

MEMOIRE
DU DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Soutenu devant le Jury interrégional

le 05 Novembre 2003

par M. WIELGO-POLANIN Raphaël

Conformément aux dispositions de l'arrêté
du 06 Mai 1987 tient lieu de :

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

ETUDE DE L'UTILISATION DE TRIZIVIR®, EN PREMIERE LIGNE
DE TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL, AU SEIN D'UNE COHORTE
HOSPITALIERE NANTAISE.

Président : Madame IMBERT Berthe-Marie, Professeur des Universités en Sciences
Biologiques, Faculté de Pharmacie de Nantes

Membres du Jury :

Monsieur RAFFI François, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier en Maladies
Infectieuses et Tropicales, CHU de Nantes

Madame ANNAIX Véronique, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie d'Angers

Madame MAULAZ Brigitte, Praticien Hospitalier Pharmacien, CHU de Nantes

Madame FERRE Virginie, Praticien Hospitalier en Virologie, CHU de Nantes

Madame VINCENT-BRUEL Alexandra, Pharmacien Assistant, CHI Le Raincy-
Montfermeil

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	p2
AVANT-PROPOS	p4
TABLE DES MATIERES	p5
INTRODUCTION GENERALE	p8
1 ^{ère} PARTIE : GENERALITES SUR LES VIH	p10
<u>I - Virologie fondamentale des VIH</u>	p11
1- Classification et description des VIH	p11
2- Cycle de réplication virale	p11
3- Cellules cibles et tropisme cellulaire du VIH	p12
<u>II - Généralités sur la physiopathologie de l'infection par le VIH</u>	p14
<u>III - Epidémiologie de l'infection par le VIH</u>	p17
1- Modes de transmission	p17
2- Situation générale de l'infection dans le monde	p17
3- Situation de l'infection en France	p17
<u>IV - Traitements antirétroviraux et recommandations actuelles</u>	p21
1- Généralités	p21
2- Propriétés pharmacodynamiques des antirétroviraux disponibles en février 2003	p22
a. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH	p24
b. Les inhibiteurs de la protéase du VIH	p25
3- Recommandations des traitements antirétroviraux	p25
4- Antirétroviraux en développement et perspectives thérapeutiques	p28

**2^{ème} PARTIE : ETUDE DE L'UTILISATION DE TRIZIVIR[®], EN PREMIERE
LIGNE DE TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL, AU SEIN D'UNE COHORTE
HOSPITALIERE NANTAISE** p29

I – Introduction p30

II- Objectifs de l'étude p32

1- Objectif principal p32

2- Objectifs secondaires p32

III - Patients et méthode p33

1- Sélection des patients de l'étude p33

a. Critères d'inclusion p33

b. Critères d'exclusion p33

2- Variables de l'étude p34

3- Stratification des patients p35

4- Déroulement de l'étude p36

IV – Résultats p37

1- Description des caractéristiques des patients inclus dans
l'étude et de leur traitement p37

2- Analyse comparative des caractéristiques des différents
groupes de patients p41

3- Etude des variables de base p43

4- Recensement des échecs de traitement p46

a. Description des évènements virologiques et de leurs
causes possibles p46

a.1- Description de l'ensemble des évènements viro-
logiques recensés p46

a.2- Description des évènements virologiques mineurs p47

a.3- Description des évènements virologiques majeurs p49

b. Description des évènements cliniques graves p50

b.1- Description de l'ensemble des évènements
cliniques graves p50

b.2- Description des cas d'anémie	p51
b.3- Description des cas supposés d'hypersensibilité à l'abacavir	p51
5- Evolution des charges virales plasmatiques en fonction de la durée de traitement	p53
6- Evolution des lymphocytes T CD4+ en fonction de la durée de traitement	p54
7- Synthèse de tous les motifs d'arrêts de Trizivir®	p57
<u>V – Discussion</u>	p58
CONCLUSION GENERALE	p63
BIBLIOGRAPHIE	p65
ANNEXES	p72
Annexe 1 : Tableaux récapitulatifs des évènements virologiques mineurs	p73
Annexe 2 : Tableaux récapitulatifs des évènements virologiques majeurs	p77

INTRODUCTION GENERALE.

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la population mondiale vivant avec l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) était estimée à 42 millions de personnes à la fin de l'année 2002 (1). Cette pathologie infectieuse concerne, à des niveaux très variables, toutes les régions du monde (1), mais sa gestion thérapeutique varie énormément selon le niveau économique des pays.

Dans les pays dits « industrialisés », la prise en charge des personnes séropositives pour le VIH a considérablement évolué depuis le début de la pandémie, dans les années 1980. Une meilleure connaissance de la virologie fondamentale et des mécanismes immuno-pathologiques de l'infection par le VIH d'une part, mais surtout la mise à disposition et l'association de nouvelles molécules antirétrovirales puissantes d'autre part, ont conduit à cette évolution et à l'amélioration du pronostic de la maladie.

En effet, les associations antirétrovirales ont permis de diminuer, de façon significative, la morbidité et la mortalité en rapport avec l'infection par le VIH (2,3,4). Celle-ci reste cependant, à ce jour, toujours incurable. En outre, le manque de recul dans l'utilisation des traitements antirétroviraux, commercialisés récemment et de façon accélérée compte tenu de la pandémie, représente un handicap dans la gestion, à moyen et à long termes, de cette infection virale. Des études thérapeutiques rétrospectives et/ou prospectives de longue durée apparaissent donc indispensables pour recueillir des données supplémentaires d'utilisation de ces antirétroviraux. L'ensemble de ces nouvelles données pourra ensuite être mis à profit afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique de l'infection par le VIH.

Ces raisons ont motivé la réalisation d'une étude rétrospective de l'utilisation de Trizivir®, en première ligne de traitement antirétroviral, au sein d'une cohorte hospitalière Nantaise. La présentation de cette étude interviendra après une première partie dans laquelle nous exposerons des données générales sur les VIH, témoignant de la complexité à lutter contre cette infection.

1^{ère} partie : GENERALITES SUR LES VIH.

I - VIROLOGIE FONDAMENTALE DES VIH.

1- Classification et description des VIH (5).

Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont des virus à ARN, de forme sphérique et d'une taille variant de 80 à 100 nm. Ils appartiennent à la famille des Rétrovirus. Ils sont composés d'une enveloppe externe surmontée de spicules et d'un noyau contenant la nucléocapside.

Au cours du cycle de réplication, l'ARN est rétrotranscrit en ADN proviral grâce à une enzyme virale caractéristique des Rétrovirus : la transcriptase inverse (TI).

Le génome des Rétrovirus est constitué d'au moins trois régions dénommées *gag*, *pol* et *env*, codant respectivement pour les antigènes de la nucléocapside, pour les enzymes nécessaires à la réplication virale et pour les protéines du surface du virion. Il existe également, à chaque extrémité de l'ADN proviral, une séquence de taille variable appelée LTR (Long Terminal Repeat), permettant l'intégration du provirus dans le génome de la cellule hôte et contenant les éléments promoteurs nécessaires à l'expression des gènes.

Actuellement, deux types de VIH ont été identifiés : le VIH-1, répandu en Europe, aux Etats-Unis, en Afrique centrale et orientale ainsi qu'en Asie, et le VIH-2, surtout présent en Afrique de l'Ouest.

2- Cycle de réplication virale.

Le cycle répliatif du VIH comporte des évènements précoces aboutissant à l'intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte, et des évènements plus tardifs dont résulte la formation de nouveaux virions (6).

La première étape du cycle viral correspond à l'adsorption du VIH à la cellule grâce à la reconnaissance par le virus de récepteurs cellulaires de haute affinité : les molécules CD4 (7). En effet, il existe une forte affinité entre la partie C terminale de la gp120, glycoprotéine d'enveloppe externe du VIH, et le premier domaine extracellulaire V1 des CD4. Cette liaison CD4/gp120 est suivie d'un changement conformationnel de la gp120 permettant la reconnaissance de régions particulières de cette protéine, notamment le domaine V3, par des corécepteurs : le CCR5 et le CXCR4 (8,9). Il s'agit de récepteurs aux chimiokines, normalement présents sur la surface des cellules. L'interaction CD4/gp120/corécepteur met à nu la gp41,

glycoprotéine transmembranaire du VIH, ce qui entraîne la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire, puis l'entrée du VIH dans la cellule hôte (8). Le contenu viral (ARN et enzymes du VIH : TI, protéases et intégrases) est alors libéré dans le cytoplasme cellulaire.

Après cette phase de pénétration intracellulaire, l'ARN du VIH est rétrotranscrit en ADN proviral grâce à la TI. Cette enzyme est peu fidèle ; elle entraîne des erreurs de copies et conduit ainsi à la variabilité génétique du VIH. L'ADN proviral est ensuite intégré au génome de la cellule hôte, sous forme de provirus, grâce à l'intégrase virale (5).

Les étapes suivantes forment les événements tardifs et conduisent à la formation de nouvelles particules virales infectieuses. Le provirus est transcrit en ARN génomique par l'ARN polymérase II de la cellule hôte. L'ARN messenger viral migre alors du noyau vers le cytoplasme et est épissé en plusieurs ARN messagers. Grâce au matériel cellulaire, ceux-ci sont traduits en différents précurseurs polyprotéiques viraux subissant un clivage par les protéases virales et cellulaires. La phase suivante consiste en l'assemblage de ces protéines virales et en l'encapsulation de deux molécules d'ARN du VIH. Les particules virales nouvellement formées bourgeonnent ensuite à la surface de la cellule puis sont libérées dans le milieu extracellulaire, prêtes à infecter une nouvelle cellule cible. Il se forme ainsi environ 10^9 nouveaux virions circulants par jour (5).

3- Cellules cibles et tropisme cellulaire du VIH.

- Les cellules exprimant le récepteur CD4 et l'un des corécepteurs du VIH vont permettre l'entrée du VIH dans l'organisme, et vont jouer également le rôle de dissémination et de réservoirs viraux (5). Il s'agit (10) :
 - des *lymphocytes T CD4+ helper* (ou auxiliaires) ;
 - des *cellules présentatrices d'antigènes* telles que les monocytes-macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans ou encore les cellules microgliales du cerveau.

• En fonction du tropisme cellulaire préférentiel du VIH-1 pour l'une ou l'autre de ces populations, on distingue (11) :

- les **virus à tropisme T** pour les lymphocytes T, utilisant le corécepteur CXCR4 et ainsi appelés X4 ou encore SI (« syncytia inducing »), hautement réplicatifs et cytopathogènes dans les lymphocytes T activés (ce sont les principales souches isolées chez les patients symptomatiques) ;

- les **virus à tropisme M** pour les cellules présentatrices d'antigènes, utilisant le corécepteur CCR5 et ainsi appelés R5 ou encore NSI (« non syncytia inducing »), peu réplicatifs et peu cytopathogènes (ce sont les principales souches isolées chez les patients asymptomatiques).

Ces diverses souches virales coexistent fréquemment chez un même individu infecté. Il existe également des souches de VIH utilisant les deux types de corécepteurs (11).

II - GENERALITES SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION PAR LE VIH.

La réplication constante du virus, et la variabilité génétique qui en découle, favorisent l'échappement aux réponses immunes du sujet contaminé, et font de l'infection par le VIH une infection chronique active. Ce caractère chronique est en outre renforcé par l'établissement précoce de réservoirs viraux, constitués par les cellules présentatrices d'antigènes et par les lymphocytes T CD4+ au repos (12, 13), empêchant l'éradication totale du VIH par le système immunitaire.

Cette infection chronique se caractérise par une immunosuppression progressive suite à deux phénomènes. D'une part, il existe une atteinte quantitative des lymphocytes T CD4+ (lymphopénie) liée à l'effet cytopathogène direct du VIH sur les cellules CD4+. D'autre part, la perturbation de l'homéostasie et l'activation chronique des cellules immunocompétentes dues à l'infection par le VIH provoquent une atteinte fonctionnelle des lymphocytes T CD4+ (14). En effet, suite à la réplication continue et à la persistance du virus dans l'organisme, un état d'activation chronique et généralisée des cellules immunocompétentes s'établit, et est à l'origine des phénomènes d'anergie, d'apoptose ou encore de déséquilibre des sous-populations lymphocytaires sécrétrices de cytokines (5, 14). De plus, les lymphocytes T CD4+, progressivement détruits par le virus, semblent rapidement renouvelés jusqu'à ce que les altérations des organes lymphoïdes centraux, dont le thymus, ne permettent plus leur régénération (15).

L'ensemble de ces événements conduit ainsi, à plus ou moins long terme, à un déficit immunitaire profond, favorisant la survenue de nombreuses pathologies, dont certaines vont marquer l'entrée dans le stade final de l'infection par le VIH : le stade SIDA (Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquisée).

En 1993, afin d'uniformiser les différents critères de SIDA au niveau mondial, une classification internationale de l'infection par le VIH a été adoptée. Celle-ci, basée sur des paramètres cliniques et sur le nombre de lymphocytes T CD4+, est présentée dans les tableaux I et II (pages 15 et 16).

Tableau I : Révision du système de classification de l'infection par le VIH pour les adultes et les adolescents (5).

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

* LGP: Lymphadénopathie Généralisée Persistante

Tableau II : Catégories cliniques selon les nouvelles classifications et définition du SIDA, 1993 (5).

<u>Catégorie A</u>	<u>Catégorie C</u>
<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infection VIH asymptomatique ; - LGP ; - Primo-infection symptomatique. 	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire ; - candidose oesophagienne ; - 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 oesophagienne ; - histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire ; - isosporidiose intestinale chronique (supérieure à 1 mois) ; - sarcome de Kaposi ; - lymphome de Burkitt ; - lymphome immunoblastique ; - lymphome cérébral primaire ; - infection à <i>Mycobacterium avium</i> ou <i>kansasii</i> disséminée ou extrapulmonaire ; - infection à <i>Mycobacterium tuberculosis</i> quel que soit le site (pulmonaire ou extrapulmonaire) ; - infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire ; - pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> ; - pneumopathie bactérienne récurrente ; - leuco-encéphalopathie multifocale progressive ; - septicémie à <i>Salmonella non typhi</i> récurrente ; - toxoplasmose cérébrale ; - syndrome cachectique dû au VIH.
<p><u>Catégorie B</u></p> <p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Les pathologies suivantes font partie de la catégorie B, la liste n'est pas limitative :</p> <ul style="list-style-type: none"> - angiomatose bacillaire ; - candidose oro-pharyngée ; - candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement ; - dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome <i>in situ</i> ; - syndrome constitutionnel : fièvre ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$) 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. 	

III – EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION PAR LE VIH.

1- Modes de transmission.

