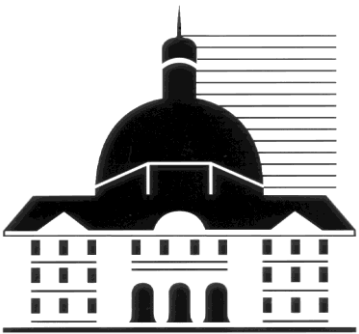


Echec virologique et Résistance virale



UPMC
PARIS UNIVERSITAS

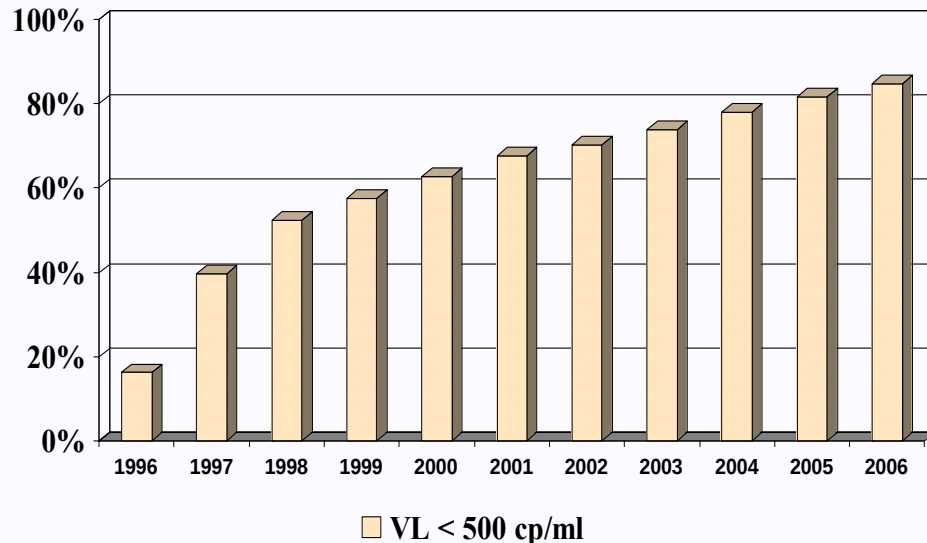
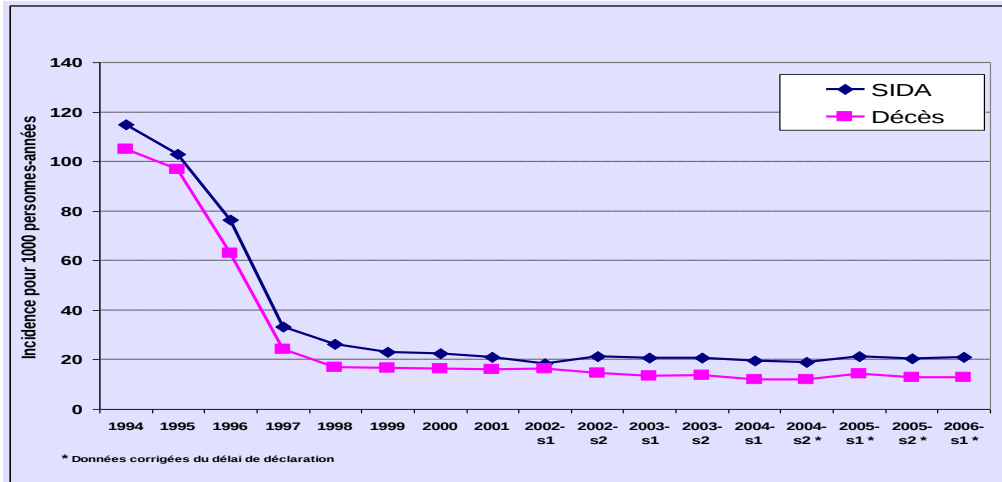


**Pr Christine
KATLAMA**

**Niamey
Journées
Scientifiques
octobre 2009**

Les acquis de la Recherche Clinique

La progression de la maladie VIH peut être contrôlée



Réduction massive de la mortalité et de la morbidité liée à l'immunodépression

- Effet SMART : Trt ARV à vie
- Niveau de restauration immunitaire = facteur de survie objectif >500

- Persistance du VIH : pas encore d'éradication; pas de vaccin

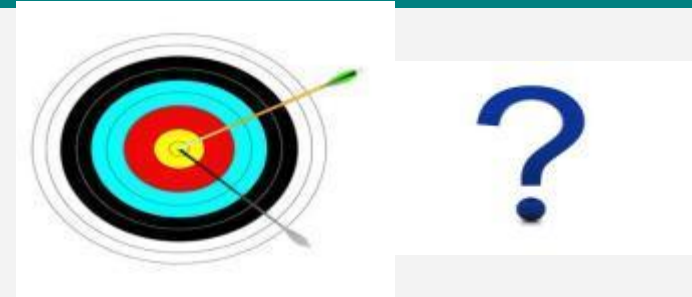
- Vieillissement population VIH+
- Accélération des comorbidités

Les acquis de la recherche clinique

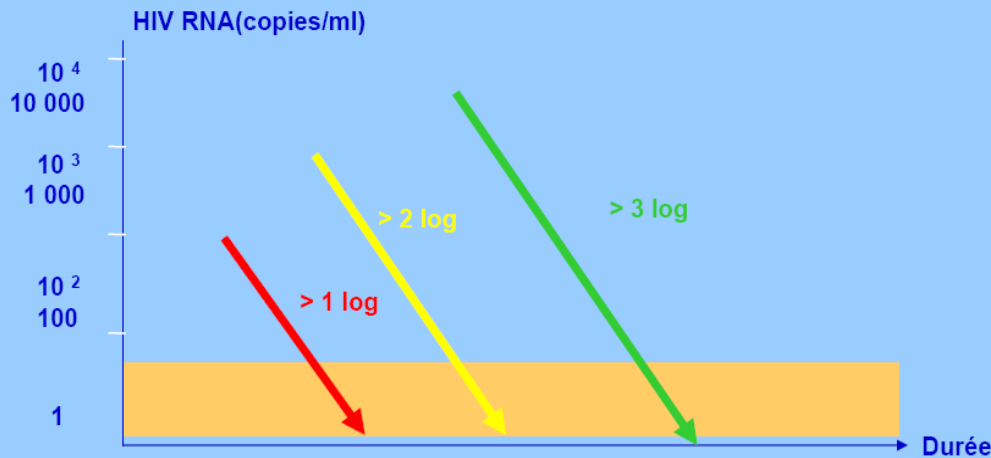
Le contrôle de la réplication virale doit être maximal

Le contrôle de la réplication virale doit être maximal pour :

- La non progression de la maladie VIH
- La meilleure qualité de la restauration immunitaire
- La prévention de la résistance



Quel niveau d'indétectabilité?



Une responsabilité majeure : obligation de résultat ; suppression maximale du virus en un temps minimum

- ↘ 1000 cp/ml : clinique
- ↘ 200 cp/ml : clinique et immunologique
- ↘ 50 cp/ml : résistance
- Demain : 1 cp ?

Quel bénéfice ? Reservoir, activation

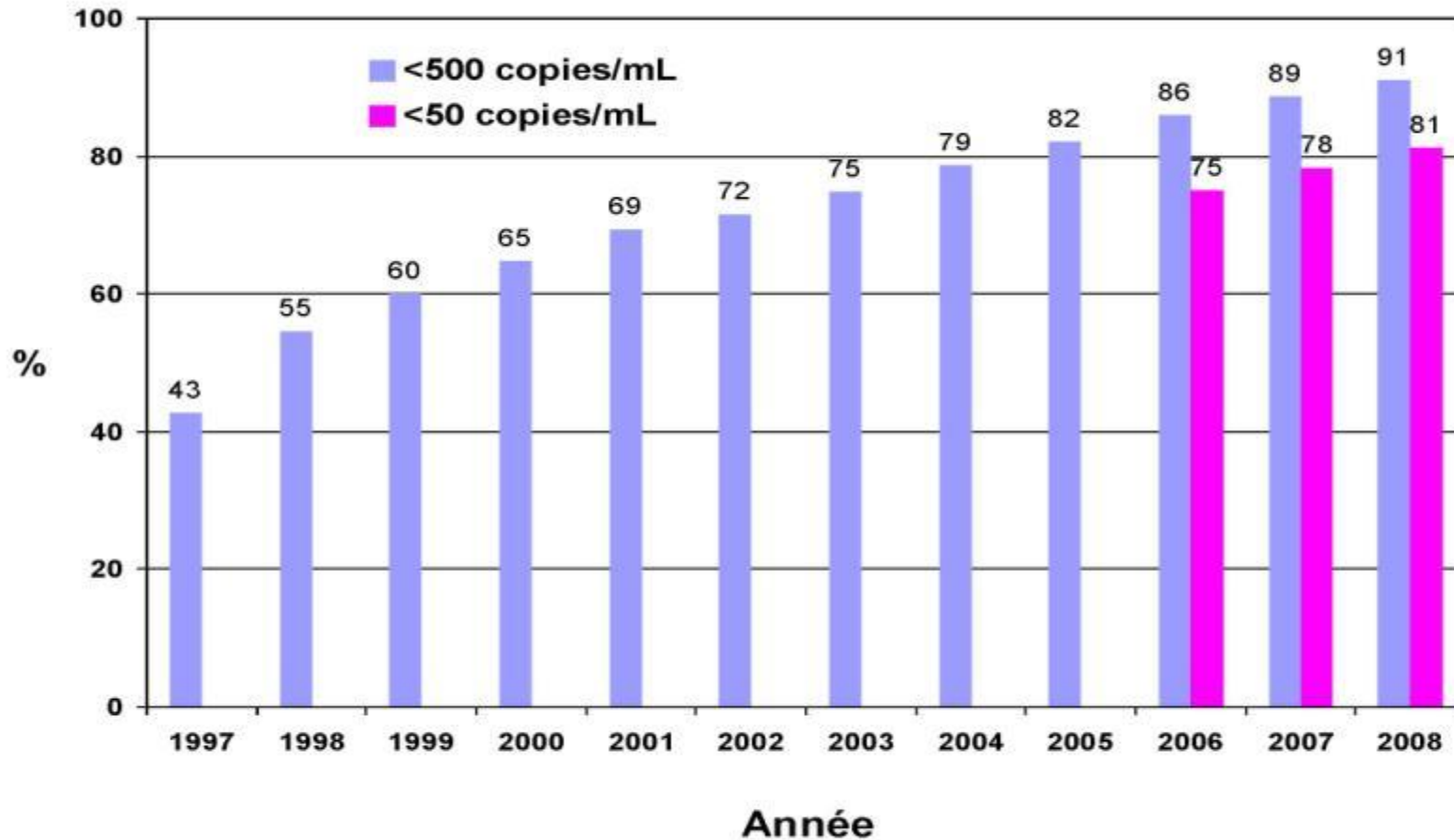
Objectifs de la thérapie antirétrovirale

- **Arrêter l'évolution de la maladie VIH**
- **Restaure l'immunité**
- **Stopper l'activation immune induite par VIH**
- **Réduire la charge virale des compartiments de transmission**

