

# Influence du polymorphisme du gène MDR1 sur la réponse immuno-virologique à un traitement antirétroviral comportant un inhibiteur de protéase

De la Tribonnière X (1), Broly F (2), Deuffic -Burban S (3), Bocket L (4),  
Cheret A (1), Ajana F (1), Houdret N (2), Mouton Y (1), Yazdanpanah Y (1,3)

*(1) Service universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur, Centre Hospitalier de Tourcoing ; (2) Unité de pharmacogénétique et de Toxicologie du Service de Biochimie, CHRU de Lille; (3) Laboratoire de Recherches Economiques et Sociales, CNRS URA 362, Lille ; (4) Service de Virologie, CHRU de Lille*

# Etat des connaissances

- Variabilité de la diffusion des IP liée à l'expression variable de molécules responsables de la métabolisation (CYP450) ou du transport (glycoprotéine P (Pgp))
- La Pgp est un transporteur membranaire dépendant de l'ATP, responsable d'un efflux cellulaire de substances comme la bilirubine, certains anticancéreux, glycosides cardiaques, immunosuppresseurs, glucocorticoïdes et IP
- La Pgp est distribuée surtout dans l'intestin, le foie, les cellules hématopoïétiques, le rein, la barrière hémato-encéphalique et testicules (d'où sites sanctuaires)
- La Pgp est codée par le gène MDR1 (ABCB1). Polymorphisme lié à la mutation sur l'exon 26 (3435 C →T) qui entraîne une expression et une fonctionnalité variable de la Pgp

# Polymorphisme du gène MDR1

- Plusieurs polymorphismes (28 mutations décrites)
- La mutation 3435C → T sur l'exon 26 définit 3 génotypes : CC, CT et TT
- Fonctionnalité de la Pgp dans les cellules intestinales et hématopoiétiques moins élevée avec le génotype TT par rapport au CC (*Hoffmeyer et col., Proc Natl Acad Sci 2000*) mais l'inverse est trouvé par d'autres (*Kim et col., Pharmacogenetics 2002*)
- La fréquence de la mutation C → T varie selon les races: génotype CC plus fréquent chez les africains et les afro-américains (83 et 61%) par rapport aux caucasiens (26%) et aux japonais ou chinois (34%) (*Schaeffeler et col. Lancet 2001*); 83-84% versus 48% et 53% (*Ameway et col., Pharmacogenetics 2001*)

# Pgp et infection à VIH

- Expression élevée de Pgp entraîne des concentrations intracellulaires faibles des IP (*Jones et col. AIDS 2001, Zhu et col. Antivir Ther 2004*)
- Pgp pourrait inhiber l'infectivité et la capacité répliquative des CD4+ (*Sanjay et col., AAC 2004*) ; mais l'inverse est trouvé par d'autres (*Bleiber JID 2004, Ifergan AIDS 2002*)
- Affinité entre Pgp et IP: rito > nelfi > ampré > indi > saqui
- Le ritonavir et le nelfinavir sont inhibiteurs de la Pgp, le lopinavir serait plutôt inducteur
- Résultats discordants sur des études cliniques

## **Objectif :**

- Déterminer l'influence du polymorphisme sur l'exon 26 (3435 C → T) du gène MDR1 sur la réponse immuno-virologique après un premier traitement antirétroviral comportant un IP

## **Type de l'étude :**

- Etude rétrospective observationnelle sur une cohorte de personnes infectées par le VIH (PIV)

## **Population étudiée :**

- Cohorte de patients suivie au Centre hospitalier de Tourcoing (CISIH France-Nord) ayant débuté une première HAART avec IP entre 01/1997 et 09/2002 et suivie jusqu'en 12/2002

## **Etude du polymorphisme du gène MDR -1 :**

- Extraction de l'ADN sur prélèvement sanguin, par méthode rapide utilisant le kit Nucléon Bacc 3 (Amergham Pharmacia), puis détection de la mutation 3435 C → T sur l'exon 26 du gène MDR1 selon la méthode *d'Ameway et al (Pharmacogenetics 2001)*

## **Critères de jugement :**

- Critère principal : délai d'obtention d'une charge virale VIH indétectable < 400 copies/ml
- Critères secondaires :
  - progression clinique : décès ou passage au stade C
  - % CV < 400 à M1, M3, M6 et M12
  - ? CD4 à M1, M3, M6 et M12
  - Corrélation avec le dosage d'IP en creux

