



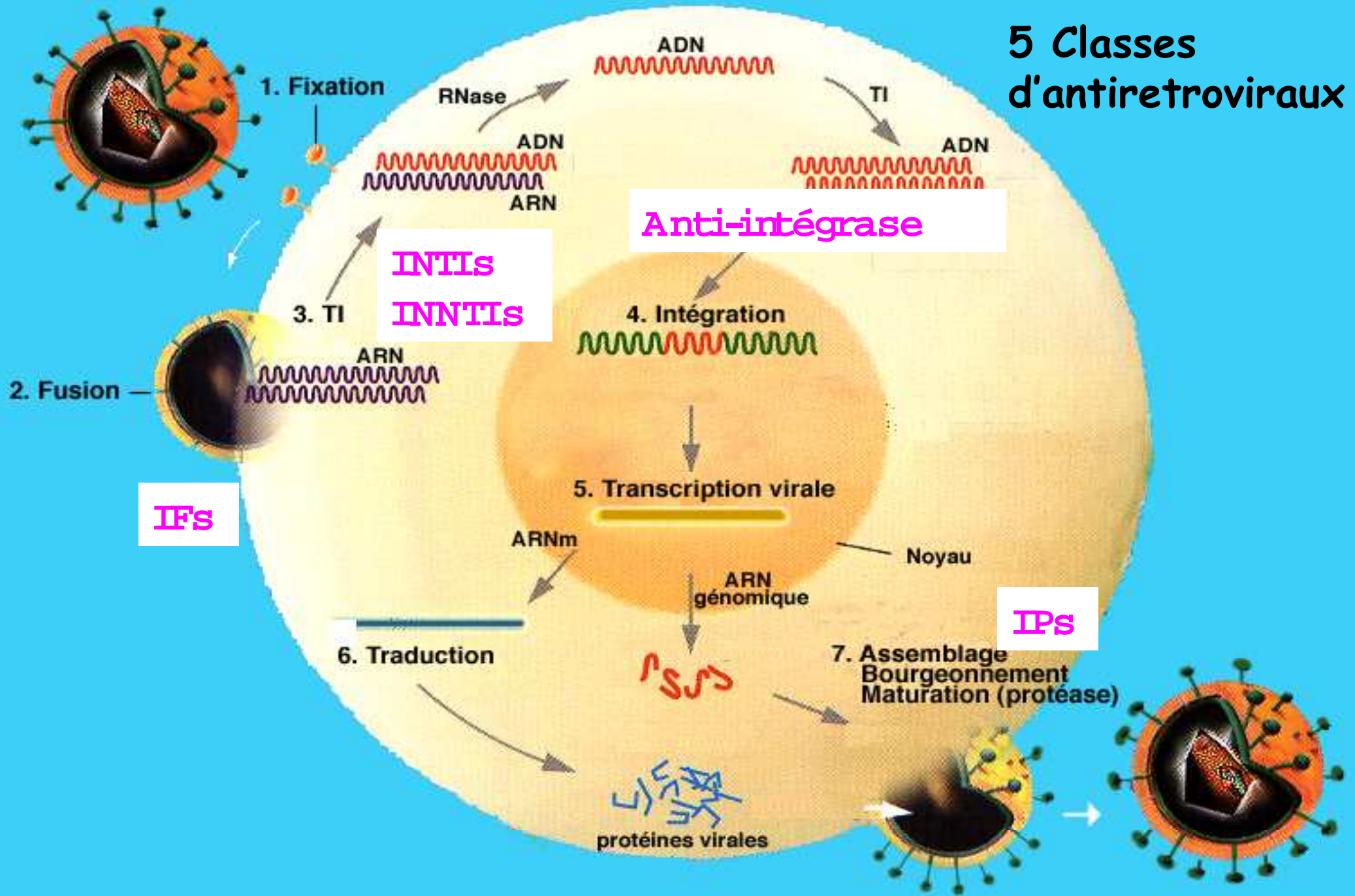
# DIU Stratégies thérapeutiques en maladies infectieuses

Marie-Laure Chaix

EA 3620 Virologie NECKER

3 Mai 2007

# 5 Classes d'antiretroviraux



- | -

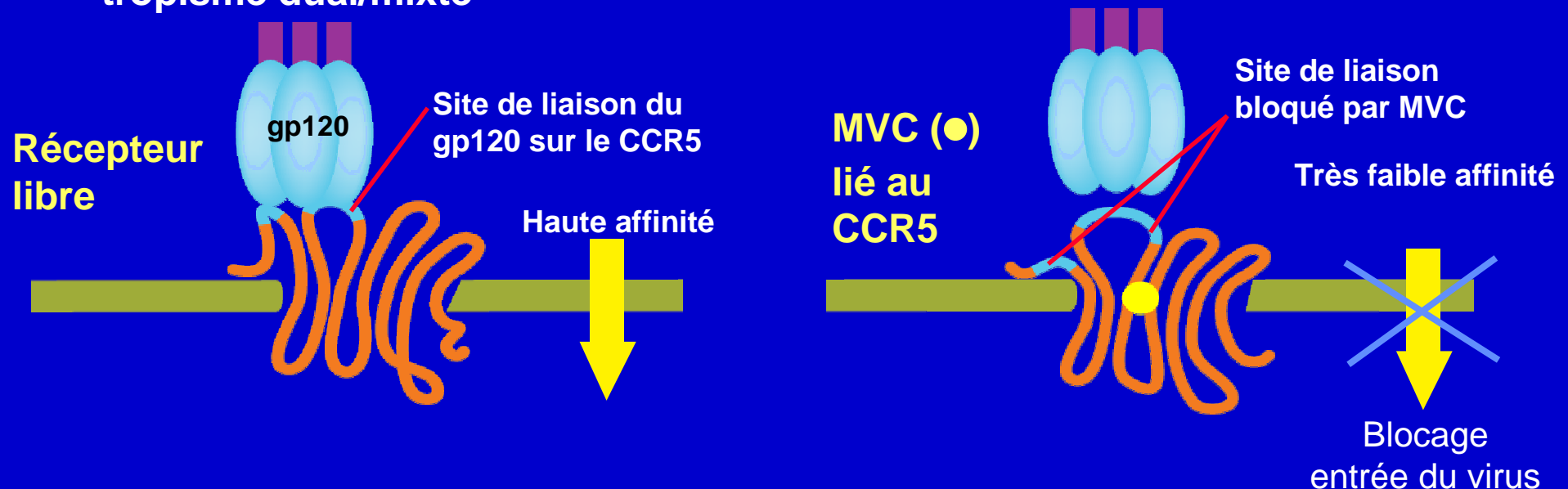
**ATTACHEMENT**

**Exemple du VIH**

**Inhibiteur de fusion**

# Maraviroc : mode d'action

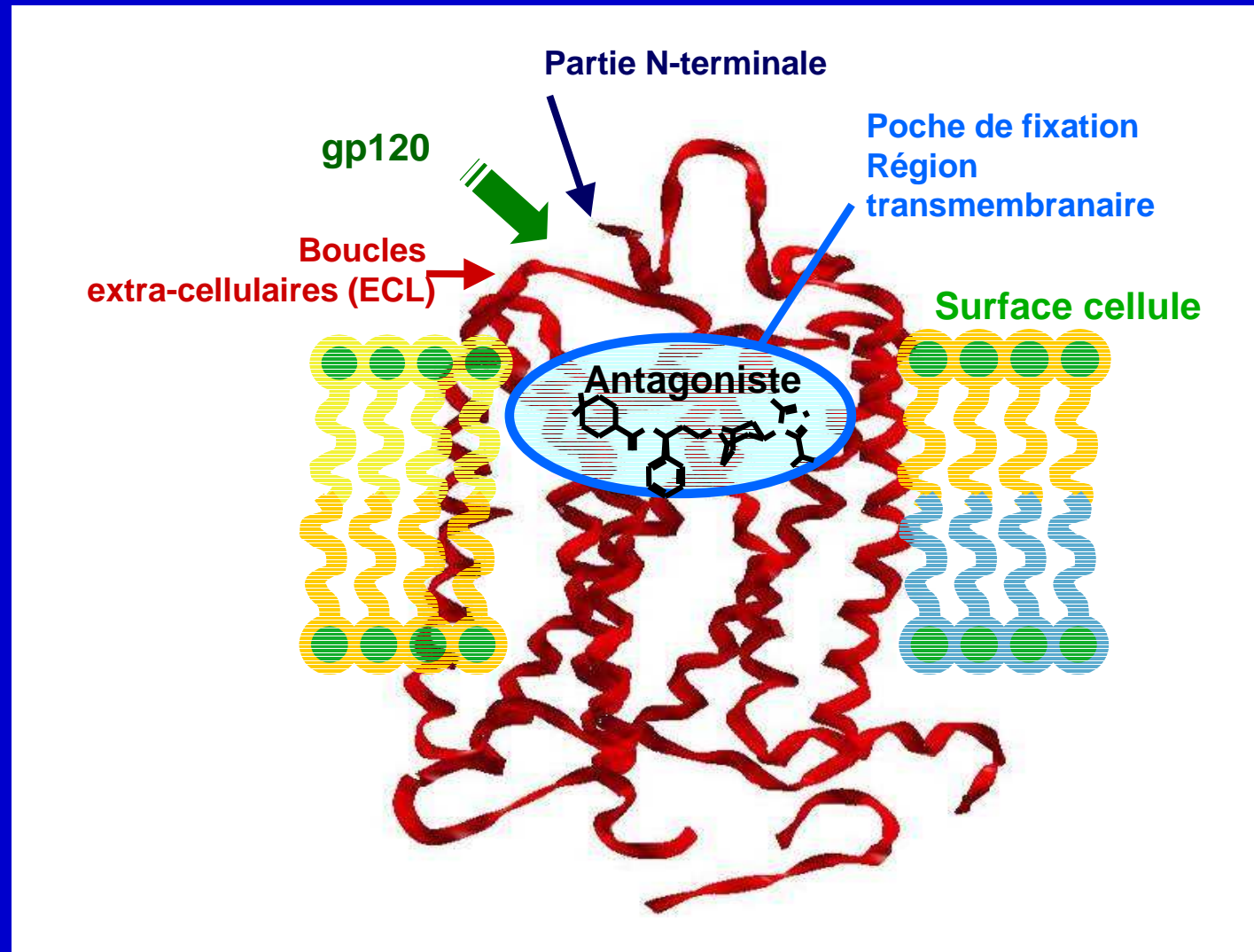
- Le maraviroc est un inhibiteur allostérique du récepteur CCR5
- Puissante activité antivirale in vitro et in vivo sur les virus CCR5 tropiques, y compris ceux multi-résistants, mais pas sur les virus CXCR4 ou de tropisme dual/mixte