 **Ceci implique de minimiser au maximum la replication virale**

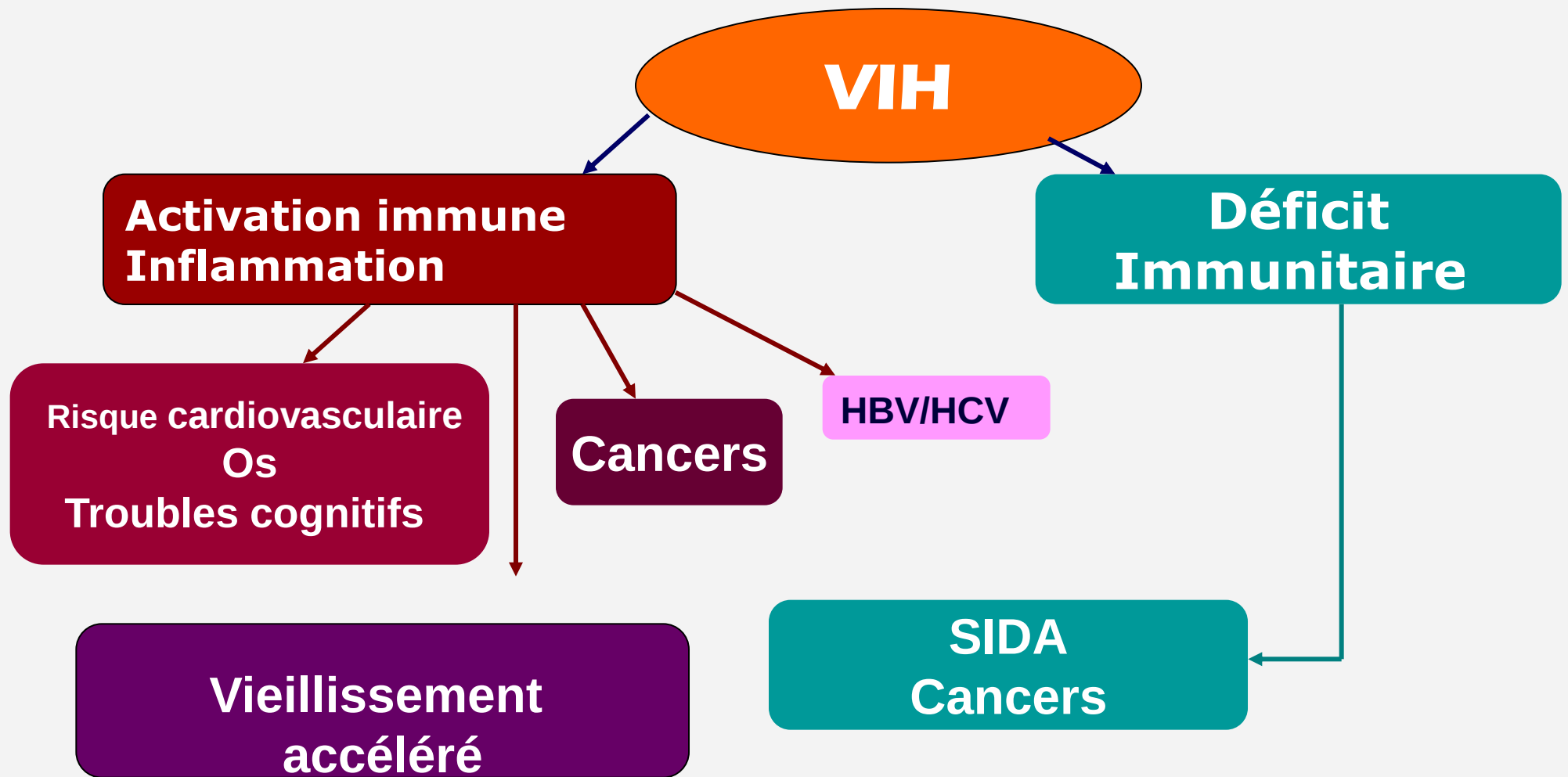
Base Hospitaliere Française

Pourcentage de patients avec charge virale indétectable



Source FHDH-ANRS CO4

Pathogénèse de l'infection VIH



Le VIH est délétère par l'immunodépression et par l'immunoactivation /inflammation

Echec : un concept évolutif...

- **Avant 2000**, échec : échec clinique
- Puis échec : surtout immunologique
- Puis échec : d'abord virologique

- **Avant 2004** : tolérance assez grande vis à vis de la non indétectabilité si la charge virale restait modérée

- **Depuis 2004/2005**, - meilleure connaissance des mécanismes de résistance
 - combinaison de nouvelles molécules actives sur virus R

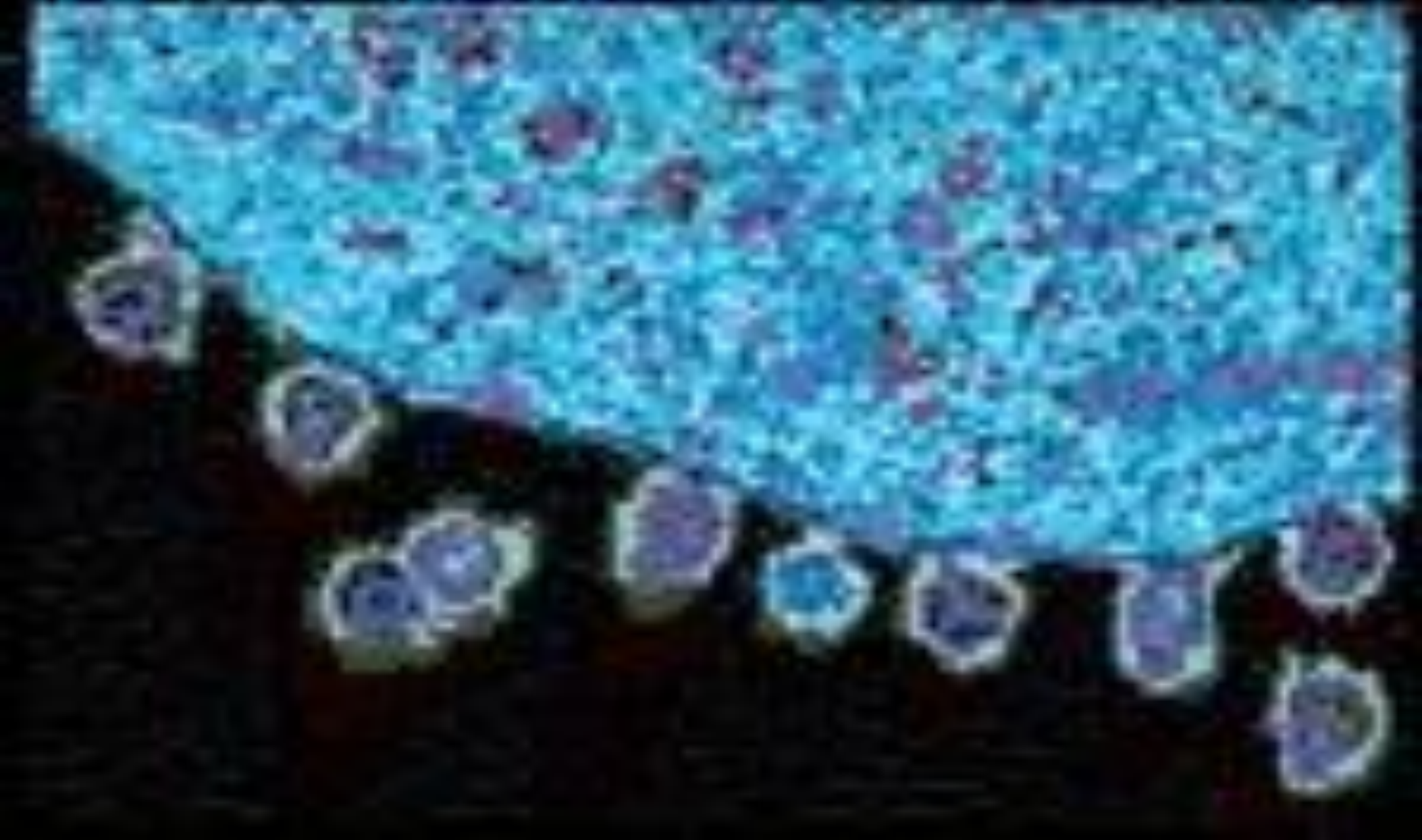
Objectif de tout traitement ARV ➔ Indétectabilité

Le monitoring clinique ne permet pas de prévoir avec fiabilité l'échec virologique

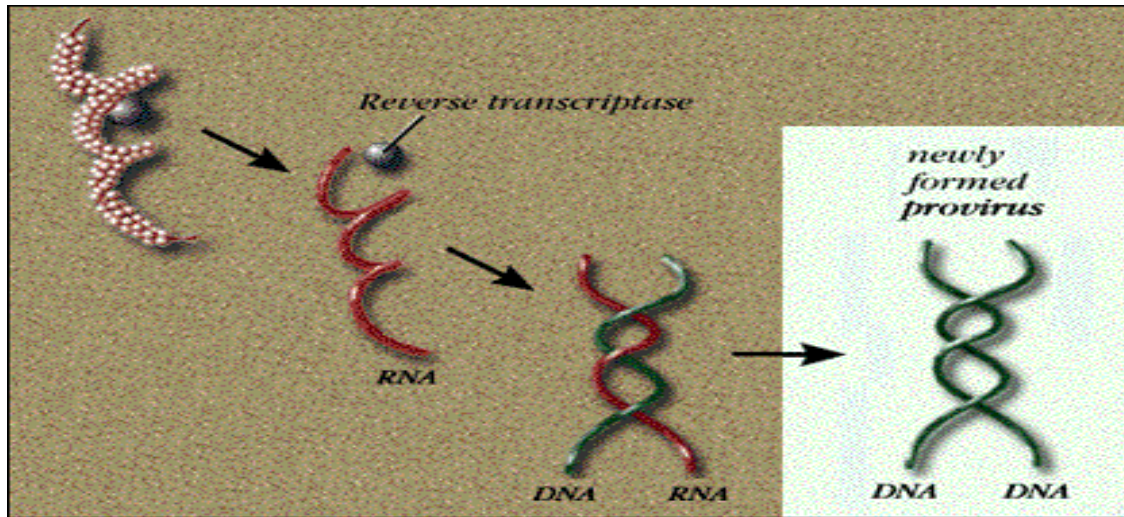
- **Virologic analysis of 910 pts in Haiti with failure by WHO criteria^[1]**
 - 48% of patients with WHO stage III/IV clinical symptoms had undetectable viral load
 - 88% of viremic patients had resistance mutations
 - 33% of patients had ≥ 2 TAMs
- **Vietnam study also found lack of correlation between clinical or immunologic failures and VF^[2]**

Current WHO Guidelines to Define ART Failure in Settings Without Virologic Testing

- 50% or more decrease of CD4+ cell count
- Return of the CD4+ cell count to pretherapy
BL or lower
- Occurrence of WHO stage III/IV conditions



Resistance

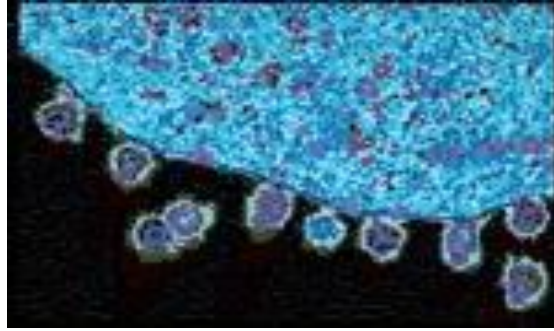


➤ **Mechanismes de l'évolution génétique**
Rapid evolution through point mutations

