

Infection par le VIH: atelier viro-pharmacologique

Isabelle Pellegrin
Laboratoire de Virologie

Dominique Breilh
Laboratoire de Pharmacocinétique

Didier Neau
Fédération des Maladies Infectieuses et Tropicales

CHU BORDEAUX

Mr M, 45 ans

- Infection par le VIH
 - Contamination sexuelle en 1996
 - Pas d'infection opportuniste
 - Mai 2004
 - CD4 180/uL (15%)
 - ARN VIH 100 000 copies

- Traitement
 - Juillet 2004: AZT-3TC-efavirenz
 - Septembre 2004
 - CD4 290/uL (17%)
 - ARN VIH <50 copies
 - Décembre 2004
 - CD4 295/uL (16,5%)
 - ARN VIH 540 copies
 - Mars 2005
 - CD4 250/uL
 - ARN VIH 850 copies

Mr M, 45 ans

- Juin 2005
 - Observance aléatoire (troubles du sommeil)
 - CD4: 195/uL (14%)
 - ARN VIH: 18500 copies
 - Génotype

**RT: 184V, 210W, 215Y,
103N
PR: sauvage**

Mr M, 45 ans

- Traitement de relais
 - AZT+3TC+IP/r
 - 3TC+abacavir+IP/r
 - FTC+ténofovir+IP/r
 - Abacavir+ténofovir+IP/r

RT: 184V, 210W, 215Y,
103N
PR: sauvage

M184V + TAMs

M184V

- Survenue rapide et fréquente : 48% des échecs à 1 an tous bras confondus dans l'étude Zodiac (ABC OD/BID+3TC+EFV)
- **↘ la sensibilité (in vitro) à :**
 - 3TC, FTC
 - **ddl**
 - **ABC**
- **↗ la sensibilité (in vitro) à :**
 - **TDF**
 - AZT, D4T
- **peut retarder les TAMs chez le patient naïf**

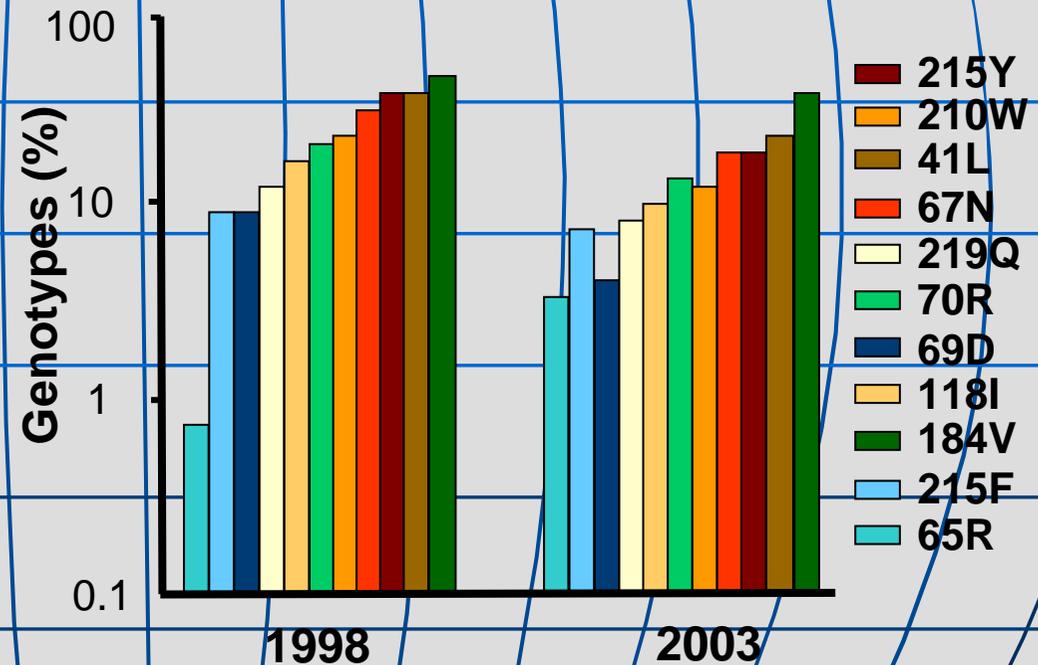
TAMs

- **Fréquence élevée** : 39% des patients en échec, < HAART puissante.
- **Sélection progressive et continue** Réversion lente et difficile
- **Impact sur l'ensemble de la classe des INTIs, à des niveaux variables :**
 - **T215YF** seule : R à **AZT, d4T**
 - **2 TAMs** sans mutation "bénéfique": R à **ddl**
 - **4 TAMs + M184V** R à **ABC**
 - **4 TAMs + 2 mutations** parmi **E44D, T69DNS, L74V** : R à **TDF**

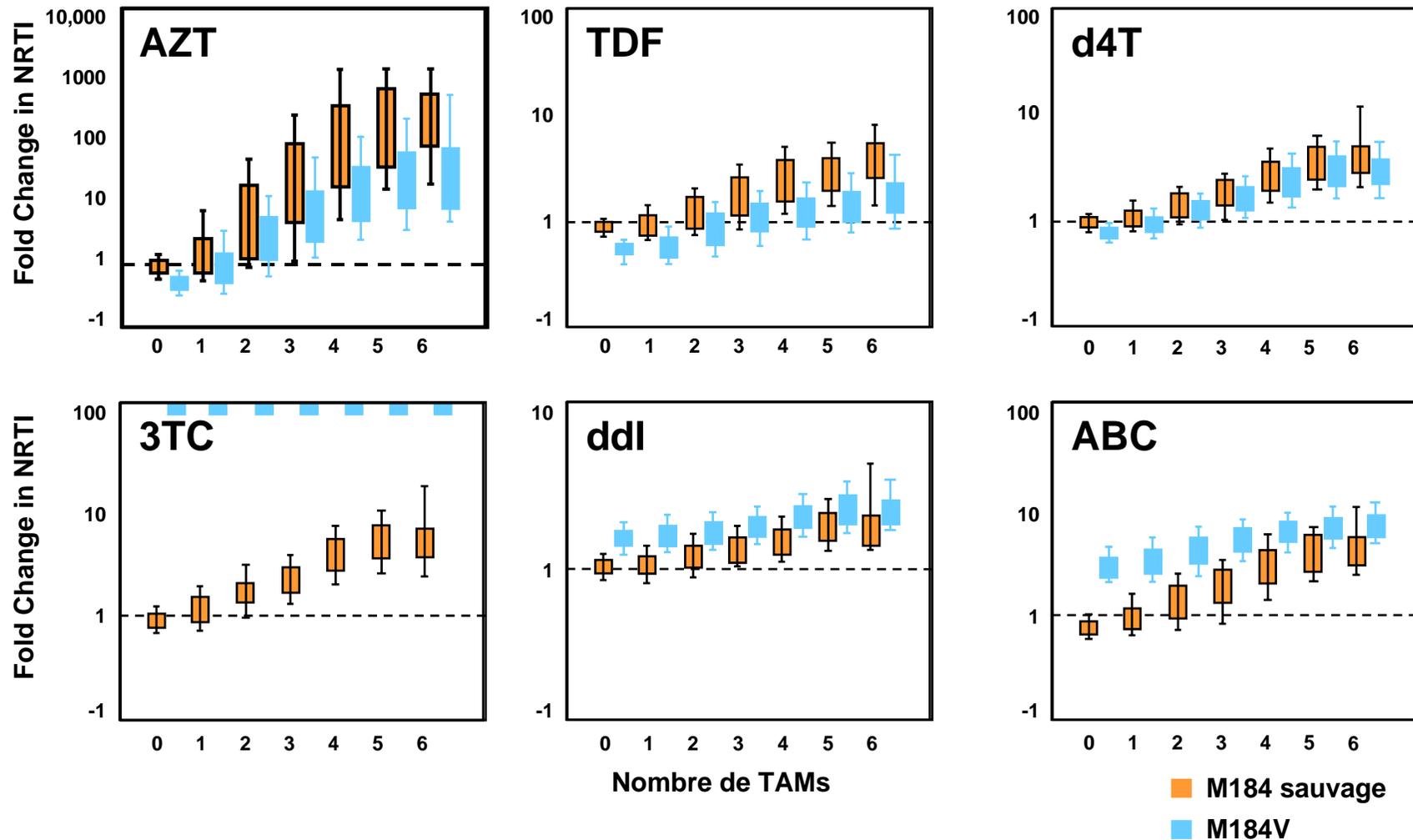
Prevalence of NRTI Resistance

- **Analyse rétrospective de la résistance génotypique de 1998-2003**

> 60,000 isolats de patients
prevalence declined from 1998-2003



La sensibilité aux INTIs varie en fonction du nombre de TAMs et de la présence ou non de la M184V



