

ANNEE 2004

N°002P

THESE
POUR LE
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par OUARDY Hassan

Présentée et soutenue publiquement le 09 janvier 2004

**LA LIPODYSTROPHIE :
UNE DES FACES CACHEES
DU VIH**

Président : Mr Jean Marie BARD, Professeur de Biochimie Générale et Clinique
Faculté de Pharmacie Nantes

Membres du jury :

Directeur de Thèse Mme Françoise NAZIH-SANDERSON,
Maître de Conférence de Biochimie. Faculté de Pharmacie Nantes

Mme Christine BOBIN- DUBIGEON Maître de Conférence de
Pharmacologie Faculté de Pharmacie Nantes

Mr Jean LOGEAIS Pharmacien
La Haute Terrouvais 44360 Saint Etienne de Montluc

Remerciements

Je tiens à remercier Le Docteur Jean Marie BARD mon Professeur, qui m'a fait honneur de présider le Jury.

Je remercie Le Docteur Françoise NAZIH-SANDERSON Directeur de Thèse pour sa coopération et ses conseils

Je remercie Le Docteur Christine BOBIN-DUBIGEON Membre de Jury pour ses conseils

Je remercie Mr Jean LOGEAIS Membre de Jury

A l'âme de mon père

A ma mère

A Monika, ma femme

A mes filles Myriam et à Sarah, elles savent pourquoi

A Saïda, Brahim et leurs enfants; à Aïcha, son mari et leurs enfants

A Hafida et à Kabéra ma petite sœur

A Abdelkader et Aïcha. . Abderrahim, Najia et leurs enfants

A Najim et Saïda

A tous mes amis.

**LA LIPODYSTROPHIE:
UNE DES FACES CACHEES DU VIH**

SOMMAIRE

A -PREMIERE PARTIE

VIH ET ANTIRETROVIRAUX

A-I) INTRODUCTION

A-II) HISTORIQUE DU VIH

A- II) -1 Découverte du VIH

A- II) -2 Activité transcriptase inverse et début de traitement

A-III) EPIDEMIOLOGIE

A-III) -1 Bilan de l'épidémie du SIDA dans le monde

A-IV) MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

A-IV) -1 Familles des virus

A-IV) -1-a-Diversité des géotypes du VIH

A-IV-) 1-b-Définition et classification du SIDA

A-IV) -1-b-Facteurs génétiques

A-IV) - 2 Système immunitaire et VIH

A-IV) - 3 Evolution de la maladie

A- IV) - 3 -a Phase d'incubation ou primo-infection

A- IV) - 3 -b Phase d'imprégnation ou asymptomatique

A- IV) - 3 -c Phase du SIDA ou phase du SIDA

A-V) THERAPIES CONTRE LE VIH

A-V) - 1 Présentation des antirétroviraux

A-V) - 2 Pharmacologie des antirétroviraux

A-V) -2- a Mécanismes d'action des antirétroviraux

A-V)-2 -b Pharmacocinétique des antirétroviraux

A-V)-2 -c Interactions médicamenteuses

A-V)-2 -d Prescription de dosages plasmatiques

A-V) -3 Rôle du Pharmacien, prophylaxie et autres traitements

B -DEUXIEME PARTIE

ETUDE D'UN EFFET SECONDAIRE LIE AUX TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX: LE SYNDROME LIPODYSTROPHIQUE

B -I) AVANT PROPOS

B-II) LE SYNDROME LIPODYSTROPHIQUE

B-II) -1 INTRODUCTION

B-II) -2 CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET METABOLIQUES DE LA LIPODYSTROPHIE

B-II) - 2 -a Manifestations cliniques

B-II) -2 -b Anomalies métaboliques

Dyslipidimie

Intolérance au glucose, insulino-résistance et diabète 2

**Hyperuricémie et hyperferritinémie associées à ce
syndrome**

B-II) -2 -c La prévalence du syndrome

B-II) -2 -d Les facteurs de risque

B-II) -2 -e Facteurs de risque

B-II) -2 -f Mécanismes pouvant induire à ce syndrome

B-II) -2 -g Traitements de lutte contre ce syndrome

B-II) -2 -h Nouvelles thérapies

B -III) CONCLUSION

B -IV) ANNEXES

B - V) REFERENCES

A -PREMIERE PARTIE

VIIH ET ANTIRETROVIRAUX

A-I) INTRODUCTION

En l'an 1981, aux Etats-Unis, puis en Europe, apparaissait une nouvelle maladie infectieuse, le Syndrome **Immuno-Déficience Acquis** ou **SIDA**. Vingt ans après le début de l'épidémie du SIDA, la multithérapie antirétrovirale (Highly Active AntiRetroviral Therapy; HAART) constitue la seule intervention capable de maîtriser la progression de la maladie causée par le virus de **l'Immuno-Déficience humaine-1; VIH-1**.

Cependant, la perspective de poursuivre ce type de traitement pendant toute la vie représente un véritable défi en raison des toxicités cumulées des médicaments, des difficultés liées au respect de régimes compliqués notamment les mesures hygiéno-diététiques pour limiter les risques cardiovasculaires et de la menace de virus résistants favorisant les pathologies opportunistes. Les difficultés sont encore plus préoccupantes dans les pays en développement dans lesquels l'accès aux traitements, les coûts et les problèmes logistiques constituent des obstacles majeurs.

Bien que les taux de morbidité et de mortalité associés à l'infection par le VIH-1 aient décliné de manière spectaculaire chez les patients qui ont pu accéder à ces médicaments, les antirétroviraux ont des limites liées notamment à des phénomènes de résistance croisée intra-classe et d'effets indésirables à long terme en particulier : toxicité mitochondriale, anomalie osseuse, insulino-résistance, dyslipidémie et un syndrome lipodystrophique. Ce dernier est caractérisé par la disparition du tissu adipeux sous cutané au niveau du visage et des membres inférieurs, associé à une accumulation des graisses au niveau abdominal, de la région péri-mammaire et de la base de la nuque (bosse de bison), qui atteint soixante pour cent des malades sous antiprotéases (Hui, 2003). Alors qu'aucun mécanisme commun ne soit cité dans la littérature, la lipoatrophie et la lipohypertrophie peuvent coexister chez un même patient ce qui peut suggérer une redistribution corporelle de graisses.

Ces troubles métaboliques sont à l'origine de pancréatite à court terme et de maladies cardiovasculaires à long terme, mais d'autres facteurs de risque comme le tabac, les habitudes alimentaires, l'âge, le sexe, et les antécédents familiaux pourraient majorer le risque cardiovasculaire (Duong et al., 2003). Quant aux anomalies morphologiques, elles peuvent engendrer un préjudice esthétique et provoquer un choc psychique chez les patients sous antiprotéases. Devant l'impact de ce syndrome, une prise en charge globale de ces patients semble nécessaire, afin de ne pas compromettre l'observance aux traitements. Des troubles du métabolisme lipidique ont été signalés chez certains patients en dehors de toute thérapie antirétrovirale (Chène, 2001).

Chez les patients infectés par le VIH-1 lors de la primo-infection, ou asymptomatiques à long terme, montrent que le système immunitaire joue un rôle primordial dans le contrôle de la réplication virale. Actuellement, nous disposons de données de plus en plus nombreuses sur **le syndrome lipodystrophique** chez ces patients avec ou sans HAART et seul le criblage, la participation des volontaires pourraient prédire un tel syndrome.

L'impossibilité d'une éradication virale par les antirétroviraux, et leurs effets secondaires, en particulier le syndrome lipodystrophique, imposent de nouvelles stratégies thérapeutiques complémentaires telles que l'immunothérapie spécifique ou non spécifique. (d'après le rapport d'experts sous la direction du Professeur JF Delfraissy, 2002).

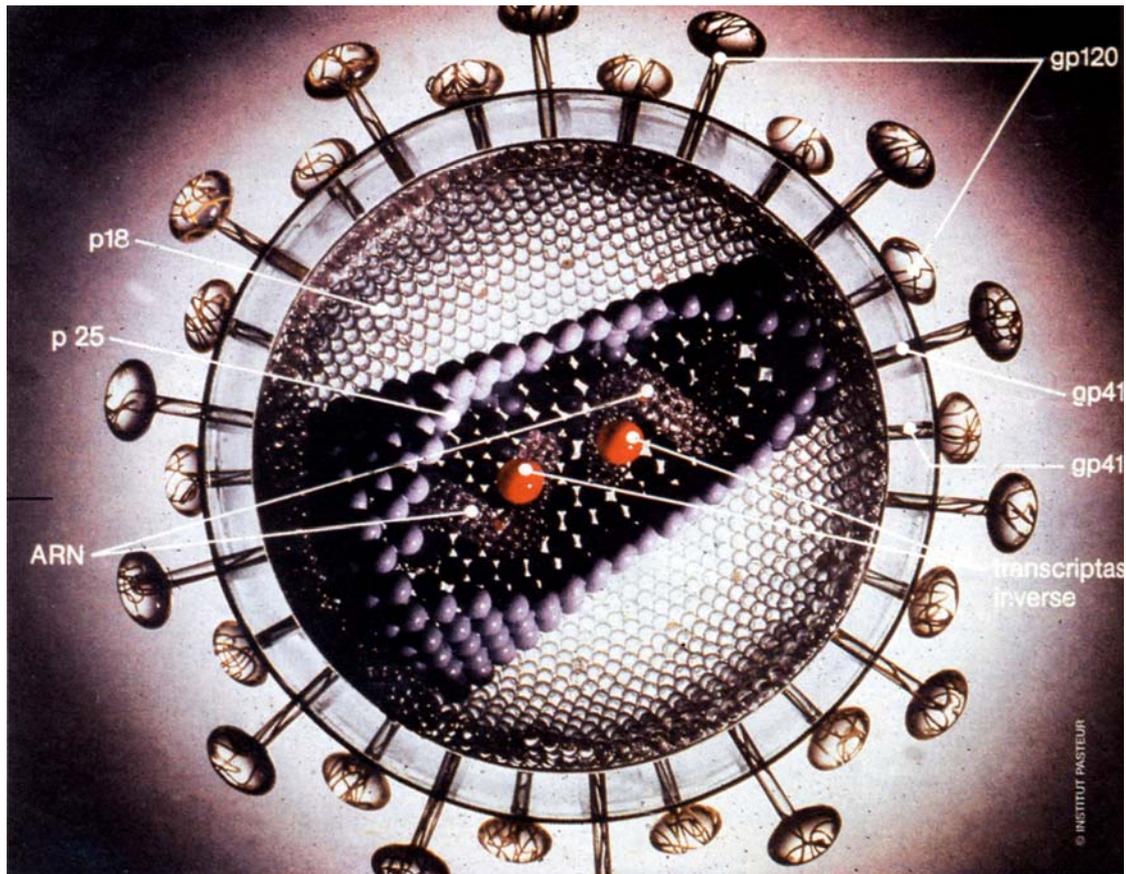


Figure A 1

Maquette de VIH avec ses différents composants

(d'après la revue Biofutur octobre- novembre, 2002)

A-II) HISTORIQUE DU VIH

A-II) - 1 Découverte du VIH

Vingt ans après le début de l'épidémie du **Syndrome Immuno-Déficience Acquis** (**SIDA**), une course s'est engagée entre la maladie qui progresse inexorablement dans les pays en développement et les scientifiques qui tentent de mettre au point des traitements efficaces. En 1981, l'agence épidémiologique d'Atlanta, siège central des *Centers for Disease Control (CDC)* américains décrit dans son bulletin, le (*Morbidity and Mortality Weekly Report; MMWR*) cinq cas de pneumocystose entre octobre 1980 et mai 1981 dans trois hôpitaux de Los Angeles, en juin de la même année en France, le Professeur Rozenbaum, soigne un steward homosexuel pour une affection pulmonaire qu'il relie aux cas décrits dans le MMWR. Au même moment le *New England Journal of Medicine* publie trois études sur le **Syndrome d'Immuno-Déficience Acquis** (Gottlieb et al., 1981).

Cette affection inconnue jusque là, se transmet par voie sexuelle, sanguine et ne concerne pas seulement les homosexuels. Les américains appellent cette affection le : *Acquired Immuno Deficiency Syndrome; AIDS* que les français traduiront par le **Syndrome d'Immuno-Déficience Acquis; SIDA**.

A-II) - 2 Activité transcriptase inverse et début de traitement

En 1983, à l'Institut Pasteur, débutent les recherches, culture cellulaire par le Professeur Montagnier et détection d'une activité transcriptase inverse. Il démontre que le nouveau virus analysé est différent des rétrovirus *Human T-cell Lymphadenopathy Virus, (HTLV) 1* ou 2 déjà connus. La revue américaine « *Science* » publie un article de douze chercheurs français sur un nouveau virus baptisé *Lymphodynopathy Associated Virus* ou *LAV*. En mai le Professeur Montagnier et son équipe isolent pour la première fois le *LAV* l'agent responsable du **SIDA**, et en septembre il dépose une demande de brevet pour un test de dépistage du **SIDA**.

En 1984, le Professeur Gallo isole *HTLV-3* qui s'avérera être identique au virus *LAV*. L'activité antirétrovirale du Zidovudine (*AZT*) est mise en évidence. Le secrétaire d'Etat américain à la santé et le Professeur Gallo annoncent que le virus *HTLV-3*, isolé par l'Institut du cancer américain est le virus *LAV*, découvert un an plutôt par l'Institut Pasteur, pourraient être identiques. L'équipe du Professeur Gallo met au point un protocole pour produire le virus en continu, ce qui a permis de lancer les premiers tests diagnostiques.

Jusqu'en 1985, des lots de sang contaminés sont distribués en France et à l'étranger, alors que le pré-chauffage suffit à inactiver le virus du SIDA. Dès lors tous les donateurs de sang sont soumis à un test de dépistage des anticorps anti-VIH. Les autorités sanitaires américaines annoncent que l'*AZT* sera administré à plusieurs milliers de malades du SIDA.

En 1986, la communauté scientifique adopte le nom de (*Human Immunodeficiency Virus, HIV*) ou **Virus de l'Immunodéficience Humaine, VIH** qui remplace *LAV* et *HTLV-3*.

Le Professeur Montagnier et son équipe de l'Institut Pasteur en collaboration avec les médecins et chercheurs de l'hôpital Claude Bernard de Paris et l'hôpital Ega Moniz de Lisbonne isolent un deuxième virus, le VIH-2.

L'équipe de Levy, *University College San Francisco* (Levy et al., 1986) décrit pour la première fois un facteur (*CAF. CD8 Antiviral Factor*) qui semble capable d'inhiber la réplication du VIH-1. Les lymphocytes T CD8 stimulés sécrètent ce facteur soluble, en particulier chez les personnes qui résistent longtemps à l'infection par le VIH.

Il s'agit des chimiokines bêta (MIP-1 alpha et bêta, RANTES, CCR5) ou de récepteur (SDF-1, CXCR4) impliqués *in vivo* dans l'entrée du VIH-1 dans le lymphocyte. Ces molécules peuvent bloquer l'infection par le VIH par encombrement stérique et en provoquant l'endocytose du récepteur mais n'ont pas d'effet anti-VIH. (Zhang et al., 2002).

En 1987, les administrations du Président Reagan et du Premier Ministre Chirac s'entendent pour un partage de la paternité du HIV.

La commercialisation de l'AZT (zidovudine) débute en France, une campagne de prévention est lancée et la vente des seringues en officine est désormais libre.

En 1990, le nombre estimé de malades du SIDA est de 1 million dans le monde. Les premiers essais thérapeutiques par la didanosine (DDI) en France apparaissent. Lors de la VI^{ème} Conférence Internationale sur le SIDA à *San Francisco*, les chercheurs s'interrogent sur l'opportunité d'associer plusieurs molécules à l'AZT, dont la DDI et la zalcitabine (DDC), deux inhibiteurs de la transcriptase inverse, enzyme qui contrôle la réplication du virus.

Un consensus sur les modalités d'utilisation de l'AZT et des thérapeutiques prophylactiques de la pneumocystose chez les séropositifs asymptomatiques est adopté en France.

En 1991, la VII^{ème} Conférence sur le SIDA à Florence, insiste sur la progression de l'épidémie. Le directeur du Centre National de la Transfusion Sanguine, (CNTS) démissionne à la suite du scandale du sang contaminé, le gouvernement français renonce à imposer un dépistage obligatoire pré-nuptial, pré-natal et à lors du service militaire.

En 1992, en France les tests HIV sont pris en charge à 100%. La « *Food and Drug Administration; FDA* » (Administration des médicaments et des aliment, l'équivalent de l'AFSSAPS en France) autorise la mise sur le marché américain de la Stavudine d4T, molécule expérimentale des laboratoires Bristol-Myer-Squibb. L'« *office of Research Integrity* » américain accuse le Professeur Gallo de s'être indûment attribué la découverte du virus du SIDA, l'Institut Pasteur demande une nouvelle répartition des royalties.

En 1993, les premiers essais de vaccins potentiels sont testés chez l'homme, le rapport du professeur Dormont suggère que les traitements reposent sur différentes combinaisons thérapeutiques.

En 1994, l'identification du virus est attribuée officiellement à l'Institut Pasteur. Un essai thérapeutique franco-américain démontre que l'AZT permet chez les séropositifs

de réduire le risque de transmission du virus de la mère au fœtus. Le journal «*The Lancet*» publie les résultats de l'essai «concorde»: absence de bénéfice de la prescription d'AZT chez les séropositifs asymptomatiques. En France, 300 000 tests sont effectués dans les centres de dépistage anonymes et gratuits (CDAG). Il est nécessaire de développer des tests sérologiques séparés pour détecter le HIV-1 et le HIV-2, en raison des grandes différences existant entre les protéines qui composent ces deux virus apparentés.

En 1995, l'efficacité potentielle des antiprotéases est admise.

En 1996, selon science, une anomalie génétique pourrait protéger du virus du SIDA. Les travaux de l'équipe J O'Brien (Dean et al., 1996) semblent indiquer que le récepteur CCR-5, de la famille des chimiokines, jouerait un rôle déterminant dans l'infection par le VIH. En juillet, la conférence de Vancouver confirme l'efficacité des trithérapies.

En 1997, 90 % des personnes infectées par le VIH vivent dans le tiers monde, 16 millions de personnes sont décédées depuis 20 ans, en Asie pacifique on note une forte extension de l'épidémie. En France la mortalité recule et le nombre d'hospitalisation des malades baisse grâce aux anti-protéases. Le vaccin expérimental du groupe Pasteur est en phase d'étude clinique. Face à ce triste bilan, les progrès de la recherche ont permis de lutter contre la maladie, même si le vaccin se fait attendre.

En 1998, une XII^{ème} Conférence sur le **SIDA**, le Professeur Simon (hôpital Bichat) découvre une nouvelle souche (VIH 1-N) chez une femme de 40 ans décédée en 1995 à Yaoundé (Cameroun). L'année suivante Sodroski identifie par cristallographie la structure des deux «clés» permettant au virus de s'accrocher aux deux types de récepteurs «CCR5 et CXCR4» (Sodroski, 1999)

Depuis 1981, le nombre cumulatif de cas de **SIDA** et la séro-prévalance du VIH dans différentes populations, rapportés à l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et dans la presse scientifique a considérablement augmenté.

Le refus de reconnaître l'existence de ce problème érigé en normes durant la première moitié de cette période, a été à la base de l'infection d'une grande partie de la population. Aujourd'hui, nous vivons les conséquences dévastatrices de cette indifférence.

Depuis l'organisation des Conférences sur le **SIDA** et les Cancers associés en Afrique, au début des années 1980, jusqu'à l'actuelle concentration sur le **SIDA** et les M.S.T. (Maladies Sexuellement Transmissibles), bien des mythes et des tabous sur le **SIDA** et les infections à **VIH** ont été levés.

Malgré les connaissances relatives sur l'étiologie, sur les facteurs de risque d'infection et/ou de transmission du **VIH**, sur les conséquences médicales et socio-économiques, acquises lors de ces conférences, ces progrès n'ont pas permis d'espérer la fin prochaine de l'épidémie.

Les stratégies de lutte utilisées commencent à porter leur fruit.

A-III) EPIDEMIOLOGIE

A-III)-1 Bilan de l'épidémie du SIDA dans le monde

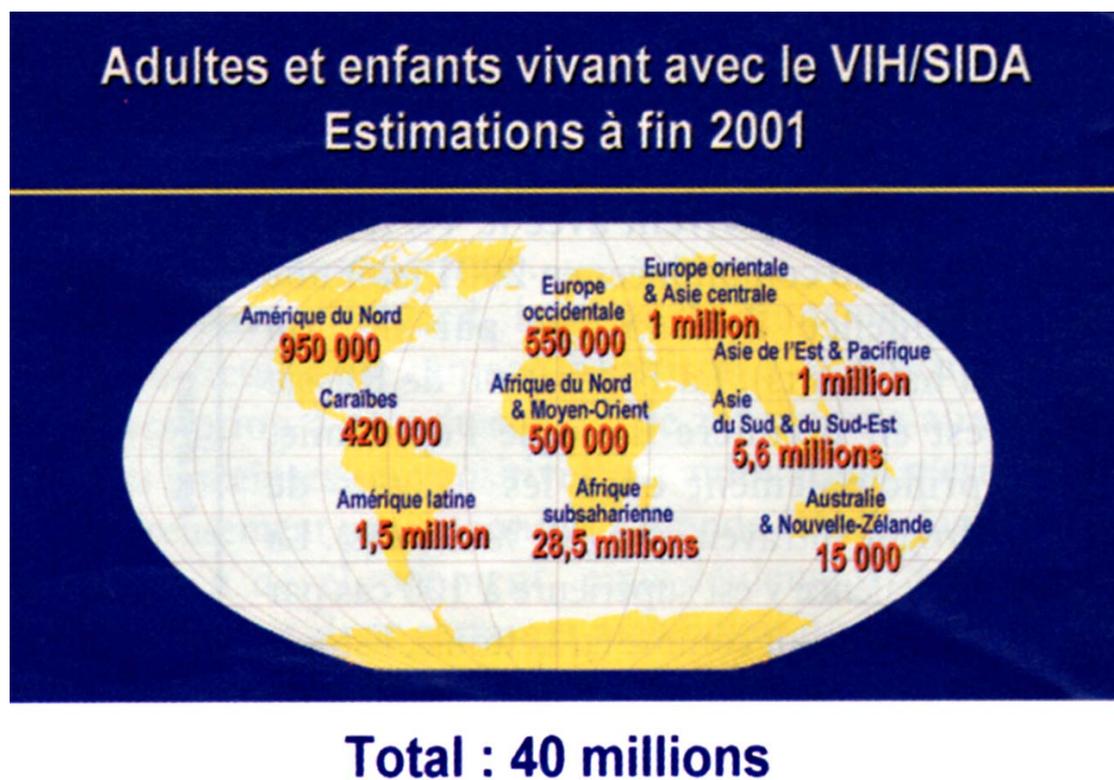


Figure A 2

**Le nombre de personnes infectées par le VIH dans le monde
(estimation à fin 2001 – Biofutur – octobre/novembre 2002)**

L'épidémie du VIH avait probablement commencé en Afrique centrale. Devenue un problème majeur de santé publique dans les pays occidentaux, le SIDA est une catastrophe dans de nombreux pays en développement. Dans les pays développés, l'épidémie est grave, bien que limitée elle progresse encore dans certains pays comme l'Espagne. Son existence est moindre dans les pays du nord de l'Europe. Dans les pays industrialisés la maladie touche toujours les homosexuels masculins et les usagers de drogues administrées par voie intraveineuse. Les contaminations hétérosexuelles progressent lentement mais elles atteignent des proportions notables, notamment dans l'entourage des toxicomanes. En revanche, la transmission transfusionnelle, très importante au début de l'épidémie, est aujourd'hui minime.

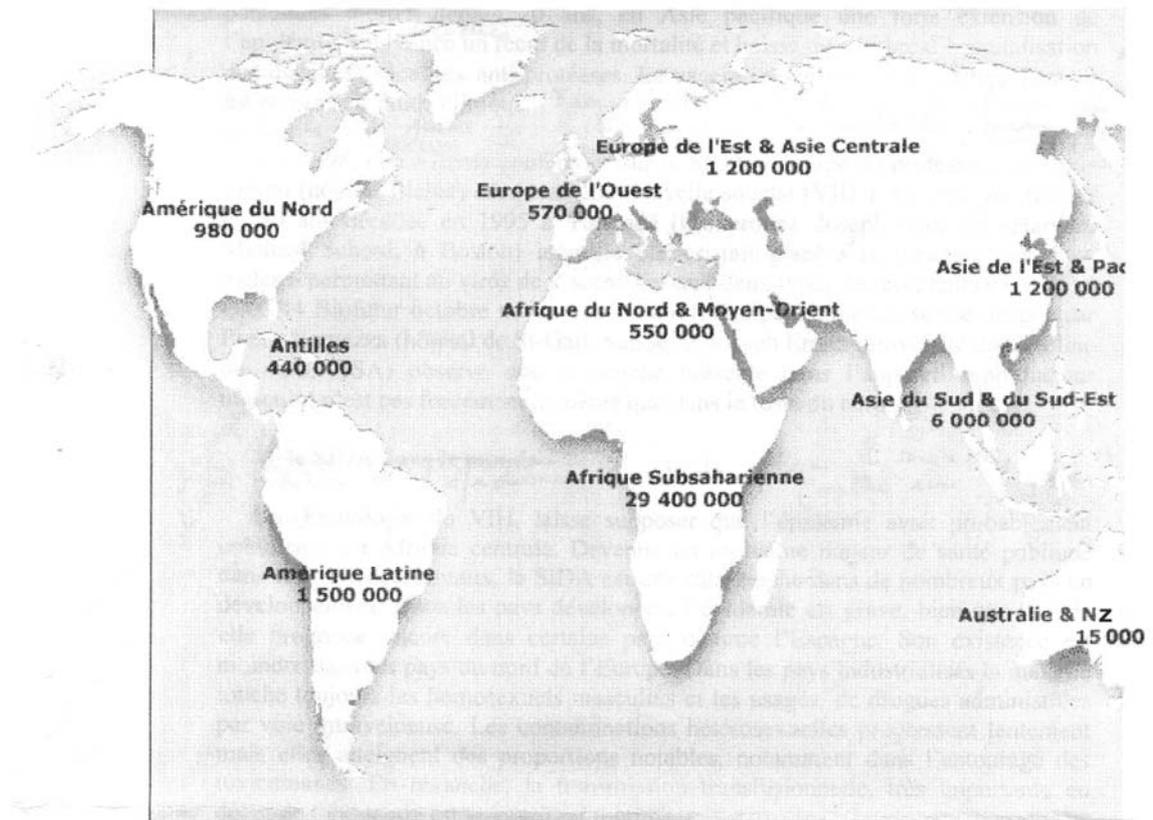


Figure A 3

Montre une augmentation du nombre des personnes infectées par le VIH au sud par rapport au nord entre 2001 (figure A 2) et 2002 (figure A 3).