- Replication rate: 10^9 - 10^{10} particules virales chaque jour
- *Toutes les mutations possibles sont générées chaque jour*
- Taux erreur de la RT: ~1 par cycle

1. Genetic evolution through recombination

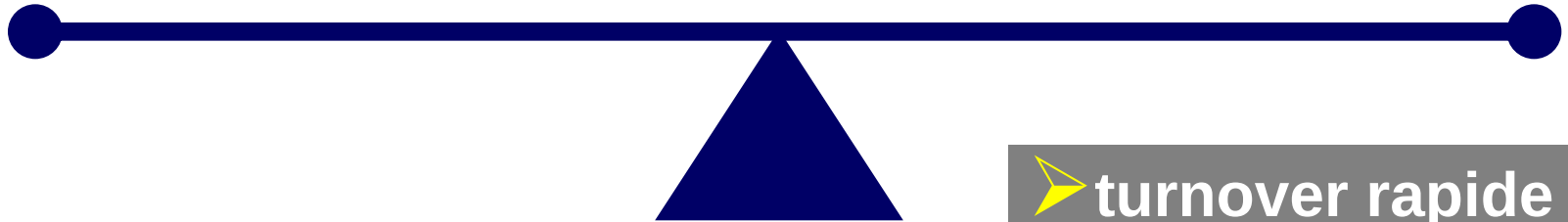
- Recombination rate: 7-30 per genome round



Quasi- espèce dominante

Echappement
pour fuir
la pression ARV

Maintien de la fitness

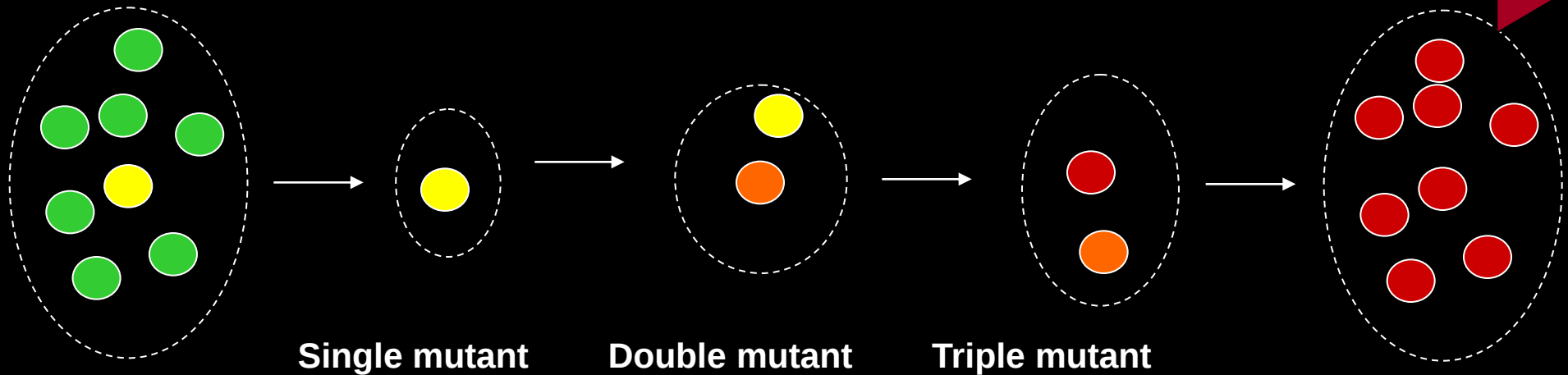


➤ turnover rapide
➤ adaptation rapide

Emergence et evolution de la résistance

Emergence de résistance

Evolution vers resistance et fitness élevées



- **Augmentation de la résistance et résistance croisée**
- **Accumulation de mutations sur le même génome**
- **Survenue de mutations compensatoires pour restorer de la fitness virale**

Definitions

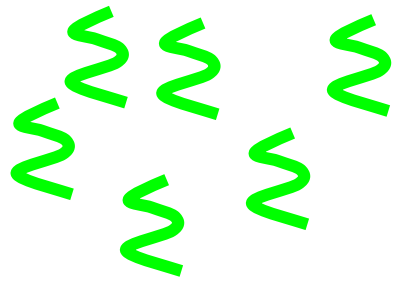
- ***Résistance génotypique***

Modifications des séquences génétiques du virus qui vont conférer une résistance à une molécule

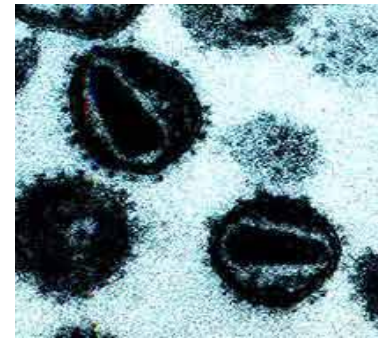
- ***Resistance phenotypique***

Sensibilité diminuée d'une molécule comparée à la sensibilité d'un virus sauvage

Test de résistance génotypique



PCR



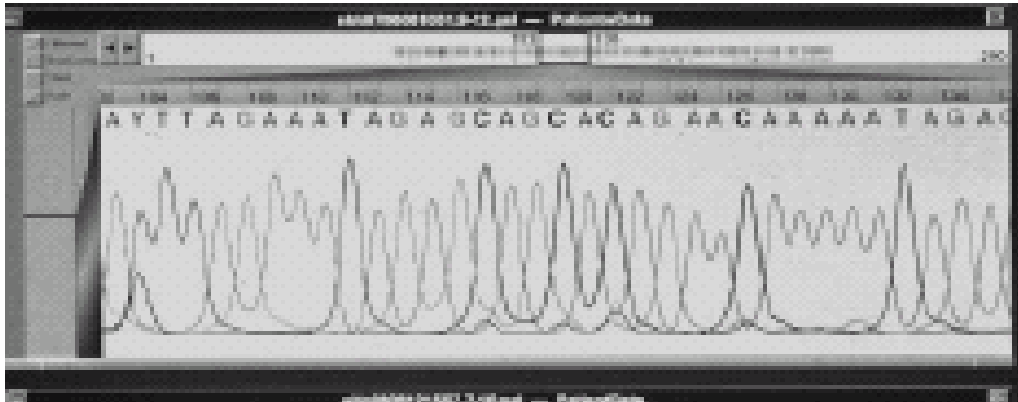
Viral gene (e.g., RT)

HIV RNA

Plasma

Sequencing

Mutations



RT M184V

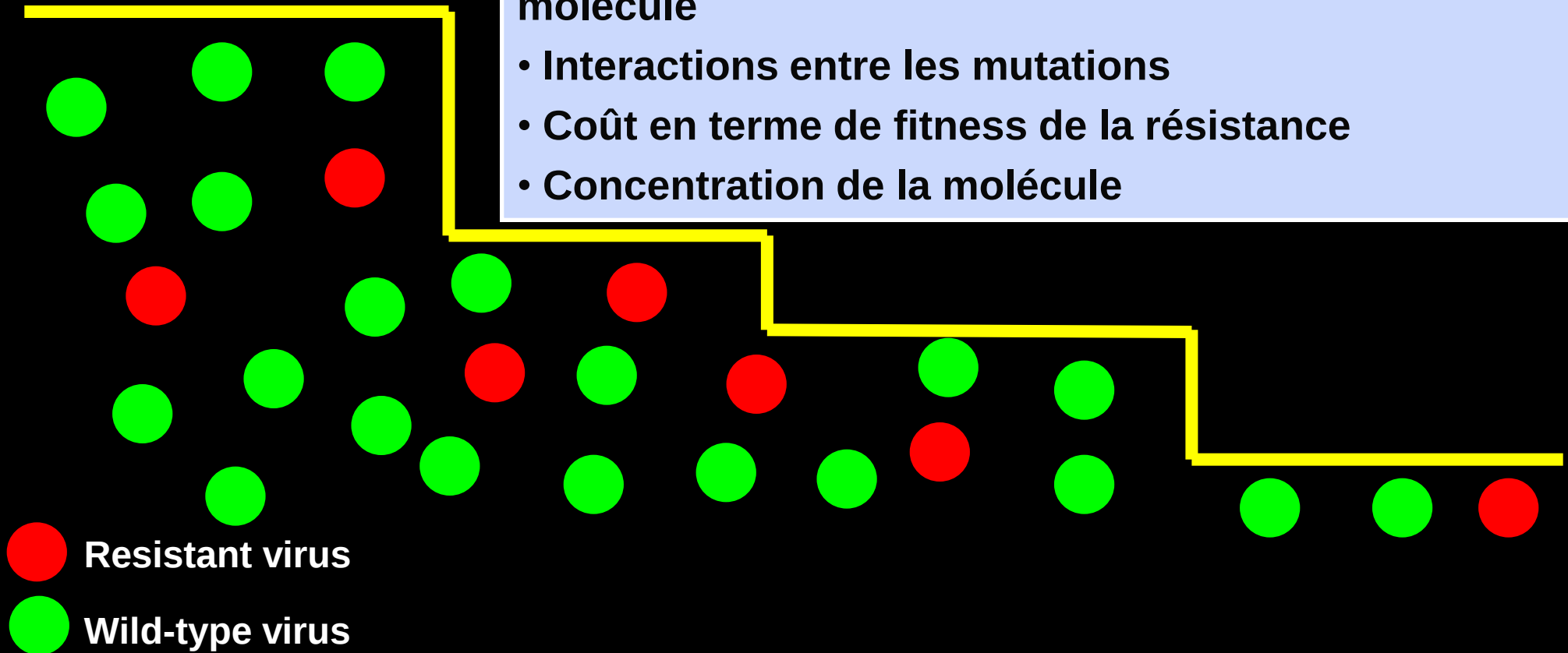
Methionine → **V**aline

@ codon 184 of RT

Barrière génétique à la Résistance

Définie par:

- Nombre de mutations nécessaires à diminuer activité d'une molécule
- Impact de chaque mutation sur la sensibilité de la molécule
- Interactions entre les mutations
- Coût en terme de fitness de la résistance
- Concentration de la molécule



Barrière génétique à la résistance

Classe	Molécules	Barriere Genetique
NRTIs	ZDV/3TC, d4T/3TC	++
	ABC/3TC, TDF/3TC	+
	TDF/FTC	++
NNRTIs	EFV, NVP	+
	ETR	++
PIs	Boosted	++++
Fusion inhib.	T20	+
CCR5 antag.	MVC, VCV	++
Integrase inhib.	RAL, ELV	+

Principes Clés de la Résistance



- Mutation de résistance médicamenteuse sont **sélectionnées** et non créées par une pression médicamenteuse insuffisante si suppression virale est incomplète
- La persistance de la réplication virale sous pression moléculaire entraîne la **sélection croissante de mutations** et l'évolution vers la résistance croisée
 - *Augmentation du nombre de mutations*
 - *Accumulation de mutations sur le même génome*
- Les virus mutés ont une fitness diminuée au début puis la survenue **de mutations compensatoires** rétablit la fitness

Les risques d'une répllication virale persistante

- Accumulation et archivage de résistance
- Activation système immunitaire...délètère
- Baisse des CD4
- Progression de la maladie VIH
- Risque accru de transmission
- Transmission de virus résistants