Options de relais NRTI selon les NRTI backbones

ZDV
+
3TC

Selection

M184V
TAMs

Resistance

Option

3TC, FTC
ZDV, d4T, ABC, ddi, TDF
(selon score)

?ABC ?ddi ?TDF
(selon score)

ABC + 3TC

Selection

M184V
L74V

Resistance

Option

3TC, FTC, ABC,
ddi

ZDV, d4T, TDF

TDF + 3TC

Selection

M184V
K65R

Resistance

Option

3TC, FTC, ABC,
ddi, TDF

ZDV, ?d4T

Key NRTI Resistance Mutations

Mutation	Selected by	Effects on Other NRTIs
M184V	3TC, FTC	Loss of susceptibility to 3TC, FTC ↓ susceptibility to ABC, ddi (clinically insignificant) Delayed TAMs and ↑ susceptibility to ZDV, d4T, TDF
TAMs	ZDV, d4T	<ul style="list-style-type: none"> ■ ↓ susceptibility to all NRTIs based on number of TAMs ■ Greatest loss of susceptibility with 41/210/215 pathway
Q151M, T69ins	ZDV/ddi, ddi/d4T	Resistance to all NRTIs T69ins: TDF resistance; TDF still active with Q151M
K65R	TDF, ABC, ddi	Variable ↓ susceptibility to TDF, ABC, ddi (and 3TC, FTC) ↑ susceptibility to ZDV, minimal impact on d4T
L74V	ABC, ddi	↓ susceptibility to ABC, ddi ↑ susceptibility to ZDV, TDF
E44A/D, V118I	ZDV, d4T	Contributes to ↑ NRTI resistance in presence of 41/210/215

NRTI Sequencing Based on Specific Mutation Patterns

Existing NRTI Mutations	Likely Current NRTI Backbone	Sequencing Considerations	Preferred Next Backbone
M184V	Any 3TC or FTC-based regimen	<ul style="list-style-type: none"> Use drugs whose activity is increased by M184V (eg, TDF, ZDV) Continue 3TC or FTC to maintain M184V 	<ul style="list-style-type: none"> TDF/FTC FDC + ZDV ZDV/3TC FDC + TDF
M184V + K65R	TDF + either FTC or 3TC (less commonly ABC/3TC)	<ul style="list-style-type: none"> Use ZDV, whose activity is increased by both mutations. Continue TDF, to maintain K65R, and because of partial TDF activity with K65R + M184V. 	<ul style="list-style-type: none"> TDF/FTC FDC + ZDV ZDV/3TC FDC + TDF
M184V + L74V	ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> Use ZDV and TDF, whose activity is increased by both mutations few clinical data on TDF activity after ABC failure (prédictif échec) 	<ul style="list-style-type: none"> TDF/FTC FDC + ZDV ZDV/3TC FDC + TDF
TAMs +/- M184V	ZDV- or d4T-containing regimens	<ul style="list-style-type: none"> Depends on number and pattern of TAMs and +/- M184V Phenotypic resistance assay useful when multiple TAMs present, especially to determine relative activity of TDF, ddI, and ABC 	<ul style="list-style-type: none"> Depends on resistance pattern

Mr M, 45 ans

- Traitement: FTC+ténofovir+lopinavir
- M3
 - CD4 230/uL (17%)
 - ARN VIH < 50 copies
 - Dosage lopinavir: 3500 ng/mL
 - Bilan lipidique
 - Chol 7,9 mmol/l
 - LDL 5,9 mmol/l
 - Triglycérides 3,5 mmol/l

Mr M, 45 ans

- Conduite à tenir
 - Switch atazanavir/rito
 - Statine
 - Statine + ézétimide
 - ~~• Fibrate + statine~~
 - Acide nicotinique

Propriétés PK des différentes statines

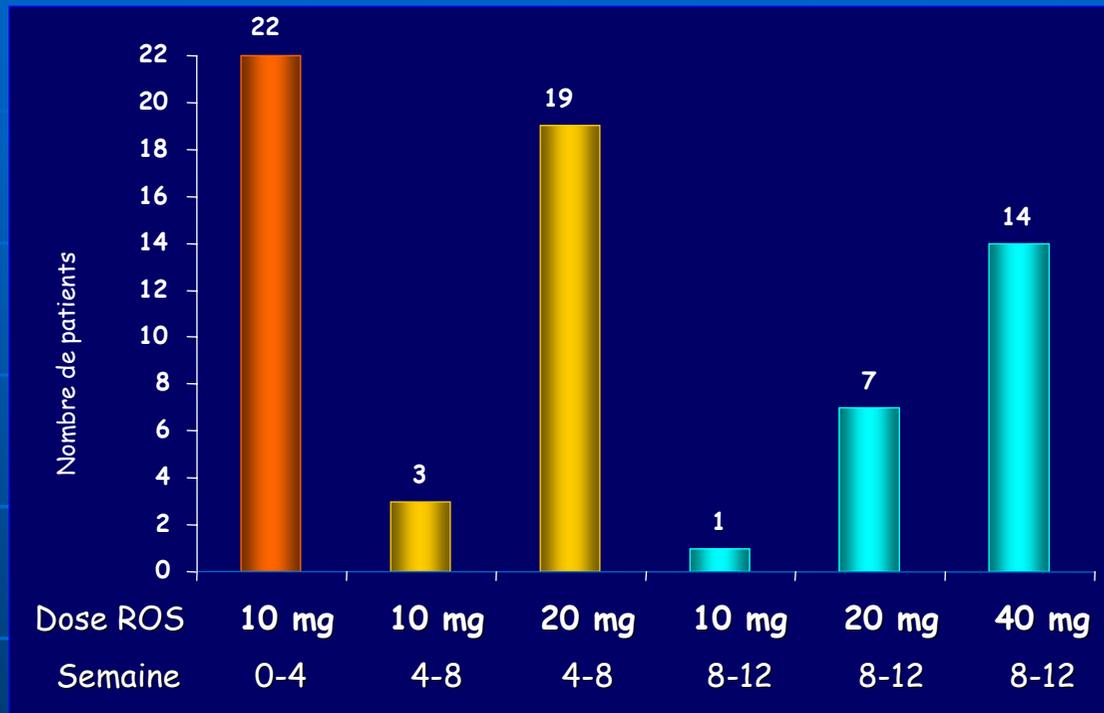
	Lovastatine	Fluvastatine	Simvastatine	Atorvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine
Prodrogue	oui	non	oui	non	non	non
Biodisponibilité	50	20	20	13	17	20
Binding	>95	>99	>98	98	50	88
Métabolisation hépatique	+++	+++	++++	+++	+ Clairance non dépendante du CYP3A4	+ via CYP2C9 clairance non dépendante du CYP3A4
Métabolite actif	oui	+/-	oui	oui	oui	oui
Excrétion rénale	30	6	13	<2	30	10
Temps de demi-vie d'élimination	3	1.2	1.9	14	2	19

De nombreuses isoformes du CYP 450 sont mises en jeu dans les voies de métabolisation des statines CYP3A4; CYP2C9 et CYP2D6. D 'autre part les statines sont potentiellement des substrats de P-gp (MDR1) et des MRP (OAT2). Le risque d 'interaction drug-drug avec les ARV est donc important.