Les VIH sont présents dans l'organisme humain en quantités variables selon les liquides biologiques. Les concentrations les plus importantes de VIH se retrouvent dans le sperme, les sécrétions vaginales, le sang et le lait (5). Par conséquent, ce virus peut être transmis par trois voies :

- la **voie sexuelle**, mode de transmission le plus fréquent ;

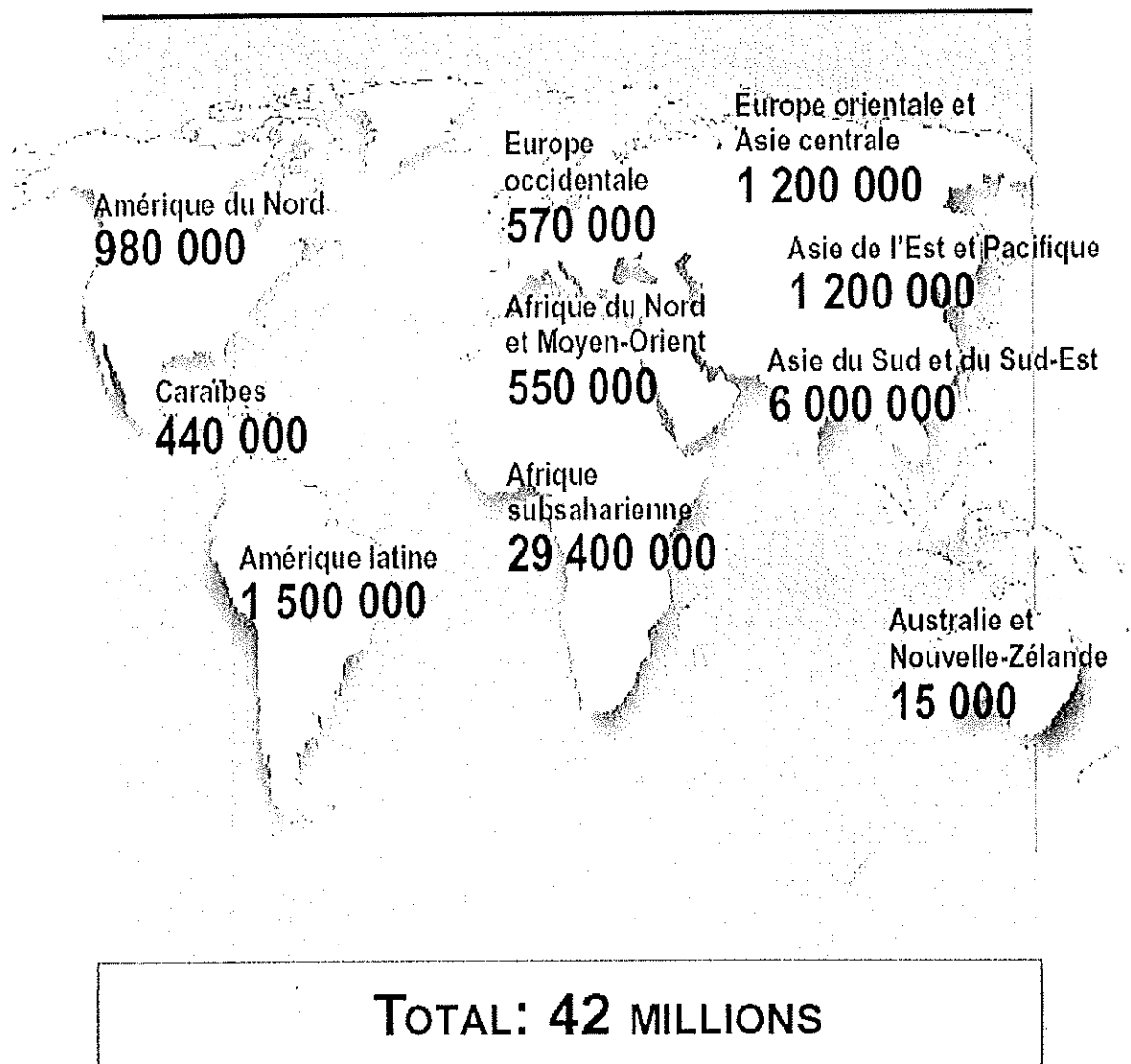
- la **voie sanguine** (chez les usagers de drogues par voie injectable, chez les transfusés, chez les personnes contaminées par du matériel médico-chirurgical...);

- la **voie materno-fœtale** (transmission virale possible *in utero*, *intra partum* et en période d'allaitement).

2- Situation générale de l'infection dans le monde.

L'infection par le VIH concerne toutes les régions du monde, mais à des niveaux très variables selon les pays. Ainsi, à la fin de l'année 2002, l'Afrique subsaharienne, représentant 10% de la population mondiale, concentrait 70% des 42 millions de personnes séropositives pour le VIH, et les régions Sud et Sud-Est asiatiques près de 15% (figure 1 page 18). On estime aujourd'hui que les pays en voie de développement regroupent environ 95% des personnes contaminées ; l'incidence des nouveaux cas d'infection par le VIH continue globalement d'augmenter, au contraire de la plupart des pays industrialisés où elle semble stabilisée (5).

**Figure 1 : Adultes et enfants vivant avec le VIH/SIDA ; estimations
OMS/ONUSIDA fin 2002 (1).**

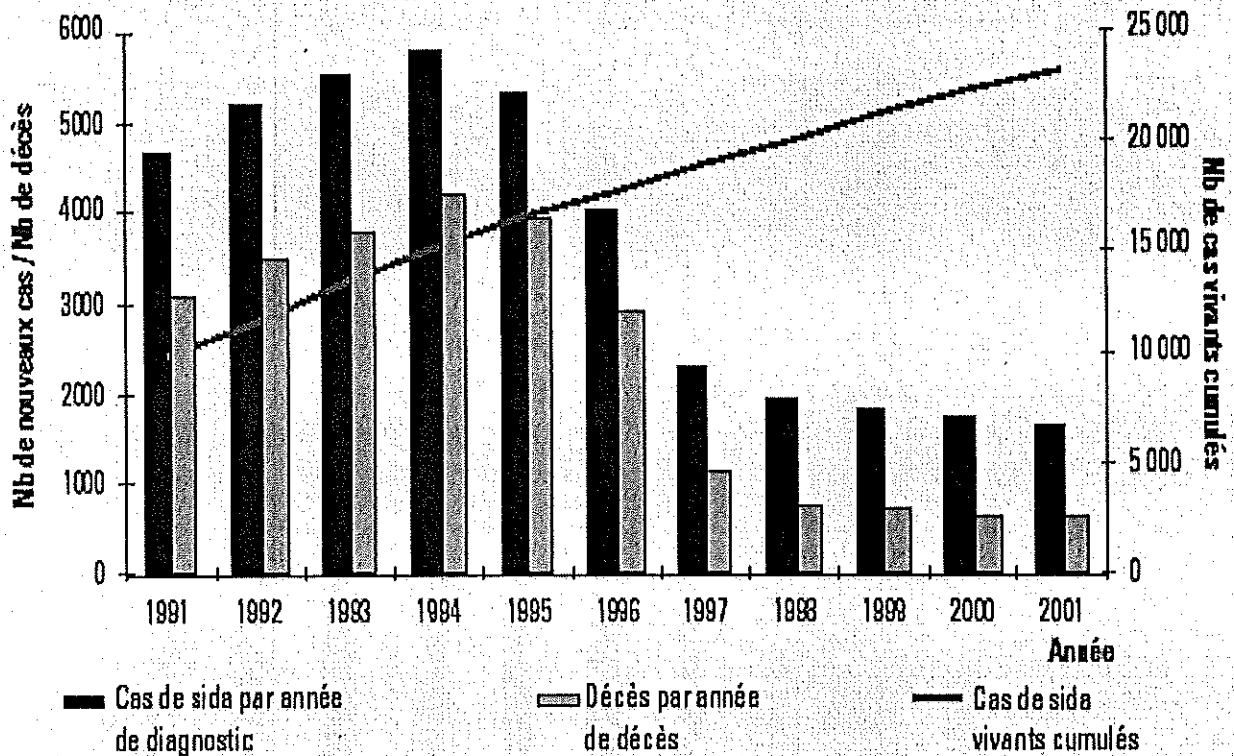


3- Situation de l'infection en France.

- En France métropolitaine, depuis 1986, l'obligation de déclaration des nouveaux cas de SIDA permettait de suivre, mais de façon très partielle, l'évolution de l'épidémie. La surveillance épidémiologique de l'infection par le VIH va à présent compléter celle du SIDA, et refléter de façon plus exhaustive l'évolution de l'épidémie, puisqu'un arrêté du 10 février 2003 vient de décider de la notification obligatoire des cas d'infection par le VIH, quel que soit le stade (16).
- Les données provisoires concernant les 48 premières semaines de 2002 chiffraient à 1307 les cas déclarés de SIDA *versus* 1534 cas sur les 48 premières semaines de 2001 (17). Cette diminution du nombre de nouveaux cas de SIDA est un phénomène continu depuis la mise à disposition, en 1996, des nouveaux traitements anti-rétroviraux à base d'inhibiteurs de protéase (figure 2 page 20).
- Le nombre de décès par SIDA a également diminué de façon importante de 1996 à 1998, et a tendance à se stabiliser, depuis cette année-là, autour de 600 décès par an, comme l'indique la figure 2 (18). Cette même figure montre que, fin 2001, environ 24 000 patients vivaient en France avec un SIDA déclaré.

Figure 2 (18) :

Nombre de cas de sida par année de diagnostic, nombre de décès par année de décès et nombre de personnes, ayant développé un sida, vivantes à la fin de chaque année (France, données au 31 mars 2002, redressées pour les délais de notification)



IV - TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX ET RECOMMANDATIONS ACTUELLES.

1- Généralités.

• En février 2003, il existait dans l'arsenal thérapeutique 18 médicaments possédant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication de l'infection par le VIH (tableau III ci-dessous), alors que seulement 3 antirétroviraux avaient cette AMM au début de l'année 1996. Néanmoins, aucun de ces médicaments, utilisés seuls ou en association, ne permet l'éradication cellulaire totale du VIH.

Tableau III : Médicaments antirétroviraux ayant l'AMM dans l'indication de l'infection par le VIH, en France, en février 2003 (19).

<u>Nom générique</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Firmes pharmaceutiques</u>
<u><i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse</i></u>		
Abacavir (ABC)	Ziagen®	GlaxoSmithKline
Didanosine (ddI)	Videx®	Bristol-Myers-Squibb
Lamivudine (3TC)	Epivir®	GlaxoSmithKline
Stavudine (d4T)	Zerit®	Bristol-Myers-Squibb
Zalcitabine (ddC)	Hivid®	Roche
Zidovudine (ZDV ou AZT)	Rétrovir®	GlaxoSmithKline
Zidovudine + lamivudine	Combivir®	GlaxoSmithKline
Zidovudine + lamivudine + abacavir	Trizivir®	GlaxoSmithKline
<u><i>Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse</i></u>		
Ténofovir (TDF)	Viréad®	Gilead
<u><i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</i></u>		
Efavirenz (EFV)	Sustiva®	Bristol-Myers-Squibb
Névirapine (NVP)	Viramune®	Boehringer Ingelheim
<u><i>Inhibiteurs de protéase</i></u>		
Amprénavir (APV)	Agénérase®	GlaxoSmithKline
Indinavir (IDV)	Crixivan®	Merck Sharp & Dohme-Chibret
Lopinavir + ritonavir (LPV+RTV)	Kaletra®	Abbott
Nelfinavir (NFV)	Viracept®	Roche
Ritonavir (RTV)	Norvir®	Abbott
Saquinavir (SQV)	Invirase®	Roche
	Fortovase®	Roche

• Les antirétroviraux sont des molécules puissantes présentant de nombreux effets indésirables (20, 21). A court terme, ils se manifestent principalement par des troubles digestifs, neuropsychiques et dermatologiques. De plus, après une utilisation prolongée, d'autres types de troubles, parfois très sévères, s'installent, tels que :

- des syndromes lipodystrophiques ;
- des anomalies glucido-lipidiques avec possibles retentissements cardio-vasculaires ;
- des anomalies osseuses ;
- des atteintes mitochondriales exposant au risque d'acidose lactique.

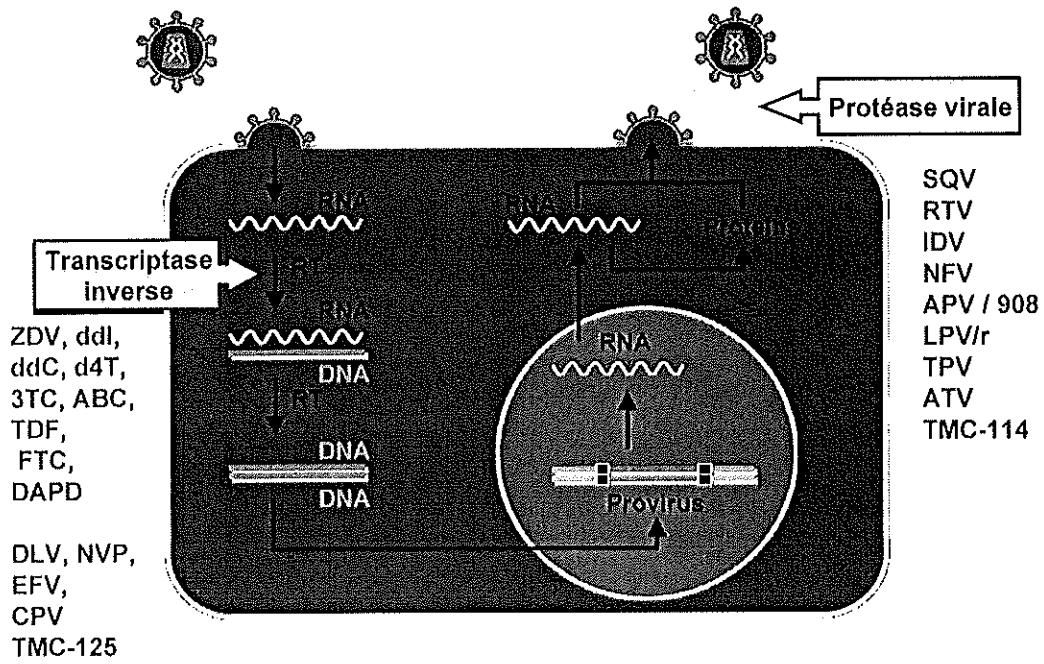
• Enfin, du fait de la complexité de la prise en charge des personnes infectées par le VIH, en particulier lors de l'initiation d'un traitement antirétroviral, la prescription des antirétroviraux est soumise à des conditions particulières (prescription initiale hospitalière - prescription médicale restreinte) et doit s'accompagner d'un suivi social et psychologique.

2- Propriétés pharmacodynamiques des antirétroviraux disponibles en février 2003.

Les antirétroviraux sont classés en deux groupes, en fonction de leur cible (figure 3 page 23) :

- les *inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH* ;
- les *inhibiteurs de la protéase du VIH*.

Figure 3 : Cibles actuelles des traitements antirétroviraux.



a. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH.

- Ils agissent à la phase précoce du cycle viral en inhibant la synthèse de l'ADN proviral à partir de l'ARN viral libéré par le virus lors de l'infection cellulaire. Ils n'ont donc aucune action sur les virus déjà intégrés au génome des cellules hôtes.

- On distingue trois sous-classes (tableau III page 21) :

- **les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)**

Ce sont des prodrogues qui doivent être phosphorylées par les kinases intracellulaires en métabolites actifs (5'-triphosphates), analogues aux nucléotides naturels, afin de permettre leur incorporation par la TI dans la chaîne d'ADN proviral en formation. Une fois incorporés dans cette chaîne d'ADN, aucun nucléoside ne peut plus y être ajouté par la TI, et la réplication virale cesse. Ce processus de terminaison de chaîne a lieu par empêchement d'une nouvelle liaison 3'-5' phosphodiester. Les INTI sont actifs à la fois sur le VIH-1 et le VIH-2 (22).

- **les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse**

Actuellement, dans cette classe pharmacologique, seul le ténofovir a l'AMM dans l'indication de l'infection par le VIH. Le ténofovir ne nécessite qu'une diphosphorylation intracellulaire pour être actif. Le ténofovir diphosphate inhibe les polymérases virales par liaison compétitive directe avec le substrat désoxyribonucléotidique naturel et après incorporation dans l'ADN au niveau de la terminaison de la chaîne d'ADN (23).