L'Afrique sub-saharienne est dramatiquement touchée avec une épidémie massive en Afrique centrale et orientale (République Centrafricaine, Rwanda, Burundi, Malawi, Zambie, Tanzanie, etc.... mais aussi, aujourd'hui en Afrique de l'Ouest, notamment en Côte d'Ivoire ; l'épidémie s'étend progressivement à tous les pays africains.

L'épidémie est due principalement au **VIH-1**, le virus le plus courant; simultanément, une autre épidémie, due au VIH-2, moins agressif, reste surtout cantonnée à l'ouest de l'Afrique.

La maladie progresse rapidement en Asie, notamment en Thaïlande, en Inde et aux Philippines, alors que ce continent avait été épargné.

L'Amérique latine est gravement touchée; l'épidémie s'est d'abord manifestée aux Caraïbes, mais elle atteint aujourd'hui tous les pays d'Amérique du sud. Dans beaucoup des pays, la contamination est essentiellement hétérosexuelle: le nombre de nouveau-nés atteints est élevé et celui des orphelins augmente sans cesse. Dans tous ces pays et surtout en Afrique, le virus continu aussi à être transmis par voie sanguine.

A-IV) MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Au cours des premières études, les virologistes ne détectaient qu'une faible concentration de virus dans le sang des sujets infectés. Grâce à l'amélioration des techniques de détection du virus dans le sang d'une part et la mise en évidence de l'infection virale massive des organes lymphoïdes profonds (la rate et les ganglions) d'autre part, on sait aujourd'hui que le virus est beaucoup plus abondant tout au long de la maladie qu'on ne l'a cru initialement. Des quantités considérables de virus sont produites quotidiennement, et un nombre très élevé de lymphocytes TCD4⁺ (cellule du système immunitaire : lymphocytes qui se différencient dans le thymus et sont caractérisées par la présence de la protéine CD4, les TCD4⁺ sont les principales cibles du VIH) environ un milliard, seraient infectés, détruits et renouvelés chaque jour. Les cellules souches chargées de les produire subissent une stimulation intense. En dix ans, la population de cellules souches d'un sujet séropositif (personne ayant notamment des anticorps anti-gp120, asymptomatique et pouvant transmettre la maladie) est stimulée autant que celle d'un sujet non contaminé, durant toute sa vie. Le virus est responsable de la mort de lymphocytes infectés quand ces derniers produisent une nouvelle génération de virus, mais d'autres phénomènes complexes concourent à la mort lymphocytaire.

A-IV)-1 les familles de virus :

Il existe deux grands types de virus pathogènes pour l'homme les virus à ADN et les virus à ARN comme le virus de la grippe, le VIH fait partie de la catégorie des virus à ARN et plus exactement de la famille des rétrovirus.

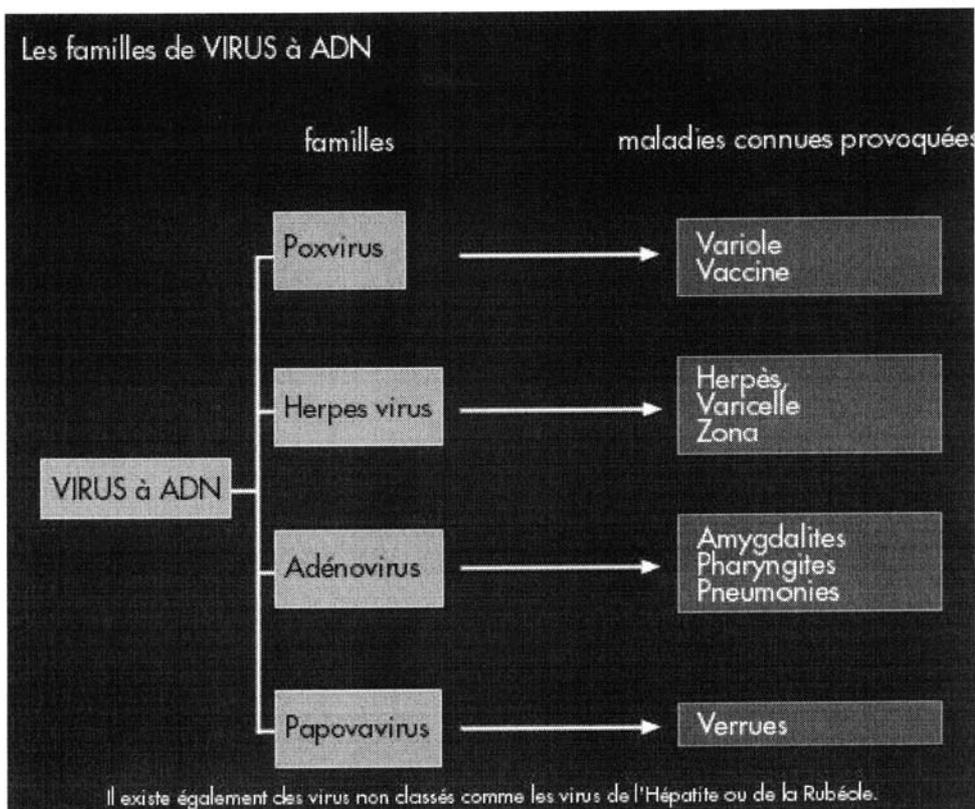


Figure A 4
Classification des Virus à ADN

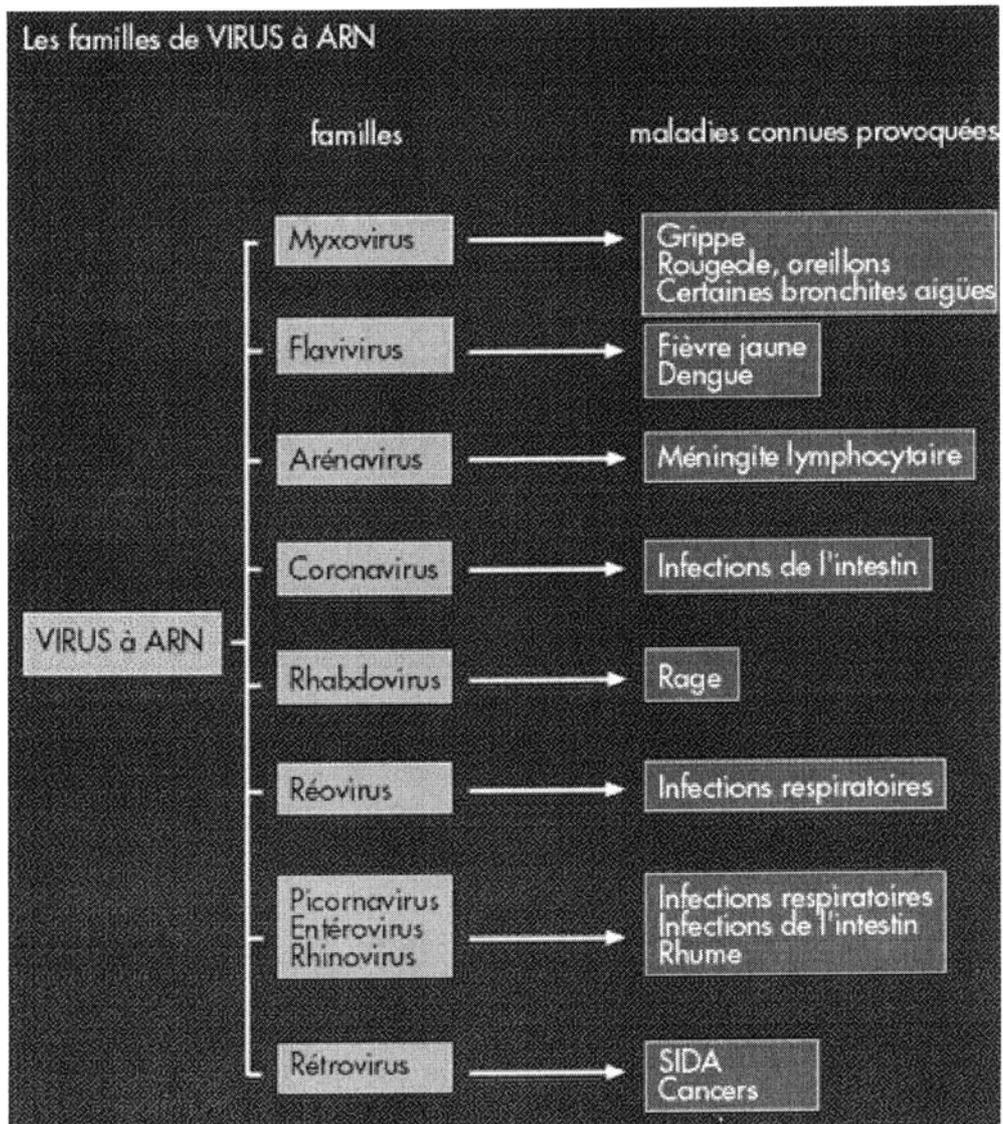


Figure A 5
Classification des Virus à ARN

A-IV)-1-a -Diversité des génotypes du VIH

Le VIH appartient à la famille des rétrovirus caractérisée par un ARN génomique transcrit lors de la phase de réplication virale en ADN «proviral» par une enzyme appelée transcriptase inverse.

Trois sous groupes constituent cette famille de rétrovirus :

- les lentivirus dont le VIH-1, répandu en Europe, aux Etats-Unis, en Asie, en Afrique centrale et orientale ; et le VIH-2, moins fréquent et présent en Afrique de l'Ouest.
- Les Oncovirus à ARN associés à des tumeurs solides et à des leucémies comme le *HTLV* (*Human T-Cell Lymphotropic Virus*).
- Les spumavirus sans pathologie humaine ou animale décrite à ce jour.

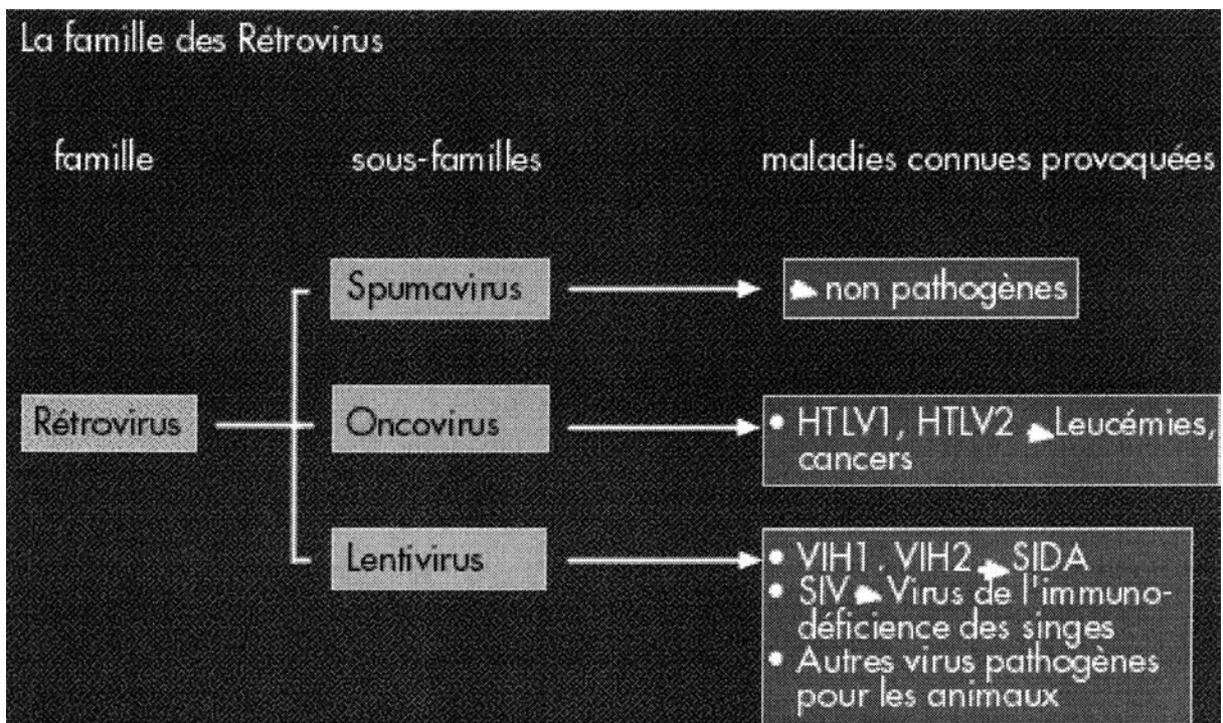


Figure A 6
Classification des Rétrovirus

Le VIH se caractérise par une grande variabilité génétique. Les souches de virus peuvent être classées selon trois groupes :

- Le groupe M, majoritaire, regroupe au moins dix sous-types VIH-1 désignés de A à J, le B étant le sous type le plus répandu en France, tandis que le sous-type C prédomine au niveau mondiale;
- Le groupe N, plus rare, a été identifié au Cameroun.
- Le groupe O, également très rare, a été retrouvé au Gabon et au Cameroun.

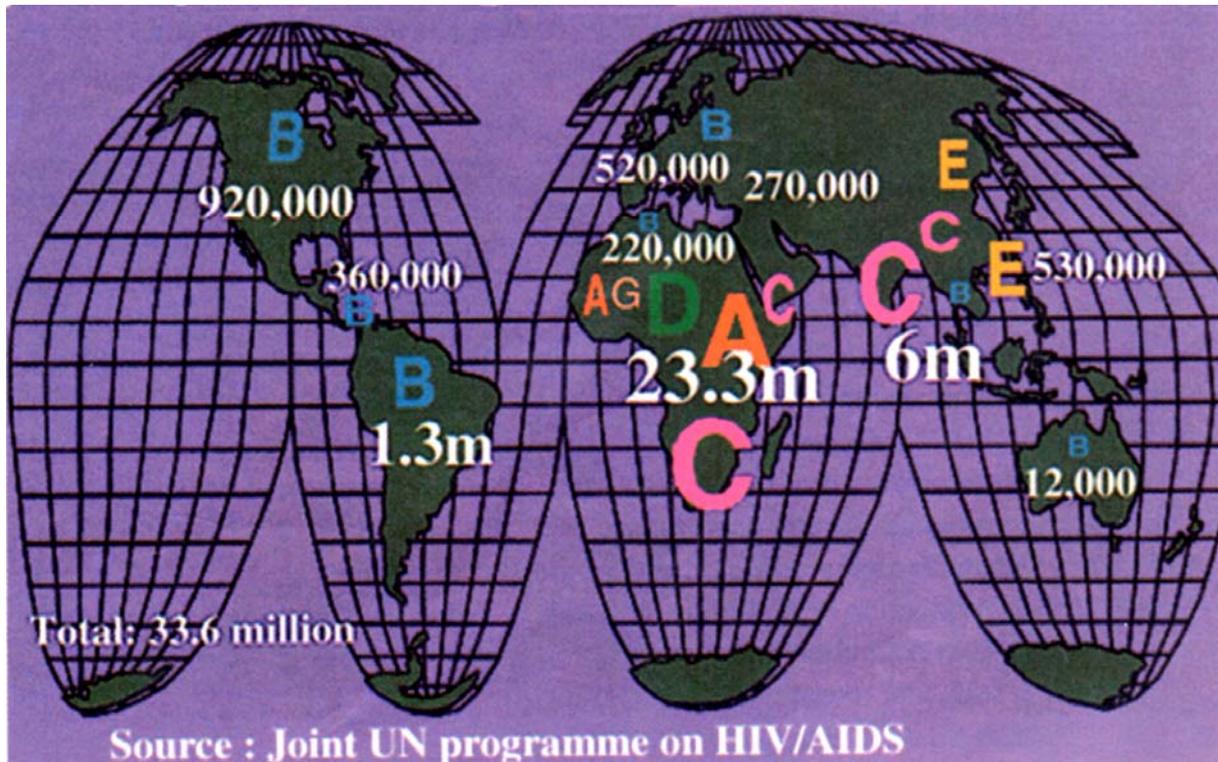


Figure A 7
Répartition mondiale des génotypes du VIH

Il existe également des virus recombinants provenant de la recombinaison génétique des différents sous-types et groupes (Simon et al., 1998)

Le groupe C semble présenter une virulence supérieure aux autres génotypes, facilitant la transmission du virus. Cependant, cette variabilité génétique n'a probablement pas de retentissement clinique ou biologique majeur sur l'évolution de l'infection par le VIH. Elle est en revanche l'un des obstacles majeurs au développement d'un vaccin anti-VIH.

A-IV)-1-b L'infection par le VIH est classée en trois stades : A, B et C.

Actuellement, l'infection par le VIH est classée en trois stades : A, B et C et chaque stade ou catégorie est subdivisé en sous catégorie.
(Tableaux A 1 et A 2).

Catégorie A	Catégorie B	Catégorie C
<ul style="list-style-type: none"> -Infection HIV asymptomatique -Lymphoadénopathie persistante -Primo-infection symptomatique 	<ul style="list-style-type: none"> Angiomatose bacillaire -Candidose oropharyngée -Candidose vaginale persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement -Dysplasie du col, carcinome in situ -Syndrome constitutionnel : fièvre (38,5) ou diarrhée supérieure à 1 mois -Leucoplasie chevelue de la langue -Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome Purpura thrombocytopénique idiopathique -Salpingite, en particulier lors de complication par des abcès tubo-ovariens -Neuropathie périphérique 	<ul style="list-style-type: none"> -Candidose bronchique, trachéal ou pulmonaire -Candidose oesophagienne -Cancer invasif du col utérin -Candidomycose disséminée ou extrapulmonaire -Cryptococcose extrapulmonaire -Cryptosporidiose intestinale supérieure supérieure à un mois -Infection à CMV (autre que le foie, rate ou ganglion) -Rétinite à CMV (avec altération de la vision) -Encéphalopathie due au VIH Infection herpétique, ulcères chronique supérieure à un mois ou infection bronchique, pulmonaire ou oesophagienne -Histoplasmose disséminée ou extrapulmonaire -Isosporidiose intestinale chronique supérieure à un mois -Sarcome de Kaposi -Lymphome de Burkitt -Lymphome immunoblastique -Lymphome cérébral primaire -Infection à <i>Mycobacttrium avium</i> ou Kanasai, disséminée ou extrapulmonaire -Infection à <i>mycobacterium tuburculosis</i>, quel que soit le site (pulmonaire ou extrapulmonaire) -Pneumopathie bactérienne récurrente -Leuco-encéphlopathie multifocale progressive -Septicémie à salmonelle non typhi récurrente -Toxoplasmose cérébrale -Syndrome cachectique dû au VIH

Tableau A 1

Stades cliniques et définition du SIDA chez l'adulte et l'adolescent en fonction de la symptomatologies (Taburet et al., 1996).

Chaque stade ou catégorie est subdivisée en trois sous-catégories : 1, 2 et 3.

NOMBRE DE LYMPHOCYTE CD4	CATEGORIES CLINIQUES		
	(A) Asymptomatique primo-infection ou LPG	(B) Symptomatique, sans critères (A) ou (C)	(C) SIDA
> ou = 500/mm ³	A1	B1	C1
200 à 499/mm ³	A2	B2	C2
< 200/mm ³	A3	B3	C3

Tableau A 2

Classification de l'infection de virus de l'immunodéficience humaine pour les adultes et les enfants (Taburet et al., 1996).

A-IV) 1-c - Facteurs génétiques

Il existe probablement des facteurs biologiques augmentant la susceptibilité de certaines populations à l'infection par le VIH. Nous savons par exemple que la mutation du récepteur cellulaire au VIH appelé CCR5 confère une certaine résistance à l'infection virale (Su et al., 2000)

A-IV) - 2 Système immunitaire et VIH

Les lymphocytes T tueurs (ou cyto-toxiques) protègent l'organisme en détruisant les cellules infectées qui produisent le virus. Quand un lymphocyte T tueur reconnaît l'un des épitopes (la région de l'antigène reconnue par les lymphocytes) exposé par une cellule infectée, il s'y lie et détruit la cellule avant que de nouvelles particules virales ne soient produites. Il est possible qu'ils détruisent aussi des cellules saines, qui ont adsorbé, à leur surface, des protéines virales.

De surcroît, la présence du virus perturbe notablement la régulation de la réaction immunitaire. Cette dernière est assurée par des molécules régulatrices, les lymphokines. La cascade des lymphokines est perturbée par le virus: certaines lymphokines essentielles au déclenchement des réactions de défense diminuent, tandis que d'autres, tels le facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF α) ou l'interleukine 6 (IL6), stimulent la production virale.

Paradoxalement, le déficit immunitaire est associé à une activation intense du système lymphoïde, qui favorise la réplication virale et perturbe la régulation des défenses immunitaires. L'activation des cellules lymphoïdes, et notamment les lymphocytes T CD4+, aboutit normalement une fois leur mission accomplie, à la mort des cellules par autodestruction, ou apoptose (la mort programmée des cellules). L'apoptose est intense chez les sujets infectés, mais on ne peut déterminer si elle est une conséquence de l'activation lymphocytaire ou si elle résulte d'autres phénomènes cellulaires. Nous ignorons encore si en contrôlant l'apoptose, dans la mesure où se serait possible, nous freinerions l'évolution de la maladie.

Ainsi l'infection par le VIH est redoutable parce que l'activation du système immunitaire favorise à la fois la réplication du virus et la destruction des lymphocytes T CD4+, indispensables à son bon fonctionnement. Les radicaux libres délétères pour les cellules s'accumulent dans les organes lymphoïdes infectés et favorisent la réplication virale. Les tentatives de lutte contre l'accumulation de ces radicaux libres ont été vaines, les médicaments dont nous disposons à cette fin n'ayant pas l'activité adéquate.

En résumé, c'est bien le virus qui est l'agent déclenchant des divers phénomènes observés et c'est sur ce virus qu'il sera nécessaire d'agir pour contrôler la maladie ; toutefois, il est clair également que les défenses immunitaires ont un effet en partie néfaste, car l'intense activation non spécifique du système immunitaire joue probablement un rôle important dans la physiopathologie de la maladie. Toute la difficulté est de savoir comment conserver les défenses contre le virus, sans en subir les conséquences délétères, et comment freiner l'activation du système immunitaire sans affaiblir les mécanismes de défense.

Quel que soit le mode de contamination, le virus s'installe en quelques heures dans le tissu lymphoïde, chargé d'assurer la défense de l'organisme contre les agents infectieux. Pour pénétrer dans les cellules de l'organisme, il utilise le récepteur CD4, porté par les lymphocytes T CD4+, qui assurent la surveillance immunitaire. Ce sont eux qui réagissent les premiers aux intrus et déclenchent l'ensemble des réactions de défense.

Les lymphocytes TCD4+ ne sont pas les seuls à s'infecter par le VIH, d'autres types de cellules, les macrophages et les cellules dendritiques, spécialisées dans la présentation des antigènes ; (CPA) aux lymphocytes s'infectent car elles portent également la molécule CD4. En venant se nicher dans ces deux types de cellules, qui constituent la plaque centrale initiale de la régulation immunitaire, le virus perturbe profondément les défenses de l'organisme. Les lymphocytes T CD4+ infectés sont progressivement détruits et leurs concentrations sanguines diminuent (inférieur à la normale qui est de $1000 / \text{mm}^3$ ou plus).

Afin de comprendre le mécanisme d'action des différents traitements, il faut rappeler comment se réplique le VIH :

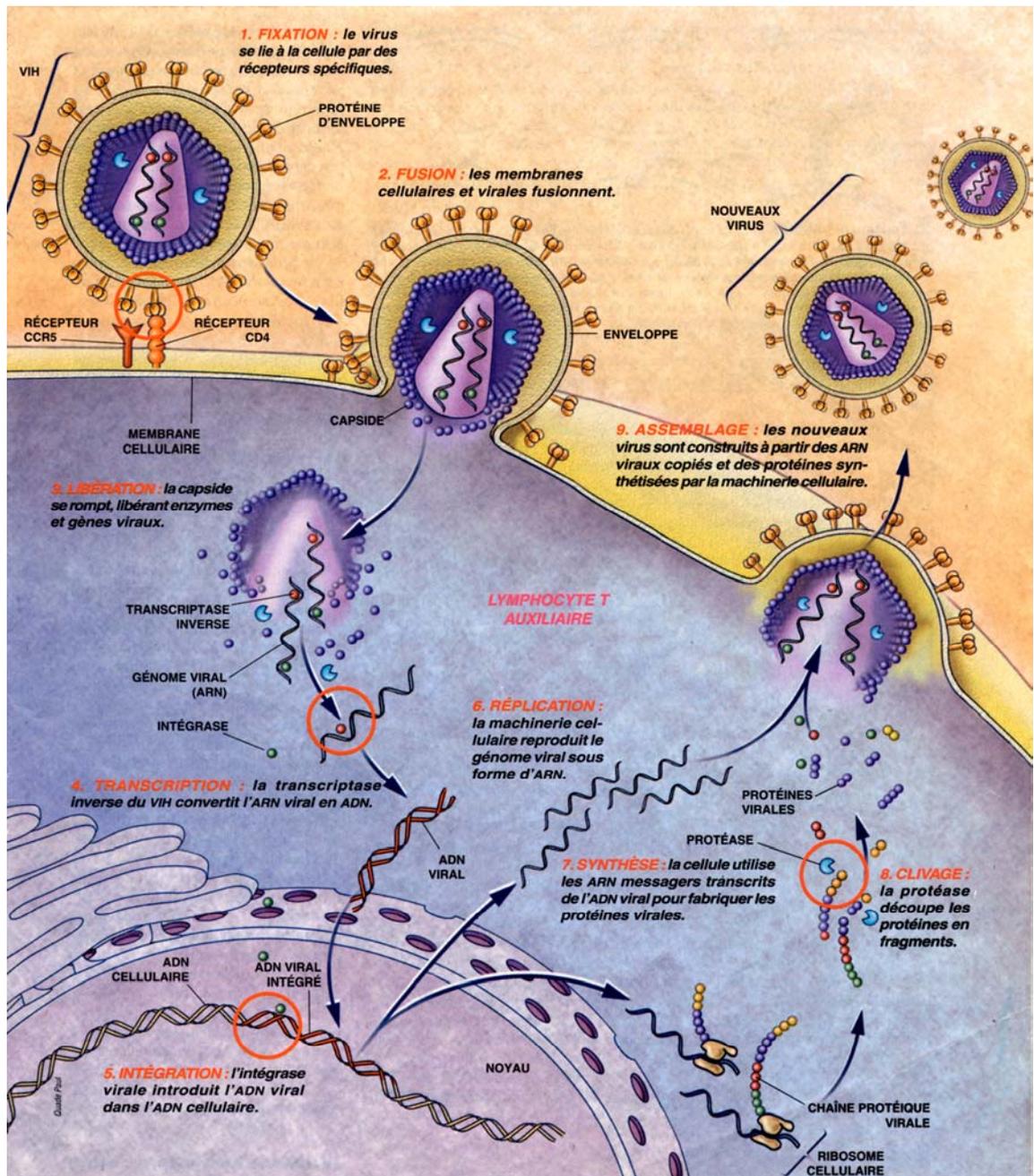


Figure A 8
Cycle de vie du VIH

Dessin de Paul Quade, William Haseltine, pour la Science n° 291, janvier 2002.

