

Traitement antirétroviral

Recommandations du groupe d'experts
Rapport 2010 sous la direction du Pr. Patrick Yeni



Cécile GOUJARD, CHU Bicêtre

D'après le diaporama réalisé par le laboratoire Gilead Sciences



Objectifs du traitement antirétroviral



■ A titre individuel

– Objectif principal du traitement ARV

=> maintenir ou restaurer des CD4 > 500/mm³

– Obtenir et maintenir une CV indétectable (< 50 cp/ml) (↗ restauration immunitaire, ↘ sélection de virus résistants)

– Autres objectifs :

- tolérance
- qualité de vie
- ↘ transmission du VIH

■ Perspective de prévention collective

– ARV = outil performant de ↘ risque de transmission du VIH

Quand débiter un traitement antirétroviral ?



SITUATION	RECOMMANDATIONS
<p>Patients symptomatiques (catégories B ou C)</p> <p>Patients asymptomatiques ayant un nombre de CD4 < 350/mm³ (ou < 15 %)</p>	<p>Débiter un traitement antirétroviral sans délai (A1a)</p>
<p>Patients asymptomatiques ayant un nombre de CD4 compris entre 350 et 500/mm³</p>	<p>Débiter un traitement antirétroviral (B11a), sauf si le patient exprime qu'il n'est pas prêt (B11)</p>
<p>Patients asymptomatiques ayant un nombre de CD4 ≥ 500/mm³</p>	<p>Données insuffisantes pour recommander l'instauration systématique d'un traitement antirétroviral (C)</p> <p>Il est toutefois possible de l'envisager dans les circonstances suivantes (B11) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - charge virale plasmatique > 100 000 copies/mL - baisse rapide et confirmée des CD4 - co-infection par le VHC ou par le VHB - âge > 50 ans - facteurs de risque cardio-vasculaires - souhait de réduction du risque de transmission sexuelle

Par quel traitement antirétroviral faut-il commencer ?



■ Objectifs du premier traitement

- **M1 : baisse de CV d'au moins 2 log₁₀ cp/mL**
- **M3 : CV < 400 cp/mL**

- **M6 : CV indétectable (< 50 cp ARN VIH /mL)**

- CV détectable < 200 cp/mL à M6 « acceptable » chez certains patients avancés (CV initiale > 5 log cp/mL ou CD4 bas) si CV en décroissance régulière
=> à **M12 : CV < 50 cp/mL chez tous les patients**

- Non-atteinte de ces objectifs \Rightarrow recherche systématique
 - mauvaise observance
 - interactions médicamenteuses
 - sous-dosage (notamment par dosage plasmatique des IP ou INNTI)

- Prise en compte des résultats d'un test génotypique de résistance réalisé lors du diagnostic de l'infection ou avant l'initiation du traitement :
 - Renouveler ce test au moment de l'initiation du traitement en cas de possibles réexpositions
 - Recommandé si le traitement initial comporte un INNTI

Par quel traitement antirétroviral faut-il commencer ?

Schémas validés



- En 2010, trithérapie de 1ère ligne = Association de 2 INTI + 3^{ème} agent
- Nombreuses options validées en termes d'efficacité viro-immunologique
- Prise en compte dans le choix du 1^{er} traitement de facteurs autres:
 - Tolérance immédiate
 - Tolérance à long terme
 - Simplicité de prise en fonction des conditions de vie des patients
 - Conséquences d'un échec sur les options ultérieures
- Avoir conscience que :
 - Aucun traitement ne peut être parfait pour tous les patients
 - Le 1^{er} traitement ne doit pas être considéré comme le traitement de toute la vie

Par quel traitement antirétroviral faut-il commencer ?

Schémas validés : Choix des 2 INTI de la trithérapie



- Ténofovir + emtricitabine (Truvada®)
 - Plus efficace sur le plan virologique qu'immunologique et mieux tolérée qu'AZT/3TC (dans la majorité des essais)
 - Utilisation de TDF avec des **précautions**, notamment sur le plan rénal
 - Calcul de la ClCr avant l'initiation du traitement par Truvada® et surveillance régulière de la fonction rénale (ClCr et phosphatémie) toutes les 4 semaines pendant la 1^{ère} année de traitement, puis tous les 3 mois
 - Chez les patients présentant un risque d'IRle, discuter la prescription d'autres ARV (tolérance rénale de Truvada® peu étudiée chez les patients présentant une ClCr < 80 ml/min)
 - ⇒ L'utilisation de Truvada® n'est pas recommandée chez les patients présentant une IRle sévère (ClCr < 30 ml/min) **OU MODEREE**
- Activité anti-VHB de FTC et TDF

Par quel traitement antirétroviral faut-il commencer ?