# Résultats (1)

## Caractéristiques des patients inclus (n= 179)

	<b>CC (n=66)</b>	<b>CT (n=78)</b>	<b>TT (n=35)</b>	<b>P</b>
Sexe (% homme)	64	86	77	0.008
Age médian (IQR)	36 (29-46)	37 (32-44)	37 (32-44)	0.68
Origine (%)				0.002
Caucasienne	73	92	97	
Sub-Saharienne	24	6	3	
Asie du Sud	2	1	0	
Autres	2	0	0	
Mode de transmission (%)				0.07
Homo-bisexuel	33	53	46	
Hétérosexuel	62	41	49	
UDIV	2	4	0	
Hémophilie et transfusion	0	3	3	
Autre	3	0	3	
SIDA (%)	21	28	29	0.58
CV médiane, log copies/ml (IQR)	5.4 (4.9-5.9)	5.3 (4.8-5.7)	5.5 (5.1-5.8)	0.45
Taux médian de CD4 , cellules/ml (IQR)	181 (62-310)	156 (56-333)	144 (39-441)	0.76
<b><i>Caractéristiques de suivi</i></b>				
Durée médiane de suivi (mois)	43.9 (23.8-61.6)	45.3 (25.1-63.9)	45.5 (28.4-62.2)	0.96
Durée médiane après la première HAART	6.8 (2.7-12.2)	8.0 (1.7-18.7)	6.4 (2.7-13.3)	0.79

## Résultats (2)

Répartition des génotypage MDR1 (n=179)

CC	CT	TT
37%	44%	20%
(66/179)	(78/179)	(35/179)



# Résultats (4)

## Réponse immunologique jusqu'à M12

	<b>CC (n=66)</b>	<b>CT (n=78)</b>	<b>TT (n=35)</b>	<b>P</b>
Progression clinique (SIDA ou décès) (%)	17	8	6	0.17
VL à M1 (% <400)	15	26	6	0.03
VL à M3 (% <400)	42	42	46	0.96
VL à M6 (% <400)	45	51	57	0.53
VL à M12 (% <400)	42	49	40	0.58
Δ median de CD4 à M1 (IQR)	72 (45-132)	69 (24-167)	88 (26-205)	0.84
Δ median de CD4 à M3 (IQR)	108 (28-209)	103 (34-184)	116 (55-216)	0.78
Δ median de CD4 à M6 (IQR)	99 (36-188)	118 (67-224)	135 (65-201)	0.34
Δ median de CD4 à M12 (IQR)	146 (67-287)	143 (77-253)	204 (113-261)	0.07

# Résultats (5)

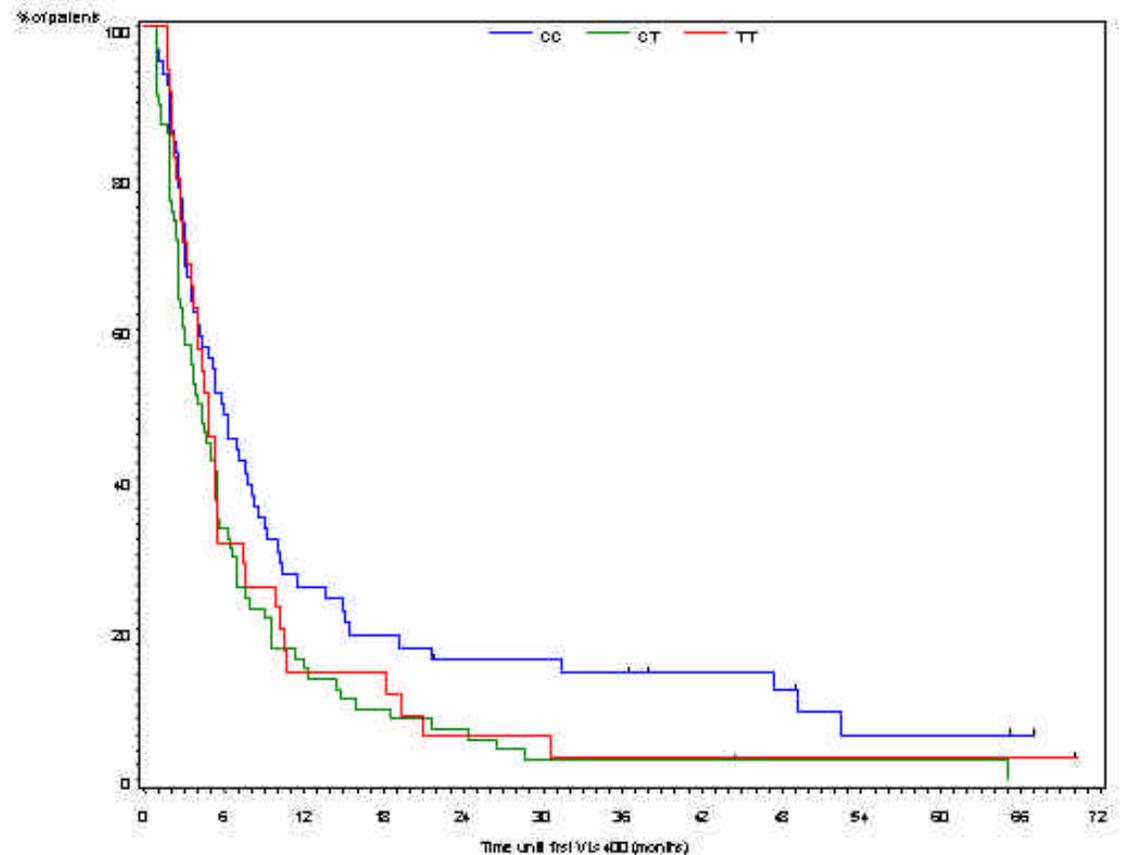
Délai d'obtention d'une CV < 400 copies/ml jusqu'en 12/2002

