

LES INHIBITEURS DE LA PROTÉASE DU VIH OÙ EN EST-ON EN 2005 ?(*)

Corinne FERRAND ⁽¹⁾

Face à l'ampleur de la pandémie mondiale d'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) à la fin du siècle dernier, le monde pharmaceutique se devait de réagir rapidement en proposant des médicaments efficaces. Faute de pouvoir « éradiquer » le virus au sein d'un organisme infecté, la stratégie actuelle se base sur l'utilisation de multi-thérapies anti-rétrovirales ayant pour but de ralentir l'évolution de la maladie, notamment le passage au stade terminal de l'infection, le syndrome d'immunodéficience humaine (SIDA). En associant plusieurs molécules (jusqu'à quatre) ayant pour cibles différentes étapes clés du cycle répliatif rétroviral, on améliore les chances de stabiliser l'infection. Ces thérapies anti-rétrovirales (TARV), dont la mise en place et le suivi clinique s'avèrent parfois délicats, favorisent un contrôle de la charge virale et le maintien du statut immunologique des patients.

La mise sur le marché des premiers inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) à la fin des années 1990 a représenté une avancée majeure dans le traitement de l'infection. Les molécules de cette classe agissent sur l'une des étapes tardives du cycle répliatif du VIH en empêchant la maturation des protéines virales, favorisant ainsi la production de nouveaux virions non fonctionnels. Toutefois, l'utilisation clinique de ces inhibiteurs a coïncidé avec l'apparition d'effets indésirables chez les patients traités. Ces effets regroupés sous le terme général de syndrome lipodystrophique sont caractérisés par des perturbations

(*) *Manuscrit reçu le 18 mai 2005.*

(1) *Grand-rue 91, CH-1844 Villeneuve, Suisse. c.ferrand@bluewin.ch*

biologiques importantes touchant les métabolismes lipidique (dyslipémie) et glucidique (insulinorésistance voire diabète) associées ou non à une lipodystrophie pouvant se révéler « esthétiquement » invalidante. Les inhibiteurs de la protéase du VIH restent cependant très employés du fait de leur importante efficacité. De nombreuses équipes de recherche tentent actuellement de découvrir l'origine moléculaire précise de ces effets, tandis que le développement de nouveaux partenaires de la classe continue. L'une des dernières molécules mise sur le marché en 2004, l'atazanavir, se révèle ainsi être un nouvel « atout » thérapeutique, notamment parce qu'elle n'induit pas d'élévation lipidique chez les patients traités.

INTRODUCTION

Dans les années 1990, face à l'augmentation croissante du nombre de patients infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH), la mise en place de stratégies médicamenteuses a dû être réalisée rapidement, ceci afin de tenter d'endiguer la pandémie [1].

Le tropisme du VIH, virus de la famille des rétrovirus, est ciblé sur les lymphocytes T CD4⁺ (L_T CD4⁺) et son appartenance au genre des lentivirus lui confère un caractère latent. Il affaiblit progressivement le système immunitaire de son hôte jusqu'au développement du stade ultime de l'infection, le syndrome d'immunodéficience acquise ou SIDA [2].

Le développement des différentes classes de médicaments antirétroviraux (ARV) a été facilité par la découverte du cycle réplcatif du virus présenté dans la Figure 1. Après reconnaissance spécifique de la cellule à infecter, le VIH s'adsorbe et fusionne (*étape de pénétration virale*). Virus à ARN, il intègre son matériel génétique à l'ADN de la cellule-hôte après rétrotranscription (*étape de rétrotranscription*). Les protéines virales peuvent être alors synthétisées par l'hôte, maturées et assemblées pour produire de nouveaux virions infectants (*étapes de production, maturation et assemblage*). Les différentes classes d'antirétroviraux développées pour traiter l'infection par le VIH inhibent ainsi spécifiquement différentes étapes du cycle viral [3]. Ils sont quasi systématiquement utilisés en association afin d'obtenir une efficacité anti-virale optimum, en inhibant simultanément le cycle à plusieurs niveaux : très précoce (fusion), précoce (génique) et tardif (protéique).

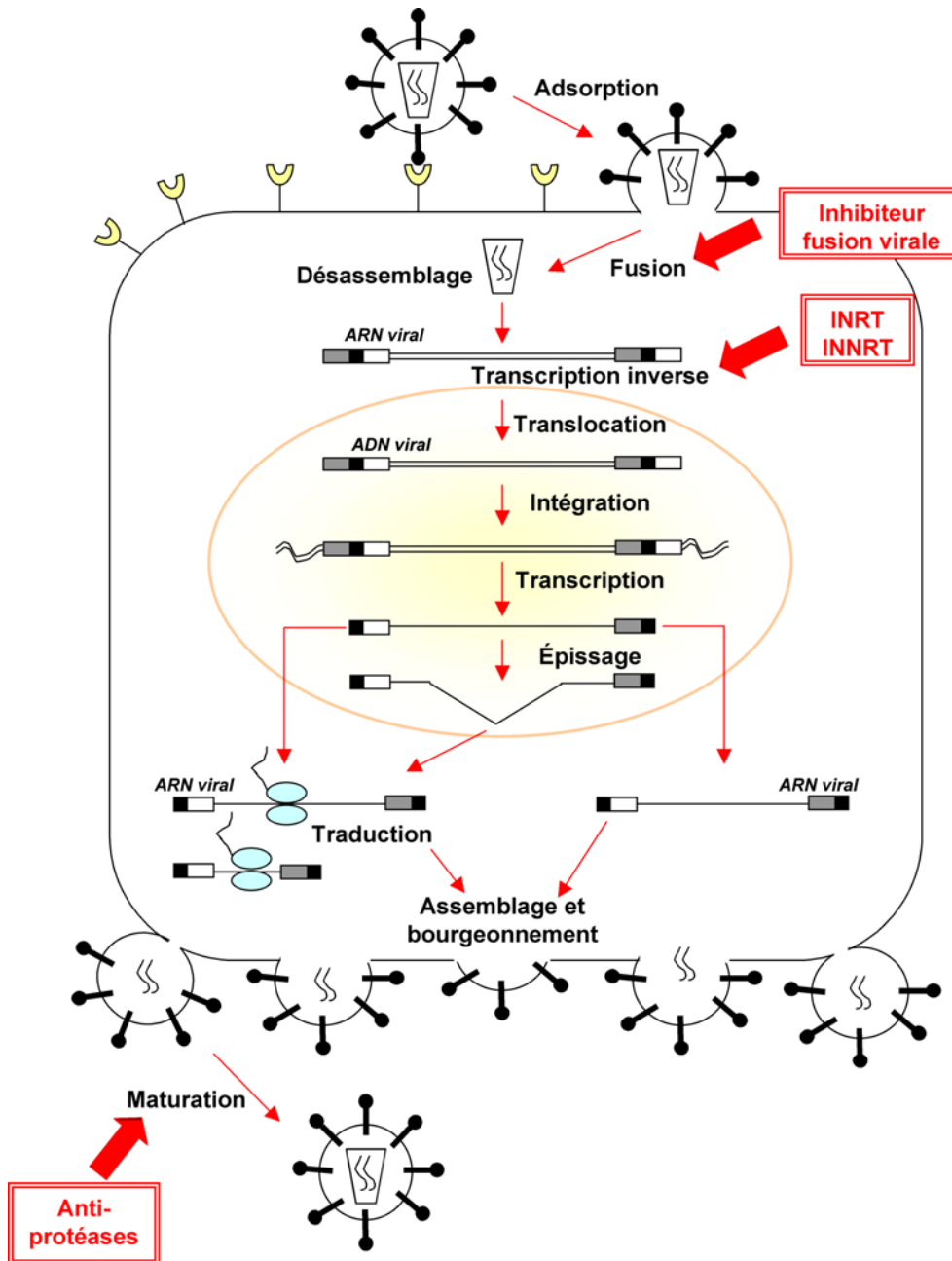


Fig. 1 : Action au sein du cycle répliatif du VIH des molécules anti-rétrovirales commercialisées.

INRT : inhibiteur de nature nucléosidique ou nucléotidique de la reverse transcriptase

INNRT : inhibiteur de nature non-nucléosidique et non-nucléotidique de la reverse transcriptase

- les inhibiteurs de la reverse transcriptase du VIH agissent à un stade précoce, en inhibant la rétrotranscription. Ils peuvent être de nature nucléosidique ou nucléotidique (INRT), ou de nature non-nucléosidique et non-nucléotidique (INNRT) [4]. Les molécules de cette classe ont été les premiers médicaments commercialisés, telle la zidovudine (ou AZT pour 3'-Azido-3'-DésoxyThymidine) analogue structural de la désoxythymidine.
- les inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) ont quant à eux une action plus tardive en inhibant la maturation virale. Leur introduction en 1996 dans l'arsenal thérapeutique anti-VIH a permis une importante réduction de la morbi-mortalité des patients infectés.
- les inhibiteurs de la fusion virale avec leur action très précoce représentent une nouvelle classe en développement. Ainsi, l'enfuvirtide (T20 – Fuzéon®), disponible depuis 2003, représente un nouvel acteur disponible pour enrichir et améliorer les stratégies et l'efficacité des associations anti-rétrovirales [5].

