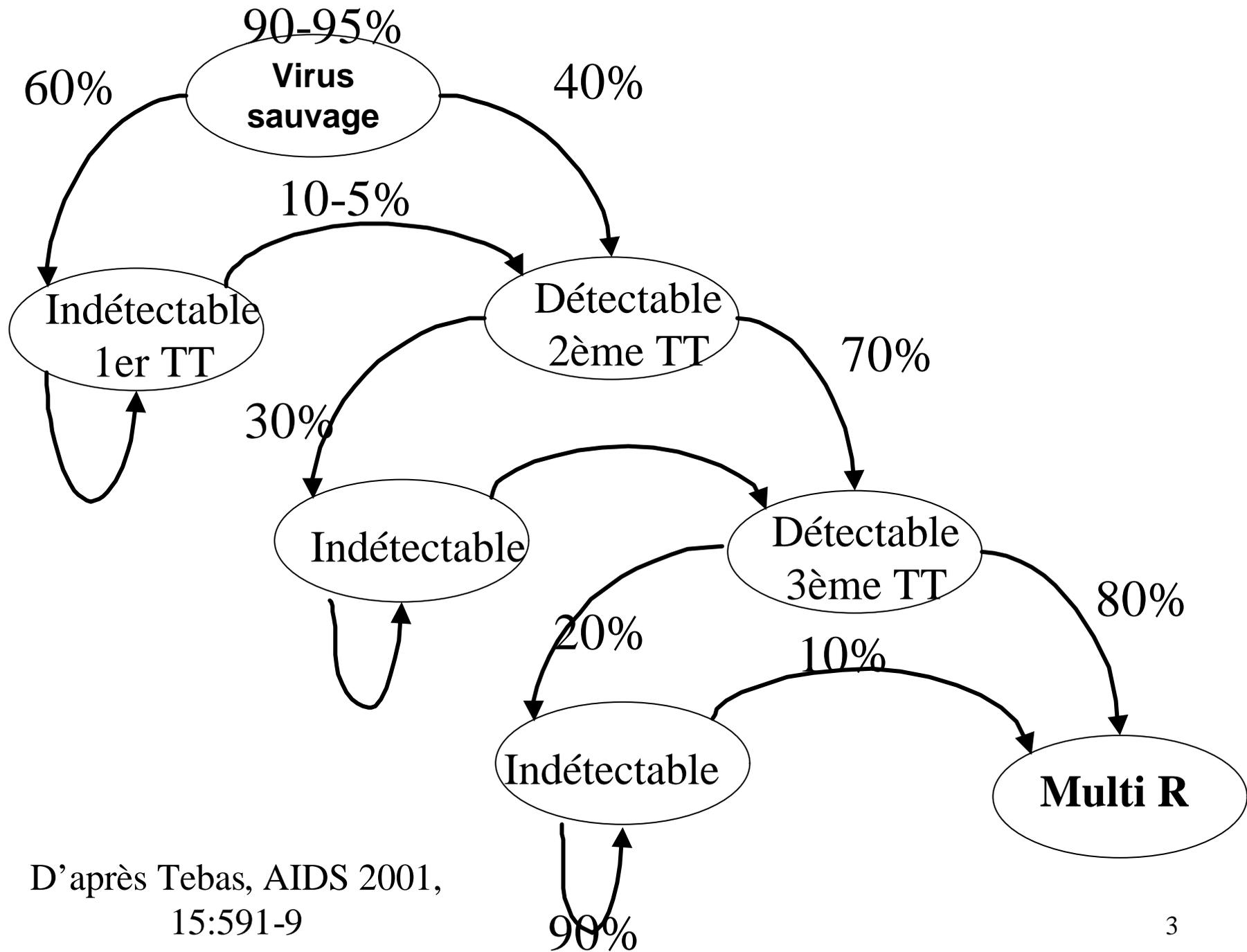


**Pour les patients en échec ou
intolérance aux inhibiteurs
nucléosidiques
Association d 'IP doublement
boostée**

*Professeur P. DELLAMONICA
CHU de Nice*

Ce dont nous disposons

- 18 ARV
- > 73 associations possibles
- Outils :
 - Génotype, phénotype
 - Pharmacologie
 - Observance



D'après Tebas, AIDS 2001,
15:591-9

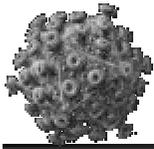
Virus Résistants et Réservoirs

- L'infection d'une cellule par le VIH induit l'intégration **systematique** du génome viral dans le génome cellulaire. Ce provirus (sauvage ou résistant) est une **forme virale génotypiquement stable**.
- Les lymphocytes infectés sont des T CD4+ CD45RO, **cellules mémoires à longue durée de vie** (réservoir). Le système immunitaire préserve les cellules mémoires.
- Les provirus résistants sont **archivés définitivement**.
- L'analyse de l'ADN proviral (dans les PBMC) permet de comprendre le rôle de l'archivage de virus résistants.

