

Vincent CALVEZ MD, PhD

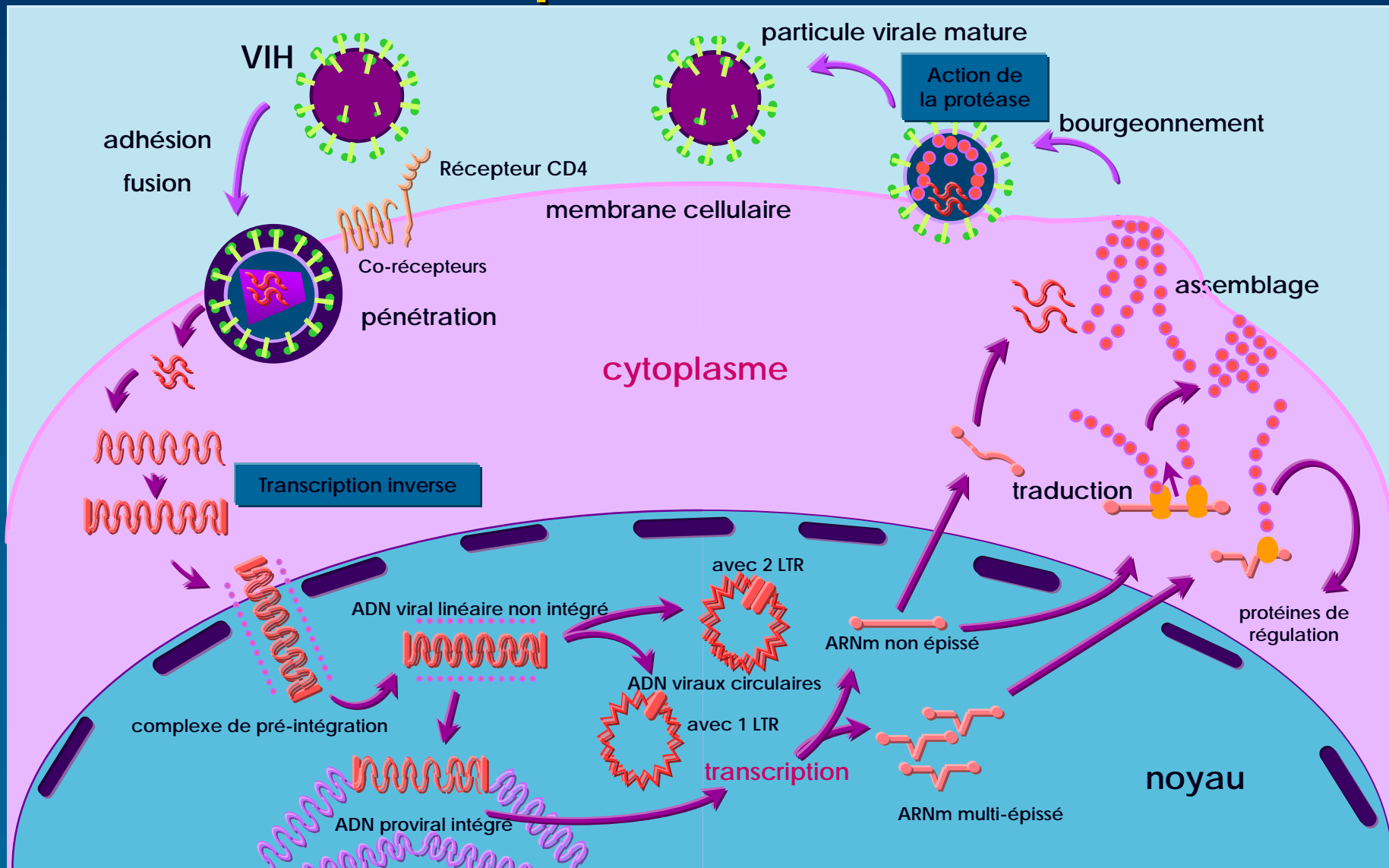
Dpt of Virology

Pitié-Salpêtrière Hospital

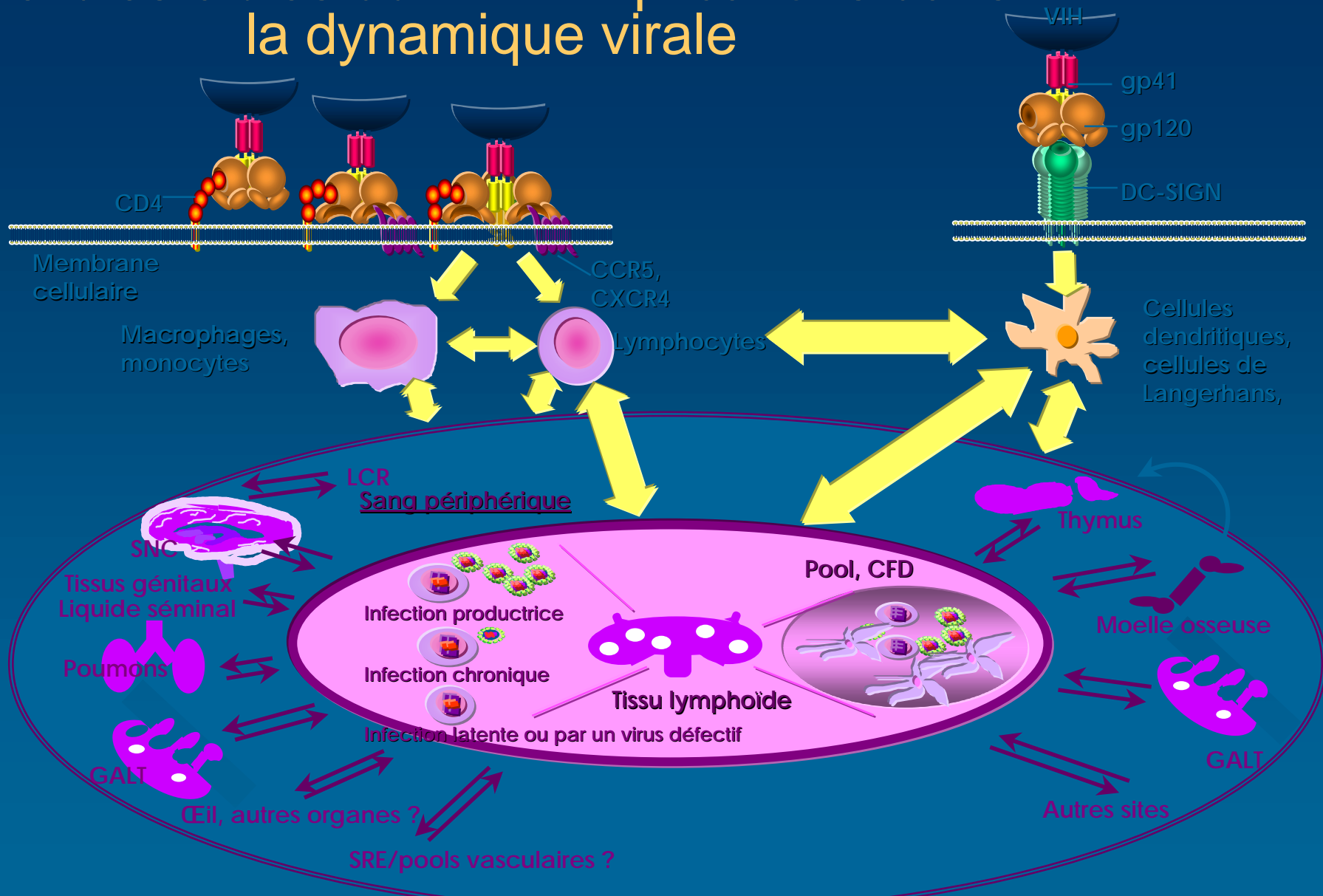
Paris, France

<http://www.hivfrenchresistance.org/>

Étapes essentielles du cycle de réplication du VIH

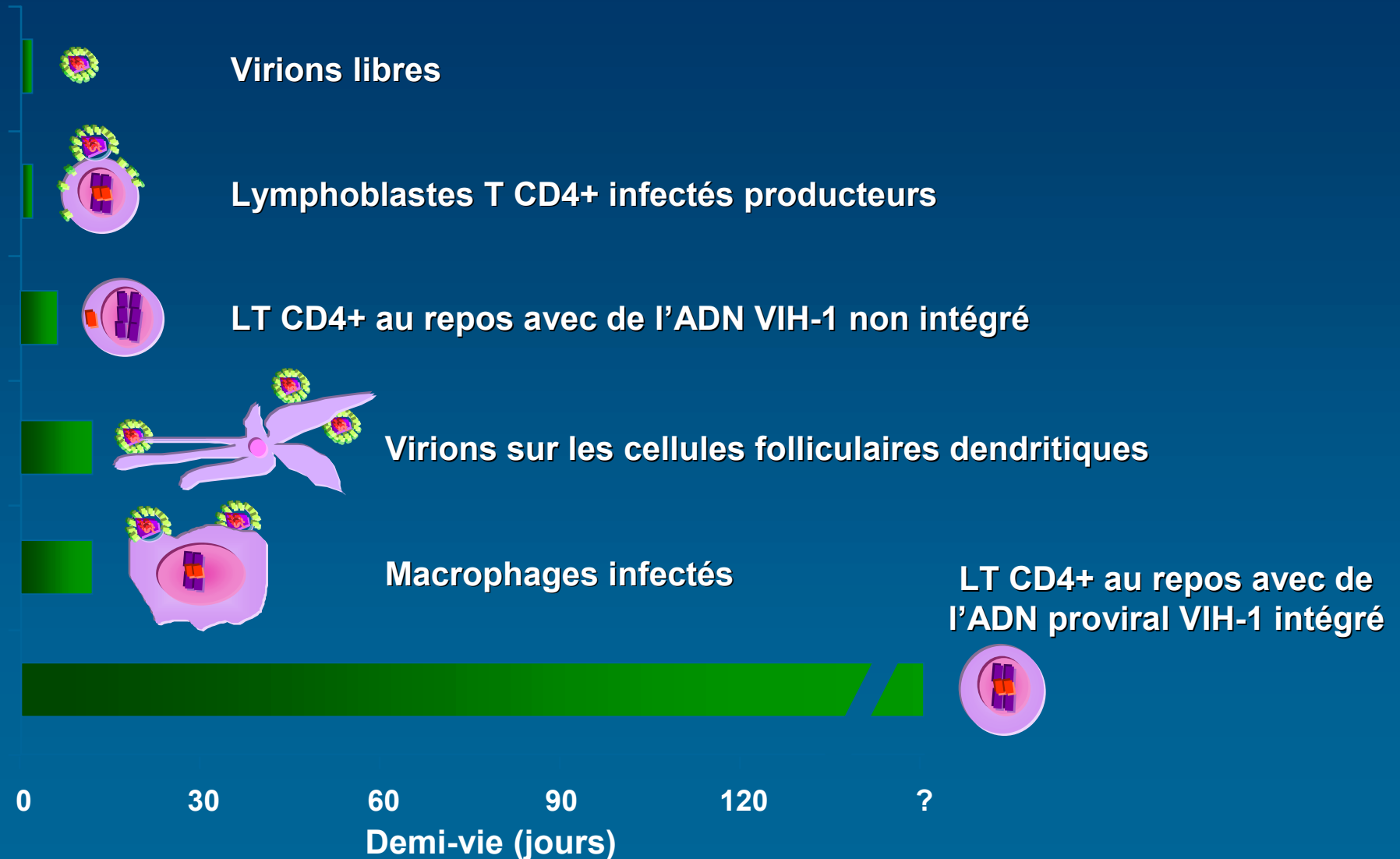


Cellules cibles du VIH : implications dans la dynamique virale



D'après Cavert W *et al.* Science. 1998, 280(5 371) : 1865-6. Geijtenbeek T. Cell. 2000, 100 : 575-85. Pomerantz R. Clin Infect Dis. 2002, 39 : 91-7.