Schémas validés : Choix des 2 INTI de la trithérapie



- **Abacavir + lamivudine (Kivexa®)**
 - Association validée chez les patients ayant une CV < 100 000 cp/mL
 - Risque de survenue de syndrome d'HSR (5 %)
 - recherche de l'allèle HLA B*5701 et contre-indication de prescription d'abacavir chez les sujets présentant cet allèle
 - **Essai HEAT :**
 - Non-infériorité de Kivexa® par rapport à Truvada® démontrée en termes d'efficacité virologique.
 - **Essai ACTG 5202⁽¹⁾** (recherche de l'allèle HLA B*5701 ≠ critère d'inclusion) :
 - ABC/3TC moins efficace que TDF/FTC chez les sujets ayant une CV > 100 000 cp/mL, en association avec ATZ/r ou EFV
 - Pas de différence entre ABC/3TC et TDF/FTC en terme d'efficacité virologique, que ce soit en association avec ATV/r ou EFV, chez les sujets ayant une CV < 100 000 cp/ml
 - Augmentation des CD4 plus importante avec ABC/3TC que TDF/FTC, en association à EFV
 - **Essai ASSERT⁽²⁾** (Comparaison d'ABC/3TC à TDF/FTC en association avec EFV) :
 - Essai randomisé ouvert avec pour objectif principal de comparaison de la tolérance rénale des 2 traitements
 - Efficacité virologique (ITT-TLOVR) moins bonne pour ABC/3TC que pour TDF/FTC

(1) Daar E. CROI 2010, Abs 592B

(2) Stellbrink HJ. EACS 2009 Abs. LBPS 10/1)

Par quel traitement antirétroviral faut-il commencer ?

Schémas validés : Choix des 2 INTI de la trithérapie



- Zidovudine + lamivudine (Combivir®)
 - Ne devrait plus être utilisée en première intention, sauf dans des cas particuliers (femme enceinte, recherche d'une bonne diffusion cérébro-méningée).
- Autres associations de 2 INTI
 - Profil moins favorable, que ce soit en termes d'efficacité et de tolérance
 - Ne doivent plus être choisies en première intention.
- Association fixe zidovudine/lamivudine/abacavir (Trizivir®)
 - Ne doit plus être choisie en première intention.

Schémas validés : Choix des 2 INTI de la trithérapie

Conclusions



- Associations fixes TDF/FTC ou ABC/3TC à utiliser préférentiellement dans une 1ère trithérapie
- TDF/FTC à préférer si CV $\geq 100\,000$ cp/mL en particulier en cas d'association avec ATV/r ou EFV
- Si CV $< 100\,000$ cp/ml : choix entre ABC/3TC et TDF/FTC au cas par cas en tenant compte d'éléments comme : co-infection VHB, IRle
- Association TDF/FTC utilisée avec précaution voire contre-indiquée en cas d'IRle ou de risque de survenue d'IRle
- Association ABC/3TC contre-indiquée chez sujets porteurs de l'allèle HLA B*5701

Schémas validés en 2010 : Choix préférentiels



2 INTI	INNTI	Commentaires
TDF/FTC ¹	EFV 600 mg x 1	Faible barrière génétique d'EFV
2 INTI	IP/r	Commentaires
TDF/FTC ¹	ATV/r 300/100 mg x 1	
	DRV/r 800/100 mg x 1	
	LPV/r 400/100 mg x 2	ou LPV/r 800/200 mg x 1
ABC/3TC ^{2,3}	ATV/r 300/100 mg x 1	
	LPV/r 400/100 mg x 2	

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

Surveillance rénale en début de traitement.

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

3 : uniquement si CV < 100 000 cp/mL.

Schémas validés en 2010 : Choix alternatifs



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

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

Surveillance rénale en début de traitement.

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

3 : uniquement si CV < 100 000 c/ml.