Interaction pharmacocinétique entre rosuvastatine et lopinavir/r (1)

- Étude prospective : 22 patients VIH+, sous LPV/r (400/100 mg bid) + 2 INTI, CV < 400 c/ml depuis au moins 3 mois, cholestérol total > 6,2 mmol/l
- Association à rosuvastatine (ROS) 10 mg qd pendant 12 semaines
- Augmentation des doses de ROS à 20 ou 40 mg qd à S4 et S8 si les objectifs lipidiques prédéterminés (cholestérol total < 5,0 mmol/l ; HDL-C > 1 mmol/l ; LDL-C < 2,6 mmol/l et TG < 2,0 mmol/l) ne sont pas atteints
- Résultats (médiane ; IQR) :
 - A J0 : 48 ans (29-63) ; 78 kg (67-88) ; 2 femmes
 - C_{min} LPV (9 à 15 h après la prise) de :
 - J0 : 5,2 mg/l (3,7-6,5) S4 : 5,4 mg/l (4,1-7,6)
 - S8 : 5,6 mg/l (4,2-7,8) S12 : 5,2 mg/l (3,6-6,3)
 - C_{min} de ROS :
 - après 10 mg qd : 0,97 ng/ml (0,70-1,45)
 - après 20 mg qd : 2,52 ng/ml (1,29-3,34)
 - après 40 mg qd : 5,50 ng/ml (3,30-8,83) } p = 0,44
 - soit ~ 1,5 à 2 fois > à celles de sujets non VIH pour chaque dose de ROS

Interaction pharmacocinétique entre rosuvastatine et lopinavir/r (2)



Médiane (IQR) (mmol/l)	J0	S12
Cholestérol total	7,1 (6,6-7,5)	4,7 (4,1-5,3)
LDL-C	4,3 (3,8-4,6)	2,4 (1,9-2,9)
HDL-C	1,2 (0,9-1,5)	1,2 (0,9-1,6)
TG	3,6 (2,1-4,9)	2,0 (1,3-2,8)

- Conclusion :

- Efficacité démontrée de ROS sur les modifications lipidiques engendrées par un traitement comprenant LPV/r
- Pas d'interaction pharmacocinétique de ROS sur les C_{min} de LPV
- Les C_{min} de ROS sont majorées de 1,5 à 2 fois en association à LPV/r
- 3 patients ont présenté des douleurs musculaires durant l'étude

Risques d'interaction médicamenteuse

- **Acide nicotinique NIASPAN** : gènes impliqués dans le métabolisme et la biodisponibilité des dérivés de la nicotine... notions de pharmacogénétique.
 - Métabolisation via les enzymes du CYP450 notamment CYP2A6 et CYP2E1 (alcool) et les UGT.
 - Risque d'interaction médicamenteuse avec les ARV possible mais moins important qu'avec les statines compte tenu des voies impliquées dans la métabolisation.
- **Statine + ézétimibe** : l'association entraîne de meilleurs résultats sur les paramètres lipidiques que ceux observés avec les statines seules.
 - Diminution des doses de statine (effet dose dépendant).
 - Amélioration de la tolérance.
 - Risque identique d'interaction médicamenteuse avec les statines choisies.

Mr C, 46 ans

- Infection VIH
 - Contamination sexuelle (1990)
 - Nadir CD4: 180/uL (1998)
 - Multiples lignes de traitement
 - AZT, ddi, 3tc, abacavir
 - Névirapine, efavirenz
 - Indinavir, nelfinavir

- Infection VHC
 - Infection par le VHC
 - Antécédent de toxicomanie intra-veineuse (1983)
 - Génotype 4
 - Naïf de traitement anti-VHC
 - Biopsie hépatique (2001): METAVIR A2-F3
 - Fibroscan (2005): élasticité 14 kPA
 - ASAT 2N, ALAT 2,5N TP 80%

Mr C, 46 ans

- Janvier 2006
 - Asymptomatique
 - CD4 210/uL (20%)
 - ARN VIH 56 000 copies
 - Sous 3TC-ddI-atazanavir/r
 - **Génotype**

RT: 41L, 67N, L74V, 184V, 210W, 215Y, 219Q, 103N

Résistance: AZT, d4T, 3TC, ddI, ABC, TDF

Résistance NNRTI

PR: L10F, K20M, L33F, M46L, I50V, F53L, L63P, A71I/L/V/, V82A, I84V, L90M

Résistance: tous IP sauf TPV/r

gp41: sauvage

Quel traitement proposez-vous?

- Poursuite 3TC-ddI-atazanavir/r
- Arrêt thérapeutique
- Tipranavir+enfuvirtide+FTC/3TC+1NUC (TDF ou abacavir)
- TMC114+enfuvirtide+FTC/3TC+1NUC (TDF ou abacavir)
- Tipranavir+lopinavir+ritonavir+enfuvirtide

- Choix:
Tipranavir+lopinavir+ritonavir+enfuvirtide

- **ARV et cirrhose**

- Pourquoi ajouter le T-20?

- Toro
- Resist
- Power

- Association Lopinavir/Tipranavir

Modifications PK ⁽¹⁾

- Insuffisance hépatique pose de réels problèmes lorsqu'elle est sévère : cirrhose décompensée éventuellement accompagnée d'oedèmes (variation distribution), cytolysse hépatique.
- Diminution de la synthèse protéique : hypoalbuminémies majeures modifient la fixation protéique notamment celle sur SAH.
- Diminution de la métabolisation : Les médicaments à clairance intrinsèque élevée (> 1500 ml/min) sont dépendantes du QH et verront leur PK modifiée par les pathologies qui s'accompagnent de variations hémodynamiques. Les médicaments à clairance hépatique faible sont sensibles à l'altération de l'activité des enzymes microsomiales.

Modifications PK (2)

- L'existence d'anastomoses collatérales intra-hépatiques ou portocaves influence l'effet de premier passage et la clairance hépatique conduisant à une forte augmentation de la biodisponibilité, d'autant plus que l'extraction hépatique est élevée.

Résumé des modifications PK attendues chez le cirrhotique

F	C _{max}	C _{ss}	T _{1/2} élimination
↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑



TOXICITE POTENTIELLEMENT MAJOREE

Patients VIH+ avec fonction hépatique altérée (co-infection) ⁽¹⁾

- Augmentation des concentrations plasmatiques (C_{min} , C_{max}) et de l'exposition individuelle (ASC) aux anti-viraux.
- Diminution de la clairance totale notamment hépatique.
- Allongement du temps de demi-vie d'élimination.



Traduction d'un processus d'inhibition enzymatique « boost pathologique »

Patients VIH+ avec fonction hépatique altérée (co-infection) ⁽²⁾

- Variabilité inter-individuelle et surtout intra-individuelle (stationnarité) « lisse » les concentrations et les expositions.
- Mécanismes compensateurs « lissent » le boost physiopathologique : induction et inhibition enzymatiques.
- Polymorphismes génétiques +++.