**Quelles hypothèses pour
justifier 2 IP ?**

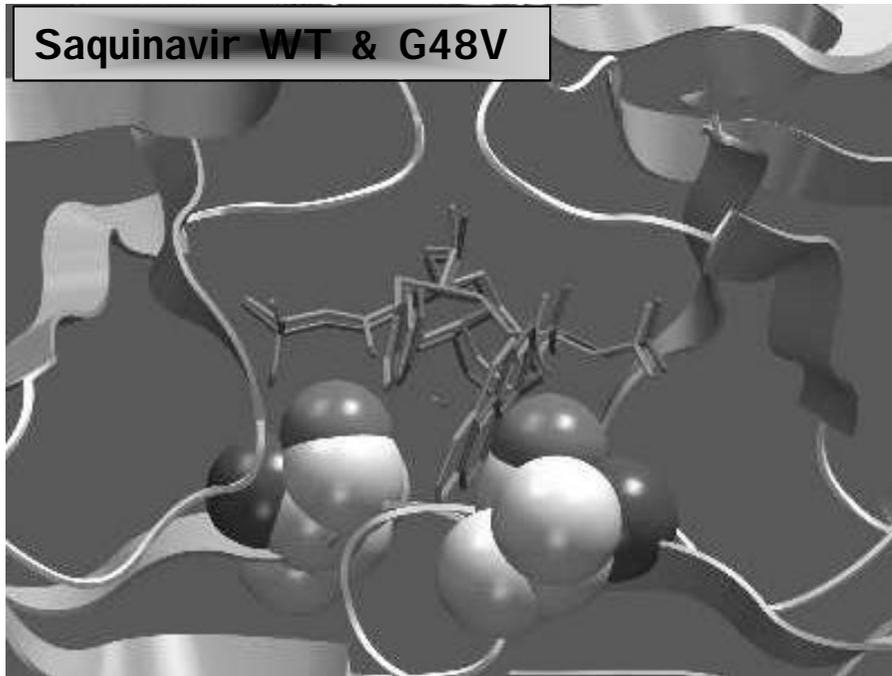
Justifications

- Le site d'action de l'IP est-il mieux saturé si 2 IP sont associées ?
- Un effet synergique est- il possible ?
- Les IP sont fortement liées aux protéines (alfa 1 glycoprotéine acide). L'association augmente-t 'elle la forme libre ?
- Les IP agissent-elles indépendamment l'une de l'autre sur des quasi espèces porteuses de mutations différentes ?

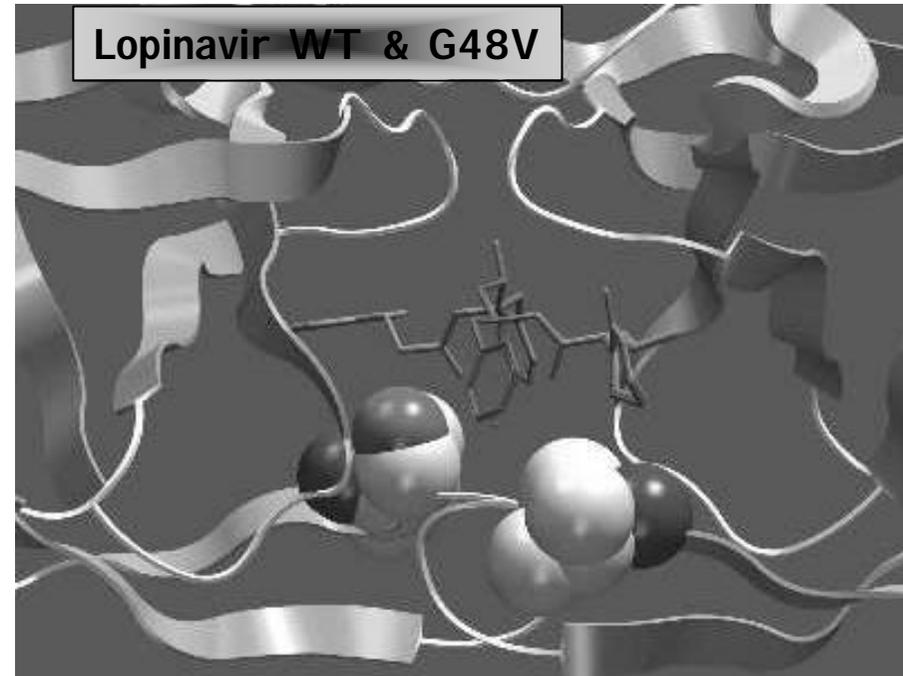


Mécanisme moléculaire au site de l'IP

Lopinavir *versus* Saquinavir G48V



**Valine (V) in position 48
with saquinavir in active site
(purple: PI in wild type, green:
PI in mutated G48V structure)**



**Valine (V) in position 48
with lopinavir in active site
(purple: PI in wild type, green:
PI in mutated G48V structure)**