Cet article se propose de dresser une revue générale sur la classe des inhibiteurs de la protéase du VIH. Ces molécules entrant très fréquemment dans la composition des multi-thérapies antirétrovirales restent des éléments fondamentaux en prescription clinique. En effet, une grande majorité des individus infectés recevront un ou plusieurs inhibiteurs de la protéase au moins une fois au décours de leur TARV. Toutefois, ces médicaments présentent certaines caractéristiques et effets indésirables à ne pas négliger qui impliquent un suivi des patients traités. Il est donc intéressant de dresser un tableau précis de la classe en 2005, d'autant que de nouvelles molécules, telle l'atazanavir, viennent encore compléter la classe.

PRÉSENTATION CLINIQUE DE LA CLASSE DES INHIBITEURS DE LA PROTÉASE DU VIH

Médicaments disponibles

La recherche pharmaceutique a développé activement la classe des IP qui compte désormais huit molécules.

L'un des premiers inhibiteurs disponibles a été le Norvir® à la fin des années 1990. Le dernier IP commercialisé en 2005 est le Telzir® [6-7], pro-drogue d'un autre IP depuis bien longtemps disponible, l'Agenerase®. Le Tableau I présente les différents médicaments disponibles en 2005.

Tableau I : Inhibiteurs de la protéase du VIH commercialisés.

DCI (Dénomination Commune Internationale)	Spécialités	Formes galéniques disponibles	Dosages disponibles	Notes
Amprénavir	Agenerase®	capsules	50 mg/150 mg	
		solution buvable	15 mg/mL	
Atazanavir	Reyataz®	gélules	100 mg/150 mg /200 mg	
Fosamprénavir	Telzir®	comprimés pelliculés	700 mg	«pro-drogue» de l'amprénavir
		suspension buvable	50 mg/mL	
Indinavir	Crixivan®	gélules	200 mg/400 mg	
Lopinavir + Ritonavir	Kaletra®	capsules	133 mg + 33 mg	permet le boostage dans une même forme galénique
		solution buvable	80 mg/mL + 20 mg/mL	
Nelfinavir	Viracept®	comprimés pelliculés	250 mg/625 mg	le dosage à 625 mg n'est pas encore autorisé en Suisse
		flacon de poudre orale	50 mg/g	
Ritonavir	Norvir®	capsules	100 mg	
		solution buvable	80 mg/mL	
Saquinavir	Invirase®	gélules	200 mg	les capsules ne sont plus vendues en Suisse depuis 2004
	Fortovase®	capsules	200 mg	

Deux « innovations » récentes sont à notifier :







- premièrement, la sortie de l'association de deux inhibiteurs de la protéase sous une même forme galénique commercialisée sous le nom de Kaletra® (lopinavir et ritonavir à faible dose) qui a favorisé une amélioration du traitement, notamment au niveau de la compliance, en utilisant le nouveau concept de « boostage » pharmacocinétique ;
- et plus récemment encore, la sortie de l'atazanavir (Reyataz®), l'un des derniers IP ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché qui possède des propriétés bien particulières par rapport aux autres molécules de la classe, surtout en ce qui concerne les effets indésirables.

Schémas posologiques

Les patients sous multithérapies antirétrovirales doivent la plupart du temps respecter des schémas posologiques complexes, combinant répétitions multiples des prises quotidiennes et quantité importante de fractions médicamenteuses par prise (comprimés, gélules...). Les premiers IP disponibles n'échappaient pas à cette règle et nécessitaient un grand nombre de prises (Tableau II). Si on prend l'exemple du ritonavir (Norvir®), le patient se devait d'avalier six capsules en deux prises quotidiennes ; on pouvait même aller jusqu'à six capsules trois fois par jour pour le saquinavir (sous sa forme commerciale Fortovase®), ou huit capsules deux fois par jour pour l'amprénavir (Agenerase®). De plus, ces schémas posologiques complexes étaient le plus souvent accompagnés de restrictions alimentaires à respecter (estomac plein, repas riche en graisse...) pour obtenir une efficacité optimale du médicament.

Pour les patients traités, l'impact d'un traitement aussi lourd, fréquemment associé à une tolérance gastro-intestinale médiocre, se ressent bien souvent au niveau de l'observance. Or, les arrêts de traitement intempestifs ou bien encore le non respect du nombre de prises quotidiennes peuvent avoir des conséquences cliniques assez tragiques à long terme, à savoir reprise de l'infection avec hausse de la charge virale et diminution du taux de L_T CD4+.

Tableau II : Schémas posologiques des IP avec boostage.








Médicament		Posologie
Ritonavir Norvir®		6 capsules de 100 mg (soit 600 mg) 2 fois/j posologie à instaurer progressivement avec un repas ou durant les 2 h suivant un repas (estomac plein)
Nelfinavir Viracept®		5 comprimés de 250 mg (soit 1250 mg) 2 fois/j ou 3 comprimés de 250 mg (soit 750 mg) 3 fois/j avec un repas ou durant les 2 h suivant un repas (estomac plein)
Amprénavir Agénérase®		8 capsules de 150 mg (soit 1200 mg) 2 fois/j avec un repas pauvre en graisses ou en dehors des repas éviter un apport complémentaire en vitamine E
Indinavir Crixivan®		2 gélules de 400 mg (soit 800 mg) fois/j une à deux heures avant un repas à jeun de matière grasse (collation possible pauvre en matière grasse et en protéines de moins de 300 calories) hydratation indispensable au minimum 1,5 L d'eau par jour
Saquinavir Invirase®		3 gélules de 200 mg (soit 600 mg) 3 fois/j avec un repas ou durant les 2 h suivant un repas
Saquinavir Fortovase®		6 capsules de 200 mg (soit 1200 mg) 3 fois/j avec un repas ou juste après un repas (estomac plein) <i>plus efficace que l'invirase® sauf en cas de boostage avec le ritonavir où l'invirase® est alors mieux toléré</i>

Les industriels ont alors mis au point le « boostage », stratagème pharmacocinétique, ayant pour but d'améliorer les schémas posologiques et par la même la vie quotidienne des individus sous TARV. Cette stratégie qui

se base sur l'association d'une faible dose de ritonavir avec un autre inhibiteur de protéase, a été utilisée pour la première fois pour le développement du Kaletra® [8]. Elle est maintenant communément utilisée. Seul le nelfinavir continue d'être prescrit indépendamment du ritonavir car avec ce dernier le « boostage » s'est révélé inefficace.

On aboutit ainsi à une simplification des schémas posologiques (Tableau III) [9].

Tableau III : Schémas posologiques des IP avec boostage.

Médicament		Posologie
Lopinavir/ Ritonavir Kaletra®		3 capsules de 150 mg (soit 450 mg) 2 fois/j avec un repas ou durant les 2 h suivant un repas (estomac plein)
Nelfinavir Viracept®		5 comprimés de 250 mg (soit 1250 mg) 2 fois/j avec un repas ou durant les 2 h suivant un repas (estomac plein) non utilisé de façon boosté
Amprénavir + Ritonavir Agenerase® + Norvir®		4 capsules de 150 mg (soit 600 mg) + 1 capsule de ritonavir à 100 mg 2 fois/j avec un repas pauvre en graisses ou en dehors des repas / éviter un apport complémentaire en vitamine E
Fosamprénavir + Ritonavir Telzir® + Norvir®		1 comprimé de 700 mg + 1 capsule de ritonavir à 100 mg 2 fois/j avec un repas ou en dehors des repas
Indinavir + Ritonavir Crixivan® + Norvir®		2 gélules de 400 mg (soit 800 mg) + 1 capsule de ritonavir à 100 mg 2 fois/j une à deux heures avant un repas / hydratation indispensable au minimum 1,5 L d'eau/jour
Saquinavir + Ritonavir Invirase® + Norvir®		5 gélules de 200 mg (soit 1000 mg) + 1 capsule de ritonavir à 100 mg 2 fois/j avec un repas ou durant les 2 h suivant un repas
Saquinavir + Ritonavir Fortovase® + Norvir®		5 capsules de 200 mg (soit 1000 mg) + 1 capsule de ritonavir à 100 mg 2 fois/j

Par exemple, les patients prennent maintenant quatre capsules d'amprénavir (plus une de ritonavir) au lieu des huit auparavant, toujours en deux prises quotidiennes. Seulement deux prises de trois capsules par jour sont nécessaires avec le Kaletra®. Mieux encore, il est désormais possible pour les patients de n'avoir qu'une mono-prise quotidienne (« once-daily ») grâce à la mise sur le marché du Reyataz®. De plus, les doses administrées étant plus faibles pour une efficacité identique voire supérieure, la tolérance s'en trouve améliorée en conséquence.

CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES DES INHIBITEURS DE LA PROTÉASE DU VIH

Mode d'action et efficacité

La protéase du VIH appartient à la famille des protéases aspartiques. C'est une molécule symétrique composée de deux chaînes polypeptidiques. Elle est active sous forme homodimérique, mais les monomères sont inactifs. Cette enzyme possède un rôle central dans le cycle viral en réalisant le clivage protéolytique de différents précurseurs peptidiques viraux produisant à la fois des protéines structurales et fonctionnelles nécessaires à la formation de nouveaux virions [10]. Elle a été considérée comme une cible potentielle d'intérêt pour un traitement antiviral à partir de 1986. De ce fait, plusieurs inhibiteurs ont été conçus avec une approche rationnelle de type « design moléculaire ».

Les inhibiteurs de la protéase du VIH sont tous des peptidomimétiques de la classe des azapeptides (Figure 2). Ils se fixent sur le site actif de la protéase virale et l'empêchent de catalyser le clivage des polypeptides viraux. La maturation protéique étant altérée, les virions formés et relargués sont inactifs et non-infectieux [11-12].

Cette classe de molécules est caractérisée par une activité anti-virale importante, se traduisant par une diminution durable et marquée de l'ARN plasmatique viral et s'accompagnant d'une élévation des L_T CD4+ circulants. La pénétration intracellulaire des inhibiteurs de la protéase est bonne, y compris dans les macrophages et les cellules dendritiques. Ils ne nécessitent pas d'étape d'activation préalable. Ces agents sont actifs *in vitro* contre le VIH à des concentrations nécessaires pour réduire la production virale de 50 % (CI₅₀) allant de 2 à 60 nM. Les inhibiteurs de la protéase ont

une grande spécificité vis-à-vis de la protéase virale. Ils ne sont pas ou peu actifs *in vitro* sur les protéases cellulaires ($K_i > 10000$ nM pour la rénine et la pepsine). Les protéases cellulaires sont des enzymes extrêmement répandues et le fait qu'elles ne soient pas des cibles des inhibiteurs de protéase laissait espérer une toxicité plus faible qu'avec les INRT, qui interfèrent avec les polymérase cellulaires (toxicité mitochondriale).

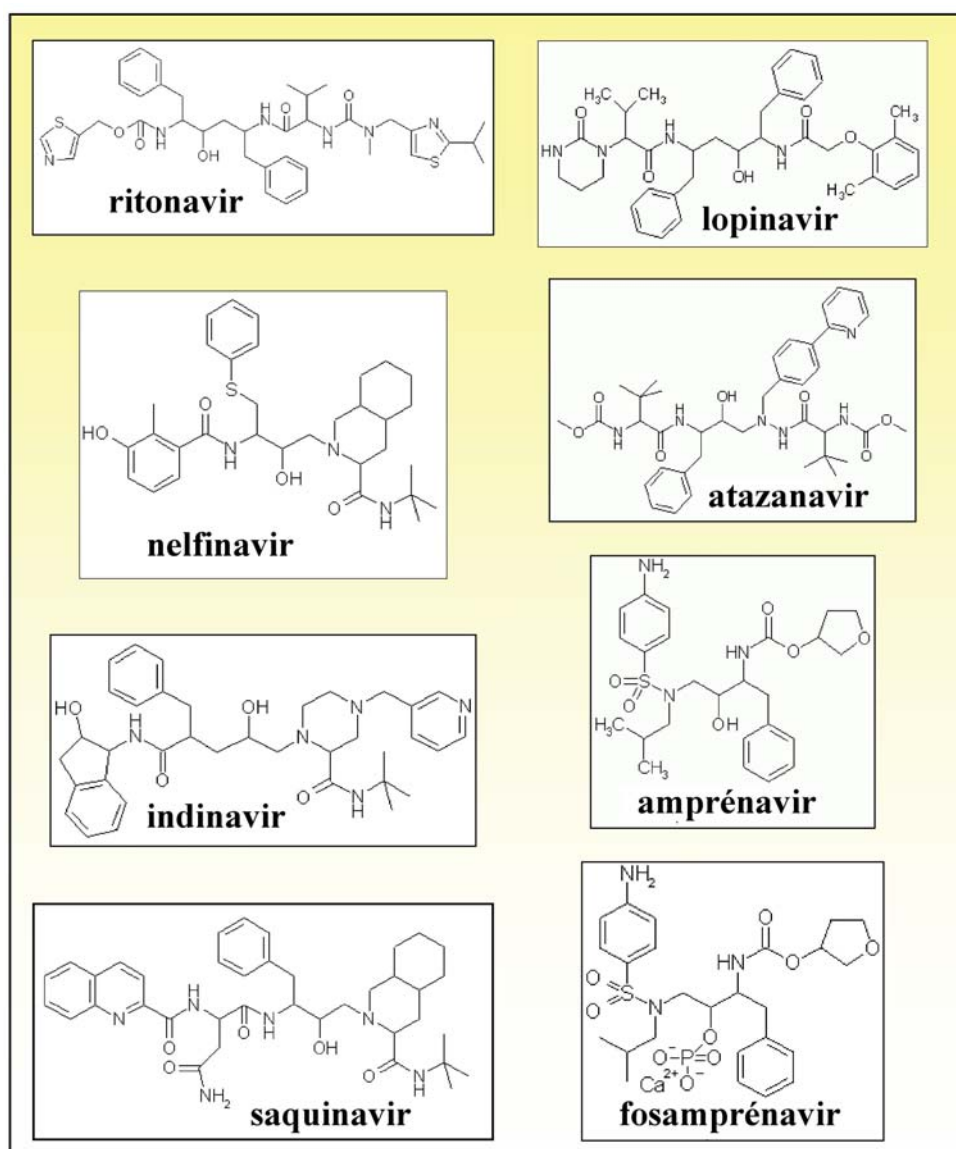


Fig. 2 : Structures chimiques des inhibiteurs de la protéase du VIH.

Propriétés pharmacocinétiques et « boostage »

Chacun des IP possède ses propres caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques. De caractère plutôt lipophile, ils possèdent en général une biodisponibilité médiocre étant à l'origine de volumineuses formulations galéniques et d'un nombre important de prises journalières [13].

C'est pourtant grâce à une autre de leur propriété pharmacocinétique que la biodisponibilité des IP a pu être améliorée. En effet, ces derniers possèdent une caractéristique commune particulière, à savoir que leur métabolisme principal est réalisé majoritairement au niveau hépatique par l'isoforme 3A4 du cytochrome p450 (ou cyp3A4) et qu'ils sont tous des inhibiteurs des cytochromes p450 [14-17]. L'effet inhibiteur du cyp3A4 est d'intensité variable selon l'IP considéré, mais il est maximal avec le ritonavir.

Cette action inhibitrice du ritonavir est paradoxalement utilisée dans un but favorable afin d'augmenter les concentrations plasmatiques d'autres IP associés. Ce phénomène s'appelle le « boostage » [9,18].

En effet, l'inhibition du cyp3A4 induite par une faible dose de ritonavir permet un ralentissement du métabolisme de l'IP qui lui est associé. La concentration plasmatique et le temps de demi-vie de ce dernier sont alors augmentés. Il s'agit de l'un des effets favorables du « boostage » par le ritonavir. Le second concerne l'absorption intestinale. En effet, le ritonavir est également un substrat d'un transporteur intestinal, la p-glycoprotéine (ou pGp) [19], protéine membranaire de la famille des ABC (ATP-Binding Cassette transporter) responsable de l'efflux actif de certains xénobiotiques à caractère lipophile. L'utilisation du ritonavir comme « booster » permet ainsi une augmentation de l'absorption (utilisation de doses moins importantes), ainsi qu'une diminution de la métabolisation de l'IP qui lui est associé (maintien durable d'une concentration plasmatique optimale et ainsi diminution du nombre de prises).

Cependant, si l'efficacité des produits peut s'accroître, leur toxicité également. Les IP peuvent ainsi interférer avec le métabolisme de certaines substances administrées conjointement [20]. Certaines associations s'avèrent contre-indiquées, du fait d'un risque important de toxicité, d'autres nécessitent un ajustement posologique [21]. Les conséquences cliniques pratiques sont une nécessité de choix et de surveillance lors d'associations médicamenteuses incluant des IP.

Interactions médicamenteuses

Actuellement les IP sont majoritairement tous utilisés « boostés » par le ritonavir. Étant donné que ce dernier est un inhibiteur du cyp3A4 considérablement plus puissant que les autres molécules de la classe, son profil d'interaction métabolique pourrait ainsi être prédominant. Les principales interactions corrélées avec la prise d'IP sont présentées ci-après.

Les IP principalement métabolisés par le cyp3A4 ne devraient pas être co-administrés avec d'autres médicaments considérés comme inducteurs du cyp3A4, en raison d'un échec probable du traitement (réduction des concentrations plasmatiques des IP et diminution de leur effet thérapeutique) accompagné d'un possible développement accéléré de résistance. Cela concerne particulièrement la carbamazépine, le phénytoïne, le phénobarbital, la primidone et le topiramate [22]. L'emploi de rifampicine est contre-indiqué avec les IP car cette dernière diminue d'environ 90 % les concentrations plasmatiques de la plupart des IP [23].