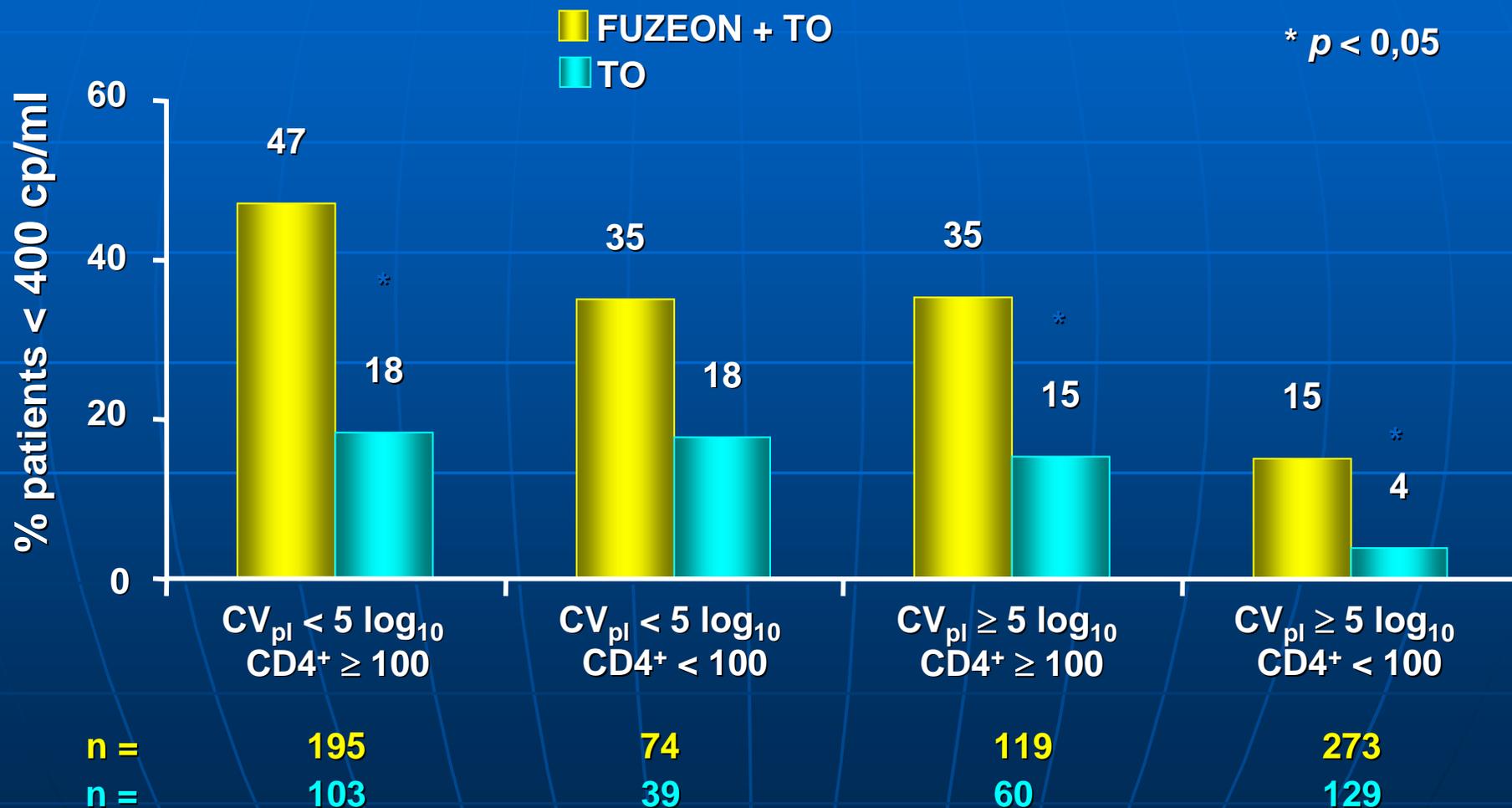


Traduction d'une pharmacocinétique normale

- Choix:
Tipranavir+lopinavir+ritonavir+enfuvirtide
- ARV et cirrhose
- Pourquoi ajouter le T-20?
 - Toro
 - Resist
 - Power
- Association Lopinavir/Tipranavir

