

# Antirétroviraux

Dr Sylvie Lariven

*Réseau de Santé Paris Nord*

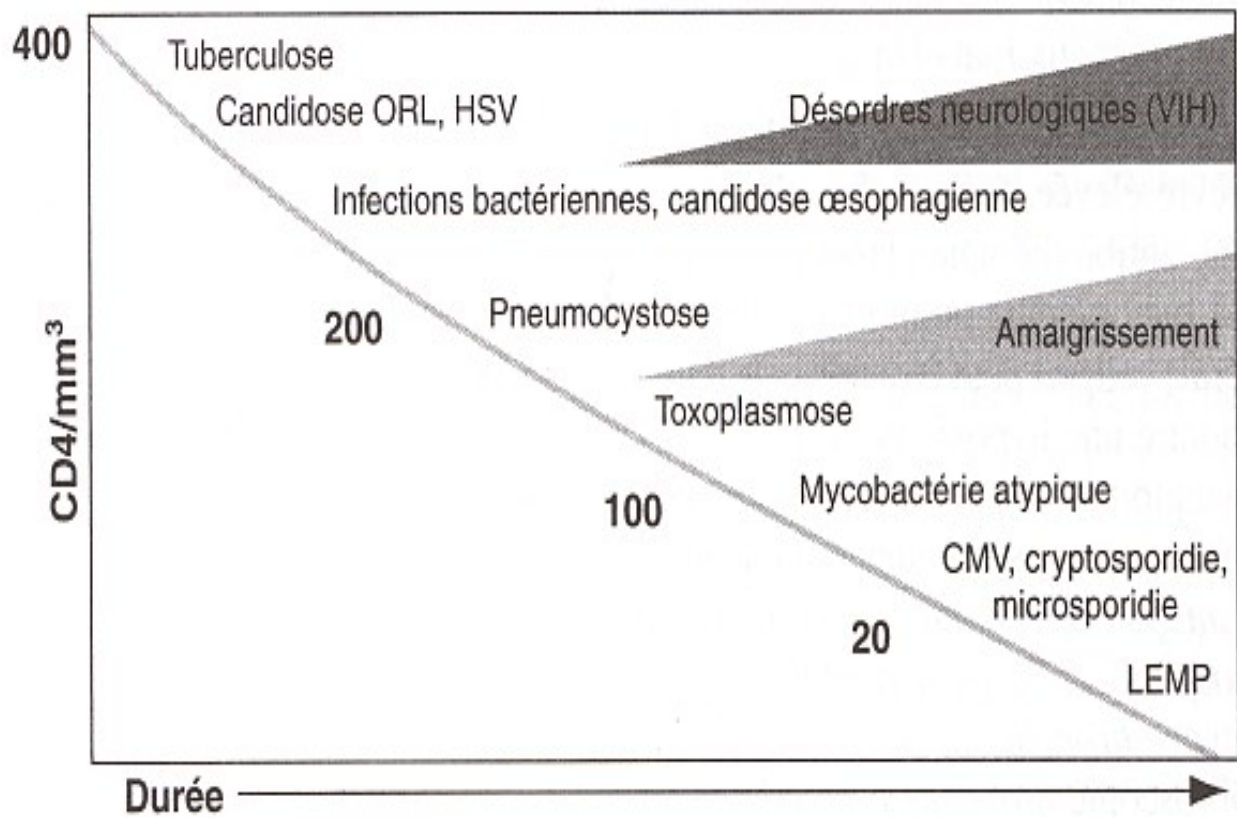
*14/04/2008*

# Traitement ARV naïf

- Objectifs des traitements
- Indications au traitement
- Présentation des ARV
- Suivi de l'efficacité du traitement
- Échec thérapeutique

# Objectifs du Traitement ARV

- 1 - ↓ la morbidité et la mortalité de l'infection par le VIH en restaurant un **nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup> [A]**  
  
Réduction maximale de la réplication virale (CV < 50 copies/ml),  
=> meilleure restauration immunitaire + ↘ risque de sélection de virus résistants
- 2 - **meilleure qualité de vie possible** : évolution des nouvelles présentations moléculaires: forme combinée NRTI, forme boostée, (IP)