Demi-vies estimées des différentes formes du VIH

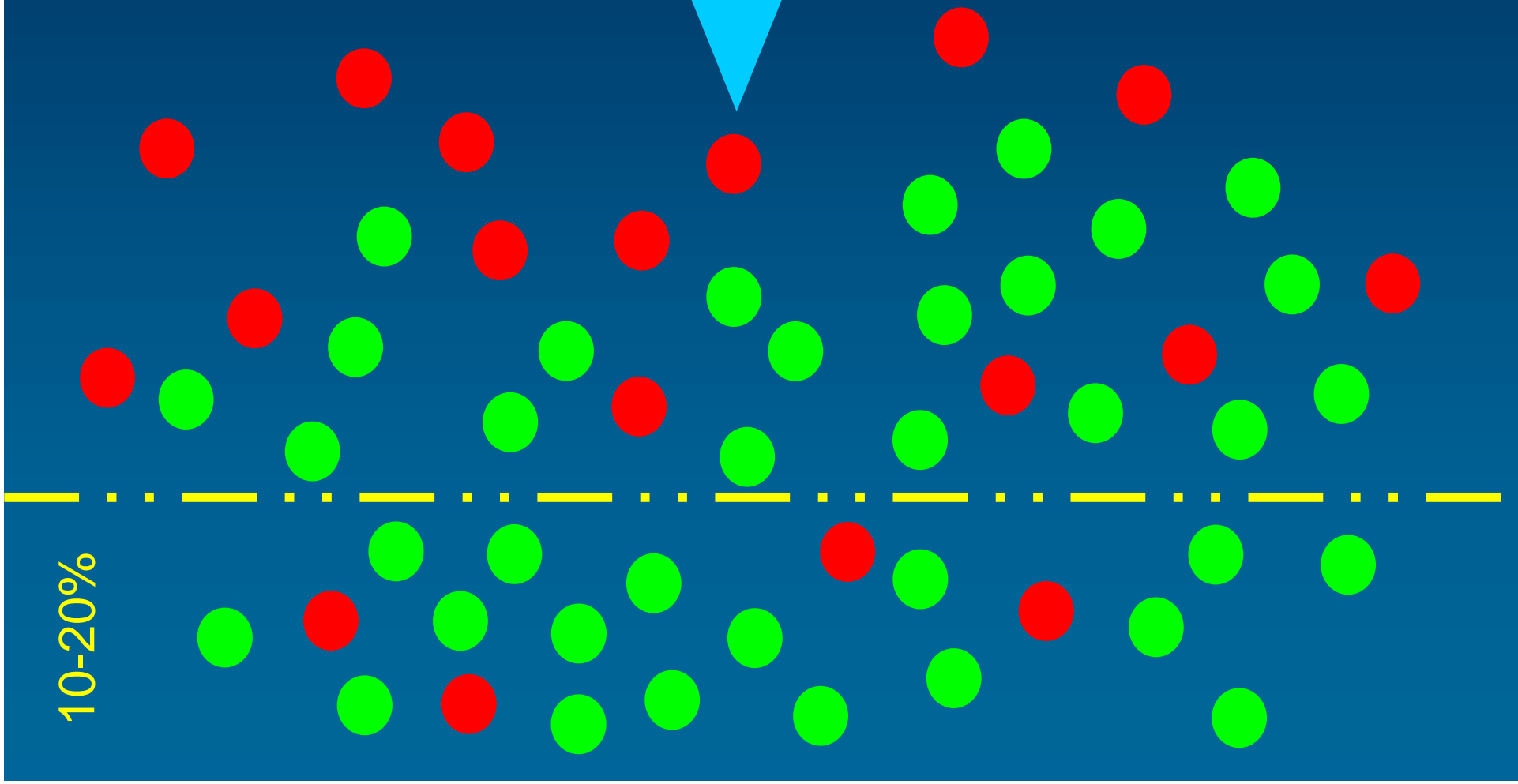


**Resistance mutations are selected for,
not created by drug pressure**

● Resistant virus

● Wild-type virus

Drug
pressure

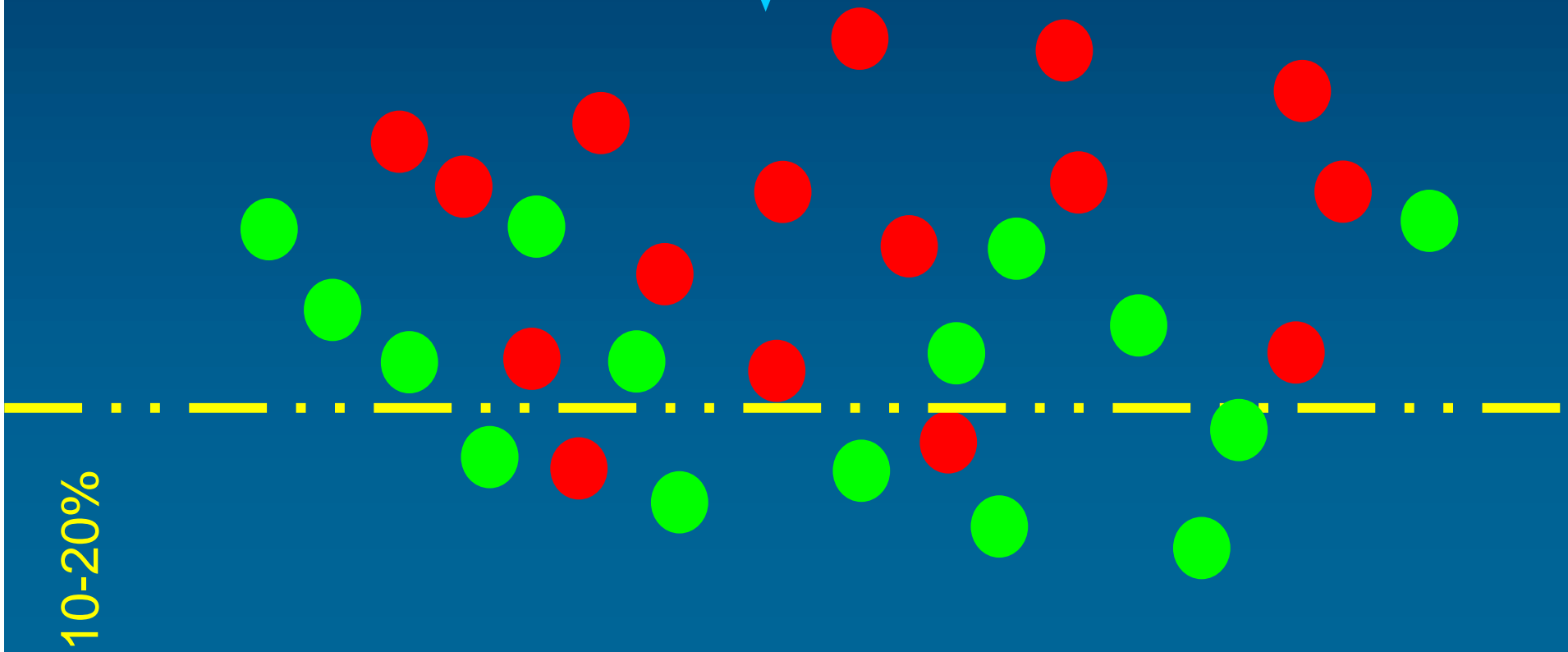


10-20%

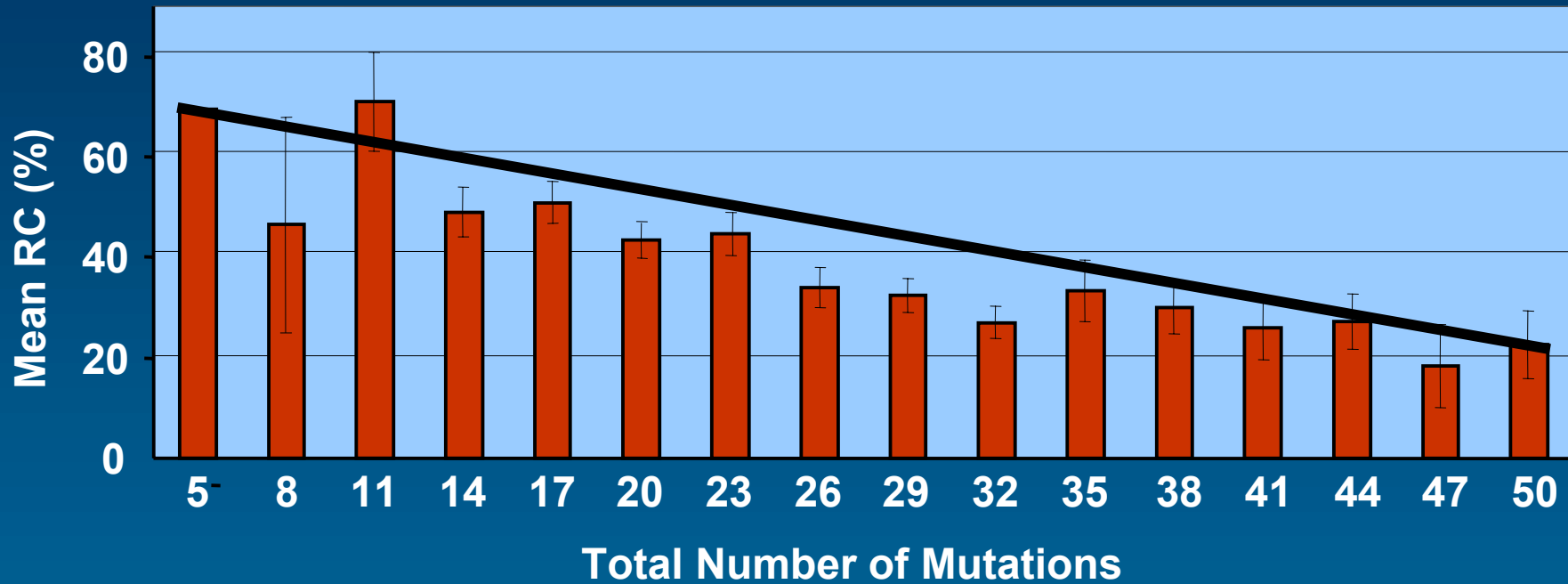
● Resistant virus

● Wild-type virus

Drug pressure



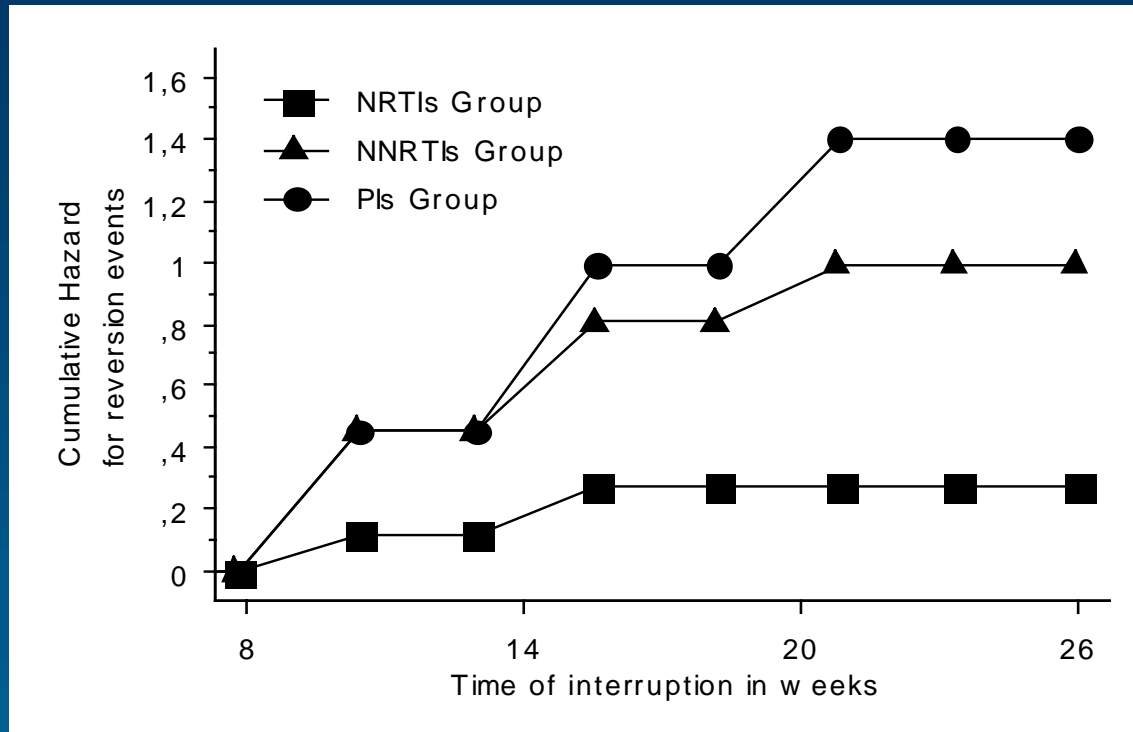
Replication capacity versus total number of resistance mutations



Viruses tested 2 3 14 36 46 54 44 53 42 35 22 12 11 18 8 4

Fitness

% of
wild type



(LogRank test $p < 0,05$)

- Marc WIRDEN, Constance DELAUGERRE, Anne Genevieve MARCELIN, Nadine KTORZA, Hocine AIT MOHAND, Stephanie DOMINGUEZ, Luminita SCHNEIDER, Jade GHOSN, Michele PAUCHARD, Dominique COSTAGLIOLA, Christine KATLAMA and Vincent CALVEZ. AAC 2003

Séquençage de 20 clômes à S8

patient groupe différencié, S20 = - 2.78 log, bien dosé

Acide aminé N°	RT					Protéase										
	K 20	M 41	D 67	L 74	V 75	M 184	L 210	T 215	K 219	K 103	L 10	M 46	L 63	G 73	V 77	L 90
J0	-	L	N	I	A	V	W	Y	N	N	I	I	P	T	I	M
S8	-	L	P	-	-	V	W	S	N	-	I	I	P	A	I	M
Clône 5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-
Clône 10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-
Clône 14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-
Clône 24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-
Clône 26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-
Clône 32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-
Clône 33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-