TOROs : ARN-VIH < 400 cp/ml à S48

Analyse de l'indétectabilité en fc CD4 et CV_{pl} à J0



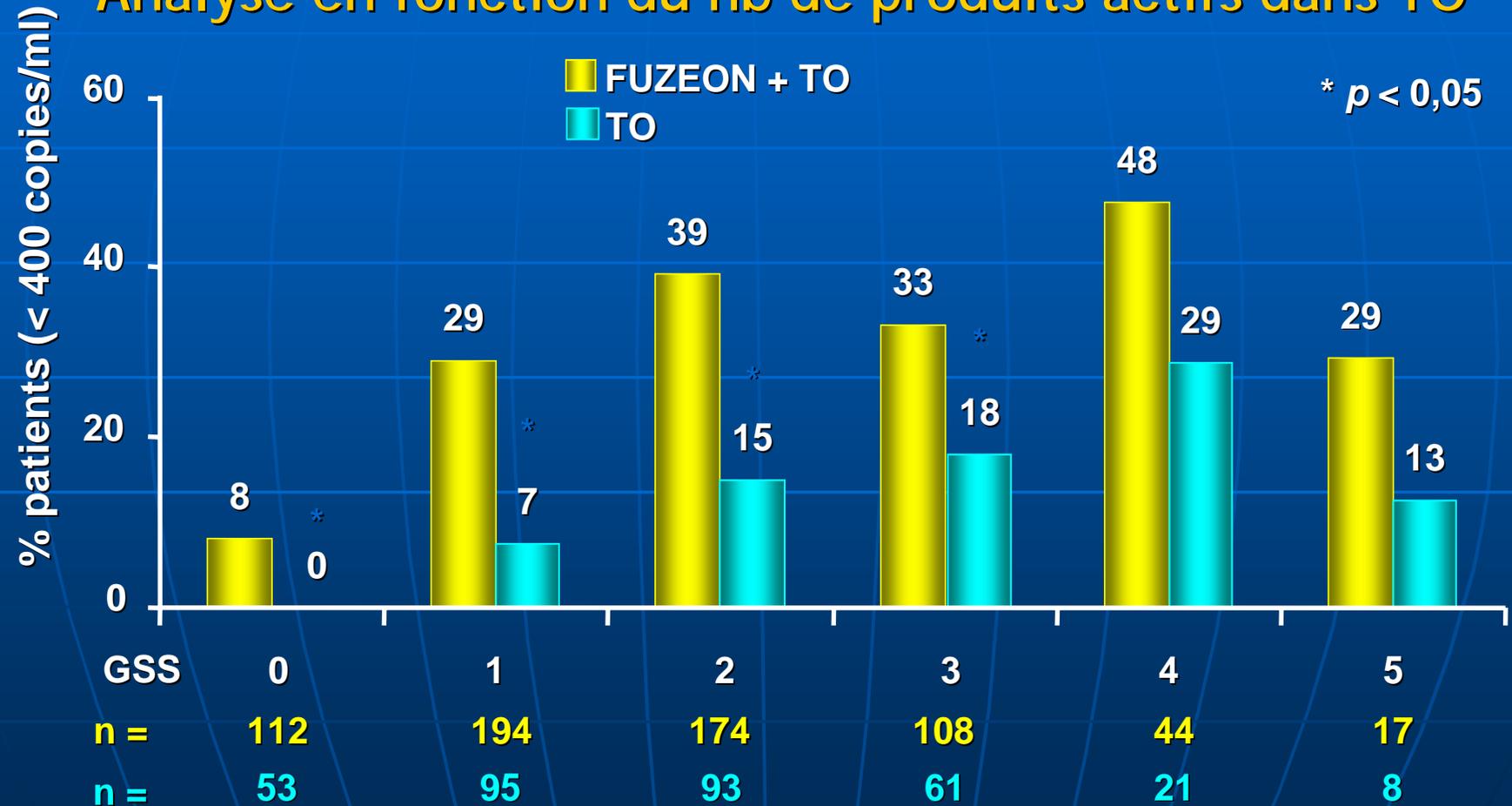
* TORO 1 & 2

Walmsley S, et al. 9th EACS 2003, Warsaw, Poland. Abstract 7.3/15

TORO

$CV_{pl} < 400$ cp/ml à S48

Analyse en fonction du nb de produits actifs dans TO

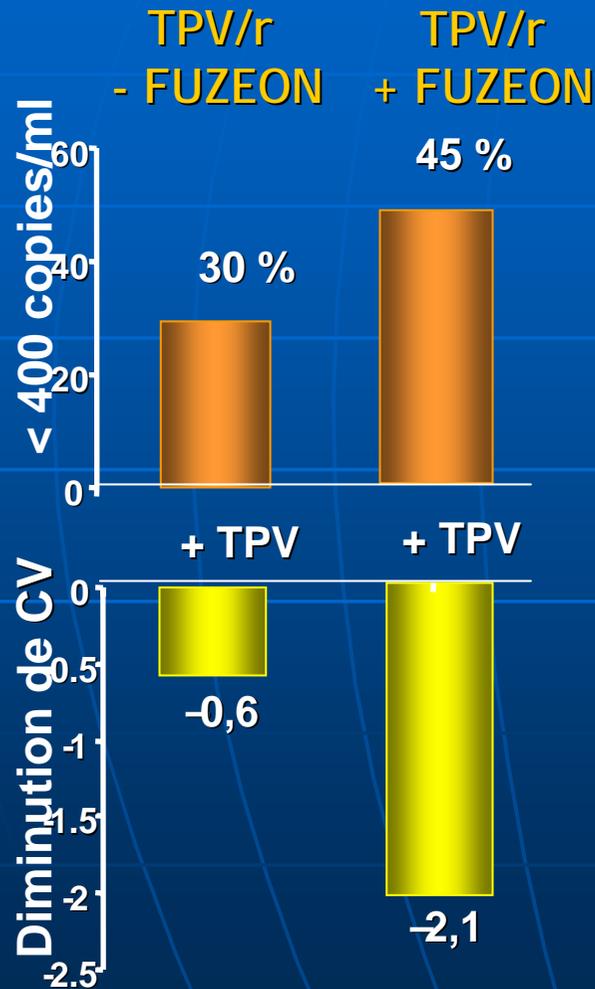


* TORO 1 & 2

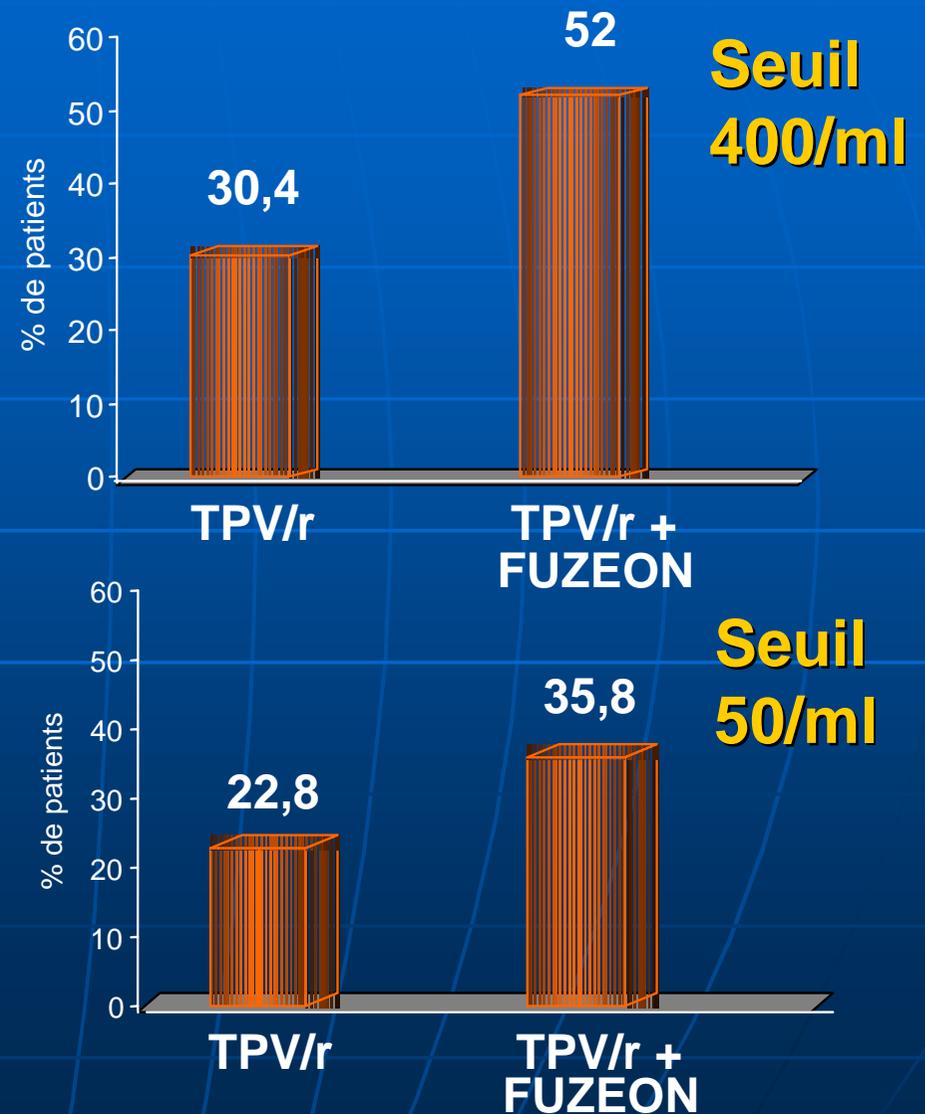
Walmsley S, et al. 9th EACS 2003, Warsaw, Poland. Abstract 7.3/15

