

## Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine

Dominique Breilh<sup>1</sup>

### PLAN DU CHAPITRE

|                                   |     |                                      |     |
|-----------------------------------|-----|--------------------------------------|-----|
| Généralités . . . . .             | 869 | Optimisation thérapeutique . . . . . | 880 |
| Stratégie thérapeutique . . . . . | 875 | Conseils au patient . . . . .        | 889 |

### POINTS CLÉS

Ce nouveau chapitre rapporte les nouvelles connaissances (4<sup>e</sup> mise à jour) en matière de traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine au travers des recommandations du groupe d'experts [1] et des dernières publications majeures dans le domaine [2, 3].

### Généralités

#### Physiopathologie

Le VIH affecte le système immunitaire en infectant les cellules centrales de ce système : les cellules porteuses du récepteur CD4, lymphocytes T CD4+ et cellules de la lignée monocyttaire et macrophagique présentatrices d'antigènes. Il s'ensuit un déficit de l'immunité cellulaire, d'évolution progressive dominé par un déficit à la fois quantitatif et qualitatif des lymphocytes CD4, cible principale du virus.

Les virus VIH ont une structure commune à tous les lentivirus, classés dans la famille des rétrovirus. Ils possèdent une enveloppe composée de deux glycoprotéines : la gp120 reconnaissant le récepteur cellulaire lymphocytaire CD4, et la gp41 transmembranaire qui assure la fusion virus/cellule cible. À l'intérieur, la capsid (protéine p24, protéine p17) renferme deux brins d'ARN génomique et trois enzymes : la transcriptase inverse, une intégrase et une protéase. Ce sont ces enzymes qui permettent la transcription du génome et l'intégration de l'ADN proviral dans l'ADN cellulaire.

Les événements précoces sont :

- la reconnaissance et l'entrée du virus dans la cellule hôte : fixation du virus sur le récepteur cellulaire principal, le CD4, associé à un corécepteur membre de la famille des récepteurs des chimiokines, CCR-5 ou CXCR-4, puis fusion des membranes virale et cellulaire ;
- la rétrotranscription de l'ARN viral en un ADN complémentaire (grâce à la transcriptase inverse) ;
- l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte (grâce à l'intégrase).

Les événements tardifs sont :

- la fabrication des éléments constitutifs de nouveaux virions ;
- le découpage et l'assemblage des composants des nouvelles particules virales matures (grâce à la protéase) ;
- le bourgeonnement et la libération de virions matures infectieux.

Les cellules cibles du virus de l'immunodéficience humaine sont :

- les *lymphocytes CD4* dans lesquels le VIH se réplique rapidement. À ce jour, on considère que l'élément essentiel dans la pathogenèse du VIH est le niveau massif de la production virale et de son renouvellement. Les estimations actuelles suggèrent qu'au moins 10 milliards de particules de VIH sont produites et détruites chaque jour et que la demi-vie du virus dans le plasma est d'environ 6 heures ;
- les *cellules présentatrices d'antigène porteuses du récepteur CD4* telles que les macrophages, les cellules microgliales, les cellules de Langerhans ou encore les cellules dendritiques. Dans la plupart de ces cellules présentatrices d'antigène, le VIH se réplique peu. Le rôle de ces cellules et de leur infection persistante en tant que réservoir de

<sup>1</sup> Chapitre rédigé par Dominique Breilh et Marie-Claude Saux dans l'édition précédente.

virus est démontré. De plus, les cellules de Langerhans et les cellules dendritiques jouent un rôle déterminant dans la transmission du virus au niveau des muqueuses génitales.

### Émergence de résistances

Les enzymes de réplication du VIH (transcriptase inverse, ARN polymérase, protéase, intégrase, etc.) ont la particularité de commettre un nombre d'erreurs relativement important (une erreur pour 1 000 nucléotides copiés). Cette particularité, associée à un taux de réplication extrêmement élevé (demi-vie de quelques heures), explique la capacité du virus à s'adapter à son environnement : sélection de variants lui permettant d'échapper progressivement à la réponse immunitaire, sélection de mutants résistants qui lui permettent d'échapper à l'action des antirétroviraux. L'émergence de souches mutantes étant directement liée à la capacité de réplication du virus, on comprend pourquoi une activité antivirale extrêmement puissante est nécessaire pour éviter la production de mutants résistants par pression de sélection.

### Clinique

Hormis les symptômes transitoires de la primo-infection, l'essentiel de la symptomatologie de l'infection par le VIH est en fait lié aux maladies opportunistes dont les manifestations cliniques sont extrêmement variées.

L'évolution se fait schématiquement en trois phases : la primo-infection, le stade précoce et le stade avancé.

#### Primo-infection

La primo-infection par le VIH est symptomatique dans 30 à 70 % des cas et survient dans les 2 à 4 semaines qui suivent l'exposition. La séroconversion est retardée par rapport à cette phase symptomatique. Les examens diagnostiques précoces sont la mesure de l'ARN VIH plasmatique et/ou la recherche de l'antigénémie p24. Pendant cette phase, le niveau d'ARN viral plasmatique est souvent très élevé, pouvant atteindre plusieurs millions de copies/mL. À ce stade, la sérologie VIH est encore négative. Le tableau clinique le plus souvent retrouvé est un syndrome mononucléosique non spécifique (fièvre, adénopathies disséminées, pharyngite érythémateuse, rash cutané, manifestations neurologiques). L'aspect très banal de ce syndrome de primo-infection rend très probable sa sous-estimation. Quelle que soit la sévérité du syndrome clinique initial, celui-ci va disparaître spontanément dans des délais variables. La présence et la sévérité de cette phase clinique initiale sont corrélées à la rapidité d'évolution ultérieure. La sérologie VIH se positive dans un délai d'un mois suivant la contamination.

#### Stade précoce

Il s'agit d'une phase peu ou pas symptomatique, s'accompagnant d'une perte moyenne de lymphocytes CD4 circulants de 60 à 80/mm<sup>3</sup>/an.

#### Stade avancé et sida

Ce stade correspond à un degré d'immunodépression important, avec des lymphocytes CD4 inférieurs à 200/

mm<sup>3</sup>, qui favorise l'émergence de complications infectieuses et/ou tumorales, qui définissent le stade sida (syndrome d'immunodéficience acquis). Ces complications sont variées et peuvent toucher tous les appareils : pulmonaire, neurologique, digestif, cutanéomuqueux, ophtalmologique, etc.

