

5

Traitement antirétroviral

Depuis les précédentes recommandations du groupe d'experts sur la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH en 2006, des études de cohortes ont apporté des informations nouvelles sur le moment optimal pour débiter un traitement antirétroviral ; de nouveaux médicaments et de nouvelles associations fixes de deux INTI ont été commercialisés, de nouveaux schémas thérapeutiques à la fois plus simples et mieux tolérés ont été validés. Les recommandations actuelles tiennent compte de ces éléments nouveaux et ont pour objectif de répondre aux questions suivantes :

- quels sont les objectifs du traitement antirétroviral ?
- quand débiter un premier traitement antirétroviral ?
- quelles associations d'antirétroviraux devraient être utilisées préférentiellement en première intention ?
- quelles associations d'antirétroviraux ne doivent pas être prescrites en première intention ?
- pourquoi et comment modifier un premier traitement antirétroviral ?
- comment prévenir et gérer un échec thérapeutique sous antirétroviraux ?

Les situations particulières (VIH-2, grossesse, primo-infection...) sont abordées dans les chapitres correspondants.

OBJECTIFS GÉNÉRAUX DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

L'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression vers le Sida en restaurant un nombre de lymphocytes CD4 supérieurs à 500/mm³. Pour atteindre cet objectif, le traitement antirétroviral doit rendre la charge virale plasmatique indétectable (< 50 copies/ml), ce qui permet la meilleure restauration immunitaire et limite au maximum le risque de sélection de virus résistants.

Si l'efficacité immunovirologique du traitement antirétroviral est essentielle, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément :

- la meilleure tolérance possible, à court, moyen et long terme ;
- l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie ;
- la réduction de la transmission mère-enfant du VIH.

De plus, la réduction du risque de transmission du VIH par un traitement antirétroviral efficace pourrait constituer, en elle-même, une justification supplémentaire en faveur de l'introduction du traitement antirétroviral [1].

Les facteurs prédictifs d'une réponse virologique durable, après l'instauration d'un premier traitement antirétroviral, sont le niveau de charge virale et de lymphocytes CD4 à l'initiation du traitement, l'observance du traitement et la vitesse de réduction de la charge virale après l'instauration du traitement [2-4].

QUAND DÉBUTER UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL ?

On sait, d'une part, que l'éradication du VIH n'est pas possible avec les moyens thérapeutiques actuellement disponibles et, d'autre part, que les interruptions de traitement antirétroviral sont délétères (*voir plus loin*). L'introduction d'un traitement antirétroviral implique donc sa poursuite pour une longue durée, non définie. Pour répondre à la question du moment le plus approprié pour débiter un traitement antirétroviral, il convient, par conséquent, de mettre en balance les bénéfices (diminution de la morbi-mortalité liée au VIH) et les inconvénients d'une exposition prolongée aux antirétroviraux, essentiellement les effets indésirables à long terme.

Si un rapport bénéfices/risques très favorable est démontré pour les patients avancés dans la maladie (Sida et lymphocytes CD4 < 350/mm³), plusieurs arguments nouveaux, issus d'études de cohorte et d'essais thérapeutiques, plaident en faveur d'une introduction plus rapide d'un premier traitement chez les patients symptomatiques, et plus précoce chez les patients asymptomatiques ayant des lymphocytes CD4 supérieurs à 350/mm³ (*voir Encadré*).

- Chez les *patients symptomatiques* (infection opportuniste majeure, autre affection de la catégorie C de la classification CDC 1993 ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B, incluant une néphropathie liée au VIH) et chez les *sujets asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieurs à 350/mm³* : plusieurs essais thérapeutiques ont démontré le bénéfice de l'introduction d'un traitement antirétroviral, tant en termes de survie que de réduction de la progression de la maladie chez les malades ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³ [5, 6]. Même si ces patients ont un pronostic moins bon que ceux débutant un traitement avec un nombre de lymphocytes supérieur à 200/mm³ [7, 8], la signification pronostique du nombre initial de lymphocytes CD4 s'efface devant celle du nombre de lymphocytes CD4 et de la charge virale plasmatique observés 6 mois après le début du traitement [9]. Cela souligne l'obligation d'efficacité immédiate du premier traitement chez ces patients, afin d'obtenir la meilleure restauration immunitaire possible dans les meilleurs délais. Cette exigence a d'ailleurs motivé un avis du Conseil national du Sida (CNS)⁽¹⁾ qui recommande que les patients naïfs ayant des lymphocytes CD4 inférieurs à 200/mm³ ne participent pas aux essais cliniques de nouvelles classes de traitement avant que leur sécurité, leur efficacité et leur dose optimale n'aient été établies.

Par ailleurs, lorsque l'infection par le VIH est révélée par une infection opportuniste majeure autre que la tuberculose, particulièrement une pneumocystose ou une infection bactérienne, l'introduction du traitement antirétroviral doit être réalisée dans les 2 semaines après le début du traitement de l'infection opportuniste, ce qui permet de réduire de moitié le risque de décès ou de progression de l'infection par le VIH (ACTG A5164 Zolopa, CROI, 2008). En revanche, le risque de survenue d'un syndrome de reconstitution immunitaire est possiblement plus important en cas d'introduction du traitement antirétroviral précocement après celle d'un traitement antituberculeux [10]. Des essais en cours explorent la question de la date optimale de l'introduction des antirétroviraux dans cette situation.

Il existe également un faisceau d'arguments en faveur de l'introduction d'un traitement antirétroviral chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 200 et 350/mm³. Dans la ART Cohort Collaboration, colligeant plus de 20 000 patients, le risque de survenue de Sida/décès à 5 ans est significativement plus faible chez les sujets ayant débuté un traitement entre 200 et 350/mm³ que chez ceux ayant débuté le

(1) Avis sur les conditions de participation à des protocoles d'essai clinique de nouveaux traitements pour les patients infectés par le VIH et n'ayant jamais pris d'antirétroviraux », 17 mars 2005, CNS (<http://www.cns.sante.fr>).

traitement à 200/mm³ [11]. Il existe également une majoration du risque de survenue d'événements non classant Sida (cancers, accidents cardiovasculaires, néphropathie, atteinte hépatique) associée à la diminution du nombre de lymphocytes CD4 entre 350 et 200/mm³ [12]. Enfin, si la toxicité, notamment à long terme, des traitements antirétroviraux a pu justifier une position attentiste, on dispose à présent de traitements plus simples et mieux supportés tant à court qu'à moyen terme.

- Chez les *patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500/mm³* : sur la base de plusieurs études de cohortes, on considérait jusqu'à récemment qu'il n'y avait pas de bénéfice clinique (en termes de réduction de la fréquence de survenue d'événements Sida ou de décès) à commencer un traitement antirétroviral. Cependant, des éléments nouveaux doivent faire reconsidérer cette position.

Dans la cohorte HOPS, commencer (plutôt que différer) un traitement à un niveau de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500/mm³ était associé à une meilleure réponse virologique et à une réduction – non significative – de la mortalité [13]. Dans la cohorte du John Hopkins Hospital, le suivi à 6 ans montrait que les patients ayant commencé le traitement antirétroviral avec un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm³ évoluaient vers la normalisation des lymphocytes CD4 (médiane 829/mm³), alors que chez les patients ayant commencé leur traitement avec un nombre de CD4 compris entre 250 et 300/mm³, la remontée des CD4 tendait vers un plateau autour de 500/mm³ [14].

De plus, dans le suivi de cohorte des 1 397 patients inclus dans l'essai FIRST, l'incidence des événements Sida et non-Sida qui surviennent après l'instauration du traitement antirétroviral est d'autant plus faible que le nombre de CD4 à l'inclusion était plus élevée, y compris chez les patients ayant un nombre de CD4 supérieur à 350/mm³ [15].

Dans l'étude SMART, on a comparé l'évolution des patients qui ne recevaient pas de traitement antirétroviral à l'inclusion dans l'essai, selon le groupe de randomisation, « VS » (*viral suppression*, traitement continu) ou « DC » (*drug conservation*, traitement intermittent guidé par les CD4). Chez ces patients non traités à l'inclusion, être dans le bras VS revenait à recevoir un traitement immédiatement et être dans le bras DC à recevoir un traitement différé (jusqu'à la diminution des CD4 à moins de 250/mm³). Cette analyse, certes dans des sous-groupes constitués a posteriori, peut toutefois être considérée comme l'évaluation d'un substitut d'essai de type « ARV immédiat versus ARV différé » pour répondre à la question du moment optimal d'introduction d'un premier traitement antirétroviral. Quel que soit le critère de jugement utilisé (maladie opportuniste ou décès, maladie opportuniste grave avec ou sans décès, événement grave non-Sida, critères composites), les patients qui n'étaient pas sous traitement à l'inclusion dans SMART avaient une évolution clinique plus rapide s'ils n'en recevaient pas rapidement. Cela était vrai pour toutes les strates de lymphocytes CD4, y compris pour la strate de CD4 350-500 (il existe aussi une tendance dans ce sens pour la strate de CD4 > 500/mm³) [Emery S, IAS 2007, Abs. WEPEB018]. Ces résultats montrent que, même à un stade précoce de l'infection par le VIH, la morbidité et la mortalité de l'infection par le VIH sont probablement plus élevées qu'on ne le pensait jusque-là, même si l'excès de risque observé dans cette étude correspond à une incidence d'événements faible.

L'ensemble de ces données justifie que l'on puisse envisager l'initiation d'un traitement chez des patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500 mm³, en particulier si la charge virale plasmatique est supérieure à 100 000 copies/ml ou le pourcentage de lymphocytes CD4 inférieur à 15 p. 100, en tenant compte d'autres éléments tels que l'âge, les co-morbidités, la demande et la préparation du patient (*voir plus loin*).

- Chez les *patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm³* : il n'y a pas assez d'arguments en 2008 pour recommander l'instauration d'un traitement antirétroviral, même si des modèles de survie tendent à montrer un avantage à l'instauration précoce d'un traitement [16]. Un essai thérapeutique international doit débiter prochainement pour répondre à cette question (essai START). Il

paraît cependant acceptable d'entendre et d'examiner la demande d'un patient qui souhaiterait débuter un traitement alors que son nombre de lymphocytes CD4 est supérieur à 500/mm³, notamment dans une optique de diminution du risque de transmission sexuelle du VIH.

- *Éléments individuels à prendre en compte dans la décision d'instauration d'un premier traitement antirétroviral* chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm³ : si le nombre de lymphocytes CD4 est le principal élément de décision, il convient de prendre en compte également les éléments suivants :

- le pourcentage de lymphocytes CD4 : une valeur de moins de 15 p. 100 des lymphocytes totaux est considérée comme une situation à risque d'infection opportuniste dont il faut tenir compte, même si le nombre absolu des CD4 est supérieur à 200/mm³ [17]. La pente de décroissance des CD4 doit également être prise en compte ;

- la charge virale plasmatique : la valeur pronostique de la charge virale à l'instauration d'un traitement est moins importante que celle des lymphocytes CD4 lorsqu'elle est inférieure à 100 000 copies/ml. En revanche, plusieurs études de cohortes ont montré qu'une charge virale élevée (en particulier > 100 000 copies/ml) est un facteur pronostique péjoratif, quel que soit le taux de lymphocytes CD4 [8, 18, 19] ;

- l'âge du patient : le risque de progression est plus rapide chez les patients débutant le traitement après 50 ans [8] ;

- une éventuelle co-infection virale (VHB, VHC) : le choix de l'ordre d'introduction respective du traitement de l'hépatite chronique et du VIH doit être discuté (*voir* Chapitre 14). Deux points essentiels doivent être considérés.

Chez les patients co-infectés par le VHC, la poursuite d'une répllication du VIH aggrave l'évolution des lésions hépatiques induites par le VHC, ce qui constitue un argument en faveur de l'introduction plus précoce du traitement antirétroviral. Lorsque le traitement VHC est indiqué (ou lorsque les deux traitements anti-VIH et anti-VHC sont indiqués), il est recommandé d'initier d'abord le traitement anti-VIH, en tenant compte pour le choix des antirétroviraux du futur traitement anti-VHC, et de débuter celui-ci après l'obtention d'une charge virale VIH indétectable.

Chez les patients co-infectés par le VHB, le premier traitement antirétroviral doit comporter deux agents actifs sur le VHB ([lamivudine ou emtricitabine] et ténofovir). L'initiation du traitement VIH est recommandée lorsqu'il y a une indication à traiter l'infection à VHB. Dans les situations où le traitement anti-VHB est débuté en l'absence de traitement anti-VIH concomitant, il convient de ne pas prescrire, pour le VHB, de traitement ayant une action anti-VIH ;

- en cas de néphropathie liée au VIH (HIVAN), l'introduction d'un traitement antirétroviral permet d'améliorer significativement le pronostic de la maladie rénale. L'existence d'une HIVAN constitue donc une indication de traitement à part entière, indépendamment de toute autre considération [20] ;

- la réduction du risque de transmission du VIH chez les patients sous traitement antirétroviral efficace pourrait constituer une justification en faveur de l'introduction de celui-ci [1] ;

- chez les femmes, les perspectives de grossesse doivent être évoquées afin de discuter des risques et contraintes de suivi d'une grossesse selon qu'elle est débutée avant ou après la mise sous antirétroviraux et dans la perspective du choix d'un traitement minimisant les risques d'embryofœtotoxicité. Par ailleurs, même en l'absence d'indication immunologique formelle (CD4 > 350/mm³), il est nécessaire d'entreprendre un traitement à partir de la 26^e semaine d'aménorrhée chez une femme enceinte infectée par le VIH, dans le but d'obtenir une charge virale indétectable au moment de l'accouchement pour minimiser le risque de transmission du VIH à l'enfant (*voir* Chapitre 8) ;

– l'adhésion et la préparation du patient au traitement sont essentielles dans le succès thérapeutique [21]. Plusieurs études de cohortes ont mis en évidence que l'observance du premier traitement, évaluée soit directement, soit indirectement par la mesure de la charge virale ou des lymphocytes CD4 après 6 mois de traitement antirétroviral, constitue le meilleur facteur prédictif de succès thérapeutique prolongé, supplantant parfois la valeur prédictive des paramètres préthérapeutiques classiques [9, 22-24].