Médicaments et associations à ne pas utiliser



	Commentaires
stavudine	<ul style="list-style-type: none"> – INTI exposant au risque de toxicité mitochondriale le plus élevé. Utiliser en 1ère intention un INTI ayant un profil de tolérance plus favorable – Association stavudine/didanosine ⇒ toxicité très importante; contre-indiquée chez la femme enceinte et chez les patients traités par ribavirine – Association stavudine/zidovudine antagoniste
ténofovir + abacavir + lamivudine	Défaut de puissance – risque élevé de sélection de virus résistants
ténofovir + didanosine + N*	Efficacité moindre, toxicité accrue, baisse des lymphocytes CD4
2 INTI en bithérapie	Puissance insuffisante
1 INNTI + 1 IP/r	Rapport bénéfice/risque non favorable
1 IP/r	Puissance insuffisante
IP (+/-r) + 1 INI	En cours d'évaluation

Gestion d'un traitement virologiquement efficace



- Il est possible de substituer tout ou partie du traitement pour améliorer la tolérance ou diminuer le nombre de prises chez des patients sous traitement ARV en succès virologique

- Bien évaluer le rapport bénéfice-risque du changement de traitement
Bénéfice attendu
 - simplicité de prise
 - tolérance
 - interaction médicamenteusevs risque de changer pour une association éventuellement insuffisamment validée
 - possibilité de survenue d'un échappement viral à court terme
 - problèmes de toxicité à long terme

Gestion d'un traitement virologiquement efficace

Stratégies ayant fait l'objet d'études



- Changement d'un traitement ARV comportant un INTI thymidinique
 - Moindre toxicité des INTI disponibles aujourd'hui

- Il est recommandé de changer d4T, ddl et de favoriser le changement de l'AZT pour des associations comportant TDF ou ABC
- Avant le changement, s'assurer que ces médicaments soient pleinement actifs (génotypes antérieurs) et de l'absence antérieure d'effet indésirable
- ABC : sous réserve de l'absence d'HLA B*5701

Gestion d'un traitement virologiquement efficace

Stratégies ayant fait l'objet d'études



- Changement d'un traitement antirétroviral comportant un IP
 - Objectifs : Diminuer le risque de survenue de lipodystrophie, de troubles métaboliques ou cardiovasculaires, la complexité du traitement et le nombre global de comprimés à prendre
 - IP disponibles aujourd'hui :
 - Meilleur profil de tolérance à court terme
 - Schémas thérapeutiques en prise unique quotidienne
 - A long terme : profil de tolérance des IP récents moins connu ⇒ différent des autres IP???

Gestion d'un traitement virologiquement efficace

Stratégies ayant fait l'objet d'études



- **Changement d'un traitement antirétroviral comportant un IP**
 - Changement par une association comportant 2 INTI et un nouvel IP/r
 - DRV/r et ATV/r : monoprise avec administration \searrow RTV
 - Stratégies à envisager uniquement chez des patients sans antécédent d'échec virologique aux IP, ou avec échec virologique mais sans mutations de résistance à ces médicaments
 - Simplification par une association comportant 2 INTI + 1 INNTI
 - S'assurer que les ARV associés à l'INNTI soient pleinement actifs en considérant les génotypes antérieurs (virus considéré résistant aux INNTI si échec virologique antérieur sous INNTI)
 - Efficacité de cette stratégie sur les paramètres lipidiques (NVP > EFV)
 - **Pas de sur-risque de survenue d'EI hépatiques ou de réactions d'hypersensibilité avec NVP chez les patients prétraités ayant des CD4 élevés, si CV indétectable au moment de l'introduction de NVP**
 - **Simplification par ETR : absence d'étude**

Gestion d'un traitement virologiquement efficace

Stratégies ne pouvant être validées avec les données disponibles et ne devant être utilisées que dans des circonstances particulières



- Remplacement de l'atazanavir/r par l'atazanavir
 - En cas de **complications** (ictère ou troubles lipidiques)
 - Chez des patients n'ayant pas d'antécédent d'échec virologique aux IP, en l'absence de TDF, d'antiacides et d'antisécrétoires
- Simplification par une association comportant 2 INTI + 1 INI (raltégravir)
 - En cas de **complications** (troubles métaboliques) ou d'**interactions médicamenteuses**
 - S'assurer de l'activité des ARV associés au RAL
- Allègement d'une trithérapie avec un IP/r par une monothérapie d'IP/r
 - En cas d'**intolérance aux INTI** : monothérapie par **LPV/r 400/100 mg x 2/j** ou **DRV/r 800/100 mg x 1/j** envisageable pour simplifier le traitement, **si** 1/ CV < 50 cp/mL depuis > 6 mois; 2/ absence d'antériorité d'échec virologique aux IP; 3/ nadir CD4 > 100/mm³
 - Surveillance rapprochée de la CV, avec ré-intensification par INTI si CV > 50 cp/mL