- **les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)**

Ils se lient directement à la transcriptase inverse, sans incorporation à la chaîne d'ADN proviral en formation, et bloquent les activités ADN-polymérase dépendantes de l'ARN et de l'ADN en perturbant le site catalytique de l'enzyme. Ils ne nécessitent pas d'étape de phosphorylation préalable. Ils sont inactifs sur le VIH-2 et ne doivent jamais être utilisés en monothérapie du fait de l'apparition rapide et facile de résistance (24).

b. Les inhibiteurs de la protéase (IP) du VIH.

Ce sont des peptidomimétiques qui agissent à la phase tardive du cycle viral. Ils se lient compétitivement sur le site actif de la protéase du VIH et empêchent le clivage du précurseur polyprotéique viral. Les particules immatures ainsi formées ne sont pas infectieuses et sont incapables d'accomplir de nouveaux cycles infectieux. Les IP sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2 (25).

3- Recommandations des traitements antirétroviraux.

- Le concept actuel de la thérapeutique antirétrovirale est de bloquer la réplication virale afin de diminuer rapidement, fortement et durablement la charge virale plasmatique (CV), et préserver ou restaurer l'immunité (5). L'objectif principal est d'obtenir une CV indétectable en 3 à 6 mois. Ceci implique un traitement puissant, obtenu par l'utilisation concomitante d'au moins trois antirétroviraux (on parle alors de « trithérapie »). L'association simultanée de plusieurs antirétroviraux puissants, autrement dénommée « HAART » (*Highly Active AntiRetroviral Therapy*: thérapie antirétrovirale hautement active), permet également d'éviter au maximum la sélection de mutants résistants.

- La mise en route d'un tel traitement ne doit toutefois pas être trop précoce compte tenu des risques de résistance du virus, des contraintes, de la toxicité et du coût des antirétroviraux et, enfin, de la restauration immunitaire possible même avec un traitement institué à un stade évolué de l'infection (26). La décision d'initier un traitement antirétroviral se prend donc de façon individualisée, principalement en fonction du déficit immunitaire du sujet contaminé, reflété par le niveau de lymphocytes T CD4+ (27) :

- **1^{er} cas** : $CD4 < 200/mm^3$ ou patients symptomatiques : début de traitement recommandé ;
- **2^{ème} cas** : $200/mm^3 < CD4 < 350/mm^3$: début de traitement possible en fonction de l'état clinique, du niveau de charge virale plasmatique et de la pente de décroissance des lymphocytes T CD4+ ;

- **3^{ème} cas** : CD4>350/mm³ : début de traitement non recommandé, sauf cas particuliers (CV très élevée, mauvaise évolutivité immuno-virologique...).
- Plusieurs choix d'associations sont possibles pour le traitement initial de l'infection par le VIH :
 - **trithérapie constituée de 1 IP + 2 INTI** à action additive ou synergique telles que les associations AZT + ddl, AZT + 3TC, D4T + 3TC (trithérapie puissante et efficace permettant l'action sur deux phases différentes du cycle viral) ;
 - **trithérapie constituée de 1 INNTI + 2 INTI** à action additive ou synergique telles que les associations AZT + ddl, AZT + 3TC, D4T + 3TC (trithérapie puissante et efficace présentant l'avantage de la monoprise quotidienne des INNTI et l'épargne de la classe des IP) ;
 - **trithérapie constituée uniquement d'INTI** : seule l'association ABC + 3TC + AZT est documentée.
- Les recommandations 2002 du groupe national d'experts concernant un premier traitement antirétroviral sont présentées dans le tableau IV page 27. La tendance actuelle est de privilégier les traitements offrant à la fois une garantie d'efficacité optimale et une tolérance acceptable sur le court et le long termes, en limitant au maximum les contraintes pour les patients (taille raisonnable des comprimés et des gélules, faible nombre d'unités thérapeutiques à chaque prise, absence de contraintes par rapport aux repas, absence de goût désagréable des médicaments, nombre de prises quotidiennes inférieur ou égal à deux).

Tableau IV : Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral (27).

Choix préférentiel.

- **Association de 2 INTI + 1 IP** (efficacité documentée quand CV>100 000 copies/ml et/ou CD4<200/ mm³)

Choix des 2 INTI : AZT + ddI ou AZT + 3TC ou D4T + 3TC

Choix de l'IP : nelfinavir ou indinavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir ou saquinavir/ritonavir

- **Association de 2 INTI + 1 INNTI** (efficacité comparable à celle de l'association 2 INTI + 1 IP)

Choix des 2 INTI : AZT + ddI ou AZT + 3TC ou D4T + 3TC

Choix de l'INNTI : efavirenz ou névirapine

- **Association de 3 INTI** (efficacité documentée quand CV<100 000 copies/ml)
AZT + 3TC + ABC
-

Alternatives.

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

2 INTI + amprenavir/ritonavir

ddI + 3TC + [IP ou INNTI]

ABC + 3TC + [IP ou INNTI]

ABC + 3TC + ddI

ABC + 3TC + d4T

AZT + 3TC + ddI

- **Rapport bénéfice/inconvénients moins bon**

2 INTI + indinavir seul

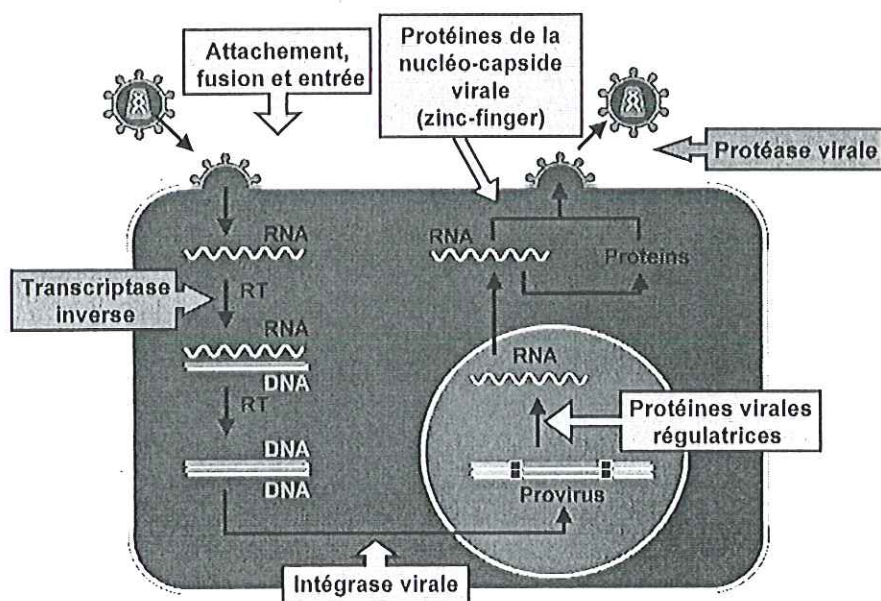
d4T + ddI + [IP ou INNTI]

4- Antirétroviraux en développement et perspectives thérapeutiques.

Les recherches thérapeutiques s'orientent aujourd'hui sur le développement de nouveaux inhibiteurs puissants de la TI, tels que la capravirine (INNTI), et de la protéase du VIH, tels que l'atazanavir (Reyataz®), le fosamprénavir, ou encore le tipranavir, mais également sur le développement de molécules inhibitrices intervenant à d'autres niveaux du cycle de réplication virale (28, 29). Les études se concentrent en particulier sur des nouvelles classes d'antirétroviraux (figure 4 ci-dessous) :

- *les inhibiteurs de l'attachement* ;
- *les antagonistes des corécepteurs CCR5 et CXCR4* ;
- *les inhibiteurs de fusion*, parmi lesquels on trouve le T-20, ou enfuvirtide (Fuzéon®) (30), qui a obtenu l'AMM dans l'infection par le VIH en juin 2003 ;
- *les inhibiteurs de l'intégrase*.

Figure 4: Nouvelles cibles potentielles.



*2^{ème} partie : ETUDE DE L'UTILISATION DE TRIZIVIR®, EN
PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL,
AU SEIN D'UNE COHORTE HOSPITALIERE NANTAISE.*

I - INTRODUCTION.

Parmi les choix préférentiels de molécules recommandées pour une première ligne de traitement antirétroviral, l'association de trois INTI la mieux évaluée est la trithérapie : abacavir + lamivudine + zidovudine. Ces INTI sont disponibles séparément ou en association fixe dans la spécialité Trizivir®, commercialisée sous la forme de comprimés contenant chacun 300 mg de zidovudine + 150 mg de lamivudine + 300 mg d'abacavir (31). Elle est indiquée dans le traitement des adultes infectés par le VIH (31). Cette association fixe remplace les trois INTI utilisés séparément, aux mêmes dosages, comme l'ont démontrées une étude de bioéquivalence entre Trizivir® et la co-administration de 300 mg de zidovudine + 150 mg de lamivudine + 300 mg d'abacavir (32), ainsi qu'une étude de bioéquivalence entre Trizivir® et la co-administration de 300 mg d'abacavir + Combivir® (qui associe 300 mg de zidovudine + 150 mg de lamivudine dans le même comprimé) (33).

Le principal intérêt de Trizivir® réside dans la simplicité de traitement, puisque la posologie recommandée est un comprimé deux fois par jour, sans aucune contrainte alimentaire (31). Ce schéma posologique, limitant le nombre et les prises de comprimés, est d'autant plus intéressant qu'au cours de l'infection chronique par le VIH l'inobservance, aggravée par des prises médicamenteuses quotidiennes multiples, est un élément déterminant dans la survenue d'échecs immuno-virologiques et dans la progression de la maladie vers le stade SIDA (34, 35).

La démonstration du bénéfice de l'association abacavir + zidovudine + lamivudine est, actuellement, essentiellement basée sur les résultats d'études comparatives conduites chez des patients principalement à un stade peu avancé de la maladie, n'ayant jamais ou peu reçu d'antirétroviraux.

L'étude CNA3005, randomisée, en double aveugle, a comparé l'abacavir et l'indinavir (ce dernier appartenant à la classe des IP), tous deux associés à Combivir® (zidovudine + lamivudine) chez 562 patients non prétraités (36). Il n'y a pas eu de différence d'efficacité antivirale à 24 semaines entre la trithérapie « standard » (1 IP + 2 INTI) et l'association abacavir + zidovudine + lamivudine. A 48 semaines, en raison du pourcentage élevé de sortie de l'essai (42% des patients), aucune conclusion n'a pu être affirmée quant à l'équivalence de ces deux associations, bien qu'un effet antiviral similaire ait été observé (37). En revanche,

davantage de patients à CV élevée lors de l'inclusion avaient un seuil indétectable (CV<50 copies/ml) à 48 semaines dans le bras indinavir (45% *versus* 31%).

L'étude CNA3014, randomisée, en ouvert, a porté sur la même comparaison d'antirétroviraux chez 342 patients non prétraités (38). Les résultats préliminaires à 48 semaines ont montré une efficacité antivirale supérieure du bras abacavir chez les patients ayant une CV<100 000 copies/ml à l'inclusion. Cet avantage n'a pas été observé chez les patients présentant une CV>100 000 copies/ml à l'inclusion (effet antiviral similaire dans les deux bras). En outre, l'observance a été meilleure et les effets indésirables moins nombreux dans le bras abacavir.

Ces études de phase III ont donc permis de mettre en évidence l'intérêt potentiel de l'association abacavir + zidovudine + lamivudine en première ligne de traitement, mais n'ont eu qu'une durée de suivi limitée (48 semaines au maximum) et n'ont concerné que les patients satisfaisant aux critères d'inclusion.

Afin de mieux apprécier les conditions d'utilisation de Trizivir®, sa place dans les stratégies thérapeutiques antirétrovirales, son efficacité et sa tolérance, des données de suivi à long terme sur des cohortes de patients tout venant sont nécessaires.

C'est pourquoi une étude rétrospective de l'utilisation de Trizivir®, administré seul ou associé à d'autres antirétroviraux, comme première ligne de traitement chez les adultes présentant une infection chronique par le VIH, a été entreprise au sein d'une cohorte hospitalière Nantaise. Cette étude est présentée ci-après.

II - OBJECTIFS DE L'ETUDE.

1- Objectif principal.

L'objectif principal de cette étude rétrospective était de recenser les **échecs de traitement**, définis par la survenue d'un de ces évènements :

- **Evènement virologique :**
 - o Rebond virologique unique ou isolé (qualifié « d'évènement mineur »), défini par la première charge virale plasmatique au-dessus du seuil de détectabilité - après avoir mesuré au moins une charge virale plasmatique inférieure à ce seuil - avec retour ensuite à une charge virale plasmatique indétectable,
 - o Echappement virologique ou rebonds confirmés (qualifié « d'évènement majeur »), défini par au moins deux charges virales plasmatiques consécutives détectables - après avoir mesuré au moins une charge virale plasmatique indétectable,
 - o Echec virologique (qualifié « d'évènement majeur »), défini par l'absence d'indétectabilité de la charge virale plasmatique après 6 mois de traitement antirétroviral inchangé ;

- **Evènement clinique grave :** survenue d'un stade C, décès, intolérance grave/hypersensibilité à l'abacavir, à la lamivudine ou à la zidovudine ayant nécessité un arrêt de l'association étudiée.

2- Objectifs secondaires.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient :

- Le suivi du délai d'obtention de l'indétectabilité de la charge virale plasmatique sous traitement antirétroviral ;
- Le suivi de l'évolution du taux et du nombre de lymphocytes T CD4+ après 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois de traitement antirétroviral ;
- L'étude génotypique lors de tout évènement virologique ;
- La recherche des causes d'évènements virologiques.

III - PATIENTS ET METHODE.

Cette étude rétrospective a été réalisée en avril 2003 au Centre d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine (CISIH) de Nantes, selon les modalités définies ci-dessous.

1- Sélection des patients de l'étude.

a. Critères d'inclusion.

Pour être inclus dans cette étude, les patients devaient réunir tous les critères suivants :

- Patients séropositifs pour le VIH ;
- Patients dont la première ligne de traitement antirétroviral comprenait, au minimum, l'association abacavir + lamivudine + zidovudine (ABC + 3TC + AZT), sous la forme :
 - o Trizivir®
 - o Combivir® + Ziagen® ultérieurement changés pour Trizivir®
 - o Rétrovir® + Epivir® + Ziagen® ultérieurement changés pour Trizivir®(Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir, il est recommandé de démarrer le traitement par la prise séparée d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine, et d'utiliser la spécialité Trizivir® 6 à 8 semaines après le démarrage du traitement, une fois les risques d'hypersensibilité écartés [37].) ;
- Patients appartenant à la cohorte hospitalière constituée par les personnes suivies au CISIH du Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes ;
- Patients âgés de 18 ans minimum ;
- Début de traitement par l'association antirétrovirale étudiée antérieur au 1^{er} octobre 2002, afin d'avoir un suivi d'au moins six mois de traitement.

b. Critères d'exclusion.

Les critères d'exclusion de l'étude étaient les suivants :

- Patients ayant reçu au moins un antirétroviral avant le début de l'association ABC + 3TC + AZT ;
- Primo-infection au VIH.

2- Variables de l'étude.