Lopinavir - Activité synergique in vitro avec saquinavir

Lopinavir +

Anti-HIV activité

saquinavir

synergistique

amprenavir

additif

atazanavir

additif

indinavir

additif

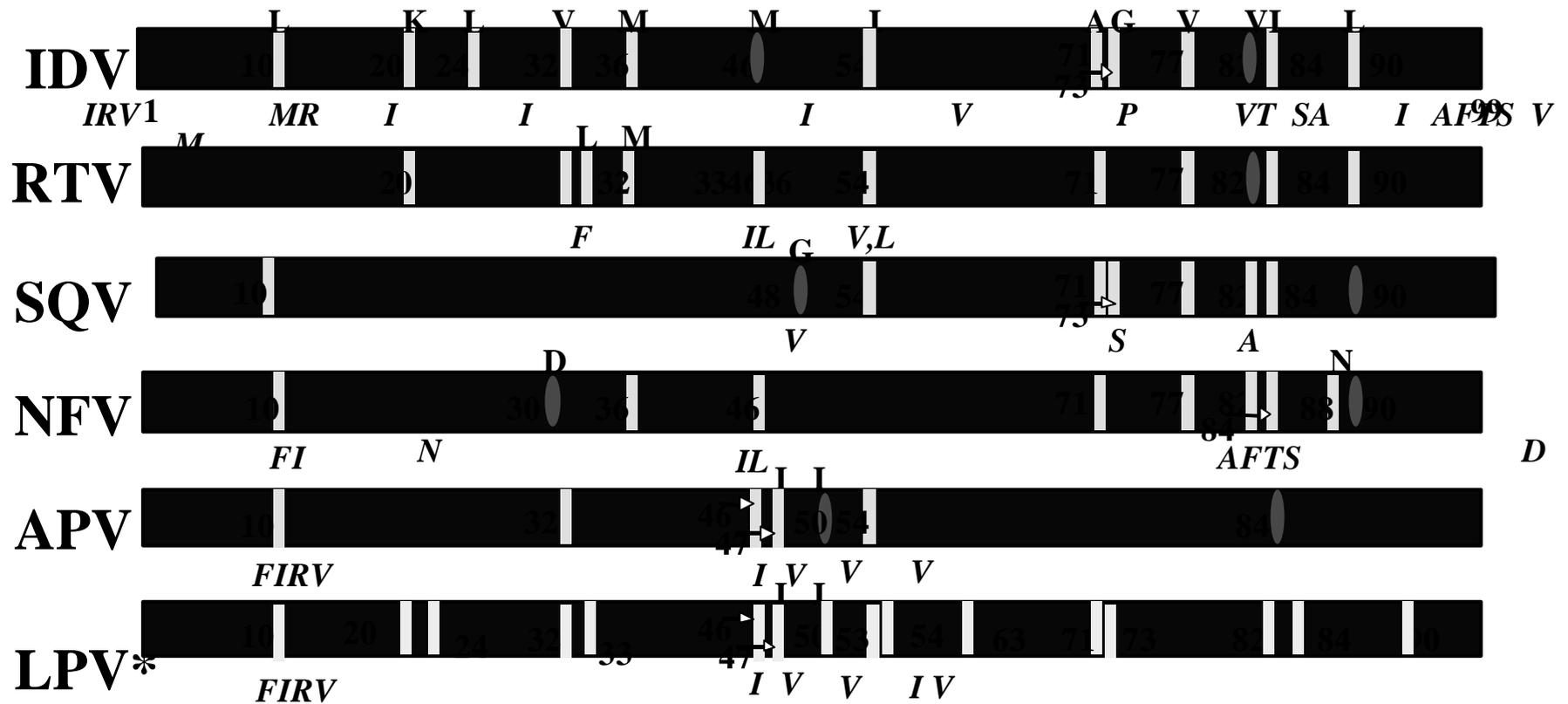
nelfinavir

additif

tipranavir

additif

Mutations et I.P



* resistance >6 mutations

International AIDS society March 15 2003

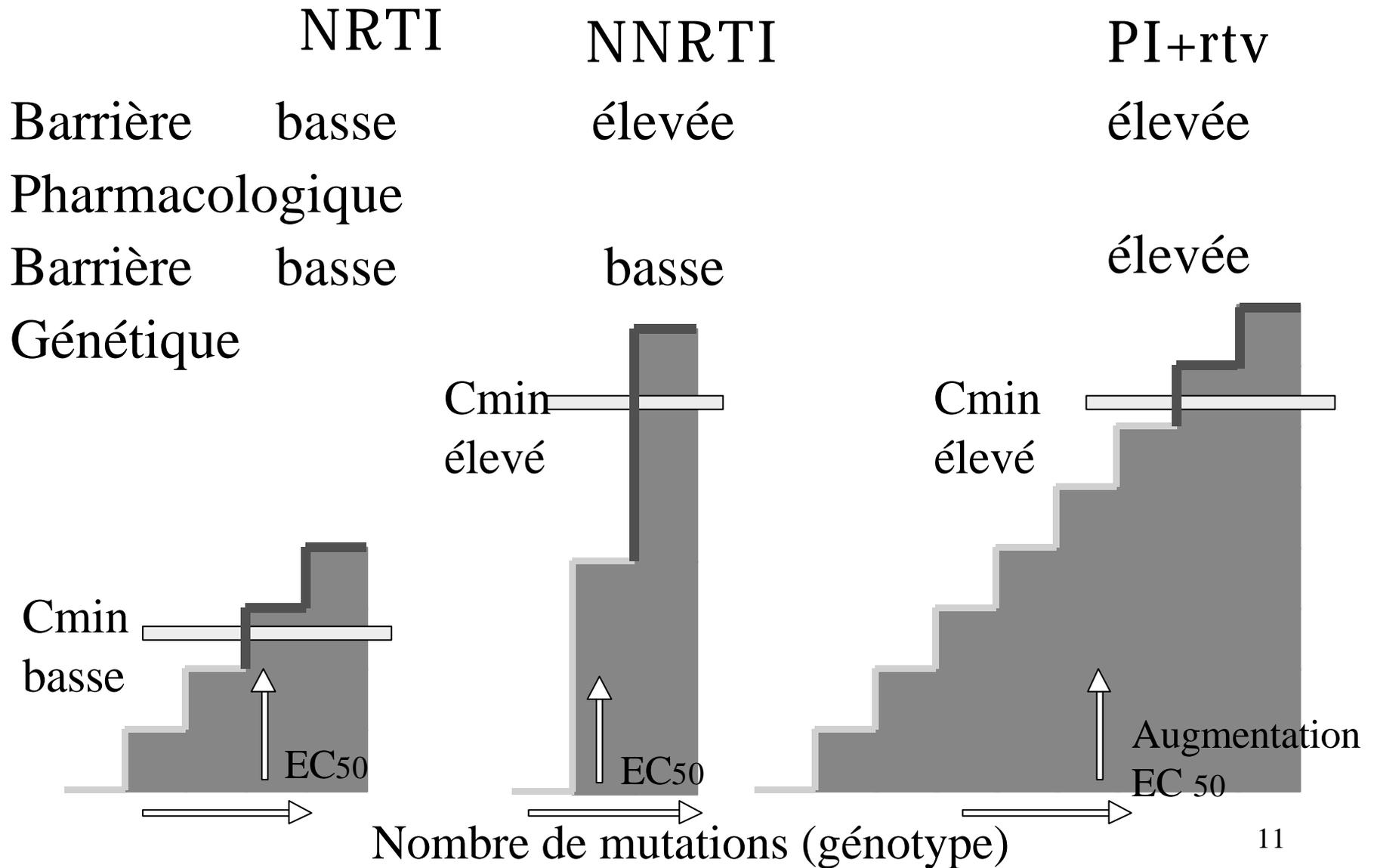
● Mutation majeure ■ Mineure □ Inconnue



Pourquoi l'association de 2 IP a mis aussi longtemps à se poser ?