# Antagonistes du CCR5 : site d'action

Fixation de l'antagoniste dans la région transmembranaire

→ Modification conformationnelle de la partie N-terminale et des boucles extracellulaires du CCR5 gênant la fixation de la gp120

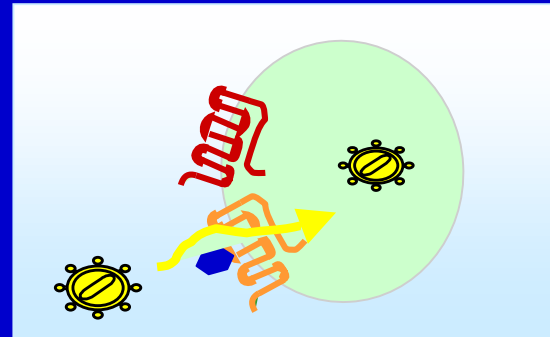








# Mécanismes d'échappement aux antagonistes du CCR5

## Avec maintien du tropisme CCR5

### “Résistance”

(la souche reste R5 mais s'adapte à la présence de l'antagoniste)



-  CXCR4
-  CCR5
-  VIH tropisme X4
-  VIH tropisme R5
-  VIH tropisme dual
-  Antagoniste CCR5

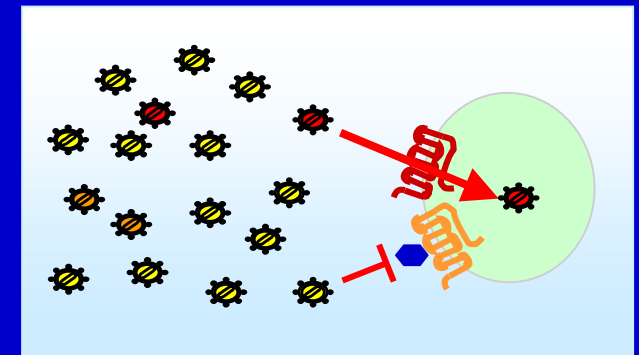
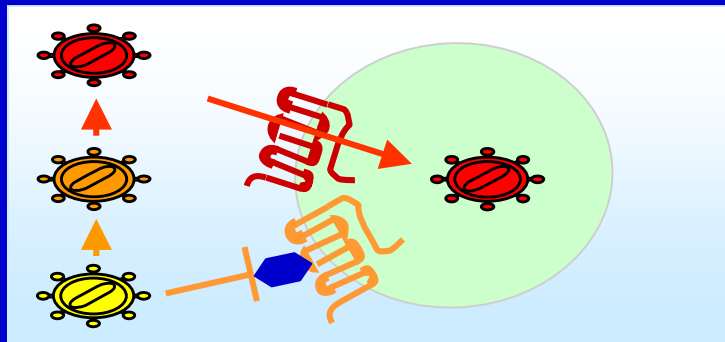
## Avec changement de tropisme

### “Switch”

ou

### “Emergence”

La souche infectante devient R4 soit par évolution de la souche R5 initiale « Switch » soit par émergence d'une population minoritaire X4 préexistante



