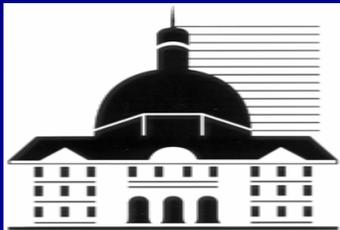


# **Foscarnet**

## **Traitement de sauvetage chez patients VIH multitraités en situation d'échec immunovirologique sévère**



**Ana Canestri**  
**Service de Maladies Infectieuses**  
**Pitié-Salpêtrière - Paris**

# Introduction

- 60% des patients sous ARV ont une CV indétectable
- 5% sont en situation d'échec virologique sévère avec des virus résistants aux 3 voire 4 classes thérapeutiques
- Malgré les nouveaux antirétroviraux, l'échec virologique est fréquent
  - TORO (43 %)
  - Resist (41%)
  - Power (77%)
- Un tiers de ces patients décèdent ou ont un nouveau événement SIDA à 1 an de leur suivi (*Zaccarelli M., AIDS 2005, 19:1081-1089*)

# Activité du Foscarnet sur le virus du VIH

- Analogue pyrophosphate:
  - Inhibe la synthèse et bloque l'activité de la DNA polymérase ainsi que celle de la reverse transcriptase
- In vitro: synergie entre le Foscarnet et les analogues de la thymidine (*Chrisp P, Drugs 1991 Jan;41(1):104-29*)
- Efficacité sur le VIH: ↓ CV de 1.15 à 2.1  $\log_{10}$  (*Devianne-Garrigue I, JAIDS 1998 , Balfour H, Antimicrobial Agents 1996*)

# Objectifs

## Objectif principal

Évaluer l'efficacité sur le VIH du Foscarnet chez des patients très immunodéprimés en échec virologique avec des virus multirésistants

## Objectifs secondaires

- Évaluer l'évolution des CD4 à la phase d'induction et d'entretien
- Évaluer l'évolution de CV à la phase d'induction et d'entretien
- Évaluer la tolérance clinique et biologique

# Critères d'inclusion

- Charge virale > 50 000 cp/ml
- CD4 < 100/mm<sup>3</sup>
- Patients ayant reçu au moins trois classes thérapeutiques
- Génotype de résistance incluant au moins:
  - 3 TAMS
  - 1 NNRTI
  - 2 mutations majeures pour IP
- Sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 8 semaines
- Clairance créatinine > 60 ml/mn

# Schéma de l'étude

Pilote, ouverte, monocentrique

**Phase d'induction  
6 Semaines**

Foscarnet : 5 g IV bid  
Pas de modification du traitement antirétroviral  
Addition AZT/d4T  
Arrêt du Tenofovir