- Image de toxicité !
- Pas de conscience de l'intérêt d'une barrière pharmacologique et virologique importante pour limiter la sélection de quasi espèces résistantes
- Pas de mutation majeure spécifique pour LPV, pour SQV 48 alors que les mutations universelles des IP : 10, 33, 82, 84, 90

Barrières à la Résistance



Le boost ?

- Les concentrations sériques de Ritonavir(RTV) nécessaire pour booster sont faibles et sont peu à risque de sélection de mutation (sauf mineures) si le spectre des 2 autres IP recouvre celui du RTV
- Des concentrations sériques faibles de RTV sont efficaces pour augmenter les concentrations de LPV et de SQV ce qui ne rend plus nécessaire les adaptations pharmacologiques pour l'efficacité, mais la tolérance

**Association d'IP doublement
boostées
Essais cliniques**

Motifs pour l'association de 2IP boostées

- Toxicité mitochondriale
- Hyperlactatémie symptomatique
- Acidose lactique
- Stéatose hépatique
- Toxicité hématologique
- Neuropathie
- Myopathie
- Lipoatrophie
- **Et surtout résistance et échec**

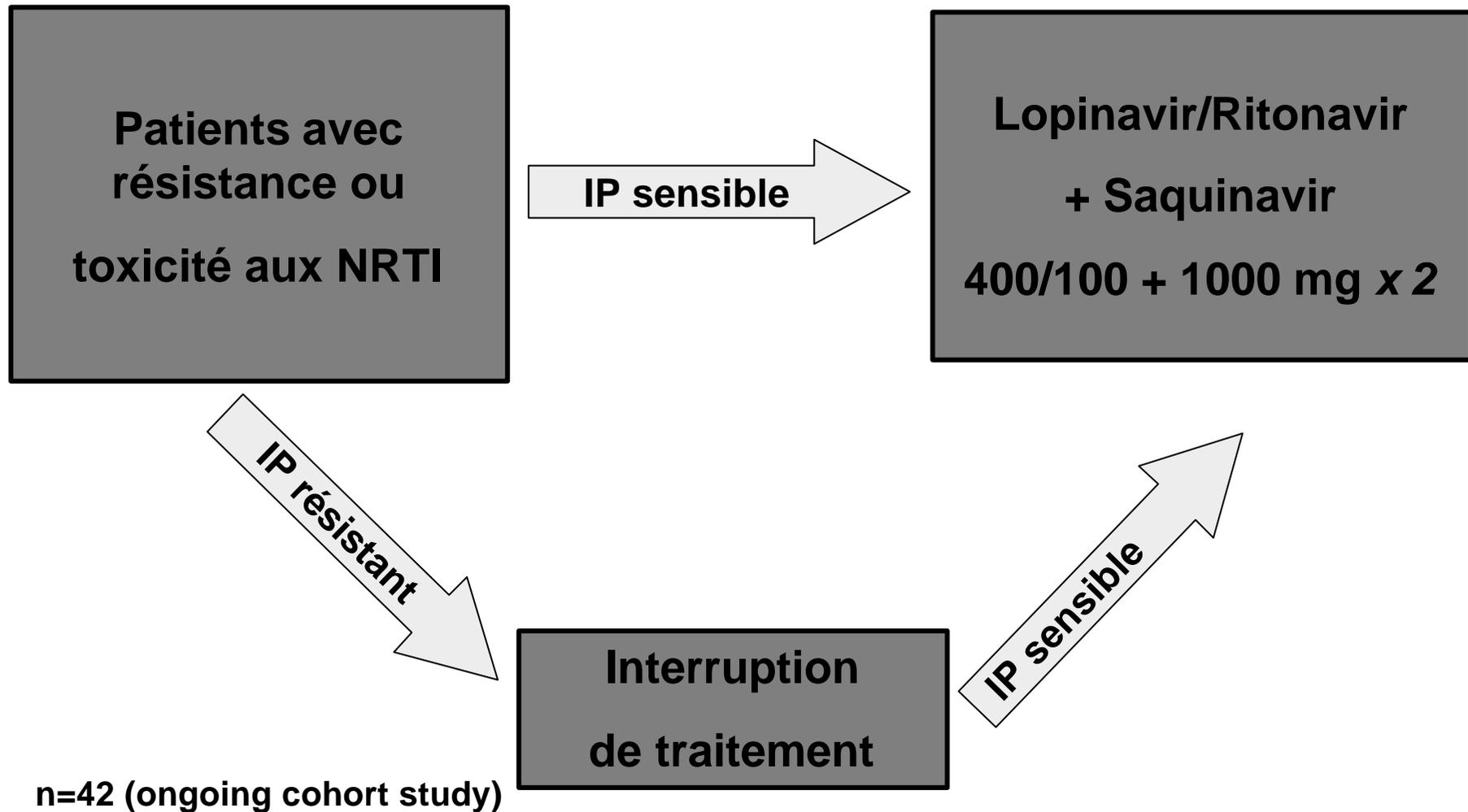
Effets indésirables graves (EIG) survenus lors d 'un premier traitement - Cohorte NADIS - Nice

- Objectif: évaluer les incidences et risques relatifs des EIG
- Population d 'étude : 1330 patients naïfs.
 - 1098 patients (82.5%) : pas d ' EIG
 - 232 (17.5%) : au moins 1 EIG
- Méthode statistique d 'analyse: Régression de Poisson
- Covariables:
 - Combinaison thérapeutique,
 - Sexe,
 - Age au début ([16ans;41ans] / [41ans;70ans])
 - Hépatite, (HBV] -HCV]-/HB+ ou HCV+ ou HBV-HCV+)
 - IMC au début du traitement (normal/sous-poids/surpoids),
 - Mode de contamination (toxico/homo ou bi/hétéro/autres)
 - Stade CDC au début du traitement (A/B/C)

Évaluation des effets indésirables graves (EIG) survenus lors d 'un premier traitement ft/t