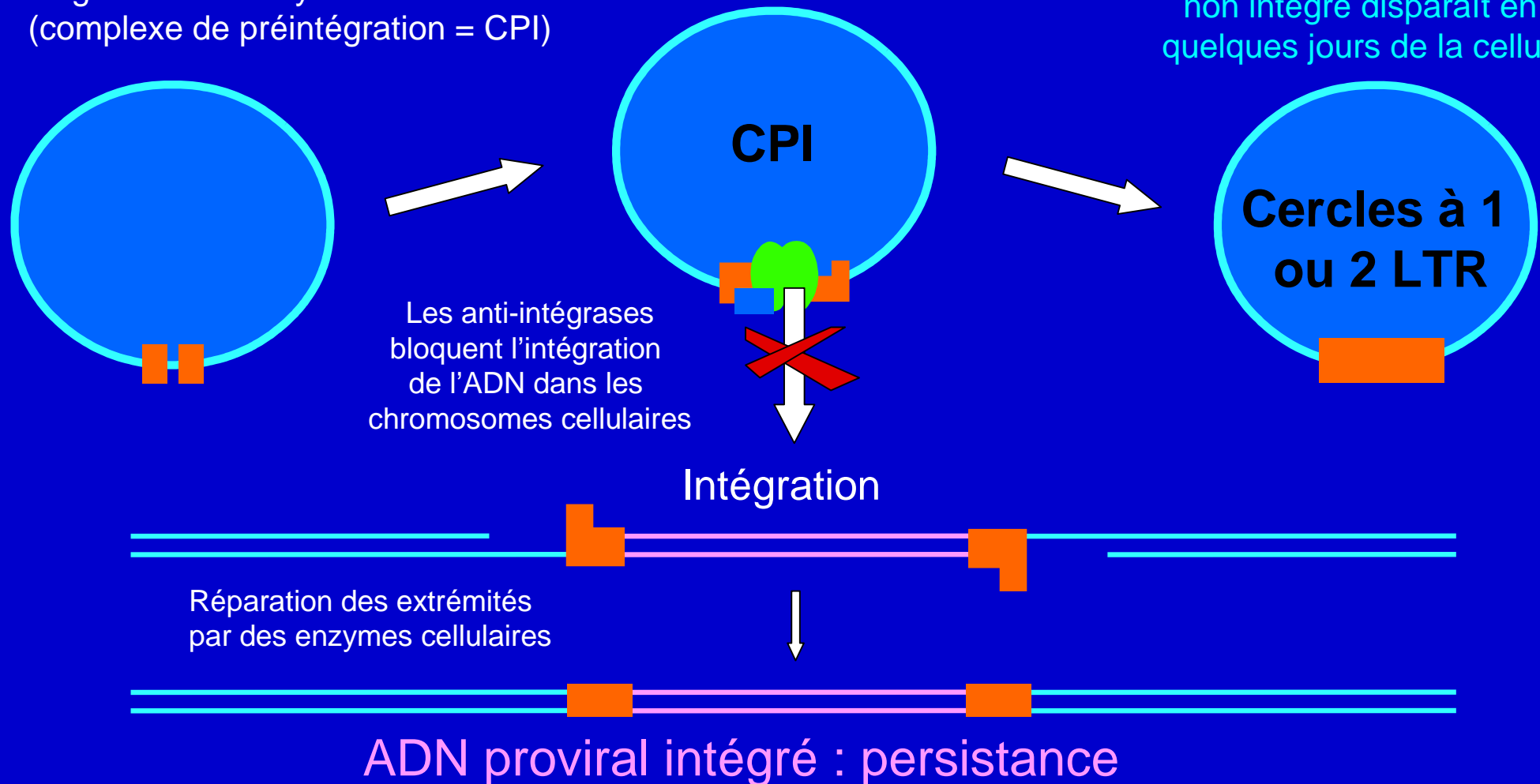
**IV**

**Inhibiteurs d'intégrase**

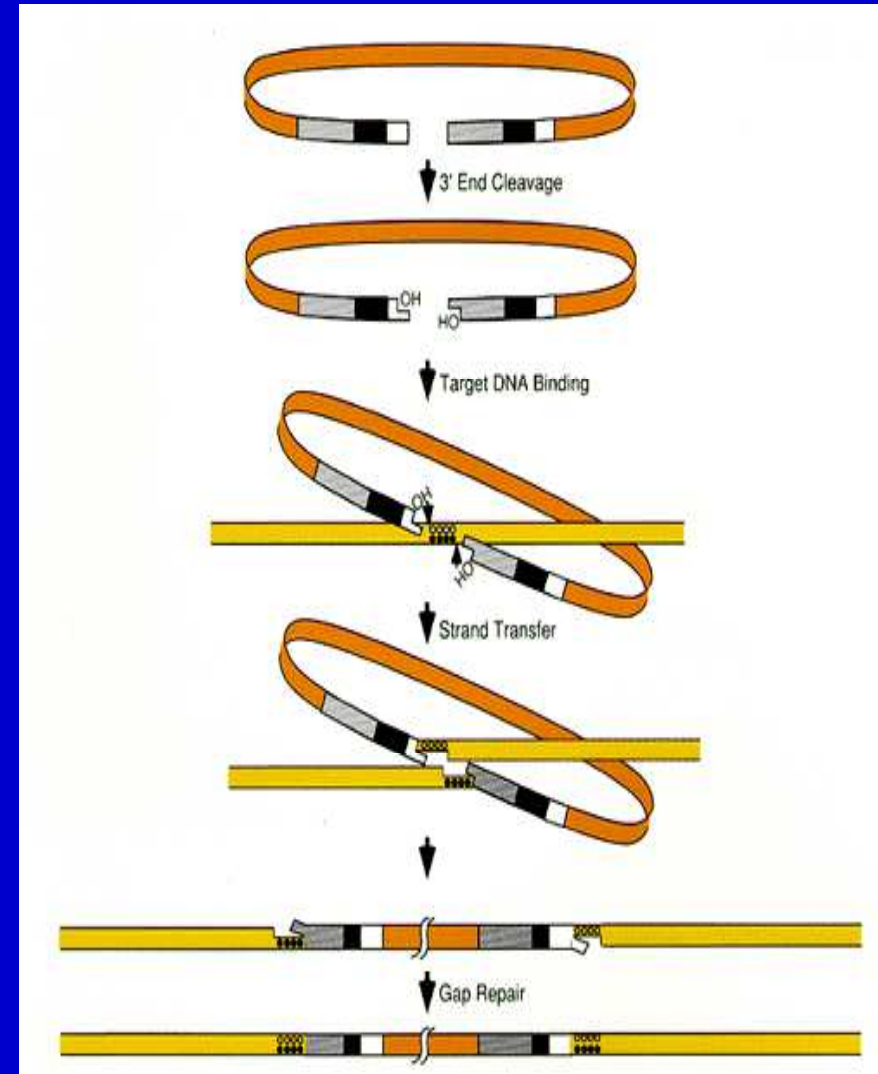
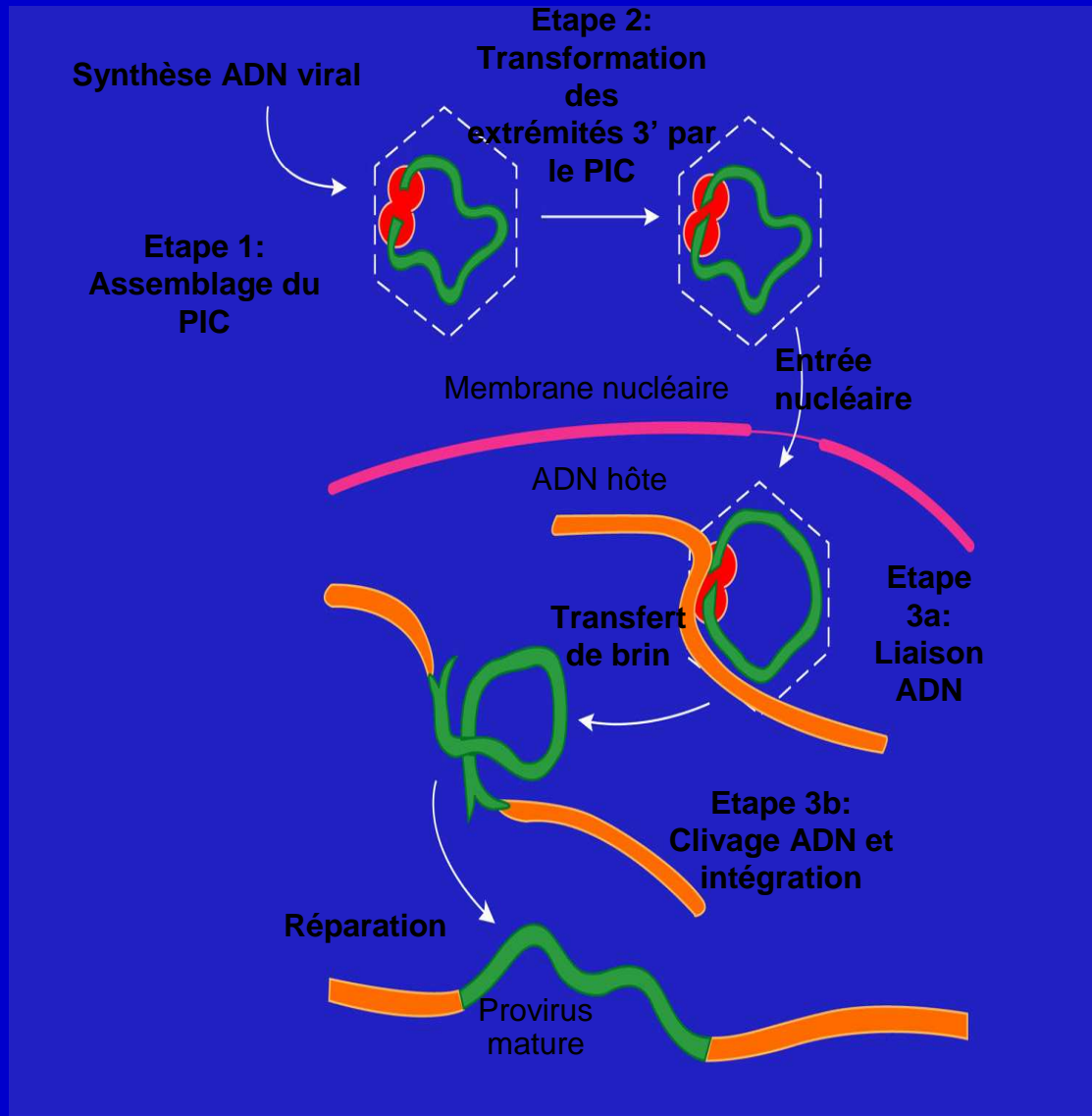
# Mécanisme d'action de l'intégrase et des anti-intégrases

L'intégrase se fixe sur l'ADN viral et migre dans le noyau avec celui-ci (complexe de préintégration = CPI)

ADN proviral circularisé et non intégré disparaît en quelques jours de la cellule

