



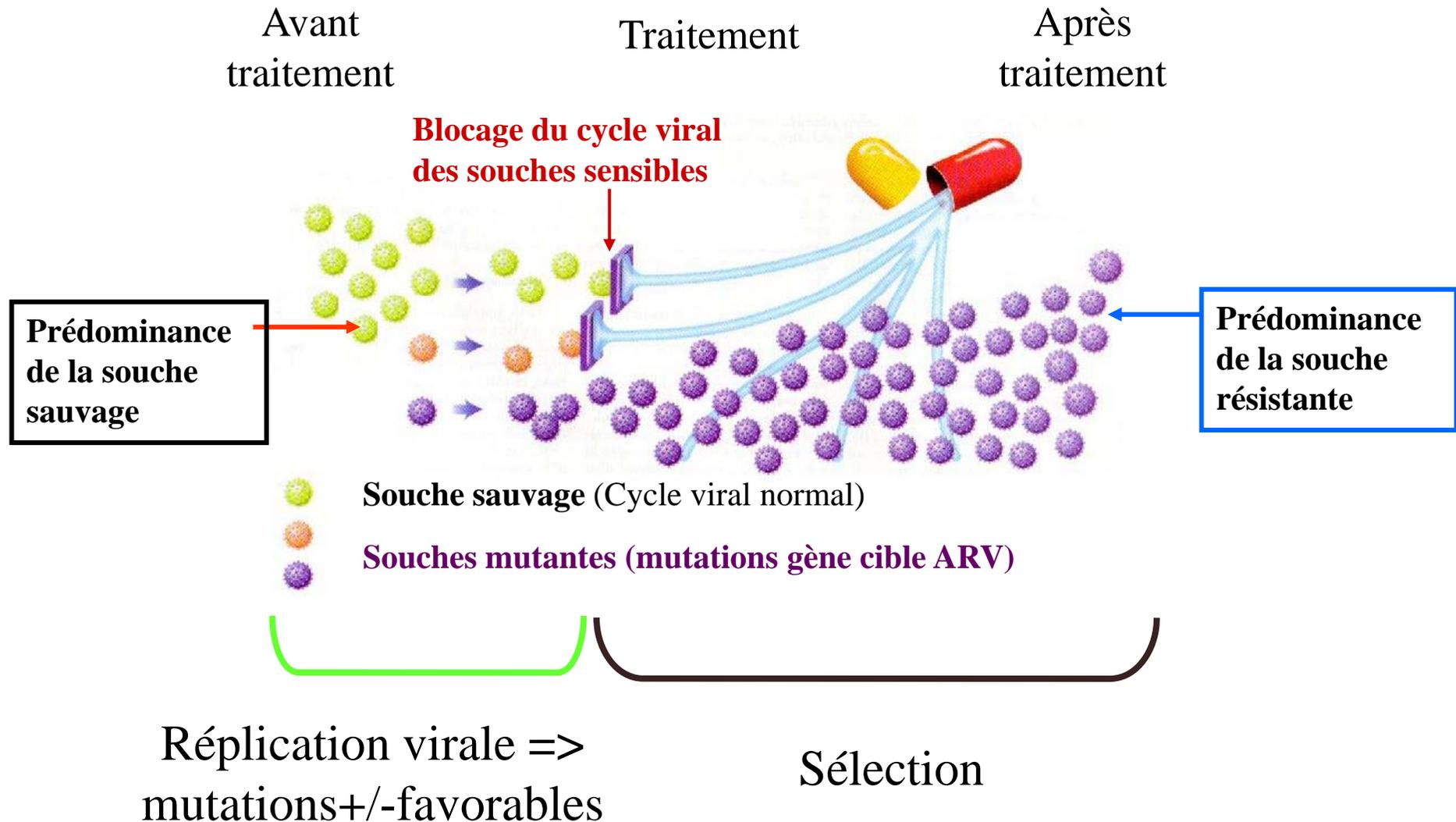
Fondamentaux de la barrière génétique : du « in vitro » à la clinique

Dr Constance Delaugerre

JNI – Toulouse

9 Juin 2011

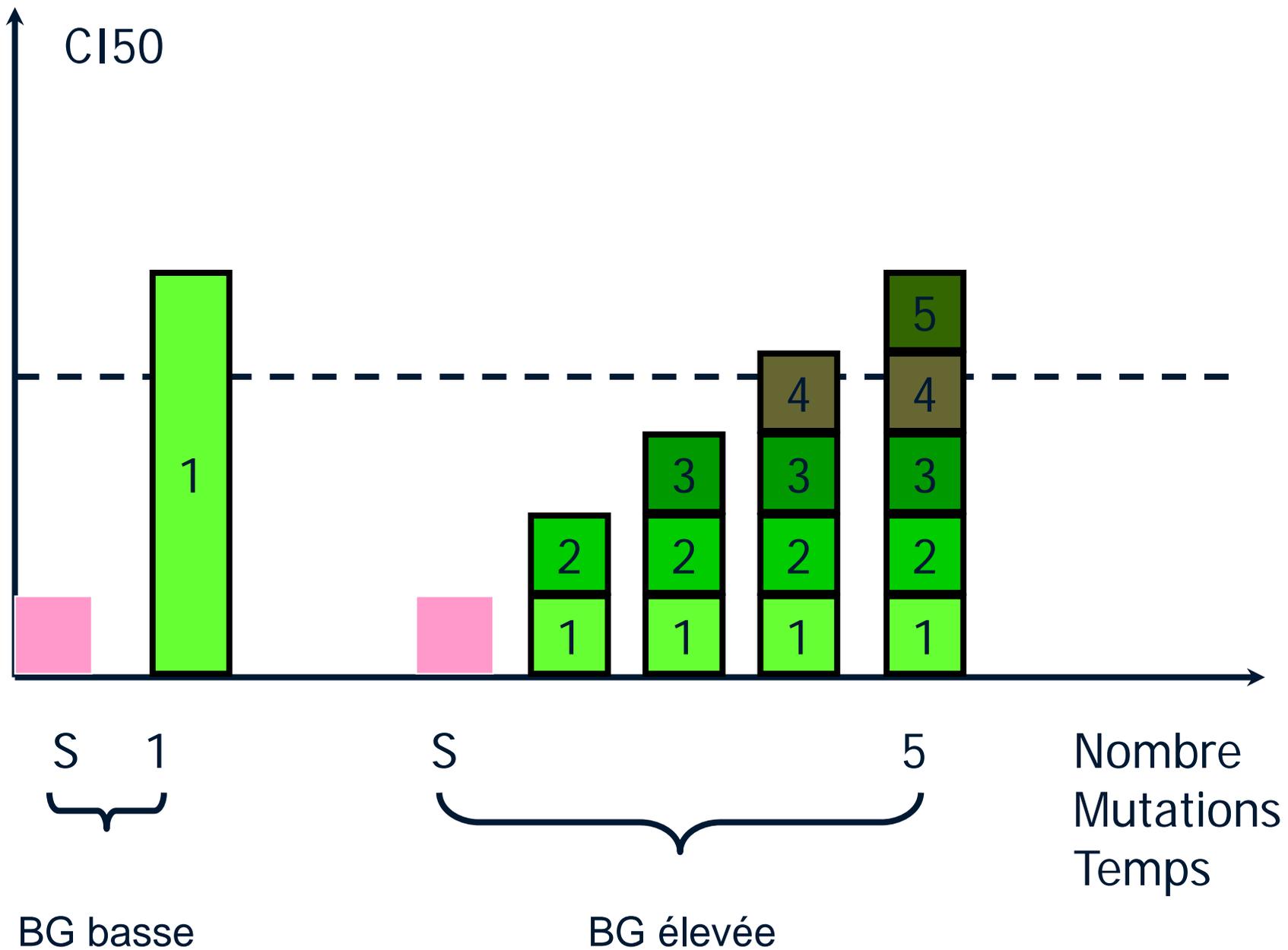
Emergence d'une souche résistante



Définition de la barrière génétique

- (1) le nombre de changement nucléotidique nécessaire pour obtenir une mutation de résistance,
 - (2) l'impact de cette mutation sur le niveau de sensibilité à l'antirétroviral,
 - (3) l'impact de cette mutation sur la capacité répliquative virale
- ➔ l'ensemble conditionnant la vitesse de sélection des variants résistants à 1 drogue