L'efficacité de consultations spécifiques d'éducation thérapeutique et d'aide à l'observance a été démontrée en termes de succès immunovirologique [25, 26]. Avant de débiter le traitement antirétroviral, l'information et l'éducation du patient sont indispensables pour optimiser l'adhésion à la stratégie thérapeutique envisagée.

Les principes du traitement antirétroviral doivent être expliqués au patient et il faut discuter avec lui les points suivants :

– si le traitement permet de transformer l'infection par le VIH en maladie chronique, celle-ci reste grave et potentiellement fatale en cas de traitement mal conduit ;

– le premier traitement est celui qui est associé aux meilleures chances de succès immunovirologique ;

– la complexité des traitements et la possibilité d'effets indésirables à court, moyen et long termes ;

– les enjeux de la qualité d'une bonne observance et les conséquences d'une mauvaise observance (résistance aux antirétroviraux, efficacité moindre des schémas thérapeutiques ultérieurs), en expliquant que le risque de sélection de virus résistants n'est pas le même selon que l'échappement par inobservance survient sous traitement avec INNTI (risque élevé) ou avec IP/r (risque plus faible si l'échappement est identifié et pris en charge rapidement) [27]. On a également montré que l'observance devait être bonne pour tous les médicaments de l'association et qu'une observance « sélective » augmente le risque de sélection de virus résistants [28]. Il paraît souhaitable, bien avant la date prévisible de début de traitement, de préparer le patient au traitement dans le cadre d'une démarche de soutien multidisciplinaire pouvant faire intervenir pharmaciens, infirmières, travailleurs sociaux, psychiatres, psychologues, médecins traitants, associations de patients et parfois l'entourage familial du patient.

Quand débiter un traitement antirétroviral ?

- Chez les patients symptomatiques (infection opportuniste majeure, autre affection de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC 1993), ou ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm³, il est recommandé de débiter un traitement antirétroviral sans délai en tenant compte du traitement de l'infection opportuniste et des interactions éventuelles (A1a).
- Chez les patients asymptomatiques, il est recommandé de débiter un traitement antirétroviral dès que le taux de lymphocytes CD4 atteint 350/mm³ (A1a) et de ne le différer que s'il existe des arguments individuels pour cela, en particulier si le patient exprime qu'il n'est pas prêt (B1b).
- Chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieurs à 350/mm³, l'introduction d'un traitement antirétroviral peut s'envisager dans certaines circonstances, en particulier lorsque la charge virale plasmatique est supérieure à 100 000 copies/ml (A1a), lorsque la baisse des lymphocytes CD4 est rapide ou lorsque le pourcentage de lymphocytes CD4 est inférieur à 15 p. 100, en cas de co-infection par le VHC ou par le VHB, en cas de néphropathie liée au VIH, chez les sujets de plus de 50 ans et/ou ayant des facteurs de risque cardiovasculaires.
- Il n'existe pas suffisamment de données permettant de recommander d'instaurer systématiquement un traitement antirétroviral chez des patients asymptomatiques ayant plus de 500 CD4/mm³.

- Dans tous les cas, l'instauration d'un traitement antirétroviral doit être préparée, au besoin par un travail multidisciplinaire, pour optimiser l'adhésion au traitement et aux soins (AIII).

PAR QUEL TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL FAUT-IL COMMENCER ?

Le choix thérapeutique initial est une décision essentielle pour l'avenir thérapeutique du patient et doit être effectué par un médecin hospitalier bien formé et expérimenté dans la prise en charge des patients infectés par le VIH.

Objectifs du premier traitement

Un premier traitement antirétroviral doit permettre de rendre la charge virale plasmatique indétectable (< 50 copies/ml) au plus tard à 6 mois après le début du traitement.

Au cours de cette période, il convient de s'assurer que cet objectif est susceptible d'être atteint, par une mesure de la charge virale :

- à M1, date à laquelle la charge virale (CV) doit avoir baissé d'au moins 2 log₁₀ copies/ml ;
- à M3, date à laquelle la CV doit être inférieure à 400 copies/ml.

Le non-respect de ces objectifs intermédiaires témoigne presque toujours d'une mauvaise observance, parfois d'interactions médicamenteuses ou d'un sous-dosage, qui doivent être recherchés (notamment par dosage plasmatique des IP et INNTI) et corrigés sans délai.

Test génotypique de résistance

Il faut réaliser un test génotypique de résistance avant de commencer un traitement. Il est recommandé de réaliser ce test lors du diagnostic de l'infection par le VIH et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données (voir Chapitre 13). Il est de plus recommandé de renouveler ce test au moment de l'initiation du traitement, en cas de possibles ré-expositions. Dans le cas où le test génotypique n'a pas pu être réalisé au moment de la découverte de l'infection, il est recommandé de le faire au moment de l'initiation du premier traitement, à la fois sur du plasma récent et sur l'échantillon le plus ancien disponible dans la plasmathèque. Cette recommandation est d'autant plus forte que le traitement initial comportera un INNTI. Ce premier test génotypique permet aussi la détermination du sous-type de VIH-1.

Schémas validés

En 2008, de nombreux antirétroviraux sont disponibles (Tableau 5-I), dans six classes médicamenteuses :

- inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) ;
- inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ;
- inhibiteurs de protéase (IP) ;
- inhibiteurs de fusion (IF) ;
- inhibiteurs d'intégrase (II) ;
- inhibiteurs du CCR5.

Parmi ces deux dernières classes, le raltégravir et le maraviroc sont en cours d'évaluation chez des patients naïfs dans le cadre d'essais randomisés. Les données disponibles actuellement ne permettent pas de les recommander dans un traitement de première ligne.

Tableau 5-I Doses et principales précautions d'emploi des antirétroviraux en 2008

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Précautions d'emploi
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Abacavir Ziagen®	300 mg × 2/j ou 600 mg × 1/j	Il est contre-indiqué chez les patients porteurs de l'allèle B57*01 Le risque d'hypersensibilité, quoique faible, chez les patients non porteurs du HLA-B57*01, impose toujours une vigilance particulière en début de traitement En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée L'introduction conjointe d'abacavir et d'un INNTI expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas d'intolérance
Emtricitabine Emtriva®	200 mg × 1/j	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB
Didanosine Videx®	≥ 60 kg : 400 mg × 1/j < 60 kg : 250 mg × 1/j À jeun	Risque de neuropathie périphérique, de pancréatite Surveillance lipase
Lamivudine Epivir®	150 mg × 2/j ou 300 mg × 1/j	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB
Stavudine Zerit®	30 mg × 2/j	Risque de neuropathie, risque de lipo-atrophie Pas d'indication dans un premier traitement antirétroviral
Zidovudine Retrovir®	300 mg × 2/j	Surveillance NFS (hémoglobine, neutrophiles)
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse		
Ténofovir Viread®	245 mg × 1/j Au cours d'un repas	La surveillance de la fonction rénale (par la clairance de la créatinine) et de la phosphorémie est recommandée avant l'initiation du traitement par le ténofovir, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes Le risque de néphrotoxicité à long terme (> 3 ans) ne peut pas être précisé actuellement
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Efavirenz Sustiva®	600 mg × 1/j Au coucher	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement Risque d'éruption cutanée Inefficacité sur le VIH-2 et les VIH-1 du groupe O Contre-indication chez la femme enceinte ou n'utilisant pas de contraception efficace L'introduction conjointe d'abacavir et d'efavirenz expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas d'intolérance

Suite du tableau page suivante ►

Tableau 5-I (suite)

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Précautions d'emploi
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Névirapine Viramune®	200 mg × 1/j pendant 14 jours, puis 200 mg × 2/j	Risque d'éruption cutanée et d'hépatite Inefficacité sur le VIH-2 et les VIH-1 du groupe O Non-recommandé si CD4 > 400/mm ³ chez les hommes et > 250/mm ³ chez les femmes en raison d'une majoration du risque de toxicité Surveillance des transaminases tous les 15 jours au cours des 16 premières semaines de traitement L'introduction conjointe d'abacavir et de névirapine expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas d'intolérance
Inhibiteurs de protéase		
		Toxicité fréquemment rencontrée avec tous les médicaments de la classe : – dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie – interactions médicamenteuses multiples – troubles digestifs
Atazanavir/r Reyataz®/Norvir®	300/100 mg × 1/j Au cours des repas	Hyperbilirubinémie non conjuguée Dyslipidémie moins fréquente qu'avec les autres IP/r Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons
Indinavir/r Crixivan®/Norvir®	400/100 mg × 2/j	Risque de colique néphrétique : nécessité d'une hydratation abondante Effets rétinopathe- <i>like</i> (xérodémie, ongles incarnés)
Fosamprenavir/r Telzir®/Norvir®	700/100 mg × 2/j	Risque de rash
Lopinavir/r Kaletra®	400/100 mg × 2/j	Troubles digestifs fréquents, mais habituellement d'intensité modérée Hypertriglycéridémie, parfois importante
Saquinavir/r Invirase®/Norvir®	1 000/100 mg × 2/j	Dyslipidémie moins fréquente qu'avec les autres IP/r
Tipranavir/r Aptivus®/Norvir®	500/200 mg × 2/j	Hyperglycémie Cytolyse hépatique
Darunavir/r Prezista®/Norvir®	600/100 mg × 2/j au cours des repas	Risque de rash
Inhibiteur de fusion		
Enfuvirtide (T-20) Fuzeon®	90 mg × 2/j SC	Réactions au point d'injection Myalgies, pneumonies
Inhibiteur du CCR5		
Maraviroc Celsenti®		Vérifier le tropisme exclusivement R5 du virus Interactions médicamenteuses : adaptation posologique en fonction des médicaments associés (de 150 mg × 2/j avec des inhibiteurs du CYP3A4 à 600 mg × 2/j avec des inducteurs du CYP3A4) Adapter en cas d'insuffisance rénale Troubles digestifs, cytolysse hépatique Se référer aux RCP

Suite du tableau page suivante ►

Tableau 5-I (suite)

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Précautions d'emploi
Inhibiteur d'intégrase		
Raltégravir Isentress®		Pas d'interaction avec CYP450 Interaction avec les substrats de l'UGT1A1 Vertiges, troubles digestifs, cytolyse hépatique Se référer aux RCP

En 2008, pour un premier traitement, il convient de recourir à une association de trois antirétroviraux (trithérapie), en faisant appel à l'un des schémas « classiques » suivants :

- deux INTI + un IP potentialisé par le ritonavir (IP/r) ;
- deux INTI + un INNTI.

Il existe de nombreuses options validées en termes d'efficacité viro-immunologique. Dans le choix, il faut prendre en compte d'autres éléments, tels que la tolérance immédiate, la tolérance à long terme, la simplicité de prise en fonction des conditions de vie des patients et les conséquences d'un échec sur les options ultérieures. Toutes les options efficaces et validées n'ont pas été comparées entre elles, que ce soit sur le critère d'efficacité ou, a fortiori, sur d'autres critères. Les principaux arguments du choix du schéma d'une première trithérapie antirétrovirale sont présentés ci-dessous.

Trithérapie avec IP/r versus trithérapie avec INNTI

L'essai ACTG A5142 a comparé une trithérapie avec efavirenz avec une trithérapie avec lopinavir/r : le taux de réponse virologique était meilleur dans le bras efavirenz. Cependant, il y avait une meilleure réponse immunologique dans le bras lopinavir/r, moins de résistance en cas d'échec et moins de lipodystrophie [29]. Dans une étude de cohorte (ART-CC), la trithérapie comportant zidovudine, lamivudine et efavirenz était associée à la meilleure réponse clinique (en termes de progression de la maladie/décès) [Mugavero MJ, CROI 2007, Abs. 527].

Il reste impossible en 2008 de recommander de recourir préférentiellement à l'un ou l'autre des deux schémas de traitement en première ligne.

Efavirenz versus névirapine

Un seul grand essai randomisé a comparé efavirenz et névirapine dans une trithérapie comportant par ailleurs stavudine et lamivudine [30]. Cet essai a montré que le taux d'échec virologique n'était pas significativement différent entre les patients recevant la névirapine et ceux qui recevaient l'efavirenz, mais l'équivalence n'a pas pu être affirmée. Des analyses complémentaires ont montré qu'il y avait significativement plus d'éruptions cutanées sous névirapine que sous efavirenz chez les femmes ayant plus de 200 CD4/mm³ [31].

L'efavirenz expose à des effets indésirables neurosensoriels fréquents mais transitoires en début de traitement et peut induire, rarement, un syndrome dépressif.

Quand on propose la névirapine chez des patients naïfs, il convient de :

- ne pas l'utiliser si le nombre de lymphocytes CD4 est supérieur à 400/mm³ chez les hommes et 250/mm³ chez les femmes ;
- commencer par une dose réduite de moitié pendant les 2 premières semaines ;
- surveiller les transaminases toutes les 2 semaines pendant les 16 premières semaines de traitement.

Par ailleurs, deux études ont montré que le taux de réponse virologique était inacceptablement bas lorsque la névirapine était associée avec le ténofovir et la lamivudine ou l'emtricitabine, que la névirapine soit administrée en une dose unique quotidienne [Rey D, CROI 2007, Abs. 503] ou en deux doses quotidiennes [Lapadula G, EACS 2007, Abs. P7.3/10].

Autres INNTI

Aucun autre INNTI n'a d'indication en première intention chez le patient naïf.

