UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2004 N°28

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Claire SOULARD

Présentée et soutenue publiquement le 29 avril 2004

AMPRENAVIR ET SA PRODROGUE DANS LE TRAITEMENT DE L'INFECTION A VIH. EXPERIENCE DU CISIH DE NANTES (48 PATIENTS).

Président : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférence en Pharmacologie

Membres du jury : M François RAFFI, Professeur de Maladies Infectieuses et Maladies Tropicales
M Bernard SAUVETRE, Pharmacien

Remerciements

Mes premiers remerciements sont adressés à Monsieur le Professeur F. Raffi, directeur de cette thèse. Je le remercie de l'aide qu'il m'a apportée, ainsi que de sa disponibilité. Je le prie de trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

Je remercie Madame N. Grimaud d'avoir accepté de juger ce travail, et de présider ce jury. Je la prie de trouver ici le témoignage de mon plus profond respect.

Je remercie Monsieur B. Sauvetre d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Je le prie de trouver ici le témoignage de ma gratitude.

Je remercie aussi toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail, et qui m'ont prodigué leurs encouragements. Je pense en particulier à Jean-Frédéric, à ma famille, et à mes amis.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS 6

INTRODUCTION 7

1 RAPPELS SUR LE VIH 8

1.1 HISTORIQUE ET SITUATION ACTUELLE 8
1.1.1 Historique [1], [2] 8
1.1.2 Epidémiologie : le sida en France 9
1.2 STRUCTURE DU VIRUS 10
1.2.1 Morphologie 10
1.2.2 Composition 10
- 1.2.2.1 L'enveloppe 10
- 1.2.2.2 La nucléocapside 10

1.3 CYCLE RÉPLICATIF 12
1.3.1 Adsorption et pénétration du virus dans la cellule 12
1.3.2 La réplication virale 12
1.3.3 L'intégration dans l'ADN cellulaire 12
1.3.4 Expression du virus 13
1.4 PHYSIOPATHOLOGIE 14
1.4.1 Tropisme du VIH 14
1.4.2 Dynamique de la réplication virale et des réponses immunitaires 14
1.4.3 Conséquences immunitaires de l'infection à VIH 15
1.4.4 Clinique de l'infection[15] 15
- 1.4.4.1 Primo-infection 15
- 1.4.4.2 Infection chronique 15
- 1.4.4.3 Stade sida 16

1.5 LES ANTIRÉTROVIRAUX [9], [18], [19] 18
1.5.1 Classe des INTI 20
1.5.2 Classe des inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse 20
1.5.3 Classe des INNTI 21
1.5.4 Classe des IP 21
1.5.5 Classe des inhibiteurs de fusion[20] 22
1.6 STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES 23
1.6.1 Quand débuter un traitement antirétroviral ?[21] 23
1.6.2 Quel traitement proposer ? 24
1.7 RÉSISTANCE[1], [9] 26
1.7.1 Mécanismes généraux de la résistance aux antirétroviraux [26], [27] 26
1.7.2 Tests de résistance aux antirétroviraux[21], [30] 27
- 1.7.2.1 Tests phénotypiques 27
- 1.7.2.2 Tests génotypiques 28
- 1.7.2.3 Intérêt de ces tests 32
- 1.7.2.4 Indications des tests de résistance 32

1.7.3 Echec des traitements 33
- 1.7.3.1 Définition de l'échec 33

- 1.7.3.2 Causes de l'échec 33
- 1.7.3.3 Conduite à tenir dans les situations d'échec[21] 33

2 L'AMPRENAVIR ET SA PRODROGUE, LE FOSAMPRENAVIR 35

2.1 L'AMPRÉNAVIR [18], [33], [34], [35], [36] 35
2.1.1 Généralités 35
- 2.1.1.1 Structure – dénomination – composition 35

2.1.2 Propriétés pharmacodynamiques 37
- 2.1.2.1 Mode d'action 37
- 2.1.2.2 Résistances 37
- 2.1.2.3 Efficacité thérapeutique 39

2.1.3 Indications thérapeutiques et posologies 40
- 2.1.3.1 Mode d'administration 40
- 2.1.3.2 Posologies recommandées de l'amprénavir capsule molle 40
- 2.1.3.3 Posologies recommandées de l'amprénavir solution buvable 41

2.1.4 Pharmacocinétique 42
- 2.1.4.1 Absorption 42
- 2.1.4.2 Distribution 42
- 2.1.4.3 Métabolisme 42
- 2.1.4.4 Elimination 43

2.1.5 Effets indésirables 44
- 2.1.5.1 Effets indésirables dus aux excipients à effet notoire 44
- 2.1.5.2 Effets indésirables de l'amprénavir 44
- 2.1.5.3 Effets indésirables de l'association amprénavir/ritonavir 47
- 2.1.5.4 Surdosage 47

2.1.6 Interactions médicamenteuses 48
- 2.1.6.1 Médicaments contre-indiqués avec l'amprénavir 48
- 2.1.6.2 Agenerase® et autres antirétroviraux 49

2.1.7 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi particulières 53
2.1.8 Contre-indications 54
2.1.9 Données pharmaceutiques 55
2.1.10 Intérêt et utilisation de l'amprénavir 56
2.2 LE FOSAMPRÉNAVIR [63], [64], [65] 57
2.2.1 Structure – Dénomination 57
2.2.2 Propriétés pharmacodynamiques 58
- 2.2.2.1 Mode d'action 58
- 2.2.2.2 Résistances 58
- 2.2.2.3 Efficacité 58

2.2.3 Indications thérapeutiques et posologies aux USA 59
2.2.4 Pharmacocinétique 60
2.2.5 Effets indésirables 61
2.2.6 Interactions médicamenteuses – Contre-indications 61
2.2.7 Intérêt du fosamprénavir 61

3 ETUDE DES PATIENTS DU CISIH DE NANTES, TRAITES PAR AMPRENAVIR ET FOSAMPRENAVIR 62

3.1 PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE 62
3.2 PRÉSENTATION DE LA POPULATION 63
3.2.1 Sexe et âge des patients 63
3.2.2 Mode et année de contamination des patients 65
3.2.3 Caractéristiques de la maladie 66
3.3 TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX ANTÉRIEURS À L'AMPRÉNAVIR 67
3.4 RAISON DE MISE SOUS AMPRÉNAVIR / FOSAMPRÉNAVIR 70
3.5 SITUATION IMMUNO-VIROLOGIQUE AU DÉBUT DU TRAITEMENT 72
3.5.1 Situation immunologique 72
3.5.2 Situation virologique 72
3.5.3 Génotype à l'inclusion 73
3.6 MODALITÉS DE PRESCRIPTION DE L'AMPRÉNAVIR 74
3.6.1 Posologies de l'amprénavir 74
- 3.6.1.1 Amprénavir seul 74
- 3.6.1.2 Amprénavir + ritonavir 74
- 3.6.1.3 Fosamprénavir 75
3.6.2 Traitements associés 76
3.7 EVOLUTION SOUS AMPRÉNAVIR 78
3.7.1 Tolérance 78
- 3.7.1.1 Troubles digestifs 78
- 3.7.1.2 Paresthésies 79
- 3.7.1.3 Redistribution anormale de la masse graisseuse 79
- 3.7.1.4 Anomalies biologiques 80
- 3.7.1.5 Eruptions cutanées 80
- 3.7.1.6 Troubles psychiatriques 80
- 3.7.1.7 Autres effets indésirables décrits sous amprénavir 81
- 3.7.1.8 Conclusions 81
3.7.2 Efficacité 82
- 3.7.2.1 Efficacité virologique 82
- 3.7.2.2 Efficacité immunologique 84
3.7.3 Interruption de l'amprénavir 86
- 3.7.3.1 Causes de l'interruption 86
- 3.7.3.2 Etude des génotypes à l'arrêt du traitement 87
3.8 EXEMPLES D'ÉVOLUTION SOUS AMPRÉNAVIR 88
3.8.1 Exemple d'échec virologique 88
3.8.2 Exemple de succès 89

CONCLUSION 90

ANNEXES 91

LISTE DES FIGURES 105

LISTE DES TABLEAUX 106

BIBLIOGRAPHIE 107

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC : abacavir
ADN : acide désoxyribonucléique
ANRS : agence nationale de recherche contre le SIDA
APV : amprénavir
ARN : acide ribonucléique
ATV : atazanavir
AZT : zidovudine
CISIH : centre d'information et de soins de l'immunodéficience humaine
CV : charge virale
ddI : didanosine
ddc : zalcitabine
d4T : stavudine
EFV : efavirenz
EMEA: agence européenne du médicament
FosAPV : fosamprénavir
IDV : indinavir
INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de transcriptase inverse
INTI : inhibiteurs nucléosidiques de transcriptase inverse
IP : inhibiteurs de protéase
LPV : lopinavir
NFV : nelfinavir
NVP : névirapine
PCR : polymerase chain reaction
RCP : résumé caractéristique des produits
REVIH : réseau ville-hôpital pour le VIH
RTV : ritonavir
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise
SQV : saquinavir
3TC : lamivudine
TDF : ténofovir
TI : transcriptase inverse
TPV : tipranavir
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Depuis 1996, la trithérapie associant 2 INTI et 1 IP constitue le traitement de référence de l'infection à VIH. Actuellement, grâce à ces traitements, l'infection à VIH tend à devenir une maladie chronique dans les pays ayant accès à ces soins.

Les nombreux effets indésirables de tous ces médicaments, ainsi que les difficultés d'adhésion à un traitement souvent contraignant, expliquent une mauvaise observance des traitements antirétroviraux, entraînant la survenue de virus mutants résistants et un échec biologique.

L'amprénavir, inhibiteur de protéase de seconde intention ayant un profil de résistance particulier, prend donc toute sa place dans la stratégie thérapeutique, car il permet la mise en place d'une nouvelle trithérapie lorsque les précédentes deviennent inefficaces.

La population du CISIH de Nantes ayant reçu de l'amprénavir ou sa prodrogue encore à l'essai (fosamprénavir) a été étudiée, afin de mettre en évidence les effets indésirables rencontrés, ainsi que l'évolution de ces patients sous ce traitement.

1 RAPPELS SUR LE VIH

1.1 Historique et situation actuelle

1.1.1 Historique [1], [2]

En 1981, le « Bulletin hebdomadaire de l'agence épidémiologique fédérale » (USA.) recense cinq cas récents et graves de pneumocystose pulmonaire liée à une immunodéficience inexpliquée. Quelques mois plus tard, le « New England Journal of Medecine » publie plusieurs articles concernant une nouvelle maladie.

En 1982, la maladie est désignée sous le nom de SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise).

En 1983, un rétrovirus , dénommé LAV (Lymphadénopathy Associated Virus), est découvert à l'institut Pasteur par le Professeur Montagner. Cette même année, on démontre que les lymphocytes T CD4 sont la cible principale du virus, et qu'ils en meurent.

Parallèlement, l'équipe du Professeur Gallo (USA.) découvre un virus provenant d'un malade atteint du sida. Il est dénommé HTLV III (Human T cell Leukemia Virus III). Il s'avère qu'il s'agit du même virus.

En 1985, un accord est établi entre les deux équipes qui nomme le rétrovirus responsable, le Virus de l'Immunodéficience Humaine ou VIH-1.

En 1986, en Afrique de l'Ouest, un second virus est découvert, le VIH-2 [3]. Les génomes du VIH-1 et du VIH-2 possèdent 70% d'homologie. Ils sont apparentés mais parfaitement distincts.

1.1.2 Epidémiologie : le sida en France

Le sida est une maladie à déclaration anonyme obligatoire à la DDASS (direction départementale de l'action sanitaire et sociale). La découverte d'une séropositivité au VIH quel qu'en soit le stade, donne également lieu à une déclaration obligatoire.

Au 31 décembre 2001, le nombre de personnes vivantes atteintes de sida était estimé en France entre 23 700 et 26 100[4].

Le nombre de nouveaux cas de sida est d'environ 1900 pour l'année 2002[5]. Après une diminution importante de 1995 à 1998 (en raison de l'arrivée des trithérapies comportant des antiprotéases), le nombre de nouveaux cas diminue d'environ 5% par an à partir de 1999.

La moitié des patients sidéens n'ont été pris en charge que tardivement, au stade de sida, par absence de dépistage.

La moitié des cas de sida détectés en 2002 sont secondaires à une contamination hétérosexuelle, dont une part importante de femmes originaires de régions tropicales. Le rapport actuel est de 1 femme pour 3 hommes.

En 2002, les estimations du nombre de séropositifs pour le VIH vont de 70 000 à 127 000 personnes.

1.2 Structure du virus

Les virus de l'immunodéficience humaine appartiennent à la famille des rétrovirus. Les rétrovirus sont définis par leur mode de réplication. Ils possèdent en effet une enzyme caractéristique : la transcriptase inverse, qui transforme l'ARN en ADN dit « proviral ».

1.2.1 Morphologie

En microscopie électronique, le VIH se présente sous forme d'une particule sphérique, enveloppée, de 80 à 100 nm de diamètre.

Chaque virion contient deux molécules d'ARN reliées entre elles et associées à des protéines. Cette nucléocapside est entourée d'une enveloppe externe surmontée de glycoprotéines d'enveloppe également appelées spicules.

1.2.2 Composition

1.2.2.1 L'enveloppe

L'enveloppe est composée d'une bicouche lipidique provenant du bourgeonnement de la membrane de la cellule hôte.
On y retrouve deux types de glycoprotéines : la glycoprotéine d'enveloppe externe ou de surface appelée gp120, et la glycoprotéine transmembranaire gp41. Ces protéines jouent un rôle important dans les phénomènes de reconnaissance virus-cellule hôte, et dans l'effet cytopathogène in vitro des virus VIH.

1.2.2.2 La nucléocapside

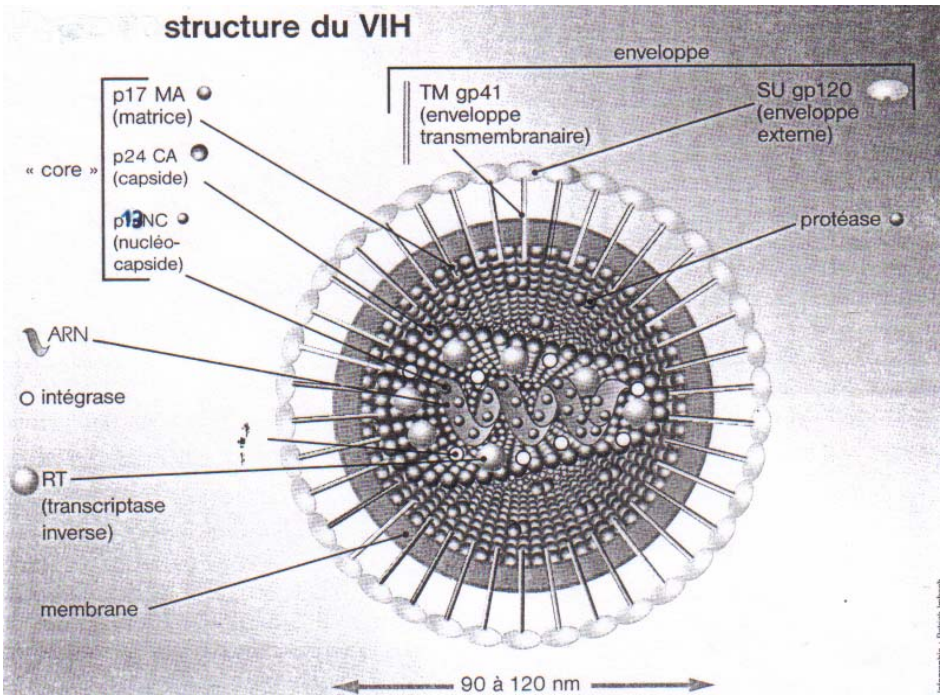
La nucléocapside est dense, excentrée, quelques fois en forme de trapèze ou de barreau. Elle est formée de protéines et du génome viral.

Ce génome comporte trois gènes : gag, pol et env ; ce dernier codant pour des précurseurs des protéines de l'enveloppe.

Les protéines codées par le gène gag sont les protéines de la nucléocapside p25, p18, et p13 (25, 18, et 13 étant le poids moléculaire en kilodaltons).

Les protéines virales à activité enzymatique sont codées par le gène pol. Ce sont des enzymes intervenant au cours du cycle réplicatif : la transcriptase inverse p51-p68, l'intégrase p34, et une protéine virale p12 (protéase).

Figure 1: Structure du VIH[1]



1.3 Cycle réplicatif

La connaissance du cycle réplicatif est essentielle à la compréhension de la physiopathologie de l'infection VIH, et, surtout, chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale.

1.3.1 Adsorption et pénétration du virus dans la cellule

L'entrée du virus dans la cellule nécessite la reconnaissance par les gp110/120 de molécules de surface cellulaire. Le récepteur de haute affinité pour le VIH est la molécule CD4 [6]. Ce récepteur n'est pas suffisant pour l'entrée du virus dans la cellule hôte. Une dizaine de co-récepteurs ont été identifiés [7]. Parmi ceux-ci, citons la molécule CXCR4 exprimée à la surface de nombreuses cellules, mais reconnue uniquement par les souches ayant un tropisme préférentiel pour les lymphocytes T. De même, une autre molécule, le CCR5, exprimée surtout par les macrophages et les LT mémoire, est utilisée comme co-récepteur.

Le contact entre les glycoprotéines de surface et les (co-)récepteurs aboutit à une fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire, donc à la pénétration du virus dans la cellule hôte.

1.3.2 La réplication virale

Après une étape de décapsidation, l'ARN viral est libéré dans le cytoplasme cellulaire. De l'ADN viral double brin est fabriqué à partir de l'ARN, grâce à la transcriptase inverse [8]. Des erreurs de copie à l'origine de la variabilité génétique du VIH peuvent être effectuées par cette enzyme peu fidèle.

1.3.3 L'intégration dans l'ADN cellulaire

L'ADN issu de la rétrotranscription est transporté dans le noyau cellulaire sous forme de complexe de préintégration, en association avec l'intégrase.

L'intégration comporte trois étapes :
- l'élimination de 2 bases à l'extrémité 3' de l'ADN proviral,
- la liaison avec l'ADN de la cellule cible,
- la réparation des trous créés lors du processus d'intégration.

Une fois le virus intégré, l'infection est persistante.

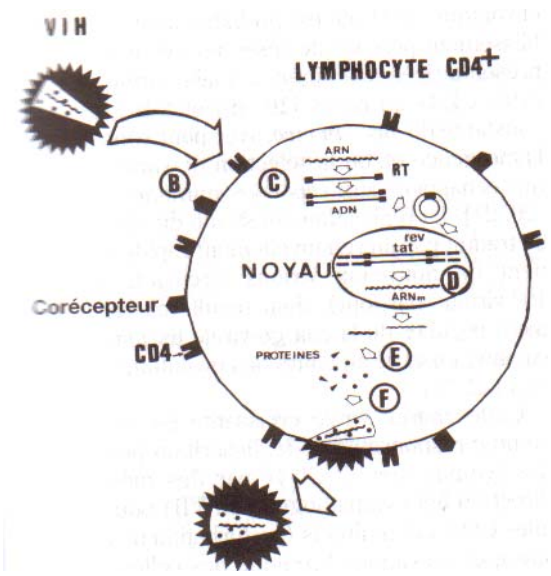
1.3.4 Expression du virus

L'ADN est transformé en ARN génomique par l'ARN polymérase II de l'hôte.

Cet ARN messager viral migre alors du noyau vers le cytoplasme et est épissé en différents ARN messagers permettant la synthèse des protéines virales.

Les polyprotéines virales sont assemblées, en particulier grâce aux protéases (c'est sur ces enzymes qu'agit la molécule d'amprénavir étudiée dans cette thèse), et l'ARN viral est encapsidé. Cette dernière étape conduit à la formation de nouvelles particules virales qui bourgeonnent à la surface de la cellule avant d'être libérées dans le milieu extra-cellulaire, prêtes à infecter une nouvelle cellule cible.

Figure 2: le cycle de réplication du VIH[9]



B : adsorption et pénétration du virus dans la cellule
C : synthèse d'ADN proviral
intégration de l'ADN proviral au génome de la cellule hôte
D : transcription du provirus en ARN génomique
E : synthèse des protéines virales à partir des ARN messagers viraux
F : assemblage des polyprotéines virales et encapsidation de l'ARN viral

1.4 Physiopathologie

1.4.1 Tropisme du VIH

Le VIH parasite le système immunitaire. La sélectivité du tropisme du VIH et la sévérité du déficit immunitaire induit par l'infection, sont en grande partie liées à l'interaction spécifique entre la gp120 et la molécule CD4[10].

Cette molécule est en effet présente en grande quantité à la surface des lymphocytes T CD4+. Elle est également exprimée à moindre degré sur les cellules présentatrices d'antigène (monocytes-macrophages, cellules dendritiques, cellules microgliales et de Langerhans).

Le VIH infecte ainsi les cellules centrales du système immunitaire et peut infiltrer la totalité des tissus humains.

Les cellules T CD4+ représentent la quasi-totalité des cellules de l'organisme infectées par le VIH. Le virus peut y rester latent, mais se réplique en abondance lorsque celles-ci sont activées. Les cellules présentatrices d'antigènes, 10 à 100 fois moins infectées, jouent une fonction de réservoir et de vecteur pour le VIH.

1.4.2 Dynamique de la réplication virale et des réponses immunitaires

L'intégration du VIH dans la cellule hôte et sa réplication nécessitent une activation préalable de cette cellule par certaines cytokines (IL-2, IL-1, IL-6, TNFα). De même, ces cytokines amplifient la réplication du virus.

Le VIH induit de puissantes réponses immunitaires spécifiques contrôlant partiellement l'infection lors de la primo-infection et de l'infection asymptomatique [11], [12]. La très grande variabilité du virus impose une adaptation constante des réponses immunes à l'émergence permanente de variants viraux chez un même individu, induisant un épuisement progressif du système.

Plusieurs types de réponses immunitaires sont mises en jeu :

- les réponses humorales spécifiques composées d'anticorps,
- les réponses immunes cellulaires avec : les LT CD4+ auxiliaires (produisant l'IFNγ, cytokine qui inhibe la réplication virale), les LT cytotoxiques -CTL- (lysant des cellules au début de leur cycle de réplication virale avant même la production de particules virales)[12], [13],
- les L CD8 qui produisent des molécules suppressives : les chémokines. [14]

1.4.3 Conséquences immunitaires de l'infection à VIH

La déplétion progressive en LT CD4+ constitue la principale manifestation immunopathologique induite par l'infection VIH.

En effet, les cellules infectées vont être détruites, soit par effet cytopathogène direct du virus, soit par la destruction de ces cellules par les lymphocytes T cytotoxiques anti-VIH.

De plus, des cellules non infectées seront également détruites par apoptose (mort cellulaire programmée) consécutive à une activation chronique.

Enfin, les lymphocytes T CD4 diminueront, par déficit central de production des lymphocytes T par la moelle osseuse et le thymus.

1.4.4 Clinique de l'infection[15]

1.4.4.1 Primo-infection

Les premiers symptômes surviennent le plus souvent dix à quinze jours après la contamination[16]. Ils sont peu spécifiques et réalisent un syndrome pseudogrippal. La fièvre est présente dans 90% des cas. Les autres symptômes les plus fréquents sont : la dysphagie, les arthromyalgies, les adénopathies, les céphalées, l'asthénie, et des signes cutanéo-muqueux comme un rash cutané[16], 17]. Cette primo-infection dure en moyenne deux semaines.

Dans 20 à 50% des cas, la primo-infection est asymptomatique.

1.4.4.2 Infection chronique

En phase chronique, le patient est souvent asymptomatique, ou présente des manifestations mineures telles que :

- des polyadénopathies,
- des manifestations cutanéo-muqueuses (dermite séborrhéique, zona, candidose, leucoplasie chevelue de la langue, condylomes, molluscum contagiosum…),
- des manifestations hématologiques (thrombopénie, leucopénie, anémie).

1.4.4.3 Stade sida

Le stade sida est l'ultime expression de la destruction progressive du système immunitaire. Cette destruction du système immunitaire entraîne la survenue d'infections opportunistes, souvent responsables du décès du patient.

La définition de sida nécessite une manifestation clinique appartenant à la liste indiquée dans le tableau 2.

Depuis 1993, une classification par stades de sévérité croissante est utilisée. Cette classification est fondée à la fois sur des paramètres cliniques, et sur la numération des lymphocytes T CD4 (tableau 1). La catégorie C définit le sida, quel que soit le nombre des lymphocytes CD4.

Tableau 1: Révision 1993 du système de classification de l'infection VIH pour les adultes et les adolescents[9].

Nombre de lymphocytes T CD4+	Catégories cliniques		
	(A) Asymptomatique Primo-infection Ou LGP	(B) Symptomatique Sans critères (A) ou (C)	(C) Sida
>500/mm^3	A1	B1	C1
200-499/mm^3	A2	B2	C2
<200/mm^3	A3	B3	C3

La definition des categories cliniques A, B, C est indiquée au tableau 2.
LGP : lymphadénopathie généralisée persistante.

Tableau 2: Catégories cliniques selon les nouvelles classifications et définitions du sida, 1993[9].

Catégorie A

Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères des catégories B et C :
- infection VIH asymptomatique ;
- LGP ;
- primo-infection symptomatique.

Catégorie B *

Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :
- elles sont liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire ;
- elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection VIH.

Les pathologies suivantes font partie de la catégorie B, la liste n'est pas limitative :
- angiomatose bacillaire ;
- candidose oro-pharyngée ;
- candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement ;
- dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome *in situ* ;
- syndrome constitutionnel : fièvre (≥ 38,5 °C) 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 complications par des abcès tubo-ovariens ;
- neuropathie périphérique.

Catégorie C

Cette catégorie correspond à la définition du sida chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :
- candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire ;
- candidose de l'œsophage ;
- cancer invasif du col ** ;
- coccidioïdomycose, disséminée ou extrapulmonaire ;
- cryptococcose extrapulmonaire ;
- cryptosporidiose intestinale supérieure à 1 mois ;
- infection à CMV (autre que foie, rate, ou ganglions) ;
- rétinite à CMV (avec altération de la vision) ;
- encéphalopathie due au VIH ;
- infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à 1 mois, ou bronchique, pulmonaire, ou œsophagienne ;
- histoplasmose disséminée ou extrapulmonaire ;
- isosporidiose intestinale chronique (supérieure à 1 mois) ;
- sarcome de Kaposi ;
- lymphome de Burkitt ;
- lymphome immunoblastique ;
- lymphome cérébral primaire ;
- infection à *Mycobacterium avium* ou *kansasii*, disséminée ou extrapulmonaire ;
- infection à *Mycobacterium tuberculosis*, quel que soit le site (pulmonaire** ou extrapulmonaire) ;
- infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire ;
- pneumonie à *Pneumocystis carinii* ;
- pneumopathie bactérienne récurrente** ;
- leuco-encéphalopathie multifocale progressive ;
- septicémie à *Salmonella non typhi* récurrente ;
- toxoplasmose cérébrale ;
- syndrome cachectique dû au VIH.

* Cette catégorie est hiérarchique, c'est-à-dire qu'un sujet classé dans la catégorie B ne peut passer dans la catégorie A lorsque les signes cliniques ont disparu

** Nouvelles pathologies ajoutées en 1993.

(les sujets ne peuvent repasser dans la catégorie précédente lorsque les signes cliniques ont disparu).

1.5 **les antirétroviraux** [9], [18], [19]

Le traitement de l'infection VIH a subi de profonds changements au cours de ces dernières années, grâce à une meilleure connaissance de la dynamique virale et au développement de nouvelles classes de molécules antirétrovirales. Celles-ci, associées entre elles suivant différents protocoles, ont permis d'appréhender l'infection de façon radicalement différente. Ainsi, on a pu observer très rapidement une diminution du cas de décès (de l'ordre de 80%), du nombre de cas de sida et de l'incidence des infections opportunistes.

Les antirétroviraux actuellement disponibles agissent à trois niveaux :

a) en inhibant la transcriptase inverse

Cette enzyme virale transforme l'ARN viral en ADN proviral qui est ensuite intégré au génome de la cellule-hôte. On y retrouve trois classes thérapeutiques :

- *les INTI*
  ou inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. C'est la première classe d'antirétroviraux qui a été mise sur le marché. Elle constitue un maillon essentiel dans les combinaisons d'antirétroviraux.