Les IP en tant que substrats inhibiteurs du cyp3A4 ne doivent pas être administrés avec des médicaments eux-aussi substrats du cyp3A4 ayant un index thérapeutique étroit. C'est le cas par exemple de la terféndine, du bépridil ou des dérivés de l'ergot de seigle [24]. L'utilisation combinée des inhibiteurs calciques (type vérapamil ou diltiazem) avec des IP est également contre-indiquée, notamment du fait d'un risque d'anomalies cardiaques (allongement significatif de l'intervalle PR). La co-administration des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (famille des statines) principalement métabolisés par le cyp3A4 (principalement lovastatine, simvastatine, atorvastatine) avec les IP est contre-indiquée du fait d'un risque accru de rhabdomyolyse [25-27]. C'est pourquoi l'usage de ces hypocholestérolémiants n'est pas forcément recommandé en cas d'apparition de désordres lipidiques sous IP.

Les IP ne devraient pas être utilisés en même temps que les contraceptifs oraux, le ritonavir diminuant les concentrations d'éthinylestradiol lors d'un traitement simultané. Il est ainsi conseillé d'utiliser des méthodes alternatives fiables de contraception [28].

Les interactions médicamenteuses avec les IP étant vastes, l'introduction d'une nouvelle substance devra se faire avec précaution et sous surveillance, comme chez tous les patients fortement polymédicamentés.

Résistance virale

La survenue de résistances médicamenteuses est un problème majeur lors des thérapies antirétrovirales contre le VIH. Ce virus présente des séquences d'acides aminés hautement mutables [29-30]. Des mutations peuvent survenir, rendant le VIH résistant aux IP sans pour autant annuler la fonction enzymatique de la protéase virale. Des mutations conférant un profil de résistance ont été rapportées pour tous les IP. Il est indispensable de maintenir une concentration plasmatique en IP supérieure à celle requise pour supprimer totalement la réplication virale, ceci afin d'éviter le développement de résistance et assurer une efficacité constante. La résistance croisée entre les IP et les INRT/INNRT est peu probable du fait de l'implication de cibles enzymatiques différentes.

EFFETS INDÉSIRABLES DE INHIBITEURS DE LA PROTÉASE DU VIH

Syndrome lipodystrophique

Les TARV ont favorisé une importante diminution du taux de mortalité des individus infectés par le VIH en permettant l'amélioration de la survie et du statut nutritionnel des patients traités. Cependant, les perturbations des métabolismes glucidique, protéique, énergétique et lipidique, déjà rapportées avant l'ère de la TARV, sont devenues plus fréquentes après l'introduction des thérapies anti-rétrovirales [31-32].

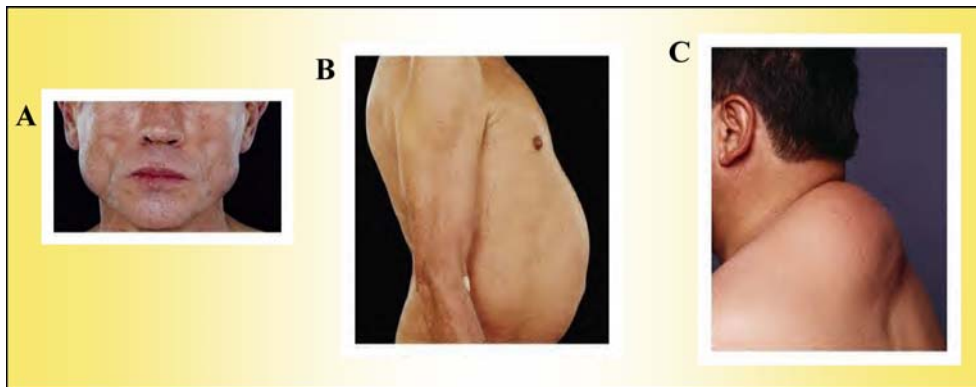
L'ensemble des symptômes associés aux perturbations métaboliques induites par les TARV chez les patients infectés est regroupé sous le terme général de « syndrome lipodystrophique » (Tableau IV) [33]. Ce syndrome associe des anomalies cliniques et des anomalies biologiques, pouvant toutefois être dissociées. Il apparaît clairement que les IP, mais également les analogues nucléosidiques, contribuent aux anomalies métaboliques du syndrome lipodystrophique.

Pour décrire le syndrome, il est judicieux de parler d'une part d'anomalies « cliniques » et d'autre part d'anomalies « biologiques ».

Tableau IV : Anomalies et symptômes du syndrome lipodystrophique induit par les thérapies anti-rétrovirales (TARV).

<p>1- Perte de graisse localisée sur les extrémités (bras - jambes) – la face – les fesses – le tronc <u>Critères cliniques à prendre en compte :</u> *Face : atrophie des boules de Bichat, tempes creusées, orbites enfoncées, arcade zygomatique proéminente *Bras et jambes : maigreux sur visualisation d'un réseau veineux non variqueux et sur visualisation musculaire et osseuse *Fesses : diminution des plis cutanés sur visualisation musculaire, perte des contours, évidement des masses graisseuses <u>Critères majeurs retenus pour définir la lipoatrophie :</u> atrophie des joues sur visualisation d'un réseau veineux aux membres inférieurs, perte de contour des fesses</p>
<p>2- Accumulation de graisse concerne cinq localisations : augmentation du tour de taille, gynécomastie, bosse de bison, lipomes, accumulation de graisse faciale et cervicale <i>Le recueil de ces informations peut être obtenu par : notification par le patient, estimation par le médecin, photographies standardisées ou rapportées par le patient, mesure anthropométrique : plis cutanés, rapport taille sur hanche, circonférence du cou, imagerie (IRM-scanner-DEXA-mammographie-échographie)</i></p>
<p>3- Anomalies lipidiques <u>Dosages</u> : triglycérides et cholestérol total à jeun depuis 12 heures, LDL et HDL cholestérol optionnel <i>Les variations des dosages par rapport à la valeur initiale au début de la TARV sont importantes à recueillir</i></p>
<p>4- Anomalies glucidiques <u>Dosages</u> : glycémie à jeun (12 heures), test de tolérance au glucose (glycémie 2 heures après absorption de 75 g de glucose), insuline à jeun et 2 heures après charge en sucre (75 g), test de HOMA <i>En outre, la présence d'antécédents personnels ou familiaux de diabète doit être notée ainsi que l'indice de masse corporelle (IMC poids/taille)</i></p>
<p>5- Autres informations concernant des manifestations susceptibles d'avoir un lien avec le syndrome lipodystrophique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypertension artérielle (HTA) - sécheresse cutanée - perte de cheveux - ongle incarné - anomalie des fonctions sexuelles <p>Les facteurs de risques vasculaires tels que tabac, sédentarité, antécédents familiaux (maladies cardiovasculaires, HTA et diabète) sont à rechercher Les examens complémentaires suivants peuvent être recueillis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - numération formule sanguine - hémoglobine - lactate - amylase

- Anomalies cliniques : ces anomalies sont communément décrites sous le terme de lipodystrophie [34-35]. Elle consiste en une répartition anormale des graisses avec fonte des tissus adipeux périphériques (à savoir les membres, les fesses et le visage qui prend un aspect émacié caractéristique), associée à un dépôt de graisses au niveau dorso-cervicale (c'est-à-dire au niveau du tronc, de l'abdomen, de la poitrine chez la femme et du cou avec le développement d'une « bosse de bison »). Cette accumulation de graisses (ou lipohypertrophie) est encore plus nette autour des organes intra-abdominaux, et est à l'origine de problèmes digestifs de type flatulences. Il existe une augmentation du rapport tissu adipeux péri-viscéral/tissu adipeux total. La mise en place de cette lipodystrophie s'effectue de manière progressive lors des premiers mois de traitement, aussi bien chez les adultes que chez les enfants infectés, sa fréquence augmentant avec la durée d'exposition au traitement anti-rétroviral. Elle peut prendre différentes formes : obésité tronculaire, lipotrophie périphérique ou mixte (Figure 3).



*Fig. 3 : Anomalies cliniques lors du syndrome lipodystrophique
A) amaigrissement facial B) obésité abdominale C) bosse de bison.*

- Anomalies biologiques : Le syndrome touche plusieurs métabolismes, notamment glucidique, lipidique et osseux. En ce qui concerne les perturbations du métabolisme glucidique, des cas de diabète ont été décrits chez au moins 5 % des patients sous IP et un état d'insulinorésistance chez environ 30 % [36]. Des anomalies du métabolisme lipoprotéique sont également présentes et regroupées sous le terme de dislipémies [37]. Lors de TARV incluant un IP, une hypertriglycéridémie est observée chez 15 à 40 % des patients. Cette dernière peut être associée à une hypercholestérolémie (augmentation du cholestérol total) trouvée chez 20 % des patients traités. On notera également que le métabolisme osseux peut être touché avec apparition d'ostéonécrose [38].