Clône 35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-
Clône 21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	I	I	P	T	I	M
Clône 31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	I	I	P	T	I	M
Clône 39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	I	I	P	T	I	M
Clône 9	-	L	N	I	A	V	W	Y	N	-	-	-	P	-	-	-
Clône 23	-	-	-	-	-	V	W	Y	N	-	-	-	P	-	-	-
Clône 29	R	L	-	I	A	V	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-
Clône 34	-	-	-	-	-	V	W	Y	N	-	-	-	P	-	-	-
Clône 12	R	L	-	I	A	-	-	-	-	-	I	I	P	T	I	M
Clône 13	R	L	-	-	-	-	-	-	-	-	I	I	P	T	I	M
Clône 18	R	-	N	I	A	V	W	Y	N	-	I	I	P	T	I	M

Résistance génotypique - Patient index/source A

			PROTEASE MUTATIONS										REVERSE TRANSCRIPTASE MUTATIONS												
Sample	Specimen	Bulk	L	L	M	I	L	A	V	V	I	L	M	E	D	T	K	V	V	Y	M	L	T	K	
date	P/C#	No clones (%)	10	33	46	54	63	71	77	82	84	90	41	44	67	69	103	108	118	181	184	210	215	219	
PHI - A																									
Source patient A	nov-2000	P	Bulk	I	F	L	V	P	V	_	T	V	M	L	D	N	D	_	I	I	_	V	W	Y	R
			16/16 (100%)	I	F	L	V	P	V	_	T	V	M	L	D	N	D	_	I	I	_	V	W	Y	R
Index patient A	jan-2001	P	Bulk	I	F	L	V	P	V	_	T	V	M	L	D	N	D	_	I	I	_	V	W	Y	R
			17/17 (100%)	I	F	L	V	P	V	_	T	V	M	L	D	N	D	_	I	I	_	V	W	Y	R
	may-2002	P	Bulk	I	F	L	V	P	V	_	T	V	M	L	D	N	D	N	_	I	_	-	W	D	R
			4/7 (60%)	I	F	L	V	P	V	_	T	V	M	L	D	N	D	_	I	I	_	-	W	D	-
		3/7 (40%)	I	F	L	V	P	V	_	-	V	M	L	D	N	D	N	_	I	_	-	W	D	R	
jan-2003	P	Bulk	I	F	L	V	P	V	_	A/S/T	V	M	L	D	N	D	_	I	I	_	-	W	D	R	
	C	Bulk	I	F	L	V	P	V	_	A	V	M	L	D	N	D	_	I/_	I	_	-	_V	W	D	R

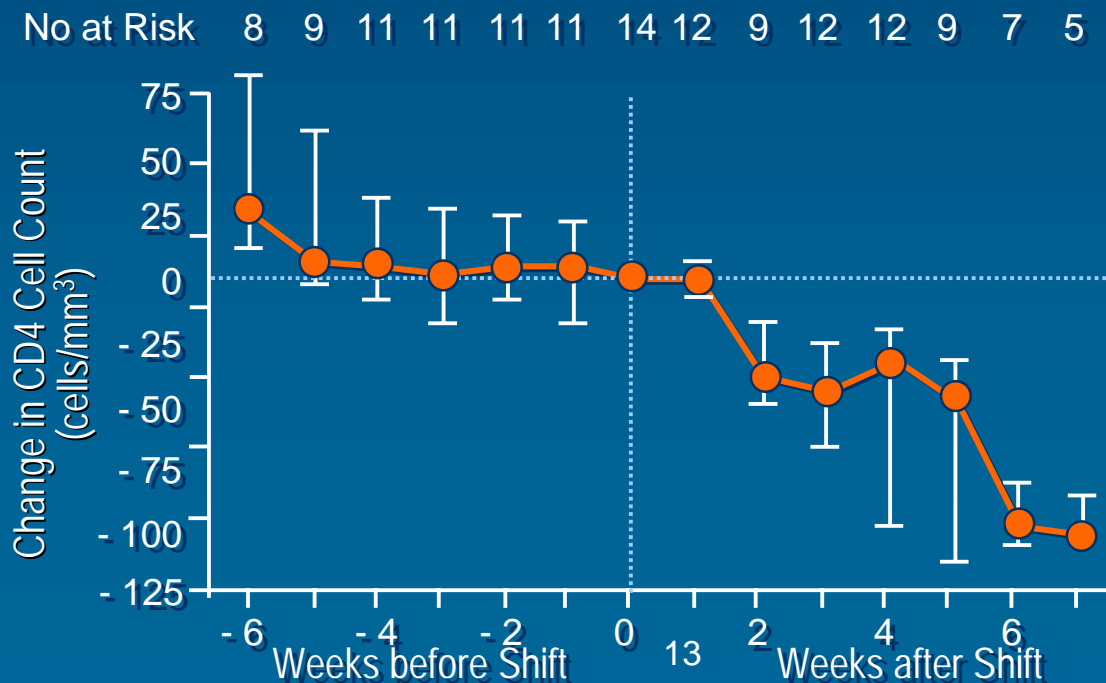
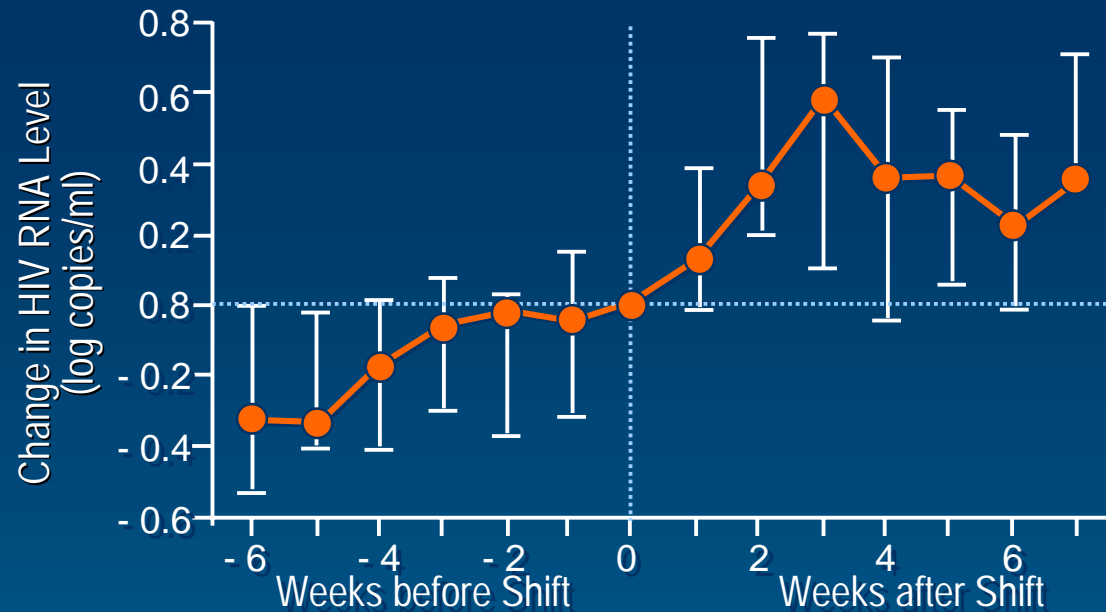