RESIST : Tipranavir chez patients exposés à 3 classes

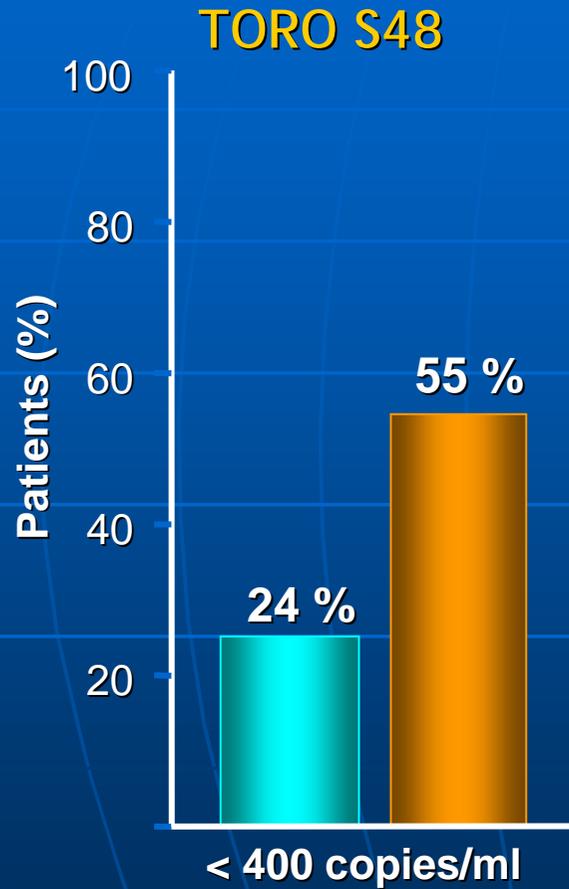
Réponse virologique à S24



Réponse virologique à S48

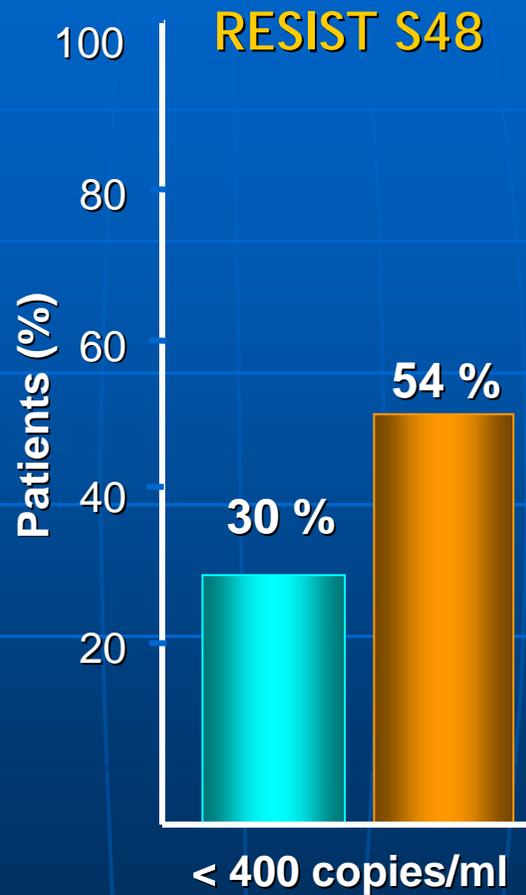


Intérêt d'associer 2 molécules pleinement actives



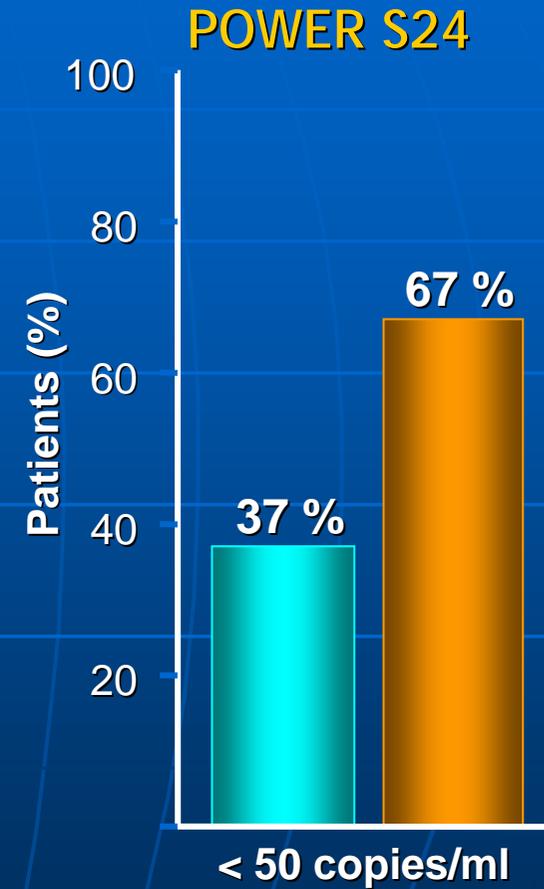
■ LPV/r
■ Enfuvirtide + LPV/r

Début des inclusions : 2001



■ TPV/r
■ Enfuvirtide + TPV/r

Début des inclusions : 2002



■ TMC114/r
■ Enfuvirtide + TMC114/r

Début des inclusions : 2004

- Choix:
Tipranavir+lopinavir+ritonavir+enfuvirtide
- ARV et cirrhose
- Pourquoi ajouter le T-20?
 - Toro
 - Resist
 - Power
- Association Lopinavir/Tipranavir

Induction et inhibition enzymatiques

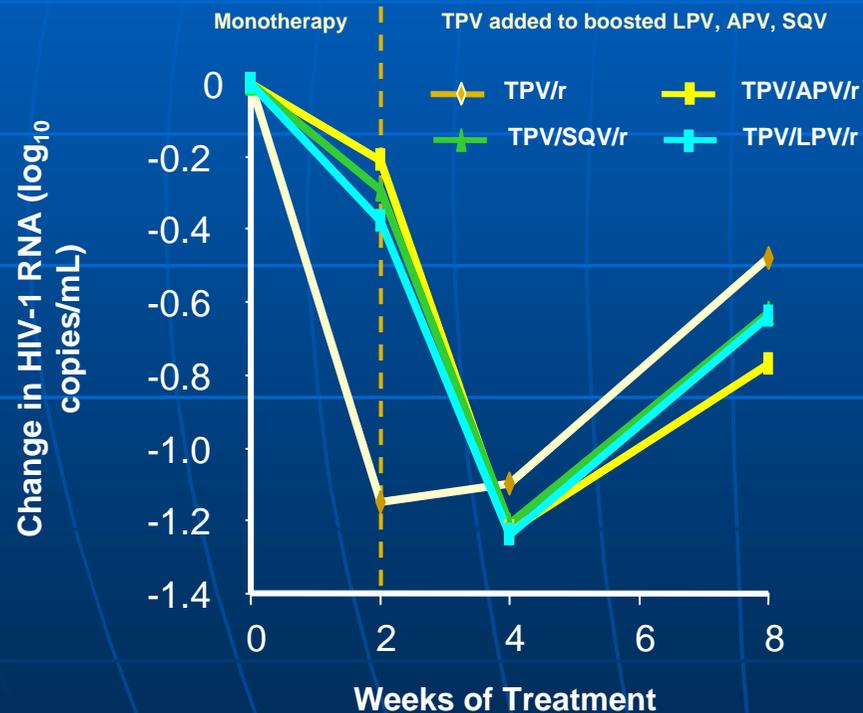
	Induction	Inhibition
Mécanisme	Génétique (augmentation des ARNm et du taux en enzyme) Non immédiat (7j)	Compétition entre 2 substrats (taux d'enzyme normal) Non immédiat (<7j)
Clairance totale T1/2 β SSC _{0→∞} Biodisponibilité	↑↑ ↓↓ ↓↓ ↔ ou ↓	↓↓ ↑↑ ↑ « effet booster » ↑ inhibe EPP
Activité pharmacologique	↓ mais attention aux métabolites actifs...	↑
Conséquence sur l'efflux	↓	↑

ARV	Inhibition	Induction
RTV	++++	++
LPV/r	++++	++
NFV	++	++
APV	+	+++
ATV	++	-
SQV	-	-
IDV	++	-
TPV	+	+++(+)
EFV	+	++(+)
NVP	-	++(+)
DLV	++	-

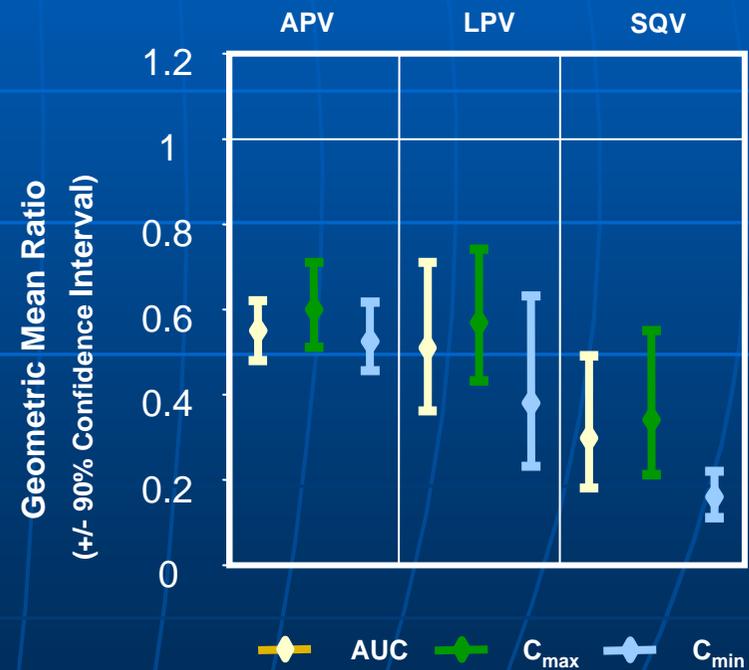
- Médicament métabolisé par une enzyme peut-être :
 - inducteur de cette enzyme.
 - inhibiteur de cette enzyme.
 - uniquement substrat.
 - inducteur et inhibiteur enzymatique.

Utilisation du TPV dans les schémas de double IPs

Median VL change from baseline



Ratio of PI concentrations with TPV: without TPV



Mr C, 46 ans

■ M1

- CD4 210/uL
- ARN VIH 1000 copies
- Lopinavir 2 500 ng/ml (N>3500)
- Tipranavir 17 000 ng/ml (N>17000)
- Conduite à tenir?

■ **Adaptation posologique** Kaletra: 4-0-4

■ M3

- Lopinavir 3 800 ng/ml
- CD4 250/uL
- ARN VIH <50 copies/ml

Mr D, 49 ans

■ Infection VIH

- Contamination homosexuelle (1995)
- Pas d'infection opportuniste
- Prise de **AZT-3TC-névirapine** pendant 2 ans avec mauvaise observance
- Bilan viro-immunologique **sans traitement**
 - CD4: 180/uL (12%)
 - ARN VIH 250 000 copies

■ Infection VHB

- Infection par le VHB
- Ag HBs+ Ac anti-HBc+ Ag HBe+
- Sérologie delta –
- ASAT 100 UI/L, ALAT 160 UI/L
- ADN VHB $17 \cdot 10^6$ copies/mL
- Fibroscan 9 kPA

Mr D, 49 ans

- Génotype ???

