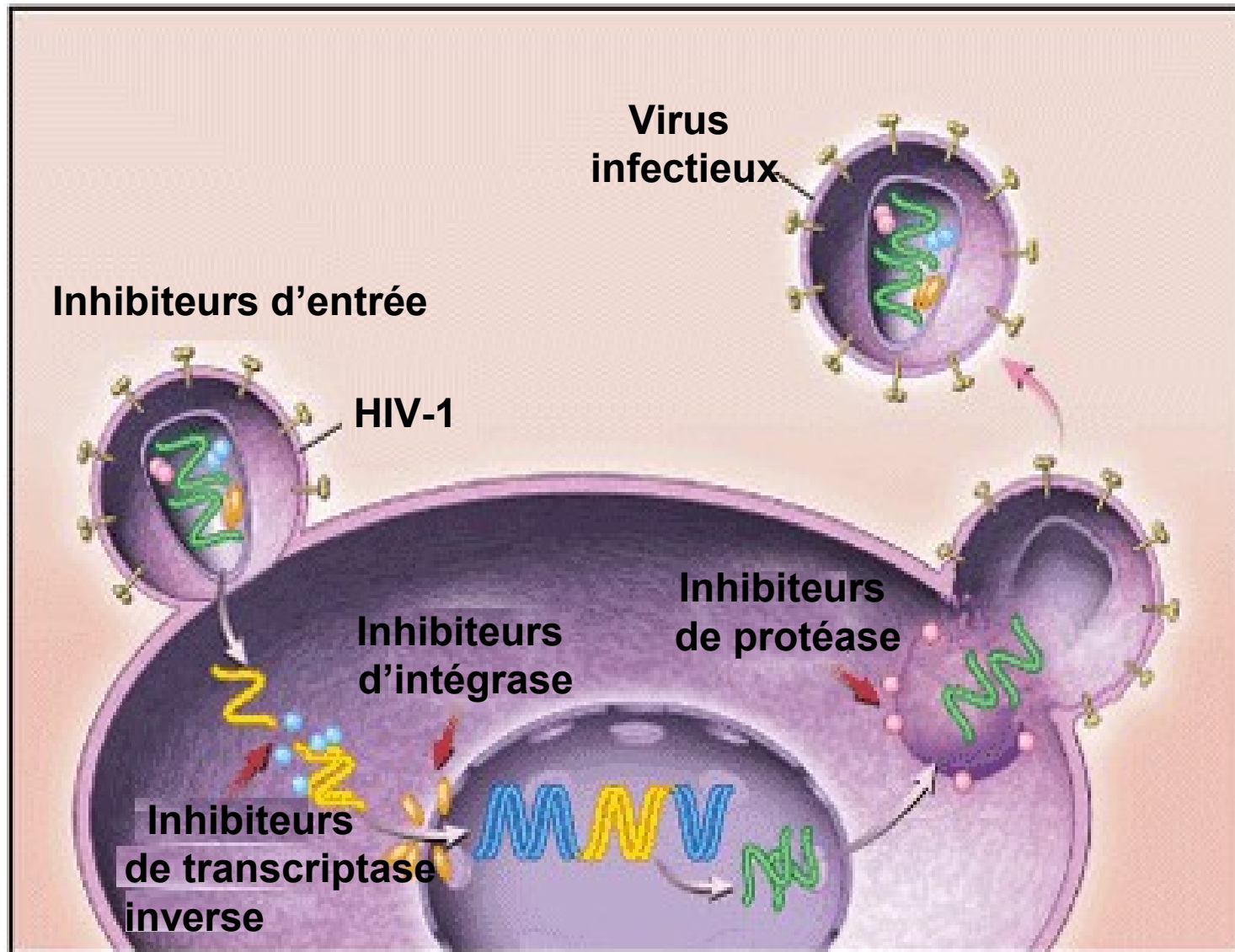


*Echec virologique : du bon
usage d'un inhibiteur de
protéase actif : point de vue
du virologue*