Les variables prises en considération au cours de cette étude étaient les suivantes :

- ***Au début de l'association étudiée*** (variables de base) :
 - o Date de début,
 - o Traitement antirétroviral éventuellement associé,
 - o Nombre et taux de lymphocytes T CD4+ (déterminés dans le mois précédant le début de l'association étudiée),
 - o Charge virale plasmatique (déterminée dans les trois mois précédant le début de l'association étudiée) ;

- ***Lors d'un « échec » de traitement*** :
 - o Date et type de l'échec,
 - o Nombre et taux de lymphocytes T CD4+,
 - o Charge virale plasmatique,
 - o Génotype à chaque événement virologique (si amplification génotypique possible) ;

- ***A 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois de traitement*** :
 - o Nombre et taux de lymphocytes T CD4+ (déterminés à +/- un mois près),
 - o Charge virale plasmatique (déterminée à +/- un mois près).

3- Stratification des patients.

• Pour décrire de façon exhaustive toutes les options thérapeutiques rencontrées au cours de l'étude, une stratification en **trois groupes** a été adoptée :

- **Groupe I** : patients sous Trizivir® sans autre antirétroviral (ARV) (groupe « *Trizivir® seul* ») ;
- **Groupe II** : patients sous Trizivir® + autre(s) ARV **ET** patients sous Trizivir® seul renforcé ultérieurement par un ou plusieurs ARV (groupe « *Trizivir® renforcé* ») ;
- **Groupe III** : patients d'abord sous Trizivir® + autre(s) ARV, puis sous Trizivir® seul (groupe « *Trizivir® simplifié* »).

• Cependant, pour recenser plus simplement les patients et mieux analyser les réactions d'intolérance/d'hypersensibilité qui sont apparues rapidement après l'instauration du traitement par Trizivir®, une stratification en **deux sous-groupes** a également été réalisée ***pour la seule évaluation du critère de tolérance du Trizivir®***. Elle a été basée sur le traitement antirétroviral à l'inclusion :

- **1^{er} sous-groupe** : patients sous Trizivir® sans autre ARV (regroupant tous les patients du groupe I) ;
- **2^{ème} sous-groupe** : patients sous Trizivir® + autre(s) ARV (regroupant tous les patients des groupes II et III).

4- Déroulement de l'étude.

- Description des caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques de la population étudiée (âge, sexe, VIH-1 ou VIH-2, stade C, co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement, mode de contamination, traitement antirétroviral) et répartition par strates de cette population.

- Comparaison des strates à l'aide du logiciel Epi-Info version 6.04c (CDC, Atlanta, GA) :
 - Les données quantitatives ont été comparées par une analyse de variances ou un test de Mann et Whitney s'il s'agissait d'un test non paramétrique ;
 - Pour les données qualitatives, le test statistique utilisé pour la comparaison était le test du Khi-deux ;
 - Le seuil de significativité statistique était défini par une valeur p inférieure à 0,05.

- Description et comparaison, comme précédemment définie, des variables de base de chaque strate à l'aide du logiciel Epi-Info version 6.04c (CDC, Atlanta, GA).

- Recensement et description des échecs de traitement selon l'origine virologique ou clinique de l'échec ; étude génotypique lors des événements virologiques ; recherche de causes de survenue d'évènements virologiques.

- Etude de l'évolution des charges virales plasmatiques en fonction de la durée de traitement antirétroviral.

- Etude de l'évolution du taux et du nombre de lymphocytes T CD4+ en fonction de la durée de traitement antirétroviral.

IV - RESULTATS.

1- Description des caractéristiques des patients inclus dans l'étude et de leur traitement antirétroviral.

- Cette étude rétrospective a porté sur un total de 62 patients, majoritairement de sexe masculin (49 hommes, soit 79% de l'effectif), avec un âge médian de 36,3 ans au début du traitement antirétroviral (tableau V ci-dessous).

Tableau V : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus.

	Tous groupes confondus
Effectif	62
Hommes	49 (79%)
Femmes	13 (21%)
Age médian (en années)	36,3 [18-62,9]
Age moyen (en années)	37,1
Stade C	18 (29,0%)
<u>Co-infection:</u>	
Hépatite B	2
Hépatite C	10
Total des co-infections	12 (19,3%)
<u>Mode de contamination :</u>	
Homosexuel	24 (38,7%)
Hétérosexuel	20 (32,3%)
Toxicomane IV	10 (16,1%)
Bisexuel	3 (4,8%)
Transfusé	1 (1,6%)
Inconnu	4 (6,5%)

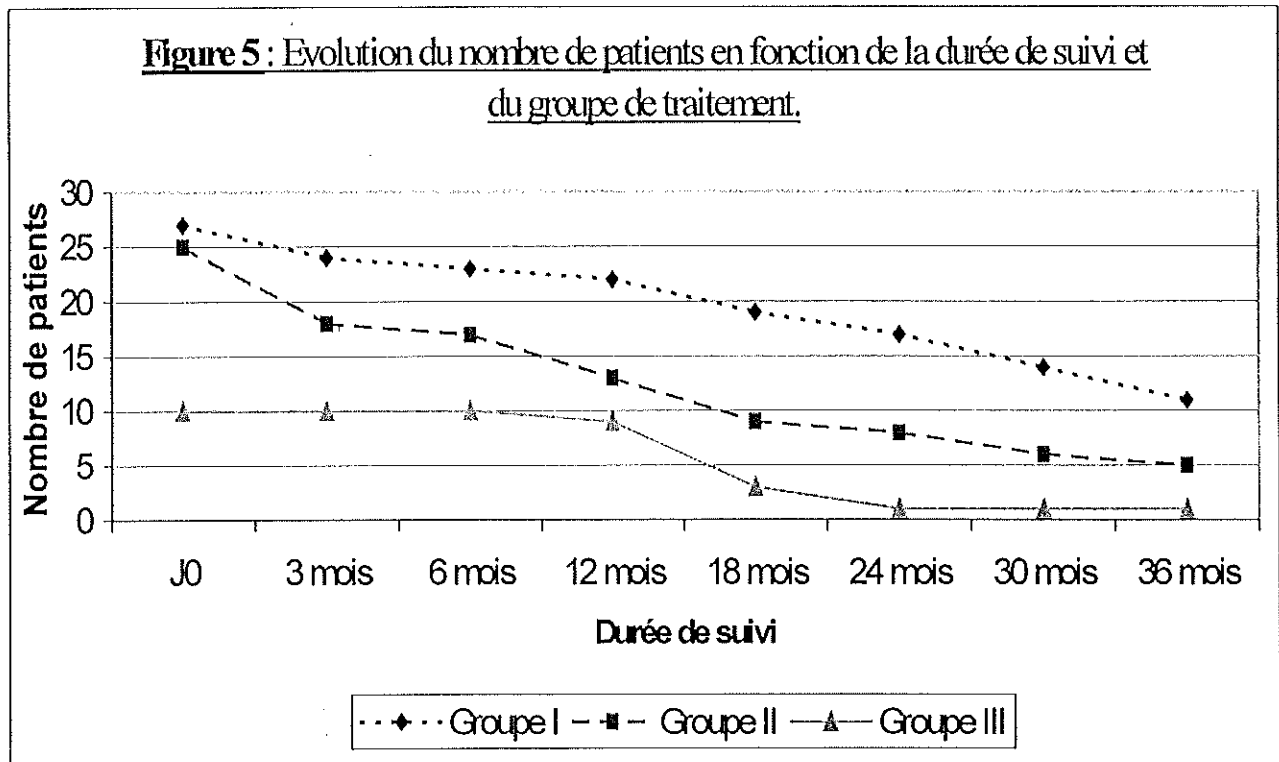
- 3 patients n'ont pas été inclus dans l'étude car les données de suivi du traitement antirétroviral n'étaient pas disponibles (le suivi de ces patients ayant en effet été effectué hors du CISIH de Nantes).
- Les patients inclus ont tous été contaminés par le VIH-1, à l'exception d'un patient d'origine africaine infecté par le VIH-2.

- Les durées médianes de suivi sont présentées dans le tableau VI ci-dessous. Elles ont varié de 11,7 mois (patients du **groupe II**) à 32 mois (patients du **groupe I**).

Tableau VI : Durées de suivi en fonction du groupe de traitement.

	Groupe I (Trizivir® seul) <i>n=27 patients</i>	Groupe II (Trizivir® + ARV) <i>n=25 patients</i>	Groupe III (Trizivir® + ARV puis Trizivir® seul) <i>n=10 patients</i>
Durée médiane de suivi en mois	32,0	11,7	15,2
Durée de suivi maximum en mois	64,4	41,6	35,9
Durée de suivi minimum en mois	0,3	0,4	11,9

- L'évolution du nombre de patients en fonction de la durée de suivi et du groupe de traitement est représentée sur la figure 5 ci-dessous. Au total, 44 patients (70,9% de l'effectif) ont reçu au moins un an de traitement par Trizivir® (seul ou associé), 26 patients (41,9% de l'effectif) au moins 2 ans, et 17 patients (27,4% de l'effectif) au moins 3 ans.



- Pendant la durée de suivi de l'étude, la majorité des patients (48/62) n'a reçu qu'une ligne de traitement antirétroviral comportant du Trizivir® (tableau VII page 40). Seuls 4 patients ont eu jusqu'à 3 lignes de traitement comportant du Trizivir®.

- Au total, en première ligne, 30 patients étaient sous trithérapie seule (Trizivir® non associé), 28 sous quadrithérapie (Trizivir® + 1 INNTI ou 1 IP), et 4 sous pentathérapie (Trizivir® + 1 INNTI + 1 IP). En deuxième ligne, le traitement a été simplifié par arrêt de l'INNTI dans 6 cas, renforcé par ajout d'un antirétroviral dans 3 cas (ajout de Viramune® ou de Viréad®), et modifié en ce qui concerne l'INNTI dans 5 cas (changement de Sustiva® pour Viramune®). Enfin, en troisième ligne, le traitement a été simplifié par arrêt de l'INNTI dans 3 cas, et modifié avec changement de l'INNTI pour une IP (changement de Viramune® pour Kaletra®) dans un cas.

Tableau VII : Récapitulatif des différentes lignes de traitement rencontrées au cours de l'étude et du nombre de patients (n) concernés par ces traitements.

	1 ^{ère} ligne de traitement	2 ^{ème} ligne de traitement	3 ^{ème} ligne de traitement
<u>Trizivir® seul en 1^{ère} ligne</u> n=30	Trizivir® seul n=30	Trizivir® + Viramune® n=2 Trizivir®+ Viread® n=1	Trizivir® + Kaletra® n=1
<u>Trizivir® + INNTI en 1^{ère} ligne</u> n=17	Trizivir® + Sustiva® n=15 Trizivir® + Viramune® n=2	Trizivir® + Viramune® n=5 Trizivir® seul n=4 Trizivir® seul n=2	Trizivir® seul n=3
<u>Trizivir® + IP en 1^{ère} ligne</u> n=11	Trizivir® + Crixivan® n=6 Trizivir® + Kaletra® n=3 Trizivir® + Viracept® n=1 Trizivir® + Agénérase® n=1		
<u>Trizivir® + INNTI + IP en 1^{ère} ligne</u> n=4	Trizivir® + Crixivan® + Sustiva® n=4		

2- Analyse comparative des caractéristiques des différents groupes de patients.

• Sur la base de la stratification simplifiée selon le traitement à l'inclusion (tableau VIII ci-dessous), il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes au niveau des caractéristiques démographiques et cliniques.

Tableau VIII : Comparaison des caractéristiques démographiques et cliniques des deux groupes de patients.

	Groupe Trizivir® seul	Groupe Trizivir®+ARV	Test statistique (p)
Effectif	30	32	
Hommes	21 (70%)	28 (87,5%)	0,091
Femmes	9 (30%)	4 (12,5%)	*
Age médian (en années)	34,5 [17,5-62,9]	36,6 [25,5-62,1]	
Age moyen (en années)	35,8	38,3	0,339
Stade C	6 (20%)	12 (37,5%)	0,129
Co-infection:			
Hépatite B	1	1	
Hépatite C	5	5	
Total des co- infections	6 (20%)	6 (18,7%)	0,901
Mode de contamination :			
Homosexuel	9 (30%)	15 (46,9%)	0,173
Hétérosexuel	10 (33,3%)	10 (31,3%)	0,861
Toxicomane IV	6 (20%)	4 (12,5%)	*
Bisexuel	2 (6,7%)	1 (3,1%)	*
Transfusé	1 (3,3%)	0 (0%)	*
Inconnu	2 (6,7%)	2 (6,2%)	*

* Effectif insuffisant pour effectuer le test statistique.

• Par contre, sur la base de la stratification selon l'évolution thérapeutique (tableau IX ci-dessous), il a été observé un nombre significativement plus important de patients au stade C de l'infection par le VIH dans le **groupe II** que dans le **groupe I** ($p=0,047$).

Tableau IX : Comparaison des caractéristiques démographiques et cliniques des trois groupes de patients.

	Groupe I (Trizivir® seul)	Groupe II (Trizivir® + ARV)	Groupe III (Trizivir® + ARV puis Trizivir® seul)	Test statistique (p)
Effectif	27	25	10	
Hommes	19 (70,4%)	20 (80,0%)	10 (100%)	0,143
Femmes	8 (29,6%)	5 (20,0%)	0 (0%)	*
Age médian (en années)	36,5 [17,5-62,9]	34,0 [25,1-62,1]	40,6 [25,5-57,6]	
Age moyen (en années)	36,5	35,9	41,5	0,323
Stade C	5 (18,5%)	11 (44,0%)	2 (20,0%)	0,047**
<u>Co-infection :</u>				
Hépatite B	1	1	0	
Hépatite C	5	4	1	
Total des co- infections	6 (22,2%)	5 (20,0%)	1 (10,0%)	0,845**
<u>Mode de contamination :</u>				
Homosexuel	9 (33,4%)	8 (32,0%)	7 (70,0%)	0,085
Hétérosexuel	8 (29,6%)	10 (40,0%)	2 (20,0%)	0,432**
Toxicomane IV	6 (22,2%)	3 (12,0%)	1 (10,0%)	*
Bisexuel	1 (3,7%)	2 (8,0%)	0 (0%)	*
Transfusé	1 (3,7%)	0 (0%)	0 (0%)	*
Inconnu	2 (7,4%)	2 (8,0%)	0 (0%)	*

* Effectif insuffisant pour effectuer le test statistique.

** En comparant le groupe I et le groupe II.

3- Etude des variables de base.

• Au niveau des caractéristiques immuno-virologiques de base, la charge virale plasmatique médiane était de 201 000 copies/ml (5,3 log₁₀ copies/ml), et une majorité de patients (39 patients) avait une charge virale plasmatique supérieure à 100 000 copies/ml (tableau X ci-dessous). Le nombre médian de lymphocytes T CD4+ était de 212/mm³, et leur pourcentage médian de 15%.

• Le nombre annuel d'initiations de traitement antirétroviral par l'association ABC + 3TC + AZT, en première ligne, a très légèrement augmenté entre l'année 2000 et l'année 2002.

Tableau X : Variables de base des patients inclus.

	<u>Tous groupes confondus</u>
Effectif	62
Nombre médian de lymphocytes CD4+/mm ³	212 [0-1134]
Nombre moyen de lymphocytes CD4+/mm ³	246
Taux médian de lymphocytes T CD4+ (en %)	15 [0-42]
Taux moyen de lymphocytes T CD4+ (en %)	16
CV médiane (en copies/ml)	201 000 [5 800-1 300 000]
Nombre de CV>100 000 copies/ml	39 (65%)
<u>Début de traitement :</u>	
Antérieur à 2000	15
Année 2000	14
Année 2001	16
Année 2002	17*

* Donnée concernant les 9 premiers mois de l'année 2002

• Sur la base de la stratification selon le traitement à l'inclusion (tableau XI ci-dessous), le pourcentage moyen de lymphocytes T CD4+ était significativement plus élevé dans le groupe Trizivir® seul que dans le groupe Trizivir® + ARV (p=0,017).

