

Les antirétroviraux

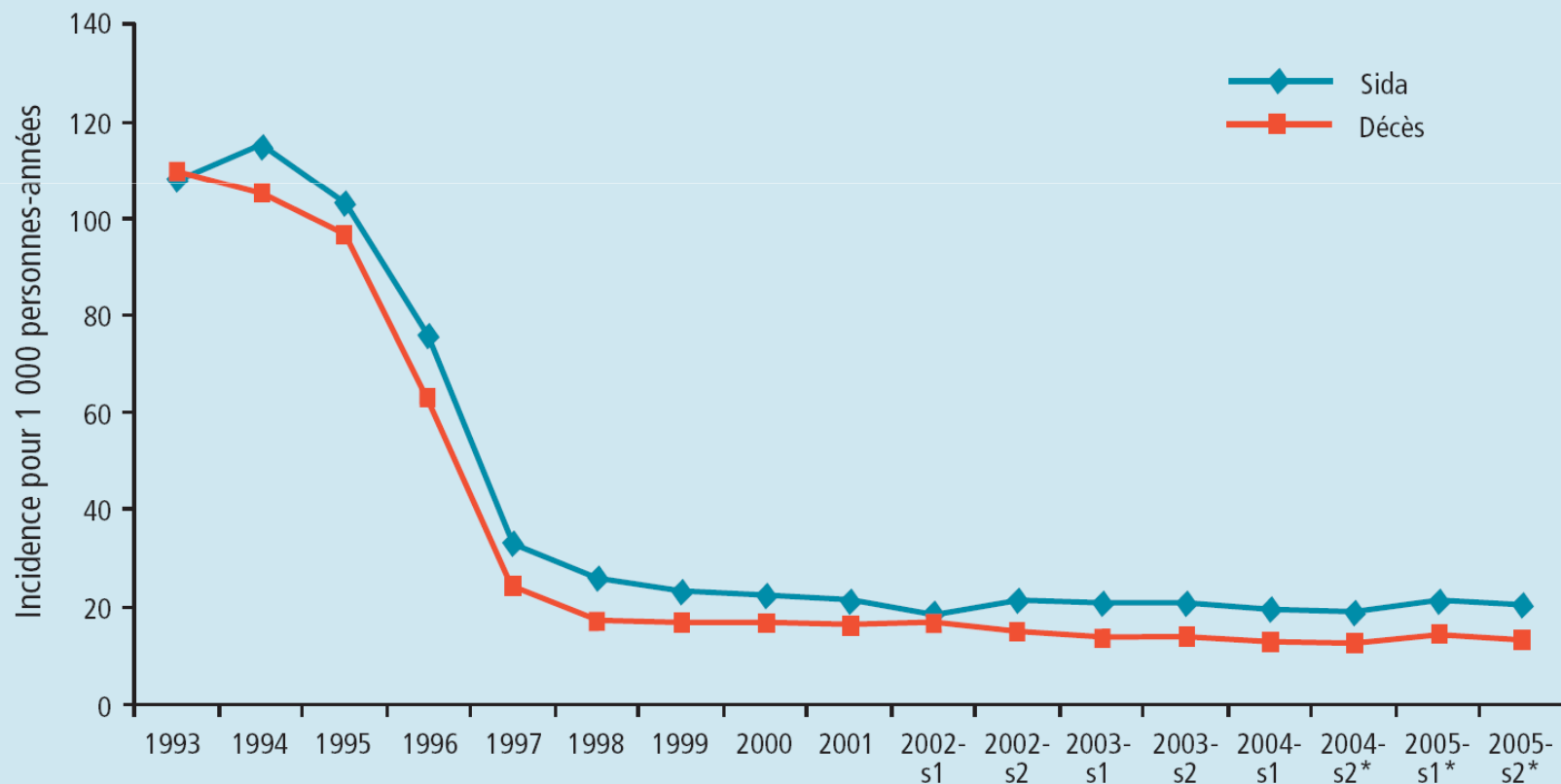


L'infection à VIH après 10 ans de traitements antirétroviraux actifs dans la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (ANRS CO4 FHDH)