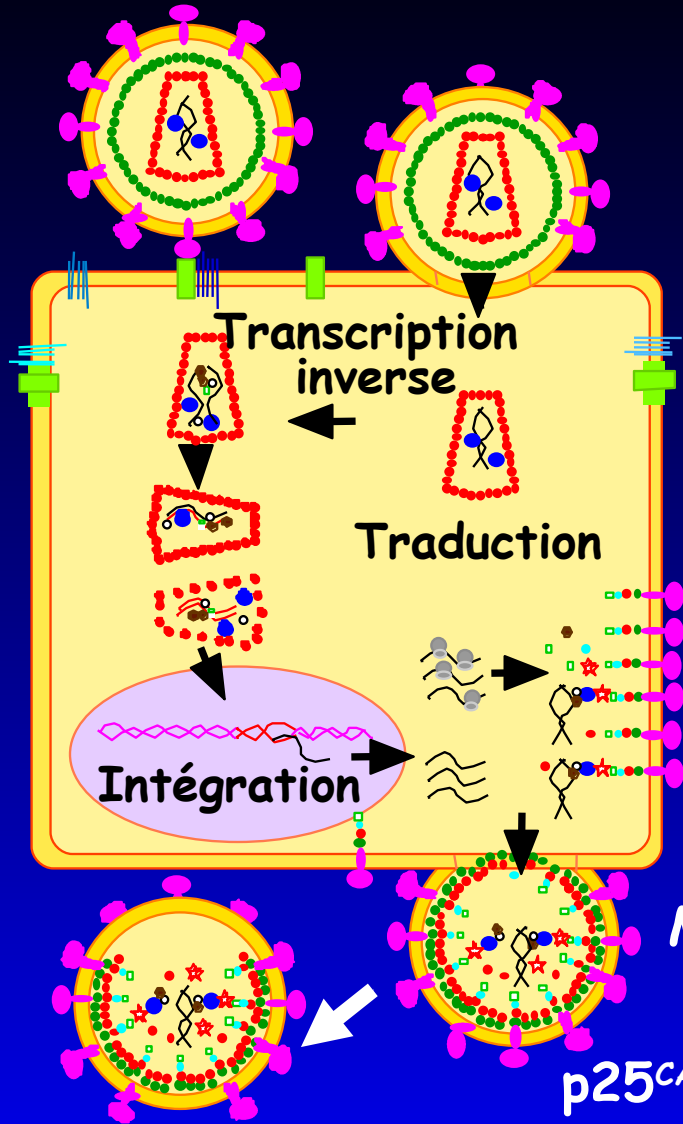
Jacques Izopet

*8èmes JNI
Dijon - 13 juin 2007*

Cibles des antirétroviraux



Blocage de la maturation du HIV



IP - 1G	Saquinavir - Invirase* Ritonavir - Norvir* Indinavir - Crixivan*
IP - 2G	Nelfinavir - Viracept* Saquinavir/r - Invirase* Fosamprénavir/r - Telzir* Atazanavir/r - Reyataz* Lopinavir/r - Kaletra*
IP - 3G	Tipranavir/r - Aptivus* Darunavir/r - Présista*

