

Revue critique  
de l'actualité scientifique internationale  
sur le VIH  
et les virus des hépatites

n°48 - septembre 96

## ANTIPROTEASES

# Saquinavir: questions de doses et d'associations

**Gilles Raguin**

service de médecine interne Hôpital de la Croix Saint Simon (Paris)

**Barbara Haettich**

Hôpital de la Croix Saint-Simon (Paris)

**The effect of high-dose saquinavir on viral load and CD4+ T-cell counts in HIV-infected patients**

Schapiro J.M.,  
Winters M.A.,  
Stewart F.,  
Efron B.,  
Norris J.,  
Kozal M.J.,  
Merigan T.C.  
Annals of  
Internal  
Medicine,  
1996, 124,  
1039-50

**Une étude sur l'effet antiviral du saquinavir (première antiprotéase autorisée sur le marché) met en évidence son caractère dose-dépendant. Mais si une augmentation des doses administrée, bénéfique au plan antiviral, pose certains problèmes de compliance, d'autres voies prometteuses**

## **existent: une nouvelle formulation et surtout l'association avec d'autres antiprotéases.**

L'efficacité virologique et le bénéfice clinique des antiprotéases chez les patients infectés par le VIH ne font aujourd'hui plus guère de doute. Certes, seuls le ritonavir et, plus récemment, le saquinavir ont pour l'instant montré un bénéfice clinique (1,2,3). Certes, ces résultats, communiqués à la XI<sup>e</sup> conférence internationale sur le sida à Vancouver, ne sont pas encore publiés. Certes, le recul et donc l'appréciation exacte de la pérennité de ces molécules sont encore insuffisants. Certes, la rapidité d'émergence et la signification des résistances suscitées ne sont pas encore bien évaluées.

Mais tout de même, il faudrait bien du scepticisme et de la mauvaise foi pour ne pas reconnaître que le temps des antiprotéases est venu et que la thérapeutique antirétrovirale a changé de visage et d'image.

La question n'est donc plus celle de l'utilité de ces molécules mais plutôt: Comment les utiliser de façon optimale? C'est-à-dire: Quand commencer une antiprotéase? Laquelle ou lesquelles? A quelle dose? Avec quelles autres molécules et selon quel schéma?

Le saquinavir est la première des antiprotéases autorisées sur le marché. C'est un puissant inhibiteur de la réplication virale *in vitro* mais son effet *in vivo* est limité par une faible biodisponibilité orale, de l'ordre de 4%. Shapiro et coll., dans un article de *Annals of Internal Medicine*, montrent que l'effet antiviral du saquinavir est dose-dépendant et que cette antiprotéase a un effet plus net et plus durable sur la charge virale et les CD4 à la dose de 7200 mg/j qu'à la dose de 3600 mg/j, soit quatre fois et deux fois la dose recommandée dans le cadre de l'Autorisation de mise sur le marché, qui est de 1800 mg/j. Quarante patients infectés par le VIH avec des CD4 moyens à 346/mm<sup>3</sup> et un nombre de copies d'ARN moyen à 4,39+0,79 log pour le groupe forte dose et 4,86+0,72 log pour le groupe faible dose ont reçu pendant 24 semaines une monothérapie par saquinavir à la dose de 3600 mg ou 7200 mg en 6 prises.

La plus faible dose (3600 mg/j) s'accompagnait d'une baisse moyenne maximale de charge virale de 1,06 log et d'un gain

maximal moyen de CD4 de 72/mm<sup>3</sup>. A la 24<sup>e</sup> semaine, la baisse de charge virale restait de 0,48 log et le gain en CD4 de 31/mm<sup>3</sup> par rapport aux chiffres de base, ce qui n'était pas statistiquement significatif par rapport aux valeurs de départ des CD4. A la dose de 7200 mg/j, la baisse maximale de charge virale était de 1,34 log et le gain maximal de CD4 était de 121/mm<sup>3</sup>. A la 24<sup>e</sup> semaine, la baisse de charge virale restait de 0,85 log et le gain de CD4 de 82/mm<sup>3</sup>.

Ces doses se sont avérées peu toxiques: 3 patients ont du arrêter transitoirement le saquinavir dans le groupe forte dose et 1 patient dans le groupe faible dose. Enfin, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes dans le nombre de mutations-clés apparues sous traitement à la 24<sup>e</sup> semaine.