Origines potentielles des anomalies métaboliques

De nombreuses théories ont été publiées pour tenter d'expliquer l'apparition des différentes perturbations métaboliques sous TARV. À l'heure actuelle, aucune hypothèse n'a été réellement confirmée et de nombreux points restent encore à clarifier. Même si les IP comme les analogues nucléosidiques possèdent certains effets indésirables communs (notamment en ce qui concerne la répartition des graisses corporelles), il semble que certains effets soient spécifiques de classes. Par exemple, les INRT sont à l'origine d'acidose lactique alors que les IP ne provoquent pas le développement d'un tel symptôme [39]. Les schémas thérapeutiques avec IP ou INNRT peuvent induire une hypercholestérolémie, mais pas ceux sous INRT [40]. De plus, les effets peuvent être légèrement différents selon les molécules au sein d'une même classe. Par exemple, les syndromes lipodystrophiques sont plus marqués sous indinavir que sous saquinavir. De même, le ritonavir est à l'origine d'une augmentation de la triglycéridémie plus importante que celle observée avec les autres IP. Une évidence semble actuellement se dégager et envisage une étiologie pluri-factorielle pour le syndrome lipodystrophique observé lors de l'infection par le VIH, avec imbrication de différents éléments jusque-là considérés isolément.

Les premières descriptions du syndrome lipodystrophique semblent correspondre à l'introduction de nouvelles associations anti-rétrovirales contenant des IP [41]. De plus, de nombreux éléments supportent l'implication des IP dans les perturbations métaboliques observées [31], notamment :

- 1) une administration de ritonavir pendant 14 jours à des sujets séronégatifs suffit à induire une augmentation importante des taux de triglycérides, de lipoprotéine (a) et d'apolipoprotéine B ;
- 2) une monothérapie sous indinavir chez des sujets sains non infectés entraîne le développement d'une insulino-résistance ;
- 3) la prévalence des syndromes lipodystrophiques est plus importante au sein des cohortes sous TARV incluant un ou des IP en comparaison à celles sous thérapies sans IP ;
- 4) l'introduction des IP dans les thérapeutiques coïncide avec l'observation d'anomalies métaboliques telles qu'augmentation de la glycémie, insulino-résistance, triglycéridémie et cholestérolémie ;
- 5) la durée de traitement par IP est un facteur favorisant le développement du syndrome lipodystrophique et d'anomalies métaboliques ;

- 6) les perturbations métaboliques sont réversibles, tout du moins partiellement, après changement de l'IP pour un INNRT comme la névirapine.

Par conséquent, les premières hypothèses concernant la pathogénèse de ce syndrome se sont particulièrement focalisées sur les effets directs des molécules de cette classe médicamenteuse [42-47].

La Figure 4 présente un récapitulatif des cibles et mécanismes potentiels pouvant être à l'origine des anomalies métaboliques apparaissant chez les patients sous TARV. Les différentes classes de médicaments anti-rétroviraux peuvent affecter différemment les dépôts adipeux : les IP et les INRT ralentissent la différenciation et l'adipogénèse dans les tissus adipeux sous cutanés. L'augmentation absolue ou relative du tissu adipeux viscéral est indépendante des changements du tissu adipeux sous cutané. Les causes spécifiques d'hypertrophie viscérale ne sont pas encore connues. Le développement des anomalies métaboliques induites par les TARV semblent également être fonction de susceptibilités génétique et environnementale aussi bien que de l'âge et des prises médicamenteuses associées.

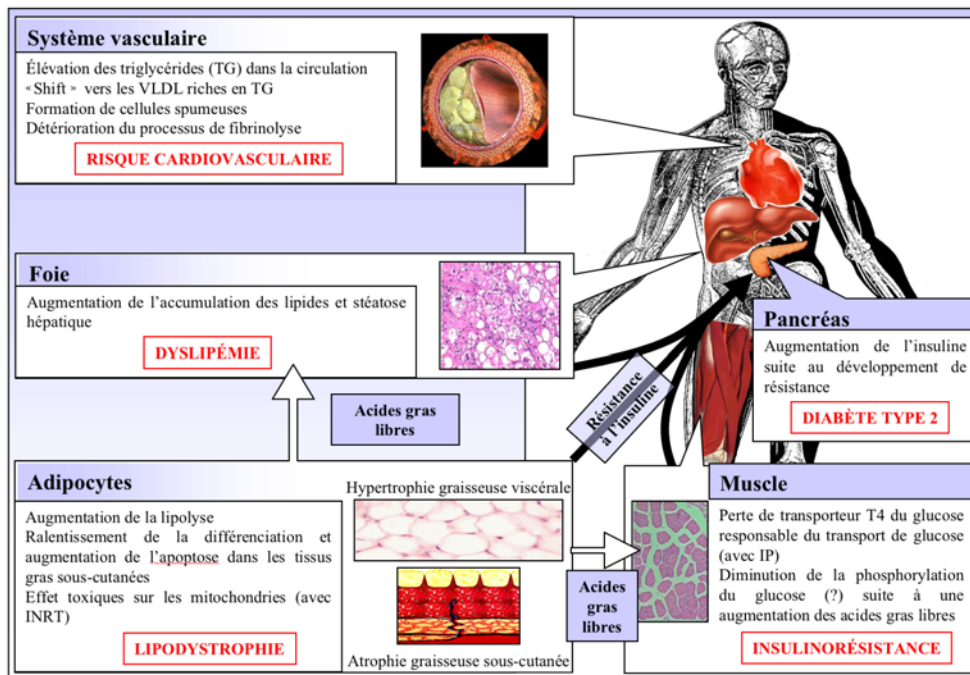


Fig. 4 : Mécanismes potentiels à l'origine des anomalies métaboliques induites par les thérapies anti-rétrovirales.

VLDL : Very Low Density Lipoprotein ; INRT : inhibiteur de nature nucléosidique ou nucléotidique de la reverse transcriptase ; IP : inhibiteur de la protéase du VIH.

Stratégies cliniques de gestion du syndrome

À l'heure actuelle, une des principales questions concerne le risque cardiovasculaire induit par les anomalies lipido-glucidiques du syndrome [48-50]. En effet, parallèlement à la présence d'un profil lipidique fortement athérogène, un diabète de type 2 peut également apparaître chez les patients développant un syndrome lipodystrophique.

Il est important de diagnostiquer et de suivre l'évolution du syndrome lipodystrophique chez les patients infectés sous TARV. Différentes méthodes de suivi sont très souvent utilisées : questionnaires, photographies, examens cliniques et radiologiques, analyses biologiques sériques. Face à la présence d'un ou plusieurs symptômes du syndrome lipodystrophique chez un patient, plusieurs stratégies sont possibles. Elles seront le plus souvent à adapter individuellement en fonction du patient et de son historique. La mise en place et le suivi de règles hygiéno-diététiques doivent être envisagés en premier lieu, accompagnés ou non d'un traitement médicamenteux spécifique (Tableau V) [51].

Tableau V : Thérapeutiques proposées dans le traitement des complications métaboliques induites par les TARV.

Effet indésirable observé	Traitements testés	Mode d'action
graisse abdominale	metformine, hormone de croissance	stimulation du catabolisme, perte de poids
amaigrissement / masse musculaire	hormone de croissance, stéroïdes anabolisants, glitazones	stimulation de l'anabolisme, gain de poids
hypertriglycéridémie	fibrates	activation PPAR α
hypercholestérolémie	statines	inhibition de l'HMG-coA réductase
diabète de type 2	insuline sulfamides hypoglycémiant metformine glitazones	favorise l'utilisation du glucose stimulation de la sécrétion d'insuline sensibilisation à l'insuline ; favorise la gluconéogenèse hépatique agoniste PPAR γ ; favorise l'action de l'insuline
acidose lactique	antioxydants	inversion des ratios lactate/pyruvate et β -hydroxybutyrate/acétoacétate ; amélioration des fonctions mitochondriales
ostéoporose	bi-phosphonates en cours d'évaluation	

On peut cependant s'interroger sur le « bénéfice / risque » d'introduire un nouveau médicament chez des patients déjà fortement polymédicamentés [49-50]. Ceci explique que parfois un « shift thérapeutique » soit préférable si les effets indésirables sont trop importants ou le traitement médicamenteux à risque (passage d'un IP vers un INNRT, par exemple).

ATAZANAVIR : UN INHIBITEURS DE LA PROTÉASE DU VIH NOVATEUR ET SINGULIER

En France et en Suisse, l'atazanavir a été mis sur le marché en 2004 sous la forme commerciale Reyataz® [52-54]. Ce dernier a reçu une indication en association avec d'autres agents antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez des adultes prétraités n'ayant pas répondu à un traitement antérieur. Les formes commercialisées disponibles pour le Reyataz® sont actuellement des gélules de 100, 150 et 200 mg. Le schéma posologique préconisé est de deux gélules de 150 mg d'atazanavir et une capsule de 100 mg de ritonavir une fois par jour avec un repas (Figure 5). Il faut noter qu'aux États-Unis l'atazanavir peut être également prescrit seul (sans « boostage ») à la dose de 400 mg une fois par jour sachant que son efficacité a été démontrée par rapport à l'efavirenz (un INNRT) et au nelfinavir. Ce dernier-né de la classe des IP possède des propriétés bien particulières ayant apporté une nouvelle « donne » dans les TARV incluant des IP [55]. Ces dernières sont présentées ci-après.



