

**Quelles exigences
en 2007 pour un
nouvel Inhibiteur de
Protéase ?**

{1-benzyl-2-hydroxy-3-[(R)-benzoyl-sulfanyl]isobutylamino}
propyl} Carbamic acid hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl

**Un prérequis :
les propriétés pharmacologiques
et virologiques**

Dr V. Brodard

Laboratoire de Virologie - CHU Reims

Dr P. Muret

Laboratoire de Pharmacologie – CHU Besançon

IP idéal en 2007

➤ Affinité importante pour sa cible (protéase virale)

➤ Mode d'action d'un IP :

- Inhibition compétitive avec le substrat naturel
- Importance de la structure chimique d'un IP

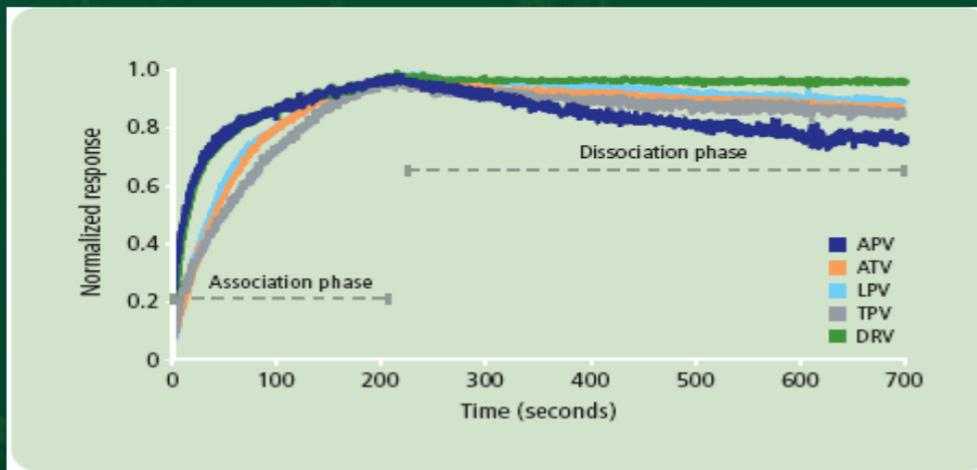
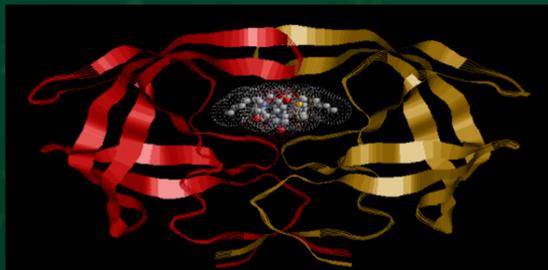


Figure 1. Overlay of the experimental sensorgrams of the interaction between WT HIV-1 protease and its inhibitors at a concentration of 40nM (ATV, LPV, TPV) or 50nM (APV, DRV). The sensorgrams were normalized to a maximum response of 1.

IP idéal en 2007

✧ Actif sur VIH-1 et VIH-2

- Moindre sensibilité *in vitro* du VIH-2 à APV, TPV, ATV

✧ Actif sur tous les sous-types de VIH-1 (B et non B)

- Actuellement il n'y a pas d'évidence que les sous-types aient un impact majeur sur la réponse au traitement
- Impact du polymorphisme ?

IP idéal en 2007

Super efficacité virologique

- ✧ Diminution de la charge virale VIH plasmatique mais... dans autres compartiments

INDETECTABILITE
RAPIDITE
DURABILITE

- ✧ Si un IP a une efficacité « idéale », normalement aucun problème de résistance

- ✧ Mais...à la condition d'avoir une pharmacologie idéale

I HAVE A DREAM !!!

**J'ai rêvé l'IP idéal...
Qui serait toujours à la bonne
concentration pour assurer
l'indétectabilité**

I HAVE A DREAM !!!...

👉 J'ai rêvé la structure chimique d'un IP qui serait :

- suffisamment hydrophile pour bien se dissoudre dans le tube digestif
- et suffisamment lipophile pour être bien absorbé par ce même tractus

IDV DRV APV M8 SQV ATV RTV LPV NFV TPV

LIPO

LIPO +++

👉 J'ai rêvé l'IP, qui ainsi, ne subirait pas l'effet du repas sur l'absorption :

- ATV ou ATV/r : repas ↘ variabilité,
- DRV/r, NFV et SQV/r : repas ↗ biodisponibilité
- TPV : repas ↗ tolérance

fAPV/r et LPV/r

👉 J'ai rêvé l'IP qui ne subirait pas l'effet du pH gastrique :

ATV (↘), SQV (↗)

I HAVE A DREAM !!!...