Résistance génotypique - Patient index/source B

				PROTEASE MUTATIONS									REVERSE TRANSCRIPTASE MUTATIONS														
Sample	Specimen	Bulk	%	L	L	M	I	L	A	V	V	I	L	M	E	D	T	K	V	V	Y	M	L	T	K		
date	P/C#	No clones	(%)	10	33	46	54	63	71	77	82	84	90	41	44	67	69	103	108	118	181	184	210	215	219		
PHI - B																											
Source patient B	dec-1999	P	Bulk	V	-	I	-	P	T	I	-	V	M	-	-	N	D	N	-	I	C	V	-	L	Q		
			21/21 (100%)	V	-	I	-	P	T	I	-	V	M	-	-	N	D	N	-	I	C	V	-	L	Q		
Index patient B	jan-2000	P	Bulk	V	-	I	-	P	T	I	-	-	M	-	-	N	D	N	-	I	C	-	-	L	Q		
			16/17 (94%)	V	-	I	-	P	T	I	-	-	M	-	-	N	D	N	-	I	C	-	-	L	Q		
			1/17 (6%)	V	-	I	-	P	T	I	-	-	M	-	-	N	D	-	-	I	C	-	-	L	Q		
	jan-2002	P	Bulk	V	-	-	-	P	T	I	-	-	M	-	-	N	D	N	-	I	C	-	-	L	Q		
			7/7 (100%)	V	-	-	-	P	T	I	-	-	M	-	-	N	D	N	-	I	C	-	-	L	Q		
	dec-2002	P	Bulk	V	-	-	-	P	T	I	-	-	M	-	-	N	D	N	-	I	C	-	-	L	Q		
		C	Bulk	V	-	-	-	P	T	I	-	-	M	-	-	N	D	N	-	I	C	-	-	L	Q		

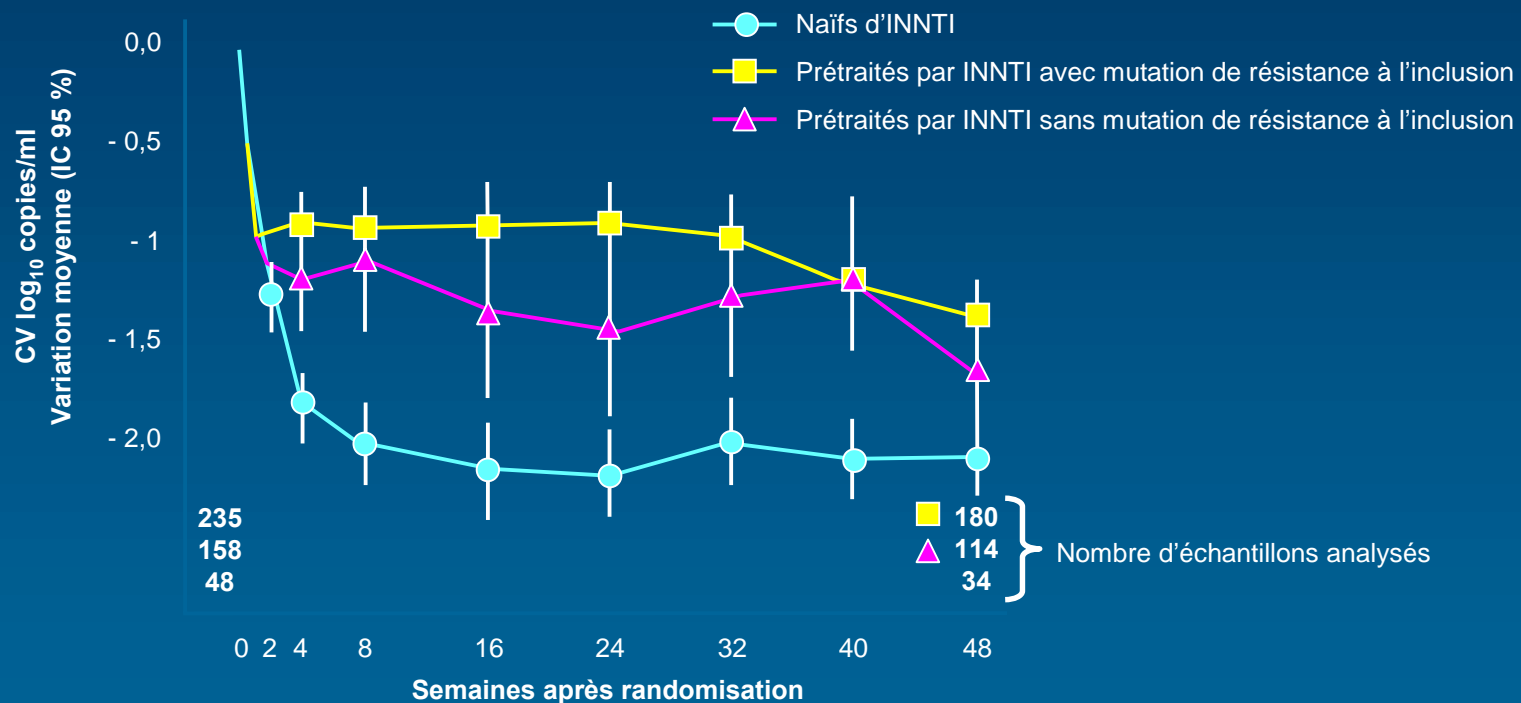


Patients en échec virologique



Populations virales résistantes minoritaires

- Essai ACTG 398 : EFV + ABC + ADV + APV ± 2^e IP
→ réponse virologique selon l'exposition préalable aux INNTI et selon l'existence de mutations de résistance aux INNTI à l'inclusion



- Un traitement antérieur par INNTI est prédictif de l'échec virologique, indépendamment de la présence de mutations de résistance aux INNTI (RR : x 2,2)

Populations virales résistantes minoritaires

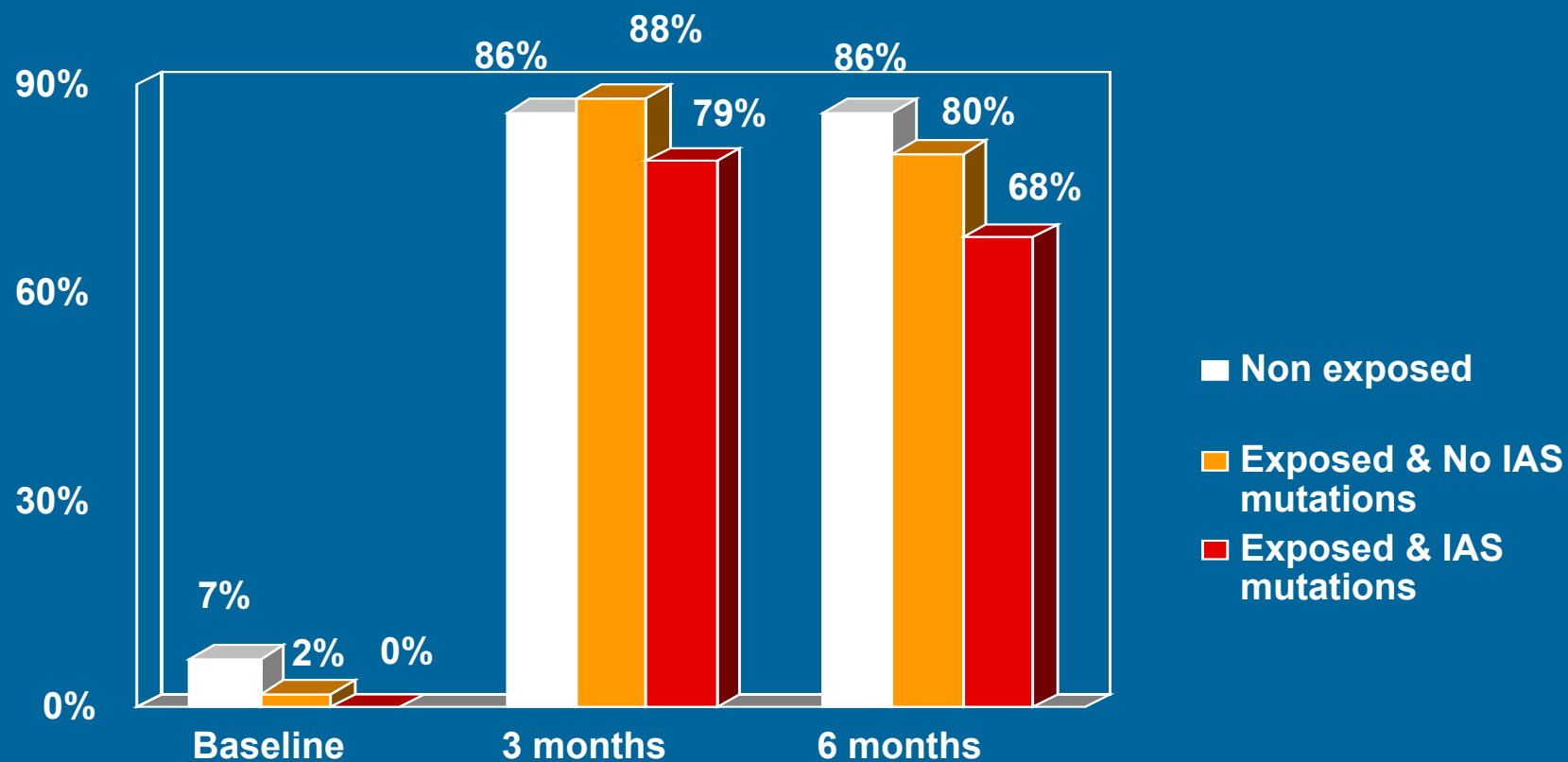
- Hypothèse : la présence de populations virales minoritaires résistantes aux INNTI serait responsable de l'échec virologique
- Sous-étude sur 23 patients en échec virologique et sans résistance à l'inclusion
(12 naïfs et 11 prétraités par INNTI)
- Méthodes employées pour la détection des populations minoritaires
 - séquençage d'un génome unique (dilution limite du cDNA → PCR → séquençage) [SGS]
 - système Ty1-HIV RT Hybrid
- Résultats exprimés en nombre de patients avec détection d'une population minoritaire