Fig. 5 : Schéma posologique du Reyataz®.

Forte efficacité

L'efficacité de l'atazanavir a été démontrée dans une étude comparant l'association fixe de Reyataz® (300 mg une fois par jour) et de

ritonavir (100 mg une fois par jour) à l'association de référence lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg deux fois par jour), chaque bras étant associé au ténofovir (un INRT) [56]. Un des critères d'inclusion pour cette étude comprenait au moins l'échec de deux traitements antérieurs du VIH. La durée moyenne du traitement antirétroviral aux IP a été de 2,5 ans. On a pu observer des efficacités virologique et immunologique du traitement Reyataz®/Norvir® comparables à celles trouvées sous traitement lopinavir/ritonavir avec diminution du nombre de copies d'ARN viral/mL et augmentation et stabilisation du taux de L_T CD4+. Le Reyataz® est donc actuellement prescrit à la dose de 300 mg une fois par jour associé au ritonavir 100 mg une fois par jour. Il n'y a pas de données sur l'efficacité chez les patients présentant une immunosuppression sévère (L_T CD4+ < 50 cellules/mm³).

Pharmacocinétique permettant le « once daily »

Actuellement, l'atazanavir est le seul IP permettant le « once daily » c'est-à-dire une prise unique par jour pour les patients [57]. Ceci est un facteur non négligeable favorisant l'observance et la qualité de vie chez des patients fortement médicamenteux.

La pharmacocinétique de l'atazanavir a été évaluée chez des volontaires sains (adultes) et des patients infectés par le VIH. Aucune différence importante n'a été observée entre les deux groupes. Il faut signaler que les études ont pu montrer que l'atazanavir sans boostage peut être administré en « once daily » [58]. Ceci est favorisé par le fait que cet IP est actif à de faibles doses (Concentrations Efficaces 50 et 90 % : CE_{50} à 5 nM et CE_{90} entre 9 et 15 nM). L'atazanavir est rapidement absorbé et la concentration maximum à l'équilibre (C_{max}) est obtenue en environ trois heures. Son élimination est à 79 % fécale et 13 % urinaire, la demi-vie d'élimination étant de 8,6 heures.

L'atazanavir est principalement métabolisé par le foie, essentiellement par le cyp3A4 tout comme les autres membres de la classe des IP. Il est un faible inhibiteur et également un faible substrat de la pGp. Par conséquent, le boostage par le ritonavir, comme on a pu le voir dans un paragraphe précédent, améliore d'autant plus sa biodisponibilité.

Lors d'une prise à jeun de l'atazanavir, de fortes variabilités inter et intra individuelles de différents paramètres pharmacocinétiques (notamment la C_{max}) ont été mises en évidence. La prise de Reyataz® associée à de la nourriture augmente sa biodisponibilité et diminue la variabilité inter-patient. On a pu observer de meilleurs résultats avec un repas léger par rapport à un repas riche en graisse.

Profil de résistance spécifique

Deux profils de résistance à l'atazanavir ont été mis en évidence selon que les patients étaient naïfs (sans avoir jamais reçu de traitement) ou prétraités.

Chez les patients naïfs, on détecte la mutation I50L chez 100 % des patients. Cette mutation est accompagnée dans 39 % des cas par la mutation A71V. La mutation I50L n'est en aucun cas liée à la mutation I50V qui confère la résistance spécifique à l'amprénavir. La mutation I50L est donc la mutation signature d'une résistance à l'atazanavir [59]. De manière originale, la présence de cette mutation confère une susceptibilité aux autres IP (amprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir) [55].

Chez les patients avec prétraitement antirétroviral, on ne retrouve pas de corrélation avec la mutation I50L. Dans ce cas, la résistance est majoritairement due à des mutations multiples et un haut niveau de résistance croisée avec les autres IP. Aucun bénéfice clinique n'a pu être démontré pour l'atazanavir et le ritonavir chez les patients ayant plus de 4 mutations résistantes aux IP. Le choix d'un traitement par Reyataz® devrait donc prendre en compte les résultats des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs.

Bonne tolérance

Les effets indésirables de l'atazanavir les plus communs sont de type gastro-intestinaux à savoir nausées, douleurs abdominales, dyspepsie, vomissements et diarrhées [60]. Il apparaît que les diarrhées sont moins fréquentes chez les patients prétraités sous atazanavir/ritonavir par rapport à ceux prétraités sous lopinavir/ritonavir. En conséquence, il s'ensuit une diminution de la prise d'anti-diarrhéiques (tel que le lopéramide) chez les patients prenant de l'atazanavir. Ceci constitue un point non négligeable quand on sait que le besoin d'anti-diarrhéiques peut faire augmenter le nombre de gélules et la complexité du régime.

Dans les effets indésirables modérés à sévères, on trouve également des ictères et des jaunisses (7 à 11 %). En effet, l'anomalie biologique la plus fréquemment retrouvée chez les patients traités par atazanavir est l'hyperbilirubinémie qui est dose dépendante [55]. Une hyperbilirubinémie de degré 3-4 (bilirubine totale > 2,5 fois le taux normal) a été observée dans 22 à 49 % des patients traités par atazanavir dans les essais cliniques. En effet, tout comme l'indinavir, l'atazanavir inhibe l'enzyme UDP-Glucuronyl-Transférase 1A1 (UDPGT1A1) ce qui induit une augmentation

du taux de bilirubine indirecte (non conjuguée) dans le sang. Cette augmentation n'est pas corrélée à l'augmentation des transaminases observée sous atazanavir, ce qui indique donc que l'hyperbilirubinémie n'est pas reliée à une hépatotoxicité. Le taux accru de bilirubine est réversible après arrêt du traitement. On parle ainsi d'hyperbilirubinémie bénigne réversible (Figure 6).

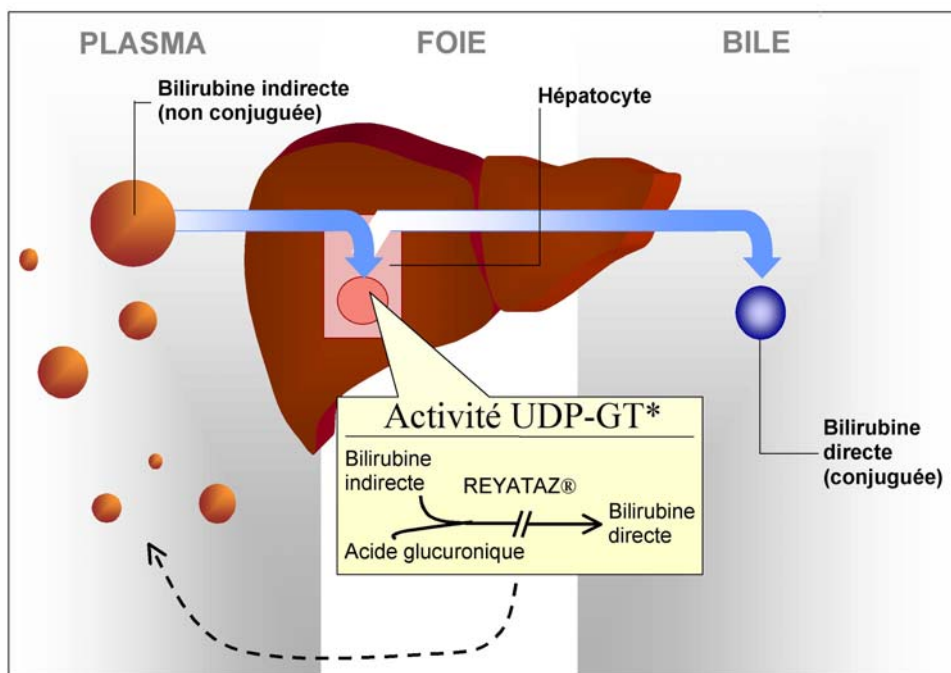


Fig. 6 : Action du Reyataz® sur le taux de bilirubine.

Profil lipidique favorable

L'originalité première de l'atazanavir réside dans le fait que ce dernier, contrairement aux autres IP, possède un profil lipidique favorable [60-61]. En effet, le Reyataz® n'induit pas de dyslipémie. Même lors d'une utilisation boostée par le ritonavir, l'atazanavir n'entraîne pas d'élévation des paramètres lipidiques sanguins : les taux mesurés à jeun de cholestérol total et de triglycérides ne sont pas affectés significativement par le traitement, contrairement aux autres IP. De plus, de manière intéressante, un « switch thérapeutique » vers un traitement comportant du Reyataz® permet de normaliser les paramètres lipidiques d'un patient précédemment traité par un autre IP. Du fait de ce profil lipidique favorable, l'atazanavir semble être un traitement de choix chez les patients avec hyperlipémie ou des facteurs de risque cardiovasculaire importants.