# Quand débiter un traitement antirétroviral ?

Patients	Recommandations de traitement	Commentaires
<b>Patients symptomatiques</b> [A1a] (Infections opportunistes, autres affections Catégorie C, symptômes marqués ou récidivants cat B)	Débiter le Ttt ARV le plus rapidement possible	Tenir compte du traitement de l'infection opportuniste qui peut parfois primer du fait des interactions éventuelles
Patients asymptomatiques <b>&lt; 200 CD4/mm<sup>3</sup> (ou &lt; 15%)</b> [A1a]	Débiter le Traitement ARV sans délai	
Patients asymptomatiques <b>&gt; 350 CD4/mm<sup>3</sup></b> [A1a]	Ne pas débiter de traitement ARV	Ttt à envisager dans certaines circonstances (si CV>100 000 cp/ml ou CD4< 15%)
Patients asymptomatiques <b>&lt; CD4 &lt; 350 /mm<sup>3</sup></b>	<b>200</b> <b>Débiter le traitement ARV</b> [A1a]	<b>Différer le traitement en cas d'arguments individuels, en particulier si risque d'inobservance</b> [B1b]

Dans tous les cas il est ESSENTIEL de :  
**Préparer** l'instauration du traitement ARV au besoin par un travail multidisciplinaire **pour optimiser l'adhésion** au traitement et aux soins [A111]

# Indications cas particuliers

- **Femme enceinte**

- Naïve de ARV : au décours de la 24ème semaine d'aménorrhée

- **Primo-infection**: discutée mais admis si:

- Symptômes sévères, neurologiques et/ou durables/ et/ou IO,

- Déficit immunitaire sévère au moment du diagnostic,  $CD4 < 350/mm^3$

# Choix des traitements

*Tous les médicaments antirétroviraux sont soumis à prescription initiale hospitalière annuelle et renouvellement annuel hospitalier par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH*

# Choix d'un premier traitement antirétroviral

- Nombreuses options validées en terme d'efficacité viro-immunologique ( jusqu'à 85 % d'indéteçtabilité 1ères lignes)
- Autres éléments à prendre en compte
  - la tolérance immédiate,
  - la tolérance à long terme
  - la simplicité
  - la prise en fonction des conditions de vie des patients
  - les conséquences d'un échec sur les options ultérieures.
  - Présence de comorbidités

- Facteurs prédictifs d'une réponse virologique durable après l'instauration d'un 1er traitement ARV
  - **Puissance** du traitement,
  - **Niveau de CV** et de LT **CD4** à l'initiation,
  - **Observance**,
  - **Vitesse de réduction de CV** après instauration du traitement

# Par quel traitement ARV commencer ?

- Objectif :
  - Rendre la charge virale indétectable (< 50 copies ARN VIH/ml) en 6 mois
- Test Génotypique :
  - Recommandé de **réaliser un test génotypique** de résistance lors du diagnostic de l'infection par le VIH sinon le faire au moment de l'initiation du 1er traitement et **fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données**