Choix de l'inhibiteur de protéase

En 2008, l'utilisation d'un IP ne peut se concevoir que potentialisé par l'addition d'une faible dose de ritonavir (100 à 200 mg/j). L'association du ritonavir à faible dose augmente de façon importante l'aire sous la courbe de l'IP associé, en augmentant soit la demi-vie d'élimination (fosamprénavir, indinavir), soit la concentration maximale (lopinavir, saquinavir), ce qui permet de réduire la dose ou la fréquence des prises, mais rend parfois souhaitable le contrôle des concentrations plasmatiques résiduelles de l'IP associé, notamment pour prévenir ou corriger, par une adaptation de la dose, des effets indésirables en rapport avec un surdosage. Parce qu'ils ont une barrière génétique plus élevée que les INNTI, les IP n'entraînent que rarement des résistances précoces à l'ensemble des médicaments de la classe quand les concentrations plasmatiques sont insuffisantes, notamment du fait d'une observance imparfaite.

Le *lopinavir* est co-formulé avec le ritonavir (200/50 mg ou 100/25 mg par comprimé). La dose standard chez l'adulte est de 400/100 mg 2 fois par jour. Il est actuellement utilisé comme comparateur dans les essais évaluant de nouveaux IP/r. En cas d'échappement virologique, les mutations de résistance ne sont sélectionnées que lentement.

Récemment, l'essai M05-730 suggère que le *lopinavir/r* peut être utilisé avec la même efficacité immunovirologique et la même tolérance en une prise par jour (800/200 mg 1 fois par jour) que le schéma conventionnel en 2 prises par jour (400/100 mg 2 fois par jour) [Gathe J, CROI 2008, Abs. 775].

Le *fosamprénavir/r* à la dose de 700/100 mg 2 fois par jour a été comparé au *lopinavir/r* en association avec *abacavir* + *lamivudine*. Cet essai a démontré l'absence de différence en termes de tolérance clinique et biologique entre les deux IP/r et la non-infériorité du *fosamprénavir* en termes d'efficacité immunovirologique à 48 semaines [32]. Les résultats immunovirologiques se maintiennent à 96 semaines [Pulido F, ICAAC 2007, Abs. H-361]. La dose recommandée est de 700/100 mg 2 fois par jour. L'administration à la posologie de 1400/100 mg 1 fois par jour semble possible sous réserve de contrôle des concentrations résiduelles d'amprénavir [33] [Smith K, IAS 2007, Abs. WEPEB023]. Ce schéma fait actuellement l'objet d'un essai thérapeutique de non-infériorité.

Le *saquinavir/r* à la dose de 1 000 mg/100 mg 2 fois par jour a été comparé au *lopinavir/r* dans l'essai Gemini [Walmsley S, EACS 2007, Abs. PS1/4] en association avec le *ténofovir* et l'*emtricitabine*. La non-infériorité du *saquinavir/r* a été démontrée sur le plan virologique. La tolérance lipidique est un peu meilleure, notamment pour ce qui est des triglycérides. L'administration du *saquinavir/r* en une dose unique quotidienne (2 000/100 mg) fait l'objet d'essais en cours.

L'*indinavir/r* a peu d'indications en première intention en 2008, compte tenu des autres options disponibles. Si l'on souhaite le prescrire, notamment pour tirer parti de sa bonne diffusion cérébrale en cas d'encéphalite à VIH, la dose recommandée est de 400 à 600 mg/100 mg 2 fois par jour, à adapter selon les résultats des dosages dans le plasma et au besoin le LCR.

L'*atazanavir/r* vient d'obtenir l'AMM en France chez les patients naïfs. L'essai CASTLE a comparé l'*atazanavir/r* (300/100 mg en 1 prise par jour) avec le *lopinavir/r* en association avec *ténofovir* + *emtricitabine* [Molina JM, CROI 2008, Abs. 37] chez 833 patients naïfs. La non-infériorité virologique de l'*atazanavir/r* a été démontrée. La réponse immunologique à 48 semaines est identique dans les deux bras. La tolérance lipidique est un peu meilleure pour l'*atazanavir/r*.

Le *tipranavir/r* ne doit pas être utilisé dans un premier traitement antirétroviral. Son efficacité chez le patient naïf est moins bonne que celle du *lopinavir/r*. L'essai 1182.33 conduit chez des patients naïfs a été arrêté en raison d'une efficacité et d'une tolérance moindres.

Le *darunavir/r* a été évalué en comparaison au *lopinavir/r* dans le cadre de l'essai randomisé ARTEMIS chez 689 patients naïfs [DeJesus E, ICAAC 2007, Abs. H-718b] à la dose de 800/100 mg 1 fois par jour. Sur le plan de l'efficacité virologique, la non-infériorité du *darunavir/r* a été démontrée. Une efficacité virologique supérieure a également été montrée dans le sous-groupe des patients ayant une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/ml. L'efficacité immunologique est identique. La tolérance clinique, notamment digestive, et la tolérance lipidique semblent meilleures. En 2008, ce produit n'a pas l'AMM en France pour un premier traitement antirétroviral.

Choix des deux INTI de la trithérapie

L'association *zidovudine + lamivudine* est celle pour laquelle on dispose de plus de données. Elle a démontré son efficacité et sa tolérance au sein de multiples trithérapies. Elle existe sous la forme d'une combinaison fixe (Combivir®) à la dose d'un comprimé deux fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux de la zidovudine (intolérance digestive, anémie et cytotoxicité mitochondriale). La toxicité mitochondriale s'exprime cliniquement par une plus grande fréquence de lipo-atrophie comparativement à l'association ténofovir + emtricitabine [34].

Les associations *ténofovir + (lamivudine ou emtricitabine)* offrent l'avantage de permettre une administration en monoprise quotidienne. L'association ténofovir + lamivudine est d'efficacité virologique équivalente à celle de stavudine + lamivudine, mais elle est mieux tolérée et a significativement moins d'impact sur les paramètres lipidiques [35]. L'association ténofovir + emtricitabine existe sous la forme d'une co-formulation (Truvada®, 1 cp/j). Elle est plus efficace tant sur le plan virologique qu'immunologique et mieux tolérée que le Combivir® [34, 36]. Ces trois médicaments (lamivudine, emtricitabine et ténofovir) ayant une activité anti-VHB, il est recommandé d'avoir précisé le statut sérologique VHB du patient avant de prescrire l'un d'eux. L'utilisation de ténofovir impose des précautions particulières, notamment sur le plan rénal (se référer aux RCP).

L'association *abacavir + lamivudine* offre également l'avantage de la simplicité de prise et de la tolérance (Kivexa®, 1 cp/j). Son efficacité et sa tolérance ont été confirmées dans plusieurs essais, en association avec l'efavirenz [37, 38]. L'essai HEAT a permis d'affirmer la non-infériorité du Kivexa® par rapport au Truvada® en termes d'efficacité virologique [Smith KY, CROI 2008, Abs. 774]. Le risque de survenue de syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir (incidence de 5 p. 100 environ) est le principal inconvénient de cette association, mais il peut être prévenu par la recherche de l'allèle HLA-B57*01 et la contre-indication définitive de toute prescription d'abacavir chez les sujets présentant cet allèle HLA [39]. En 2008, une analyse réalisée dans le cadre de l'étude D:A:D montre que l'utilisation récente (en cours ou arrêtée depuis moins de 6 mois) d'abacavir ou de didanosine augmentait le risque prédit à 10 ans d'infarctus du myocarde de 90 et 49 p. 100, respectivement, cette augmentation de risque persistant après ajustement supplémentaire sur la CV, le taux de CD4, les lipides, la tension artérielle, la glycémie, la lipodystrophie [40]. Ce résultat est inattendu et n'est pas expliqué par les connaissances physiopathologiques disponibles. Il paraît nécessaire que ces résultats soient confirmés dans d'autres bases de données avant d'en tirer des conclusions pour la pratique.

Fin février 2008, le comité indépendant de surveillance de l'essai ACTG A5202 (essai randomisé contre placebo ayant inclus 1 858 patients naïfs et comparant quatre traitements : 1. efavirenz + emtricitabine + ténofovir ; 2. efavirenz + abacavir + lamivudine ; 3. atazanavir/r + emtricitabine + ténofovir ; 4. atazanavir/r + abacavir + lamivudine) a recommandé de lever l'aveugle chez les patients ayant une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/ml, après avoir constaté dans ce groupe de patients une efficacité virologique moindre de l'association abacavir + lamivudine comparée à emtricitabine + ténofovir. Si ces résultats étaient confirmés, ils pourraient justifier de reconsidérer l'utilisation du Kivexa® en première intention chez les patients ayant une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml.

Au total, les deux associations *ténofovir + emtricitabine* (Truvada®) et *abacavir + lamivudine* (Kivexa®) offrent l'avantage d'être combinées dans un seul comprimé, d'être administrées à la dose d'un comprimé par jour et d'entraîner peu de cytotoxicité mitochondriale. Elles sont préférées pour un premier traitement antirétroviral.

Les associations *stavudine + lamivudine* ou *zidovudine + didanosine* n'offrent pas d'avantages, sont plus contraignantes et/ou moins bien tolérées, notamment en termes de cytotoxicité mitochondriale. La stavudine doit maintenant être utilisée à la dose de 30 mg 2 fois par jour, quel que soit le poids du patient adulte⁽¹⁾.

(1) Addendum to 2006 WHO guidelines on antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents, new dosage recommendations for stavudine (<http://www.who.int/hiv/art/ART/adutsaddendum.pdf>).

L'association *didanosine + stavudine* est moins bien tolérée, expose à un risque d'échec plus important que l'association zidovudine + lamivudine, que ce soit en association avec le nelfinavir ou avec l'efavirenz [41]. Son utilisation est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et lors du traitement de l'hépatite C (en raison d'une interaction intracellulaire avec la ribavirine).

L'association *didanosine + (lamivudine ou emtricitabine)* offre l'avantage de permettre une prise par jour. Elle a été évaluée principalement en association avec l'efavirenz [42, 43]. Dans ce cadre, elle est plus efficace que l'association stavudine + didanosine [42]. Dans une récente analyse de cohorte, cette association s'est avérée d'efficacité et de tolérance supérieures à l'association de référence ténofovir + lamivudine [Carr A, CROI 2008, Abs. 782]. Elle ne doit pas être utilisée avec l'atazanavir non potentialisé par du ritonavir : cette association s'est avérée moins efficace qu'une trithérapie conventionnelle [DSMB essai ACTG 5171, 27 mai 2008].

Trithérapie d'INTI

L'association zidovudine + lamivudine + abacavir, commercialisée sous forme de co-formulation (Trizivir®) ne doit plus être utilisée en première intention en 2008 car elle est moins efficace qu'une trithérapie avec efavirenz [44] et chez les patients ayant une charge virale plasmatique initiale supérieure à 100 000 copies/ml [45], sauf éventuellement chez les patients recevant par ailleurs un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine, à condition que leur charge virale soit inférieure à 100 000 copies/ml.

Aucune autre trithérapie d'INTI ne doit être utilisée comme premier traitement antirétroviral en raison d'un risque élevé d'échec primaire et de sélection de virus résistants.

Stratégies alternatives aux trithérapies conventionnelles

Induction-maintenance

Induction par une quadrithérapie-maintenance par une trithérapie

Plusieurs essais cliniques randomisés ont comparé l'efficacité virologique et la toxicité d'une quadrithérapie par rapport à une trithérapie en première ligne de traitement. La supériorité des quadrithérapies n'a pas été démontrée, quel que soit le schéma testé : 2 INTI + 1 INNTI + 1 IP/r, 2 INTI + 2 IP/r, ou 3 INTI + 1 INNTI. La fréquence élevée des arrêts de traitement pour effets indésirables dans plusieurs de ces essais [46-48] conduit à ne pas recommander cette stratégie (Aa).

Induction par une trithérapie + enfuvirtide-maintenance sans enfuvirtide

Cette stratégie pourrait concerner les patients à un stade très avancé de la maladie (Sida ou taux de CD4 < 100/mm³) et un essai clinique randomisé est actuellement en cours pour l'évaluer (CIII). Chez les patients atteints d'une leuco-encéphalopathie multifocale progressive, les résultats préliminaires d'un essai clinique non comparatif montrent qu'une stratégie d'induction par une trithérapie + enfuvirtide pendant 6 mois puis de maintenance sans enfuvirtide pourrait améliorer la survie à 12 mois [Gasnault J, CROI 2007, Abs. 379].

Induction par une trithérapie + raltégravir ou maraviroc-maintenance sans ces nouvelles molécules

Cette stratégie pourrait concerner les patients à un stade très avancé de la maladie (Sida ou taux de CD4 < 100/mm³). Elle fait l'objet d'essais cliniques. En dehors de ces essais, elle n'est pas recommandée (CIII).

Traitements sans INTI

L'objectif de tels schémas thérapeutiques est d'épargner la classe des INTI pour des traitements ultérieurs et de diminuer les perturbations du métabolisme glucidique, la lipotrophie et les risques de toxicité mitochondriale liés à l'exposition prolongée aux médicaments de cette classe.

Bithérapie un IP/r + un INNTI

Cette stratégie a été peu étudiée. Un essai comparant une trithérapie conventionnelle à un schéma de ce type a été interrompu en raison d'une moindre efficacité virologique du schéma alternatif [49]. Dans l'essai ACTG 5142, il n'y avait pas de différence d'efficacité du bras efavirenz + lopinavir/r par rapport aux bras 2 INTI + efavirenz et 2 INTI + lopinavir/r. En revanche, en cas d'échec, ce schéma sélectionne rapidement des virus portant des mutations de résistance aux INNTI [Riddler SA, IAC 2006, Abs. THLB0204].

Cette stratégie ne doit pas être utilisée dans le cadre d'un premier traitement antirétroviral (Alb).

Monothérapie et bithérapie d'IP/r en induction

La monothérapie d'IP/r a été évaluée dans l'essai MONARK, qui montre un taux de succès virologique suboptimal [50].

Les bithérapies d'IP/r, que ce soit atazanavir + fosamprenavir/r ou atazanavir + saquinavir/r, ne semblent pas corriger ce défaut de puissance [Landman R, CROI 2008, Abs. 779]. Ces stratégies ne doivent donc pas être utilisées pour le traitement des patients naïfs.