Murielle Mary-Krause (murielle.marykrause@ccde.chups.jussieu.fr)^{1,2}, Johann Fichou³, Émilie Lanoy^{1,2}, Laurence Lièvre^{1,2}, Dominique Costagliola^{1,2} et le Groupe d'épidémiologie clinique de l'ANRS CO4 FHDH⁴

BEH thématique 46-47 / 27 novembre 2007

Figure 3 Incidence des nouveaux cas de sida et décès, France, 1993-2005
Figure 3 Incidence of new AIDS cases and deaths, France, 1993-2005



* Données corrigées du délai de déclaration

Traitements antirétroviraux

- Action pharmacologique sur une cible virale ou cellulaire
- Blocage ou inhibition de la cible
- Pression de sélection sur la population virale

⇒ Interruption du cycle de réplication virale

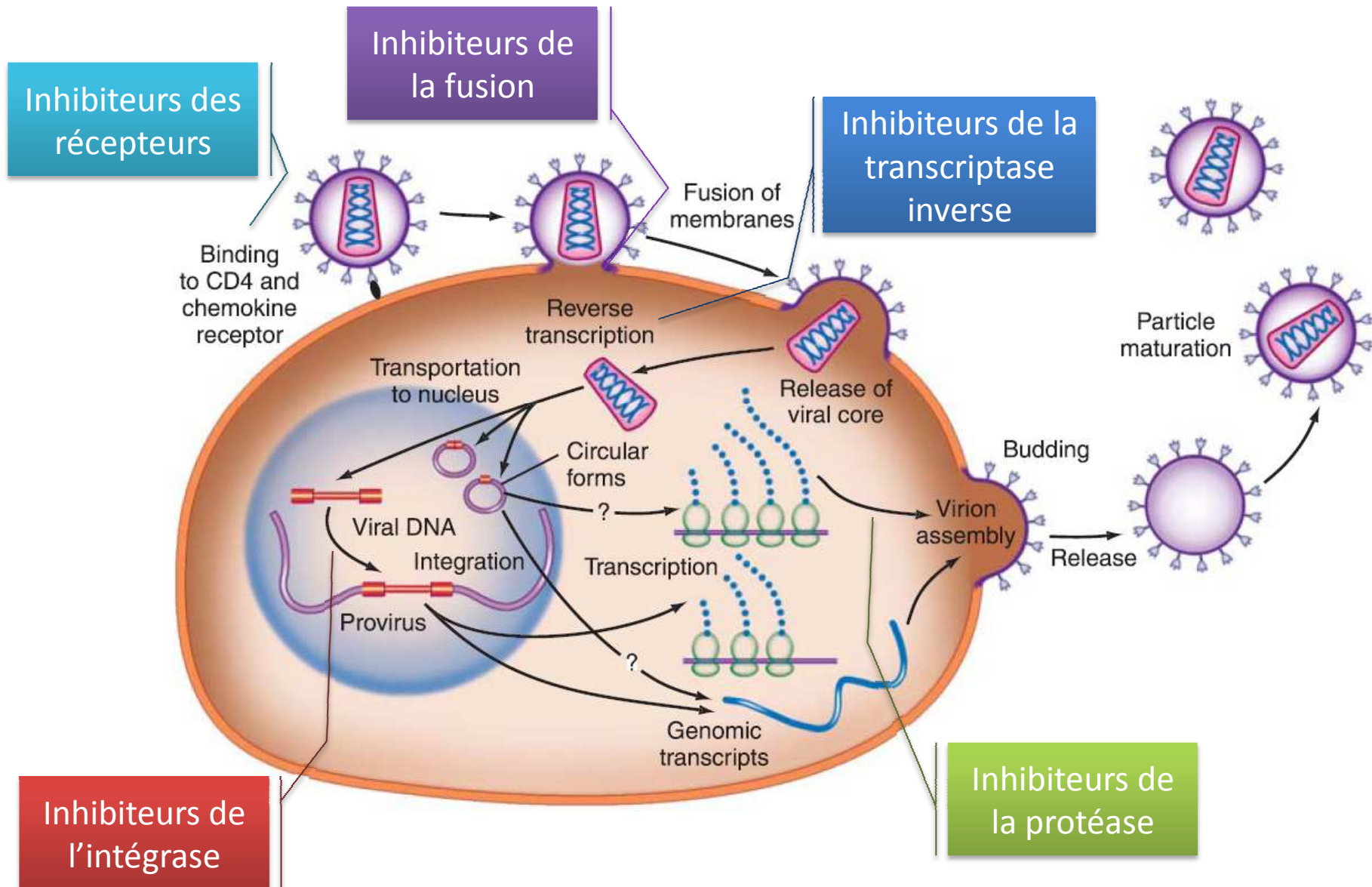
Evolution des stratégies antirétrovirales