• Pour un traitement antirétroviral débuté avant l'année 2000, la trithérapie « ABC + 3TC + AZT » était la stratégie thérapeutique prédominante : elle a concerné 11 patients *versus* 4 patients dans le groupe ABC + 3TC + AZT + autre(s) ARV. Puis, après l'année 2000, l'utilisation de cette trithérapie d'INTI comme première ligne de traitement est devenue moins fréquente que l'utilisation des multithérapies ABC + 3TC + AZT + autre(s) ARV (5 patients *versus* 12 pour les 9 premiers mois de l'année 2002).

Tableau XI : Comparaison des variables de base des deux groupes de patients.

	Groupe Trizivir® seul	Groupe Trizivir®+ARV	Test statistique (p)
Effectif	30	32	
Nombre médian de lymphocytes T CD4+/mm ³	268 [28-834]	107 [0-1134]	
Nombre moyen de lymphocytes T CD4+/mm ³	290,6	206,2	0,216
Taux médian de lymphocytes T CD4+ (en %)	18,5 [2-42]	11,0 [0-39]	
Taux moyen de lymphocytes T CD4+ (en %)	19,7	12,9	0,017
CV médiane (en copies/ml)	121 000 [14 141-1 300 000]	280 500 [5 800-1 000 000]	
Nombre de CV>100 000 copies/ml	15 (53,6%)	24 (75%)	0,082
Début de traitement :			
Antérieur à 2000	11	4	
Année 2000	6	8	
Année 2001	8	8	
Année 2002	5*	12*	

* Données concernant les 9 premiers mois de l'année 2002

• Sur la base de la stratification selon l'évolution thérapeutique (tableau XII ci-dessous), le taux moyen de lymphocytes T CD4+ était significativement plus important dans le **groupe I** que dans le **groupe II** ($p=0,035$). Les autres caractéristiques immuno-virologiques de base n'ont pas différencié significativement entre les trois groupes. Toutefois, la différence en terme de pourcentage de charges virales plasmatiques supérieures à 100 000 copies/ml était à la limite de la significativité entre les 3 groupes ($p=0,058$).

Tableau XII : Comparaison des variables de base des trois groupes de patients.

	Groupe I (Trizivir® seul)	Groupe II (Trizivir® + ARV)	Groupe III (Trizivir® + ARV puis Trizivir® seul)	Test statistique (p)
Effectif	27	25	10	
Nombre médian de lymphocytes T CD4+/mm ³	275 [28-834]	99 [0-1134]	216 [8-424]	
Nombre moyen de lymphocytes T CD4+/mm ³	298	204	210	0,260
Taux médian de lymphocytes T CD4+ (en %)	18,5 [2-42]	8,5 [0-39]	15,0 [1-27]	
Taux moyen de lymphocytes T CD4+ (en %)	19,7	12,8	14,9	0,082 / 0,035**
CV médiane (en copies/ml)	106 750 [14 141-1 300 000]	280 500 [5 800-1 000 000]	365 000 [83 100-750 000]	
Nombre de CV>100 000 copies/ml	13 (50%)	17 (70,8%)	9 (90%)	0,058 / 0,068***
<u>Début de traitement :</u>				
Antérieur à 2000	11	4	0	
Année 2000	6	7	1	
Année 2001	5	7	4	
Année 2002	5*	7*	5*	

* Données concernant les 9 premiers mois de l'année 2002

** En comparant le groupe I et le groupe II.

*** En comparant le groupe I et le groupe III.

4- Recensement des échecs de traitement.

Au cours de cette étude rétrospective, 21 patients (34% de l'effectif total) étaient en situation d'échec de traitement (d'après les critères de l'étude), suite à la survenue :

- D'évènement(s) virologique(s) pour 11 patients ;
- D'un évènement clinique grave pour 10 patients.

a. Description des évènements virologiques et de leurs causes possibles.

a.1- Description de l'ensemble des évènements virologiques recensés.

- Les évènements virologiques recensés ont concerné 11 patients (18% de l'effectif total) :
 - 7 dans le **groupe I** (26% de l'effectif du groupe) ;
 - 3 dans le **groupe II** (12% de l'effectif du groupe) ;
 - 1 dans le **groupe III** (10% de l'effectif du groupe).
- Les évènements virologiques mineurs, ayant concerné 7 patients, étaient :
 - un rebond virologique unique (6 patients : 5 du **groupe I** et 1 du **groupe II** [pour ce patient du groupe II, le rebond est intervenu avant l'ajout d'un ARV au Trizivir®]) ;
 - deux rebonds virologiques isolés non suivis d'un échappement virologique (1 patient du **groupe III**, dont les deux rebonds sont survenus sous Trizivir® seul).
- Les évènements virologiques majeurs, ayant concerné 4 patients, étaient :
 - un échappement virologique précédé de plusieurs rebonds virologiques isolés (1 patient du **groupe I**) ;
 - un échappement virologique non précédé de rebond unique (2 patients : 1 patient du **groupe I** et 1 du **groupe II**) ;
 - un échec virologique sous une première ligne thérapeutique comportant Trizivir® et Viramune®, suivi d'un échappement virologique sous une seconde ligne comportant Trizivir® et Kaletra® (1 patient du **groupe II**).

- traitement a été renforcé par ajout de Viramune® 9 mois après ce rebond. Il n'y a pas eu d'autre rebond pendant les 13 mois de suivi ultérieur ;
- 1 rebond d'importance moyenne au cours de M13 (CV = 54 600 copies/ml) sous Trizivir® seul (**patient S-A**). Le patient n'a pas été observant durant les jours précédant cet événement virologique. Aucune mutation n'a été constatée sur le génotype réalisé au moment de ce rebond. La charge virale plasmatique est redevenue indétectable le mois suivant ;
 - 1 rebond de faible importance au cours de M16 (CV = 306 copies/ml) sous Trizivir® seul (**patient G-F**). Au moment du rebond, le patient présentait un eczéma traité depuis trois mois par Betneval® pommade. Les examens biologiques étaient normaux. Seule la mutation 63 sur la protéase a été constatée lors de la réalisation, au moment du rebond, du génotype. Il n'y a pas eu de rebond ultérieur sur une période de 3 mois de suivi immuno-virologique ;
 - 1 rebond très important au cours de M18 (CV = 435 000 copies/ml) sous Trizivir® seul (**patient E-N**). Le patient n'a pas été observant pendant les semaines précédant ce rebond. Seule la mutation 63 sur la protéase a été constatée lors de la réalisation, au moment du rebond, du génotype. Une seule charge virale plasmatique – indétectable – pour 6 mois de traitement a été disponible ultérieurement ;
 - 1 rebond très important au cours de M28 (CV = 750 000 copies/ml) sous Trizivir® seul (**patient S-K**). Le patient n'a pas été observant pendant les semaines précédant ce rebond. Les mutations 20 et 63 sur la protéase ont été constatées lors de la réalisation, au moment du rebond, du génotype. Il n'y a pas eu de rebond ultérieur sur une période de 4 mois de suivi immuno-virologique.
- D'autre part, un patient (**M-D**) a présenté deux rebonds virologiques isolés de faible importance : le premier est apparu au cours de M8 (CV = 218 copies/ml) sous Trizivir® seul, 2 mois après simplification thérapeutique par arrêt de Viramune®. Le patient souffrait alors d'une mycose unguéale du gros orteil gauche et d'une urétrite purulente non traitées. Le second rebond virologique est survenu au cours de M12 (CV = 170 copies/ml) sous Trizivir® seul (soit 6 mois après la simplification thérapeutique), trois semaines après un épisode de péricardite aiguë traitée par 1g

d'Aspirine par jour. Cette charge virale détectable a été mesurée à l'aide d'une technique différente de celle ayant servi à déterminer les précédentes charges virales (technique présentant un seuil de détectabilité inférieur). Les génotypes n'ont pu être amplifiés lors de ces deux rebonds. Les données biologiques, disponibles seulement au moment du second rebond, étaient normales. Après ce second rebond, il n'y a pas eu de nouveau rebond sur une période de 10 mois de suivi.

a.3- Description des évènements virologiques majeurs.

- Ces évènements ont concerné 4 patients : 2 patients du **groupe I** et 2 du **groupe II**. Le détail de l'ensemble de ces évènements virologiques majeurs est présenté dans l'annexe 2 page 77.

- Un patient (**L-M**) a présenté, à partir de M8, plusieurs rebonds virologiques isolés, de faible importance, finalement suivis d'un échappement virologique. Tous les évènements virologiques de ce patient ont eu lieu sous Trizivir® seul. Les examens cliniques et biologiques réalisés au cours de chacun des rebonds étaient normaux. Dès la constatation de l'échappement virologique, après 3 ans et demi de traitement antirétroviral inchangé, le Trizivir® a été interrompu sur décision médicale, et aucune nouvelle ligne thérapeutique antirétrovirale n'a été prescrite depuis. Une analyse génotypique a été réalisée lors de l'échappement virologique ; elle a mis en évidence de nombreuses mutations (67, 70, 118, 179, 184 et 219) sur la transcriptase inverse.

- Un échappement virologique, non précédé de rebond isolé, est survenu chez les patients **F-B** et **M-V**. Ces échappements ont suivi l'arrêt de toute thérapeutique antirétrovirale sur une décision du patient lui-même dans les 2 cas : l'arrêt de Trizivir® + Crixivan® + Norvir® + Sustiva®, après 4 mois de traitement, pour le patient **F-B**, et l'arrêt de Trizivir® non associé, après 18 mois de traitement, pour le patient **M-V**. Aucun traitement antirétroviral n'a été repris après cette interruption, et les charges virales plasmatiques ont continué d'augmenter. Le génotype, réalisé à l'occasion de l'échappement chez le patient **M-V**, a montré la mutation 98 sur la transcriptase inverse, et les mutations 20, 36 et 82 sur la protéase.

- Enfin, le seul échec virologique primaire a été observé chez le patient **K-S**. Celui-ci a d'abord été traité par Trizivir® seul. Puis une intensification thérapeutique par ajout

de Viramune® après un mois de traitement par Trizivir® seul a été décidée. La charge virale plasmatique a alors chuté à 444 copies/ml après 2 mois de ce traitement modifié, puis elle s'est remise à augmenter. L'étude génotypique, réalisée lors de la constatation de l'échec à six mois de la modification thérapeutique, a révélé les mutations 103, 179 et 184 sur la transcriptase inverse, ainsi que les mutations 20 et 36 sur la protéase. Une troisième ligne de traitement par Trizivir® + Kaletra® a alors été débutée. Elle a permis d'obtenir une première indétectabilité de la charge virale plasmatique un mois après le début de cette nouvelle thérapie antirétrovirale. Mais, à 3 mois et demi du changement de traitement antirétroviral, un rebond à 67 100 copies/ml a été noté dans un contexte de non-observance. Ce rebond a été suivi d'un rebond confirmé à 1 430 copies/ml malgré une amélioration de l'observance. Le génotype, réalisé lors de cet échappement virologique, a montré les mêmes mutations sur la transcriptase inverse que lors de l'échec virologique. Malgré cet échappement virologique, le traitement antirétroviral n'a pas été modifié et les charges virales plasmatiques sont restées détectables sur une période de 3 mois de suivi immuno-virologique. Au total, ce patient a donc présenté un échec primaire sous Trizivir® + Viramune®, suivi d'un échappement virologique sous Trizivir® + Kaletra®.

b. Description des évènements cliniques graves.

b.1- Description de l'ensemble des évènements cliniques graves.

- Il n'y a pas eu de décès rapporté ni de passage au stade C de l'infection par le VIH au cours de cette étude.

- L'association étudiée a généralement été bien tolérée. Seuls 10 patients (16% des patients inclus dans l'étude) ont été confrontés à un effet indésirable sévère ayant nécessité une modification de l'association antirétrovirale étudiée :
 - 3 dans le **groupe Trizivir® seul** (10% de l'effectif du groupe) ;
 - 7 dans le **groupe Trizivir® + autre(s) ARV** (22% de l'effectif du groupe).

b.2- Description des cas d'anémie.

- Parmi les 10 problèmes d'intolérance, 3 étaient des anémies secondaires à la prise de zidovudine avec :
 - 1 anémie de grade 2, observée 6 semaines après le début de l'association étudiée ;
 - 1 anémie de grade 4, observée 10 semaines après le début de l'association étudiée ;
 - 1 anémie de grade inconnu, observée 3 semaines après le début de l'association étudiée.

- Ces anémies ont spontanément régressé à l'arrêt de la zidovudine. Le patient présentant l'anémie de grade 4 a nécessité une transfusion sanguine.

- Les patients ayant souffert de ces problèmes d'anémie appartenaient tous au **groupe Trizivir® + ARV** de la famille des IP (amprénavir pour 1 patient, nelfinavir pour 1 patient, et indinavir pour 1 patient). Deux de ces patients étaient à un stade avancé de la maladie (1 patient au stade C et 1 patient avec moins de 5% de CD4).

b.3- Description des cas supposés d'hypersensibilité à l'abacavir.

- Les 7 autres réactions graves ont comporté des symptômes compatibles avec une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, tels que :
 - des troubles digestifs (nausées et/ou vomissements et/ou diarrhées) pour 5 patients sur 7 (71%) ;
 - de la fièvre pour 4 patients sur 7 (57%) ;
 - de la fatigue pour 3 patients sur 7 (43%) ;
 - une éruption cutanée pour 2 patients sur 7 (29%) ;
 - un prurit pour 1 patient sur 7 (14%) ;
 - des myalgies pour 1 patient sur 7 (14%) ;
 - des symptômes respiratoires graves avec toux sèche, dyspnée et détresse respiratoire prise en charge en réanimation médicale pour 1 patient sur 7 (14%).

- Les patients ont tous présenté plusieurs de ces symptômes, à l'exception d'un malade qui n'a eu que des troubles digestifs sévères, sans autres signes associés. Les éruptions cutanées ont toujours été associées à de la fièvre et, au total, 4 des 7 patients ont présenté une fièvre et/ou une éruption.

- L'ensemble des symptômes, survenus après une durée variant de une à six semaines de traitement antirétroviral, a disparu quelques jours après l'arrêt de l'abacavir. Aucun décès n'a été déploré suite à ces réactions. Aucune réintroduction d'abacavir n'a été effectuée.

- Ces réactions compatibles avec une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir sont survenues :

- 3 fois dans le **groupe Trizivir® seul** (10% de l'effectif du groupe) ;
- 4 fois dans le **groupe Trizivir® + ARV** (13% de l'effectif du groupe).

- Parmi ces 7 cas, 2 patients à un stade avancé de la maladie (stade C, $CD4 < 10/mm^3$ et $CV > 100\ 000$ copies/ml) étaient sous traitement anti-tuberculeux concomitant comme cela est montré dans le tableau XIV ci-dessous.

Tableau XIV : Répartition des patients suspects d'hypersensibilité à l'abacavir.

	Réaction possible d'hypersensibilité à l'ABC	Pas de réaction d'hypersensibilité à l'ABC	Total
Traitement anti-tuberculeux associé	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)
Pas de traitement anti-tuberculeux associé	5 (8,6%)	53 (91,4%)	58 (100%)
Total	7 (11,3%)	55 (88,7%)	62 (100%)

- Le traitement antituberculeux était composé de Rimifon® + Rifadine® + Pirilène® + Myambutol® pour un patient, et de Rimifon® + Rifadine® + Pirilène® pour l'autre patient. De l'efavirenz était associé à Trizivir® dans les 2 cas. Le traitement antituberculeux a débuté 10 jours avant le traitement antirétroviral dans un cas, et 3 semaines après dans l'autre cas. Les réactions probables d'hypersensibilité à l'abacavir sont survenues 3 et 6 semaines après le début de Trizivir®.

