

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

{1-benzyl-2-hydroxy-3-[(R)-benzoyl-2-phenylethylamino]propyl} carbamic acid hexahydrofuro[2,3-b]pyridine-5-carboxamide

15 Juin 2007

**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

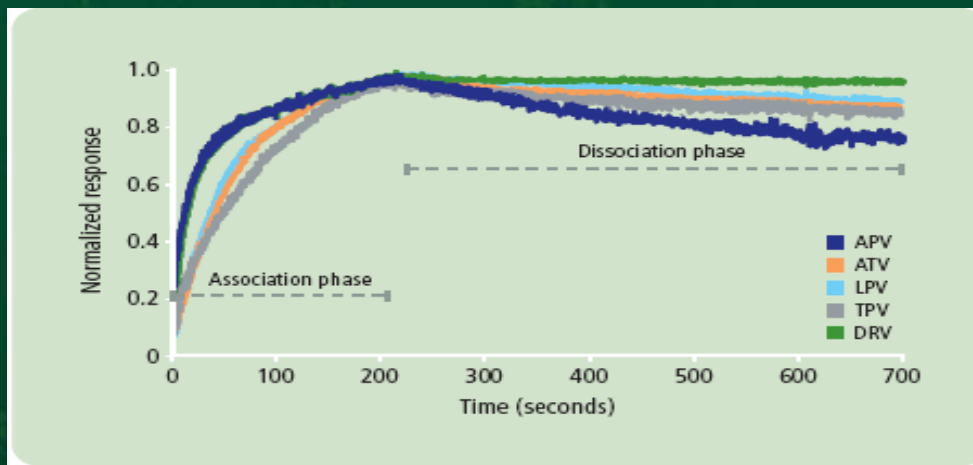
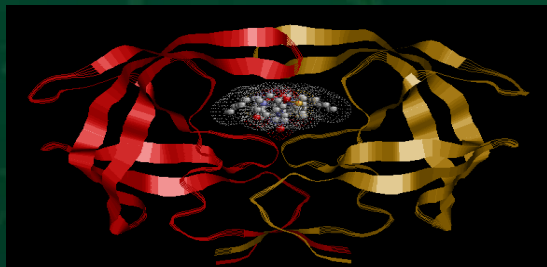


Figure 1. Overlay of the experimental sensorgrams of the interaction between WT HIV-1 protease and its Inhibitors at a concentration of 40nM (ATV, LPV, TPV) or 50nM (APV, DRV). The sensorgrams were normalized to a maximum response of 1.

# 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<sup>ère</sup> 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

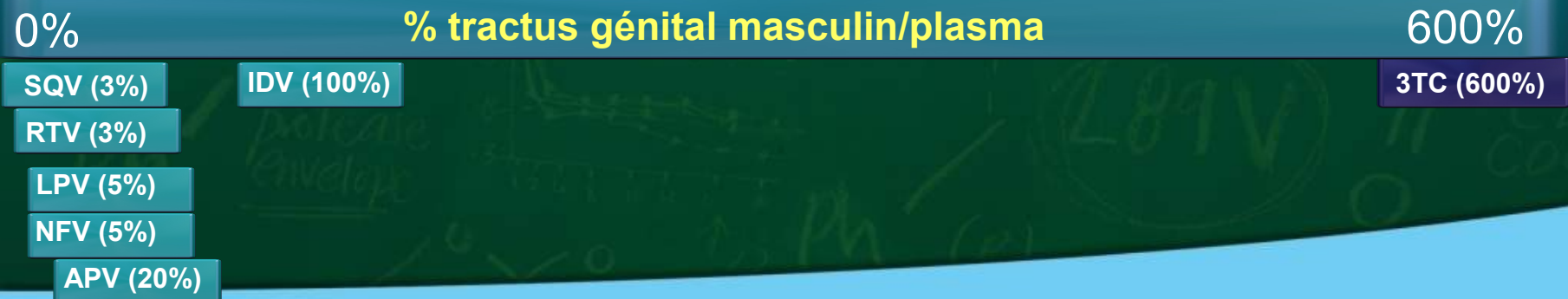
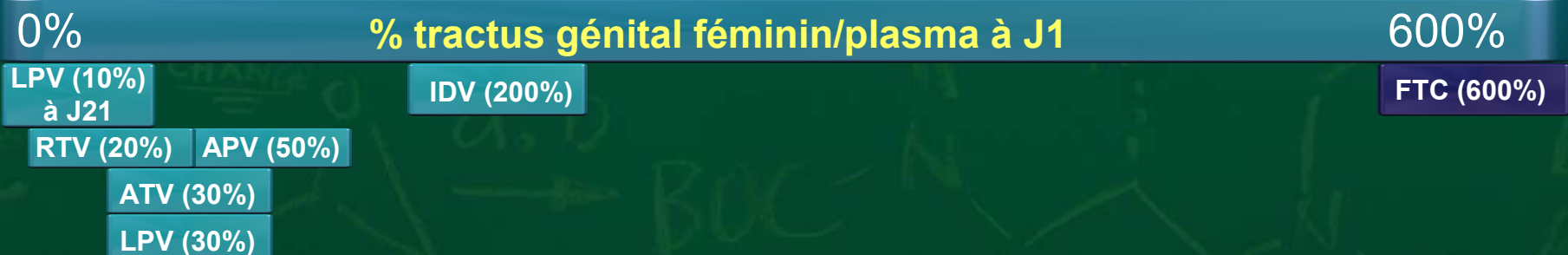
$T_{1/2}$  très courte  
2-3 h