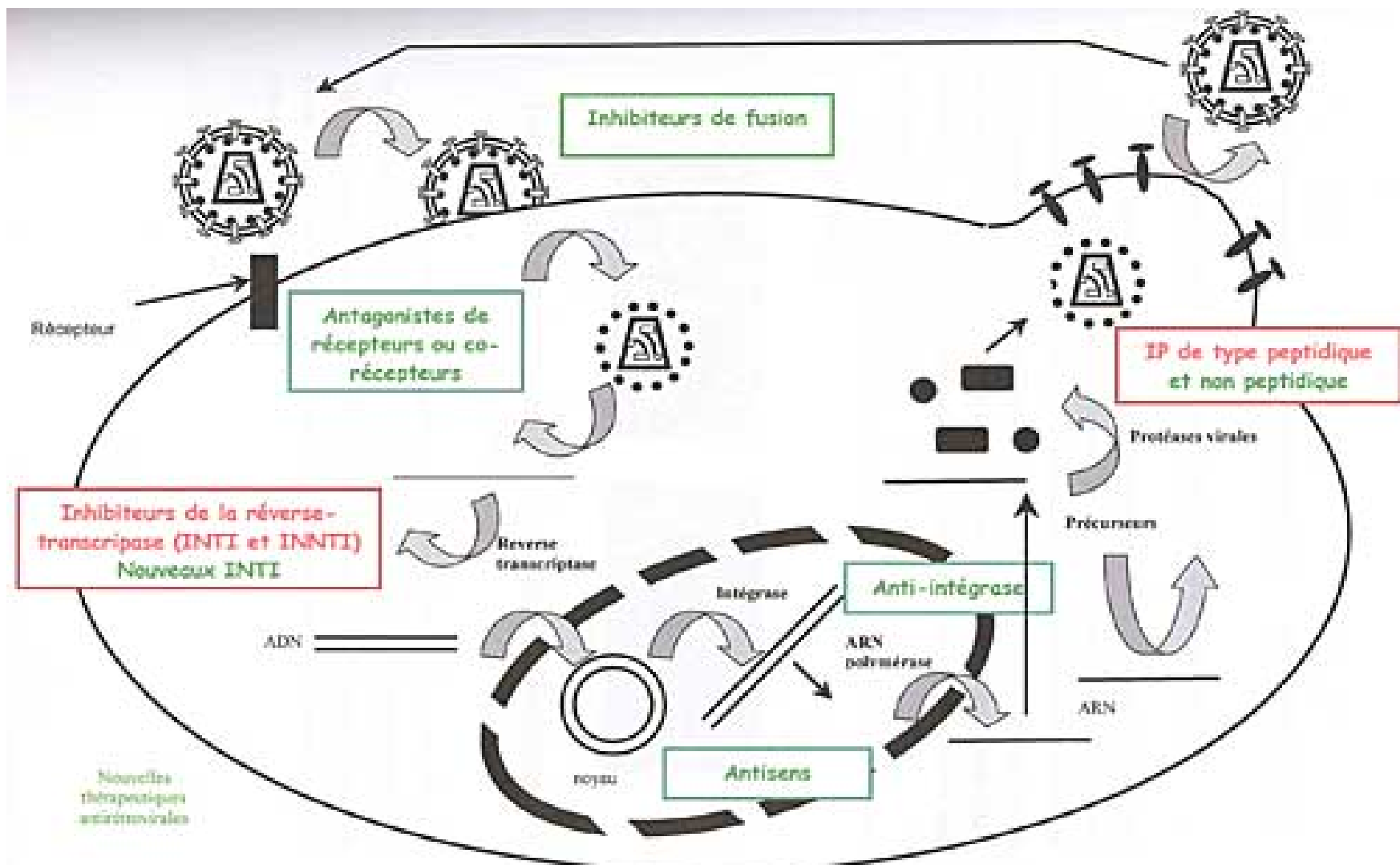


Figure 21 : Site d'action des antirétroviraux

# Mécanismes d'action des ARV

<b>Inhibiteurs de la transcriptase inverse</b> -analogues nucléosidiques  -Nucléotides  -Non nucléosidiques	Prodrogues triphosphorylés, agissent par compétition  Acyclique analogue de deoxyadenosine PP  Se fixent directement sur site catalytique de l'enzyme
<b>Inhibiteurs de protéase</b>	Inhibe assemblage des protéines virales
<b>Inhibiteurs de fusion et d'entrée</b> -peptide T20 -Inhibiteur de CCR5 -Inhibiteurs de l'attachement	bloque fusion virus-cellule par inhibition compétitive
<b>Inhibiteurs d'intégrase</b>	Inhibe l'enzyme nécessaire à l'intégration de l'ADN proviral au génome cellulaire

# Inhibiteurs de la Reverse Transcriptase Nucléosidiques

- **Rétrovir® (AZT/zidovudine)** **1 comprimé, 2 fois/jour**  
GSK - AMM du 13/03/87
- **Videx® (ddl/didanosine)** **1 gélule/jour**  
BMS - AMM du 05/05/92
- **Epivir® (3TC, lamivudine)** **1 comprimé/jour**  
GSK - AMM du 08/08/96
- **Emtriva® (FTC, emtricitabine)** **1 gélule/jour**  
Gilead - AMM du 24/10/03
- **Viréad® (TDF/ténofovir)** **1 comprimé/jour**  
Gilead - AMM du 05/02/02
- **Zerit® (d4T/stavudine)** **1 gélule, 2 fois/jour**  
BMS - AMM du 08/05/96
- **Ziagen®(ABC/abacavir)** **1 comprimé, 2 fois/jour**  
GSK - AMM du 08/07/99