5- Evolution des charges virales plasmatiques en fonction de la durée de traitement.

- Dans le **groupe I**, 3 CV sur 20 (15%) étaient détectables à M3, et 0 sur 17 était détectable à M6. Parmi les 3 patients ayant eu une CV détectable à M3, 1 patient avait une CV > 100 000 copies/ml à l'inclusion. Aucun n'était au stade C de l'infection par le VIH, et tous avaient au moins 249 CD4/mm³ (soit plus de 17% de CD4).
- Dans le **groupe II**, 5 CV sur 17 (29%) étaient détectables à M3, et 1 CV sur 15 (7%) était détectable à M6 (échec virologique). Tous les patients avec une CV détectable à M3 avaient plus de 100 000 copies/ml à l'inclusion et avaient de 79 à 623 CD4/mm³ (soit 8 à 31% de CD4). 1 patient était au stade C (celui chez qui l'échec virologique a été constaté à M6).
- Enfin, dans le **groupe III**, 1 CV sur 10 (10%) était détectable à M3 et toutes les CV (10/10) étaient inférieures au seuil de détectabilité à M6. La CV détectable à M3 a concerné un patient au stade C avec plus de 100 000 copies/ml et 205 CD4/mm³ (soit 16% de CD4) à l'inclusion.

6- Evolution des lymphocytes T CD4+ en fonction de la durée de traitement.

• L'évolution du nombre et du pourcentage moyens de lymphocytes T CD4+ en fonction de la durée et du groupe de traitement est représentée dans les figures 6,7 et 8 pages 54 et 55.

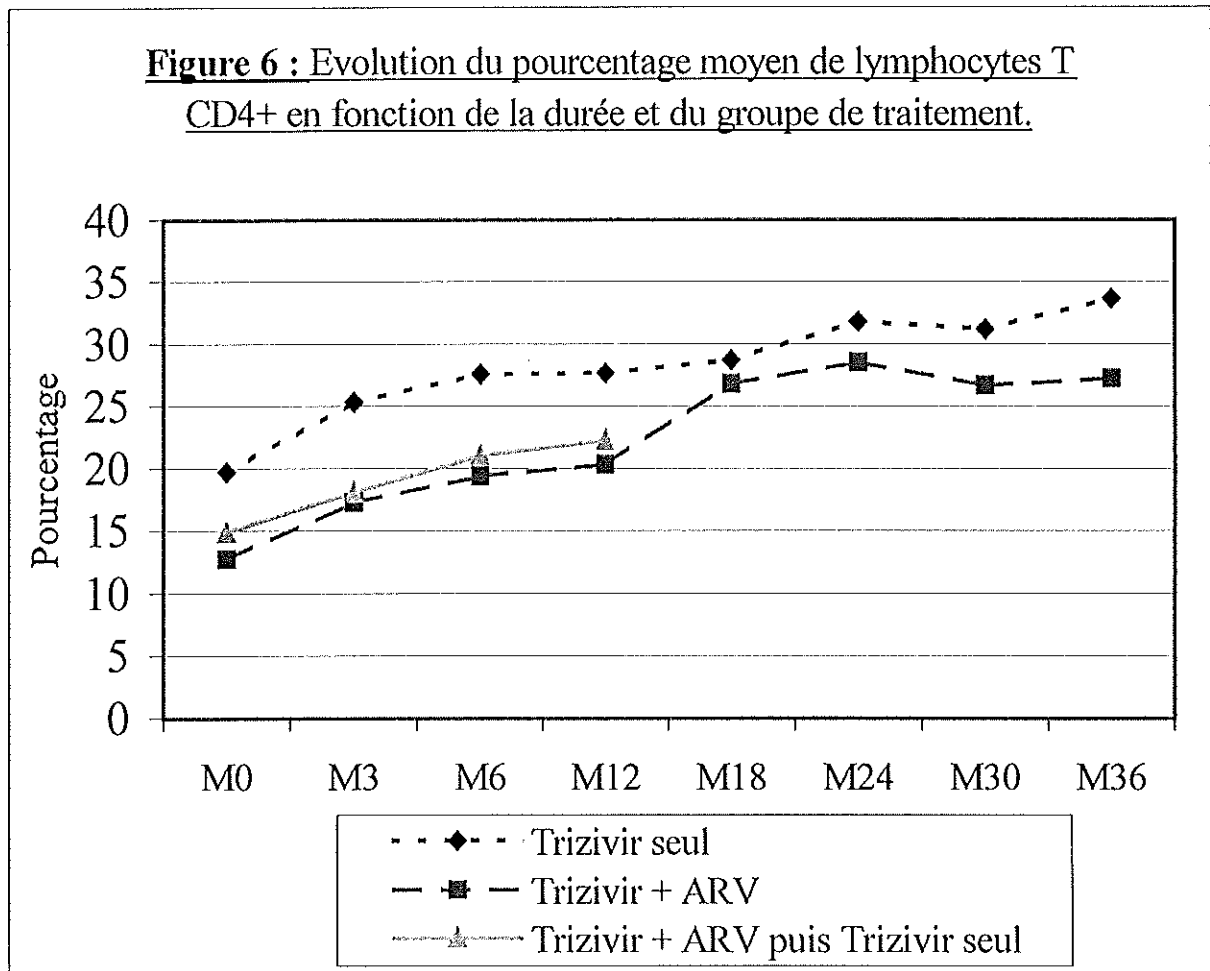


Figure 7 : Evolution du nombre moyen de lymphocytes T CD4+/mm³ en fonction de la durée et du groupe de traitement.

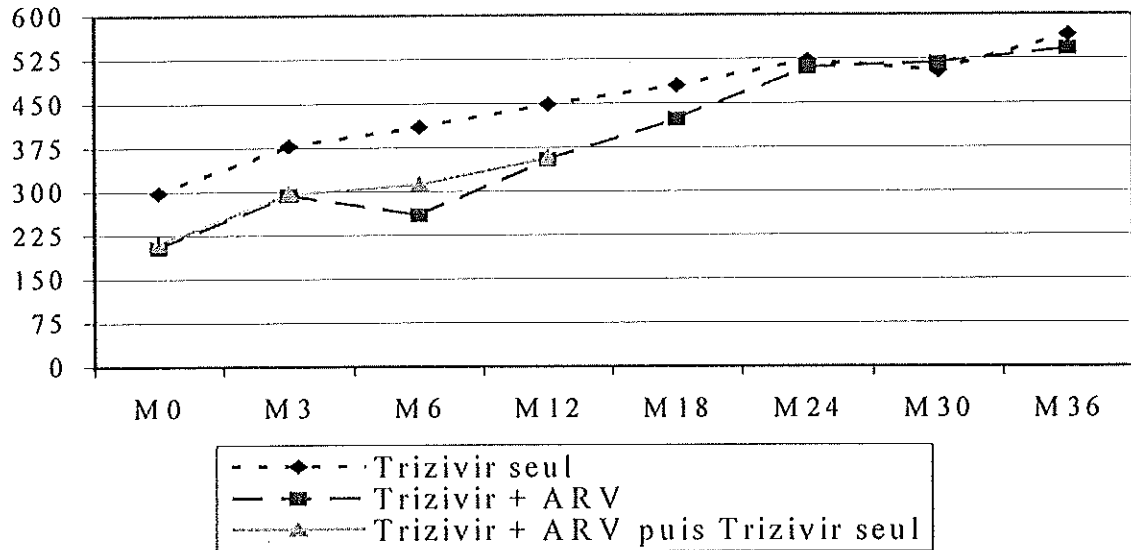
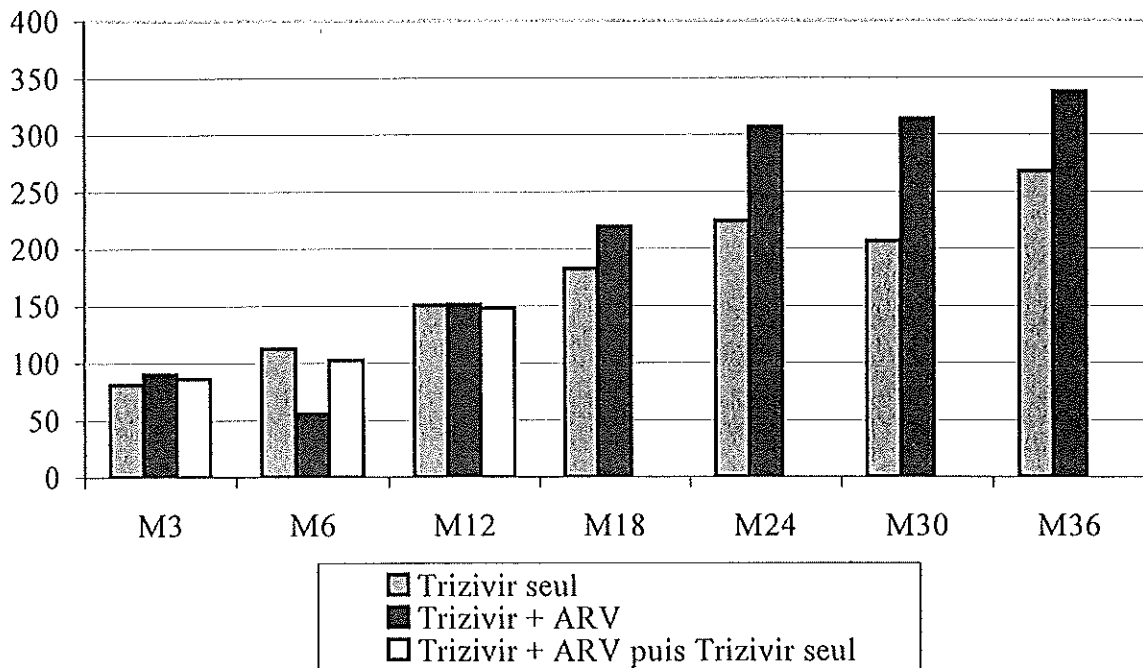


Figure 8 : Evolution de la variation du nombre moyen de lymphocytes T CD4+/mm³ par rapport à M0 en fonction de la durée et du groupe de traitement.



- Pour le **groupe I**, l'augmentation des lymphocytes T CD4+ a été significative ($p=0,010$) entre M0 (19,7% de lymphocytes T CD4+ en moyenne) et M6 (27,6% de lymphocytes T CD4+ en moyenne). Pour le **groupe II**, elle a été significative ($p=0,011$) entre M0 (12,8% de lymphocytes T CD4+ en moyenne) et M18 (26,8% de lymphocytes T CD4+ en moyenne). Pour le **groupe III**, il n'y a pas eu de différence significative sur le recul disponible d'une année (14,9 % de lymphocytes T CD4+ en moyenne à M0 et 22,2% de lymphocytes T CD4+ en moyenne à M12).

- A M12, le gain moyen de lymphocytes T CD4+ par rapport à M0 a été quasiment identique dans les trois groupes : +151 cellules/mm³ pour les **groupes I et II**, et +148 cellules/mm³ pour le **groupe III**. A M24 et M36, ce gain moyen a été un peu moins important dans le **groupe I** que dans le **groupe II** : +225 lymphocytes T CD4+/mm³ à M24 et +268 à M36 pour le **groupe I**, et +307 lymphocytes T CD4+/mm³ à M24 et +338 à M36 pour le **groupe II**.

7- Synthèse de tous les motifs d'arrêt de Trizivir®.

Les motifs d'arrêt total de Trizivir® rencontrés au cours de l'étude sont présentés dans le tableau XV ci-dessous. La majorité de ces arrêts (10/15) a résulté d'un problème d'intolérance sévère.

Tableau XV : Synthèse des motifs d'arrêt de Trizivir® par groupes de traitement.

	Groupe I (Trizivir® seul)	Groupe II (Trizivir® + ARV)	Groupe III (Trizivir® + ARV puis Trizivir® seul)	Total
Effectif total	27	25	10	62
Nombre de traitements en cours au 01/04/2003	21	16	10	47
<i><u>Motifs d'arrêt :</u></i>				
- Arrêt pour échec virologique	1	0	0	1
- Arrêt pour intolérance grave	3	7	0	10
- Arrêt sur décision patient	2	2	0	4

V - DISCUSSION.

La première caractéristique de cette cohorte hospitalière de patients tout venant a été la proportion importante de malades à un stade avancé de l'infection par le VIH : près d'un tiers d'entre eux était au stade C, et plus de la moitié avait une charge virale plasmatique supérieure à 100 000 copies/ml. La seconde caractéristique a été la durée de suivi ; en effet, cette étude rétrospective a permis, pour un quart de l'effectif de la cohorte, un suivi sur 3 ans des patients traités. Cette durée importante de suivi a toutefois moins concerné les patients appartenant au groupe II, car c'est dans ce groupe qu'ont été dénombrés le plus d'arrêts de Trizivir®, quelle qu'en soit la cause.

Les résultats de cette étude rétrospective ont montré qu'une majorité de patients de la cohorte (38/47) a obtenu une charge virale plasmatique indétectable dès le troisième mois de traitement, ce qui confirme l'intérêt virologique à court terme de Trizivir®, utilisé plutôt en association avec un ou plusieurs ARV, au sein de cette cohorte, en début de traitement antirétroviral (30 patients dans le groupe Trizivir® seul *versus* 32 dans le groupe Trizivir® associé en première ligne antirétrovirale). A plus long terme, après 1, 2 et 3 années de traitement, l'activité antirétrovirale de Trizivir® a été maintenue chez la plupart des patients traités, que Trizivir® soit utilisé en association ou non.

Les évènements virologiques recensés ont été principalement des évènements mineurs, caractérisés par des rebonds virologiques isolés appelés « blips » (7 patients ; 8 blips). Une cause évidente de ces blips est l'inobservance (3 patients : S-A, E-N, S-K), comme cela est confirmé par de nombreuses études (39, 40). Les autres causes de blips évoquées dans la littérature sont les états inflammatoires et/ou infectieux, les vaccinations et les interactions médicamenteuses (39-42). Dans cette étude, tous les blips dont l'origine n'était pas un problème d'observance sont effectivement apparus chez des patients présentant un syndrome infectieux ou inflammatoire (4 patients : V-B, M-L, G-F, M-D), à l'exception d'un blip. Pour ce blip (patient M-D), le rebond virologique a été détecté à l'aide d'une technique de laboratoire différente de celle utilisée pour déterminer les charges virales plasmatiques précédentes. Or, plusieurs études (43-45) ont noté une variabilité des résultats obtenus selon les différents tests de détermination de charges virales qui pourrait expliquer ce rebond. Il est d'ailleurs recommandé dans le rapport Delfraissy (27) que le suivi virologique des patients soit effectué à l'aide de la

même technique afin de permettre une interprétation optimale des résultats, en particulier des blips.

Toutefois, l'importance de ces blips et leur impact sur l'échec thérapeutique ultérieur ont été minimisés par de nombreux auteurs (40, 46-49). C'est la raison pour laquelle les blips ont été classés, dans cette étude, parmi les événements virologiques « mineurs ». Les résultats au sein de la cohorte hospitalière Nantaise ont effectivement montré que les patients ayant eu un ou plusieurs blips n'ont pas présenté d'échappement virologique ultérieur sur la durée de suivi de cette étude, sauf dans un cas (patient L-M, classé dans les événements virologiques majeurs) où plusieurs rebonds isolés d'origine inconnue ont finalement été suivis d'un échappement virologique.