Impact des mutations sur la CI50



Barrière génétique faible

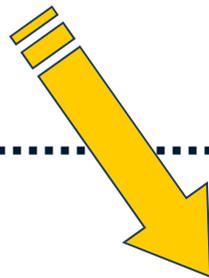
CV

1 seule mutation est nécessaire

* Haut niveau de résistance

* Mutation NON pénalisante

Apparition rapide

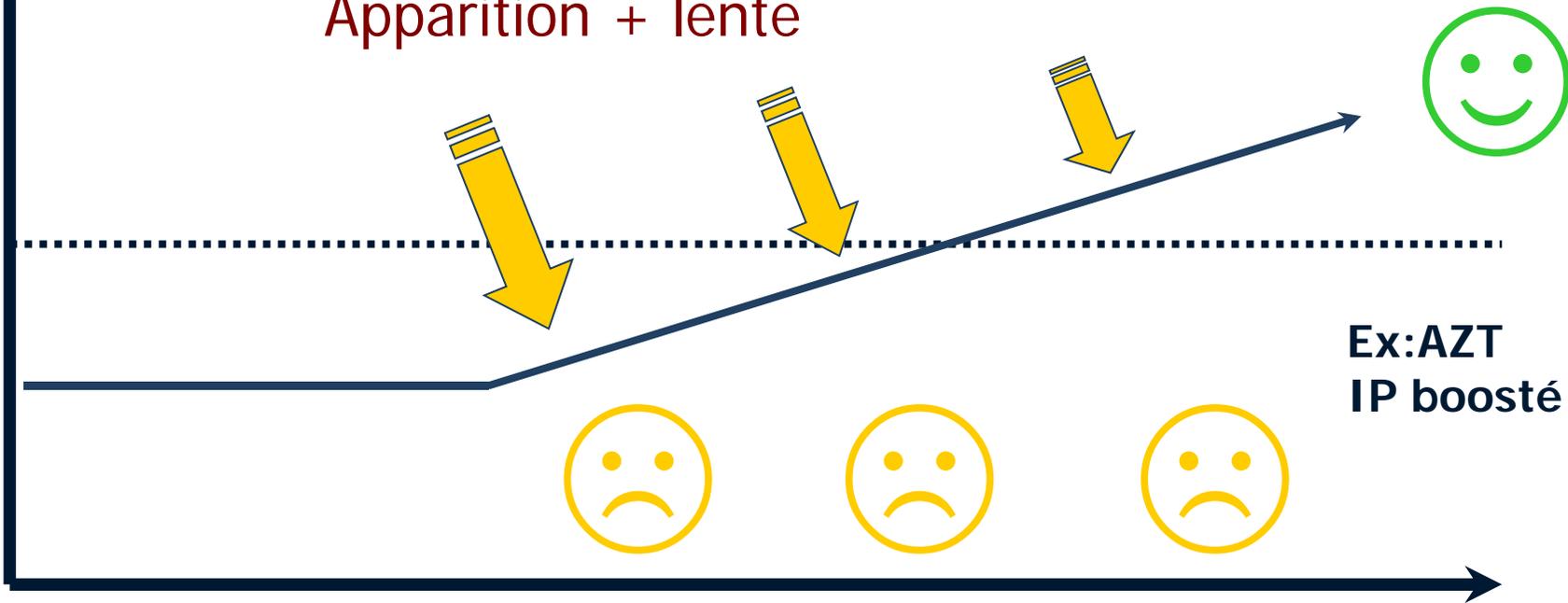


Ex: K103N (EFV, NVP)