- *les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse*

- *les INNTI*
  ou inhibiteurs non- nucléosidiques de la transcriptase inverse.

b) en inhibant la protéase

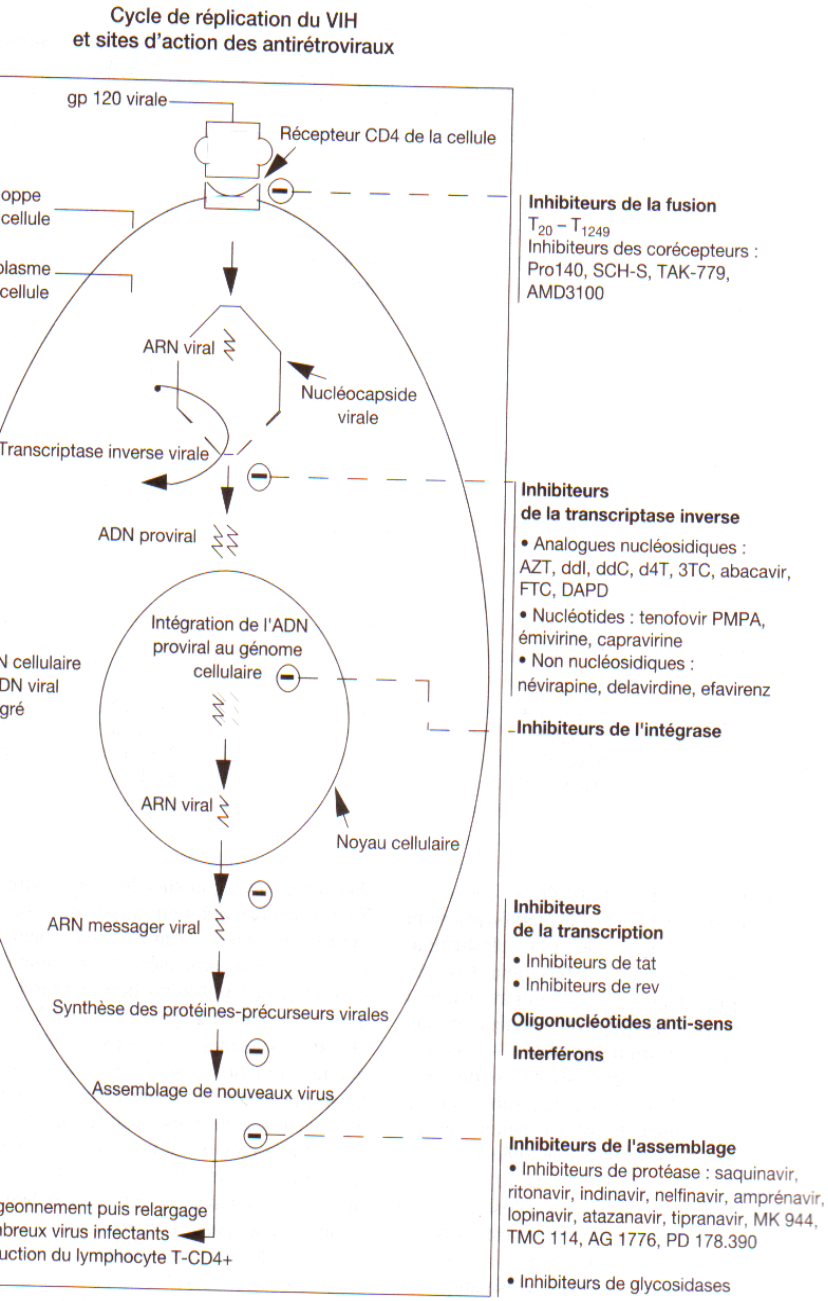
Cette enzyme virale est nécessaire au clivage des précurseurs polypeptidiques en protéines virales, afin de constituer de nouveaux virus. On y retrouve :

- *les IP*
  ou inhibiteurs de protéases. Cette classe thérapeutique est apparue fin 1995. Elle a constitué un élément majeur dans le développement de nouvelles stratégies antirétrovirales.

c) en inhibant la fusion entre le virus et la cellule-hôte

- le T20
  Cette molécule est la dernière mise sur le marché. Elle a obtenue son AMM le 8 septembre 2003

Figure 3: sites d'actions des antirétroviraux commercialisés ou en cours de développement[9]



1.5.1 Classe des INTI

Ce sont des analogues nucléosidiques, c'est-à-dire qu'ils dérivent des nucléosides naturels. Après avoir pénétré dans la cellule-hôte, ils ont besoin d'être triphosphorylés par des enzymes cellulaires spécifiques, que sont les kinases, pour être actifs. C'est ce qu'on appelle des prodrogues : la molécule, telle qu'elle est administrée, est initialement inactive, mais après avoir subi des phosphorylations successives, elle est convertie en son métabolite di puis triphosphate, qui lui, est responsable du mécanisme pharmacologique.

Le métabolite actif est à la fois substrat et inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH, et rentre en compétition avec les substrats naturels de l'enzyme virale.

Lors de la réplication des acides nucléiques viraux, l'incorporation du métabolite actif empêche l'élongation de la chaîne d'ADN proviral, et de cette façon, interrompt le cycle de réplication virale.

Ainsi, par exemple :
La stavudine (ZERIT®) est un analogue de la thymidine. Elle est phosphorylée en stavudine-triphosphate par des kinases cellulaires, et entre alors en compétition directe avec le substrat naturel qu'est la thymidine-triphosphate

Les INTI actuellement commercialisés sont :

- la zidovudine (AZT)	RETROVIR®
- la didanosine (ddI)	VIDEX®
- la zalcitabine (ddC)	HIVID®
- la lamivudine (3TC)	EPIVIR®
- la stavudine (d4T)	ZERIT®
- l'abacavir (ABC)	ZIAGEN®
- AZT + 3TC	COMBIVIR®
- AZT + 3TC + abacavir	TRIZIVIR®

1.5.2 Classe des inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse

La seule molécule actuellement commercialisée est le VIREAD® (ténofovir disoproxil fumarate). Après desesterification extracellulaire, cette molécule est transformée en ténofovir monophosphate. Son mécanisme d'action est le même que celui des INTI : à l'intérieur des cellules, il est transformé en ténofovir triphosphate, forme active. Son avantage potentiel est de court-circuiter la première phosphorylation intracellulaire (il peut donc être actif dans les cellules ne se divisant pas, comme les macrophages ou les lymphocytes en phase latente).

1.5.3 Classe des INNTI

Ce sont des analogues non-nucléosidiques très sélectifs de la transcriptase inverse du VIH-1, dont ils sont de puissants inhibiteurs.

Ils sont structurellement et chimiquement différents des INTI. Ils se lient directement à la transcriptase inverse et bloquent les activités ADN-polymérase dépendantes de l'ARN et de l'ADN en perturbant le site catalytique de l'enzyme. A la différence des INTI, il ne s'agit donc plus d'une inhibition compétitive de la RT vis-à-vis des nucléosides triphosphatés naturels. On peut souligner une autre différence par rapport aux INTI : ce ne sont pas des prodrogues, c'est-à-dire qu'ils ne nécessitent aucune transformation préalable car ils sont directement actifs.

De plus, ils n'inhibent pas de façon significative la TI du VIH-2, ni les ADN-polymérases humaines.

Les molécules actuellement disponibles sont :
- la névirapine VIRAMUNE®
- l'efavirenz SUSTIVA®
- la delavirdine RESCRIPTOR®

1.5.4 Classe des IP

Les antiprotéases agissent à la dernière étape du cycle de réplication du VIH, qui consiste en l'assemblage de protéines virales nouvellement synthétisées afin de terminer l'étape de maturation des nouvelles particules virales.

La protéase du VIH clive spécifiquement les précurseurs viraux protéiniques dans les cellules infectées. Ceci constitue l'étape essentielle de la formation de particules virales matures et donc infectieuses. Ces précurseurs contiennent un site de clivage, reconnu uniquement par la protéase du VIH et par certaines protéases virales étroitement apparentées.

Les antiprotéases sont des pseudopeptides (ou peptidomimétiques), analogues structuraux de ces sites de clivage situés sur les précurseurs. De ce fait, ils s'adaptent exactement sur le site actif de la protéase, de façon réversible, et se comportent ainsi comme des inhibiteurs sélectifs et compétitifs de la protéase.

Ils empêchent ainsi le clivage des précurseurs polyprotéiques viraux, ce qui entraîne la formation de particules virales morphologiquement immatures, non infectieuses, et incapables d'initier de nouveaux cycles infectieux.

In vitro, ce sont de puissants inhibiteurs de la réplication du VIH-1 et du VIH-2 et ils sont actifs à la fois sur des cellules infectées récemment ou chroniquement.

A la différence des INTI, les antiprotéases agissent directement sur leur cible enzymatique virale, sans avoir besoin de subir une activation métabolique préalable.

Les IP actuellement commercialisés sont

- la saquinavir	INVIRASE®, FORTOVASE®
- le ritonavir	NORVIR®
- l'indinavir	CRIXIVAN®
- le nelfinavir	VIRACEPT®
- l'amprénavir	AGENERASE® (molécule étudiée dans cette thèse)
- le lopinavir + ritonavir	KALETRA®

1.5.5 *Classe des inhibiteurs de fusion*[20]

Un seul médicament existe actuellement sur le marché : il s'agit du FUZEON® (enfuvirtide). C'est un inhibiteur du réarrangement de la gp 41 du VIH-1 qui agit en se liant spécifiquement à cette protéine virale dans le milieu extracellulaire, empêchant ainsi le virus d'entrer dans la cellule.

1.6 Stratégies thérapeutiques

L'objectif du traitement antirétroviral doit être de diminuer la mortalité et la morbidité grâce à une prévention et/ou une restauration du déficit immunitaire induit par l'infection à VIH. Or, les antirétroviraux eux-même exposent à une morbidité propre, notamment à moyen et long terme.

1.6.1 *Quand débuter un traitement antirétroviral ?*[21]

On dispose d'arguments issus d'étude de cohortes[22], [23], [24], [25] pour dire que la période optimale pour débuter un traitement chez un patient infecté par le VIH se situe lorsque son taux de lymphocytes T CD4 est descendu en dessous de 350/mm^3, sans atteindre 200/mm^3.

La décision de débuter un premier traitement antirétroviral chez un patient donné, doit mettre en balance les bénéfices escomptés (restauration immunitaire et réduction des morbidité et mortalité induites par l'infection à VIH), et les risques encourus (complications à long terme des traitements, pouvant entraîner une adhésion incomplète à ceux-ci).

Il est également nécessaire de prendre en compte le fait que le patient soit prêt ou non à démarrer le traitement, et est bien informé. En effet, une inobservance peut favoriser la sélection de souches virales résistantes et limite considérablement les options thérapeutiques.

D'après le rapport Delfraissy, il est nécessaire d'individualiser trois grands types de situations en fonction des modalités de prise en charge et du niveau de lymphocytes T CD4 au moment de la prise de décision de mise en route du traitement (tableau 3).

Tableau 3: Quand débuter un traitement antirétroviral ?[21]

1- Lymphocytes T CD4<200/mm^3 ou patients symptomatiques(1) Recommandé dans tous les cas
2- Lymphocytes T CD4 entre 200 et 350/mm^3 Possible : le moment optimal(2) n'est pas connu
3- Lymphocytes T CD4>350/mm^3 Non recommandé sauf cas particuliers

(1): infection opportuniste majeure, ou autre affection de la catégorie C, ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC
(2): en fonction de la pente de décroissance des lymphocytes T CD4, du niveau de charge virale plasmatique, et de l'adhésion prévisible du patient au traitement.

1.6.2 Quel traitement proposer ?

L'objectif du premier traitement antirétroviral est de rendre la charge virale indétectable en trois à six mois. Cela suppose d'utiliser un traitement suffisamment puissant, ce qui est rendu possible par l'association d'au moins trois médicaments.

Les échecs d'un premier traitement résultant le plus souvent de défauts d'observance, il faut privilégier en première ligne des traitements puissants dont l'observance est simple. Le choix de l'association doit aussi tenir compte des contraintes et des effets indésirables associés aux différentes molécules à court ou moyen termes (tableau 5).

Les choix thérapeutiques peuvent se faire parmi plusieurs options.

Tableau 4: Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral[21]

CHOIX PRÉFÉRENTIEL

• **Association de 2 IN + 1 IP**

AZT + ddI AZT + 3TC D4T + 3TC	l'une des 3	+	nelfinavir indinavir + ritonavir lopinavir/ritonavir saquinavir/ritonavir	l'un des 4

• **Association de 2 IN + 1 INN**

AZT + ddI AZT + 3TC D4T + 3TC	l'une des 3	+	éfavirenz (1) névirapine (1)	l'un des 2

• **Association de 3 IN**

AZT + 3TC + abacavir (1) (ABC)

ALTERNATIVES

• **Expérience moindre ou absence d'AMM**

2 IN + amprénavir/ritonavir
ddI + 3TC + IP ou INN
ABC + 3TC + IP ou INN

ABC + 3TC + ddI
ABC + 3TC + d4T
AZT + 3TC + ddI

• **Rapport bénéfice/inconvénients moins bon**

2 IN + indinavir seul
d4T + ddI + IP ou INN

Tableau 5: Mentions particulières pour le choix de la trithérapie initiale[21]

Indinavir	Risque de coliques néphrétiques et d'insuffisance rénale Nécessité d'une hydratation abondante, même en 2 prises par jour à dose réduite en association avec ritonavir
Nelfinavir	Variabilité pharmacocinétique interindividuelle Diarrhée fréquente Prendre au cours d'un repas
Ritonavir	Intérêt de l'utilisation à petite dose (100 mg x 2) pour augmenter la concentration des autres IP Conservation au réfrigérateur
Saquinavir	Le Saquinavir-HGC (Invirase®) ne doit pas être utilisé en monothérapie d'IP
Lopinavir	Troubles digestifs fréquents, mais habituellement d'intensité modérée Perturbations lipidiques (triglycérides), parfois importantes et précoces (surveillance et prise en charge spécifique) Coût élevé Tolérance à long terme inconnue
Éfavirenz	Observance facilitée par une administration uniquotidienne Effets indésirables neuropsychiques fréquents Possible toxicité cutanée et hépatique Contre-indiqué chez la femme enceinte
Névirapine	Toxidermie, possiblement grave (syndrome de Lyell), en début de traitement Toxicité hépatique, rare mais possiblement grave, nécessitant une surveillance rapprochée des transaminases en début de traitement Nécessité absolue d'administration à demi-dose (200 mg 1x/j) pendant les 2 premières semaines À éviter chez les patients co-infectés par le VHC
Abacavir	Risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité, potentiellement grave, surtout en début de traitement Pas de réintroduction après arrêt pour hypersensibilité (risque de décès)

Remarque : la molécule sur laquelle porte cette thèse ne figure pas dans ce tableau. En effet, elle n'est jamais administrée en traitement de première intention.

1.7 Résistance[1], [9]

La résistance est une baisse plus ou moins importante de sensibilité du virus à chaque antirétroviral.

1.7.1 Mécanismes généraux de la résistance aux antirétroviraux [26], [27]

La résistance aux antirétroviraux est liée à l'apparition de mutations au niveau des gènes codant les enzymes cibles des antirétroviraux. Ces mutations (changement d'un ou plusieurs acides aminés par d'autres) entraînent des modifications de la structure du virus et une insensibilité aux antirétroviraux concernés. L'apparition de ces mutants va dépendre de la quantité de virus, de la durée de la multiplication, et de la nature du virus, conditions remplies par le VIH. En effet, il se multiplie de façon effrénée (10^9 particules virales/jour), et possède une enzyme –la transcriptase inverse- qui fait de nombreuses erreurs, ne pouvant être corrigées, lorsqu'elle recopie l'ARN génomique en ADN viral. Ces mutants, très nombreux, sont vite sélectionnés par les drogues en présence d'une inhibition de charge virale insuffisante.

Toutes les mutations ne contribuent pas nécessairement à une diminution de sensibilité du virus aux molécules antirétrovirales. En effet, l'émergence de certaines mutations, telle la mutation M184V associée à la résistance à la lamivudine, peut entraîner une re-sensibilisation in vitro à l'AZT des souches virales porteuses de la mutation majeure T215Y/F, de résistance à l'AZT.
La résistance aux antirétroviraux est liée à une ou plusieurs mutations. La résistance à la lamivudine ou aux INNTI par exemple, est liée à une seule mutation sur le gène de la TI. Si la réplication virale est mal contrôlée chez un patient traité par cet antirétroviral, les mutants résistants vont être sélectionnés et deviendront majoritaires en peu de semaines. Pour d'autres antirétroviraux comme les IP, la résistance ne se manifestera que lorsque plusieurs mutations seront accumulées sur le gène de la protéase d'un même génome viral[28]. Dans ce cas, les variants résistants n'émergeront que plus lentement, sélectionnés de façon cumulative si la réplication virale persiste. La résistance aux IP est donc un phénomène progressif et cumulatif.

Les IP posent également un problème de résistance croisée. En effet, les mutations primaires ou majeures se situent au niveau du site actif de l'enzyme virale, sur le point d'ancrage aux IP. Le virus alors handicapé par ces mutations majeures, va sélectionner d'autres mutations secondaires qui vont l'aider à restaurer ses capacités réplicatoires ralenties[29]. Ces mutations secondaires qui entraînent des virus résistants à tous les IP expliquent les résistances croisées de cette classe d'antirétroviraux

Il a été montré une relation directe entre la réplication virale persistante en présence d'un antirétroviral et l'émergence d'une résistance à celui-ci. Ainsi, la meilleure prévention de l'apparition de la résistance aux antirétroviraux consiste à diminuer de façon importante et durable la charge virale. Du point de vue de la résistance, il vaut donc mieux une absence de traitement (qui sélectionne des souches naturelles sauvages), qu'un traitement insuffisant ou mal pris (qui sélectionne des souches résistantes par inhibition insuffisante de la charge virale).

1.7.2 ***Tests de résistance aux antirétroviraux***[21], [30]

Les tests de résistance aux antirétroviraux sont intéressants pour guider le choix des antirétroviraux après un échec virologique.

Les tests phénotypiques mesurent la « sensibilité » d'un virus à un antirétroviral. Les tests génotypiques déterminent quant à eux si, à certaines positions, les codons sont de type sauvage, muté ou mixte (mélange de sauvage et muté).

1.7.2.1 Tests phénotypiques

Les tests phénotypiques mesurent la capacité du virus à se multiplier en présence de différentes concentrations d'un antirétroviral. On définit ainsi les concentrations minimales inhibitrices 50% et 90% exprimées en µmol ou mmol qui sont les concentrations de l'antirétroviral capables d'inhiber respectivement 50 et 90% (CI50 et CI90) de la réplication virale.

Ces CI50 et CI90 de la souche du patient sont alors comparées à celles d'une souche de référence.

L'une des limitations de ces tests est l'absence de définition rigoureuse des seuils de résistance. De plus, ils ne détectent les résistances que lorsqu'elles concernent un pourcentage élevé de souches virales présentes dans l'organisme.

1.7.2.2 Tests génotypiques

Comme pour les tests phénotypiques, la première étape consiste à extraire l'ARN viral du plasma du patient, puis à le rétrotranscrire en ADN en même temps que l'on amplifie par PCR les gènes à étudier : TI et/ou protéase. Puis la séquence est analysée par des séquenceurs automatiques.

Les tests génotypiques révèlent la structure génomique de la transcriptase inverse et de la protéase, et leurs éventuelles mutations développées lors du traitement.

En revanche, ils ne donnent pas à priori une idée précise de la résistance de la souche virale aux antirétroviraux. Il est nécessaire pour cela d'avoir recours à des algorithmes permettant de déduire le résistance (phénotypique) à partir du profil de mutation issu du test génotypique (tableaux des algorithmes pages suivantes).

Ces algorithmes évoluent constamment en fonction de l'acquisition de nouvelles connaissances.

Le laboratoire responsable de la pratique de ces examens doit rendre le résultat en indiquant d'une part la liste des mutations présentes dans les gènes de la TI et de la protéase, et d'autre part la liste des molécules pour lesquelles il y a résistance/résistance possible/pas de résistance.

Tableau 6 : algorithmes de résistance aux INTI (07.2003)

Juillet 2003 - Version n°11

ANRS - AC 11 : GROUPE RESISTANCE
INTERPRÉTATION DU GENOTYPE : ANALOGUES NUCLEOSIDIQUES ET NUCLEOTIDIQUES

	Mutations associées à la résistance	Mutations associées à une « résistance possible »
AZT	• T215Y/F • Au moins 3 mutations parmi : M41L, D67N, K70R, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V, K219Q/E • Q151M • Insertion au codon 69	• T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V
3TC	• M184V/I • Insertion au codon 69	• K65R • Q151M
ddI	• L74V • Au moins 3 TAMs dont T215Y/F • Q151M • Insertion au codon 69	• K65R
d4T	• V75M/S/A/T • T215Y/F • Au moins 3 mutations parmi : M41L, D67N, K70R, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V, K219Q/E • Q151M • Insertion au codon 69	• T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V
ABC	• Au moins 5 mutations parmi : M41L, D67N, L74V, M184V/I, L210W, T215Y/F • K65R + L74V + Y115F + M184V/I • Q151M • Insertion au codon 69	• 4 mutations parmi : M41L, D67N, L74V, M184V/I, L210W, T215Y/F • K65R
TDF	• Au moins 6 mutations parmi : M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V, L210W, T215Y/F • K65R • Insertion au codon 69	• 3, 4 ou 5 mutations parmi : : M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V, L210W, T215Y/F

TAMs = M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E

Tableau 7 : algorithmes de résistance aux IP (07.2003)

Juillet 2003 - Version n°11

ANRS - AC 11 : GROUPE RESISTANCE
INTERPRÉTATION DU GENOTYPE : INHIBITEURS DE PROTEASE

	Mutations associées à la résistance	Mutations associées à une « résistance possible »
IDV	• M46I/L • V82A/F/S/T • I84A/V • L90M et au moins 2 mutations parmi : K20M/R, L24I, V32I, M36I, I54V/L/M/T, A71V/T, G73S/A, V77I	• L90M
SQV/RTV 800/100 mg BID	• G48V • Au moins 2 mutations parmi L24I, I62V, V82A/F/T/S, I84V, L90M	
NFV	• D30N • I84A/V • N88S/D • L90M	• V82A/F/S/T et au moins 2 mutations parmi : L10I, M36I, M46I/L, I54V/L/M/T, A71V/T, V77I
RTV	• M46I/L • V82A/F/S/T • I84A/V • L90M et au moins 2 parmi : K20M/R, L24I, V32I, M36I, I54V/L/M/T, A71V/T, G73S/A, V77I	• L90M
APV/RTV 600/100 mg BID	• I50V • Au moins 6 mutations parmi : L10F/I/V, K20M/R, E35D, R41K, I54V, L63P, V82A/F/T/S, I84V	
LPV/r	• Au moins 8 mutations parmi : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M	• 6 ou 7 mutations parmi : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M
ATV	• I50L • Au moins 5 mutations parmi : L10F/I/V, K20I/M/R, L24I, L33F/I/V, M36I/L/V, M46I/L, G48V, I54L/V, L63P, A71I/T/V, G73A/C/S/T, V82A/F/T/S, I84V, L90M	• 3 ou 4 mutations parmi : L10F/I/V, K20I/M/R, L24I, L33F/I/V, M36I/L/V, M46I/L, G48V, I54L/V, L63P, A71I/T/V, G73A/C/S/T, V82A/F/T/S, I84V, L90M
TPV/RTV 500/200 mg BID	• Au moins 3 mutations parmi : L33F/I/V, V82A/F/S/T, I84V, L90M	

Tableau 8 : algorithmes de résistance aux INNTI (07.2003)
Tableau 9 : algorithmes de résistance au T20 (07.2003)

Juillet 2003 - Version n°11

ANRS - AC 11 : GROUPE RESISTANCE
INTERPRÉTATION DU GENOTYPE : Inhibiteurs non nucléosidiques de la RT

	Mutations associées à la résistance
EFV	• L100I • K101E • K103H/N/S/T • V106M • Y181C/I • Y188C/L • G190A/C/E/Q/S/T/V • P225H
NVP	• L100I • K101E • K103H/N/S/T • V106A/M • Y181C/I • Y188C/H/L • G190A/C/E/Q/S/T/V

ANRS - AC 11 : GROUPE RESISTANCE
INTERPRÉTATION DU GENOTYPE : Inhibiteur de fusion

	Mutations associées à la résistance
T20	• G36D/S • V38A/M • Q40H • N42D • N43D • N42T + N43S

1.7.2.3 Intérêt de ces tests

Huit essais prospectifs et randomisés ont évalué l'intérêt des tests de résistance pour guider le choix d'un traitement chez des patients en échec virologique (VIRA3001, CCTG575, Kaiser, Narval, Arganta, Viradapt, Gart, Havana). Les conclusion qui émergent de l'ensemble des résultats sont les suivantes :

- les tests phénotypiques actuels ne montrent aucun bénéfice à la prise en charge des patients en échec thérapeutique. Ils ont des problèmes de définition des seuils de résistance, en particulier pour les inhibiteurs nucléosidiques;

- les tests génotypiques apportent un bénéfice par rapport à la seule utilisation des données cliniques et thérapeutiques. Une réduction supplémentaire de la charge virale d'environ 0,6 log et une augmentation de 15 à 20% du pourcentage de patients ayant une charge virale indétectable (200-500 copies/mL) sont observées après 3 à 6 mois de traitement dans les bras avec tests génotypique par rapport au bras contrôle ;

- la décision de modification thérapeutique basée sur les tests génotypiques semble avoir un impact plus grand sur la réponse virologique chez les patients dont la durée d'exposition préalable aux antirétroviraux n'est pas trop importante.

1.7.2.4 Indications des tests de résistance

Les indications d'utilisation des tests génotypiques chez l'adulte sont résumées dans le tableau 10.

Tableau 10: Recommandations de prescription des tests génotypiques de résistance

Primo-infection et infection récente (<1 an)	Recommandé à visée de surveillance épidémiologique. Résultats disponibles dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement
Traitement initial	Non recommandé
Echecs thérapeutiques	Recommandé, y compris en cas d'échec de premier traitement
Enfants	Mêmes indications que pour l'adulte

C'est pour guider le choix d'un traitement alternatif lors d'un échec thérapeutique que les tests de résistance sont les plus utiles.

Il faut souligner que les tests de résistance doivent être utilisés pour optimiser le choix d'un traitement, et non pas pour décider du changement thérapeutique qui repose, depuis toujours, sur l'évolution de la charge virale et du nombre de lymphocytes CD4.

1.7.3 Echec des traitements

1.7.3.1 Définition de l'échec

L'échec thérapeutique regroupe des situations très diverses, selon qu'il s'agit d'un échec clinique dans le cadre d'une infection évolutive, d'un échec immunologique avec persistance d'un déficit immunitaire, ou d'un échec virologique résultant d'une réplication virale persistante sous traitement.

L'échec virologique constitue la situation la plus fréquente. En pratique, on peut admettre que toute valeur de charge virale > 5000 copies/mL constitue un critère d'échec virologique certain. Un autre élément pour juger de l'échec virologique est la dynamique de la charge virale sous traitement : l'augmentation de celle-ci à 4 ou 8 semaines d'intervalle est un élément décisif du diagnostic.

1.7.3.2 Causes de l'échec

En règle générale, l'échec virologique résulte d'une mauvaise inhibition de la réplication virale, conséquence d'une puissance insuffisante du traitement. Celle-ci peut être due :

- à une concentration insuffisante de(s) molécules antirétrovirales, résultant soit d'un défaut d'observance, soit de posologies inadaptées, soit d'interactions médicamenteuses. Ceci est souvent le cas pour l'échec d'un premier traitement.
- Au développement de mutations de résistance vis-à-vis d'une ou plusieurs molécules antirétrovirales. Ces mutations proviennent d'une concentration insuffisante de(s) antirétroviraux, et sont prépondérantes chez les patients multi-traités.

1.7.3.3 *Conduite à tenir dans les situations d'échec*[21]

Pour contrôler la situation d'échec virologique, la mesure des concentrations plasmatiques d'antirétroviraux et les tests génotypiques de résistance sont des outils nécessaires.

L'absence de réduction de la charge virale d'au moins 1 log après un mois de traitement, lors d'un premier traitement, rend presque toujours compte de l'inobservance du traitement et doit conduire à rediscuter avec le patient de la compréhension et de ses motivations. Dans cette situation, pour ne pas compromettre l'avenir thérapeutique en favorisant le développement de résistances, il peut être proposé de suspendre le traitement et de reprendre la préparation du patient à celui-ci.

En cas d'échec modéré (3 lignes thérapeutiques antérieures au plus) avec des molécules dans les deux classes thérapeutiques sur le génotype (INTI, IP), les priorités sont d'obtenir l'indétectabilité de la charge virale pour ne pas majorer le risque d'accumulation des mutations de résistance, et de renforcer l'observance au traitement. Le changement de traitement s'appuiera sur le type et le nombre de mutations de résistance.

