

RITOSAQUI

# L'association ritonavir-saquinavir en traitement de deuxième intention

**Roland Landman**

Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard (Paris)

**Gilles Peytavin**

Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard (Paris)

**The antiviral effect of ritonavir and saquinavir in combination amongst HIV-infected adults: results from a community-based study**  
Rhone S.A.,  
Hogg R.S.,  
Yip B.,  
Sherlock C.,  
Conway B.,  
Schechter M.T.,  
O'Saughnessy M.V.,  
Montaner J.S.G.  
AIDS, 1998, 12, 619-624

**Menée en associant la combinaison ritonavir-saquinavir à un**

**inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), cette étude confirme la possibilité d'un traitement de deuxième intention, en particulier chez les patients n'ayant jamais reçu d'antiprotéase. Des doses plus faibles de ritonavir amélioreraient même la tolérance de l'ensemble.**

Rhone et coll. rapportent dans cet article les résultats de leur expérience thérapeutique avec l'association ritonavir (RTV) (600 mg x 2/jour) et saquinavir (SQV) (600 mg x 2/jour) utilisée en traitement antirétroviral de deuxième intention.

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au Canada, de septembre 1996 à février 1997, portant sur 58 patients antérieurement traités par bi- ou trithérapie d'analogues nucléosidiques (INTI) (70%) ou par trithérapie comprenant un inhibiteur de la protéase (IP) (30%). Tous les patients ont reçu la combinaison RTV/SQV associée à un seul INTI. Ce dernier a été remplacé par un nouvel INTI dans seulement 38% des cas. Les valeurs moyennes respectives de la charge virale plasmatique et des CD4 étaient de 4,79 log<sub>10</sub> copies/ml et de 140/mm<sup>3</sup>. Sur les 58 patients suivis pendant 5 mois, 47% ont présenté des nausées ou des vomissements avec ou sans diarrhée et 12% ont interrompu leur traitement (3 pour effets indésirables, 2 pour échec virologique et 2 sont décédés).

Dans une analyse en intention de traiter, la proportion de patients ayant eu au moins une fois une charge virale plasmatique indétectable (inférieure à 2,7 log<sub>10</sub> copies/ml; 500 copies/ml) était de 50%. L'analyse multivariée confirme que la prise antérieure d'IP entraîne une non réponse virologique 7 fois plus fréquente qu'en cas de prise antérieure des seuls INTI. La durée de la prise antérieure d'IP semble prédictive de la diminution de l'efficacité de l'association RTV/SQV : chaque mois écoulé augmente le risque d'inefficacité de 30% (odds ratio: 0,70; intervalle de confiance à 95 % : 0,51-0,95). Par ailleurs, les valeurs initiales de la charge virale et des CD4 n'apparaissent pas comme facteurs prédictifs d'échec dans l'analyse multivariée.

Cette étude confirme la possibilité d'un traitement de deuxième intention par l'association RTV/SQV en particulier chez les patients n'ayant jamais reçu d'IP. Cependant, la posologie utilisée par Rhone et coll. est différente de celles

des autres essais: RTV 600 mg ou 400 mg x 2/jour et SQV 400 mg x 2/jour (1) ou RTV 600 mg x 2/jour et SQV 400 mg x 2/jour (2), lesquels confirmaient l'efficacité virologique de cette combinaison. Dans une autre expérience (3) concernant 101 patients prétraités par IP, les résultats de l'association RTV/SQV étaient comparables à ceux obtenus dans cette étude, aux doses respectives de RTV de 100 à 400 mg x 2/jour et de SQV de 400 à 800 mg x 2/jour, où seuls 41,6% des patients avaient une charge virale inférieure à 200 copies/ml au 6e mois de traitement.

Dans l'étude de Rhone et coll., l'absence d'utilisation de tests virologiques plus performants est à regretter (notamment des tests à 50 copies/ml), y compris de façon rétrospective, ceci afin de confirmer cette relative efficacité virologique, en particulier chez les patients n'ayant jamais reçu d'IP.

De plus, les auteurs ne discutent pas la place de la non observance, de l'intolérance ou de la résistance virologique dans les échecs survenus chez 41% (soit 12 patients) des 70% de patients naïfs d'IP de cette étude et qui n'ont pas répondu au traitement (la charge virale plasmatique restant détectable). Enfin, si l'analyse reprend la notion d'indétectabilité virologique, les auteurs ne précisent pas la durée de l'efficacité virologique, laquelle a tout à fait pu n'être que transitoire.

A l'inverse des pratiques actuelles les plus courantes, la combinaison utilisée associait deux IP avec un INTI. De fait, le changement du seul INTI chez 20 patients n'a pas influencé la réponse virologique et la question qui reste posée est celle de savoir si le changement (ou l'introduction) de deux nouveaux INTI n'aurait pas changé l'efficacité de cette combinaison.

Les auteurs ne justifient pas non plus la posologie maximale choisie du RTV par l'augmentation de la biodisponibilité du SQV (pour lequel la faible biodisponibilité par voie orale est bien connue). De fait, des posologies plus faibles de RTV de 100 à 400 mg x 2/jour permettent une augmentation importante de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de SQV aux doses de 400 à 600 mg x 2/jour (4). Même si dans cet essai les arrêts pour intolérance ont été peu fréquents, les troubles digestifs imputables au RTV auraient

pu être diminués avec des doses inférieures.

En conclusion, la place de l'association RTV/SQV est donc plus à discuter en première intention des traitements antirétroviraux ou en relais de traitements par bi-ou trithérapie d'INRT en utilisant des doses plus faibles de RTV afin d'en améliorer la tolérance. Cette stratégie thérapeutique mériterait une validation et une comparaison avec les autres trithérapies avec ou sans IP actuellement discutées en première intention. - Roland Landman, Gilles Peytavin

- 
- 1 - Cohen C, Sun E, Cameron W et al.  
" Ritonavir-Saquinavir combination treatment in HIV infected patients "  
36th Interscience Conference on Antimicrobial and Chemotherapy. New Orleans, September 1996, Abstract B7b
  - 2 - Arvieux C, Michelet C, Bellisant C et al.  
" Safety and efficacy of a combination of ritonavir and saquinavir addet to AZT +3TC. A pilot study, ANRS 069 "  
IXth Symposium on HIV Infection, Toulon, March 1997, Abstract OPB1
  - 3 - De Truchis P, Force G, Zucman D et al.  
" Effects of a "salvage" combination therapy with ritonavir + saquinavir in HIV-infected patients previously treated with Protease-Inhibitors (PI) "  
5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, USA, February 1998, Abstract 425
  - 4 - Landman R, Peytavin G, Leibowitch J et al.  
" Ritonavir (RTV) low dosages increases dramatically the saquinavir (SQV-HGC) bioavailability : A pk study in healthy volunteers (HV) "  
12th World AIDS Conference, June 28-July 3 1998, Geneva, Switzerland, Abstract 42257