

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNEE 2012

THESE N°

ANALYSE RETROSPECTIVE DE L'EFFICACITE DE DEUX INHIBITEURS
NON-NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE, L'EFVIRENZ
ET LA NEVIRAPINE, DANS LE TRAITEMENT DU VIH AU CHU DE LIMOGES

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 22 octobre 2012

par

Claire LAFOREST

née le 22 novembre 1985, à Rouen

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Madame le Professeur Sylvie ROGEZ Président
Monsieur le Docteur Jean GRELLET Juge
Monsieur le Docteur Eric DENES Juge
Madame le Docteur Voa RATSIMBAZAFY Juge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel ANGLAIS

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

REMERCIEMENTS

Je remercie **Madame le Professeur Sylvie Rogez**, Professeur de Bactériologie et Virologie à la faculté de Pharmacie de Limoges et Praticien Hospitalier dans le laboratoire de Bactériologie, Virologie et Hygiène du CHU de Limoges, de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Je la remercie également de m'avoir permis de faire mon stage de Master 2 au sein de son laboratoire et de toute la confiance qu'elle m'a accordée.

Je remercie **Monsieur le Docteur Jean Grellet**, MCU-PH au CHU de Bordeaux, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie **Monsieur le Docteur Eric Denes**, Praticien Hospitalier dans le service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Limoges, d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir guidé tout au long des mois pour sa rédaction. Je le remercie également d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie **Madame le Docteur Voa Ratsimbazafy**, Praticien Hospitalier à la Pharmacie Centrale du CHU de Limoges, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'avoir encadré tout au long de mon internat en tant que coordonnateur local de ma filière PIBM.

Je remercie le Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche de l'Université de Limoges, et notamment Anaïs Labrunie, d'avoir réalisé une grande partie de l'analyse statistique contenue dans cette thèse.

Je remercie toute l'équipe du service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Limoges de m'avoir accueillie en qualité de pharmacien et de m'avoir permis de réaliser cette étude. Je remercie Monsieur le Professeur Pierre Weinbreck, Professeur des Universités, Chef de service des Maladies Infectieuses et Tropicales, de m'avoir permis d'accéder à toutes les données concernant les patients suivis dans son service.

Je remercie l'ensemble du laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie du CHU de Limoges pour leur gentillesse et leur accueil dès mon arrivée en novembre 2008. Je remercie également tous les membres de l'équipe de pharmacovigilance de m'avoir permis de me sentir à l'aise dès mon premier semestre d'internat.

Je remercie également les préparateurs et les pharmaciens de la pharmacie centrale du CHU de Limoges qui m'ont bien encadré lors de mon passage en 2010.

Je remercie l'équipe du service de Bactériologie, Virologie et Hygiène du CHU de Limoges de m'avoir accueillie pendant un semestre.

Je remercie toute l'équipe du Centre d'Investigation Clinique du CHU de Limoges de m'avoir si gentiment accueillie et de m'avoir fait découvrir et apprécier le domaine de la Recherche Clinique.

Je remercie tous mes co-internes d'avoir rendu mes stages encore plus agréables.

Je remercie mes amies de promotion de la Faculté de Pharmacie de Rouen et notamment Cindy, Leticia et Mathilde de m'avoir accompagnée tout au long de mes études de pharmacie.

Je remercie aussi les deux amies que l'internat en pharmacie m'a permis de rencontrer, Anne-Laure et Julie. Grâce à vous, ces quatre années d'internat ont été magiques.

Je remercie également Pauline, qui, malgré la distance, continue à être présente pour moi.

Je remercie ma famille de m'avoir toujours soutenue. Je remercie mes parents et ma sœur d'être là tout simplement. Je sais que je pourrais toujours compter sur vous.

Enfin, merci à toi, Vincent, d'avoir croisé ma route...

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	12
GENERALITES SUR LE VIH	14
1. HISTORIQUE	14
2. CLASSIFICATION	14
3. CYCLE VIRAL	15
3.1 Pénétration du virus dans la cellule.....	15
3.2 Réplication virale.....	16
4. EPIDEMIOLOGIE	17
4.1 Modes de transmission.....	17
4.2 En France.....	18
5. HISTOIRE NATURELLE DU VIH.....	19
5.1 Primo-infection	19
5.2 Latence.....	20
5.3 SIDA	20
6. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU VIH.....	21
6.1 Différentes classes d'antirétroviraux	21
6.2 Différents schémas thérapeutiques.....	32
6.3 Résistances au traitement	35
LES INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)	40
1. DIFFERENTES MOLECULES.....	40
1.1 Historique	40
1.2 Généralités sur les INNTI	40
1.3 INNTI de première génération.....	41
1.4 INNTI de deuxième génération.....	42

2.	MECANISME D'ACTION	46
3.	DELIVRANCE ET MODE D'AMINISTRATION	47
3.1	Efavirenz	47
3.2	Névirapine	48
4.	RESISTANCES AUX INNTI	48
5.	PHARMACOCINETIQUE	50
5.1	Efavirenz	50
5.2	Névirapine	51
6.	EFFETS INDESIRABLES	53
6.1	Efavirenz	53
6.2	Névirapine	55
INTRODUCTION A L'ETUDE OBSERVATIONNELLE		56
1.	JUSTIFICATION DE L'ETUDE	56
2.	OBJECTIFS	56
2.1	Objectif principal	56
2.2	Objectifs secondaires	57
MATERIEL ET METHODES		58
1.	DEFINITIONS	58
1.1	Blip	58
1.2	Réplication virale faible	59
1.3	Echec virologique	59
2.	METHODES DE RECUEIL DES DONNEES	59
2.1	Données sur les patients	59
2.2	Données biologiques	60
3.	ANALYSES STATISTIQUES	61
RESULTATS		62
1.	PATIENTS	62
1.1	Démographie	62
1.2	Autres critères étudiés	63
2.	EFFICACITE SUR LA CHARGE VIRALE	65

2.1	Blips	65
2.2	Réplication virale faible	67
2.3	Echec virologique	69
3.	TOLERANCE AU TRAITEMENT	71
3.1	Arrêt du traitement	72
3.2	Arrêt du traitement pour intolérance.....	73
3.3	Autres motifs d'arrêt de traitement.....	74
3.4	Survenue de cytolyse hépatique.....	75
	DISCUSSION.....	77
1.	COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS AUX AUTRES ETUDES CLINIQUES	77
1.1	Caractéristiques des cohortes	77
1.2	Efficacité virale	78
1.3	Tolérance	80
2.	CRITIQUE DE L'ETUDE	82
2.1	Points positifs	82
2.2	Points négatifs	83
	CONCLUSION	85
	BIBLIOGRAPHIE.....	87
	ANNEXES.....	91
	TABLE DES FIGURES	93
	TABLE DES TABLEAUX	94
	SERMENT DE GALIEN	95

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AIDS : Acquired Immune Deficiency Syndrome (Syndrome d'immunodéficience acquise ou SIDA)

ALAT : Alanine AminoTransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide RiboNucléique

ASAT : Aspartate AminoTransférase

ATP : Adénosine-5'-TriPhosphate

AUC : Area Under Curve (Aire sous la courbe ou ASC)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CPK : Créatine PhosphoKinase

dNTP : désoxyNucléotide TriPhosphate

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)

FDA : Food and Drug Administration

GGT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

HAART : Highly Active Antiretroviral Therapy (Thérapie antiretrovirale hautement active)

HDL : High Density Lipoprotein (Lipoprotéine de haute densité)

HIV : Human Immunodeficiency Virus (Virus de l'immunodéficience humaine)

HTLV : Human T-Lymphotropic Virus

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteur de Protéase

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LDH : Lactate Déshydrogénase

LDL : Low Density Lipoprotein (Lipoprotéine de basse densité)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

SIV : Simian Immunodeficiency Virus

SNC : Système Nerveux Central

TAMs : Thymidine Analog Mutations

TCA : Temps de Céphaline Activée

TI : Transcriptase Inverse

TIBO : TetrahydroImidazoBenzodiazepinone

TP : Temps de Quick

UGT : UDP-GlucuronosylTransférerase

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'ImmunoDéficiency Humaine

INTRODUCTION

Le virus de l'immunodéficience humaine ou VIH est le virus à l'origine du syndrome d'immunodéficience acquis (SIDA). Cette infection entraîne, à plus ou moins long terme, une atteinte complète et irréversible du système immunitaire du sujet infecté. Cette pathologie et ce virus restent encore et toujours en 2012 au centre de l'actualité scientifique. Il s'agit de la pathologie infectieuse la plus dévastatrice que le monde ait connue, devant les épidémies de peste.

En France, le VIH reste un problème de santé publique majeur. En effet, 7 000 à 8 000 nouvelles contaminations sont recensées par an. Huit cent personnes meurent chaque année du SIDA (chiffres 2010 de l'association AIDS). Cette mortalité est l'une des plus élevées d'Europe.

De nombreuses équipes de recherche à travers le monde travaillent pour améliorer le quotidien des malades avec des traitements toujours plus efficaces, de mieux en mieux tolérés et dont l'administration est de plus en plus simplifiée. Il existe actuellement six classes thérapeutiques d'antirétroviraux. Ces médicaments s'associent pour constituer ce que l'on appelle communément une « trithérapie ». Les nombreux comprimés à avaler font désormais partie du passé : il est possible aujourd'hui de prendre sa trithérapie à travers un comprimé unique une seule fois par jour. Malgré tous ces progrès et ces efforts, l'infection par le virus du VIH est toujours mortelle aujourd'hui si elle n'est pas traitée.

La classe d'antirétroviraux étudiée plus particulièrement dans cette thèse correspond aux Inhibiteurs Non-Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse ou INNTI. Elle constitue la famille d'antirétroviraux la plus largement utilisée en première intention aujourd'hui à travers le monde et notamment dans les pays développés. Les deux premiers et principaux médicaments de cette classe sont la névirapine et l'efavirenz. A ce jour, peu d'études comparant les deux traitements ont été publiées.

Le point de départ de cette thèse est le souhait des médecins du service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Limoges de comparer l'efficacité et la tolérance de l'efavirenz et de la névirapine. Certains cliniciens avaient l'impression que la névirapine était plus efficace pour maintenir la charge virale du VIH indétectable à long terme que l'autre INNTI de première génération, l'efavirenz. Or, les quelques études publiées dans les revues scientifiques internationales avaient plutôt tendance à montrer la supériorité de l'efavirenz au niveau de l'efficacité sur la charge virale. Cette étude rétrospective, comparant l'administration des deux molécules chez les patients

suivis au CHU de Limoges, a donc à l'origine pour seule ambition de confirmer une intuition de médecin différente des résultats des études cliniques.



GENERALITES SUR LE VIH

1. HISTORIQUE

Le Syndrome d'ImmunoDéfiance Acquis ou SIDA a été décrit cliniquement pour la première fois en 1981 aux Etats-Unis chez des jeunes patients homosexuels masculins présentant une altération de l'immunité. Cela a été mis en évidence par l'augmentation de la prescription de traitements contre la pneumocystose (notamment la pentamidine) chez des patients ne présentant pas de terrain hématologique particulier [1]. Le virus responsable de cette pathologie a été isolé en 1983 par Françoise Barré-Sénoussi et Luc Montagnier, chercheurs à l'Institut Pasteur de Paris. Le virus est définitivement nommé HIV ou VIH en 1986. Cette même année est découvert le VIH de type 2.

2. CLASSIFICATION

Le VIH appartient à la famille des *Retroviridae*. Cette famille se divise en trois groupes : les oncovirus à ARN (qui regroupe 5 genres comme le virus HTLV par exemple), les lentivirus et les spumavirus. Le VIH appartient, lui, à la sous-famille des *Orthoretrovirinae* et au genre *Lentivirus*. Il est dérivé de rétrovirus simiens appelés SIV. Le VIH de type 1 (VIH-1) a une grande parenté avec le SIV du chimpanzé alors que le VIH de type 2 (VIH-2) est très proche de celui du mangabey [2]. Le VIH-1 est divisé en quatre groupes : M, N, O et P. Le groupe M (Majeur) est le plus représenté, il est lui-même divisé en 9 sous-types et en de très nombreuses formes recombinantes. Le sous-type B est apparu précocement et a été, au début de l'épidémie, largement majoritaire aux Etats-Unis et en Europe. Le groupe O (Outlier) est retrouvé en Afrique Centrale et le groupe N (non-M, non-O) au Cameroun. Enfin, le groupe P a été décrit très récemment et semble être extrêmement rare. Les souches de ce groupe sont proches du SIV du gorille.

Au cours du temps, des recombinaisons entre différents sous-types du VIH-1 peuvent apparaître.

Le VIH-2 est moins fréquent, sa zone d'épidémie étant restreinte à l'Ouest de l'Afrique. Les cas retrouvés en France sont donc importés. Ce virus est moins pathogène que le type 1 et l'incubation de la maladie est plus longue. Il est également moins transmissible que le VIH-1 en raison d'une charge virale moins élevée. Il est retrouvé dans 2% des cas de contamination par le virus [2].

3. CYCLE VIRAL

Le VIH est un virus enveloppé de 90 à 120 nm de diamètre. La réplication du VIH a lieu dans différents tissus (ganglions lymphatiques, intestin, cerveau, etc...) ou dans des cellules sanguines cibles. Ces cellules sont les lymphocytes T auxiliaires, en particulier des lymphocytes « mémoires », présentant la molécule CD4 sur leur membrane. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), ainsi que les lymphocytes CD4 au repos, sont des réservoirs du virus.

Un cycle de réplication dure de 1 à 2 jours si le lymphocyte est actif, ou 2 semaines si les lymphocytes infectés sont au repos ou si les cellules cibles sont des monocytes-macrophages. Les principales étapes de ce cycle viral sont communes à tous les rétrovirus. Les étapes ainsi que les molécules antirétrovirales actives à chaque étape sont détaillées dans les paragraphes suivants.

3.1 Pénétration du virus dans la cellule

L'enveloppe du virus possède à sa surface deux protéines majeures : une glycoprotéine de surface appelée gp120 et une glycoprotéine transmembranaire, la gp41. La gp120 permet la fixation du virus sur la cellule-cible par reconnaissance d'un récepteur (CD4) et de corécepteurs (CXCR4 et/ou CCR5) présents sur la membrane cellulaire. La partie C terminale de la gp120 virale reconnaît le premier domaine extracellulaire V1 du récepteur cellulaire CD4 (étape 1 de la Figure 1). Cette reconnaissance entraîne un changement conformationnel de la gp120 mettant en évidence le domaine V3 reconnu par les corécepteurs dont deux principaux. CXCR4 est reconnu uniquement par les VIH-1. Le deuxième corécepteur, CCR5, est reconnu par les virus de type 1 lymphotropes mais aussi par les virus monocytophages. Selon le corécepteur utilisé pour l'entrée dans la cellule, le virus est appelé R5 ou X4.

La gp41, exposée après le changement de conformation de la gp120, permet alors la fusion entre les membranes virale et cellulaire (étape 2 de la Figure 1). Le matériel génétique et protéique est alors libéré dans le cytoplasme et la décapsidation permet la sortie de l'ARN viral (étape 3 de la Figure 1).

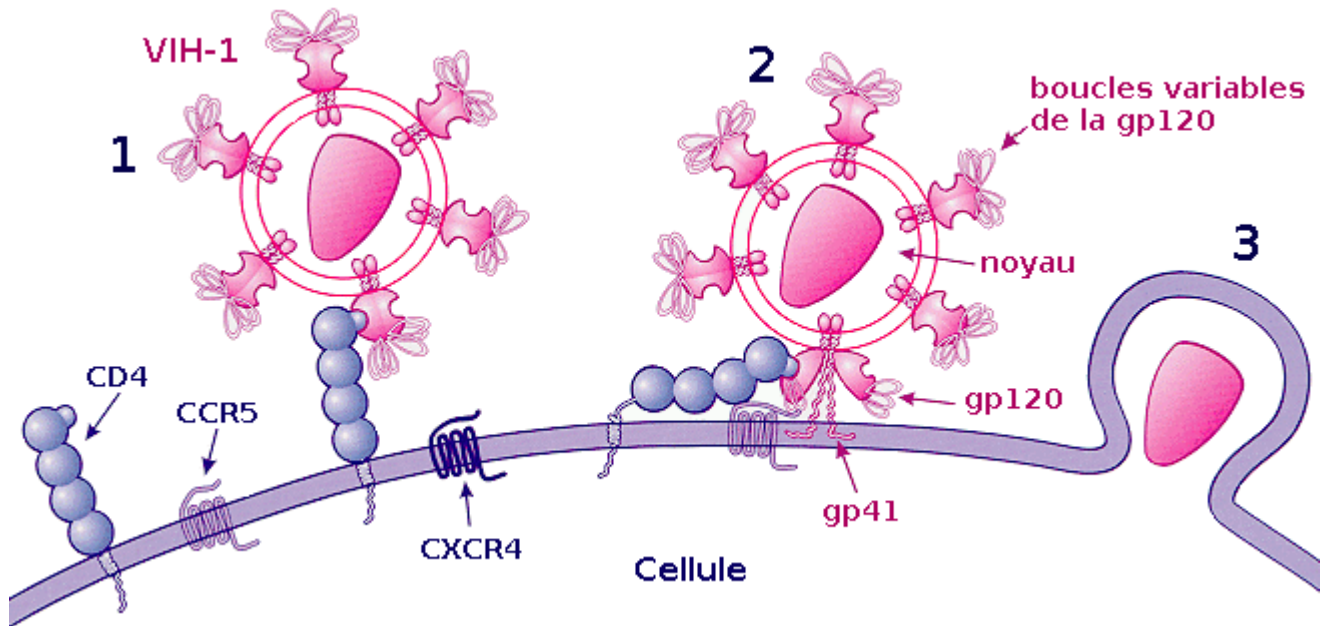


Figure 1 : Processus d'attachement du VIH sur un lymphocyte T CD4+ (image modifiée de la source : www.niaid.nih.gov)

3.2 Réplication virale

Une fois le virus entré dans la cellule, l'ADN bicaténaire est synthétisé à partir de la copie d'ARN viral grâce à la transcriptase inverse virale. Cette enzyme est responsable de nombreuses erreurs de copie (mutations) lors de la transcription de l'ARN qui sont à l'origine de la très grande variabilité génétique du VIH.

Cet ADN nouvellement synthétisé pénètre dans le noyau de la cellule hôte et il s'intègre au sein du génome cellulaire à l'aide de l'intégrase virale.

Ensuite, selon l'état et le type de la cellule infectée, il y aura ou non production de nouvelles particules virales. Pour cela, l'ADN proviral est transcrit en ARN génomique par l'ARN polymérase II de l'hôte, sous le contrôle de la protéine de régulation virale *tat*. L'ARN messager viral migre alors vers le cytoplasme où il est épissé en différents ARN messagers sous le contrôle de la protéine *rev*. Les protéines *tat* et *nef* sont les premières synthétisées. Viennent ensuite les polyprotéines virales assemblées puis clivées par la protéase virale. Enfin, l'ARN viral est encapsidé. De nouvelles particules virales se forment et bourgeonnent à la surface de la cellule [2].

Les différentes étapes du cycle sont résumées dans la Figure 2.

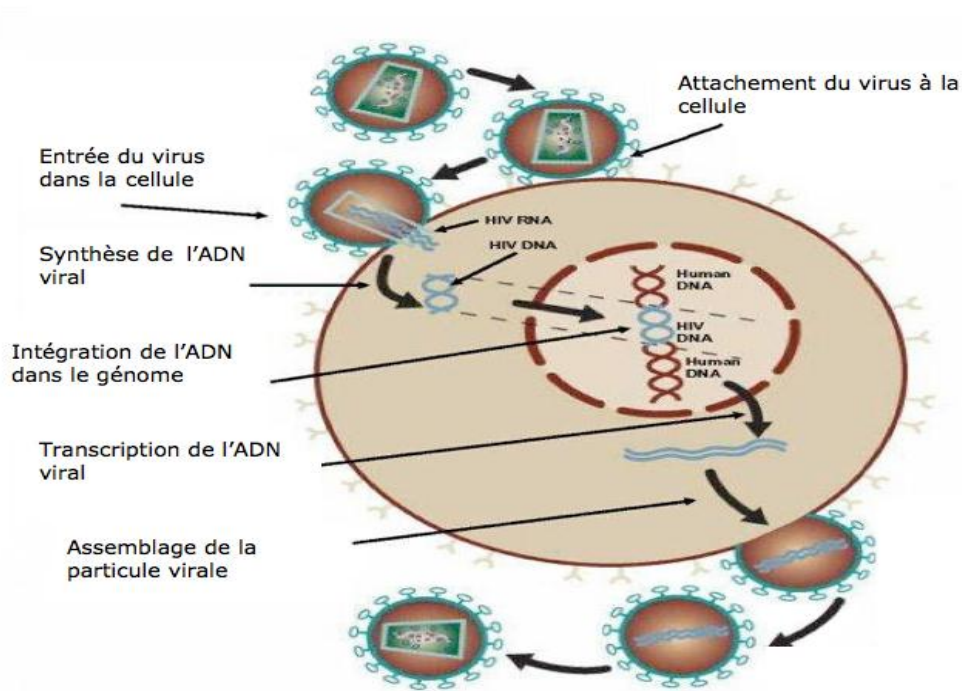


Figure 2 : Cycle du VIH (image modifiée de la source : www.aidseducator.org)

4. ÉPIDÉMIOLOGIE

Depuis le début de l'épidémie, le virus du VIH a atteint tous les pays du monde. En 1995, 20 millions de personnes étaient infectées par le virus du VIH [3]. En 2011, elles étaient plus de 34 millions de personnes (source OMS). Mais cela ne reste que des estimations, compte tenu de l'absence de données fiables provenant de certains pays.

4.1 Modes de transmission

Le principal mode de transmission dans le monde est la voie sexuelle (80% des cas). Un seul rapport suffit pour la contamination mais la quantité de virus entrant en contact avec une muqueuse réceptive doit être suffisante pour que le partenaire soit infecté. En fait, plus la charge virale du partenaire contaminé est haute, plus le risque de transmission du virus est important. C'est pourquoi il est retrouvé beaucoup plus de cas de transmission lors de la primo-infection.

Le deuxième mode de transmission est la transmission mère-enfant. Elle peut avoir lieu en fin de grossesse mais le risque est présent surtout pendant

l'accouchement (contact avec le sang maternel dans la filière génitale). La transmission est également possible au cours de l'allaitement. Il existe 20% de risque de transmission si la mère n'est pas traitée pendant la grossesse contre 1 à 2% si elle est traitée.

Enfin, la transmission est également possible par voie sanguine. Ce mode de transmission peut avoir différentes origines : un acte de soin, une transfusion sanguine, un échange de seringues entre usagers de drogues intraveineuses ou bien un accident d'exposition au sang des professionnels de santé. Concernant les transfusions sanguines, la France a adopté une politique stricte de dépistage systématique de tous les donneurs de sang, ce qui n'est malheureusement pas le cas dans tous les pays. Les toxicomanes sont, eux, susceptibles d'être contaminés dans le même temps par d'autres agents infectieux comme le virus de l'hépatite C par exemple.

4.2 En France

Dans notre pays, l'évolution de la maladie est suivie grâce au système des déclarations obligatoires des infections par le VIH instauré en 2003. Il est recensé 7000 à 8000 nouvelles contaminations par an. L'incidence de l'infection par le VIH dans la population est de 17 à 19 pour 100 000 habitants. La moitié des cas en France sont regroupés en région parisienne. Chez les nouveaux patients dont la séropositivité a été découverte en 2008, 60% d'entre eux ont été contaminés par rapport hétérosexuel, 38% par rapport homosexuel et 2% par l'usage de drogues intraveineuses. Le nombre de personnes infectées était de 152 000 personnes fin 2008 en France.

En 2008, 85% des patients pris en charge sont traités par multithérapie, 10% ne prennent aucun traitement et 5% ont commencé un traitement puis l'ont arrêté. Parmi les patients traités, deux tiers sont traités avec une trithérapie composée de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) associés à un inhibiteur de protéase et un tiers est traité mais avec un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) en remplacement de l'inhibiteur de protéase. Le taux de CD4 médian lors de l'initiation d'un traitement est de 275 par mm³ [4].

Plus de 6 000 personnes ont découvert leur séropositivité en 2010. Le nombre de découvertes est stable depuis 2008, alors qu'il avait diminué entre 2004 et 2007. Le nombre de découvertes chez les hommes contaminés par rapports sexuels entre hommes augmente de façon marquée : ils sont 2 500 en 2010. Dans la région du Limousin en 2010, il a été recensé 18 nouveaux cas de séropositivité au VIH [5].