Sans traitement, le temps médian entre la séroconversion et la survenue du sida est estimé, selon les études, entre 8 et 13 ans. Après le passage au sida et toujours en l'absence de traitement, la progression vers le décès survient rapidement avec une médiane de survie de 9 mois et la plupart des patients ont une espérance de vie inférieure à 2 ans. L'utilisation des traitements actuellement disponibles permet une restauration immunitaire, entraînant une diminution spectaculaire de la fréquence des infections opportunistes et une amélioration significative de la survie.

À ce titre, deux paramètres sont fondamentaux pour suivre l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement :

- la mesure de l'ARN VIH plasmatique (charge virale) qui a une valeur prédictive quant à la vitesse de progression de la maladie (le déficit immunitaire progresse plus vite si la charge virale est élevée) et dont la variation sous traitement permet de prévoir l'efficacité à long terme de celui-ci. Des études ont montré qu'un impact significatif sur la survie est associé à l'obtention d'un niveau d'ARN VIH au-dessous du seuil de 50 copies/mL (charge virale indétectable) ;
- le nombre de lymphocytes CD4 qui reflète l'importance de la destruction du système immunitaire par le VIH. Prévenir leur diminution et restaurer un nombre > 350/mm<sup>3</sup> sont les objectifs du traitement. C'est également en fonction du nombre de lymphocytes CD4 que sera instauré un traitement prophylactique des infections opportunistes.

### Classification de l'infection par le VIH

L'infection par le VIH est classée en trois stades selon la classification CDC 1993 : A (asymptomatique), B (infections opportunistes mineures, pathologies favorisées ou aggravées par l'existence d'un déficit immunitaire, ou symptômes liés au VIH lui-même), C (infections opportunistes, cancers et pathologies liées au VIH lui-même).

Ces catégories sont subdivisées en trois sous-catégories (1, 2 ou 3) en fonction du nombre de lymphocytes CD4.

Lorsqu'un sujet a présenté une pathologie sida, il est classé définitivement dans cette catégorie (tableaux 50.1 et 50.2).

### Pharmacie clinique des antirétroviraux

#### Mécanisme d'action, relation structure – activité

Les antirétroviraux agissent à différentes étapes du cycle répliatif du VIH. À l'heure actuelle, les médicaments commercialisés appartiennent à six classes pharmacologiques :

- les inhibiteurs de la transcriptase inverse qui bloquent la transcription de l'ARN viral en ADN proviral :
  - analogues nucléosidiques (INTI) : zidovudine, didanosine, zalcitabine, stavudine, lamivudine, emtricitabine, abacavir, ou nucléotidiques (INtTI) : ténofovir, ténofovir alafénamide,
  - analogues non nucléosidiques (INNTI) : névirapine, éfavirenz, étravirine, rilpivirine, doravirine ;

**Tableau 50.1 Classification de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine pour les adultes et les adolescents.**

| Nombre de lymphocytes CD4 | Catégories cliniques                          |  |             |
|---------------------------|---|--|-------------|
|                           | (A)<br>Asymptomatique, primo-infection ou LPG | (B)<br>Symptomatique, sans critères (A) ou (C) | (C)<br>Sida |
| 500/mm <sup>3</sup>       | A1  | B1   | C1          |
| 200–499/mm <sup>3</sup>   | A2  | B2   | C2          |
| < 200/mm <sup>3</sup>     | A3  | B3   | C3          |

LPG : lymphadénopathie généralisée.

**Tableau 50.2 Stades cliniques et définition du sida chez l'adulte et l'adolescent en fonction de la symptomatologie.**

| Catégorie A   | Catégorie B   | Catégorie C = sida  |
|---|---|---|
| – Infection VIH asymptomatique<br>– Lymphadénopathie persistante<br>– Primo-infection symptomatique | – Angiomatose bacillaire<br>– Candidose oropharyngée<br>– Candidose vaginale persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement<br>– Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome <i>in situ</i><br>– Syndrome constitutionnel : fièvre (38,5 °C) ou diarrhée > 1 mois<br>– Leucoplasie chevelue de la langue<br>– Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome<br>– Purpura thrombocytopenique idiopathique<br>– Salpingite, en particulier lors de complications par des abcès tubo-ovariens<br>– Neuropathie périphérique | – Candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire<br>– Candidose œsophagienne<br>– Cancer invasif du col utérin<br>– Coccidioïdomycose, disséminée ou extrapulmonaire<br>– Cryptococcose extrapulmonaire<br>– Cryptosporidiose intestinale supérieure à 1 mois<br>– Infection à CMV (autre que foie, rate ou nœuds lymphatiques)<br>– Rétinite à CMV (avec altération de la vision)<br>– Encéphalopathie due au VIH<br>– Infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à 1 mois ou infection bronchique, pulmonaire ou œsophagienne<br>– Histoplasme disséminée ou extrapulmonaire<br>– Isosporidiose intestinale chronique (> 1 mois)<br>– Sarcome de Kaposi<br>– Lymphome de Burkitt<br>– Lymphome immunoblastique<br>– Lymphome cérébral primaire<br>– Infection à <i>Mycobacterium avium</i> ou <i>kansasii</i> , disséminée ou extrapulmonaire<br>– Infection à <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , quel que soit le site (pulmonaire ou extrapulmonaire)<br>– Pneumopathie bactérienne récurrente<br>– Leucoencéphalopathie multifocale progressive<br>– Septicémie à salmonelle non typhi récurrente<br>– Toxoplasmose cérébrale<br>– Syndrome cachectique dû au VIH |

- les inhibiteurs de la protéase virale (IP) qui inhibent le clivage des protéines virales : indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, (fos)amprénavir, lopinavir, atazanavir, tipranavir, darunavir ;
- un inhibiteur d'entrée, l'enfuvirtide ou T20 ;
- un inhibiteur des récepteurs CCR-5, le maraviroc ;
- un inhibiteur de l'intégrase qui bloque l'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire : raltégravir, elvitégravir, dolutégravir, bictégravir, cabotégravir.

### Inhibiteurs de la transcriptase inverse

#### Analogues nucléosidiques ou nucléotidiques

Les analogues nucléosidiques (INTI) sont des prodrogues qui inhibent la réplication du virus VIH par l'intermédiaire de leur dérivé triphosphorylé intracellulaire. En se liant à la transcriptase inverse, ces dérivés empêchent l'incorporation du nucléoside naturel dans l'ADN viral et induisent la

terminaison de l'élongation de sa chaîne puisqu'ils ne possèdent pas le groupement 3'hydroxy du nucléoside naturel qui permet la liaison à la base suivante.

Les analogues nucléosidiques ne sont actifs qu'après avoir subi une triple phosphorylation. La première étape de phosphorylation (par les nucléosides-kinases cellulaires) est cruciale. Elle varie selon les cellules et dépend du cycle cellulaire. La zalcitabine et la didanosine sont ainsi plus actives que la zidovudine sur les cellules infectées en phase de repos.