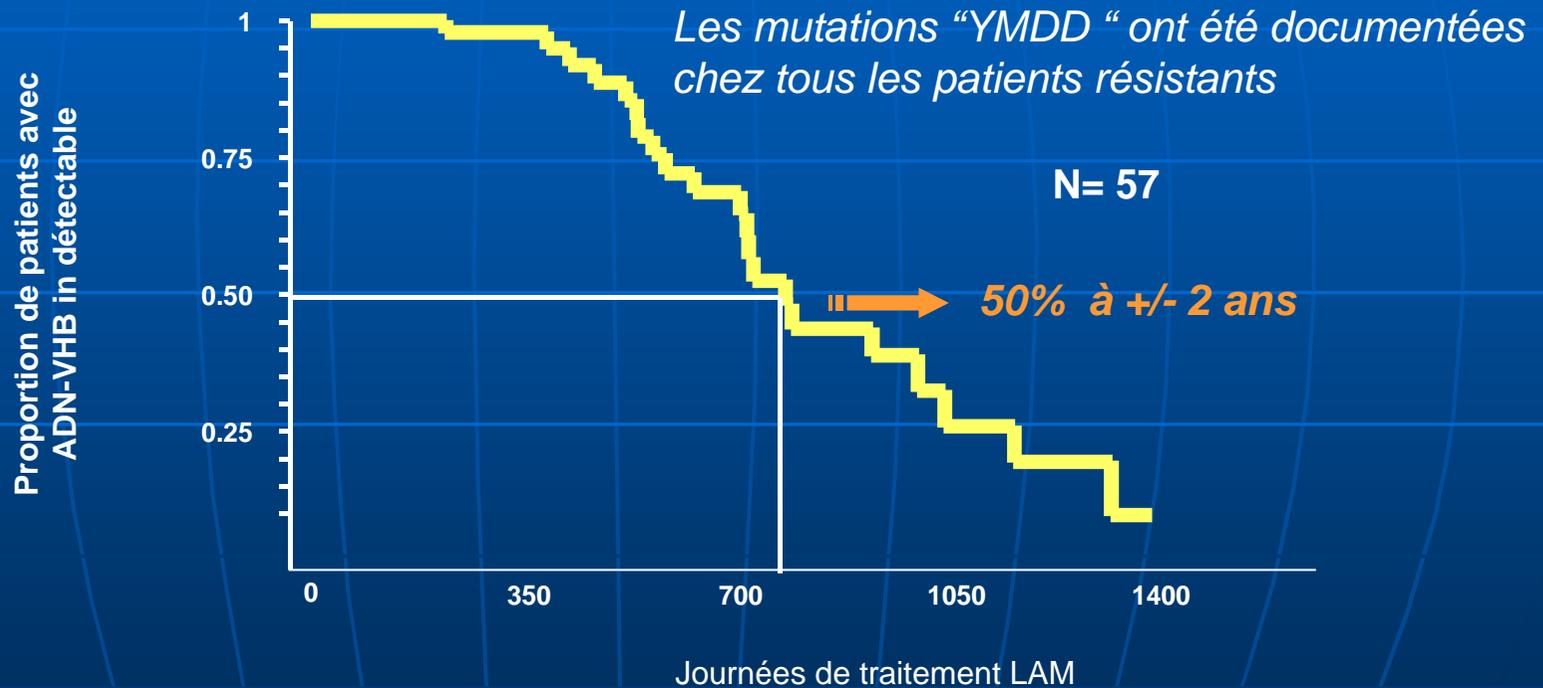
RT: sauvage
PR: sauvage

Quel traitement proposez-vous?

- 3tc + abacavir + névirapine
- FTC + ténofovir + efavirenz
- AZT + 3TC + lopinavir
- FTC + ténofovir + lopinavir/r
- 3TC + ténofovir + saquinavir/r

Traitement de l'infection VHB chez les patients infectés par le VIH: Résistance à LAM