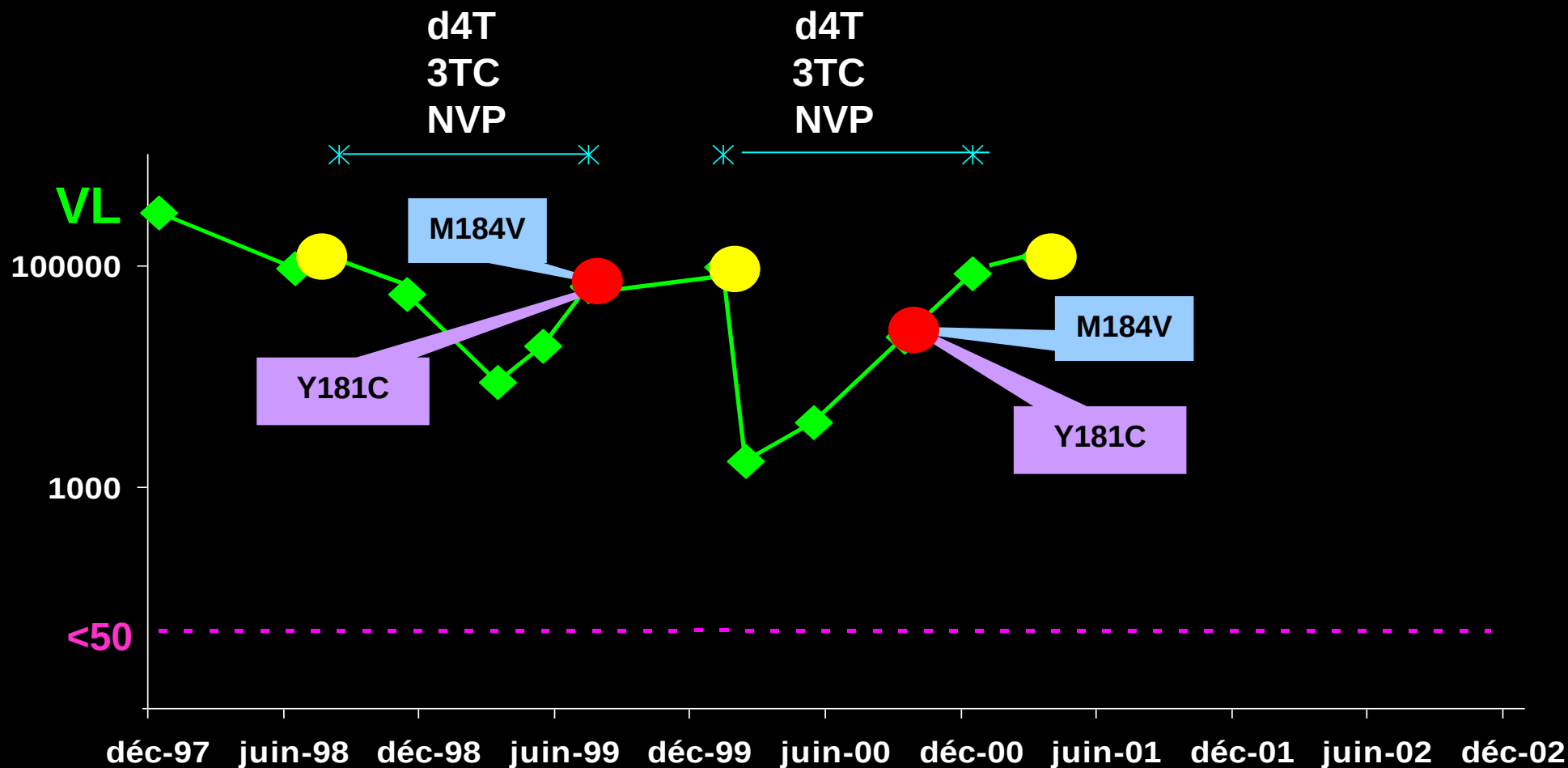
Ms S., 35 yr
Δ HIV+ Dec 1997

● WT

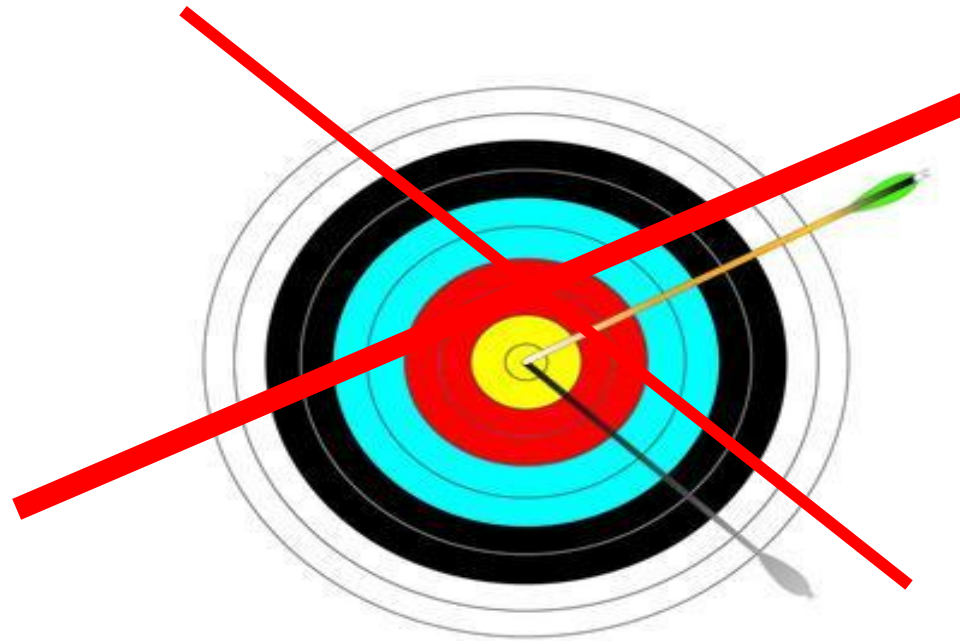
● Resistant virus

M184V = 3TC, FTC

Y181C = NNRTIs



Conséquences en terme de Résistance d'un échec de 1 ligne thérapeutique



La Resistance en cas d'échec dépend du régime initial

ACTG 5142

Genotypic resistance data (180/227 patients with virologic failure)

Incidence of any drug-resistance mutation or 2-class resistance higher in patients on EFV

	NRTIs+EFV (n = 250)	NRTIs+LPV/r (n = 253)	EFV + LPV/r (n = 250)
• Virologic failures, n	60	94	73
• Genotypic assays, n	46	78	56
• Any mutation (except minor protease mutations), %*	48	21	70
• NRTI mutations, %	30	19	11
• NNRTI mutations, %[†]	43	3	66
• Mutations in 2 drug classes, %[‡]	26	1	7

Résistance aux NRTI s

NRTIs	Mutations			ZDV	d4T	ABC	ddl	TDF	3TC	3TC
ZDV 3TC d4T 3TC	M184V									
		TAMs								
			TAMs							
d4T 3TC TDF 3TC TDF FTC	M184V									
		K65R								
ABC 3TC	M184V									
		L74V								
		K65R	Y115F							

TAMs = thymidine analogue mutations: RT codons M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, L219Q/E

Resistance après un régime comportant NNRTIs

■ Likely (> 30%)

■ Less Likely (10% to 30%)

■ Rare (< 10%) or none

DHHS “Preferred” and/or IAS-USA “Recommended” Regimens	HIV-1 RNA < 50 c/mL at Week 48, %	Detectable Resistance at VF [†]		
		NRTI		NNRTI
		M184V/I	Other	
EFV, ABC/3TC* (QD arm)	66 (n = 384) ^[1]	■	■	■
	70 (n = 324) ^[2]	■	■	■
EFV, TDF, FTC	80 (n = 244) ^[3]	■	■	■
EFV, TDF, 3TC	76 (n = 299) ^[4]	■	■	■

1. Moyle GJ, et al. J Acquire Immune Defic Syndr. 2005;38:417-425.

2. DeJesus E, et al. Clin Infect Dis. 2004;39:1038-1046. 3. Gallant JE, et al.

N Engl J Med. 2006;354:251-260. 4. Gallant JE, et al. JAMA. 2004;292:191-201.

Resistance Consequences of Initial PI-Based Regimen Failure

■ Likely (> 30%)
 ■ Less Likely (10% to 30%)
 ■ Rare (< 10%) or none

DHHS “Preferred” and/or IAS-USA “Recommended” Regimens	HIV-1 RNA < 50 c/mL at Week 48, %	Detectable Resistance at VF†		
		NRTI		PI
		M184V/I	Other	
	78 (n = 440) ^[1]			
	84 (n = 340) ^[2]			
	66 (n = 434) ^[3]			
LPV/RTV,* ABC/I3TC*	65 (n = 444) ^[3]			
	68 (n = 343) ^[4]			
	76 (n = 443) ^[1]			
	78 (n = 346) ^[2]			
	67 (n = 345) ^[4]			
	64 (n = 170) ^[5]			
	77 (n = 664) ^[6]			
1 SQV/RTV, TDF/FTC*	65 (n = 167) ^[5]	Eron J Jr, et al. Lancet.		

1. Smith K, et al. CROI 2006;368:476-482. 4. Smith K, et al. CROI. 2008 Abstract 774. 5. Walmsley SL, et al. EACS 2007. Abstract PS1.4.
 6. Gathe J, et al. CROI 2008. Abstract 775.

Epidémiologie de la résistance virale dans les pays du Sud



Echec virologique en Ouganda

- Etude transversale
- 8000 patients
Tirage au sort
-375 patients M12
-369 patients M24
- Résistance
-7 % M2
-13% M24

Results of virological and genotypic resistance testing by cohort

	Cohort M12	Cohort M24
HIV RNA $\geq$ 1,000 copies/ml (%)	25	50
Available genotypic resistance (%)	20 (80.0)	42 (84.0)
Wild-type virus (%)	6 (30.0)	10 (23.8)
Resistance to $\geq$ 1 ARV drug (%)	14 (70.0)	32 (76.2)
Resistance to EFV and NVP (%)	3 (15.0)	1 (2.4)
Resistance to 3TC, EFV, and NVP (%)	9 (45.0)	22 (52.4)
Extensive resistance* (%)	2 (10.0)	9 (21.4)

ARV, antiretroviral; EFV, efavirenz; NVP, nevirapine; 3TC, lamivudine

*Resistance to EFV, NVP, 3TC, stavudine, zidovudine, or tenofovir, and didanosine, or multidrug resistance.

HIV Type 1 Drug Resistance in Adults Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy in Abidjan, Côte d'Ivoire

DISTRIBUTION OF RESISTANCE MUTATIONS
AMONG $N=131$ HIV-1-INFECTED ADULTS WITH MAJOR
DRUG RESISTANCE MUTATION(S)^a

<i>Mutations (ART drugs affected)</i>	<i>Number of patients (%)</i>
Primary mutations to NRTIs ($N=115$)	
M184V/I (3TC)	86 (75)
T215Y/F (ZDV)	39 (34)
K70R (ZDV)	22 (19)
L74V (DDI)	3 (3)
Q151M (3TC, ADV, DDI, DDC, ABC)	2 (2)
K65R (DDI, DDC, ABC)	1 (1)
Primary mutations to NNRTIs ($N=42$)	
K103N (DLV, NVP, EFV)	40 (95)
P225H (EFV)	5 (12)
Y188L (NVP, EFV)	2 (5)
G190S (NVP, EFV)	1 (2)
L100I (DLV, EFV)	1 (2)
Y181C/I (NVP, DLV, EFV)	1 (2)
Primary mutations to PIs ($N=28$)	
L90M (SQV, IDV, NFV, RTV, APV)	15 (54)
M46I (IDV, NFV, RTV, APV)	12 (43)
I84V (SQV, IDV, NFV, RTV, APV)	5 (18)
I54V (SQV, IDV, NFV, RTV, APV)	3 (11)
V82F (SQV, IDV, NFV, RTV, APV)	2 (7)
I50V (SQV, IDV, NFV, RTV, APV)	0

^aNRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI, protease inhibitors.