**Si diminution de CV  $>1 \log_{10}$**

**Phase  
d'entretien**

5 jours OFF

2 jours consécutifs par semaine  
Foscarnet: 5 g IV bid

## Critère de jugement principal

Pourcentage de patients avec une réduction de CV d'au moins 1 log à S6

## Critères de jugements secondaires

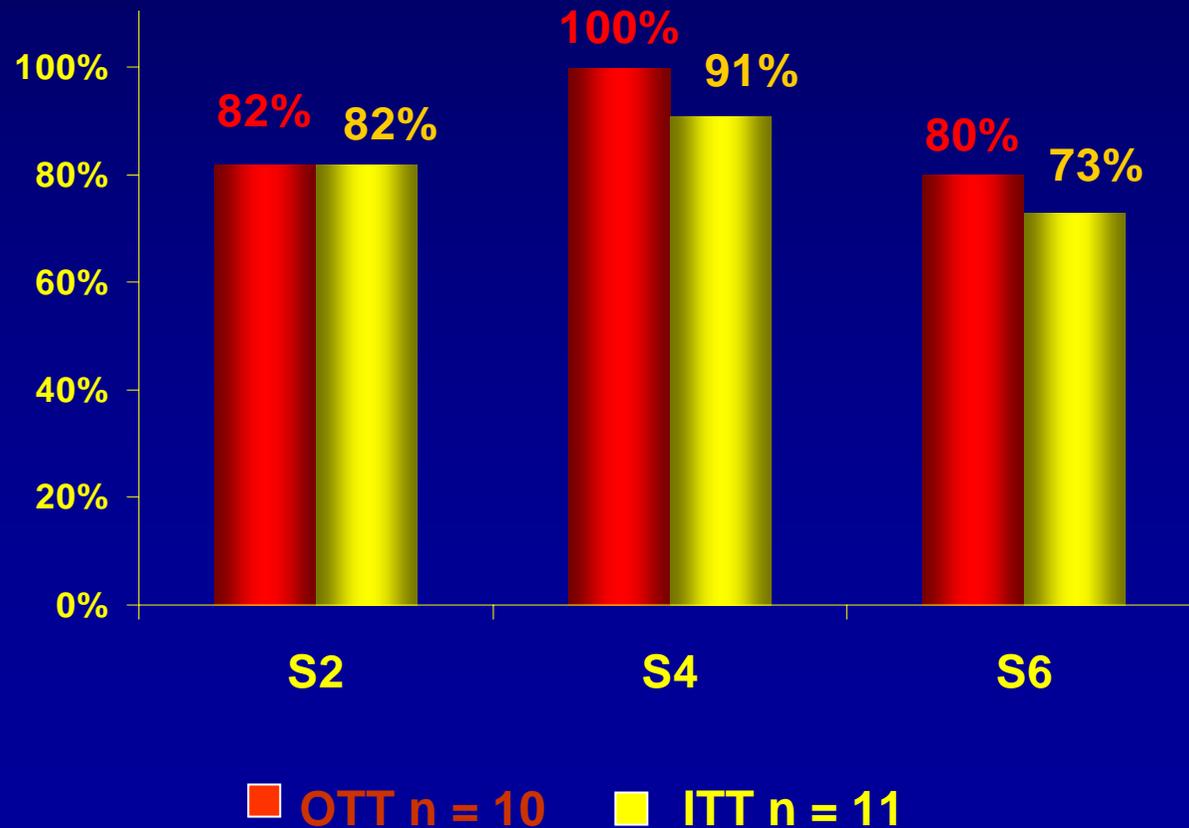
- Évolution de la CV et des CD4 à S6
- Évolution de la CV et des CD4 pendant la phase d'entretien
- Tolérance clinique et biologique

## Caractéristiques à l'inclusion (n= 11)

Age médian		49 [33-75]
Temps sous HAART (années)		12 [4.5-13.2]
Nombre d'ARV reçus		14 [6-11]
Dont	T20	8 (73%)
	Tipranavir	7 (64%)
Stade C		11 (100%)
IO actives		9 (81%)
CV (log10 cp/ml)		5.18 [4.72-6.66]
CD4 cellules/mm <sup>3</sup>		10 [1-49]
Mutations de Résistance associées aux	TAMS	4 [2-4]
	NNRTI	2 [1-3]
	IP	5 [4-6]
	T20	2 [0-2]