	1994	1995	1996	1998	2003	2008
VIH+	Mono/bi	Bithérapie	Trithérapie	Trithérapie	Trithérapie	Trithérapie
Prophylaxie	Mono	Mono	Mono ou bi	Bi ou tri	Trithérapie	Trithérapie

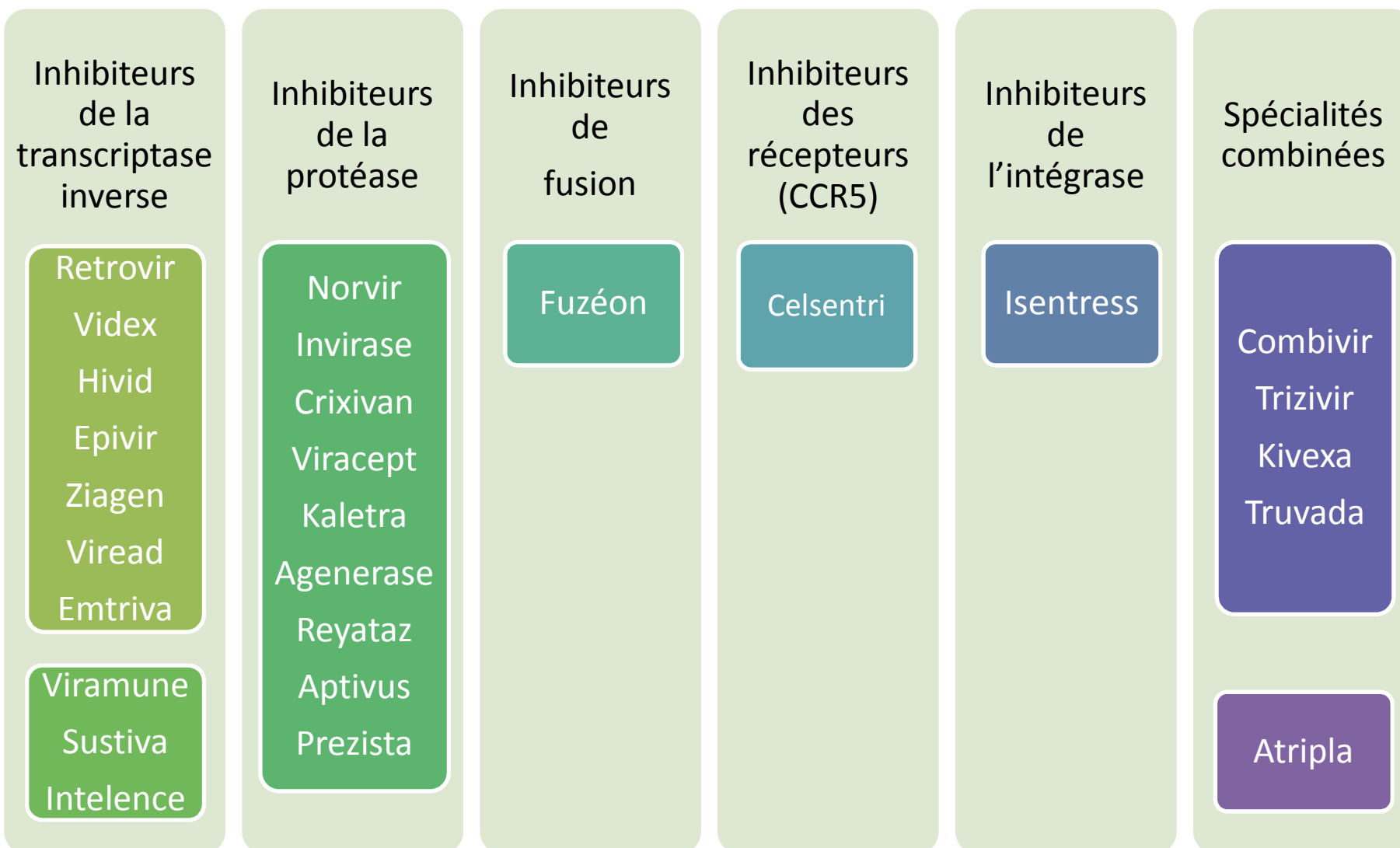
Evaluation des ARV pour les AEV

- Traitement préventif
- Durée courte
- Pas d'essai thérapeutique d'efficacité
- Tolérance / observance

Cycle de réplication du VIH-1



Antirétroviraux disponibles en 2012



Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Nom	Posologie	Particularités
Zidovudine (AZT)	1 gél 250 mg x 2	Tox. mitoc., anémie, myopathie, lipoatrophie
Stavudine (d4T)	1 gél 30 à 40 mg x 2	Tox. mitoc, neuropathie, lipoatrophie, hyperlactatémie
Didanosine (ddI)	1 gél 400 mg x 1, à jeun	Tox mitoc., diarrhée, neuropathie