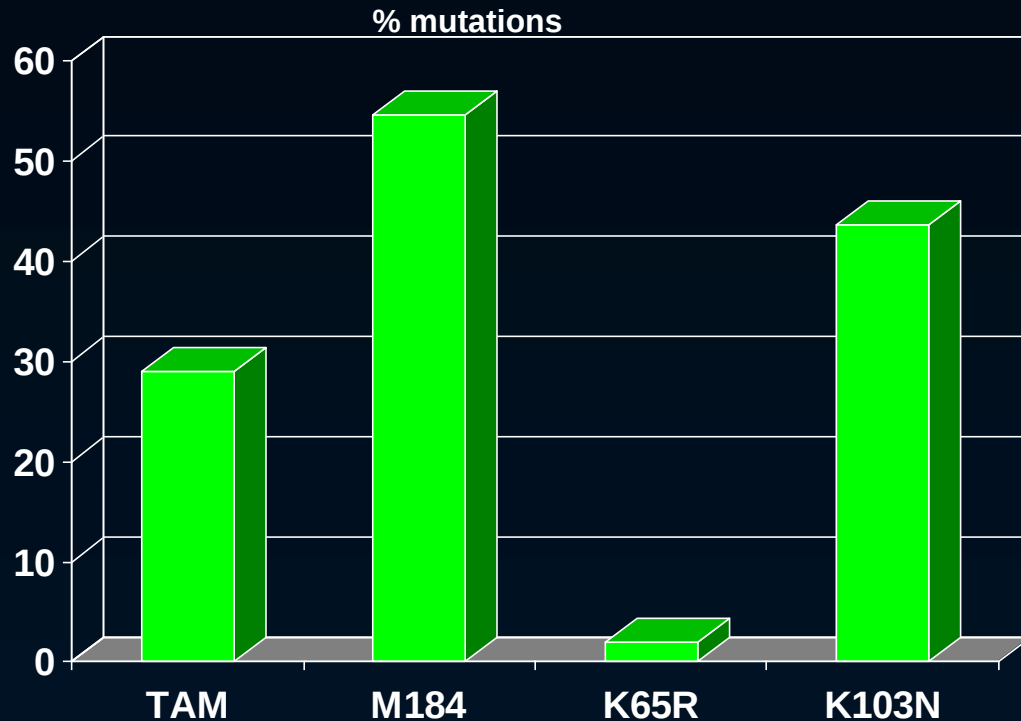
- **3087 patients 1998 – 2003**
 - 645 éligibles**
 - ≥ 1 charge virale**
 - 81 % NNRTI
 - 45 % Switch
 - 70 % non adhérent
- **Progression de la résistance :**
 - 14 % année 1**
 - 26 % année 2**
- **Facteurs associés survenue résistance**
 - Diminution faible de la charge virale
 - Non adherence
 - Charge virale J0 élevée
 - Bithérapie NNRTI
 - SIDA/IO



Resultats :

- Aucune TAM options NRTIS larges : DDI; ABC , TDF ou AZT ou D4T**

Prévalence de la résistance virale après une 1^{ère} ligne ART en Afrique du Sud (Durban) Profil des mutations de résistance



Facteur de risque de résistance

OR

- IO Récente (< 6 mois avant ART) : 3.10
- CV > 300 000 : 5.96

- 70 % résistance
- 50 % résistance 2 classes
- CV élevée

Gérer une situation d'échec virologique

Gestion d'une situation d'échec

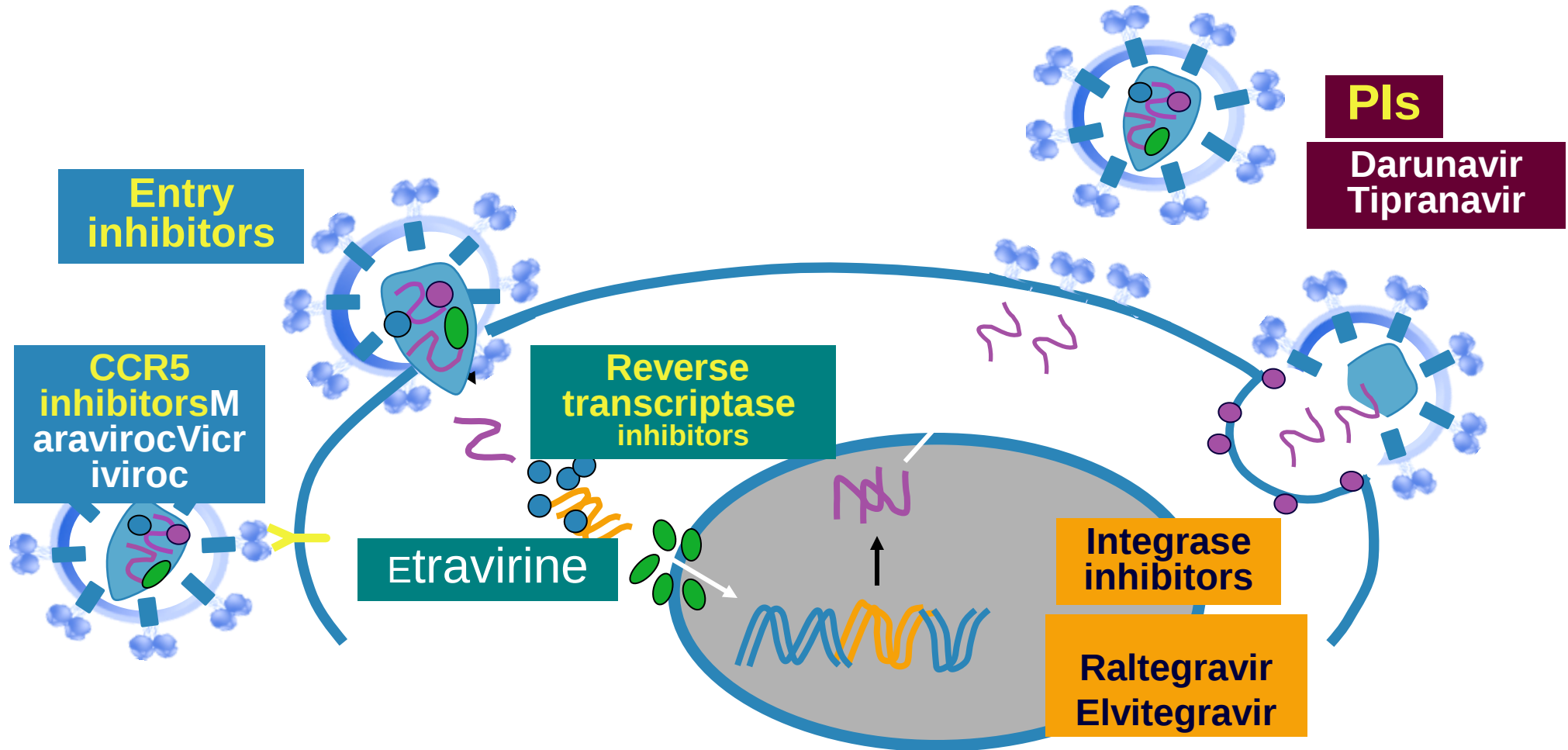
Comprendre et analyser

- Quelle histoire thérapeutique ?
- Quel niveau de CD4 ?
- Quelle charge virale à contrôler ?
 - 1000 cp puiss ARV >1 log
 - 10000 cp puiss ARV >2 log
 - 100 000 cp ...puiss ARV > 3 log
- Plus la CV est élevée → plus la puissance à opposer est forte

Le nombre de molécules composant cette puissance sera fonction de la CV et de la résistance

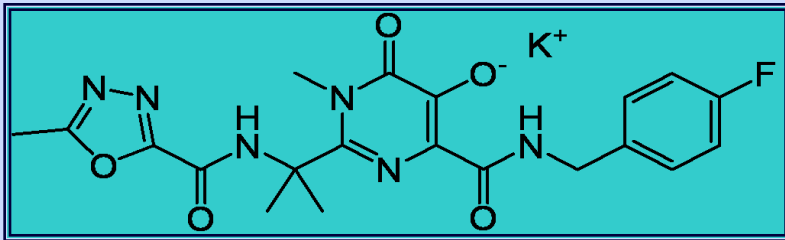
Combiner des molécules nouvelles
/ une nouvelle classe ARV :
un grand pas vers la clé du succès

Molécules antirétrovirales récentes



Inhibiteur de l'intégration du VIH dans l'ADN : Le raltegravir?

