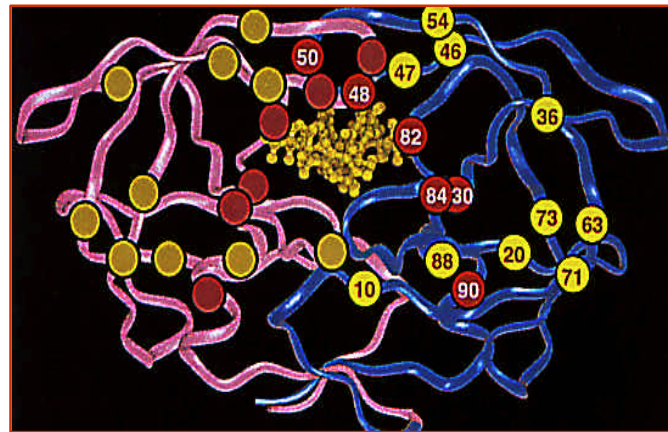


Les stratégies de traitement VIH: nouvel algorithme des IP



Dr Laurence Bocket
Service de virologie – CHRU de Lille

XI^{ème} journée régionale de Pathologie Infectieuse - 27 Septembre 2005 - Lille

Résistance et progression clinique

- Grover et al (abs.5):
 - 628 pts MDR (= 1 mut. majeure = 1 classe)
 - probabilité de décès après diagnostic MDR:
 - 3% à M12,
 - 8% à M24
 - 13% à M36
 - facteurs associés au risque de décès:
 - CD4, CV
 - année de diagnostic de MDR
 - nb d'ARV reçus
 - 3 stratégies après diagnostic MDR:
 - 1-continuer/changer ARV
 - 2-STI puis reprise
 - 3-arrêt
- ⇒ ↗ risque décès de 1 à 3

Résistance et progression clinique

- Giambenedetto et al (abs.32):
 - 601 pts ayant un géno de résistance entre 1998 et 2004 pour échec thérapeutique
 - prévalence des mut. majeures observées:
 - 84% NRTI
 - 42% NNRTI
 - 51% IP dont 5% = 3 parmi 33 82 84 90 (UPAM)
 - suivi de 714,7 patients/année
 - probabilité cumulée survie 1 an sans progression = 0.91
 - facteurs associés avec progression:
 - stade CDC, CD4 et CV
 - résistance NNRTI, NRTI+NNRTI, =3 UPAM, I84V, R-3 classes
 - analyse mutlivariée: CD4, CV, =3 UPAM et R-3 classes

Actualité : Atazanavir

- Marcellin et al. (abs 7): score génotypique
- 62 pts, HIV-RNA > 1000 à J0, détectable à M3
 - impact des mutations J0 sur réponse viro (RV) à M3 (\searrow > 1 log CV), mutations retenues si prévalence > 8% et p < 20%
 - mutations associées à la RV:
 - 10 F/I/V, 16E, 33 F/I/V, 46 I/L, 54 L/M/V/T, 60E, 62V, 71 I/T/V/L, 82A/T, 84V, 85V, 90M et 93L
 - association la + forte avec 7 mut. : 10, 16, 33, 46, 60, 84 et 85

nb	0-1	2	3	=4
RV	100%	80%	42%	0%

- nb de molécules actives également associé à la RV
- L90M fortement associée à la RV

Actualité: Atazanavir

- Pellegrin et al.(Abs 8): score génotypique et pharmaco
 - cohorte observationnelle de 90 pts, ATV/r+ TDF + 3TC ou FTC
 - J0: CD4: 273 et CV: 3,9log
 - calcul du GIQ= Cmin / nb de mutations parmi le set ANRS 2004:10, 20, 24, 33, 36, 46, 48, 54, 63, 71, 73, 82, 84 et 90
 - J0: med nb de mut: 2, med Cmin: 0,4 et med GIQ: 0,13
 - M6:
 - 66 % de pts en succès viro (SV: CV < 1,7 log),
 - Δ med CV: - 1,21 log et Δ med CD4: +51