Le ténofovir est un analogue nucléotidique de l'adénine (le phosphonométhoxypropyl-adénine ou PMPA). Le composé actif est le ténofovir diphosphate. *In vitro*, il présente une efficacité sur des virus résistants aux nucléosides.

#### Analogues non nucléosidiques

De structure chimique différente des analogues nucléosidiques, ces composés (INNTI) sont des inhibiteurs non

compétitifs de la transcriptase inverse du VIH-1 mais sont inactifs vis-à-vis du VIH-2. Ils diminuent l'activité de l'enzyme sans interférer avec la fixation de l'ARN viral, des amorces d'ADN ou des désoxynucléotides triphosphates. Ils ont la particularité de se fixer au niveau d'une poche hydrophobe adjacente au site catalytique de l'enzyme dont ils modifient la mobilité et la conformation. Ces produits peuvent présenter une activité antirétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistances en situation d'échec virologique.

Ils se fixent sur la transcriptase inverse *sans transformation métabolique* et ont une *barrière génétique faible*. La sélection de mutation de résistance est donc rapide, en particulier lors de monothérapie.

### Médicaments inhibiteurs de la protéase

À l'inverse des inhibiteurs de la transcriptase inverse actifs sur des cellules activées non encore infectées ou en voie de l'être, les inhibiteurs de protéase (IP) bloquent la phase tardive de la maturation virale. Ils sont donc actifs sur les cellules chroniquement infectées, telles que les lymphocytes CD4 activés produisant du virus, mais aussi sur des cellules simplement présentatrices d'antigènes telles que les macrophages. La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs produits par les gènes *gag* et *pol*, permettant de générer les protéines structurales et enzymatiques du virion. En présence d'un inhibiteur de protéase, des virions immatures sont produits, incapables d'infecter de nouvelles cellules.

### Inhibiteur de l'intégrase

Les inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1 bloquent l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN chromosomique de la cellule et donc la réplication virale.

Cette intégration est divisée en plusieurs étapes, chacune pouvant être bloquée indépendamment des autres :

- formation du complexe enzyme/ADN viral ;
- préparation des extrémités 3' de l'ADN viral double brin par l'intégrase ;
- import du complexe de pré-intégration du cytoplasme vers le noyau de la cellule infectée ;
- intégration de l'ADN viral dans l'ADN génomique (transfert de brin) ;
- réparation de l'ADN après intégration.

Les inhibiteurs d'intégrase, actuellement développés appartiennent à la famille des dikéto-acides (DKA), bloquent l'étape d'intégration de l'ADN viral dans l'ADN génomique (transfert de brin). Seul le raltégravir est à disposition des cliniciens mais deux autres inhibiteurs d'intégrase sont actuellement en développement : l'elvitégravir et le dolutégravir GSK1349572.

## Propriétés pharmacocinétiques générales et spécifiques

### Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse

Les principaux paramètres pharmacocinétiques des analogues nucléos(t)idiques à activité antirétrovirale sont regroupés dans le tableau 50.3. Leur résorption est variable mais bonne, la fixation aux protéines plasmatiques faible et l'éli-

mination importante par voie rénale sous forme inchangée. Les métabolites formés (abacavir) n'impliquent pas les CYP.

Le ténofovir disoproxil fumarate est un ester du ténofovir monophosphate actif. Ne nécessitant pas la première phosphorylation, celui-ci peut être actif dans les cellules ne se divisant pas (macrophages, lymphocytes en phase latente). La demi-vie intracellulaire est supérieure à 50 heures. En dehors des deux phosphorylations intracellulaires avant son intégration dans l'ADN, le ténofovir n'est pas métabolisé mais éliminé sous forme inchangée par le rein.

### Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les propriétés pharmacocinétiques des médicaments actuellement commercialisés sont résumées dans le tableau 50.3. Elles sont comparables d'un inhibiteur non nucléosidique à un autre et sont caractérisées par une concentration maximale obtenue entre 4 et 5 heures après l'administration, une forte fixation aux protéines plasmatiques généralement sur la sérum albumine humaine et par une demi-vie longue généralement supérieure à 40 heures, ce qui justifie le développement des schémas d'administration en 1 prise/j. Ces médicaments sont métabolisés par les CYP2B6 (éfavirenz, névirapine), 3A4 (névirapine, étravirine, rilpivirine), 2C9, 2C19 et la glucuronocouplage pour l'étravirine ; leur pharmacocinétique, à doses répétées, n'est pas linéaire. Ce sont des médicaments inducteurs et auto-inducteurs puissants du CYP3A4.

### Inhibiteurs de protéase

La pharmacocinétique des IP est complexe. Leur pharmacocinétique est non linéaire et donc dose-dépendante. Le tableau 50.3 indique les paramètres pharmacocinétiques des IP utilisés à posologie recommandée. Leur biodisponibilité est faible du fait d'un effet de premier passage important. En effet, les IP sont substrats des CYP, particulièrement du CYP3A présent au niveau intestinal et hépatique, et de la glycoprotéine P (PgP). L'effet de l'alimentation sur leur pharmacocinétique est variable. Leur demi-vie est en général courte (< 10 heures). La fixation aux protéines plasmatiques est importante. Cette fixation importante et l'affinité pour la PgP expliquent probablement leur faible passage dans le LCR. Le métabolisme des IP est caractérisé par une forte métabolisation hépatique par le système enzymatique du CYP. Les IP sont à la fois substrats et inhibiteurs des cytochromes, voire dans certains cas inducteurs. Les métabolites produits sont peu actifs.

Le pouvoir inhibiteur puissant du ritonavir sur le CYP3A4 est utilisé en thérapeutique pour augmenter les concentrations de l'inhibiteur de protéase auquel il est associé. Le ritonavir administré par voie orale, à faible dose (100 mg, 1 ou 2 fois/j), inhibe aussi bien les CYP3A intestinal qu'hépatique. L'augmentation des AUC sera d'autant plus élevée que l'effet de premier passage des médicaments associés est important. L'inhibition enzymatique produite par le ritonavir se traduit par une diminution de la clairance totale (hépatique) des IP et par une augmentation du temps de demi-vie d'élimination, conduisant principalement à une augmentation des concentrations résiduelles et de l'exposition totale de l'IP associé au ritonavir (AUC). Tous les IP utilisés en thérapeutique le sont actuellement en association systématique avec le ritonavir.