$T_{1/2}$  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](http://www.hivfrenchresistance.org)

	Mutations associées à la résistance	Mutations associées à une résistance possible
<b>IDV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ M46I/L</li> <li>↗ V82A/F/M/S/T</li> <li>↗ I84A/V</li> <li>↗ L90M et au moins 2 mutations parmi : K20M/R, L24I, V32I, M36I, I54V/L/M/T, A71V/T, G73S/A, V77I</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ L90M</li> </ul>
<b>SQV/RTV 1000/100mg Bid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ G48V</li> <li>↗ 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ 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</li> </ul>
<b>NFV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ D30N</li> <li>↗ I84A/V</li> <li>↗ N88S/D</li> <li>↗ L90M</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ V82A/F/S/T et au moins 2 mutations parmi : L10I, M36I, M46I/L, I54V/L/M/T, A71V/T, V77I</li> </ul>
<b>FosAPV/RTV 700/100mg Bid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ I50V</li> <li>↗ V32I et I47A/V</li> <li>↗ Au moins 4 mutations parmi : L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V, L90M</li> </ul>	
<b>LPV/r</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ 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</li> <li>↗ I47A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ 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</li> </ul>
<b>ATV/RTV 300/100mg QD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ I50L</li> <li>↗ Au moins 3 mutations parmi : L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, I84V, I85V, L90M</li> </ul>	
<b>TPV/RTV 500/200mg Bid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ 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</li> </ul>
<b>DRV/RTV 600/100mg Bid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Au moins 4 mutations parmi : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V, L89V</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ 3 mutations parmi : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V, L89V</li> </ul>

# 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](http://www.hivfrenchresistance.org)

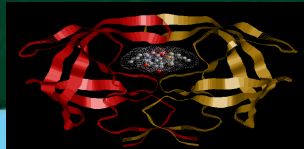
	Mutations associées à la résistance	Mutations associées à une résistance possible
<b>IDV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ M46I/L</li> <li>↗ V82A/F/M/S/T</li> <li>↗ I84A/V</li> <li>↗ L90M et au moins 2 mutations parmi : K20M/R, L24I, V32I, M36I, I54V/L/M/T, A71V/T, G73S/A, V77I</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ L90M</li> </ul>
<b>SQV/RTV 1000/100mg Bid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ G48V</li> <li>↗ 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ 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</li> </ul>
<b>NFV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ D30N</li> <li>↗ I84A/V</li> <li>↗ N88S/D</li> <li>↗ L90M</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ V82A/F/S/T et au moins 2 mutations parmi : L10I, M36I, M46I/L, I54V/L/M/T, A71V/T, V77I</li> </ul>
<b>FosAPV/RTV 700/100mg Bid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ I50V</li> <li>↗ V32I et I47A/V</li> <li>↗ Au moins 4 mutations parmi : L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V, L90M</li> </ul>	
<b>LPV/r</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ 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</li> <li>↗ I47A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ 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</li> </ul>
<b>ATV/RTV 300/100mg QD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ I50L</li> <li>↗ Au moins 3 mutations parmi : L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, I84V, I85V, L90M</li> </ul>	
<b>TPV/RTV 500/200mg Bid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ 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</li> </ul>
<b>DRV/RTV 600/100mg Bid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Au moins 4 mutations parmi : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V, L89V</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ 3 mutations parmi : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V, L89V</li> </ul>



# 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