Structure



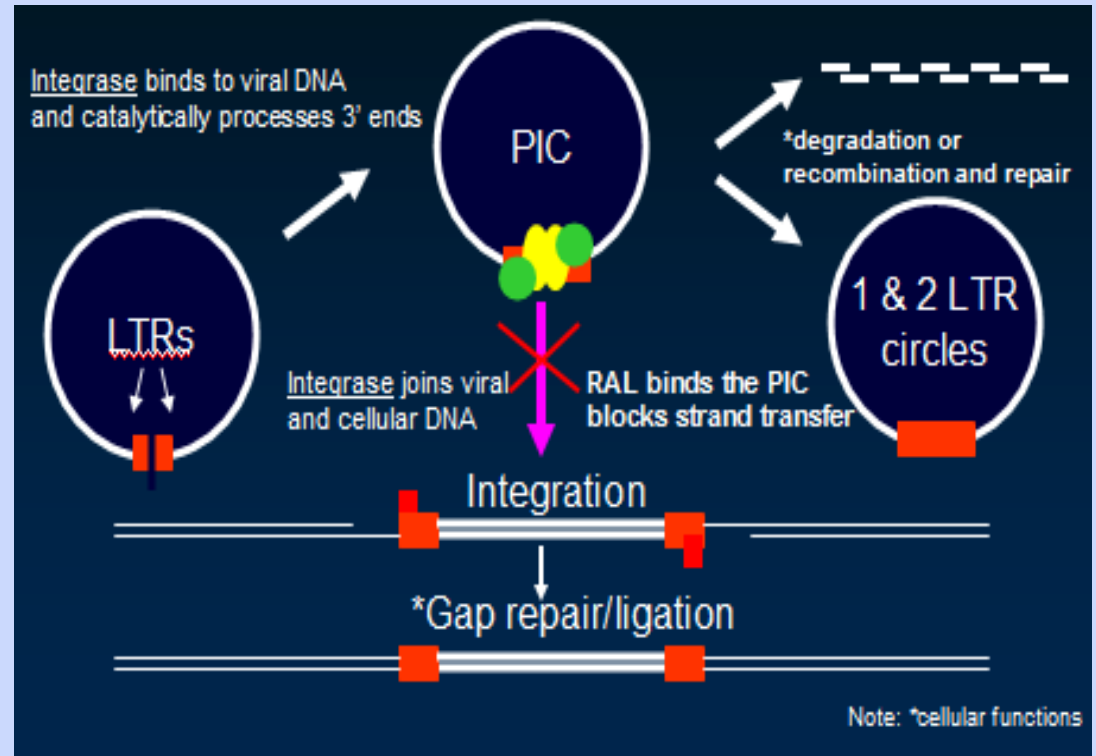
Dose: 400 mg x 2

**Efficacité sur virus R
NRTIs NNRTIs et IP**

Excellente tolérance

Mode d'action

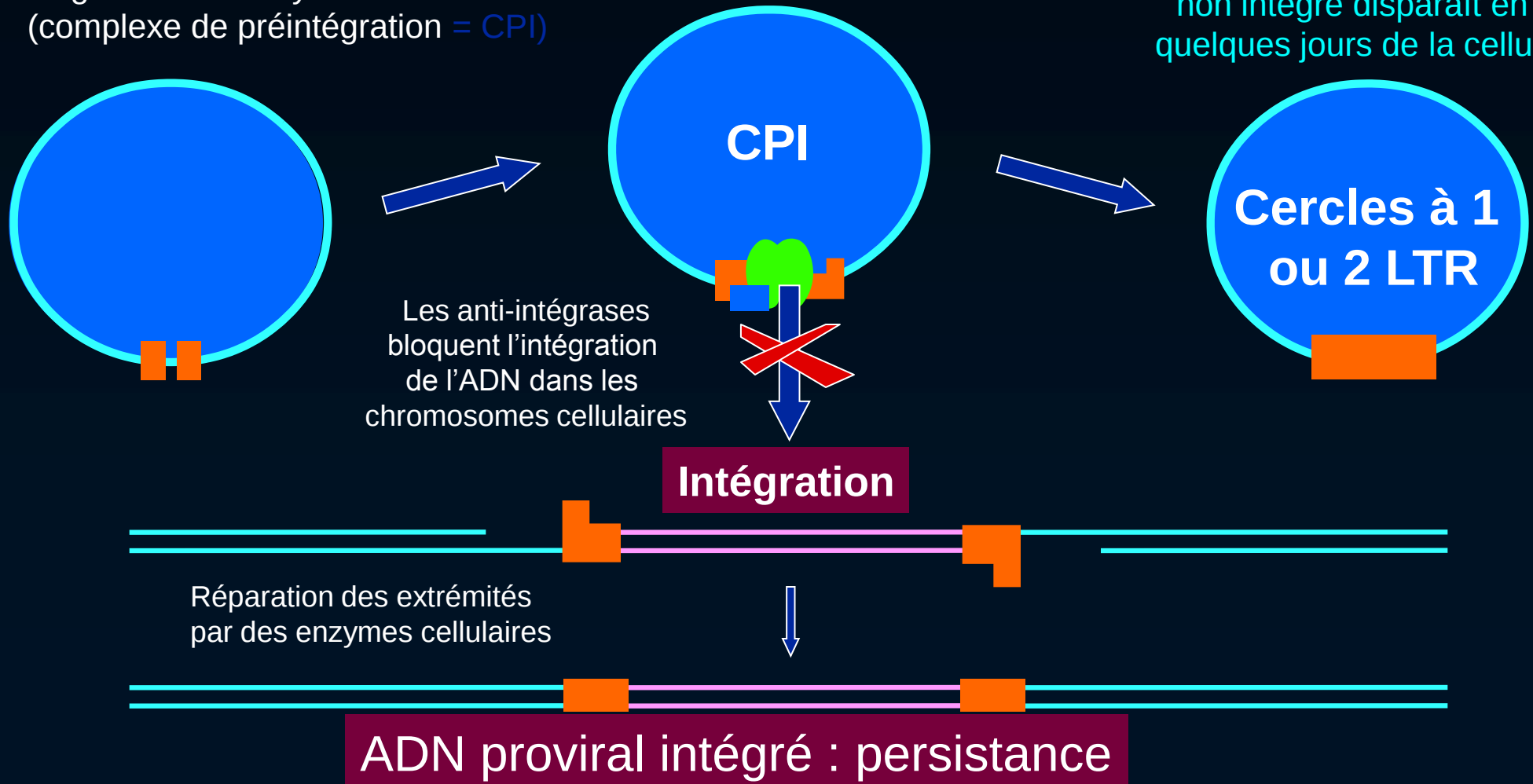
Inhibiteur de transfert de brins



Mécanisme d'action de l'intégrase et des anti-intégrases

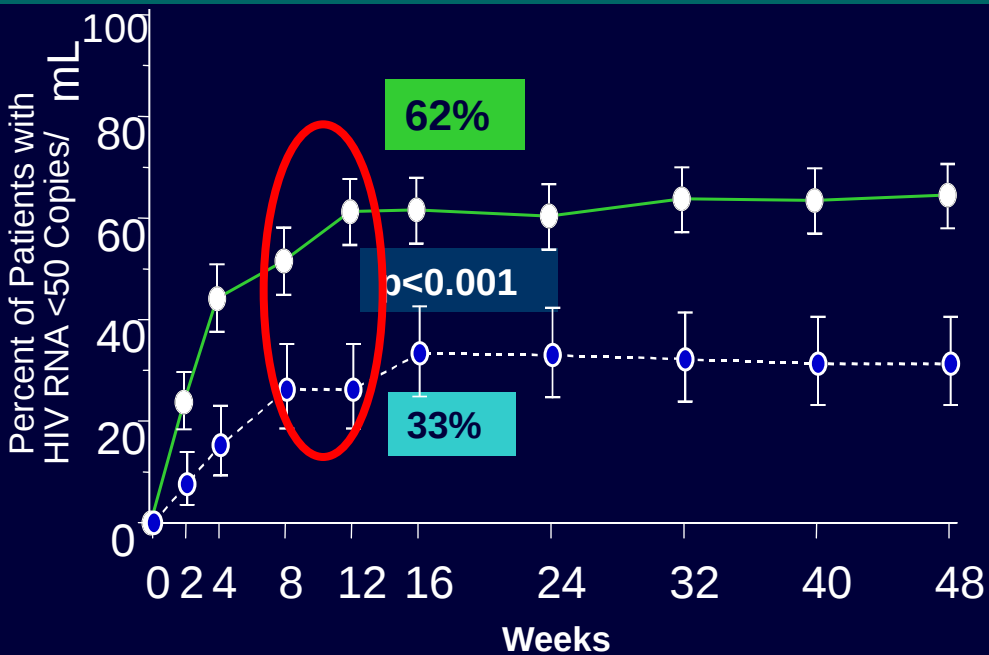
L'intégrase se fixe sur l'ADN viral et migre dans le noyau avec celui-ci (complexe de préintégration = CPI)

ADN proviral circularisé et non intégré disparaît en quelques jours de la cellule



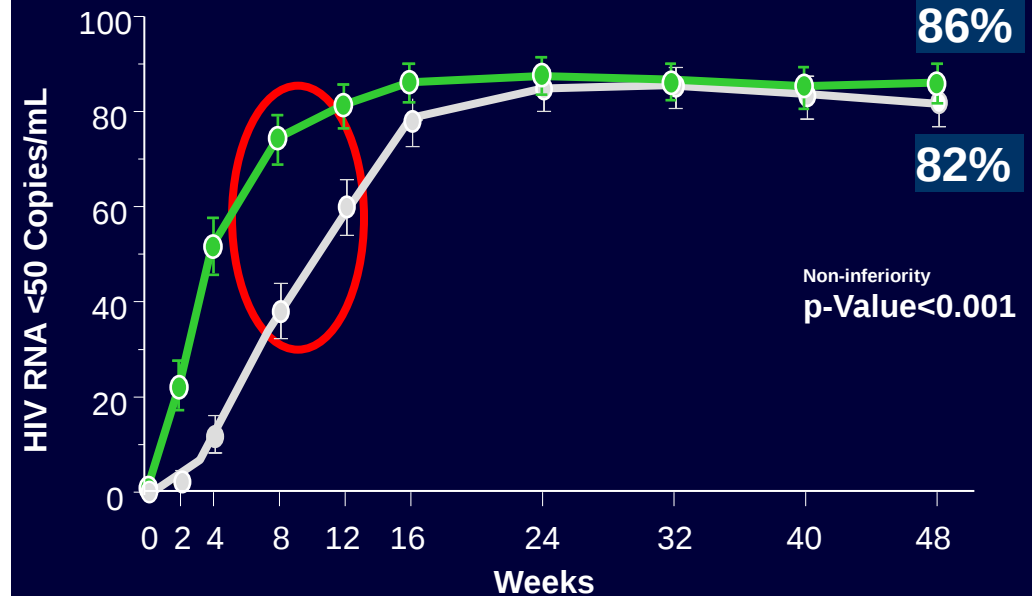
Raltegravir : une molécule puissante et rapidement efficace

BENCHMRK - Percent of Patients With HIV RNA <50 copies/mL (95% CI)



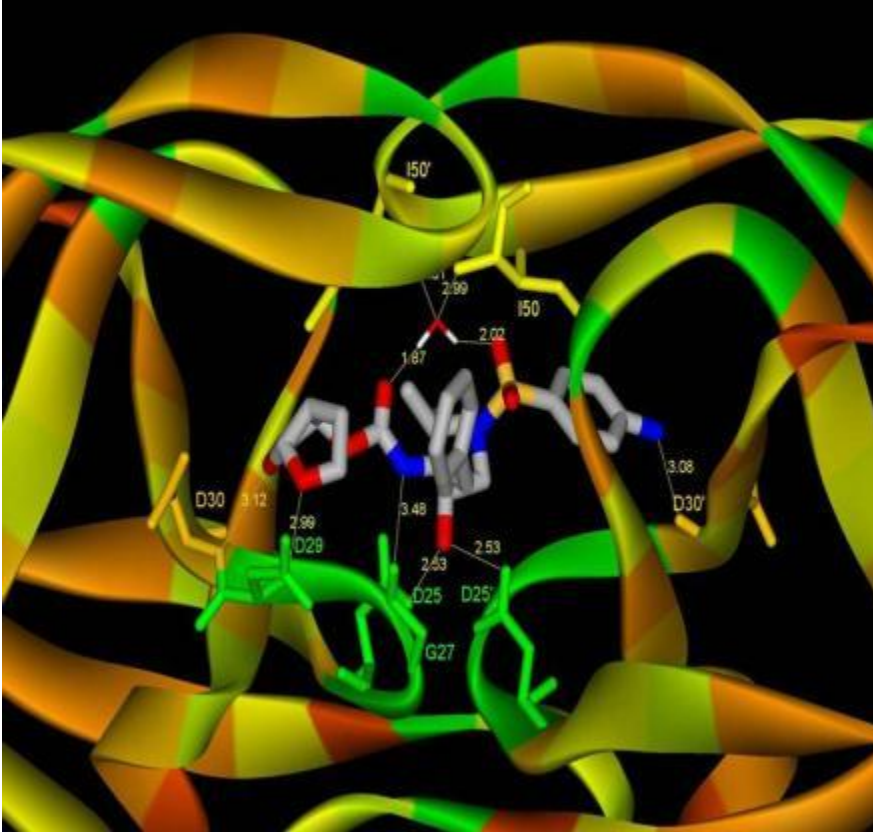
Raltegravir*	232	231	231	230	229	232	229	230	231
Placebo*	118	118	118	118	117	118	118	118	118

STARTMRK – Percent of Patients With HIV RNA <50 copies/mL (95% CI)
(Non-Completer = Failure)



Raltegravir 400 mg b.i.d.*	281	279	281	279	281	279	278	280	280
Efavirenz 600 mg q.h.s.*	282	282	282	282	281	282	280	281	281