Tableau 50.3 Propriétés pharmacocinétiques des antirétroviraux.

| DCI   | F (%)  | T <sub>max</sub> (h) | Liaison aux protéines plasmatiques (%) et Vss (L/kg) | Voies Excrétion  | Temps de demi-vie d'élimination (h)            | Commentaires   | Suivi pharmacologique   |
|---|--------|----------------------|--|--|--|--|---|
| <b>Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI, INNTI)</b> |        |                      |  |  |  |  |   |
| Lamivudine  | 80     | 1-1,5                | < 5<br>1-1,6   | Rein<br>fe entre 60 et 80 %  | Plasmaticque : 2-3<br>Intracellulaire : 10-15  | Prise pendant ou en dehors des repas<br>C <sub>max</sub> ↓ de 47 % par les aliments mais sans modification de l'AUC  | Non réalisé au niveau plasmatique car les INTI sont des prodrogues plasmatiques qui nécessitent une tri voire bi-phosphorylation intracellulaire pour s'activer<br>Ce sont les dérivés triphosphorylés intracellulaires qui sont actifs |
| Abacavir  | 76-100 | 1                    | < 5<br>0,80  | Rein<br>fe < 5 %<br>Enzymes hépatiques<br>Pharmacogénétique sur HLA B*5701               | Plasmaticque : 0,8-1,5<br>Intracellulaire : 21 | Prise pendant ou en dehors des repas<br>C <sub>max</sub> ↓ de 35 % et AUC ↓ de 5 % par les aliments  |   |
| Ténofovir   | 40     | 2-3                  | < 10   | Rein<br>fe = 80 %  | Plasmaticque : 14<br>Intracellulaire : > 60    | À prendre au cours d'un repas<br>La biodisponibilité passe de 26 % à jeun à 41 % avec la prise alimentaire   |   |
| Emtricitabine   | 90     | 1                    | < 5<br>ND  | Rein<br>fe = 80 %  | Plasmaticque : 9<br>Intracellulaire : 39       |  |   |
| <b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</b>                     |        |                      |  |  |  |  |   |
| Éfavirenz   | 50     | 2-5                  | 99,5   | Hépatique : CYP2B6, glucuronocouplage<br>Pharmacogénétique sur CYP2B6<br>Rein : fe < 1 % | Plasmaticque : 50                              | Prise pendant ou en dehors des repas (à prendre au moment du coucher pour améliorer la tolérance neurologique)<br>Résorption ↑ au cours d'un repas riche en graisses<br>Pharmacogénétique influant sur l'exposition et le temps de demi-vie d'élimination plasmatique : ↑ en présence d'un polymorphisme du CYP2B6 (SNP 516G > T)<br>Auto-induction se traduisant par une ↑ de la clairance et une ↓ du temps de demi-vie plasmatique de l'éfavirenz | C <sub>min</sub> = 1700 ng/mL (1000-4000 ng/mL)<br>Neurotoxicité plus fréquente si C <sub>min</sub> > 4000 ng/mL  |
| Névirapine  | 90     | 4                    | 60   | Hépatique : CYP2B6 et 3A4<br>Rein : fe < 15 %<br>Pharmacogénétique sur HLA               | Plasmaticque : 25-30                           | Prise pendant ou en dehors des repas<br>Bonne résorption digestive non modifiée par les aliments, par les antiacides<br>Auto-induction se traduisant par une ↑ de la clairance et une ↓ du temps de demi-vie plasmatique   | C <sub>min</sub> = 4500 ng/mL (3000-8000 ng/mL)   |

(Suite)

Tableau 50.3 Suite.

| DCI                                    | F (%) | T <sub>max</sub> (h) | Liaison aux protéines plasmatiques (%) et V <sub>ss</sub> (L/kg) | Voies Excrétion   | Temps de demi-vie d'élimination (h)   | Commentaires  | Suivi pharmacologique  |
|--|-------|----------------------|--|---|---|---|--|
| Étravirine                             | ND    | 4                    | 99,9   | Hépatique : CYP3A, 2C9 et 2C19<br>UGT1A1<br>Rein : fe < 1 %                     | Plasmaticque : 30–40  | Importante variabilité<br>Auto-induction se traduisant par une ↑ de la clairance et une ↓ du temps de demi-vie plasmaticque   | C <sub>min</sub> = 260 ng/mL (110*3960 ng/mL)<br>Pas de valeur cible définie et validée  |
| <b>Inhibiteurs de la protéase (IP)</b> |       |                      |  |   |   |   |  |
| Lopinavir/r                            | ND    | 4–5                  | 99   | Hépatique : CYP3A<br>Rein : fe < 5 %  | Plasmaticque avec RTV : 5–6<br>Effet inhibiteur enzymatique puissant du RTV à faible dose permettant une ↓ de la clairance totale et une ↑ du temps de demi-vie d'élimination de l'IP associé | À prendre pendant les repas<br>Les aliments surtout lipidiques ↑ la résorption de 48 à 130 %<br>Inhibition modérée du CYP3A   | C <sub>min</sub> = 5500 ng/mL (3 000–9 500 ng/mL)<br>Valeur cible définie pour le patient prétraité  |
| Atazanavir/r                           | ND    | 2                    | 86   | Hépatique : CYP3A et UGT1A1<br>Rein : fe < 10 %<br>Pharmacogénétique sur UGT1A1 | Plasmaticque avec RTV : 8–9<br>Effet inhibiteur enzymatique puissant du RTV à faible dose permettant une ↓ de la clairance totale et une ↑ du temps de demi-vie d'élimination de l'IP associé | À prendre pendant les repas<br>Augmentation de la biodisponibilité avec un repas<br>Inhibition modérée : CYP, UGT, MDR1<br>Pharmacogénétique (maladie de Gilbert) influant sur la pharmacocinétique de l'atazanavir et le risque d'hyperbilirubinémie | C <sub>min</sub> = 862 ng/mL (200–800 ng/mL)<br>pour la vraie résiduelle (C24 h)<br>Hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4 plus fréquente si C <sub>min</sub> > 800 ng/mL            |
| Darunavir/r                            | ND    | 1–4                  | 94   | Hépatique : CYP3A<br>Rein : fe < 5 %  | Plasmaticque avec RTV : 15<br>Effet inhibiteur enzymatique puissant du RTV à faible dose permettant une ↓ de la clairance totale et une ↑ du temps de demi-vie d'élimination de l'IP associé  |   | C <sub>min</sub> = 3 539 ng/mL pour le schéma 600/100 mg × 2/j et 2041 ng/mL pour le schéma 800/100 mg × 1/j (368–7 368 ng/mL)<br>Valeur cible définie pour le patient prétraité |
| <b>Inhibiteurs d'entrée (IE)</b>       |       |                      |  |   |   |   |  |
| Maraviroc                              | 25–35 | 2                    | 76   | Rein : fe = 25 %<br>CYP3A   | Plasmaticque : 13   |   | C <sub>min</sub> = 119 ng/mL (0,1–538 ng/mL)<br>Pas de valeur cible définie et validée mais C <sub>min</sub> > 50 ng/mL  |
| Enfuvirtide                            | 70    | 7                    | 92   | Peptidases (acides aminés)  | Plasmaticque : 3,8  |   |  |
| <b>Inhibiteur d'intégrase (II)</b>     |       |                      |  |   |   |   |  |
| Raltegravir                            | ND    | 3                    | 83   | Rein : fe < 5 %<br>UGT1A  | Plasmaticque : 9  |   | C <sub>min</sub> = 63 ng/mL (29–118 ng/mL)<br>Pas de valeur cible définie et validée mais CI95 sur virus sauvage de 15 ng/mL   |