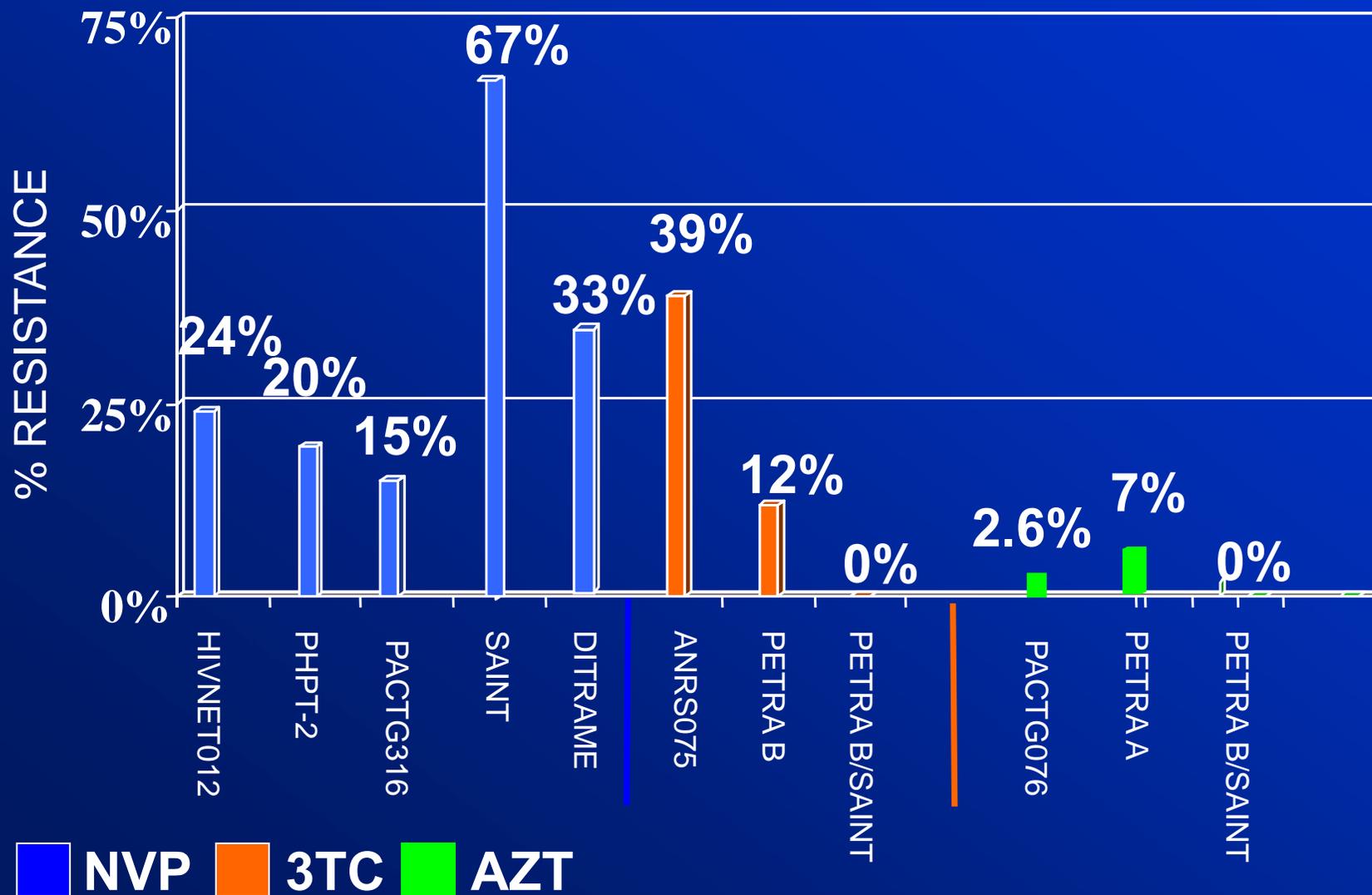
Barrière génétique élevée

- * Mutations diminuant le « fitness »
- * Accumulation de plusieurs mutations

Apparition + lente

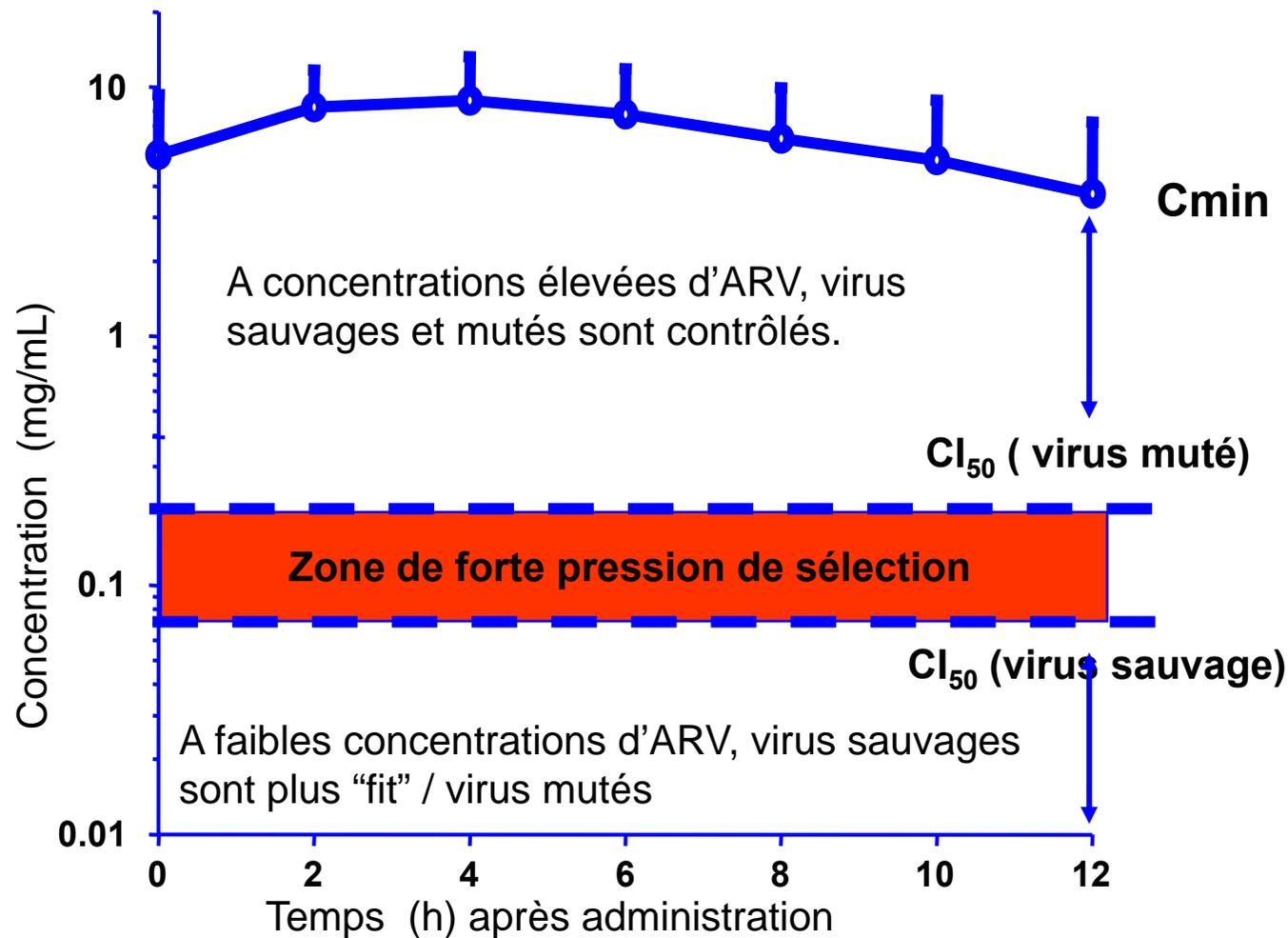


Sélection de résistance lors de la prophylaxie de la transmission mère-enfant



Sélection de la résistance dépendante de la concentration d'antirétroviral

Barrière pharmacologique ou quotient inhibiteur

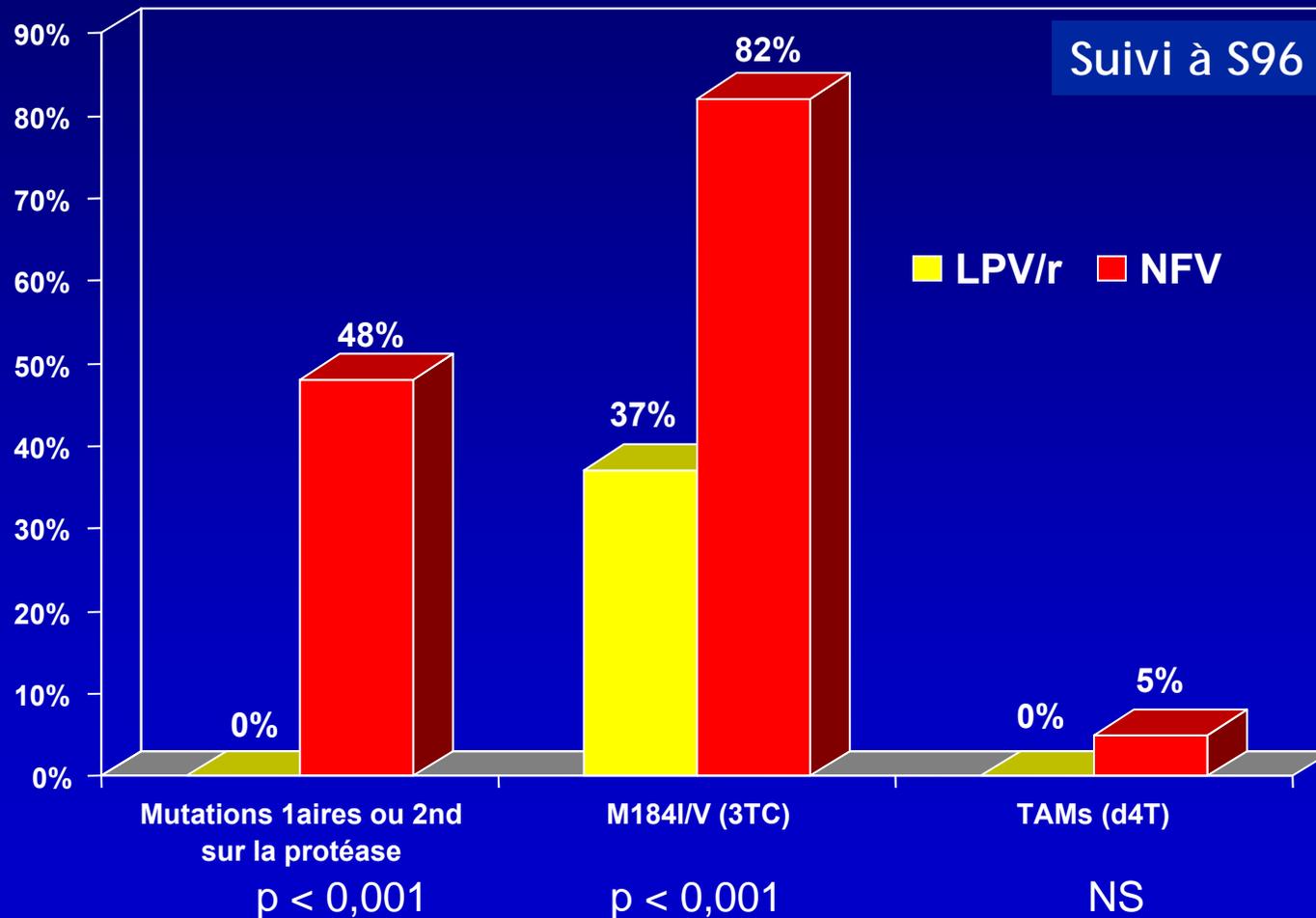


$$QI = C_{min} / CI_{50}$$

Plus le QI est élevé, meilleure est la réponse virologique

IP/r: intérêt du boost rito

Sélection limitée de mutations en cas d'échec virologique sous IP boosté