Abacavir (ABC)	1 cp 300 mg x 2, OD ou QD	Hypersensibilité, puissance ?, risque cardiovasculaire ?
Ténofovir (TDF)	1 cp 300 mg x 1	Tox rénale et osseuse, activité sur le VHB. A prendre pendant le repas.
Lamivudine (3TC)	1 gél 150 mg x 2, OD ou QD	Activité sur le VHB
Emtricitabine (FTC)	1 cp 200 mg x 1	Activité sur le VHB

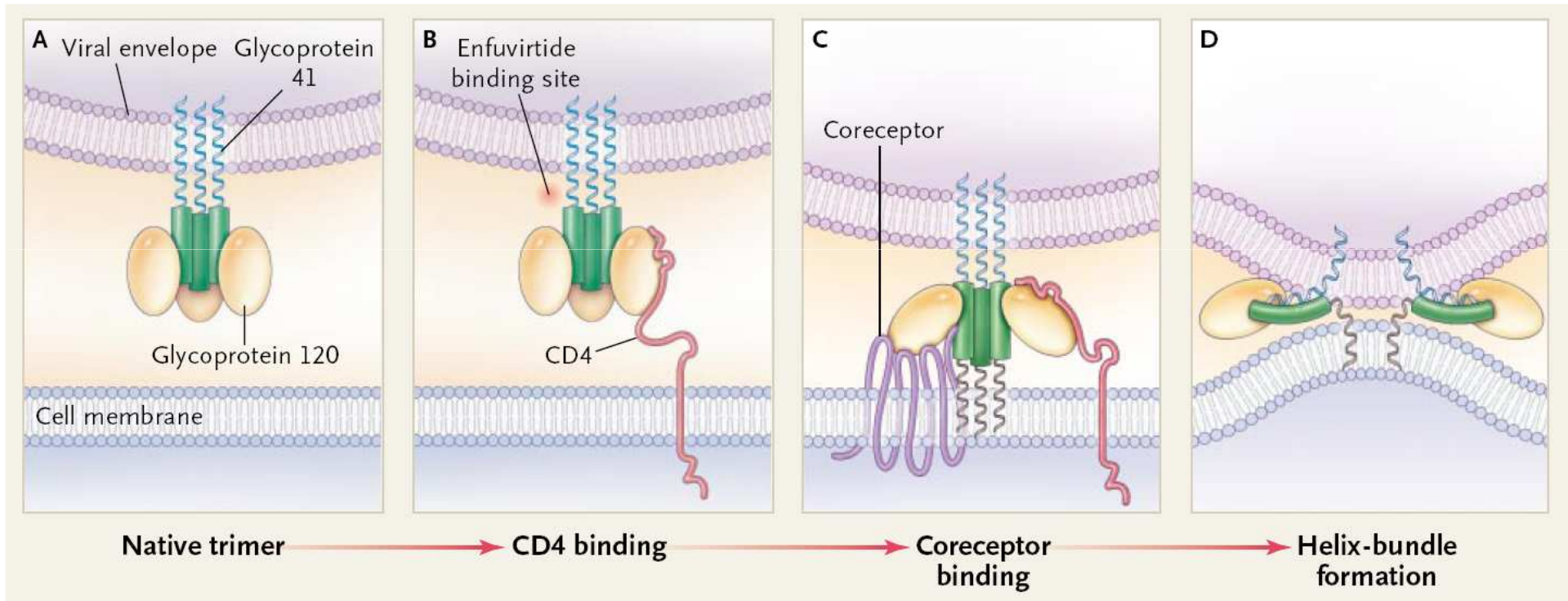
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Nom	Posologie	Particularités
Névirapine (NVP)	1 gél 200 mg x 1 pendant 14 jours, puis 200 mg x 2, OD ou QD	Tox. hépatique et cutanée, induction enzymatique, longue demi-vie, faible barrière génétique
Efavirenz (EFV)	1 gél 600 mg x 1	Signe neuropsych., contre indication chez la femme enceinte, longue demi-vie, faible barrière génétique
Etravirine (ETV)	2 cp 100 mg x 2	Barrière génétique élevée