AUC : Area Under the Inhibitory Curve ; C<sub>min</sub> : concentration minimale plasmaticque ; C<sub>max</sub> : concentration maximale plasmaticque ; F : biodisponibilité ; fe : fraction excrétée par les urines ; MDR1 : multidrug resistance, Pgp170, ABCB1, P-glycoprotéine ; ND : non déterminé ; RTV : utilisation du ritonavir faible dose comme agent inhibiteur enzymatique ; UGT : glucuronosyl-transférase ; V<sub>ss</sub> : volume apparent de distribution à l'état d'équilibre.

### Raltégravir

Les inhibiteurs d'intégrase constituent une nouvelle famille thérapeutique d'antirétroviraux. Le raltégravir se caractérise par une demi-vie d'élimination de 9 heures. Sa pharmacocinétique présente une importante variabilité au niveau de la résorption intestinale et une élimination par glucuronocouplage indépendant des enzymes du CYP.

### Maraviroc

Le maraviroc est un antagoniste du corécepteur CC5 du VIH. Avant toute prescription, il y a lieu de s'assurer que le tropisme viral est de type CCR5 exclusif car il est inefficace sur les souches virales de tropisme CXCR4 ou mixte. La demi-vie d'élimination plasmatique du maraviroc est d'environ 13 heures. Il est en parti biotransformé par le CYP3A4. La dose utilisée doit tenir compte des antirétroviraux associés et de la fonction rénale du patient.

### Enfuvirtide

L'enfuvirtide est un inhibiteur de fusion. Il s'agit d'un peptide constitué de 36 acides aminés. Il est administré par voie sous-cutanée 2 fois/j. Sa biotransformation est indépendante des enzymes du CYP.

## Stratégie thérapeutique

### Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (cf. tableau 50.5)

L'objectif général du traitement chez l'enfant est le même que chez l'adulte : la réduction durable de la charge virale en dessous du seuil de détection le plus bas possible, seul garant de l'absence de sélection de mutation de résistance et d'une efficacité virologique, immunologique et clinique à long terme. En l'état actuel des connaissances, le traitement est maintenu le plus longtemps possible, sous réserve de sa bonne tolérance et de l'adhésion de l'enfant et de sa famille. Malgré les difficultés à faire accepter à un enfant une thérapie antirétrovirale sur une longue durée, la baisse de la mortalité et de la morbidité de l'infection est majeure.

La proportion d'enfants ayant une charge virale plasmatique indétectable sous traitement est aujourd'hui identique à celle observée chez l'adulte.

À tous les âges et quels que soient les paramètres immunovirologiques initiaux, l'association de deux INTI et d'un IP/r est privilégiée si l'enfant est capable d'ingérer la formulation pour minimiser la sélection précoce de virus résistant en cas d'échec à l'instauration du traitement. Le risque de survenue d'hypersensibilité à l'abacavir justifie la recherche systématique du groupe HLA B\*5701 avant sa prescription. L'association de deux INTI et d'un INNTI représente une alternative sous réserve de l'assurance stricte d'une bonne observance dès le début du traitement.

Le dosage plasmatique des ARV (IP/r, INNTI) chez l'enfant est un outil pharmacologique utile.

L'essentiel des connaissances dans le traitement de l'enfant reste extrapolé de l'expérience du traitement des adultes. La plupart des enfants relèvent d'un traitement antirétroviral. L'annonce du diagnostic est fondée sur le principe d'une

information progressive en fonction de l'âge et du contexte individuel de chaque enfant. L'information complète doit être achevée avant la fin de la puberté.

### Tolérance des ARV pendant la grossesse (cf. tableau 50.5)

Les données cliniques pour chaque ARV sont pour la plupart issues d'études de cohorte et de registres et les données de toxicologie précliniques obtenues chez l'animal sont souvent difficiles à transposer en clinique. La mise en évidence d'effets indésirables ne signifie pas toujours qu'il faille renoncer à l'utilisation d'un principe actif.

Les données précliniques (mutagenèse, toxicologies et toxicité reproductive) sont utilisées par la FDA américaine pour classer les médicaments pour leur utilisation pendant la grossesse (A, B, C, D, X). La mise à jour des informations est disponible sur le site [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Peri\\_Tables.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Peri_Tables.pdf). Aucun ARV n'est A, c'est-à-dire sans danger d'utilisation. Le seul qui est classé D, c'est-à-dire avec un risque tératogène prouvé, est l'éfavirenz en raison de la survenue de microcéphalies et microphthalmies chez le singe. Tous les autres ARV sont classés B, c'est-à-dire présumés peu toxiques ou C, avec possible toxicité mais non confirmée, ce qui signifie que les données sont insuffisantes pour conclure.

Le passage transplacentaire des ARV est connu pour les plus anciens, les études ayant été menées sur des modèles de placenta perfusé *ex vivo* et/ou dans le sang du cordon à la naissance. Tous les INTI et les INNTI traversent bien la barrière placentaire. L'enfuvirtide, compte tenu de sa taille, est le seul ARV qui ne la traverse pas. Les IP présentent un passage placentaire faible dans les conditions physiologiques, atteignant dans le sang fœtal, pour les IP potentialisés par l'utilisation simultanée du ritonavir, 15 à 20 % des concentrations maternelles avec une importante variabilité interindividuelle.

La grossesse influence la pharmacocinétique des IP avec une diminution significative des concentrations plasmatiques à partir du 3<sup>e</sup> voire 2<sup>e</sup> trimestre, nécessitant une adaptation des doses. L'outil pharmacologique de suivi des concentrations plasmatiques chez la femme enceinte est donc important à mettre en place dès le 2<sup>e</sup> trimestre pour les IP afin de suivre les concentrations plasmatiques et de les corrélés à la réponse immunovirologique.