En cas de multi-échecs thérapeutiques (plus de 5 lignes thérapeutiques antérieures, multi-résistance virale dans toutes les classes), la priorité sera de maintenir les CD4 ≥100, de réduire d'au moins 1 log la charge virale, et de prévenir la survenue d'infections opportunistes. Dans cette situation d'échec virologique très sévère, on peut conseiller l'association de plus de cinq molécules[31], ou une suspension du traitement[32] (=suspension thérapeutique programmée) afin de laisser réapparaître des souches moins résistantes et ainsi espérer une efficacité virologique plus grande du traitement futur (la baisse des lymphocytes T CD4 dans ce cas nécessite une vigilance du clinicien, car elle n'est pas négligeable).

2 L'AMPRENAVIR ET SA PRODROGUE, LE FOSAMPRENAVIR

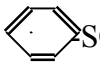
2.1 L'amprénavir [18], [33], [34], [35], [36]

2.1.1 Généralités

2.1.1.1 Structure – dénomination – composition

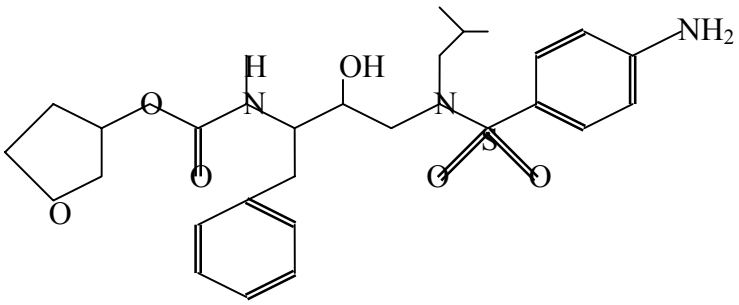
Dénomination et structure de la molécule

L'amprénavir, molécule commercialisée par les laboratoires GlaxoSmithKline, a pour nom commercial AGENERASE®.

Cette molécule appartient à la classe chimique des sulfamides (H_2N-  SO_2NH-R)

Sa structure moléculaire est indiquée ci-dessous :

Figure 4 : formule chimique de l'amprénavir



Formes pharmaceutiques

L'amprénavir se présente sous trois formes pharmaceutiques :
- des capsules molles à 50 mg d'amprénavir,
- des capsules molles à 150 mg d'amprénavir,
- une solution buvable à 15 mg/mL d'amprénavir.

Ces capsules molles de forme oblongue, sont opaques, de couleur blanc cassé à crème, et imprimées :
- GXCC1 pour les capsules contenant 50 mg d'amprénavir,
- GXCC2 pour les capsules contenant 150 mg d'amprénavir.

Les flacons d'amprénavir 50 mg contiennent 480 capsules,
Les flacons d'amprénavir 150 mg contiennent 240 capsules.

La solution buvable est translucide, de couleur jaune pâle à jaune, aromatisée au raisin, chewing-gum et menthe. Elle est contenue dans un flacon blanc de 240 mL. Une mesurette de 20 mL est fournie dans la boîte.

Outre de l'amprénavir, ces formes pharmaceutiques contiennent un certain nombre d'excipients :
- *enveloppe de la capsule molle* : gélatine, glycérol, solution de d-sorbitol et de sorbitans, dioxyde de titane et encre d'impression rouge.
- *Contenu de la capsule molle* : succinate de d-alpha tocophéryl polyéthylèneglycol 1000 (TPGS), macrogol 400 (PEG 400), propylèneglycol.
- *Excipients de la solution buvable* : propylèneglycol, PEG 400, TPGS, acésulfame potassique, saccharine sodique, chlorure de sodium, arôme artificiel de chewing-gum, de raisin, arôme naturel de menthe, menthol, acide citrique anhydre, citrate de sodium dihydraté, eau purifiée.

Certains de ces excipients ont des effets notoires (cf effets indésirables).

Renseignements administratifs

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'amprénavir date du 20 octobre 2000. Sa dernière rectification par l'agence européenne du médicament date du 24 octobre 2002.

Ce médicament est soumis à une prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle. Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Son renouvellement est possible par tout médecin « non hospitalier » au cours des 12 mois suivant la PIH.

L'amprénavir est disponible en ville et à l'hôpital.

Coût

Amprénavir 150 mg : 289,93 euros le flacon
Amprénavir 50 mg : 195 euros le flacon
Amprénavir solution buvable : 35, 38 euros le flacon
(prix donnés au Journal Officiel du 07/07/02)

2.1.2 Propriétés pharmacodynamiques

2.1.2.1 Mode d'action

L'amprénavir est un inhibiteur compétitif non peptidique de la protéase du VIH. Comme expliqué dans la 1ère partie de la thèse, il bloque la capacité de la protéase virale à cliver les polyprotéines précurseurs nécessaires à la réplication virale. En effet, l'amprénavir est un analogue d'un site de clivage des polyprotéines ; de ce fait il s'adapte exactement sur le site actif de la protéase et inhibe donc l'activité de cette enzyme.

L'amprénavir est un inhibiteur sélectif et puissant de la réplication *in vitro* du VIH-1 et du VIH-2.

In vitro, il a été démontré une activité synergique (l'activité globale étant supérieure à la somme des activités isolées) avec : la zidovudine, l'abacavir et le saquinavir. Un effet additif a été montré en association avec l'indinavir, le ritonavir, et le nelfinavir.

2.1.2.2 Résistances

I50V

Des études in vitro ont démontré que la mutation I50V (substitution de l'isoleucine par la valine sur la position 50 de la protéase virale) sur la protéase était un facteur clé dans le développement de la résistance à l'amprénavir.

Cette mutation est spécifique à l'amprénavir ; en effet elle ne confère pas de résistance croisée avec les autres inhibiteurs de protéase. Au niveau moléculaire, aux modifications dues à la mutation I50V s'ajoutent des interactions compensatoires. La protéase « mutée » maintient ainsi l'essentiel de son affinité pour l'indinavir ou le nelfinavir[37].

Cette mutation, associée à une diminution significative de la sensibilité à l'amprénavir, est sélectionnée en présence de concentrations plasmatiques d'amprénavir élevées[38], alors que la mutation I54L/M, responsable d'une moindre diminution de la sensibilité à l'amprénavir, est retrouvée à des concentrations plasmatiques d'amprénavir faibles.

En pratique clinique, on a pu également observer trois mécanismes possibles responsables du développement de résistances à l'amprénavir. Ceux-ci impliquent les mutations I54L/M ou V32I + I47V, ou rarement la mutation I84V.

La résistance à l'amprénavir est donc associée à l'un des 4 génotypes suivants, souvent associés à la mutation accessoire M46I[39] :

I50V
I54M/L
I84V
V32I + I47V

Il n'est pas recommandé d'utiliser l'amprénavir en monothérapie du fait du risque d'apparition rapide de virus résistants.

Résistance croisée

Chacun de ces 4 profils génotypiques précédents produit des virus présentant une sensibilité réduite à l'amprénavir (sensibilité diminuée de 3 à 5 fois), une certaine résistance croisée au ritonavir, tout en restant sensible à l'indinavir, au nelfinavir et au saquinavir.

La résistance croisée entre l'amprénavir et le lopinavir sont actuellement inappréciées.[40]

Ces génotypes confèrent donc peu ou pas de résistance croisée avec les autres inhibiteurs de protéase.

Les souches présentant les 3 mutations I50V + M46I/L + I47V se sont montrées instables durant les tests de passage *in vitro* en présence de saquinavir, avec une perte de la mutation I47V ; et le développement d'une résistance au saquinavir a conduit à une resensibilisation à l'amprénavir. Le passage de souches présentant les 3 mutations en présence d'indinavir de nelfinavir et de ritonavir a entraîné la sélection de nouvelles mutations sur la protéase, conduisant à une double résistance.

Chez des patients préalablement traités par des multiples inhibiteurs de protéases, l'échec du traitement par amprénavir est significativement corrélé à la présence de 3 mutations ou plus parmi :

M46I/L
I54L/M/V
V82A/F/I/T
I84V
L90M

Poursuivre un traitement par inhibiteurs de protéase pour lequel le patient est en échec, augmente significativement le nombre de mutations clés entraînant des résistances aux inhibiteurs de protéase. Il est donc recommandé de suspendre précocement un traitement inefficace afin de limiter l'accumulation de multiples mutations qui peuvent être préjudiciables à un traitement de sauvetage ultérieur.

Les résistances croisées entre l'amprénavir et les inhibiteurs de transcriptase inverse sont peu probables, leurs cibles enzymatiques étant différentes.

Mutations sensibilisantes

La mutation N88S confère une augmentation de la sensibilité à l'amprénavir comprise entre 2,5 et 12,5 fois. Elle a été constatée chez 6,4% (20/312) des patients participant à une étude, tous préalablement traités par indinavir et nelfinavir[41]. Cette mutation supprimerait la mutation I50V responsable de la résistance à l'amprénavir[42]. Cette mutation est par contre associée à la résistance au nelfinavir.

De même, la mutation M184V retarde le développement de résistance à l'amprénavir et à l'efavirenz[43].

2.1.2.3 Efficacité thérapeutique

En association avec d'autres antirétroviraux, l'amprénavir s'est avéré efficace dans le traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans.

L'amprénavir en association à la zidovudine + lamivudine s'est montré significativement supérieur à l'association zidovudine + lamivudine dans une étude en double aveugle chez 232 patients adultes infectés par le VIH et n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral.

Dans une étude randomisée en ouvert réalisée chez 504 patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs de protéase, mais préalablement traités par inhibiteurs nucléosidiques de transcriptase inverse, l'amprénavir s'est révélé moins efficace que l'indinavir.

Le résultat de 2 études pédiatriques réalisées chez 268 enfants indiquent que l'amprénavir est un traitement antirétroviral efficace chez l'enfant.

Les données issues de plusieurs études cliniques indiquent que les traitements incluant de l'amprénavir peuvent s'avérer efficaces chez les patients préalablement traités par d'autres inhibiteurs de protéase. Les études de corrélation entre le profil de la résistance virale et l'efficacité du traitement soutiennent l'intérêt de tests de résistance pour choisir le traitement le plus approprié.

Il faut noter aussi que l'utilisation d'amprénavir n'a pas été suffisamment étudiée chez les patients lourdement prétraités par des inhibiteurs de protéase.

2.1.3 Indications thérapeutiques et posologies

Comme expliqué ci-dessus, l'amprénavir est indiqué, en association à d'autres antirétroviraux, dans le traitement des patients adultes et des enfants âgés de plus de 4 ans infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement avec des inhibiteurs de protéase.

2.1.3.1 Mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Les gélules d'amprénavir sont administrées par voie orale et peuvent être prises au cours ou en dehors des repas, ce qui est un atout de l'observance de l'amprénavir. Des repas riches en graisse seraient toutefois à éviter ; en effet, cela pourrait diminuer l'absorption de l'amprénavir. Les gélules sont à avaler entières avec de l'eau ou une autre boisson (les jus de fruits –y compris le jus de pamplemousse- n'affectent pas la pharmacocinétique de l'amprénavir [44]).

La longue demi-vie de l'amprénavir permet une prise biquotidienne.

L'amprénavir solution buvable ne doit pas être administré avec de l'alcool.

L'efficacité de ce médicament est meilleure quand son taux sanguin est constant. C'est pour cela qu'il est important de ne pas oublier de doses, et de le prendre à intervalles réguliers (les deux prises espacées d'environ 12h).

En cas d'oubli : prendre l'amprénavir dès que l'on s'aperçoit de l'oubli, puis poursuivre le traitement comme avant. Ne pas prendre une double dose pour compenser la dose oubliée.

2.1.3.2 Posologies recommandées de l'amprénavir capsule molle

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus (>50 kg)

- 1200 mg deux fois par jour, en association à d'autres antirétroviraux.
- En cas de co-administration avec le ritonavir : 600 mg d'amprénavir deux fois par jour, et 100 à 200 mg de ritonavir deux fois par jour. Cette association est à éviter chez les insuffisants hépatiques et rénaux.
- Si le traitement comprend de l'éfavirenz, les posologies devront être adaptées aux interactions pharmacocinétiques.

Enfants (4 à 12 ans) et patients pesant moins de 50 kg

- 20 mg/kg deux fois par jour, sans excéder la dose maximale de 2400 mg par jour, en association avec d'autres antirétroviraux.

Enfants de moins de 4 ans

- L'Agenerase® n'est pas recommandé.

Insuffisance rénale

- Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire.

Insuffisance hépatique

- L'amprénavir est principalement métabolisé au niveau du foie. L'Agenerase doit donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique.
- 450 mg deux fois par jour pour une insuffisance hépatique modérée,
- 300 mg deux fois par jour pour une insuffisance hépatique sévère.

2.1.3.3 Posologies recommandées de l'amprénavir solution buvable

Agenerase® est disponible sous forme de solution buvable pour les enfants et les adultes ne pouvant pas avaler les capsules. La solution buvable d'amprénavir a une biodisponibilité inférieure de 14% à celle des capsules molles ; les posologies d'Agenerase® capsule molle et solution buvable ne sont donc pas transposables au mg équivalent.

Patients de 4 ans et plus dans l'incapacité d'avaler les capsules

- 17 mg (1,1 mL)/kg trois fois par jour, sans excéder la dose maximale de 2800mg par jour, en association avec d'autres antirétroviraux.

Insuffisance rénale

- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale, cependant, l'amprénavir en solution buvable doit être utilisé avec précaution chez ces patients.
- Agenerase solution buvable, du fait de la quantité importante de propylèneglycol, est contre-indiqué chez les patients ayant une défaillance rénale.

Insuffisance hépatique

- De même, le propylèneglycol contenu dans la solution buvable contre-indique son utilisation chez les patients ayant une insuffisance ou une défaillance hépatique.

2.1.4 Pharmacocinétique

2.1.4.1 Absorption

Après administration orale, l'amprénavir est rapidement et bien absorbé. Sa biodisponibilité par voie orale est d'environ 90%.

Le délai moyen d'obtention de la concentration plasmatique maximale (t_{max}) de l'amprénavir est compris entre 1 et 2 heures pour la capsule molle (un peu moins pour la solution orale). Un second pic est observé après 10 à 12 heures, et correspondrait soit à une absorption tardive, soit à une recirculation entéro-hépatique.

Les capsules à 50 et 150 mg se sont avérées bioéquivalentes. A doses équivalentes, la solution buvable est moins biodisponible que les capsules (baisse d'environ 14%).

La concentration minimale à l'état d'équilibre n'est pas influencée par la prise de nourriture, malgré l'effet de la nourriture sur la vitesse et le taux d'absorption.

2.1.4.2 Distribution

Le volume apparent de distribution est important, d'environ 430 litres, l'amprénavir pénétrant librement dans les tissus. La concentration d'amprénavir dans le liquide céphalo-rachidien représente moins de 1% de la concentration plasmatique. L'amprénavir est le premier inhibiteur de protéase ayant montré une bonne pénétration dans le tractus génital masculin [45].

In vitro, le taux de liaison aux protéines de l'amprénavir est d'environ 90%. L'amprénavir est principalement lié à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG) mais également à l'albumine.

Des interactions cliniquement significatives, dues au déplacement de la liaison aux protéines par des médicaments principalement liés à l'AAG, ne sont généralement pas observées. Par conséquent, des interactions médicamenteuses avec l'amprénavir en raison d'un déplacement de la liaison protéique sont très improbables.

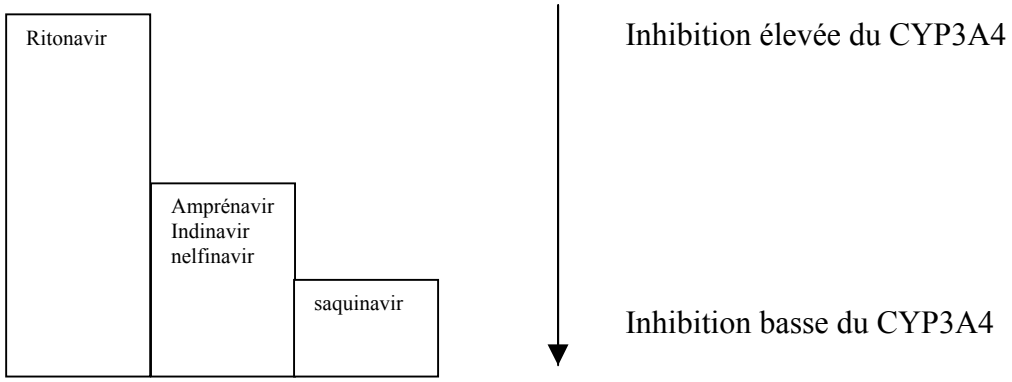
2.1.4.3 Métabolisme

L'amprénavir est principalement métabolisé par le foie, moins de 3% étant éliminé sous forme inchangée dans les urines.

L'amprénavir est métabolisé principalement par le cytochrome P450 3A4.

L'amprénavir est à la fois substrat et inhibiteur du CYP3A4. Par conséquent, les médicaments inducteurs, inhibiteurs ou substrats du cytochrome 3A4 doivent être utilisés avec prudence en cas de co-administration avec l'Agenerase®.

Figure 5: ordre décroissant d'inhibition du CYP3A4 par les inhibiteurs de protéase [46]



L'amprénavir est également substrat d'une protéine transporteuse : la P-glycoprotéine (P-gp). Cette protéine transporteuse est présente dans la membrane cytoplasmique de nombreuses cellules malignes et de certaines cellules normales (intestin, lymphocytes, cellules endothéliales vasculaires cérébrales…). Elle agit comme une pompe rejetant hors de la cellule de façon non spécifique les substances xénobiotiques, dont les médicaments. Or l'amprénavir est un bon substrat pour la P-gp [47]. L'amprénavir ainsi rejeté est à nouveau disponible pour être métabolisé par le cytochrome 3A4 intestinal.

2.1.4.4 Elimination

La demi-vie d'élimination de l'amprénavir est comprise entre 7,1 et 10,6 heures.

Après administration de doses répétées d'amprénavir, aucune accumulation significative de la substance active n'a été observée.

L'élimination de l'amprénavir se fait essentiellement par voie hépatique et seulement 3% sont éliminés sous forme inchangée dans les urines.

Dans le foie, l'amprénavir est transformé en métabolites qui se retrouvent dans les urines et représentent 14% de la dose administrée d'amprénavir.

75% de la dose administrée d'amprénavir se retrouve sous forme inchangée dans les selles.

Tableau 11 : caractéristiques pharmacocinétiques de l'amprénavir

Voie d'administration	orale
Biodisponibilité par voie orale	≈ 90% non significativement modifiée par l'alimentation
Demi-vie d'élimination plasmatique	Entre 7,1 et 10,6 heures
C_{max} (µg/ml)	5,36
Aire sous la courbe (AUC) (h.µg/mL)	18,46
T_{max}	Entre 1 et 2 heures

2.1.5 Effets indésirables

2.1.5.1 Effets indésirables dus aux excipients à effet notoire

A fortes doses, **le glycérol** contenu dans les capsules molles peut entraîner : des maux de tête, des troubles d'estomac et des diarrhées.

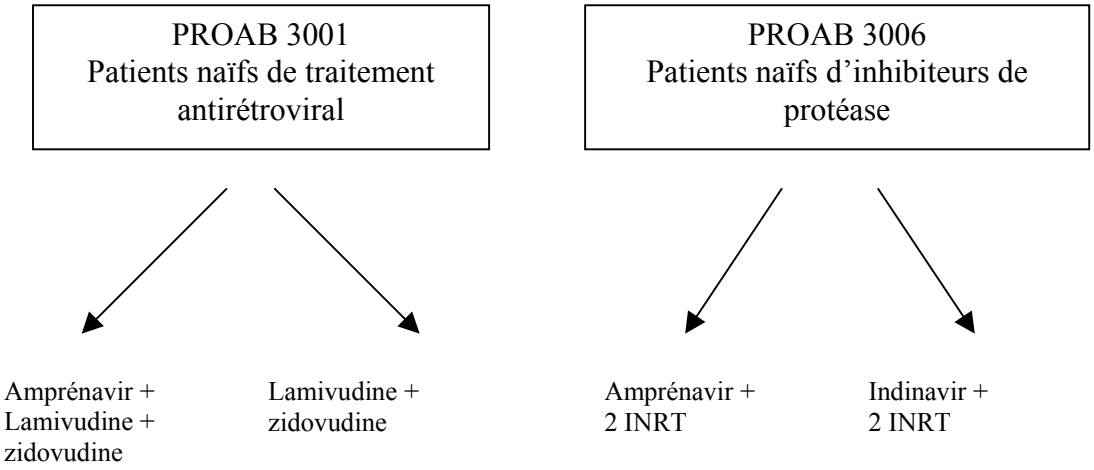
Le propylèneglycol de la solution buvable peut, à fortes doses, entraîner : des crises convulsives, des obnubilations, une tachycardie, une hypersomolarité, une acidose lactique, une toxicité rénale et une hémolyse.

2.1.5.2 Effets indésirables de l'amprénavir

La tolérance de l'Agenerase® a été étudiée chez l'adulte et l'enfant âgé de 4 ans ou plus, au cours d'essais cliniques, en association à divers autres médicaments antirétroviraux. Les effets indésirables liés à l'Agenerase® sont : troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées et paresthésies buccales ou péri-buccales. La majorité de ces effets indésirables a été d'intensité légère à modérée, de survenue précoce, et a rarement nécessité la modification du traitement.

Deux études de phase III, multicentriques randomisées: PROAB 3001 et PROAB 3006, ont permis d'étudier ces effets indésirables.

Figure 6 : Etudes PROAB 3001 et 3006



Les effets indésirables associés aux médicaments étudiés, d'intensité au moins modérée, les plus fréquemment rapportés au cours de l'essai PROAB 3006 sont résumés ci-dessous.

Tableau 12 : effets indésirables rencontrés lors de l'essai PROAB 3006

Evénements indésirables	PROAB 3006 (patients déjà traités par INRT)	
	Amprénavir (n=245)	Indinavir (n=241)
GASTRO-INTESTINAUX		
- nausées	**10%**	5%
- vomissements	3%	4%
- flatulences	**3%**	2%
- diarrhées	**19%**	5%
- inconfort abdominal	<1%	1%
- douleurs abdominales	4%	5%
- symptômes dyspeptiques	<1%	1%
- selles molles	1%	<1%
CUTANES		
- Eruptions cutanées	**9%**	<1%
- anomalies de type rétinoïque comme peau sèche	**3%**	14%
NEUROLOGIQUES		
- Céphalées	**4%**	2%
- Troubles du sommeil	<1%	<1%
- Paresthésies buccales/péri-buccales	**2%**	0%
PSYCHIATRIQUES		
- épisodes dépressifs	<1%	0%
DIVERS		
- fatigue	2%	2%
- anorexie	<1%	0%

Eruptions cutanées

En général, elles sont d'intensité légère à modérée, érythémateuses ou maculopapulaires, avec ou sans prurit, survenant au cours de la deuxième semaine de traitement et disparaissant spontanément en deux semaines, sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement par amprénavir. Un traitement antihistaminique approprié peut accélérer la résolution de l'éruption cutanée.

Un taux plus élevé d'éruptions cutanées a été rapporté chez les sujets traités par amprénavir en association avec efavirenz.

Des éruptions cutanées sévères ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital (dont le syndrome de Stevens Johnson) [48], sont rarement survenues (<1%) chez les patients traités par amprénavir. Dans ces cas-là, Agenerase® devra être arrêté définitivement.

Redistribution anormale de la masse graisseuse

Les symptômes liés à cette redistribution de masse graisseuse sont peu fréquents. Ces anomalies regroupées sous le terme de lipodystrophies associent :

- 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 (aspect émacié caractéristique) ;
- 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.

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

De nombreux facteurs favorisant l'apparition de lipodystrophie ont été discutés. L'âge, le sexe, l'ancienneté et la sévérité de la maladie VIH, la durée cumulée des traitements antirétroviraux sont le plus souvent retrouvés dans les différentes études.

Dans l'essai PROAB 3001, un cas sur 113 (bosse de bison), a été rapporté. Dans l'étude PROAB 3006, 3% ont été rapporté dans le groupe amprénavir, contre 11% dans le groupe indinavir.

D'après une étude [49], l'amprénavir n'affecte pas la lipogenèse ou la lipolyse, comme c'est le cas pour certains autres inhibiteurs de protéase.

Anomalies biologiques

Les anomalies biologiques sont peu fréquentes. Elles sont principalement observées chez des patients ayant des valeurs anormales à l'instauration du traitement.

D'après les essais PROAB 3001/6, on a observé :

- hypertriglycéridémie (> 8,5 mmol/L) :	4%	
- hypercholestérolémie (>11,74 mmol/L) :	<1%	
- hyperglycémie :	<1%	
- hyperamylasémie :	2,5%	
- hyperbilirubinémie :	<1%	Généralement associée à des co-infections par les virus des hépatites B ou C.
- élévation des transaminases :	5%	

Les anomalies métaboliques associées aux antirétroviraux ont un impact important du fait des risques cardiovasculaires à long terme qu'elles font craindre. Il est donc important de faire un bilan lipido-gucidique régulier, et d'agir sur les autres facteurs cardiovasculaires (obésité, tabagisme, inactivité physique, diabète, hypertension artérielle).

L'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie peuvent être prévenues par un régime alimentaire pauvre en alcool, en glucides d'absorption rapide et en lipides animaux (sauf le poisson). Si les taux de triglycérides et de cholestérol sont trop élevés, on peut instaurer un traitement par fibrates ou statines (sans les associer).

Il est maintenant établi que les inhibiteurs de protéase, dont l'amprénavir [50], induisent une insulino-résistance par blocage au niveau du transporteur de glucose GLUT4 [21].

Autres effets indésirables

Chez les hémophiles, une augmentation des saignements, incluant l'apparition spontanée d'hématomes, a été rapportée.

Une élévation des CPK, des myalgies, une myosite et, rarement, une rhabdomyolyse , ont été décrites sous traitement par inhibiteurs de protéase, particulièrement en association à des analogues nucléosidiques.

Il est à noter que l'amprénavir , contrairement à d'autres inhibiteurs de protéase, n'augmente pas l'activité des ostéoclastes qui pourraient être responsable d'altérations de la densité osseuse [49].

2.1.5.3 Effets indésirables de l'association amprénavir/ritonavir

Après 24 semaines de traitement, il n'y a pas de majoration de la fréquence des évènements indésirables versus amprénavir seul [51]. Les événements indésirables les plus fréquents sont :

- Nausées,
- Diarrhées,
- Vomissements,
- fatigue.

D'après une étude réalisée au C.H.U. de Rennes, la combinaison de l'amprénavir 600 mg deux fois par jour et du ritonavir 200 mg deux fois par jour est sûre. Les effets indésirables les plus fréquents furent des diarrhées et une augmentation du cholestérol et des triglycérides [52].

2.1.5.4 Surdosage

En cas de surdosage, une surveillance médicale adaptée avec un éventuel traitement symptomatique devra être mise en place, si nécessaire. L'amprénavir étant fortement lié aux protéines, il est peu probable que la dialyse contribue à réduire les taux sanguins d'amprénavir.

Agenerase® solution buvable contient une quantité élevée de propylèneglycol. En cas de surdosage, il est recommandé de procéder à une surveillance étroite des anomalies acido-basiques. Le propylèneglycol peut être éliminé par hémodialyse.

2.1.6 Interactions médicamenteuses

L'amprénavir est principalement métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome CYP3A4. par conséquent, les médicaments qui utilisent cette même voie métabolique ou qui modifient l'activité du cytochrome CYP3A4 peuvent entraîner des modifications des paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir. De la même façon, l'amprénavir peut également modifier les paramètres pharmacocinétiques d'autres médicaments qui suivent cette voie métabolique.

2.1.6.1 Médicaments contre-indiqués avec l'amprénavir

L'amprénavir ne doit pas être co-administré avec les médicaments substrats du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et qui ont un index thérapeutique étroit. Ce type d'association peut entraîner une inhibition du métabolisme de ces médicaments, et par augmentation de leurs concentrations, induire un risque d'effet indésirables graves ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
Ainsi, les médicaments suivant sont contre-indiqués avec l'Agenerase® :

- **cisapride PREPULSID®, pimozide ORAP®** (risque d'arythmie cardiaque),
- **triazolam HALCION®, diazépam VALIUM®, midazolam HYPNOVEL®** (effet sédatif prolongé ou dépression respiratoire),
- **dérivés de l'ergot de seigle** (ergotamine, dihydroergotamine)

La **rifampicine RIFADINE®** est un puissant inducteur enzymatique du cytochrome CYP3A4. Elle ne doit pas être administrée avec l'Agenerase®, car elle diminue les concentrations plasmatiques de l'amprénavir d'environ 92%.