M98-863 : d4T/3TC/LPV/r versus d4T/3TC/NFV

BMS 089 : Emergence de résistances liées au traitement

		ATV300/RTV N = 95	ATV400 N = 105
		Nombre de sujets	
Echec virologique (ARN VIH \geq 400 c/mL)		3	10
Paires de phénotypes et génotypes		2	8
IP : mutations primaires	I50L	0	1
	I50I/L +/- G73G/S	0	2
IP : résistance phénotypique	ATV FC > 2.2	0	1 ^a
	Other IP*	0	0
INTI : mutations primaires	M184M/V, M184V	1	7
	3TC FC \geq 3.5	1	7
INTI : résistance phénotypique	Other NRTI*	0	0

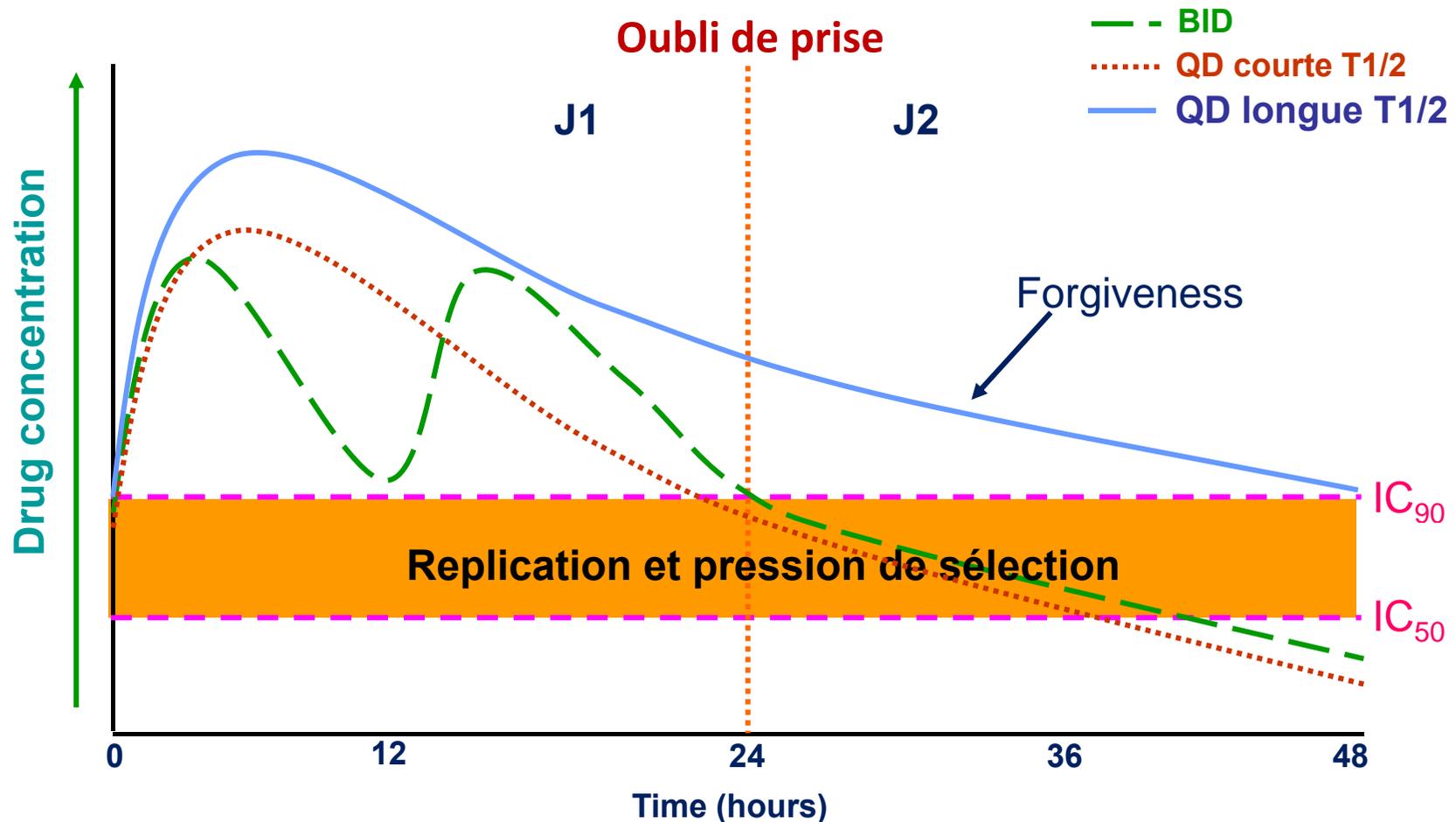
^aATV FC = 26; sujets ont une mutation I50L

*ARVs testés phénotypiquement AZT, 3TC, d4T, ABC, ddI, TDF, AMP, ATV, IDV, SQV, NFV, LPV, LPV/r, RTV