CONCLUSION

Les statuts de l'infection par le VIH et du SIDA ont clairement évolué : nous sommes, en effet, bien loin de l'image du patient cachectique en fin de vie avant et durant la mise en place des TARV. Actuellement, les patients traités peuvent le plus souvent poursuivre une vie « normale » pendant une période beaucoup plus longue qu'auparavant, ce qui fait que l'on peut presque classer l'infection par le VIH dans les maladies chroniques. Cette amélioration de la qualité et de la durée de vie des personnes infectées entraîne par voie de conséquence une nécessaire ré-adaptation des TARV. Cette dernière doit être ciblée principalement d'une part, sur les schémas posologiques et les formes galéniques afin d'améliorer l'observance et d'autre part, sur une meilleure prise en charge des effets indésirables.

La classe des inhibiteurs de la protéase occupe et occupera encore longtemps une place de choix dans l'arsenal thérapeutique anti-VIH, du fait notamment de sa forte efficacité. Parmi les huit molécules de la classe actuellement disponibles, on doit reconnaître que l'industrie pharmaceutique a bien pris en compte l'évolution précédemment citée en proposant des formes et des dosages plus « pratiques » pour le patient. L'atazanavir, premier IP commercialisé permettant le « once daily », en est l'aboutissement. Le Reyataz® a également apporté un « plus » clinique du fait de l'une de ses propriétés originales, à savoir son profil lipidique favorable. Il est clair toutefois qu'une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires à l'origine des effets indésirables métaboliques induits par les IP s'avère désormais nécessaire pour faire évoluer la classe.

RÉFÉRENCES

- 1 - Sepkowitz (K.A.) - AIDS--the first 20 years. - *N. Engl. J. Med.*, 2001, **344**(23), 1764-1772.
- 2 - Weiss (R.A.) - Getting to know HIV. - *Trop. Med. Int. Health*, 2000, **5**(7), A10-A15.

- 3 - Beach (J.W.) - Chemotherapeutic agents for human immunodeficiency virus infection: mechanism of action, pharmacokinetics, metabolism, and adverse reactions. - *Clin. Ther.*, 1998, **20**(1), 2-25.
- 4 - Zapor (M.J.), Cozza (K.L.), Wynn (G.H.), Wortmann (G.W.), Armstrong (S.C.) - Antiretrovirals, Part II: focus on non-protease inhibitor antiretrovirals (NRTIs, NNRTIs, and fusion inhibitors). - *Psychosomatics*, 2004, **45**(6), 524-535.
- 5 - Fung (H.B.), Guo (Y.) - Enfuvirtide: a fusion inhibitor for the treatment of HIV infection. - *Clin. Ther.*, 2004, **26**(3), 352-378.
- 6 - Wilkins (E.) - Pharmacokinetics of Telzir (fosamprenavir). - *J. HIV Ther.*, 2004, **9**(4), 87-91.
- 7 - Chapman (T.M.), Plosker (G.L.), Perry (C.M.) - Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naive patients with HIV infection. - *Drugs*, 2004, **64**(18), 2101-2124.
- 8 - Corbett (A.H.), Lim (M.L.), Kashuba (A.D.) - Kaletra (lopinavir/ritonavir). - *Ann. Pharmacother.*, 2002, **36**(7-8), 1193-1203.
- 9 - Moyle (G.J.), Back (D.) - Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. - *HIV Med.*, 2001, **2**(2), 105-113.
- 10 - Goldberg (B.), Stricker (R.B.) - HIV protease and the pathogenesis of AIDS. - *Res. Virol.*, 1996, **147**(6), 375-379.
- 11 - Flexner (C.) - HIV-protease inhibitors. - *N. Engl. J. Med.*, 1998, **338**(18), 1281-1292.
- 12 - Eron (J.J.Jr.) - HIV-1 protease inhibitors. - *Clin. Infect. Dis.*, 2000, **30**(Suppl. 2), S160-S170.
- 13 - Williams (G.C.), Sinko (P.J.) - Oral absorption of the HIV protease inhibitors: a current update. - *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1999, **39**(1), 211-238.
- 14 - Fitzsimmons (M.E.), Collins (J.M.) - Selective biotransformation of the human immunodeficiency virus protease inhibitor saquinavir by human small-intestinal cytochrome P4503A4: potential contribution to high first-pass metabolism. - *Drug Metab. Dispos.*, 1997, **25**(2), 256-266.

- 15 - Chiba (M.), Jin (L.), Neway (W.), Vacca (J.P.), Tata (J.R.), Chapman (K.), Lin (J.H.) - P450 interaction with HIV protease inhibitors: relationship between metabolic stability, inhibitory potency, and P450 binding spectra. - *Drug Metab. Dispos.*, 2001, **29**(1), 1-3.
- 16 - Koudriakova (T.), Iatsimirskaia (E.), Utkin (I.), Gangl (E.), Vouros (P.), Storozhuk (E.), Orza (D.), Marinina (J.), Gerber (N.) - Metabolism of the human immunodeficiency virus protease inhibitors indinavir and ritonavir by human intestinal microsomes and expressed cytochrome P4503A4/3A5: mechanism-based inactivation of cytochrome P4503A by ritonavir. - *Drug Metab. Dispos.*, 1998, **26**(6), 552-561.
- 17 - Ernest (C.S.2nd), Hall (S.D.), Jones (D.R.) - Mechanism-based inactivation of CYP3A by HIV protease inhibitors. - *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2005, **312**(2), 583-591.
- 18 - King (J.R.), Wynn (H.), Brundage (R.), Acosta (E.P.) - Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy. - *Clin. Pharmacokinet*, 2004, **43**(5), 291-310.
- 19 - Aungst (B.J.) - P-glycoprotein, secretory transport, and other barriers to the oral delivery of anti-HIV drugs. - *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1999, **39**(1), 105-116.
- 20 - Gerard (Y.), Maulin (L.), Dubreuil (L.), Mouton (Y.) - Inhibiteurs de protéase du VIH : interactions médicamenteuses. - *Rev. Med. Interne*, 1999, **20**(2), 141-50.
- 21 - Van Cleef (G.F.), Fisher (E.J.), Polk (R.E.) - Drug interaction potential with inhibitors of HIV protease. - *Pharmacotherapy*, 1997, **17**(4), 774-778.
- 22 - Garcia (A.B.), Ibarra (A.L.), Etessam (J.P.), Salio (A.M.), Martinez (D.A.P.), Diaz (R.S.), Heras (M.T.) - Protease inhibitor-induced carbamazepine toxicity. - *Clin. Neuropharmacol.*, 2000, **23**(4), 216-218.
- 23 - Hsu (A.), Granneman (G.R.), Bertz (R.J.) - Ritonavir: Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. - *Clin. Pharmacokinet*, 1998, **35**(4), 275-291.
- 24 - Baldwin (Z.K.), Ceraldi (C.C.) - Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. - *J. Vasc. Surg.*, 2003, **37**(3), 676-678.

- 25 - Penzak (S.R.), Chuck (S.K.) - Risk-benefit of HMG-CoA reductase inhibitors in the treatment of HIV protease inhibitor-related hyperlipidaemia. - *Expert Opin. Drug Saf.*, 2002, **1**(1), 5-17.
- 26 - Hare (C.B.), Vu (M.P.), Grunfeld (C.), Lampiris (H.W.) - Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. - *Clin. Infect. Dis.*, 2002, **35**(10), e111-e112.
- 27 - Hulgán (T.), Sterling (T.R.), Daugherty (J.), Arbogast (P.G.), Raffanti (S.), Ray (W.) - Prescribing of contraindicated protease inhibitor and statin combinations among HIV-infected persons. - *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2005, **38**(3), 277-282.
- 28 - Ouellet (D.), Hsu (A.), Qian (J.), Locke (C.S.), Eason (C.J.), Cavanaugh (J.H.), Leonard (J.M.), Granneman (G.R.) - Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. - *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1998, **46**(2), 111-116.
- 29 - Menendez-Arias (L.) - Targeting HIV: antiretroviral therapy and development of drug resistance. - *Trends Pharmacol. Sci.*, 2002, **23**(8), 381-388.
- 30 - Blanco (J.L.), Biglia (M.A.), Arnedo (M.), Martinez (E.), Milinkovic (A.), Laguno (M.), Larrousse (M.), Leon (A.), Lonca (M.), Garcia (F.), Miro (J.M.), Pumarola (T.), Gatell (J.M.) - Evolution of resistance mutations pattern in HIV-1-infected patients during intensification therapy with a boosted protease inhibitor. - *Aids*, 2005, **19**(8), 829-831.
- 31 - Jain (R.G.), Furfine (E.S.), Pedneault (L.), White (A.J.), Lenhard (J.M.) - Metabolic complications associated with antiretroviral therapy. - *Antiviral Res.*, 2001, **51**(3), 151-177.
- 32 - Carr (A.), Cooper (D.A.) - Adverse effects of antiretroviral therapy. - *Lancet*, 2000, **356**(9239), 1423-1430.
- 33 - Hirsch (H.H.), Battegay (M.) - Lipodystrophy syndrome by HAART in HIV-infected patients: manifestation, mechanisms and management. - *Infection*, 2002, **30**(5), 293-298.
- 34 - Lloreta (J.), Domingo (P.), Pujol (R.M.), Arroyo (J.A.), Baixeras (N.), Matias-Guiu (X.), Gilaberte (M.), Sambeat (M.A.), Serrano (S.) - Ultrastructural features of highly active antiretroviral therapy-associated partial lipodystrophy. - *Virchows Arch.*, 2002, **441**(6), 599-604.