# Associations de NRTI

- **Kivexa®**  
(**Ziagen®+ Epivir®**) **1 comprimé/jour**  
GSK - AMM du 17/09/04
- **Trizivir®**  
(**Rétrovir®+ Epivir®+ Ziagen®**) **1 comprimé, 2 fois/jour**  
GSK - AMM du 28/10/00
- **Truvada®**  
(**Emtriva® +Viread®**) **1 comprimé/jour**  
Gilead - AMM du 21/02/05
- **Combivir®**  
(**Rétrovir®+Epivir®**) **1 comprimé, 2fois /jour**  
GSK - AMM du 18/03/98

# Non Nucléosidiques RTI

- **Etravirine**

(TMC 125)

**2 comprimés X 2 fois /jour**

Tibotec - ATU nominative

- **Sustiva®**

(EFV/efavirenz)

**1 comprimé /jour**

BMS - AMM du 28/05/99

- **Viramune®**

(névirapine)

**1 comprimé/jour sur 14 jours puis  
2 cp /jour**

Boehringer - AMM du 05/02/98

# Autres classes

- **Fuzéon®**  
(T20/enfuvirtide) Injection sous-cutanée, **2 fois/jour**  
Roche - AMM du 27/05/03
- **Isentress**  
(MK 0518/raltegravir) **1 cp X 2 fois/jour**  
Merck - ATU nominative
- **Atripla®**  
Sustiva®+ Emtriva®+ Viréad® **1 comprimé/jour**  
( BMS / GILEAD - Demande d'AMM en cours)

# Inhibiteurs de protéase

- **Invirase®**(SQV/saquinavir) **2 gél X 2 fois/jour**  
Roche - AMM du 04/10/96
- **Kalétra®** (LPV.r/lopinavir) **2 cp, 2 fois/jour**  
Abbott - AMM du 20/03/01
- **Prezista®**(TMC 114/darunavir) **2 cp, 2 fois/jour**  
Tibotec/Janssen-Cilag – AMM
- **Reyataz®**(ATZ/atazanavir) **2 gélules, 1 fois/jour**  
BMS - AMM du 02/03/04
- **Telzir®**  
(APV/fosamprenavir) **1 comprimé, 2 fois/jour**  
GSK - AMM du 12/07/04
- **Aptivus®**  
(TPV/tipranavir) **2 gélules, 2 fois/jour**  
Boehringer - AMM du 25/10/05

# Bilan initial avant de débuter un traitement

- NFS + typage lymphocytaire CD4 et CD8
- Charge virale + Génotypage
- Transaminases ( ASAT, ALAT), gamma GT, PPalcalines, bilirubinémie, lipase, CPK, LDH
- Créatinine, phosphatémie, Clairance de la créatinine
- TP, TCA
- Bandelette urinaire (proteinurie, glycosurie)
- Glycémie à jeun
- triglycerides, Cholestérol total, HDL, LDL

# Associations à utiliser de préférence

<b>Trithérapie avec IP</b> <b>(Choisir un médicament dans chaque colonne)</b>	<b>Commentaires<sup>(1)</sup></b>																		
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">Abacavir</td> <td style="width: 33%;">Lamivudine</td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> <tr> <td>Ténofovir</td> <td>Emtricitabine</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zidovudine</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Fosamprénavir/r<sup>(2)</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Lopinavir/r<sup>(2)</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Saquinavir/r<sup>(2)</sup></td> <td></td> </tr> </table>	Abacavir	Lamivudine		Ténofovir	Emtricitabine		Zidovudine				Fosamprénavir/r <sup>(2)</sup>			Lopinavir/r <sup>(2)</sup>			Saquinavir/r <sup>(2)</sup>		<p>Abacavir + lamivudine : Kivexa®</p> <p>Ténofovir + emtricitabine : Truvada®</p> <p>Zidovudine + lamivudine : Combivir®</p> <p>Fosamprénavir/r : 700/100 mg × 2</p> <p>Lopinavir/r : 400/100 mg × 2</p> <p>Saquinavir/r : 1 000/100 mg × 2</p>
Abacavir	Lamivudine																		
Ténofovir	Emtricitabine																		
Zidovudine																			
	Fosamprénavir/r <sup>(2)</sup>																		
	Lopinavir/r <sup>(2)</sup>																		
	Saquinavir/r <sup>(2)</sup>																		
<b>Trithérapie avec INNTI</b> <b>(Choisir un médicament dans chaque colonne)</b>																			
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">Abacavir</td> <td style="width: 33%;">Lamivudine</td> <td style="width: 33%;">Efavirenz</td> </tr> <tr> <td>Didanosine</td> <td>Emtricitabine</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ténofovir</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zidovudine</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Abacavir	Lamivudine	Efavirenz	Didanosine	Emtricitabine		Ténofovir			Zidovudine			<p>L'introduction conjointe d'abacavir et d'un INNTI expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'un syndrome d'hypersensibilité</p>						
Abacavir	Lamivudine	Efavirenz																	
Didanosine	Emtricitabine																		
Ténofovir																			
Zidovudine																			