5. HISTOIRE NATURELLE DU VIH

Les principales cellules cibles du virus sont les lymphocytes T auxiliaires, en particulier les lymphocytes « mémoires », présentant la molécule CD4 sur leur membrane. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), ainsi que les lymphocytes CD4 au repos, sont des réservoirs du virus où il persiste sous forme d'ADN proviral. Son réservoir principal reste néanmoins les organes lymphoïdes : les ganglions, la rate, le thymus et l'intestin. Une infection par le VIH est dite « persistante » ; cela signifie que le virus se multiplie de façon active et reste en équilibre avec les réactions immunitaires de l'hôte, qui demeurent cependant incapables de l'éliminer. Ce type d'infection est à différencier d'une infection « latente », caractérisée par des épisodes de non-activité du virus, éventuellement entrecoupés d'épisodes de réactivation. C'est le cas des infections par les Herpès virus notamment.

5.1 Primo-infection

Tout d'abord, la phase de primo-infection est caractérisée par un pic de réplication virale associée à une diminution du taux de lymphocytes CD4. Cette lymphopénie peut avoir plusieurs origines (dont certaines sont méconnues) : l'effet cytopathogène direct du virus sur les lymphocytes, l'action des lymphocytes CD8 cytotoxiques activés et non infectés sur les lymphocytes CD4 ou encore l'hyperstimulation cellulaire qui peut entraîner une anergie cellulaire [6]. Les lymphocytes T CD4+ détruits sont renouvelés pendant plusieurs années jusqu'à ce que les organes lymphoïdes soient trop altérés pour leur régénération.

Au cours de la phase de primo-infection, le virus envahit rapidement les organes lymphoïdes, notamment les amygdales au niveau des voies respiratoires et les plaques de Peyer au niveau du tractus gastrointestinal, dans lesquels il commence à répliquer, avant de disséminer dans le sang. Les anticorps vont apparaître dans les premières semaines suivant l'infection et persistent à taux élevé tout au long de la maladie.

La durée d'incubation de l'infection par le VIH est de 10 à 15 jours en général. Il existe différents stades de la classification clinique de l'infection par le VIH chez les adultes et les adolescents définis par l'OMS en 1993.

La primo-infection correspond au stade A. Elle est le plus souvent symptomatique et correspond à un syndrome viral aigu comme une fièvre persistante, des polyadénopathies, des manifestations cutanéomuqueuses (à type d'angine par exemple) ou encore une méningite. Ces types de pathologie peuvent entraîner les diagnostics cliniques et biologiques de l'infection par le VIH.

Des signes biologiques tels que la thrombopénie, la neutropénie, l'hyperlymphocytose ou la lymphopénie peuvent être retrouvés. Ces anomalies hématologiques régressent spontanément en 2 à 4 semaines. Il existe une pathologie caractéristique de ce stade, il s'agit de la lymphadénopathie persistante généralisée. Elle concerne 20 à 50% des malades. Elle correspond à la survenue d'adénopathies symétriques dans au moins deux territoires extra-inguinaux pendant plus de 3 mois. Son apparition est progressive. Au cours de ce stade, les patients peuvent également présenter des infections à *Candida spp.* ou encore des infections à Herpès virus,...

Il existe une classification immunologique qui divise le stade A en trois sous-stades : le stade A-1 correspondant à un taux de CD4 supérieur à 500 par mm³, le stade A-2 avec des CD4 entre 200 à 499 par mm³ et enfin le stade A-3 où les CD4 sont inférieurs à 200 par mm³.

5.2 Latence

La deuxième phase est une phase de latence virologique, et cliniquement asymptomatique, au cours de laquelle la réplication virale est continue mais stable. En parallèle, les tissus lymphoïdes vont progressivement se détériorer. Au cours des phases de multiplication intensive du virus, il y a production de 10⁹ virions par jour.

Le stade B correspond aux infections non classantes SIDA, c'est-à-dire les manifestations cliniques ne faisant pas partie de la catégorie C. Ces pathologies sont, par exemple, un zona (correspondant à la réactivation du virus de la varicelle), une candidose oropharyngée, une leucoplasie chevelue de la langue (définie par des stries blanchâtres situées sur le bord externe de la langue et correspondant à une infection par le virus Epstein-Barr), etc... Elles peuvent indiquer un déficit immunitaire mais elles peuvent également survenir chez l'immunocompétent.

5.3 SIDA

Le dernier stade, appelé SIDA ou stade C, est caractérisé par une charge virale à nouveau très élevée et un taux de CD4 très bas (<200/mm³) [7]. Diverses infections opportunistes peuvent se déclarer au cours de cette phase. Il peut s'agir d'atteintes respiratoires comme une pneumocystose, cette dernière étant la pathologie opportuniste la plus fréquente chez les patients non traités, permettant le diagnostic de l'infection par le VIH. Des atteintes cérébrales peuvent être retrouvées à ce stade, à type de toxoplasmose, lymphome, ou encore encéphalite. Les patients peuvent présenter des pathologies digestives (diarrhée, candidose œsophagienne), des atteintes cutanées (Herpès, sarcome de Kaposi), des atteintes oculaires (rétinite) ou encore des pathologies génitales (infections aux virus Herpès ou au Papillomavirus,

ce dernier pouvant être à l'origine d'un cancer du col de l'utérus). Le risque de développer une infection opportuniste dépend du niveau de l'immunodépression. Entre 200 et 500 lymphocytes CD4 par mm^3 , le risque est rare. Entre 100 et 200 CD4 par mm^3 , des infections telles que la pneumocystose, la toxoplasmose et la candidose œsophagienne peuvent survenir. En-dessous de 100 CD4 par mm^3 , toutes les infections opportunistes peuvent être retrouvées. L'infection par le Cytomégalo virus, quant à elle, n'est plus d'actualité en France, les patients étant pris en charge avant son apparition.

Les trois phases sont résumées dans le graphique ci-dessous (Figure 3).

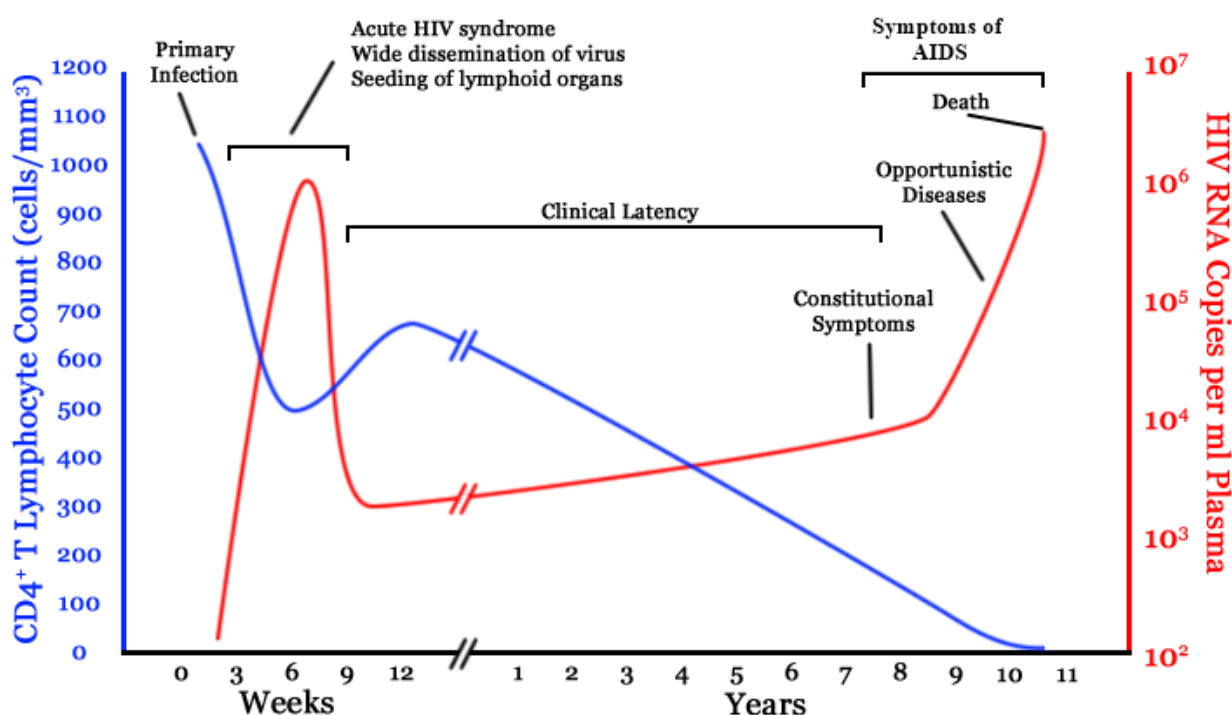


Figure 3 : Evolution naturelle de l'infection par le VIH [8]

6. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU VIH

6.1 Différentes classes d'antirétroviraux

Les médicaments à activité antirétrovirale sont répartis en plusieurs classes selon leur mode et leur niveau d'action. Certains vont agir directement par inhibition enzymatique au niveau de points clés du cycle viral comme les inhibiteurs de la transcriptase inverse. D'autres vont agir sur des récepteurs membranaires, cellulaires

ou viraux selon les molécules, pour empêcher l'entrée du virus dans la cellule cible comme les inhibiteurs de fusion par exemple.

Toutes ces molécules n'ont qu'une activité virostatique. En effet, elles s'opposent à l'infection de nouvelles cellules mais n'ont aucune action sur les provirus intégrés dans le génome cellulaire.

Chaque classe de médicaments antirétroviraux agit sur une étape importante du cycle viral :

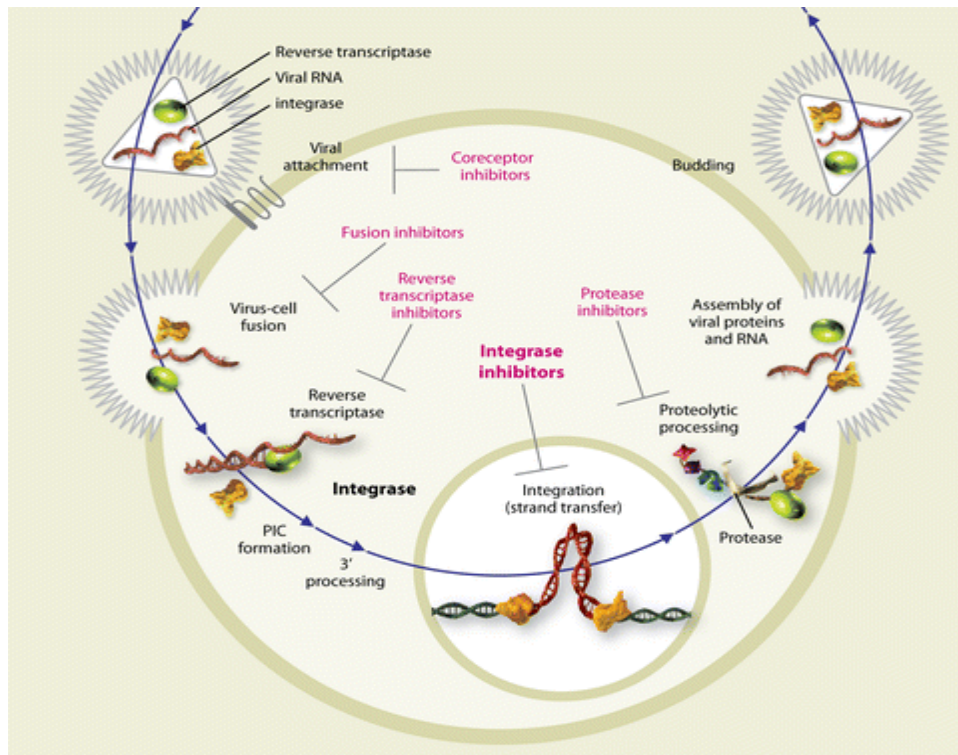
-Le maraviroc (Celsentri®) agit au niveau de la fixation du virus à la cellule-cible en bloquant le corécepteur CCR5. L'enfuvirtide (Fuzeon®) inhibe de manière compétitive la fusion des deux membranes en se liant à la gp41.

-La transcriptase inverse est la cible de deux grandes classes d'antirétroviraux : les Inhibiteurs Nucléosidiques (INTI) et les Inhibiteurs Non Nucléosidiques (INNTI) de la Transcriptase Inverse.

-Le raltégravir (Isentress®) est le seul représentant de la classe des inhibiteurs de l'intégrase actuellement commercialisé.

-Enfin, les inhibiteurs de protéase vont freiner le processus de clivage de la polyprotéine.

Le cycle viral et les différentes cibles médicamenteuses sont résumés dans la Figure 4.




 Hazuda D, et al. 2009. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 49:377–94

Figure 4 : Cycle viral du VIH et cibles des médicaments antirétroviraux

Dans cette partie, les classes d'antirétroviraux vont être détaillées une par une.

6.1.1 Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Ces inhibiteurs sont divisés en deux catégories en fonction de leur structure chimique.

6.1.1.1 Analogues nucléosidiques : les INTI

Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI) correspondent à la première classe d'antirétroviraux découverte commercialisée en France. Elle est aujourd'hui une composante importante des trithérapies recommandées en 2012.

6.1.1.1.1 Généralités

En 1986, la zidovudine (Retrovir®) a été le premier médicament montrant une efficacité transitoire dans le traitement de l'infection VIH chez des patients ayant un déficit immunitaire et ayant déjà présenté des infections opportunistes ou des signes cliniques liés à l'infection par le VIH.

Mais le début des années 90 a été marqué par une certaine déception devant les limites de la zidovudine utilisée en monothérapie, les patients présentant des résistances au traitement. L'intérêt porté aux nouvelles molécules comme la didanosine (ddI) et la zalcitabine (ddC), utilisées en relais de la zidovudine, a rapidement disparu. Ces traitements ne permettaient pas d'obtenir un gain de survie pour les patients [9].

En 1995, les premiers résultats des associations zidovudine+didanosine et zidovudine+zalcitabine montrent la supériorité de ces bithérapies par rapport à l'utilisation de la zidovudine seule. Ces traitements permettent de réduire la mortalité et la survenue d'infections opportunistes de façon significative [9].

6.1.1.1.2 Mécanisme d'action

Les analogues nucléosidiques agissent sur la transcriptase inverse virale (TI). La transcriptase inverse est une enzyme essentielle à la réplication du VIH. Elle comporte un domaine ADN-polymérase et un domaine ribonucléase H qui lui permettent de gouverner les trois étapes de ce processus complexe. D'abord, un brin d'ADN complémentaire de l'ARN viral est synthétisé, par le biais d'un hybride ARN-ADN. Puis l'activité ribonucléase de la transcriptase inverse permet la séparation du brin d'ARN. Enfin, un deuxième brin d'ADN complémentaire du premier est synthétisé.

Les INTI sont des dérivés des nucléosides naturels. Ce sont des prodrogues. Elles doivent subir une triphosphorylation intracellulaire pour être activées. L'intégration des INTI dans l'ADN en cours de formation interrompt la réplication en empêchant l'incorporation de nouvelles bases [9]. Ces molécules agissent en compétition avec les dNTP (désoxynucléotides triphosphates) et, une fois incorporées, ne possédant pas de groupement OH en position 3', elles bloquent l'élongation de la chaîne d'ADN viral en cours de formation.

6.1.1.1.3 Molécules

Les molécules de cette classe médicamenteuse sont présentées dans le Tableau 1.

DCI	Abréviation	Spécialité	Date AMM
Zidovudine	AZT	Retrovir®	1987
Didanosine	ddI	Videx®	1992
Stavudine	D4T	Zerit®	1996
Lamivudine	3TC	Epivir®	1996
Abacavir	ABC	Ziagen®	1999
Ténofovir	TNF	Viread®	2002
Emtricitabine	FTC	Emtriva®	2003

Tableau 1 : Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse et apparentés

La zidovudine (AZT) a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 1987 sous le nom de spécialité Retrovir®. C'est un analogue de la thymidine. Elle est indiquée dans le traitement du VIH chez l'enfant et l'adulte mais également chez la femme enceinte pour la prévention de l'infection materno-fœtale.

La didanosine (ddI), quant à elle, a obtenu son AMM quelques années plus tard, en 1992, sous le nom commercial Videx®. Il s'agit cette fois-ci d'un analogue de l'adénosine indiqué dans le traitement du VIH chez l'adulte et chez l'enfant.

Le Zerit® est commercialisé depuis 1996. Ce médicament a pour principe actif la stavudine (d4T), analogue de la thymidine. Il est indiqué, dans le cadre de son AMM, dans le déficit immunitaire avancé ou évolutif chez l'adulte et l'enfant infectés par le VIH.

La lamivudine (3TC) est une molécule commercialisée sous le nom de spécialité Epivir® depuis 1996 également. C'est un analogue de la cytidine, indiqué chez l'adulte, l'enfant et la femme enceinte infectés par le virus du VIH et chez la personne co-infectée par le virus de l'hépatite B.

L'abacavir (Ziagen®) a obtenu son AMM en 1999. Il s'agit d'un analogue de l'adénosine et d'un précurseur d'un analogue de la guanosine. Il est indiqué dans le traitement du VIH seulement après un résultat de dépistage négatif de l'allèle HLA-B57*01, en raison d'un risque accru de syndrome d'hypersensibilité.

Le ténofovir (Viread®), commercialisé depuis 2002, est un nucléotide acyclique, analogue de la déoxyadénosine monophosphate. Il est indiqué chez l'adulte co-infecté ou non par le virus de l'hépatite B [2].

L'emtricitabine ou FTC est disponible sous le nom de spécialité Emtriva® depuis 2003. Elle est indiquée en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes et des enfants âgés de 4 mois et plus, infectés par le VIH. L'emtricitabine est un analogue nucléosidique synthétique de la cytidine qui est actif à la fois sur le virus du VIH (VIH de type 1 et 2) et sur le virus de l'hépatite B.

Les INTI ont tous un effet secondaire commun : l'acidose lactique souvent associée à une stéatose hépatique et une hépatomégalie.

Le choix entre les différents INTI est réalisé en fonction de l'efficacité, de la tolérance, de la sécurité d'emploi et de l'observance de la molécule.

6.1.1.1.4 Associations médicamenteuses

Il existe des spécialités médicamenteuses associant deux inhibiteurs nucléosidiques.

La zidovudine et la lamivudine composent la spécialité Combivir®. Cette association est administrée deux fois par jour. Les lipoatrophies (amaigrissement ou disparition du tissu adipeux sous la peau) surviennent plus fréquemment avec la prise de ce médicament. Cette association est utilisée dans certains cas comme chez la femme enceinte.

L'association ténofovir et emtricitabine correspond à la spécialité Truvada® et a obtenu une AMM en 2005. Cette spécialité est indiquée uniquement chez l'adulte infecté par le VIH. La posologie est simplifiée à une prise par jour avec de la nourriture. L'association de la spécialité Truvada® avec l'efavirenz constitue aussi une spécialité médicamenteuse appelée Atripla®. La trithérapie peut ainsi être administrée en une prise quotidienne unique.

Kivexa® est également un médicament associant deux INTI, l'abacavir et la lamivudine. Son AMM a aussi été obtenue en 2005. Il est composé de 300 mg de lamivudine et de 600 mg d'abacavir. Son administration nécessite seulement une prise par jour en cours ou en-dehors des repas.

6.1.1.2 Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Cette deuxième catégorie d'inhibiteurs de la transcriptase inverse est développée dans la deuxième partie de la thèse.

6.1.2 Inhibiteurs de protéase (IP)

6.1.2.1.1 Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de protéase sont des peptidomimétiques se liant compétitivement sur le site actif de la protéase virale. Cela conduit à la production de virions défectifs incapables d'infecter de nouvelles cellules. Ces molécules agissent à la fois sur les virus du VIH-1 et du VIH-2.

La protéase est une enzyme constituée de deux chaînes protidiques identiques formant un seul site actif. Au cours de la dernière étape du cycle de réplication du VIH, il y a production de longues polyprotéines, dérivées essentiellement des gènes *gag* et *pol*. La protéase virale permet de « couper » ces polyprotéines pour former les différentes protéines de structure ou de régulation incluant la transcriptase inverse. L'action de l'inhibiteur de protéase permet la formation de particules virales désorganisées et donc non infectieuses. La protéase du VIH a été déjà considérée comme une cible potentielle pour un traitement en 1986, lors de la mise en évidence d'une mutation au niveau du gène des protéases empêchant la maturation de la polyprotéine *gag* [10].

Les inhibiteurs de protéase du VIH sont caractérisés par leur grande spécificité vis-à-vis de la protéase virale. Il a été observé *in vitro* qu'ils interagissaient peu avec les protéases cellulaires. Cette caractéristique permet d'envisager une toxicité plus faible qu'avec les analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, qui, pour leur part, interfèrent avec des enzymes cellulaires.

In vitro, les inhibiteurs de protéase sont tous actifs sur le VIH-1 à des concentrations nanomolaires contrairement aux inhibiteurs de la transcriptase inverse qui sont, eux, actifs à des concentrations micromolaires (donc mille fois plus importantes). De plus, à l'inverse des analogues nucléosidiques, les inhibiteurs de protéase sont directement actifs, sans étape préalable de phosphorylation.

Toutefois, ces inhibiteurs de protéase ne présentent pas que des propriétés intéressantes. D'abord, la biodisponibilité est différente selon les molécules. Ensuite, les IP se lient de façon importante aux protéines plasmatiques, en particulier à l'orosomucoïde qui peut inhiber la pénétration intracellulaire, donc l'activité antirétrovirale. Enfin, leur métabolisme est essentiellement hépatique, par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450, avec pour conséquence de nombreuses interactions médicamenteuses [10].

6.1.2.1.2 Molécules

Un des premiers représentants de cette classe est le ritonavir (Norvir®). Ce médicament a été commercialisé en 1996. Le ritonavir possède une biodisponibilité élevée (de l'ordre de 70%), avec une forte liaison aux protéines plasmatiques (99%). Il est métabolisé par le foie, essentiellement par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 dont il est également un puissant inhibiteur [11]. Cependant, à cause d'une mauvaise tolérance, le ritonavir est désormais uniquement recommandé comme potentialisateur pharmacocinétique de tous les autres inhibiteurs de protéases en-dehors du nelfinavir. Il permet ainsi l'augmentation des concentrations plasmatiques des autres médicaments de la classe, et donc la diminution de leurs posologies. En inhibant le cytochrome 3A4 et la glycoprotéine-P, le ritonavir augmente l'absorption et/ou retarde la métabolisation par le CYP 3A4 des autres inhibiteurs de protéase [11]. Dans cette indication, le ritonavir est administré à faible dose (100 à 200 mg par jour contre 1200 mg par jour en tant qu'antirétroviral à part entière).

L'indinavir (Crivixan®) a été l'un des inhibiteurs de protéase les plus prescrits depuis 1996. Il est indiqué chez les personnes de plus de 4 ans infectées par le VIH-1. Le métabolisme de l'indinavir est hépatique, par l'action du cytochrome P450 3A4 dont l'indinavir est aussi inhibiteur. La voie d'élimination des métabolites est majoritairement biliaire. L'indinavir est relativement bien toléré, mieux que le ritonavir par exemple. Les effets secondaires caractéristiques de la classe sont notamment de nombreux troubles digestifs et la survenue de lithiases urinaire [11].

Le Reyataz® est commercialisé en France depuis 2004. Il est composé d'atazanavir et il est indiqué uniquement chez l'adulte infecté par le VIH-1. Ce médicament est métabolisé par le cytochrome 3A4 au niveau du foie. Il est à noter que l'atazanavir est moins dyslipidémiant que les autres inhibiteurs de protéase [11].

Le darunavir (Prezista®) a obtenu son AMM en 2007. Il est indiqué uniquement en co-administration avec du ritonavir chez l'adulte infecté par le VIH-1 car le ritonavir multiplie son exposition par 14. Le darunavir est métabolisé par le cytochrome 3A dont il est aussi inhibiteur [11].

La liste des différents inhibiteurs de protéase est présentée ci-dessous dans le Tableau 2.

DCI	Spécialité	Date AMM
Atazanavir	Reyataz®	2004
Darunavir	Prezista®	2007
Fosamprénavir	Telzir®	2004
Indinavir	Crivixan®	1996
Lopinavir+ritonavir	Kaletra®	2001
Nelfinavir	Viracept®	1998
Ritonavir	Norvir®	1996
Saquinavir	Invirase®	1996
Tipranavir	Aptivus®	2005

Tableau 2 : Inhibiteurs de protéase

6.1.3 Enfuvirtide (T20, Fuzeon®)

L'enfuvirtide est le premier et le seul antirétroviral de la classe des inhibiteurs de fusion. Il est disponible sur le marché français depuis 2003 sous le nom commercial Fuzeon®. L'AMM a été obtenue par procédure centralisée en 2003. Ce médicament est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux, dans le traitement des patients infectés par le VIH-1, en échec à un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes antirétrovirales suivantes : inhibiteurs de protéase, analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse et analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, ou de patients présentant une intolérance aux traitements précédemment cités.