Actualité: Atazanavir

Pellegrin et al. (suite)

- paramètres de la réponse:
 - mutations:
 - score de mutations < 6 vs $= 6$:
 - $\Delta VL - 1,74$ vs $+ 0,01$,
 - SV 73% vs 20%
 - GIQ $< 0,13$ vs $> 0,33$: SV 50% vs 80%
 - mutations J0 associées à l'échec: 10, 20, 46, 54 et 90, (+ 24, 33, 73 et 84)
 - paramètres pharmaco seuls: non associés à la réponse
 - GIQ associée à la réponse, $p= 0,03$

Actualité: Atazanavir

- **Salama et al.(abs. 28), Clavel et al.(abs 101):** peu ou pas d'apparition de nouvelles mutations en échec sous ATV/r
- **Struble et al.(abs.29):** FDA analysis ATV/r et LPV/r, essai AI 424-045,
 - mut. 46, 54, 71, 82, 84 et 90
 - qd 0 à 4 mut.: même niveau de réponse (63-65%)
 - qd = 5: ATV/r: 0% de réponse, LPV/r: 28%
 - < 30% de réponse sous ATV/R qd > 3 parmi 36, 46, 73, 82, 84 et 90
 - < 30% de réponse sous LPV/r qd > 3 dont 46 et 82

Actualité: Fosamprenavir/r

- Pellegrin et al. (abs.31): Zephyr study
 - 90 pts, 87% ayant reçu des IP, med. 9 ans d'ARV et 10 lignes thérapeutiques antérieures.
 - étude évolution/ mutations PR ANRS 2004:
 - 10, 20, 35, 41, 54, 63, 82, 84 / 32-47 / I50V
 - J0: médianes
 - CD4: 284; CV: 3,4log
 - nb mutations PR: 8 et fosAPV/r: 4
 - M3:
 - 24% pts en succès (CV<1,7log),
 - Δ CV -0,5log,
 - Δ CD4: + 24

Actualité: Fosamprenavir/r

- Pellegrin et al. (abs.31):
Zephyr study (suite)

- efficacité/score mut. ANRS
- mut. « les + » associées:
 - 10, 33, 54, 63, 71, 82 et 90
 - score à 4: -1,8 vs +0,07
- autres paramètres:
 - nb lignes ARV antérieures
 - nb mutations NRTI

score ANRS	<4	=4
ΔCV	-1,7	-0,07
CV<1,7log	47%	7%

☛ 33, 71 et 90 ne sont pas ds l'algo ANRS 2005, le score est à 6

Actualité: Fosamprenavir/r

- Schumi et al.(abs 51): interactions entre mut. PR:
 - 667 pts: séquences PR + étude phéno Ssb APV
 - étude impact mut. 32, 46, 54, 71, 82, 84, 88 et 90
 - N88D/S seule ou + M46I/L et A71T/V: ↗ ssB
 - I84V seule ou + autres ⇒ APV R
 - M46I/L ⇒ APV R sauf si 88D/S ou 82A
 - + L90M ⇒ virus hautement APV R

Actualité: LPV/r

- Costagliola et al (abs.30): évolution de la PR sous LPV/r
 - 162 pts prétraités/IP, recevant LPV/R
 - J0: médianes
 - CV 5,14 log, CD4 185, nb IP ant. 4
 - nb mut. majeures IP = 2
 - nb mut. LPV/r = 5,8
 - M6:
 - Δ med. CV= - 0,2log
 - 3 mut + fréquentes: 33F, 63P, 82A
 - interprétation géno/LPV
 - S: 24% vs 36%
 - R: 42% vs 34%
 - concl: contraste entre pts naïfs et prétraités sur émergence de mutations/LPVr

Actualité: SQV/RTV

- **Ananworanich et al (abs. 33)**
 - 2 cohortes de pts recevant SQV/r (1600/100)
 - 258 pts naïfs (Staccato): 10(3,9%) échecs = S12, aucune mutation primaire
 - 90 pts non-naïfs ayant reçu avant le SQV seul: 13(14%) échecs, dont 9 génotypés:
 - G48V + L10I: n=3
 - G48V + L10I + L90M: n=1
 - G48V + L10I + V82A: n=1
 - les autres: mut. secondaires 54, 77, 20 et 33
 - conclusion: échec rare et pas de mut. primaire qd SQV/r en première ligne