Inhibiteurs de la protéase

Nom	Posologie	Particularités
Lopinavir (LPV)	2 cp 200 mg x 2, OD ou QD	Tox. digestive, hypertriglycéridémie
Atazanavir (ATV)	300 mg x 1	Ictère à bilirubine libre
Darunavir (DRV)	800 à 1200 mg/jour	Diarrhée, toxidermie
Saquinavir (SQV)	1 cp 500 mg x 2, OD ou QD	Bonne tolérance
Fosamprénavir (fAPV)	1 cp 700 mg x 2, OD ou QD	Risque de toxidermie
Tipranavir (TPV)	2 gél 250 mg x 2	Hyperglycémie, cytolyse hépatique, induction enzymatique (ritonavir à 400 mg/J)
Indinavir (IDV)	1 gél 400 mg x 2	Colique néphrétique, effet rétinéoïde-like, lipodystrophie

Les inhibiteurs d'entrée



Inhibiteurs d'entrée

Nom	Posologie	Particularités
Maraviroc (inhibiteur du CCR5)	150 à 600 mg x 2	Tropisme R5 uniquement, troubles digestifs, cytolyse hépatique
Enfuvirtide (inhibiteur de fusion)	90 mg x 2/J	Réactions aux points d'injection

Les inhibiteurs de l'intégrase

Nom	Posologie	Particularités
Raltegravir (RTG)	1 cp 400 mg x 2	Faible barrière génétique, action très rapide