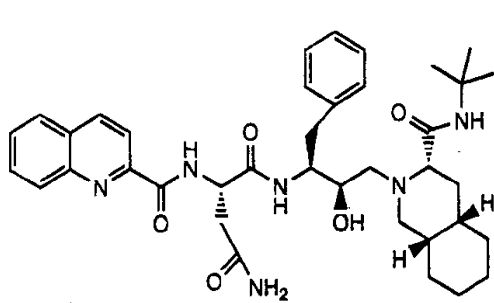
└ Protéase

Maturation

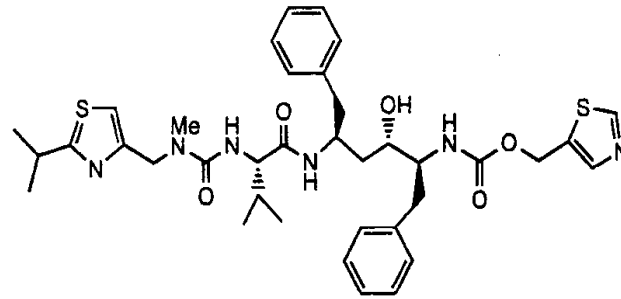
p25^{CA-SP1} → p24^{CA}

PA-457

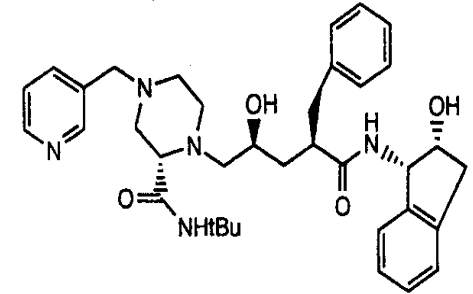
Structure chimique des IP



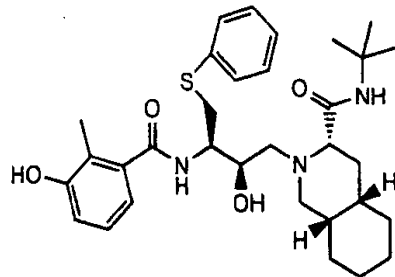
Saquinavir



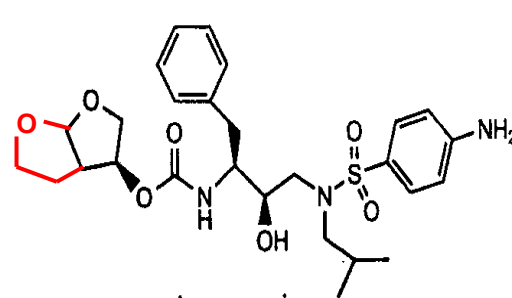
Ritonavir



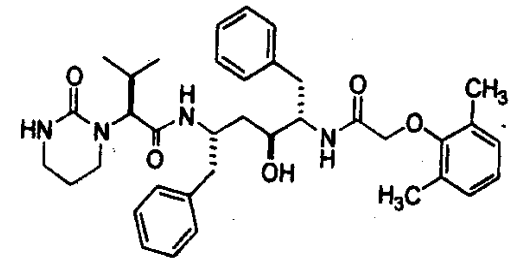
Indinavir



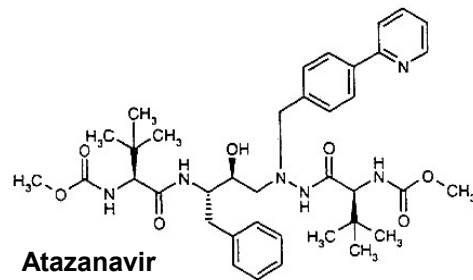
Nelfinavir



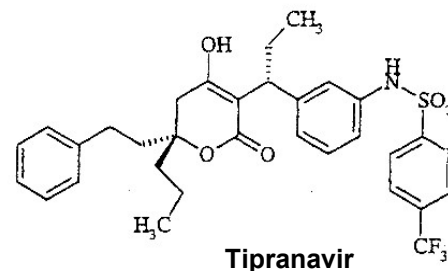
Amprenavir
Darunavir



(ABT-378)