Actualité: TPV/RTV

- Valdez et al. (abs.27): essai Resist
- 361 pts sous TPV/r
 - =2 IP antérieures
 - =1 mut. parmi 30, 46, 48, 50, 82, 84, 90
 - = 2 mut. parmi 33, 82, 84, 90
- données lab. Boehringer: cut-off phénotypique = 3 et panel de 16 mut.

	phéno		géno		
score	<3	>3	=2	3-5	6
réponse viro (%)	92	68	94	84	72

Actualité: impact de certaines mutations

- **Kozal et al.(abs 26): L33F/I/V:**
 - 772 pts, 504 naïfs et 268 prétraités
 - prévalence de la mut. L33F/I/V:
 - pts naïfs: 5,2%
 - pts prétraitée: 34,7% (majorité 33F)
 - modification du fold change/prétraités:
 - APV: 25,7 vs 7,6
 - IDV: 17,4 vs 28,6
 - NFV, LPV et SQV: inchangé
 - ATZ et TPV: non testés.

Actualité: impact de certaines mutations

- Winters et al.(abs 100): N88 D/S:
 - 7398 souches de 4789 pts, géno +phéno
 - N88S: 1,3% le + souvent isolée
 - N88D: 6% le + souvent associée à D30N et/ou L90M:

	88D +30N	88D +30N+90M
NFV	X 50	X 74
SQV	X 2,2	X 5,6
ATV	X 4	X 4,1

algorithme ANRS 2005 - IP

	Mutations associated to resistance	Mutations associated to « possible resistance »
IDV	<ol style="list-style-type: none"> 1. M46I/L 2. V82A/F/M/S/T [11] 3. I84A/V [8] 4. L90M and at least 2 among : K20M/R, L24I, V32I, M36I, I54V/L/M/T, A71V/T, G73S/A, V77I 	<ol style="list-style-type: none"> 1. L90M
SQV/RTV 800/100 mg BID	<ol style="list-style-type: none"> 1. G48V 2. At least 2 mutations among L24I, I62V, V82A/F/T/S, I84V, L90M [9] 	
NFV	<ol style="list-style-type: none"> 1. D30N 2. I84A/V [8] 3. N88S/D 4. L90M 	<ol style="list-style-type: none"> 1. V82A/F/S/T and at least 2 among: L10I, M36I, M46I/L, I54V/L/M/T, A71V/T, V77I [1]
fosAPV/RTV 700/100 mg BID	<ol style="list-style-type: none"> 1. I50V 2. At least 6 mutations among: L10F/I/V, K20M/R, E35D, R41K, I54V, L63P, V82A/F/S/T, I84V [2, 12] 3. V32I and I47V [13, 14] 	
LPV/r	<ol style="list-style-type: none"> 1. At least 8 mutations among : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [3, 4, 5] 2. V32I and I47A [15] 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 or 7 mutations among: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [3, 4, 5]
ATV/RTV 300/100 mg QD	<ol style="list-style-type: none"> 1. I50L [6] 2. At least 3 mutations among: L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, I84V, I85V, L90M [7] 	
TPV/RTV 500/200 mg BID	<ul style="list-style-type: none"> • At least 8 mutations among: L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D, I84V [10] 	<ul style="list-style-type: none"> • 4, 5, 6 or 7 mutations among: L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D, I84V [10]

Mutations associated to antiretroviral regimen but with uncertain signification: K20T, M46V

ATV/RTV 300/100 mg QD

	résistance
ANRS 2004	<ul style="list-style-type: none">• I50L• au moins 6 parmi: L10F/I/V, K20I/M/R, L24I, L33F/I/V, M36I/L/V, M46I/L, G48V, I54L/V, L63P, A71I/T/V, G73A/C/S/T, V82A/F/T/S, I84V, L90M (n=14)
ANRS 2005	<ul style="list-style-type: none">• I50L• au moins 3 parmi: L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, I84V, I85V, L90M (n=8)