Le Millepertuis (*Hypericum perforatum*), peut entraîner une diminution du taux sérique de l'amprénavir en raison de son effet inducteur sur les enzymes intervenant dans le métabolisme du médicament. Par conséquent, les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisées en association avec l'Agenerase®. Chez les patients prenant déjà du millepertuis, il est possible que les taux d'amprénavir augmentent à l'arrêt de la plante. Un ajustement posologique de l'inhibiteur de protéase pourra alors être nécessaire. L'effet inducteur du millepertuis peut persister au minimum deux semaines après l'arrêt de celui-ci.

Le disulfirame, le métronidazole et les dérivés nitro-imidazolés sont contre-indiqués avec l'Agenerase® en solution buvable. Ces molécules diminuent le métabolisme de l'alcool, or le propylèneglycol est principalement métabolisé par l'alcool deshydrogénase.
De même, **les préparations contenant de l'alcool ou du propylèneglycol**, dont le ritonavir en solution buvable, sont contre-indiquées avec la solution buvable d'amprénavir.

2.1.6.2 Agenerase® et autres antirétroviraux

Inhibiteurs de protéases

Indinavir Saquinavir Nelfinavir	Bien que ces médicaments jouent sur la concentration de l'amprénavir (et inversement), aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas de co-administration avec l'amprénavir , car la signification clinique de ces modifications n'est pas connue [53],[54],[55].

Lopinavir :
Le lopinavir provoque une baisse de concentration de l'amprénavir (compensable par l'ajout de ritonavir). Les ajustements de posologie se font après dosage [56].

Ritonavir :
L'AUC, La C_{min} et la C_{max} de l'amprénavir sont augmentées respectivement de 131%, 484% et 33% lorsque l'amprénavir (1200 mg deux fois/jour) et le ritonavir (200 mg deux fois/jour) sont co-administrés chez l'adulte. En effet, le ritonavir est un inhibiteur enzymatique qui joue sur le métabolisme des inhibiteurs de protéase. Les posologies de ces deux médicaments devront donc être réduites.
Le schéma posologique suivant : 600mg d'amprénavir deux fois par jour
+ 100/200 mg de ritonavir deux fois par jour
est utilisé en pratique clinique.
Le ritonavir est donc utilisé comme « booster » [57], pour permettre de diminuer la dose d'amprénavir administrée, tout en gardant une concentrations d'amprénavir optimale, afin d'obtenir une meilleure observance , et de diminuer les effets indésirables de l'amprénavir.
D'après une étude réalisée par le collège de médecine de l'université de Floride du sud, la réponse virologique de l'amprénavir associée au ritonavir serait similaire ou meilleure que celle de l'amprénavir seul [58].

Agenerase® solution buvable et ritonavir solution buvable ne doivent pas être co-administrées.

Analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse

Zidovudine Lamivudine Abacavir	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas de co-administration avec l'amprénavir

Didanosine : en raison de la présence d'un anti-acide dans la composition des comprimés et de la poudre pour solution buvable, il est recommandé que la didanosine soit administrée à au moins une heure d'intervalle de l'Agenerase®. Les gélules de VIDEX®, gastrorésistantes, ne contiennent pas de tampon anti-acide. D'après une étude menée par les laboratoires GlaxoSmithKline, la différence d'absorption entre les formes gastrorésistantes et les formes tampons, ne serait pas significative [59].

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Efavirenz :

- une diminution d'environ 40% de l'amprénavir a été observée lorsque l'efavirenz est co-administrée.
- Lorsque l'amprénavir est associée au ritonavir, l'effet de l'efavirenz est compensé par l'effet pharmacocinétique « booster » du ritonavir. Par conséquent, si l'efavirenz est co-administré avec l'amprénavir (600 mg 2 fois par jour) et le ritonavir (100 ou 200 mg 2 fois par jour), aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- De plus, en cas de co-administration d'efavirenz avec l'amprénavir et le nelfinavir, aucun ajustement posologique de ces trois médicaments n'est nécessaire.
- La co-administration d'efavirenz avec l'amprénavir et le saquinavir n'est pas recommandée, la concentration des deux inhibiteurs de protéase pouvant être diminuée.

Névirapine : compte tenu de son effet connu sur d'autres inhibiteurs de protéase, la névirapine pourrait diminuer la concentration sérique de l'amprénavir.

Délavirdine : Aucune recommandation posologique ne peut être faite en cas de co-administration d'amprénavir et de délavirdine. Des précautions sont à prendre si ces médicaments sont utilisés de manière concomitante, car la délavirdine peut être moins efficace en raison d'une diminution des concentrations plasmatiques à un niveau potentiellement sous-thérapeutique. De plus, l'effet inhibiteur de la délavirdine sur le cytochrome P450 3A4 pourrait augmenter la concentration d'amprénavir [60]. L'association d'amprénavir 600 mg deux fois par jour et délavirdine 600 mg deux fois par jour, n'est pas recommandée quand l'effet antirétroviral de la délavirdine est nécessaire [61].

Antibiotiques/antifongiques

Rifabutine ANSATIPINE® : la co-administration de cette molécule avec l'amprénavir majore les effets indésirables liés à la rifabutine (rashs, nausées , modification du goût, neutropénie, uvéite…). Si la co-administration s'avère cliniquement nécessaire, il est conseillé de diminuer la posologie recommandée de rifabutine d'au moins 50 %.

Erythromycine ERY®… : aucune étude pharmacocinétique d'Agenerase® associé à l'érythromycine n'a été réalisée. Cependant, les taux plasmatiques des deux médicaments peuvent être augmentés en cas de co-administration (ces médicaments étant tous deux inhibiteurs enzymatiques).

Clarithromycine Kétoconazole	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas de co-administration avec l'amprénavir

Autres interactions possibles

D'autres médicaments listés ci-dessous peuvent entraîner des interactions lorsqu'ils sont co-administrés avec Agenerase®. La signification clinique de ces interactions potentielles n'a pas été étudiée. Une surveillance de la tolérance de ces médicaments devra donc être réalisée lorsqu'ils sont utilisés en association avec l'amprénavir.

Anti-acides : compte tenu des données disponibles avec les autres inhibiteurs de protéase, il est recommandé de ne pas prendre simultanément d'anti-acides avec Agenerase®, en raison du risque de diminution de son absorption. Il est conseillé de prendre les anti-acides à au moins une heure d'intervalle de l'Agenerase®.

Inhibiteurs calciques : l'amprénavir peut augmenter les concentrations sériques du diltiazem TILDIEM®, de la nicardipine LOXEN®, de la nifédipine ADALATE® et de la nimodipine NIMOTOP®, ce qui peut induire une augmentation de leur activité (vasodilatation artérielle très puissante) et de leur toxicité (hypotension importante, tachycardie…).

Sildénafil VIAGRA® et produits utilisés dans les troubles de l'érection : l'administration concomitante d'amprénavir et de sildénafil peut considérablement augmenter les concentrations plasmatiques de sildénafil, avec un risque d'effets secondaires associés à ce dernier.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : ces molécules dont le métabolisme est hautement dépendant du cytochrome CYP3A4, comme la **simvastatine LODALES®, ZOCOR®**, peuvent atteindrent des concentrations plasmatiques fortement augmentées en cas de co-administration avec Agenerase®. Comme les augmentations des concentrations plasmatiques de ces molécules peuvent provoquer des myopathies voire des rhabdomyolyses, l'association de ces médicaments avec l'amprénavir n'est pas recommandée.
Le métabolisme de **l'atorvastatine TAHOR®** est moins dépendant du cytochrome CYP3A4. En cas d'administration avec l'amprénavir, les doses les plus faibles possibles d'atorvastatine doivent être administrées.
Le métabolisme de la **pravastatine VASTEN®, ELISOR®** et de la **fluvastatine FRACTAL®, LESCOL®** n'est pas dépendant de ce cytochrome, et des interactions médicamenteuses ne sont pas attendues avec les inhibiteurs de protéase.
Si est traitement avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine sont donc recommandées.

Méthadone et dérivés opiacés : l'administration concomitante de méthadone et d'amprénavir a entraîné une diminution de concentration de la méthadone, et de l'amprénavir. Il faudra donc surveiller les patients afin de détecter un éventuel syndrome de manque aux opiacés, en particulier si de faibles doses de ritonavir leur sont également administrées. Aucune recommandation d'adaptation posologique ne peut actuellement être faite pour l'amprénavir en raison du manque de fiabilité des données.

Stéroïdes : des interactions sont possibles entre l'amprénavir et les oestrogènes, les progestatifs et certains glucocorticoïdes. Cependant, les informations disponibles sont insuffisantes pour prévoir la nature de ces interactions. L'efficacité des contraceptifs peut être diminuée, il est donc recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à d'autres méthodes fiables de contraception (une contraception par préservatif sera encouragée, puisque celui-ci protège également de la contamination par les maladies sexuellement transmissibles).

Vitamine E : Agenerase® contient de la vitamine E (36 UI par capsule de 50 mg, 109 UI par capsule de 150 mg, 46 UI/mL de solution buvable). Un apport supplémentaire en vitamine E n'est donc pas recommandé. En effet on ne possède pas d'éléments sur l'innocuité de l'apport de vitamine E modéré ou important de façon prolongée (chez un individu sous AVK, le risque hémorragique est majoré) [62].

Une augmentation des concentrations plasmatiques de certains produits peut également être observée en cas d'association à l'amprénavir. Ceux-ci incluent :
Clozapine LEPONEX®, carbamazépine TEGRETOL®, cimétidine TAGAMET®, dapsone DISULONE®, itraconazole SPORANOX®, et loratadine CLARYTINE®.

La surveillance des concentrations est possible pour certaines substances pouvant induire des effets indésirables graves ou mettant en jeu le pronostic vital du patient, telles que :
L'amiodarone CORDARONE®, le **phénobarbital GARDENAL®**, la **phénythoïne DI-HYDAN®**, **la lidocaïne systémique**, les **antidépresseurs tricycliques**, la **quinidine** et la **warfarine COUMADINE®** (contrôle de l'INR) ; cette surveillance devrait réduire le risque potentiel de survenue de problèmes de tolérance lors de leur association avec Agenerase®.

2.1.7 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi particulières

Les patients doivent être informés que l'Agenerase®, comme les autres traitements antirétroviraux actuels, n'élimine pas le VIH. L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible. Les antirétroviraux ne protègent pas du risque de transmission ; les précautions appropriées doivent donc être maintenues.

L'amprénavir est à utiliser avec prudence en cas d'allergie aux sulfamides (BACTRIM®…).

Grossesse :

La sécurité d'emploi de l'amprénavir au cours de la grossesse n'a pas été établie dans l'espèce humaine. Chez l'animal, l'amprénavir et/ou ses métabolites traversent le placenta.
L'administration de ce médicament pendant la grossesse ne devra être considérée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques potentiels encourus pour le fœtus.

Allaitement :

Des produits dérivés de l'amprénavir ont été retrouvés dans le lait de la rate, mais on ignore si l'amprénavir est excrété ou non dans le lait humain.
Il est par conséquent recommandé aux mères traitées par Agenerase® de ne pas allaiter leurs enfants. En outre, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur enfant afin de prévenir la transmission post-natale du virus.

Surveillance :

A cause des effets indésirables observés chez les patients sous Agenerase®, il est nécessaire de surveiller certains paramètres :

- lipodystrophie
- glycémie, lipides plasmatiques, transaminases
- saignements chez l'hémophile

2.1.8 Contre-indications

Hypersensibilité connue au produit (sulfamide) ou à l'un des excipients des capsules molles d'Agenerase®.

Médicaments contre-indiqués :
- cisapride
- pimozide
- triazolam
- diazépam
- dérivés de l'ergot de seigle
- rifampicine
- millepertuis

Contre-indications propres à la solution buvable

En raison du risque potentiel de toxicité dû à la quantité importante de propylèneglycol dans la solution buvable, Agenerase® solution buvable est contre-indiquée chez les nouveaux-nés et les enfants de moins de 4 ans, les femmes enceintes, les patients ayant une insuffisance ou une défaillance hépatique et les patients ayant une défaillance rénale.
L'amprénavir en solution buvable est également contre-indiqué chez les patients traités par disulfirame ESPERAL®, ou tout autre médicament réduisant le métabolisme de l'alcool (ex : métronidazole FLAGYL® et dérivés nitro-imidazolés), ou par des préparations contenant de l'alcool (ex : solution buvable de ritonavir) ou du propylèneglycol.

Remarque :

L'amprénavir étant le plus souvent administré conjointement au ritonavir, il est important de prendre en compte les contre-indications et interactions médicamenteuses de ce dernier.

2.1.9 Données pharmaceutiques

Durée de conservation

Les capsules molles et la solution buvable non ouverte se conservent deux ans.

Précautions particulières de conservation

Le capsules molles se conservent à une température ne dépassant pas 30°C. Le flacon doit être conservé soigneusement fermé afin de protéger le médicament contre l'humidité.

La solution buvable est à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Cette solution ne doit pas être conservée plus de 15 jours après ouverture du flacon.

2.1.10 Intérêt et utilisation de l'amprénavir

L'amprénavir présente un intérêt dans la stratégie antirétrovirale :

- cette molécule présente un profil de résistance particulier au sein de la classe des inhibiteurs de protéase, permettant à la plupart des souches virales résistantes aux autres IP de conserver leur sensibilité à l'amprénavir, et faisant de celui-ci une alternative pour les stratégies thérapeutiques de relais et celles dites de « sauvetage »,
- Agenerase® possède une action synergique ou additive avec la plupart des inhibiteurs de protéase et des inhibiteurs de transcriptase inverse,
- l'amprénavir possède des caractéristiques pharmacocinétiques favorisant l'observance par une prise biquotidienne et indépendante de l'alimentation,
- Les effets indésirables les plus fréquents sont transitoires et d'intensité modérée,
- De nombreuses associations sont possibles avec l'amprénavir.

Bien que l'AMM concerne l'amprénavir utilisé seul (posologie usuelle chez l'adulte 1200 mg 2 fois/jour), en pratique, l'amprénavir est utilisée en association au ritonavir. Le schéma posologique chez l'adulte est alors de 600 mg 2 fois/jour d'amprénavir (4 gélules 2 fois/jour) + 100 mg 2 fois/jour de ritonavir (1 gélule 2 fois/jour), permettant :

- de diminuer le nombre quotidien de gélules,
- d'augmenter l'efficacité de l'amprénavir, le ritonavir augmentant la demi-vie, et par conséquent les concentrations plasmatiques résiduelles d'amprénavir.

Cette association au ritonavir, encore appelée boost, est utilisée pour la plupart des IP.
L'algorithme actuel d'interprétation du génotype est différent pour l'amprénavir et l'amprénavir + ritonavir (cf tableaux ci-dessous).

Tableau 13 : interprétation du génotype : amprénavir
Groupe ANRS-AC11 Résistance (version 03/2002)

Mutations associées à la résistance	Mutations associées à une résistance possible
- I50V - >3 mutations parmi : L10I, V32I, M46I/L, I47V, I54L/M/V, G73S, V82A/F/I/T/S, I84V, L90M	

Tableau 14: interprétation du génotype: amprénavir/ritonavir (600/100 mg ×2/jour)
Groupe ANRS-AC11 Résistance (version n°11 – 07/2003)

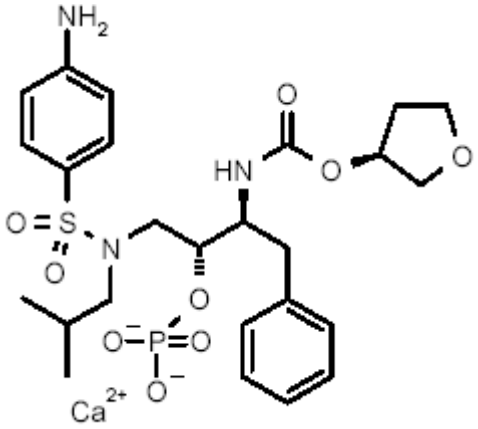
Mutations associées à la résistance	Mutations associées à une résistance possible
- I50V - Au moins 6 mutations parmi : L10F/I/V, K20M/R, E35D, R41K, I54V, L63P, V82A/F/T/S, I84V	

2.2 Le fosamprénavir [63], [64], [65]

2.2.1 Structure – Dénomination

Le fosamprénavir est une prodrogue de l'amprénavir. Il s'agit d'un ester de phosphate sous forme de sel de calcium. En effet, malgré une meilleure biodisponibilité du sel de sodium, on préfère le sel de calcium qui permet d'améliorer la galénique du produit.

Figure 7 : formule chimique du fosamprénavir



Le fosamprénavir, appelé GW433908 dans l'essai APVF3002, se présente sous forme de comprimé dosé à 700 mg.

Le fosamprénavir est commercialisé aux USA sous le nom de LEXIVA®. Ces capsules roses avec GXLL7 écrit sur une face, sont conditionnées par boites de 60.

Le dossier d'AMM est en cours d'enregistrement à l'EMEA. Son nom commercial pour la France est TELZIR®.

2.2.2 Propriétés pharmacodynamiques

2.2.2.1 Mode d'action

Après administration, la prodrogue est rapidement et presque totalement hydrolysée dans l'épithélium intestinal en amprénavir et phosphate inorganique par des phosphatases, avant de rejoindre la circulation générale.
700mg de fosamprénavir délivrent environ 600 mg d'amprénavir.

L'amprénavir, en bloquant la capacité de la protéase à cliver les polyprotéines nécessaires à la réplication virale, conduit à la formation de particules immatures, donc non-infectieuses.

In vitro, ce médicament a une très faible action due à des traces d'amprénavir.

2.2.2.2 Résistances

Certaines des mutations suivantes (I50V, M46I, I54M/L, I84V, V32I, I47V), associées à une résistance à l'amprénavir ont été retrouvées chez des patients, naïfs de tout traitement, traités par Lexiva®.

2.2.2.3 Efficacité

Le fosamprénavir a une activité antirétrovirale identique à celle de l'amprénavir.

2.2.3 Indications thérapeutiques et posologies aux USA

Lexiva® est indiqué, en association à d'autres antirétroviraux, dans le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1.

Les études ne sont pas assez larges pour conclure que l'association Lexiva/RTV est cliniquement équivalente au LPV/RTV.

D'après l'étude APV30003,chez les patients prétraités par IP, l'administration de Lexiva/RTV en une prise par jour n'est pas recommandée.

Les posologies possibles sont les suivants :

- 1400mg de Lexiva ×2/jour
- 1400mg de Lexiva/ jour + 200 mg de ritonavir/jour
- 700mg de Lexiva ×2/ jour + 100 mg de ritonavir ×2/jour

2.2.4 Pharmacocinétique

Les valeurs pharmacocinétiques entre l'amprénavir et le fosamprénavir sont semblables :

Tableau 15 : paramètres pharmacocinétiques de l'APV administré sous forme de Agenerase® ou de fosamprénavir [65]

	C_{max} µg/ml	AUC h.µg/ml	$t_{1/2}$ h	T_{max} h
FosAPV 1400mg×2/j	4,64	22,8	7,7	2,5
APV 1200mg×2/j	7,19	24,6	9,6	1,3

Tableau 16 : paramètres cinétiques des différentes posologies de Lexiva® [64]

	C_{max} µg/ml	T_{max} h	AUC h.µg/ml
Lexiva 1400mg×2/j	4,82	1.3	33
Lexiva 1400mg×1/j + RTV 200mg×1/j	7,24	2,1	69,4
Lexiva 700mg ×2/j + RTV 100mg ×2/j	6,08	1,5	79,2

La distribution et l'élimination sont identiques à celles de l'amprénavir.

Comme pour l'Agénérase®, la nourriture a très peu d'influence sur l'absorption du fosamprénavir. Celui-ci peut donc être pris indifféremment avant, pendant, ou après les repas.

2.2.5 Effets indésirables

Les effets indésirables dus au fosamprénavir sont identiques à ceux de l'amprénavir.

L'étude présentée dans l'Antimicrobial Agents and Chemotherapy de janvier 2004 [65], qui compare l'amprénavir au fosamprénavir, indique que les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sous amprénavir sont les nausées, diarrhées et douleurs abdominales, alors que les diarrhées et troubles du sommeil sont les plus fréquents pour le fosamprénavir.
Il faut noter que la proportion de nausées et douleurs abdominales est plus faible chez les patients traités par fosamprénavir.

2.2.6 Interactions médicamenteuses – Contre-indications

Le fosamprénavir étant une prodrogue de l'amprénavir, les interactions médicamenteuses et les contre-indications sont les mêmes.

2.2.7 Intérêt du fosamprénavir

La formulation du fosamprénavir (1400mg/j) permet de délivrer l'équivalent de 1200mg d'amprénavir par jour avec 2 comprimés, alors qu'il faut 8 gélules d'Agénérase® pour administrer cette dose d'amprénavir.

Le fait de diminuer par 4 le nombre de gélules permet d'obtenir une meilleure observance de la part du patient. Celle-ci permet d'augmenter les chances de succès du traitement (diminution de la CV, augmentation des CD4), ainsi que de diminuer le nombre de résistances responsables d'échecs thérapeutiques.

3 ETUDE DES PATIENTS DU CISIH DE NANTES, TRAITES PAR AMPRENAVIR ET FOSAMPRENAVIR

3.1 Présentation de l'étude

Cette étude porte sur la population du CISIH traitée par de l'amprénavir, ou du fosamprénavir.
Les dossiers de ces patients ont été étudiés jusqu'au 31.08.2003. Chaque patient a été étudié grâce à son dossier papier du CISIH, et grâce au logiciel NADIS® qui regroupe un certain nombre de données sur les patients.
Pour chaque dossier, ont été recueillis :

- Age,
- Sexe,
- Date VIH+,
- Stade SIDA,
- Mode de contamination,
- Co-infection,
- Les différentes lignes de traitement avant la mise sous amprénavir avec le début, la fin de traitement, le traitement précis, et la raison de l'arrêt,
- La raison de mise sous amprénavir/fosamprénavir,
- Le génotype de résistance du VIH au début du traitement par amprénavir/fosamprénavir et à son arrêt, s'ils ont été réalisés ; l'interprétation du génotype est réalisée en suivant l'algorithme de mars 2002 de l'AC11 de l'ANRS.
- L'évolution des CD4 sous amprénavir/fosamprénavir,
- L'évolution de la charge virale sous amprénavir/fosamprénavir,
- Les effets indésirables lors du traitement par amprénavir/fosamprénavir.

3.2 Présentation de la population

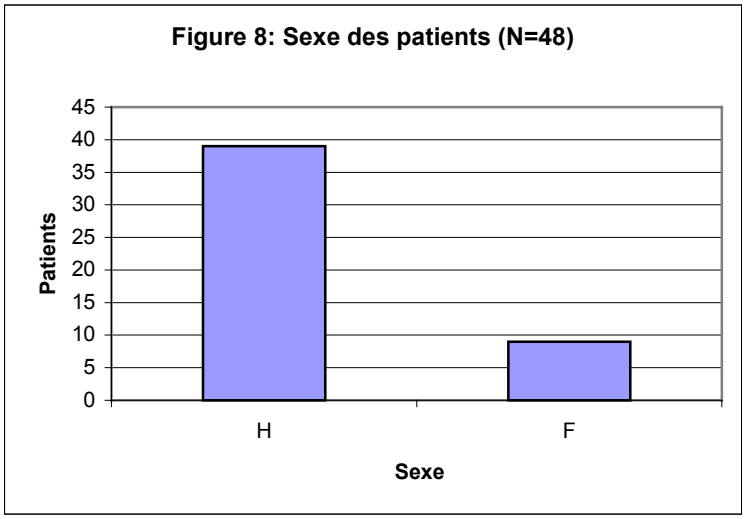
Le registre de la pharmacie de l'Hôtel-Dieu a permis de retrouver la liste des patients à qui l'on avait rétrocédé de l'amprénavir.
49 patients du CISIH ont eu une prescription d'amprénavir. Sur ces 49 personnes :

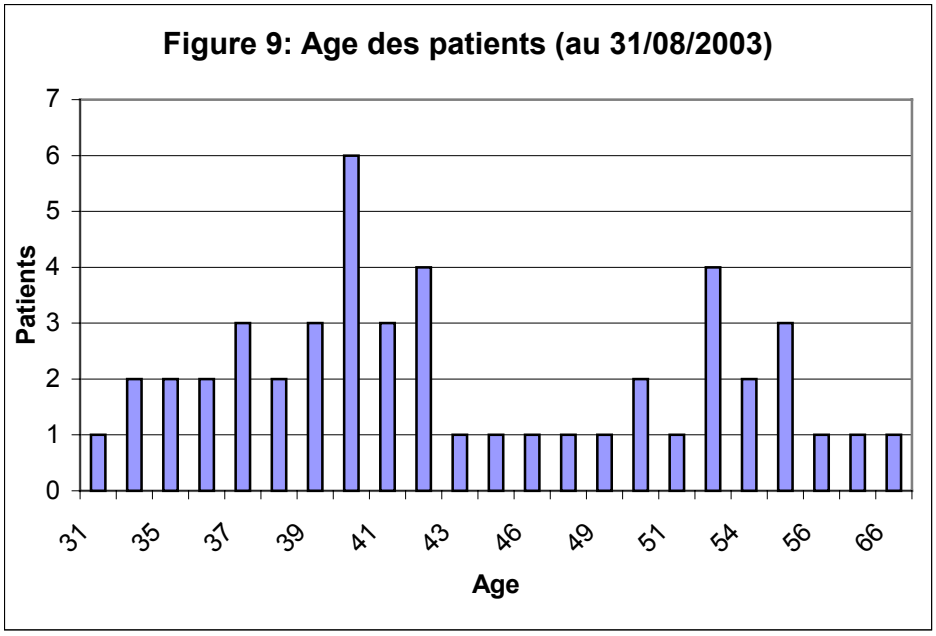
- 2 patients ont été perdus de vue pour cause de déménagement,
- 3 patients prenaient de l'amprénavir quand ils étaient suivis par un autre hôpital : nous ne disposons donc pas des données nécessaires à l'étude,
- 1 patient n'a jamais pris son traitement.

Seules 43 personnes feront donc l'objet de cette étude sur l'amprénavir, auxquelles s'ajouteront les 5 patients sous fosamprénavir.

3.2.1 Sexe et âge des patients

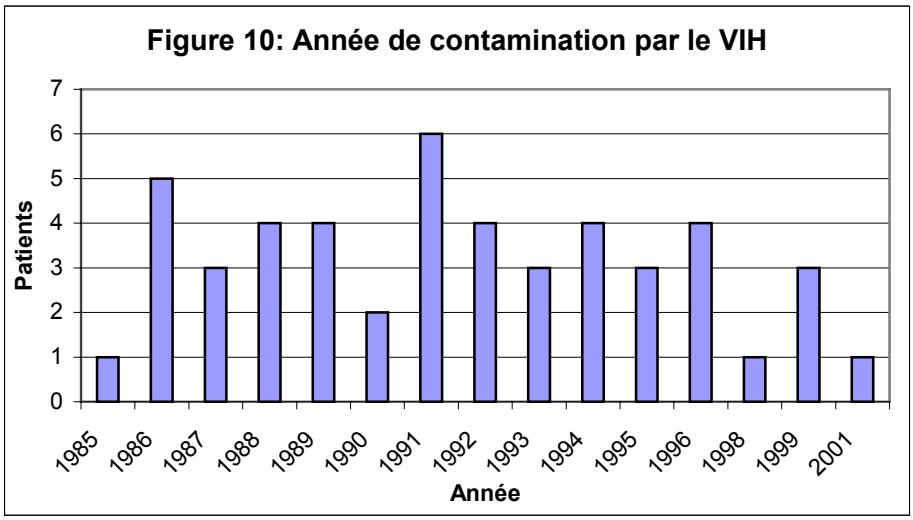
Sur 48 patients, 39 sont des hommes et 9 sont des femmes ; ce qui fait donc une population avec 81% d'hommes et 19% de femmes (Figure 8). On peut relier cette donnée avec les chiffres REVIH de la situation épidémiologique dans les Pays de Loire en 2003, qui indiquent que sur la période 2001-2002, 81% des cas de sida diagnostiqués concernent des hommes et 19% des femmes.
D'après le DMI2 (données médicales de l'immunodéficience humaine pour le ministère), en 2003, la population (>16 ans) suivie au CISIH, était de 1041 personnes, parmi lesquelles il y avait 29% de femmes et 71% d'hommes.