	SGS	Système Ty1-HIV RT Hybrid
Patients naïfs d'INNTI	2/9	2/10
Patients prétraités par INNTI	6/10	8/11

- présence de populations minoritaires chez 60-72 % des patients prétraités et chez 20 % des patients naïfs
- émergence de ces mêmes virus lors de l'échec virologique

CROI 2004 - D'après J. Mellors, Pittsburgh, abstract 39, actualisé

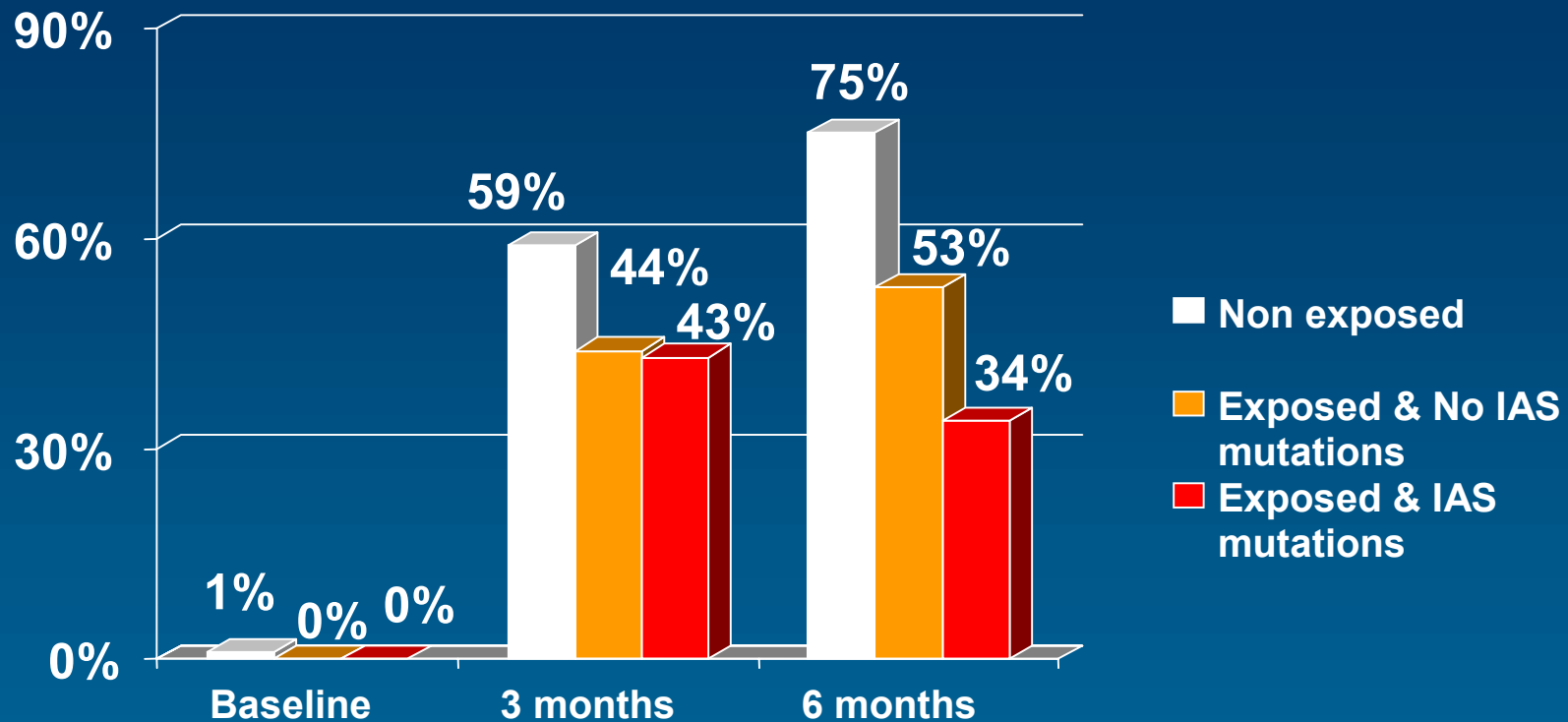
3 and 6 month responders (400 copies/mL)



No NVP	42	37	28
NVP no MUT	139	112	110
NVP+MUT	61	58	50



3 and 6 month responders (50 copies/mL)



No NVP	42	37	28
NVP no MUT	139	112	110
NVP+MUT	61	58	50



Virus résistants et Persistance (mères)

Ditrane Plus / ANRS 1201

(Chaix et al. CROI 2004)

MUTATIONS NEV IRAPINE DP+ Abidjan

N°	NVP® at J0	NVP® at S4 (plasma)	NVP® at S4 (PBMC)	NVP® at M12 (plasma)	NVP® at M12 (PBMC)
1	No data	103N	67D/N, 103N	No mutation	No mutation
2	No mutation	103N	103N/K		
3	No mutation	103N/K	103N/K		
4	179I	103N/K ; 179V/I	103N/K, 179I		
5	No mutation	103N/K, 106V/A	106V/A		
6	No mutation	103N/K, 106V/A	103N/K, 106V/A		
7	No mutation	103N/K ; 106A/V ; 188Y/C ; 190G/A	No mutation		
8	No mutation	103N/K, 181Y/C	181Y/C		
9	No mutation	103N/K	No mutation	No mutation	No mutation
10	No mutation	103N/K ; 106A/V ; 188Y/C ; 190G/A	106A		
11	No mutation	103N/K	No mutation		
12	No mutation	103N/K ; 106A/V	103N/K		
13	No mutation	103N/K	103N/K		
14	No mutation	103N/K	No mutation		
15	No mutation	103N/K	103N		
16	No mutation	106V/A	106V/A		
17	No mutation	103N/K	No data		
18	No mutation	103N/K	No mutation		
19	No mutation	103N/K ; 106V/A	103N/K		
20	No mutation	103N/K ; 181Y/C	181Y/C	No mutation	No mutation
21	No mutation	103N/K	103N/K		

75% de virus R intégrés dans les PBMCs à S4

GIGHAART Study Design

- VL > 50 000 cp/ml
- CD4 < 200/mm³
- Prior TT : ≥ 2 PI
- : ≥ 2 NRTIs
- : ≥ 1 NNRTI

Immediate GIGHAART

**D
0**

**Deferred
GIGHAART**

**8 weeks
WASH-OUT**

Evaluation

Hematology
 Biochemistry
 CD4 cells
 Plasma drug
 Cmin
 HIV RNA
 Genotypic
 Resistance:
 WQAMR

W12

Primary end point

W20

W24

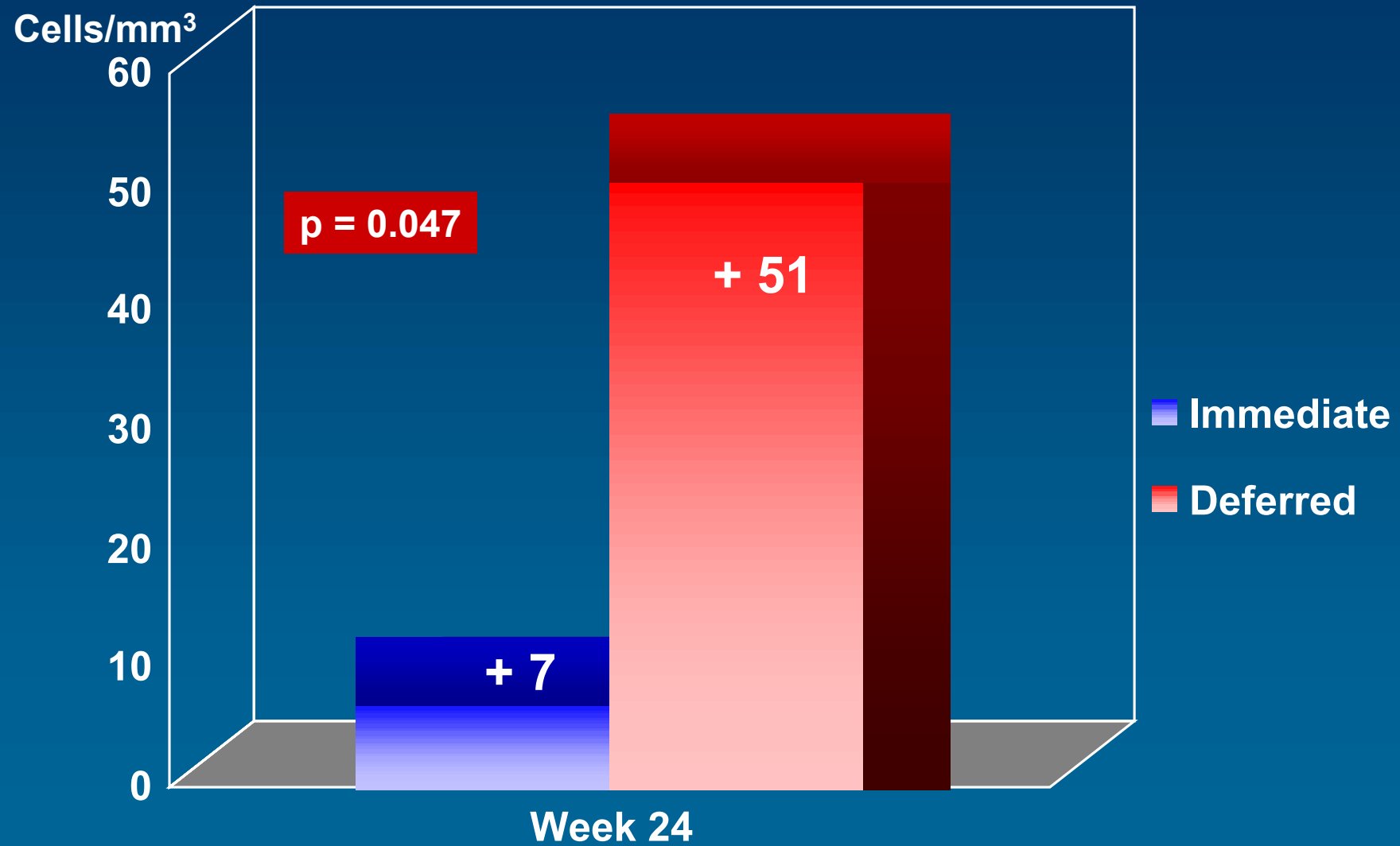
Follow -Up

W32

Median decrease in plasma HIV RNA



Change in CD4 cells from baseline to W 24



Factors associated to virological response – multivariate analysis-

Nb total of patients : 61

Variable	Number (%) of success*	P value	Odds ratio and 95% CI
Immediate (n=31)	9 (28)	0.02	1
Differed, no reversion (n =16)	8 (50)		3.2 (0.7 – 13.3)
Differed, reversion (n =14)	12 (86)		12.4 (2.0 – 77.9)
Low level of drug plasma trough concentration (n =19)	4 (21)	0.032	1
Adequate drug plasma trough concentration (n =42)	25 (60)		5.6 (1.2 – 26.7)
Amprenavir (n=48)	18 (38)	0.045	1
Lopinavir (n=13)	11 (85)		6.0 (1.0 – 34.7)