•Malan N et al. IAS 2007 WEPEB024

Pharmacocinétique d'un ARV en QD : problèmes et pré-requis

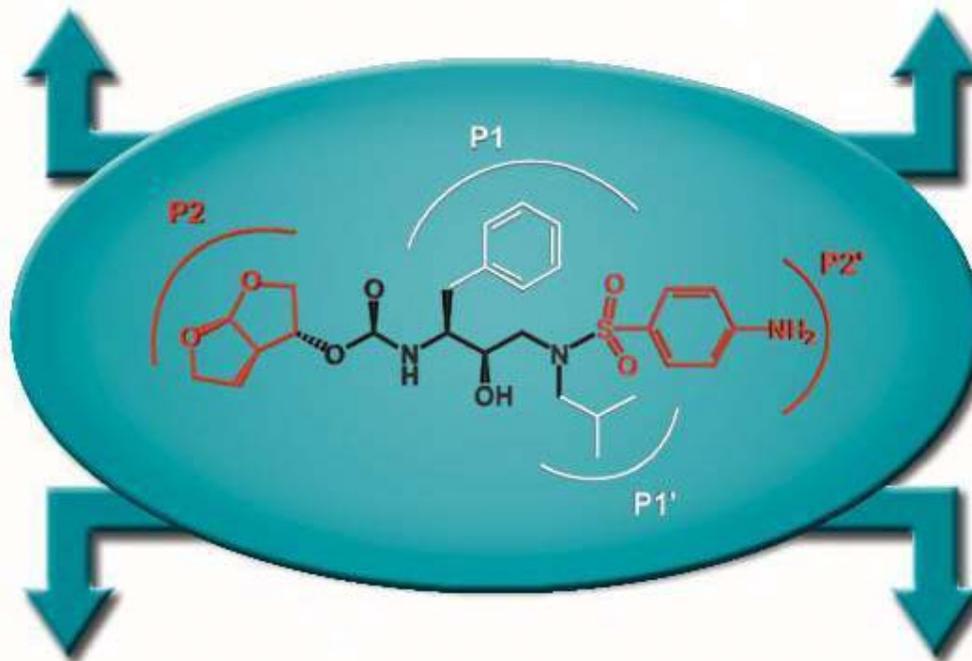
- Un niveau d'exposition (AUC) suffisant à l'ARV (quotient inhibiteur)
- Une C_{max} et une AUC compatibles avec une bonne tolérance
- Une variabilité PK acceptable, des interactions contrôlées



Darunavir : IP de seconde génération

FIXATION :
AA CONSERVES (D29)

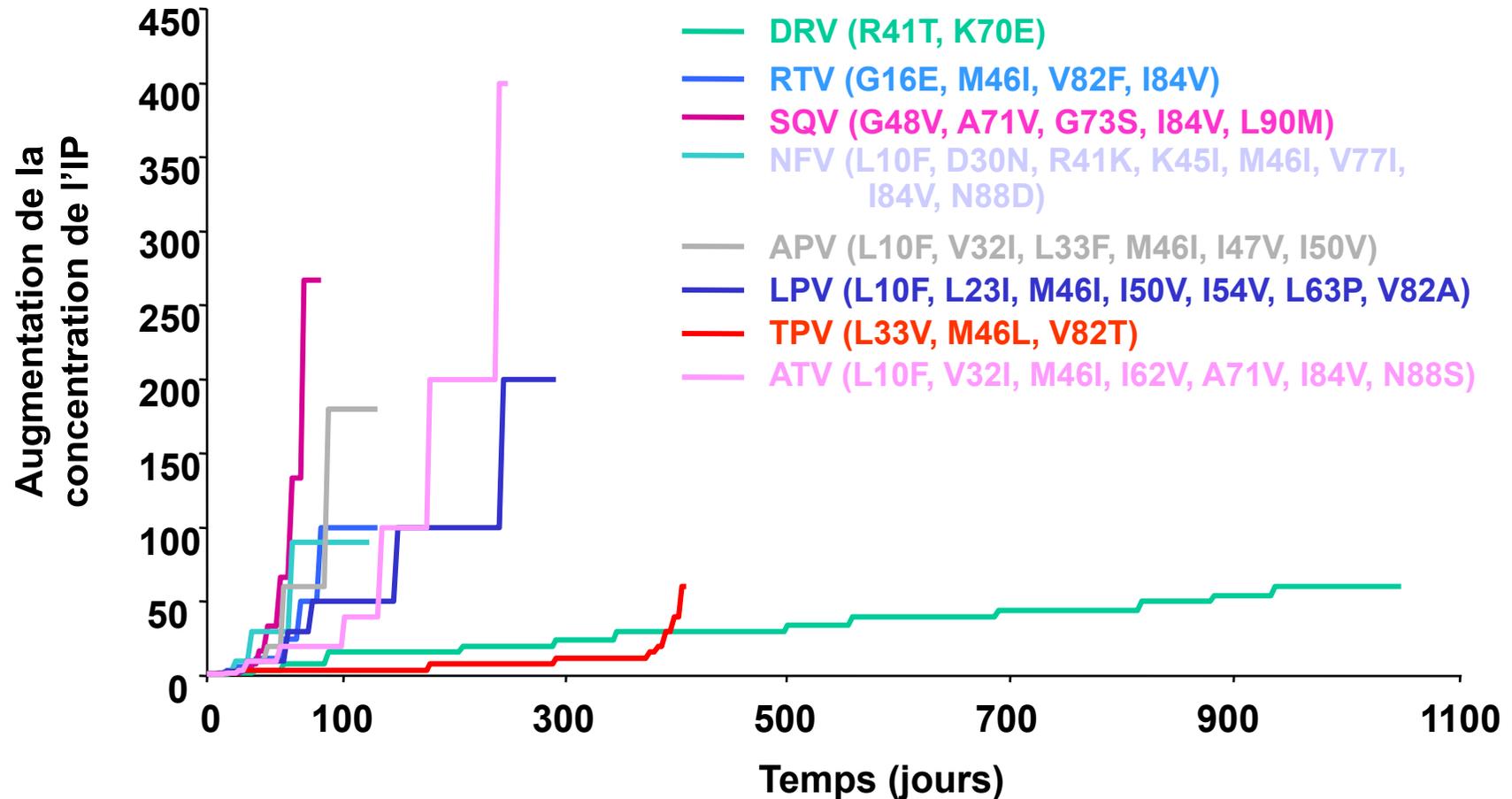
FIXATION AUX CHAINES LATERALES
ET AU NIVEAU DU SQUELETTE



"ENVELOPPE"
DU SUBSTRAT

R et S ENANTIOMERES
2 SITES DE FIXATION
(site actif et flap)