Darunavir : une nouvelle génération d'IP



Une affinité très forte pour la
protéase

par rapport aux autres IP

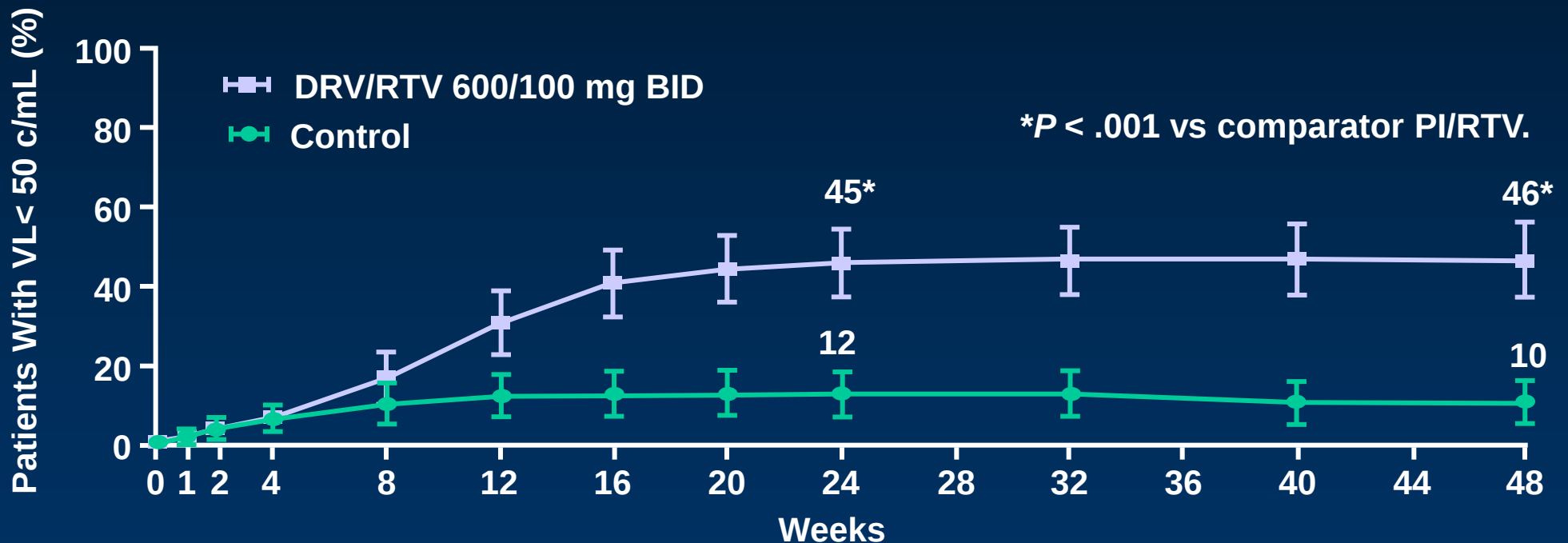
- X 3 à 4 pour les virus sauvages

- 1.5 pour les virus multirésistants

- Une puissance élevée
Sélection de mutations plus
difficile



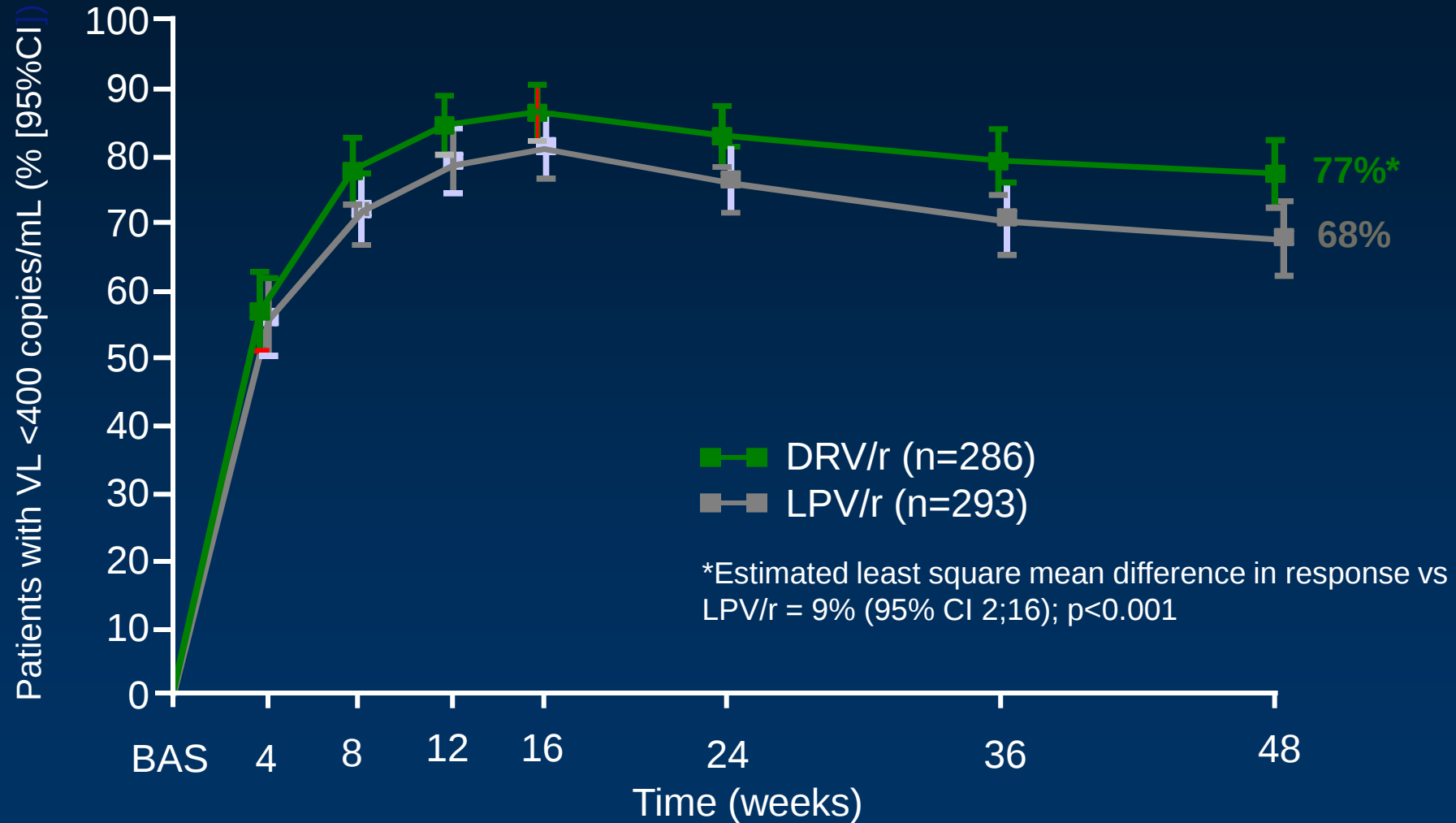
POWER 1 and 2: VL < 50 copies/mL at Week 48 (ITT-TLOVR)



Not all patients had reached Week 48 at the time of analysis; patients who had not reached Week 48 were censored at their last available visit.

DRV/r versus LPV:r

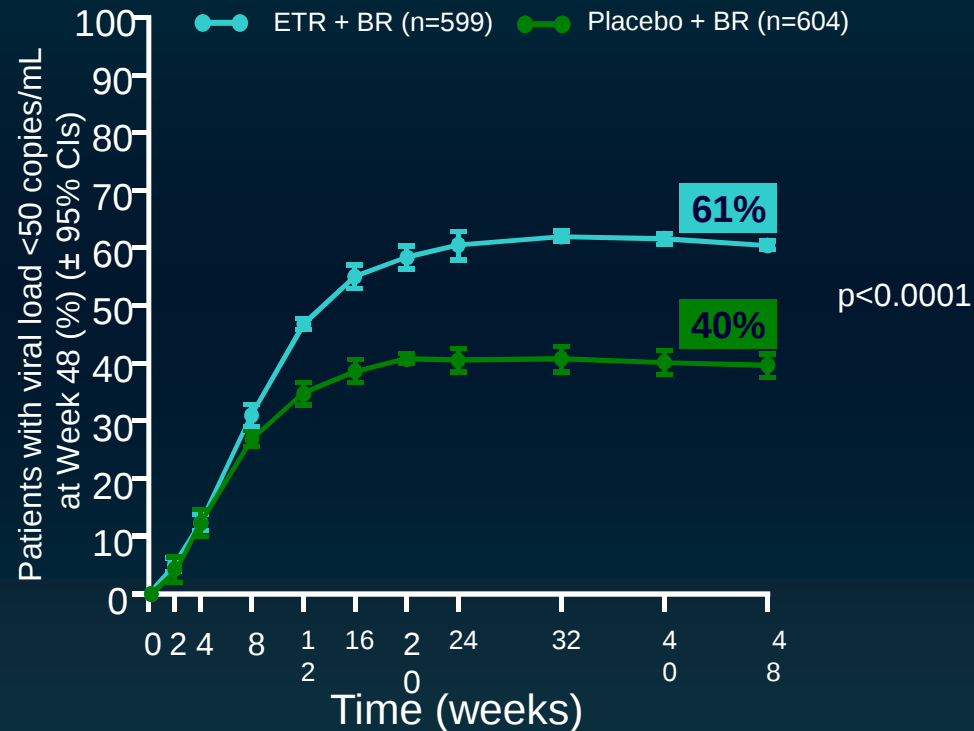
TITAN: réponse virologique <400 copies/mL



PP – per protocol

Etravirine : Efficacité

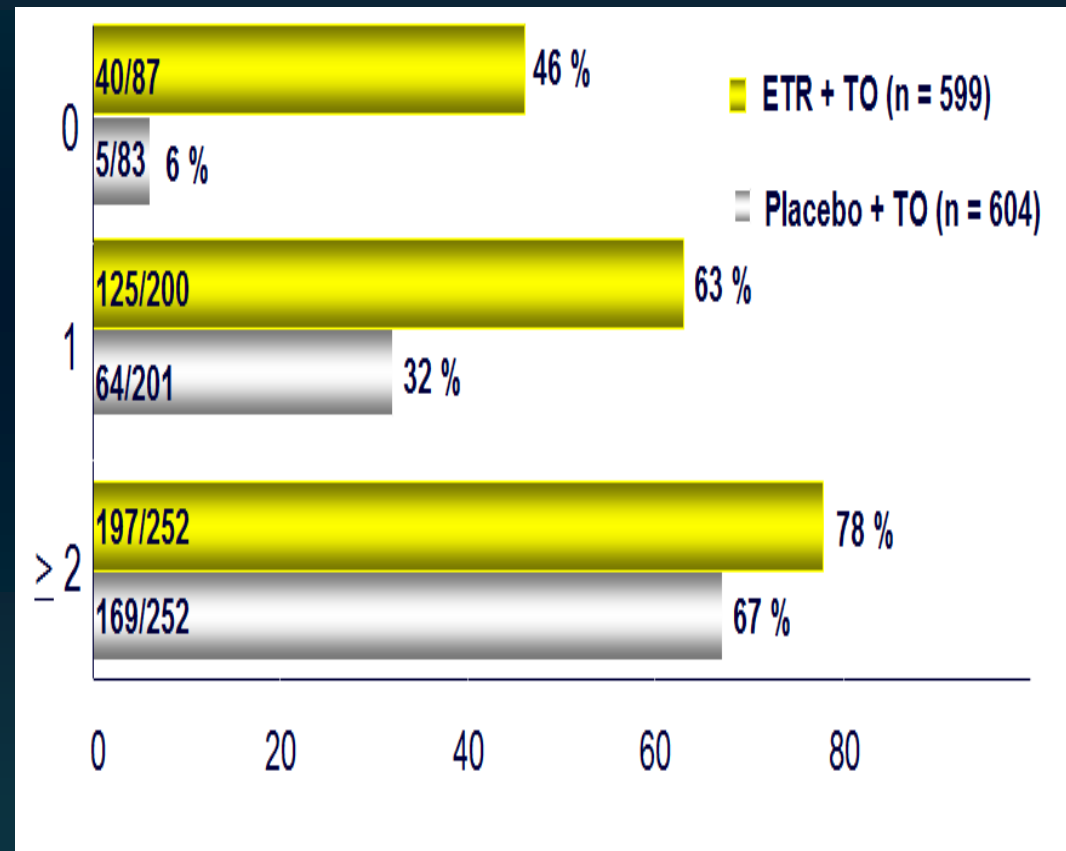
**Response (<50 copies/mL)
at Week 48 (ITT-TLOVR)**