*Defined as decrease in plasma HIV-1 RNA ≥ 1 log

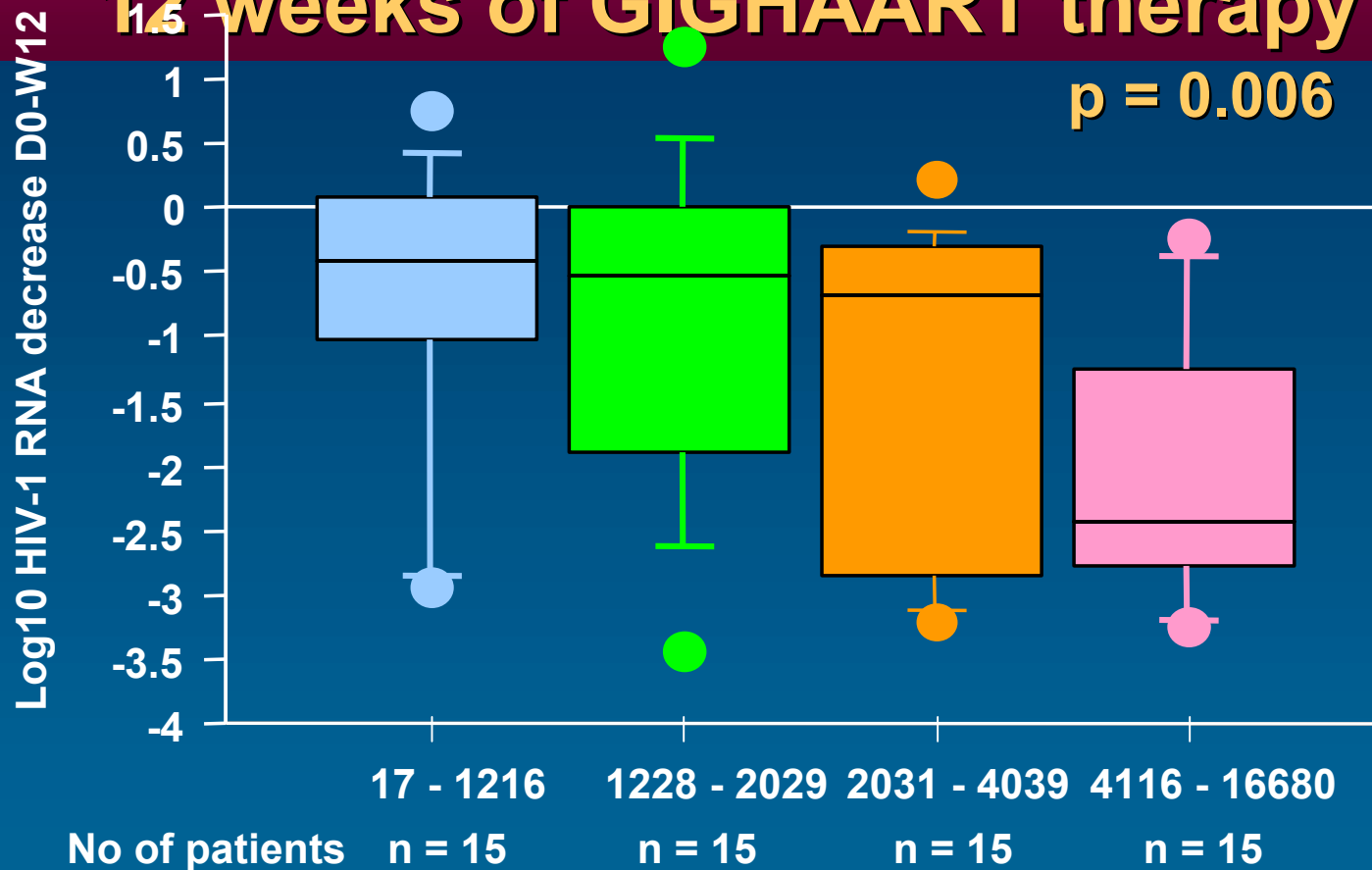
Séquençage de 20 clômes à S8

patient groupe différencié, S20 = - 2.78 log, bien dosé

Acide aminé N°	RT								Protéase							
	K 20	M 41	D 67	L 74	V 75	M 184	L 210	T 215	K 219	K 103	L 10	M 46	L 63	G 73	V 77	L 90
J0	-	L	N	I	A	V	W	Y	N	N	I	I	P	T	I	M
S8	-	L	P	-	-	V	W	S	N	-	I	I	P	A	I	M
Clône 5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-
Clône 10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-
Clône 14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-
Clône 24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-
Clône 26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-
Clône 32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-
Clône 33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-
Clône 35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-
Clône 21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	I	I	P	T	I	M
Clône 31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	I	I	P	T	I	M
Clône 39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	I	I	P	T	I	M
Clône 9	-	L	N	I	A	V	W	Y	N	-	-	-	P	-	-	-
Clône 23	-	-	-	-	-	V	W	Y	N	-	-	-	P	-	-	-
Clône 29	R	L	-	I	A	V	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-
Clône 34	-	-	-	-	-	V	W	Y	N	-	-	-	P	-	-	-
Clône 12	R	L	-	I	A	-	-	-	-	-	I	I	P	T	I	M
Clône 13	R	L	-	-	-	-	-	-	-	-	I	I	P	T	I	M
Clône 18	R	-	N	I	A	V	W	Y	N	-	I	I	P	T	I	M

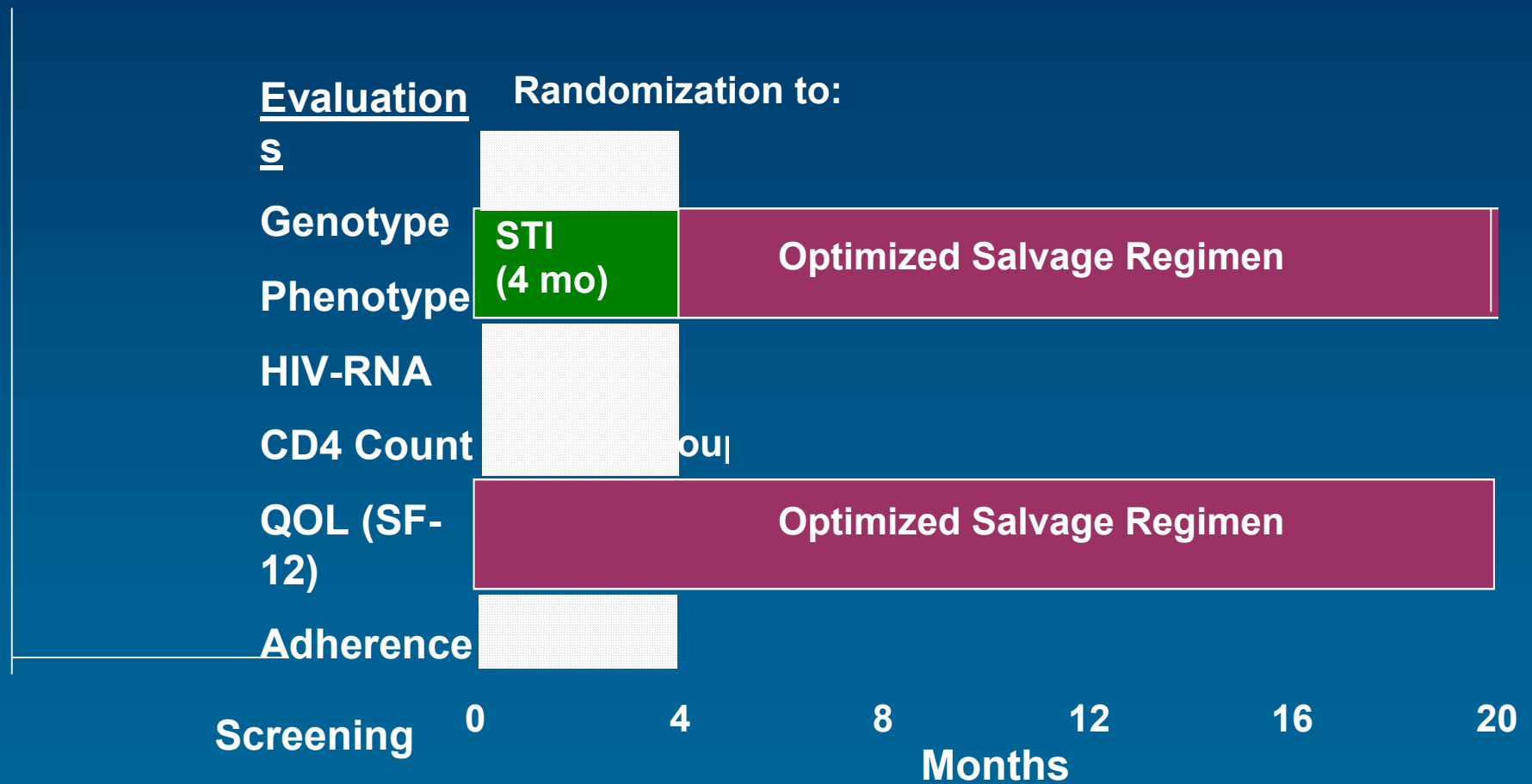
Σ GIQ related to the virological response after