Traitement reçu/ facteur de risque	Variation du risque d'E.I.G.	Traitement de référence	p
mégaHAART	2,7 fois PLUS	2 IN + IP	p < 0,000 1
2 IN + INN	1,5 fois PLUS	2 IN + IP	
3 IN	3,5 fois PLUS	2 IN + IP	p < 0,000 1
Mono-bithérapie	<i>0,5 fois MOINS</i>	2 IN + IP	p < 0,000 1
Patient âgé > 41 ans	1,6 fois PLUS	Patient plus jeune	p < 0,000 1
Patient co- infecté	1,3 fois PLUS	Patient mono- infecté	p = 0,000 8

SQV/LPV/r sans NRTI



Caractéristiques des patients

	Tous patients N=42
Sexe - Femme	8 (19%)
Age au début LPVr/SQV	41
CD4 lors de l'échec (cells/mm³)	156,5
CD4 au début LPVr/SQV (cells/mm³)	131
CV médiane (copies/ml)	2950 (3.5log₁₀)
CV médiane au début LPVr/SQV (copies/ml)	165500 5.2
Motifs du passage à LPVr/SQV:	
- toxicité, N (%)	16 (38%)
- résistance, N (%)	26 (62%)

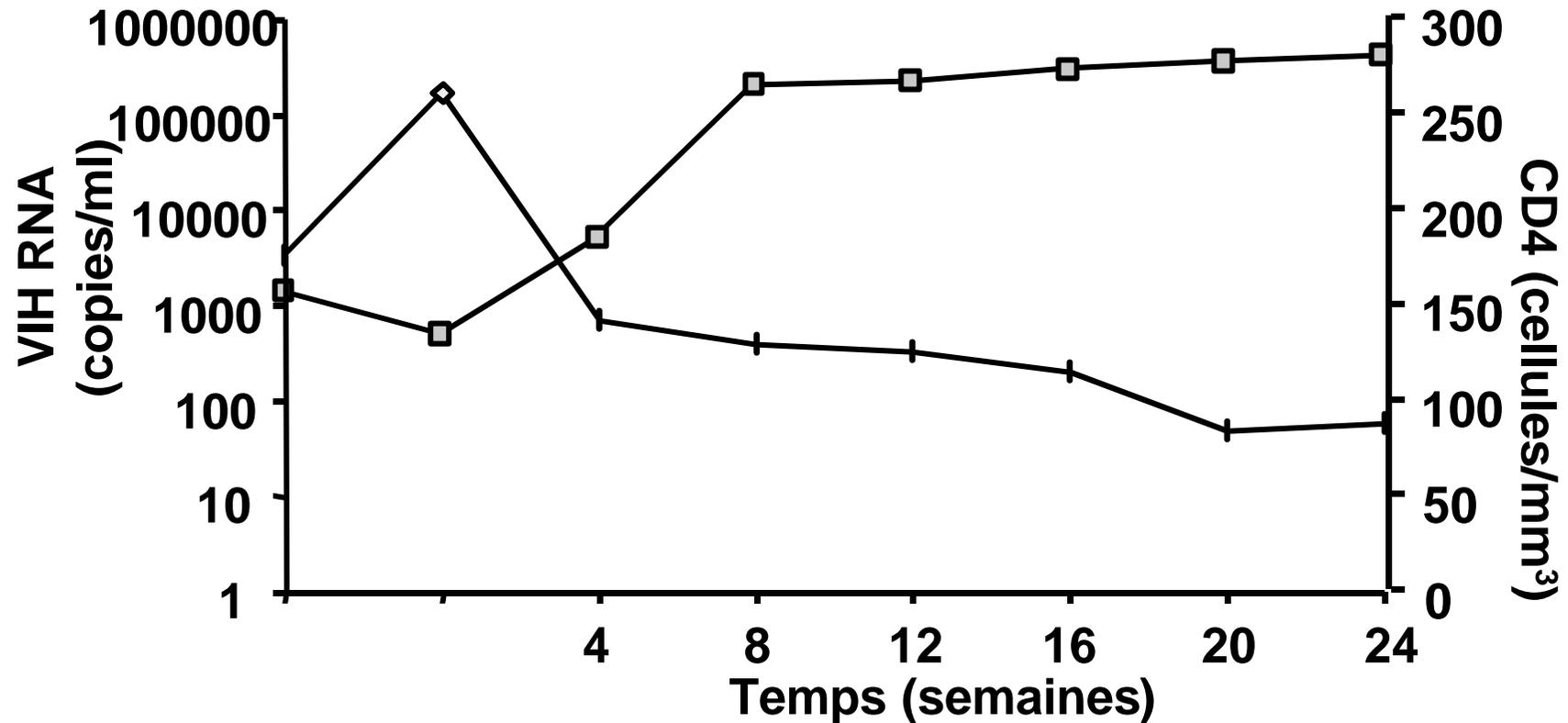
Caractéristiques des patients (2) : historique thérapeutique (IP)

	Tous patients N=42
Mediane temps sous ART	78 mois (15-154)
Mediane nombre de traitement	9,5
Mediane nombre de IP	3
Exposition préalable de LPVr, N (%)	11 (26%)
Exposition préalable de APV, N (%)	9 (21%)
Exposition préalable de SQV, N (%)	20 (48%)
Exposition préalable de IDV, N (%)	33 (79%)
Mediane nombre de drogue dans le dernier traitement	4
Dernier traitement de LPVr/SQV, N (%)	23 (55%)
Patients non exposés aux IP (%)	4 (9%)
Interruption avant début de LPVr/SQV, N (%)	27 (64%)