J'ai rêvé la structure chimique d'un IP qui serait :

- suffisamment hydrophile
 - et suffisamment lipophile
- pour n'être métabolisé que modérément et non exclusivement par le système CYP

APV-ATV-DRV-IDV-LPV-M8-RTV-SQV-TPV → CYP3A4
NFV → CYP2C19

Ainsi disparaîtrait la variabilité entre les sujets !

Ainsi disparaîtrait la variabilité pour un même sujet !

Ainsi l'IP ne serait pas un substrat des P-gp, autre source d'IM...
Azolés, Macrolides, Oméprazole, Quinidiniques...

I HAVE A DREAM !!!...

Molécule	Induction	Inhibition
ATV	/	++
fAPV	++	+
DRV	+	++
IDV	/	++
LPV/r	++	++++
NFV	+	++
SQV	/	/
TPV/r	+++	++++
RTV	++	++++

I HAVE A DREAM !!!...

- ☞ Mon IP ne subirait plus l'action des inhibiteurs enzymatiques
Imidazolés, Macrolides, Naringine...
- ☞ Mon IP ne subirait plus l'action des inducteurs enzymatiques
INNTI, Anti-épileptiques de 1^{ère} génération, Rifampicine, Millepertuis...
- ☞ Mon IP n'engendrerait plus d'interaction avec les autres molécules passant
fortement et exclusivement par le système CYP
Immunosuppresseurs, Antinéoplasiques, Statines, Ergots de Seigle...
COP, Méthadone...
- ☞ Mon IP n'aurait plus besoin de boost...

I HAVE A DREAM !!!!...

... car mon IP aurait en effet une demi-vie suffisamment longue même pour une administration en prise unique journalière