CC = 180 jours (121-245)

CT = 127 jours (84-168)

TT = 146 jours (108-168)

Log-rank test:  $\chi^2=6.4$   $p=0.04$



Number at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
CC	66	32	16	12	9	9	8	6	5	2	2	1	0
CT	78	26	11	7	5	2	2	2	1	1	1	0	0
TT	35	11	5	5	2	2	1	1	1	1	1	1	0

## Résultats (6)

Impact du génotype MDR1 sur la délai d'obtention d'une CV < 400 copies/ après ajustement sur les variables de confusion potentielles

	HR	IC 95%	p
MDR :			
CC	référence		
CT	0,59	0,41 - 0,86	0,006
TT	0,7	0,45 - 1,07	0,10
Sexe (référence femme)	1,08	0,74 - 1,58	0,69
CD4 à l'inclusion			
≥ 200	référence		
50-199	0,96	0,66 - 1,39	0,83
<50	0,76	0,47 - 1,24	0,27
CV à l'inclusion			
0-9999	référence		
10 000- 29 999	2,55	0,97 - 6,75	0,06
≥ 30 000	2,58	1,24 - 5,37	0,01
SIDA à l'inclusion	1,31	0,84 - 2,03	0,23

# Discussion (1)

- Pas de différence de la réponse immuno-virologique jusqu'à M12
- Cependant, vitesse de réponse virologique plus rapide sur une durée médiane de suivi de 45 mois dans le groupe CT (127 jours versus 146 (TT) et 180 (CC),  $p=0,04$ )
- Diffusion suffisante des IP malgré l'expression variable de la Pgp à moyen terme. Mais à long terme ?
- Le polymorphisme du gène MDR1 pourrait influencer davantage sur de longues périodes sous HAART ; émergences de souches résistantes des sites sanctuaires ?
- Limites de l'étude:
  - Étude rétrospective
  - Une seule mutation étudiée
  - Indélectabilité CV < 400 et non < 50 copies/ml
  - Pas de données fiables sur les dosages d'IP

## Discussion (2)

Corrélation avec des études antérieures sur la relation entre la réponse immuno-virologique et le polymorphisme de l'exon 26 du gène MDR1:

- une relation est mise en évidence:
  - *Fellay et col. Lancet 2002*: génotype TT associé à une meilleure reconstitution immunitaire à 6 mois chez 123 patients VIH+ sous ARV
  - *Saitoh et col. AIDS 2005*: génotype CT chez 71 enfants VIH+ : réponse virologique plus rapide à 2 mois et concentrations de nelfinavir plus élevées en comparaison avec le génotype CC (= TT)
  
- pas de relation retrouvée :
  - *Brumme et col. AIDS 2003*: sur le temps de la réponse immuno-virologique, sauf tendance à un échappement virologique plus précoce dans le groupe CC sur 461 sujets VIH traités par leur première HAART avec IP (p=0,07)
  - *Nasi et col. AIDS 2003*: réponse immuno-virologique sur les 6 premiers mois chez 149 patients VIH+ traités par une première HAART
  - *Haas et col. JAIDS 2003*: baisse de la charge virale pendant les 6 premiers mois chez 31 patients traités par AZT 3TC ritonavir [exon 26 (3435C/T) et 21 (2677T/A)]
  - *Zhu et col. Antivir Ther 2004*: augmentation des CD4+ chez 79 japonais traités par HAART

# Conclusion

- Influence limitée du polymorphisme du gène MDR1 (3435 C / T sur exon 26) sur la réponse immuno-virologique sur un délai médian de 3 ans après une première HAART avec IP mais tendance à un délai plus court pour obtenir une CV indétectable ( < 400 copies/ml ) dans le groupe CT
- Les résultats des études publiées sur la seule mutation 3435 de l'exon 26 du gène MDR1 sont difficiles à interpréter [distribution variable selon les ethnies, autres mutations possibles du gène MDR1 (une trentaine connue), expression du gène MDR1 dépendant d'autres facteurs (méthylation du CpG, cytokines), influence des IP sur le Pgp... ]
- Intérêt d'étudier l'effet combiné du polymorphisme d'autres gènes comme ceux codant pour les cytochromes P450: CYP 3A4, 3A5, 2D6, 2C19 et les *multidrug resistance-related proteins* MRP (1, 2, 4 ...)

# Remerciements

Service des Maladies Infectieuses  
de Tourcoing (SURMIV)

Faïza AJANA

Isabelle ALCARAZ

Véronique BACLET

Antoine CHERET

Yann GERARD

Bertrand RIFF

Alina TONE

Michel VALETTE

Nathalie VIGET

Yazdan YAZDANPANAHA

Yves MOUTON

Service de Biochimie du CHRU  
de Lille

Franck BROLY

Nicole HOUDRET

Statisticienne

Sylvie DEUFFIC-BURBAN

Techniciens d'étude clinique

Marie Christine MARIEN

Philippe CHOISY

Habib GUERROUMI

Francis MARYSSE

Secrétaires

Delphine VIART

Sylvie VANDAMME

Infirmières du SURMIV

Patients