Trithérapie et quadrithérapie à trois classes (1 INTI + 1 INNTI + 1 IP/r)

Trois grands essais (ACTG 384, INITIO, FIRST) ont abouti à la même conclusion d'absence de supériorité virologique, avec une plus grande fréquence d'effets indésirables [51-53].

En résumé

Les schémas « induction par une quadrithérapie-maintenance par une trithérapie » ne sont pas recommandés (Ala). La stratégie « induction par une trithérapie + enfuvirtide suivie de maintenance sans enfuvirtide » est en cours d'évaluation et ne peut pas faire l'objet d'une recommandation en 2008 (CIII).

Une bithérapie par 1 IP/r + 1 INNTI ne doit pas être utilisée comme premier traitement antirétroviral (Alb).

Un traitement constitué exclusivement d'IP/r (monothérapie ou bithérapie) ne doit pas être utilisé comme premier traitement antirétroviral (Alb).

Un traitement comportant trois classes d'antirétroviraux (1 INTI + 1 INNTI + 1 IP/r) ne doit pas être utilisé comme premier traitement antirétroviral (Alb).

Tableaux résumant les recommandations pour le choix d'un premier traitement antirétroviral

Les éléments pris en compte par le groupe d'experts ne se sont pas limités aux aspects d'efficacité immunovirologique, mais ont aussi intégré la tolérance immédiate, la tolérance à long terme, la simplicité de prise en fonction des conditions de vie des patients, les conséquences d'un échec sur les options thérapeutiques et les caractéristiques des données disponibles (niveau de preuve).

Associations à utiliser préférentiellement

Trithérapie avec IP Choisir un médicament dans chaque colonne		Commentaires⁽¹⁾
Abacavir ⁽²⁾	Lamivudine	Abacavir/lamivudine : Kivexa [®]
Ténofovir	Emtricitabine	Ténofovir/emtricitabine : Truvada [®]
	Atazanavir/r	ATV/r : 300/100 mg × 1
	Fosamprenavir/r	FPV/r : 700/100 mg × 2
	Lopinavir/r	LPV/r : 400/100 mg × 2
Trithérapie avec INNTI Choisir un médicament dans chaque colonne		
Abacavir ⁽²⁾	Lamivudine	Abacavir/lamivudine : Kivexa [®]
Ténofovir	Emtricitabine	Ténofovir/emtricitabine : Truvada [®]
Didanosine	Efavirenz	600 mg × 1, de préférence le soir

(1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 5-1.

(2) L'initiation d'abacavir ne peut être envisagée que chez des patients ne présentant pas l'allèle HLA-B57*01.

Autres options

Autres options	Commentaires
2 INTI Zidovudine/lamivudine (Combivir [®])	Intérêt démontré au cours de la grossesse mais risque plus élevé d'anémie et de toxicité mitochondriale
IP/r Saquinavir/r 1 000/100 mg 2 fois par jour	Bonne tolérance lipidique, mais peu de données disponibles
INNTI Névirapine	Alternative possible à l'efavirenz, notamment en cas d'intolérance ou de syndrome dépressif. Respecter les précautions d'emploi et l'administration en deux prises quotidiennes après 2 semaines à demi-dose

Médicaments et associations à ne pas utiliser

	Commentaires
Stavudine	La stavudine est l'INTI qui expose au risque de toxicité mitochondriale le plus élevé (lipo-atrophie, neuropathie, etc.). Il est toujours possible d'utiliser en première intention un INTI ayant un profil de tolérance plus favorable L'association stavudine + didanosine expose à une toxicité très importante (cytopathie mitochondriale, lipo-atrophie, acidose lactique) ; elle est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et chez les patients traités par ribavirine L'association stavudine + zidovudine est antagoniste
Ténofovir + abacavir + lamivudine	Défaut de puissance, risque élevé de sélection de virus résistants
Ténofovir + didanosine + N ⁽¹⁾	Efficacité moindre, toxicité accrue, baisse des lymphocytes CD4
2 INTI en bithérapie	Puissance insuffisante
1 INNTI + 1 IP/r	Rapport bénéfices/risques non favorable

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

GESTION D'UN PREMIER TRAITEMENT EFFICACE

Nous ne traitons ici que des options de substitution de tout ou partie du premier traitement antirétroviral chez des patients en succès virologique (charge virale < 50 copies/ml), dans un objectif d'optimisation de l'efficacité et surtout de la tolérance de ce traitement. Nous ne traitons ni du suivi des patients (voir Chapitre 6), ni de la prise en charge des complications des traitements antirétroviraux (voir Chapitre 7).

Cette question a fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques, à une époque où les premiers traitements antirétroviraux comportaient systématiquement un IP et nécessitaient souvent trois prises et de nombreuses unités de prise par jour. Les traitements disponibles en première ligne aujourd'hui rendent cette préoccupation moins importante.

De façon générale, il faut retenir que :

- 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 (AIII) ;
- 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 (Aa).

Stratégies validées

Changement d'une première trithérapie comportant un IP

Objectifs

L'utilisation d'associations ne comprenant pas d'IP a été évaluée pour diminuer le risque de survenue de lipodystrophie, de troubles métaboliques ou cardiovasculaires, la complexité du traitement et le nombre global de comprimés à prendre. Les IP disponibles aujourd'hui, moins toxiques et permettant de construire des schémas thérapeutiques en prise unique quotidienne, rendent ces préoccupations moins importantes.

Stratégies

Deux types d'associations sans IP ont été évalués.

- *Associations de 2 INTI + 1 INNTI*. Plusieurs essais comparatifs ont montré l'efficacité de cette stratégie, tant en termes immunovirologiques que d'amélioration des paramètres lipidiques [54-56]. L'utilisation des associations comportant la névirapine semble être associée à un meilleur profil lipidique que l'utilisation des association comportant l'efavirenz (c'est-à-dire HDL-cholestérol, cholestérol total, triglycérides) [57, 58]. Le risque plus élevé de survenue d'effets indésirables hépatiques avec la névirapine, constaté chez les patients naïfs de traitements antirétroviraux ayant des CD4 élevés (femmes ayant plus de 250 CD4/mm³ ou hommes ayant plus de 400 CD4/mm³), n'est pas retrouvé chez les patients prétraités ayant des CD4 élevés, en particulier si la charge virale est indétectable au moment de l'introduction de la névirapine [59, 60]. En cas d'échec, le risque d'émergence de résistance à l'ensemble des médicaments d'une association comportant 2 INTI + 1 INNTI est élevé, compte tenu de la faible barrière génétique à la résistance de ce type d'association [56] (Aa).

- *Associations de 3 INTI, comprenant le plus souvent l'abacavir*. La simplification d'une première trithérapie avec un IP efficace par une association de trois INTI, qui est contre-indiquée chez des patients ayant des antécédents d'échec à des traitements comprenant des INTI (Aa), peut être envisagée au cas par cas lorsque les avantages escomptés en termes de tolérance et d'observance semblent l'emporter sur le risque de moindre puissance antirétrovirale (Bla) [61-65].

Stratégies non recommandées

Changement pour une association ne comprenant pas d'INTI

À l'époque où le ténofovir et l'abacavir n'étaient pas disponibles, cette stratégie avait pour principal objectif de diminuer le risque de survenue d'une lipo-atrophie et d'une cytopathie mitochondriale. Elle avait par ailleurs pour objectif d'épargner la classe des INTI [66]. La simplification d'une première ligne de traitement efficace par l'association d'un INNTI et d'un IP/r n'est pas recommandée chez des patients ne présentant pas d'effet indésirable du traitement en cours (Aa).

En dehors d'essais thérapeutiques, la simplification d'une première ligne de traitement efficace par l'association d'un IP/r + raltégravir ou maraviroc n'est pas recommandée (CIII).

Traitements intermittents

Les traitements intermittents, qu'ils soient à durée fixe ou guidés par les lymphocytes CD4, ne sont pas recommandés dans la prise en charge des patients en succès immuno-virologique sous un premier traitement antirétroviral efficace (Aa).

Les stratégies en cours de validation et/ou insuffisamment validées

Allègement d'une trithérapie avec un IP/r par une monothérapie d'IP/r

Récemment, des études pilotes puis des essais cliniques ont évalué l'efficacité des stratégies de maintenance par des IP/r en monothérapie : atazanavir/r et surtout lopinavir/r [67-70]. Les études ayant évalué l'efficacité de l'atazanavir/r en monothérapie sont des études pilotes. Les résultats de ces études ne sont pas encourageants. L'une de ces études a été prématurément interrompue compte tenu de la survenue d'un nombre important d'échecs virologiques [71]. Les études ayant évalué l'efficacité du lopinavir/r en monothérapie sont plus prometteuses [72, 73]. Ces études ont été en général menées chez les patients n'ayant pas d'antécédent d'échec virologique aux IP. Les patients ont été randomisés entre monothérapie de lopinavir/r versus trithérapie conventionnelle contenant lopinavir/r après 6 mois d'indélectabilité. Il a été montré une équivalence entre les deux bras. Ces études montrent toutefois une fréquence plus élevée de virémie entre 50 et 500 copies/ml dans le groupe monothérapie même si l'on note l'absence de risque plus élevé de sélection de mutants résistants. Des essais cliniques sont actuellement en cours pour également évaluer l'efficacité du darunavir/r en monothérapie. Le darunavir/r est un candidat potentiel à la monothérapie compte tenu de ses propriétés pharmacologiques et de sa barrière génétique élevée. Bien que les résultats des essais cliniques ayant évalué l'efficacité des IP, et surtout le lopinavir/r en monothérapie, soient prometteurs, ces stratégies sont plus fréquemment associées à des virémies faibles qu'une trithérapie conventionnelle et, de plus, leur impact sur le contrôle de la réplication virale dans les sanctuaires anatomiques (sperme, système nerveux central) est mal connu. Elles ne doivent donc être pour le moment utilisées que dans le cadre d'essais cliniques (CIII).

Remplacement de l'IP/r par l'atazanavir/r

L'atazanavir/r offre l'intérêt de la simplicité de prise (1 prise par jour de 2 gélules, plus 100 mg de ritonavir). L'atazanavir non potentialisé semble avoir un faible impact sur les paramètres lipidiques, mais cela est probablement moins le cas pour l'atazanavir/r. Deux essais cliniques randomisés menés notamment chez les patients n'ayant pas d'antécédents d'échec virologique aux IP ont montré que la substitution de l'IP par l'atazanavir engendre une amélioration significative des paramètres lipidiques, mais l'atazanavir n'était pas potentialisé par le ritonavir chez tous les patients du bras de substitution (atazanavir potentialisé uniquement en cas d'association au ténofovir) [74, 75]. Or il semble

même exister une corrélation entre l'association de l'atazanavir au ritonavir et la survenue de troubles métaboliques [75]. L'atazanavir/r expose à une majoration des risques d'interactions médicamenteuses (avec le ténofovir, les anti-acides et anti-sécrétoires et les inducteurs enzymatiques, etc.). Le remplacement de l'IP/r en cours par l'atazanavir/r peut être utile chez des patients n'ayant pas d'antécédents d'échec virologique aux IP, si le patient demande un schéma d'une prise par jour (Alb)

Gestion de situations particulières

Interruptions de traitement

La règle générale est qu'il n'y a pas de bénéfice à espérer d'un arrêt du traitement antirétroviral chez un patient en succès thérapeutique, et ces stratégies ne sont pas recommandées. Il existe cependant deux types de situations où une interruption de traitement peut se discuter.

Chez les patients en succès d'un traitement antirétroviral entrepris à une époque où il était recommandé de débiter un traitement antirétroviral très tôt dans l'histoire naturelle de l'infection par le VIH (deuxième moitié des années 1990), un essai a montré qu'il était possible d'interrompre de façon prolongée le traitement antirétroviral chez une grande proportion de ces patients sans que les lymphocytes CD4 descendent au-dessous de $350/\text{mm}^3$ [76]. L'un des facteurs prédictifs de la durée de l'interruption du traitement était l'ADN proviral.

Certains patients peuvent éprouver le besoin d'interrompre transitoirement leur traitement, pour diverses raisons (retour au pays de patients migrants, séjour dans certains pays, pour tester l'hypothèse de la responsabilité du traitement antirétroviral dans certains signes généraux comme une fatigue inexplicée...). Il est actuellement recommandé d'éviter d'interrompre un traitement antirétroviral ; cependant, plutôt que de laisser le patient prendre seul la décision d'interrompre son traitement, il est préférable de l'accompagner médicalement, avec les points de repère suivants :

- rappeler les risques de l'interruption de traitement et la nécessité d'un renforcement des mesures de prévention de la transmission sexuelle du VIH ;
- éviter une interruption de traitement si le nadir de CD4 était inférieur à $250/\text{mm}^3$ [77-81] (AlIa) ;
- prévoir une durée d'interruption la plus courte possible (AlII) ;
- réaliser une interruption de tout le traitement antirétroviral ;
- si le traitement utilisé comporte un INNTI, proposer son remplacement par un IP/r avant l'interruption (AlII). Si cela ne peut être envisagé, l'INNTI doit être arrêté environ 2 semaines avant les INTI (AlII) ;
- programmer une surveillance des lymphocytes CD4 et prévoir une reprise de traitement dès que leur nombre devient inférieur à $350/\text{mm}^3$ [82] (AlII).

Retrait du ritonavir dans un traitement avec atazanavir

Dans certaines situations (hyperbilirubinémie importante avec ictère, concentrations plasmatiques d'atazanavir élevées, hyperlipidémie), on peut envisager d'interrompre l'administration du ritonavir, à condition d'utiliser une dose d'atazanavir de 400 mg/j et de vérifier que les concentrations résiduelles d'atazanavir restent satisfaisantes.