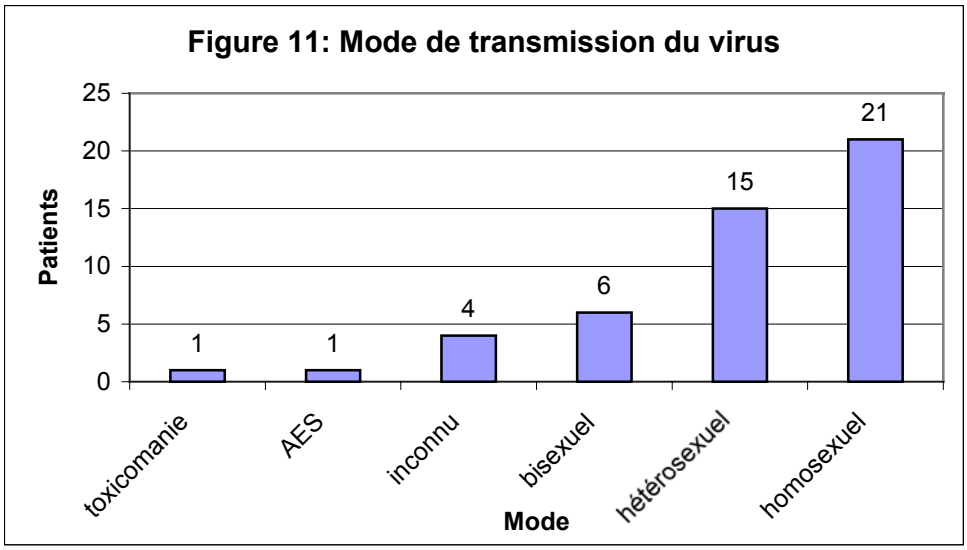




La moyenne d'âge de cette population est de 44 ans.

3.2.2 Mode et année de contamination des patients





- 44% des patients ont été contaminés par rapport homosexuel,
- 31% par rapport hétérosexuel,
- 13% par rapport bisexuel,
- 2% des patients ont été contaminés par accident d'exposition au sang,
- 2% se sont contaminés par toxicomanie,
- et 8% de ces patients ont un mode contamination inconnu.

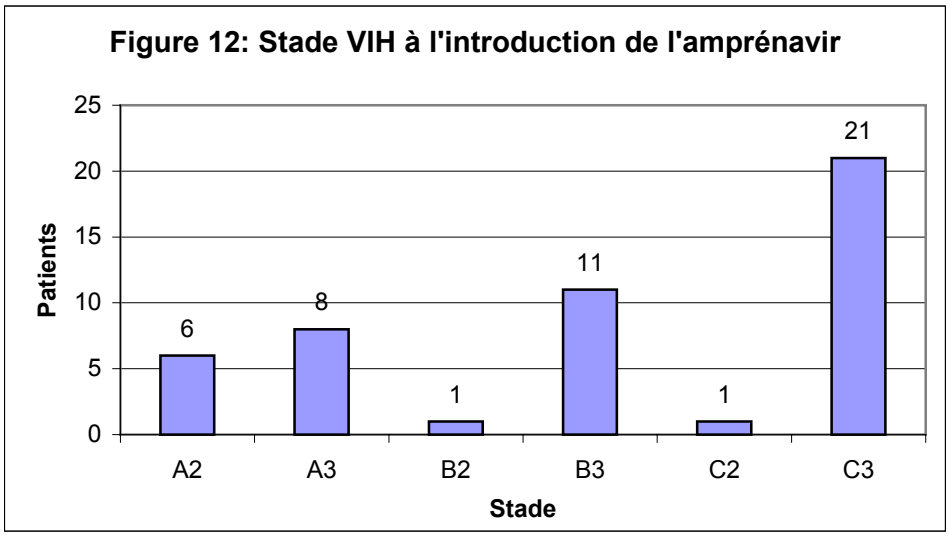
Ces chiffres concordent avec les études épidémiologiques qui indiquent que la contamination homo-bisexuelle était nettement prépondérante dans la région comme en France au début des années 90.

3.2.3 Caractéristiques de la maladie

Sur les 48 patients, d'après NADIS® qui est le logiciel rassemblant un grand nombre de données sur les patients du CISIH, 6 sont co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C(soit 13%).

Les patients étudiés étaient à différents stades d'évolution de la maladie au moment de la mise sous amprénavir / fosamprénavir :

- 14 patients étaient au stade A (29%),
- 12 patients étaient au stade B (25%),
- 22 patients étaient au stade C –SIDA-(46%).



Parmi les 1041 patients suivis au CISIH en 2003, la répartition entre les 3 stades de l'infection est la suivante :

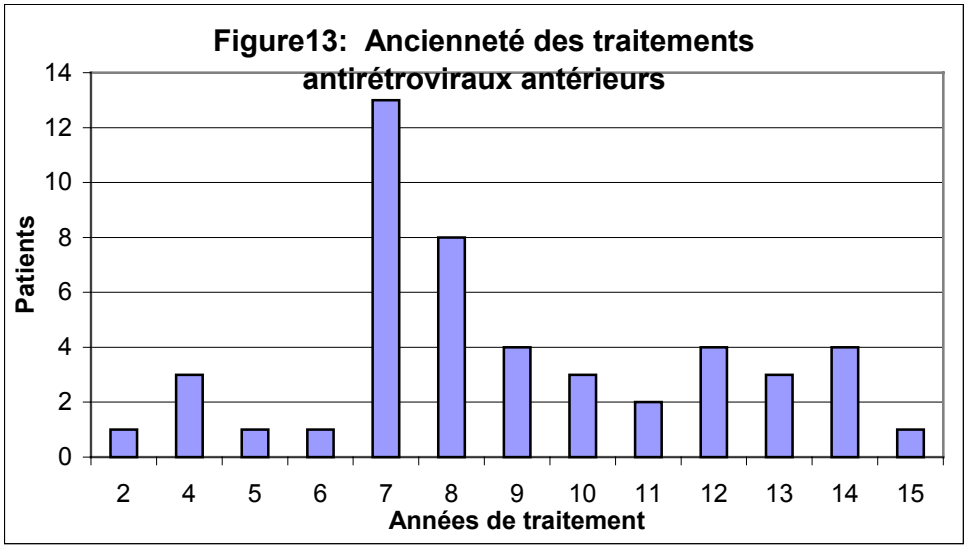
- A (asymptomatique) : 56%
- B (formes mineures) : 22%
- C (stade SIDA) : 22%

On remarque donc que la majorité de la population traitée par amprénavir a commencé ce traitement au stade SIDA, alors qu'une minorité des patients du CISIH sont à ce stade de développement de la maladie.

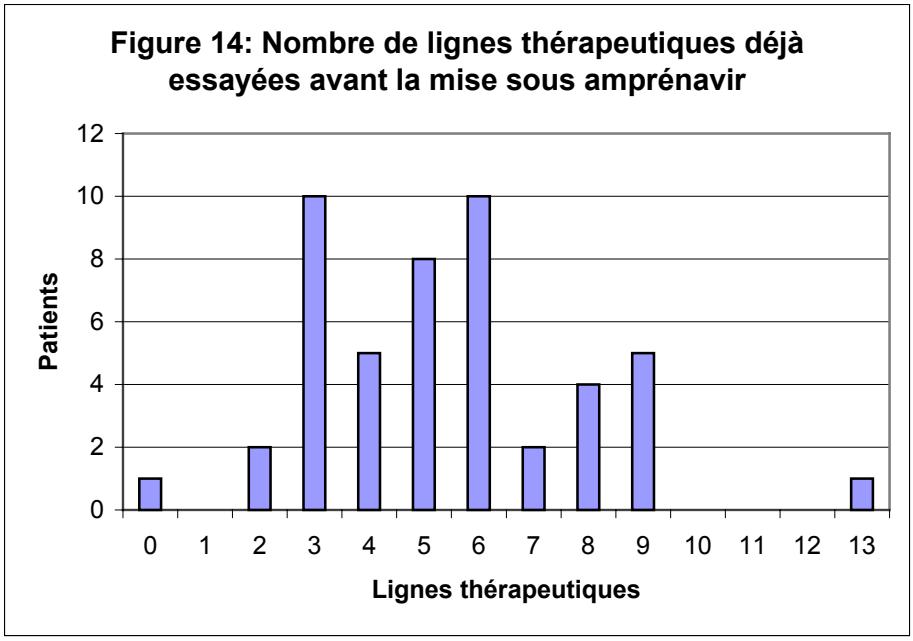
3.3 Traitements antirétroviraux antérieurs à l'amprénavir

L'amprénavir est utilisé en première ligne thérapeutique pour un seul des 48 patients. Sur les 48 patients, 47 ont donc reçu d'autres traitements antirétroviraux avant l'amprénavir :

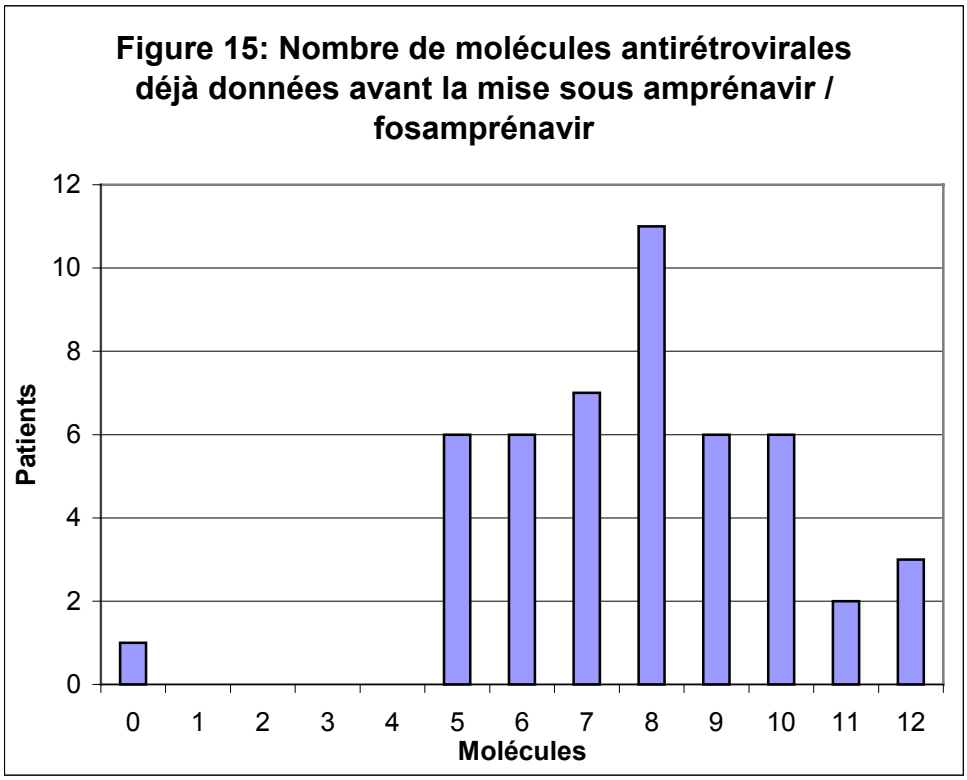
- Les patients étaient sous traitement depuis une moyenne de 8 ans et 11 mois.



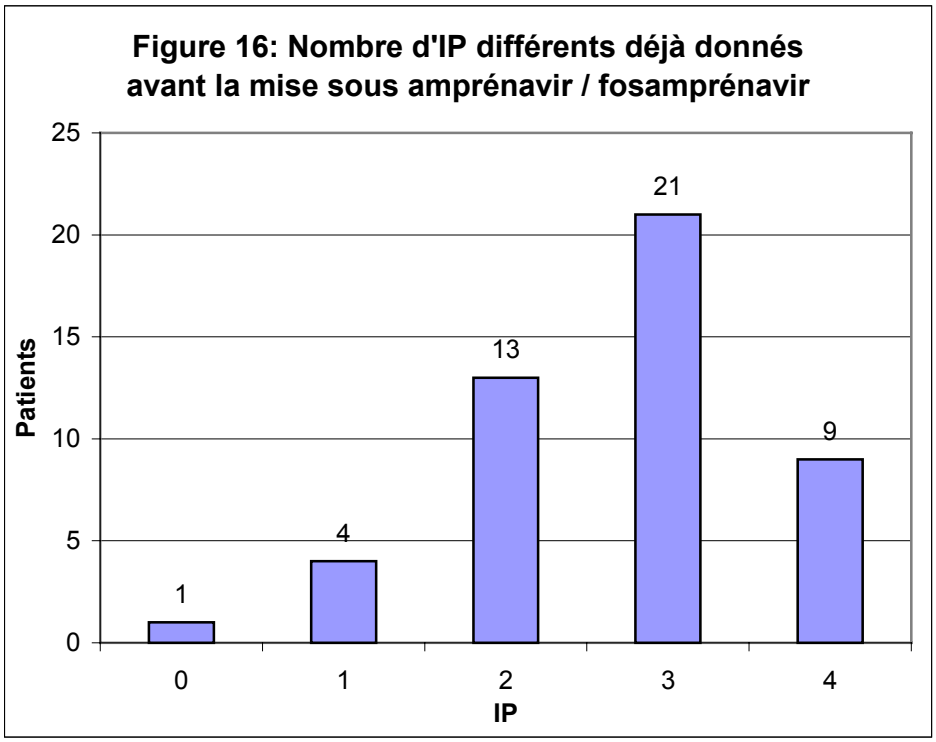
- En moyenne, les patients ont bénéficié de 5 lignes thérapeutiques successives avant la mise sous traitement par amprénavir.



- En moyenne, les personnes étudiées ont reçu 8 molécules avant la mise sous amprénavir/fosamprénavir.



- Tous ces patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral ont eu des IP. En moyenne, ils ont reçu 3 IP.



- Saquinavir chez 31 patients (69%),
- Ritonavir chez 43 patients (91%),
- Indinavir chez 23 patients (49%),
- Nelfinavir chez 26 patients (55%),
- Lopinavir/ritonavir chez 6 patients (13%).

Sur ces IP prescrits, le plus souvent prescrit comme premier IP était le saquinavir (22/31 ayant reçu du saquinavir).

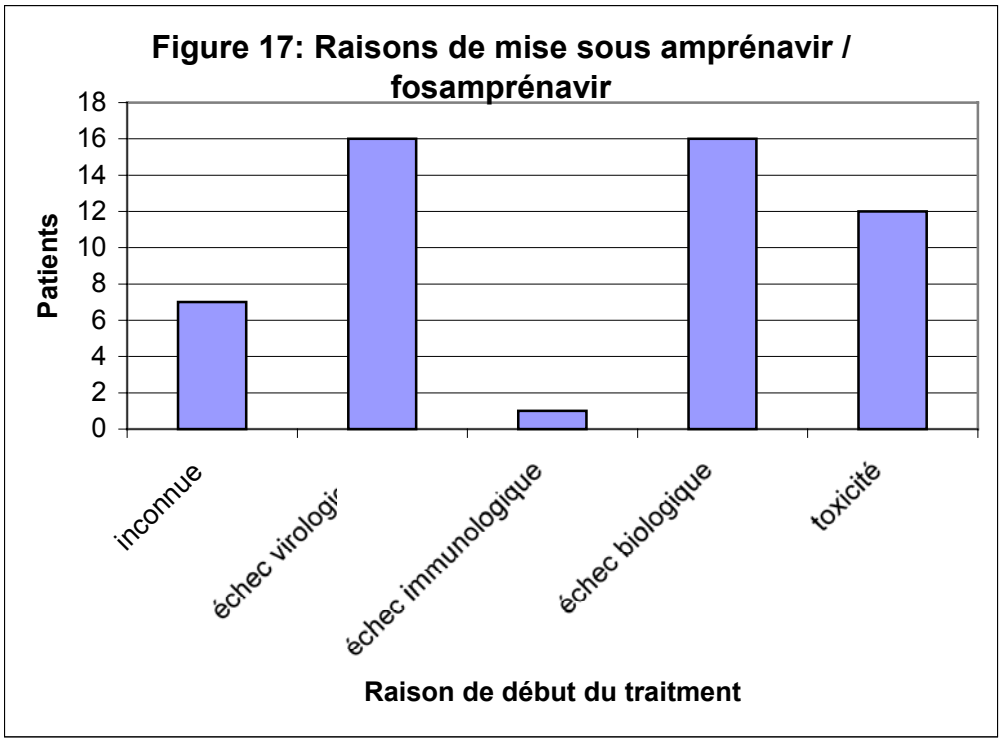
Pour le ritonavir, nous n'avons pas différencié les patients qui ont reçu du ritonavir à dose anti-VIH (≥300mg 2 fois /jour), de ceux qui ont reçu du ritonavir comme booster pharmacologique d'un autre IP (ritonavir ≤200mg 2 fois par jour), du fait de l'analyse rétrospective des données.

3.4 Raison de mise sous amprénavir / fosamprénavir

Parmi les 48 patients, 4 ont repris l'amprénavir après une interruption de plusieurs mois (6 mois à 2 ans) pour intolérance et/ou échec à une première administration de l'amprénavir en association. Pour ces 4 patients, nous avons considéré qu'ils avaient reçu 2 lignes thérapeutiques comportant de l'amprénavir. Nous avons analysé l'évolution de ces 52 traitements avec amprénavir.

Les raisons de mise sous amprénavir étaient :

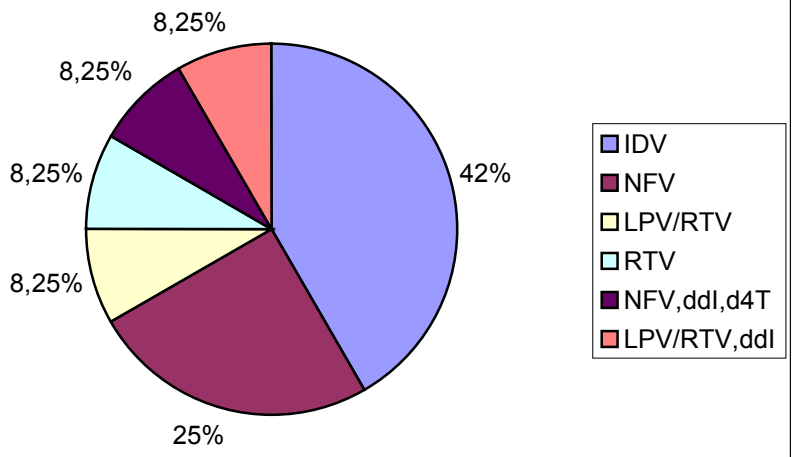
- 16 échecs virologiques du précédent traitement (31%),
- 1 échec immunologique du précédent traitement (2%),
- 16 échecs biologiques, c'est-à-dire virologiques + immunologiques (31%),
- 12 toxicités d'un médicament de la ligne de traitement précédente (23%).
- 7 raisons non répertoriées (soit 13%),



Parmi les 12 patients ayant débuté l'amprénavir suite à la toxicité de l'IP antérieur, il s'agissait d'une toxicité à:

- IDV =5: - 2 pour ongles incarnés
  - 3 pour problèmes rénaux (coliques néphrétiques, calculs rénaux)
- NFV =3, pour raisons digestives (diarrhées, ballonnements),
- LPV/RTV =1 (toxicité digestive avec diarrhées, douleurs),
- RTV =1 (diarrhées, dysesthésies péribuccales),
- NFV, ddI, d4T =1 (toxicité digestive),
- LPV/RTV, ddI =1 (asthénie, nausées, vertiges).

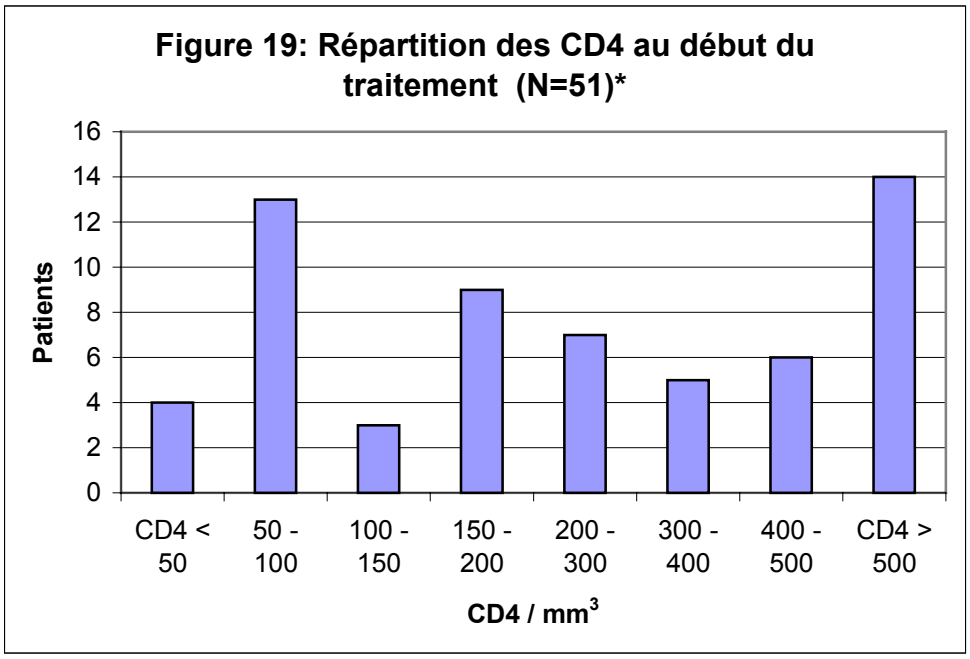
Figure 18: Différentes molécules ayant entraîné un arrêt de traitement, puis une mise sous amprénavir



3.5 Situation immuno-virologique au début du traitement

3.5.1 Situation immunologique

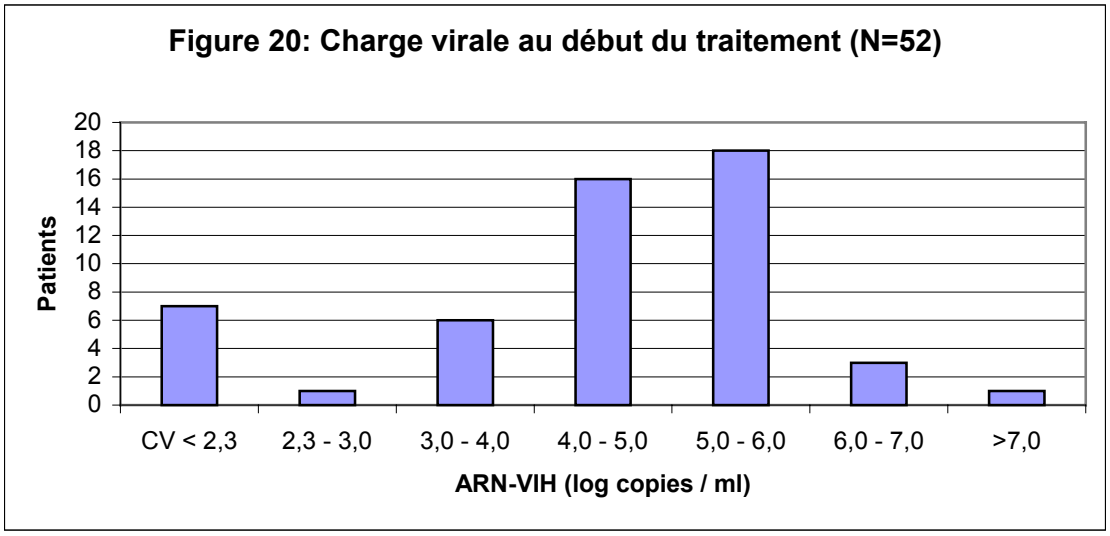
Au début de ces 52 traitements, les CD4 se répartissent comme indiqués sur l'histogramme ci-dessous.



*Donnée non disponible chez 1 patient.

En moyenne, les CD4 en début de traitement sont de 242 / mm^3. La médiane se trouve quant à elle entre 150 et 200 CD4 / mm^3.

3.5.2 Situation virologique



Remarque : une charge virale inférieure à 2,3 log (< 200 copies/ml) est considérée comme indétectable.

En moyenne, la CV en début de traitement est de 4,2 log soit 15 850 copies/ml. La médiane se situe quant à elle entre 4 et 5 log, soit entre 10 000 et 100 000 copies/ml.

3.5.3 Génotype à l'inclusion

Sur les 52 débuts de traitements par amprénavir, 25 ont bénéficié d'un génotype avant le début du traitement (soit 48%).

Selon l'algorithme de l'ANRS de mars 2002, la résistance à l'amprénavir est associée à la présence de :
- la mutation I50V,
- ou d'au moins 4 mutations parmi les 9 mutations suivantes : L10I, V32I, M46I/L, I47V, I54L/M/V, G73S, V82A/F/I/T/S, I84V, L90M (set de 9 mutations).

Pour amprénavir/ritonavir, la résistance est associée à la présence de 6 mutations ou plus parmi les 9 ci-dessus.

Sur les 25 génotypes disponibles avant la mise sous amprénavir :
- aucun patient n'avait la mutation I50V,
- la présence de mutations parmi le set de 9 mutations était de
  0 chez 3 patients (12%),
  1 chez 2 patients (8%),
  2 chez 2 patients (8%),
  3 chez 10 patients (40%),
  4 chez 5 patients (20%)
  5 chez 3 patients (12%).

Les deux mutations les plus fréquemment rencontrées se situent en position 10 et 90.
Un des patients possédait 3 mutations parmi les 9 associées à une résistance possible à l'amprénavir. Lors d'une deuxième mise en place de traitement par amprénavir, le virus de ce patient ne possédait plus aucune mutation. Ceci semble dû à un arrêt total de traitement pendant 6 mois.

Tous ces 25 patients ont reçu amprénavir/ritonavir. Selon l'algorithme, aucun n'était résistant à cette combinaison, alors que 8 patients sur 25 avaient au moins 4 mutations et étaient considérés comme résistants à l'amprénavir seul.

Tableau 17 : génotype à la mise sous amprénavir (N=25)*

	Amprénavir	Amprénavir/ritonavir
Sensible (0 mutation)	3 (12%)	3 (12%)
Présence de mutations, mais considéré comme non résistant	14 (56%)	22 (88%)
Résistance	8 (32%)	0

*Algorithme ANRS mars 2002

3.6 Modalités de prescription de l'amprénavir

3.6.1 Posologies de l'amprénavir

3.6.1.1 Amprénavir seul

L'amprénavir seul a été utilisé chez 7 patients (15%).

- chez 5 patients, la posologie était de 2400 mg/jour (8 gélules × 2/jour),
- chez 1 patient, la posologie était de 1200 mg/jour (4 gélules × 2/jour),
- chez 1 patient, la posologie n'était pas indiquée dans le dossier.

Sur ces 7 patients, 6 sont ensuite passés au traitement par l'association amprénavir/ritonavir.

Un seul patient (2%) est encore actuellement sous amprénavir seul à la dose de 2400 mg/jour.

3.6.1.2 Amprénavir + ritonavir

Le tableau 18 indique, pour les 46 patients ayant reçu amprénavir/ritonavir, les posologies prescrites initialement ainsi que les éventuelles adaptations posologiques.
Ces adaptations posologiques ont concerné 8 patients (17%), le plus souvent, suite à des dosages pharmacologiques plasmatiques (concentration résiduelle d'amprénavir).