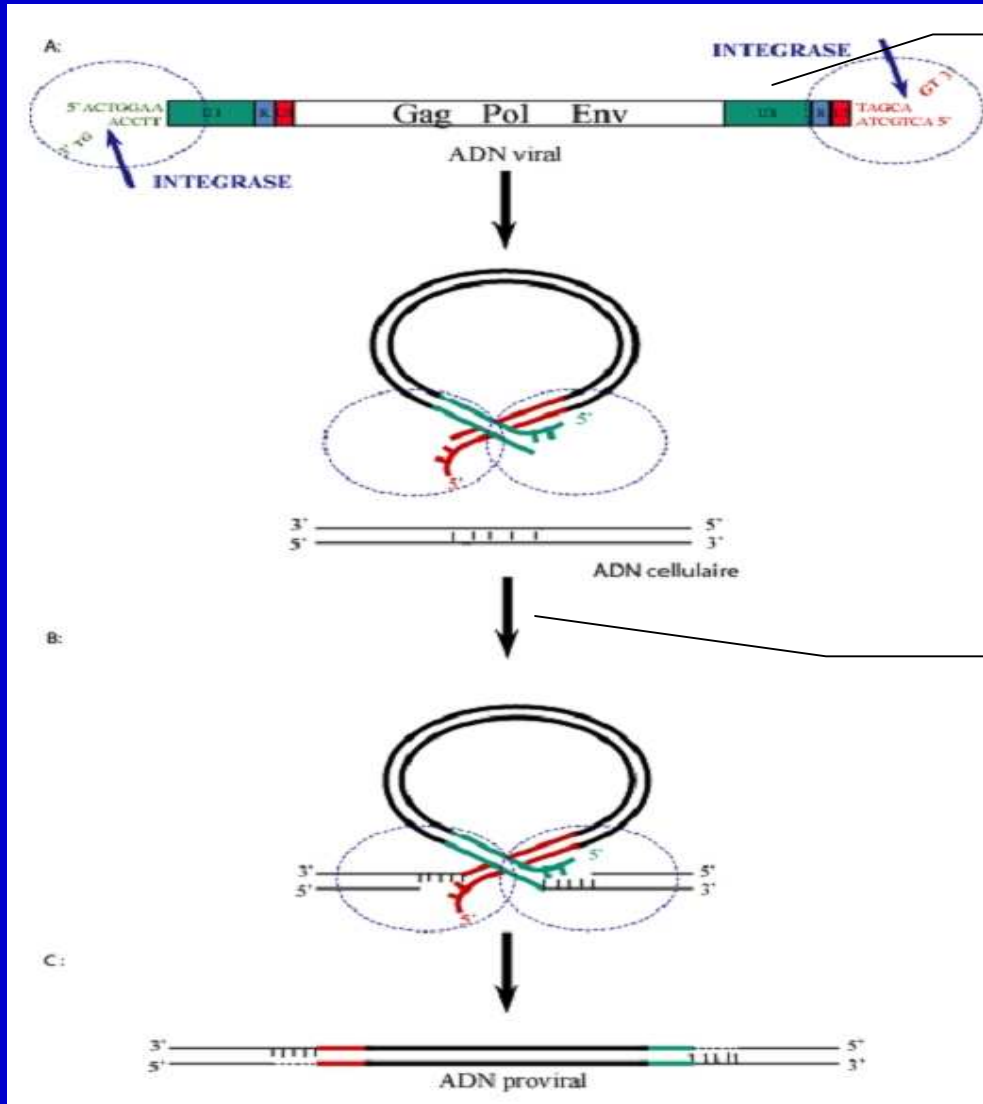


# Intégration : rôle de l'intégrase virale (gène *pol*)



# Inhibiteurs de l'intégration mode d'action

A. 3' processing



B. Transfert de  
brin

C. Réparation

**INBI**

**INSTI**  
MK-0518  
GS-9137

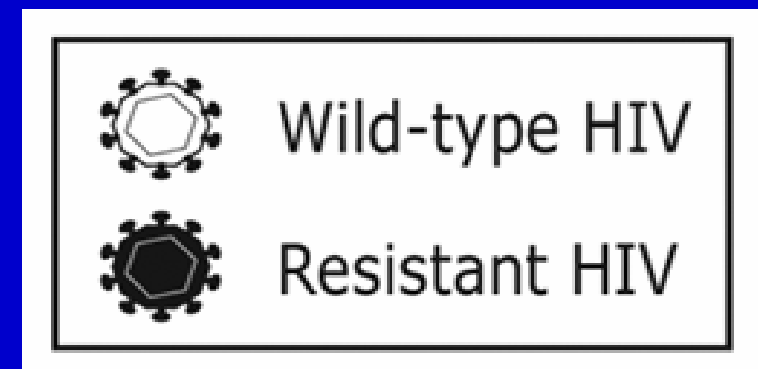
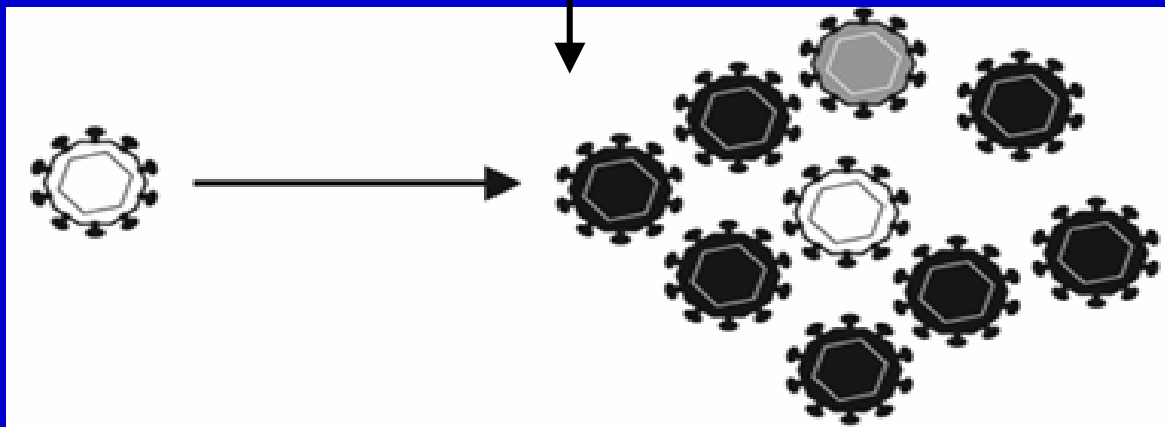
V

**RESISTANCE AUX ANTIRETROVIRAUX**

# Emergence de virus résistants

- En l'absence d'antirétroviral
  - Le virus sauvage est le plus adapté et est le variant le plus prévalent dans la quasispèce virale répliquative
- Sous pression de sélection antirétrovirale
  - Les variants résistants émergent en raison de leur avantage répliquatif dans ces conditions