Le virus du SIDA, comme les autres virus possède un cycle de vie en utilisant les cellules ce qui lui permet de se reproduire.

Le virus se fixe (1) sur les récepteurs d'un lymphocyte (les protéines CD4 et CCR5). Lorsque les membranes virale et cellulaire ont fusionné (2), la capside se rompt (3) et le virus injecte dans la cellule son génome, sous forme d'ARN, et des enzymes. L'une d'elles, la transcriptase inverse transcrit (4) l'ARN viral en ADN, cet ADN sera inséré dans le génome de la cellule par une autre enzyme, l'intégrase (5). La machinerie cellulaire fabrique alors, d'une part, des copies d'ADN viral (6), d'autre part, les

protéines codées par cet ADN (7). Certaines de ces protéines sont découpés par une protéase (8) en protéines actives. De nouveaux virus sont assemblés et libérés à l'extérieur (9). Chacun des composants viraux intervenant dans n'importe laquelle de ces étapes est une cible thérapeutiques potentielle (cercle rouge).

Afin de comprendre le bénéfice supplémentaire des antiprotéases, nous rappelons le processus complexe d'interactions entre le VIH et la surface des cellules cibles.

Schématiquement ce processus peut être divisé en trois étapes :

- attachement de la protéine d'enveloppe gp120 du VIH à la molécule CD4 situé à la surface de la cellule
- liaison de la gp120 à un corécepteur CCR5 ou CXCR4
- fusion des membranes virales et cellulaires faisant intervenir la protéine d'enveloppe gp41 du VIH et permettant l'entrée du virus dans la cellule cible.

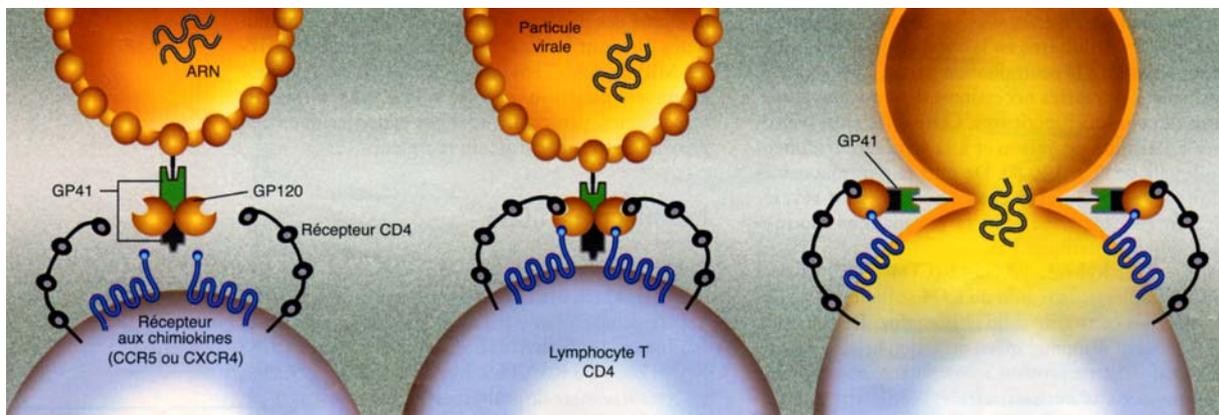


Figure A 9
Fusion et entrée du VIH

(d'après The PNR Notebook*, Vol 7, N°1, p 17)
Extrait de Biofutur octobre novembre 2002

1ère étape : la particule virale s'approche de la surface du lymphocyte T CD4.

2ème étape : la liaison de haute affinité entre certains domaines de gp120 et les domaines N-terminaux des récepteurs CD4 entraînent des changements structuraux de gp120. Un deuxième site d'interaction de gp120 avec les récepteurs aux chimiokines est ainsi libéré. C'est à ce niveau qu'interviennent les antagonistes de CCR5 (comme SCH-C) et de CXCR4). Une fois ces deux points d'attache réalisés, la partie N-terminale de gp41 va entrer dans la membrane du lymphocyte CD4.

3ème étape : une portion de gp41 forme une structure en épingle à cheveux. En l'absence des inhibiteurs T-20 et T-1249, cette structure va rapprocher les membranes du VIH et celles de la cellule, leur permettant ainsi de fusionner. L'ARN viral pénètre dans la cellule.

Lorsque les défenses sont trop affaiblies et que le nombre des lymphocytes T CD4+ circulant est inférieur à un seuil (200 par mm³) atteint, en moyenne, au bout d'une dizaine d'années, les infections caractéristiques de la maladie et responsable du décès des patients apparaissent.

Avant même que ce seuil ne soit atteint, les défenses immunitaires sont affaiblies car la disparition des lymphocytes CD4+, s'accompagnent d'interactions entre les macrophages et les lymphocytes.

A-IV) - 3 Evolution de la maladie

La maladie évolue en trois phases : (figure A 10 et A 11)

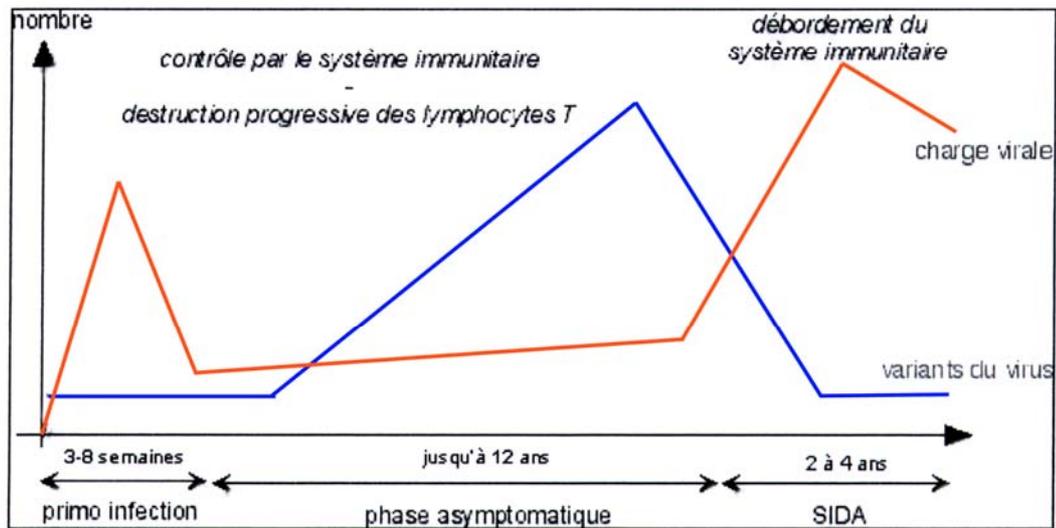


Figure A 10
Evolution de l'Infection par le VIH
d'après Gilles Furelaud et Benjamin Pavie, Dossier sur le SIDA

A IV) -3- a Phase d'incubation ou primo-infection

Elle dure 3 semaines à 6 mois.

Dans les premières semaines qui suivent la contamination, le virus se dissémine dans les macrophages et dans les lymphocytes; il colonise tous les organes lymphoïdes, mais aussi le cerveau, où il est vraisemblablement transporté par des macrophages infectés. Comme lors de toute infection virale, la réaction immunitaire qui se déclenche contre le VIH contrôle partiellement cette dissémination, pendant quelques semaines. Toutefois, contrairement à ce qui se passe dans la plupart des autres maladies infectieuses, la réaction immunitaire n'élimine pas complètement le virus. Le système immunitaire a suffisamment réagi pour que les symptômes disparaissent, le sang contient alors des anticorps anti-VIH, qui servent à confirmer la séropositivité. Les symptômes se limitent le plus souvent à ceux d'une maladie bénigne, telles une grippe ou une mononucléose infectieuse atténuée. Le plus souvent, ils passent même inaperçus. Dans certains cas les symptômes sont plus marqués, des manifestations neurologiques qui témoignent d'une primo-infection grave dont le diagnostic n'est fait

qu'*a posteriori*, à la découverte de la séropositivité. En revanche, si le diagnostic est soupçonné à temps nous pouvons l'étayer en mesurant la concentration d'une des protéines virales, l'antigène p24, qui circule dans le sang des sujets transitoirement, pendant la primo-infection. Toutefois, il est important de porter le diagnostic : un traitement par des antiviraux à ce stade serait bénéfique, car il limiterait la dissémination virale.

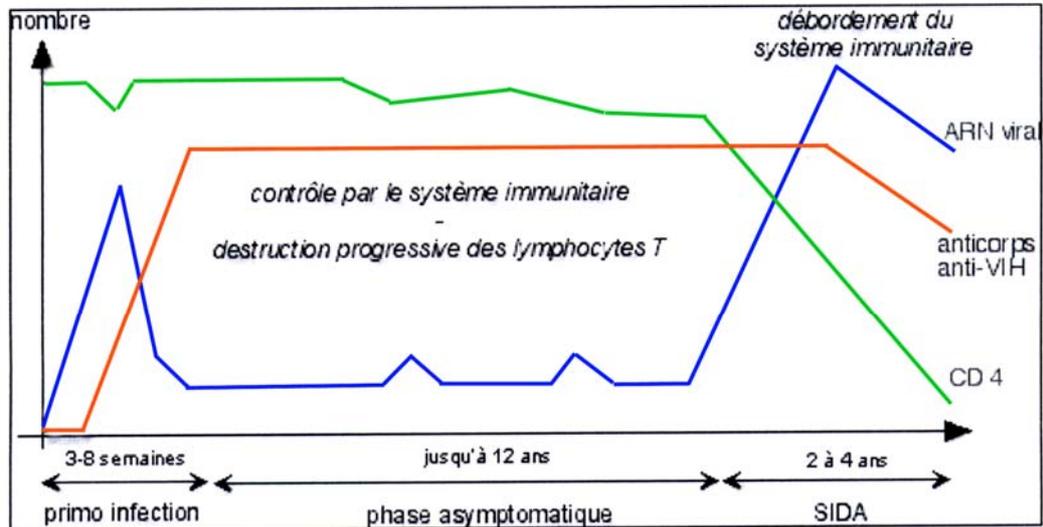


Figure A 11

Evolution de l'ARN viral, de l'anticorps anti-VIH et le taux de CD4 au cours de l'infection par le VIH.

A-IV) –3 b Phase silencieuse d'imprégnation ou Phase asymptomatique:

Elle s'installe au bout de quelques semaines et dure en moyenne dix ans (cette période est très variable, certains sujets (60% environ) pouvant développer un SIDA en moins de deux ans, d'autres 20% restent indemnes quinze ans après l'infection) et 20% connaîtront des symptômes mineurs (source : CNIL, dossier N°750372).

Le VIH se réfugie dans les ganglions qui forment une sorte de filtre où les agents infectieux sont piégés et attaqués par le système immunitaire. Dans le cas du VIH, le virus peut rester dans les ganglions pendant des années sans produire de symptômes mais en continuant à infecter plusieurs sortes de cellules immunitaires. Durant cette période, nous pouvons établir le diagnostic en recherchant dans le sang des patients la présence d'anticorps anti-VIH. Nous n'observons généralement aucun symptôme, à l'exception, de ganglions lymphatiques volumineux. Au cours de cette période, la surveillance médicale montre que le nombre des lymphocytes T CD4⁺ diminue progressivement. Normalement, leur nombre dépasse 1000 par mm³; après une primo-infection, ils sont parfois d'emblée inférieurs à 600 par mm³. Pendant cette longue période asymptomatique, le virus est abondant dans l'organisme, moins toutefois que lors de la primo-infection. A cette période de la maladie, et tant que se maintient une concentration élevée en lymphocytes TCD4⁺ (environ 500 par mm³) le traitement ne paraît pas efficace, et serait même susceptible de diminuer la sensibilité ultérieure aux

antiviraux. En revanche, nous traitons par les antiviraux les sujets chez qui apparaissent les signes cliniques ou biologiques d'une évolution vers le SIDA.

A IV) -3- c Phase de SIDA

Dans cette troisième phase, le nombre des lymphocytes TCD4⁺ est inférieur à deux cents par millimètre cube. Le SIDA, parfois précédé par diverses manifestations infectieuses relativement bénignes, est caractérisé par l'apparition de multiples infections, dont les plus graves sont dites opportunistes. Ces dernières ne surviennent pas chez des sujets dont les défenses immunitaires sont normales. Parmi elles une infection pulmonaire due à la *Pneumocystis carinii* responsable d'un grand nombre de décès, au début de l'épidémie. Elle est moins fréquente aujourd'hui, car prévenue par une chimiothérapie instaurée dès que la concentration en lymphocytes chute considérablement. Nous pouvons distinguer trois grands groupes de symptômes :

- les cancers
- les infections opportunistes
- les manifestations neurologiques quand le VIH pénètre dans le système nerveux : à savoir une perte de mémoire, une certaine confusion de langage, une diminution de l'acuité visuelle et divers troubles d'ordre psychiques nécessitant l'intervention de psychiatres.

En outre, la prolifération dans l'encéphale d'un parasite, le toxoplasme, est désormais prévenue par la chimiothérapie. En France, quarante pour cent des adultes infectés par le VIH sont porteurs du micro-organisme de la toxoplasmose, comme de beaucoup d'autres germes responsables d'autres infections opportunistes, mais seuls les sujets immunodéprimés souffrent de complications graves. Si l'on sait juguler l'infection à *Pneumocystis carinii* et la toxoplasmose, il reste de nombreuses infections opportunistes contre lesquelles nous n'avons que peu d'armes aussi efficace qu'il s'agisse de virus, de bactéries, de champignons ou de protozoaires. L'apparition de lymphomes et de certaines tumeurs notamment la maladie de Kaposi (maladie qui se manifeste par des lésions cutanées et par l'atteinte de divers organes) est fréquente.

A-V) THERAPIES CONTRE LE VIH

A-V)-1 Présentation des antirétroviraux

Les trois grandes familles sont :

- Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (IP)

Il agissent à différentes étapes du cycle de réplication du VIH:

Il existe d'autres médicaments susceptibles de bloquer la fixation du virus sur la cellule cible et sa fusion avec la membrane; et des inhibiteurs de l'intégrase qui bloqueraient l'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire.

Nous nous intéresserons par la suite aux seules trois premières classes chimiques.

A-V)- 2 Pharmacologie des antirétroviraux

Comme pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (la théophylline, la digoxine, le lithium, les aminosides, la ciclosporine, le tacrolimus ...), le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) s'applique aux antirétroviraux pour individualiser la posologie des médicaments dont les propriétés pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, élimination) sont très variables et donc pour ces antirétroviraux la relation concentration/effet (toxique ou thérapeutique) est meilleure que la relation dose/effet.

A-V)-2-a Mécanismes d'action des Antirétroviraux

Le niveau actuel de connaissance de la relation concentration/effet n'est certainement pas équivalent pour les trois classes d'antirétroviraux concernés.

Les antirétroviraux utilisés sont classés en fonction de leur mode d'action sur le virus. Actuellement il est possible d'utiliser 3 familles thérapeutiques.

1) Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)

DCI	SIGLE	NOMS COMMERCIAUX
zidovudine	AZT	Rétrovir®
didanosine	ddI	Videx®
zalcitabine	ddC	Hivid®
stavudine	d4T	Zerit®
lamivudine	3TC	Epivir®
abacavir		Ziagen®
AZT + 3TC		Combivir®
AZT+ abacavir		Trizivir®

Tableau A 3
Récapitule les INTI actuellement disponibles en France

Mode d'action des INTI :

Un INTI ressemble à un nucléotide, lors de la transcription du virus, l'inhibiteur s'intègre dans la chaîne d'ADN viral et bloque la réplication virale, néanmoins la cellule reste infectée.

Les INTI sont des inhibiteurs compétitifs et des prodrogues qui inhibent la réplication du virus VIH par l'intermédiaire de leurs dérivés triphosphorylés intracellulaires. En se liant à la transcriptase inverse, ces dérivés empêchent l'incorporation du nucléotide naturel à l'ADN viral et induisent la terminaison de l'élongation de sa chaîne puisqu'ils ne possèdent pas le groupement 3'hydroxy du nucléoside naturel qui permet la liaison à la base suivante.

Ces médicaments empêchent que de nouvelles cellules soient infectées par le virus, sans que ce dernier ne soit définitivement éliminé, on dit que les INTI ont une activité virustatique. L'effet de cette famille est limité et ne dure pas dans le temps surtout en monothérapie en raison des résistances dues à des mutations du virus

L'absence de corrélations entre les concentrations des formes phosphorylées intracellulaires et la concentration sous forme inchangée plasmatique indique que toute tentative de prédiction d'effets à partir de mesures de concentrations plasmatiques est aléatoire, des études sur un nombre restreint de patients montrent que les patients répondant le mieux à un traitement comprenant de la zidovudine sont également ceux qui ont les taux les plus élevés de zidovudine-TP intracellulaire. (Fletcher et al.,2000)

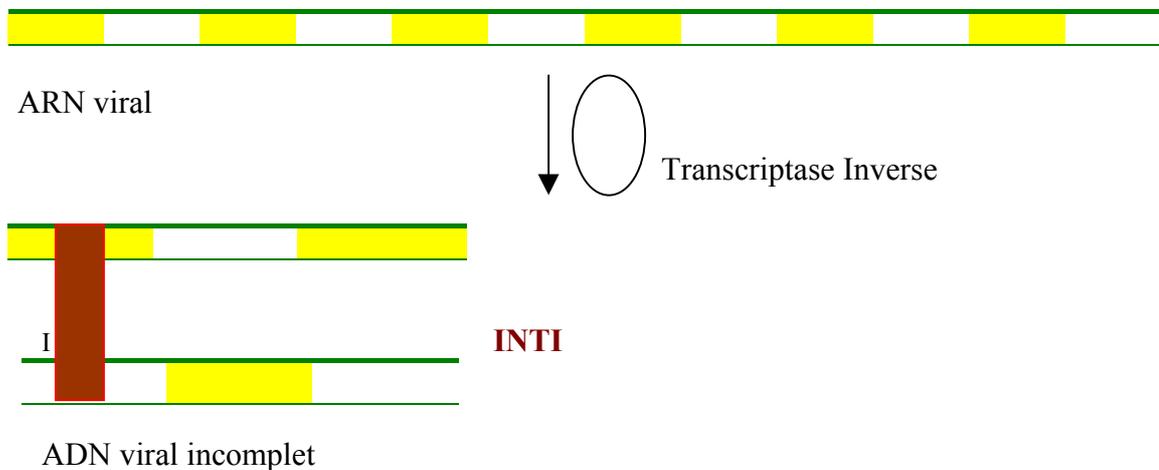


Figure A 12

Site d'action des INTI lors de la transcription d'ARN viral en ADN viral par la transcriptase inverse

2) Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

DCI	SIGLE	NOMS COMMERCIAUX
nevirapine efavirenz delavirdine	DMP 266	Viramune® Sustiva® Rescriptor®

Tableau A 4
Tableau récapitulatif des INNTI disponibles actuellement en France

Mode d'action des INNTI

Ces composés sont des inhibiteurs non compétitif de la transcriptase inverse du VIH-1 mais sont inactifs vis à vis du VIH-2. Ils diminuent l'activité de l'enzyme sans interférer avec la fixation de l'ARN viral, des amorces d'ADN ou des désoxynucléotides triphosphates. Ils ont la particularité de se fixer au niveau d'une poche hydrophobe adjacente au site catalytique de l'enzyme dont ils modifient la mobilité et la conformation. Ces produits peuvent présenter une activité antirétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistances en situation d'échec virologique

Ces INNTI, se fixent à la transcriptase inverse du virus et arrivent à la déformer de manière à ce qu'elle soit incapable de « lire » l'ARN viral. Les INNTI agissent avant les INTI. Mais dans ce cas encore le virus n'est pas détruit.



ARN viral



Transcriptase Inverse dénaturé.

Figure A 13

Site d'action des INNTI lors de la transcription d'ARN viral en ADN viral par la transcriptase inverse.

Il a été démontré qu'il existe une corrélation entre les concentrations résiduelles à l'équilibre des INNTI et la réponse thérapeutique. Des essais ont ainsi montré que la

clairance initiale de l'ARN-VIH plasmatique, l'obtention d'une charge virale indétectable et son maintien étaient significativement plus importants chez les patients possédant la plus forte exposition à la névirapine (Montaner et al, 1998). Le niveau de la concentration plasmatique résiduelle de névirapine permettait ainsi de classer les patients en bons ou mauvais répondeurs, les premiers ayant une valeur supérieure ou égale à 3500 ng/ml et les seconds un niveau inférieur. Une étude a évalué la relation entre les concentrations plasmatiques d'éfavirenz et la toxicité sur le système nerveux central. Elle montre que ce risque est plus élevée chez les patients ayant une concentration à 14h supérieure à 4000 ng/ml, alors que les échecs virologiques sont plus fréquents chez les sujets ayant une valeur inférieure à 1000 ng/ml (Marzolini et al., 2001).

Chez des patients lourdement traités (quadrithérapie incluant deux Inhibiteurs de Protéase), à qui on administrait de l'éfavirenz, la clairance plasmatique de celui-ci représente un des paramètres les plus prédictifs de l'évolution virologique à 48 semaines (Mellors et al., 2002).

Ténofovir disoproxil : VIREAD*

Un nouveau antiviral inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (NtRT) est actuellement disponible en France. Il bloque la transcriptase inverse du VIH, aux niveaux des lymphocytes T, monocytes, macrophages et cellules dendritiques.

Un des principaux apports de VIREAD* réside dans sa capacité à réduire la charge virale chez des patients en échec virologique précoce aux autres antirétroviraux, il s'utilise en associations avec les autres antirétroviraux. 245 mg par jour en prise unique lors d'un repas.

Ses principaux effets secondaires sont des troubles digestifs, une hypophosphatémie et ses contre indications sont l'insuffisance rénale sévère et les troubles du métabolisme de l'absorption du lactose.

3) Inhibiteurs de protéase

DCI	SIGLE	NOMS COMMERCIAUX
saquinavir		Invirase®
ritonavir		Norvir®
indinavir		Crixivan®
nelfinavir		Viracept®
squinavir EOF*		Fortovase®
amprenavir		Agenerase®
lopinavir/ritonavir		Kaletra®

Tableau A 5 (Taburet et al., 1996)
Tableau récapitulatif des IP disponibles actuellement en France

pour finir leurs maturations les nouveaux virus ou virions utilisent une enzyme : la protéase, un IP se fixe à cette enzyme et le virion reste donc à un stade immature, or à ce stade , il est incapable de pénétrer dans une nouvelle cellule.

Donc à l'inverse des inhibiteurs de la transcriptase inverse qui sont actifs sur des cellules activées non encore infectées ou en voie de l'être, les IP bloquent la phase tardive de la maturation virale. Ils sont donc actifs sur les cellules chroniquement infectées, comme les lymphocytes CD4 activés produisant du virus, mais aussi sur des cellules simplement présentatrices d'antigènes telle que les macrophages. La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs produits par les gènes gag et pol (génome du VIH), permettant de générer les protéines structurales et enzymatiques du virion. En présence d'un IP, des virions (immatures) sont produits, mais sont incapables d'infecter d'autres cellules.

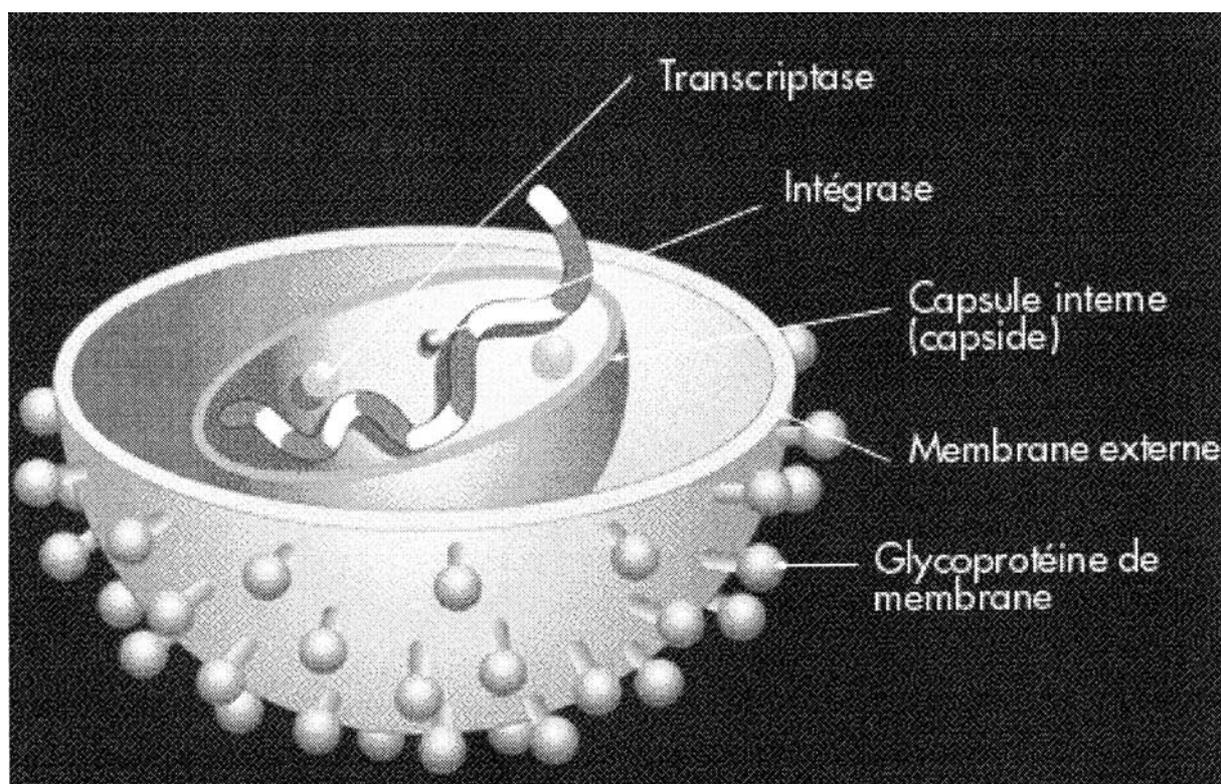


Figure A 14
Certains composants de VIH

Une relation concentration/effet a été démontrée pour toutes les molécules disponibles actuellement : ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir et amprenavir. Les paramètres pharmacocinétiques, les concentrations résiduelles ou AUC (aire sous la courbe), sont corrélés selon les études à (Berger et al., 2001).