Tableau 18 :posologies des patients sous amprénavir/ritonavir

Posologie initiale (APV+RTV)mg ×2/j	Nombre de patients	Adaptation posologique secondaire (APV+RTV) mg×2/j
600+100	28 dont 4 prétraités par APV seul	3/28 - 600+200 - 600+300 - 750+100
600+200	10	3/10 - 750+200 - 600+300 puis 600+400 - 600+100 puis 750+100
600+400	3	1/3 - 600+100 puis 750+100 puis 750+200
600+600	1	
900+100	1	
450+100	1	- 450+200
450+400	1, traité auparavant par APV seul	
1200+100	1, traité auparavant par APV seul	

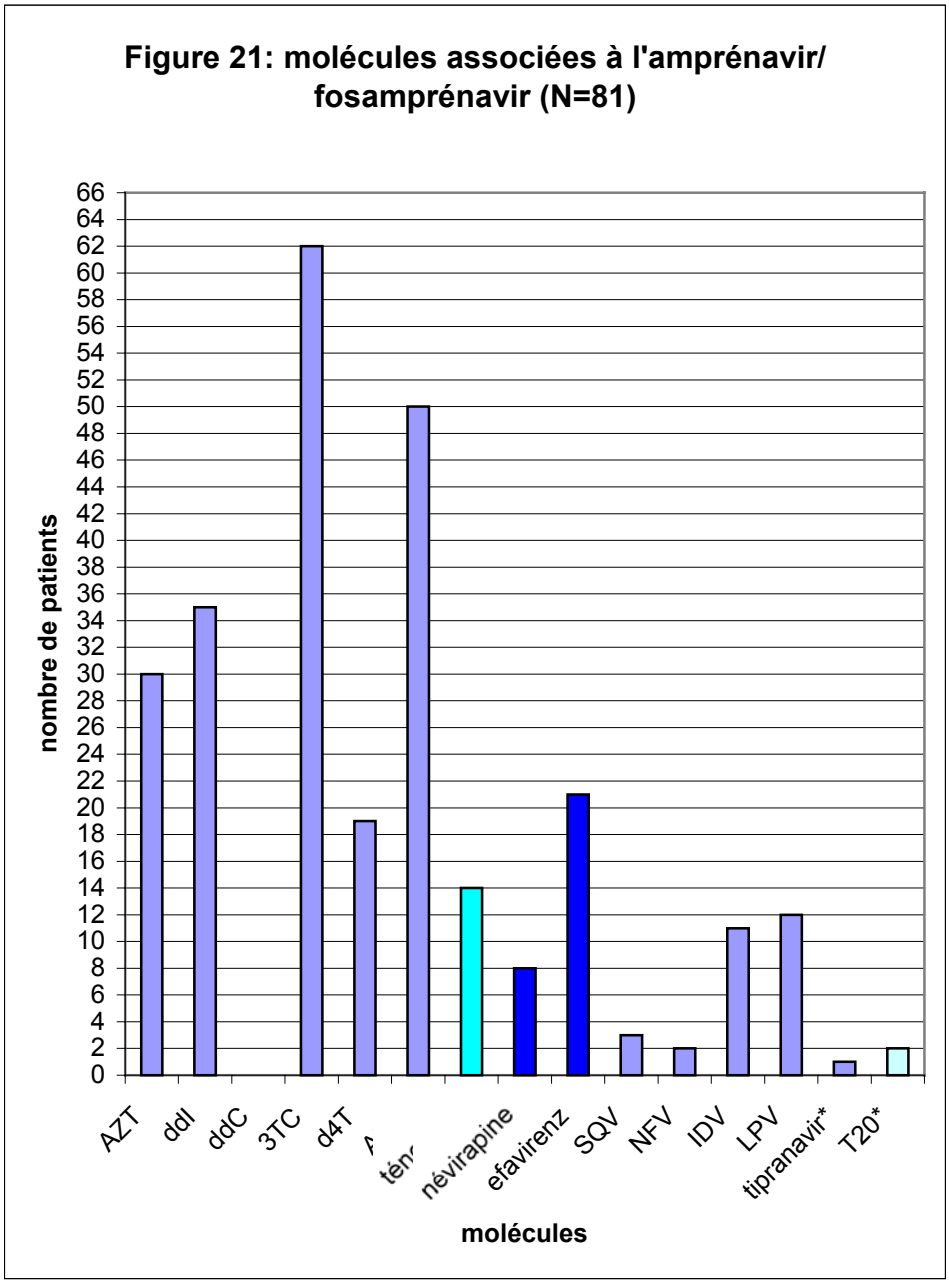
3.6.1.3 Fosamprénavir

Les 5 patients sous fosamprénavir font partie de l'essai APV3002, dans lequel ils reçoivent en une prise par jour 2 gélules de 700 mg de fosamprénavir, en association à du ritonavir (2 gélules à 100 mg).

- Chez 1 patient; la dose de ritonavir a été augmentée à 300mg/jour (après dosage plasmatique du fosamprénavir).

3.6.2 Traitements associés

En comptant les différents schémas de traitement avec l'amprénavir pour chaque patient, on se retrouve avec un total de 81 associations thérapeutiques différentes.
Parmi les différentes combinaisons thérapeutiques, la figure 21 indique la fréquence des différents antirétroviraux associés à l'amprénavir.



*les molécules tipranavir et T_{20} étaient en essai lors du recueil des résultats, elles n'étaient donc pas forcément indiquées dans les dossiers NADIS®. Les données les concernant ne sont donc pas fiables.

La molécule la plus souvent administrée est le 3TC (77% des patients), suivie par l'ABC (62%), le ddI (43%), et l'AZT (37%).

Tableau 19 : médicaments associés lors de la mise sous APV ou FosAPV

	FOSAPV/RTV N=5	APV seul N=1	APV/RTV N=46	Total quelque soit le traitement N=52
INTI*	N=4	N=1	N=45	N=50
1 INTI	1		6	7
2 INTI			14	14
3 INTI	2	1	16	19
4 INTI	1		7	8
5 INTI			2	2
InucléotidiqueTI	N=3	N=0	N=10	N=13
INNTI	N=4	N=0	N=17	N=21
NVP	3		5	8
EFV	1		13	14
IP	N=0	N=0	N=17	N=17
SQV			2	2
NFV			1	1
IDV			7	7
LPV			9	9
TPV			1	1
T20	N=0	N=0	N=3	N=3

* Les combinaisons des INTI étaient très variables:
- COMBIVIR® : 10 patients
- TRIZIVIR® : 16 patients

3.7 Evolution sous amprénavir

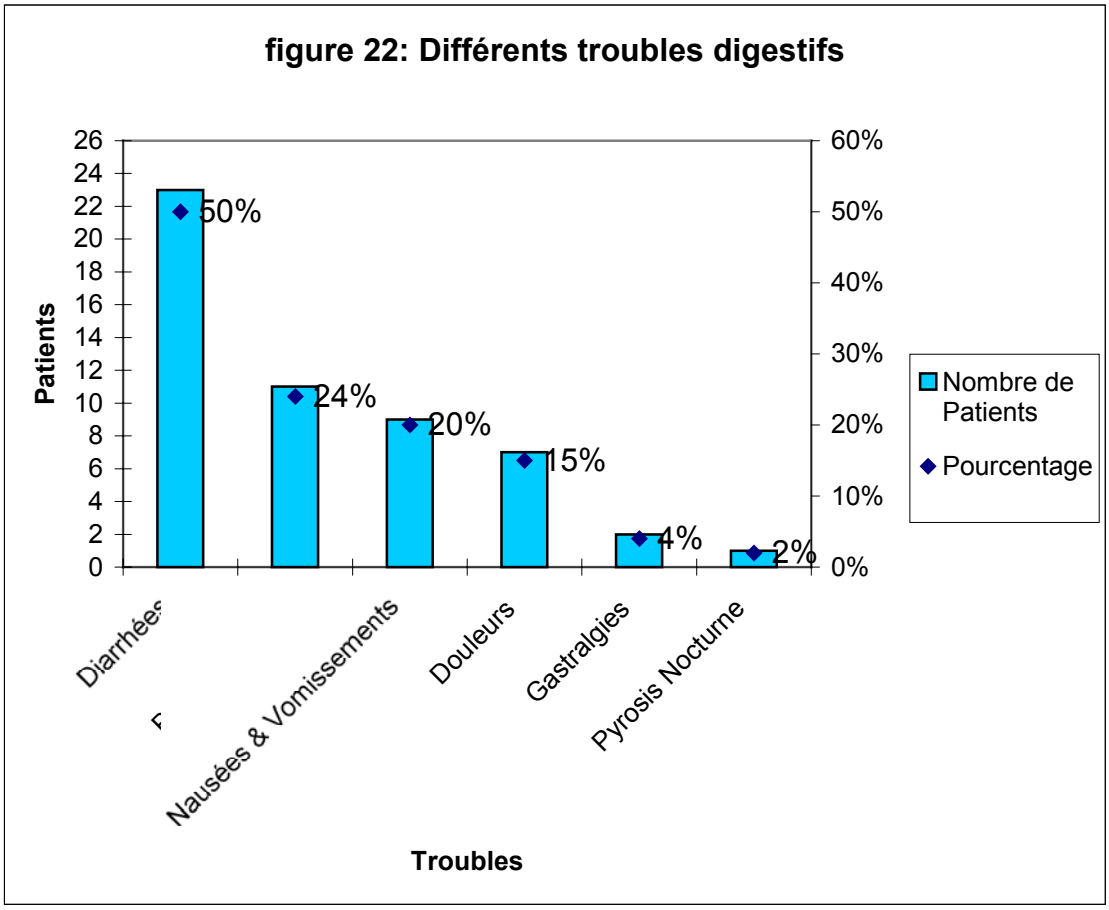
Parmi les 52 traitements par amprénavir/fosamprénavir, le traitement du patient n°37 ne peut être étudié, car comme il a débuté fin mars 2003, on ne dispose pas des données d'évolution. L'analyse porte donc sur 51 dossiers.

3.7.1 Tolérance

Huit patients sur 51 (16%) ne se plaignent pas d'effets indésirables. Sur ces 8 patients, 4 semblent inobservants, ce qui peut expliquer la non-existance des effets indésirables. Si on ne tient pas compte de ces patients, la fréquence des personnes ne souffrant pas d'effets indésirables tombe à 8%.
92 % des patients souffrent donc d'effets indésirables, dus à l'amprénavir, mais peut-être également à une autre molécule.

3.7.1.1 Troubles digestifs

Sous amprénavir (N=1), et amprénavir/ritonavir (N=45), 30 personnes souffrent de troubles digestifs (soit 65%), qui apparaissent en moyenne à 2 ½ mois de traitement. Ils sont le plus souvent présents à M1.



Les troubles digestifs sont les effets indésirables les plus fréquents durant ces traitements.

- 50% des patients souffrent de diarrhées,
- 24% des patients souffrent de ballonnements,
- 20% des patients souffrent de nausées & vomissements,
- 15% des patients souffrent de douleurs abdominales,
- 4% des patients souffrent de gastralgies,
- 2% des patients souffrent de pyrosis nocturne.

Sous fosamprénavir, 2 personnes sur 5 présentent des troubles digestifs (40 %). L'une présente des diarrhées, l'autre un ensemble de troubles digestifs (nausées & vomissements, diarrhées, douleurs abdominales).

3.7.1.2 Paresthésies

Six personnes traitées par amprénavir ont souffert de paresthésies, dont 4 (soit 9%) qui sont péri-buccales, et qui apparaissent souvent en début de traitement et disparaissant en quelques mois. 2 patients ont souffert de paresthésies des membres (main ou pied) qui ne sont a priori pas liées à l'amprénavir.

Aucune personne sous fosamprénavir n'a souffert de paresthésies.

3.7.1.3 Redistribution anormale de la masse graisseuse

Quatorze patients traités par amprénavir souffrent de lipodystrophie (30%) :
- pour 2 patients, cette lipodystrophie n'est pas décrite,
- 10 patients souffrent d'hypertrophie (principalement avec augmentation du périmètre abdominal),
-7 patients présentent une lipoatrophie (du visage, des membres).
Il est difficile d'attribuer ces lipodystrophies à l'amprénavir uniquement. En effet, cette redistribution des graisses est liée à tous les IP, et existe souvent avant le début du traitement par amprénavir.

Sous fosamprénavir, 2 patients souffrent de lipodystrophie :

- 1 à M6 avec lipoatrophie du visage, des jambes et des fesses, et augmentation du périmètre abdominal,
- 1 à M3 avec fonte graisseuse.

3.7.1.4 Anomalies biologiques

Sous amprénavir, 18 patients présentent des anomalies biologiques (39%) :

- 11 présentent une hypertriglycéridémie, pouvant parfois être très élevée (chez 2 patients > 13,5 fois la normale),
- 6 présentent une hypercholestérolémie,
- 6 ont des paramètres hépatiques (ASAT, ALAT) supérieurs à la normale,
- 1 patient présente une hyperglycémie,
- chez un patient, un diabète sera révélé par un coma hyperosmolaire et acidocétosique, très certainement favorisé par l'amprénavir, qui entraînera l'arrêt de cette molécule.

Sous fosamprénavir, on retrouve une hypercholestérolémie associée à une hypertriglycéridémie chez 1 patient.

3.7.1.5 Eruptions cutanées

Sous amprénavir, 6 personnes présentent des troubles cutanés (13%) :

- une éruption maculopapuleuse prurigineuse à J10 sur tout le corps,avec fièvre, améliorée par corticothérapie, attribuée à l'amprénavir,
- une éruption érythémateuse non prurigineuse du pli du coude droit à M5, possiblement due à l'amprénavir,
- un rash maculo-papuleux diffus à M1, dû à l'efavirenz ou à l'amprénavir,
- une éruption érythémateuse (visage, torse, membres), prurigineuse sans fièvre à J15, attribuée à l'abacavir ou l'amprénavir,
- 2 dermites séborrhéiques, non liées à l'amprénavir, mais liées au VIH.

Aucune éruption cutanée n'a été observée chez les patients traités par fosamprénavir.

3.7.1.6 Troubles psychiatriques

Ces troubles ont été observés chez 4 patients traités par amprénavir (9%) :

- 3 personnes ont été sujettes à des insomnies, mais sont-elles dues à l'amprénavir ?
  (1 de ces 3 patients reçoit également de l'efavirenz)
- Chez 1 patient, un délire aigu a été décrit. Le traitement a été arrêté, puis repris. On a réobservé des hallucinations et un délire. Les molécules communes à ces deux épisodes sont l'Epivir® et l'Agenerase®.

3.7.1.7 Autres effets indésirables décrits sous amprénavir

- Sécheresse buccale :

Décrite chez 2 patients. Cet effet indésirable est décrit avec d'autres IP.

- Dysgueusie :

Observée en début de traitement (J4 et M1), chez 2 patients.

- Asthénie, vertiges, malaise général :

11 patients se sont plaints d'asthénie/ malaise général. Ces effets indésirables peuvent être dus à tous les antirétroviraux et sont donc peu spécifiques.

- Hyperpilosité des membres :

1 patient s'est plaint de cet effet indésirable à M1, M9, M33, qui a failli entraîné, combiné à une tolérance médiocre au début du traitement, un arrêt de l'amprénavir.

- Crise d'angor suivie d'un triple pontage aortocoronarien :

Celle-ci est apparue à M19, et est survenue sous quadrithérapie dont de l'amprénavir.

3.7.1.8 Conclusions

Le pourcentage de survenue d'effets indésirables chez les patients étudiés est beaucoup plus important que les chiffres donnés dans le RCP de l'Agenerase®. Il faut tenir compte du fait que ces patients sont polymédicamentés, et qu'il est donc difficile de savoir quels sont les médicaments responsables de leurs effets indésirables.

De plus, le recueil clinique comporte l'ensemble des plaintes fonctionnelles, anomalies cliniques et biologiques quelque soit leur grade ou leur relation avec la maladie VIH et/ou les antirétroviraux.

Comme signalé dans les études sur le fosamprénavir, les patients traités par celui-ci ont moins d'effets indésirables digestifs que ceux qui sont traités par amprénavir.

3.7.2 Efficacité

3.7.2.1 Efficacité virologique

- Amprénavir seul

Tableau 20 : évolution de la charge virale sous amprénavir seul

Mois	Nombre de patients traités à cette date	CV indétectable (<400 ou 2,6log copies/ml)	Diminution CV >2log par rapport à J0	Diminution CV >1log par rapport à J0
J0	1			
M1	1	1	1	
M3	1			1
M6				
M12				1
M18				
M24				
M30				1
M36				1
M42				
M46				1

- Amprénavir + ritonavir

Tableau 21 : évolution de la charge virale sous amprénavir + ritonavir

Mois	Nombre de patients traités à cette date	CV indétectable (<400 ou 2,6log copies/ml)	Diminution CV >2log par rapport à J0 (ou CV indétectable)	Diminution CV >1log par rapport à J0 (ou CV indétectable)	Patients pour lesquels il n'y a pas de données à cette date**
J0	46*	15% (7/46)			
M1	45	34% (13/38)	47% (18/38)	63% (24/38)	7
M3	38	42%(14/33)	52% (17/33)	70% (23/33)	5
M6	33	45% (13/29)	52% (15/29)	55% (16/29)	4
M12	25	43% (9/21)	52% (11/21)	52% (11/21)	4
M18	17	57% (8/14)	64% (9/14)	71% (10/14)	3
M24	12	55% (6/11)	55% (6/11)	82% (9/11)	1
M30	10	50% (4/8)	50% (4/8)	75% (6/8)	2
M36	8	43% (3/7)	57% (4/7)	71% (5/7)	1
M42	5	75% (3/4)	75% (3/4)	100% (4/4)	1
M48	1	0	0	0	0

* Ce chiffre prend en compte le patient pour lequel, comme il a été indiqué plus haut, nous ne disposons pas de données de suivi.
** Pour les patients avec une charge virale indétectable stable tout au long du traitement, les données manquantes ont été extrapolées.

- Fosamprénavir + ritonavir

Tableau 22 : évolution de la charge virale sous fosamprénavir

Mois	Nombre de patients traités à cette date	CV indétectable (<400 ou 2,6log copies/ml)	Diminution CV >2log par rapport à J0	Diminution CV >1log par rapport à J0
J0	5	0		
M1	5	2 (40%)	2 (40%)	3 (60%)
M3	5	3 (60%)	2 (40%)	1 (20%)
M6	5	3 (60%)	2 (40%)	1 (20%)
M9	3	1 (33%)	1 (33%)	0

- Conclusions

Parmi les 7 patients qui avaient déjà une charge virale indétectable à la mise en place du traitement, tous les 7 restent indétectables tout le long du traitement.

Pour les 44 autres patients (charge virale détectable lors de la mise sous amprénavir, amprénavir/ritonavir, ou fosamprénavir), l'évolution virologique est suivie dans le tableau 23.

Tableau 23 : Evolution virologique des patients en échec virologique à la mise en place du traitement.

Mois	Succès virologique		Date du Rebond virologique
	CV indétectable (<400 ou 2,6log copies/ml)	Diminution CV> 1log copies/ml (ou CV indétectable)	
M1	27% (10/37)	62% (23/37)	
M3	33% (11/33)	64% (21/33)	2 à M3
M6	41% (13/32)	50% (16/32)	M6
M12	35% (7/20)	50% (10/20)	2 à M9
M18	50% (7/14)	64% (9/14)	M15
M24	50% (6/12)	75% (9/12)	M18
M30	44% (4/9)	78% (7/9)	M27
M36	38% (3/8)	75% (6/8)	M30
M42	60% (3/5)	80% (4/5)	
M48	0	0	

Au total, parmi les 44 patients ayant une charge virale détectable au début du traitement, 19 vont devenir indétectables sous traitement (43%).

Parmi les 19 patients dont la charge virale est devenue indétectable (<2,6 log copies/ml), alors qu'elle ne l'était pas à J0 :

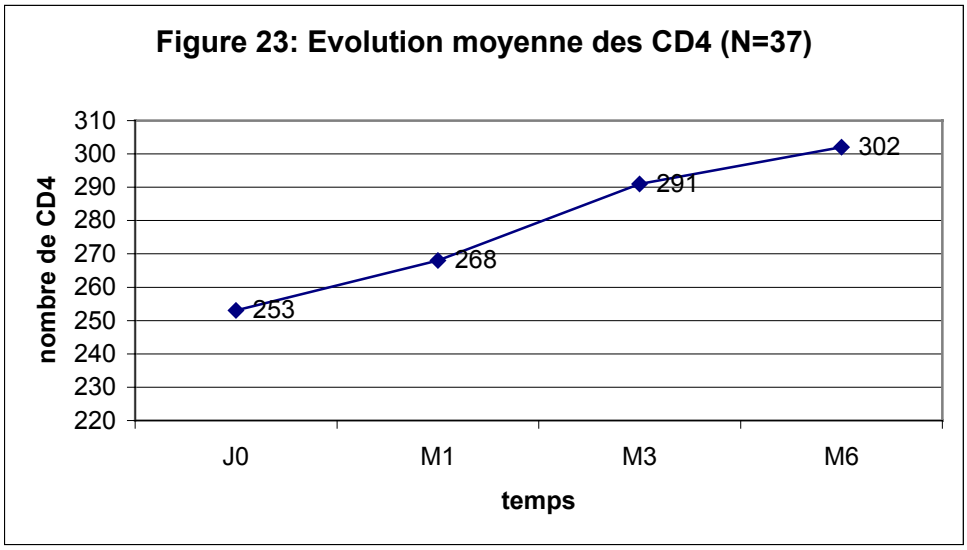
- 7 restent indétectables,
- 9 ont un rebond virologique (personne devenue indétectable, et dont la charge virale redevient > 400 copies/ml - 2,6 log – à 2 bilans successifs),
- 3 traitements sont arrêtés à cause des effets indésirables, alors que la charge virale vient de devenir indétectable ; pas de suivi possible.

En moyenne, les patients restent indétectables 14 mois (ont été étudiés pour cette moyenne, uniquement les 16 patients dont le traitement n'est pas interrompu pour effet indésirable, malgré la diminution de charge virale).

3.7.2.2 Efficacité immunologique

On ne peut étudier que 50 traitements, car pour un des dossiers, on ne possède pas de donnée sur les CD4 au début de celui-ci.

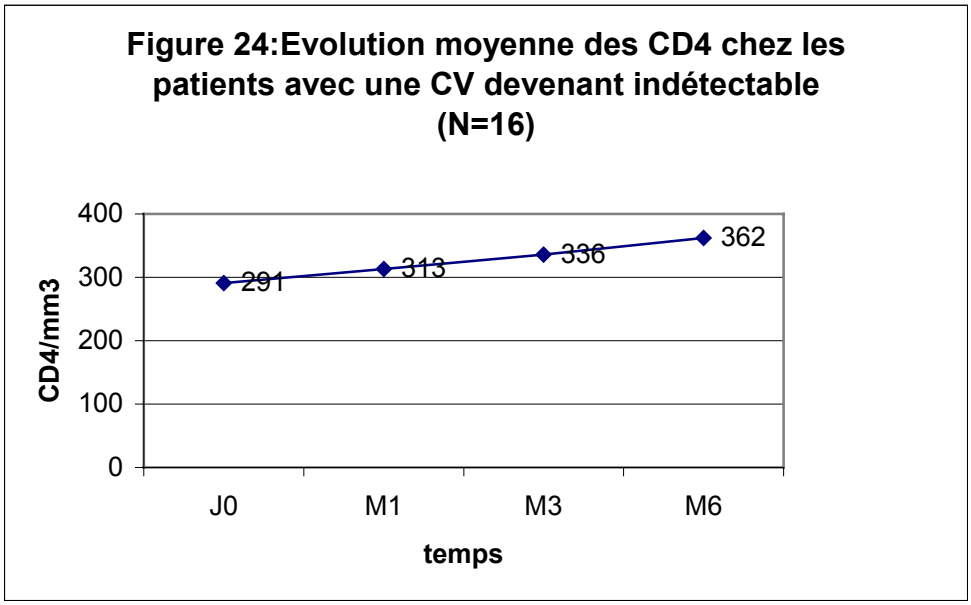
- <u>Parmi les patients ayant eu au moins 6 mois de traitement par amprénavir/fosamprénavir</u>



Parmi ces 37 patients ayant eu plus de 6 mois de traitement :

- 20 (54%) ont augmenté leurs CD4 (augmentation >50/mm^3, ou >20%)
- 8 (22%) ont diminué leurs CD4 (diminution >50/mm^3, ou >20%)
- 9 (24%) ont eu des CD4 qui sont restés stables.

- Parmi les 16 patients avec une charge virale devenant indétectable



- Parmi les patients avec des CD4<200/mm^3 à J0

Tableau 24 : évolution des CD4 chez les 28 patients avec CD4<200/mm^3 à J0

CD4 (/mm$^{3)}$	J0 N=28	M1 N=23	M6 N=21	M12 N=16	M18 N=8
<50	4	2	3	2	1
51-100	12	5	3	3	1
101-200	12	8	8	3	1
201-350		6	5 33%	5 50%	3 62%
>350		2	2	3	2

- Conclusions

L'amprénavir a donc une bonne efficacité immunologique, puisque ce traitement permet l'augmentation des CD4 de la majorité des patients.

3.7.3 Interruption de l'amprénavir

31 traitements par amprénavir sur 47 (66%) ont été interrompus.
En moyenne, le traitement par amprénavir est interrompu à M14.
L'interruption de ce traitement est souvent due à plusieurs causes à la fois.

3.7.3.1 Causes de l'interruption

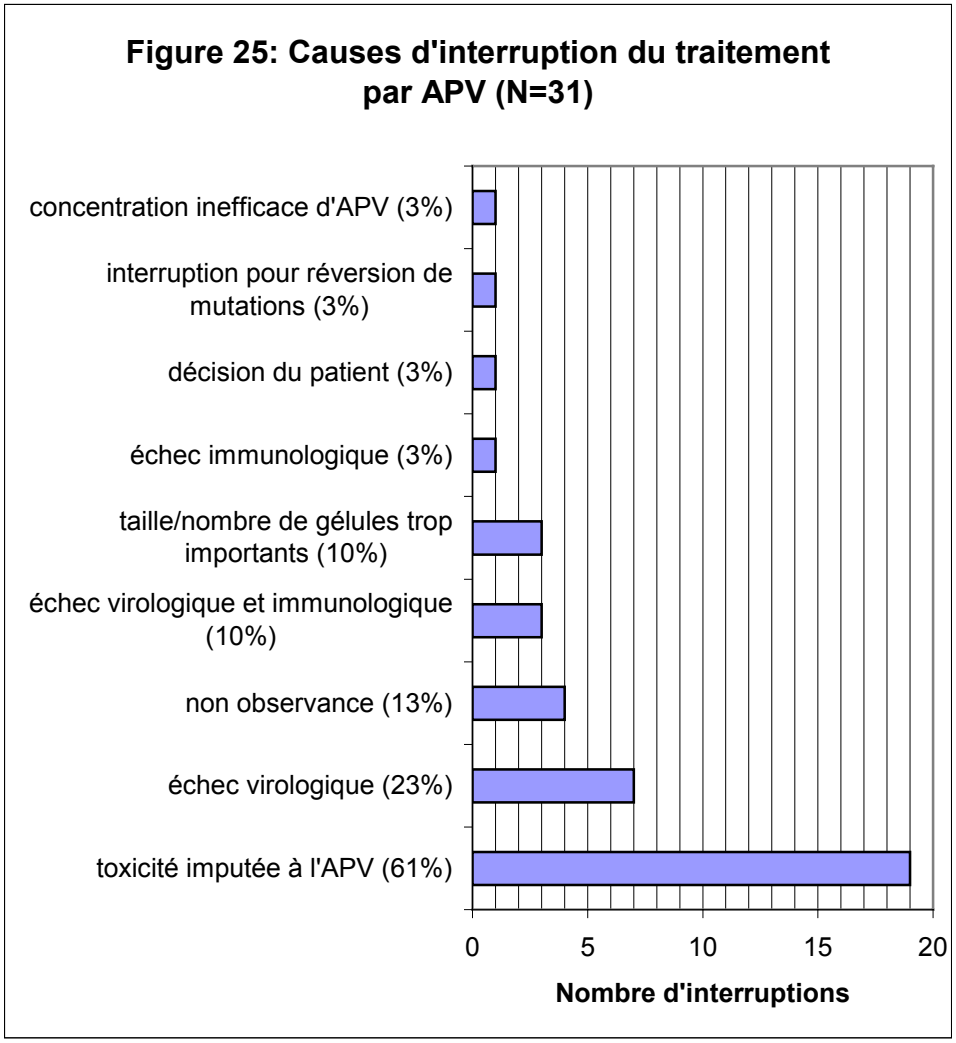


Tableau 25 : différentes toxicités responsables de l'arrêt du traitement :

Toxicité	Nombre de patients (%)	Arrêt du traitement			
		≤M1	M1-M6	M6-M12	≥M12
Digestive	16 (84%)	2	6	2	6
Psychiatrique	3 (16%)	1		1	1
Fatigue importante	1 (5%)			1	
Coma diabétique	1 (5%)				1
Cytolyse hépatique	1 (5%)				1

Sur 41 patients traités plus de 3 mois par amprénavir :

- 8 patients ont été mis sous amprénavir pour intolérance au traitement antérieur. 5 de ces patients sont également intolérants à l'amprénavir, ce qui a entraîné un arrêt de ce traitement,
- 15 patients ont été mis sous amprénavir pour échec virologique. Aucun de ces patient n'a arrêté l'amprénavir à cause d'un nouvel échec virologique. Sur les 9 patients encore traités au 31.08.2003, 7 sont en succès virologique, et 2 ont une charge virale supérieure à 2,6 log copies/ml,
- 13 patients ont été mis sous amprénavir pour échec biologique (échec virologique +échec immunologique). 6 de ces patients ont arrêté le traitement pour échec biologique. Sur les 7 patients encore traités actuellement, un seul est en succès biologique.

Après une moyenne de 9 mois et demi de traitement, aucun des traitements par fosamprénavir n'a été interrompu.

3.7.3.2 Etude des génotypes à l'arrêt du traitement

Sur les 25 patients ayant bénéficié d'un génotype avant la mise sous amprénavir, 8 ont eu un génotype à la fin du traitement par amprénavir.
Sur ces 8 génotypes, seulement 7 sont analysables puisqu'il y avait absence d'amplification pour un génotype.

Sur ces 7 génotypes :
- 1 est identique à celui du début de traitement (14%),
- 4 ont un nombre de mutations plus important qu'avant le début du traitement par amprénavir (57%),
- 2 ont un nombre de mutations inférieur au nombre de mutations avant le traitement par amprénavir (29%).