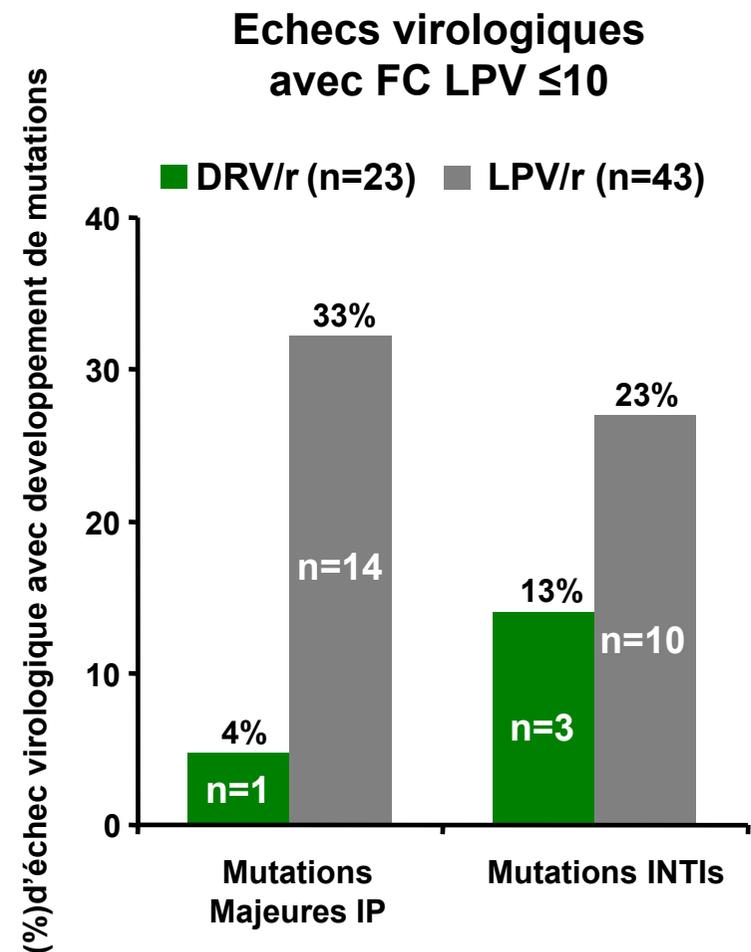
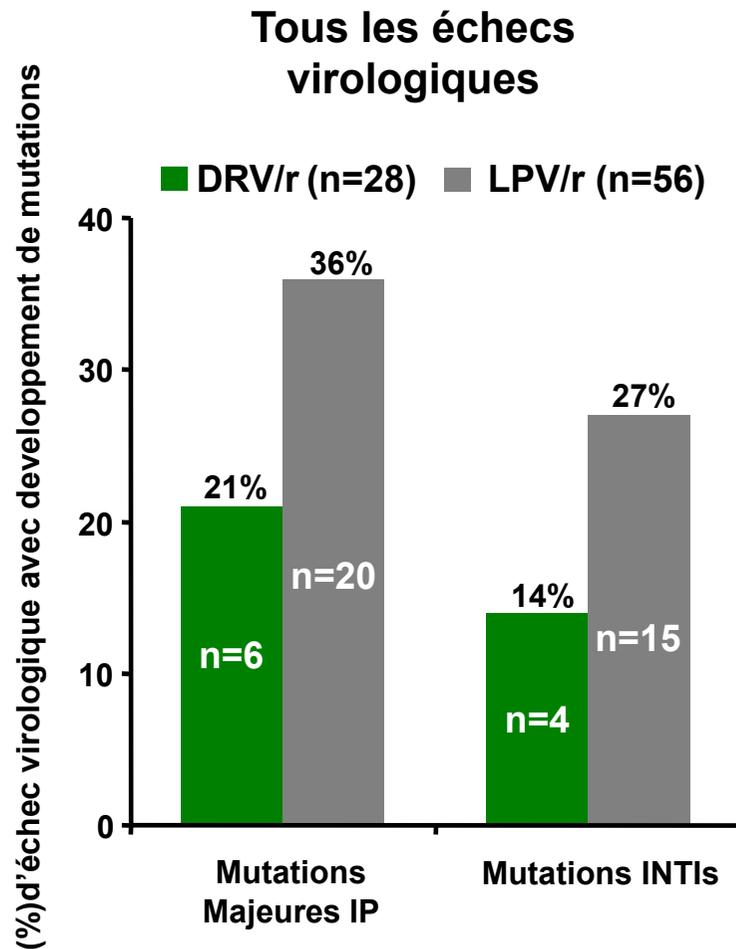
Sélection *in vitro* de virus résistants aux IPs à partir de souches sauvages de VIH-1



(5) De Meyer S, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49: 2314-21.

(6) De Meyer S, et al. *15th IHDRW, Sitgès 2006*, Poster 19

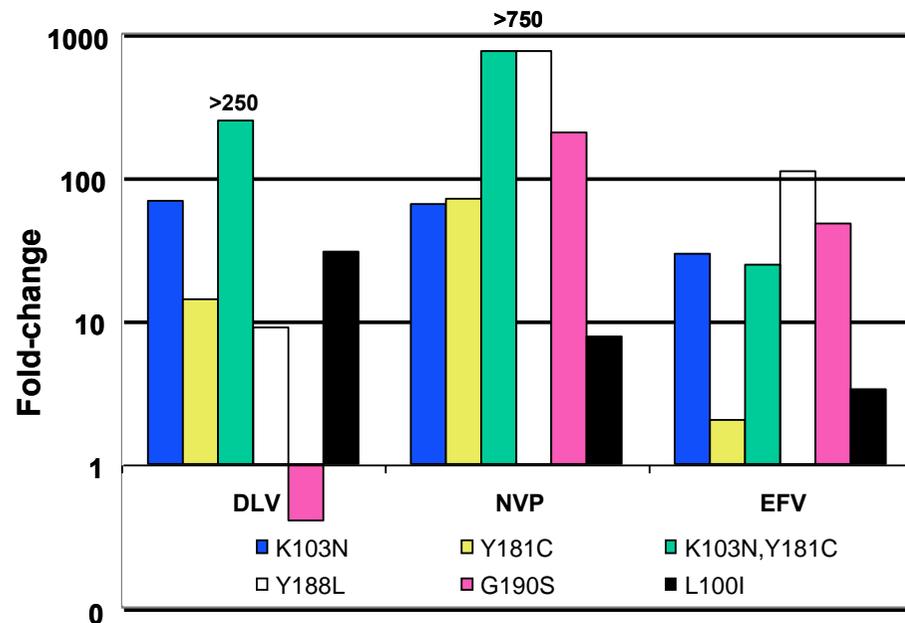
TITAN: développement de mutations à l'échec



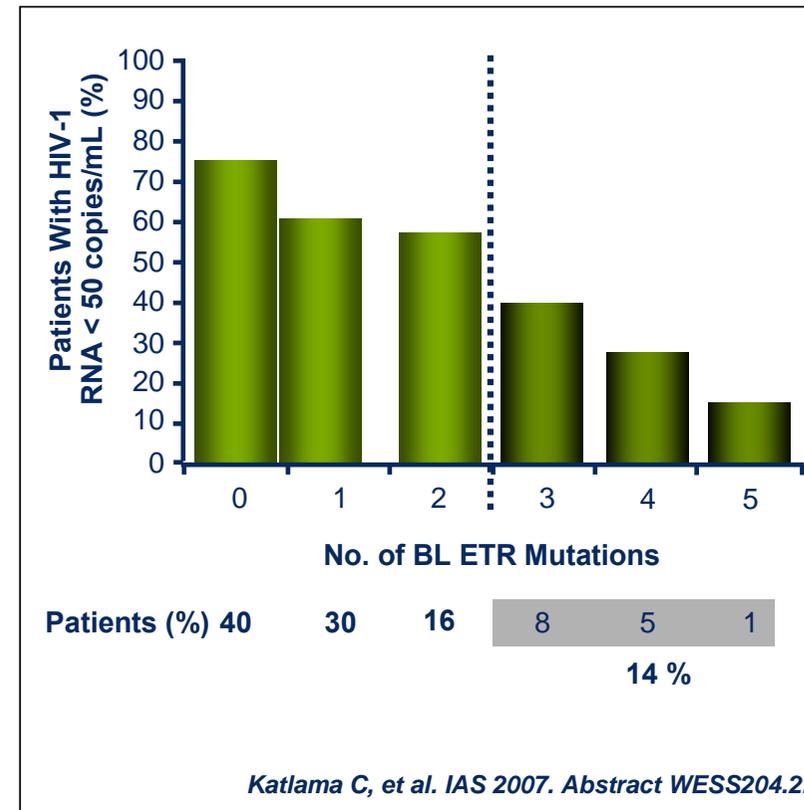
Madruca J, et al 4th IAS conference Sidney 2007