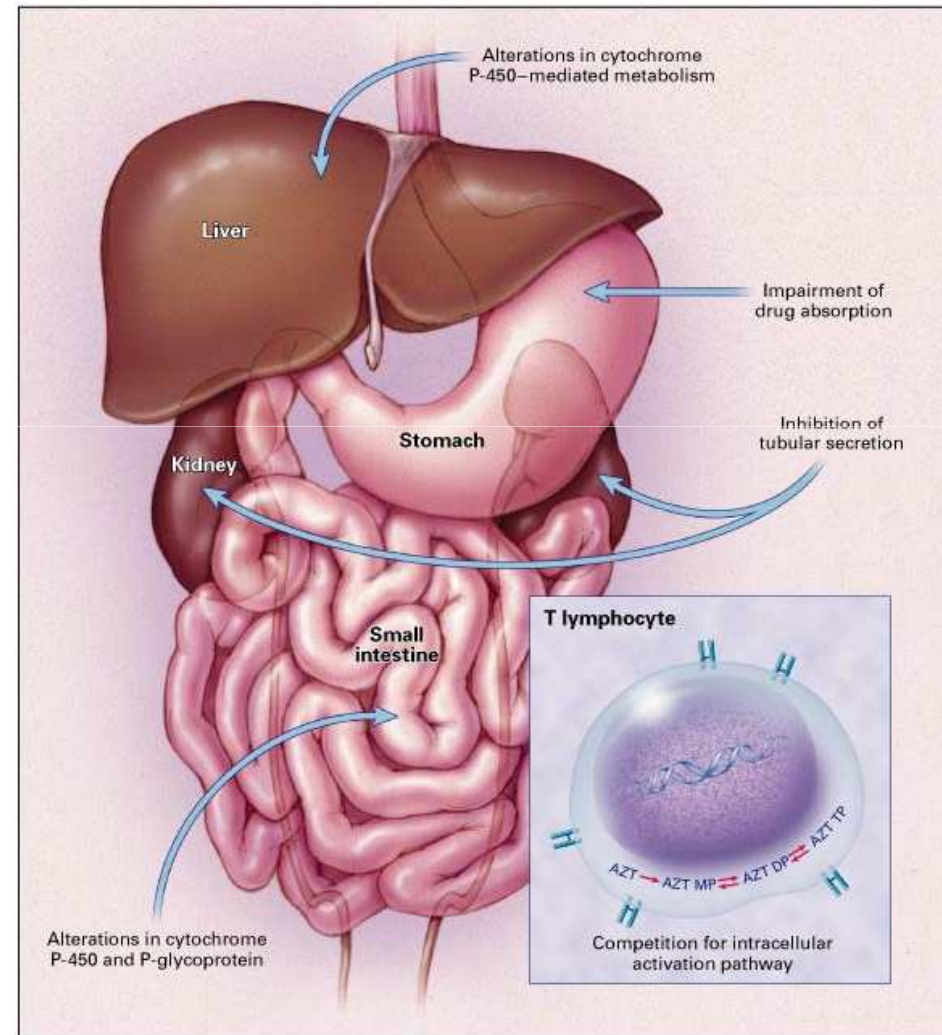
Principe du traitement antirétroviral

- Traitement continu
- Multithérapie
 - Prévention de la sélection de virus résistants
- Observance