Atazanavir



Tipranavir

Emergence de virus résistants

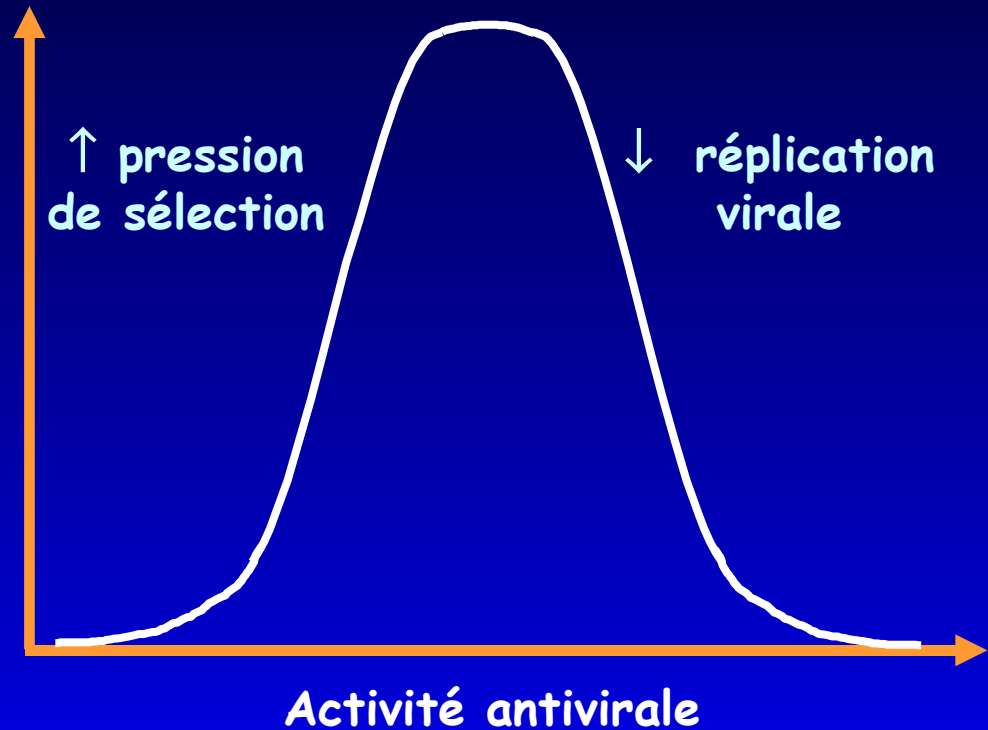
Variabilité génétique du HIV

Taux de mutation ↑
0,25/g/cycle

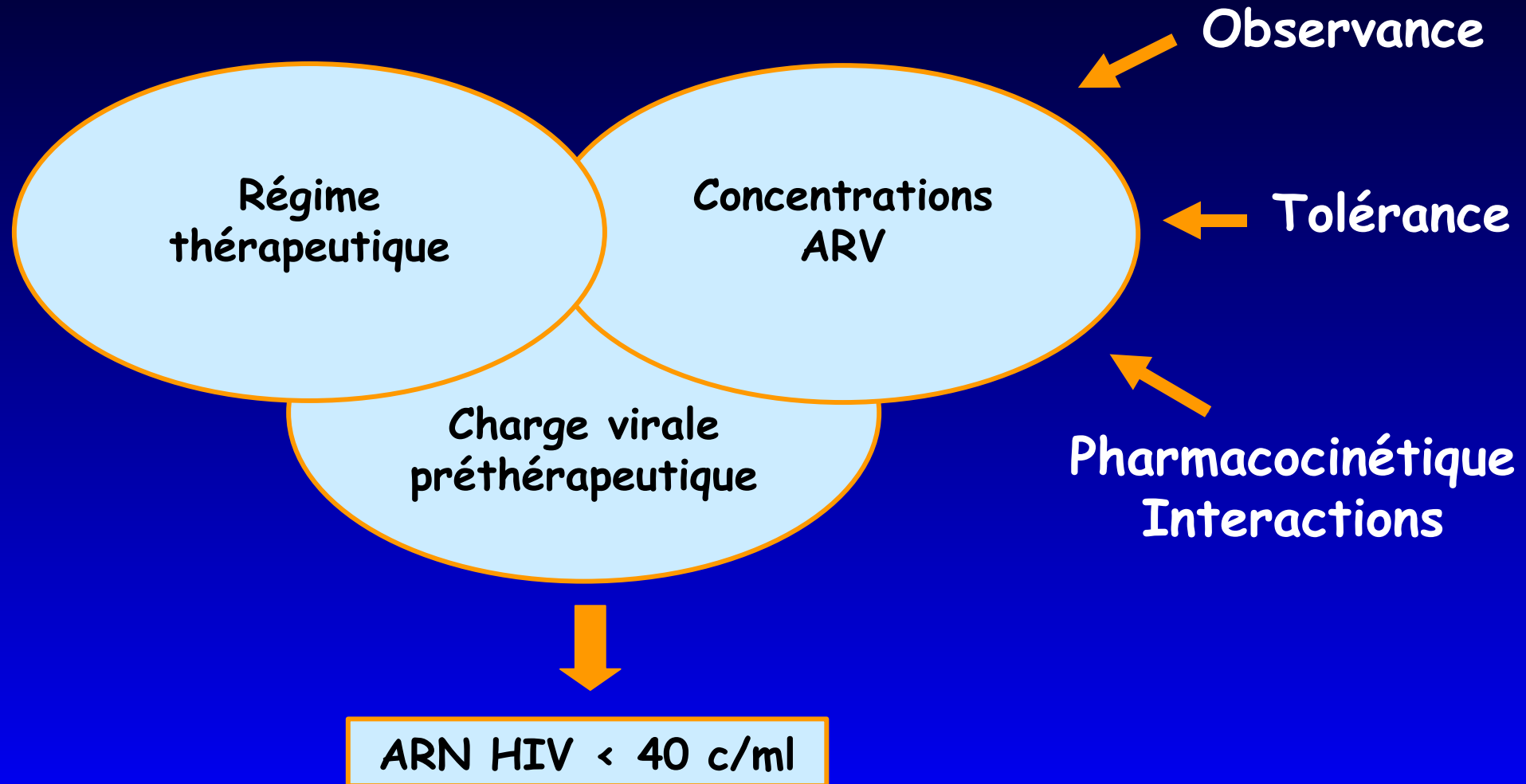
Recombinaisons ↑
3/g/cycle

Dynamique répllication ↑

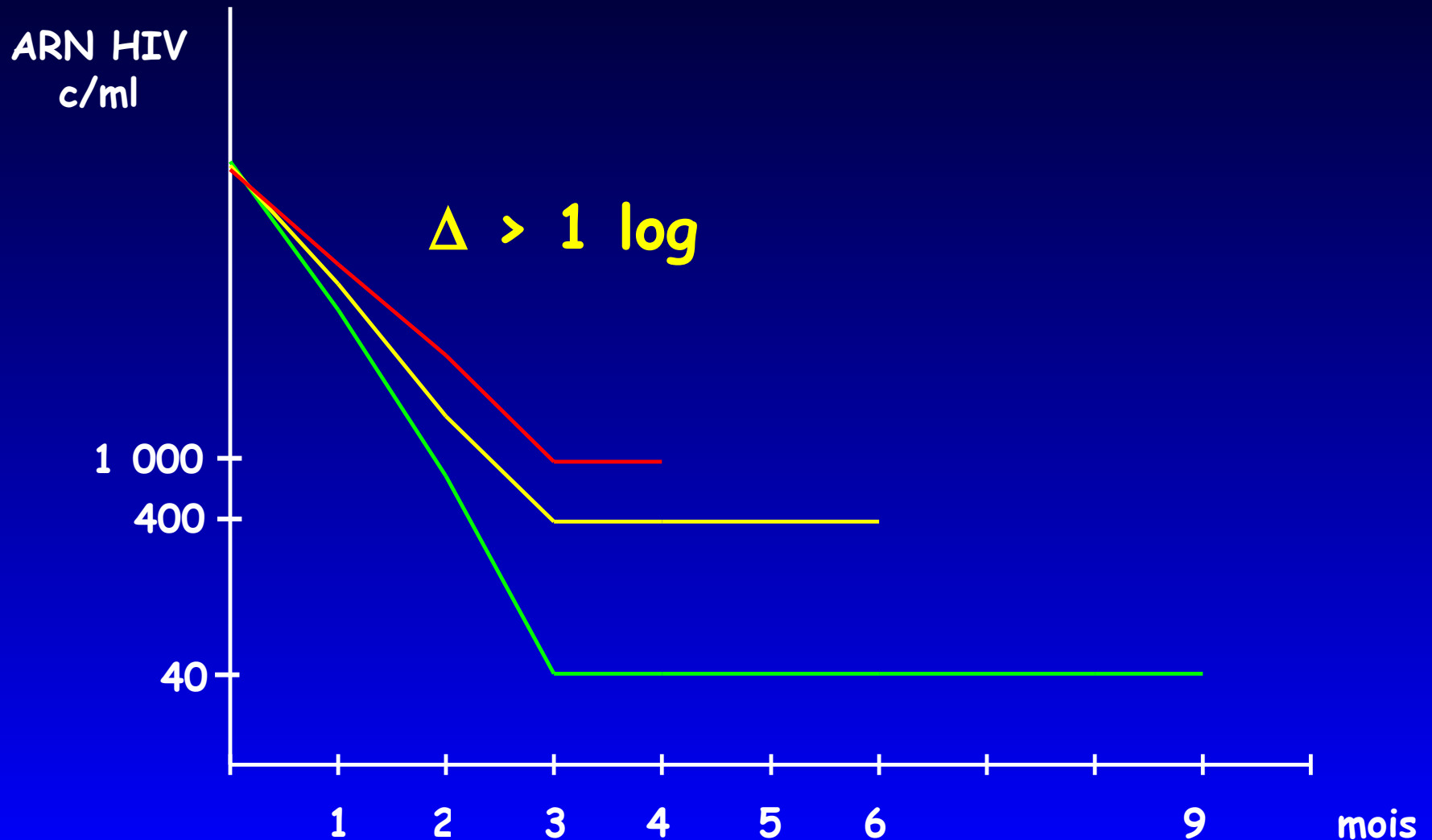
Probabilité



Activité antivirale



Evolution du concept d'efficacité thérapeutique



Preuves du concept

- ✓ Etudes anciennes :
Kempf AIDS 98, Raboud AIDS 98
- ✓ Réponse virologique prolongée après IT :
Izopet AIDS 00 & J Infect Dis 02
- ✓ Etudes plus récentes :
Toro-ENF/Resist-TPV/Power-DRV

Suivi longitudinal > 2 ans

Patient	Traitement antérieur	Traitement efficace	ARN VIH plasmatique (log c/ml)			
			J0	M6	M15	M24
1	AZT+ddC	AZT+3TC+IDV	6,5	< 1,3	< 1,3	< 1,3
2	AZT+ddC	AZT+3TC+IDV	5,0	< 1,3	< 1,3	< 1,3
3	AZT+ddC	AZT+3TC+IDV	3,8	< 1,3	< 1,3	< 1,3