L'enfuvirtide est une molécule peu utilisée par les cliniciens français. En 2010, elle représente seulement 0,2% des traitements antirétroviraux prescrits en France. En cas de toxicité à un antirétroviral imposant son arrêt, l'enfuvirtide peut être une alternative efficace pour améliorer la tolérance globale au traitement en préservant une réponse virologique adéquate. Ce peptide synthétique de 36 acides aminés se lie à la glycoprotéine d'enveloppe gp41 et bloque la fusion entre le virus et la cellule par inhibition compétitive. Ce médicament est caractérisé par une voie d'administration différente des autres antirétroviraux : il s'administre en effet par voie sous-cutanée deux fois par jour dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse, l'abdomen ou le dos. Ce mode d'administration entraîne une intolérance locale chez

plus de 90% des patients traités, caractérisée notamment par la survenue d'une papule érythémateuse au site d'injection [12].

6.1.4 Maraviroc (Celsentri®)

Le maraviroc a été commercialisé par le laboratoire Pfizer en 2007. C'est le premier représentant de la classe des antagonistes du récepteur CCR5. Il empêche les virus à tropisme CCR5 de pénétrer dans la cellule. Il est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme uniquement CCR5 chez l'adulte prétraité par des antirétroviraux. Par conséquent, avant de débuter tout traitement par maraviroc, il est nécessaire de confirmer que seuls des virus à tropisme CCR5 sont détectés, c'est-à-dire qu'aucun virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double/mixte n'est détecté. Un virus à tropisme double est un virus pouvant pénétrer dans les cellules hôtes en utilisant soit le corécepteur CXCR4 soit le CCR5. Les virus à tropisme mixte comprennent un mélange de virus utilisant le corécepteur CCR5 et de virus utilisant le corécepteur CXCR4 [12].

Les principaux effets indésirables du maraviroc sont digestifs et hépatiques mais cet anti-CCR5 pourrait également diminuer la réponse immunitaire à certaines infections. L'échappement viral au maraviroc est caractérisé par la sélection de virus à tropisme CXCR4 ou la survenue de mutations au niveau de la gp120 [11].

6.1.5 Raltégravir (Isentress®)

Le raltégravir a obtenu son AMM européenne en 2007 par procédure centralisée. Il s'agit du premier représentant de la nouvelle classe des inhibiteurs de l'intégrase. Il est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1, en association avec d'autres antirétroviraux, chez les adultes prétraités présentant une charge virale détectable sous traitement. La posologie recommandée est de 400 mg, deux fois par jour, au cours ou en-dehors des repas. La pharmacocinétique du raltégravir présente une variabilité intra et interindividuelle importante. Il est principalement métabolisé par glucuronidation par l'intermédiaire de l'UGT 1A1. Il peut donc présenter des interactions avec des inducteurs (comme le ritonavir par exemple) ou des inhibiteurs (l'atazanavir par exemple) de l'UGT 1A1.

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés lors de ces études sont non spécifiques : diarrhée, nausée, céphalées, fièvre, fatigue, rash (5,3% des cas contre 2,5% dans le groupe placebo).

Au cours des études cliniques pré-AMM, il a été observé un taux plus élevé de cancers dans le groupe raltégravir que dans le groupe placebo. Les données post-AMM

sont insuffisantes pour le moment pour indiquer si la prise de raltégravir peut être liée ou non à la survenue de cancers.

Les données relatives aux résistances montrent une faible barrière génétique concernant le raltégravir, cela signifie que seulement une ou deux mutations sont suffisantes pour que le virus devienne résistant au médicament. Il est retrouvé en général une mutation au niveau de l'acide aminé 155, 148 ou encore 143 ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires de l'intégrase [12].

Les paramètres pharmacocinétiques des antirétroviraux disponibles en 2010 sont regroupés dans le tableau ci-dessous [4] (Tableau 3).

	F (%)	Tmax (heures)	Fp (%)	Elimination	T1/2 (heures)
Abacavir	75 (S)	1	49	< 5% rein + enz hépatiques	0,8-1,5 (21 intracell.)
Didanosine	40 (A)	1	< 5	50% rein	1-2 (15-20 intracell.)
Emtricitabine	90 (S)	1	< 5	80% rein	9 (39 intracell.)
Lamivudine	80 (S)	1	< 5	80% rein	2-3 (10-15 intracell.)
Stavudine	80 (S)	1	< 5	80% rein	1-1,5 (3-5 intracell.)
Zidovudine	60 (S)	1	20	20% rein + 80 % conjugaison	1-1,5 (3-5 intracell.)
Ténofovir	40 (R)	2-3	< 10	80% rein	14 (> 60 intracell.)
Efavirenz	50 (S)	2-5	99,5	< 1% rein + CYP2B6	50
Névirapine	90 (S)	4	60	< 15% rein + CYP2B6+ 3A4	25-30
Étravirine	ND	4	99,9	< 1% rein + CYP3A + CYP2C	30-40
Amprénavir ^{1,2}	30-90 (S)	2	90	< 5% rein + CYP3A	12-15
Atazanavir ²	ND (R)	2	86	< 10% rein + CYP3A	8-9
Darunavir ²	ND (R)	1-4	94	< 5% rein + CYP3A	15
Indinavir ²	60 (A)	1	60	10% rein + CYP3A	4
Lopinavir/r	ND (R)	5	99	< 5% rein + CYP3A	5-6
Ritonavir ²	70 (R)	3	99	< 5% rein + CYP3A	3-5
Saquinavir ²	4-10 (R)	1-2	97	< 5% rein + CYP3A	5
Tipranavir ²	ND (R)	3	99	< 5% rein + CYP3A	6 (dose unique)
Enfuvirtide	70 (voie SC)	7	97	Peptidases -> acides aminés	3-8
Maraviroc	25-35 % (S)	2	76	25% rein + CYP3A	13
Raltégravir	ND (R)	3	83	< 5% rein + UGT1A1	9
Elvitégravir ²	ND (R)	5	ND	< 5% rein + CYP3A	10

F : biodisponibilité; Tmax : temps d'obtention du pic plasmatique; Fp : fixation aux protéines plasmatiques; T1/2 : demi-vie; S : repas sans effet cliniquement significatif; R : le repas augmente la biodisponibilité; A : à jeun (le repas diminue la biodisponibilité); intracell. : dérivé triphosphorylé intracellulaire. ND : non déterminé.

¹ Après administration de fosemprénavir, l'amprénavir est retrouvé dans la circulation systémique.

² Sauf indications contraires, caractéristiques pharmacocinétiques en présence de ritonavir (biodisponibilité améliorée, demi-vie allongée).

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques des antirétroviraux [4]

6.2 Différents schémas thérapeutiques

L'objectif du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression vers le stade SIDA et de maintenir un taux de CD4 supérieur à 500 par mm³ ainsi qu'une charge virale indétectable, c'est-à-dire, en général, inférieure à 50 copies par mL (le seuil peut varier en fonction des laboratoires).

Il est nécessaire d'informer le patient sur le traitement antirétroviral qu'il va prendre à travers notamment une ou plusieurs séances d'éducation thérapeutique. Au cours de ces séances, est abordé le contenu du traitement antirétroviral, les posologies et mode d'administration (à jeun ; au cours des repas,...) de ces traitements et leurs éventuels effets indésirables. Le patient doit également être informé sur les objectifs du traitement en termes de diminution de la charge virale et d'augmentation du taux de lymphocytes CD4.

Il est impératif de réaliser un bilan clinique et biologique avant de débiter tout traitement (Tableau 4).

Typage lymphocytaire CD4/CD8
ARN-VIH plasmatique
Test génotypique de résistance et détermination du sous-type VIH-1 (si non réalisés antérieurement)
Recherche de l'allèle HLA B57 (si non réalisée antérieurement et traitement avec de l'abacavir envisagé)
Hémogramme avec plaquettes, TP, TCA
Transaminases, γ GT, phosphatases alcalines, bilirubine, lipase, CPK, LDH
Glycémie à jeun
Créatininémie, clairance de la créatinine
Phosphorémie si ténofovir envisagé
Dosage 25 (OH) VitD (si non réalisé dans bilan antérieur)
Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides
Recherche protéinurie et glycosurie (bandelette urinaire, si protéinurie à 1 croix ou plus : dosage avec détermination du rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon urinaire)

Tableau 4 : Bilan biologique réalisé avant l'introduction d'un traitement antirétroviral [4]

Malgré toutes ces précautions, il reste le problème de l'observance, très difficile à mesurer et à contrôler [2].

Selon les différentes situations cliniques et le bilan biologique du patient, un tableau de recommandations a été institué par un groupe d'experts français au moment de l'instauration du premier traitement antirétroviral [4] (Tableau 5).

Situation	Recommandation*
Patients symptomatiques (catégories B ou C), Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 < 350/mm ³ (ou < 15 %)	Débuter un traitement antirétroviral sans délai (A1a)
Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500/mm ³	Débuter un traitement antirétroviral (B1a), sauf si le patient exprime qu'il n'est pas prêt (B1)
Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 ≥ 500/mm ³	Données insuffisantes pour recommander l'instauration systématique d'un traitement antirétroviral (C) Il est toutefois possible de l'envisager dans les circonstances suivantes (B1) : <ul style="list-style-type: none"> - charge virale plasmatique > 100 000 copies/mL - baisse rapide et confirmée des lymphocytes CD4 - co-infection par le VHC ou par le VHB - âge > 50 ans - facteurs de risques cardio-vasculaires - souhait de réduction du risque de transmission sexuelle

* Rappel : niveaux de force et de preuve des recommandations :

- Niveau de force : A = élevé ; B = intermédiaire ; C = données insuffisantes pour émettre une recommandation

- Niveau de preuve : I = au moins un essai randomisé ; II = essai non randomisé, cohorte ou étude cas témoins ; III = avis d'experts

Tableau 5 : Recommandations pour l'instauration d'un traitement antirétroviral [4]

Lors de l'initiation d'un premier traitement, la charge virale doit : devenir indétectable en 6 mois ; et/ou doit diminuer d'au moins 2 log₁₀ après un mois de traitement ; et/ou doit être inférieure à 400 copies par mL après trois mois [4].

Le schéma thérapeutique recommandé pour un premier traitement antirétroviral est 2 INTI associé à un IP ou à un INNTI (Tableau 6). Les INNTI sont utilisés dans plus de 95% des primo-traitements en Afrique et en Asie, et constituent le traitement préférentiel sur le continent américain. La situation est différente en France où les inhibiteurs de protéase sont souvent prescrits lors de l'instauration d'une trithérapie [13].

CHOIX PRÉFÉRENTIELS		
2 INTI	INNTI	Commentaires
TDF/FTC ¹	EFV 600 mg x 1	Faible barrière génétique d'EFV
2 INTI	IP/r	Commentaires
TDF/FTC ¹	ATV/r 300/100 mg x 1	
	DRV/r 800/100 mg x 1	
	LPV/r 400/100 mg x 2	ou LPV/r 800/200 mg x 1
ABC/3TC ^{2,3}	ATV/r 300/100 mg x 1	
	LPV/r 400/100 mg x 2	
AUTRES CHOIX POSSIBLES		
2 INTI	3 ^e agent	Commentaires
TDF/FTC ¹	NVP 200 mg x 2	Si syndrome dépressif, contre-indication aux IP, CD4 < 400 chez l'homme, < 250 chez la femme – faible barrière génétique de NVP
	SQV/r 1000/100 mg x 2	Faible risque coronarien, augmentation de l'espace QT
	RAL 400 mg x 2	Efficacité démontrée dans un essai randomisé, bonne tolérance, pas d'interactions médicamenteuses; tolérance cardio-vasculaire <i>a priori</i> bonne mais recul limité, faible barrière génétique de RAL
ABC/3TC ^{2,3}	EFV 600 mg x 1	Cette association comporte deux médicaments susceptibles d'entraîner un syndrome d'hypersensibilité – faible barrière génétique d'EFV
	DRV/r 800/100 mg x 1	L'association ABC/3TC + DRV/r n'a pas été évaluée dans un essai
	FPV/r 700/100 mg x 2	Efficacité et tolérance similaires à LPV/r
ZDV/3TC	IP/r	Intérêt de ZDV en cas de grossesse ou d'encéphalite VIH
	EFV 600 mg x 1	

1 : précaution en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 mL/min) ou de risque de survenue d'insuffisance rénale. Surveillance rénale en début de traitement.

2 : uniquement si HLA B*5701 négatif. Nécessité de surveillance de survenue d'HSR même si HLA B*5701 négatif.

3 : uniquement si CV < 100000 c/mL.

Glossaire :

- ABC, abacavir;
- ATV, atazanavir;
- DRV, darunavir;
- EFV, efavirenz;
- FPV, fosamprenavir;
- FTC, emtricitabine;
- IP, inhibiteur de protéase;
- LPV, lopinavir;
- NVP, névirapine;
- RAL, raltégravir;
- /r, ritonavir comme booster;
- SQV, saquinavir;
- TDF, ténofovir;
- 3TC, lamivudine;
- ZDV, zidovudine.

Tableau 6 : Choix d'un premier traitement antirétroviral [4]

6.3 Résistances au traitement

En cours de traitement, si l'inhibition de la réplication n'est pas totale, les souches de virus mutants vont être progressivement sélectionnées, ce qui entraîne, après un certain temps, la reprise de la réplication virale avec une élévation de la charge virale. Il faut donc associer plusieurs molécules efficaces contre le virus du VIH

agissant contre des cibles différentes et également bien respecter leurs posologies (problème majeur de l'observance). Les résistances aux antirétroviraux sont liées à la présence de mutations sur les gènes des enzymes ou des protéines cibles de ces médicaments. La barrière génétique correspond au nombre de mutations virales requises pour un virus pour qu'il devienne résistant à un antirétroviral déterminé. Des tests de résistance sont utilisés couramment dans les pays développés. La grande variabilité du VIH est liée aux erreurs faites par la transcriptase inverse. Les erreurs de l'enzyme correspondent à un nucléotide modifié par génome et par cycle de réplication. De plus, le virus du VIH s'adapte très vite aux conditions de l'environnement.

6.3.1 Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Pour cette classe des INTI, il peut exister une diminution de l'incorporation des nucléosides ou nucléotides artificiels au profit de nucléotides ou nucléosides naturels. Ce phénomène est observé pour plusieurs mutations dont la mutation M184V associée à une résistance de haut niveau à la lamivudine et à l'emtricitabine. Ce résidu est localisé au niveau du site catalytique de la transcriptase inverse et la mutation entraîne une diminution de l'incorporation du médicament au niveau de ce site.

D'autres mutations entraînent une résistance en favorisant le phénomène d'excision de l'analogie déjà incorporé, médié par l'ATP, à partir de l'extrémité 3' de la chaîne d'ADN. Ce mécanisme est induit par un groupe de six mutations (les « Thymidine analog mutations » ou TAMs) qui modifient la structure de la transcriptase inverse. Cela facilite l'accès de l'ATP auprès du site de polymérisation où se trouve l'analogie. Cette résistance concerne tous les médicaments de la classe sauf la lamivudine et l'emtricitabine. Le niveau de résistance est variable selon le nombre de TAMs.

Dans cette classe, la barrière génétique est variable selon les molécules.

6.3.2 Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Ce paragraphe sera développé dans la deuxième partie de la thèse.

6.3.3 Inhibiteurs de protéase (IP)

Contrairement aux inhibiteurs non nucléosidiques, la résistance aux inhibiteurs de protéase est la conséquence d'une accumulation progressive de mutations : il s'agit d'un phénomène graduel. Leur barrière génétique est importante. Les mutations sont situées au niveau du site actif de l'enzyme mais également à distance de celui-ci.

Les modifications sont : soit de nature mineure, elles correspondent au polymorphisme de la protéase virale ; soit majeure, elles diminuent alors la liaison de l'inhibiteur de protéase à son substrat enzymatique. Les mutations majeures sont les premières à apparaître.

Certaines mutations sont spécifiques d'un inhibiteur de protéase comme par exemple, la mutation D30N sélectionnée uniquement par le nelfinavir. D'autres sont des mutations croisées entre toutes les molécules de la classe qui rendent difficile le choix d'un traitement de relais.

Chez les patients traités par un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir, il existe moins de risque de sélectionner des mutations lors d'un échappement que chez un patient traité par un inhibiteur de protéase non potentialisé. Il est retrouvé, par exemple, 50% de mutations chez les patients traités par nelfinavir [11].

6.3.4 Enfuvirtide

Les résistances à l'enfuvirtide, inhibiteur de fusion, correspondent à des mutations sur les acides aminés 36 à 45 du domaine HR-1 de la gp41 du virus. Elles apparaissent en quelques semaines en cas de réplication virale sous traitement. Elles entraînent une diminution de la sensibilité au T20. Il n'existe pas de résistance croisée avec les autres inhibiteurs d'entrée comme le maraviroc.

6.3.5 Maraviroc

In vitro, la résistance au maraviroc est liée à des changements de la gp120, lui permettant de se fixer au complexe formé par le CCR5 et le maraviroc. Des mutations ont été décrites dans le gène *env*, principalement au niveau de la boucle V3. En clinique, les échappements thérapeutiques au maraviroc sont attribués à l'émergence de virus de tropisme autre que CCR5, préexistants au traitement mais non détectés [11].

6.3.6 Inhibiteurs de l'intégrase

La résistance aux inhibiteurs d'intégrase est due à la sélection de variants viraux initialement minoritaires. La barrière génétique de cette classe est faible et une seule mutation est suffisante. Deux mutations sont principalement retrouvées : N155H et Q148K/R/H, associées à une ou plusieurs mutations secondaires.

6.3.7 Tests de résistance

Les tests de résistance sont de deux types : les tests génotypiques correspondant au séquençage de gènes et les tests phénotypiques qui nécessitent la fabrication d'un virus recombinant [2].

6.3.7.1 Tests phénotypiques

Les tests phénotypiques sont, en fait, des tests de sensibilité. Il s'agit de définir des concentrations d'un antirétroviral efficaces sur la réplication virale et de déterminer le rapport entre la concentration inhibitrice 50 (CI50) ou concentration inhibitrice 90 (CI90) de la souche du patient et celle d'un isolat sensible de référence. La concentration inhibitrice 50 est la concentration d'antiviral capable d'inhiber de 50% la réplication du virus. Les valeurs seuils, pour déterminer si un virus est sensible ou non à un médicament, sont actuellement établies à partir de l'analyse des résultats d'essais cliniques. Elles définissent la valeur au-delà de laquelle la réponse virologique du patient est significativement réduite. Il peut exister des biais en cas de mutation diminuant la pénétration cellulaire du médicament.

Cette technique est peu utilisée et réservée aux laboratoires de recherche pour l'évaluation de nouvelles molécules, notamment à cause de la durée de réalisation de la technique qui est importante (3 semaines) et de l'absence de bénéfice clinique pour la prise en charge des patients.

6.3.7.2 Tests génotypiques

Les tests génotypiques correspondent, eux, au séquençage de certains gènes de la souche d'un patient et ensuite à la comparaison de ces séquences avec la souche sauvage. En général, l'analyse des mutations présentes dans les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase et de l'intégrase est réalisée de façon systématique. Le séquençage du gène de la gp41 peut également être fait sur demande du clinicien. Après avoir amplifié le gène par PCR, le fragment amplifié est séparé par électrophorèse puis purifié et séquencé sur séquenceur automatique : il s'agit de la technique de référence. Des logiciels traduisent les séquences nucléotidiques en acides aminés. La lecture s'effectue en analysant chaque position connue comme associée à des mutations de résistance, par rapport à une séquence de référence.

Les mutations actuellement connues sont répertoriées. Des algorithmes d'interprétation des tests génotypiques ont l'objectif de corréliser les mutations décelées avec la réponse aux antirétroviraux. Ils nécessitent des mises à jour régulières. Pour chaque antirétroviral, le résultat est exprimé en « résistance »,

« résistance possible » ou « sans évidence de résistance ». Le séquençage ne permet d'analyser que la population virale majoritaire dans le plasma.

Les tests génotypiques sont indiqués dans les cas suivants : une primo-infection, avant la mise en place d'un traitement, en cas d'échec thérapeutique et en cas de grossesse.

Dans tous les cas, pour prévenir la sélection de mutants résistants, la charge virale du patient doit être maintenue en-dessous d'un seuil de 50 copies par mL lors d'un traitement antirétroviral [11].

LES INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)

1. DIFFERENTES MOLECULES

1.1 Historique

Quand la filiale des laboratoires Janssen (Janssen Pharmaceutica) s'est engagée dans la recherche sur le VIH à la fin des années 80, certaines étapes du cycle viral étaient encore totalement inconnues. A cette époque, 600 molécules, sélectionnées dans la banque dont disposait alors Janssen, ont été testées au sein des laboratoires. Cette stratégie à grande échelle conduisit à la découverte du composé R14458 de la famille chimique des TIBO (tetrahydroimidazo-benzodiazepinone). Même si la puissance de ce composé était plutôt faible, son activité s'avéra spécifique vis-à-vis du VIH. Bien que n'ayant aucun effet sur la fixation du VIH-1 sur la cellule, il entraînait une inhibition importante de l'activité de la transcriptase inverse. Les TIBO sont les ancêtres des premiers Inhibiteurs Non-Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse ou INNTI [14].

1.2 Généralités sur les INNTI

Les INNTI ont une action puissante et très sélective. Ils sont inactifs sur le VIH de type 2. En effet, des différences moléculaires sont décrites au niveau du site de fixation des INNTI entre les deux sous-types de VIH. La séquence naturelle de la TI du VIH-2 est différente au niveau de certains codons (codons 101, 106, 181, 188 et 190) ce qui entraîne une diminution de l'affinité pour les INNTI et cela bien que les structures des enzymes soient en grande partie identiques. De même, les virus VIH-1 du groupe O sont naturellement résistants à l'action des INNTI grâce à leur mutation Y181C naturelle. Ces médicaments agissent par inhibition non compétitive en se fixant directement sur le site catalytique de la transcriptase inverse. Ils n'ont pas besoin d'être phosphorylés pour être actifs [15].

Les INNTI ont les caractéristiques suivantes : ce sont les substrats de nombreuses enzymes dont les cytochromes P450 et les glucuronyltransférases. Leur demi-vie est longue. Ils sont caractérisés par une faible barrière génétique de

résistance. Bien que leur tolérance soit globalement satisfaisante, les effets secondaires de cette classe peuvent être sévères. Ces troubles peuvent être liés, en partie, à une marge thérapeutique faible.

Au niveau des rares études de pharmaco-économie réalisées, le rapport coût-efficacité est meilleur pour les INNTI que pour les IP boostés [11]. Cette notion reste particulièrement sensible dans des pays à revenus intermédiaires ou limités où le nombre de patients à traiter est conséquent.

1.3 INNTI de première génération

La névirapine et l'efavirenz sont les deux INNTI de première génération actuellement commercialisés en France. La delavirdine (DLV), troisième molécule de cette classe, est peu prescrite. La delavirdine ne sera pas étudiée dans cette thèse.

Les structures très diverses de ces trois molécules sont représentées ci-dessous : Figure 5.

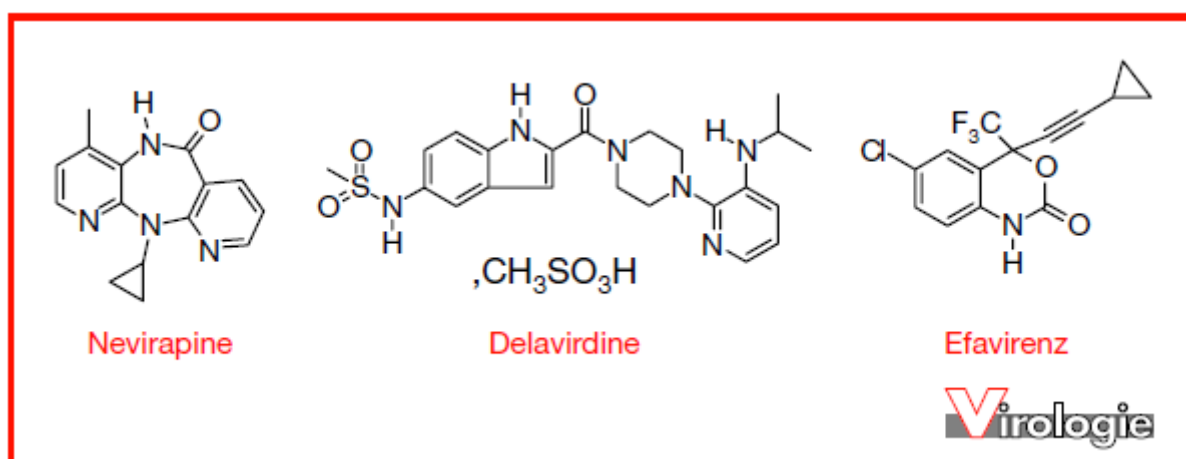


Figure 5 : Structure chimique des INNTI de première génération

1.3.1 Névirapine

La névirapine a obtenu une AMM européenne en février 1998. Cette molécule appartient à la famille chimique des dihydropyridodiazépinones. Elle est commercialisée sous le nom Viramune® par le laboratoire Boehringer Ingelheim France. Ce médicament existe sous forme de comprimés à libération immédiate dosés à 200 mg et à libération prolongée (LP) dosés à 100 et 400 mg ou d'une suspension buvable dosée à 50 mg pour 5 mL. Les formes LP ne sont actuellement pas prescrites

car elles sont non remboursables et non agréées aux collectivités (mars 2012). Ce médicament est indiqué chez les patients de tout âge infectés par le VIH-1 et en association avec deux analogues nucléosidiques [11].