## Nouvelles stratégies thérapeutiques

### Modifications significatives des recommandations (tableau 50.4)

La réalisation d'un test génotypique incluant la recherche de mutations de résistance dans le gène de l'intégrase est recommandée avant l'initiation du 1<sup>er</sup> traitement ARV et cette recherche doit être inscrite sur la liste des actes remboursés par la sécurité sociale.

Le groupe d'experts a décidé de ne plus retenir l'ATV/r (atazanavir potentialisé par ritonavir) dans les options préférentielles comme 3<sup>e</sup> agent d'une 1<sup>re</sup> trithérapie car il est moins bien toléré que le DRV/r (darunavir potentialisé par ritonavir) à court, moyen et long terme et n'apporte pas de bénéfice d'efficacité ou de simplicité par rapport au DRV/r.

**Tableau 50.4 Traitements antirétroviraux utilisables en 1<sup>re</sup> ligne, comparaison des recommandations.**

| Traitement antirétroviral   | DHHS 2016 [4] | IAS 2016 [2] | Rapport 2016 [1] |
|---|---------------|--------------|------------------|
| Dolutégravir/abacavir/lamivudine<br>DTG/ABC/3TC   | Recommandé    | Recommandé   | Recommandé       |
| Dolutégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide ou ténofovir<br>DTG/FTC/TAF ou TDF                   | Recommandé    | Recommandé   | Recommandé       |
| Elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide ou ténofovir<br>EVG/COBI/FTC/(TAF ou TDF) | Recommandé    | Recommandé   | Recommandé       |
| Raltégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide ou ténofovir<br>RAL/FTC/(TAF ou TDF)                  | Recommandé    | Recommandé   | Recommandé       |
| Darunavir/r + abacavir/lamivudine<br>DRV/r + ABC/3TC  | Recommandé    | Recommandé   | Recommandé       |

Le groupe d'experts a décidé de ne plus retenir l'éfavirenz dans les options préférentielles comme 3<sup>e</sup> agent d'une 1<sup>re</sup> trithérapie compte tenu de la disponibilité de plusieurs autres choix en 1 cp/j avec des profils de tolérance plus favorables et une efficacité équivalente ou supérieure.

Si l'on choisit un INNTI comme 3<sup>e</sup> agent pour l'instauration d'un 1<sup>er</sup> traitement ARV, il est recommandé d'utiliser la rilpivirine à condition que la CV (charge virale) avant l'initiation du traitement soit inférieure à 5 log copies/mL.

L'association raltégravir + darunavir/r en initiation de traitement antirétroviral peut constituer une alternative lorsque les INTI ne sont pas utilisables (HLA B\*5701 et insuffisance rénale).

Les options de simplification sont les suivantes :

- diminution du nombre de prises et/ou de comprimés ;
- réduction de dose ;
- diminution du nombre d'ARV ;
- « dé-boost » ;
- diminution du nombre de jours de traitement.

### Nouveaux antirétroviraux en cours de développement clinique ou approuvés (2016–2017)

#### Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse

Il s'agit du ténofovir aléfamate (TAF), étudié comme alternative au TDF, formulation originale du ténofovir. Les deux traitements comparés étaient les suivants : TAF 10 mg + elvitégravir 150 mg + cobicistat 150 mg + emtricitabine 200 mg (866 patients) *versus* TDF 300 mg + elvitégravir 150 mg + cobicistat 150 mg + emtricitabine 200 mg (867 patients). Le recrutement des patients s'est effectué dans de nombreux pays : Amérique du Nord, Europe, Australie, Thaïlande, Japon et Amérique latine. Tous les traitements se prenaient avec de la nourriture. Le profil moyen des participants au début de l'étude était le suivant : âge moyen 34 ans, 85 % d'hommes, DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) moyen : 115 mL/min. Les paramètres liés à l'infection au VIH étaient les suivants :

- taux de CD4+ moyen : 405 cellules/mm<sup>3</sup> ;
- CV moyenne à l'inclusion : 38 000 copies/mL ;
- proportion de participants ayant une charge virale supérieure à 100 000 copies/mL : 23 %, asymptomatiques : 91 %, présence de quelques symptômes : 5 %, stade sida : 4 %.

Les résultats ont montré à la 48<sup>e</sup> semaine que 92 % des patients recevant le TAF *versus* 90 % des patients recevant le TDF avaient une CV inférieure à 50 copies/mL. Cette proportion passait à 84 % pour le TAF et le TDF pour une CV ayant une limite de quantification plus basse (soit un test pouvant dénombrer précisément aussi peu que 20 copies/mL). Ces résultats portent à croire que les deux formulations du ténofovir sont plus ou moins équivalentes. Parmi les patients dont la charge virale sanguine était supérieure à 100 000 copies/mL lors de leur admission à l'étude, les proportions ayant une charge virale inférieure à 50 copies/mL à la 48<sup>e</sup> semaine étaient de 87 % pour le TAF et de 89 % pour le TDF. Le régime à base de TAF s'est révélé modestement plus efficace chez les femmes et les personnes dont la CV de base était inférieure à 100 000 copies/mL.

Les augmentations du taux de CD4+ étaient largement semblables dans les deux groupes, soit un gain d'environ 200 cellules CD4+/mm<sup>3</sup> à la 48<sup>e</sup> semaine. Les cas d'échec virologique étaient de 7 patients avec le TAF et de 5 patients avec le TDF. L'analyse du VIH a révélé que tous ces participants avaient acquis une résistance à l'emtricitabine (et à la 3TC : lamivudine). Chez 8 participants, le VIH avait acquis une résistance à l'inhibiteur de l'intégrase elvitégravir.

Le TAF et le TDF ont été bien « bien tolérés », et la plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée. L'usage du TAF n'a donné lieu à aucun effet indésirable nouveau. Les effets indésirables classiques associés aux deux traitements étaient répartis de façon semblable, il s'agissait de diarrhées, nausées, céphalées, fatigue, vomissements et étourdissements. L'ancienne formulation du ténofovir, soit le TDF, a causé des lésions rénales chez certaines personnes. Lors des études en question ici, aucun participant recevant le TAF n'a abandonné l'essai à cause de lésions rénales, ce qui a en revanche été le cas pour 4 sujets recevant le TDF en raison d'une inflammation compromettant le fonctionnement rénal.