Aucun patient n'avait la mutation I50V.

La fréquence de mutations parmi le set de 9 mutations était de :

- 0 chez 1 patient (14%),	versus avant mise sous APV	- 0 chez 3 patients (12%)
- 4 chez 5 patients (72%),		- 1 chez 2 patients (8%)
- 5 chez 1 patient (14%).		- 2 chez 2 patients (8%)
		- 3 chez 10 patients (40%)
		- 4 chez 5 patients (20%)
		- 5 chez 3 patients (12%)

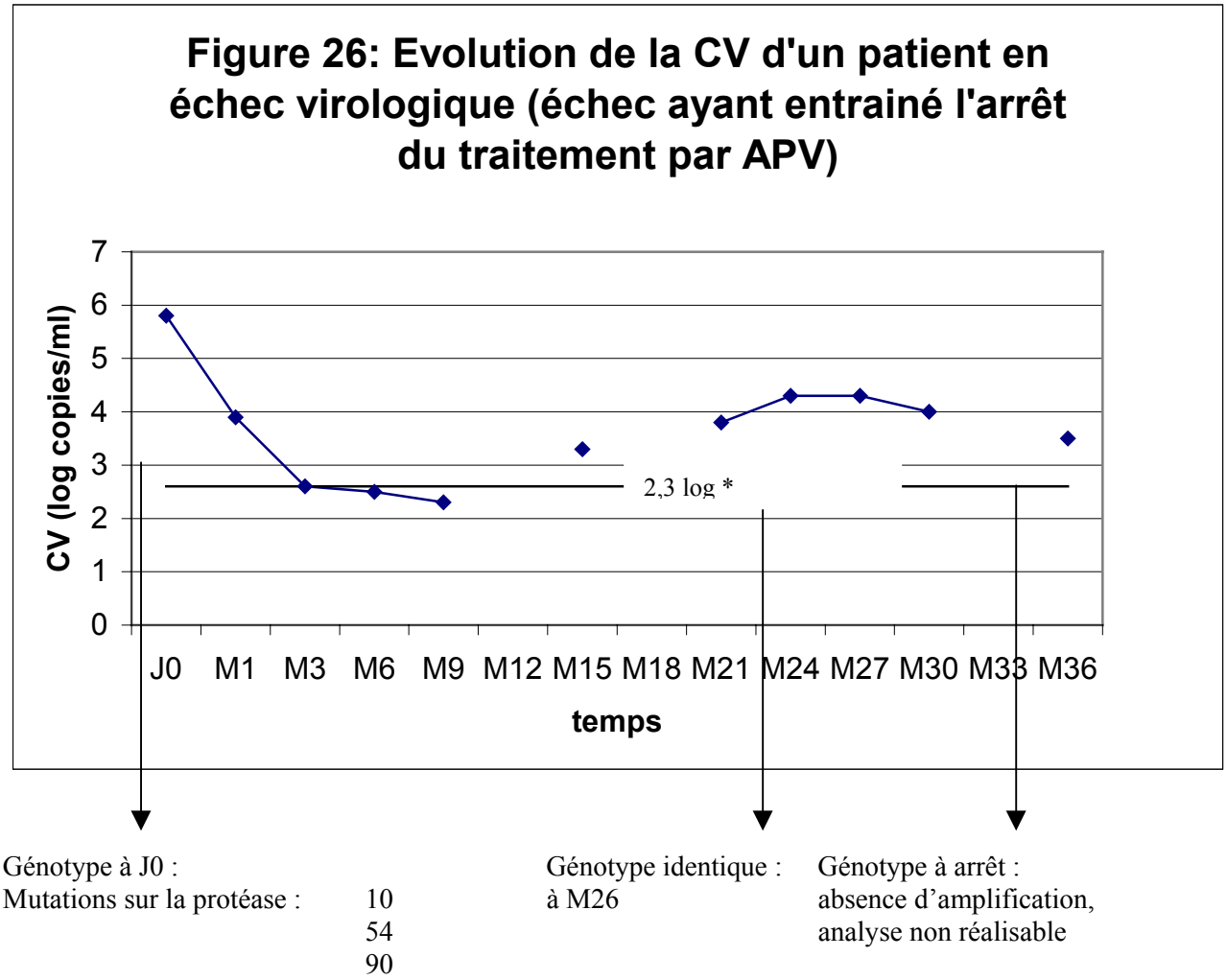
Tableau 26 : génotype à l'arrêt de l'amprénavir (N=7)*

	Amprénavir	Amprénavir/ritonavir
Sensible (0 mutation)	1 (14%)	1 (14%)
Présence de mutations, mais considéré comme non résistant	0	6 (86%)
Résistance	6 (86%)	0

*Algorithme ANRS mars 2002

3.8 Exemples d'évolution sous amprénavir

3.8.1 Exemple d'échec virologique



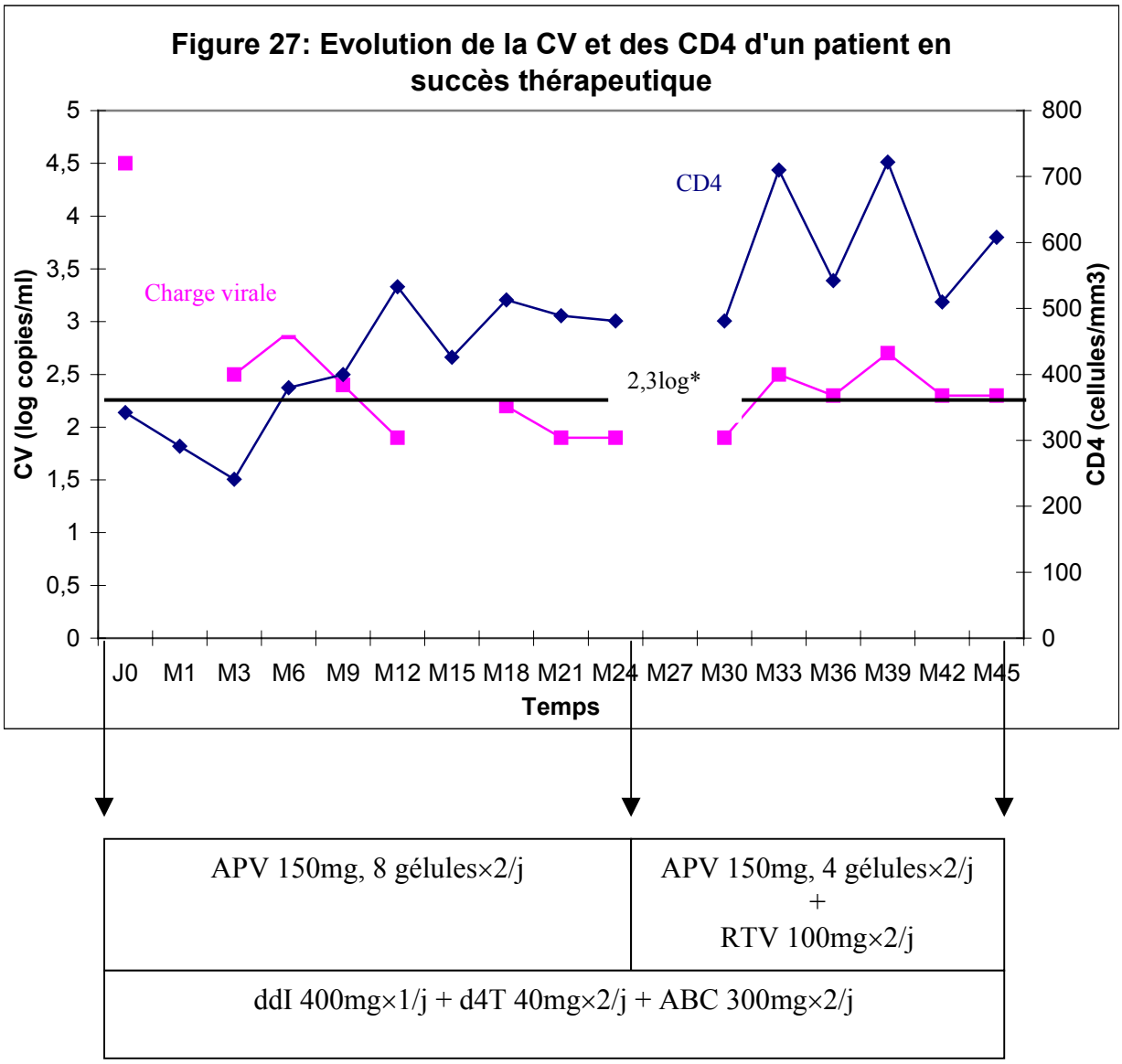
Génotype à J0 :
Mutations sur la protéase : 10
54
90

Génotype identique :
à M26

Génotype à arrêt :
absence d'amplification,
analyse non réalisable

* seuil de détection de charge virale : tout point sur cette ligne correspond à une charge virale indétectable.

3.8.2 Exemple de succès



* seuil de détection de charge virale : tout point sur cette ligne correspond à une charge virale indétectable.

CONCLUSION

L'étude de la population du CISIH traitée par l'amprénavir permet d'évaluer la place de cette molécule dans l'arsenal thérapeutique antirétroviral.
En effet, des patients sont actuellement traités depuis plusieurs années par cette molécule. L'Agenerase® a permis pour certains patients de diminuer la charge virale et d'être en succès virologique, ce que les IP précédents n'avaient pas réussi à faire ;pour cela, le profil de résistance différent de celui des autres IP est un atout majeur de la molécule.
Il faut également prendre en compte les patients dont la charge virale n'est pas devenue indétectable, mais qui, comme les CD4, est restée stable. Ces patients sont maintenus dans le meilleur état de santé possible grâce à l'amprénavir.

L'amprénavir, comme les autres antirétroviraux, présente de nombreux effets indésirables. Ainsi, un grand nombre des patients présente des troubles digestifs tels que diarrhées et ballonnements. Ces diarrhées sont le plus souvent supportées, parfois avec l'aide d'antidiarrhéiques (Arestal® - Imodium®).
Ces effets indésirables ont entraîné 40% d'arrêt de traitement.
On peut espérer une diminution de ces effets indésirables digestifs avec le fosamprénavir, ce qui entraînerait moins d'arrêts de traitement, et certainement une meilleure observance.

Le fosamprénavir permettrait de diminuer par 4 le nombre de gélules administrées. Cette posologie permettrait donc une bien meilleure observance du traitement. En effet, il faut rappeler que 15% des traitements par amprénavir sont interrompus pour cause de non observance et/ou nombre trop important de gélules. Cette posologie est donc l'avantage principal du fosamprénavir, l'observance étant un des paramètres à prendre en compte dans la réussite d'un traitement. En effet, une mauvaise observance entraîne une sélection de virus mutés, et donc une résistance à une ou à toutes les classes thérapeutiques. De plus, cette diminution du nombre de gélules et des effets indésirables influe sur la qualité de vie du patient.

ANNEXES

- Population

patient	sexe	âge (08,03)	année contamination	mode	stade VIH	coinfection
1	H	60	1995	I	C3	
2	H	52	1999	I	C3	hépatite
3	H	38	1991	He	B3	
4	H	50	1992	B	B3	
5	H	41	1993	Ho	A3	
6	H	55	1995	He	A2	
7	H	34	1999	Ho	B3	
8	H	37	1986	Ho	B3	
9	H	39	1994	Ho	C3	
10	F	31	2001	He	A3	
11	H	44	1989	B	C3	hépatite
12	H	40	1988	Ho	C3	
13	H	52	1989	Ho	B3	
14	F	35	1992	He	C3	
15	H	34	1989	Ho	B3	
16	H	54	1992	He	C3	hépatite
17	F	47	1988	He	C3	
18	H	52	1991	AES	A2	
19	F	56	1990	He	C3	
20	H	42	1986	Ho	A3	
21	H	46	1996	Ho	C3	
22	H	38	1991	Ho	B2	
23	H	40	1985	Ho	B3	
24	H	54	1996	Ho	C3	
25	H	51	1986	Ho	C3	
26	H	37	1995	I	A2	
27	H	66	1994	B	B3	
28	H	37	1999	I	C3	
29	H	42	1994	Ho	C3	
30	F	40	1987	He	C3	
31	H	43	1988	Ho	B3	
32	F	40	1986	T	C3	hépatite
33	H	42	1986	Ho	B3	
34	H	39	1988	Ho	C3	
35	H	55	1993	B	A2	
36	F	41	1989	He	A3	
37	H	36	1996	Ho	A3	
38	H	36	1994	Ho	C3	
39	F	42	1990	He	A3	
40	H	55	1991	B	A2	
41	H	35	1998	Ho	C2	hépatite
42	H	49	1993	B	A3	
43	H	41	1987	He	C3	
44	H	50	1991	He	A3	
patient	sexe	âge (08,03)	année contamination	mode	stade VIH	co-infection

45	H	52	1996	He	C3	
46	F	40	1991	He	B3	
47	H	40	1992	Ho	C3	
48	H	39	1987	He	A2	hépatite

- Traitements antérieurs

patient	ancienneté traitement	nombre lignes thérapeutiques	nombre de molécules	Nombre d'IP	IP déjà donnés

1	1996	5	10	4	IDV, NFV, LPV, RTV
2	1999	2	6	2	IDV, RTV
3	1996	3	7	2	SQV, RTV
4	1994	6	10	3	SQV, RTV, NFV
5	1993	9	12	4	IDV, SQV, RTV, NFV
6	1996	5	7	2	RTV, SQV
7	1999	0	0	0	
8	1990	9	10	3	SQV, RTV, IDV
9	1995	6	9	3	SQV, RTV, NFV
10	2001	3	8	3	LPV, RTV, IDV
11	1989	8	8	2	IDV, RTV
12	1991	5	10	3	RTV, SQV, NFV
13	1990	7	11	3	RTV, SQV, NFV
14	1993	13	12	4	IDV, NFV, SQV, RTV
15	1994	7	8	2	RTV, LPV
16	1992	4	6	1	RTV
17	1989	6	9	3	IDV, RTV, NFV
18	1991	4	6	2	IDV, NFV
19	1995	3	5	2	SQV, RTV
20	1990	8	8	4	SQV, IDV, LPV, RTV
21	1996	4	6	2	IDV, RTV
22	1996	6	7	1	NFV
23	1995	6	10	4	IDV, SQV, RTV, NFV
24	1996	4	8	3	SQV, RTV, NFV
25	1988	6	8	2	IDV, RTV
26	1997	5	5	2	IDV, NFV
27	1995	6	9	3	SQV, RTV, IDV
28	1999	3	6	3	NFV, IDV, RTV
29	1994	8	11	4	SQV, IDV, NFV, RTV
30	1995	4	7	3	IDV, SQV, RTV
31	1991	6	9	3	SQV, NFV, RTV
32	1996	3	7	3	SQV, RTV, IDV
33	1989	8	8	3	SQV, RTV, NFV
34	1992	9	10	4	IDV, SQV, RTV, LPV
35	1996	3	5	1	RTV
36	1989	9	8	3	SQV, RTV, NFV
37	1996	6	9	4	RTV, SQV, NFV, IDV
38	1995	5	9	3	SQV, RTV, NFV
39	1995	5	8	3	SQV, RTV, NFV
40	1991	3	7	2	RTV, NFV
41	1998	3	5	3	IDV RTV, NFV
42	1994	5	5	1	SQV
43	1993	9	12	4	IDV, SQV, RTV, NFV
44	1995	5	8	3	SQV, RTV, LPV
45	1996	3	6	2	RTV, SQV
46	1996	3	8	3	SQV, RTV, NFV
47	1996	2	5	2	SQV, RTV
48	1996	6	7	3	SQV, NFV, RTV

- Traitements associés à l'APV/FosAPV

patients	début APV	fin APV	AZT	ddI	ddc	3TC	d4T	ABC	TDF	NVP	EFZ	SQV	NFV	IDV	LPV/RTV	RTV	APV	fosAPV	TPV	T20
1	01.2001	04.2001				X		X							6/j		1200mg/j			
	04.2001	05.2002				X		X							6/j	200mg/j	1200mg/j			
2	06.2000	08.2000		X		X	X									200mg/j	1200mg/j			
3	12.1999	07.2000		X							X					200mg/j	1200mg/j			
4	04.2001	02.2003		X		X		X						X		200mg/j	1200mg/j			
5	01.2000	08.2001		X		X	X	X			X			X		400mg/j	1200mg/j			
	08.2001	02.2002	X	X		X		X			X			X		200mg/j	1200mg/j			
	02.2002	12.2002	X	X		X		X		X				X		200mg/j	1500mg/j			
6	04.2001	07.2001										X				1200mg/j	1200mg/j			
	08.2001	11.2001				X		X				X				1200mg/j	1200mg/j			
	05.2002	06.2002				X			X	X				X		200mg/j	1200mg/j			
7	10.1999	04.2000				X		X									2400mg/j			
	04.2000	06.2000				X		X								200mg/j	1200mg/j			
	06.2000	01.2001	X			X		X								200mg/j	1500mg/j			
8	02.2000	03.2000				X	X	X								400mg/j	1200mg/j			
9	01.2000	01.2001	X	X		X								X		800mg/j	1200mg/j			
10	10.2002	02.2003	X			X		X								X	X			
11	05.2000	01.2001						X								800mg/j	1200mg/j			
12	09.2000	06.2002		X			X								6/j		1200mg/j			
13	06.1999	10.1999		X			X	X									2400mg/j			
	10.1999	01.2000		X		X	X	X									2400mg/j			
	01.2000	05.2003		X		X	X	X								200mg/j	1200mg/j			
14	10.2002	12.2002	X	X		X		X	X						6/j	100mg/j	1200mg/j			X
15	11.2002	02.2003	X			X										200mg/j	1200mg/j			
16	03.2001	04.2001	X			X					X					200mg/j	1200mg/j			
	04.2001	06.2002				X					X					600mg/j	1200mg/j			
	06.2002	07.2002		X		X					X					600mg/j	1200mg/j			
	07.2002	07.2002		X		X			X		X					600mg/j	1200mg/j			
	07.2002	04.2003		X		X			X							600mg/j	1200mg/j			
17	06.2000	01.2001		X			X								6/j	200mg/j	1200mg/j			
18	12.1999	07.2001				X		X			X					400mg/j	1200mg/j			
19	02.2000	04.2001									X					200mg/j	1800mg/j			
20	04.2002	06.2002	X			X										400mg/j	1200mg/j			
21	12.1999	12.2000	X			X										200mg/j	1200mg/j			
22	01.2002	02.2002	X			X										200mg/j	1200mg/j			

patients	début APV	fin APV	AZT	ddI	ddc	3TC	d4T	ABC	TDF	NVP	EFZ	SQV	NFV	IDV	LPV/RTV	RTV	APV	fosAPV	TPV	T20
23	05.2000	08.2000		X		X		X			X	X				400mg/j	1200mg/j			
	08.2000	05.2002		X		X		X			X			X		600mg/j	1200mg/j			
	05.2002	10.2002		X		X		X	X		X			X		600mg/j	1200mg/j			
	10.2002	05.2003		X		X		X			X				6/j	600mg/j	1200mg/j			
24	09.1999	07.2001		X		X	X	X						X		200mg/j	900mg/j			
	07.2001	12.2002		X		X	X	X						X		400mg/j	900mg/j			
25	07.2000	02.2001						X			X				6/j		1200mg/j			
26	02.2000	04.2000	X			X					X					400mg/j	1200mg/j			
	04.2000	07.2000	X			X										400mg/j	1200mg/j			
27	04.2002	05.2002					X									X	1200mg/j			
28	03.2002	04.2003				X	X									X	X			
	04.2003		X			X										X	X			
29	05.2000	05.2000	X			X		X		X			X			800mg/j	1200mg/j			
	05.2000	07.2000	X			X		X					X			200mg/j	1200mg/j			
	07.2000	09.2000	X			X		X							6/j	200mg/j	1500mg/j			
	10.2002		X			X		X			X			X		X	X			
30	02.2002		X			X		X			X					X	X			
31	06.1999	10.1999		X				X		X							1200mg/j			
	10.1999			X		X	X	X								800mg/j	900mg/j			
32	09.1999	10.2001		X			X	X									2400mg/j			
	10.2001			X			X	X								200mg/j	1200mg/j			
33	12.2002	04.2003	X			X		X							6/j	200mg/j	1200mg/j			
	04.2003		X			X		X							6/j	200mg/j	1500mg/j			
34	11.2002					X		X	X							400mg/j	1200mg/j			
35	03.2000					X		X			X					200mg/j	1200mg/j			
36	03.1999	03.2000		X				X		X							X			
	03.2000	08.2001	X	X		X		X								X	X			
	06.2002	10.2002				X	X	X								X	X			
	10.2002	03.2003		X											X	X	X			
	03.2003					X			X						X	X	X			
37	03.2003		X			X		X	X							200mg/j	1200mg/j			
38	06.1999	10.1999	X			X		X			X						2400mg/j			
	10.1999	04.2002		X			X	X								200mg/j	2400mg/j			
	05.2003		X	X		X			X							X	X		X	
39	06.1999			X		X	X										2400mg/j			
40	11.2001	10.2002				X		X								200mg/j	1200mg/j			
	10.2002					X			X							200mg/j	1200mg/j			
41	07.2000	09.2000	X			X										200mg/j	1200mg/j			
	09.2000		X			X		X								200mg/j	1200mg/j			
42	01.2000			X							X					200mg/j	1200mg/j			
43	05.2001			X			X		X							200mg/j	1200mg/j			X
44	01.2003		X	X		X		X		X						2/j		2/j		
45	10.2002								X	X						3/j		2/j		
46	10.2002		X			X		X			X					2/j		2/j		
47	07.2002							X	X	X						2/j		2/j		
48	12.2002		X			X		X	X							2/j		2/j		

- Raisons de début et de fin de traitement par APV/FosAPV

patients	raison début ttt par amprénavir	raison fin ttt par amprénavir	mois arrêt
1	inconnu	échec virologique	16 mois
2	échec virologique	non observance	2 mois
3	échec virologique	non observance	8 mois
4	échec immunologique	décision du patient	22 mois
5	échec biologique	échec virologique + tox dig	35 mois
6	échec virologique	toxicité psy (hallucinations, délire)	7 mois
	échec biologique	toxicité psy (hallucinations, délire)	1 mois
7	inconnu	échec viro+non observance (taille gél)	15 mois
8	inconnu	non observance (gélules trop grosses)	1 mois
9	échec biologique	tox dig(nausées) + échec biologique	12 mois
10	toxicité de IDV (ongle incarné)	toxicité dig (diarrhées, nausées)	4 mois
11	toxicité de IDV (ongle incarné)	mauvaise tolérance (dig) + trop cp	8 mois
12	échec virologique	échec immunologique	21 mois
13	échec biologique	échec virologique	47 mois
14	inconnu	intolérance au ttt (dig)	2 mois
15	toxicité dig de LPV(diarrhées,douleurs)	toxicité dig (diarrhées)	3 mois
16	échec virologique	tox dig(diarrhées,vomi) +échec viro	25 mois
17	inconnu	amprénavir tjrs à concentration ineff	7 mois
18	tox dig sous NFV, ddI, d4T	tox dig (diarrhées, vomists)+ tox psy	19 mois
19	échec biologique	échec biologique	14 mois
20	tox ddI,LPV (asthénie, nausées, vertiges)	tox dig + taille/nb gélules	2 mois
21	échec biologique	Toxicité dig (diarrhée)+ échec viro	12 mois
22	tox du NFV (diarrhées, ballonnemnts)	tox dig (diarrhées, ballonnements)	1 mois
23	inconnu	échec virologique	36 mois
24	échec biologique	interruption qq mois pr réversion mutation	39 mois
25	tox RTV(diarrhées, dyesthésies péri-buc)	tox dig (diarrhées) + très fatigué	7 mois
26	toxicité de NFV (diarrhées)	toxicité dig (diarrhées)	5 mois
27	calculs biliaires puis IR sous IDV	tox dig (diarrhées, ballonnements)	1 mois
28	toxicité de IDV (calculs rénaux)		
29	échec virologique	toxicité dig (diarrhées)	4 mois
	échec virologique		
30	échec virologique		
31	échec biologique		
32	échec virologique		
33	échec biologique		
34	échec virologique		
35	échec virologique		
36	échec virologique	coma diabétique: amprénavir?	30 mois
	échec biologique		
37	inconnu		
38	échec biologique	échec biologique + tox dig et cytolyse	34 mois
	échec biologique		
39	échec biologique		
40	tox de NFV (diarrhées)		
41	tox de IDV (coliques néphrétiques)		
42	échec virologique		
43	échec virologique		
44	échec virologique		
patients	raison début ttt par amprénavir	raison fin ttt par amprénavir	mois arrêt

45	échec biologique		
46	échec virologique		
47	échec biologique		
48	échec biologique		

- <u>Situation immuno-virologique en début de traitement</u>

					interprétation génotype amprénavir version 03,2002 ANRS									
patients	CD4	CV	CV	géno type	10	32	46	47	54	73	82	84	90	50
1	64	63000	4,8log	oui	X	X	X				X		X	
2	50	1500000	6,2log	non										
3	277	75000	4,9log	oui	X		X						X	
4	154	200000	5,3log	non										
5	64	163000	5,2log	oui	X						X		X	
6	450	200000	5,3log	oui	X						X		X	
	226	120000	5,1log	oui										
7	75	2343210	6,4log	non										
8	180	142000	5,2log	non										
9	6	730000	5,9log	oui	X		X		X			X	X	
10	264	<200	<2,3log	non										
11	259	<200	<2,3log	non										
12	185	52300	4,7log	oui	X				X		X			
13	126	28300	4,8log	non										
14	<1%	180000	5,3log	oui										
15	468	<200	<2,3log	non										
16	167	5100	3,7log	oui							X	X		
17	287	20090	4,3log	non										
18	200	178000	5,3log	non										
19	142	100000	5log	non										
20	86	64800	4,8log	oui	X		X						X	
21	56	120000	5,1log	oui	X		X		X		X			
22	464	3400	3,5log	non										
23	95	601000	5,8log	oui	X				X				X	
24	25	9000000	7log	oui	X							X	X	
25	167	16100	4,2log	oui			X				X		X	
26	456	<200	<2,3log	non										
27	336	<200	<2,3log	non										
28	70	<200	<2,3log	non										
29	68	922000	6log	oui	X		X					X	X	
	83	311000	5,5log	non										
30	332	110000	5log	non										
31	192	1600	3,2log	non										
32	342	32800	4,5log	non										
33	99	94200	5log	oui	X				X		X			
34	638	11500	4,1log	oui	X		X		X			X	X	
35	476	67000	4,8log	oui							X			

					interprétation génotype amprénavir version 03,2002 ANRS									
patients	CD4	CV	CV	géno	10	32	46	47	54	73	82	84	90	50

				type						
36		31000	4,5log	non						
	176	29800	4,5log	non						
37	189	274000	5,4log	non						
38	88	574000	5,8log	non						
	14	398444	5,6log	non						
39	458	23800	4,4log	non						
40	718	<200	<2,3log	non						
41	1148	2950	3,5log	oui						
42	255	20000	4,3log	oui						X
43	108	73333	4,9log	non						
44	363	6210	3,8log	oui	X		X	X		X
45	199	9040	4log	oui	X		X	X		X
46	336	4400	3,6log	oui	X	X				X
47	78	172000	5,2log	oui	X			X	X	X
48	574	832	2,9log	oui			X			X
mutation 50 associée à rés à amprénavir et amprénavir/ritonavir rés à amprénavir si >3 mutations parmi les autres mutations, rés amprénavir+RTV si >5 mutations										

