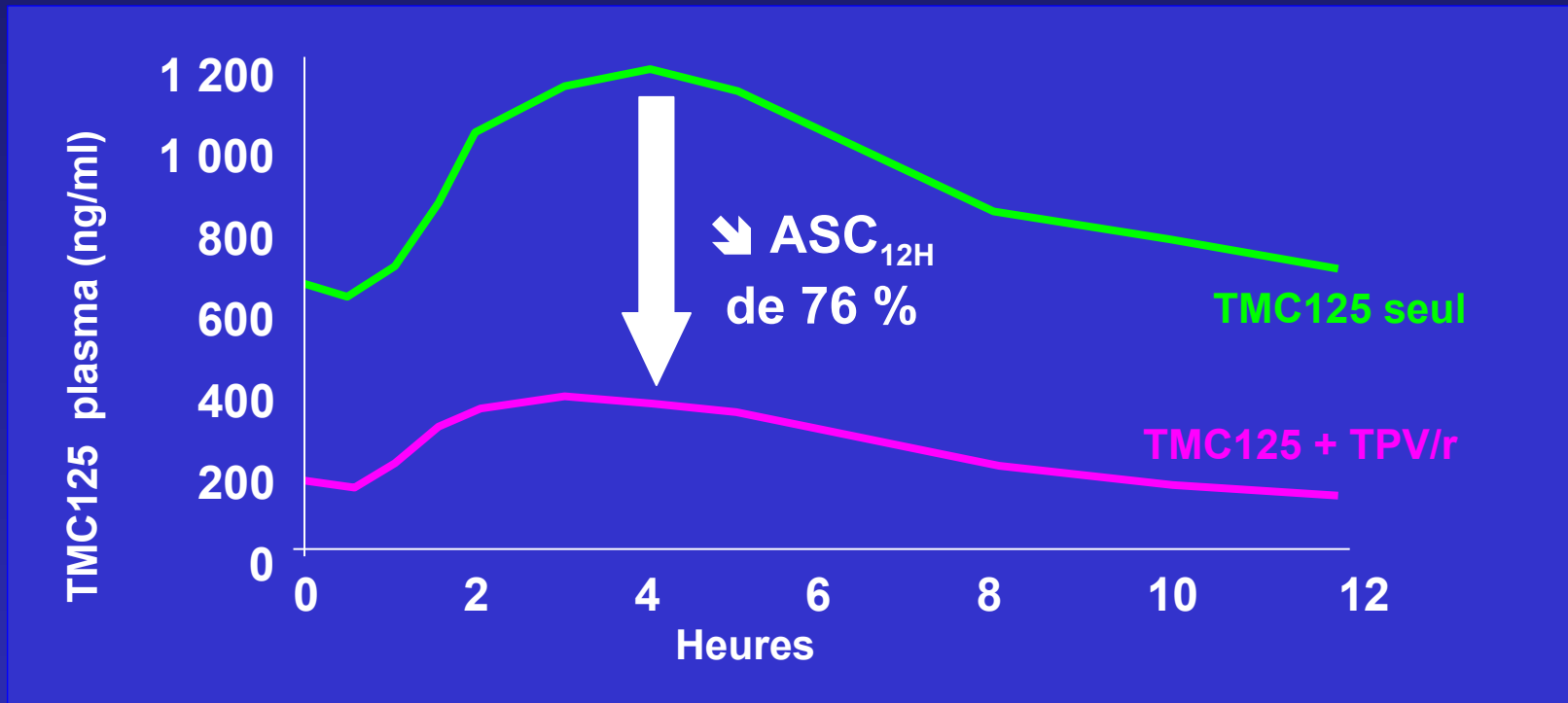


Palmer AIDS 2006

L'IP actif doit être associé aux 2 autres médicaments actifs

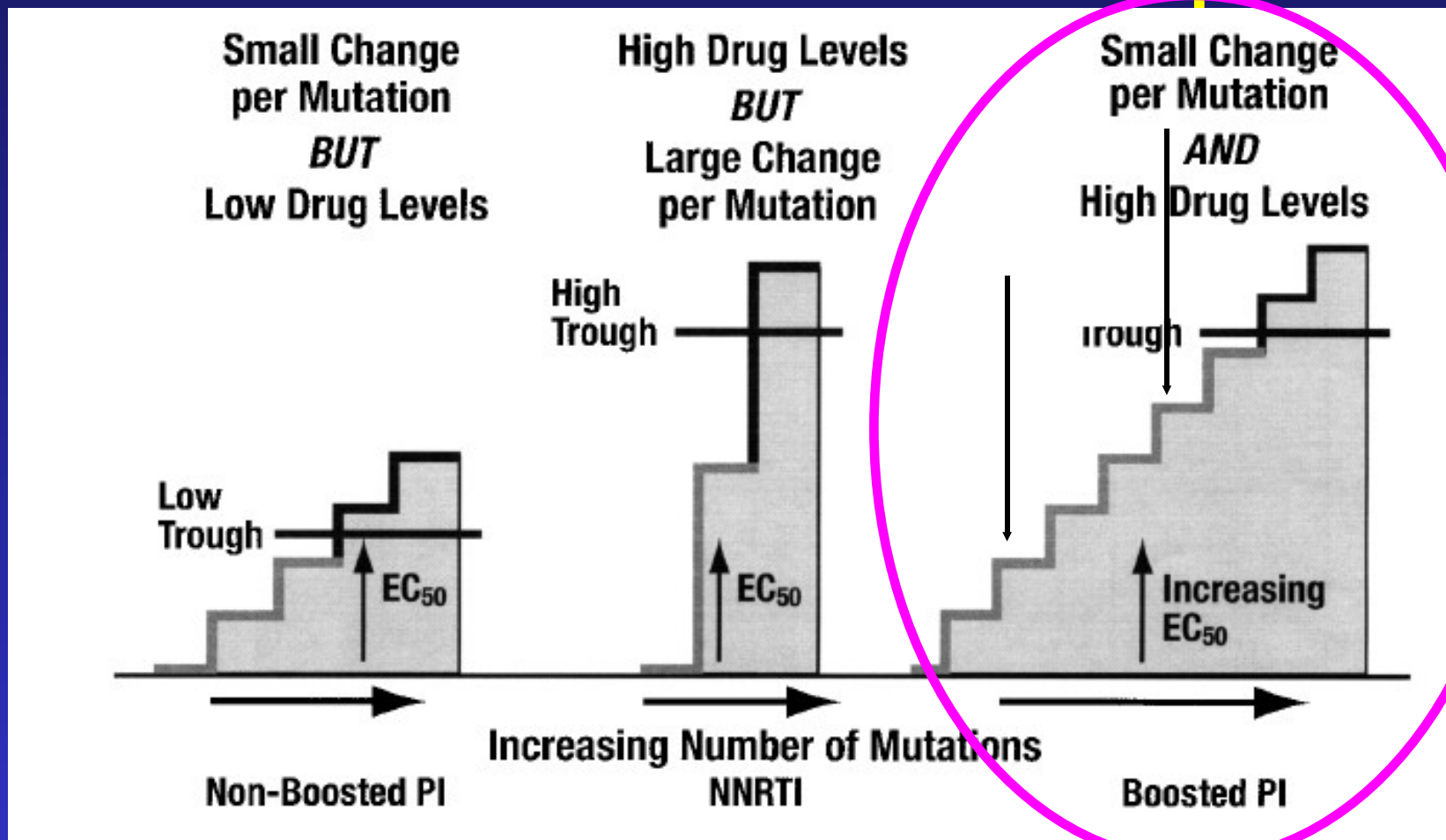
- **Données PK : interactions « IP actifs » et les 2 autres médicaments actifs**
 - **Maraviroc :**
 - 300 mg * 2/j
 - 150 mg * 2/j si association à IP/r (si TPV/r, 300 mg * 2/j)

Interaction TPV/r - Etravirine chez des volontaires sains



L'association TPV/r et Etravirine n'est pas recommandée

Bon usage d'un IP actif : nombre de mutations nécessaires pour la survenue de résistance clinique



V11I, V32I,
L33F, I47V,
I50V, I54L/M,
G73S, L76V,
I84V, L89V

IDV	R	fosAPV/r	S
SQV/r	R	LPV/r	S
NFV	R	ATV/r	R
DRV/r	S	TPV/r	S

L10I, K20M/R,
L241, L33F, **M46I**,
I50V, F53L,
I54M/L/T/V; **L63P**,
A71I/L/V/T, **V82A**,
I84V, **L90M**

L33F, **V82A**, I84V

Séquençage du gène de la Protéase - OpenGeneSystem, Visible Genetics

Inhibiteurs de protéase:

	L10I	K20R	L24I	D30N	V32I	L33F	M36I	M46I	I47A	G48V	I50L	I54V	L63P	A71V	G73S	V77I	V82A	I84V	N88D	L90M	AUTRES	
IDV								X							o	o	X				o	
NFV	o							o								o	o					X
SQV/r	o														o		o					o
APV/r	o																o					o
LPV/r	o							o					o				o					o
ATV/r	o							o			X											o
TPV/r																						H69K
DRV/r															o							

Résistance: IDV NFV SQV/r ATV/r

Résistance possible:

X: mutation primaire - O: mutation secondaire. Algorithme ANRS-AC11-v14 (juillet 2006).