- la diminution de l'ARN-VIH plasmatique à l'initiation du traitement.
- l'apparition de mutations de résistance en cas d'échec virologique.

Les relations concentration/effet s'observent chez des patients recevant un premier traitement et porteurs d'un virus sensible.

Chez les patients lourdement prétraités, porteurs de virus multirésistants et recevant un Inhibiteur de Protéase (IP) systématiquement associé à un ritonavir à faible dose le suivi pharmacologique pour adopter une posologie semble plus limité.

Mutations du virus:

La mutation du code génétique chez les rétrovirus est une caractéristique naturelle en particulier celle du VIH. Chaque fois que le VIH se réplique, ses copies d'ARN ne sont pas fidèles à l'original car sa transcriptase inverse fait des erreurs. Ces mutations peuvent avoir trois conséquences.

- la mutation est neutre, et n'a aucune conséquence sur le virus
- la mutation est létale, le nouveau virus n'est pas viable
- la mutation est modifiée, le virus devient résistant aux antirétroviraux. C'est une mutation de résistance.

Ces mutations sont recherchées par des tests génotypiques (recherche sur le génome du virus). La résistance du virus à un ou plusieurs médicaments se mesure en cultivant le virus en présence de concentrations plus ou moins importantes de médicament. Nous déterminons ainsi si le virus concerné est plus ou moins résistant (la mesure de cette résistance s'appelle un test phénotypique).

Résistance du VIH aux traitements:

La résistance aux antirétroviraux est devenue un problème majeur du traitement de l'infection par le VIH.

La résistance est liée à des mutations du virus qui modifie la structure de l'une ou des deux enzymes nécessaires à sa réplication à savoir : la transcriptase inverse et la protéase. Les antirétroviraux deviennent alors moins actifs ou inactifs car ils « reconnaissent mal » ou ne « reconnaissent plus » l'enzyme sur laquelle ils agissent.

Intérêts de la multithérapie:

Pour certains antirétroviraux, une seule mutation du virus peut le rendre résistant à ces antirétroviraux. Pour les autres antirétroviraux, il faut que le virus ait plusieurs mutations pour devenir résistant.

Si un patient atteint par le VIH est porteur de virus résistants, l'instauration d'un seul de ces médicaments va éliminer « tous les virus qui ne sont pas résistants » à cet antirétroviral. A terme, l'organisme du malade n'aura donc plus que des virus résistants à cet antirétroviral et le traitement ne sera plus efficace. En fait, le médicament n'est pas responsable de l'apparition de la résistance du virus (car le virus mute naturellement) mais il participe à l'apparition d'une population de virus résistants. Cette explication permet de comprendre pourquoi les multithérapies sont « plus efficaces », en effet quand le traitement est débuté, le virus a peu de chances d'être d'emblée résistant à plusieurs médicaments à la fois.

A-V)-2-b Pharmacocinétique des Antéretroviraux

Paramètres correspondants aux posologies recommandées.

- Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) :

Seuls les dérivés triphosphorylés par la cellule sont actifs. Leur biodisponibilité est en général bonne, ils sont en partie glucuroconjugés.

Ils ont une bonne absorption et une faible fixation aux protéines plasmatiques

- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :

Leur pharmacocinétique n'est pas linéaire.

La névirapine et l'éfavirenz ont pour principale caractéristique d'avoir une demie-vie d'élimination prolongée (>40h), ils sont métabolisés par le cytochromes hépatique (CYP 3A) et sont des inducteurs enzymatiques.

Médicament	Bio-disponibilité %	T max en h	Fixation protéique %	Elimination	T1/2(h)
Zidovudine	60 S	1	20	20% Rein 80% Conjugaison	1-1,5 (3-5)
Lamivudine	80 S	1	<5	80%Rein	2-3 (10-15)
Stavudine	80 S	1	<5	80%Rein	1-1,5(3-5)
Didanosine	40 A	1	<5	50% Rein	1-2 (15-20)
Zalcitabine	90 S	1	<5	80%Rein	1,5-2,5(4-8)
Abacavir	75 S	1		<5%Rein +enzymes hépatiques	0,8-1,5(3)
Ténofovir	40 R	2-3	<10	80%Rein	14 (30)
Névirapine	90 S	4	60	<15%rein+ CYP	30
Efavirenz	50 S	2-5	99.5	<1%Rein+CYP	50
Indinavir	60 A	1	60	10%Rein+ CYP3A	1,5- 2
Nelfinavir	60-80 R	3	98	<5%Rein+CYP3A+CYP2 C19	5- 7
Ritonavir	70 R	3	99	<5%Rein+CYP3A	3- 5
Lopinavir	4 –10 R	1-2	97	<5%Rein+CYP3A	5
Amprénavir	-R	5	99	<5%Rein+CYP3A	-
saquinavir	30-90 S	2	90	<5%Rein+CYP3A	7- 12

**Tableau A 6 (JF Delfraissy 2002)
Résumé des principaux caractéristiques pharmacocinétiques
des antirétroviraux ayant une AMM.**

S : repas sans effet cliniquement significatif

R : le repas augmente la biodisponibilité

A : à jeun (le repas diminue la biodisponibilité)

T1/2(h) : temps d'élimination de 50% de la concentration d'un médicament

Tmax: temps après la prise d'un médicament correspondant à la concentration maximale

Les INTI en rouge, Les INNTI en vert, Les IP en bleu

- Les inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) dont la demi-vie est courte (2-9h) :

Ils ont une pharmacocinétique complexe.

Leur fixation aux protéines plasmatiques est très forte en général, leur biodisponibilité est faible pour certains et leur élimination est intestinale (ce qui explique une faible biodisponibilité pour certains) et hépatique par le cytochrome P-4503A (CYP3A), pour lesquels ils ont une forte affinité, ce qui leur confère des propriétés inhibitrices de molécules métabolisées par le CYP3A.

Les INNTI et les IP ont des propriétés pharmacocinétiques complexes, en particulier une non-linéarité c'est à dire que l'augmentation des concentrations n'est pas proportionnelle à l'augmentation de la posologie. On estime que l'équilibre est en général atteint au bout de 15 jours de traitement.

Principaux inducteurs et inhibiteurs du CYP450 qui peuvent influencer la pharmacocinétique des antirétroviraux en fonction de leur affinité avec le CYP450

Inhibiteurs Enzymatiques du CYP 450	Inducteurs Enzymatiques du CYP450
Itraconazole Ketaconazole Erythromycine	Rifampicine Rifabutine Phénobarbital Phénytoïne
ritonavir indinavir, nélfinavir saquinavir	névirapine efavirenz ritonavir nélfinavir

Tableau A 7

Principaux inducteurs inhibiteurs du CYP 450

Comme le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A, à faible dose (100mg deux fois par jour). Associé à d'autres IP, il en augmente de façon importante les concentrations, ce qui permet d'augmenter l'efficacité et de diminuer la posologie, ce que montre la courbe d'association d'indinavir et de ritonavir.

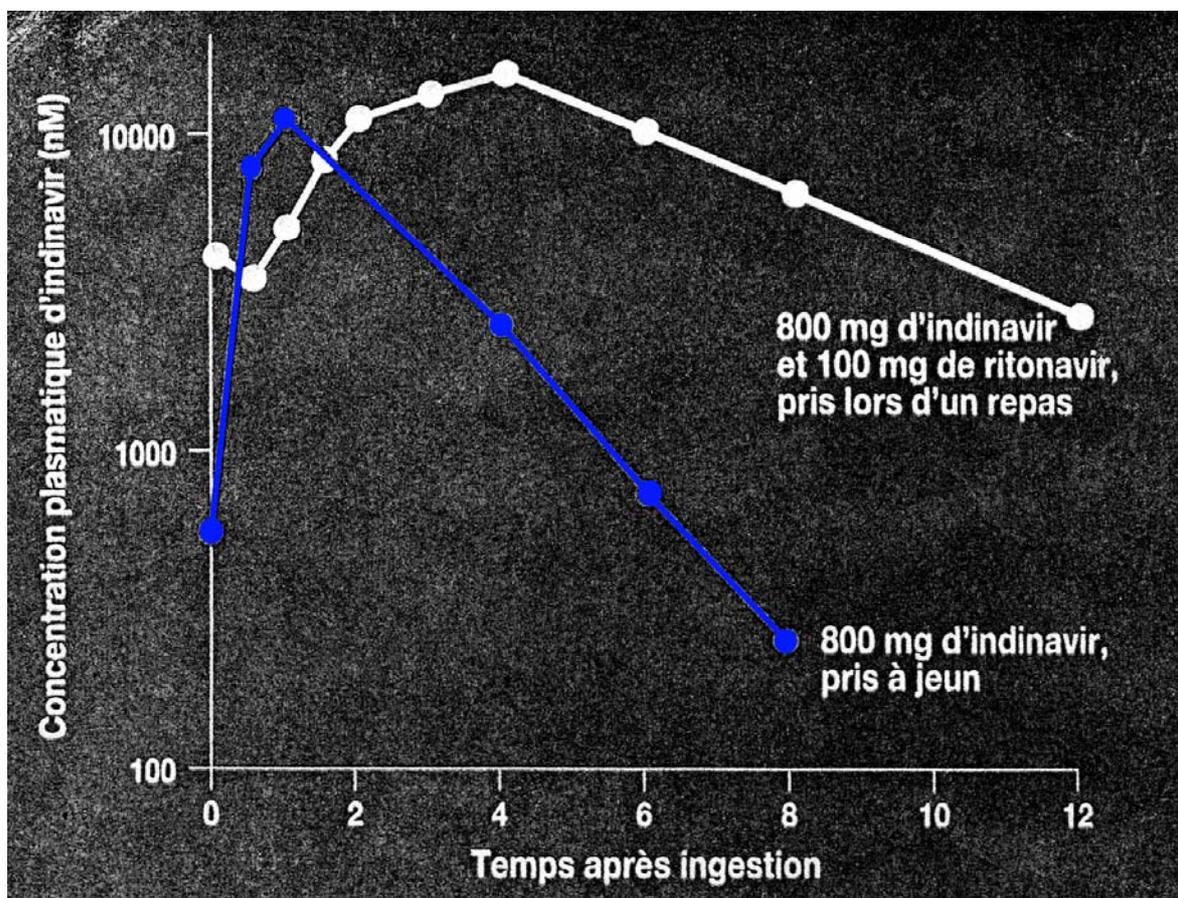


Figure A 14

Courbe : concentrations d'indinavir et de ritonavir/indinavir en fonction du temps

L'intérêt de cette association est de maintenir la concentration élevée d'indinavir pendant longtemps, ainsi on diminue la posologie et augmente l'efficacité.

D'autres systèmes pouvant influencer les caractéristiques pharmacocinétiques tel que le système P-gp.

Les facteurs qui peuvent réduire la concentration plasmatique des IP sont (Figure A 15) :

- Le système d'efflux P-gp dans les « sanctuaires » (cellules de système nerveux ou des glandes sexuelles), dans le tube digestif.
- le métabolisme hépatique par le CYP 450
- la fixation aux protéines plasmatiques.

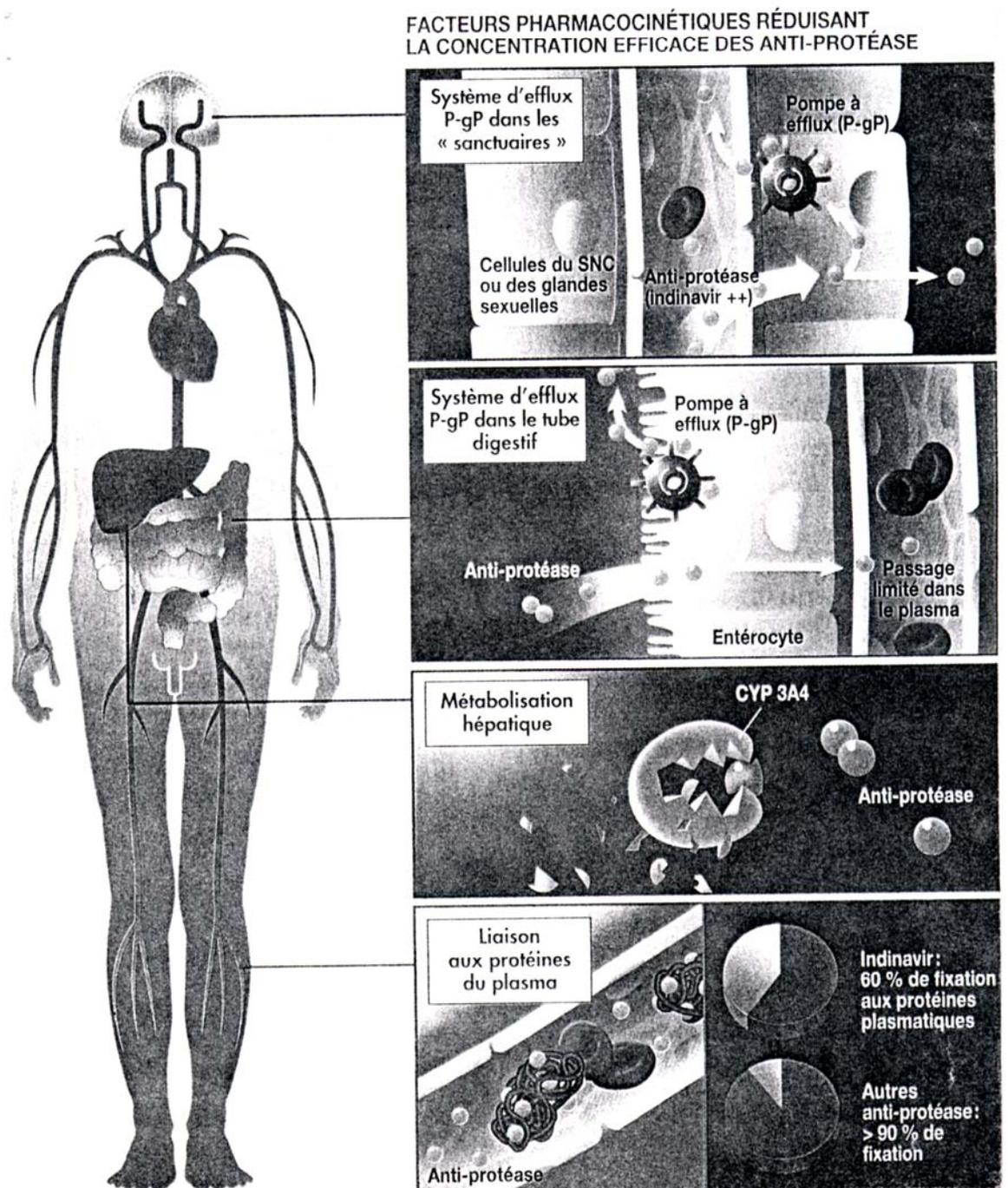


Figure A 15

Systemes modifiant les concentrations plasmatiques des antirétroviraux

Variabilité des concentrations plasmatiques des différents molécules

La concentration plasmatique est modifiée par un certain nombre de situations physiopathologiques particulières:

- Age (nouveau né, enfant) et grossesse
- Insuffisance rénale et hémodialyse

Et donc une adaptation de la posologie des INTI est nécessaire.

Les INNTI et les IP étant métabolisés par le foie, leurs concentrations sont peu modifiées en cas d'insuffisance rénale (tableau A6). Leurs caractéristiques pharmacocinétiques sont telles (fixation protéique élevée, volume de distribution important) que l'épuration par une séance d'hémodialyse modifie peu les concentrations sauf pour la névirapine qu'il est conseillé d'administrer à la fin d'une séance.

- Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, il existe des Antirétroviraux spécifiques. Compte tenu de la variabilité, un suivi thérapeutique est recommandé. En l'absence d'études, certaines molécules sont contre-indiquées chez ces patients.

A-V)-2-c Interactions médicamenteuses

Interactions entre antirétroviraux:

Interactions INN-IP :

Les INNTI augmentent la synthèse du CYP450, par conséquent les IP seront beaucoup plus métabolisées, leurs concentrations diminuent ainsi que leur efficacité

Elles sont la conséquence du caractère inducteur des INNTI sur CYP3A4, qui diminuent les concentrations et donc l'efficacité des IP associés.

Il a été proposé récemment d'associer du ritonavir ; c'est le but recherché de l'association éfavirenz- saquinavir-ritonavir ou éfavirenz-amprénavir-ritonavir.

Interactions entre IP :

-Ritonavir

Le Ritonavir est utilisé pour augmenter la concentration de l'IP auquel il est associé, administré par voie orale inhibe aussi bien le CYP4503A intestinal qu'hépatique.

-Associations d'IP :

Dans certaines situations, le clinicien peut-être amené à associer plusieurs IP.

Chez les malades en échec virologique après au moins deux IP et un INNTI, inclus dans l'essai PUZZLE 1-ANRS 104, l'administration d'amprénavir (600mgx2/j) et lopinavir/ritonavir(400mg /100x2/j) associés à une dose supplémentaire de ritonavir de 100mgx2/j soit au total 400mg/j , entraîne une diminution de la charge virale de 2,5 log copies/ml à 26 semaines, alors que la diminution est de 1,5 log copies /ml chez ceux n'ayant pas reçu de ritonavir additionnel.(Raguin et al.,2002)

Ces deux résultats ont été obtenus malgré une interaction pharmacocinétique négative entre l'amprénavir et le lopinavir.(Taburet et al.,2002)

La prescription d'autres associations d'IP doit faire l'objet d'un suivi pharmacovirologique fréquent, pour apprécier l'efficacité compte tenu des interactions possibles et non prévisibles.

Interactions avec d'autres médicaments

Effet des IP sur d'autres médicaments

Il faut éviter les associations des IP avec les médicaments métabolisés par le CYP3A et à marge thérapeutique étroite.

- les IP sont contre-indiqués avec sizapride, pimozide,
- Les IP sont à éviter avec les statines métabolisées par le CYP3A4 (simvastatine, atorvastatine, cérivastatine), compte tenu du risque augmenté de rhabdomyolyse, alors que l'association avec la pravastatine, non métabolisée par le CYP3A4 est possible.

L'effet inducteur de certains IP diminue les concentrations :

- d'ethinyl-oestrodol pouvant diminuer l'efficacité de la contraception orale.
- de méthadone avec le risque de survenue de syndrome de manque, un suivi thérapeutique adapté est conseillé.

Effet de certains médicaments sur les IP :

L'association d'IP avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs puissants peut conduire à des modifications de concentrations et d'exposition rendant l'IP inefficace ou mal toléré . Ainsi la rifampicine est contre indiquée avec les IP.

Les associations avec la rifabutine ou les antiépileptiques justifient un suivi thérapeutique. Les antifongiques et macrolides ont des propriétés inhibitrices du CYP3A, conduisant à une augmentation des concentrations des IP associées, justifiant également un suivi thérapeutique.

A-V)-2-d Prescriptions de dosages plasmatiques :

Les antirétroviraux :

Les INTI phosphorylés dans la cellule et éliminés par voie rénale sont peu concernés par le suivi thérapeutique. En cas d'insuffisance rénale, la prescription d'un dosage plasmatique permet de vérifier l'adéquation de l'adaptation posologique. Les médicaments associés (anti-infectieux, antiépileptiques, méthadone..) peuvent également faire l'objet d'un dosage.

Médicament	Concentrations plasmatiques résiduelles Cmin (ng/ml)
Névirapine	3000-8000
Efavirenz	1100-5000
Indinavir	150-800
Nelfinavir	1000-4000
Saquinavir	375-3000
Amprénavir	375-3000
Lopinavir/ritonavir	3000-8000 (concentration lopinavir)

Tableau A 8
Concentration plasmatiques résiduelles des IP et des INTI en ng/ml

Les indications :

Initiation du traitement

En début de traitement, le dosage d' INNTI et d' IP n'est pas systématique. Cependant, certains cas justifient le suivi des concentrations en vue d'une adaptation de posologie pour optimiser la réponse virologique et diminuer la toxicité:

- En cas d'interactions médicamenteuses attendues entre IP et INN et dans les multithérapies complexes
- Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique et ceux qui sont co-infectés par le virus de l'hépatite B ou le VHB, le virus de l'hépatite C ou VHC même en l'absence d'élévation des transaminases
- Chez les patients âgés et lors d'index de masse corporelle faible ou élevé.
- Chez le nouveau-né ou l'enfant
- En cas d'infection opportunistes associées traitées (tuberculose, mycobactériose)
- Lors de la prescription de schémas posologiques simplifiés pour favoriser l'observance (administration en une prise par jour) il y a lieu de vérifier que les concentrations résiduelles sont dans la fenêtre thérapeutique.

Echec virologique

En cas d'échec virologique précoce, lorsque la réduction de la charge virale est non optimale (interactions, variabilité, observance...) ou lors d'un rebond virologique après obtention d'une charge virale indétectable, l'indication de dosage des antirétroviraux est recommandée.

Une augmentation de la posologie de l'IP à ce stade précoce peut majorer la concentration plasmatique de l'IP permettant une inhibition virale optimale sans changer le traitement.

Cependant, en cas d'échec virologique durable, l'intérêt d'une adaptation de posologie est limité par rapport à celui des tests génotypiques de résistance, à la recherche de mutations de résistance.

Toxicité des antirétroviraux

La réalisation d'un dosage du suivi est préconisé en cas de toxicité des antirétroviraux, même s'il est parfois difficile d'effectuer un prélèvement au moment de la survenue de l'effet indésirable. Néanmoins, même à distance de l'évènement, des concentrations élevées peuvent être prédictives d'intolérance. A long terme, des concentrations trop élevées pourraient entraîner plus fréquemment des désordres métaboliques.

Réalisation des prélèvements

Le prélèvement sanguin sera effectué le matin avant la prise des antirétroviraux en respectant les horaires par rapport à l'intervalle habituel entre deux prises.

La mesure de la concentration résiduelle (Cmin) est la plus simple à réaliser et la plus facile à interpréter. Un prélèvement au moment du « pic » de concentration sera effectué lorsque l'on suspecte une malabsorption de la molécule ou des difficultés d'adhésion. Un dosage non programmé pour contrôler l'adhésion sera réalisé quel que soit l'horaire de la dernière prise (si < 24h)

En début de traitement, les prélèvements seront réalisés à l'état d'équilibre, soit entre le quinzième jour (J15) et le premier mois (M1) pour les IP et l'éfavirenz et à M1 pour la névirapine.

L'heure et la date de la dernière prise et l'heure et la date du prélèvement doivent obligatoirement accompagner le prélèvement.

Dosage et contrôle de qualité

En l'absence de techniques immunoenzymatiques facilement automatisables, ce sont les techniques chromatographiques (chromatographie liquide haute performance CHLP) qui sont utilisées pour le dosage des antirétroviraux.

Aucun dosage d'antirétroviral n'est à l'heure actuelle inscrit à la nomenclature des actes biologiques, donc pris en charge par les caisses d'assurance maladie.

La mise au point et la validation d'une technique de dosage nécessite deux pré-requis indispensables:

-la fourniture de principe actif pur par les industriels. Ces produits sont fournis à titre gracieux sous formes chimiques diverses (« base » ou « sel »).

-la participation à un contrôle de qualité externe.

Le résultat doit être rendu pour que l'adaptation posologique éventuelle soit réalisée pour la consultation du mois suivant, soit en général dans les 15 jours.

Le dosage intracellulaire des métabolites phosphorylés des analogues nucléosidiques est désormais disponible dans un laboratoire à visée de recherche.

Interprétation dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire

L'interprétation des résultats des concentrations n'est pas toujours facile et la zone précise de concentrations « efficaces » mais non toxiques n'a pu être définie à l'heure actuelle.

A-V)-3 rôle du pharmacien, prophylaxie et autres traitements

ROLE DU PHARMACIEN:

Le pharmacien doit avant tout veiller à assurer une dispensation de façon confidentielle pour préserver l'anonymat et pour permettre un échange avec le patient. Devant des prescriptions souvent complexes qui peuvent associer des médicaments antirétroviraux et des médicaments utilisés dans la prévention ou le traitement de certaines maladies opportunistes.

Le pharmacien devra insister sur l'importance de la compliance :

Le respect des prises et des horaires (malgré un nombre élevé de comprimés à avaler). Il faudra si besoin signaler au patient la nécessité de respecter les horaires de prise en fonction des habitudes alimentaires.

Conseiller de boire abondamment avec l'indinavir et de respecter un intervalle d'au moins une heure entre la prise de didanozine et celle d'indinavir.

Ces conseils sont très importants en début de traitement. La bonne compréhension et le respect des modalités de prises, seront ultérieurement et régulièrement vérifiés. Il est également important de rappeler au patient que tout traitement peut entraîner des effets indésirables, et qu'en cas de mauvaises tolérances durables ou de l'apparition de signes inattendus, le patient doit reconsulter le médecin.

Le rappel des règles hygiéno-diététiques est très important. En effet, si un régime hypercalorique a été prescrit chez des malades cachectiques, la poursuite de ce régime après réponse au traitement n'est pas nécessaire voire délétère car il peut être responsable des troubles métaboliques.

Les principales interactions médicamenteuses doivent être rappelées surtout si la prescription comporte un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur la transcriptase inverse non nucléosidique.

Si la prescription comporte du ritonavir ou du nelfinavir, on rappellera à la patiente, l'importance d'une double contraception (mécanique en plus des oestroprogestatifs).

Il peut-être utile de conseiller au patient de noter tout effet indésirable nouveau après la prise de nouveau médicament, afin de faciliter l'évaluation *a posteriori*.

Enfin les règles de conservation des produits sont à respecter:

Ritonavir, gélules à conserver au froid :

De 2 à 8°C : 3 à 6 mois

De 8 à 20°C : 1 semaine

De 20 à 25°C : 5 jours

> 25°C : 24 à 48 heures

En tenir compte lors de déplacement et conseiller l'utilisation d'un emballage isotherme avec des glaçons.

Fortovase* SAQUINAVIR : à conserver dans l'emballage d'origine entre 2 et 8°C puis à une température inférieure à 25°C pendant trois mois maximum.