12 weeks of GIGHAART therapy

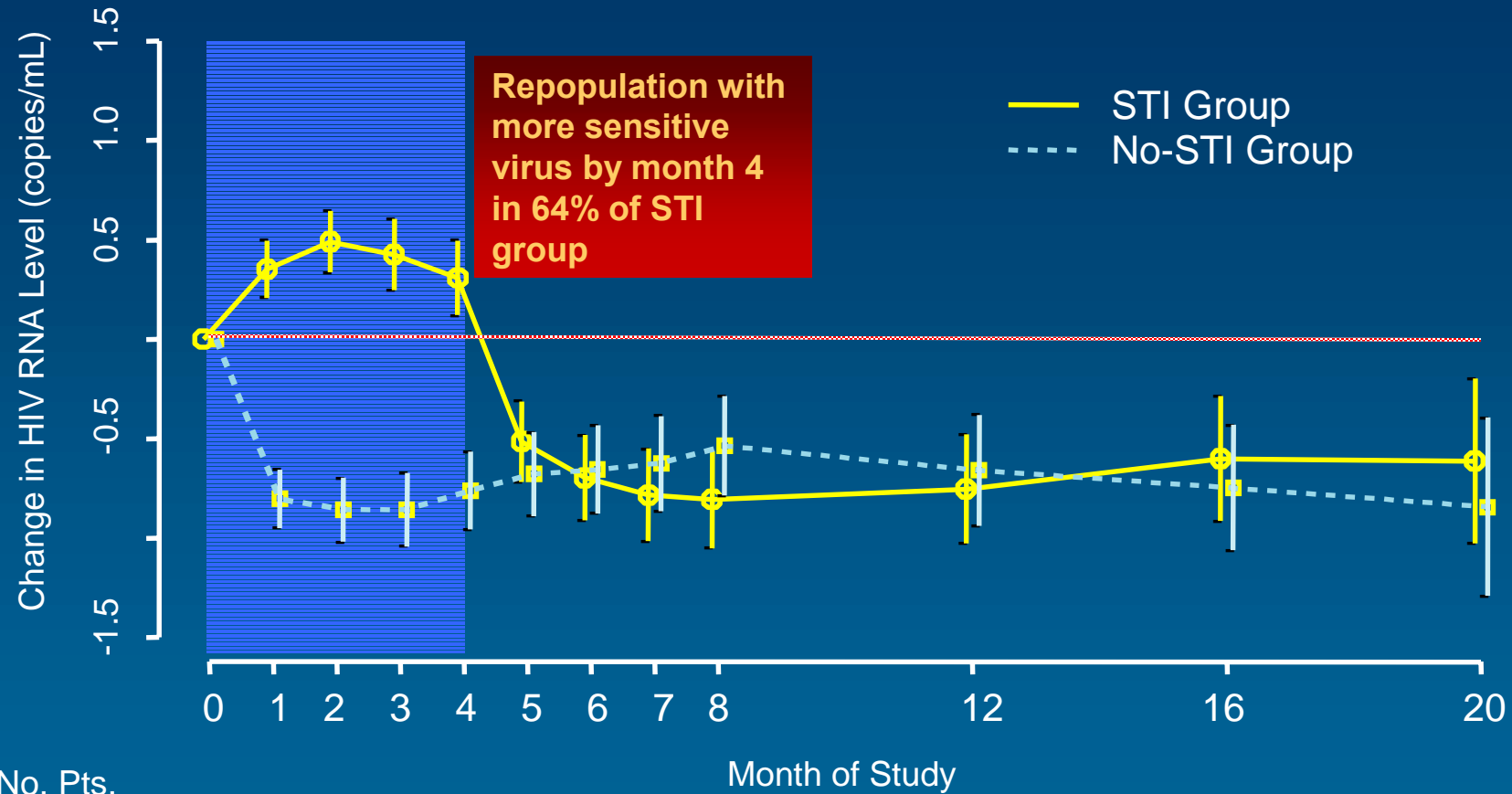


$$\Sigma \text{GIQ} = \text{GIQ-PI}_1 + \text{GIQ PI}_2 + \text{GIQ PI}_3$$

CPCRA 064 (MDR-HIV) Study

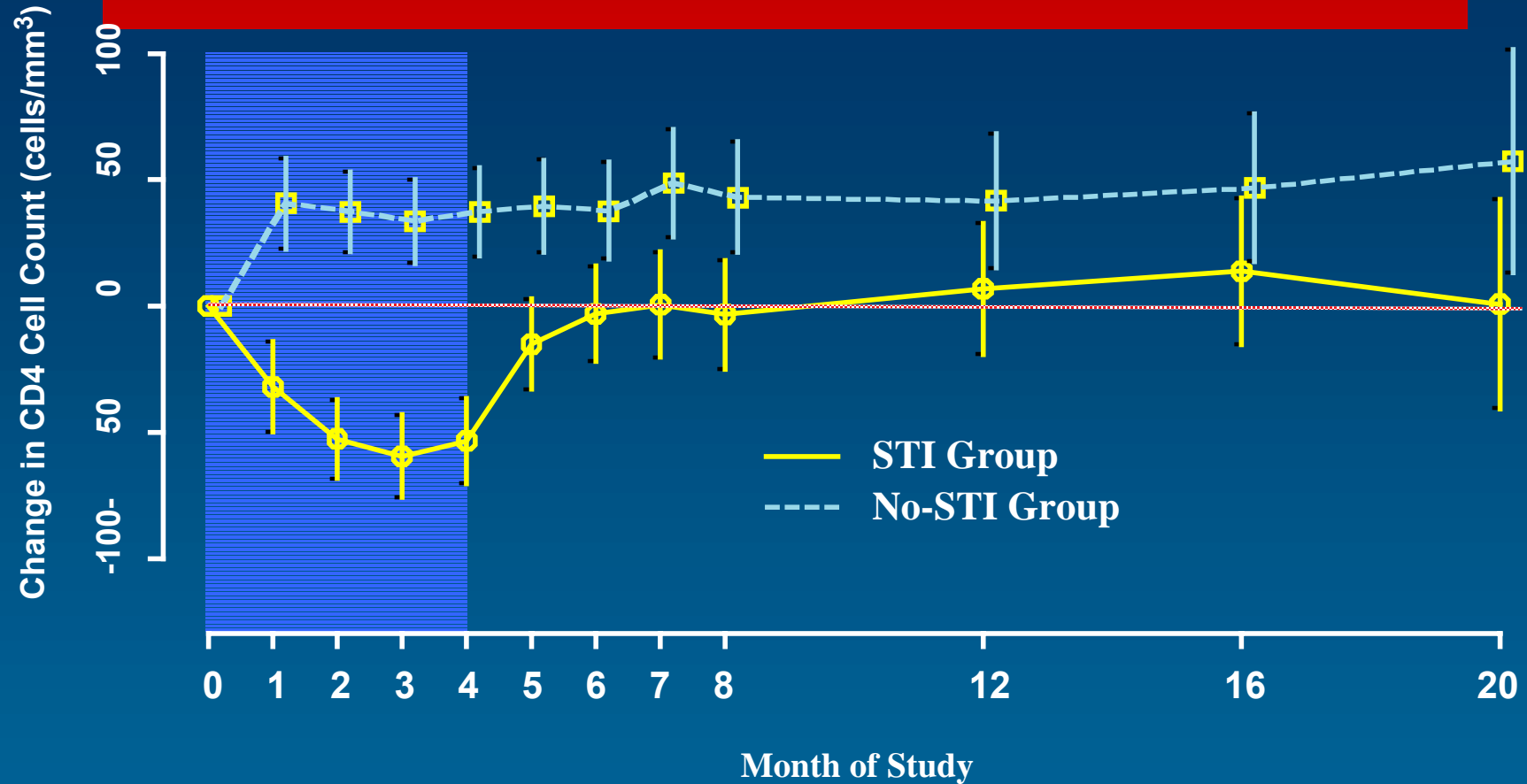


MDR-HIV Study (CPCRA 064) HIV RNA (\log_{10} copies/ mm^3)



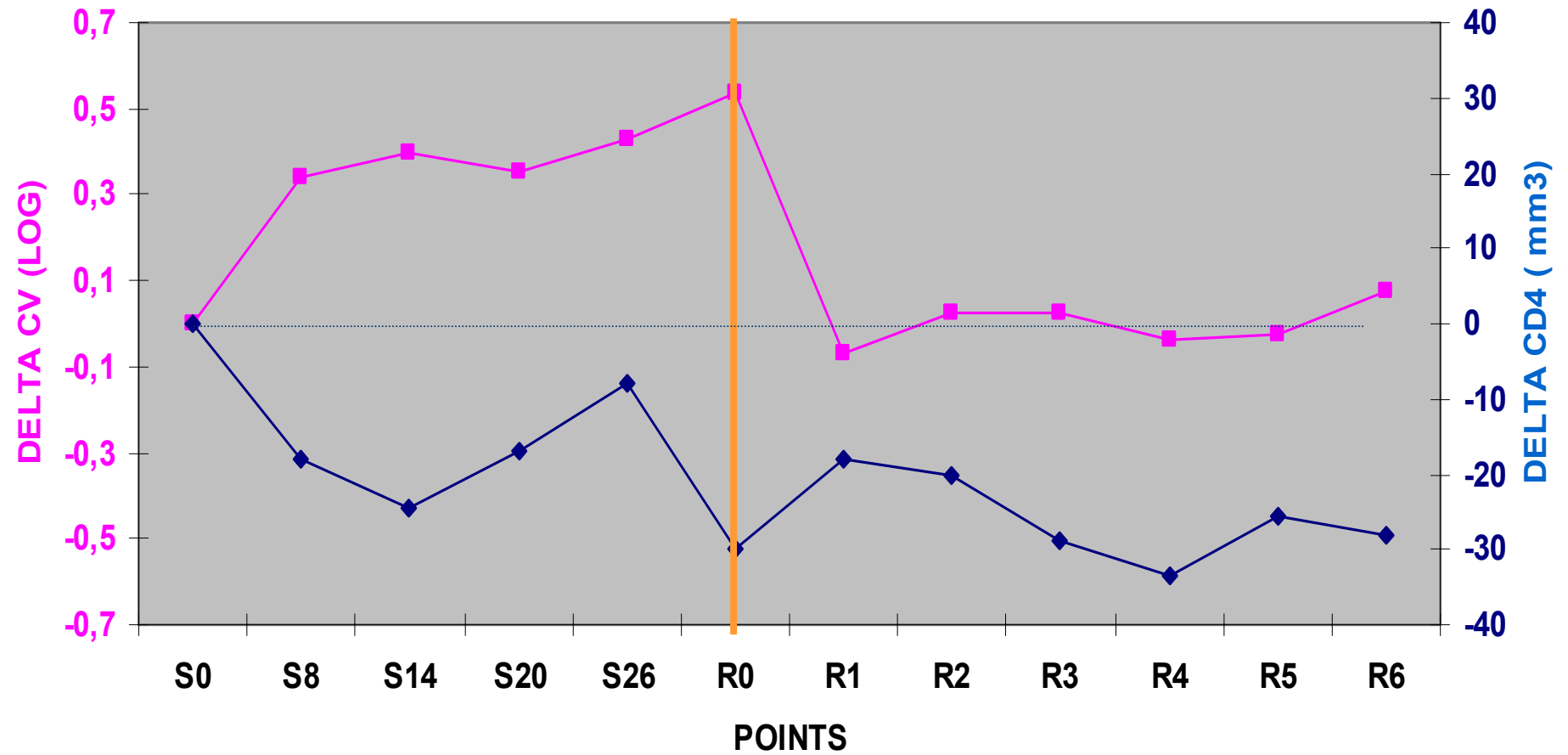
No. Pts.	Month of Study					
STI	138	115	87	68	46	16
No-STI	132	104	84	65	48	13
P-value		<.001	0.12	0.63	0.51	0.45