1.3.2 Efavirenz

L'efavirenz est un INNTI de première génération appartenant à la famille des 1,4-dihydroquinazolin-2H-3,1-benzoxazin-2-one. C'est un composant apprécié à travers le monde pour le traitement contre le VIH en première intention chez le patient naïf. L'efavirenz a obtenu l'AMM en France en mai 1999 en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement du VIH-1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 3 ans. Il est commercialisé en France sous le nom de spécialité Sustiva® par la firme Bristol-Myers Squibb sous la forme de gélules dosées à 50 mg, 100 mg et 200 mg, de comprimés enrobés contenant 600 mg d'efavirenz et d'une solution buvable dosée à 30 mg par mL. Cette molécule est disponible également dans la spécialité Atripla®, en une prise quotidienne, associé à 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de ténofovir. L'efavirenz est commercialisé dans d'autres pays sous le nom de spécialité Stocrin® [11].

Actuellement, il est recommandé de prescrire préférentiellement l'efavirenz par rapport à la névirapine. Si le clinicien décide de prescrire de la névirapine, il lui faudra respecter quelques règles de prescription notamment concernant le taux de lymphocytes CD4. En effet, il est recommandé de ne pas prescrire la névirapine chez un homme avec un taux de CD4 inférieur à 400 par mm³ ou chez une femme avec des CD4 inférieurs à 250 par mm³ afin de limiter le risque de survenue d'effets secondaires. Les transaminases doivent être surveillées toutes les deux semaines pendant 16 semaines [4].

1.4 INNTI de deuxième génération

Les INNTI de deuxième génération sont l'étravirine et la rilpivirine. Pour le moment, il existe peu de résistances croisées avec les médicaments de première génération [16].

1.4.1 Etravirine

L'étravirine, ou TMC-125, a obtenu une AMM européenne par procédure centralisée en août 2008. Ce médicament est commercialisé depuis septembre 2008 en France sous le nom de spécialité Intelence® par le laboratoire Janssen-Cilag (société Tibotec). Il se présente sous la forme de comprimés à 100 ou 200 mg. Bien que sa demi-vie soit longue, la posologie recommandée est de 200 mg deux fois par

jour après les repas. Ce médicament est indiqué dans le traitement du VIH-1 chez des patients adultes non naïfs de traitement en association notamment avec un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir.

L'étravirine appartient à la classe chimique des diarylpyrimidines et se lie spécifiquement à la transcriptase inverse du VIH-1 de manière plus flexible que l'efavirenz et la névirapine. Elle possède une barrière génétique plus importante à la résistance que les anciens INNTI. Toutefois, il faut rester modéré sur son efficacité car, dans une étude de phase IIb, TMC125-C227, réalisée chez 116 patients présentant une résistance prouvée génotypiquement aux INNTI, il a été montré l'obtention d'une indétectabilité de la charge virale largement supérieure, après 12 semaines de traitement, pour le bras contrôle composé par l'inhibiteur de protéase (52%) par rapport au bras « étravirine » (22%). Une résistance à un autre INNTI est donc un facteur limitant d'efficacité de l'étravirine [17].

Dans le cadre de l'AMM, l'indication de l'étravirine est basée sur les analyses à 24 semaines de deux essais cliniques de phase III : les études DUET [13]. Il s'agit de deux larges études multicentriques internationales (Amérique, Europe, Australie, Thaïlande), menées en parallèles, comportant étravirine versus placebo en double aveugle. Au total, 1203 patients ont été randomisés ; 599 traités par étravirine et 604 par un placebo ; tous les patients étant traités également par l'IP darunavir/ritonavir et un INNTI. Les principaux critères d'inclusion étaient : une charge virale supérieure à 1 000 copies par mL et avoir expérimenté au moins trois classes thérapeutiques. Les résultats ont confirmé la supériorité virologique du traitement comprenant l'étravirine par rapport au placebo après 48 semaines de traitement : la proportion de patients avec une charge virale inférieure à 50 copies par mL était de 61% sous étravirine versus 40% chez ceux ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$) (Figure 6).

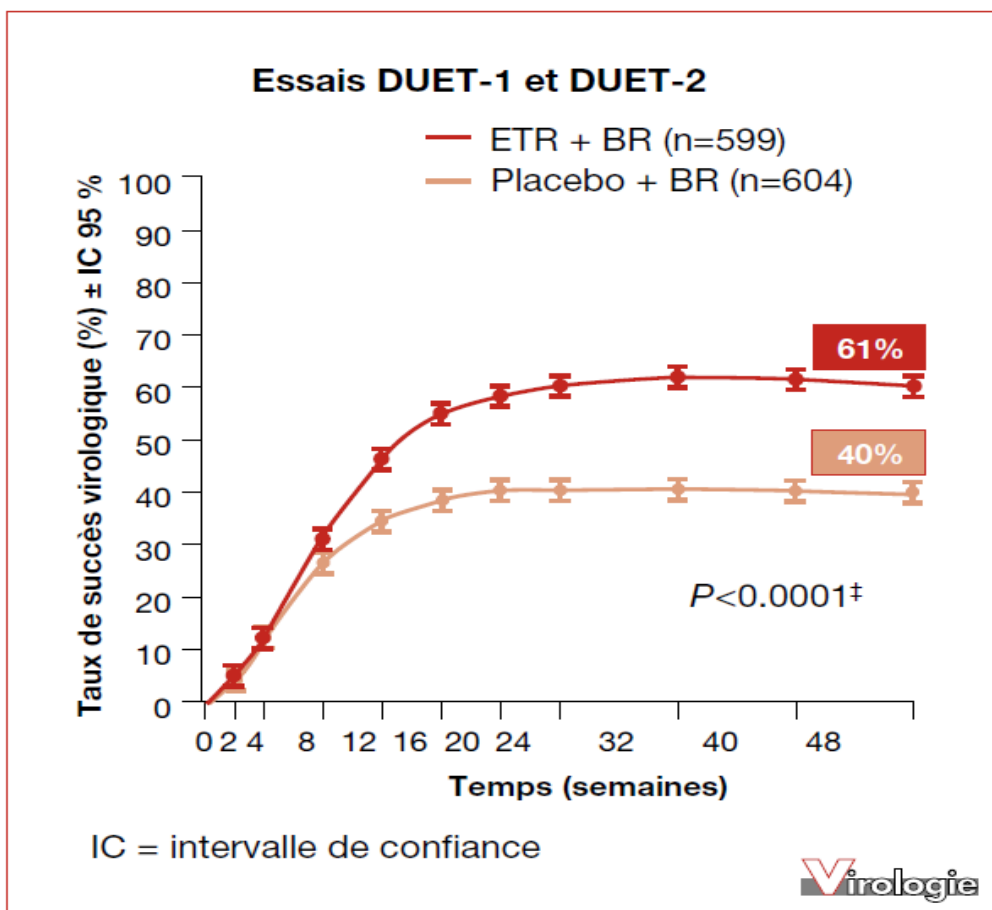


Figure 6 : Résultats des études DUET 1 et 2

Il a été montré également que la diminution initiale de la charge virale par une monothérapie d'étravirine était comparable à un traitement comprenant cinq antirétroviraux de trois classes thérapeutiques (zidovudine, lamivudine, abacavir, indinavir et névirapine) [13].

Les seuls effets secondaires retrouvés plus fréquemment avec l'étravirine sont les nausées et les éruptions cutanées, ces dernières survenant plus fréquemment chez les femmes et pendant la deuxième semaine de traitement. Concernant les effets neurologiques, principal facteur limitant du traitement par efavirenz, ils ont été retrouvés en même proportion dans les deux bras de traitement. L'étravirine n'est pas tératogène chez l'animal.

Après une prise orale, la concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de 4 heures. La demi-vie d'élimination de la molécule est d'environ 30 à 40 heures. L'étravirine est un faible inducteur du cytochrome 3A4 et un faible inhibiteur du 2C9 et du 2C19. L'inconvénient de ce médicament est qu'il n'existe pas encore de

forme galénique permettant une seule prise quotidienne ; cela serait dû à un problème de formulation.

Le coût d'un traitement par etravirine est supérieur au coût des autres INNTI. Ce médicament n'est pas indiqué en première intention dans le traitement antirétroviral contrairement aux autres INNTI [17] [11].

1.4.2 Rilpivirine

La rilpivirine, ou TMC-278, est un INNTI de deuxième génération qui est commercialisé en France sous le nom de spécialité Edurant® par le laboratoire Janssen-Cilag (société Tibotec). Il existe également sous forme combinée avec l'association médicamenteuse Truvada®, sous le nom commercial Eviplera®. Ce médicament est très attendu car il semble réunir toutes les qualités requises pour un bon antirétroviral. Son coût de fabrication est moindre, sa galénique lui permet d'être associé à d'autres antirétroviraux dans une même formulation et il possède un profil de tolérance intéressant. Comme l'étravirine, son action puissante est liée à sa flexibilité conformationnelle interne et à la plasticité de son interaction avec son site de liaison.

Après son absorption, plus de 99% de la molécule se lie à des protéines plasmatiques humaines. La rilpivirine est administrée au cours des repas en une prise unique quotidienne. La concentration maximale plasmatique est atteinte au bout de 3 à 4 heures après l'administration du médicament. La phase d'élimination de la molécule est lente et la demi-vie d'élimination est par conséquent très longue : de 34 à 55 heures. Le médicament est lentement métabolisé ; c'est un substrat du cytochrome P450 3A4.

Les études cliniques ne montrent pas de différence au niveau de l'efficacité virale ou de l'augmentation du taux de lymphocytes CD4 entre la rilpivirine et l'efavirenz. La proportion de patients présentant une résistance au traitement est comparable entre les deux groupes de médicaments. Une étude de phase III de non-infériorité, multicentrique et internationale, compare la rilpivirine à la dose de 25 mg par jour et l'efavirenz dosée à 600 mg par jour, en association avec la lamivudine et l'abacavir (essai clinique TMC278-C215). Cette étude montre une efficacité non-inférieure de la rilpivirine par rapport à l'efavirenz après 48 semaines de traitement. En règle générale, la rilpivirine est mieux tolérée que l'efavirenz dans les essais cliniques de phase III car elle présente les mêmes effets indésirables mais ceux-ci sont moins fréquents et moins sévères.

La mutation la plus fréquente lors d'un traitement par rilpivirine est E138K, mutation croisée pour l'étravirine, l'efavirenz et la névirapine [18].

2. MECANISME D'ACTION

La classe des INNTI regroupe des molécules de structures très diverses hautement sélectives du VIH-1. Ce sont de petites molécules hydrophobes qui se fixent dans une cavité asymétrique située à 10 Å du site catalytique de la transcriptase inverse du VIH-1. Elles exercent leur activité antivirale par un mécanisme allostérique.

La transcriptase inverse est un hétérodimère comprenant deux sous-unités p66 et p51 composés respectivement de 560 et 440 acides aminés. La structure cristallographique de la sous-unité p66 est classiquement représentée par une main droite et comporte 5 domaines : les doigts, la paume, le pouce, la région de connexion et le domaine ribonucléase H (Rnase H). Les quatre premiers domaines sont aussi présents dans la sous-unité p51 mais leur orientation est différente. L'assemblage des deux sous-unités donne une structure globale asymétrique. L'activité polymérase est portée par la sous-unité p66 (Figure 7) [14].

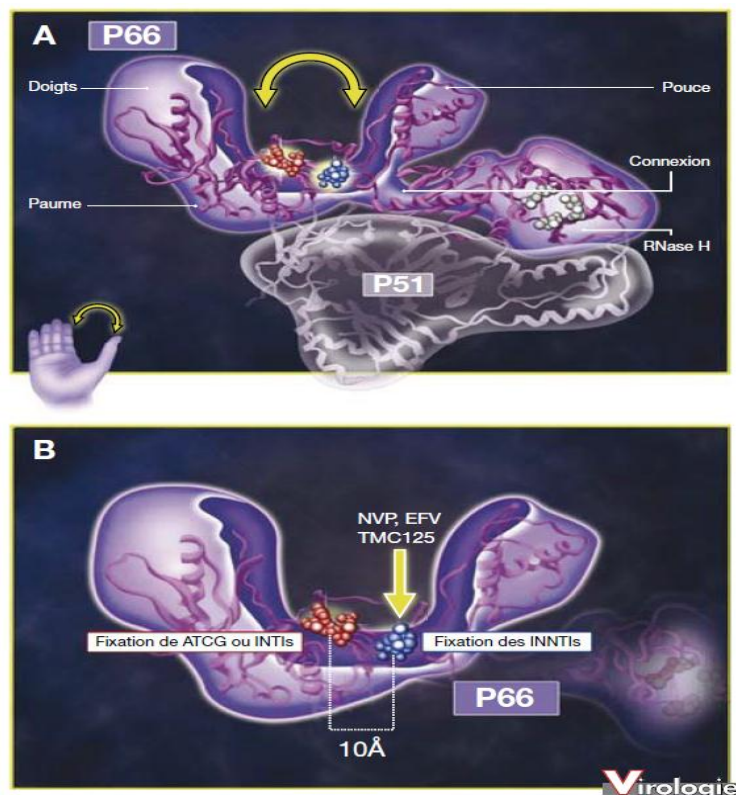


Figure 7 : Sites de fixation des INNTI au niveau de la transcriptase inverse

Les INNTI se fixent sur des résidus aminoacides situés sur la sous-unité p66 de l'enzyme, à proximité du site catalytique dont ils modifient la structure. La névirapine interagit fortement avec l'acide aminé Y181, plus faiblement avec les acides aminés L234, Y188 et Y318. La fixation de l'efavirenz est différente : elle présente peu d'interactions avec les acides aminés Y181 et Y188, mais, par contre, elle interagit avec les chaînes principale et latérale de K103. La fixation de l'INNTI entraîne un changement de position du pouce de la sous-unité p66. Cette poche de fixation des INNTI est élastique et sa conformation dépend de la taille, de la structure chimique et du mode de fixation de l'INNTI. Ce positionnement pourrait altérer les changements de conformation nécessaires à la polymérisation, perturber le positionnement de l'extrémité de l'amorce (tRNA (*lys*)) ou encore positionner le dNTP d'une manière impropre à l'incorporation. Les INNTI vont ainsi inhiber l'activité ADN polymérase virale ADN et ARN-dépendante.

Le domaine RNase de l'enzyme est bien distinct du site actif de polymérisation. Néanmoins l'activité catalytique RNase s'avère être influencée par la fixation des INNTI. Différents effets ont été retrouvés en fonction de l'INNTI utilisé.

Certaines molécules, comme l'efavirenz et l'étravirine, peuvent inhiber les dernières étapes de la réplication. Il a été démontré, en effet, qu'à de très fortes concentrations, la fixation de ces molécules favoriserait la dimérisation des précurseurs *gag* et *pol* au moment de la maturation des virions, alors même que la transcriptase inverse fait encore partie de la polyprotéine *gag-pol*. Ceci conduit à un clivage trop précoce par la protéase et par conséquent à la formation de virions non infectieux [14,16,19,20].

3. DELIVRANCE ET MODE D'AMINISTRATION

3.1 Efavirenz

Le Sustiva® est une spécialité médicamenteuse à prescription initiale hospitalière. L'ordonnance hospitalière est valable un an, et peut être renouvelée sans modification de la prescription, au cours de l'année, par le médecin de ville. Lors de la délivrance, à l'officine ou à la PUI, les deux ordonnances doivent être présentées [21]. Ce médicament, comme tous les traitements antirétroviraux, appartient à la liste I des spécialités médicamenteuses.

La posologie est de 600 mg par jour en une seule prise, au coucher, avec ou sans aliments. Toutefois, il faut éviter la prise d'efavirenz au cours de repas riches en

lipides (cf. partie « pharmacocinétique »). Il est à noter qu'il existe une très bonne observance pour le médicament combiné (Atripla®) [11].

3.2 Névirapine

La Viramune® possède le même statut de délivrance que le Sustiva®.

La posologie usuelle est de 200 mg ou 20mL de suspension buvable par jour pendant les deux premières semaines (les comprimés à libération prolongée ne peuvent pas être utilisés) puis 400 mg en une ou deux prises soit un ou deux comprimés par jour ou 40 mL de suspension buvable pour la suite du traitement. Cette posologie particulière a pour but de diminuer les éventuels effets secondaires liés à l'induction par la molécule de son propre métabolisme [22].

La prise de névirapine peut se dérouler indifféremment pendant ou en-dehors des repas [11].

4. RESISTANCES AUX INNTI

Les mutations entraînant des résistances au traitement sont localisées au niveau du site de fixation des INNTI. Une seule mutation peut être suffisante pour entraîner une résistance au médicament. La barrière génétique de cette classe est très faible. Il faut absolument éviter une réplication virale résiduelle quand un patient est traité par une de ces molécules car il existe alors un très fort risque d'émergence de mutations. Si une mutation est détectée, la résistance peut alors être croisée pour toutes les molécules de première génération de cette classe (c'est le cas par exemple des mutations L100I et Y181C). Concernant les nouvelles molécules, les données de résistance croisée sont insuffisantes pour le moment.

Les résistances aux inhibiteurs non nucléosidiques de première génération surviennent après l'apparition d'une seule mutation. En France, l'étude Multivir, réalisée en 2009, montre que le pourcentage de patients, traités, en échec virologique, et résistants à tous les INNTI, est de 3,2% [4].

Les mutations de résistance peuvent être divisées en trois groupes distincts («clusters»). Un premier groupe comprend les mutations L100I, K103N, V106A et V108I ; un second les mutations Y181C, Y188L et la mutation G190A ; un dernier comprend les mutations moins fréquemment observées P225H, M230L et P236L. Les deux premiers groupes représentent les deux côtés opposés de la poche de liaison aux INNTI de la transcriptase inverse, qui est portée par la sous-unité principale p66. Le troisième «cluster» est porté par la seconde sous-unité p51.

Les particularités dans le mode de fixation des INNTI au niveau de la poche hydrophobe de la transcriptase inverse expliquent le profil de résistance de ces molécules. En effet, la mutation Y181C est la mutation principalement retrouvée chez les patients traités par névirapine. Les patients traités par efavirenz sont plus particulièrement sujets à la mutation K103N, qui est également la mutation majeure retrouvée après un traitement par INNTI [23]. La résistance à la névirapine ou à l'efavirenz conférée par cette mutation s'explique par la stabilisation en position « fermée » de la poche hydrophobe que cette mutation induit par la création d'une liaison hydrogène entre les acides aminés 103N et Y188.

En présence de plus d'une mutation de résistance à la névirapine, il y a presque toujours résistance croisée avec l'efavirenz. Certaines mutations uniques exercent une forte résistance croisée à tous les INNTI de première génération. C'est le cas des mutations précédemment citées : K103N et Y188L. Toutefois, chez les patients qui ont développé la mutation Y181C consécutivement à l'échec de la névirapine, le passage à l'efavirenz est presque toujours suivi d'un échec rapide avec apparition le plus fréquemment de la mutation K103N.

Concernant les INNTI de deuxième génération, l'etravirine possède une très grande flexibilité. Elle peut, par conséquent, présenter de nombreuses conformations au sein de la poche hydrophobe. Elle s'adapte donc en fonction de la présence de mutations causées par la prise d'INNTI de première génération. Par exemple, l'etravirine semble « casser » la liaison hydrogène présente lors de la mutation K103N.

Les différents sites de résistance sont notifiés dans la Figure 8.

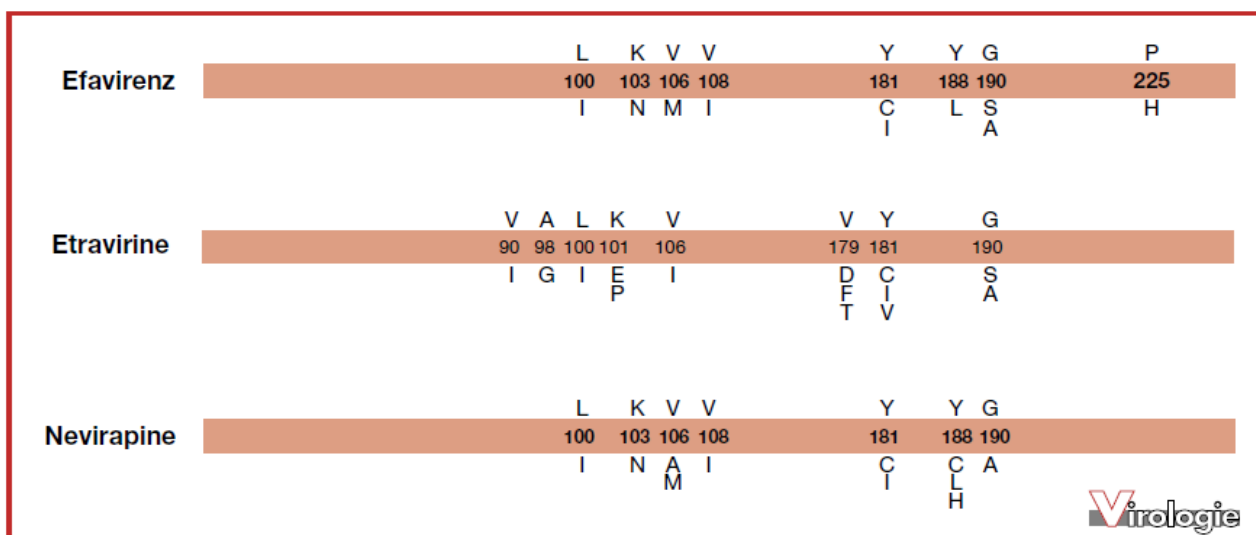


Figure 8 : Sites des mutations des INNTI

5. PHARMACOCINETIQUE

5.1 Efavirenz

La biodisponibilité orale de l'efavirenz est assez faible, de l'ordre de 42%. L'absorption et donc la biodisponibilité sont augmentées en cas de prise avec un repas riche en lipides. L'AUC peut alors être plus importante de 28%. Dans ce cas, il existe un risque de surdosage en efavirenz par augmentation des concentrations plasmatiques.

L'efavirenz se fixe fortement aux protéines plasmatiques (>99%), essentiellement à l'albumine. Par conséquent, cette molécule diffuse peu à travers la barrière hémato-méningée. Elle n'est retrouvée qu'en faible quantité dans le LCR bien que ce soit suffisant pour inhiber la réplication virale. De même, elle diffuse mal à travers la barrière placentaire et se trouve en faible quantité dans le lait maternel. Pourtant, cette molécule est tératogène et contre-indiquée chez la femme enceinte.

La demi-vie d'élimination varie entre 40 et 55 heures. La longue demi-vie est une caractéristique de cette classe d'antirétroviraux et elle est liée à la forte liaison aux protéines plasmatiques. L'efavirenz est métabolisé par voie oxydative en 8-hydroxy-efavirenz qui est son métabolite principal et en 7-hydroxy-efavirenz, métabolite mineur. La voie principale de catabolisme de l'efavirenz passe par le cytochrome CYP 2B6.

L'efavirenz est un substrat, un inducteur et un inhibiteur de plusieurs cytochromes P450 [16]. L'induction enzymatique est due à une augmentation de synthèse des cytochromes (ou des enzymes du métabolisme des médicaments en général). Les conséquences sur la pharmacocinétique du médicament associé sont donc une augmentation de sa clairance, une diminution de sa concentration plasmatique et une augmentation de la formation des métabolites. L'inhibition enzymatique est le plus souvent due à une compétition entre deux médicaments sur le site de fixation de l'enzyme qui les métabolise, le médicament qui a la plus forte affinité diminuant le métabolisme de l'autre médicament. Les conséquences d'une inhibition sont l'opposé des conséquences d'une induction enzymatique.

L'efavirenz est un inducteur des cytochromes 3A4 et 2B6 *in vivo*. Il a été montré *in vitro* que c'était un inhibiteur du 2C9, 2C19 et 3A4. Tous ces effets sur les enzymes du métabolisme des médicaments entraînent bien sûr un fort risque d'interactions médicamenteuses [24]. De plus, l'efavirenz peut induire son propre métabolisme. L'association à des anxiolytiques tels que l'alprazolam par exemple entraîne une diminution de la concentration plasmatique de ce dernier par induction par l'efavirenz du cytochrome P450 3A4.

L'élimination de l'efavirenz est majoritairement fécale. Elle est urinaire pour 14 à 34% de la quantité absorbée [11].

Des études *in vitro* ont montré que le polymorphisme génétique du CYP2B6 influait sur le métabolisme de l'efavirenz [16]. Les différents iso-enzymes impliquées dans le métabolisme des INNTI sont codés par des gènes qui présentent un polymorphisme génétique. Des études récentes ont montré que le polymorphisme du gène 2B6 (porté par le chromosome 19) pouvait être associé à de plus fortes concentrations plasmatiques d'efavirenz avec une augmentation des effets secondaires centraux. Cela concerne les patients porteurs du génotype TT sur le nucléotide 516 du gène 2B6. Ce polymorphisme peut avoir une autre conséquence. En effet, les patients porteurs du génotype TT sont susceptibles de sélectionner plus facilement des virus résistants à l'efavirenz lors de l'arrêt de la thérapie [25].