(1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 4-II.

(2) Deux essais randomisés en cours (fosamprénavir/r versus lopinavir/r et saquinavir/r versus lopinavir/r permettront dans un avenir proche de mieux positionner ces trois IP.

# Autres associations possibles

<b>Trithérapie avec IP (Choisir un médicament dans chaque colonne)</b>			<b>Commentaires <sup>(1)</sup></b>
Abacavir	Lamivudine	Atazanavir/r <sup>(2)</sup>	Atazanavir/r : 300/100 mg
Ténofovir	Emtricitabine	Indinavir/r	Indinavir/r : 400/100 mg × 2
Zidovudine			
<b>Trithérapie avec INNTI (Choisir un médicament dans chaque colonne)</b>			
Didanosine	Lamivudine	Névirapine	
Ténofovir	Emtricitabine		
Zidovudine			
<b>Trithérapie d'INTI</b>			
Zidovudine	Lamivudine	Abacavir	L'association des ces 3 INTI existe en formulation fixe (Trizivir®), offre l'avantage d'une simplicité de prise (1 cp 2 fois par jour), mais ne doit être utilisée qu'en cas de contre-indication à l'utilisation des IP et des INNTI et si la CV est inférieure à 100 000 copies/ml

(1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 4-II.

(2) Absence d'AMM en France pour l'atazanavir en premier traitement. Un essai comparant atazanavir/r et lopinavir/r est en cours.

# Choix des 2 INTI de la trithérapie

## Commentaires

**AZT/3TC**  
**(Combivir®)**

Le plus de données, Efficacité et tolérance démontrée  
Et les plus fréquents : Intolérance digestive, anémie et  
cytotoxicité mitochondriale, actuellement mis de côté

Avantage : Administration en Monoprise quotidienne

**TDF/FTC**  
**(Truvada®)**

Activité anti-VHB => préciser le statut sérologique VHB du  
patient avant prescription

Avantage : simplicité de prise et tolérance

Mais expose au risque immédiat d'hypersensibilité (5%)

**test HSR: HLA B57**

**ABC/3TC**  
**(Kivexa®)**

Efficacité et tolérance confirmées dans plusieurs essais avec  
EFV

# Choix des 2 INTI de la trithérapie

	Commentaires
<b>d4T+ddl ou AZT+ddl</b>	Pas d'avantages, plus contraignantes et/ou moins bien tolérées (cf cytotoxicité mitochondriale)
<b>ddl+d4T</b>	Moins bien tolérée, risque d'échec plus important que AZT/3TC (+EFV ou NFV) <b>CI chez femme enceinte et en cas de TTT de l'hépatite C</b>
<b>TDF+ 3TC</b>	<u>Avantage</u> : Administration en Monoprise quotidienne TDF+3TC : Efficacité virologique équivalente à d4T+3TC mais mieux tolérée et significativement moins d'impact sur les paramètres lipidiques
<b>ddl + (3TC ou FTC)</b>	<u>Avantage</u> : Administration en Monoprise quotidienne Évaluée principalement en association avec l'efavirenz, + efficace que l'association d4T + ddl