MDR-HIV Study (CPCRA 064) CD4 Count (cells/mm³)

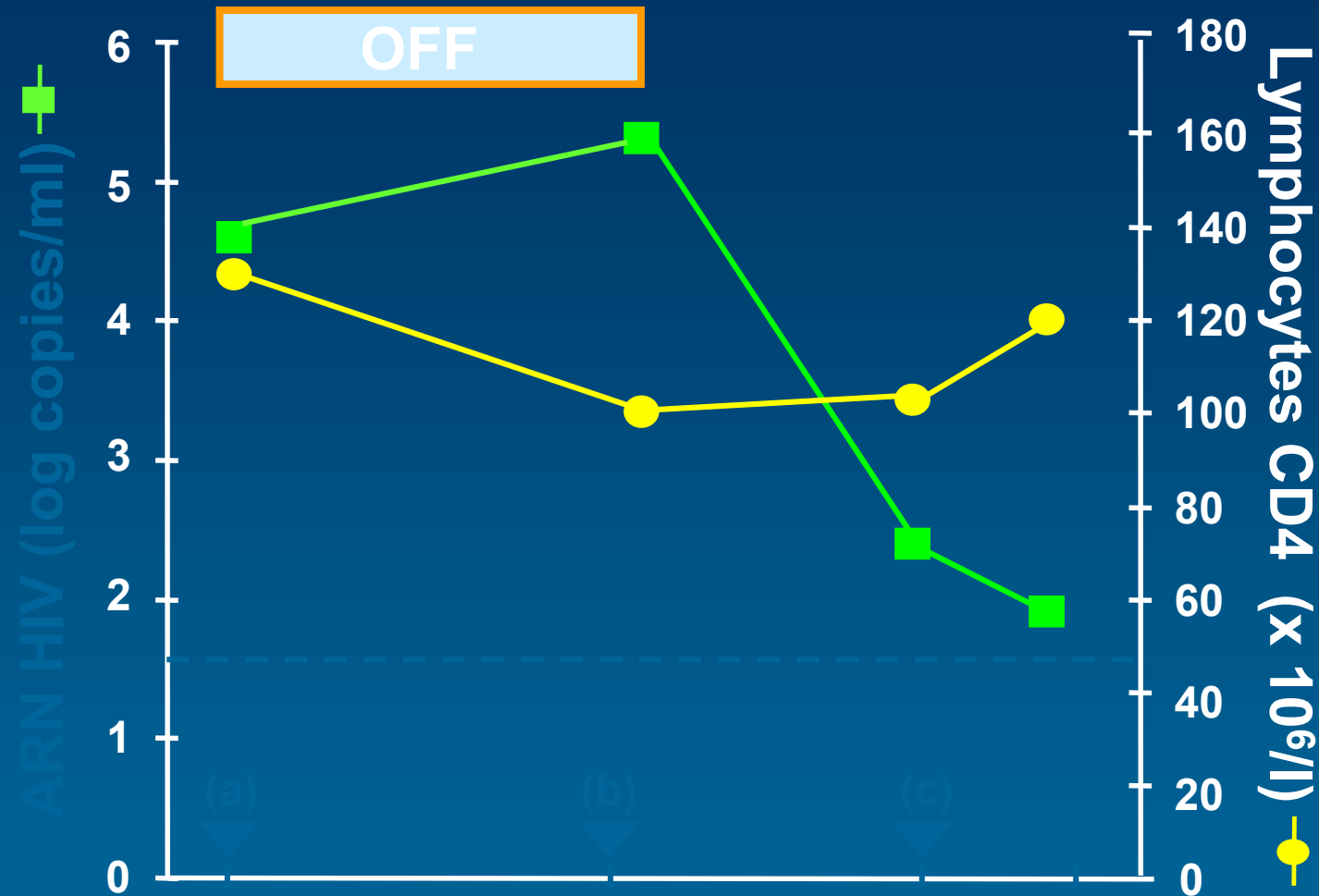


	Month 0		Month 4		Month 8		Month 16		Month 20	
No. Pts.										
STI	138		114		88		70		48	
No-STI	132		103		85		64		49	
P-value			<.001		<.001		0.06		0.11	

DELTA CV ET CD4

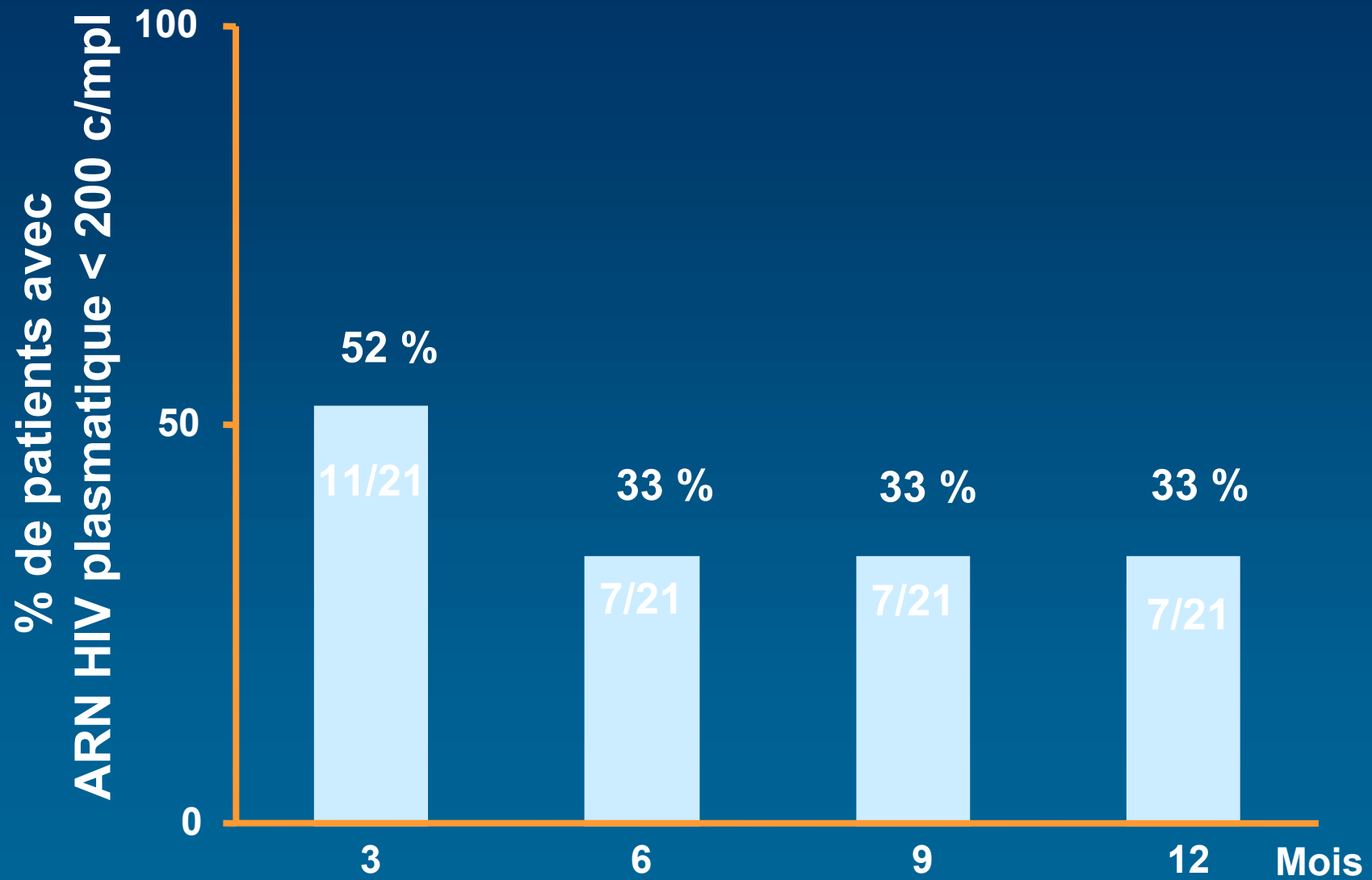


Pas de sélection rapide de virus résistants



Interruption AZT+3TC+ABC+EFV+NFV Izopet, *J Infect Dis* 2002

Réponse virale prolongée



Izopet, J Med Virol 2002

Etudes randomisées

Traitement immédiat vs différé

	GIGHAART (n=68)	CPCRA 064 (n=270)	Retrogene (n=46)
Médiane CD4 avant IT (/mm ³)	27	144	339
Durée IT	8	16	12
Nb de molécules	7-8	3-5	ddl/3TC/ABC/rLPV/SQV
Δ log ARN S12 groupe contrôle	0.4	-0.9	-1.6
groupe IT	-1.9	-0.8	-1.5
Δ CD4/mm ³ S48 groupe contrôle	7	42	61
groupe IT	69	14	20
Progression clinique IT	-	+	-

GIGHAART, AIDS 2004 ; CPCRA 064, NEJM 2003 ; Retrogene, J Infect Dis 2003

Dpt of Virology

- Dr Anne-Geneviève Marcelin
- Dr Marc Wirden
- Dr Hassina Lassal
- Dr Katya Soulié
- Dr Bahia Amelal
- Pr Vincent Calvez

HIV clinical research unit

- Dr Marc-Antoine Valantin
- Dr Roland Tubiana
- Dr Stéphanie Dominguez
- Dr Claudine Duvivier
- Dr Luminata Schneider
- Dr Hocine Aït Mohand
- Dr Rachid Agher
- Dr Jade Ghosn
- Pr Christine Katlama



Dpt of Immunology

- Pr Brigitte Autran
- Dr Guislaine Carcelain

Dpt of Internal Medicine

- Dr Manuela Bonmarchand
- Dr Anne Simon

Statistical analyses

- Dr Dominique Costagliola
- Dr Philippe Flandre

Dpt of clinical pharmacology (Bichat hospital)

- Dr Gilles Peytavin

AC 5 : ANRS clinical trials

AC 11: ANRS medical Virology