*Johnson et al. Top HIV Med 2006; 14:125–130

Première et seconde génération de INNTI



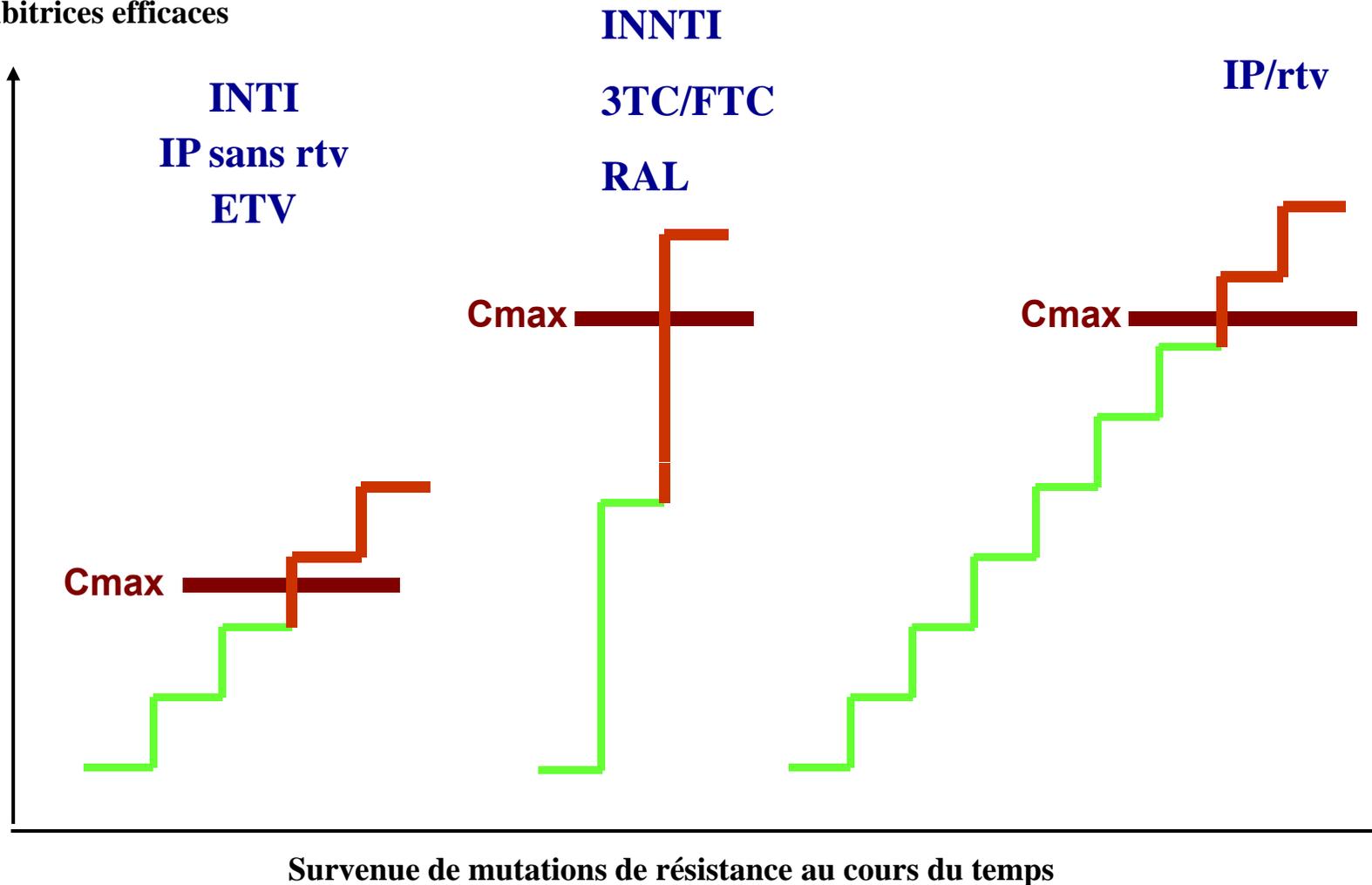
Sensibilité phénotypique et mutations (Richman 1999)



Barrière génétique à la résistance

Concentrations

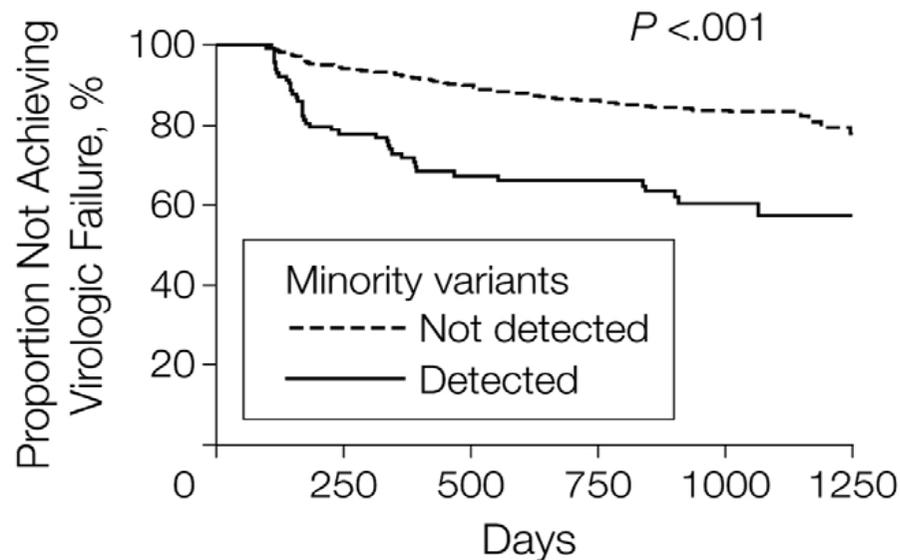
inhibitrices efficaces



Présence de variants minoritaires résistants et échecs virologiques

Low-Frequency HIV-1 Drug Resistance Mutations and Risk of NNRTI-Based Antiretroviral Treatment Failure