PROPHYLAXIE APRES EXPOSITION A RISQUE

Le traitement après exposition au VIH concerne toute personne exposée à un risque, dans un cadre professionnel ou non, pratique d'injection de drogue ou relation sexuelle non protégée.

Contrairement au traitement de la primo-infection, l'indication n'est pas discutée en fonction de marqueurs biologiques mais sur l'évaluation du geste et de la personne source de l'exposition.

Des incertitudes persistent concernant l'efficacité d'une telle prescription, seule l'efficacité de l'AZT ayant été démontrée.

(Isabelle Vincent, Cécile Goujard et Anne-Marie Taburet, traitement de l'infection par le VIH : AP-HP, Kremlin-Bicêtre, France)

Le traitement antirétroviral après exposition doit être discuté rapidement et au maximum dans les 48 heures qui suivent l'exposition au risque.

La durée du traitement sera fait au cas par cas en tenant des critères de gravité et du traitement éventuellement reçu par le patient source, mais aussi des risques d'effets indésirables. L'association de 2 INTI et 1 IP est conseillée en raison de son efficacité en tenant compte de sa tolérance et des interactions médicamenteuses.

La transmission materno-fœtale du VIH est à l'heure actuelle la principale cause de contamination de l'enfant. Cependant, la mise en place de la prévention par la zidovudine et la suppression de l'allaitement maternel ont considérablement réduit le risque.

En France, sous traitement préventif par le zidovudine, le taux de transmission materno-fœtale se situe autour de 5%.

La plupart des cas de transmission survenant en fin de grossesse et lors de l'accouchement, il est nécessaire d'assurer, d'une part la prophylaxie antirétrovirale au troisième trimestre, au moment de l'accouchement et durant les six premières semaines de vie de l'enfant, et d'autre part la prévention des facteurs des facteurs de risques obstétricaux.

La perfusion d'AZT pendant l'accouchement semble être un élément important de la prévention quelque soient le mode d'accouchement et le traitement antirétroviral de la mère.

TABLEAUX RECAPUTILATIFS DES PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES DES ANTIPROTEASES

D'après (Taburet, 1996; rapport Dormont, 1998)

DCI des INTI	Effets indésirables (Taburet, 1996; rapport Dormont, 1998)
zidovudine	Hématotoxicité :anémie, neutropénie, Nausées, vomissements et myopathie
didanosine	Diarrhées, pancréatite, hyperuricémie, neuropathie périphérique
zalcitabine	Ulcérations buccales et oesophagiennes, pancréatite, neuropathie périphérique
stavudine	Pancréatite, Hépatotoxicité, Neuropathie Périphérique
lamivudine	Myélotoxicité en association avec l'AZT
abacavir	Toxidermies cutanées Syndrome d'hypersensibilité

DCI des INNTI	Principaux effets indésirables
névirapine	Eruptions cutanées pouvant être sévères (10 à 25%), hépatotoxicité
efavirenz	Toxidermies Sensation ébrieuses
delavirdine	Eruptions cutanées

Nous verrons les effets indésirables des IP et principalement la lipodystrophie dans la deuxième partie.

A-VI) CONCLUSION

L'analyse des concentrations doit être plurifactorielle : Elle prendra en compte les caractéristiques du patient, l'histoire de sa maladie, son statut immuno-virologique (évolution de sa charge virale et de ses CD4, résultat du génotype de résistance si besoin...), ses difficultés d'observance, la succession des traitements antirétroviraux administrés, l'efficacité et la tolérance du traitements, les caractéristiques pharmacocinétiques propres à chaque antirétroviral et celles des traitements associés. Comme cela existe dans certains centres, c'est à partir de discussions pluridisciplinaires associant à l'équipe médicale, un virologue et un pharmacologue que doit s'effectuer l'optimisation d'un patient.

L'utilisation des antiretroviraux a probablement pour conséquence l'apparition des anomalies morphologiques et métaboliques, nous verrons que dans la deuxième partie plusieurs études ont tenté d'apporter des preuves pour confirmer ces hypothèses mais les résultats ne sont pas toujours convaincants et ne convergent pas souvent vers cette affirmation et restent discutables.

B -DEUXIEME PARTIE

ETUDE D'UN EFFET SECONDAIRE LIE AUX TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX: LE SYNDROME LIPODYSTROPHIQUE

LE SYNDROME LIPODYSTROPHIQUE

B -I) AVANT PROPOS

Les antirétroviraux et particulièrement les antiprotéases ont considérablement réduit la morbidité et la mortalité liées à l'infection par le VIH. L'utilisation des inhibiteurs de protéases qui limitent la maturation des virions (Kempf et al., 1998), améliorent le pronostic et le suivi thérapeutique des patients atteints par le VIH.

Cependant ces excellents résultats doivent malheureusement être nuancés par l'apparition d'effets indésirables inconnues dans le cadre de l'évolution naturelle de la maladie (Le **tableau B 1** présente les effets indésirables d' IP) (Hui, 2003 ; Henry et al., 1998).

Inhibiteurs de la protéase	Effets indésirables
Saquinavir (Invirase ^{MD})	Troubles gastro-intestinaux : nausées (0,7-3,1%), Diarrhée (1-3%), douleurs abdominales (0,7-4%)
Saquinavir EOF (Fortovase ^{MD})	Troubles gastro-intestinaux ++ : nausées (17,8%) , Vomissements (2,9-4,4%), diarrhée (15,6%) , Douleurs abdominales (0,7-4%), dyspepsie (8,9%)
Ritonavir (Norvir ^{MD})	Troubles gastro-intestinaux +++ nausées (23,1-46,6%) , Vomissements (12,8-22,4%), diarrhée (12,8-21,6%), Douleurs abdominales (3,4-7%) Paresthésies péribuccales (2,6-5,2%) et périphériques (5-6%) Hypertriglycémie (5%) Altération du goût (5,4-15,5%)
Indinavir (Crixivan ^{MD})	Néphrolithiase (3-15%) Hyperbilirubinémie asymptomatique (10%) Troubles gastro-intestinaux : nausées (11,7-32,1%), Vomissements (4,1-12,2%), diarrhée (4,6%), Douleurs abdominales (8%)

	Goût amer ou métallique dans la bouche Céphalées (5,6-11,7%)
Nelfinavir (Viracept ^{MD})	Troubles gastro-intestinaux : nausées (2-7%), diarrhée (10-25%) , flatulence (2-8%), douleurs abdominales

Tableau B 1

**Effets indésirables des inhibiteurs de la protéase (d'après le
Bulletin d'information sur le médicament Centre
Hospitalier Universitaire de Québec, volume 1(2), 2000)**

Au premier rang, le **Syndrome lipodystrophique** (Carr et al., 1998 ; Samaras, K 1998).

De manière très brève, la **lipodystrophie** se caractérise par une fonte adipeuse ou **lipoatrophie** située plus volontiers au niveau des parties périphériques du corps tels que les membres (visualisation anormale des muscles et des veines périphériques), des fesses et du visage et une hypertrophie adipeuse essentiellement au niveau du tronc : abdomen, partie supérieure du cou, du dos en « bosse de bison », augmentation du volume des seins particulièrement chez les femmes. Cette accumulation est aussi intra-abdominale, périviscérale, induisant parfois des troubles fonctionnels digestifs. On observe alors une augmentation du rapport entre le tissu adipeux périviscéral et le tissu adipeux sous-cutané.

Selon les cas, les patients présentent une forme atrophique, une forme hypertrophique, ou l'association des deux.

Les premiers cas ont été décrits en 1997 (Hengel et al., 1997), et ont été très vite, sans certitude totale mis en relation avec l'utilisation d'inhibiteurs de protéase.

Néanmoins, la mise en évidence de la **lipodystrophie** chez des patients ne prenant pas d'Inhibiteur de Protéase (IP) (Lo et al., 1998) a soulevé la responsabilité d'autres mécanismes ou de facteurs de risque.

La prévalence de ce syndrome n'est pas estimée de façon précise de 5% à 60 % selon les études et à des niveaux variables en raison de l'absence de définition précise.

Dans la cohorte « APROCO » (AntiPROtéase COhorte) , ayant inclus des patients traités en première intention par une association comprenant un IP, 60% d'entre eux ont une anomalie clinique de **lipodystrophie**, dont 32% d'atrophie et 36 % d'**hypertrophie**.

De nombreux facteurs favorisant l'apparition de ce syndrome ont été discutés, dont certains concordent entre les études. L'âge plus avancé, un index de masse corporelle élevé avant la mise sous IP, le sexe, l'ancienneté, la sévérité de la maladie et la durée cumulée des traitements antirétroviraux sont le plus souvent retrouvés. Certains traitements sont à l'origine d'un risque de **lipodystrophie** significativement plus élevé. En réalité, il existe probablement une hiérarchie des risques parmi les Inhibiteurs Nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et parmi les IP, dont la complexité d'analyse est liée au fait que ces molécules sont associées entre elles.

Une étude cas-témoin internationale a été réalisée entre octobre 2000 et juin 2001 (*HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group, 2003*), pour définir des critères consensuels de la **lipodystrophie**. Cette définition prend en compte : le sexe, l'âge, le statut clinique et l'ancienneté de l'infection à VIH, le rapport taille /hanche, le taux de cholestérol HDL, le trou anionique, le rapport graisse viscérale sur graisse sous-cutanée, le rapport graisse du tronc sur graisse des membres et le pourcentage de graisse des jambes. Elle aboutit à un score final qui permet une définition opérationnelle de la **lipodystrophie**. Cette définition a en fait peu d'intérêt clinique mais elle doit servir à l'évaluation d'interventions thérapeutiques et permettre de comparer des études entre elles.

De plus ce syndrome est susceptible de compromettre la qualité de vie, l'efficacité des traitements par la mauvaise observance qu'elle induit et parfois même de compromettre la survie en raison de la morbidité associée. Ces risques sont à l'origine d'une nouvelle réflexion sur les stratégies thérapeutiques : délai de mise en route des traitements, débat sur les traitements séquentiels, prise en compte dans le choix thérapeutiques non seulement de l'historique « viral » mais aussi des antécédents métaboliques du patient et de ses facteurs de risque cardiovasculaire.

Pour mieux comprendre la complexité de ce syndrome et ces enjeux : nous évoquerons dans un premiers temps ces caractéristiques cliniques et métaboliques, les mécanismes qui tentent d'expliquer ce phénomène et enfin la gestion et la prévention de ce principal effet indésirable pour le patient.

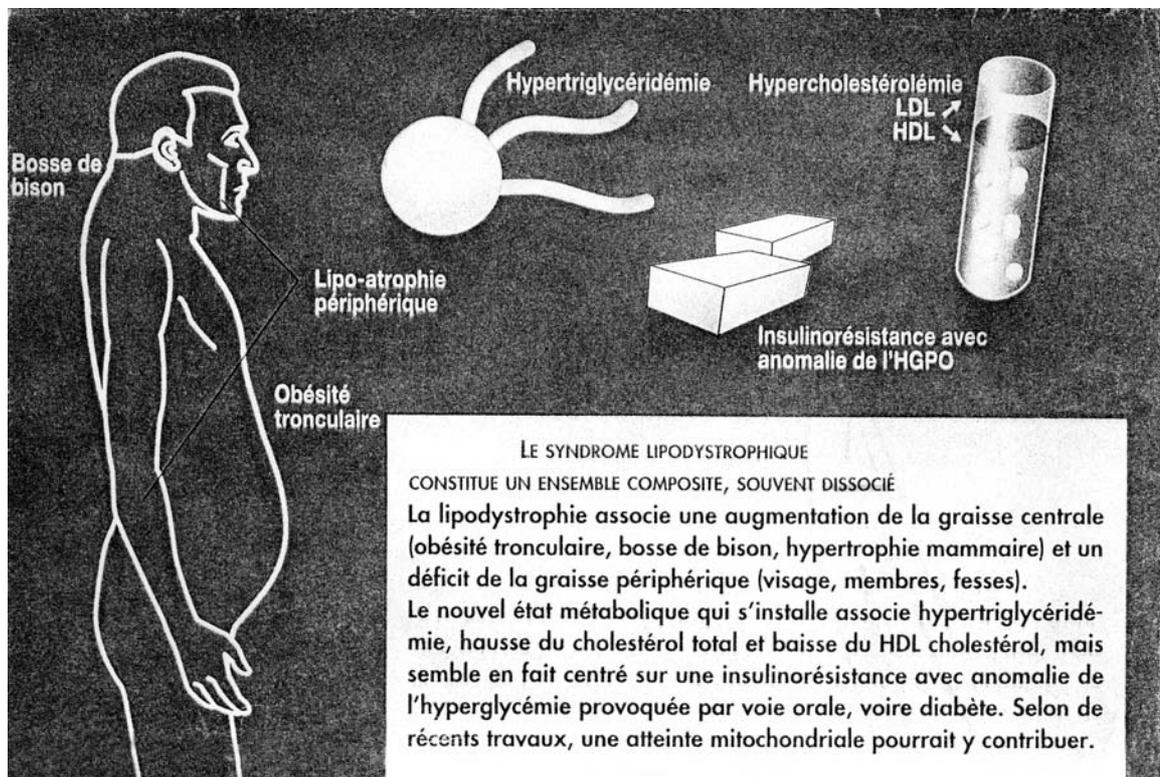


Figure B 1

**Les modifications morphologiques définissant la Lipodystrophie
(Dr BENLIAN : A.I.M. n° 60, 1999)**

**B-II) LE SYNDROME LIPODYSTROPHIQUE :
UNE DES FACES CACHEES DU VIH**

B-II) -1 INTRODUCTION:

Le passage à la chronicité de l'infection par le VIH, grâce à des traitements efficaces mais encore insuffisants pour éradiquer le virus, a révélé des complications inconnues dont le syndrome lipodystrophique. La figure 1 extrait de A.I.M (Actualité Innovation Médecine) 1999 N°60 illustre ce syndrome inattendu.

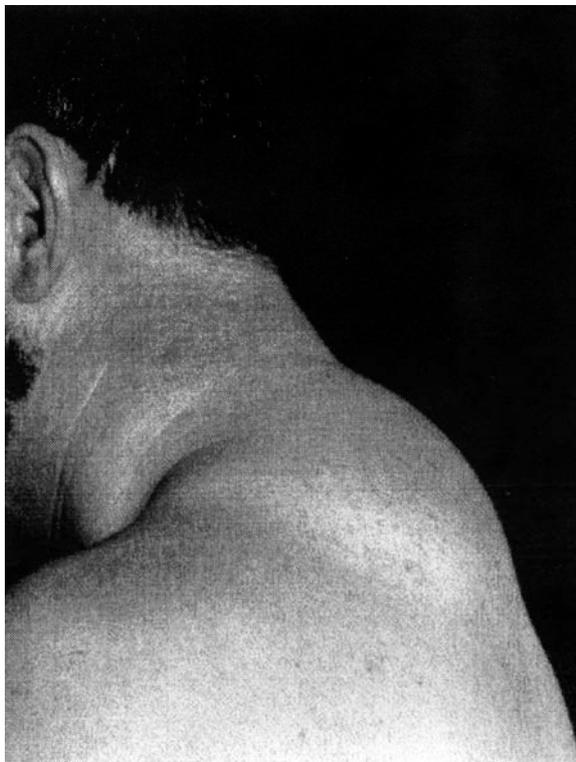


Figure B 2

Accumulation dorsocervicale de la graisse avec apparition de « Bosse de bison » d'après (LO et al., 1998)

Diverses hypothèses étiologiques sont intensément débattues. Il apparaît que la **lipodystrophie** comme **l'insulinorésistance** sont liées à l'existence de perturbations de l'homéostasie énergétique intracellulaire. Mais quelle est l'origine de ces anomalies ? Plusieurs hypothèses sont plausibles. Mais avant de débattre ces diverses hypothèses nous allons caractériser ce syndrome par les manifestations cliniques et biologiques.

B-II) -2 CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET METABOLIQUES DE LA LIPODYSTROPHIE.

Le premier rapport faisant allusion aux anomalies de la redistribution des graisses chez les patients infectés par le VIH sous un IP (indinavir) date de 1997 (Hengel et al., 1997). L'année suivante Carr et ces collaborateurs ont détaillé le syndrome ainsi qu'une dyslipidémie et une insulinorésistance induite par l'utilisation d'antiprotéases (Carr et al. , 1998).

Plus tard beaucoup plus de cas ont été rapportés, actuellement plusieurs terminologies sont employées pour décrire ce syndrome, tel que le *pseudo-cushing's syndrome*, le syndrome de redistribution de graisses ou de mauvaise redistribution de graisse et le syndrome lipodystrophique associé aux patients infectés par le HIV (LDHIV pour *LipoDystrophy in HIV-infected patients*) ou syndrome associé aux antiprotéases (Chen et al. ,2002).

B-II)-2-a Manifestations cliniques

Cliniquement la **lipodystrophie** est caractérisée par une redistribution de tissu adipeux, on peut observer une diminution voire une disparition du tissu adipeux ou une accumulation plus ou moins importantes, ces anomalies touchent un ou plusieurs site(s) anatomique(s).

Le **syndrome lipodystrophique** comme nous l'avons signalé précédemment désigne deux types d'anomalies L'ACCUMULATION de graisses et des ATROPHIES graisseuses.

La **lipoatrophie** (en grec, *lipos* : graisse ; *a* : privative ; *trophie* : nourriture) c'est à dire une diminution de volume et de poids, une fonte du tissu graisseux), concerne avant tout le tissu adipeux sous cutané des régions faciales et périphériques. (membres et fesses) en particulier les extrémités : visualisation anormale des muscles et des veines périphériques (tableau B2 et figure B2 d'après Chen et al., 2002).

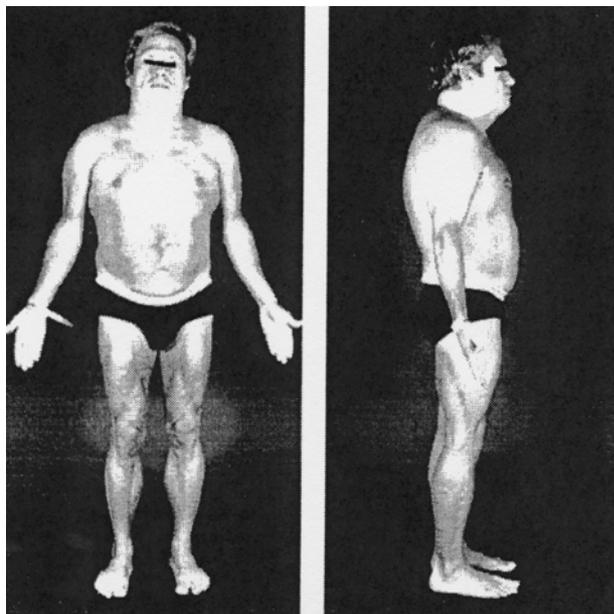


Figure B 3
Vue antérieure et latérale droite d'un patient de 49 ans infecté par le VIH ,
avec lipodystrophie d'après (Chen et al., 2002).

Le patient a reçu un traitement antirétroviral contenant un IP pendant deux ans et demi

On observe :

- une perte graisseuse sous cutanée au niveau du visage.
- La présence d'une bosse de bison

Le patient a eu une liposuccion au niveau du cou et du menton et a également une intolérance au glucose et un diabète.

	Caractéristiques cliniques	IP et (INTI et/ou INNTI)	(INTI et/ou INNTI)	SIDA
↑ ↓	Perte de la graisse périphérique et faciale	+	+	+
↓	Visualisation anormales des muscles et des veines Périphériques	+	ND	-
	Accumulation des graisses au niveau cervical	+	ND	-
	Bosse de bison Hypertrophie des seins	+	+	-
	Hypertrophie mammaire	+	+	-
	Accumulation des graisses viscérale	+	+/-	-
	Poids du corps	ou -		
	Masse maigre du corps	-	ND	

Tableau B 2

Caractéristiques cliniques des patients infectés par le VIH avec redistribution de graisses d'après (Chen et al., 2002)



+	-	ND		
Présent	Absent	Non Démontré	Augmentation	Diminution

D'autres patients peuvent présenter une **hypertrophie** adipeuse (*grec hyper, avec excès ; trophie, nutrition*) (c'est à dire une augmentation de la nutrition d'un organe). Cette augmentation du volume graisseux touche essentiellement la graisse périviscérale ou centrale et est responsable d'une obésité tronculaire dite androïde, chez certains patients ces accumulations peuvent conduire à l'apparition d'un double menton et/ou d'une bosse au dessus de l'épine dorsocervicale appelée « bosse de bison » (voir figure 2, LO et al., 1998) ou encore chez certaines femmes des hypertrophies mammaires

Nous vous proposons par le tableau 2 un récapitulatif des manifestations cliniques du **syndrome lipodystrophique**

Partie du corps	<i>Lipoatrophie</i>	<i>lipohyperatrophie</i>
Visage	Joues creuses Fonte des boules de Bichat Creusement des tempes Enophthalmie	Hypertrophie parotidienne
Membres	Amaigrissement des bras Amaigrissement des jambes Amaigrissement des fesses Visibilité accrue des veines	
Tronc		Augmentation de la taille de l'abdomen Hypertrophie des seins Hypertrophie de la base postérieure du cou (« bosse de bison »)

Tableau B 3

**Manifestation clinique du syndrome lipodystrophique
(d'après Viard et Rakotoambinina, 2000).**

Ces anomalies morphologiques peuvent être mis en évidence à l'examen clinique par le médecin lors d'un changement suffisamment important de la morphologie corporelle d'une consultation à l'autre.

Toutefois, il est également nécessaire d'y associer l'avis du patient, qui peut ressentir des changements moins flagrants, bien qu'aucune étude à grande échelle n'ait étudié les discordances entre les deux avis.

Des mesures plus objectives sont parfois utilisées. Il s'agit de mesures anthropométriques : circonférences de la taille et des hanches, mais surtout les plis cutanés, nécessitant un appareil adéquat et un personnel entraîné pour obtenir des mesures fiables. Leur valeur diagnostique en ce qui concerne les signes de **lipodystrophie** reste néanmoins inconnue.

Par ailleurs, la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique permettent une mesure précise de la densité graisseuse au niveau viscéral et sous-cutané, mais restent des examens coûteux et mal standardisés. L'absorptiométrie biphotonique à rayon X ou (*Dual-Energy X ray Absorptiometry, DEXA*) de la masse grasse ne permet pas de distinguer de manière fiable la graisse sous-cutanée et viscérale.

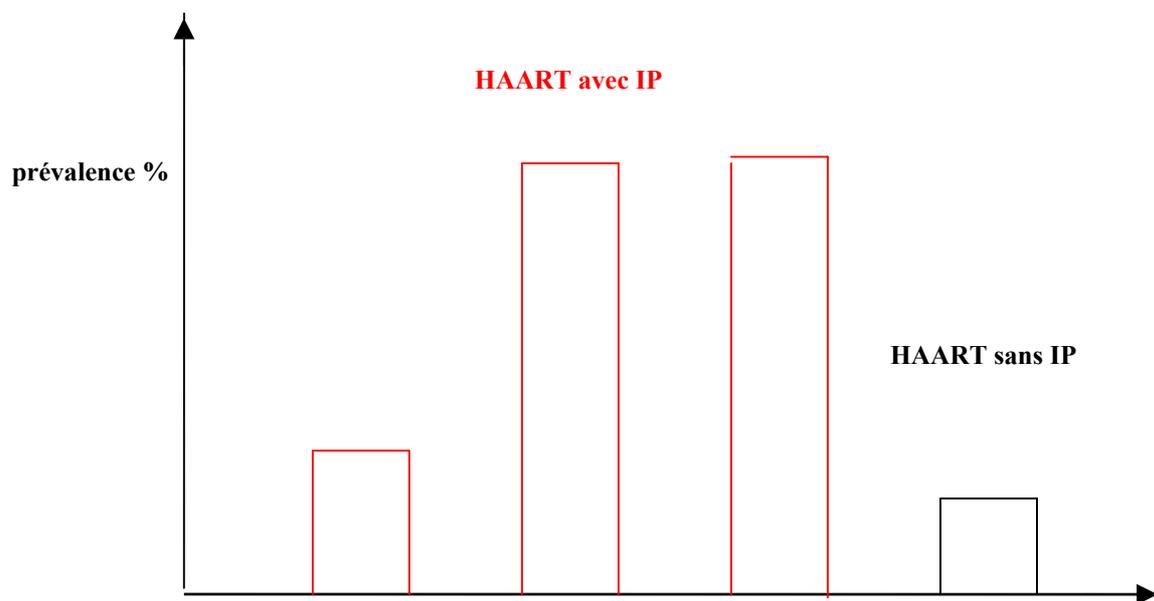
En fin, la place dans ce syndrome d'autres signes cliniques, comme des anomalies des phanères (ongles incarnés, cheveux cassant...), des troubles endocriniens (**pseudo-Cushing**) et la dégradation de l'image du corps et de la qualité de vie peuvent s'ajouter aux troubles de la répartition des graisses sont discutés. En effet, ces signes devraient plutôt être considérés comme des effets secondaires à part entière des inhibiteurs de la protéase.

Malgré l'absence de définition standardisée, la prévalence de ces troubles a été rapportée dans de nombreuses études, le plus souvent monocentriques et de faible représentativité. La présence de signes cliniques varie de 2% à 83% chez les patients sous inhibiteurs de protéase. (Carr et al., 1999). Nous estimons qu'environ 50% des patients développent une **lipodystrophie** après un à deux ans d'exposition à une multithérapie comportant un IP.

Il existe en revanche très peu de données d'incidence. La cohorte « primo » retrouve une incidence cumulée de **lipodystrophie** de 5% à six mois, 9% à 12mois et 26% à 24 mois. Chez des patients traités par trithérapies au cours d'une primo-infection. Une autre étude réalisée chez les patients initiés un premier traitement constate une incidence de **lipodystrophie** de 11.7% patients-année dont 9.2% de forme atrophique et 7.7% *hypertrophique*.

De nombreux facteurs favorisent l'apparition de la **lipodystrophie** ont été discutés (figure B 3) et nous reviendrons sur ces facteurs plus loin dans la thèse, dont certains concordent entre les études. L'âge, le sexe, l'ancienneté et la sévérité de la maladie VIH, la durée cumulée des traitements antirétroviraux sont les plus souvent retrouvés. Certains traitements sont à l'origine d'un risque de **lipodystrophie** significativement plus élevé. Parmi les données observationnelles obtenues, il existe une augmentation du risque d'*atrophie* liée à la d4T et du risque d'obésité tronculaire liée aux IP. En réalité, il existe probablement une hiérarchie des risques parmi les INTI et parmi les IP, dont la complexité d'analyse est liée au fait que ces molécules sont associées entre elles.