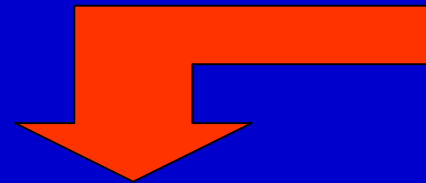
**Pression de sélection**



# Mécanismes de la résistance aux INTI

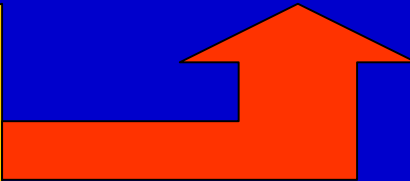
Deux mécanismes de résistance

Diminution  
de l'incorporation ou « Discrimination »  
K65R, M184V, L74V



Résistance aux INTI

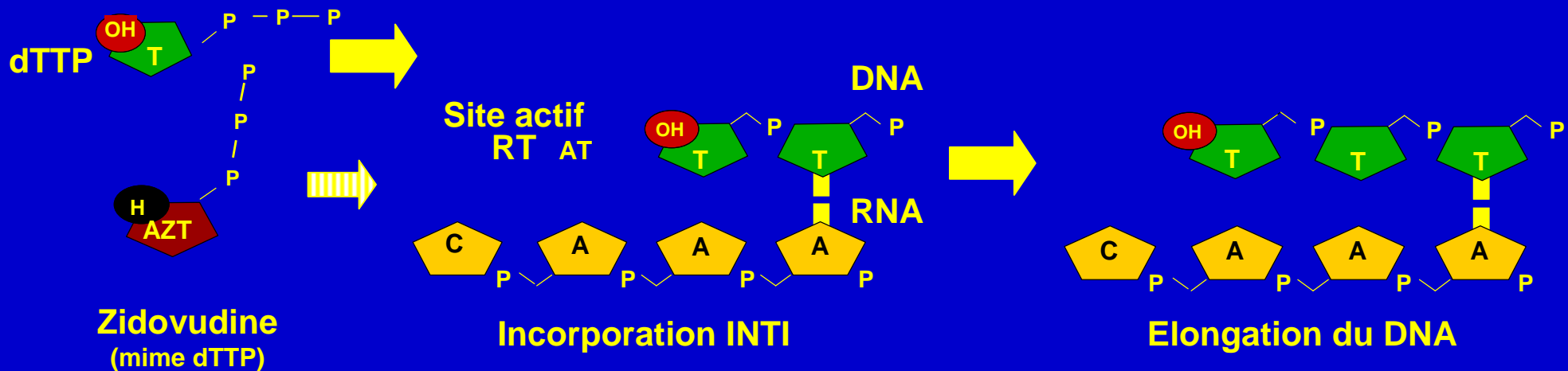
Augmentation  
de l'excision  
TAMs



La résistance est la résultante de ces deux mécanismes

# Mécanismes de Résistance aux INTIs

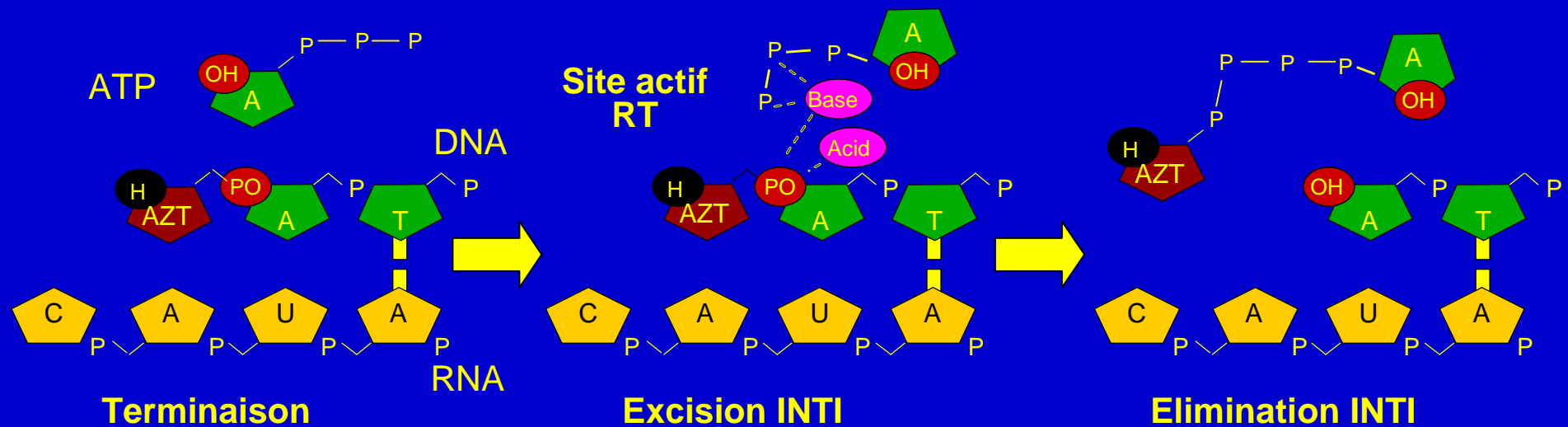
- Diminution de l'incorporation des analogues par rapport aux dNTPs naturels (incorporation préférentielle des dNTPs naturels et reprise de l'élongation de la chaîne d'ADN)
  - Peut entraîner une résistance croisée
  - Mutations pouvant entraîner des modifications de structure de la RT



Certaines mutations de la RT entraîne une discrimination entre les terminateurs de chaîne et les dNTPs naturels au niveau du site actif

# Mécanismes de Résistance aux INTIs

- Augmentation de l'excision de l'INTI incorporé dans la chaîne d'ADN en cours d'élongation
  - TAMs présentes dans la RT
  - La configuration de la RT mutée favorise l'élimination des INTIs



TAMs favorisent l'accessibilité de l'ATP au niveau du site actif, qui agit comme un donneur de pyrophosphate

# Profils de mutations aux INTIs

# M184V

- **Entraîne une résistance à 3TC et FTC**
  - Associée à un haut niveau de résistance phénotypique à 3TC
- **Selectionnée également par d'autres INTIs, non reliés structuralement, comme abacavir et moins fréquemment, ddl et ddC**
  - Entraîne un faible niveau de résistance à ces drogues
- **Ne réduit pas les options thérapeutiques ultérieures, ni l'efficacité d'un traitement de relai par ABC ou ddl**
- **Bénéfices potentiels de M184V**
  - Retarde et diminue la sélection de TAMs et/ou Q151M

# L74V

- **Sélectionnée surtout par monothérapie de ddl**
- **Réduit la susceptibilité à ABC et TDF**
  - Effet sur la suppression virale dépend de la présence d'autres mutations (TAMs)
- **N'entraîne pas de résistance croisée à**
  - ZDV
  - d4T
- **Rare chez les patients ayant reçu des combinaisons d'ARV**
- **Prévalence en diminution**
  - En relation avec l'utilisation systématique de trithérapies

# K65R

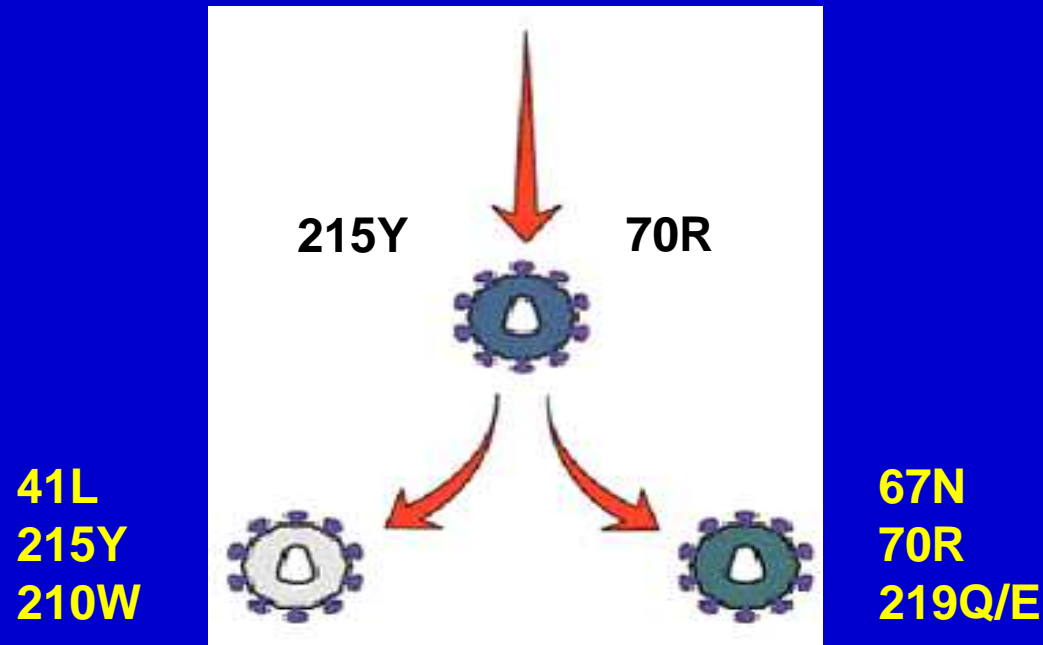
- **Associée à la résistance à TDF**
  - K65R diminue la susceptibilité à TDF de 3 à 4 fois
- **Egalement associée à la résistance à**
  - ABC
  - ddl
  - 3TC
  - ddC
- **La prévalence de K65R augmente**
  - En relation avec l'utilisation de TDF

# TAMs

- **Comprend un groupe de 6 mutations de résistance**
  - M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, and K219Q/E
- **Associées à la résistance à d4T et AZT**
- **Entraînent un niveau de résistance variable aux autres INTIs**
  - dont ABC, ddl, TDF, et ddC
  - Impact dépend du profil et du nombre de TAMs observés
- **Peuvent favoriser l'apparition d'autres mutations (44D/A et 118I)**
- **ABC, TDF et ddl sont actifs sur des virus porteurs d'un faible nombre de TAMs**
  - Peuvent être utilisés pour traiter des patients pré-traités par ZDV/d4T

# Evolution des profils de TAMs

## Zidovudine et Stavudine



**70% des cas**

**Haut niveau de résistance AZT et d4T**

**Résistance croisée importante avec INTIs**

**Sélection par bithérapie d'INTI?**

**30% des cas**

**Résistance modérée à AZT et d4T**

**Résistance croisée moindre avec INTIs**

**Sélection par monothérapie d'AZT?**

# Complexes de multirésistance

- **Complexe Q151M entraîne une résistance croisée à tous les INTIs**
  - 5 mutations distinctes: A62V, V75I, F77L, F116Y et Q151M
  - Q151M apparaît la première, puis le profil se complète avec les autres mutations du complexe
  - 2 à 5% des patients en échec
- **Famille d'insertions entre les codons 67 et 70**
  - Résistance croisée à tous les INTIs
  - En général associé à des mutations de résistance à l'AZT
  - Même fréquence que complexe Q151M
- **Complexe Q151M et insertions 67-70 sont associés à l'utilisation de certaines bithérapies d'INTIS: AZT/ddI, d4T/ddI et AZT/ddC**

# Mécanismes de résistance aux INTIs

	Diminution de la fixation	Diminution de l'incorporation	Augmentation de l'excision
K65R		X	
K70E		X	
L74V		X	
V75T	X		
M184V	X		
Q151M (MDR)		X	
T215Y/F			X