IDV RTV

ATV/r
LPV/r
NFV
SQV/r
TPV/r

APV/r
DRV/r

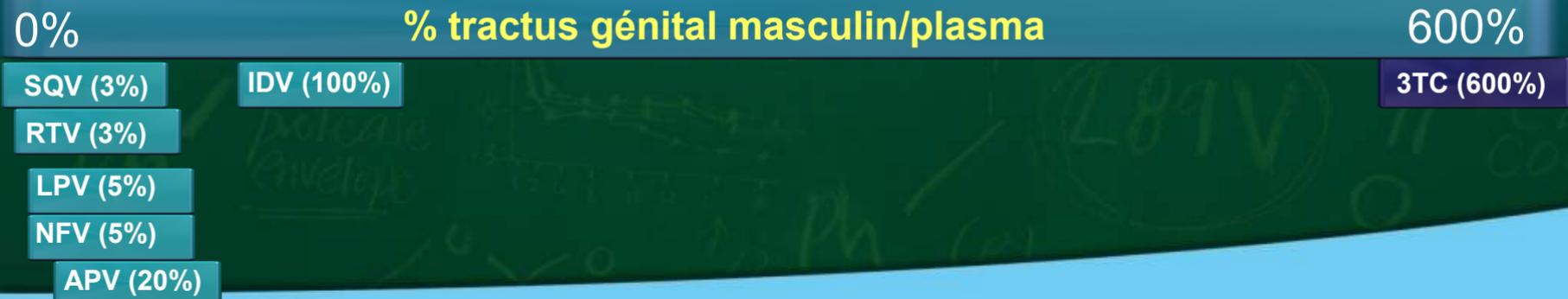
$T_{1/2}$ très courte
2-3 h

$T_{1/2}$ courte
5-7 h

$T_{1/2}$ moyenne
15-20 h

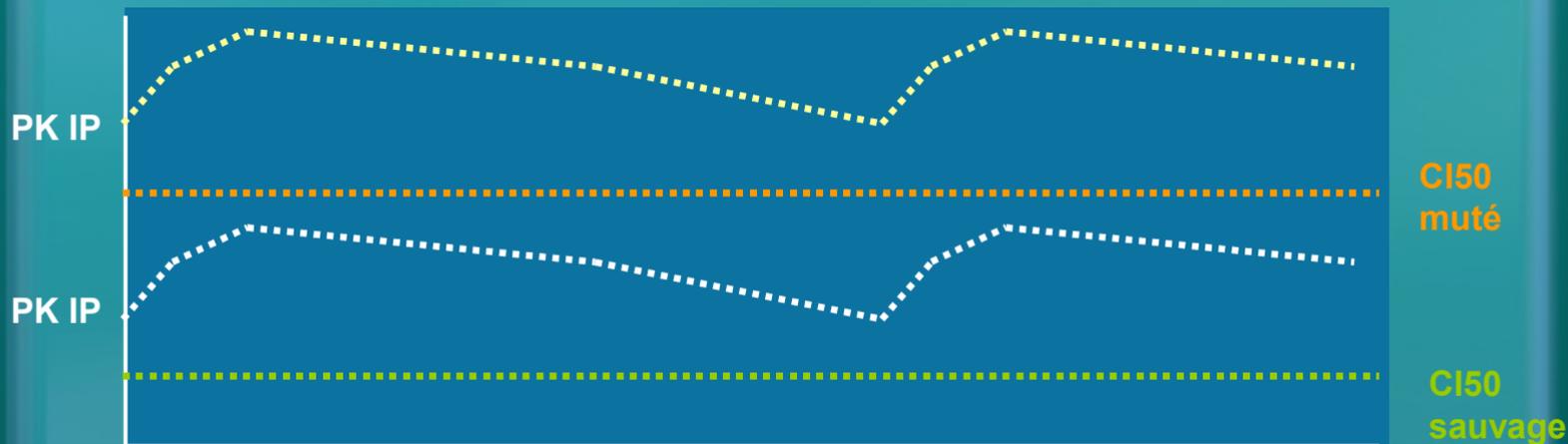
I HAVE A DREAM !!!...

J'ai rêvé un IP à la petite structure chimique lui permettant d'aller partout dans l'organisme, là où se réfugie le virus



I HAVE A DREAM !!!...

J'ai donc rêvé l'IP à la petite structure chimique suffisamment hydrophile et suffisamment lipophile pour n'être métabolisé que modérément et non exclusivement par le système CYP n'engendrant et ne subissant que peu d'interactions médicamenteuses et ... aboutissant à une cinétique linéaire



I HAVE A DREAM ???

Pour les patients

Pour les cliniciens

Pour le pharmacologue

CERTES

certes

certes

BUT, WHAT A NIGHTMARISH DREAM !!!

IP idéal en 2007

- ✧ Mon IP n'entraînerait pas de résistance mais ... la résistance est inéluctable

Réplication du VIH en présence de l'IP



Sélection de variants mutés



RESISTANCE

Profil de résistance idéal

- ✓ **Barrière génétique la plus élevée possible**
 - Le virus doit, pour résister, sélectionner le plus tardivement possible les mutations

Darunavir : Sélection de résistance *in vitro*

Sélection *in vitro* de virus résistants à partir de souches sauvages de VIH-1



Sélection plus lente avec le DRV comparée aux autres IPs testés

Profil de résistance idéal

- ✓ **Barrière génétique la plus élevée possible**
 - Le virus doit, pour résister, sélectionner le plus tardivement possible les mutations
 - Le virus doit, pour résister, sélectionner le plus de mutations possibles

Algorithmme ANRS juillet 2006 www.hivfrenchresistance.org

	Mutations associées à la résistance	Mutations associées à une résistance possible
IDV	<ul style="list-style-type: none"> ↗ M46I/L ↗ V82A/F/M/S/T ↗ I84A/V ↗ L90M et au moins 2 mutations parmi : K20M/R, L24I, V32I, M36I, I54V/L/M/T, A71V/T, G73S/A, V77I 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ L90M
SQV/RTV 1000/100mg Bid	<ul style="list-style-type: none"> ↗ G48V ↗ Au moins 4 mutations parmi : L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V et L90M 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ 3 mutations parmi : L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M
NFV	<ul style="list-style-type: none"> ↗ D30N ↗ I84A/V ↗ N88S/D ↗ L90M 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ V82A/F/S/T et au moins 2 mutations parmi : L10I, M36I, M46I/L, I54V/L/M/T, A71V/T, V77I
FosAPV/RTV 700/100mg Bid	<ul style="list-style-type: none"> ↗ I50V ↗ V32I et I47A/V ↗ Au moins 4 mutations parmi : L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V, L90M 	
LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> ↗ Au moins 8 mutations parmi : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/FST, I84V, L90M ↗ I47A 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ 6 ou 7 mutations parmi : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/FST, I84V, L90M
ATV/RTV 300/100mg QD	<ul style="list-style-type: none"> ↗ I50L ↗ Au moins 3 mutations parmi : L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, I84V, I85V, L90M 	
TPV/RTV 500/200mg Bid	<ul style="list-style-type: none"> ↗ Au moins 8 mutations parmi : L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D, I84V 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ 4, 5, 6 ou 7 mutations parmi : L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D, I84V
DRV/RTV 600/100mg Bid	<ul style="list-style-type: none"> Au moins 4 mutations parmi : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V, L89V 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ 3 mutations parmi : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V, L89V