En général, les personnes vivant avec le VIH courent un risque accru de subir une perte de densité minérale osseuse, peut-être à cause de l'inflammation occasionnée par l'infection chronique par ce virus et d'autres raisons éventuelles. Dans l'ensemble, lors des études dont nous venons de rendre compte, tous les participants ont connu un amincissement osseux. D'autres essais cliniques ont également permis de constater un amincissement des os chez les personnes qui commençaient une TAR. Toutefois, la densité osseuse des patients se stabilisait ensuite entre 2 et 4 ans après le début du traitement. En

moyenne, les patients recevant le TAF ont perdu environ 2 % de la densité osseuse de leur colonne vertébrale, comparativement à une perte de 3 % parmi ceux recevant le TDF. Les utilisateurs de TAF ont subi une perte d'approximativement 1 % de la densité osseuse de leurs hanches, comparativement à une perte de 3 % chez les utilisateurs du TDF. Ces différences entre les pertes de densité osseuse associées aux deux régimes étaient significatives du point de vue statistique.

Les résultats des tests biologiques effectués à jeun ont révélé des augmentations des taux de lipides (cholestérol et triglycérides) chez les patients. Les patients recevant un régime à base de TAF étaient plus susceptibles de présenter une augmentation des taux suivants : cholestérol total, « mauvais » cholestérol (LDL-C), « bon » cholestérol (HDL-C), triglycérides. À première vue, ces changements auraient pu sembler défavorables dans l'ensemble. Cependant, si l'on considère le rapport du cholestérol total au cholestérol HDL-C, on remarque que les patients recevant du TAF avaient des résultats identiques à ceux recevant du TDF. Ce résultat porte à croire que le risque de maladies cardiovasculaires (crise cardiaque, AVC) est le même, quel que soit le genre de ténofovir utilisé. Un nombre légèrement plus élevé de patients recevant du TAF (4 %) a dû commencer un traitement pour réduire leurs taux de lipides, comparativement aux patients recevant du TDF (3 %). Cette différence n'était pas statistiquement significative.

Des études à plus long terme sur les régimes contenant du TAF devront être menées, autant chez des personnes déjà traitées que chez des patients commençant une 1<sup>re</sup> TAR fondée sur un tel régime. Ces études aideront les médecins et les patients à mieux comprendre l'innocuité du TAF. À partir de 2016, *Gilead Sciences* a introduit le TAF comme alternative au TDF dans ses formulations à doses fixes dans Genvoya® (emtricitabine + ténofovir alafénamide fumarate + elvitégravir + cobicistat) en alternative au Stribild® (emtricitabine + ténofovir disoproxil fumarate + elvitégravir + cobicistat). La dose de TAF devra être discutée en fonction de l'utilisation ou non d'un agent inhibiteur enzymatique du CYP3A.

### Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

La doravirine est un analogue non nucléosidique en cours de développement dans plusieurs études de phase 3. Elle a été conçue pour agir contre la plupart des souches du VIH qui sont résistantes aux autres analogues non nucléosidiques, tels que :

- éfavirenz (Sustiva®, Stocrin® et dans Atripla®);
- névirapine;
- rilpivirine (Edurant® et dans Complera®).

La doravirine s'administre une fois/j avec ou sans nourriture. En plus d'exister toute seule sous forme de comprimés dosés à 100 mg, la doravirine fera partie d'une co-formulation à doses fixes contenant le TDF (Viread® et dans Truvad®a et plusieurs autres combinaisons) en association avec l'emtricitabine ou la 3TC (lamivudine et dans Triumeq® et plusieurs autres combinaisons) en association avec l'abacavir.

La doravirine a récemment été comparée chez les patients naïfs de traitement antirétroviral au darunavir (Prezista® et

Prezcobix®), inhibiteur de protéase du VIH le plus utilisé de nos jours. Lors de leur admission à l'étude, les participants avaient le profil moyen suivant :

- aucun participant n'avait utilisé antérieurement de médicaments anti-VIH, et aucun n'était infecté par une souche du VIH qui était résistante à la doravirine ou au darunavir;
- âge : 35 ans;
- 84 % d'hommes, 16 % de femmes;
- 10 % avaient eu des symptômes du sida dans le passé;
- 70 % avaient la souche du VIH la plus courante en Amérique du Nord et en Europe occidentale, soit le sous-type B;
- CV : 25 000 copies/mL;
- 20 % des participants avaient une charge virale > 100 000 copies/mL;
- compte de CD4+ : 422 cellules/mm<sup>3</sup>;
- 14 % des participants avaient un compte de CD4+ ≤ 200 cellules/mm<sup>3</sup>.

Les participants avaient reçu les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques suivants au cours de l'étude : TDF + emtricitabine ou abacavir + 3TC.

Les résultats viennent d'être communiqués à la 48<sup>e</sup> semaine et vont se poursuivre à 2 ans.

Au bout d'un an, les proportions de participants ayant une charge virale inférieure à 50 copies/mL étaient de 84 % pour la doravirine et 80 % pour le darunavir. Le résultat à un an montre donc une non-infériorité entre doravirine et darunavir.

Parmi les participants qui avaient une charge virale supérieure à 100 000 copies/mL au début de l'étude, les proportions suivantes avaient une charge virale supprimée à la 48<sup>e</sup> semaine : 81 % pour la doravirine, 76 % pour le darunavir.

Parmi les participants qui ont commencé l'étude avec un compte de CD4+ de plus de 200 cellules/mm<sup>3</sup>, une suppression virologique était présente à la 48<sup>e</sup> semaine à 89 % pour la doravirine et le darunavir.

Parmi les participants qui avaient un compte de CD4+ entre 51 et 200 cellules/mm<sup>3</sup> au début de l'étude, les proportions suivantes avaient une charge virale supprimée à la 48<sup>e</sup> semaine : 83 % pour la doravirine, 74 % pour le darunavir.

Parmi les participants qui avaient un compte de CD4+ de 50 cellules/mm<sup>3</sup> ou moins au début de l'étude, les proportions suivantes avaient une charge virale supprimée à la 48<sup>e</sup> semaine : 83 % pour la doravirine et 67 % pour le darunavir.

Les comptes de cellules CD4+ ont augmenté au cours de l'étude, avec les gains moyens suivants de cellules CD4+ à la 48<sup>e</sup> semaine : 193 cellules/mm<sup>3</sup> pour la doravirine, 186 cellules/mm<sup>3</sup> pour le darunavir.

Concernant les effets indésirables, environ 30 % des participants ont éprouvé des effets indésirables. Dans la plupart des cas, ces effets se sont estompés après quelques semaines. Toutefois, dans cette étude, 2 % des participants sous doravirine et 3 % des participants sous darunavir ont dû abandonner à cause de ces effets. Les effets indésirables classiques étaient les suivants : diarrhées, nausées, céphalées, éruptions cutanées.