Résultats cliniques

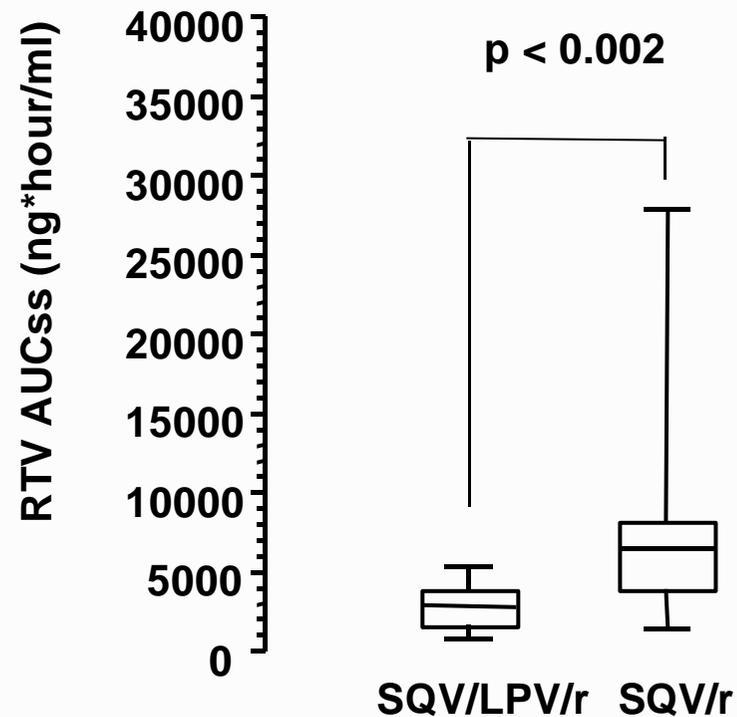
	Tous patients N=42
Temps médian sous traitement	38 semaines (0.5-111)
Une thérapie, N (%)	33/42 (81%)
Nombre d'arrêts	9/42 (21%)
Motifs d'arrêt: - échec virologique - échec non virologique - échec virologique et toxicité	5 3 1
CD4 à 24 semaines	280 cells/mm³
CD4 augmentation depuis début de LPVr/SQV	+ 149
CV médiane à 24 semaines	60 copies/ml (1.7 log10)
VL de croissance	- 3.5 log

SQV/LPV/r (1000/400/100 mg x 2) sans NRTI, CV et CD4 médian

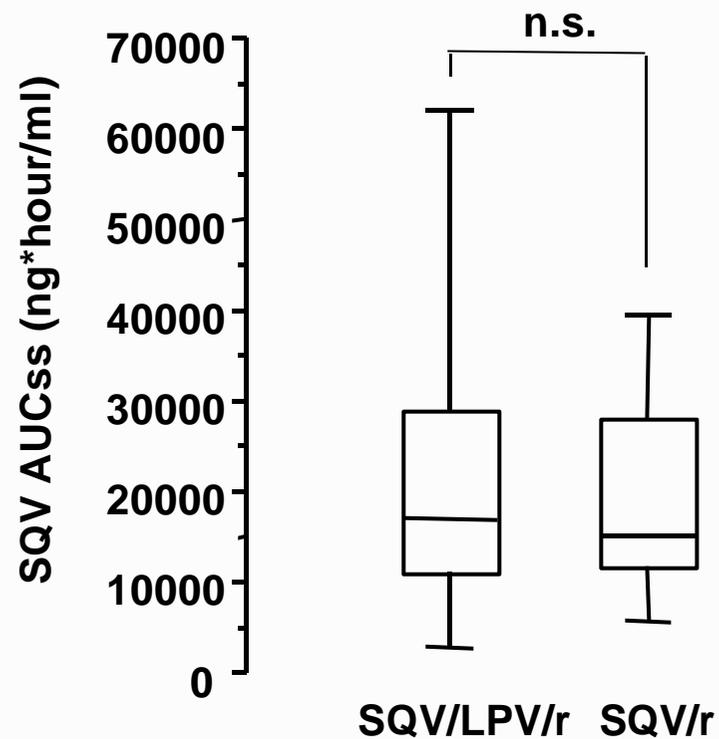


n =	41	39	30	30	23	24	20
n =	41	40	35	36	30	27	21

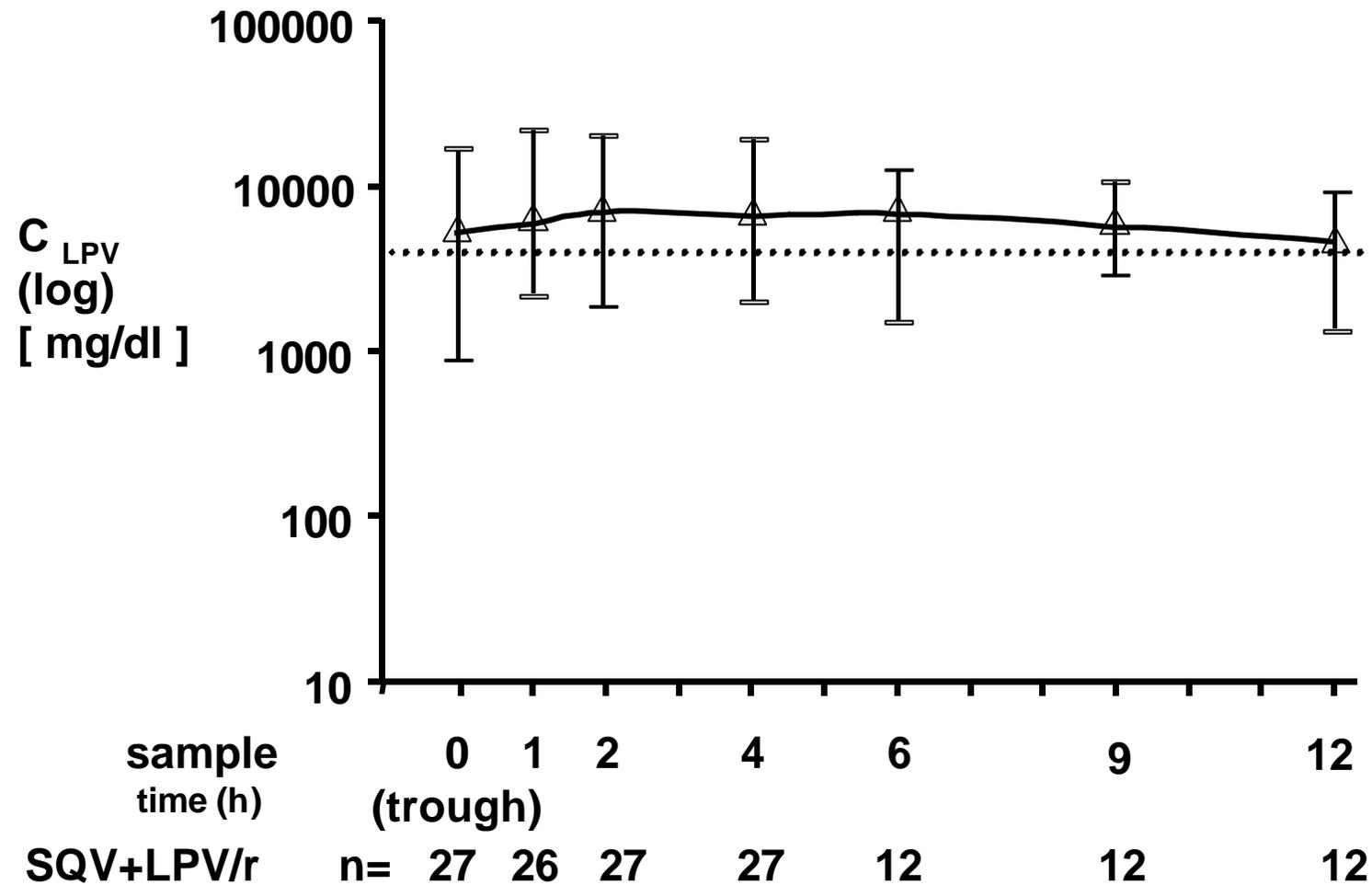
AUC du RTV 100mg x 2, soit avec lopi 400/SQV 1000 x 2 ou saqui 1000 x 2