AZT : zidovudine (Retrovir*) - ddI : didanosine (Videx*) - 3TC : lamivudine (Epivir*) - d4T : stavudine (Zerit*) - ABC : abacavir (Ziagen*) - TDF : tenofovir (Viread*) - EFV : efavirenz (Sustiva*)
 NVP : nevirapine (Viramune*) - ETV : TMC 125 - IDV : indinavir (Crixivan*) - RTV : ritonavir (Norvir*) - NFV : nelfinavir (Viracept*) - SQV : saquinavir (Invirase*)
 APV/r : amprenavir/ritonavir (Telzir*) - LPV/r : lopinavir (Kaletra*) - ATV/r : atazanavir/RTV (Reyataz*) - TPV/r : tipranavir/RTV (Aptivus*) - DRV/r : darunavir/RTV (Prezista*)

Bon usage d'un IP actif ?

Assurer une efficacité à long terme = raisonner à long terme et non pas sur une seule ligne de traitement

“sequencing”

1ère ligne

2ème ligne

3ème ligne

.....

Quelle sequence de traitement antirétroviral ?

Elston, CROI 2007

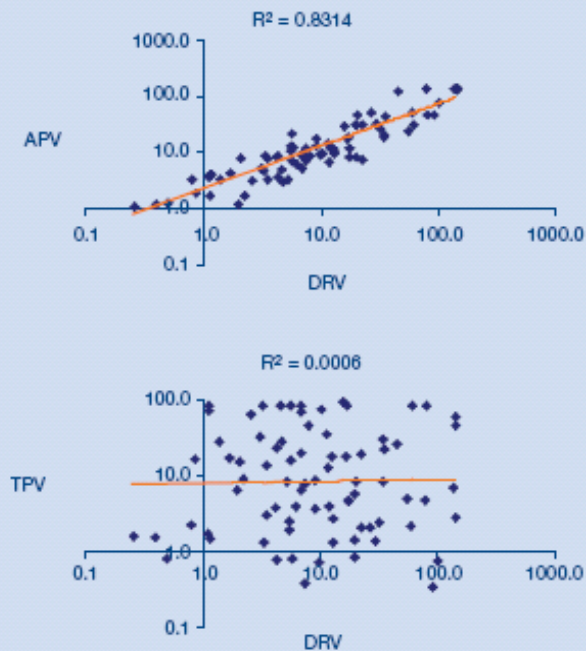


Figure 3: Correlation of the susceptibility (Fold Change) of individual clinical isolates to protease inhibitors

Key amprenavir resistance mutations counteract dramatic efficacy of darunavir in highly experienced patients

Constance Delaugerre^a, Dominique Mathez^b, Gilles Peytavin^d, Huguette Berthé^c, Kivan Long^d, Tatiana Galperine^c and Pierre de Truchis^c