→ Ces résultats ne sont pas surprenants. Le caractère dose-dépendant de l'effet antiviral est en effet commun à toutes les antiprotéases. Une augmentation des doses administrées, probablement souhaitable au plan antiviral, pose en fait d'autres problèmes. Un problème de toxicité d'abord, même si celle-ci semble s'avérer somme toute modérée aux doses utilisées dans l'étude de Shapiro. Un problème de compliance, ensuite: la dose actuellement recommandée de 1800 mg/j représente 9 gélules; une dose de 7200 mg représente 36 gélules par jour.

D'autres alternatives existent en fait pour optimiser l'effet antiviral de cette molécule. Tout d'abord, une meilleure formulation avec une meilleure biodisponibilité est en cours d'étude. Deuxièmement, Cameron et coll. ont récemment présenté, à la XI<sup>e</sup> conférence internationale sur le sida de Vancouver, les résultats préliminaires spectaculaires d'une association saquinavir-ritonavir (4). Des études animales avaient déjà montré que le ritonavir, qui est un puissant inhibiteur du cytochrome P450, était capable d'augmenter plusieurs centaines à plusieurs milliers de fois les taux plasmatiques d'autres antiprotéases et notamment le saquinavir (5).

L'étude de Cameron et coll. semble confirmer, chez l'homme, l'intérêt de telles associations. Une centaine de patients prétraités avec des CD4 entre 100 et 500 ont été randomisés pour recevoir l'une de quatre associations combinant du

ritonavir (800-1200 mg/j) et du saquinavir (800-1200 mg/j). Les résultats disponibles à 6 semaines pour 43 patients montrent une médiane de baisse de charge virale de 99,6% (2,4 log) et une médiane d'augmentation des CD4 de 98/mm<sup>3</sup>. La tolérance semble bonne, avec 3% d'arrêts de traitement pour effet secondaire.

Ces résultats nécessitent bien entendu confirmation, mais ils relancent déjà le débat sur la stratégie optimale d'utilisation des antirétroviraux et, notamment, des antiprotéases, en ouvrant largement la voie au principe théorique d'une association d'antiprotéases.

→ Le saquinavir est la première née d'une longue liste d'antiprotéases. Une bonne dizaine de ces molécules sont sur les rails. A ce jour, l'indinavir et le ritonavir ont démontré le meilleur effet antiviral. L'association saquinavir-ritonavir semble très prometteuse. Seuls le saquinavir et le ritonavir ont démontré un bénéfice clinique avec, pour le ritonavir, une réduction de mortalité d'environ 50% dans le groupe traité par ritonavir (1) et, pour le saquinavir, une réduction de mortalité d'environ 70% dans le groupe Saq+ddC vs ddC (2,3).

Les antiprotéases constituent aujourd'hui le fer de lance de la thérapeutique antirétrovirale. Les mois qui viennent devraient voir fleurir de multiples essais testant différentes associations et différentes doses d'antirétroviraux selon différents schémas afin d'aider à déterminer la ou les stratégies optimales de traitement de l'infection à VIH. Nul doute que les antiprotéases ne jouent un rôle déterminant dans les très prochains progrès thérapeutiques. - Gilles Raguin, Barbara Haettich

---

1 - Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Kravcik S

«Prolongation of life and prevention of AIDS complications in advanced HIV immunodeficiency with ritonavir: update»

2 - Salgo MP, Beattie D, Bragman K et al.

«Saquinavir vs zalcitabine vs combination as treatment for advanced HIV infection in patients discontinuing/unable to take zidovudine» (Abstract Mo.B.410). XI International Conference on AIDS. July 7-12, 1996. Vancouver, BC.

3 - Lalezari J, Haudrich R, Burger HU et al.

«Improved survival and decreased progression of HIV in patients treated with saquinavir plus zalcitabine»

(Abstract LB.B.6033). XI International Conference on AIDS. July 7-12, 1996. Vancouver, BC.

4 - Cameron W, Sun E, Markowitz M et al.

«Combination use of ritonavir and saquinavir in HIV-infected patients: preliminary safety and activity data»

(Abstract Th.B.934). XI International Conference on AIDS. July 7-12, 1996. Vancouver, BC.

5 - Kempf D, Marsh K, Denissen J et al.

«Coadministration with ritonavir enhances the plasma levels of HIV protease inhibitors by inhibition of cytochrome P450»

(Abstract). Third Conference on Retroviruses and Opportunistic infections. IDSA, NIH and CDC, 28 january-1 february 1996, Washington DC.