De fait, la **lipodystrophie** est la conséquence de l'effet synergique de plusieurs classes médicamenteuses : certains IP inhibent la différenciation adipocytaire et induisent un blocage de la maturation des adipocytes ; certains INTI induisant une lipolyse et dans certaines conditions, une apoptose des adipocytes. La différence de sensibilité des adipocytes périphérique et centraux à ces mécanismes explique l'aspect de redistribution des graisses. L'insulinorésistance induite par les IP majore cette différence.



Durée de traitement en mois	< 12	> ou =12	-	-
nombre d'études	2	13	19	9
nombre des sujets	128	2340	3114	920

Tableau B 4

Prévalance de la lipodystrophie chez les patients infectés par le VIH en fonction de type et la durée de traitement (Chen et al.,2002)

L'étude APROCO (AntéPROCOhorte) dont les Coordinateurs méthodologistes : (G Chêne, R. Salamon) la plus souvent référencée porte sur 113 patients (98% de sexe

masculin) et montre la présence chez 83% des sujets traités avec un inhibiteur de la protéase depuis 18 mois en moyenne et chez 4% des patients traités sans inhibiteur de la protéase. Dans des études de grande taille, comportant de nombreux centres et plus représentatives des pratiques de prescriptions, la prévalence est élevée, entre 60% et 70%. La fréquence des changements morphologiques semble aussi grande chez les femmes et chez les hommes, mais le type d'anomalies est différent avec une fréquence plus grande de l'augmentation de la taille abdominale et de la taille de la poitrine chez les femmes et une fréquence plus grande des signes d'*atrophie* chez les hommes.

La physiopathologie de ce syndrome reste encore incertaine mais des études prospectives observationnelles ont montré qu'un certains nombre de facteurs (non médicamenteux) étaient associés aux **lipodystrophies** : l'âge, la race, la durée d'infection VIH, l'importance de l'immunodéficience initial, la durée du traitement antirétroviral, la qualité de la reconstitution immunitaire, ainsi que la présence d'un surpoids.

Les anomalies surviennent dans un délai de six à douze mois après le début du traitement et la fréquence est plus grande chez les patients sous inhibiteur de la protéase que sous analogues nucléosidiques.

B II) -2-b Anomalies métaboliques

Les changements morphologiques sont souvent associés à des troubles métaboliques comme le montre le tableau suivant (Chen et al, 2002). Toutes fois ces anomalies métaboliques peuvent précéder les changements de la redistribution de graisses (Martinez et Gatell, 1999).



variables	IP+INTI	INTI	SIDA
Lipides/Lipoprotéines			
Cholesterol total			
HDL			
LDL			
VLDL			
Triglycérides		ND	
Métabolisme du glucose			
Glycémie à jeun			
Tolérance au Glucose		normal	normal
Insuline		normal	-
Résistance à l'insuline	+	-	

Tableau B 5
Troubles métaboliques chez des patients infectés par.

(Chen et al. ,2002)

VLDL : Very Low Density Lipoprotein LDL : Low Density Lipoprotein

▲ Augmentation

ND : non démontré

▼ Diminution

+ Present

- Absent

1. Dyslipidémie

Le terme de dyslipidémie est le plus souvent pris dans le sens de troubles du métabolisme (régularisation, fonctionnement) des lipides. Les triglycérides sont une variété de lipides, c'est-à-dire de corps gras, appelés également glycérides (terme qui n'est presque plus utilisé actuellement). On parle également de graisses neutres. Chimiquement, les triglycérides sont composées de trois molécules d'acides gras reliées à une molécule de glycérol. Les triglycérides constituent la majeure partie des lipides alimentaires et des lipides de l'organisme stockés dans le tissu adipeux. On les trouve également dans le sang, où elles sont associées à des protéines spécifiques : chylomicrons pour les triglycérides d'origine alimentaire, ou VLDL (Very Low Density Lipoproteins, lipoprotéines de très basse densité) et leurs dérivés pour les triglycérides fabriquées dans le foie à partir du glucose (elles sont fabriquées dans le revêtement de l'intestin grêle à partir des corps gras provenant de l'alimentation.

Dans le foie, les triglycérides sont fabriquées aux dépens du glucose). À partir de ces deux organes, elles passent dans le sang et dans la lymphe où elles vont être liées aux protéines du sang. Les VLDL et les LDL (triglycérides moins lourdes que les VLDL) constituent un type de lipides dangereux pour l'organisme. Les LDL-cholestérol le sont également.

Enfin, la lipidémie (en anglais lipidaemia) dont le synonyme est lipoïdémie, est la présence et le taux des lipides totaux (ensemble des lipides) dans le sang. Ce taux est normalement de 5 à 8 grammes par litre. Les lipides totaux comprennent le cholestérol et ses dérivés estérifiés, les triglycérides, les acides gras libres et les phospholipides. À part quelques exceptions, les lipides sont le plus souvent « accrochés » à des protéines et donnent dans ce cas un complexe appelé les lipoprotéines.

L'hypercholestérolémie comme l'hypertriglycéridémie sont fréquemment observés chez les patients sous antirétroviraux (Hui, 2003).

15 à 70% des patients ont une hypertriglycéridémie TG>2g/l et 20 à 50% une hypercholestérolémie totale, liée à une élévation du cholestérol LDL (>2.2g/l soit 5.7mmol/l) associée ou non à une diminution du cholestérol HDL(<0.35g/l, soit 0.9mmol/l), ce qui augmente le risque cardiovasculaire comme l'indique le tableau d'après (Constants et al).

Groupe	1	2	3	4	contrôles
CD4 /mm ³	<50	50-200	200-400	>400	20
Nombre de patients	32	25	22	15	
TG mg/dl	177	146	140	128	90
Cholestérol(mg/dl)	152	175	186	198	198
HDL-C (mg/dl)	30	45	40	44	55
LDL-C (mg/dl)	81	84	91	102	108
TNF- α (pg/ml)	45	36	26	12	5
INF- α (μ g/ml)	4,6	0,6	0,25	0	0

Tableau B 6

Paramètres lipidiques chez quatre groupes de patients séropositifs et chez des sujets contrôles.

Ce tableau montre les valeurs lipidiques moyennes chez les sujets contrôles et chez quatre groupes de patients séropositifs en fonction de leur taux de CD4.

L'abaissement du taux de CD4, reflétant la gravité de l'infection par le VIH, semble conditionner l'élévation des triglycérides et l'abaissement du cholestérol total.

Ces anomalies ont été surtout décrites en association avec les IP mais ont été ultérieurement constatées avec les autres classes d'antirétroviraux.

Des études longitudinales ont montré une augmentation moyenne des concentrations plasmatiques du cholestérol total et des triglycérides de 28% à 96% après introduction des IP.

Ces hyperlipidimies habituellement modérées, sont parfois importantes, exposant le patient à des complications telles que des pancréatites aiguës (Routy et al., 2001). Elles peuvent apparaître à tout moment du traitement, parfois même après quelques semaines et sont soit isolées, soit associées à une insulino-résistance ou à des anomalies de répartition des graisses.

L'élévation du cholestérol total sous antiprotéases n'est généralement pas associée à une augmentation du HDL-cholestérol, se qui augmente le risque cardiovasculaire. Et ce risque est également majoré par l'effet athérogène de la lipoprotéine a (Lpa) dont l'élévation a été également décrite.

La lipoprotéine a (Lpa) est en fait une particule Lp(a) :B puisque sa fraction protéique majeure est constituée d'une apoB liée à l'apo(a). Cette lipoprotéine est importante puisque une augmentation importante de sa concentration plasmatique conduit à une augmentation du risque cardiovasculaire, même sans modification du cholestérol total.

L'âge, les antécédents familiaux et personnels d'anomalies lipidiques, l'existence d'un diabète et l'obésité tronculaire sont des facteurs d'hyperlipidémie.

Les IP induisent une hypertriglycéridémie, conséquence d'une augmentation de la production hépatique de VLDL et d'une diminution de leur clairance périphérique (action sur la lipoprotéine lipase). L'hypercholestérolémie « d'accompagnement » des grandes hypertriglycéridémies. L'hyperlipidémie est plus fréquente chez les patients ayant une obésité tronculaire. Certains traitements favorisent ou induisent une hypertriglycéridémie (ritonavir). L'hypertriglycéridémie des patients les plus sévèrement immunodéprimés est liée à la sécrétion de cytokine ; elle est indépendante de traitement antirétroviral et survient chez des patients amaigris.

D'un point de vue pratique, le dépistage et la prise en charge des dyslipidémies apparaissant sous traitement antirétroviral sont particulièrement importants.

Diagnostic

Le bilan lipidique doit être fait après un jeûne de 12 heures, en régime alimentaire stable. Il comporte un dosage du cholestérol total et des triglycérides, ce bilan doit être réalisé avant toute proposition thérapeutique puis au moins 1 fois par an. Si le patient présente un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, le bilan lipidique comportera une mesure du HDL et du LDL-cholestérol. Les autres explorations plus précises du profil lipidique n'ont pas d'intérêt en routine.

Prise en charge thérapeutique

Il faut rechercher des facteurs exogènes d'augmentation des triglycérides, tels qu'une consommation excessive d'alcool et/ou de produits sucrés, limiter les apports en graisses animales, préconiser un régime normo-calorique, favoriser l'exercice physique et proscrire le tabac.

Le traitement hypolipémiant a pour objectif de diminuer le risque cardiovasculaire ; il est donc nécessaire de réaliser une stratification de ce risque en recherchant les autres facteurs de risques, d'analyser le lien de causalité entre le traitement antirétroviral et l'apparition des troubles métaboliques.

La mise en route d'un traitement hypolipémiant (fibrates, statines) n'est pas dénuée de risque chez le patient VIH en raison des interactions possibles (voie 3A4 du cytochrome P 450), aggravant la fréquence d'effets indésirables des hypolipémiants (rhabdomyolyse, hépatite) et induisant une diminution d'efficacité des antirétroviraux métabolisés par le CYP450. Le traitement d'une dyslipidémie devra, selon les cas, privilégier un éventuel changement de traitement antirétroviral ou s'attacher à traiter le trouble métabolique sans changement de traitement. L'utilisation de l'aspirine (100mg/j) doit être envisagée en prévention secondaire et chez les patients à haut risque d'événements cardiovasculaires.

Prise en charge de l'hypertriglycéridémie

Le risque de pancréatite est important à partir d'un taux de triglycérides supérieur à 15-20g/l et doit faire l'objet d'une prise en charge urgente. En dessous de 10g/l, la prise en charge repose sur des mesures classiques (tableau B 7)

TRIGLYCERIDES	< 5g/l	Pas de traitement
	>5g/l	Mesures diététiques
	>10g/l ou HDL-C < 0.35 g/l	Fibrates
CHOLESTEROL	LDL C > 1.60g/l	Statines
	LDL C > 1.30g/l	Statines si FR associé
	LDL C < 0.35g/l	fibrates
GLUCIDES	<1.10g/l	Pas de traitement
	entre 1.10 et 1.26g/l	Mesures diététiques
	entre 1.26 et 1.40g/l	Metformines
	>1.40g/l	Avis d'un spécialiste

Tableau B 7

Niveaux d'intervention pour certains troubles métaboliques (FR : Facteurs de Risque)

En cas d'hypertriglycéridémie isolée importante (>10g/l) un traitement par fibrates, fénofibrates (lipanthyl*) ou gemfibrozil (lipur*) sera institué en surveillant régulièrement le bilan hépatique et les enzymes musculaires en raison d'un risque de rhabdomyolyse présent malgré l'absence d'interaction médicamenteuse documentée entre les fibrates et les antirétroviraux. En cas de dyslipidémie, les statines peuvent également être utilisées.

Prise en charge de l'hypercholestérolémie

Sa prise en charge présente quelques spécificités dues aux interactions possibles avec les traitements antirétroviraux, mais sur le fond ne diffère pas dans l'état actuel des connaissances de la prise en charge d'une hypercholestérolémie hors du contexte VIH. Il est recommandé de suivre les recommandations de l'ANDEM (tableau B 8).

INTERVENTION DIETETIQUE

La prise en charge diététique est de règle dès que le taux de LDL-C excède :
-1.60g/l (4.1mmol/l)
-1.30g/l (3.4mmol/l) pour les sujets ayant au moins deux autres facteurs de risque ou ayant une maladie coronaire.

INTERVENTIONS MEDICAMENTEUSES

Prévention primaire :	LDL- C en g/l (mmol/l)	
-sujets sans autre facteur de risque	>2.20	(5.7)
-sujets ayant un autre facteur de risque	>1.90	(4.9)
-sujets ayant deux autres facteurs de risque	>1.60	(4.1)
-sujets ayant plus de deux autres facteurs de risque	>1.30	(3.4)
Prévention secondaire :		
-sujets ayant une maladie coronaire	>1.30	(3.4)

Tableau B 8 (Source : AFSSAPS, 2002).

Seuils d'intervention thérapeutique selon les valeurs de LDL-C

L'objectif thérapeutique est d'obtenir des valeurs du LDL-cholestérol situées au-dessous de la valeur seuil d'intervention.

Les statines sont aujourd'hui le traitement de référence des hypercholestérolémies. La pravastatine (Elisor*, Vasten*) est recommandée chez les patients traités du fait de l'absence d'interaction médicamenteuse connue. Son efficacité semble cependant modeste dans ce contexte et il est nécessaire de réaliser des études d'efficacité et de tolérance avec les statines chez les patients VIH traités par antirétroviraux. En présence d'une hypertriglycéridémie associée à une augmentation du LDL-cholestérol, comme souvent chez les diabétiques, un avis spécialisé est nécessaire vu les risques potentiels de l'association statines-fibrates.

Il semble par ailleurs exister des effets pléiotropiques des statines annexes des effets thérapeutiques, améliorant à long terme le pronostic cardiovasculaire indépendamment de l'effet hypolipémiant.

Modification du traitement antirétroviral

Les hypertriglycéridémies qui apparaissent ou se majorent sous multithérapie comportant un IP diminuent souvent à l'arrêt de l'IP. Un dosage pharmacologique de l'IP doit être réalisé car l'effet apparaît dose-dépendant.

Pour certains IP et peut s'améliorer lors d'une diminution de posologie, en restant dans une zone d'efficacité thérapeutique. En particulier, l'arrêt du ritonavir utilisé même à faible dose peut entraîner une régression de l'hypertriglycéridémie.

Pour les hypercholestérolémies, l'arrêt du traitement antirétroviral permettrait le retour aux valeurs antérieures mais est rarement réalisable parmi les modifications possibles, la substitution de l'IP ou de l'éfavirenz par de l'abacavir ou de la névirapine entraîne une baisse du LDL-cholestérol et pour cette dernière fait remonter le HDL-cholestérol.

2. Intolérance au glucose, insulino-résistance et diabète type 2

L'intolérance au glucose est une complication fréquente du traitement antirétroviral. Un diabète franc est plus rarement constaté et semble plus fréquent chez les patients plus âgés ou qui présentent des antécédents familiaux de diabète (Behrens et al., 1999).

L'insulino-résistance (IR) qui se développe précocement chez les patients infectés par le VIH et sous traitement antirétroviral constitue le mécanisme de base des anomalies du métabolisme glucidique mais les causes qui concourent à son affirmation ne sont pas clairement établies.

La prévalence de l'IR est de 25 à 62% selon les études (Behrens et al., 1999). Le rôle des IP a été suggéré mais d'autres facteurs tels que l'infection VIH par elle-même, la réponse au traitement, la co-infection par le virus de l'hépatite C ont été également incriminées (Duong et al., 2001). De plus, cette IR s'accompagne souvent d'une obésité tronculaire.

Comme pour la dyslipidémie, le dépistage et la prise en charge sont particulièrement importants.

Diagnostique :

Il repose sur la mesure de la glycémie à jeun et sur la réponse à une charge orale en glucose pour le dépistage de l'intolérance au glucose.

Définition des troubles glucidiques

Hyperinsulinisme

Insulinémie à jeun $>15\text{Mu/l}$

Insulinémie post-charge $> 52.5\text{MU/l}$ (femme), 72mU/l (homme)

Indice de HOMA $> 3,5$.

Intolérance au glucose glycémie à jeun (12h) $< 7\text{mmol/l}$ et/ou

Glycémie post-charge (75g) à 2h $>7,8$ et $<11\text{mmol/l}$

Diabète : glycémie à jeun (12h) 7mmol/l et /ou

Glycémie post-charge (75g) à 2 h $> 11\text{mmol/l}$.

Indice de HOMA = Glycémie X insulinémie (à jeun) /22.5

On évaluera s'il s'agit d'une anomalie glucidique isolée ou si elle s'inscrit dans le cadre de syndrome métabolique – ou syndrome X- associant une obésité tronculaire, une hypertension artérielle, une dyslipidémie (baisse du HDL cholestérol et augmentation des triglycérides) et une intolérance au glucose.

En cas de diabète, le suivi est identique à celui réalisé en dehors de la maladie VIH.

Prise en charge thérapeutique.

Les apports caloriques ne doivent être diminués qu'en cas de surpoids. Dans tous les cas, il faut préconiser une diminution des fibres. L'exercice physique n'a d'effet sur le métabolisme glucidique que s'il est répété (30 minutes par jour) mais il a de toute façon un rôle bénéfique sur le risque cardiovasculaire. Le tabac doit être proscrit. L'hypertension artérielle doit absolument être contrôlée.

La metformine réduit la glycémie en diminuant la néoglucogenèse et en augmentant la captation périphérique du glucose. Elle est le traitement de choix du diabète de type II chez les patients VIH. Elle réduirait la glycémie de 40% l'adiposité viscérale. Les risques potentiels d'acidose lactique semblent modestes. Ils nécessitent cependant une surveillance biologique accrue du traitement (créatinémie, taux de bicarbonates).

Les nouveaux médicaments réduisant la glycémie, ou insulino-sensibilisateurs, tels que la rosiglitazone et la pioglitazone, semblent prometteurs. Ils se fixent sur les adipocytes, permettant un captage périphérique du glucose, une diminution de l'obésité viscérale et de l'hémoglobine A1c. La prescription de sulfamides hypoglycémiantes n'est pas logique car ils augmentent la sécrétion d'insuline.

3 Une hyperuricémie et une hyperferritinémie associées à ce syndrome

Un hyperuricémie et une hyperferritinémie peuvent faire partie du syndrome (A.I.M., 1999-N° 60). Cependant ces deux axes ne seront pas développés dans cette thèse.

B-II) –2 –e Les facteurs de risque

La cause directe de la **lipodystrophie** est inconnue, mais plusieurs facteurs de risques ont été associés au syndrome comme l'indique le tableau suivant.

Parmi les facteurs favorisant la survenue du syndrome **lipodystrophique**, nous trouvons selon les auteurs :

Facteurs Associés	Facteurs non Associés	Source (référence ^{1^{er}} auteur)
Durées de traitement (par IP) et d'infection (par le VIH).	Age, charge viral, SIDA	Carr
Durée de traitement antirétroviral, charge viral, lamivudine.	Zidovudine	Gervasoni
Age, sexe masculin, stade de SIDA, IMC, rapport taille hanche, durée de traitement antirétroviral		Thiebaut
Stavudine, didanosine, âge, ARN viral à 30 mois		Chene

Tableau B 9

Facteurs de risque du syndrome lipodystrophique chez les patients infectés par le VIH, selon les auteurs.

Il apparaît clairement d'après diverses études que les antiprotéases soient le facteur majeur, cependant d'autres facteurs de risque peuvent contribuer à l'apparition de la **lipodystrophie** :

- l'infection par le VIH,
- l'ancienneté et la sévérité de la maladie,

- l'âge, l'état nutritionnel, le sexe, le terrain génétique, l'Index Masse Corporelle (IMC), le manque d'exercice physique.

Quand est-il des IP et des INTR? :

Les Inhibiteurs de Protéase :

De nombreux rapports (Viraben et Aquilina, 1998 ; Lo et al., 1998 ; Miller et al., 1998) ont montré une relation entre la **lipodystrophie** et la prise d'antiprotéases. Il est important de noter que le syndrome n'a pas été signalé avant l'introduction des IP, quand seulement les INTR étaient disponible.

Ce syndrome a donc été associée à tout les IP, en particulier avec la thérapie de combinaison du ritonavir et du saquinavir (Carr et al., 1998).

Inhibiteur Nucléosidique de Transcriptase Inverse :

Une redistribution et/ou une perte du tissu adipeux a également été mis en évidence chez les patients infectés sous INTI (Galli et al., 2002 ; Chêne et al., 2002). Cependant ces patients à l'inverse des patients sous IP ont des valeurs métaboliques pour les lipides , glucose et insuline normales. Il est donc possible que cette redistribution et/ou perte chez ces patients sous NRTI seul, représente un désordre différent que le syndrome lipodystrophique des patients sous IP.

B-II) -2-f Mécanismes pouvant induire à ce syndrome

Concernant l'origine de ces manifestations différentes équipes ont avancé plusieurs hypothèses.

1. Les mécanismes induit par les IP :

Quelques similitudes de la redistribution des graisses entre les patients avec le LDHIV (LipoDystrophy in HIV infected patients) et le syndrome de Cushing* ont incité des chercheurs a examiner l'axe Hypothalamo-hypophysaire des patients lipodystrophiques (Miller et al.,1998 ; Lo et al.,1998).

Le syndrome de Cushing : représente une hypersécrétion de glucocorticoïdes, notamment de cortisol et de cortisone. Ce syndrome est caractérisé par une redistribution des graisses, et se traduit par des jambes et des bras fusiformes suite au catabolisme des protéines musculaires, par un faciès lunaire, par une « bosse de bison » sur le dos et par un abdomen tombant. La peau du visage est rougeâtre et la peau de l'abdomen se couvre de vergetures. La personne atteinte est également vulnérable aux contusions, et ses blessures mettent du temps à guérir. Parmi d'autres symptômes, l'on trouve l'hyperglycémie, l'ostéoporose, la faiblesse, l'hypertension, une vulnérabilité accrue aux infections, une diminution de la résistance au stress et des sautes d'humeur. La cause la plus fréquente de ce syndrome est l'administration d'un glucocorticoïde tel que la prednisone à un receveur de greffe ou à une personne atteinte d'asthme ou d'inflammations chroniques.*

Seulement quelques patients présentaient une augmentation modérée de la concentration du cortisol dans le sérum ou du cortisol libre dans les urines de 24 heures.

Mais dans le sérum tous les patients présentaient un bon rythme circadien du cortisol et une réponse normale au dexaméthasone.

L'absence chez ces patients d'autres critères associés au syndrome de Cushing suggère qu'il n'y a aucune relation avec l'hypercortisolisme (Lo et al., 1998).

Cependant, le cortisol pourrait être produit localement dans l'adipocyte à partir du cortisone biologiquement inactive par la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 β HSD1).

En effet, l'expression de cette enzyme et des récepteurs aux glucocorticoïdes est sensiblement plus élevée dans le tissu adipeux viscéral (Bujalaska et al, 1999). Et par conséquent, une augmentation locale de la concentration en glucocorticoïdes ou de leur actions sans hypercortisolisme systématique peut agir sur le tissu adipeux local, même si ce mécanisme participe au développement du syndrome il n'a pas encore été évalué.

Carr et ses collaborateurs en 1998 ont avancé l'hypothèse suivante :

Les IP pourraient se lier à une protéine qui interviendrait dans le métabolisme des lipides et qui présenterait des homologies de structure moléculaire avec l'enzyme protéase du VIH. 60% d'homologie ont effectivement été mises en évidence avec deux enzymes qui régulent le métabolisme lipidique :

la protéine de faible densité liée au récepteur de la lipoprotéine (LRP) et avec la protéine adipocytaire de type-1, liée à l'acide rétinoïque cytoplasmique (CRABP-1).