5.2 Névirapine

La névirapine est une petite molécule très lipophile qui est rapidement et presque totalement absorbée après administration orale [26]. La biodisponibilité est de 95%. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques (60%) est plus faible que pour l'efavirenz. La névirapine diffuse bien au niveau de la barrière hémato-méningée. Elle est retrouvée à de fortes concentrations dans le LCR ; c'est pourquoi il s'agit de la molécule de choix pour le traitement des atteintes neurologiques au cours d'une

infection par le VIH. La névirapine traverse très bien la barrière placentaire et se trouve également en quantité importante dans le lait maternel. Pourtant, les données concernant l'impact de la névirapine sur la santé des nouveau-nés sont rassurantes. Ce médicament est un INNTI à privilégier en cas de traitement chez la femme enceinte. La demi-vie d'élimination de la molécule est d'environ 25 à 30 heures ce qui est assez long. En cas d'administration de la névirapine avec de la nourriture, l'absorption est retardée mais la biodisponibilité n'est pas modifiée [25].

La névirapine est métabolisée dans le foie par l'intermédiaire des cytochromes P450 et notamment les isoenzymes 3A4 et 2B6. Cette molécule est capable d'induire son propre métabolisme par son effet inducteur, c'est pourquoi elle possède un schéma posologique particulier en début de traitement (cf. partie « Délivrance et mode d'administration »). Elle est éliminée dans les urines sous forme native (5%) et sous forme glucuroconjuguée ou hydroxylée (80%). L'élimination fécale est de l'ordre de 10%.

La névirapine étant un inducteur du cytochrome 3A4, de nombreuses associations médicamenteuses nécessitent des précautions d'emploi, notamment avec les antidépresseurs comme l'imipramine (leur concentration plasmatique en est diminuée), la classe des antiarythmiques utilisée en cardiologie, et enfin toutes les molécules substrats du cytochrome 3A4 [11].

Les paramètres pharmacocinétiques des INNTI sont détaillés ci-dessous (Tableau 7).

INNTI	Posologie Adulte	F[1] (%)	LP[2] (%)	Cmax (µg/mL)	Métabolisme	CYP induits	CYP inhibés	Elimination inchangée	T _{1/2} [5] (h)
Efavirenz	600 mg qd	42	> 99	4,1 ± 1,2	Hépatique CYP 3A4, 2B6 glucuronidation	3A4, 2B6	2C9, 2C19, 3A4	< 1% rein	40 – 55
Névirapine	200 mg qd puis bid (à J14)	95	60	6,5 ± 1,8	Hépatique CYP 3A4, 2B6	3A4, 2B6	ND	< 15 % rein	25 – 30
Etravirine	200 mg bid	45% avec repas	> 99	959** ± 278	Hépatique CYP 3A4, 2C9, 2C18, 2C19, et glucuronidation	3A4	2C9, 2C19	< 1 % rein	30 - 40
Rilpivirine	25, 50, 100 ou 150 mg qd*	ND	ND	0,263 ± 0,058 à 0,992 ± 0,639	CYP 3A4/5	ND	ND	< 0,03% rein	34 - 55

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques des INNTI [25] (1 : biodisponibilité de la molécule ; 2 : taux de liaison aux protéines plasmatiques)

6. EFFETS INDESIRABLES

En matière de tolérance, et à l'inverse des autres classes thérapeutiques telles que les INTI ou les IP, la majorité des effets secondaires des INNTI sont précoces et souvent transitoires.

Les troubles hépatiques concernent à la fois les inhibiteurs non nucléosidiques et les inhibiteurs de protéase. Le risque d'hépatotoxicité augmente si le patient est co-infecté par les virus des hépatites B ou C [4].

Dans l'étude 2NN, l'arrêt du traitement composé d'un inhibiteur non nucléosidique associé à de la lamivudine et de la stavudine pour effets secondaires trop importants est de 16% pour les patients traités par efavirenz et de 24% pour les patients traités par névirapine. L'incidence des rashes et de la toxicité hépatique est en effet plus importante pour le groupe « névirapine » [27].

6.1 Efavirenz

Pour l'efavirenz, 4 à 16% des patients traités interrompent leur traitement à cause de la survenue d'effets indésirables gênants. Ce phénomène semble plus important si l'efavirenz est associé à la lamivudine et à la zidovudine ou bien à la lamivudine et à l'abacavir [28].

6.1.1 Troubles neurologiques

Concernant les troubles du système nerveux central (SNC), entre 25% et 70% des patients traités par efavirenz présentent des effets neurologiques de type insomnies, agitation, somnolence, hallucinations, réactions psychotiques voire dépression avec idées suicidaires, etc.... En cas de survenue de réactions psychologiques sévères, le traitement par efavirenz doit être arrêté. Ces effets surviennent dans les premiers jours du traitement et disparaissent spontanément, en général, dans les 2 à 4 semaines suivantes [16]. Pour limiter les éventuelles conséquences liées à la survenue de ces réactions ou pour prévenir ces effets neurologiques, il est recommandé de prendre le comprimé d'efavirenz au coucher et d'éviter de conduire au cours des premiers jours de traitement. Le clinicien doit informer le patient sur ces réactions liées au traitement et sur leur caractère potentiellement résolutif.

Les troubles au niveau du système nerveux central conduisent à l'arrêt du traitement chez 2 à 10% des patients (les chiffres étant très variables selon les études). La survenue de ces troubles est un facteur de risque pour la survenue d'échec virologique ou encore de blips. Leur mécanisme d'apparition n'est pas

totallement élucidé à ce jour : ils pourraient être liés en partie à des troubles psychiatriques préexistants ou encore à l'effet neuropathique du virus lui-même. Des études chez l'animal ont montré que l'efavirenz avait un effet sur des cytokines, qui pourrait expliquer l'apparition d'un état de dépression. Une autre hypothèse concerne le polymorphisme génétique du cytochrome 2B6 (génotype TT) qui conduirait à des concentrations plasmatiques plus élevées d'efavirenz et donc à une durée d'exposition supérieure à l'efavirenz [28].

6.1.2 Troubles hépatiques

Les effets secondaires hépatiques liés à la prise de l'efavirenz sont, en général, peu sévères et associés à des manifestations cutanées [4]. Il peut survenir une augmentation importante des enzymes hépatiques (cytolyse hépatique isolée) voire une possible insuffisance hépatique qu'elle soit associée ou non à une co-infection par les hépatites B ou C [16]. Il n'existe pas de contre-indication en cas d'atteinte hépatique lors de la prise d'efavirenz [29].

6.1.3 Tératogénicité

L'efavirenz est un médicament tératogène : cette molécule entraîne, en effet, des malformations fœtales au niveau du système nerveux central, à la fois chez le modèle animal de primates et chez l'homme. Par conséquent, elle est contre-indiquée au cours du 1^{er} trimestre de grossesse. L'efavirenz peut être remplacée par un inhibiteur de protéase [4]. Ce médicament est classé dans la « FDA pregnancy category D » et son usage n'est également pas recommandé chez la femme susceptible d'être enceinte ou ayant un désir d'enfant. C'est pourquoi le désir de grossesse est un motif d'arrêt de traitement par efavirenz [16].

6.1.4 Autres effets secondaires

Des éruptions cutanées peuvent apparaître dans les deux premières semaines de traitement. Leur résolution est généralement spontanée au cours du premier mois de traitement [24] mais ces troubles entraînent tout de même l'arrêt du traitement chez moins de 2% des patients [28].

Des troubles gastro-intestinaux ont été rapportés chez 14% des patients [16].

Des troubles du bilan lipidique, notamment une augmentation du cholestérol total et des triglycérides, ont également été rapportés [16].

6.2 Névirapine

6.2.1 Atteinte hépatique

Les troubles hépatiques liés à la prise de névirapine ont une origine immunoallergique. Ce sont des réactions d'hypersensibilité avec fièvre et signes cutanés sévères qui imposent parfois l'arrêt du traitement. Des cas d'hépatite fulminante peuvent être retrouvés. Il existe des facteurs prédisposants : le taux de lymphocytes CD4 et l'allèle HLA-DRB1*0101 [4]. La névirapine est contre-indiquée si le taux de transaminases est supérieur à 5 fois la normale ou si le patient présente une insuffisance hépatique sévère. En cas d'élévation des taux d'ALAT ou d'ASAT à des valeurs supérieures ou égales à 2,5 fois la valeur normale avant ou pendant le traitement, la fonction hépatique doit être contrôlée tous les 15 jours [29]. La surveillance de la fonction hépatique est réalisée systématiquement en début de traitement. Au long terme, la névirapine n'entraîne pas plus d'hépatotoxicité que les autres classes d'antirétroviraux [30].

6.2.2 Troubles cutanés

Une intolérance cutanée est retrouvée chez 12,5% des patients traités par la névirapine dans les études cliniques réalisées [29]. Ces éruptions cutanées surviennent dans les six premières semaines de traitement et peuvent être sévères : des syndromes de Stevens-Johnson fatals sont recensés. Dans certains cas d'atteintes cutanées sévères au cours du traitement, celui-ci doit être impérativement interrompu : par exemple, en cas de desquamation avec suintement, d'angioedème, ou encore d'éruption cutanée accompagnée de fièvre élevée (supérieure à 39°C). Des cas de syndromes de Lyell ont également été décrits [11].

6.2.3 Autres effets secondaires

La prise de névirapine peut également entraîner des troubles digestifs à type de nausées et de vomissements ainsi que d'autres effets secondaires plus généraux comme de la fièvre ou des céphalées.

Chez la femme enceinte, l'administration de névirapine peut entraîner des toxidermies ainsi qu'une hépatotoxicité parfois importante chez la mère. Son utilisation est déconseillée en France en cas de grossesse mais en Europe du Sud cette molécule est utilisée et les données recensées à ce jour sont rassurantes [4].

INTRODUCTION A L'ETUDE OBSERVATIONNELLE

1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Le point de départ de cette thèse est le souhait des médecins du service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Limoges d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une classe d'antirétroviraux, les Inhibiteurs Non-Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI). Certains cliniciens avaient l'impression qu'un INNTI en particulier, la névirapine, était plus efficace pour maintenir la charge virale du VIH indétectable à long terme que l'autre INNTI de première génération, l'efavirenz. Or, les études publiées dans les revues scientifiques internationales avaient plutôt tendance à montrer la supériorité de l'efavirenz au niveau de l'efficacité sur la charge virale. Cette étude rétrospective, comparant l'administration des deux molécules chez les patients suivis au CHU de Limoges, avait donc à l'origine pour seule ambition de confirmer une intuition de médecin différente des résultats des études cliniques.

Cette étude correspond à une évaluation des INNTI dans la « vraie vie », chez des patients non sélectionnés sur les critères très drastiques des essais cliniques. Il s'agit de patients réels qui peuvent changer de traitement régulièrement. De plus, les durées de suivi sont beaucoup plus longues dans notre étude. Par exemple, dans les études publiées, les patients vont prendre un traitement unique pendant généralement un ou deux ans [13,31,32].

2. OBJECTIFS

2.1 Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer et de comparer l'efficacité sur la charge virale plasmatique de la névirapine et de l'efavirenz. Pour pouvoir répondre à cet objectif, il faut dans un premier temps déterminer ce que le terme « efficacité » signifie. Un traitement est considéré comme efficace lorsqu'aucune augmentation de

la charge virale n'apparaît au cours du traitement (absence de blip, de réplication virale faible ou d'échec virologique).

La charge virale est le reflet de la multiplication du virus dans les cellules sanguines. Si celle-ci est indétectable, cela ne signifie pas qu'il n'y a plus de virus dans l'organisme, mais que la réplication virale du VIH est fortement inhibée. C'est le premier marqueur d'efficacité d'un traitement antirétroviral.

2.2 Objectifs secondaires

A l'objectif principal s'ajoute des objectifs secondaires qui consistent en la comparaison des deux traitements en termes de tolérance.

2.2.1 Motifs d'arrêt de traitement

Un des objectifs secondaires de l'étude est de comparer les deux INNTI, chez les patients ayant interrompu leur traitement, en termes de motifs d'arrêt. La proportion de patients ayant arrêté leur traitement pour intolérance sera calculée et la nature de cette intolérance sera déterminée. Les autres motifs d'arrêt, tels que la résistance au traitement, seront également rapportés.

2.2.2 Cytolyse hépatique

Le deuxième objectif secondaire correspond à l'apparition ou non d'une cytolysé hépatique au cours du traitement en fonction de la molécule administrée.

Différents grades de cytolysé ont été définis par l'EMA en 2008. Le grade 2 correspond à une augmentation des transaminases entre 2,6 et 5 fois la limite supérieure à la normale. Pour le grade 3, il s'agit d'une augmentation de 5 à 10 fois la normale.

Une analyse de survie de l'évènement « cytolysé hépatique » sera donc faite sur l'échantillon de patients en prenant comme délai de suivi, pour les patients qui ont eu une cytolysé, la différence entre la date de début de prise du traitement et la date d'apparition de la cytolysé. Pour les autres patients, le délai de suivi sera compris entre la date de début de prise du traitement et la date de l'étude (31 décembre 2010).

MATERIEL ET METHODES

L'étude présentée dans cette thèse est observationnelle et rétrospective. Les données utilisées ont été retranscrites dans les dossiers médicaux des patients entre l'année 1998 et le 31 décembre 2010 (date du début de recueil des données).

Les patients inclus dans l'étude sont suivis dans le service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Limoges dans le cadre de leur séropositivité VIH. Les critères d'inclusion sont peu nombreux. Le critère principal est le fait d'avoir débuté un traitement, qu'il ait été interrompu ou non, par un des deux INNTI, efavirenz ou névirapine. Les autres traitements associés composant la trithérapie antirétrovirale étant très divers, leur nature ne constitue pas un critère d'inclusion pour l'étude menée. Les patients sont tous âgés d'au moins 18 ans car les patients mineurs sont suivis pour leur séropositivité VIH par des pédiatres. Concernant les patients arrivés dans le service après l'instauration du traitement, ils sont inclus dans l'étude uniquement si toutes les données précédant leur arrivée sont disponibles ; dans le cas contraire, ils n'ont pas été inclus. Il en est de même pour les personnes ayant quitté le service en cours de traitement.

Quatre cent vingt-et-un patients ont été rétrospectivement inclus dans l'étude selon les critères d'inclusion cités précédemment. Le groupe « névirapine » comporte 223 patients et le groupe « efavirenz » contient 198 patients.

Les données sur les patients ont été recueillies entre janvier et mars 2011. Un questionnaire a été spécialement rédigé pour l'étude (cf. annexe) pour faciliter le recueil des informations.

1. DEFINITIONS

1.1 Blip

Un blip est une virémie transitoire de 50 à 1 000 copies d'ARN viral par mL sur un seul prélèvement, le prélèvement de contrôle retrouvant une charge virale indétectable. Parfois, la variation de sensibilité de la méthode de dosage peut révéler un blip. Il peut aussi correspondre à un accident répliatif ponctuel, souvent lié à une moindre observance, à un épisode infectieux ou encore à un problème de pharmacocinétique [4]. Qu'il soit isolé ou répété au cours d'un premier traitement, le

blip ne semble pas avoir de conséquences sur la survenue d'un éventuel échec virologique.

1.2 Réplication virale faible

Une réplication virale faible est définie comme deux mesures consécutives de charges virales comprises entre 50 et 1 000 copies par mL. Elle a plus d'impact que le blip sur l'efficacité du traitement et peut être à l'origine, lorsqu'elle persiste trop longtemps, de la sélection de souches virales résistantes. Une infection ou une vaccination peut induire une élévation transitoire de la charge virale [11].

1.3 Echec virologique

L'échec virologique peut se diviser en trois catégories : la non-réponse au traitement (réduction insuffisante de la charge virale après un mois de traitement par rapport aux objectifs), l'échec virologique primaire (persistance de l'ARN plasmatique viral détectable 6 mois après le début du premier traitement) ou bien l'échec virologique secondaire (détectabilité de la charge virale après une période de succès virologique). Le succès virologique est défini, lors de l'initiation d'un premier traitement, par une charge virale devenant indétectable en 6 mois ; et/ou diminuant d'au moins 2 log₁₀ après un mois de traitement ; et/ou étant inférieure à 400 copies par mL après trois mois [4].

Dans cette étude, il n'a pas toujours été distingué, dans les analyses statistiques, de différence entre ces trois catégories.

Biologiquement, l'échec virologique est défini par une concentration plasmatique d'ARN viral supérieure à 1 000 copies par mL sur deux mesures consécutives [33]. Cet échec virologique est à distinguer de l'arrêt thérapeutique qui fait augmenter la charge virale. C'est le marqueur le plus important de l'efficacité du traitement sur la réplication virale [11].

2. METHODES DE RECUEIL DES DONNEES

2.1 Données sur les patients

Les données ont été recueillies dans les dossiers médicaux de chaque patient. Il s'agit des informations suivantes :

-Type de molécule

- Age
- Sexe
- Date de découverte de la séropositivité VIH
- Dates de début et de fin de traitement par l'INNTI
- Taux de lymphocytes CD4 et charge virale juste avant le début de ce traitement
- Traitements antirétroviraux associés
- Nombre, date et valeur de chaque blip
- Date et valeur maximale de réplication virale faible
- Date et valeur de la charge virale de l'échec virologique
- Motif en cas d'arrêt du traitement
- Suivi du taux de transaminases (ASAT et ALAT) avant et pendant le traitement
- Co-infection ou non par les virus des hépatites B et C en cas de cytolysse hépatique

Ces données ont ensuite été saisies sur informatique dans un tableur Excel.

2.2 Données biologiques

Les mesures de charge virale plasmatique, c'est-à-dire le nombre de copies d'ARN plasmatique circulant du VIH, ont été effectuées dans différents laboratoires d'analyse médicale privés ou au laboratoire de virologie du CHU de Limoges, en fonction des patients. Par conséquent, les kits utilisés pour ces tests biologiques ne sont pas les mêmes en fonction du laboratoire. Bien que les mesures soient réalisées de manière standardisée et automatisée, il subsiste tout de même une variabilité concernant les résultats rendus. Il en est de même pour la mesure du taux de lymphocytes CD4 et de la mesure des enzymes hépatiques comme les transaminases.

Concernant la mesure de la charge virale, les marges d'incertitudes ne sont pas arithmétiques mais logarithmiques (les marges augmentant d'autant plus que le niveau de la mesure est élevé). C'est pourquoi les résultats de charge virale sont donnés, dans cette étude, en logarithme (base 10) copies par mL. Chez un même patient, deux valeurs de mesure de l'ARN viral plasmatique sont considérées comme différentes que si elles diffèrent d'au moins 0,5 log copies par mL [11]. Le seuil de détectabilité de la charge virale peut varier légèrement en fonction du laboratoire.

Dans le cadre de l'étude, ce seuil a été fixé à 40 copies d'ARN viral par mL, seuil choisi par le laboratoire de virologie du CHU de Limoges.

3. ANALYSES STATISTIQUES

L'analyse statistique a été réalisée avec l'aide du Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche de l'Université de Limoges. Le seuil de significativité utilisé pour les tests statistiques est de 5% et le logiciel utilisé est SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, USA).

Concernant l'analyse statistique réalisée par le centre spécialisé en biostatistique, les variables quantitatives sont décrites avec leur moyenne et leurs écart-types. Les variables qualitatives, elles, sont décrites avec la fréquence et le pourcentage pour toutes les modalités des variables rencontrées.

Les comparaisons entre les variables qualitatives seront faites avec un test du Chi² ou test exact de Fisher selon les effectifs.

Pour la comparaison des variables quantitatives selon le type de traitement, le test de Student sera utilisé si la variable quantitative suit une loi normale. Cette condition est vérifiée avec un test de Shapiro-Wilks. Sinon, les résultats du test de Mann-Whitney seront interprétés.

Ces différentes analyses descriptives permettent de vérifier que les deux groupes de patients sont comparables au niveau de critères épidémiologiques et biologiques tels que le sexe des patients, leur âge, la charge virale initiale et le taux de lymphocytes CD4 initial.

D'autres critères tels que la durée depuis la découverte de la séropositivité VIH, les traitements associés, la durée de traitement par l'un des deux médicaments et la proportion de patients naïfs ont également été testés en fonction du traitement pris.

RESULTATS

1. PATIENTS

1.1 Démographie

En premier lieu, il faut tester la comparabilité des deux cohortes de patients selon des critères épidémiologiques et biologiques. Les résultats sont résumés dans le Tableau 8.

Critères	Névirapine	Efavirenz	p
Hommes	68% (n=151)	73% (n=144)	0,26
Femmes	32% (n=72)	27% (n=54)	
Age au moment de l'étude	49,2 +/- 10,5 ans	49,4 +/- 10,9 ans	0,93
Age au début du traitement	41,6 +/- 10,3 ans	43,9 +/- 10,5 ans	0,02
Charge virale initiale	2,49 +/- 1,13 log copies par mL	2,52 +/- 1,31 log copies par mL	0,77
Nadir CD4	208 +/- 146 par mm ³	223 +/- 159 par mm ³	0,40
Taux de CD4 initial	471 +/- 262 par mm ³	440 +/- 256 par mm ³	0,18

Tableau 8 : Critères démographiques des deux groupes de patients

Les deux groupes de patients sont donc comparables. La seule différence retrouvée concerne la moyenne d'âge à l'initiation du traitement.

1.2 Autres critères étudiés

Les durées d'infection par le VIH (déterminées par la date de découverte de séropositivité et la date de début de l'étude) sont statistiquement non différentes dans les deux groupes de patients : 14,7 ans en moyenne pour les patients « névirapine » et 13,6 ans pour les personnes traitées par efavirenz ($p=0,1$).

Le traitement le plus souvent associé à la névirapine est la lamivudine dans 64% des cas ($n=143$), le reste des médicaments étant répartis équitablement. Environ 60% des patients « efavirenz » ($n=119$) sont traités aussi par l'association ténofovir-emtricitabine (Truvada®) et 43% ($n=85$) par la lamivudine. Les autres traitements sont minoritaires. Ce constat est conforme aux recommandations en vigueur qui préconisent l'association de l'efavirenz avec le ténofovir et l'emtricitabine.

La durée moyenne de traitement est de 52 mois pour la névirapine et 41 mois pour l'efavirenz ($p=0,07$). Il n'existe donc pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de patients, bien que l'efavirenz ait obtenu son AMM plus d'un an après la névirapine. La durée de traitement minimale est de 1 jour et peut atteindre au maximum 12,3 ans. La médiane et les valeurs extrêmes pour chaque groupe sont données dans le Tableau 9 et la répartition des patients en fonction de la durée de traitement est analysée dans la Figure 9.

Durée de traitement	Médiane	Minimum	Maximum
Névirapine	33 mois	1 jour	12,3 ans
Efavirenz	26 mois	3 jours	12,3 ans

Tableau 9 : Données statistiques sur la durée de traitement

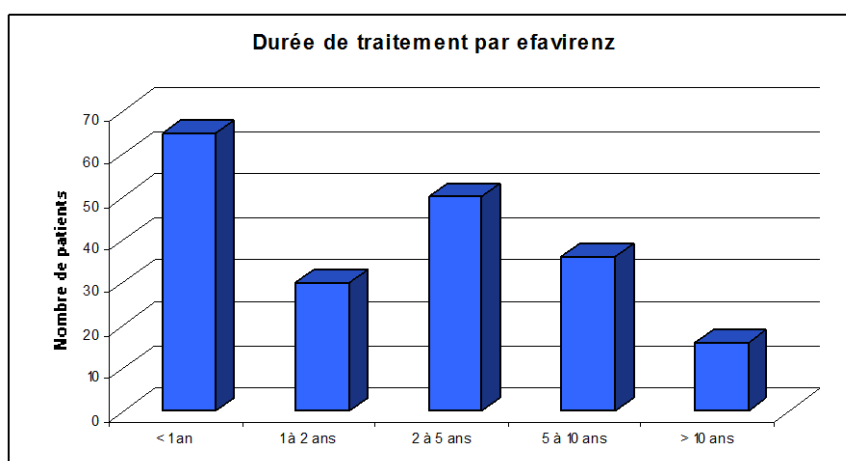
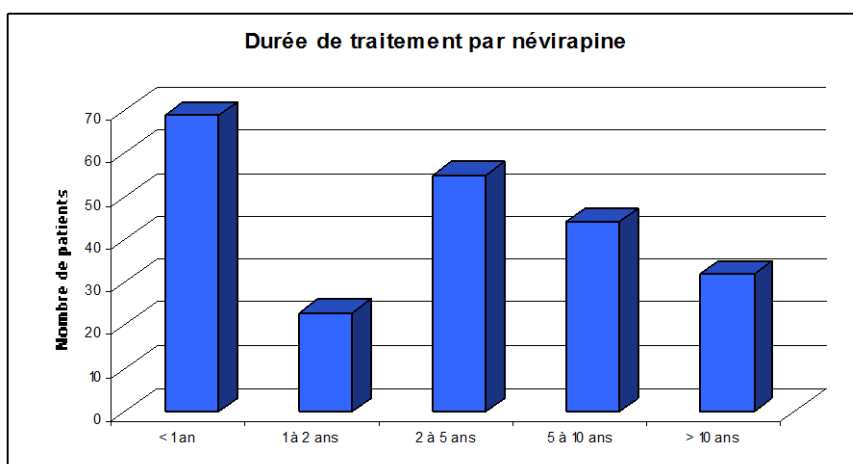


Figure 9 : Répartition des patients selon la durée de traitement

Le dernier critère de comparabilité étudié est la proportion de primo-traitement (quand le médicament est prescrit chez un patient naïf de tout traitement, qui est normalement moins sujet aux échecs virologiques) par rapport au traitement relais (où le patient a déjà été traité par une autre combinaison d'antirétroviraux). Les traitements relais peuvent correspondre aux patients dont la séropositivité a été découverte avant la mise sur le marché des deux molécules étudiées ici. Le groupe « névirapine » est composé de 6,7% de patients (n=15) en premier traitement contre 13,2% (n=26) dans le groupe « efavirenz ». Les deux échantillons ne sont pas comparables en ce qui concerne l'indication du traitement (p=0,02).