Dissociation immunovirologique

Chez les patients ayant une charge virale contrôlée avec une restauration immunitaire partielle (taux de lymphocytes CD4 $< 200/\text{mm}^3$) malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins 6 mois, l'utilisation de l'interleukine 2, n'est plus recommandée (voir Chapitre 17).

PRISE EN CHARGE DES SITUATIONS D'ÉCHEC VIROLOGIQUE

L'objectif d'un traitement antirétroviral, quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml.

Définitions

Que ce soit après l'introduction d'un premier traitement ou d'un traitement ultérieur, on distingue :

- la non-réponse au traitement, définie par une réduction de la charge virale un mois après l'initiation du traitement de moins de $2 \log_{10}$ copies/ml s'il s'agit du premier traitement, ou de moins de $1 \log_{10}$ copies/ml s'il s'agit d'un traitement prescrit en situation d'échec virologique ;
- l'échec primaire, défini par la persistance d'une charge virale détectable (> 50 copies/ml) 6 mois après l'instauration du premier traitement ;
- l'échec secondaire, correspondant à un rebond de la charge virale à plus de 50 copies/ml après une période de succès virologique, confirmé sur deux prélèvements consécutifs.

Il convient de distinguer l'échec virologique de deux situations bien différentes :

- un arrêt de traitement ;
- un « blip » de la charge virale, qui correspond à une virémie transitoire de faible amplitude (détection d'une charge virale comprise entre 50 et 1 000 copies/ml sur un prélèvement, le prélèvement de contrôle réalisé dans les meilleurs délais retrouvant une charge virale inférieure à 50 copies/ml). Ce blip, parfois expliqué par la sensibilité de la technique de détection, correspond habituellement à un accident répliatif ponctuel souvent secondaire à un épisode de moindre observance [83-85] ou à un épisode infectieux intercurrent [86]. Son caractère isolé ou répété, chez un patient en première ligne de traitement, n'a pas de conséquence en termes de risque d'échec virologique ultérieur ou d'évolution des CD4 [84]. Hormis la vérification de la charge virale, un blip chez un patient dont la charge virale était confirmée antérieurement à moins de 50 copies/ml ne doit conduire à aucune autre intervention qu'un renforcement de l'observance, si nécessaire (BIIb).

Conséquences de l'échec virologique et indications de changement de traitement

L'échec virologique, lorsqu'il perdure, expose au risque d'accumulation de mutations de résistance [87, 88], y compris dans les sanctuaires [89], d'enrichissement de la population virale en virus de tropisme non-R5, de détérioration immunologique [80, 81, 83] et de progression clinique [84, 90].

L'ensemble de ces éléments conduit à recommander une intervention thérapeutique rapide en cas d'échec virologique, lorsque la charge virale est supérieure à 500 copies/ml (AIII), et ce quel que soit le niveau de lymphocytes CD4 (BIII). Bien qu'on ne dispose pas de données aussi démonstratives dans les situations d'échec « modéré » (charge virale confirmée comprise entre 50 et 500 copies/ml), il est également recommandé de modifier le traitement ou de le renforcer dans cette situation (BIII).

Changement de traitement en cas d'échec virologique

Principes généraux

Afin de choisir de manière optimale la nouvelle association d'antirétroviraux, il convient d'analyser l'échec virologique :

- évaluation de l'observance en portant une attention particulière aux facteurs associés à des difficultés d'observance [92], tels que syndrome dépressif, alcoolisme, conditions sociales précaires, troubles des fonctions cognitives [92] ;
- recherche d'effets indésirables, notamment des troubles digestifs, une asthénie, des modifications corporelles, fréquemment associés à une rupture d'observance ;
- interrogatoire sur l'ensemble des médicaments pris par le patient, prescrits ou non, en recherchant de possibles interactions médicamenteuses, en particulier les modificateurs du pH gastrique avec certains IP/r ;
- dosage plasmatique des concentrations résiduelles d'INNTI et/ou d'IP/r, surtout si l'on évoque un défaut d'observance, une interaction médicamenteuse ou une intolérance ;
- historique complet des antirétroviraux pris par le patient depuis le premier traitement, en repérant les intolérances graves ;
- test génotypique de résistance réalisé sous le traitement ayant entraîné l'échec virologique (AI) et interprété selon les dernières recommandations du groupe AC11 de l'ANRS (<http://www.hivfrenchresistance.org>).

Il n'y a pas d'indication à réaliser un test phénotypique de résistance, quels que soient la méthodologie ou le système d'interprétation proposé (AIII). Il est nécessaire de prendre en compte les données de l'ensemble des génotypes de résistance réalisés chez le patient. Il existe, en effet, un archivage cellulaire des mutations, avec un risque de réapparition rapide de certaines mutations en cas d'administration d'un traitement suboptimal. Si un patient a un historique d'échec virologique sous un traitement comportant l'efavirenz ou la névirapine, il faut considérer qu'il existe une résistance à l'efavirenz et à la névirapine, même si l'on ne dispose pas des résultats d'un test génotypique de résistance. Il peut parfois être utile de demander la réalisation, sur un (des) échantillon(s) antérieur(s) de plasma stocké(s), d'un test génotypique de résistance et de dosages pharmacologiques, surtout pour les IP/r, éventuellement pour les INNTI. Les génotypes antérieurs doivent être impérativement réinterprétés au vu de l'algorithme le plus récent de l'AC11 de l'ANRS ;

- niveau de la charge virale. La probabilité d'obtention d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml avec le nouveau traitement est d'autant plus élevée que la charge virale lors du changement est faible (AI).

Conduite à tenir selon la situation d'échec virologique

Non-réponse au traitement initial

Elle correspond dans la grande majorité des cas à un défaut d'observance, ce qui nécessite une intervention corrective, en fonction des facteurs associés identifiés. Il est toutefois souhaitable de vérifier :

- que le schéma prescrit est optimal (absence de mutations de résistance sur le test génotypique préthérapeutique). Ce dernier doit être réinterprété avec l'algorithme le plus récent du groupe AC11 de l'ANRS ;
- l'absence de troubles d'absorption ou d'interférence pharmacologique, notamment médicamenteuse, en s'aidant de dosages des antirétroviraux. Un ajustement des doses et/ou une adaptation et/ou une modification des traitements associés, avec contrôle par de nouveaux dosages, peuvent s'avérer utiles.

Une modification du traitement antirétroviral peut également se discuter.

Dans les autres situations (échec primaire ou secondaire), l'attitude thérapeutique est fondée sur les résultats du test génotypique de résistance

- *Première situation : le test génotypique ne met pas en évidence de mutation(s) de résistance.* Il s'agit avant tout d'un défaut d'observance, nécessitant, après analyse des causes d'inobservance, un travail d'éducation thérapeutique et d'aide à l'observance. Il faut insister particulièrement sur la prise en charge d'un syndrome dépressif, d'un alcoolisme et sur la

prise en charge psychosociale. Un changement de traitement ne constitue pas la réponse la plus appropriée dans ces situations d'inobservance [89]. Toutefois, si l'inobservance est liée à des effets indésirables, le changement de traitement peut améliorer l'observance.

Tout changement de traitement dans ce contexte (absence de mutations sur le test génotypique de résistance) doit tenir compte de l'historique des génotypes antérieurs (s'ils sont disponibles), des éventuels échecs virologiques antérieurs et de la tolérance, afin d'éviter de remplacer par une ou des molécules insuffisamment actives ou mal tolérées.

• *Deuxième situation : le test génotypique met en évidence des mutations de résistance.*

Le choix du nouveau traitement doit prendre en compte toutes les données disponibles :

– ensemble des tests génotypiques de résistance disponibles (actuel et antérieurs), interprétés avec l'algorithme le plus récent de l'AC11 de l'ANRS. Il convient de tenir compte de l'ensemble des mutations, sur l'ensemble des génotypes disponibles ;

– historique du traitement antirétroviral ;

– tolérance et toxicité des différents antirétroviraux reçus ;

– charge virale plasmatique et nombre de lymphocytes CD4.

Une réunion multidisciplinaire associant au moins clinicien(s), virologue(s) et pharmacologue(s) est souhaitable pour faciliter l'orientation du nouveau traitement et les modalités du suivi ultérieur (dosages notamment).

La réalisation d'interruptions thérapeutiques n'est pas recommandée, quelle que soit la situation immunovirologique [93, 94].

La situation optimale est celle où l'on peut construire un schéma thérapeutique comportant deux ou, de préférence, trois médicaments actifs [95-98].

Peut être considéré comme actif un antirétroviral : a) appartenant à une classe non encore utilisée ; b) appartenant à une classe déjà utilisée mais pour lequel le(s) génotype(s) de résistance actuel (et antérieurs) montre(nt) l'absence de résistance certaine ou de résistance possible à cet antirétroviral.

Le groupe d'experts considère que l'objectif idéal de trois molécules actives doit être d'autant plus recherché que la charge virale est élevée. Si elle est modérément élevée (< 10 000-30 000 copies/ml), l'utilisation de deux molécules pleinement actives peut être suffisante pour l'obtention d'une suppression virologique maximale (CV < 50 copies/ml).

Dans tous les cas, un contrôle précoce (un mois après) de la charge virale et de la tolérance sous le nouveau traitement est nécessaire, le délai pour l'obtention d'une charge virale indétectable dépendant du niveau de charge virale au changement de traitement.

Ainsi, parmi les IP/r, en présence de mutation(s) majeure(s) sur la protéase, il convient de sélectionner un IP/r pour lequel le génotype montre une sensibilité.

Parmi les INNTI, l'étravirine reste fréquemment active malgré une résistance à l'efavirenz et/ou à la névirapine.

Pour les INTI, la présence de plus de trois ou quatre TAM, outre qu'elle entraîne une résistance à la zidovudine, la stavudine et la didanosine, diminue de manière notable l'activité de l'abacavir et celle du ténofovir. Le maintien d'une combinaison d'INTI en cas de multirésistance à cette classe d'antirétroviraux ne se justifie probablement plus, lorsque d'autres antirétroviraux pleinement actifs sont disponibles. Toutefois, tous les essais cliniques réalisés avec les nouveaux antirétroviraux au cours de la période 2002-2007 ont comporté un traitement optimisé avec INTI, suggérant leur possible contribution à l'efficacité observée. La décision du maintien ou non d'INTI doit reposer sur le bénéfice potentiel (activité résiduelle, fitness, peu de comprimé[s] supplémentaire[s]) et le risque (toxique essentiellement). Des essais cliniques sont en cours pour évaluer les combinaisons des nouveaux antirétroviraux dans l'échec virologique, sans ou avec INTI additionnels maintenus.

Le cas particulier de la mutation M184V, associée à la résistance à lamivudine/emtricitabine, mérite une mention particulière. Compte tenu de leur excellente tolérance et de leur facilité d'utilisation, le maintien de l'une ou l'autre de ces molécules, en présence de la mutation

M184V, peut être envisagé, non pas dans un but de renforcement de l'activité antivirale du nouveau traitement, mais de maintien d'une capacité répliquative virale diminuée.

Le raltégravir doit être considéré comme un antirétroviral pleinement actif chez tous les patients naïfs pour la classe des inhibiteurs d'intégrase. En raison d'un risque élevé (> 80 p. 100) d'émergence de mutations de résistance en cas d'échec virologique, l'association au raltégravir d'au moins un, voire deux, antirétroviraux actifs est impérative.

L'enfuvirtide doit être considéré comme un antirétroviral pleinement actif chez tous les patients naïfs pour la classe des inhibiteurs de fusion. L'inconvénient de l'administration biquotidienne et sous-cutanée de cet antirétroviral conduit à le proposer uniquement dans les situations où il n'y a pas de possibilité d'avoir par ailleurs trois molécules pleinement actives et/ou pour renforcer initialement, pour une durée à déterminer au cas par cas, le nouveau traitement antirétroviral lorsque celui-ci comporte une ou deux molécules vis-à-vis desquelles sont mises en évidence des mutations de résistance, même si l'algorithme génotypique considère qu'il existe une sensibilité de cette (ou ces) molécule(s).

L'utilisation du maraviroc nécessite qu'un test de tropisme démontre l'absence de virus de tropisme non-R5 (voir Chapitre 13).

Les essais thérapeutiques les plus récents réalisés avec les nouvelles molécules ont mis en évidence des taux de succès virologique (CV < 50 copies/ml) proches de ceux obtenus chez les patients en première ligne de traitement (70-75 p. 100) [Cooper DA, CROI 2008, Abs. 788 ; Steigbigel R, CROI 2008, Abs.789 ; Hardy D, CROI 2008, Abs. 792 ; Haubrich R, CROI 2008, Abs. 790 ; Johnson M, CROI 2008, Abs. 791].

En pratique, le nouveau schéma thérapeutique comportera en règle générale :

- un IP/r sélectionné au vu du génotype actuel et des antécédents thérapeutiques et génotypiques ; et

- soit un antirétroviral d'une nouvelle classe thérapeutique non antérieurement reçue par le patient et au moins un autre antirétroviral actif appartenant ou non à une classe déjà reçue ;

- soit au moins deux autres antirétroviraux actifs appartenant ou non à une classe déjà reçue.

L'association de deux IP/r n'est pas recommandée (AII).

Il n'est pas non plus recommandé d'« épargner » des antirétroviraux pour une utilisation ultérieure, mais de sélectionner les molécules ayant une activité prévisible certaine ou hautement probable, en tenant compte du risque d'interactions médicamenteuses et en respectant les contre-indications et ou les adaptations posologiques nécessaires.

L'amélioration de la démarche d'analyse et de prise en charge des situations d'échec virologique, et l'arsenal thérapeutique disponible en 2008, ainsi qu'une meilleure gestion des premiers échecs ont conduit à limiter considérablement les situations de multi-échecs virologiques.