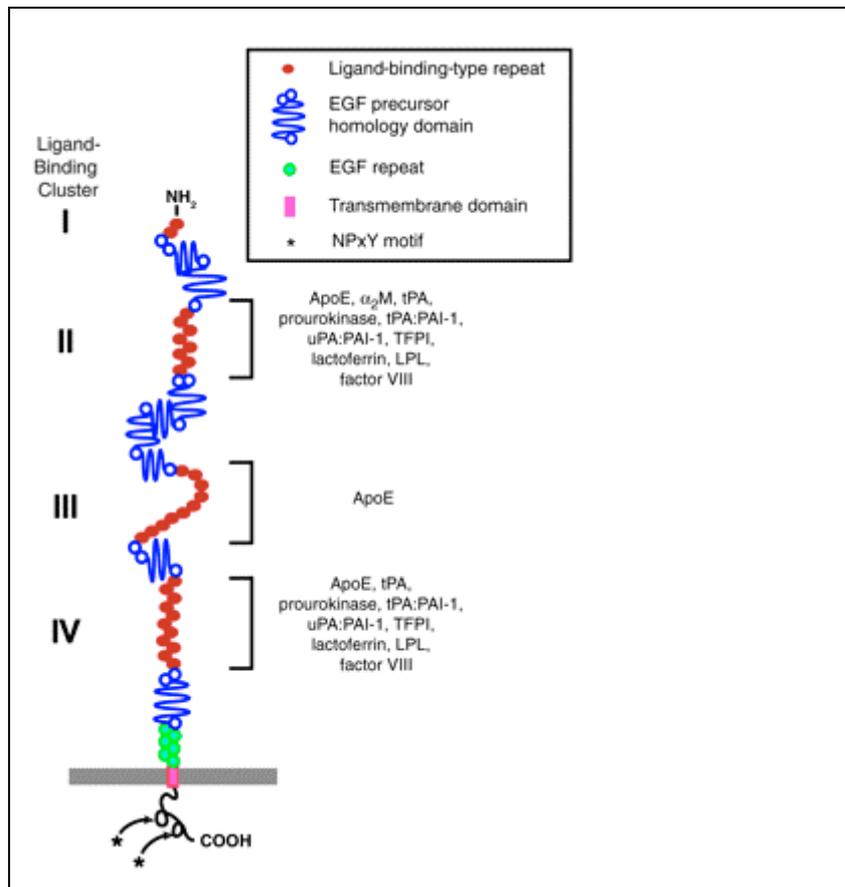


Figure B 3

**Structure du LRP (LDL receptor-related protein)
d'après Herz et Dudley, 2001**

CRABP-1 : Cytoplsmic Retinoic Acid Binding Protein –I

Au niveau de l'adipocyte, l'inhibition de la CRABP-1 et celle du cytochrome P450-3A concourraient à l'inhibition de la transformation de l'acide rétinoïque en son dérivé cis-9 ; et à un relargage plasmatique des triglycérides adipocytaires et à une augmentation de l'acide rétinoïque circulant. (figure 4)

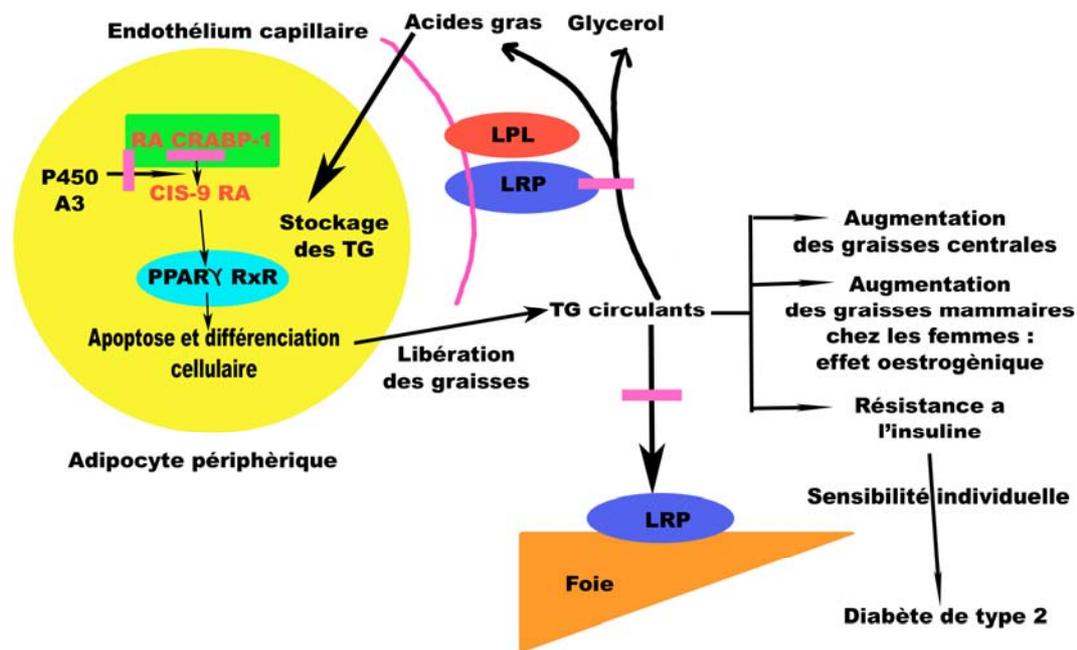


Figure B 4

Mécanisme proposé pour la survenue des lipodystrophies sous inhibiteurs de la protéase du VIH-1(Carr et al, 1998)

- █ Site d'action des antiprotéases
 RA : Retinoic Acid (Acide Rétinoïque)
 CRABP-1 : Cytoplasmique Retinoic Acid Binding Protein-1 (Protéine type 1 liant l'Acide Rétinoïque Cytoplasmique).
 Cis-9 RA : Cis -9 Retinoic Acid
 PPAR- γ : Peroxisome Proliferator Activated Receptor
 RxR: Retinoic x Receptor
 LRP: Lipoprotein Receptor- related Protein
 LPL: Lipoprotein Lipase

L'acide cis-9 rétinolique étant un activateur du récepteur rétinolique x et du PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ) qui régule la différenciation des adipocytes et leur apoptose.

Ainsi, l'inhibition partielle de ces protéines par l'IP occasionnerait des modifications dans les concentrations sériques des lipides, ainsi que la mort des adipocytes par un phénomène d'apoptose, ce qui entraînerait une accumulation des graisses dans les viscères. Cependant, les études préliminaires *in vitro* ne soutiennent pas cette hypothèse. En effet l'homologie entre la protéase du VIH-1 et le CRABP-1 n'a pas

été confirmée par analyse cristallographique et leur interactions *in vivo* est donc peu probable (Steven et al., 1999).

De plus, aucun inhibiteur de protéase se liant directement sur le récepteur rétinol x et sur le PPAR γ (Denhard et al., 2000).

En outre l'inhibition du LRP par les IP peut ne pas expliquer l'hyperlipidémie, puisque l'inactivation de celui-ci dans les foies de souris sauvages n'a pas conduit à une hyperlipidémie (Rohlmann et al., 1998).

Néanmoins, les études *in vitro* sont encore peu nombreuses et contradictoires. En outre, cette hypothèse ne permet pas d'expliquer pourquoi certains patients sous traitement antirétroviral ne comportant pas d'inhibiteur de la protéase peuvent aussi présenter une hyperlipidémie et une **lipodystrophie**.

❖ D'autres propositions ont été suggérées, l'inhibition non spécifique de protéine : telles que les enzymes dégradant l'insuline ou les cathepsines, par les IP conduisant à une hyperinsulinémie primaire (Martinez et al., 1998).

❖ Cependant l'ensemble de ces mécanismes ne peuvent expliquer une perte de graisse.

❖ Récemment, Bastard et son équipe (2002) a montré l'expression réduite de l'ARNm de nombreux facteurs de transcription, y compris du SREBP-1 dans les adipocytes des patients lipodystrophiques sous IP, alors que les niveaux de la protéine SREBP-1 ont été augmentés.

❖ Une augmentation. Semblable de l'expression de la protéine SREBP-1 a été notée dans le foie et le tissu adipeux des souris, les changements induits par les IP sur l'expression du SREBP-1 pourraient conduire à un mécanisme plausible pour la LDHIV.

❖ Il y a également été démontré l'action sur le transporteur GLUT-4. Cet effet inhibiteur des IP sur le transporteur affecterait la sensibilité à l'insuline (Murata et al., 2002).

❖ Récemment, des lipodystrophies en relation avec des maladies autosomales, dominantes familiales ont été rapportées (Agarwal et al., 2002). A la vue de certaines similitudes si la lipodystrophie des patients infectés se produit en raison des changements induits par les IP sur l'expression de ces gènes ou d'autres homologues, en particulier ceux impliqués dans les voies des triglycérides, phospholipides ou différenciation d'adipocytes, celle-ci reste à être démontré.

2. Les mécanismes induits par les NRTI :

❖ Récemment, Brinkmann et collaborateurs (1999) ont souligné la similitude dans la redistribution du tissu adipeux des patients lipodystrophiques et d'une pathologie appelé MSL (Lipoatosis Symétrique Multiple). Celle-ci se caractérise par une accumulation marquée du tissu adipeux autour du cou, des épaules et dans les régions supérieures du torse. Bien que la prise d'alcool soit responsable de cette pathologie chez un grand nombre de patients, des mutations de l'ADN mitochondriale (Klopstock et al., 1997) et un dysfonctionnement de cette dernière a été identifié chez quelques patients présentant une MSL familiale. Découverte importante, puisque les NRTI inhibent l'ADN polymérase et la réplication des l'ADN mitochondriale. Découverte qui a conduit quelques équipes à spéculer qu'au même titre que le MSL le dysfonctionnement mitochondriale induit par Les NRTI peut conduire à des changements des graisses. Mais ceci n'explique pas les pertes faciales et la fonte des membres périphériques. En outre les patients MSL ne développent pas d'anomalies métaboliques (Enzi, 1984 ; Eciara et al., 1993). Et donc la toxicité mitochondriale des NRTI, liées aux changements dans la répartition des graisses resté très controversées.

3. Néanmoins, plusieurs causes peuvent contribuer à une mauvaise redistribution de graisses et doivent être différenciées du LDHIV.

- La première d'entre elles est la généralisation de la perte des graisses chez les patients infectés par le VIH ou qui sont au stade SIDA. Ces individus ont cliniquement des symptômes dus à une charge virale élevée, ils perdent significativement aussi bien le poids de graisses que de la masse maigre du corps, par opposition au LDHIV dans lequel la masse maigre est préservée.
- En outre les patients au stade de SIDA n'ont pas une intolérance au glucose ou une hyperinsulinémie, mais, ils peuvent avoir une hypertriglycémie (Di Perri et al., 1998).
- Le diabète mal traité peut également conduire à une perte importante de poids.
- L'utilisation des stéroïdes pourrait être recherchée, car le syndrome de cushing qui est associé à une obésité centrale et à un dépôt de la graisse au niveau dorsocervical.
- Le traitement par la testostérone peut être à l'origine d'une visualisation musculaire au niveau des jambes, ce signe clinique ne doit pas évoquer un syndrome LDHIV.

B-II) –2 -g Traitement de lutte contre ce syndrome

La modification du traitement antirétroviral se discute au cas par cas. L'hypothèse initiale de la responsabilité des IP dans les anomalies de répartition des graisses a conduit à proposer de substituer les IP par des INTI ou des INNTI. Ces premiers essais de « switch » ne sont pas réellement convaincants.

L'hypertrophie tronculaire et la gynécomastie (développement anormal des seins chez l'homme, le plus souvent secondaire à une augmentation du taux des œstrogènes) répondent souvent à l'arrêt de l'IP. En ce qui concerne la lipoatrophie, les choses sont plus complexe, que ce soit en termes de relais entre les familles

d'antirétroviraux ou à l'intérieur d'une même famille. Bien qu'une évaluation subjective ait laissé croire que la substitution de l'IP par la névirapine ou l'abacavir apporte une régression de certains symptômes, les études utilisant des critères objectifs n'ont pas montré de régression importante des anomalies. S'il est peu probable que ces substitutions permettent la régression des lipodystrophies, il est possible que certaines puissent améliorer les troubles biologiques associés ou prévenir l'aggravation d'une lipoatrophie débutantes. Les données préliminaires sur les lipoatrophies associées aux INTI justifient que des études cliniques soient réalisées sur la substitution des INTI entre eux ou par d'autres classes thérapeutiques.

Aucune thérapeutique adjuvante n'a fait la preuve de son efficacité. L'utilisation de stéroïdes anabolisants présente le risque de voir augmenter l'obésité tronculaire. L'hormone de croissance diminue le tissu adipeux viscéral et augmente la masse maigre mais son utilisation peut aggraver l'atrophie périphérique et induire des hyperglycémies. Enfin, les thiazolidinediones, nouvelle classe d'antidiabétiques oraux ayant un effet sur les facteurs de transcription de l'insuline et donc sur la différenciation adipocytaire, pourraient avoir un effet bénéfique sur les lipoatrophies; leur évaluation est en cours mais les résultats d'une première étude préliminaire ne sont pas concluants.

Des interventions réparatrices sont possibles. En ce qui concerne l'atrophie graisseuse, c'est surtout l'atrophie du visage, en particulier des régions jugale et temporale, qui peut être corrigée. Plus rarement, l'accumulation graisseuse peut être l'objet de remodelage par lipoaspiration.

Autogreffe de tissu adipeux ou lipostructure ou technique de Coleman.

Il s'agit de prélever la graisse du patient à un endroit où elle est normale ou excédentaire. Cette graisse, après traitement spécifique, est réinjectée au cours d'une intervention chirurgicale dans les zones atrophiées, sous anesthésie locale ou générale. Elle nécessite une quantité suffisante de graisse à prélever lorsque l'on réinjecte les zones du visage.

L'expérience acquise chez les patients infectés par le VIH permet de considérer que cette technique donne satisfaction à la majorité des patients et que le comblement se maintient au-delà d'un an sans aucune complication n'ait été notée dans une première série de 200 patients.(Professeur JF Delfraissy; rapport 2002).

L'acte chirurgical devrait être inscrit prochainement à la nomenclature générale des actes professionnels, permettant la prise en charge par les organismes de couverture sociale. Dans l'attente, une prise en charge par l'assurance maladie est possible par cotation de l'acte par analogie avec des pathologies déjà référencées.

Produit de comblement

De nombreux produits de comblement biodégradable ou non existent. Le principe est d'obtenir l'épaississement progressif du derme par des injections intradermiques provoquant une néocollagenose. Il est nécessaire, avec les produits biodégradables, de réaliser des injections interactives, à intervalles réguliers et variables de trois mois à un an ou plus en fonction des produits utilisés. Pour les implants de produits non dégradables, le risque d'intolérance est plus grand et il existe un risque d'allergie aux produits d'origine animale. Ces produits obéissent à la réglementation sur les dispositifs médicaux relevant un marquage CE (Certification Européenne, soit un équivalent de AMM). Ces produits n'ont à ce jour qu'une autorisation dans le

comblement des rides. Un dossier d'enregistrement a été déposé pour un seul d'entre eux (New fill*) dans l'indication des lipodystrophies.

Indications respectives des différentes techniques disponibles.

L'autogreffe adipeuse présente les avantages suivants : elle permet de remplacer le manque de graisse par un tissu identique et il n'y a pas de risque d'allergie ou d'intolérance. Il existe une possibilité d'utiliser des volumes plus importants que les produits de comblement en gardant la possibilité de retouche en ajout ou en retrait. Par contre, elle nécessite une hospitalisation et le plus souvent une anesthésie générale. Elle est limitée par la quantité de graisse prélevée et par le faible nombre de praticiens connaissant la technique.

En ce qui concerne les produits de comblement, l'avantage principal est la simplicité technique, autorisant la réalisation au cabinet d'un praticien expérimenté. Les injections peuvent être faites sans anesthésie ou avec une anesthésie locale. Par contre, les produits n'ont pas d'indication réglementaire et il existe un risque d'allergie avec les produits d'origine animale. Ils nécessitent des injections itératives pour les produits non résorbables.

Traitement des augmentations de volume graisseux

En cas d'accumulation graisseuse importante, le traitement est identique à la chirurgie plastique classique de l'obésité (plastie mammaire de réduction, plastie abdominale, lipoaspiration, dermolipéctomie).

On doit signaler au patient que le risque de récurrence est à priori plus important que dans les situations habituelles. Le traitement chirurgical des surcharges de graisses intra-abdominale ne devrait être envisagé qu'en cas de retentissement fonctionnel ou esthétique important. Peu de chirurgiens accepteront de proposer une laparotomie (incision chirurgicale de la paroi abdominale) ou une ouverture du péritoine pour une indication esthétique.

B-II) –6 Les nouvelles thérapies

IMMUNOTHERAPIE

L'impossibilité d'une éradication virale par les traitements antirétroviraux actuels signifie que la prise en charge de l'infection par le VIH est celle d'une infection chronique, ou le maintien d'un équilibre immunovirologique satisfaisant devient l'objectif. Les limites des traitements antiviraux, notamment leur complexité et leur toxicité à long terme, en particulier la lipodystrophie justifient le développement d'approches complémentaires telles que l'immunothérapie spécifique ou non.

Les études les plus récentes réalisées au décours de la primo-infection, ou chez les patients asymptomatiques à long terme, suggérant que le système immunitaire joue un rôle essentiel dans le contrôle de la réplication virale (Castro et al.,1992).

Les objectifs de l'immunothérapie sont le maintien et/ou la restauration d'une réponse immunitaire spécifique du VIH, la restauration et/ou la stimulation d'une réponse immunitaire vis-à-vis des pathogènes, l'expansion et/ou la préservation du compartiment lymphocytaire T CD4. Ces interventions ont pour objectifs d'obtenir un meilleur statut immunovirologique chez les patients traités par antiviraux, de compléter la restauration immunitaire et de permettre l'allègement voire l'interruption des traitements antiviraux.

IMMUNOTHERAPIE NON SPECIFIQUE

INTERLEUKINE-2

L'interleukine-2 (IL-2) est une cytokine centrale de la prolifération et de l'activation lymphocytaire T. Elle a été évaluée dans l'infection par le VIH dans plus d'une quinzaine d'études de phase II. Globalement, ces essais ont montré :

- L'efficacité de l'IL-2 administrée par cures de 5 jours espacées (toutes les 6 à 8 semaines) en terme d'augmentation du taux des lymphocytes TCD4, quel que soit le traitement antiviral associé (bithérapie d'IN ou trithérapie avec IP).
- L'absence d'augmentation de la charge virale plasmatique chez les patients traités par IL-2 comparativement aux patients traités par antiviraux seuls.
- Les effets indésirables sont dépendants de la dose administrée. Ils sont quasi constants, surviennent dans les 2-3 derniers jours de la cure et disparaissent 24 heures après. L'ensemble de ces essais a conduit à proposer un schéma consensuel de l'utilisation de l'IL-2 et de la prise en charge des effets indésirables. Le mécanisme d'action de l'IL-2 est incomplètement connu mais les données les plus récentes suggèrent que l'effet de cette cytokine passe par une expansion puis par une augmentation de la survie des lymphocytes TCD4.

Prévention des effets indésirables liés à l'administration d'IL-2.

Prescription systématique dès le premier jour de la cure

- traitement antipyrétique toutes les 4 à 6 heures par paracétamol 1 g par prise en alternance avec aspirine 1g par prise . la prescription d'AINS est possible mais elle impose la surveillance de la fonction rénale en raison du risque de néphrotoxicité en association avec l' IL-2.
- prévention des gastrites par inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole)
- prévention des mucites par des bains de bouche pluriquotidiens avec sérum bicarbonaté et antifongiques

- prévention des manifestations allergiques par anti-histaminiques. Dans certains cas les manifestations qui surviennent dès la première injection d'IL-2 peuvent être atténuées en débutant la prise d'anti-histaminiques quelques jours avant le début de la cure.
- Boissons chaudes et légèrement salées.

En cas de besoin

- anti-émétique et anti-diarrhéiques
- hydroxyzine le soir au coucher en cas de manifestations cutanées diffuses prurigineuses.

Les données de l'essai ANRS 079, chez les patients ayant à l'inclusion un taux de lymphocytes TCD4 supérieur ou égal à 200/mm³ et traités par une association d'antiviraux (2IN+IP), confirment l'efficacité de l'IL-2 par augmentation du taux des lymphocytes TCD4 et par la restauration des fonctions lymphocytaires TCD4 évaluées notamment par des tests fonctionnels in vitro ou in vivo après vaccination (Levy et al., 2001) L'augmentation du nombre de lymphocytes TCD4 induite par l'IL-2 peut se maintenir à long terme avec un faible nombre de cures d'entretien. (Levy Y., CROI 2002 abstract 514M).

Chez les patients traités par une trithérapie efficace n'ayant qu'une restauration immunitaire partielle (lymphocytes TCD4 entre 50 et 200/mm³), il a été démontré que l'IL-2 permettait d'obtenir une augmentation significative du taux des lymphocytes TCD4. Ce gain de TCD4 est d'autant plus important que le nombre de cures administrées est élevé (au moins 4-6 cures).

Actuellement, l'utilisation de l'IL-2 en dehors des essais thérapeutiques est possible en France dans le cadre d'une ATU de cohorte pour les patients ayant une charge virale contrôlée (taux d'ARN-VIH plasmatique inférieur à 5000 copies/ml) avec une restauration immunitaire partielle (taux de lymphocytes TCD4 inférieur 200/mm³) malgré un traitement antiviral efficace depuis au moins 6 mois. Les points à souligner sont :

- en mars 2002, environ 500 patients ont bénéficié de ce traitement ;
- les cures sont administrées à la posologie de 4,5 millions d'unités, deux fois par jour, par voie sous-cutanée, toutes les 8 semaines pour les suivantes ;
- un nombre suffisant de cures doit être administrées pour obtenir la meilleure efficacité immunologique de l'IL-2 chez les patients ayant un taux de lymphocytes TCD4 très bas (inf à 50/mm³) justifié, lorsque la situation clinique le permet, de débiter l'IL-2 avant qu'un déficit immunitaire sévère ne se constitue.

La relation entre l'efficacité biologique de l'IL-2 en bénéfice clinique en terme de prévention des événements classant SIDA n'a pas été démontré à ce jour

Cette question est posée au sein de deux essais internationaux. De phase III : SILCAAT (patients ayant un taux de lymphocytes TCD4 inférieur à 300/mm³ et une charge virale inférieure 10 000 copies/ml) et ESPRIT (patients ayant un taux de lymphocytes TCD4 supérieur à 300 /mm³, essai ANRS 101).

INTERFERON ALPHA PEGYLE

Le rationnel de l'utilisation de l'interféron alpha est de stimuler des réponses lymphocytaires spécifique du virus, d'exercer un effet antiviral et/ou de restaurer des réponses de l'immunité innées vis-à-vis du virus. Le PEG-interféron a été évalué dans un seul essai pilote chez des patients traités par une association d'antiviraux immédiatement au décours de la primo-infection. Les résultats obtenus suggèrent que l'interféron alpha pourrait avoir un effet significatif sur la diminution de la charge virale évaluée par les taux d'ARN VIH plasmatique et d'ADN proviral.

L'évaluation de l'efficacité du PEG-interféron associé à un traitement antirétroviral et à une interruption thérapeutique programmée est en cours dans la primo-infection (ANRS12 : INTERPRIM) ou dans la phase chronique de l'infection (ANRS 105 :INTERVAC).

IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE ANTI- VIH

La preuve de l'efficacité de la réponse immune anti-VIH est démontrée par le contrôle du pic de réplication virale au moment de la primo-infection, lié aux lymphocytes T CD4 et CD8 spécifiques qui apparaissent rapidement au cours de la séroconversion.

Ultérieurement, en l'absence de traitement antirétroviral, la réactivité anti-VIH des lymphocytes TCD4 n'est plus détectée chez la majorité des patients. Elle persiste cependant chez les patients non- progresseurs à long terme où son rôle est évoqué dans le contrôle de la réplication virale. La persistance de lymphocytes TCD8 à réactivité poly-épitopique est également associée à l'absence d'évolution du déficit immunitaire chez des patients non traités.(Musey L., Hughes J., Schacker T. et al . N Eng J Med 1997; 337:1267-1274)

Ces arguments ont conduit à proposer des stratégies vaccinales chez les patients infectés, avec pour objectif d'induire, d'élargir et d'amplifier une réponse spécifique anti- VIH, dans le but d'obtenir un meilleur contrôle de la réplication virale résiduelle, de limiter l'évolution du déficit immunitaire, et de permettre à terme l'arrêt et/ou l'allègement thérapeutique.

Ainsi, ces approches vaccinales pourraient concerner deux catégories de patients :

- des patients non traités ayant un déficit immunitaire modéré et une réplication virale faible, pour retarder l'initiation d'un traitement ;
- des patients traités contrôlés virologiquement, chez les lesquels un arrêt de traitement est envisagé, en vue d'obtenir un meilleur équilibre immunovirologique.

Cette approche représente l'avantage, par rapport aux interruption séquentielles visent à une auto vaccination par le virus du patient, d'éviter l'exposition au rebond virologique.

Différents immunogènes sont à l'étude dans des schémas restant à optimiser. Il s'agit de peptides viraux ou de protéines virales, de vecteurs viraux (adénovirus ou poxvirus) recombinants pour des gènes du VIH, de vaccin ADN ou de virus inactivés, ces immunogènes entraînent pour la majorité entre eux, mais de façon variable, un élargissement du spectre et une augmentation du titre d'anticorps dirigés contre certains protéines virales, l'apparition de réponses TCD4 et/ou TCD8 spécifiques anti-peptidiques (Peters et al., 2002).

Une corrélation entre l'induction de ces réponses et un contrôle virologique ou une préservation des CD4 n'a pas encore été démontré.

En France, différents essais utilisant le canarypox ALVAC-vcp 1433, les lipopeptides, le vaccin inactive Remune* sont encours chez des patients traités

précocement après la primo-infection (PRIMOVAC et QUEST) ou au cours de l'infection chronique (VACCIL-2 et, VACCITER et LIPTERA). Dans les essais ANRS VACCIL-2 et PRIMOVAC, une immunothérapie par Interleukine-2 est associée pour amplifier les réponses spécifique.

B-III) CONCLUSION

L'apparition des anomalies lipidiques liées aux Antirétroviraux a bouleversé la prise en charge de patients infectés par le VIH-1. la fréquence de ces troubles est élevée. La toxicité des Antirétroviraux se précise. Compte tenu du risque d'athérosclérose

élevé, les indications thérapeutiques ont été notablement modifiées. Le choix des Antirétroviraux doit donner la priorité à l'efficacité immunovirologique.

Au total, l'origine des changements morphologiques et métaboliques du syndrome **lipodystrophique** semble être multi-factorielle. Il est possible que l'introduction des inhibiteurs de protéases ait accéléré le processus déclenché par les inhibiteurs nucléosidiques.

Certains facteurs liés à l'hôte doivent aussi être évoqués car ils ont, le plus souvent, une association plus forte avec la prévalence des signes que les facteurs médicamenteux.

Dans une stratégie thérapeutique à long terme de l'infection par le VIH, l'immunothérapie spécifique ou non spécifique pourrait participer à l'installation à long terme d'un meilleur équilibre immunovirologique, par le renforcement de la réponse immunitaire spécifique (immunisation thérapeutique) ou le gain de lymphocytes TCD4 à long terme (IL-2), complétant antirétroviraux.

L'intérêt potentiel de ces stratégies d'immunothérapie pourrait être l'allègement et/ou l'interruption des traitements antirétroviraux. Cependant, ces objectifs restent du domaine de la recherche clinique et justifient la mise en place de nouveaux essais d'évaluation de l'immunothérapie.

Les principaux effets au long cours actuellement identifiés sont le syndrome **lipodystrophique**, les anomalies **glucido-lipidiques** avec leurs possibles conséquences cardiovasculaires, les anomalies osseuses et les atteintes mitochondriales exposant au risque d'acidose lactique.

Il est recommandé :

- Chez tout patients , dès l'initiation du traitement, de faire un bilan des risques cardiovasculaires et de façon préventive, d'instaurer une stratégie de prise en charge : arrêt du tabac, contrôle du surpoids, mesures diététiques, traitement de l'HTA, exercice physique.
- De bien distinguer ce qui relève de la lipoatrophie et de la lipohypertrophie qui peuvent être associés chez un même patient ;
- De réaliser une évaluation du bilan lipido-glucidique semestriel strictement à jeun.
- De ne pas réaliser un DEXA-scan de façon systématique, mais de le réserver aux essais cliniques.
- De ne pas modifier systématiquement le traitement antirétroviral en cas de lipoatrophie, alors qu'il existe souvent une amélioration clinique à l'arrêt de l'IP en cas de lipohypertrophie
- De proposer une intervention réparatrice en cas d'atrophie grasseuse du visage pour les patients qui le souhaitent
- Le dosage systématique des lactates n'est pas recommandé mais doit être réalisé en cas de symptômes cliniques même mineurs

- La notification aux centres de pharmaco-vigilance des accidents vasculaires ou myocardiques doit être améliorée et mieux documentée.

B-IV) AUTRES TRAITEMENTS

Les inhibiteurs d'entrée.

Un nouvel arsenal thérapeutique est en cours de développement, il s'agit d'une classe d'inhibiteurs d'entrée du VIH.