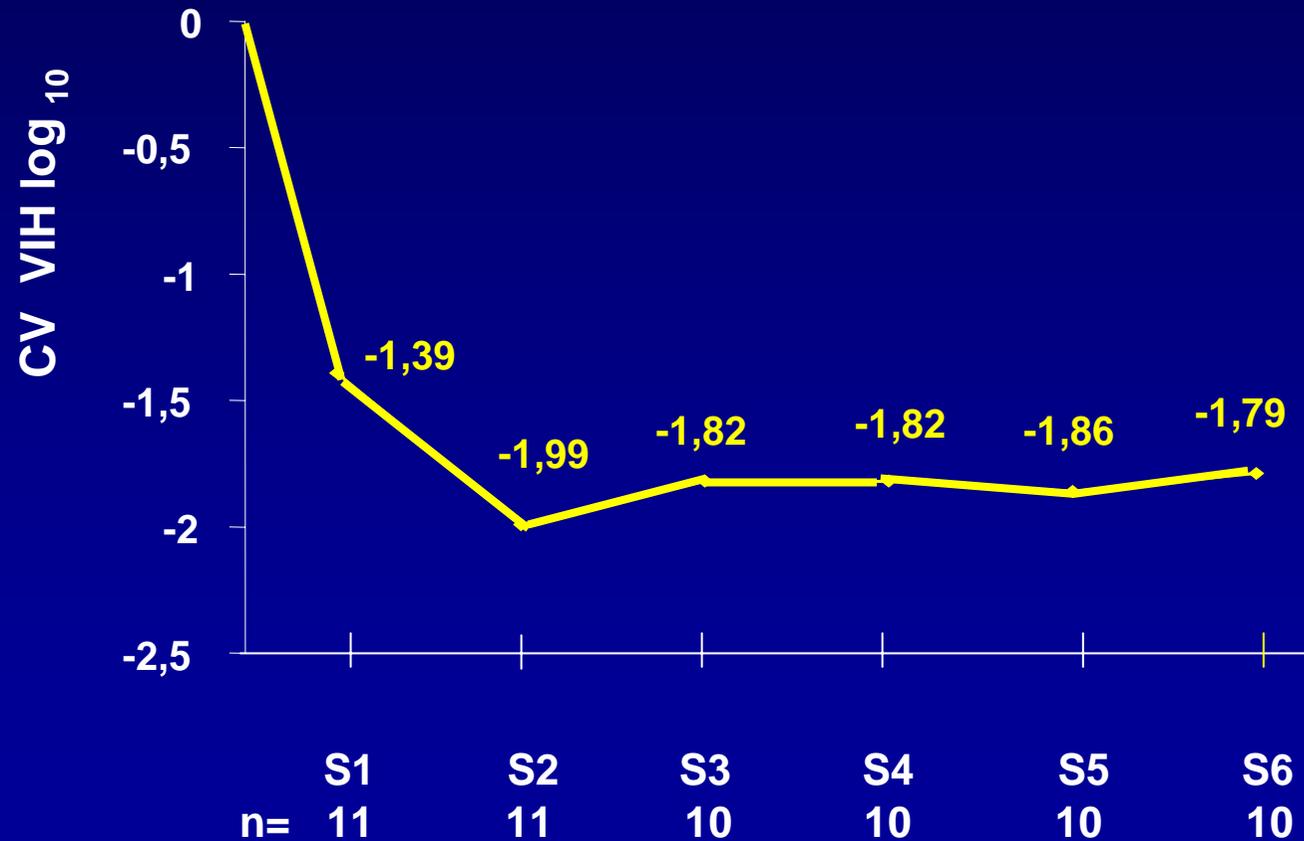
# Foscarnet: phase d'induction (1)