Si l'évaluation amène à considérer qu'aucun ou au maximum un médicament est actif, il paraît dans la majorité des cas préférable d'éviter d'utiliser la seule molécule active restante, même si elle appartient à une classe non encore utilisée. Cette situation devient et doit être de plus en plus exceptionnelle. Le recours à une « consultation spécialisée de prise en charge de l'échec », dans un centre de référence, est souhaitable avec, si possible, l'inclusion du patient dans un essai thérapeutique proposant des molécules nouvelles ou des molécules de nouvelles classes. Chaque COREVIH devrait organiser ces consultations, pour y référer les patients en multi-échec.

Si le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 200/mm³, et que le génotype montre une résistance à l'ensemble des médicaments prescrits, il est recommandé de ne pas modifier le traitement, en surveillant le taux de lymphocytes CD4, la survenue de manifestations cliniques et en pesant le risque de voir s'accumuler des mutations de résistance supplémentaires, surtout dans la classe des IP/r.

Si le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³, avec un risque de progression clinique, le maximum doit être fait pour optimiser le traitement, en recyclant les molécules déjà utilisées et en les associant. Il faut pour cela considérer l'ensemble des médicaments déjà utilisés ou supposés d'activité limitée, en tenant compte des problèmes de toxicité et d'interactions, en maintenant les molécules ayant une activité résiduelle ou diminuant la capacité répliquative (lamivudine, emtricitabine, didanosine) [99]. Cette stratégie n'est toutefois pas parfaitement évaluée (CIII). Il est conseillé d'adapter les doses des IP/r aux dosages plasmatiques, dans la limite des concentrations considérées comme gardant une activité sur des souches multirésistantes (selon le concept de GIQ, voir Chapitre 13) [100]. Chez ces patients, le maintien d'une charge virale inférieure à 10 000 copies/ml est associé à un moindre risque de progression ou de décès, ou de chute des CD4 [90, 101].

Cette attitude de recyclage/optimisation avec les molécules existantes doit être comprise du patient. Elle peut permettre de « gagner du temps » pour bénéficier ultérieurement d'un nouveau schéma thérapeutique comportant deux molécules actives, si leur développement se fait dans les délais prévisibles.

Il convient dans tous les cas de mettre en balance d'un côté le bénéfique, même marginal, du maintien d'un traitement antirétroviral non optimal qui permet de limiter la réplication et de diminuer la capacité répliquative, et de l'autre côté le risque d'accumulation de mutations de résistance qui pourrait compromettre encore plus la « construction » d'un schéma thérapeutique actif lorsque de nouvelles molécules seront disponibles.

• *Troisième situation : le test génotypique n'est pas réalisable (pour des raisons techniques, en particulier lorsque la charge virale plasmatique est basse)*. Bien qu'on ne dispose pas de données robustes dans les situations d'échec « modéré » (charge virale confirmée comprise entre 50 et 500 copies/ml), il est recommandé de modifier le traitement en tenant compte du traitement en cours (en particulier l'utilisation d'INNTI), de l'historique antirétroviral et des résistances possibles, par exemple en changeant un INNTI pour un IP/r.

Chez les patients en échec sous INNTI, le maintien de la névirapine et/ou de l'efavirenz expose à une accumulation de mutations de résistance aux INNTI, pouvant compromettre l'activité ultérieure de l'étravirine.

Il n'y a pas d'indication à intensifier le traitement antirétroviral.

MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX EN DÉVELOPPEMENT EN 2008

L'étravirine, non évaluée de façon satisfaisante chez les patients naïfs, doit être réservée aux traitements des situations d'échec virologique.

La rilpivirine (TMC278), INNTI en monoprise quotidienne, a été évaluée chez le patient naïf à la dose de 25 mg/j. La rilpivirine se compare favorablement à l'efavirenz dans une étude de phase II, tant en termes immunovirologiques qu'en termes de tolérance lipidique [Pozniak A, CROI 2007, Abs. 144LB ; Pozniak A, EACS 2007, Abs. P9.2/05].

L'apricitabine, INNTI en deux prises quotidiennes, est en cours de développement chez les patients avec résistance à la lamivudine et à l'emtricitabine.

L'elvitgravir est un inhibiteur d'intégrase dont l'administration en monoprise quotidienne nécessite la co-administration d'une faible dose de ritonavir. Les études de phase II/III sont en cours.

Des études de phase III sont en cours sur le vicriviroc, inhibiteur du co-récepteur CCR5.

Des informations sur les médicaments non encore commercialisés et éventuellement accessibles dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) peuvent être obtenues sur le site internet de l'afssaps (<http://afssaps.sante.fr>).

Points forts

- La mise en route d'un traitement antirétroviral doit être préparée par un travail multidisciplinaire pour optimiser l'adhésion au traitement (AIII).
- L'objectif du traitement antirétroviral est d'atteindre et de maintenir une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) et un chiffre de CD4 supérieur à 500/mm³ (A).
- Il n'y a pas de bénéfice à arrêter un traitement antirétroviral (Alla).
- La persistance d'une réplication virale sous traitement expose au risque d'accumulation de mutations de résistance, ce qui diminue les chances d'efficacité du traitement ultérieur (AIIb) et a un impact négatif sur les CD4 (Alla).
- Les situations d'échec virologique doivent faire l'objet de discussions pluridisciplinaires (AIII). L'avis d'une équipe expérimentée VIH est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées (AIII).

Le groupe d'expert recommande :

- *En ce qui concerne le premier traitement antirétroviral :*
 - de réaliser un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection par le VIH et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données (Alla) ;
 - chez les patients symptomatiques (infection opportuniste en dehors de la tuberculose, autre affection de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC 1993, incluant une néphropathie liée au VIH), de débiter un traitement antirétroviral dans les 2 semaines, en tenant compte du traitement de l'infection opportuniste et des interactions éventuelles (Ala) ;
 - chez les patients asymptomatiques ayant moins de 200 CD4/mm³, de débiter sans délai un traitement antirétroviral associé à une prophylaxie des infections opportunistes (Ala) ;
 - chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de CD4 compris entre 200 et 500/mm³ : a) de débiter un traitement antirétroviral dès que le taux de CD4 atteint 350/mm³ (Alla) et de ne le différer que s'il existe des arguments individuels (BIb) ; b) de considérer l'initiation d'un traitement antirétroviral chez les patients ayant un nombre de CD4 supérieur à 350/mm³ lorsque la charge virale est supérieure à 100 000 copies /ml (Alla), lorsque la baisse des CD4 est rapide ou lorsque le pourcentage de CD4 est inférieur à 15 p. 100, en cas de co-infection par le VHC ou par le VHB, en cas de néphropathies liées au VIH, chez les sujets de plus de 50 ans et/ou ayant des facteurs de risque cardiovasculaires ;
 - chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de CD4 supérieur à 500/mm³, de ne pas introduire de traitement antirétroviral, sauf cas particulier, en l'absence de données suffisantes (CIII) ;
 - de recourir à l'une des deux options de trithérapie suivantes : 2 INTI + 1 IP/r ou 2 INTI + 1 INNTI (Ala) : a) si trithérapie avec IP/r : (abacavir ou ténofovir) + (emtricitabine ou lamivudine) + (atazanavir/r ou fosamprénavir/r ou lopinavir/r) (Ala) ; b) si trithérapie avec INNTI : (abacavir ou didanosine ou ténofovir) + (emtricitabine ou lamivudine) + efavirenz (Ala) ;
 - de ne prescrire l'abacavir que chez des patients négatifs pour l'allèle HLA-B57*01 (Ala).
- *En ce qui concerne la gestion d'un premier traitement efficace :*
 - de n'envisager un changement de traitement que lorsque la charge virale est inférieure à 50 copies/ml depuis au moins 6 mois (AIII), et de ne pas incorporer dans un traitement de substitution de médicament connu pour avoir déjà entraîné un effet indésirable ou vis-à-vis duquel une résistance est documentée (Ala) ;

- si la modification d'une première trithérapie avec IP/r efficace est souhaitée, pour des raisons de tolérance et/ou d'observance : a) d'envisager une association de 2 INTI + 1 INNTI, active sur le plan virologique et susceptible d'améliorer les paramètres lipidiques (Ala) ; b) de ne pas utiliser une association de 3 INTI chez des patients ayant des antécédents d'échec à des traitements comprenant des INTI (Ala). Cela ne peut être envisagé, au cas par cas, que chez des patients n'ayant jamais eu d'échec thérapeutique antérieur, lorsque les avantages escomptés semblent l'emporter sur le risque de moindre puissance antirétrovirale (Bla) ; c) de ne pas utiliser l'association d'un INNTI et d'un IP/r (Ala) ;
- de ne pas avoir recours aux traitements intermittents (Ala).
- En ce qui concerne les situations d'échec virologique :
 - quelle que soit la situation d'échec (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs) de viser l'objectif d'atteindre et de maintenir une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml (AIII) ;
 - d'analyser l'échec en évaluant la situation clinique, le niveau de CD4 et de la charge virale, l'observance, la tolérance et les interactions médicamenteuses possibles (AIII) ;
 - de prendre en compte l'historique thérapeutique pour optimiser le choix du nouveau traitement antirétroviral et de réaliser un test génotypique sous traitement (Alla). Les résultats d'éventuels tests antérieurs (AIII) et, lorsqu'ils sont disponibles, de dosages pharmacologiques seront également pris en compte (BIII) ;
 - d'associer au moins deux nouveaux médicaments actifs, dont idéalement l'un appartenant à une classe thérapeutique non encore utilisée (Alla) ;
 - lorsqu'au plus un médicament reste actif et que le nombre de CD4 est inférieur à 200/mm³, de tenter d'optimiser le traitement avec les médicaments en cours ou déjà utilisés, en augmentant éventuellement les doses d'IP et en s'aidant de dosages pharmacologiques (AIII) ;
 - de ne pas interrompre le traitement, pour quelque durée que ce soit (Ala).

BIBLIOGRAPHIE

1. PORCO TC, MARTIN JN, PAGE-SHAFFER KA et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, 18 : 81-88.
2. YAMASHITA TE, PHAIR JP, MUNOZ A et al. Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*, 2001, 15 : 735-746.
3. MOORE RD, KERULY JC, GEBB KA, LUCAS GM. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. *J AIDS*, 2005, 39 : 195-198.
4. GARCIA F, DE LAZZARI E, PLANA M et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J AIDS*, 2004, 36 : 702-713.
5. HAMMER SM, SQUIRES KE, HUGHES MD et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*, 1997, 337 : 725-733.
6. CAMERON DW, HEATH-CHIOZZI M, DANNER S et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet*, 1998, 351 : 543-549.
7. LANOY E, MARY-KRAUSE M, TATTEVIN P et al. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther*, 2007, 12 : 89-96.

8. EGGER M, MAY M, CHÈNE G et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy : a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*, 2002, *360* : 119-129.
9. CHÈNE G, STERNE JA, MAY M et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy : analysis of prospective studies. *Lancet*, 2003, *362* : 679-686.
10. SHELBURNE SA, VISNEGARWALA F, DARICOURT J et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2005, *19* : 399-406.
11. MAY M, STERNE JA, SABIN C et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART : collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*, 2007, *31* : 1185-1197.
12. EL-SADR WM, LUNDGREN JD, NEATON JD et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*, 2006, *355* : 2283-2296.
13. PALELLA FJ, DELORIA-KNOLL M, CHMIEL JS et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med*, 2003, *138* : 620-626.
14. MOORE RD, KERULY JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis*, 2007, *44* : 441-446.
15. BAKER JV, PENG G, RAPKIN J et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection [in process citation]. *AIDS*, 2008, *22* : 841-888.
16. BRAITHWAITE RS, ROBERTS MS, CHANG CC et al. Influence of alternative thresholds for initiating HIV treatment on quality-adjusted life expectancy : a decision model. *Ann Intern Med*, 2008, *148* : 178-185.
17. MOORE D, HOGG R, YIP B et al. Baseline CD4 percentage is predictive of survival in patients starting antiretroviral therapy, including those with CD4 cell counts between 200 and 350 cells/ml. 12th CROI, Boston, 2005, abstract 589.
18. PHAIR JP, MELLORS JW, DETELS R et al. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, *16* : 2455-2459.
19. WOOD E, HOGG RS, YIP B et al. Higher baseline levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA are associated with increased mortality after initiation of triple-drug antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2003, *18* : 1421-1425.
20. ATTA MG, GALLANT JE, RAHMAN MH et al. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, *21* : 2809-2813.
21. GEBREKRISTOS HT, MLISANA KP, KARIM QA. Patients' readiness to start highly active antiretroviral treatment for HIV. *Br Med J*, 2005, *331* : 772-775.
22. WOOD E, HOGG RS, YIP B et al. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 × 10⁹ cells/L. *Ann Intern Med*, 2003, *139* : 810-816.
23. ANASTOS K, BARRON Y, COHEN MH et al. The prognostic importance of changes in CD4+ cell count and HIV-1 RNA level in women after initiating highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*, 2004, *140* : 256-264.
24. CARRIERI MP, RAFFI F, LEWDEN C et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response : a 3-year follow-up study. *Antivir Ther*, 2003, *8* : 585-594.
25. PARSONS JT, ROSOF E, PUNZALAN JC, DI MARIA L. Integration of motivational interviewing and cognitive behavioral therapy to improve HIV medication adherence and reduce substance use among HIV-positive men and women : results of a pilot project. *AIDS Patient Care STDs*, 2005, *19* : 31-39.
26. COTE JK, GODIN G. Efficacy of interventions in improving adherence to antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*, 2005, *16* : 335-343.
27. BANGSBERG DR, ACOSTA EP, GUPTA R et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS*, 2006, *20* : 223-231.
28. GARDNER EM, SHARMA S, PENG G et al. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS*, 2008, *22* : 75-82.
29. RIDDLER SA, HAUBRICH R, DI RIENZO AG et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2008, *358* : 2095-2106.
30. VAN LETH F, PHANUPHAK P, RUXRUNGTHAM K et al. 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, *363* : 1253-1263.
31. VAN LETH F, ANDREWS S, GRINSZTEJN B et al. The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. *AIDS*, 2005, *19* : 463-471.