4	AZT+ddC	AZT+3TC+IDV	5,3	< 1,3	< 1,3	< 1,3
5	AZT	AZT+3TC+IDV	6,0	< 1,3	< 1,3	< 1,3

Accumulation de mutations de résistance si ARN > 400 c/ml

- ✓ Sans détérioration immunologique ($\Delta\text{CD4} + 61/\text{mm}^3$)
Kantor AIDS 04
- ✓ Avec détérioration immunologique ($\Delta\text{CD4} - 53/\text{mm}^3$)
Launay AVT 06
- ➔ Relation entre multirésistance et mortalité
Zaccarelli AIDS 05

Mutations associées à la résistance aux IP

✓ Mutations majeures :

↓ sensibilité

↓ capacité réplivative

✓ Mutations secondaires :

↓ sensibilité (avec mutations majeures)

↑ capacité réplivative

≠ mutations de polymorphisme (sous-type +++)

Caractéristiques des mutations associées à la résistance aux IP

- ✓ ↓ affinité de la molécule pour la protéase
- ✓ Emergence +/- rapide selon les molécules
NFV (D30N) > autres IP
Kempf J Infect Dis 04
- ✓ Impact variable sur le niveau de résistance
 - *in vitro* : index de sensibilité
 - *in vivo* : réponse virale

Mutations de résistance IP

IAS-2006

	L		D		M		M			A		V V	I	N L	
NFV	10		30		36		46			71		77 82	84	88 90	
	F		N		I		I			V		I A	V	D M	
	I						L			T		F		S	
												T			
												S			
	L		K L	V	M		M		I	A G		V V	I	L	
IDV/r	10		20 24	32	36		46		54	71 73		77 82	84	90	
	I		M I	I	I		I		V	V S		I A	V	M	
	R		R				L			T A		F			
	V											T			
	L		L				G		I	I		A G	V V	I	L
SQV/r	10		24				48		54	62		71 73	77 82	84	90
	I		I				V		V	V		V S	I A	V	M
	R								L			T	F		
	V												T		
													S		
	L		G K L	V L E M		M	G	I F I	D I	I	A G		V	I I N L I	
ATZ/r	10		16 20 24	32 33 34 36		46	48	50 53 54	60 62	64	71 73		82	84 85 88 90 93	
	I		E R I	I I Q I		I	V	L L L	E V	L	V C		A	V V S M L	
	F		M	F L		L		Y V		M	I S		T		M
	V		I	V V						M	V	T T	F		
	C		T								L A		I		
			V					A							