- 35 - Savès (M.), Raffi (F.), Capeau (J.), Rozenbaum (W.), Ragnaud (J.M.), Perronne (C.), Basdevant (A.), Leport (C.), Chêne (G.), APROCO - Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. - *Clin. Infect. Dis.*, 2002, **34**(10), 1396-1405.
- 36 - Lien (L.F.), Feinglos (M.N.) - Protease inhibitor-induced diabetic complications : incidence, management and prevention. - *Drug Saf.*, 2005, **28**(3), 209-226.
- 37 - Mooser (V.), Carr (A.) - Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. - *Curr. Opin. Lipidol.*, 2001, **12**(3), 313-319.
- 38 - Allison (G.T.), Bostrom (M.P.), Glesby (M.J.) - Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management. - *Aids*, 2003, **17**(1), 1-9.
- 39 - Carr (A.), Miller (J.), Law (M.), Cooper (D.A.) - A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. - *Aids*, 2000, **14**(3), F25-F32.
- 40 - Barreiro (P.), Garcia-Benayas (T.), Soriano (V.), Gallant (J.) - Simplification of antiretroviral treatment--how to sustain success, reduce toxicity and ensure adherence avoiding PI use. - *AIDS Rev.*, 2002, **4**(4), 233-241.
- 41 - Carr (A.), Samaras (K.), Chisholm (D.J.), Cooper (D.A.) - Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. - *Lancet*, 1998, **351**(9119), 1881-1883.
- 42 - Lenhard, (J.M.), Furfine (E.S.), Jain, (R.G.), Ittoop (O.), Orband-Miller (L.A.), Blanchard (S.G.), Paulik (M.A.), Weiel (J.E.) - HIV protease inhibitors block adipogenesis and increase lipolysis *in vitro*. - *Antiviral Res.*, 2000, **47**(2), 121-129.
- 43 - Riddle, (T.M.), Kuhel (D.G.), Woollett (L.A.), Fichtenbaum (C.J.), Hui (D.Y.) - HIV protease inhibitor induces fatty acid and sterol biosynthesis in liver and adipose tissues due to the accumulation of activated sterol regulatory element-binding proteins in the nucleus. - *J. Biol. Chem.*, 2001, **276**(40), 37514-37519.

- 44 - Lenhard (J.M.), Croom (D.K.), Weiel (J.E.), Winegar (D.A.) - HIV protease inhibitors stimulate hepatic triglyceride synthesis. - *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000, **20**(12), 2625-2629.
- 45 - Lenhard (J.M.), Weiel (J.E.), Paulik (M.A.), Furfine (E.S.) - Stimulation of vitamin A(1) acid signaling by the HIV protease inhibitor indinavir. - *Biochem. Pharmacol.*, 2000, **59**(9), 1063-1068.
- 46 - Gan (S.K.), Samaras (K.), Thompson (C.H.), Kraegen (E.W.), Carr (A.), Cooper (D.A.), Chisholm (D.J.) - Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. - *Diabetes*, 2002, **51**(11), 3163-3169.
- 47 - Sutinen (J.), Hakkinen (A.M.), Westerbacka (J.), Seppala-Lindroos (A.), Vehkavaara (S.), Halavaara (J.), Jarvinen (A.), Ristola (M.), Yki-Jarvinen (H.) - Increased fat accumulation in the liver in HIV-infected patients with antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. - *Aids*, 2002, **16**(16), 2183-2193.
- 48 - Grover (S.A.), Coupal (L.), Gilmore (N.), Mukherjee (J.) - Impact of dyslipidemia associated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy. - *Am. J. Cardiol.*, 2005, **95**(5), 586-591.
- 49 - Kannel (W.B.), Giordano (M.) - Long-term cardiovascular risk with protease inhibitors and management of the dyslipidemia. - *Am. J. Cardiol.*, 2004, **94**(7), 901-906.
- 50 - Grinspoon (S.), Carr (A.) - Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. - *N. Engl. J. Med.*, 2005, **352**(1), 48-62.
- 51 - De Luis (D.A.), Bachiller (P.), Aller (R.) - Fenofibrate in hyperlipidaemia secondary to HIV protease inhibitors. Fenofibrate and HIV protease inhibitor. - *Nutrition*, 2001, **17**(5), 414-415.
- 52 - Barreiro (P.), Rendón (A.), Rodríguez-Nóvoa (S.), Soriano (V.) - Atazanavir: the advent of a new generation of more convenient protease inhibitors. - *HIV Clin. Trials*, 2005, **6**(1), 50-61.
- 53 - Orrick (J.J.), Steinhart (C.R.) - Atazanavir. - *Ann. Pharmacother.*, 2004, **38**(10), 1664-1674.
- 54 - Becker (S.) - Atazanavir: improving the HIV protease inhibitor class. - *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, 2003, **1**(3), 403-413.

- 55 - Busti (A.J.), Hall (R.G.), Margolis (D.M.) - Atazanavir for the treatment of human immunodeficiency virus infection. - *Pharmacotherapy*, 2004, **24**(12), 1732-1747.
- 56 - Johnson (M.), Grinsztejn (B.), Rodriguez (C.), Coco (J.), DeJesus (E.), Lazzarin (A.), Lichtenstein (K.), Rightmire (A.), Sankoh (S.), Wilber (R.) - Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. - *Aids*, 2005, **19**(7), 685-694.
- 57 - Piliero (P.J.) - Atazanavir: A novel once-daily protease inhibitor. - *Drugs Today*, 2004, **40**(11), 901-912.
- 58 - Goldsmith (D.R.), Perry (C.M.) - Atazanavir. - *Drugs*, 2003, **63**(16), 1679-1693, discussion 1694-1695.
- 59 - Colonna (R.), Rose (R.), McLaren (C.), Thiry (A.), Parkin (N.), Friborg (J.) - Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. - *J. Infect. Dis.*, 2004, **189**(10), 1802-1810.
- 60 - Nadler (J.) - New anti-HIV protease inhibitors provide more treatment options. - *AIDS Patient Care STDS*, 2003, **17**(11), 551-564.
- 61 - Raffi (F.) - Releasing the true power of protease inhibitors. - *Int. J. STD AIDS*, 2003, **14**(Suppl 1), 29-33.

ABSTRACT

HIV protease inhibitors

Where are we in 2005?

At the end of the last century, Human Immunodeficiency Virus (HIV) pandemic raises major problems which need rapid responses. Pharmaceuticals companies have quickly reacted by designing new drugs for the treatment of infection by the retrovirus HIV. The goals of pharmacotherapy are to inhibit viral replication and reduce morbidity and death. Different anti-retroviral drugs act at various stages of the HIV life cycle. The

current standard of care in anti-retroviral therapy includes two nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) plus a potent third agent, usually an HIV protease inhibitor (PI). Anti-retroviral regimens are complex and treatment guidelines are changing constantly because of a high pill burden, complex dosing schedules and numerous drug interactions of regimens.

HIV PI was the second class of anti-retroviral drugs developed. They were first invented between 1989 and 1994 by researchers working for several pharmaceutical companies and were considered the breakthrough in over decade of AIDS research. PI block HIV maturation into an infectious virus particle by inhibiting the HIV protease enzyme. Thus, PI appear to be most active at blocking replication following budding of the immature virus particle. Combination anti-retroviral therapy containing PI has contributed substantially towards delaying progression of HIV infection and decreasing morbidity and mortality. However, the PI “miracle” turned out to be a mirage, as whole range of new side effects were discovered. The adverse effects are characterised in one hand by metabolic disorders affecting lipid (dislipidemia) and glucid (insulin resistance and diabetes) metabolisms, and in the other hand, by an HIV-associated lipodistrophy, disgracious syndrome which associate lipohypertrophy and lipoatrophy in various anatomic locations. Although the precise mechanisms underlying this syndrome are not known, several researchers actually attempt to explain the pathogenesis of the PI side effects. In the year 2004, a new innovative PI, the Atazanavir (ATV), has been recently introduced into therapy of HIV infection in Europe. ATV treatment of HIV-infected patients with or without a Ritonavir (RTV) booster was safe and effective in clinical routine. Drug levels were sufficient in the majority of cases and Atazanavir does not induced lipid increase in treated patients. Moreover, Atazanavir’s once daily dosing makes it more convenient than rival protease inhibitors.

Key-words: atazanavir, HIV, HIV protease inhibitors, dislipidemia