I50V or V32I + I47V,

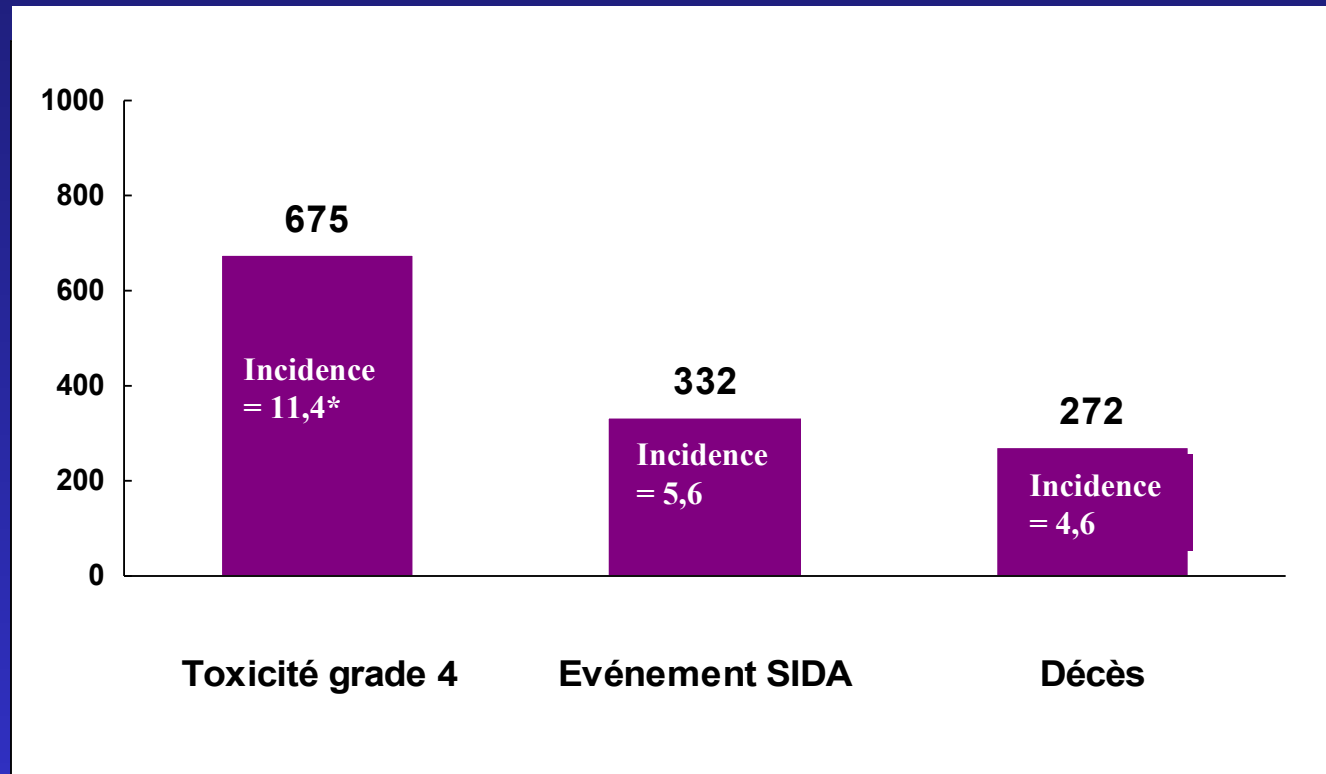
AIDS 2007

Prior Utilization or Resistance to Amprenavir at Screening Has Minimal Effect on the 48-Week Response to Darunavir/r in the POWER 1, 2, and 3 Studies

Gaston Picchio CROI 2007

Incidence des toxicités de grade 4 :

Population : 2 947 patients VIH sous ARV suivis dans 5 essais cliniques



* /100 personnes-années

Dijon, 13/06/07

Reisler et al. J AIDS 2003

**Adapter le traitement ARV
au mode de vie, aux co-
morbidités associées et aux
caractéristiques du patient**

Bon usage d'un IP actif : éducation thérapeutique

- **Éducation thérapeutique dans la prise en charge des patients vivant avec le VIH**
 - Facteurs liés aux traitements (nb cps, contraintes diététiques , effets indésirables)
 - Facteurs liés au patient (état psychique, facteur de vulnérabilité sociale et affective)
 - Facteurs liés à l'organisation du suivi de soins (mode de vie du patient, de ses craintes vis à vis des effets secondaires)
 - Facteurs liées aux conditions d'accès aux soins (couverture sociale)

**Observance = processus
dynamique**

Bon usage d'un IP actif en cas de survenue d'un échec virologique :

- Choix de l'IP : sensibilité/résistance = processus dynamique
- Choix des molécules associées à l'IP actif : 2 autres médicaments actifs
 - Interactions « IP actif » - les 2 autres médicaments
- Choix de la combinaison :
 - Raisonner à long terme et non pas sur une seule ligne de traitement : “sequencing”
 - Traitement adapté au mode de vie, aux co-morbidités associées et aux caractéristiques du patient = éducation thérapeutique

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Arrêté du 23 mars 2007 pris pour l'application
de l'article D. 162-8 du code de la sécurité sociale

NOR : SANH0721412A

Art. 2. – Peuvent être pris en charge au titre des missions mentionnées au 2° de l'article D. 162-6 les structures programmes et actions suivants :

6. Au titre des missions de prévention et d'éducation pour la santé :

- les actions de prévention et d'éducation thérapeutique relatives aux maladies chroniques et notamment aux pathologies respiratoires, cardio-vasculaires, à l'insuffisance rénale, au diabète et à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Échec virologique

- Non-réponse au traitement : réduction de la CV $< 1 \log_{10}$ copies/ml un mois après l'initiation du traitement
- Echec primaire : persistance d'une CV > 50 copies/ml 6 mois après l'instauration de traitement
- Echec secondaire, rebond de la CV > 50 copies/ml après une période de succès virologique, sur 2 prélèvements consécutifs.