# Principales précautions d'emploi des INTI

DCI	Précautions d'emploi
<b>ABC</b>	Risque de survenue d'HSR impose une vigilance particulière en début de Ttt. En cas d'HSR suspectée ou avérée, ABC doit être arrêté. <b>Réintroduction définitivement et formellement CI.</b> Initiation conjointe d'ABC et d'1 INNTI : risque de confusion d'imputabilité si éruption cutanée.
<b>FTC 3TC</b>	Tenir compte d'une éventuelle co-infection VHB
<b>ddl</b>	Risque de neuropathie, et pancréatite
<b>d4T</b>	Risque de neuropathie, de lipoatrophie. Non indiqué en 1er Ttt.
<b>AZT</b>	Surveillance NFS
<b>TDF</b>	Surveillance mensuelle de la fonction rénale est recommandée. Risque de néphrotoxicité à long terme (>3 ans) ne peut être précisé actuellement. Surveillance de la fonction rénale : ClCr et phosphorémie, recommandée avant initiation du Ttt par TDF , puis toutes les 4 semaines pendant la 1ère année, tous les 3 mois ensuite.

# Associations à ne pas utiliser

	Commentaires
Zidovudine + stavudine + N <sup>(1)</sup>	Antagonisme
Stavudine + didanosine + N	Toxicité très importante (cytopathie mitochondriale, lipoatrophie, acidose lactique). Association formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et chez les patients traités par ribavirine
Stavudine + N	La stavudine est l'INTI qui expose au risque de toxicité mitochondriale le plus élevé (lipoatrophie, neuropathie...). Il est toujours possible d'utiliser en première intention un IN ayant un profil de tolérance plus favorable
Ténofovir + abacavir + lamivudine	Défaut de puissance, risque élevé de sélection de virus résistants
Ténofovir + didanosine + N	Efficacité moindre, toxicité accrue, baisse des lymphocytes CD4
2 INTI	Puissance insuffisante
1 INNTI + 1 IP	Rapport bénéfice/risque non favorable

(1) N : quel(s) que soi(en)t le(s) médicament(s) associé(s).

# Bilans de surveillance sous traitement

- **1/ visée efficacité**
  - CD4, CV à M1 puis / 3 mois
- **2/ visée tolérance // aux molécules utilisées**
  - Foie +++, rein+++
  - Bilan métabolique, risque CV, osseux
- **3 /chez très immunodéprimé:**
  - Agénémiepp65 /3 mois, FO, Hc si fièvre,
  - clinique++
- **4/ terrains particuliers:**
  - Marqueurs hépatites actives
  - Dépistage cancers, col, anal

# Bilan de suivi des patients traités ou non tous les 3 mois ou 6 mois selon CD4

- NFS plaquettes
- Transaminases (ASAT, ALAT)
- Gamma-GT
- Phosphatases alcalines,
- bilirubine,
- CPK, LDH
- Créatininémie, clairance
- créatinine
- CD4 CD8
- Charge virale
- Glycémie
- Exploration d'une anomalie lipidique
- Taux de Prothrombine, TCA
- Lipase
- Phosphore sérique
- Lactate sous conditions,
- Bandelette urinaire
- (protéinurie)

# Principe du changement

- Objectif : Optimisation de l'efficacité ou de la tolérance
- Les 1ers Tts disponibles aujourd'hui rendent cette question moins importante : nombre de prise ou d'unités moindre.
- Le changement de traitement chez un patient en succès thérapeutique ne doit être **envisagé que lorsque la charge virale est inférieure à 50 copies/ml depuis au moins 6 mois** [A III]
- Le traitement de substitution ne doit pas comporter de médicament connu pour avoir déjà entraîné un effet indésirable ou vis-à-vis duquel une résistance est documentée [A Ia]

# Prise en charge des situations d'échecs virologiques

# Recommandations en cas d'échec

- Objectif d'un traitement ARV (1ère ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs) =  
**Obtention et maintien d'une CV < 50 copies/ml.**
  
- ⇒ **Intervention thérapeutique systématique en cas d'échec virologique, lorsque CV > 500 copies/ml [A III]**
  
- Prise en charge de l'échec par un staff pluridisciplinaire (clinicien, virologue, pharmacologue) recommandée. [A III]
  
- Avis d'une équipe expérimentée VIH requis dans les situations d'échec avec options thérapeutiques limitées. [A III]