Mutations de résistance IP

IAS-2006

	L	K L	V L		M I	I F I	L	A G	V I	L
LPV/r	10	20 24	32 33		46 47	50 53 54	63	71 73	82 84	90
	F	M I	I F		I V	V L V	P	V S	A V	M
	I	R			L A	L		T	F	
	R					A			T	
	V					M			S	
						T				
						S				
	L		V		M I	I I		G	V I	L
FPV/r	10		32		46 47	50 54		73	82 84	90
	F		I		I V	V L		S	A V	M
	I				L	V			F	
	R					M			S	
	V								T	
	V		V L		I I I			G L	I L	
DRV/r	11		32 33		47	50 54		73 76	84 89	
	I		I F		V V	M		S V	V V	
						L				
	L I	K	L E M		K M I	I Q		H T	V N I	L
TPV/r	10 13	20	33 35 36		43 46 47	54 58		69 74	82 83 84	90
	V V	M	F G I		T L V	A E		K P	L D V	M
		R				M			T	
						V				

Mesure de la résistance aux IP

✓ Tests génotypiques

- algorithmes établis à partir de corrélations
génotype ↔ phénotype
génotype ↔ réponse virale (AC11-ANRS)
- pb : multiplicité des algorithmes

✓ Tests phénotypiques

- seuils de résistance partielle ou totale
- pb : échelle de résistance variable selon les molécules

Résistance croisée entre DRV/r et FPV/r ?

- ✓ Profils de mutations similaires et résistance croisée *in vitro*
- ✓ Souches APV R : ↓ ARN HIV de - 1,5 log à S48
 $CI50/C_{max} \text{ DRV (x 16) } > CI50/C_{max} \text{ FPV (x2)}$
Parkin CROI 07
- ✓ Souches APV R : ARN HIV < 50 c/ml 35 % à S48 vs 45 % globalement dans Power 1, 2, 3
Picchio CROI 07

Résistance croisée entre DRV/r et TPV/r ?

Analyse de 39 échecs sous DRV

IP	n	Médiane Baseline FC	Médiane Enpoint FC	Médiane Ratio
DRV	39	12,6	91,1	8,1
TPV	39	3,1	2	0,8

Résistance croisée entre DRV/r et TPV/r ?

- ✓ Absence d'influence d'un prétraitement par TPV sur la réponse au DRV au seuil de 50 c/ml (Power 1, 2, 3)
Lefebvre ICAAC 06
- ✓ Données phénotypiques
70 % des isolats TPV R (FC >3) sont DRV S
53 % des isolats DRV R (FC > 10) sont TPV S
De Meyer EHDRW 06

Mutations IP dont la prévalence est naturellement plus élevée pour certains HIV-1 non B

	A	AE	AG	B	C	D	F	G
10L	I,V	I,V	I,V	I,V	I,V	I,V	I,V	I,V
20K	I,R	I,R	I,R,V	R	R	R	R,M	I,V
33L		F,V		V		V,I		
36M	I,L	I	I,L	I	I,L,V,T	I	I	I
46M								L
71A				T,V	T	T		
77V	I	I	I	I	I	I	I	I
82V		I	I	I	I		I	I
93I	L	L	L	L	L	L	L	L,V

Mutations IP sans variabilité liée au sous-type

Variabilité < 1 %

pour HIV-1 A, AE, AG, B, C, D, F, G

L24I

F53L

D30N

154A/L/M/S/Y/V

V32I

G73A/C/S/T

M46I

V82A/F/M/S/T

I47A/V

I84A/C/V

G48V

N88D/S

I50L/V

L90M

Mutations TPV et sous-types HIV-1

- ✓ Etude AC11-ANRS (n = 143)
 - nouveau score : 36 - 53 + 58 + 69 + 89
 - Marcelin CROI 07
- ✓ Mutations prévalentes naturellement pour certains HIV-1 non B
36I, 58E, 69K, 89M
 - résistance naturelle ?