32. ERON J, YENI P, GATHE J et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks : a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2006, *368* : 476-482.
33. RUANE PJ, LUBER AD, WIRE MB et al. Plasma amprenavir pharmacokinetics and tolerability following administration of 1,400 milligrams of fosamprenavir once daily in combination with either 100 or 200 milligrams of ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, *51* : 560-565.
34. GALLANT JE, DE JESUS E, ARRIBAS JR et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*, 2006, *354* : 251-260.
35. GALLANT JE, STASZEWSKI S, POZNIAK AL et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients : a 3-year randomized trial. *JAMA*, 2004, *292* : 191-201.
36. ARRIBAS JR, POZNIAK AL, GALLANT JE et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients : 144-week analysis. *J AIDS*, 2008, *47* : 74-78.
37. DE JESUS E, HERRERA G, TEOFILO E et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults [in process citation]. *Clin Infect Dis*, 2004, *39* : 1038-1146.
38. MOYLE GJ, DE JESUS E, CAHN P et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults : results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study. *J AIDS*, 2005, *38* : 417-425.
39. MALLAL S, PHILLIPS E, CAROSI G et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008, *358* : 568-579.
40. SABIN CA, WORM SW, WEBER R et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study : a multi-cohort collaboration [in process citation]. *Lancet*, 2008, *371* : 1417-1126.
41. ROBBINS GK, DE GRUTTOLA V, SHAFER RW et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2003, *349* : 2293-2303.
42. SAAG MS, CAHN P, RAFFI F et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients : a randomized trial. *JAMA*, 2004, *292* : 180-189.
43. MOLINA JM, FERCHAL F, RANCINAN C et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine, and efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*, 2000, *182* : 599-602.
44. GULICK RM, RIBAUDO HJ, SHIKUMA CM et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2004, *350* : 1850-1861.
45. STASZEWSKI S, KEISER P, MONTANER J et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults : a randomized equivalence trial. *JAMA*, 2001, *285* : 1155-1163.
46. MARKOWITZ M, HILL-ZABALA C, LANG J et al. Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J AIDS*, 2005, *39* : 257-264.
47. ORKIN C, STEBBING J, NELSON M et al. A randomized study comparing a three- and four-drug HAART regimen in first-line therapy (QUAD study). *J Antimicrob Chemother*, 2005, *55* : 246-251.
48. GULICK RM, RIBAUDO HJ, SHIKUMA CM et al. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006, *296* : 769-781.
49. DUVIVIER C, GHOSN J, ASSOUMOU L et al. Lower rate of virological suppression in naïve patients initiating HAART with NRTI-sparing regimen compared to standard NRTI-containing regimen : results from Hippocampe-ANRS 121 Trial. 10th EACS, Dublin, 2005, abstract PS 1/3.
50. DELFRAISSY JF, FLANDRE P, DELAUGERRE C et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS*, 2008, *22* : 385-393.
51. SHAFER RW, SMEATON LM, ROBBINS GK et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2003, *349* : 2304-2315.
52. YENI P, COOPER DA, ABULKER JP et al. Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO : open-label randomised trial. *Lancet*, 2006, *368* : 287-298.
53. MACARTHUR RD, NOVAK RM, PENG G et al. A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study) : a long-term randomised trial. *Lancet*, 2006, *368* : 2125-2135.

54. ARRANZ CASO JA, LOPEZ JC, SANTOS I et al. A randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of switching from a protease inhibitor to nevirapine in patients with undetectable viral load [in process citation]. *HIV Med*, 2005, 6 : 353-339.
55. CALZA L, MANFREDI R, COLANGELI V et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS*, 2005, 19 : 1051-1058.
56. MOLINA JM, JOURNOT V, MORAND-JOUBERT L et al. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen : a randomized trial. *J Infect Dis*, 2005, 191 : 830-839.
57. VAN LETH F, PHANUPHAK P, STROES E et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1. *PLoS Med*, 2004, 1 : e19.
58. PARIENTI JJ, MASSARI V, REY D et al. Efavirenz to nevirapine switch in HIV-1-infected patients with dyslipidemia : a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*, 2007, 49 : 263-266.
59. WIT FW, KESSELRING AM, GRAS L et al. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naive patients : the ATHENA cohort study [in process citation]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46 : 933-940.
60. MOCROFT A, STASZEWSKI S, WEBER R et al. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral-naive and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4+ T-cell counts. *Antivir Ther*, 2007, 12 : 325-333.
61. CLUMECK N, GOEBEL F, ROZENBAUM W et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS*, 2001, 15 : 1517-1526.
62. BUCHER HC, KOFLER A, NUESCH R et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of simplified versus continued protease inhibitor-based antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2003, 17 : 2451-2459.
63. BONJOCH A, PAREDES R, GALVEZ J et al. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART. *J AIDS*, 2005, 39 : 313-316.
64. OPRAVIL M, HIRSCHL B, LAZZARIN A et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, 2002, 185 : 1251-1260.
65. MARTINEZ E, ARNAIZ JA, PODZAMCZER D et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 2003, 349 : 1036-1046.
66. FISCHL MA, COLLIER AC, MUKHERJEE AL et al. Randomized open-label trial of two simplified, class-sparing regimens following a first suppressive three or four-drug regimen. *AIDS*, 2007, 21 : 325-333.
67. ARRIBAS JR, PULIDO F, DELGADO R et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression : 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK study). *J AIDS*, 2005, 40 : 280-287.
68. KAHLERT C, HUPFER M, WAGELS T et al. Ritonavir boosted indinavir treatment as a simplified maintenance "mono"-therapy for HIV infection. *AIDS*, 2004, 18 : 955-957.
69. CAMPO RE, LALANNE R, TANNER TJ et al. Lopinavir/ritonavir maintenance monotherapy after successful viral suppression with standard highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2005, 19 : 447-449.
70. SWINDELLS S, DIRIENZO G, WILKIN T et al. Regimen simplification to atazanavir/ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression (ACTG 5201). *JAMA*, 2006, 296 : 806-814.
71. KARLSTROM O, JOSEPHSON F, SONNERBORG A. Early virologic rebound in a pilot trial of ritonavir-boosted atazanavir as maintenance monotherapy. *J AIDS*, 2007, 44 : 417-422.
72. PULIDO F, ARRIBAS JR, DELGADO R et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*, 2008, 22 : F1-F9.
73. CAMERON DW, DA SILVA BA, ARRIBAS JR et al. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy [epub ahead of print] [record supplied by publisher]. *J Infect Dis*, 2008, 198 : 234-240.
74. GATELL J, SALMON-CERON D, LAZZARIN A et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen : the SWAN Study (A1424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 : 1484-1492.
75. SORIANO V, GARCIA-GASCO P, VISPO E et al. Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viraemia : final results of the SLOAT trial. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61 : 200-205.

76. PIKETTY C, WEISS L, BACHIR-CHERIF S et al. Time to HAART Resume after structured treatment interruption is strongly associated with HIV DNA level in PBMC at interruption : results of the ANRS 116 SALTO trial. 16th International AIDS Conference, Toronto, Canada, 2006.
77. MAGGIOLIO F, RIPAMONTI D, GREGIS G et al. Effect of prolonged discontinuation of successful anti-retroviral therapy on CD4 T cells : a controlled, prospective trial. *AIDS*, 2004, 18 : 439-446.
78. BOSCHI A, TINELLI C, ORTOLANI P et al. CD4+ cell-count-guided treatment interruptions in chronic HIV-infected patients with good response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, 18 : 2381-2389.
79. MUSSINI C, BEDINI A, BORGHI V et al. CD4 cell-monitored treatment interruption in patients with a CD4 cell count $\geq 500 \times 10^6$ cells/l. *AIDS*, 2005, 19 : 287-294.
80. PELLEGRINI I, THIEBAUT R, BLANCO P et al. Can highly active antiretroviral therapy be interrupted in patients with sustained moderate HIV RNA and ≥ 400 CD4+ cells/microl ? Impact on immunovirological parameters. *J Med Virol*, 2005, 77 : 164-172.
81. TOULSON AR, HARRIGAN R, HEATH K et al. Treatment interruption of highly active antiretroviral therapy in patients with nadir CD4 cell counts ≥ 200 cells/mm³. *J Infect Dis*, 2005, 192 : 1787-1793.
82. ANANWORANICH J, GAYET-AGERON A, LE BRAZ M et al. CD4-guided scheduled treatments interruptions compared to continuous therapy : results of the Staccato trial. *Lancet*, 2006, 368 : 459-465.
83. NETTLES RE, KIEFFER TL, KWON P et al. Intermittent HIV-1 viremia (blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*, 2005, 293 : 817-829.
84. NEBBIA G, BOOTH C, SMITH C et al. The reproductibility and long-term impact of viral load blips on virological and immunological outcomes of first-line HAART. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, 2005, abstract PS 3/5.
85. PODSADECKI TJ, VRIJENS BC, TOUSSET EP et al. Decreased adherence to antiretroviral therapy observed prior to transient human immunodeficiency virus type 1 viremia. *J Infect Dis*, 2007, 196 : 1773-1778.
86. JONES LE, PERELSON AS. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *J AIDS*, 2007, 45 : 483-493.
87. WOOD E, YIP B, HOGG RS et al. Full suppression of viral load is needed to achieve an optimal CD4 cell count response among patients on triple drug antiretroviral therapy. *AIDS*, 2000, 14 : 1955-1960.
88. DEEKS SG, BARBOUR JD, MARTIN JN et al. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, 2000, 181 : 946-953.
89. LE MOING V, CHÈNE G, LEPORTE C et al. Impact of discontinuation of initial protease inhibitor therapy on further virological response in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 : 239-247.
90. MURRI R, LEPRI AC, CICCONE P et al. Is moderate HIV viremia associated with a higher risk of clinical progression in HIV-infected people treated with highly active antiretroviral therapy : evidence from the Italian cohort of antiretroviral-naïve patients study. *J AIDS*, 2006, 41 : 23-30.
91. DURAN S, SAVES M, SPIRE B et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy : the role of lipodystrophy. *AIDS*, 2001, 15 : 2441-2444.
92. CARRIERI P, CAILLETON V, LE MOING V et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy : results from the French National APROCO cohort. *J AIDS*, 2001, 28 : 232-239.
93. LAWRENCE J, MAYERS DL, HULLSIEK KH et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*, 2003, 349 : 837-846.
94. GHOSH J, WIRDEN M, KTORZA N et al. No benefit of a structured treatment interruption based on genotypic resistance in heavily pretreated HIV-infected patients. *AIDS*, 2005, 19 : 1643-1647.
95. HAMMER SM, VAIDA F, BENNETT KK et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure : a randomized trial. *JAMA*, 2002, 288 : 169-180.
96. BENSON CA, DEEKS SG, BRUN SC et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis*, 2002, 185 : 599-607.
97. LALEZARI JP, HENRY K, O'HEARN M et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*, 2003, 348 : 2175-2185.
98. LAZZARIN A, CLOTET B, COOPER D et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*, 2003, 348 : 2186-2195.

99. CASTAGNA A, DANISE A, MENZO S et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus : a randomized pilot study (E-184V study) [in process citation]. *AIDS*, 2006, 20 : 795-303.
100. MOLINA JM, MARCELIN AG, PAVIE J et al. Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy : a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis*, 2005, 191 : 840-847.
101. LEDERGERBER B, LUNDGREN JD, WALKER AS et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet*, 2004, 364 : 51-62.

Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH Rapport 2008 (recommandations du groupe d'experts)

Addendum du 13 avril 2009 au chapitre 5 : Traitement antirétroviral

Version 2 du 20 avril 2009

Cette version remplace celle du 13 avril 2009 ; elle prend en compte (page 5, 2^{ème} alinéa) la prescription d'abacavir chez les patients naïfs de traitement antirétroviral, et rappelle que, compte tenu des données disponibles, les recommandations de traitement antirétroviral ne sont pas modifiées chez l'enfant.

Le groupe d'experts publie cet addendum, en raison de données nouvelles rendues disponibles depuis la parution du rapport en juillet 2008, à l'occasion de communications présentées au congrès international du sida en août 2008, à l'ICAAC/IDSA en octobre 2008 et à la CROI en février 2009. Les ajouts par rapport au texte des recommandations de 2008 sont surlignés en jaune.

1. paragraphe « Schémas validés » – « Le choix de l'inhibiteur de protéase »

Darunavir/r

Le darunavir/r (DRV/r) a été évalué en comparaison au lopinavir/r (LPV/r) dans le cadre de l'essai randomisé ARTEMIS chez 689 patients naïfs (1) à la dose de 800/100 mg une fois par jour. Sur le plan de l'efficacité virologique, la non-infériorité du DRV/r a été démontrée. Une efficacité virologique supérieure a également été montrée dans le sous-groupe des patients ayant une charge virale initiale > 100.000 copies/ml. L'efficacité immunologique est similaire. La tolérance clinique, notamment digestive, et la tolérance lipidique sont meilleures.

A S96, la non-infériorité de DRV/r qd par rapport à LPV/r a été confirmée. En outre, la supériorité de DRV/r sur LPV/r a été démontrée, résultant à la fois d'une efficacité virologique supérieure et d'un moindre taux d'arrêt pour effets indésirables. Enfin, la tolérance gastro-intestinale et lipidique était meilleure pour DRV/r que pour LPV/r [Mills A, ICAAC/IDSA 2008, Abs. H-1250c]. Il est à noter que, chez la plupart des patients traités avec le LPV/r, la formulation « capsules molles » a été utilisée jusqu'à S48, avant que les comprimés soient disponibles. Par ailleurs, les patients traités avec le LPV/r ont reçu soit LPV/r 400/100 mg deux fois par jour, soit LPV/r 800/200 mg une fois par jour. En décembre 2008, le DRV a obtenu l'AMM en France en premier traitement antirétroviral, à la dose de 800 mg avec 100 mg de ritonavir en une prise quotidienne.