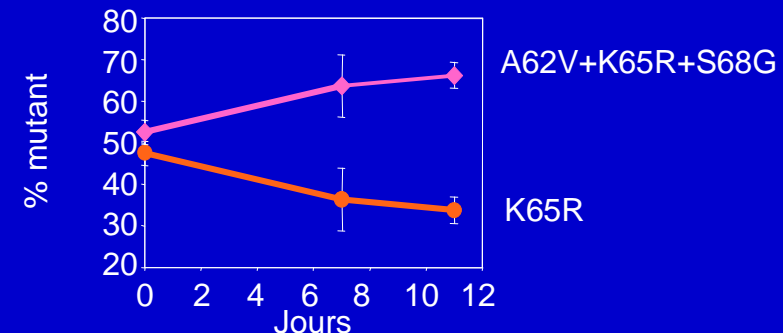
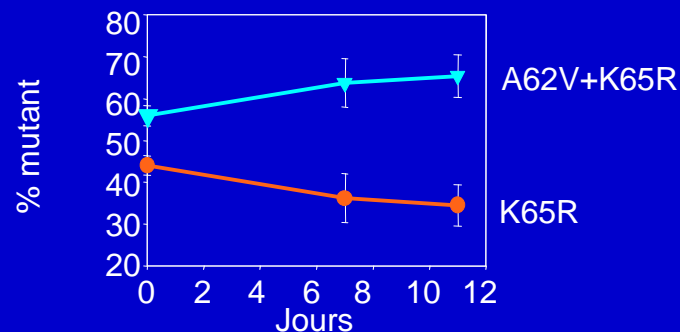
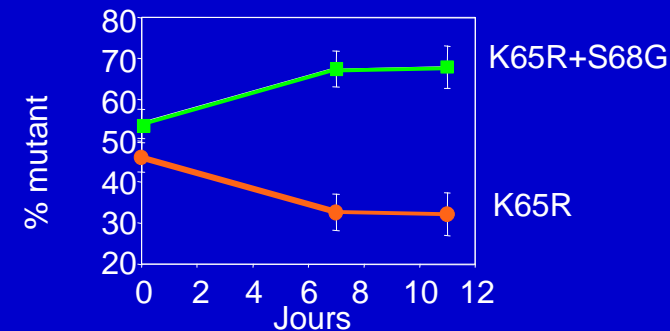
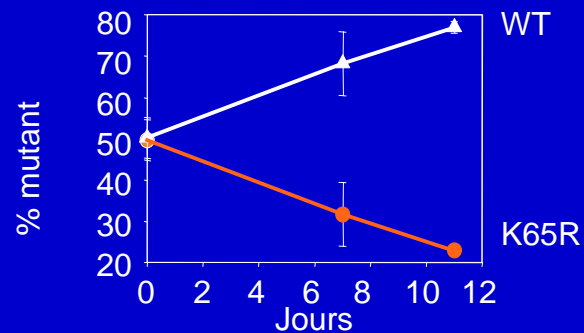
Il existe 3 mécanismes impliqués dans la résistance des INTIs, qui interviennent dans cet ordre :

- diminution de la fixation (binding) de l'INTI sur la RT
- diminution de l'incorporation des INTI-MP dans la chaîne d'ADN en cours de formation
- augmentation de l'excision des INTI-MP déjà incorporés

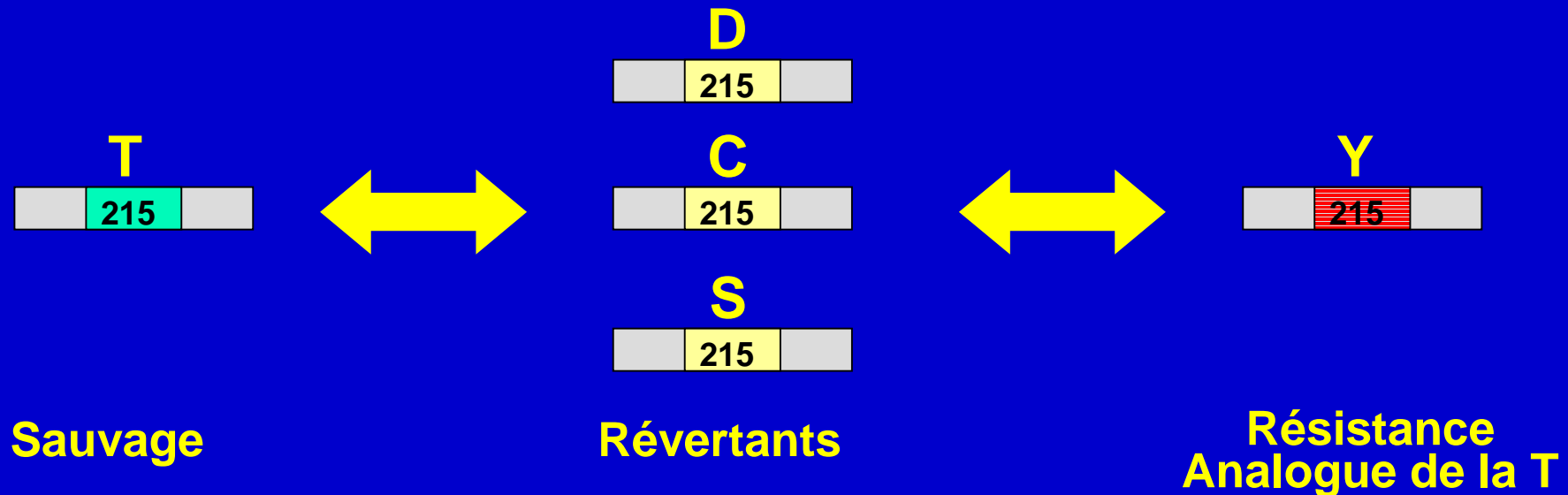
# Mutations compensatrices de la K65R

- En cas d' échappement virologique avec un virus porteur de la mutation K65R, la CV est en général basse suggérant un impact important de cette mutation sur le fitness viral
- Les mutations A62V et S68G peuvent s'ajouter secondairement à la mutation K65R
- Des expériences de mélanges de souches virales mutées et sauvages montrent que ces mutations secondaires restaurent la capacité répliquative des virus qui portent la K65R (les virus les plus « fit » deviennent prédominants)

## % respectif de souches de J0 à J12 (culture in vitro)



# Mutants révertants



- D/C/S sont des formes de transition obligatoires pour le passage de T vers Y en position 215, ainsi que pour la réversion de Y vers T
- Doit être considéré comme la présence de 215Y
- Augmente le risque de sélection de 215Y
- Détecté par génotype, pas par le phénotype

## Interactions entre les mutations diminuant l'incorporation et les mutations augmentant l'excision et mécanismes d'échappement

Interaction(s) entre mutations	Sélections de mutations conférant la résistance
Unidirectionnelle M184V $\Rightarrow$ TAMs	Ralentissement de la sélection de TAMs, addition de E44D, V118I, G333D/E
Unidirectionnelle L74V $\Rightarrow$ TAMs	Ralentissement de la sélection de TAMs
Unidirectionnelle ? K70E $\Rightarrow$ TAMs	Pas de données disponibles
Bidirectionnelle K65R $\Leftrightarrow$ TAMs	Impossibilité pour le virus d'ajouter des TAMs

# Mutations sélectionnées par les combinaisons fixes contenant AZT/3TC

Mutation M184V	TAM
Survenue rapide et fréquente : presque un patient sur deux en échec (48% à 1 an) (essai Zodiac [33])	Fréquence élevée : 39% des patients en échec [14]
Moins fréquente et d'adaptation plus lente avec FTC par rapport à 3 TC ↳ la sensibilité ( <i>in vitro</i> ) à : <ul style="list-style-type: none"><li>- 3TC, FTC</li><li>- ABC</li><li>- ddl</li></ul>	Sélection progressive et continue, réversion lente et difficile Résistance croisée à de nombreux NRTI selon des modalités variables
Retarde les TAM (essai CNA3005) [29] ↳ la résistance à : TDF, AZT, D4T	

# Mutations sélectionnées par la combinaison fixe ABC-3TC en plus de la mutation M184V

## L74V

### Fréquence

- 12% des patients en échec dans la population générale
- 20% / 30% des patients en échec (ABC BID/ABC OAD) dans l'essai Zodiac [33]

Association fréquente aux TAM (dans >70% des cas avec T215Y/F ou M41L)

Influence la résistance à ABC, TDF, ddl dans des conditions variables :

- L74V isolé : résistance complète à ddl
- L74V + K65R + Y115F + M184V/I : résistance complète à ddl
- L74V + 4 mutations parmi : M41L, D67N, M184I/V, L210W, T215Y/F : résistance complète à l'ABC
- L74V + 3 mutations parmi : M41L, D67N, M184I/V, L210W, T215Y/F : résistance possible à l'ABC
- L74V + 5 mutations parmi : M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L210W, T215Y/F : résistance complète au TDF
- L74V + 3 à 5 mutations parmi : M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L210W, T215Y/F : résistance possible au TDF

Resensibilité à AZT, reste sensible au TDF (en cas de doute mutant L74V + M184V)

## Mutations sélectionnées par la combinaison fixe TDF-FTC en plus de la mutation M 184V

### **K65R**

Rare : 0% dans les essais 418 (S96) (42) et 93 [41] avec FTC

Rarement associée aux TAM

Réduit la capacité du virus *in vitro* (de 30%, de 50% quand associée à M184V°)

1) Sensibilité au TDF (FC = x 1,2), à l'AZT (FC = x 0,4), D4T (FC = x1)

2) Augmente le niveau de résistance à l'ABC (FC = x 7,4), à la ddl (FC = x 2,9), et à la 3TC (FC = x > 194)