INHIBITEURS DE L'ATTACHEMENT AU CD4

CD4 soluble et PRO542

Dans la recherche d'inhibiteurs de l'interaction gp 120-CD4, les molécules monomériques recombinantes de CD4 solubles n'ont pas confirmé leurs activités sur des isolats cliniques, concernant l'inhibition de l'interaction gp120-CD4. En effet si les souches virales adaptées aux lignées cellulaires en laboratoire sont typiquement sensibles à la neutralisation par les CD4 solubles, les isolats primaires nécessitent des concentrations plus de cent fois supérieures. Cette différence semble liée à l'affinité de liaison et à la structure tridimensionnelle de la gp120 (Moore et al., 1992)

De plus la pharmacocinétique du CD4 soluble chez l'homme s'est révélée défavorable, avec une demi-vie plasmatique courte et des taux plasmatiques bas.

La protéine hybride PRO542(CD4-IgG2) associe quatre copies de la région du CD4 se liant à la gp120 (glycoprotéine d'enveloppe) à la région constante d'IgG2 humaine. L'utilisation en clinique, en dehors d'une administration ponctuelle comme dans la prophylaxie post-exposition ou locale comme microbicide vaginal, ne peut se concevoir que si l'on dispose au moins d'une formulation d'administration plus pratique (par exemple par voie sous-cutanée) pour une action rapide.

BMS-378806

Une molécule de petite taille, se lie de façon compétitive et réversible à la gp120. *In vitro* il existe des isolats viraux résistants à ce composé soit d'emblée soit après plusieurs passages en sa présence (Lin P-F, Robinson B, Gong Y-F et al. Identification and characterization of a novel inhibitor of HIV-1 entry. 9th conference on Retroviruses and opportunistic infection; 2002 february 24-28; Seattle, USA Abstract 9.) . Le BMS-378806 administrable par voie orale, devrait prochainement entrer en phase d'expérimentation humaine.

INHIBITEURS DE LA LIAISON AUX CORECEPTEURS CCR5 OU CXCR4.

Les deux récepteurs impliqués dans l'entrée du VIH-1 *in vivo* sont les corécepteurs CCR5 et CXCR4 : ils interagissent avec la gp120 une fois qu'elle s'est fixée au CD4. Les souches de VIH-1 peuvent se lier soit au CCR5 (souche R5), soit au CXCR4 (souches X4) ou encore aux deux (souches R4X5). Les souches R5 sont majoritaires lors de la contamination et dans la phase chronique précoce de l'infection à VIH-1 alors que les souches X4 dominent chez environ 50% des patients à un stade avancé. Les chimiokines qui sont les ligands naturels de CCR4 (MIP-1a, MIP-1b, RANTES) ou de CXCR4 (SDF-1) peuvent bloquer l'infection par le VIH-1 par différents mécanismes, principalement par encombrement stérique et en provoquant l'endocytose du récepteur.

INHIBITEURS DU CCR5

Chimiokines modifiées :

In vivo, certaines chimiokines modifiées (AOP-RANTES, NNY-RANTES, 9-68RANTES, 3-68 RANTES) ont un effet inhibiteur sur la réplication virale. Cependant, un certain nombre de problèmes de pharmacocinétique, d'interférence avec la physiologie et de coût de production rend leur développement clinique très incertain. (Mosier et al., 1999).

PRO140 :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal murin dirigé contre le CCR5. De faibles concentrations de PRO 140 inhibent l'infection de cellules mononucléées sanguines par des souches R5. L'utilisation de ce composé dans un modèle de souris SCID-hu (souris ayant un déficit génétique- Severe Combined ImmunoDeficiency-) a permis de démontrer son activité de réduction de la charge virale VIH-1. (G.V.Mooter(2002) Congrès « Microbicides2002 », Anvers.

Petites molécules inhibitrices du CCR5 (SCH-C, SCH-D)

Le composé SCH-C administrable par voie orale, utilisé dans une étude clinique évaluant avec des doses croissantes son efficacité, a permis d'obtenir à la première dose (25 mg 2 fois par jour), après 10 jours de traitement, une réduction de la charge virale de plus de 0.5 log chez dix patients sur douze (Compagne Globale pour les Microbicides », un regroupement international d'organisation basé à Washington.. Ces premiers résultats prouvent l'efficacité de l'inhibition du CCR5 comme nouvelle stratégie thérapeutique antirétrovirale.

Le composé SCH-D, a une bonne tolérance et une pharmacocinétique favorable et devrait compte tenu des concentrations inhibitrices très basses, connaître également un développement clinique.

INHIBITEURS DU CXCR4

Un composé AMD-3100 n'a pas permis d'envisager de développement ultérieur du fait du manque d'activité antivirale et des effets indésirables. Cependant, ce composé a pu permettre, à forte dose, une réduction de la charge virale chez des patients porteurs de virus X4.

Les conséquences chez l'être humain des blocages des récepteurs de chimiokines CCR5 et CXCR4 doivent être évaluées, notamment dans le cas du CXCR4 dont le déficit est susceptible d'être associé à différentes pathologies.

INHIBITEURS DE FUSION

T20 et T1249

La gp41 est une glycoprotéine, responsable de la fusion des membranes du virus et du lymphocyte CD4, est l'objet de modifications conformationnelles durant lesquelles des molécules antivirales peuvent agir sur les intermédiaires structuraux.

Les peptides T-20 et T-1249 ayant une séquences d'acides aminés identiques ou très similaires à des régions de la portion HR-2 de la molécule gp-41 sont capables d'inhiber la fusion en se liant à des régions de HR-1 de la gp-41. Ces molécules sont en développement clinique alors que d'autres ont pour l'instant été seulement évaluées *in vivo*.

Les inhibiteurs d'entrée du VIH est un ensemble hétérogène. Ils se répartissent en plusieurs classes définies chacune par une modalité d'impact spécifique sur des différentes étapes de ce processus complexe qu'est l'entrée du virus.

Parmi les difficultés rencontrées dans le développement des inhibiteurs d'entrées, nous pouvons citer selon les molécules, la variabilité de la cible, les difficultés de

production, une pharmacocinétique peu favorable (administration parentérale, demi vie courte), la possibilité d'une antigénicité, un risque de retentissement sur les fonctions physiologiques cellulaires.

L'évaluation de l'efficacité des inhibiteurs d'entrée du VIH devra faire appel à des techniques nouvelles de suivi (monitorage) de leurs effets et d'évaluation de la résistance. Les risques de résistance en monothérapie et les synergies attendues avec les autres antirétroviraux amènent à envisager l'usage de ces nouvelles substances dans le cadre de nouvelles associations thérapeutiques.

MICROBICIDES (produits actifs sur les agents pathogènes)

La solution pour lutter contre la transmission du VIH, réside peut-être dans la combinaison de différentes méthodes. Parmi elles, un microbicide qui pourrait être utilisé de façon locale offrirait un nouveau moyen de réduire la transmission sexuelle du virus. Celle-ci est considérable puisqu' actuellement, 80% des personnes infectées lors de rapports sexuels non protégés, dont plus de 70% par transmission hétérosexuelle.

INDICATIONS DES MICROBICIDES:

Les microbicides vaginaux actifs contre le VIH pourraient remplir plusieurs rôles preventifs : la protection des femmes et des hommes séronégatifs par diminution de la charge virale dans les sécrétions cervicovaginales et la protection de l'enfant lors de l'accouchement par la voie naturelle d'une mère infectée.

MECANISMES D'ACTION DES MICROBICIDES

Nous pouvons citer mécanismes par lesquels une substance peut jouer un rôle de microbicide : le premier mode d'action est de tuer ou inactiver les agents pathogènes, en détruisant leurs parois par exemple, dans ce cas le principe actif est constitué d'agents surfactants, des molécules possédant un pôle hydrophile et un autre hydrophobe et capable de disloquer les membranes non ioniques. Un deuxième mode d'action consiste à créer des barrières physiques qui protègent les cellules épithéliales au niveau des muqueuses. «préservatif invisible» développé par le Professeur Bergeron au centre de recherche sur les Maladies Infectieuses de l'Université de Laval, Québec(BIOF P 48), agit selon ce principe, il s'agit d'un gel liquide à température ambiante et se solidifié à la température corporelle et recouvre la paroi vaginale d'un film protecteur contre les virus et les bactéries.

Le PH de l'environnement vaginal est naturellement acide et donc inhospitalier aux pathogènes y compris le VIH, mais en présence de sperme, le PH change et laisse libre cours à l'infection. Les microbicides peuvent être conçus pour maintenir un PH acide, par exemple en favorisant la présence des bactéries *Lactobacillus* qui contribuent à l'acidité du PH vaginal. C'est l'objectif des suppositoires de *Lactobacillus crispatus* dont le promoteur est « The medicine company », Massachusetts gel acid form*, BufferGel de ReProtect (site internet du programme global pour un microbicide)

Une quatrième stratégie, consista à interférer avec l'adsorption du virus sur sa cellule cible, par l'utilisation des polysulfates « sulfate de polystyrène, et sulfate de cellulose » chargés négativement, qui vont masquer les charges positives de la boucle V3 de la gp120 virale (Pro-2000tm* par Indevus Pharmaceuticals).

Un cinquième mécanisme d'action consiste à bloquer l'entrée du virus dans la cellule de façon spécifique en l'empêchant d'interagir avec les récepteurs cellulaires, le sCD-17b est une molécule conçue à l'Institut National des Maladies Allergiques et Infectieuses aux Etats-Unis(NIAID) pour servir de leurre à la glycoprotéine virale gp120 en mimant deux des sites cellulaires qu'elle reconnaît. Le sCD-17b comporte ainsi une région soluble du récepteur CD4 humain attaché à un anticorps monoclonal humain, Mab17b. La cible de cet anticorps est une zone de gp120 qui interagit avec les corécepteurs (CCR5 CXCR4).

(B. Roehr : août/Sept 2002, les perspectives thérapeutiques de l'am-Far3,4)

Une sixième stratégie repose sur l'utilisation de nouveaux agents antirétroviraux afin d'inhiber la réplication virale lorsque le matériel génétique du virus a pénétré dans la cellule, c'est le cas d'un INNTI, UC-781, qui n'as pas pu être développé comme médicament systémique du fait d'une faible absorption et d'une disponibilité réduite serait pour ces même raisons idéal en utilisation locale.

Plusieurs formulations sont actuellement en phase de développement préclinique par Biosyn Inc.

Nous disposons de cinq inhibiteurs de la transcriptase inverse : l'AZT, la ddI, la ddC, la d3T et la 3TC (Abacavir). isolément, leur activité est modérée, mais elle est renforcée lorsque l'on associe deux d'entre eux, ce qui est possible quand leurs toxicité sont différentes et par conséquent, ne se cumulent pas. Il existe d'autres inhibiteurs de la transcriptase inverse, mais leurs efficacité est limitée par l'apparition rapide de souches virales résistantes.

Les inhibiteurs de la protéase virale sont utilisés depuis moins longtemps. La protéase est l'enzyme qui assure la maturation finale des protéines constituant le virus en découpant les précurseurs pour libérer les différentes protéines de structures ou les enzymes elles-même. Les essais thérapeutiques en cours permettront de déterminer les meilleures de ces divers antiviraux, dont nous pouvons espérer qu'elles prolongeront la période asymptomatique. Toutefois, en raison de l'extrême variabilité naturelle du virus, nous aurons recours à diverses associations de molécules, afin de ne pas sélectionner de souches résistantes et cela risque d'être vrai également avec les antiviraux qui viendront ultérieurement compléter notre arsenal thérapeutique.

Quelques nouvelles approche sont à l'essai. Les oligonucléotides antisens pourraient éviter la traduction de l'ARN viral en protéines : Les oligonucléotides antisens sont des acides nucléiques qui se lient aux ARN messagers du virus, parce qu'il leur sont complémentaires ; ils empêchent ainsi la synthèse des protéines virales. Les oligonucléotides antisens pourraient représenter, à terme, une troisième famille de molécules agissant lors d'une autre étape du cycle que les molécules antivirales utilisées aujourd'hui. Toutefois, nous ignorons encore s'elles seront réellement efficaces et s'elles seront bien tolérées.

La capacité antivirale des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, tels la ddI, serait peut-être améliorée si on leur associait des molécules qui diminuent la quantité de nucléotides disponibles pour la synthèse de l'ADN viral ; c'est le cas des inhibiteurs de la ribonucléotides réductase, telle l'hydroxyurée (généralement utilisée comme antitumoral), mais cela reste à démontrer en pratique clinique. En outre, nous avons tenté de bloquer la pénétration du virus dans la cellule en utilisant des récepteurs CD4 solubilisés capables d'interagir directement avec le virus et de le détourner de sa

cible cellulaire. Si les premiers résultats ont été décevants, de nouvelles molécules, qui apparaissent aujourd'hui, pourraient être plus efficaces.

Quotient inhibiteur

Le quotient inhibiteur d'une antiprotéase est le rapport de la Cmin (concentration résiduelle) du médicament sur sa CI_{95/50} (concentration inhibant 95 ou 50 % de la réplication virale) qui exprime le phénotype de résistance (Molla A., Vasavanonda., Kumar G et al. Pharmacokinetic parameters of protease inhibitors and the Cmin/IC ratio: call for a consensus. J AIDS 2001; 27: 210-211).

Pour que ces chiffres reflètent la réalité ces concentrations doivent être corrigées pour tenir compte de la présence de sérum humain, qui réduit la biodisponibilité des antiprotéases. Pour traiter efficacement et prévenir les résistances, le quotient inhibiteur du médicament à la posologie utilisée doit être proche de un. (A.I.M.-2000 N° 69 P 36)

Le quotient inhibiteur a été proposé pour intégrer l'exposition aux ANTIRÉTROVIRAUX et la susceptibilité de la souche virale comme facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique. Le quotient inhibiteur est utilisé en microbiologie afin de mesurer l'activité *in vivo* des antibiotiques. Il prend en compte l'activité intrinsèque de l'antibiotique mesurée *in vitro* et ses caractéristiques pharmacocinétiques.

A titre d'exemple, les concentrations moyennes correspondantes aux posologies recommandées sont comparées aux CI et à la concentration efficace *in vivo* lorsqu'elle est connue (Tableau au dessous x).

	Posologie(mg/j)	Cmax	Concentrations (ng/ml)		
			Cmin	CI+(protéines plasmatiques)	EC50
Zidovudine	300x2	30			
Lamivudine	150x2	800			
Stavudine	30 ou 40 x2	300			
Didanosine	250 ou 400	200			
Zalcitabine	0.0750x3	5			
Abacavir	300x2	1500			
Ténofovir	300mgx1	320			
Névirapine	200x2		4000	20	ND
Efavirenz	600		2500	2	ND
Indinavir	800x3		160	70	70
Nelfinavir	1250x2		1000	400	760
Ritonavir	600x2		3030	2100	1200
Lopinavir	400/100x2		5000	80(CI 50)	80
Amprénavir	1200x2		300	90	490
saquinavir	600x3		250	150	450

Concentrations moyennes des ANTIRÉTROVIRAUX aux posologies recommandées comparées aux CI (virus sauvage).

EC50 : concentration à laquelle la charge virale diminue de 50 % chez un patient

CI : concentration inhibitrice; CI95 concentration qui inhibe *in vitro* 95% de la réplication virale. Elle est d'autant plus élevée que le virus est résistant, en pratique sa détermination est complexe.

Cmax : concentration maximale

Cmin : concentration résiduelle mesurée avant la prise du médicament (peut-être légèrement différente de la concentration minimale si l'absorption est lente).

ND : non déterminé

Plus le rapport Cmin/CI est important, plus la puissance inhibitrice d'une IP chez un patient donné est importante.

Cependant, la mesure des CI en virologie est beaucoup plus complexe qu'en microbiologie puisqu'elle nécessite un isolement et une manipulation génétique du virus. A l'heure actuelle, seuls trois laboratoires dans le monde possèdent cette technologie.

En raison de l'absence de standardisation des techniques, les résultats sont rendus non pas en CI, mais sous forme d'index de résistance, c'est-à-dire du rapport de la CI du virus à tester sur la CI d'un virus non muté.

L'utilisation du quotient inhibiteur en pratique clinique paraît limitée, d'autant que le quotient inhibiteur à atteindre pour obtenir une réponse virologique à long terme est à l'heure actuelle inconnu. Une évaluation de l'intérêt du quotient inhibiteur à court et à long termes doit être réalisée au travers d'essais cliniques.

CYP : cytochrome P-450 ; l'isoforme CYP3A4 est le plus important quantitativement au niveau hépatique et intestinal.

Inhibition enzymatique : (compétition de deux médicaments sur un site de fixation enzymatique)

(Induction enzymatique :augmentation de synthèse de CYP ou toute enzyme qui participe au métabolisme des médicaments).

B-V) REFERENCES

A.I.M.-2000 N° 69 P 36)

An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults : a case-control study .

Andrew Carr, Katherine Samaras, Donald J Chisholm and David A Cooper

APROCO : première cohorte Française–1997 Investigateurs principaux : C Leport, F Raffi

B. Roehr : août/Sept 2002, les perspectives thérapeutiques de l'am-Far3,4

B. Su et al. 2000 European J Human Gen.8, 975-979

B.A. Castro et al.,VIH-1 expression in chimpanzees can be activated by CD8+ cell depletion or CMV infection. Clin.immunol. Immunopath.65 (1992) p 227-233).

Berger D.M., Hugen P.W.H., Droste J et al. Therapeutic drug monitoring of indinavir in treatment-naïve patients improves therapeutic outcome after one year: results from Athena. Program and abstracts of the 2nd int workshop on clinical pharmacology of HIV therapy 2001, abstract 6.2a

Bioch c et al Revue Epidémiol 1985

Biofutur octobre novembre 2002

Bulletin d'information sur le médicament Centre Hospitalier Universitaire de Québec, volume 1(2), 2000

Carr A, Samaras K, AIDS 1998. 12 : F51-8. Lancet 1999 ; 353 :2093-9).

Carr A, Samaras K. Lancet 1999; 353 :2093-9, Capeau J, Raffi M. International Medical Press, 13-15 september 2000. Vigouroux C. Diabet Metab 1999 ; 25 :225-32
Carr, A., Samaras, K 1998

Chen et al. ,2002

CNIL, dossier N°750372).

Compagne Globale pour les Microbicides », un regroupement international d'organisation basé à Washington

David Y. Hui Department of Pathology, University of Cincinnati College of Medicine. Ohio USA

Dielman J.P. Gyssens I.C., Van der Ende et al. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. 1999 AIDS; 13 : 473-478

Discovery of ritonavir, a potent inhibitor of HIV protease with high oral bioavailability and clinical efficacy

Fletcher C.V., Kawle S.P., Kakuda T.N et al. Zidovudine tri-phosphate and Lamivudine tri-phosphate concentration-response relationships in HIV-infected persons. AIDS 2000; 14: 2137-2144

G.V.Mooter (2002) Congrès « Microbicides2002 », Anvers

Garg A. lipodystrophies. Am J Med 2000; 108 : 143-52

Gervasoni C, Ridolfo AL. AIDS 1999. 13/465-71. Miller KD. Lancet 1998 ; 351 : 871-5

Gervasoni C, Ridolpho et.al

Goujard C., Legrand M., Duval X. et al. Concentrations plasmatiques d'indinavir, de nelfinavir et de son métabolite M8 chez des patients en succès virologique : essai COPHAR1-ANRS 102. Premières journées ANRS 16-17 mai 2002)

Grunfeld C .J Clin Endocrinol Metab 1992 ; 24 416-20

Hengel et Al.,1997) Lancet 350 :1596

Henry, K et al.(1998). Sever premature coronary artery disease with protease inhibitors. Lancet.351,1328)

HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group. 2003. Lancet 361 : 726-735

Hui, 2003 ;

JF Delfraissy Prise en charge des personnes infectées par le VIH :2002; rapport 2002

Journal Of Medicinal Chemistry Volume 41, Issue 4, February 12, 1998, Pages 602-617

Kempf, D J; Sham, H L; Marsh, K C; Flentge, C A; Betebenner, D; Green, B E; McDonald, E; Vasavanonda, S; Saldivar, A; Wideburg, N E; Kati, W M; Ruiz, L; Zhao, C; Fino, L; Patterson, J; Molla, A; Plattner, J J; Norbeck, D W

Kereveur A; . et al

Lancet Volume 351, Issue 9119 , 20 June 1998, Lancet Pages 1881-1883

Levy Y., Capitant C., Lascaux A.S.et al. Effect of subcutaneous IL-2 therapy combined with HAART in HIV-infected patients. Result of the ANRS 079 randomized trial. CROI 2001, abstract 345

Levy Y., CROI 2002 abstract 514M

Lin P-F, Robinson B, Gong Y-F et al. Identification and characterization of a novel inhibitor of HIV-1 entry.9th conference on Retroviruses and opportunistic infection; 2002 february 24-28; Seattle, USA Abstract 9.

Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. « Buffalo hump » in men with HIV-1 infection. Lancet 1998 ;351 :867-70

Martinez E. et al

Marzolini C., Talenti A., Decosterd L.A. et al. Evavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1 infected patients. AIDS 2001, 15: 71-75

Med Ther 2000 ;6 :377-83

Mellors J., Vaida F., Bennett K. et al. for the ACTG 398 Study Team. Efavirenz Hypersusceptibility Improves Virologic Response to Multidrug Salvage Regimens in ACTG 398. CROI 2002, Abstract 45

Molla A., Vasavanonda., Kumar G et al. Pharmacokinetic parameters of protease inhibitors and the Cmin/IC ratio: call for a consensus. J AIDS 2001; 27: 210-211

Montaner J., Reiss P., Cooper D. et al. A randomized double-blind trial comparing combinations of névirapine, didanosine and zidovudine for HIV-infected patients. 1998 JAMA 279:930-937

Moore JP, McKeating JA, Huang YX, Ashkenazi A, Ho DD. Virions of primary human immunodeficiency virus type 1 isolates resistant to soluble CD4 (sCD4) neutralization differ in sCD4 binding and glycoprotein gp120 retention from sCD4-Sensitive isolates. J Virol 1992 ; 66 : 235-243

Mosier DE, Picchio GR, Gulizia RJ et al. J Virol 1999 ; 73 : 3544-3550

Musey L., Hughes J., Schacker T. et al. N Eng J Med 1997; 337:1267-1274

Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance

Patrick Mercier et al. CHU Bordeaux

Peters B.S. The basis for HIV immunotherapeutic. Vaccine 2002; 20: 688-705

Raguin G., Taburet A.M., Chêne G. et al. Essai Puzzle. Premières journées ANRS 16-17 mai 2002

Safarin S, Grunfeld C. AIDS 1999; 13 :2493-505

Site enregistré à la CNIL sous le numéro de dossier 750372.

site internet du programme global pour un microbicide

Stocker DN et al

The medicine company » , Massachussets gel acid form*, BufferGel de ReProtect Viard JP. Med Ther 200 ; 6 :377-83

Viraben R, Aquilina C

Zylberberg H, Nalpas B, Pol S, Bréchet C, Viard JP. Is there a relationship between hepatitis C virus infection and antiretroviral-associated lipodystrophy AIDS 2000; 14: 2055-6

LISTE D'ABREVIATION

AIDS	Acquired Immuno Deficiency Syndrom
ANRS	Agence Nationale de Recherche sur le Sida
APROCO	Anti PROtéase COhorte
ARV	AntiRétroviraux
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire et de Produits de Santé
CAF	CD8 Antiviral Factor
CCR5	Corécepteur de Chimiotaxine au niveau de CD4

CDAG	Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit
CDC	Center for Disease and Control
CM	CytoMegalo Virus
CNTS	Centre National de Transfusion Sanguine
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigènes
CRABP-1	Cytoplasmic Retinoic Acid Binding Protein type 1
CXCR4	Corécepteur de Chimiochine au niveau de CD4
FDA	Food and Drug Administration
gp 120	glycoprotéine d'enveloppe du VIH
gp41	glycoprotéine transmembranaire d'enveloppe du VIH
HAART	Highly Active AntiRetroviral Therapy
HDL	High Density Lipoprotein
HTLV	Human T-cell Lymphadenopathy Virus
IL6	InterLeukine (cytokine)
INnTI	Inhibiteur Non Nucleosidique de la Transcriptase Inverse
INTI	Inhibiteur Nucleosidique de la Transcriptase Inverse
IP	Inhibiteur de Prptéase
LAV	Lympho Adenopathy Virus
LDHIV	LipoDystrophie in HIV infected patients
LDL	Low Density Lipoprotein
LRP	Low density lipoprotein-Receptor-related Protein
MMWR	Morbidity Mortality Weekly Report
MSL	Multiple Symetric Lipomatosis
PPAR γ	Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ
SIDA	Syndrome de l'Immuno-Déficience Acquise
SREBPP-1	Sterol Regulatory Element Binding Protein 1
TNF α	Tumor Necrosis Factor (cytokine)
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

Vu, le Président du Jury

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Directeur de l'U.E.R.

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

Année de la Soutenance
2004

Nom – Prénom : OUARDY Hassan

Titre de la Thèse : La lipodystrophie une des faces cachées du VIH

Résumé de la Thèse : L'origine des changements morphologiques et métaboliques du syndrome **lipodystrophique** semble être multi-factorielle. Il est possible que l'introduction des inhibiteurs de protéases ait accéléré le processus déclenché par les inhibiteurs nucléosidiques.

Certains facteurs liés à l'hôte doivent aussi être évoqués car ils ont, le plus souvent, une association plus forte avec la prévalence des signes que les facteurs médicamenteux.

Dans une stratégie thérapeutique à long terme de l'infection par le VIH, l'immunothérapie spécifique ou non spécifique pourrait participer à l'installation à long terme d'un meilleur équilibre immunovirologique, par le renforcement de la réponse immunitaire spécifique (immunisation thérapeutique) ou le gain de lymphocytes TCD4 à long terme (IL-2), complétant antirétroviraux.

MOTS CLES : VIH, Antirétroviraux, Dyslipidémie, Insulinorésistance, Hypertriglycémie, Lipodystrophie,

JURY

PRESIDENT : Monsieur Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie Générale et Clinique – Faculté de pharmacie Nantes

ASSEESSEURS :

- Mme Françoise NAZIH-SANDERSON Maître de Conférence de Biochimie – Faculté de pharmacie Nantes
 - Mme Christine BOBIN-DUBIGEON Maître de Conférence de Pharmacologie – Faculté de pharmacie Nantes
 - Mr Jean LOGEAS Pharmacien – La Haute Terrouais 44360 Saint Etienne de Montluc
-

Adresse de l'auteur : 20, Rue de Lormoy
91310 Longpont sur orge