En outre, l'étude d'un nombre très limité de génotypes réalisés lors des blips n'a pas révélé la sélection de mutants résistants. Pour les patients S-A, E-N et S-K, le génotype n'a montré aucune mutation sur la transcriptase inverse, ce qui indique clairement l'arrêt total de tout traitement antirétroviral depuis plusieurs semaines, voire plusieurs mois, sur décision du patient (inobservance). Dans le cas du patient G-F, le blip très transitoire a correspondu à la réplication de virus sauvage et ne s'est pas accompagné de la sélection de mutants résistants. Enfin, pour les patients V-B, M-L et M-D, les génotypes n'ont pu être amplifiés en raison d'une réplication virale très modérée.

Parmi les événements virologiques majeurs de cette étude (4 patients), deux échappements virologiques ont été consécutifs à l'arrêt de tout traitement antirétroviral (2 patients : F-B et M-V). Pour le patient M-V, l'absence de mutations sur le génotype confirme d'ailleurs cet arrêt de tout traitement depuis plusieurs semaines (la mutation 98 ne concerne pas les INTI mais les INNTI, et relève probablement d'un polymorphisme). Ces deux échappements ne sont pas réellement des « échecs », car il est normal que la charge virale plasmatique remonte dans pareil cas (50). C'est tout le problème des interruptions thérapeutiques sauvages ou programmées, où la charge virale remonte avec risque de diminution des lymphocytes T CD4+ à terme. Finalement, ces 2 cas peuvent être exclus de l'analyse des échecs, et il ne reste donc plus que deux « vrais » échecs virologiques dans cette étude.

D'une part, il a été observé un échec virologique primaire chez un patient à un stade avancé de la maladie (stade C ; patient K-S), consécutif à la sélection de

mutants résistants (mutations 103 et 179 sur la transcriptase inverse entraînant une résistance à la névirapine associée à Trizivir® dans ce cas, ainsi que la mutation M184V conférant une résistance au 3TC (51)). Une trop faible puissance anti-rétrovirale a probablement été à l'origine de cet échec car la charge virale plasmatique n'a jamais été indétectable, ce qui a facilité l'émergence de virus résistants. De plus, le remplacement de l'INNTI par un IP chez ce patient n'a permis qu'un succès virologique transitoire.

D'autre part, un échec secondaire, après 3,5 ans d'utilisation de Trizivir® seul, a été constaté (patient L-M) ; il a été la conséquence de la sélection de multiples mutations de résistance aux INTI sur la transcriptase inverse, du fait de la réplication minimale persistente sous traitement.

Sur le plan immunologique, une augmentation régulière des lymphocytes T CD4+ a été observée dans tous les groupes, dès le troisième mois de traitement. Cette hausse confirme l'efficacité immunologique de Trizivir®. Cette augmentation des lymphocytes T CD4+ a également été constatée dans de nombreuses études portant sur Trizivir® en première ligne de traitement antirétroviral (36, 38, 52-54). L'amélioration générale du statut immunitaire a été confirmée par l'absence de décès et de passage au stade C pendant la durée de suivi de l'étude.

Au niveau de la tolérance, 11% des patients ont présenté des symptômes similaires à ceux observés au cours des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir, tels que de la fièvre, une éruption cutanée, de la fatigue, des symptômes digestifs ou respiratoires (31). Ce taux est supérieur au taux de 5% maximum retrouvé dans la littérature (55-58). Cela peut s'expliquer par le fait que le diagnostic d'hypersensibilité est difficile à poser du fait de la non spécificité du tableau clinique de cette réaction. Le diagnostic peut, en effet, se confondre avec un épisode de gastro-entérite s'il existe des symptômes digestifs, ou avec un épisode grippal s'il existe une fièvre et de la toux en période d'épidémie grippale. Une étude (59) a montré que la toux sans symptômes digestifs est probablement associée à la grippe, et que parmi les patients sans symptomatologie digestive, l'hypersensibilité est associée à la triade fièvre + myalgie + éruption cutanée sans symptômes respiratoires. En outre, d'après Hetherington et al. (60), 98% des patients ayant une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir ont de la fièvre et/ou une éruption cutanée. Dans l'étude, cela a représenté 4 patients, soit 6% de la cohorte, ce qui se rapproche du taux d'hypersensibilité à l'abacavir couramment observé. Les délais de survenue de ces réactions ont été

conformes à ceux précédemment publiés, c'est-à-dire inférieurs à six semaines de traitement (56, 57).

Dans la cohorte hospitalière Nantaise, le fait d'avoir un traitement anti-tuberculeux et un traitement antirétroviral concomitants a semblé augmenter le risque de faire une réaction d'hypersensibilité. L'effectif est trop faible pour établir une liaison statistique entre ces évènements, mais Dean et al. (61) ont montré que les patients sous traitements anti-tuberculeux et antirétroviraux concomitants ont un risque significativement plus important de développer des effets indésirables.

L'autre évènement clinique grave observé a été l'anémie secondaire à la prise de zidovudine, dont la fréquence est plus élevée à un stade avancé de la maladie (62) ; effectivement, deux des trois patients atteints d'anémie au sein de cette cohorte étaient à un tel stade de l'infection par le VIH.

Enfin, cette étude a permis de mettre en évidence un changement de stratégie thérapeutique : de l'année 2000 à l'année 2002, un ARV au moins (INNTI et/ou IP) a été de plus en plus souvent associé à la trithérapie d'INTI - ABC + AZT + 3TC - en première ligne de traitement, surtout en cas de faible pourcentage de lymphocytes T CD4+ et de stade C. Ces associations (3 INTI + INNTI et/ou IP) ont d'ailleurs été facilitées depuis que l'ABC, l'AZT et le 3TC sont réunis dans un seul comprimé de Trizivir® (depuis 2001). Le problème qui se pose est donc celui de la justification thérapeutique de telles associations antirétrovirales, d'autant plus qu'elles engendrent un surcoût non négligeable par rapport à une trithérapie standard.

D'après cette étude rétrospective, l'association d'au moins un ARV au Trizivir® n'a pas entraîné de différence majeure d'efficacité immuno-virologique par rapport au traitement par Trizivir® seul. La seule différence a concerné les blips, tous survenus sous Trizivir® seul, mais ceux-ci ont été sans conséquence, sauf pour un patient finalement en échappement virologique après plusieurs blips. A l'opposé, plus d'effets indésirables graves ont été constatés quand Trizivir® était associé.

Néanmoins, il existe au moins deux éléments qui rendent difficilement comparables les résultats des différents groupes de traitement dans cette étude. D'une part, le nombre de patients à un stade avancé de l'infection a significativement différé selon les groupes (peu de patients au stade C appartenaient au groupe Trizivir® seul). D'autre part, les durées médianes de suivi ont considérablement varié d'un groupe à l'autre, et la majorité des données après 2 et 3 ans de traitement n'a concerné que le groupe Trizivir® seul. La question de la justification thérapeutique

des quadrithérapies du type « 3 INTI + 1 INNTI ou 1 IP » ne peut donc être résolue d'après les seules données de cette étude.

CONCLUSION GENERALE.

Trizivir® est une association médicamenteuse antirétrovirale qui présente des avantages évidents tels que son schéma posologique simple facilitant l'adhérence au traitement, l'absence d'interactions alimentaire et médicamenteuse, et une bonne tolérance malgré un risque d'hypersensibilité à l'abacavir et d'anémie due à la zidovudine. Trizivir® permet également l'épargne de la classe des Inhibiteurs de la Protéase au cours d'un premier traitement antirétroviral.

Les résultats de cette étude rétrospective ont témoigné de l'intérêt immuno-virologique de Trizivir® en première ligne de traitement chez une population restreinte de malades non sélectionnés, dont la plupart avait une charge virale plasmatique supérieure à 100 000 copies/ml au début du traitement. La majorité des échecs virologiques recensés a été des rebonds virologiques souvent liés à des problèmes d'observance, et toute remontée de la charge virale plasmatique sous Trizivir® doit faire suspecter une non-adhérence au traitement en premier lieu.

Toutefois, il existe un biais dans cette étude car Trizivir® a été parfois utilisé en association avec un ou plusieurs ARV, surtout aux stades avancés de la maladie, et une puissance antirétrovirale insuffisante de Trizivir® non associé ne peut être exclue. En effet, un essai a été récemment interrompu pour cause d'inefficacité virologique du bras Trizivir® seul (63).

En première ligne de traitement, la stratégie thérapeutique la plus prudente semble donc être une stratégie d'association pour renforcer l'action antirétrovirale de Trizivir®, surtout chez les patients à un stade avancé de la maladie. Les premiers résultats immuno-virologiques des études portant sur l'association Trizivir® + autre(s) ARV sont d'ailleurs encourageants (64-68). Il apparaît donc nécessaire de poursuivre et compléter ces études, en particulier chez les patients à un stade avancé de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE.

1. ONUSIDA et OMS. Le point sur l'épidémie de SIDA - Décembre 2002 [en ligne]. Disponible sur : www.unaids.org. Accessibilité vérifiée le 28/09/2003.
2. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al, for the HIV Outpatient Study Investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998 ; 338 (13) : 853-60.
3. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997 ; 11 (4) : 1731-8.
4. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 (1) : 17-26.
5. Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH édition 2001. Paris : Doin éditeurs, 2000, 542 pages.
6. Rothe M, Israel N, Barré-Sinoussi F. Mécanismes de la réplication virale des VIH. *Médecine et thérapeutique* 1996 ; 2 : 12-8.
7. 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.
8. Berger EA, Murphy PM, Farber JM. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors : roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu Rev Immunol* 1999 ; 17 (1) : 657-700.
9. Speck RF, Wehrly K, Platt EJ, et al. Selective employment of chemokine receptors as human immunodeficiency virus type 1 coreceptors determined by individual amino acids within the envelope V3 loop. *J Virol* 1997 ; 71 (9) : 7136-9.
10. Levy JA. Acute HIV infection and cells susceptible to HIV infection. In : Levy JA, ed. *HIV and the pathogenesis of AIDS*. 2nd ed. Washington DC : ASM Press, 1998 : 75-96.
11. Barré-Sinoussi F. Les VIH, rappel virologique. In : *Guide infection à VIH 2001*. Paris : Impact Médecin Hebdo, 2000 : 17-26.
12. Agut H. Les réservoirs cellulaires du VIH : mythe ou réalité? *Virologie* 2000 ; 4 : 201-205.

13. Chun TW, Fauci AS. Latent reservoirs of HIV : obstacles to the eradication of the virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 (20) : 10958-61.
14. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. Mechanisms of disease : the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993 ; 328 (5) : 327-35.
15. Fauci AS. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature* 1996 ; 384 (6609) : 529-34.
16. Arrêté du 10 février 2003 relatif à la notification obligatoire des maladies infectieuses visées à l'article D. 11-1 du Code de la Santé Publique. Journal Officiel de la République Française du 25 février 2003.
17. Cas déclarés pour certaines maladies transmissibles. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°51/2002 du 17/12/2002 [en ligne]. Disponible sur : www.invs.sante.fr/beh. Accessibilité vérifiée le 28/09/2003.
18. Situation du SIDA en France – Situation au 31 mars 2002. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°27/2002 du 02/07/2002 [en ligne]. Disponible sur : www.invs.sante.fr/beh. Accessibilité vérifiée le 28/09/2003.
19. Banque de données sur les médicaments Thériaque [en ligne]. Disponible sur : www.theriaque.org. Accessibilité vérifiée le 28/09/2003.
20. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000 ; 356 (9239) : 1423-30.
21. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment : Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2001 ; 358 (9290) : 1322-7.
22. Dossier du CNHIM. Principales associations d'antirétroviraux dans le traitement des infections à VIH. Novembre-décembre 2002, XXIII, 5-6, 330 pages.
23. Viréad®. In : Dictionnaire Vidal. Paris : Editions du Vidal, 2003 : 2043-5.
24. Viramune®. In : Dictionnaire Vidal. Paris : Editions du Vidal, 2003 : 2037-40.
25. Crixivan®. In : Dictionnaire Vidal. Paris : Edition du Vidal, 2003 : 454-7.
26. Harrington M, Carpenter CCJ. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet* 2000 (9221) ; 355 : 2147-52.
27. Groupe d'experts sous la direction du Pr J-F Delfraissy. Prise en charge des personnes infectées par le VIH - Rapport 2002. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2002, 384 pages.

28. Youle M. Emerging therapies for HIV infection [en ligne]. Disponible sur : www.aidsmap.com. Accessibilité vérifiée le 28/09/2003.
29. Alcorn K. New HIV drugs in 2003 [en ligne]. Disponible sur : www.aidsmap.com. Accessibilité vérifiée le 28/09/2003.
30. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003 ; 348 (22) : 2175-85.
31. Trizivir®. In : Dictionnaire Vidal. Paris : Editions du Vidal, 2003 : 1868-71.
32. Yueng GJ, Lou Y, Thompson NF, et al. Abacavir/lamivudine/zidovudine as a combined formulation tablet : bioequivalence compared with each component administered concurrently and the effect of food on absorption. *J Clin Pharmacol* 2001 ; 41 (3) : 277-88.
33. Cremieux AC, Katlama C, Gillotin C, et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetics and safety of abacavir, lamivudine, and zidovudine taken as a triple combination tablet and as abacavir plus a lamivudine-zidovudine double combination tablet by HIV-1-infected adults. *Pharmacotherapy* 2001 ; 21 (4) : 424-30.
34. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progressions to AIDS. *AIDS* 2001 ; 15 (9) : 1181-3.
35. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 (1) : 21-30.
36. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults : a randomized equivalence trial. *JAMA* 2001 ; 285 (9) : 1155-63.
37. Avis de la commission de transparence du 21/03/2001 sur le Trizivir® [en ligne]. Disponible sur : www.theriaque.org. Accessibilité vérifiée le 28/09/2003.
38. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Abacavir/Combivir is comparable to Indinavir/Combivir in HIV-1 infected antiretroviral naive adults : preliminary results of a 48-week open-label study (CNA3014). 1st International AIDS Society Conference on HIV pathogenesis and treatment. Buenos Aires, Argentine, juillet 2001. Abstract 63.

39. Raboud JM, Rae S, Woods R, et al. Consecutive rebounds in plasma viral load are associated with virological failure at 52 weeks among HIV-infected patients. *AIDS* 2002 ; 16 (12) : 1627-32.
40. Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. *AIDS* 2002 ; 16 (11) : 1521-7.
41. Gunthard HF, Wong JK, Spina CA, et al. Effect of influenza vaccination on viral replication and immune response in persons infected with human immunodeficiency virus receiving potent antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2000 ; 181 (2) : 522-31.
42. Tasker SA, O'Brien WA, Treanor JJ, et al. Effects of influenza vaccination in HIV-infected adults : a double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine* 1998 ; 16 (9-10) : 1039-42.
43. Brambilla D, Reichelderfer PS, Bremer JW, et al. The contribution of assay variation and biological variation to the total variability of plasma HIV-1 RNA measurements. The Women Infant Transmission Study Clinics. Virology Quality Assurance Program. *AIDS* 1999 ; 13 (16) : 2269-79.
44. Schockmel GA, Yerly S, Perrin L. Detection of low HIV-1 RNA levels in plasma. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997 ; 14 (2) : 179-83.
45. Holguin A, De Mendoza C, Soriano V. Comparison of three different commercial methods for measuring plasma viraemia in patients infected with non-B HIV-1 subtypes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999 ; 18 (4) : 256-9.
46. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA* 2001 ; 286 (2) : 171-9.
47. Mira JA, Macias J, Nogales C, et al. Transient rebounds of low-level viraemia among HIV-infected patients under HAART are not associated with virological or immunological failure. *Antivir Ther* 2002 ; 7 (4) : 251-6.
48. Pillay D. HIV viral load : the myth of the undetectable ? *Rev Med Virol* ; 12 (6) : 391-6.
49. Sklar PA, Ward DJ, Baker RK, et al. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia (blips) in patients with previous suppression below the limits of quantification. *AIDS* 2002 ; 16 (15) : 2035-41.