En conséquence, le groupe d'experts recommande :

- Darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour représente une des options d'inhibiteurs de protéase (IP) à utiliser préférentiellement pour le traitement initial (dès qu'il sera disponible sous la forme de comprimés à 400 mg), en particulier chez les patients dont la charge virale plasmatique est supérieure à 100.000 copies/ml.

Saquinavir/r

Le saquinavir/r (SQV/r) à la dose de 1000 mg/100 mg 2 fois par jour a été comparé au LPV/r dans l'essai Gemini (2) en association avec ténofovir/emtricitabine (TDF/FTC). La non-infériorité du SQV/r a été démontrée sur le plan virologique. La tolérance lipidique est un peu meilleure, notamment pour ce qui est des triglycérides. Les échecs virologiques (2 charges virales [CV] consécutives > 400 copies/ml à S16 ou au delà) étaient au nombre de 11 (7%) sous SQV/r et 5 (3%) sous LPV/r (différence non significative). Dans l'analyse du risque coronarien en relation avec l'exposition aux antirétroviraux (ARV) effectuée dans D:A:D 2009 et dans l'étude cas-témoin emboîtée dans la cohorte FHDH ANRS CO4, l'exposition au SQV/r n'est pas associée à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde (voir plus loin) [Lundgren J, CROI 2009, Abs. 44LB et Lang S, CROI 2009 Abs. 43LB].

En conséquence, le groupe d'experts recommande :

- Saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour constitue une des options d'IP à utiliser préférentiellement pour le traitement initial, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires.

2. Paragraphe « Schémas validés » – « Le choix des 2 INTI de la trithérapie »

L'association abacavir + lamivudine

L'efficacité et la tolérance de l'association abacavir (ABC) + lamivudine (3TC) ont été confirmées dans plusieurs essais, en association avec l'efavirenz ou un inhibiteur de protéase. L'essai HEAT a permis d'affirmer la non-infériorité de ABC/3TC par rapport à TDF/FTC en association avec le LPV/r en termes d'efficacité virologique [Smith KY, CROI 2008, Abs. 774].

Toutefois, l'essai ACTG 5202 a apporté de nouvelles informations en 2008. Cet essai randomisé contre placebo a inclus 1 858 patients naïfs et compare quatre traitements: 1. efavirenz + TDF/FTC ; 2. efavirenz + ABC/3TC ; 3. atazanavir/r + TDF/FTC ; 4. atazanavir/r + ABC/3TC ; il est toujours en cours en décembre 2008. Fin février 2008, le comité indépendant de surveillance de l'essai a recommandé de lever l'aveugle chez les patients ayant une charge virale initiale supérieure à 100.000 copies/ml, après avoir constaté, dans ce groupe de patients, une efficacité virologique moindre de l'association ABC/3TC comparée à TDF/FTC. L'échec virologique était défini dans cette étude comme une CV confirmée ≥ 1000 copies/ml entre S16 et S24 ou confirmée ≥ 200 copies/ml à S24 ou au delà. Les résultats concernant les 797 patients dont la CV à l'inclusion était >100.000 copies/ml ont été présentés au congrès international du sida en août 2008. Pour le critère d'efficacité (délai de survenue d'un échec virologique) et pour le critère de toxicité (délai de survenue d'un événement de degré 3 ou 4), le risque relatif de survenue de l'événement est significativement plus important chez les patients du bras ABC/3TC (1,87 et 1,89 respectivement) [P.E. Sax, IAC 2008, Abs. THAB0303].

En conséquence, le groupe d'experts recommande :

- En initiation de traitement chez les patients ayant une charge virale > 100.000 copies/ml, il est prudent d'éviter d'utiliser l'association abacavir/lamivudine en association avec efavirenz ou atazanavir/r.

3. Changement d'un traitement antirétroviral efficace

Dans le rapport de juillet 2008, seules étaient envisagées des situations correspondant à un changement d'une première trithérapie efficace. Les résultats, présentés à la CROI 2009, de 2 essais de substitution chez des patients en succès thérapeutique mais ayant eu des antécédents d'échecs virologiques, méritent d'être examinés.

Les essais SWITCHMRK 1 et 2 ont comparé, chez des patients en succès virologique sous un traitement comportant 2 INTI + LPV/r, la poursuite de ce traitement au remplacement de LPV/r par raltégravir [Eron J, CROI 2009, Abs. 70aLB]. Les patients avec un échec virologique antérieur n'étaient pas exclus de l'essai et le nombre de régimes thérapeutiques antérieurs n'était pas limité. Il y a eu plus d'échecs virologiques dans le bras "changement" que dans le bras "maintien", et la non-infériorité de la stratégie de changement n'a pas été démontrée. A posteriori, il apparaît que plus de la moitié des patients ayant présenté un échappement virologique après changement pour le raltégravir avaient un antécédent d'échec virologique.

L'essai ANRS EASIER est un essai randomisé comparant, chez 170 patients ayant des antécédents d'échec virologique mais en succès virologique sous un traitement comportant un IP/r, un ou deux INTI et enfuvirtide, le maintien du traitement ou le remplacement d'enfuvirtide par raltégravir [De Castro N, CROI 2009, Abs. 572]. Le taux d'échec virologique à 6 mois est faible et identique dans les 2 bras (1 échec dans chaque bras).

En conséquence, le groupe d'experts recommande :

- Avant de remplacer un médicament antirétroviral en cours par le raltégravir chez les patients dont la charge virale est bien contrôlée (< 50 c/ml) sous traitement, il est indispensable de s'assurer (en considérant toute l'histoire thérapeutique du patient) que les médicaments qui seront associés au raltégravir sont pleinement actifs.

4. Risque coronarien et exposition aux antirétroviraux [nouvelle section]

L'analyse de D:A:D 2008 a montré que l'utilisation récente (en cours ou arrêtée depuis moins de 6 mois) d'ABC ou de didanosine était associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (IDM) de 90 et 49 p. 100, respectivement, cette augmentation de risque persistant après ajustement supplémentaire sur la CV, le taux de CD4, les lipides, la pression artérielle, la glycémie, la lipodystrophie (3).

Dans une analyse réalisée au sein de la cohorte des 2752 patients inclus dans le bras VS (traitement continu) de l'essai SMART, le risque relatif de développer un IDM était de 4,3 (19 cas) pour les patients dont le traitement comportait de l'ABC (sans didanosine) par rapport aux patients dont le traitement ne comportait ni ABC ni didanosine, après ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaires habituels (4). Dans cette analyse, il n'y avait pas d'augmentation du risque d'IDM en rapport avec une exposition à la didanosine.

Une analyse actualisée de D:A:D a été présentée à la CROI 2009 [Lundgren J, CROI 2009 Abs. 44LB]. Dans cette analyse prenant en compte 580 IDM (soit une incidence

de 3,24/1000 années-patient), il existe toujours une association entre exposition récente à l'ABC et risque d'IDM (risque relatif de 1,7). En outre, une association significative est mise en évidence entre exposition cumulée à l'ABC et risque d'IDM (risque relatif = 1,07 par année d'exposition). L'association avec l'exposition à didanosine est toujours retrouvée (risque relatif de 1,41).

Dans l'étude cas-témoins emboîtée dans la cohorte FHDH ANRS CO4 prenant en compte 289 IDM (soit une incidence de 1,24/1000 années-patient) [Lang S, CROI 2009 Abs. 43LB], une association a été mise en évidence entre initiation de l'ABC (première année d'exposition) et risque d'IDM (odds-ratio de 2). Dans la modélisation étaient inclus les facteurs de confusion qui modifient l'association entre risque d'IDM et exposition à l'un ou l'autre des ARV d'au moins 10 % : tabac, antécédent familial coronarien, HTA, usage de drogue intraveineuse, charge virale, rapport CD4/CD8. L'exposition à la didanosine n'a pas été retrouvée comme associée à une majoration du risque d'IDM.

Dans ces 2 études, le fait de trouver une augmentation du risque d'IDM pour l'ABC mais pas pour le TDF, alors même que l'utilisation de ces 2 antirétroviraux a été assez similaire sur la période d'étude, plaide en faveur de la causalité du lien. Dans D:A:D et dans FHDH, il n'y a pas d'interaction entre cet effet de l'ABC et le niveau de risque vasculaire, contrairement à ce qui a été observé dans SMART.

Dans l'essai STEAL, 357 patients non-porteurs du gène HLA-B*5701 et ayant une CV < 50 copies/ml ont été randomisés pour une simplification des INTI en cours par TDF/FTC (n = 178) ou ABC/3TC (n = 179). Les événements cardio-vasculaires ont été significativement plus fréquents chez les patients sous ABC/3TC [Cooper D, CROI 2009, Abs. 576].

Au total, 4 études mettent en évidence une association entre l'exposition à l'ABC et le risque d'IDM ou d'événements cardiovasculaires (D:A:D, FHDH, SMART, STEAL), et les patients inclus dans ces études avaient en grande majorité été pré-exposés à d'autres INTI avant de recevoir l'ABC.

Dans 2 autres études (GSK [A. Cutrell, IAC 2008, Abs. WEAB0106], ACTG A5001 [Benson CA, CROI 2009, Abs. 721]), cette association n'est pas retrouvée. Mais dans ces études reprenant des essais randomisés, les patients étaient en majorité naïfs d'ARV à l'inclusion ; ils avaient donc une charge virale élevée, et étaient en moyenne 10 ans plus jeunes que ceux des études D:A:D et FHDH. En outre, ces 2 études manquent de puissance.

La question reste toutefois posée de savoir si le sur-risque d'IDM concerne l'ensemble des patients recevant de l'ABC ou uniquement ceux non-naïfs à l'initiation d'ABC. Par ailleurs, dans D:A:D 2008 et FHDH, le risque associé à l'exposition à l'ABC semble réversible et non lié à un effet cumulatif. Toutefois, un effet cumulatif est observé dans l'analyse de D:A:D 2009. En outre, on ne sait pas, aujourd'hui, pourquoi la disparition du sur-risque d'IDM au delà d'un an d'exposition à l'ABC n'est observée que dans FHDH, et pourquoi le sur-risque lié à l'exposition à la didanosine n'est observé que dans D:A:D. Par ailleurs, il convient de noter que les données nouvelles n'ont pas d'impact sur les recommandations pédiatriques ; en effet, la problématique du risque cardiovasculaire ne justifie pas de remplacer l'ABC par un des INTI actuellement disponibles chez l'enfant.

Les études D:A:D 2009 et FHDH ont également confirmé l'existence d'un sur-risque d'IDM lié à l'exposition cumulée aux IP étudiés à l'exception du SQV que celui-ci soit boosté ou non par le ritonavir. Dans FHDH, le risque relatif significatif d'IDM lié à l'exposition cumulée à un des IP (sauf SQV) parmi nelfinavir, indinavir±r, LPV/r,

amprenavir-fosamprenavir±r est de 1,16 par année d'exposition ; il est de 1,37 pour LPV/r et de 1,52 pour amprenavir-fosamprenavir±r. Dans D:A:D 2009, le sur-risque d'IDM lié à l'exposition cumulée à indinavir±r ou LPV/r n'est qu'en partie lié à la dyslipidémie.

Enfin, dans D:A:D 2009, l'exposition cumulée à efavirenz ou névirapine ne s'accompagne pas d'un sur-risque d'IDM.

Il convient, enfin, de garder à l'esprit le poids très important des facteurs de risque habituels, et en particulier les antécédents familiaux et le tabagisme, ainsi que le rôle de facteurs liés à l'infection comme la charge virale ou un rapport CD4/CD8 <1.

En conséquence, le groupe d'experts recommande de prendre en compte le risque cardio-vasculaire, et plus particulièrement coronarien, chez tous les patients infectés par le VIH. A cet effet,

- les interventions nécessaires pour agir sur les paramètres modifiables (tabac, lipides, glycémie, TA, exercice, régime) doivent être mises en œuvre.
- Chez des patients naïfs de traitement, les données disponibles ne permettent pas d'émettre de recommandation concernant le choix de l'abacavir au regard du risque cardiovasculaire.
- Chez des patients ayant un haut niveau de risque cardio-vasculaire (cf. chapitre Complications) et une charge virale indétectable, il convient d'éviter d'introduire l'abacavir s'il existe une alternative efficace.
- Chez des patients ayant un haut niveau de risque cardio-vasculaire (cf. chapitre Complications) et une charge virale indétectable sous un traitement comportant l'abacavir depuis plus d'un an, les données disponibles ne permettent pas d'émettre de recommandation générale sur l'indication de retirer l'abacavir ; une analyse individuelle du rapport bénéfice/risque est recommandée.
- L'augmentation progressive du risque coronarien avec l'exposition cumulée à certains IP/r (lopinavir/r, fosamprenavir/r) doit être prise en compte. Ceci peut conduire à considérer un changement d'IP, soit au sein de la classe des IP (au profit de saquinavir/r, possiblement atazanavir/r ou darunavir/r mais on ne dispose pas de donnée concernant le sur-risque coronarien lié spécifiquement à l'exposition prolongée à ces 2 derniers IP), soit en changeant de classe d'antirétroviral. Dans cette perspective, une analyse individuelle du rapport bénéfice/risque est recommandée, et il est indispensable de s'assurer (en considérant toute l'histoire thérapeutique du patient) que le médicament introduit et ceux qui lui seront associés sont pleinement actifs.

Références

- (1) Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008 Jul 31;22(12):1389-97.
- (2) Walmsley S, Aghajanian A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J, et al. Gemini: A Noninferiority Study of Saquinavir/Ritonavir Versus Lopinavir/Ritonavir as Initial HIV-1 Therapy in Adults [epub ahead of print] [Record Supplied By Publisher]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Feb 12.
- (3) Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration [In Process Citation]. *Lancet* 2008 Apr 26;371(9622):1417-126.
- (4) Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008 Sep 12;22(14):F17-F24.