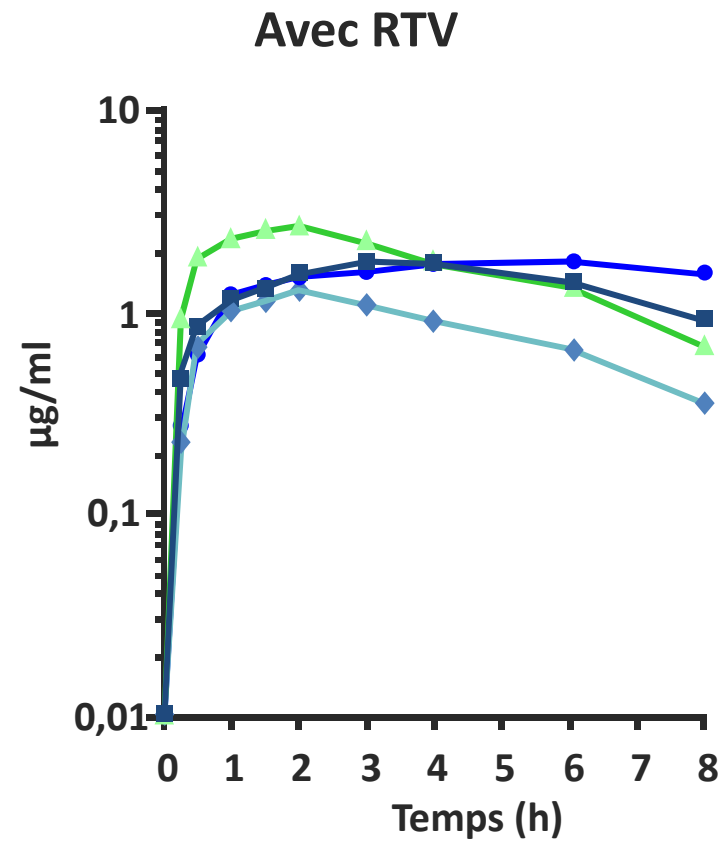
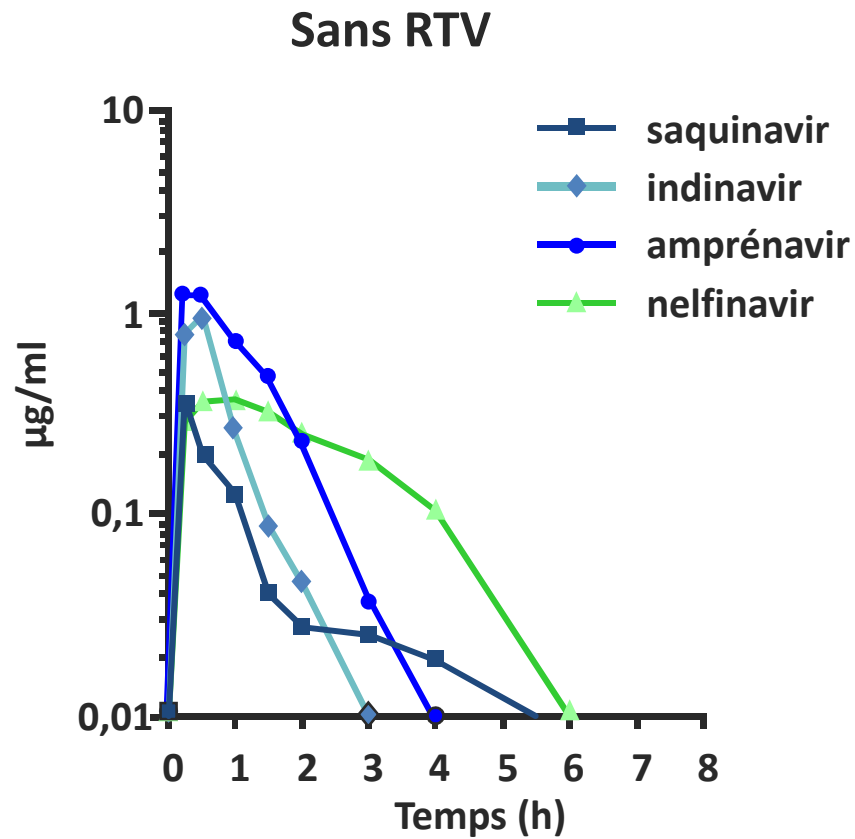


Pharmacologie des ARV

- Inhibiteurs de la TI
 - Analogues nucléosidiques
 - Métabolisme intracell.
 - Non nucléosidiques
 - Induction des CYP
- Inhibiteurs de la protéase
 - Substrat CYP
 - Induction/inhibition
 - Blocage CYP et glycoprotéine p par le ritonavir (« boost »)



Effet de « boost » du ritonavir




Effets indésirables et antirétroviraux

- Concernent à un moment donné toutes les personnes traités par antirétroviraux
- Principale cause de mauvaise observance et d'arrêt des traitements
- Importance du ressenti des effets indésirables
- Moins bonne tolérance des traitements dans le cadre des AEV
 - Choisir le traitement le plus simple et le mieux toléré

Tolérance : nettement moins bonne que chez les personnes infectées

<p><i>Combivir[®] + Telzir[®] /r</i></p> <p>73% nausées vomissements</p> <p>61,5% asthénie et/ou vertiges</p> <p>57,5% diarrhée</p> <p>11,5% éruption cutanée</p>	<p><i>Combivir[®] + Kaletra[®]</i></p> <p>67% nausées, vomissements</p> <p>66% diarrhée</p> <p>47% asthénie</p> <p>Arrêt avant S4: 22.5%</p>
<p><i>Truvada[®] + Kaletra[®]</i></p> <p>79% diarrhée</p> <p>77% asthénie et/ou vertiges</p> <p>71% nausées vomissements</p> <p>Arrêt avant S4: 11%</p>	<p><i>Combivir[®] + Viread[®]</i></p> <p>89% nausées, vomissements</p> <p>78% asthénie et/ou vertiges</p> <p>40 % de diarrhée</p> <p>Arrêt avant S4: 18.5%</p>