50. Dybul M, Daucher M, Jensen MA, et al. Genetic characterization of rebounding human immunodeficiency virus type 1 in plasma during multiple interruptions of highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 2003 ; 77 (5) : 3229-37.
51. Shafer RW. Genotypic testing for HIV drug resistance [en ligne]. Disponible sur : <http://hivdb.stanford.edu>. Accessibilité vérifiée le 25/09/2003.
52. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KY, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naïve, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 (4) : 511-8.
53. Seaton EA, Fox R, Bodasing N, et al. Effect of co-formulated zidovudine, lamivudine and abacavir (Trizivir®) on antiretroviral therapy-naïve patients with AIDS. *AIDS* 2003 ; 17 (3) : 445-7.
54. Matheron S, Descamps D, Boue F, et al. Triple nucleoside combination zidovudine/lamivudine/abacavir versus zidovudine/lamivudine/nelfinavir as first-line therapy in HIV-1-infected adults : a randomized trial. *Antivir Ther* 2003 ; 8 (2) : 163-71.
55. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction : A review. *Clin Ther* 2002 ; 24 (10) : 1502-14.
56. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 (8) : 1137-42.
57. Symonds W, Cutrell A, Edwards M, et al. Risk factor analysis of hypersensitivity reactions to abacavir. *Clin Ther* 2002 ; 24 (4) : 565-73.
58. Hetherington S, Mc Guirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001 ; 23 (10) : 1603-14.
59. Keiser P, Andrews C, Yazdani B, et al. Comparison of symptoms of influenza A infection with abacavir-associated hypersensitivity reaction. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. Chicago, Etats-Unis, février 2001. Abstract 622.
60. Hetherington S, Steel H, Naderer O, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with abacavir : Analysis of 636 cases for clinical presentation and risk

- factors. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. San Francisco, Etats-Unis, janvier-février 2000. Abstract 60.
61. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002 ; 16 (1) : 75-83.
62. Rétrovir®. In : Dictionnaire Vidal. Paris : Editions du Vidal, 2003 : 1620-2.
63. Gulick GM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, et al. ACTG 5095 : A comparative study of 3 protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV infection. *Antivir Ther* 2003 ; 8 (suppl 1) : S194-5.
64. Prins J, Van Praag R, Jurriaans S, et al. Drug levels and HIV-1 RNA in serum and CSF during treatment with a five-drug regimen : AZT, 3TC, abacavir, nevirapine (NVP), and indinavir (IDV). 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. San Francisco, Etats-Unis, janvier-février 2000. Abstract 309.
65. Hewitt RG, Olatinwo T, Esch LD. Patient choice consensus protocol of ZDV/3TC/ABC (Trizivir) + efavirenz or ZDV/3TC/ABC (Trizivir) + nelfinavir for the treatment of antiretroviral naive HIV-1+ patients. The XIV International AIDS Conference. Barcelone, Espagne, 2002. Abstract WePeB5903.
66. De Truchis P, Force G, Welker Y, et al. Efficacy and safety of a quadruple combination combivir + abacavir + efavirenz regimen in antiretroviral treatment-naive HIV-1 infected adults : la Francillienne. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2002 ; 31 (2) : 178-82.
67. Ruane PJ, Parenti DM, Hessenthaler S, et al. The PI-sparing quad regimen of combivir (COM) / abacavir (ABC) / efavirenz (EFV) is potent and well-tolerated in antiretroviral therapy (ART) naive subjects with high viral loads : 24-wk data. 1st International AIDS Society Conference on HIV pathogenesis and treatment. Buenos Aires, Argentine, juillet 2001. Abstract 221.
68. Ruane PJ, Parenti DM, Margolis DM, et al. Compact quadruple therapy with the lamivudine/zidovudine combination tablet plus abacavir and efavirenz, followed by the lamivudine/zidovudine/abacavir triple nucleoside tablet plus efavirenz in treatment-naive HIV-infected adults. *HIV Clin Trials* 2003 ; 4 (4) : 231-43.

ANNEXES

Annexe 1 : Tableaux récapitulatifs de tous les événements virologiques mineurs, classés par patient.

Patient V-B (groupe I).

Type d'évènement	Date de l'évènement	CV lors de l'évènement (copies/ml)	Traitement lors de l'évènement	Mutations (génotype) : Transcriptase Inverse/Protéase
Début de traitement	15/06/01	33 300	Trizivir	
1 ^{ère} indétectabilité	10/07/01	<200	Trizivir	
<u>1^{er} rebond virologique</u>	<u>16/08/01</u>	<u>214</u>	<u>Trizivir</u>	<u>Non amplifiable</u>
Nouvelle indétectabilité	02/10/01	<200	Trizivir	
CV la plus récente	10/04/03	<200	Trizivir	

Patient M-L (groupe II).

Type d'évènement	Date de l'évènement	CV lors de l'évènement (copies/ml)	Traitement lors de l'évènement	Mutations (génotype) : Transcriptase Inverse/Protéase
Début de traitement	20/04/01	398 100	Trizivir	
1 ^{ère} indétectabilité	12/09/01	<200	Trizivir	
<u>1^{er} rebond virologique</u>	<u>25/01/02</u>	<u>255</u>	<u>Trizivir</u>	<u>Non amplifiable</u>
Nouvelle indétectabilité	07/02/02	<200	Trizivir	
1 ^{er} changement thérapeutique	28/10/02	<200	Trizivir + Viramune	
CV la plus récente	04/03/03	<200	Trizivir + Viramune	

Patient S-A (groupe I).

Type d'évènement	Date de l'évènement	CV lors de l'évènement (copies/ml)	Traitement lors de l'évènement	Mutations (génotype) : Transcriptase Inverse/Protéase
Début de traitement	28/02/02	57 100	Trizivir	
1 ^{ère} indétectabilité	28/05/02	<200	Trizivir	
<u>1^{er} rebond virologique</u>	<u>10/03/03</u>	<u>54 600</u>	<u>Trizivir</u>	<u>Aucune mutation</u>
Nouvelle indétectabilité	05/04/03	<200	Trizivir	

Patient G-F (groupe I).

Type d'évènement	Date de l'évènement	CV lors de l'évènement (copies/ml)	Traitement lors de l'évènement	Mutations (génotype) : Transcriptase Inverse/Protéase
Début de traitement	30/05/01	124 000	Trizivir	
1 ^{ère} indétectabilité	09/10/01	<200	Trizivir	
<u>1^{er} rebond virologique</u>	<u>04/09/02</u>	<u>306</u>	<u>Trizivir</u>	<u>Aucune sur la TI / 63</u>
Nouvelle indétectabilité	19/09/02	<200	Trizivir	
CV la plus récente	31/12/02	<200	Trizivir	

Patient E-N (groupe I).

Type d'évènement	Date de l'évènement	CV lors de l'évènement (copies/ml)	Traitement lors de l'évènement	Mutations (génotype) : Transcriptase Inverse/Protéase
Début de traitement	30/03/01	242 000	Trizivir	
1 ^{ère} indétectabilité	04/05/01	<200	Trizivir	
<u>1^{er} rebond virologique</u>	<u>20/09/02</u>	<u>435 000</u>	<u>Trizivir</u>	<u>Aucune sur la TI / 63</u>
Nouvelle indétectabilité	11/04/03	<200	Trizivir	

Patient S-K (groupe I).

Type d'évènement	Date de l'évènement	CV lors de l'évènement (copies/ml)	Traitement lors de l'évènement	Mutations (génotype) : Transcriptase Inverse/Protéase
Début de traitement	15/05/00	140 000	Trizivir	
1 ^{ère} indétectabilité	16/01/01	<200	Trizivir	
1^{er} rebond virologique	05/09/02	750 000	Trizivir	Aucune sur la TI / 20-63-71
Nouvelle indétectabilité	05/11/02	<200	Trizivir	
CV la plus récente	04/02/03	<200	Trizivir	

Patient M-D (groupe III).

Type d'évènement	Date de l'évènement	CV lors de l'évènement (copies/ml)	Traitement lors de l'évènement	Mutations (génotype) : Transcriptase Inverse/Protéase
Début de traitement	15/04/01	750 000	Trizivir + Viramune	
1 ^{ère} indétectabilité	16/08/01	<200	Trizivir + Viramune	
1 ^{er} changement thérapeutique	11/10/01	<200	Trizivir	
1^{er} rebond virologique	13/12/01	218	Trizivir	Non amplifiable
Nouvelle indétectabilité	24/01/02	<200	Trizivir	
2^{ème} rebond virologique	09/04/02	170*	Trizivir	Non amplifiable
Nouvelle indétectabilité	30/05/02	<200	Trizivir	
CV la plus récente	10/02/03	<200	Trizivir	

* technique avec seuil de détection différent : 50 copies/ml au lieu de 200 copies/ml.

Annexe 2 : Tableaux récapitulatifs de tous les événements virologiques majeurs, classés par patient.

Patient L-M (groupe D).

Type d'évènement	Date de l'évènement	CV lors de l'évènement (copies/ml)	Traitement lors de l'évènement	Mutations (génotype) : Transcriptase Inverse/Protéase
Début de traitement	01/12/97	66 000	Trizivir	
1 ^{ère} indétectabilité	20/04/98	<200	Trizivir	
Rebond virologique	20/07/98	143*	Trizivir	Non réalisable
Nouvelle indétectabilité	30/08/98	<200	Trizivir	
Rebond virologique	20/01/99	537	Trizivir	Non réalisable
Nouvelle indétectabilité	24/03/99	<200	Trizivir	
Rebond virologique	06/07/99	245	Trizivir	Non réalisable
Nouvelle indétectabilité	12/10/99	<200	Trizivir	
Rebond virologique	08/11/00	340	Trizivir	Non amplifiable
Rebond confirmé	13/06/01	270	Trizivir	67-70-118-179-184-219 / 71-82
(échappement virologique)				
CV la plus récente	05/11/02	67 000	Aucun depuis le 19/07/01	

* technique avec seuil de détection différent : 50 copies/ml au lieu de 200 copies/ml.

Patient F-B (groupe II).

Type d'évènement	Date de l'évènement	CV lors de l'évènement (copies/ml)	Traitement lors de l'évènement	Mutations (génotype) : Transcriptase Inverse/Protéase
Début de traitement	28/02/00	880 000	Trizivir + Crixivan + Norvir + Sustiva	
1 ^{ère} indétectabilité	29/05/00	<200	Trizivir + Crixivan + Norvir + Sustiva	
Arrêt de traitement ARV (décision du patient)	15/07/00			
<u>Rebond virologique</u>	<u>27/07/00</u>	<u>1 600</u>	<u>Aucun</u>	<u>Non amplifiable</u>
<u>Rebond confirmé</u>	<u>22/08/00</u>	<u>270</u>	<u>Aucun</u>	
<u>(échappement virologique)</u>				
CV la plus récente	12/11/02	102 000	Aucun	

Patient M-V (groupe I).

Type d'évènement	Date de l'évènement	CV lors de l'évènement (copies/ml)	Traitement lors de l'évènement	Mutations (génotype) : Transcriptase Inverse/Protéase
Début de traitement	19/10/00	118 000	Trizivir	
1 ^{ère} indétectabilité	31/01/01	<200	Trizivir	
<u>1^{er} rebond virologique</u>	<u>07/06/01</u>	<u>4 570</u>	<u>Trizivir</u>	<u>98 / 36-82</u>
Arrêt de traitement ARV (décision du patient)	31/03/02			
<u>Rebond confirmé</u>	<u>18/07/02</u>	<u>28 100</u>	<u>Aucun</u>	<u>98 / 20-36-82</u>
<u>(échappement virologique)</u>				
CV la plus récente	11/10/02	352 000	Aucun	

Patient K-S (groupe II).

Type d'évènement	Date de l'évènement	CV lors de l'évènement (copies/ml)	Traitement lors de l'évènement	Mutations (génotype) : Transcriptase Inverse/Protéase
Début de traitement	21/12/01	1 000 000	Trizivir	
1 ^{er} changement thérapeutique	21/01/02	139 000	Trizivir + Viramune	
CV minimale atteinte	27/03/02	444	Trizivir + Viramune	
<u>Echec virologique</u>	<u>17/07/02</u>	<u>4 100</u>	<u>Trizivir + Viramune</u>	<u>103-179-184 / 20-36</u>
2 ^{ème} changement thérapeutique	18/07/02		Trizivir + Kaletra	
1 ^{ère} indétectabilité virologique	23/08/02	<200	Trizivir + Kaletra	
<u>1^{er} rebond virologique</u>	<u>30/10/02</u>	<u>67 100</u>	<u>Trizivir + Kaletra</u>	<u>103-179-184 / 20-36</u>
<u>Rebond confirmé</u>	<u>22/11/02</u>	<u>1 430</u>	<u>Trizivir + Kaletra</u>	
<u>(échappement virologique)</u>				
CV la plus récente	28/02/03	670	Trizivir + Kaletra	Non amplifiable sur la TI / 20-36

Nom – Prénom : WIELGO-POLANIN Raphaël

Titre de la thèse : UTILISATION DE TRIZIVIR[®], EN PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL, AU SEIN D'UNE COHORTE HOSPITALIERE NANTAISE.

Résumé de la thèse :

La trithérapie abacavir + lamivudine + zidovudine, disponible en association fixe dans la spécialité Trizivir[®], fait partie des choix préférentiels pour une première ligne de traitement antirétroviral. Afin de mieux apprécier les conditions d'utilisation de Trizivir[®], son efficacité et sa tolérance, des données de suivi à long terme sur des cohortes de patients tout venant sont nécessaires. C'est pourquoi une étude rétrospective de l'utilisation de Trizivir[®], en première ligne de traitement antirétroviral, a été entreprise au sein d'une cohorte hospitalière Nantaise. Les résultats de cette étude ont démontré l'intérêt immuno-virologique de ce médicament chez une population de malades non sélectionnés. Seuls deux cas d'échecs virologiques ont été observés, et l'hypersensibilité à l'abacavir a constitué la majorité des événements cliniques graves. En outre, l'étude n'a pas permis d'apporter une justification thérapeutique aux associations du type Trizivir[®] + autre antirétroviral.

MOTS CLES

Trizivir[®] - antirétroviral - échecs virologiques - hypersensibilité

JURY

PRESIDENT :

Madame IMBERT Berthe-Marie, Professeur des Universités en Sciences Biologiques, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS :

Monsieur RAFFI François, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier en Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Nantes

Madame ANNAIX Véronique, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie d'Angers

Madame MAULAZ Brigitte, Praticien Hospitalier Pharmacien, CHU de Nantes

Madame FERRE Virginie, Praticien Hospitalier en Virologie, CHU de Nantes

Madame VINCENT-BRUEL Alexandra, Pharmacien Assistant, CHI Le Raincy-Montfermeil

Adresse de l'auteur :

16, Rue du Moulin de l'Abbaye 44 100 Nantes