En conclusion, les deux échantillons sont comparables pour chaque point étudié en-dehors de l'indication du traitement (premier traitement ou traitement relais).

2. EFFICACITE SUR LA CHARGE VIRALE

Afin de déterminer l'efficacité de chacun des deux traitements, trois critères d'efficacité sur la charge virale ont été étudiés.

2.1 Blips

Tout d'abord, l'apparition de blips tout au long du traitement a été analysée.

Dans notre étude, 26% des patients (n=41) prenant de la névirapine ont présenté au moins un blip contre 22% des patients (n=32) traités par efavirenz (après six mois de charge virale indétectable en début de traitement).

Les données générales sur l'apparition de blips sont retranscrites dans le Tableau 10.

Blips	Névirapine	Efavirenz
Un seul blip	15% (n=33)	18% (n=35)
Deux blips	7% (n=15)	1% (n=3)
Trois blips et plus	1% (n=2)	0% (n=0)
Délai de survenue du 1er blip	31 mois	26 mois
Blip suivi d'une réplication faible	14% (n=6)	8% (n=3)
Blip suivi d'un échec virologique	6% (n=2)	5% (n=2)

Tableau 10 : Données statistiques sur la survenue de blips

Le blip est donc isolé dans plus de 80% des cas sans conséquences ultérieures.

La présence que ce soit d'un seul blip au cours du traitement ou de deux ou trois blips ne semble pas modifier le risque de survenue d'un éventuel échec

virologique. Les blips correspondent plus à un indicateur d'efficacité du médicament qu'à un réel critère de comparaison.

La différence entre les deux groupes de patients n'est pas statistiquement significative ($p=0,47$) concernant la survenue de blips en général (Figure 10).

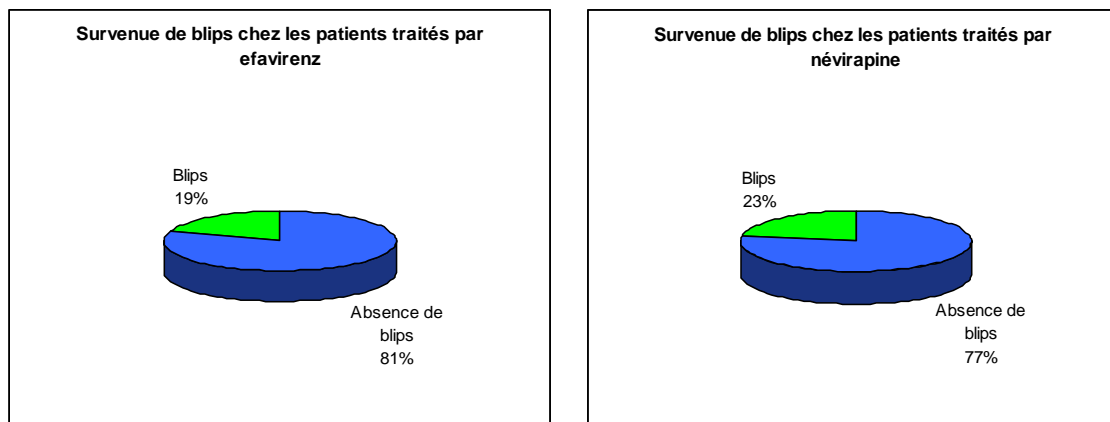


Figure 10 : Survenue de blips en fonction du traitement

Les deux courbes suivantes sont des courbes de survie pour chaque traitement estimées par la méthode de Kaplan-Meier (Figure 11). L'abscisse est le délai en jours et l'ordonnée est la fonction de survie qui correspond à la probabilité de ne pas encore avoir eu l'évènement « Blip » au temps x.

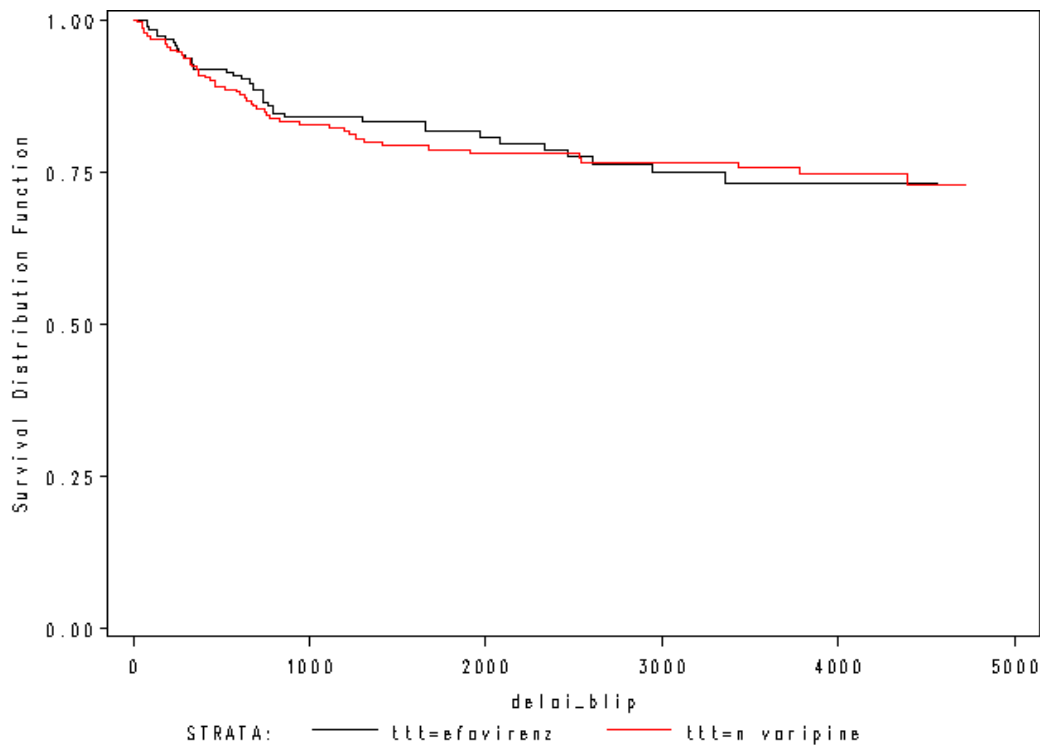


Figure 11 : Courbe de survie pour l'évènement « Blip » en fonction du traitement

Sur ce graphique on observe que plus de 70% des patients n'ont pas eu l'évènement au bout de 5000 jours (délai maximum observé). L'information importante dans une analyse de survie est la médiane de survie, c'est-à-dire le délai au bout duquel la probabilité de survie est de 50%. Cette information n'est pas estimable ici car moins de 50% des patients ont eu l'évènement que ce soit avec l'efavirenz ou la névirapine. On observe que les deux courbes sont quasiment identiques. De plus, elles se chevauchent plusieurs fois, on ne peut donc pas déterminer si un traitement est plus efficace que l'autre en ce qui concerne l'apparition de blips au cours du suivi avec un test du Log-Rank.

2.2 Réplication virale faible

Le deuxième critère étudié est l'apparition de réplication virale faible. La même analyse est réalisée : les résultats sont montrés dans la Figure 12.

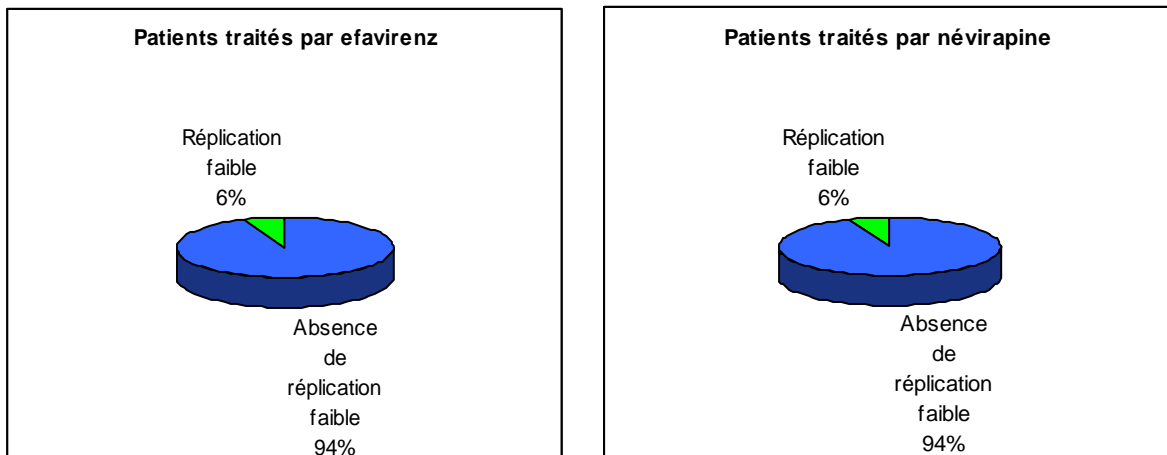


Figure 12 : Survenue de réplication faible en fonction du traitement

La différence entre les deux groupes de patients n'est pas statistiquement significative ($p=1$).

Les courbes de survie pour la survenue de réplication faible sont présentées ci-dessous (Figure 13).

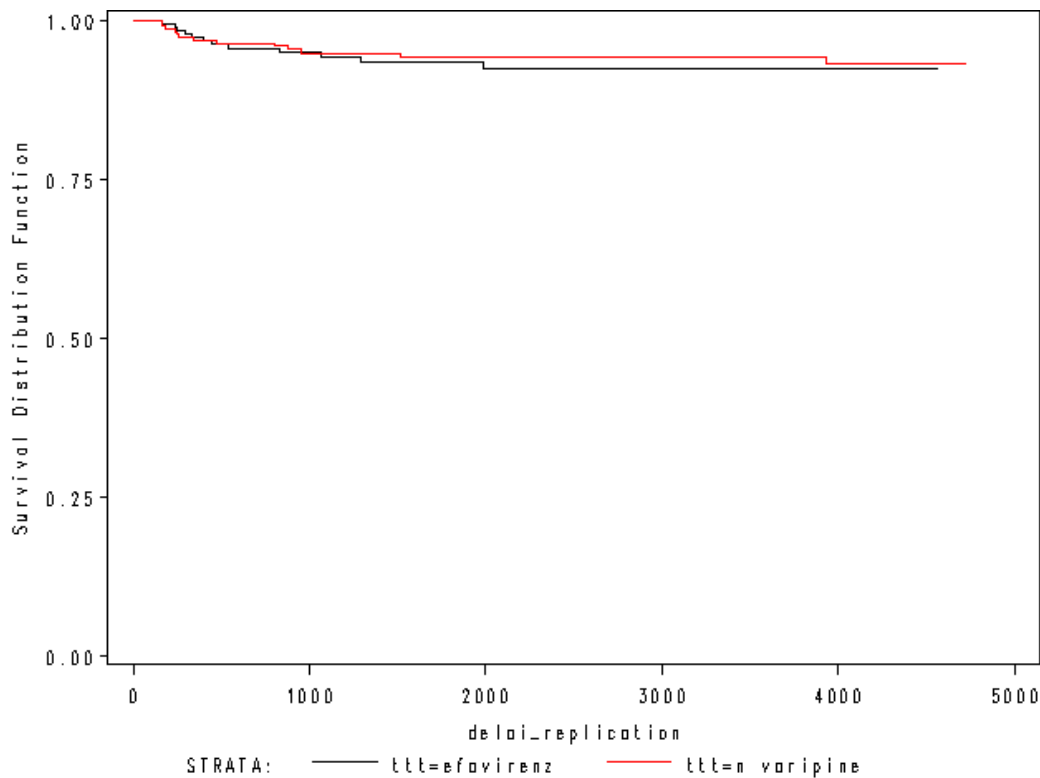


Figure 13 : Courbe de survie pour l'évènement « Réplication virale faible » en fonction du traitement

On observe là aussi que les deux courbes sont très proches et qu'elles se chevauchent à plusieurs reprises. Le test du Log-Rank n'est donc pas applicable. De plus, comme précédemment, au bout des 4701 jours de suivi, la probabilité de survie est supérieure à 0,5. Ainsi, on ne peut pas estimer la médiane de survie. Trop peu de patients ont présenté une réplication virale faible.

2.3 Echec virologique

Enfin, le critère principal d'efficacité du traitement est l'apparition d'un échec virologique.

Les résultats sont présentés dans la Figure 14. La différence entre les deux groupes de patients est statistiquement significative ($p=0,02$). Il existe plus d'échecs virologiques dans le groupe « névirapine » (20% ; $n=44$) que dans le groupe « efavirenz » (11% ; $n=22$).

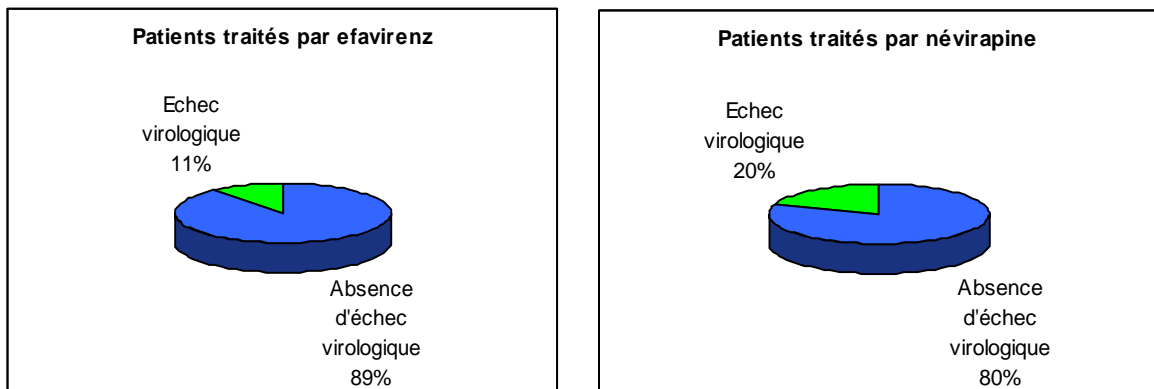


Figure 14 : Survenue d'échec virologique en fonction du traitement

Si l'on considère uniquement les patients déjà traités au préalable (traitement relais), 21% (n=43) ont présenté un échec virologique après traitement par névirapine contre 13% (n=22) pour l'efavirenz. Mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,055$). La différence constatée sur les analyses réalisées sur la cohorte totale semble donc liée à la proportion de patients naïfs, plus importante pour l'efavirenz (26 patients) que pour la névirapine (15 patients). Les populations de patients naïfs sont de taille insuffisante pour réaliser des analyses statistiques exploitables.

Les échecs primaires surviennent très rapidement. Ils peuvent être dus à un problème d'observance du patient ou à des résistances croisées liées à la prise antérieure d'autres antirétroviraux. Dans l'étude, aucun des patients présentant un échec virologique primaire n'est naïf de tout traitement antirétroviral.

Les courbes de suivi de Kaplan-Meier sont présentées ci-dessous (Figure 15).

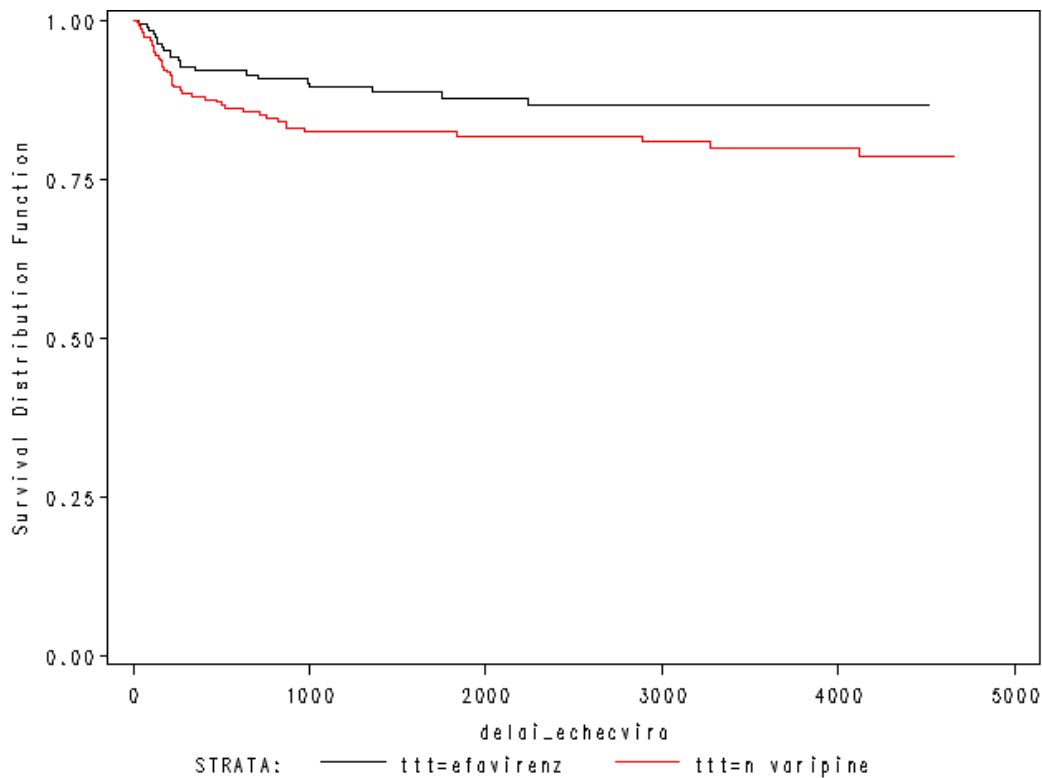


Figure 15 : Courbe de survie de l'évènement « Echec virologique » en fonction du traitement

Sur ce graphique, on observe que, pour les patients traités par efavirenz, la probabilité d'un échec virologique au bout de 5000 jours de suivi est de 86,5% et cette probabilité est de 78,5% pour les patients ayant reçu de la n évirapine. Les médianes de survie n'ont pas pu être estimées. Les échecs virologiques semblent survenir plus rapidement chez les patients traités par n évirapine que chez les patients traités par efavirenz.

Les deux courbes de survies ne se chevauchant pas, le test du Log-Rank peut être interprété. La p-value associée au test est supérieure à 0,05 ($p=0,08$). Les deux courbes de survies ne sont donc significativement pas différentes. La tendance en faveur de l'efavirenz concernant le délai de survenue d'un échec virologique n'est donc pas statistiquement significative.

3. TOLERANCE AU TRAITEMENT

Les objectifs secondaires sont étudiés dans un deuxième temps.

3.1 Arrêt du traitement

Les motifs d'arrêt de traitement (modalités de 1 à 10 dans le tableur Excel) sont :

- 1 : résistance au traitement,
- 2 : problème d'observance,
- 3 : intolérance hépatique,
- 4 : intolérance cutanée,
- 5 : intolérance neuropsychologique,
- 6 : optimisation du traitement (notamment en cas de co-infection avec le virus de l'hépatite C),
- 7 : désir de grossesse,
- 8 : intolérance autre que celles déjà citées,
- 9 : décision propre au patient,
- 10 : interruption stratégique du traitement.

La proportion de patients ayant interrompu leur traitement est indiquée dans la Figure 16.

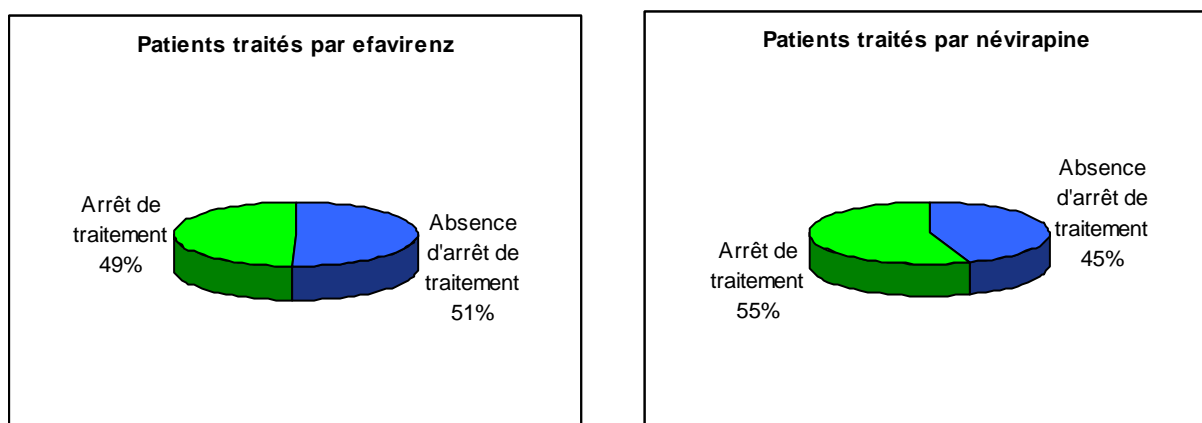


Figure 16 : Arrêt de traitement en fonction de la molécule

La différence entre les deux groupes de patients n'est pas statistiquement significative ($p=0,2$).

3.2 Arrêt du traitement pour intolérance

Les motifs d'arrêt de traitement ont été classés en deux catégories : « intolérance » ou « autres motifs » (Figure 17). La différence entre les deux groupes de patients est statistiquement significative ($p=0,002$). Beaucoup plus de patients interrompent leur traitement par efavirenz pour une intolérance que les patients traités par névirapine. Les effets secondaires induits par la prise de névirapine sont donc mieux tolérés par les patients de l'étude.

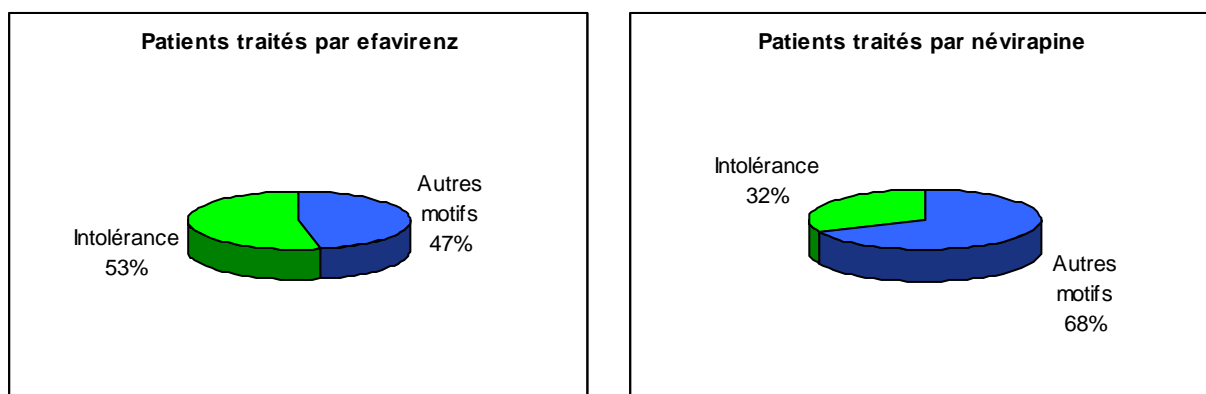


Figure 17 : Motifs d'arrêt de traitement

Le Tableau 11 et la Figure 18 détaillent les différentes populations de patients en fonction de la nature de l'intolérance et du traitement suivi.

Nature de l'intolérance	Traitement		Total
	Efavirenz	Névirapine	
3 : hépatique	2 (4%)	10 (26%)	12
4 : cutanée	3 (6%)	16 (41%)	19
5 : neurologique	34 (65%)	0 (0%)	34
8 : autres	13 (25%)	13 (33%)	26
Total	52	39	91

Tableau 11 : Données en fonction de la nature de l'intolérance

Les deux médicaments étudiés ici présentent deux profils totalement différents au niveau de l'intolérance bien qu'ils appartiennent à la même classe

d'antirétroviraux. Deux tiers des intolérances à l'efavirenz sont de nature neuropsychologique, alors que la névirapine n'entraîne aucun trouble de ce type. Au contraire, les troubles cutanés et hépatiques sont les principaux effets retrouvés après la prise de névirapine.