Effets indésirables précoces

- Nausées et vomissements
 - Très fréquents
 - Premières semaines de traitement, puis disparition progressive
 - Amélioration en prenant les médicaments en mangeant voire à la fin du repas (possible avec tous sauf le Videx®)
 - Médicaments : tous les antirétroviraux.
 - Surtout les inhibiteurs de protéase (Kaletra®, Norvir®, Crixivan®, Viracept®, Invirase®), mais aussi les analogues nucléosidiques (Videx®, Viread®, Retrovir®, Combivir®, Trizivir®, Truvada®)
-  : parfois signe d'allergie (hypersensibilité)
Ziagen®, Trizivir®, Viramune®

Effets indésirables précoces

- Diarrhée
 - Fréquent
 - Premières semaines de traitement, puis disparition progressive
 - Médicaments
 - Surtout les [inhibiteurs de protéase](#)
- : parfois signe d'allergie (hypersensibilité)
 - Ziagen[®], Trizivir[®], Viramune[®]



Effets indésirables précoces

- Éruption, fièvre et syndrome grippal
 - Fréquent
 - Premières semaines de traitement (S_2 à S_6)
 - Le plus souvent bénin avec guérison en une à deux semaines
 - Parfois sévère
 - Médicaments
 - Viramune[®] le plus fréquent, Sustiva[®], Viracept[®]
 - Abacavir dans Ziagen[®] et Trizivir[®], potentiellement grave en cas de reprise ultérieure du traitement.
 - ⇒ **Formes graves** = fièvre, éruption, douleurs musculaires et/ou abdominales, nausées, diarrhée, signes respiratoires
- ↪ **Ne pas arrêter le traitement et prévenir l'équipe hospitalière**

Effets indésirables précoces

- Fatigue, asthénie
 - Fréquent
 - Premières semaines puis disparition progressive
 - Parfois en rapport avec **une anémie**
 - Zidovudine dans Rétrovir[®], Combivir[®], Trizivir[®]
 - Nécessite parfois un changement de traitement ou la prescription de médicaments spécifiques

Effets indésirables précoces

- élévation des transaminases
 - Peu fréquent
 - Inhibiteurs de protéase
 - Surveillance, arrêt prématuré du traitement

Effets indésirables précoces

- Interactions médicamenteuses
 - Inhibiteurs de protéase avec ritonavir
 - Anticonvulsivants
 - Inhibiteurs de la pompe à proton
 - Oestroprogestatifs
 - Risque d'inefficacité de la pilule
 - Pilule du lendemain: 2 comprimés de Stédiril® ou de Tétragynon® à 12 heures d'intervalle

Antirétroviraux et AEV

- Deux inhibiteurs nucléosidiques de la TI
 - Ténofovir, emtricitabine, lamivudine, zidovudine
 - Truvada[®], Combivir[®]
 - ~~– Abacavir, didanosine, stavudine~~
- Un inhibiteur de protéase avec ritonavir
 - Lopinavir
 - Atazanavir, darunavir ?
 - ~~– Indinavir, nelfinavir, fosamprenavir~~
- Autres classes
 - ~~– Inhibiteurs non nucléosidiques de la TI~~
 - Inhibiteurs d'entrée ?
 - Inhibiteurs de l'intégrase ?

ARV et AEV

Cas particuliers

- Personne source traitée avec CV < 50 cop/ml
 - Proposer le même traitement (ou même type)
- Personne exposée infectée par le VHB
 - Risque de rebond de l'hépatite à l'arrêt du Truvada®
 - Recherche de l'Ag HBs si Ac HBs négatif ou d'emblée
 - Si Ag HBs positif: mesure de l'ADN VHB
 - Discussion multidisciplinaire au cas par cas