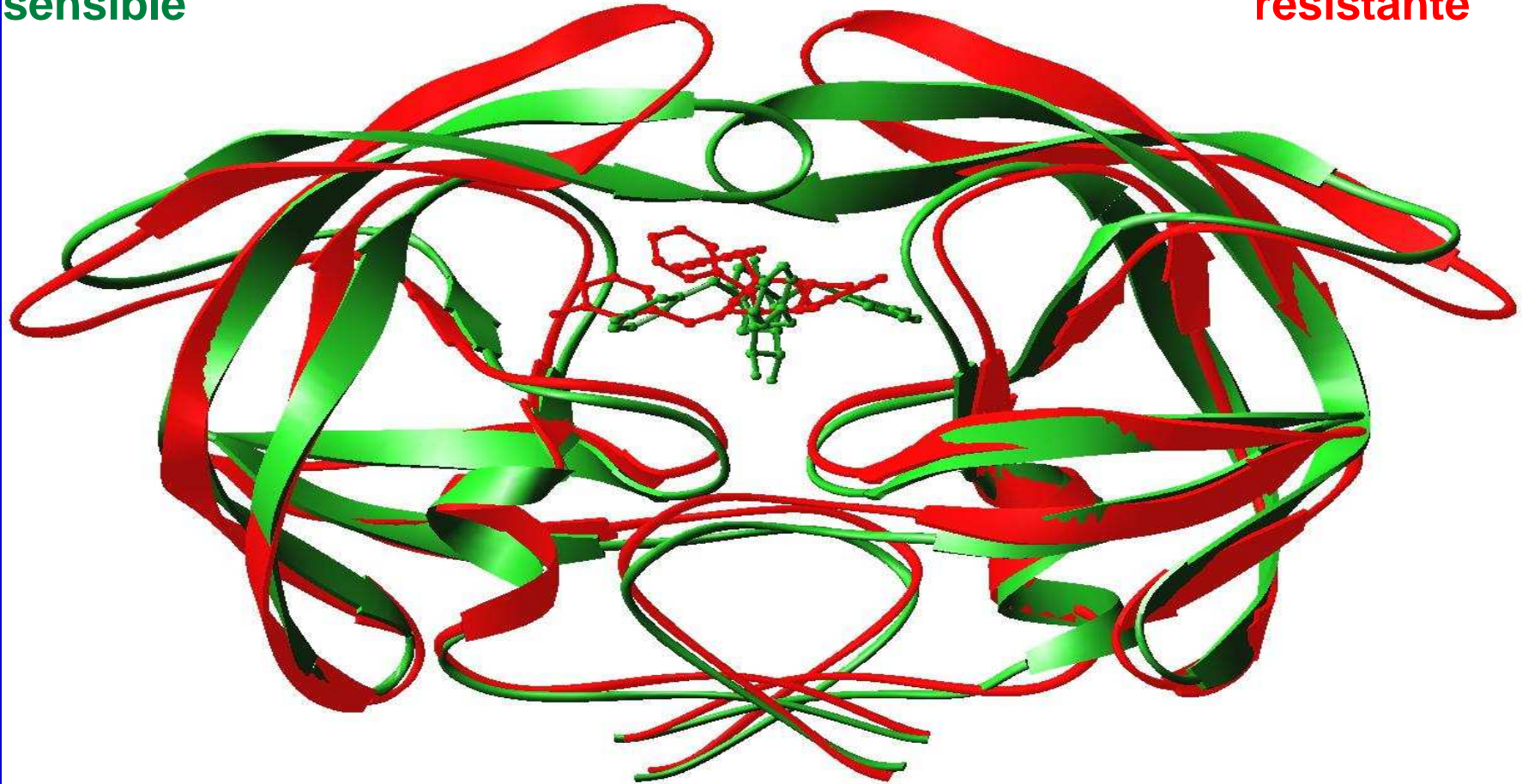
# Interaction entre mutations de résistance aux INTIs et aux INNTIs

- Antagonisme entre L100I ou Y181C et TAMs
- V118I ou H208Y ou T215Y sont responsables d'une hypersensibilité aux INNTIs
- Interaction entre L74V et G190E
  - G190E réduit la fixation des dNTP sur la RT et l'addition de la L74V compense cet effet
- Certaines mutations comme K103N + L100I réduisent le fitness viral et l'addition de la L74V compense cet effet

les mutations de résistance dans la protéase ont pour effet d'agrandir le site de fixation des IP qui se fixent alors moins efficacement

Protease  
sensible

Protease  
résistante



d'après Kovari et al. HIV Res Wkp 2003

# Mutations de résistance majeures et mineures aux inhibiteurs de protéase

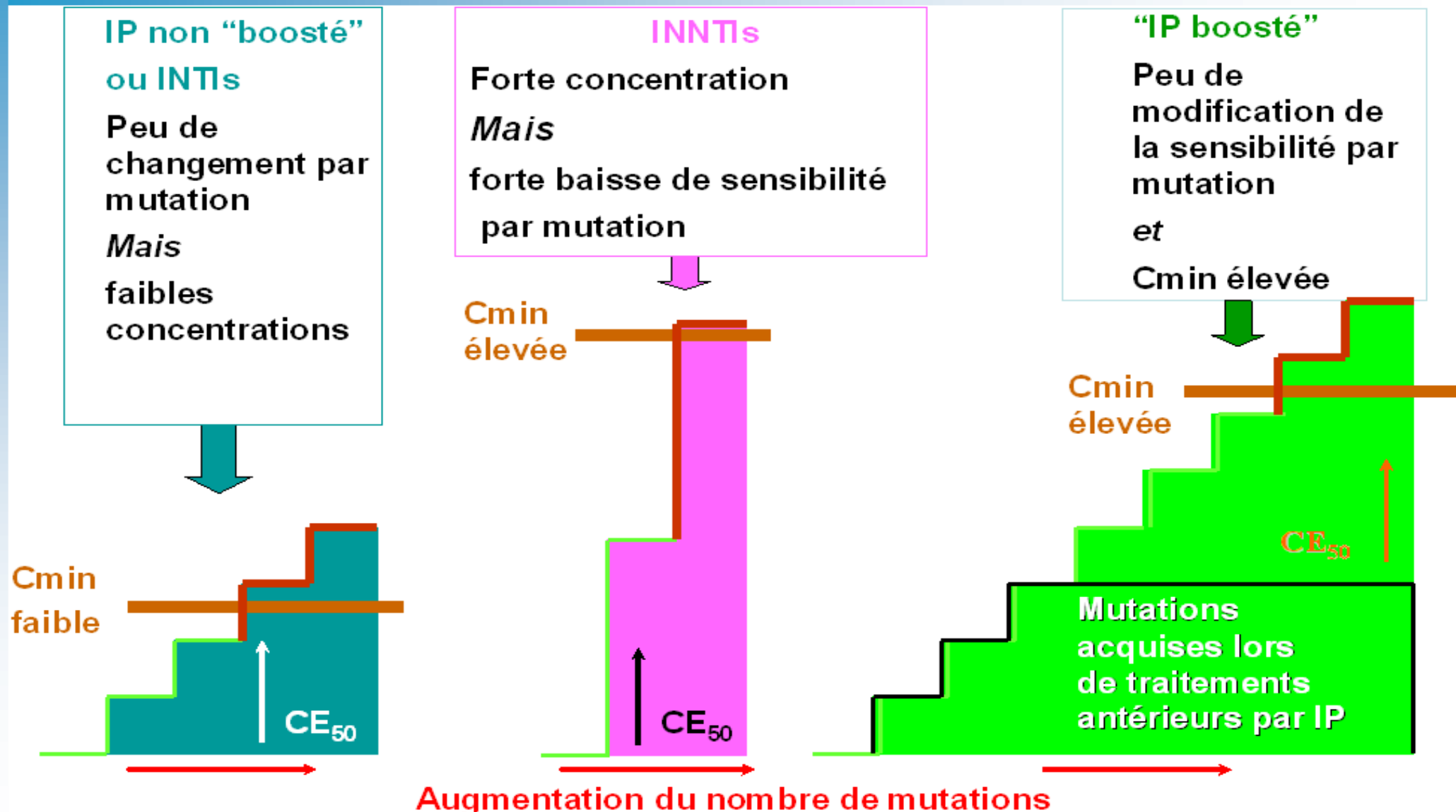
## Mutations de résistance majeures

D30N    M46I/L    I50L/V  
V82A/F/S/T    I84V    L90M

## Mutations de résistance mineures/compensatrices

L10F/I/R/V    K20M/R    L24I/V  
L33F    M36I    I47V    G48V    F53L    I54L/M/V  
L63P    A71T/V  
G73S    N88D/S

# Pharmacocinétique et barrière génétique à la résistance



**Resistance aux IP de première génération  
IDV, SQV, NFV, RTV et LPV**

# Mutations sélectionnées

- IDV:

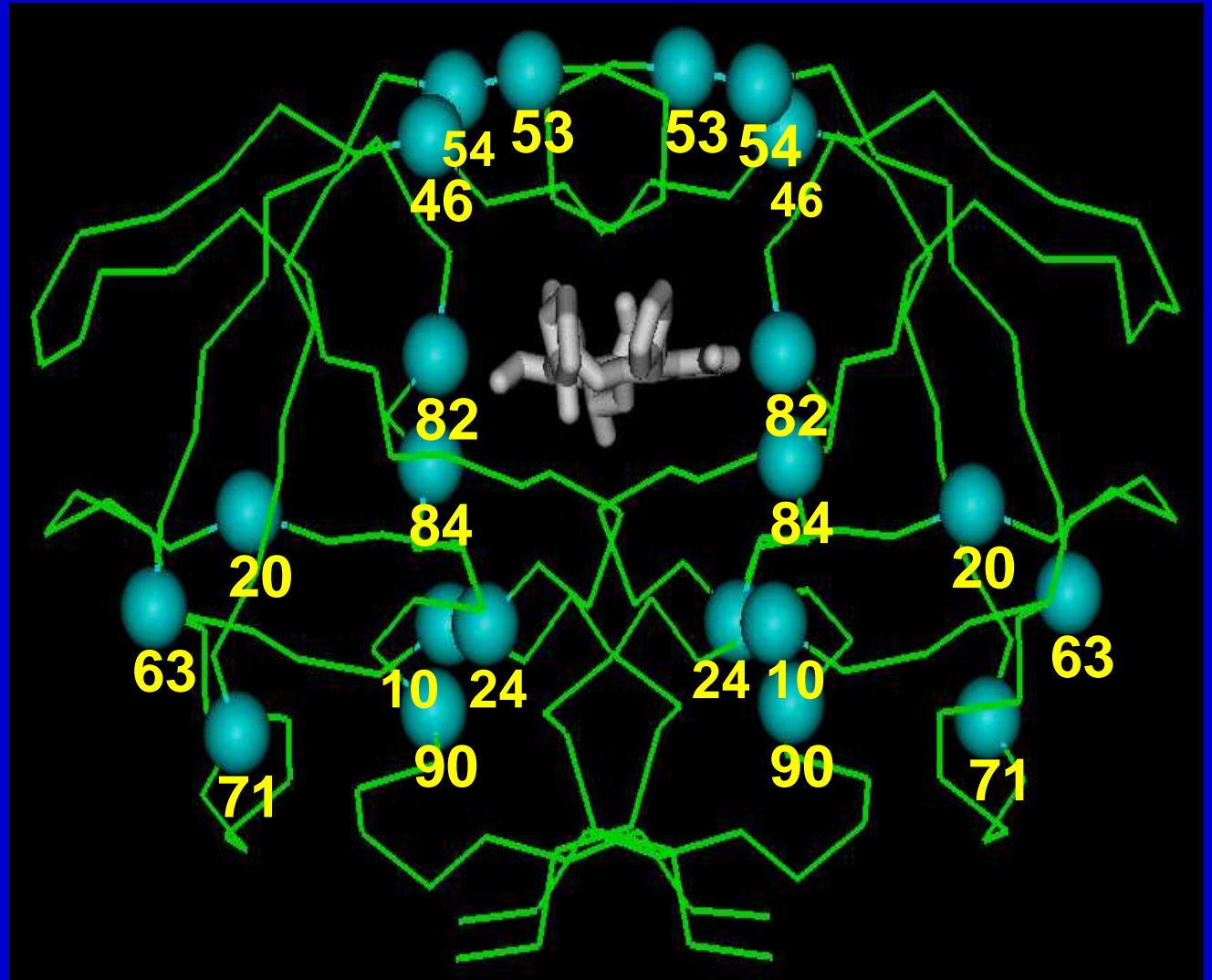
- M46I/L
- V82A/F/S/T
- I84V

- RTV:

- M46I/L
- V82A/F/S/T
- I84V
- +/- L90M

- SQV:

- L90M
- G48V
- I84V



Ces trois IP sélectionnent les mêmes mutations qui impactent le plus souvent toutes les autres IP

## **Peu de résistance après des échecs aux IPs boostés**

- **Echec virologique précoce après un traitement avec IP boosté (ex, LPV/r et FPV/r)**
  - **Quasi absence de sélection de mutations de résistance aux IPs**
  - **Plus faible taux de résistance aux INTIs en comparaison avec les IP non boostés**
- **Il n'est pas recommandé de laisser le virus répliquer sous un traitement avec IP boosté suboptimal, sous peine d'accumulation de mutations de résistance aux IPs à terme**

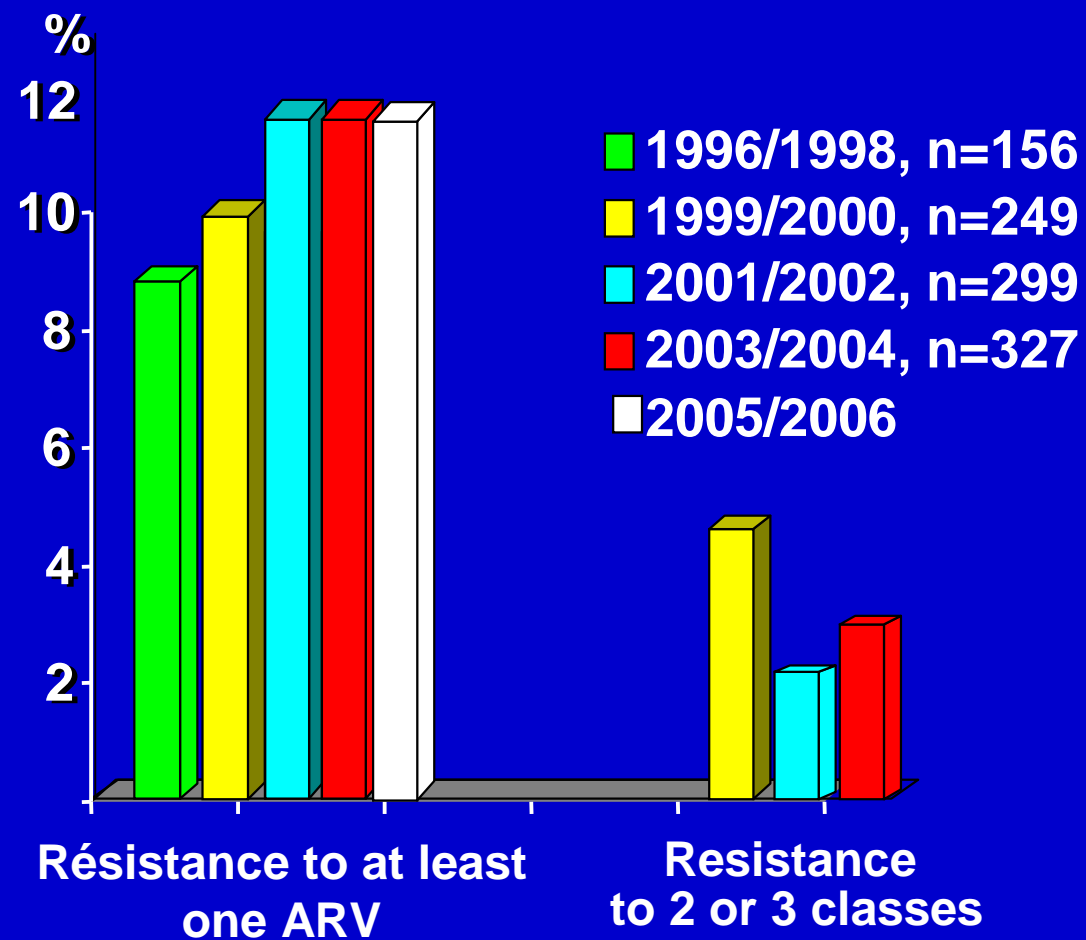
# **Indications des tests génotypiques de R aux antirétroviraux**

- **Primo-infection**
- **Infection récente**
- **Initiation d'un traitement**
- **Echec thérapeutique**

# Réseau de surveillance des virus isolés au moment de la primo-infection ou au moment de la découverte de séropositivité

- Réseau primo-infection
- Cohorte PRIMO (ANRS CO 06)
- Groupe Résistance AC11-ANRS
- **Inclusion de 150 patients par an**
  - **Estimation: 5% des primo-infections, 50% des primo-infections diagnostiquées**
- Réseau patients chroniques
- Groupe Résistance AC11-ANRS
- DO (INVS-CNR)





Harzic AIDS 2002, Chaix AIDS 2003, Chaix-Descamps J. AIDS 2005

# Profil de résistance chez les patients en échec virologique : France, Multivir 2004

- **Résistance à 1ARV : 88%**
- **1 NRTI : 77%**
- **1 IP : 66%**
- **1 NNRTI : 50%**
- **T20 : 7%**
  
- **19% des patients ont un virus résistant à 2 classes d'ARV ce qui représente 3,3% des patients suivis.**