Gestion d'un traitement virologiquement efficace

Stratégies ne pouvant être validées avec les données disponibles et ne devant être utilisées que dans des circonstances particulières



- Modifications non recommandées :
 - Changement pour une association ne comprenant pas d'INTI : **association INNTI – IP/r**
 - **Associations de 3 INTI**
 - **Traitement intermittent**

Stratégies en cours d'évaluation et situations particulières



- Association IP/r + raltégravir ou maraviroc ou association 2 INTI + maraviroc
 - Essais cliniques en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance
 - Non recommandée en dehors d'essais thérapeutiques

- Interruptions de traitement
 - Non recommandée en dehors de situations particulières

- Dissociation immunovirologique
 - Études en cours

Traitement Antirétroviral

Points Forts



- Objectif du traitement ARV : atteindre et maintenir une CV indétectable (< 50 copies/mL) et des CD4 > 500/mm³ (AIIa)
- En dehors des situations d'urgence, préparer avec le patient la mise en route d'un traitement ARV pour optimiser son adhésion au traitement (AIII)
- Interruptions de traitement suivies d'un rebond de la réplication du VIH et d'une baisse des CD4 d'autant plus rapide que le nadir des CD4 est plus bas (AIIa)
- Persistance d'une réplication virale sous traitement ⇒ risque d'accumulation de mutations de résistance, diminuant les chances d'efficacité du traitement ultérieur (AIIa) et ayant impact négatif sur les CD4 (AIIa).
- Echec virologique => discussions pluridisciplinaires (AIII) avec avis d'une équipe expérimentée VIH indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées (AIII).
- Disponibilité de 6 classes d'ARV : objectif de réobtention d'une suppression virologique maximale aujourd'hui possible dans la grande majorité des cas, y compris chez les patients avec un long historique ARV et la présence de résistance génotypique à plus d'une classe.
- En cas d'échec virologique, facteurs associés à une plus grande chance de succès virologique du nouveau traitement : CV modérément élevée (< 30 000 cp/ml), CD4 élevés, utilisation d'un IP/r, utilisation d'une nouvelle classe d'ARV non antérieurement reçue par le patient

Traitement Antirétroviral

Recommandations



- Pour le 1^{er} traitement antirétroviral
 - Réaliser un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection à VIH et de fonder le choix du 1^{er} traitement en tenant compte de ces données (A1a)
 - Commencer un traitement ARV sans délai :
 - Chez les patients symptomatiques (catégories B et C de la classification CDC 1993), en tenant compte du traitement éventuel d'une infection opportuniste et des interactions possibles (A1a)
 - Chez les patients asymptomatiques avec $CD4 < 350/mm^3$ ou $< 15 \%$ (A1a)
 - Commencer un traitement ARV chez les patients asymptomatiques avec $CD4$ compris entre 350 et $500/mm^3$ (B1a)
 - Chez les patients asymptomatiques avec $CD4 > 500/mm^3$: données insuffisantes pour recommander l'instauration systématique d'un traitement ARV (C)
 - Toutefois possible de l'envisager dans les circonstances suivantes (B1) : $CV > 100\,000$ cp/mL, baisse rapide des $CD4$, co-infection par le VHC ou par le VHB, âge > 50 ans, facteurs de risque cardio-vasculaires, objectif de réduction de la transmission sexuelle du VIH
 - Recourir préférentiellement à une trithérapie comportant 2 INTI + 1INNTI ou 1 IP/r (A1a) :
 - Si trithérapie avec INNTI : TDF/FTC + EFV (A1a)
 - Si trithérapie avec IP/r : (TDF/FTC ou ABC/3TC) + (ATV/r ou DRV/r ou LPV/r) (A1a)
 - Ne prescrire ABC que chez des patients négatifs pour HLA B*5701 et avec $CV < 100\,000$ cp/mL (A1a)

Traitement Antirétroviral

Recommandations



- Dans le cas d'un traitement virologiquement efficace :
 - Prendre en compte l'antériorité thérapeutique, en termes de résistance et de tolérance, avant de changer un traitement mal toléré (A1a)

 - Prendre en compte, de la même façon, l'antériorité thérapeutique avant de prendre la décision de modifier un traitement efficace et toléré dans un objectif de simplification et/ou de réduction de l'impact des facteurs de risque (A1a)