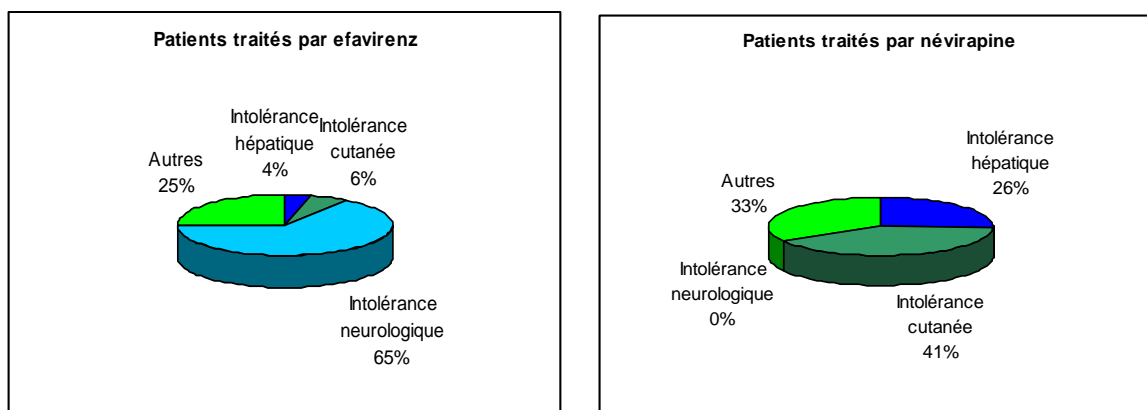


Figure 18 : Nature de l'intolérance en fonction du traitement

3.3 Autres motifs d'arrêt de traitement

Les motifs d'arrêt autres que l'intolérance sont notés dans le Tableau 12.

Motif d'arrêt	Traitement		Total
	Efavirenz	Névirapine	
1 : résistance au traitement	29 (63%)	52 (63%)	81
2 : problème d'observance	4 (9%)	6 (7%)	10
6 : optimisation du traitement	2 (4%)	16 (19%)	18
7 : désir de grossesse	6 (13%)	0 (0%)	6
9 : décision du patient	4 (9%)	7 (8%)	11
10 : interruption stratégique du traitement	1 (2%)	2 (3%)	3
Total	46	83	129

Tableau 12 : Données statistiques en fonction des motifs d'arrêt

En étudiant ces différents motifs d'arrêt, il est montré que, pour les deux traitements, le motif d'arrêt le plus fréquent en dehors de l'intolérance est la résistance au traitement. Cela représente 63% des patients ayant interrompu leur traitement pour un motif autre que l'intolérance.

L'efavirenz est le seul des deux traitements à avoir été interrompu pour un désir d'enfant, ce qui est logique puisque l'efavirenz est une molécule tératogène et que la névirapine, bien que ne faisant pas partie des traitements recommandés, peut être utilisée au cours de la grossesse.

3.4 Survenue de cytolysé hépatique

Le deuxième objectif secondaire étudié est la survenue de cytolysé hépatique, c'est-à-dire d'une élévation isolée des transaminases sur deux prélèvements consécutifs. En cas d'absence de bilans biologiques juste avant l'introduction du traitement, le statut sérologique des patients concernant les hépatites virales a été consulté. Ainsi, 18 patients ont été exclus de cette analyse statistique car ils présentaient une co-infection avec l'un des virus des hépatites (B ou C) pendant la prise de l'INNTI (12 patients pour l'efavirenz contre 6 pour la névirapine).

Cinquante-trois personnes n'ont pas d'information en ce qui concerne la variable « cytolysé » : aucune valeur de transaminases n'a été retrouvée dans leurs dossiers médicaux.

Les résultats sont indiqués dans la Figure 19.

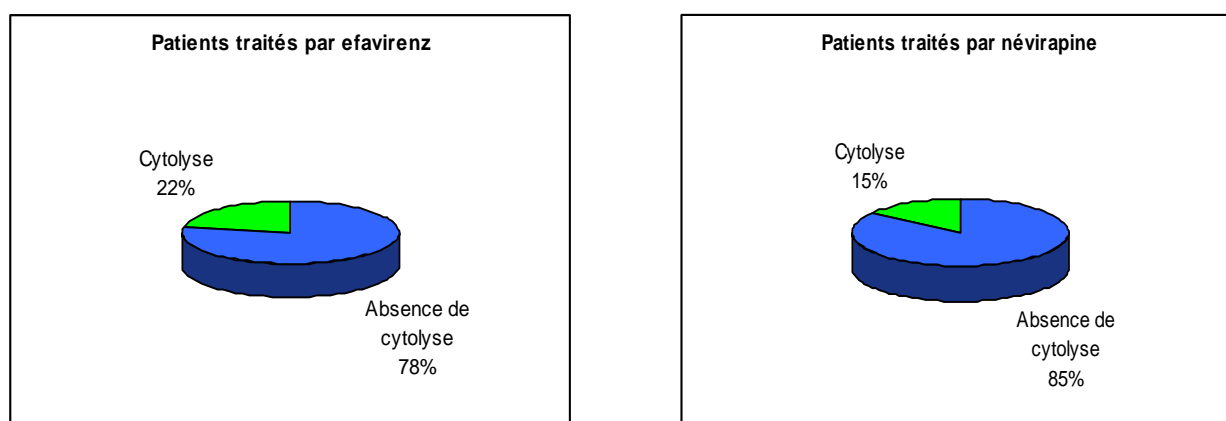


Figure 19 : Survenue de cytolyses hépatiques

Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne l'apparition de cytolysse hépatique chez les patients traités soit par l'efavirenz, soit par la névirapine ($p=0,1$).

Néanmoins, ce test ne différencie pas les cytolyses légères (grade 2 défini par l'EMA) des cytolyses sévères (grade 3 défini par l'EMA). Cette notion est importante puisque la survenue d'une cytolysse sévère est une contre-indication à la poursuite d'un traitement par névirapine.

Le test du χ^2 ne peut être appliqué uniquement sur les cytolyses sévères, les effectifs étant inférieurs à 5. Les pourcentages peuvent tout de même être calculés mais la comparaison entre les deux traitements ne peut être faite. La survenue de cytolysse sévère concerne 2,0% des patients traités par la névirapine ($n=4$) contre 1,3% des patients traités par efavirenz ($n=2$).

DISCUSSION

1. COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS AUX AUTRES ETUDES CLINIQUES

1.1 Caractéristiques des cohortes

L'étude 2NN, publiée dans la revue scientifique Lancet en 2004, est une étude prospective randomisée multicentrique dont les patients ont été inclus entre 2000 et 2001. Son objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance de la névirapine et de l'efavirenz associées toutes les deux à la stavudine et à la lamivudine. Cette étude a été réalisée à grande échelle : 1 216 patients ont été inclus. Ils ont été répartis en quatre groupes recevant tous de la stavudine et de la lamivudine associés soit à l'efavirenz (n=381), soit à la névirapine en deux prises par jour (n=378), soit à la névirapine en une prise par jour (n=208) ou soit à l'association névirapine et efavirenz (n=199). L'âge moyen des patients de cette étude est de 34 ans [27].

L'étude NEFA est une étude randomisée réalisée entre 1999 et 2001 incluant 460 patients traités par deux INTI associés à un IP. Leur charge virale doit être inférieure à 200 copies depuis au moins six mois. Ils doivent switcher leur traitement par IP contre de la névirapine (n=155), de l'efavirenz (n=156) ou de l'abacavir (n=149). L'âge moyen des malades est de 39 ans [34].

Les patients de notre étude sont, en moyenne, plus âgés (42 ans environ à l'initiation du traitement et 49 ans au moment de l'étude) que ceux des essais cliniques cités précédemment (34 à 39 ans). En France, les personnes infectées par le VIH ont 38 ans en moyenne à la découverte de leur séropositivité (données épidémiologiques de 2006) [4]. L'âge est un facteur de risque de moindre réponse au traitement car la réponse immunologique du patient âgé est plus faible [4]. L'âge un peu plus important des patients de l'étude est peut-être lié aux caractéristiques de la région limousine et à la population en moyenne plus âgée que dans les autres régions françaises, ou bien reflète-t-il tout simplement la moyenne d'âge réelle de la population infectée par le VIH en France ? De plus, dans les études cliniques, les patients inclus sont, en général, naïfs de tout traitement antirétroviral. Cela signifie,

par conséquent, que la découverte de leur séropositivité est assez récente. Ils sont donc forcément plus jeunes qu'une population séropositive dans sa globalité.

La proportion de femmes est intéressante dans notre étude (environ 30% des patients). Cette présence féminine reflète bien les 33% de femmes chez les personnes infectées par le VIH en France (données de 2006) [4]. Cette proportion est dans la moyenne par rapport aux autres études. En effet, dans l'étude 2NN, les femmes représentent une proportion encore plus importante, c'est-à-dire 36% des patients [27]. A contrario, la proportion de femmes est moins importante dans l'étude NEFA (24% des cas) [34].

Les patients de l'étude présentaient, en moyenne, des statuts immunologiques satisfaisants avec des taux de lymphocytes CD4 initiaux élevés (environ 450 par mm³) et des charges virales initiales assez basses (environ 2,5 log copies par mL). Les patients des essais cliniques comme dans l'étude 2NN présentent généralement une réponse immunologique faible avec peu de lymphocytes CD4+ (en moyenne, 180 par mm³) et une charge virale élevée (4,7 log copies par mL) [27].

L'étude EuroSIDA est une étude européenne prospective et observationnelle incluant environ 16 000 patients infectés par le VIH-1 à travers l'Europe ainsi qu'en Israël et en Argentine. Les patients sont traités par deux inhibiteurs nucléosidiques associés à la névirapine ou à l'efavirenz ou au lopinavir. Vingt-quatre pour cent des patients ont débuté un traitement par névirapine contre 47% par efavirenz et 29% par lopinavir au 1^{er} janvier 2000 [35]. Contrairement à cette étude, la proportion de patients traités par névirapine est plus importante au CHU de Limoges (53% des cas). Ce phénomène est dû à un facteur local et aux préférences de prescription des cliniciens du CHU de Limoges.

1.2 Efficacité virale

L'étude SENC est une petite étude prospective, dont les résultats ont été publiés en 2002, comparant l'efficacité sur la charge virale de la névirapine et de l'efavirenz associés tous deux à la stavudine et à la lamivudine chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral. Chez les 36 patients « névirapine » et les 31 patients « efavirenz », respectivement 64% et 74% des patients présentent une charge virale indétectable (moins de 50 copies par mL) mais la différence n'est pas statistiquement significative [36].

Une étude française rétrospective publiée en 2011 compare l'efficacité sur la charge virale des deux médicaments (névirapine et efavirenz) associés tous deux au tenofovir et à l'emtricitabine chez des patients présentant une charge virale inférieure à 50 copies depuis au moins six mois. Le groupe traité par l'efavirenz comporte 90

personnes contre 75 pour les patients prenant de la névirapine. Les résultats de l'étude indiquent que les patients traités par la névirapine ont plus souvent une charge virale inférieure à 1 copie par mL que le groupe traité par l'efavirenz (81% contre 56%). Les traitements antirétroviraux associés étant identiques dans les deux groupes, il s'agit bien de l'efficacité propre à l'INNTI et non de l'action de la trithérapie dans sa globalité. Cela peut s'expliquer par le fait que la névirapine a une meilleure pénétration dans les compartiments profonds que l'efavirenz. Par conséquent, cette molécule agit mieux sur la réplication virale dans ces compartiments et elle diminue plus la charge virale résiduelle [37].

Une étude américaine a inclus 380 patients entre 1998 et 2003 dont 106 traités par névirapine, 138 patients par efavirenz et le reste par un inhibiteur de protéase. La moitié des patients sont naïfs de traitement antirétroviral. Au total, seulement 128 patients ont présenté au moins un blip viral. Il n'existe pas de différence au niveau de la survenue des blips entre les patients traités par INNTI et ceux prenant des IP (34% des patients en moyenne). Les résultats ne sont pas détaillés et la proportion de patients prenant de la névirapine ou de l'efavirenz n'est pas indiquée. En moyenne, un blip survient après 50 mois de traitement par INNTI (contre 26 à 31 mois dans notre étude). Nos résultats montrent que 26% des patients prenant de la névirapine ont présenté au moins un blip contre 22% des patients traités par efavirenz (après six mois de charge virale indétectable en début de traitement). Concernant le groupe de patients traités par INNTI, 22% ont présenté un seul blip, 11% deux blips et 2% au moins trois blips. Dans notre étude, un seul blip est apparu dans 16% des cas, deux blips dans 4% des cas et au moins trois blips pour seulement 2 patients. Les blips surviennent donc plus tôt dans notre étude mais ils sont moins fréquents [33].

La proportion de patients présentant un échec virologique est également identique dans les deux groupes de patients de l'étude américaine. Ce phénomène ne semble avoir aucun lien avec l'apparition de blips. Dans notre étude, seulement 5 à 6% des blips étaient suivis d'un échec virologique. Les blips viraux sont donc des phénomènes fréquents, survenant chez environ un tiers des patients. Ils n'ont pas de conséquence au niveau de l'efficacité virale du médicament car ils ne sont pas prédictifs de la survenue d'un échec virologique. Leur apparition ne constitue donc pas une indication à la modification du traitement [33].

Dans l'étude 2NN, 19% des patients sous névirapine, comme dans notre étude, présentent un échec virologique contre 15% des patients sous efavirenz (11% dans notre étude). La différence est également statistiquement significative ($p=0,03$) [27].

L'étude FIRST, réalisée entre 1999 et 2005, montre que l'efavirenz est moins associée à un échec virologique dû à une résistance au traitement que la névirapine [38]. Dans notre étude, le même constat est fait. En effet, 17% des patients

« névirapine » (n=38) présentent un échec virologique associé à une résistance au traitement contre 9% des patients « efavirenz » (n=18). La différence est ici statistiquement significative (p=0,004).

Les résultats de ces deux dernières études vont dans le même sens que la nôtre : l'efavirenz entraîne moins d'échec virologique que la névirapine de façon significative.

De larges études observationnelles, réalisées sur des dizaines de milliers de patients, ont rapporté, quant à elles, une supériorité de l'efavirenz sur la névirapine notamment sur le délai de survenue d'un échec virologique ou encore sur la vitesse de diminution de la charge virale [39,40]. Ces données sont cohérentes avec nos résultats qui montrent que les échecs liés à la névirapine surviennent plus rapidement (même si cela n'est pas statistiquement significatif). Néanmoins aucune explication n'a été donnée concernant la supériorité de l'efavirenz sur la survenue des échecs virologiques.

Les résultats de ces études sont difficiles à comparer en termes d'efficacité : les recommandations concernant la composition des trithérapies ont été régulièrement modifiées au cours de ces dernières années, les traitements associés sont donc différents en fonction de la date de début d'étude (études réalisées entre 1999 et aujourd'hui).

1.3 Tolérance

Les résultats de l'étude NEFA montrent, qu'après 48 semaines de traitement, 17% des patients prenant de l'efavirenz (contre 16% dans l'étude 2NN, 30% pour l'essai EuroSIDA et 26% dans notre étude) ont présenté un arrêt du traitement à la suite de la survenue d'effets indésirables. Concernant les patients traités par névirapine, ils sont également 17% à interrompre leur traitement pour intolérance dans l'étude NEFA contre 21% dans l'étude 2NN, 23% pour l'étude EuroSIDA et 18% d'après nos résultats. Il n'existe pas de différence entre les deux traitements dans le cas des études NEFA et 2NN alors que, pour l'essai EuroSIDA et notre étude, la différence est statistiquement significative et en faveur de la névirapine (p=0,02) [27,34,35].

Des taux comparables de résistance au traitement ont été détectés pour les deux groupes de patients dans l'étude EuroSIDA. Dans notre étude, les patients sous névirapine présentent une résistance dans 23% des cas (n=52) contre 15% pour l'efavirenz (n=29). La différence est légèrement significative (p=0,047). Les deux études sont donc en contradiction concernant la survenue de résistances au traitement [23].

Des troubles psychiatriques ou du système nerveux central (SNC), conduisant à l'arrêt du traitement, sont apparus chez 7% des patients « efavirenz » contre 6% pour la névirapine dans l'étude 2NN [27]. Dans notre étude, cela concerne 17% des patients « efavirenz » (n=37) et aucun des patients « névirapine ». Un quart des cas de toxicité à l'efavirenz correspondent à une atteinte ou des troubles du système nerveux central dans l'étude EuroSIDA, comme dans notre étude, où l'atteinte neurologique représente la majorité des effets secondaires liés à la prise de l'efavirenz [35].

De même, les éruptions cutanées concernent 2% des patients traités par efavirenz (1,5% dans notre étude) et 3% des patients traités par névirapine (7% selon nos résultats) [27]. Le nombre de patients concernés étant inférieur à 5 dans la cohorte « efavirenz », les analyses statistiques n'ont pas été réalisées pour nos patients. Les deux groupes pour l'étude 2NN sont comparables.

Au sujet de la tolérance, une étude concernant la toxicité hépatique des deux médicaments indique que la névirapine est plus hépatotoxique que l'efavirenz [30]. C'est la conclusion également de nombreuses autres études dont les études présentées dans le RCP de la névirapine. En ce qui concerne les cytolyses, il est à noter que les résultats de notre étude ne montrent pas de différence entre les deux traitements contrairement aux essais cliniques où les résultats sont toujours en défaveur de la névirapine. Dans l'étude 2NN, il a été retrouvé une hépatotoxicité sévère pour 8% des patients « névirapine » contre 4% des patients « efavirenz ». Ces valeurs sont supérieures aux nôtres : nous avons retrouvé une cytolyse sévère chez seulement six patients de l'étude (après l'exclusion des patients co-infectés par les virus des hépatites B ou C). Il existe une incidence significativement plus élevée de toxicité hépatique de la névirapine versus efavirenz dans l'étude 2NN [27].

Concernant les motifs d'arrêt de traitement, nos données montrent que 4% des patients traités par névirapine (n=10) et 1% de ceux prenant de l'efavirenz (n=2) ont interrompu leur traitement pour cause d'intolérance hépatique. Mais les effectifs sont trop faibles pour réaliser une comparaison statistique.

Dans les monographies des médicaments, la névirapine est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique alors que l'efavirenz peut être administrée sans problème chez ces patients. La différence aurait dû être évidente dans notre étude. Pourtant, sur les 421 patients, rien ne différencie les deux traitements concernant la tolérance hépatique. Concernant la survenue des cytolyses sévères, il est également impossible de conclure avec le nombre trop faible de patients dans l'étude.

2. CRITIQUE DE L'ÉTUDE

2.1 Points positifs

Dans la cohorte étudiée ici, la proportion de femmes est plus importante que dans d'autres études [34]. Or, il semblerait que le sexe des patients peut influencer sur la tolérance des traitements antirétroviraux. Des études montrent que les femmes seraient plus à risque de développer une réaction cutanée ou une hépatotoxicité liée à la prise de névirapine [41]. En effet, il semblerait qu'une diminution de la clairance de la névirapine existe chez les femmes [26]. Les résultats de notre étude ne montrent aucune différence concernant la survenue d'atteinte cutanée ou hépatique sévère entre les patients de sexe féminin et ceux de sexe masculin. Onze pour cent des femmes présentent un effet secondaire cutané sévère entraînant l'arrêt du traitement (n=8), contre 5% des hommes (n=8) ; la différence n'est statistiquement pas significative : $p=0,09$. Il en est de même pour les atteintes hépatiques ($p=0,2$). Cette affirmation sur la différence entre les deux sexes ne semble donc pas se vérifier en ce qui concerne les atteintes sévères ayant un réel impact sur la poursuite du traitement antirétroviral.

Cette étude correspond à une évaluation des INNTI dans la « vraie vie », chez des patients non sélectionnés sur les critères très drastiques des essais cliniques. Il s'agit de patients réels qui peuvent changer de traitement régulièrement. Les durées de suivi sont plus longues dans notre étude (depuis la commercialisation des molécules). Au contraire, dans la majorité des études citées tout au long de la thèse, le suivi des patients est beaucoup plus court. Par exemple, dans les études publiées, les patients vont prendre un traitement unique pendant généralement un ou deux ans [13,31,32]. Dans l'étude présentée ici, certains patients sont traités par un INNTI depuis 12 ans sans interruption. Bien que les deux médicaments aient été commercialisés avec un an d'écart, les deux populations sont statistiquement comparables en ce qui concerne la durée de traitement. Le temps moyen de suivi des patients dans cette étude est de 3,9 ans (durées variant entre 1 jour et 12,3 ans).

Malgré des critères d'inclusion relativement peu nombreux, les deux cohortes de patients étudiées dans cette thèse sont statistiquement comparables sur de nombreux critères épidémiologiques et biologiques testés (âge, sexe, charge virale, taux de lymphocytes CD4, durée de traitement, date de découverte de la séropositivité, etc...). La population de personnes infectées par le VIH suivie au CHU de Limoges est donc relativement homogène.

2.2 Points négatifs

L'évaluation réalisée dans cette thèse n'a pas pour prétention de démontrer la supériorité d'un médicament par rapport à un autre. Les critères d'inclusion sont très simples et peu nombreux, entraînant, par conséquent, beaucoup de biais dans l'analyse statistique et dans l'interprétation des résultats.

Le principal défaut de l'étude est l'absence de critères d'inclusion concernant les autres composants de la trithérapie antirétrovirale. Ce défaut est lié à la nature de l'étude dite rétrospective qui expose forcément à des biais de sélection. Tous les patients suivis au CHU de Limoges et prenant - ou ayant pris - l'un des traitements étudiés ont été automatiquement inclus pour cette étude afin de travailler à partir d'une cohorte de patients assez importante. Cela n'aurait pas été le cas si les patients inclus avaient été sélectionnés pour un profil particulier.

Par exemple, seuls les patients naïfs de tout traitement antirétroviral et débutant par l'un des deux traitements INNTI auraient pu être inclus. En effet, c'est ce qui est généralement fait dans les essais cliniques. Les tailles de cohorte auraient été, dans ce cas, de 15 patients pour la névirapine et de 26 patients pour l'efavirenz. Cela aurait été insuffisant pour réaliser des analyses statistiques exploitables. Cependant, ce n'était pas le but de l'étude, qui était de comparer les deux traitements dans la vie quotidienne.

L'analyse sur la survenue d'échec virologique aurait pu être plus poussée, notamment concernant l'observance. Il existe un moyen de vérifier que le patient prend correctement son traitement : le dosage plasmatique des médicaments (même si ce n'est pas son indication première). Aujourd'hui, grâce à la pharmacocinétique, il est possible de déterminer, en premier lieu, un sous-dosage (risque de sélection de souches virales résistantes) ou un surdosage (risque de survenue d'effets indésirables), comme la Figure 20 le montre. Ces variations de concentration peuvent être notamment liées à un polymorphisme génétique au niveau des enzymes du métabolisme ou encore au niveau des transporteurs de la molécule. C'est là tout l'intérêt de la pharmacogénétique : l'étude de l'influence du génotype sur la réponse du patient au médicament.

Au laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie du CHU de Limoges, des méthodes de dosage de la névirapine et de l'efavirenz ont été développées mais leur usage est malheureusement anecdotique. Un suivi thérapeutique pharmacologique est pourtant recommandé par de nombreux groupes d'experts afin d'optimiser la posologie de chacun de ces antirétroviraux [4].