% de patients avec une réduction de CV  $> 1 \log_{10}$



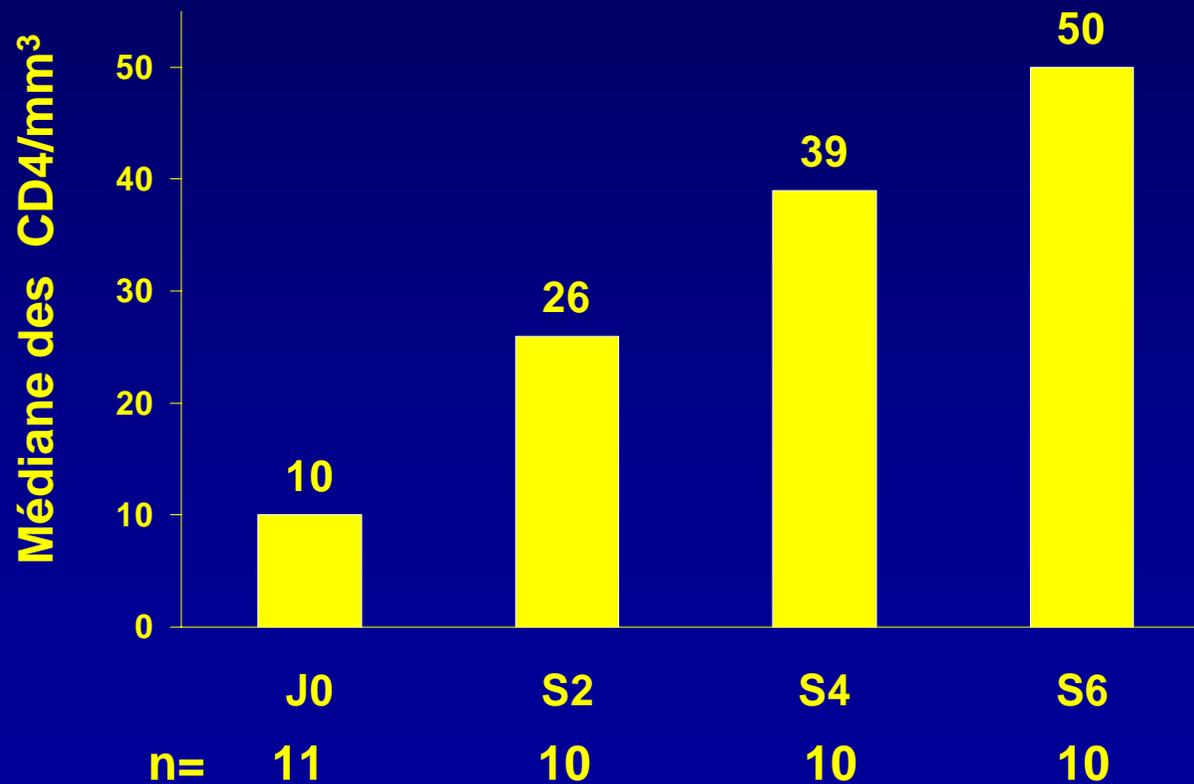
# Foscarnet: phase d'induction (2)

## Evolution de la CV



# Foscarnet: phase d'induction (3)

## Evolution de CD4



# Foscarnet: phase d'entretien (PE)

Phase d'induction

↓ CV > 1 log<sub>10</sub>

n = 8

n = 2: Protocole phase II

Phase  
d'entretien

n = 6

1 échec à S4

PE-S12  
(n=5)

- Réduction médiane de la CV : - 0.87 log<sub>10</sub> cp/ml [ 0.04 - -2.81]
- Augmentation médiane des CD4/mm<sup>3</sup> : + 91 [17-151]

2 échecs à S13 et S14

PE-S24  
(n=3)

- Réduction médiane de la CV : - 0.91 log<sub>10</sub> cp/ml [ -0.91 - -2.55]
- Augmentation médiane des CD4/mm<sup>3</sup> : + 71 [71-176]

# Tolérance

- Un arrêt pour tableau d'anasarque
- Une insuffisance rénale régressive après adaptation des doses
- Une ulcération génitale
- Une septicémie à point de départ du KTC
- 7/11 patients (64%) ont eu une anémie < grade 2
- AZT arrêté chez 3 patients (D4T)

# Devenir des patients

- Amélioration clinique pendant l'étude
- 2 patients sont DCD : lymphome, SIDA stade terminal
- 1 patient a une CV < 200 cp/ml après arrêt de PE
- 8 patients ont été inclus dans protocole phase II

# Conclusion

- Foscarnet efficace dans un contexte de multirésistance :  $-1.79 \log_{10}$  à S6
- Efficacité de la phase d'entretien: diminution de la CV et maintien du bénéfice immunologique et clinique
- Tolérance acceptable
- Option de sauvetage, solution d'attente dans le contexte de multiéchec sévère

# Remerciements

## L'équipe de la Pitié-Salpêtrière

Jade Ghosn  
Françoise Marguet  
Nadine Ktorza  
Imane Boubezari  
Stéphanie Dominguez  
Philippe Bossi  
Eric Caumes  
Christine Katlama

Marc Wirden  
Anne-Genevève Marcelin  
Vincent Calvez

Les patients de l'étude