AUC de SQV 1000mg x 2 avec soit LPV 1000mg/ RTV 100mg x 2 ou RTV 100mg x 2 co-administré



Absence de modification du profil cinétique pour le Lopinavir associé au Saquinavir



SQV/LPV/r sans NRTI

Conclusions

- Les patients qui ne peuvent être traités par NRTI du à resistance ou toxicité mais qui sont IP sensibles, le double boost SQV + LPV/r est une option.
- La médiane de décroissance de la CV est de 3.3 \log_{10} ml et la médiane de l'augmentation des CD4 est de 146mm³ à 24 semaines

Les patients IP résistant peuvent bénéficier de cette strategie d'après réémergence

SQV/LPV/r 1000/400/100 mg x 2/24h - Conclusion

“ Lopinavir/ritonavir et saquinavir-sgc : bonne tolérance chez patients stade avancé, même sur le plan métabolique”

“Résultats immuno-virologiques intéressants.
Mécanisme d'action ?”

Essais de double boost + NRTI

SQV/LPV/r 1000/400/100 mg *bid*

	<i>n</i>	Efficacité (ITT)
SQV/LPV/r + NRTI		
Ruiz	24	36% <80/ml at 24wks
Hellinger	28	42% <50/ml at 24wks
Smith	36	26% > -0.8 log at 48 wks
Zala	23	39% <500/ml at 48 wks

1) Ruiz *et al.* 9th CROI, 2002; poster 421-W

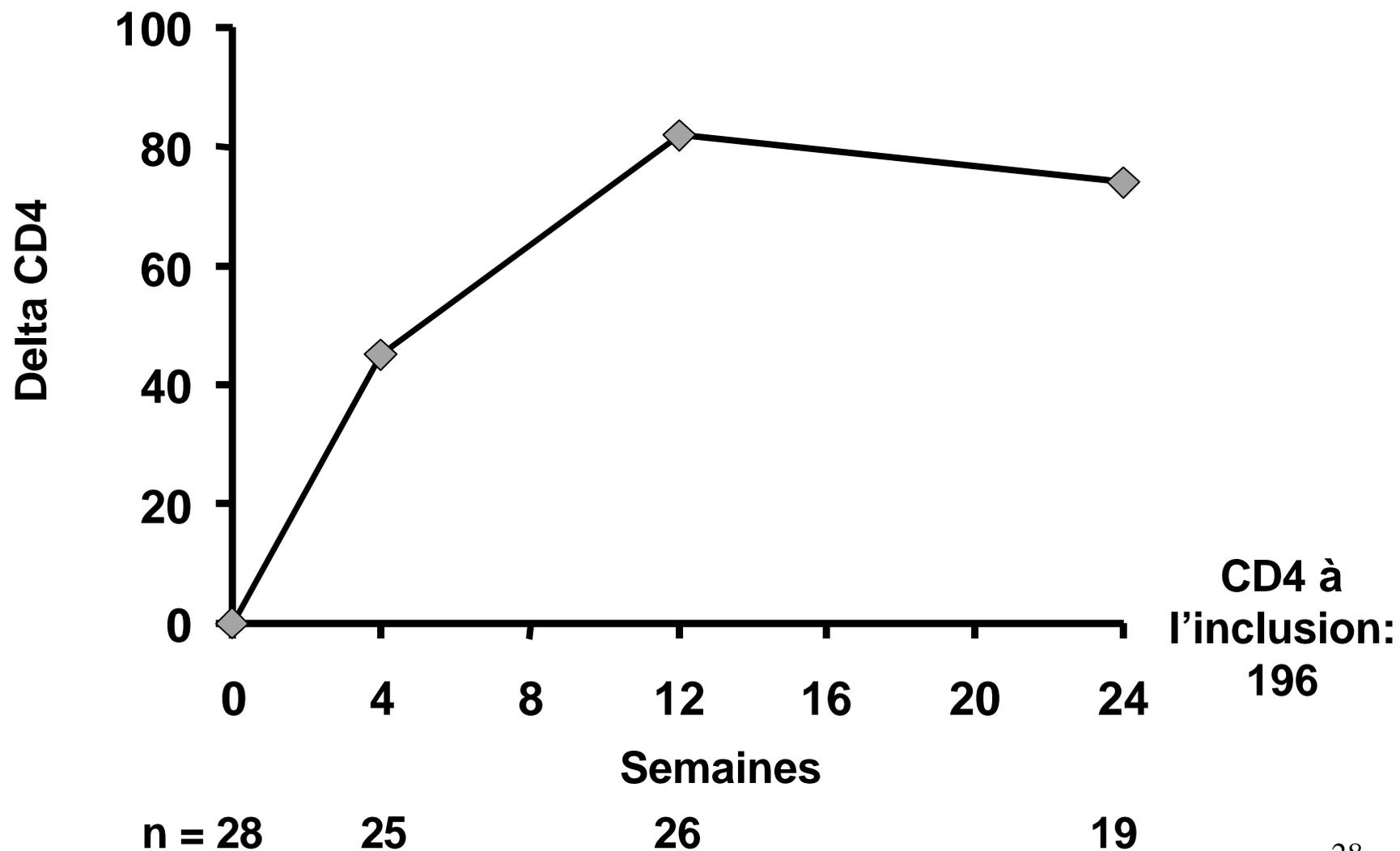
3) Smith *et al.* XIV IAC, 2002; poster TuPeB4547