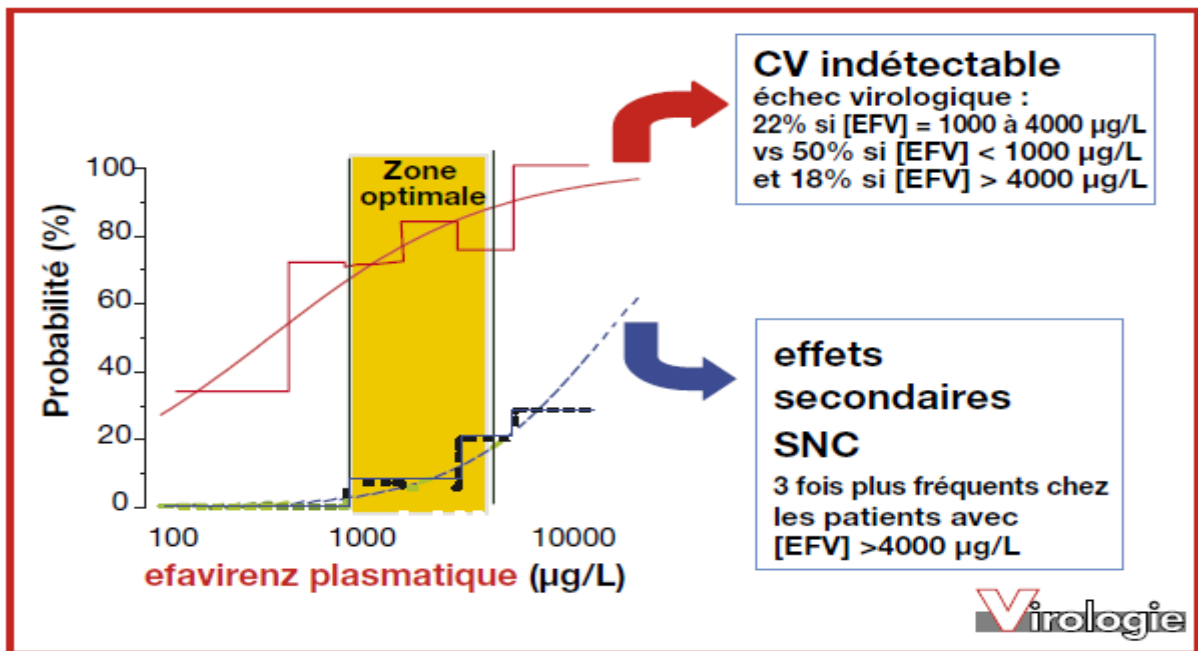


Figure 20 : Optimisation de la concentration plasmatique en efavirenz

La fréquence des bilans biologiques a posé problème dans notre étude. Les dosages de charge virale étaient, en général, seulement réalisés tous les quatre mois, avant chaque consultation au CHU de Limoges. Ce constat s'explique par le fait que cette étude est rétrospective. Les données de bilans biologiques correspondent aux données vraiment accessibles aux cliniciens dans la vie réelle et ne correspondent pas à une surveillance biologique approfondie du patient comme cela se voit au cours des essais cliniques.

CONCLUSION

Utilisés maintenant depuis plus de dix ans, les premiers Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI) font partie intégrante des thérapeutiques hautement actives (HAART) préconisées aujourd'hui. Ils sont néanmoins caractérisés sur un plan virologique par une faible barrière génétique et l'existence de nombreuses résistances croisées de classe rendant impossible leur utilisation séquentielle après un échec virologique.

Nous avons réalisé une étude observationnelle et rétrospective afin de comparer deux INNTI de première génération, la névirapine et l'efavirenz, en termes d'efficacité et de tolérance sur les patients suivis au CHU de Limoges. Au cours de cette étude, contrairement à certains essais cliniques où les patients ont des trithérapies identiques [37], les patients ont été sélectionnés avec peu de critères d'inclusion ce qui a conduit à un biais sur l'efficacité de la névirapine et de l'efavirenz. Par contre, ce choix nous a permis d'obtenir des groupes de patients plus importants et donc de faire une étude à plus grande échelle.

Les résultats de l'étude menée ici montrent, après démonstration de la comparabilité des deux cohortes sur de nombreux critères épidémiologiques et biologiques, que les patients traités par efavirenz présentent significativement moins d'échecs virologiques que ceux traités par névirapine. De plus, les échecs virologiques semblent survenir plus rapidement après le début du traitement pour la névirapine, bien que ceci ne soit qu'une tendance non démontrée statistiquement.

A contrario, la névirapine est mieux tolérée par les patients que l'efavirenz car elle entraîne moins d'arrêts de traitement pour effets secondaires. Mais, concernant les résistances au traitement, les patients traités par efavirenz semblent toutefois en présenter moins.

L'intérêt pour la famille des Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse persiste, puisque la recherche se poursuit : en effet, de nombreuses molécules sont actuellement en évaluation pré-clinique ou clinique : IDX899, RDEA806 ou UK-4536061 [2]. Ces molécules de « troisième » génération sont caractérisées par une activité *in vitro* sur des virus résistants aux INNTI de première génération (névirapine et efavirenz) et par un bon profil de tolérance. La commercialisation récente de la rilpivirine (INNTI de deuxième génération) en France risque également d'entraîner le déclin des molécules les plus anciennes de la classe.

Des molécules antirétrovirales continuent donc à être développées en attendant toujours la découverte providentielle d'un vaccin commercialisable contre le VIH.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CDC. « First Report of AIDS ». *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2001. Vol. 50, n°21, p. 429.
- [2] GIRARD P.-M., KATLAMA C., PIALOUX G. *VIH édition 2011*. Doin Editions. 2011. 727 p.
- [3] ROGEZ J.-P. *SIDA et autres infections sexuellement transmissibles*. Hermann. 2008.
- [4] YENI P. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH*. La Documentation Française. 2010.
- [5] *Données épidémiologiques sur l'infection à VIH et les IST*. Institut de Veille Sanitaire, 2011.
- [6] CARCELAIN G. *Immunopathologie et infection VIH*.
- [7] GLUCKMAN J. « Mécanismes immunopathologiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ». *La Revue de Médecine Interne*. 1996. Vol. 17, n°4, p. 313-320.
- [8] PANTALEO G. « New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection ». *New England Journal of Medicine*. 1993. Vol. 328, n°5, p. 327-335.
- [9] GILQUIN J. « Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (partie 1) ». *Transcriptases*. 1999. n°71.
- [10] DELFRAISSY J.-F., GOUJARD C. « Les inhibiteurs de protéase : Caractéristiques, molécules, essais cliniques ». *Transcriptases*. 1999. n°71.
- [11] DARIOSECQ J.-M., TABURET A.-M., GIRARD P.-M. *Infection VIH - Mémento thérapeutique 2009*. Doin Editions. 2009.
- [12] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS). *Avis de la Commission de la Transparence*. FUZEON : Avis du 30 juin 2004 et du 18 janvier 2012. CELSENTRI : Avis du 11 juin 2008. ISENTRESS : Avis du 2 avril 2008.
- [13] CABY F., KATLAMA C. « Une nouvelle génération d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH : données cliniques ». *Virologie*. 2008. Vol. 12, n°spécial, p. 45-52.

- [14] CHÉRET A., GUILLEMONT J., DE BÉTHUNE M. P. « Historique, structure, mécanismes d'action et nouvelles molécules ». *Virologie*. 2008. Vol. 12, n°spécial, p. 7-14.
- [15] DELAUGERRE C., CHAIX M. L. « Résistance du VIH aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ». *Virologie*. 2006. Vol. 10, n°4, p. 255-266.
- [16] RAKHMANINA N. Y., VAN DEN ANKER J. N. « Efavirenz in the therapy of HIV infection ». *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010. Vol. 6, n°1, p. 95-103.
- [17] STELLBRINK H.-J. « Etravirine (TMC-125) : The evidence for its place in the treatment of HIV-1 infection ». *Core Evid*. 2010. Vol. 4, p. 149-158.
- [18] FORD N., LEE J., ANDRIEUX-MEYER I., CALMY A. « Safety, efficacy, and pharmacokinetics of rilpivirine : systematic review with an emphasis on resource-limited settings ». *HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)*. 2011. Vol. 3, p. 35-44.
- [19] SLUIS-CREMER N., TACHEDJIAN G. « Mechanisms of inhibition of HIV replication by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors ». *Virus Res*. 2008. Vol. 134, n°1-2, p. 147-156.
- [20] BALZARINI J. « Current status of the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 ». *Curr Top Med Chem*. 2004. Vol. 4, n°9, p. 921-944.
- [21] DEGRIS E. *Fiche d'information sur les médicaments antirétroviraux*. 2008. Disponible sur: < www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Viramune.pdf > (consulté le 10 juillet 2012)
- [22] *Résumé EPAR à l'attention du public - Viramune*. 2011. Disponible sur: < www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary > (consulté le 10 juillet 2012)
- [23] BANNISTER W. P., RUIZ L., COZZI-LEPRI A., MOCROFT A., KIRK O., STASZEWSKI S., LOVEDAY C., KARLSSON A., MONFORTE A. D'ARMINIO, CLOTET B., LUNDGREN J. D. « Comparison of genotypic resistance profiles and virological response between patients starting nevirapine and efavirenz in EuroSIDA ». *AIDS*. 2008. Vol. 22, n°3, p. 367-376.
- [24] *Prescribing information sustiva.pdf*. Disponible sur: < http://packageinserts.bms.com/pi/pi_sustiva.pdf > (consulté le 8 mars 2012)
- [25] GARRAFFO R. « Pharmacologie des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH ». *Virologie*. 2008. Vol. 12, n°spécial, p. 15-28.

- [26] COOPER C. L., VAN HEESWIJK R. P. G. « Once-daily nevirapine dosing : a pharmacokinetics, efficacy and safety review ». *HIV Med.* 2007. Vol. 8, n°1, p. 1-7.
- [27] VAN LETH F., PHANUPHAK P., RUXRUNGTHAM K., BARALDI E., MILLER S., GAZZARD B., CAHN P., LALLOO U. G., VAN DER WESTHUIZEN I. P., MALAN D. R., JOHNSON M. A., SANTOS B. R., MULCAHY F., WOOD R., LEVI G. C., REBOREDO G., SQUIRES K., CASSETTI I., PETIT D., RAFFI F., KATLAMA C., MURPHY R. L., HORBAN A., DAM J. P., HASSINK E., VAN LEEUWEN R., ROBINSON P., WIT F. W., LANGE J. M. A. « Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine : a randomised open-label trial, the 2NN Study ». *Lancet.* 2004. Vol. 363, n°9417, p. 1253-1263.
- [28] MAGGIOLO F. « Efavirenz : a decade of clinical experience in the treatment of HIV ». *J. Antimicrob. Chemother.* 2009. Vol. 64, n°5, p. 910-928.
- [29] « VIDAL | L'information de référence sur les produits de santé ». Disponible sur : < <http://www.vidal.fr/> > (consulté le 8 mars 2012)
- [30] STERN J. O., ROBINSON P. A., LOVE J., LANES S., IMPERIALE M. S., MAYERS D. L. « A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients ». *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2003. Vol. 34 Suppl 1, p. 21-33.
- [31] MONTANER J. S., REISS P., COOPER D., VELLA S., HARRIS M., CONWAY B., WAINBERG M. A., SMITH D., ROBINSON P., HALL D., MYERS M., LANGE J. M. « A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients : the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study ». *JAMA.* 1998. Vol. 279, n°12, p. 930-937.
- [32] RAFFI F., RELIQUET V., FERRÉ V., ARVIEUX C., HASCOET C., BELLEIN V., BESNIER J. M., BREUX J. P., GARRÉ M., MAY T., MOLINA J. M., PERRÉ P., RAGUIN G., ROZENBAUM W., ZUCMAN D. « The VIRGO study : nevirapine, didanosine and stavudine combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1-infected adults ». *Antivir. Ther. (Lond.)*. 2000. Vol. 5, n°4, p. 267-272.
- [33] SUNGKANUPARPH S., OVERTON E. T., SEYFRIED W., GROGER R. K., FRASER V. J., POWDERLY W. G. « Intermittent episodes of detectable HIV viremia in patients receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy regimens are equivalent in incidence and prognosis ». *Clin. Infect. Dis.* 2005. Vol. 41, n°9, p. 1326-1332.

- [34] MARTÍNEZ E., ARNAIZ J. A., PODZAMCZER D., DALMAU D., RIBERA E., DOMINGO P., KNOBEL H., RIERA M., PEDROL E., FORCE L., LLIBRE J. M., SEGURA F., RICHART C., CORTÉS C., JAVALOYAS M., ARANDA M., CRUCETA A., DE LAZZARI E., GATELL J. M. « Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection ». *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349, n°11, p. 1036-1046.
- [35] REEKIE J., REISS P., LEDERGERBER B., SEDLACEK D., PARCZEWSKI M., GATELL J., KATLAMA C., FÄTKENHEUER G., LUNDGREN J. D., MOCROFT A. « A comparison of the long-term durability of nevirapine, efavirenz and lopinavir in routine clinical practice in Europe : a EuroSIDA study ». *HIV Med.* 2011. Vol. 12, n°5, p. 259-268.
- [36] SHERAN M. « The nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors efavirenz and nevirapine in the treatment of HIV ». *HIV Clin Trials.* 2005. Vol. 6, n°3, p. 158-168.
- [37] HAÏM-BOUKOBZA S., MORAND-JOUBERT L., FLANDRE P., VALIN N., FOURATI S., SAYON S., LAVIGNON M., SIMON A., GIRARD P.-M., KATLAMA C., CALVEZ V., MARCELIN A.-G. « Higher efficacy of nevirapine than efavirenz to achieve HIV-1 plasma viral load below 1 copy/ml ». *AIDS.* 2011. Vol. 25, n°3, p. 341.
- [38] VAN DEN BERG-WOLF M., HULLSIEK K. H., PENG G., KOZAL M. J., NOVAK R. M., CHEN L., CRANE L. R., MACARTHUR R. D. « Virologic, Immunologic, Clinical, Safety, and Resistance Outcomes from a Long-Term Comparison of Efavirenz-Based Versus Nevirapine-Based Antiretroviral Regimens as Initial Therapy in HIV-1—Infected Persons ». *HIV clinical trials.* 2008. Vol. 9, n°5, p. 324–336.
- [39] KEISER P., NASSAR N., WHITE C., KOEN G., MORENO S. « Comparison of nevirapine- and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve patients : a cohort study ». *HIV Clin Trials.* 2002. Vol. 3, n°4, p. 296-303.
- [40] MUGAVERO M. J., MAY M., HARRIS R., SAAG M. S., COSTAGLIOLA D., EGGER M., PHILLIPS A., GÜNTARD H. F., DABIS F., HOGG R., DE WOLF F., FATKENHEUER G., GILL M. J., JUSTICE A., D'ARMINIO MONFORTE A., LAMPE F., MIRÓ J. M., STASZEWSKI S., STERNE J. A. C. « Does short-term virologic failure translate to clinical events in antiretroviral-naïve patients initiating antiretroviral therapy in clinical practice? ». *AIDS.* 2008. Vol. 22, n°18, p. 2481-2492.
- [41] CLARK R. « Sex differences in antiretroviral therapy-associated intolerance and adverse events ». *Drug Saf.* 2005. Vol. 28, n°12, p. 1075-1083.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de recueil de données pour un patient traité par efavirenz

ANNEXE 1

Fiche n° : traitement par SUSTIVA®/ATRIPLA®

Nom : _____ Prénom : _____ Sexe : _____ Age : _____

Médecin : _____ N° dossier : _____

Date de séropositivité : _____ Nadir des CD4 : _____ Charge virale initiale : _____

	Début du traitement			Arrêt	Indication	Blips			Réplication virale	Echec virologique
	Date	CV	CD4			Nb	Date	CV		
Efavirenz										
Traitements associés										

Motifs d'arrêt du traitement

Résistances	Intolérance	Optimisation du traitement	Autres motifs d'arrêt

Suivi de la cytolyse

Cytolyse : oui non

<u>Date</u>	ASAT	ALAT	<u>Date</u>	ASAT	ALAT

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Processus d'attachement du VIH sur un lymphocyte T CD4+ (image modifiée de la source : www.niaid.nih.gov).....	16
Figure 2 : Cycle du VIH (image modifiée de la source : www.aidseducator.org)	17
Figure 3 : Evolution naturelle de l'infection par le VIH [8]	21
Figure 4 : Cycle viral du VIH et cibles des médicaments antirétroviraux	23
Figure 5 : Structure chimique des INNTI de première génération	41
Figure 6 : Résultats des études DUET 1 et 2	44
Figure 7 : Sites de fixation des INNTI au niveau de la transcriptase inverse	46
Figure 8 : Sites des mutations des INNTI	50
Figure 9 : Répartition des patients selon la durée de traitement.....	64
Figure 10 : Survenue de blips en fonction du traitement	66
Figure 11 : Courbe de survie pour l'évènement « Blip » en fonction du traitement	67
Figure 12 : Survenue de répllication faible en fonction du traitement...	68
Figure 13 : Courbe de survie pour l'évènement « Répllication virale faible » en fonction du traitement.....	69
Figure 14 : Survenue d'échec virologique en fonction du traitement ...	70
Figure 15 : Courbe de survie de l'évènement « Echec virologique » en fonction du traitement.....	71
Figure 16 : Arrêt de traitement en fonction de la molécule	72
Figure 17 : Motifs d'arrêt de traitement	73
Figure 18 : Nature de l'intolérance en fonction du traitement.....	74
Figure 19 : Survenue de cytolyses hépatiques	75
Figure 20 : Optimisation de la concentration plasmatique en efavirenz	84

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse et apparentés	25
Tableau 2 : Inhibiteurs de protéase	29
Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques des antirétroviraux [4] ...	32
Tableau 4 : Bilan biologique réalisé avant l'introduction d'un traitement antirétroviral [4]	33
Tableau 5 : Recommandations pour l'instauration d'un traitement antirétroviral [4].....	34
Tableau 6 : Choix d'un premier traitement antirétroviral [4]	35
Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques des INNTI [25] (1 : biodisponibilité de la molécule ; 2 : taux de liaison aux protéines plasmatiques)	52
Tableau 8 : Critères démographiques des deux groupes de patients ...	62
Tableau 9 : Données statistiques sur la durée de traitement.....	63
Tableau 10 : Données statistiques sur la survenue de blips	65
Tableau 11 : Données en fonction de la nature de l'intolérance	73
Tableau 12 : Données statistiques en fonction des motifs d'arrêt	74

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	7
LISTE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	12
GENERALITES SUR LE VIH	14
1. HISTORIQUE	14
2. CLASSIFICATION	14
3. CYCLE VIRAL	15
3.1 Pénétration du virus dans la cellule	15
3.2 Réplication virale	16
4. EPIDEMIOLOGIE	17
4.1 Modes de transmission	17
4.2 En France	18
5. HISTOIRE NATURELLE DU VIH.....	19
5.1 Primo-infection.....	19
5.2 Latence	20
5.3 SIDA.....	20
6. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU VIH.....	21
6.1 Différentes classes d'antirétroviraux	21
6.1.1 Inhibiteurs de la transcriptase inverse	23
6.1.1.1 Analogues nucléosidiques : les INTI	23
6.1.1.1.1 Généralités	23
6.1.1.1.2 Mécanisme d'action.....	24
6.1.1.1.3 Molécules	24
6.1.1.1.4 Associations médicamenteuses.....	26

6.1.1.2	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	26
6.1.2	Inhibiteurs de protéase (IP)	27
6.1.2.1.1	Mécanisme d'action	27
6.1.2.1.2	Molécules	28
6.1.3	Enfuvirtide (T20, Fuzeon®)	29
6.1.4	Maraviroc (Celsentri®)	30
6.1.5	Raltégravir (Isentress®)	30
6.2	Différents schémas thérapeutiques	32
6.3	Résistances au traitement	35
6.3.1	Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)	36
6.3.2	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	36
6.3.3	Inhibiteurs de protéase (IP)	36
6.3.4	Enfuvirtide	37
6.3.5	Maraviroc	37
6.3.6	Inhibiteurs de l'intégrase	37
6.3.7	Tests de résistance	38
6.3.7.1	Tests phénotypiques	38
6.3.7.2	Tests génotypiques	38

LES INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)	40
1. DIFFERENTES MOLECULES	40
1.1 Historique	40
1.2 Généralités sur les INNTI	40
1.3 INNTI de première génération	41
1.3.1 Névirapine	41
1.3.2 Efavirenz	42
1.4 INNTI de deuxième génération	42
1.4.1 Etravirine	42
1.4.2 Rilpivirine	45
2. MECANISME D'ACTION	46
3. DELIVRANCE ET MODE D'AMINISTRATION	47
3.1 Efavirenz	47
3.2 Névirapine	48

4. RESISTANCES AUX INNTI	48
5. PHARMACOCINETIQUE	50
5.1 Efavirenz	50
5.2 Névirapine	51
6. EFFETS INDESIRABLES.....	53
6.1 Efavirenz	53
6.1.1 Troubles neurologiques	53
6.1.2 Troubles hépatiques	54
6.1.3 Tératogénicité.....	54
6.1.4 Autres effets secondaires	54
6.2 Névirapine	55
6.2.1 Atteinte hépatique.....	55
6.2.2 Troubles cutanés.....	55
6.2.3 Autres effets secondaires	55
INTRODUCTION A L'ETUDE OBSERVATIONNELLE	56
1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE	56
2. OBJECTIFS.....	56
2.1 Objectif principal	56
2.2 Objectifs secondaires	57
2.2.1 Motifs d'arrêt de traitement.....	57
2.2.2 Cytolyse hépatique	57
MATERIEL ET METHODES.....	58
1. DEFINITIONS.....	58
1.1 Blip.....	58
1.2 Réplication virale faible	59
1.3 Echec virologique	59
2. METHODES DE RECUEIL DES DONNEES.....	59
2.1 Données sur les patients	59
2.2 Données biologiques	60
3. ANALYSES STATISTIQUES	61
RESULTATS.....	62

1. PATIENTS	62
1.1 Démographie	62
1.2 Autres critères étudiés	63
2. EFFICACITE SUR LA CHARGE VIRALE	65
2.1 Blips	65
2.2 Réplication virale faible	67
2.3 Echec virologique	69
3. TOLERANCE AU TRAITEMENT	71
3.1 Arrêt du traitement.....	72
3.2 Arrêt du traitement pour intolérance.....	73
3.3 Autres motifs d'arrêt de traitement.....	74
3.4 Survenue de cytololyse hépatique.....	75
DISCUSSION.....	77
1. COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS AUX AUTRES ETUDES CLINIQUES	77
1.1 Caractéristiques des cohortes.....	77
1.2 Efficacité virale.....	78
1.3 Tolérance	80
2. CRITIQUE DE L'ETUDE	82
2.1 Points positifs.....	82
2.2 Points négatifs	83
CONCLUSION	85
BIBLIOGRAPHIE.....	87
ANNEXES	91
TABLE DES FIGURES	93
TABLE DES TABLEAUX	94
TABLE DES MATIERES	95
SERMENT DE GALIEN	99

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

ANALYSE RETROSPECTIVE DE L'EFFICACITE DE DEUX INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE, L'EFAVIRENZ ET LA NEVIRAPINE, DANS LE TRAITEMENT DU VIH AU CHU DE LIMOGES

Le VIH est encore aujourd'hui au centre de la recherche scientifique mondiale. De nombreux traitements efficaces existent désormais pour limiter la réplication virale dont la classe des Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI), étudiée ici.

L'objectif de l'étude est de comparer deux molécules de cette classe, la névirapine et l'efavirenz, en termes d'efficacité sur la charge virale et d'intolérance.

Au total, 421 patients ont été inclus dans cette étude dont 223 traités par la névirapine et 198 traités par l'efavirenz. Ces malades sont suivis dans le service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Limoges dans le cadre de leur séropositivité VIH. L'étude est observationnelle et rétrospective et porte sur les données à disposition dans les dossiers médicaux au 31 décembre 2010.

Les résultats statistiques montrent que les deux cohortes de patients sont globalement comparables, bien que le nombre de critères d'inclusion soit faible. Concernant l'efficacité sur la charge virale, il existe peu de différences entre les deux traitements sauf au niveau des échecs virologiques. L'efavirenz entraîne moins d'évènements de ce type et leur survenue tend à être moins rapide que pour la névirapine. Néanmoins, l'efavirenz est moins bien tolérée et cette intolérance conduit plus souvent à l'arrêt du traitement que l'intolérance à la névirapine.

Les deux médicaments sont donc efficaces pour maintenir l'indétectabilité de la charge virale mais la névirapine est tout de même mieux tolérée.

RETROSPECTIVE COMPARISON OF TWO NON-NUCLEOSIDE RETRO-TRANSCRIPTASE INHIBITORS, EFAVIRENZ AND NEVIRAPINE, FOR HIV TREATMENT AT CHU DUPUYTREN TEACHING HOSPITAL

HIV is still a worldwide public health problem. Among the treatments available, there is a growing family, known for its great efficacy and for its tolerability. This family is called the Non-Nucleoside Retro-Transcriptase Inhibitors. For a long period there were only 2 compounds: nevirapine and efavirenz which were widely prescribed. The goal of this study was to compare in the real life these two molecules.

We performed a retrospective study, in the infectious diseases department. The objectives were to compare the efficacy and the tolerability of these 2 molecules. All the patients who received during their therapeutic history one of these molecules were included. The period of the study began at the time of the first release of the molecules until December 31st, 2010. A total of 421 patients were included in the analysis (223 in the nevirapine group and 198 in the efavirenz group).

The results show that both groups were comparable. The main differences between the two treatments were: (i) a lower rate of treatment failure with efavirenz even if the efficacy is very good for both treatments, but (ii) a better tolerability of nevirapine.

These results are concordant with the previous studies on the same topics. However, our study took place in the real life and over a longer period, as some patients took these treatments for more than 12 years.

These treatments are still widely used in 2012 even if some other compounds of the same family were recently marketed such as etravirine and rilpivirine which are stronger or with fewer side effects.

Mots clés : VIH, névirapine, efavirenz, efficacité, tolérance, analyse rétrospective

Discipline : Pharmacie

**Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Dupuytren
2 avenue Martin Luther King
87042 Limoges cedex**