61% of patients in the ETR group achieved a confirmed undetectable viral load (<50 copies/mL) compared with 40% in the placebo group (p<0.0001)

According to active molecules in OBT (PSS)

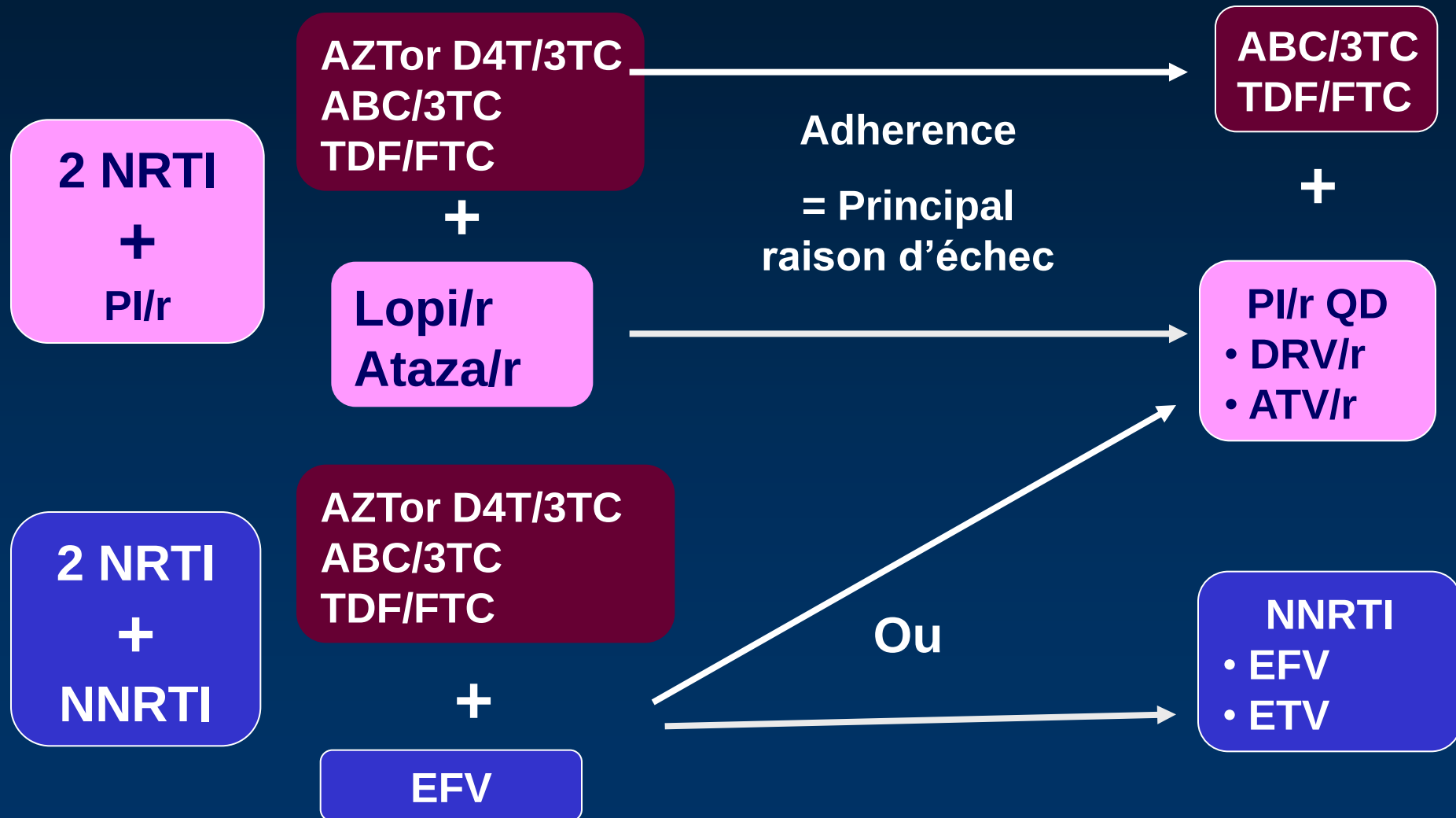
CV < 50 c/ml à S48 selon le nombre de molécules actives du TO (SSP)



Peut on prédire la résistance sur un échec de 1 ligne d'un traitement ARV avec NNRTIs ?

Regimen	Detection	Drugs affected
▪ ZDV 3TC NNRTI	Précoce <i>Tardive</i>	3TC, NVP, EFV + ZDV, d4T, ABC > ddI, TDF
▪ d4T 3TC NNRTI TDF	Précoce <i>Tardive</i>	3TC, NVP, EFV + ZDV, d4T, ABC > ddI,
▪ ABC 3TC NNRTI	Précoce Intermediate <i>Tardive</i>	3TC, NVP, EFV + ABC, ddI +TDF, d4T
▪ TDF FTC NNRTI	Précoce Intermediate	3TC, NVP, EFV + TDF, ABC, ddI, d4T

Quel traitement choisir devant un échec de 1 ligne ?



Quel traitement choisir ?

Traitement de 3 ligne

A
R
V
histoire

NRTI

=

AZT or D4T/3TC
ABC/3TC
TENOF/FTC

IP

=

LPV/r – ATV/r

NNRTI

=

EFV /NVP

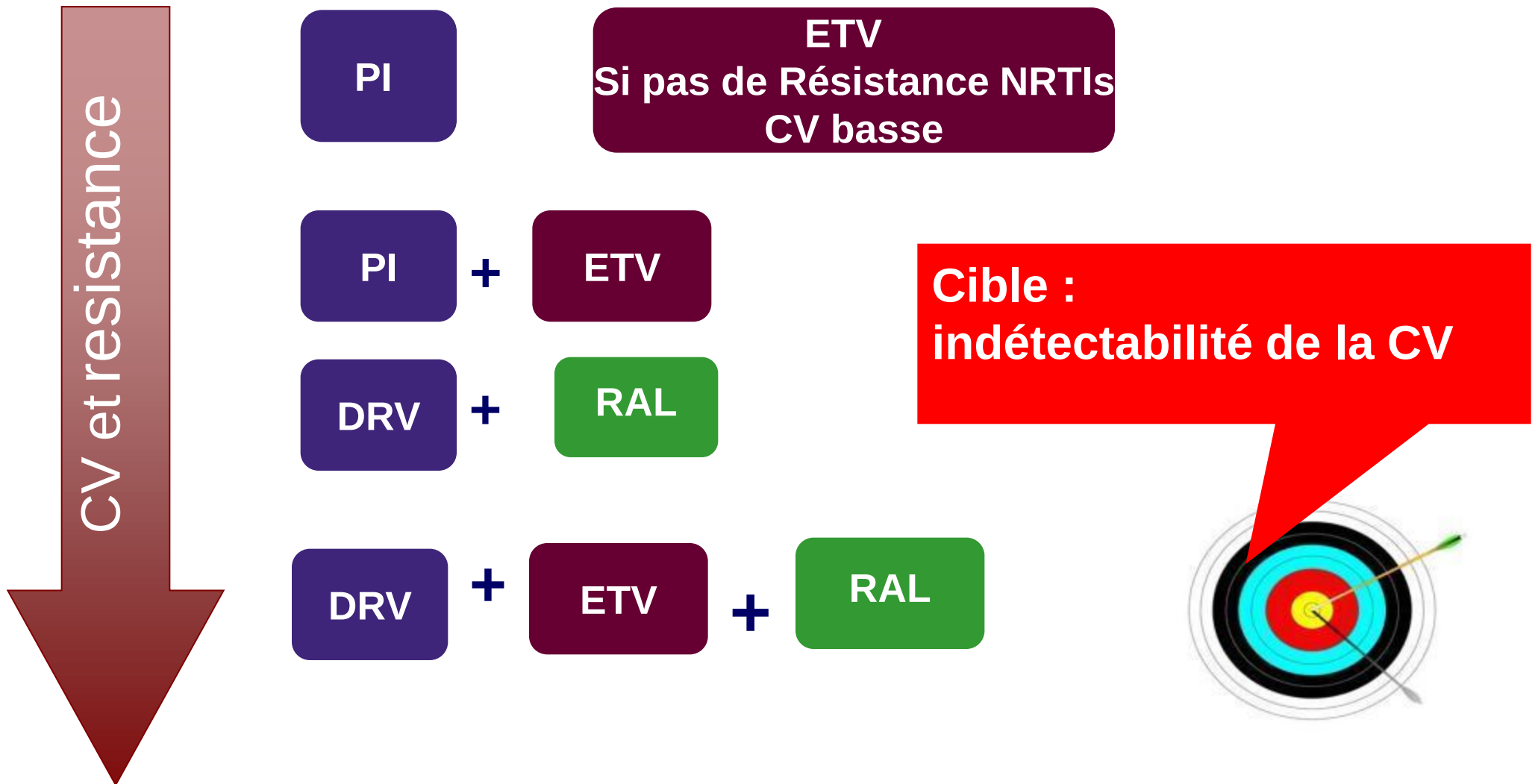
**2 NRTI
+ DRV/r**

**2 NRTI
+ ETV**

**2 molécules/classes
nouvelles / PI/RAL
• DRV/ETV**

Autres

Comment associer les molécules chez les patients avec virus résistants ?



Que retenir pour la pratique au Niger ?

- Tout patient suivi doit avoir une mesure de la CV..seul moyen d'apprécier l'efficacité du traitement
- Toute charge virale non indétectable signifie un echec
- Tout echec doit etre investiguer :trouver la cause
 - observance
 - doses inadaptées ou interactions
 - puis résistance
- Tout echec virologique doit conduire à une intervention
 - reprise correcte du traitement
 - changement du trt
 - changement classes: NNRTI pour IP
 - si deja exposé aux 3 classes :test de R

VIH : une infection maitrisable



Initiation

Echec

Traitement à vie
Mais vie quasi-normale

The background of the slide is a deep space image featuring a dense field of stars, some appearing as bright white points and others as smaller, dimmer specks. A prominent, glowing orange and yellow nebula or ring structure is visible in the center, surrounded by various other celestial formations in shades of blue, purple, and red. The overall scene is a vast, colorful representation of the universe.

**Rendez vous à la 5^e conférence
Francophone
Csasablanca 29-31 mars 2010**