Profil de résistance idéal

- ✓ **Barrière génétique la plus élevée possible**
 - Le virus doit, pour résister, sélectionner le plus tardivement possible les mutations
 - Le virus doit, pour résister, sélectionner le plus de mutations possibles
 - Il faut que cela soit difficile, pour le virus, de les sélectionner
→ mutations compensatrices

Profil de résistance idéal

✓ Barrière génétique la plus élevée possible

- Le virus doit, pour résister, sélectionner le plus tardivement possible les mutations
- Le virus doit, pour résister, sélectionner le plus de mutations possibles
- Il faut que cela soit difficile, pour le virus, de les sélectionner
- Il faut que le virus n'ait le choix qu'un d'un seul profil de résistance

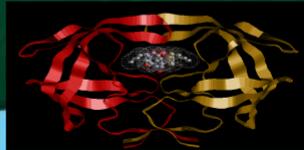
Algorithmme ANRS juillet 2006 www.hivfrenchresistance.org

	Mutations associées à la résistance	Mutations associées à une résistance possible
IDV	<ul style="list-style-type: none"> ↗ M46I/L ↗ V82A/F/M/S/T ↗ I84A/V ↗ L90M et au moins 2 mutations parmi : K20M/R, L24I, V32I, M36I, I54V/L/M/T, A71V/T, G73S/A, V77I 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ L90M
SQV/RTV 1000/100mg Bid	<ul style="list-style-type: none"> ↗ G48V ↗ Au moins 4 mutations parmi : L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V et L90M 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ 3 mutations parmi : L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M
NFV	<ul style="list-style-type: none"> ↗ D30N ↗ I84A/V ↗ N88S/D ↗ L90M 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ V82A/F/S/T et au moins 2 mutations parmi : L10I, M36I, M46I/L, I54V/L/M/T, A71V/T, V77I
FosAPV/RTV 700/100mg Bid	<ul style="list-style-type: none"> ↗ I50V ↗ V32I et I47A/V ↗ Au moins 4 mutations parmi : L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V, L90M 	
LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> ↗ Au moins 8 mutations parmi : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/FST, I84V, L90M ↗ I47A 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ 6 ou 7 mutations parmi : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/FST, I84V, L90M
ATV/RTV 300/100mg QD	<ul style="list-style-type: none"> ↗ I50L ↗ Au moins 3 mutations parmi : L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, I84V, I85V, L90M 	
TPV/RTV 500/200mg Bid	<ul style="list-style-type: none"> ↗ Au moins 8 mutations parmi : L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D, I84V 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ 4, 5, 6 ou 7 mutations parmi : L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D, I84V
DRV/RTV 600/100mg Bid	<ul style="list-style-type: none"> Au moins 4 mutations parmi : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V, L89V 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ 3 mutations parmi : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V, L89V

Profil de résistance idéal

✓ Barrière génétique la plus élevée possible

- Le virus doit, pour résister, sélectionner le plus tardivement possible les mutations
- Le virus doit, pour résister, sélectionner le plus de mutations possibles
- Il faut que cela soit difficile, pour le virus, de les sélectionner
- Il faut que le virus n'est le choix qu'un d'un seul profil de résistance
- En clair, mon IP serait tellement bien fixée sur la protéase qu'il serait impossible de l'en déloger (coefficient de dissociation)



Profil de résistance idéal

1. Pas de résistance croisée

- Les mutations sélectionnées par cet IP ne doivent pas entraîner de résistance croisée aux autres IP
- Les mutations sélectionnées par les autres IP ne doivent pas impacter le nouvel IP

Un rêve est la moitié d'une réalité

Joseph Joubert