# Analyse de l'échec virologique

1. Évaluation de **l'observance**
2. Recherche **d'EI, (troubles digestifs, asthénie, modifications corporelles)** d'un syndrome dépressif, d'un alcoolisme, de conditions sociales précaires, de troubles des fonctions cognitives, facteurs associés à des **difficultés ou des ruptures d'observance**
3. Vérification du respect (bonne compréhension) des doses, des horaires et des rythmes de prise des ARV, (Respect des horaires de prise / repas)
4. Interrogatoire sur l'ensemble des médicaments pris par le patient, prescrits ou non, en recherchant de **possibles interactions médicamenteuses**
5. **Dosage plasmatique** des concentrations résiduelles d'INNTI et/ou d'IP
6. Réaliser un **test génotypique** de résistance si changement de traitement envisagé (en dehors de la situation de non-réponse primaire à un premier traitement)
7. Interpréter le test selon les recommandations du groupe AC11 de l'ANRS (**algorithme accessible sur <http://www.hivfrenchresistance.org>**)
8. **Pas d'indication à réaliser un test phénotypique** de résistance, quels que soient la méthodologie ou le système d'interprétation proposé **[A III]**

# Changement de traitement en cas d'échec

- de **l'historique complet des antirétroviraux** pris par le patient depuis le premier traitement
- des **données de tolérance**, en veillant à ne pas réintroduire un médicament ayant provoqué des effets indésirables graves (par exemple, réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, anémie sévère sous zidovudine, neuropathie ou pancréatite sous didanosine)
- des **résultats du test génotypique** de résistance réalisé sous le traitement ayant entraîné l'échec
- des **données de l'ensemble des génotypes** de résistance réalisés : recherche d'un archivage possible d'autres mutations pouvant réapparaître rapidement ( M184V , mut aux NNRTI)
- du **niveau de la charge virale** plasmatique.

# Échec sans mutation retrouvée

- Test génotypique non réalisable :
  - Mettre IP/r si schéma précédent comportait un INNTI
  - Évaluer l'observance de ce 2<sup>ème</sup> Ttt et faire des dosages PK
  - Surveiller de façon rapprochée la CV (si > 500cp/ml faire un génotype)
- Pas de mutation sur le résultat du génotype
  - = défaut d'observance *a priori* ⇒ **Éducation thérapeutique+++**
  - Modification de Ttt n'est pas la meilleure solution
  - Si pas de défaut d'observance : dosages PK (éliminer une malabsorption, des interactions)
  - Si défaut d'observance corrigé ou exclu : intensification peut être envisagée si CV < 5000 cp/ml (certaine efficacité notamment avec ABC, TDF, ou EFV a été démontrée).

**Dans les autres cas Intensification : non recommandée**

# En présence de mutations aux INTI

- **Si mutation M184V :**
  - Maintien de 3TC ou FTC peut entraîner une réduction de la capacité répliquative et maintenir une activité antivirale résiduelle dont les conséquences cliniques restent discutées
  - Si cette mutation est isolée et la CV d'échappement < 5000 cp/ml, l'intensification peut être envisagée (une certaine efficacité notamment avec ABC, TDF, ou EFV a été démontrée ).
- En cas de multi-résistance aux INTI (M184V +  $\geq 4$  TAM), le maintien d'un ou de plusieurs INTI (3TC ou FTC, associé à ABC ou TDF et/ou AZT) pourrait également apporter un bénéfice
- Associations d'INTIs contre-indiquées en première ligne sont à éviter au maximum (d4T+ddI ou TDF+ddI)

# Résumé des stratégies thérapeutiques proposées face à un échec virologique

Échec virologique et/ou résistance à	Traitements habituellement recommandés
INTI et INNTI	2 INTI (choisis sur génotype) + IP/r (absence d'essais cliniques)
INTI et IP/r	<p><i>Choix préférentiels</i>            2 INTI (choisis sur génotype) + [ATV/r ou FPV/r ou LPV/r], selon génotype [111, 112]            2 INTI (choisis sur génotype) + INNTI (à condition que les 2 INTI choisis soient « pleinement actifs »)</p> <p><i>Alternative (surtout au-delà du 2<sup>e</sup> échec)</i>            2 INTI (choisis sur génotype) + [LPV/r ou FPV/r] + INNTI (nécessité de dosage pharmacologique)</p>
INTI et INNTI et IP/r	<p>Enfuvirtide + IP/r ± INTI (selon génotypes actuel et antérieurs et historique)</p> <p><i>Choix IP/r</i> : IP/r actif selon le résultat du génotype de résistance ; surtout TPV/r ou DRV/r si résistance certaine ou possible aux autres IP/r</p>