- Risque cumulé de développer une résistance du VHB à LAM



Nombre de patients
Sous observation

57

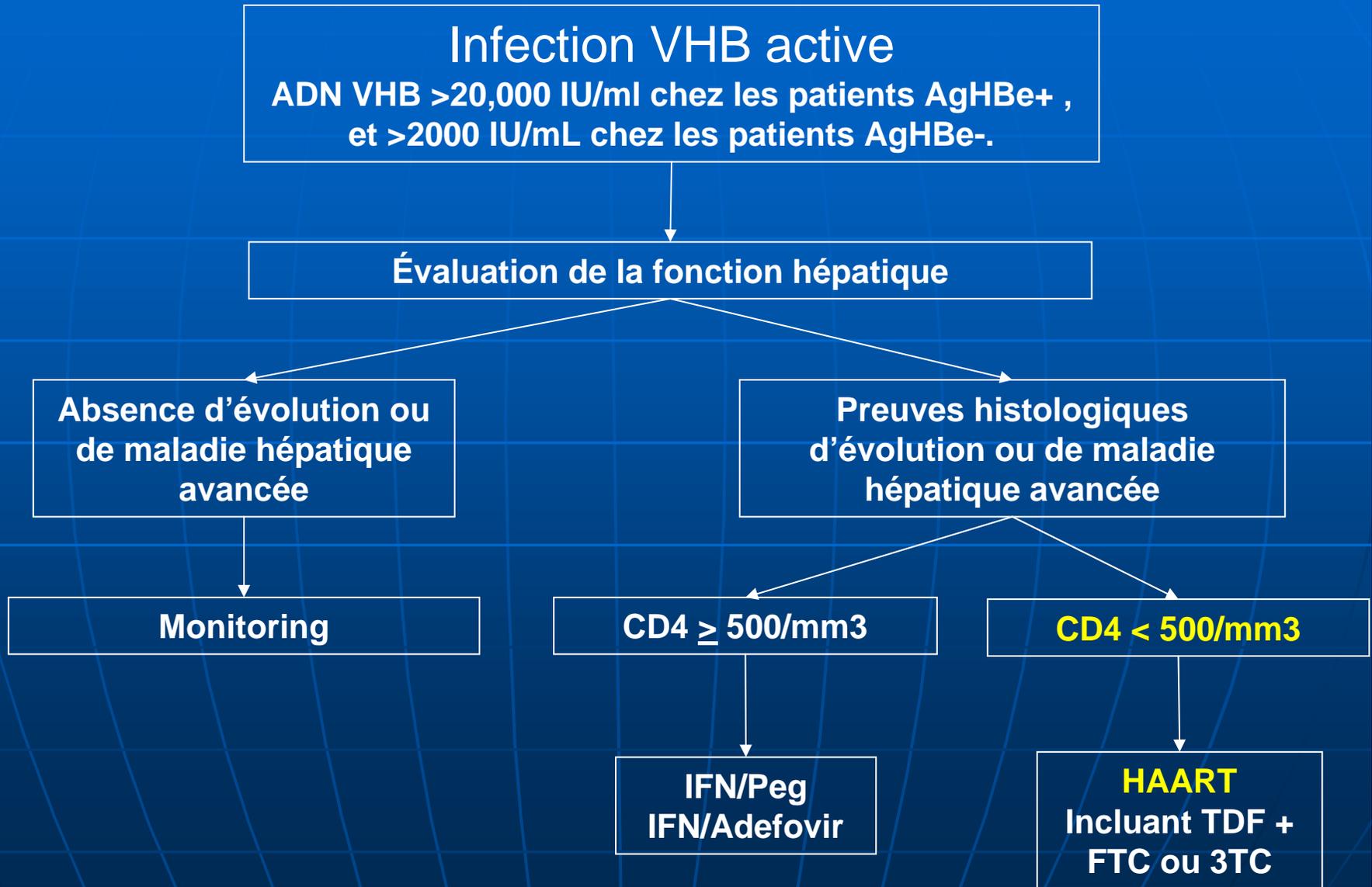
32

13

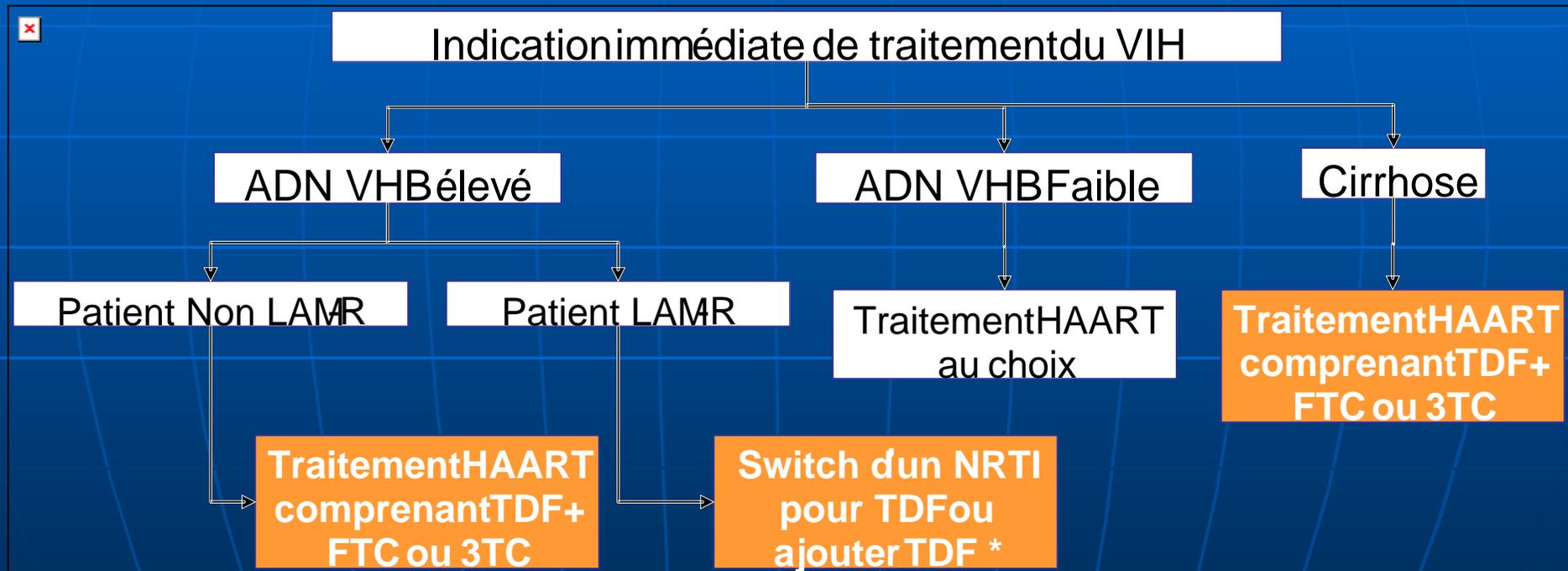
6

3

Conférence de Consensus VIH/VHB 2005



Conférence de Consensus VIH/VHB 2005



Mr D, 49 ans

- Traitement: FTC/ténofovir-lopinavir
- M4
 - CD4 250/uL
 - ARN VIH 2500 copies
 - ADN VHB = 10^6 copies/ml
 - Dosage lopinavir: 4500 ng/ml
 - **Génotype**

RT: 41L, D67N, 184V, 210W, 215Y, 219Q,
Résistance: AZT, d4T, 3TC
Résistance possible: ABC, TDF
sensibilité NNRTI, mais antériorité NNRTI
PR: sauvage

Quel traitement proposez-vous?

- 3TC/abacavir + lopinavir + fosamprénavir/r
- 3TC + fosamprénavir + atazanavir + ritonavir
- FTC/ténofovir + lopinavir + enfuvirtide
- FTC/ténofovir + lopinavir + fosamprénavir/r
- 3TC + adéfovir + lopinavir + saquinavir

Mr D, 49 ans

- Traitement: FTC/ténofovir-lopinavir (303)-fosamprénavir(101)-ritonavir (101)
- M1
 - CD4 250/uL
 - ARN VIH 2000 copies
 - Dosages pharmacologiques
 - lopinavir 2400
 - fosamprénavir 1100 (>1600)
- Conduite à tenir?

Induction et inhibition enzymatiques

	Induction	Inhibition
Mécanisme	Génétique (augmentation des ARNm et du taux en enzyme) Non immédiat (7j)	Compétition entre 2 substrats (taux d'enzyme normal) Non immédiat (<7j)
Clairance totale T1/2β SSC_{0→∞} Biodisponibilité	↑↑ ↓↓ ↓ ↔ ou ↓	↓ ↑ ↑ « effet booster » ↑ inhibe EPP
Activité pharmacologique	↓ mais attention aux métabolites actifs...	↑
Conséquence sur l'efflux	↓	↑

ARV	Inhibition	Induction
RTV	++++	++
LPV/r	++++	++
NFV	++	++
APV	+	+++
ATV	++	-
SQV	-	-
IDV	++	-
TPV	+	+++(+)
EFV	+	++(+)
NVP	-	++(+)
DLV	++	-

- Médicament métabolisé par une enzyme peut-être :
 - inducteur de cette enzyme.
 - inhibiteur de cette enzyme.
 - uniquement substrat.
 - inducteur et inhibiteur enzymatique.

Résultats de l'interaction entre deux IPs boostés

1. SQV/r + APV/r	APV ↔	SQV ↓
2. SQV/r + FPV/r	FPV ↔	SQV ↓
3. SQV/r + ATV/r	ATV ↔	SQV ↑
4. LPV/r + SQV/r	LPV ↔	SQV ↔
5. LPV/r + APV/r	LPV ↓	APV ↓
6. LPV/r + FPV/r	LPV ↓	FPV ↓
7. LPV/r + NFV	LPV ↓	NFV ↔
8. LPV/r + IDV/r	LPV ↔	IDV ↔
9. LPV/r + TPV/r	LPV ↓	TPV ↔
10. SQV/r + TPV/r	SQV ↓	TPV ↔
11. APV/r + TPV/r	APV ↓	TPV ↔

Interaction LPV/r + FPV/r

- LPV et FPV sont des inducteurs enzymatiques puissants : leur association entraîne une diminution des concentrations plasmatiques en LPV et FPV.
- L'utilisation d'un « surboost » en RTV ne sert à rien.
- Prendre en compte les interactions entre IPs boostés et TDF...
- Concentrations plasmatiques cibles :
 - fonction du statut du patient (naïf versus pré-traité).
 - LPV/r > 3000 ng/ml
 - FPV/r > 1600 ng/ml

TDF	Etudes PK	Etudes Cliniques	En pratique / RCP
+ LPV/r (Kearney EACS 2003)	↑ ASC TDF de 30% ⇔ [] LPV/r	- Essai 418 - Essai BMS 045	Pas d'adaptation nécessaire
+ NFV (Boffito, AAC, 2005)	Absence d'interaction pharmacocinétique	Non évalué dans un essai clinique	Pas d'adaptation nécessaire
+ FPV/r (Peytavin, Quebec 2005)	Absence d'interaction pharmacocinétique	- Etude Parks & Al. TDF+FTC+FPV/r	Pas d'adaptation nécessaire
+ SQV/r (Boffito WAIDS 2004)	Absence d'interaction pharmacocinétique	- Etude BMS 045 Bras ATV/SQV	Pas d'adaptation nécessaire
+ IDV (Flaherty, IAS 2001)	Absence d'interaction cliniquement significative	Non évalué dans un essai clinique	Pas d'adaptation nécessaire
+ATV/r (Roszko, IAS 2003 Pellegrin ICAAC2005, Kruse, 2004 Taburet, 2004)	↘ [] ATV +/- ↗ TDF Absence d'interaction cliniquement significative	- Etude BMS 045, - Etude Vella, - Etude Owen (EACS 2005) - Étude Reyaphar	Utiliser ATV/r 300/100
+TPV/r (Roszko, IAS 2003)	Absence d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative	Non évalué dans un essai clinique	Pas d'adaptation nécessaire
+TMC 114 (Hoetelmans, WAIDS 2004)	Absence d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative	Non évalué dans un essai clinique	Pas d'adaptation nécessaire (Non validé dans RCP)

Mr D, 49 ans

- Traitement: FTC/ténofovir-lopinavir (303)-fosamprénavir(101)-ritonavir (101)
- M1
 - CD4 250/uL
 - ARN VIH 2000 copies
 - Dosages pharmacologiques
 - lopinavir 2400
 - fosamprénavir 1100 (>1600)
- Conduite à tenir?
- **Adaptation posologique**
 - Lopinavir: 4-0-4
 - Fosamprenavir: 2-0-2
- **M3**
 - Lopinavir 3 800 ng/ml Fosamprénavir 1700 ng/ml
 - CD4 280/uL
 - ARN VIH <50 copies/ml