2) Hellinger *et al.* 9th CROI, 2002; poster 451-W

4) Zala *et al.* XIV IAC, 2002; poster TuPeB4492

Modification des CD4 (PIE study)

Saquinavir/lopinavir/r 1000/400/100 mg x 2



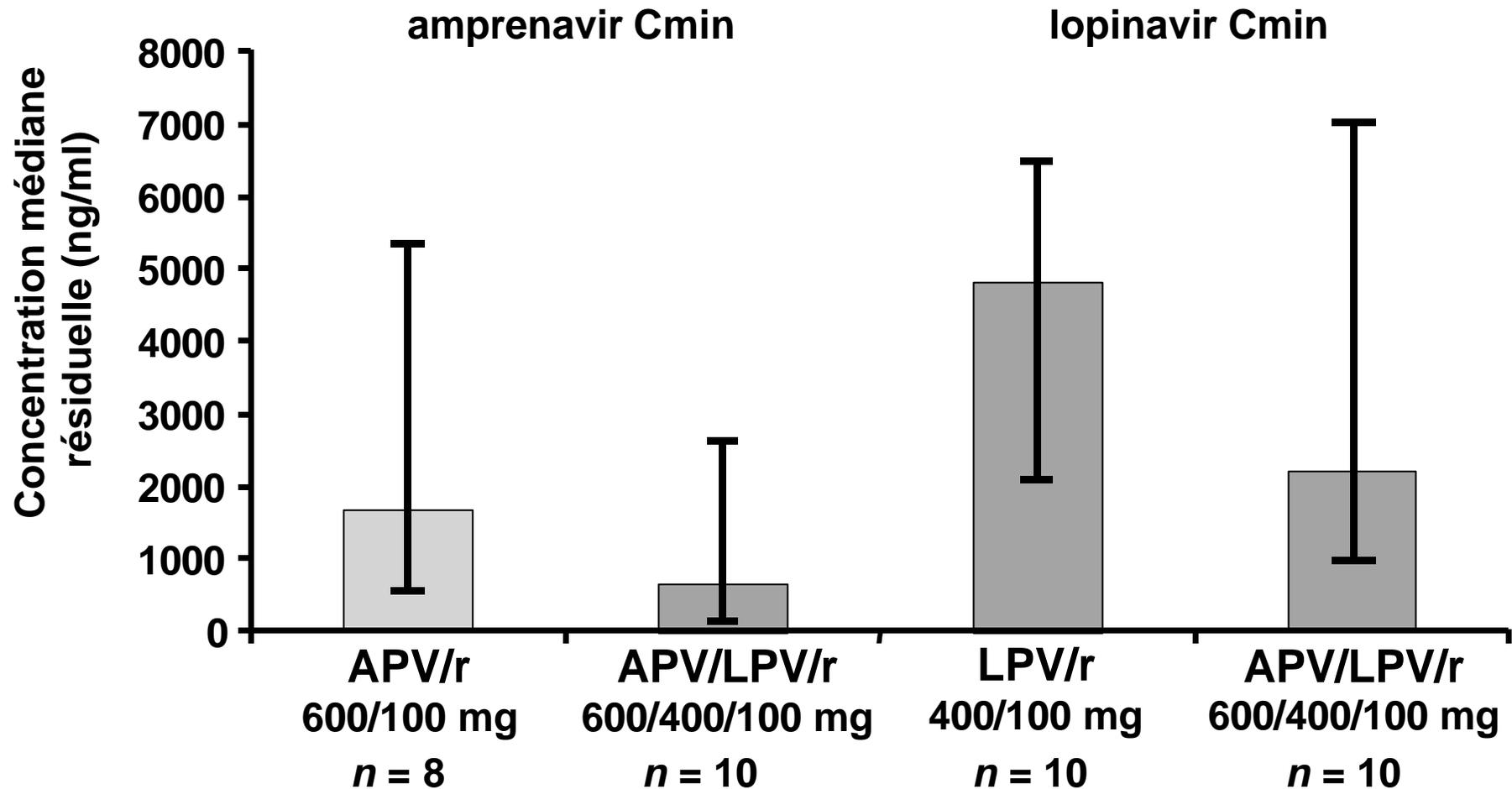
Peu de sortie d'essai en rapport avec la tolérance ou l'échec virologique – SQV/LPV/r (PIE study)

Patients à 24 semaines

Situation	Total no. (%)
Traitement initié	28
Arrêt	7 (23%)
Motifs d'arrêt:	
. Décès	0
. Échec virologique	1
. Effets secondaires	3
. Anomalie biologique	0
. Mauvaise observance	2
. Perdu de vue	1
Encore sous traitement	21

D'autres associations d'IP sont-elles possibles ?

APV et LPV – concentrations résiduelles



Causes d'échec