A Systematic Review and Pooled Analysis



Génotype de résistance standard >15-20%

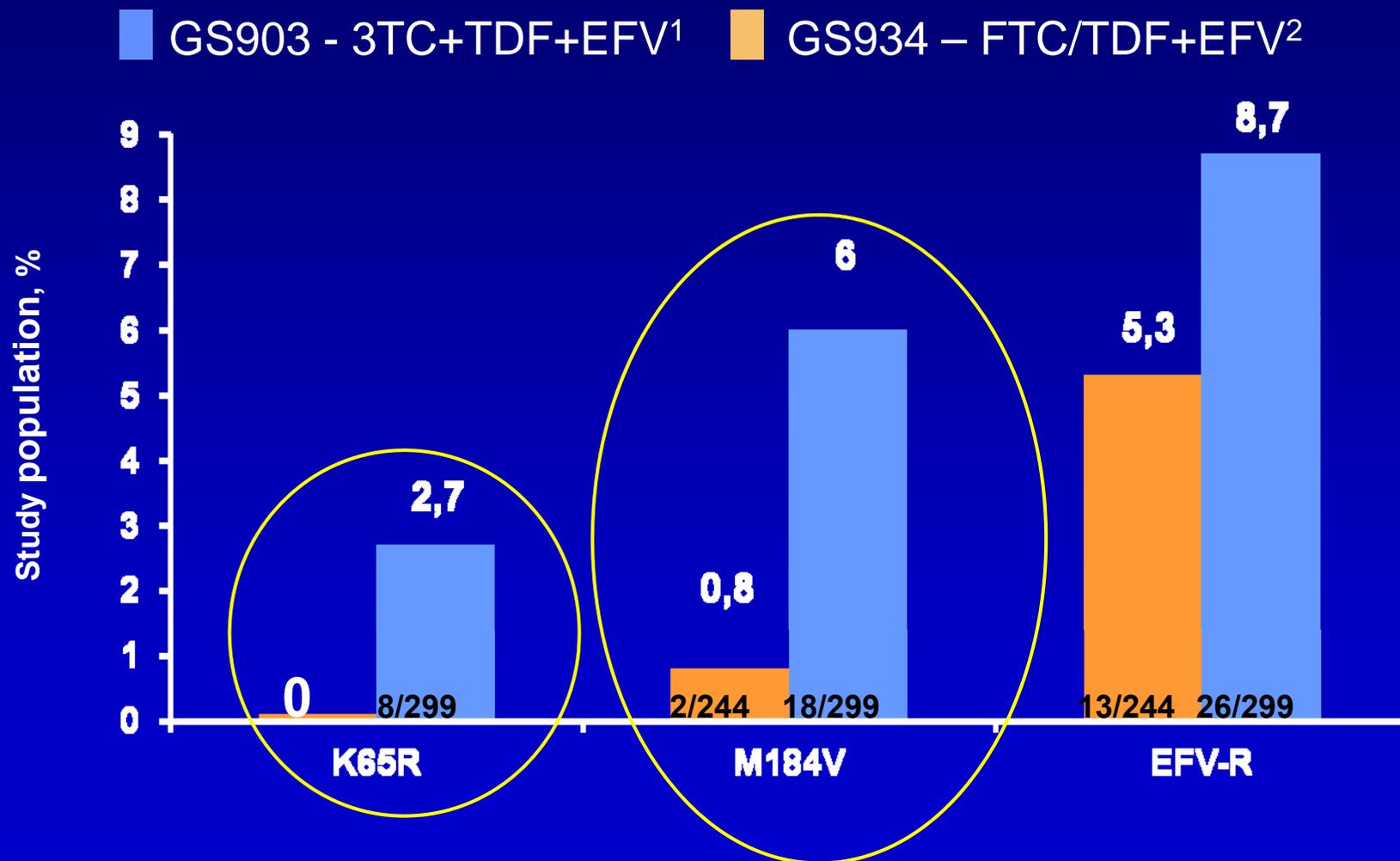
No. at risk		0	250	500	750	1000	1250
Minority variants							
Not detected		691	620	455	398	344	46
Detected		117	86	60	53	37	7

Non démontré pour IP/r

Notion de la barrière thérapeutique

- La barrière génétique d'un produit dépend alors fortement des produits associés
- Il faudrait plutôt parler de la barrière thérapeutique globale d'une combinaison plutôt que de la barrière génétique de chaque produit pris individuellement.
- Notion de 'protection' dans la sélection de résistance (cf IP vs IP/r)

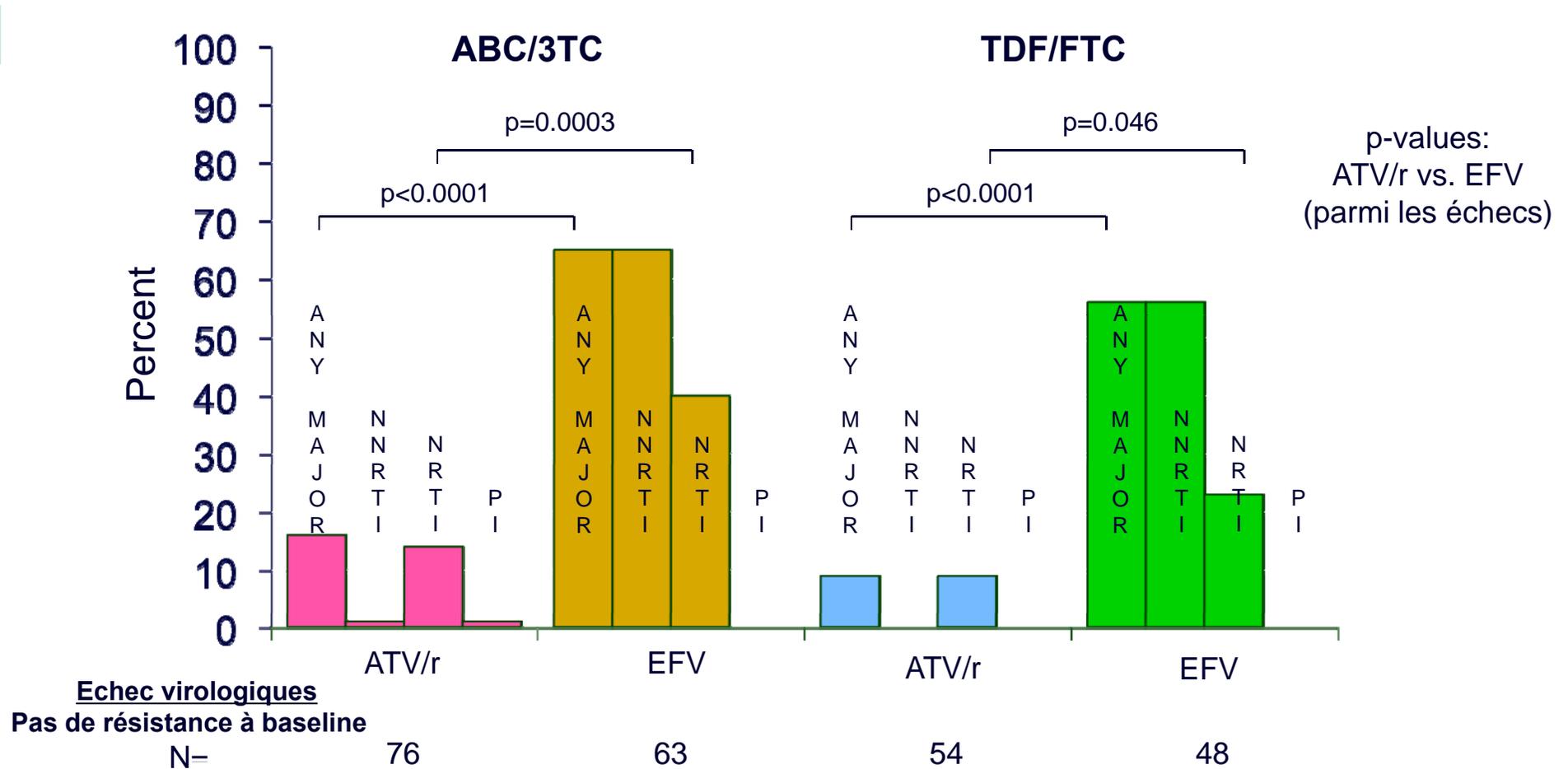
Sélection de résistance à la semaine 144



1. Margot NA, et al. HIV Medicine 2006;7(7):442–450

2. Margot NA, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2009;52(2):209–221

Pourcentage d'échecs avec émergence de mutations de résistance majeures*



*Major mutations defined by IAS-USA (2008) list plus T69D, L74I, G190C/E/Q/T/V for RT and L24I, F53L, I54V/A/T/S and G73C/S/T/A for PR

Conclusions

- Barrière génétique d'un ARV doit s'envisager
 - au sein d'un traitement
 - selon le niveau et le temps de réplication virale
- Barrière génétique et résistance croisée conditionnent les options thérapeutiques futures
- Barrière génétique et nouvelles stratégies (ex: monothérapie d'IP/r)