- Evolution de la charge virale des patients (log copies/ml)

patients	J0	M1	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M27	M30	M33	M36	M39	M42	M45	M48
1	4,8	4,8	4,7	5,0	4,5	4,7	4,7											
2	6,2	6,5	6,5															
3	4,9	5,6	5,7	5,6														
4	5,3	3,2	<2,6	<2,6	3,2	<2,6	1,7	<2,6	2,3									
5	5,2	3,1	2,4	3,0	<2,3	3,0	2,5	3,1	3,6	4,0		4,3	4,0	4,2				
6	5,3	0,0	4,0	4,9														
	5,1	3,0																
7	6,4			4,4	2,9	3,7	5,7											
8	5,2	3,5																
9	5,9	5,3	4,9	5,5	5,5	5,4												
10	<2,3		<2,3															
11	<2,3	<2,3	<2,3	<1,7	<2,3													
12	4,7	5,1	5,0	5,7	5,7	5,0	5,5	5,1	4,6									
13	4,5		3,5	3,7	4,1	3,7		2,9	2,3	2,7	2,2	3,0	3,7	3,6	3,8	3,4	3,8	
14	5,3	3,9	M2=2,4															
15	<2,3	<2,3	<2,3															
16	3,7	3,3	2,6	0,0	3,9	3,6	3,8	3,8	4,1									
17	4,3	3,9	4,4	5,2														
18	5,3	<2,3		4,6	4,5		3,8	5,0										
19	5,0	4,1			5,4	5,1												
20	4,8	4,3																
21	5,1	3,8	5,3		5,3	5,5												
22	3,5	<1,9																
23	5,8	3,9	2,6	2,5	<2,3		3,3		3,8	4,3	4,3	4,0		3,5				
24	7,0		6,0		6,1	6,2	>5,9		>6		>5,9		>5,9	>5,9	>6			
25	4,2	<2,3	<1,7	<2,3														
26	0,0		M2=0	M5=0														
27	<2,3	<2,3																
28	<1,9		M2<2,3	<2,3	<2,3		0,0											
29	6,0	5,5	<2,3															
	5,5	2,9	4,5		3,6													
30	5,0		<2,3		<2,3	<2,3	0,0											
31	3,2	<1,9		3,3	2,4			2,2	2,7	2,5	2,8		2,8		4,0			3,93
32	4,5		2,5	2,9	2,4	<1,9	<1,9	2,2	<1,9	1,9		<1,9	2,5	<2,3	2,7	<2,3	0,0	
33	5,0		4,8	4,5														
34	4,1	3,5	4,1	4,5	5,1													
35	4,8	3,0	2,4	<2,3	<2,3			<2,3	<2,3	<2,3		<2,3	<2,3		<2,3	0,0		
36	4,5		3,9	4,0	4,7	4,9		5,2		4,5		4,8						
	4,5	5,0	5,5	<2,3	3,5	4,9												
37	5,4																	
38	5,8		5,6	5,3	5,1				>5,9	5,8								
	5,6	5,4	M2=5,1															
39	4,4	2,3	2,9	3,7	3,4	3,3	3,2	3,5	4,0	3,4	3,3	3,0	3,3	3,3	3,5	3,4	3,4	3,32
40	<1,7		M4<2,3		<2,3	2,4	<2,3	0,0										
41	3,5	3,3		2,5	<2,3	<2,3		<2,3	<2,3	<2,3	<2,3	<2,3	<2,3					
42	4,3	2,8	<1,9	<1,9			<2,3		<2,3			<2,3			<2,3	0,0		
43	4,9	2,9	<1,7	<1,7	<1,7	<1,7	2,1	<1,7	<1,7	<2,6								
44	3,79	<1,7	<1,7	<1,7														
45	3,96	2,86	4,55	4,47	3,80													
46	3,64	1,85	<1,7	<1,7	<1,7													
47	5,24	2,76	4,63	4,72	4,72													
48	2,92	<1,7	<1,7	<1,7														

- Evolution des CD4 (/mm^3) des patients

patients	J0	M1	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M27	M30	M33	M36	M39	M42	M45	M48
1	64	46	42	45	59	68	71											
2	50	40																
3	277	294	235	143														
4	154	315	439	493	373	574	476	639	518									
5	64	108	118	133	160	156	122	157	131	127		114	158	104				
6	450	497	514	336														
	226	483																
7	75		518		691	445	302											
8	180	294																
9	6	6	8	3	4	4												
10	264		285															
11	259	311	282	220	M8=239													
12	185	181	158	129	153	127	111	100	162									
13	126	144	204	205	212	140	235	250	314	324	361	390	298	298	329	327	340	
14	<1%	4	M2=1															
15	468	491	357															
16	167	188	256	281	216	203	167	221	215									
17	287	238	342	266														
18	200	192		209	272		308	246										
19	142				33	M11=23												
20	86	167																
21	56	153	95	60	78	57												
22	464																	
23	95	186	247	242	339		410		321	590	408	386		380				
24	25		51	30	31	36	84		53		94		40	2	29			
25	167	213	205	M5=224														
26	456	M2=458	M5=778															
27	337	372																
28	70		M2=75	243	281	211	636	M17=61										
29	68	121	182															
	83	156	123	174	168													
30	332		455	468	439	713	638											
31	192		143	184	240	296	351	368	322	359	297		390		332			347
32	342		241	380	400	533	426	513	489	481		481	710	542	722	510	608	
33	99		105	200														
34	638	339	361	429	245													
35	476	702	614	648	689	672	624	794	642	753		673	756		787	972		
36						135		134		141								
	176	118	187	163	92	235												
37	189																	
38	88	91	58	92	63	74	42	24	28	16		17						
	14	17	M2=8															
39	458	328	396	396	580	492	503	500	604	918	621	672	600	619	644	730		617
40	718		M4=900		717	711	781	684										
41	1148	1079	869	1175	1135	1476		933	1485	1523	1859	1986	2050					
42	255	305	357	393	368		414	535		409		448	564	627	556	691		
43	108		261	222	290	323	325	232	244	367								
44	363	249	315	226														
45	199	188	210	146	93													
46	336	340	501	401	353													
47	78	58	121	148	108													
48	574	478	785															

- Tolérance sous APV/FosAPV

patient	effet indésirable	date de survenue	responsabilité de l'APV/FosAPV	arrêt
1	diarrhées de temps en temps	M4		
	lipodystrophie qui s'accentue, amyotrophie des membres inférieurs	M4		
	transaminases = 1,2N (N= normale)	M11		
2				
3				
4	qq paresthésies buccales	M11		
	toujours paresthésies minimes péri-buccales	M3		
	cholestérol =1,5N ; triglycérides = 2,5N	M3		
5	nausées, diarrhées	J15	RTV+APV	
	paresthésies buccales	"	"	
	sensation de malaise général	"	"	
	perte de graisse depuis qq mois (joues,bras,fesses,cuisses) + prise abdo	M10		
	augmentation ++ des triglycérides	"		
	ballonnements	M24		
	fatigué, ballonnements, perte de graisse	M27		
	diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements	M29		oui
6	délire aigü	M7	APV ou 3TC	oui
6	hallucinations + délire	M1	"	oui
7				
8				
9	toxidermie (éruption maculo papuleuse du torse très prurigineuse)	J10	APV	
	sur tout le corps + 38,5°C (améliorée avec corticothérapie)	J11		
	diarrhées , douleurs abdominales	M1		
	cytolyse avec transaminases 2 à 3 N	"		
	nausées, troubles du transit	M12		oui
10	troubles digestifs (diarrhée, nausées)			oui
11	sensation vertigineuse, asthénie, céphalées	J15		
	diarrhées, douleurs abdominales	"		
	paresthésies buccales	"		
	asthénie, diarrhées	M1		
	gaz, ballonnements, diarrhée	M2		oui
12	diarrhées, ballonnements	M3		
	ballonnements	M9		
	augmentation du périmètre abdominal = crixbelli	"		
13	sécheresse buccale	M11	IP	
	importante sécheresse buccale	M15	"	
	angor	M19	quadrithérapie dt APV	
	augmentation cholestérol (borne>N) et triglycérides (>3N)	M27		
14	gène digestive, asthénie	J15	APV	
	gastralgies permanentes	M1	APV	oui
15	diarrhées		APV? RTV?	oui
16	quelques diarrhées de temps en temps	M3		
	éruption érythémateuse, non prurigineuse pli du coude droit	M5		
	diarrhées, nausées sans vomissements	M15	APV?	
	hypercholestérolémie	"	"	
17				
18	diarrhées +++	M1		
	diarrhées+++, vomissements+++	M19		oui
19				
20	nausés, épigastralgies	M1		oui
21	diarrhées (1 ou 2 par jour)	M1		
	diarrhées, triglycérides=13,8 N , cholestérol=2,2 N	M10		
	diarrhées, troubles digestifs	M12		oui
22	qq nausées, ballonnements abdominales	M1		
	paresthésies péri-buccales	"		

patient	effet indésirable	date de survenue	responsabilité de l'APV/FosAPV	arrêt
23	majoration de l'asthénie	J6	APV + RTV?	
	diarrhées	"		
	paresthésie des mains	"		
	asthénie, flatulences abdominales	J14		
	temps à autres selles liquides	M27		
	hyperglycémie, hypertriglycéridémie	M3		
	bonne tolérance	M9		
	hypertriglycéridémie majeure 13,5 N	"		
	lipoatrophie importante depuis 2 ans	M15		
24	quelques pesanteurs gastriques	M2		
	selles molles sans douleurs abdominales	M4		
	cytolyse avec transaminases 2 N	"		
	tolérance parfaite	M11		
	gammaGT 1,5 N	"		
	asthénie modérée	M29		
	quelques diarrhées de temps en temps	"		
	quelques paresthésies (pied G)	"		
25	troubles digestifs (diarrhées importantes)	M4		oui
	asthénie importante	"		
26	diarrhées modérées	M2		
	diarrhées importantes, tolérance médiocre	M5		oui
27	ballonnement abdominal, diarrhées	M1	APV	
	ballonnement abdominal, diarrhées, douleurs abdominales	M2		
28	faciès cushingoïde	M11	APV?	
	ballonnement et douleurs abdominales	"		
	amaigrissement	"		
29	nausées/vomissements	J4	APV + RTV	
	asthénie intense	"	"	
	dysgeusie	"	"	
	meilleure tolérance digestive, persistance diarrhées modérées	M1		
	troubles du sommeil (insomnies, asthénie)	"		
	diarrhées liquidiennes très importantes	M4	APV + RTV	oui
	incontinence anale	"		
29	état général médiocre (céphalées, troubles du sommeil, vertiges)	M1	T20, APV, IDV?	
	diarrhées irrégulieres avec épisodes de douleurs abdominales	"		
	quelques épisodes de diarrhées	M2		
	quelques épisodes de diarrhées	M4		
	hypertriglycéridémie 5,8 N	M9		
30	rash maculo-papuleux diffus	M1	EFZ, APV?	
	lipodystrophie	M6		
	lipodystrophie	M12	avec autres IP aussi	
31	ballonnement abdominal	M1	APV	
	agueusie tiers antérieur de langue	"		
	augmentation du périmètre abdominal	"		
	diarrhées résistantes à arestal	M6		
	diarrhées persistantes essentiellement post-prandiales	M9		
	toujours diarrhées	M12		
	hypertriglycéridémie à 6,2 N	M27		
	toujours diarrhées	M37		
	perte graisse stable de gravité 2	M49		
	hypertriglycéridémie à 2,5 N	"		

patient	effet indésirable	date de survenue	responsabilité de l'APV/FosAPV	arrêt
32	bonne tolérance	M22		
	lipodystrophie membre inférieur	"		
	augmentation importante du volume mammaire	M34		
	toujours lipodystrophie	"		
	perte graisse visage, accumulation au niveau des seins	M43		
33	asthénie permanente +++ depuis J0	M2		
	asthénie moins importante	M3		
	eczéma lichenifié poignet D + lésions non prurigineuses	"		
	hypertriglycéridémie à 2 N	"	LPV/RTV?	
34	troubles digestifs après augmentation posologie Amprénavir et Ritonavir	M8	APV, RTV?	
35	hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie	M7	IP	
36	nausées/vomissements, diarrhées	M18	RTV?	
	diabète révélé par coma hyperosmolaire et acidocétosique	M30	APV?	oui
36	diarrhées, douleurs abdominales après prises médicamenteuses	M11		
37				
38	éruption érythémateuse (visage, torse, membres), prurigineuse sans fièvre	J15	ABC, APV?	
	ballonnements abdominaux	"		
	ballonnement abdominal avec coliques après les prises	M3		
	prurigo bras	M6		
	coliques abdominales après les prises	M8		
	gynécomastie D	"		
	transaminases limitent supérieure de la normale	"		
	douleurs abdominales	M9		
	cytolyse avec transaminases 3 à 4 N	"		
	sécheresse buccale depuis M12	M15	IP	
	quelques coliques abdominales	M18		
	transaminases à 2 N	"		
	tolérance médiocre	M21		
	sécheresse buccale importante	"		
	gène digestive, flatulences importantes	"		
	dermite séborrhéique modérée	M28		
	bilan hématologique perturbé	M30		
	transaminases à 3 N	"		oui
38	dermite séborrhéique	M1		
	bonne tolérance	M2		
39	ballonnement abdominal	M1	arrêt APV envisagé	
	troubles du sommeil (cauchemards, sommeil agité) pendant 15 jours	"	mais non effectué	
	hyperpilosité des cuisses	"		
	veinomégalie	"		
	adiposité abdominale	"		
	discrète cytolyse hépatique, hypertriglycéridémie à 1,5 N	"		
	hyperpilosité des membres	M9		
	lipodystrophie	"		
	discrète cytolyse hépatique	"		
	asthénie	M15		
	nausées matinales non invalidantes	"		
	pyrosis nocturne	"		
	discrète cytolyse hépatique	M24		
	récidive hyperpilosité mandibulaire	M33		
	exacerbation surcharge graisseuse abdominale	"		
	ballonnement abdominal stable	M36		

patient	effet indésirable	date de survenue	responsabilité de l'APV/FosAPV	arrêt
40	quelques diarrhées depuis J0	M4		
41	hypertriglycéridémie à 10,7 N	M5	RTV, APV?	
	ballonnement abdominal	M9		
	hypercholestérolémie à 1,4 N	"		
	cytolyse hépatique grade 3 sous Ritonavir, Amprénavir, Séropram	M14	APV? VHB?	
42	asthénie importante	M3		
	lipodystrophie (atrophie bichat, surcharge graisseuse abdominale)	"		
	hypercholestérolémie à 1,4 N, hypertriglycéridémie à 4,7 N	"		
	bonne tolérance	M4		
43	quelques troubles digestifs (diarrhées)	M1		
	surcharge graisseuse abdominale modérée	"		
44	bonne tolérance			
45	lipoatrophie (visage, jambes, fesses)	M6		
	augmentation périmètre abdominal	"		
46	lipodystrophie, fonte graisseuse	M3		
	hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie	M6	APV	
	diarrhées	"		
47				
48	nausées/vomissements, diarrhées, douleurs abdominales	M1		

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Structure du VIH p.11
- Figure 2 : Le cycle de réplication du VIH p.13
- Figure 3 : Sites d'actions des antirétroviraux commercialisés ou en cours de développement p.19
- Figure 4 : Formule chimique de l'amprénavir p.35
- Figure 5 : Ordre décroissant d'inhibition du CYP 3A4 par les inhibiteurs de protéase p.43
- Figure 6 : Etudes PROAB 3001 et 3006 p.44
- Figure 7 : Formule chimique du fosamprénavir p.57
- Figure 8 : Sexe des patients p.63
- Figure 9 : Age des patients (au 31.08.2003) p.64
- Figure 10 : Année de contamination par le VIH p.65
- Figure 11 : Mode de transmission du virus p.65
- Figure 12 : Stade VIH à l'introduction de l'amprénavir p.66
- Figure 13 : Ancienneté des traitements antirétroviraux antérieurs p.67
- Figure 14 : Nombre de lignes thérapeutiques déjà essayées avant la mise sous amprénavir p.67
- Figure 15 : Nombre de molécules antirétrovirales déjà données avant la mise sous amprénavir/fosamprénavir p.68
- Figure 16 : Nombre d'IP différents déjà donnés avant la mise sous amprénavir/fosamprénavir p.69
- Figure 17 : Raisons de mise sous amprénavir/fosamprénavir p.70
- Figure 18 : Différentes molécules ayant entraîné un arrêt de traitement, puis une mise sous amprénavir p.71
- Figure 19 : Répartition des CD4 au début du traitement p.72
- Figure 20 : Charge virale au début du traitement p.72
- Figure 21 : Molécules associées à l'amprénavir/fosamprénavir p.76
- Figure 22 : Différents troubles digestifs p.78
- Figure 23 : Evolution moyenne des CD4 p.84
- Figure 24 : Evolution moyenne des CD4 chez les patients avec une charge virale devenant indétectable (N=16) p.85
- Figure 25 : Causes d'interruption du traitement par amprénavir p.86
- Figure 26 : Evolution de la charge virale d'un patient en échec virologique (échec ayant entraîné l'arrêt du traitement par amprénavir) p.88
- Figure 27 : Evolution de la charge virale et des CD4 d'un patient en succès thérapeutique p.89

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Révision 1993 du système de classification de l'infection VIH pour les adultes et les adolescents p.16
- Tableau 2 : Catégories cliniques selon les nouvelles classifications et définitions du SIDA, 1993 p.17
- Tableau 3 : Quand débuter un traitement antirétroviral ? p.23
- Tableau 4 : Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral p.24
- Tableau 5 : Mentions particulières pour le choix de la trithérapie initiale p.25
- Tableau 6 : Algorithmes de résistance aux INTI (07/2003) p.29
- Tableau 7 : Algorithmes de résistance aux IP (07/2003) p.30
- Tableau 8 : Algorithmes de résistance aux INNTI (07/2003) p.31
- Tableau 9 : Algorithmes de résistance au T20 (07/2003) p.31
- Tableau 10 : Recommandations de prescription des tests génotypiques de résistance p.32
- Tableau 11 : Caractéristiques pharmacocinétiques de l'amprénavir p.43
- Tableau 12 : Effets indésirables rencontrés lors de l'essai PROAB 3006 p.45
- Tableau 13 : Interprétation du génotype : amprénavir – groupe ANRS-ACC11 résistance (version 03/2002) p.56
- Tableau 14 : Interprétation du génotype : amprénavir/ritonavir (600/100mg ×2/j) – groupe ANRS-ACC11 résistance (version n°11 07/2003) p.56
- Tableau 15 : Paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir administré sous forme de Agenerase® ou de fosamprénavir. p.60
- Tableau 16 : Paramètres cinétiques des différentes posologies du Lexiva® p.60
- Tableau 17 : Génotypes à la mise sous amprénavir p.73
- Tableau 18 : Posologies des patients sous amprénavir/fosamprénavir p.74
- Tableau 19 : Médicaments associés lors de la mise sous APV ou fosAPV p.77
- Tableau 20 : Evolution de la charge virale sous amprénavir seul p.82
- Tableau 21 : Evolution de la charge virale sous amprénavir + ritonavir p.82
- Tableau 22 : Evolution de la charge virale sous fosamprénavir p.83
- Tableau 23 : Evolution virologique des patients en échec virologique à la mise en place du traitement p.83
- Tableau 24 : Evolution des CD4 chez les 28 patients avec CD4<200/mm^3 à J0 p.85
- Tableau 25 : Différentes toxicités responsables de l'arrêt du traitement p.86
- Tableau 26 : Génotypes à l'arrêt de l'amprénavir p.87

BIBLIOGRAPHIE

1-Guide infection à VIH 2001. Impact médecin hebdomadaire.

2-www.pasteur.fr – historique de la découverte du VIH.

3-Clavel F *et al*. Isolation of a new human retrovirus from west african patients with AIDS. Science 1986: 233-343.

4-Surveillance du sida en France. Bulletin d'épidémiologie hebdomadaire, 2002 ;27.

5-Lacombe K, Girard P-M. Infection à VIH. La revue du praticien 2003 ;53 :1479-1487.

6-Weiss RA. Cellular receptors and viral glycoproteins involved in retrovirus entry. *In*: Levy JA, ed. The Retroviridae, vol 2. New-York: plenum press, 1993:1-108.

7-Berger E *et al*. Chemokines receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism and disease. Ann Rev Immunol 1999;17:657-700.

8-Mitchell *et al*. Biochemistry 1992;31:7077.

9-Girard P-M *et al*. VIH;Paris: Doin éditeurs,2001 et 2004.

10-Klatzmann D *et al*. T lymphocytes T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. Nature 1984;312:767-770.

11-Paul W. Can the immune response control HIV infection ? Cell 1995;82:177-182.

12-Austran B *et al*. Evolution and plasticity of CTL responses against HIV. Curr Opin Immunol 1996;84:546-543.

13-Austan B. Cytotoxic T lymphocytes from seroconversion to AIDS. *In*: Gupta S, ed Immunology of HIV infection. Plenum Medical, 1996:202-219.

14-Cocchi F *et al*. Identification of RANTES, MIP-1α, and MIP-1β as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+T cells. Science 1995;270:1811-5.

15-Gachot B. Infection par le VIH *.In* Référence – préparation à l'examen national classant-2ème cycle des études médicales. La revue du praticien – éd JB Baillière 2002 :308-314.

16-Schacker T *et al*. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. Ann Intern Med 1996;125:257-64.

17-Kinloch-de loës S *et al*. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. Clin Infect dis 1993;17:59-65.

18-Dictionnaire Vidal ; Paris : Editions du Vidal, 2003.

19-www.theriaque.org, rubrique infos médicaments: banque de données sur les médicaments, éditée par le CNHIM.

20-Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information FUZEON® enfuvirtide. Roche 2003.

21-Recommandations du groupe d'experts sous la direction du professeur Jen-françois Delfraissy. Prise en charge des personnes infectées par le VIH, rapport 2002. Médecine-Sciences Flammarion.

22-Phillips AN *et al*. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. JAMA 2001;286:2560-2567.

23-Hogg RS *et al*. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. JAMA 2001;286:2568-2577.

24-Kaufmann G *et al*. CD4T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years : the Swiss HIV cohort study. CROI 2002, abstract LB8.

25-Egger M, ART Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1 infected drug naïve patients starting potent antiretroviral therapy: multicohort analysis of 12 040 patients. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2001, abstract LB 18.

26-Lerma JG, Heneine W. Resistance of human immunodeficiency virus type 1 to reverse transcriptase and protease inhibitors : genotypic and phenotypic testing. J Clin Virol. 2001;21 :197-212.

27-De Mendoza C, *et al*. Mechanisms of resistance to anriretroviral drugs – clinical implications. AIDS Rev. 2002 ;4:62-82.

28-Molla A *et al*. Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. Nature Med 1996;2:760-6.

29-Hirsch MS, *et al*. Antiretroviral drug resistance testing in HIV infection of adults : implications for clinical management. JAMA 1998;279:1984-91.

30-Blaise P *et al*. HIV resistance to antiretroviral drugs : mechanisms, genotypic and phenotypic resistance testing in clinical practice. Acta Clin Belg. 2002 ;57 :191-201.

31-C Youle M *et al*. Brief report : two-year outcome of a multidrug regimen in patients who did not respond to a protease inhibitor regimen. J Acquir Immune Defic Syndr 2002;29:58-61.

32-Miller V *et al*. Virological and immunological effects of treatement interuptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. AIDS 2000;14:2857-67.

33-RCP de l'AGENERASE® sur le site de l'agence européenne du médicament http://www.eudra.org/emea.htlm.

34- www.theriaque.org, rubrique infos médicaments: banque de données sur les médicaments, éditée par le CNHIM, recherche sur Agenerase®.

35-Dorosz Ph. Guide pratique des médicaments. Maloine. 2002.

36-plaquette amprénavir des laboratoires GlaxoSmithKline.

37-Xu R. *et al*. Molecular Mechanism of I50V, I54L and I54M Resistance to Amprenavir and Other HIV-1 Protease Inhibitors. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2002. Abstract 563.

38-Harris W *et al*. Impact on fitness conferred by Amprenavir (APV) Resistance Mutations. ICAAC September 2001 Abstract Agenerase/908.

39-Maguire M *et al*. Emergence of resistance to protease inhibitor amprenavir in human immunodeficiency virus type1-infected patients : selection of four alternative viral protease genotypes and influence of viral susceptibility to coadministered reverse transcriptase nucleoside inhibitors. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:731-8

40-Parkin NT *et al*. Improving lopinavir genotype algorithm through phenotype correlations : novel mutation patterns and amprenavir cross-resistance. AIDS. 2003;17:1077-8.

41-Ziermann R, *et al*. A mutation in human immunodeficiency virus type 1 protease, N88S, that causes *in vitro* hypersensitivity to amprenavir. J. Virol. 2000;74:4414-9.

42-Lam E, Parkin NT. Amprenavir Resistance Imparted by the I50V Mutation in HIV-1 Protease Can Be Suppressed by the N88S Mutation. Clin Infect Dis. 2003 ;37:1273-4.

43-Diallo K *et al*. The M184 substitution in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase delays the development of resistance to amprenavir and efavirenz in subtype B and C clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2003 ;47:2376-9

44-Demarles D *et al*. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir coadministered with grapefruit juice. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:1589-90.

45-Pereipa A *et al*. Analysis of amprenavir (APV)/3TC/ZDV in blood and seminal plasma: substantial penetration of APV into the male genital tract.7th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections, San Fransisco, Jan 30-Feb 02 2000, abstract 317.

46-Decker CJ *et al*. Metabolism of amprenavir in liver microsomes: role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. J Pharm Sci 1998;87:803-7.

47-Gao W *et al*. Effect of indinavir on the intestinal exsorption of amprenavir, saquinavir and nelfinavir after intravenous administration in rats. Biol Pharm Bull. 2003;26:199-204.

48-Rotunda A *et al*. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. Acta Derm Venereol. 2003;83:1-9.

49-Jain RG, Lenhard JM. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism in vivo. J Biol Chem. 2002;277:19247-50.

50-Dube MP *et al*. Prospective, intensive study of metabolic changes associated with 48 weeks of amprenavir-based antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2002;35 :475-81.

51-Nadler *et al*. Efficacy and safety of amprenavir (AMPRENAVIR/RTV)600/100 mg BID compared to APV 1200 mg in ART-experienced and naive subjects. XIV International AIDS conference 7/12 juillet 2002. Abst TuPeB4463 Barcelone.

52-Arvieux C *et al*. Salvage therapy with amprenavir and ritonavir : prospective study in 17 heavily pretreated patients. HIV Clin Trials. 2002;3:125-32.

53-Sadler B *et al*. Pharmacokinetic study of human immunodeficiency virus protease inhibitors used in combination with amprenavir. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:3663-8.

54-Gao W *et al*. Effect of indinavir on the intestinal exsorption of amprénavir saquinavir and nelfinavir after intravenous administration in rats. Biol Pharm Bull.2003 Feb:199-204.

55-Shibata N *et al*. In-vitro and in-vivo pharmacokinetic interactions of amprenavir an HIV protease inhibitor, with other current HIV protease inhitors in rats. J Pharm Pharmacol. 2002;54:221-9.

56-Dariosecq J-M *et al*. Infection VIH,mémento thérapeutique 2003.Paris:Doin éditeurs ; 139.

57-Moyle GJ, Back D. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. HIV Med.2001;2:105-13.

58-Nadler JP *et al*. Twice-daily amprenavir 1200 mg versus amprenavir 60mg/ritonavir 100 mg, in combination with at least 2 other antiretroviral drugs, in HIV-1-infected patients. BMC Infect Dis. 2003 ;3:10.

59-Shelton MJ *et al*. Effects of didanosine formulations on the pharmacokinetics of amprenavir. Pharmacotherapy. 2003;23:835-42.

60-Tran JQ *et al*. Pharmacokinetic interaction between amprenavir and delavirdine : evidence of induced clearance by amprenavir. Clin Pharmacol Ther. 2002;72:615-26.

61-Justesen US, *et al*. Pharmacokinetic interaction between amprenavir and delavirdine after multiple-dose administration in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2003 ;55 :100-6.

62-Olivier, Cours de nutrition sur les vitamines (pharmacie 5ème année officine).

63-http://fda.gov (recherche sur Lexiva®).

64-Falcoz C *et al*. Pharmacokinetics of GW433908, a prodrug of amprenavir, in healthy male volunteers. J Clin Pharmacol 2002;42:887-898.

65-Wood R *et al*. Six-week randomized controlled trial to compare the tolerabilities, pharmacokinetics, and antiviral activities of GW433908 and amprénavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:116-123.

Annexe A

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 : SOULARD Claire

Titre de la Thèse : AMPRENAVIR ET SA PRODROGUE DANS LE TRAITEMENT DE L'INFECTION A VIH. EXPERIENCE DU CISIH DE NANTES (48 PATIENTS).

Résumé de la Thèse :

L'amprénavir, inhibiteur de protéase de seconde intention ayant un profil de résistance particulier, prend toute sa place dans la stratégie thérapeutique actuelle. L'étude de la population du CISIH traitée par amprénavir a permis de mettre en évidence l'efficacité virologique et immunologique du traitement. Ce médicament entraîne cependant de nombreux effets indésirables. Sa prodrogue, le fosamprénavir encore en essai, permettrait une meilleure observance du traitement grâce à un nombre de gélules journalier moins important.

Mots Clés :
- AMPRENAVIR
- FOSAMPRENAVIR
- INHIBITEUR DE PROTEASE
- VIH

JURY

PRESIDENT : Mme GRIMAUD Nicole, M.C. de Pharmacologie, U.F.R. de Pharmacie de Nantes.

ASSESSEURS : M RAFFI François, P.U.P.H. Médecine interne B, C.H.U. de Nantes.

M SAUVETRE Bernard, Pharmacien, 112 bd R.Schuman, Nantes

Adresse de l'auteur : 6 avenue du coche d'eau
44 000 Nantes