TPV/RTV 500/200 bid

	résistance	résistance possible
ANRS 2004	<ul style="list-style-type: none"> • au moins 8 parmi: I13L, K20M/R/V, L33F/I, E35D/N, M36I, K45R, M46I/L, I47V, I54A/M/T/V, Q58E, I66F, H69K, A71I/V, T74P, V82F/L/T, I84C/V, T91S (n=17) • L33F/I and V82F/L/T and I84C/V 	
ANRS 2005	<ul style="list-style-type: none"> • au moins 8 parmi: L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D, I84V (n=16) 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 à 7 parmi: L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D, I84V

IP et sous-types non-B

- abs. 102, 132, 134, 135 et 139
 - sous-type G: 71T + 89I + 90M \Rightarrow FC \nearrow pr NFV et RTV vs 90M seule
 - polymorphisme sous-type non-B:
 - + de mut.mineures pr IDV, RTV, NFV, ATV et TPV
 - TPV: score chez naïfs à 2-3 non-B vs 0-1 B
 - étude phénotype / CRF01, CRF02 et C:
 - ssB \sim id sauf pour ABC, NNRTI et ATV (ssT C)

mutations IAS

Date of Revision: March 2005

MUTATIONS IN THE PROTEASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO PROTEASE INHIBITORS^{16,17}

Indinavir	L 10 I R V	K 20 M R	L 24 I	V 32 I	M 36 I	M 46 L				I 54 V	A 71 V T	G 73 S A	V 77 I	V 82 A F T	I 84 V	L 90 M		
Ritonavir	L 10 F I R V	K 20 M R		V 32 I	L 33 F	M 36 I	M 46 L			I 54 V L	A 71 V T		V 77 I	V 82 A F T S	I 84 V	L 90 M		
Saquinavir	L 10 I R V							G 48 V		I 54 V L	A 71 V T	G 73 S	V 77 I	V 82 A V	I 84 V	L 90 M		
Nelfinavir ¹⁸	L 10 F I		D 30 N		M 36 I	M 46 L					A 71 V T		V 77 I	V 82 A F T S	I 84 V D S	L 90 M		
(Fos) amprenavir	L 10 F I R V			V 32 I		M 46 L	I 47 V	I 50 V		I 54 L V M		G 73 S			I 84 V	L 90 M		
Lopinavir/ ritonavir ¹⁹	L 10 F I R V	K 20 M R	L 24 I	V 32 I	L 33 F	M 36 I	M 46 L	I 47 V A	I 50 V	F 53 L	I 54 V L A M T S	L 63 P	A 71 V T	G 73 S	V 82 A F T S	I 84 V	L 90 M	
Atazanavir	L 10 I F V	K 20 M R I	L 24 I	V 32 I	L 33 F	M 36 I L V	M 46 L	G 48 V	I 50 L		I 54 L		A 71 V	G 73 C S T A	V 82 A	I 84 V S	N 88 S	L 90 M
Tipranavir/ ritonavir (expanded access) ²⁰	L 10 I V	K 20 M L T			L 33 F		M 46 L				I 54 V				V 82 A F L T	I 84 V	L 90 M	
Multi-protease Inhibitor (PI) Resistance: Accumulation of Mutations ²¹ (affects all PIs currently approved by the US FDA)																		
	L 10 F I R V			V 32 I		M 46 L					I 54 V M L			V 82 A F T S	I 84 V A C	L 90 M		

Perspectives

- **Unification des algorithmes:**
 - bonne concordance pr RTV, IDV, SQV et NFV
 - 20-50% concordance pour APV et LPV
 - étude ANRS « algo telzir » en cours
- **TMC 114**
- **Nouvelles technologies de détection de la résistance:**
 - détection des populations minoritaires par PCR en temps réel: patients naïfs et en échec sans mutation
 - tests génotypiques sur supports secs, études épidémio et PED