Tous les analogues non nucléosidiques ont une structure chimique qui ressemble vaguement à celle des benzodiazépines. Ils sont capables de pénétrer dans le cerveau, un organe qui sert de sanctuaire au VIH. Cependant, cette propriété signifie aussi que les analogues non nucléosidiques ont le potentiel de causer des effets indésirables touchant le cerveau (également appelés effets indésirables neuropsychiatriques). À titre d'exemple, mentionnons que l'éfavirenz est un analogue non nucléosidique de 1<sup>re</sup> génération qui a la réputation notoire de causer des effets indésirables d'ordre cérébral parmi lesquels nous pouvons citer : problèmes de concentration, confusion, étourdissements, difficulté à s'endormir et/ou à rester endormi, rêves intenses, maladie dépressive dans des cas rares. La répartition générale des effets indésirables neuropsychiatriques signalés étaient de 11 % pour la doravirine contre 13 % pour le darunavir.

La répartition des anomalies graves constatées dans les résultats des tests sanguins étaient : LDL-C (« mauvais » cholestérol), glycémie, ASAT, ALAT, créatinine, créatine-kinase. Un taux élevé de créatine-kinase indique la présence possible d'inflammation et de lésions musculaires. Cependant, étant donné le faible nombre de cas de ce genre signalés lors de l'étude (quel que soit le régime), ainsi que l'absence de plaintes à propos d'éventuelles douleurs musculaires, il est peu probable que cela ait été un problème. À long terme, les taux élevés de LDL-C sont associés à un risque accru de maladies cardiovasculaires. Dans la présente étude, les chercheurs ont demandé aux participants de jeûner avant de se faire prélever des échantillons de sang destinés aux tests de mesure des taux de lipides (cholestérol et triglycérides). Grâce à ces analyses en profondeur des taux lipidiques, les chercheurs ont constaté une augmentation faible, mais significative du taux de LDL-C chez les participants recevant le darunavir. En revanche, le taux de LDL-C a chuté de façon modeste chez les participants utilisant la doravirine. Le taux de triglycérides a également augmenté chez les participants sous darunavir, alors qu'il a diminué chez les participants utilisant la doravirine. Le taux de HDL-C (« bon » cholestérol) a augmenté modestement chez les participants, quel que soit le médicament utilisé.

Les résultats de DRIVE-FORWARD (non publiée à ce jour), un essai de phase 3 qui comparait la doravirine au darunavir potentialisé par le ritonavir pour un traitement de 1<sup>re</sup> ligne montrent qu'à la 48<sup>e</sup> semaine, 84 % des participants du groupe de la doravirine et 80 % des participants de l'autre groupe avaient une CV indétectable inférieure à 50 copies/mL. La différence n'était pas significative et la doravirine s'est montrée non inférieure au darunavir/ritonavir. L'avantage principal de la doravirine sur le darunavir/ritonavir est son effet favorable sur le taux de lipides. Le bilan lipidique à jeun a légèrement chuté dans le groupe de la doravirine, alors que les taux de cholestérol LDL, non-HDL et de triglycérides ont augmenté dans le groupe darunavir/ritonavir.

Le laboratoire Merck a développé une co-formulation à dose fixe de doravirine, de fumarate de ténofovir disoproxil et de lamivudine, qui est en cours d'évaluation. L'essai de phase 3 DRIVE-AHEAD compare cette association à l'association éfavirenz/fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine (Atripla<sup>®</sup>) pour le traitement initial, alors que Drive-Shift compare le passage d'une autre association suppressive vers une co-formulation de doravirine.

## Inhibiteurs d'intégrase

### Bictégravir

Les inhibiteurs de transfert de brins jouent un rôle de plus en plus important dans les traitements de 1<sup>re</sup> ligne. Ils s'administrent 1 fois/j et n'ont pas besoin d'un potentialisateur (inhibiteur enzymatique du CYP3A) tel que le cobicistat.

Le bictégravir (GS-9883 Gilead Sciences) possède une activité très puissante, sa tolérance est jugée comme comparable à celle du dolutégravir (Tivicay<sup>®</sup>) dans le cadre d'un essai clinique de phase 2 (CROI 2017).

Ces résultats ont été suffisamment prometteurs pour procéder à plusieurs essais de phase 3 en cours (les études GS-1489 et 1490 : études à 48 semaines chez le patient naïf de traitement antirétroviral présentés à l'IAS 2017 [2]). L'étude 1490 consiste en un traitement à comprimé unique de bictégravir, de ténofovir alafénamide et d'emtricitabine. L'optimisation de la formulation a permis d'utiliser une dose plus faible de bictégravir dans la co-formulation.

Le bictégravir est puissant et actif contre de nombreuses souches du VIH qui sont résistantes aux inhibiteurs de l'intégrase suivants : elvitégravir (dans Genvoya<sup>®</sup> et Stribild<sup>®</sup>), raltégravir (Isentress<sup>®</sup>), dolutégravir (Tivicay<sup>®</sup> et dans Triumeq<sup>®</sup>).

Une seule dose de 75 mg de bictégravir est suffisante pour maintenir des concentrations efficaces de ce médicament dans le sang et permettre ainsi 1 seule prise/j.

Le bictégravir est correctement résorbé et est lentement dégradé par les enzymes suivantes : CYP3A4 et UGT1A1.

Le bictégravir est responsable de nombreuses interactions médicamenteuses mais il peut également être soumis à des interactions médicamenteuses entraînées par d'autres médicaments, il est donc nécessaire de surveiller l'exposition au bictégravir en cas d'association médicamenteuse notamment avec les antiacides, laxatifs, suppléments de métaux et médicaments responsables de la régulation du pH gastriques, la rifampicine, la rifabutine, le voriconazole, la metformine, les médicaments contre l'hépatite C, les antirétroviraux et notamment l'atazanavir, les hormones œstroprogestatives.

Le bictégravir est intégré dans une association fixe en combinaison avec le TAF et l'emtricitabine. Ces trois médicaments en un seul comprimé constitueront une option de traitement complète. Les tests ont montré qu'ils sont correctement résorbés lorsqu'ils sont utilisés ensemble. Compte tenu de la faible influence de la nourriture au niveau de la résorption, l'association fixe peut être prise avec ou sans nourriture.

### Cabotégravir

Le cabotégravir est un inhibiteur de l'intégrase dont les formulations à libération immédiate et à action prolongée sont actuellement à l'étude. Le cabotégravir à action prolongée a été administré par injection intramusculaire dans le muscle fessier toutes les 12 semaines chez des hommes séronégatifs courant un faible risque d'infection par le VIH. L'étude ECLAIR [5] avait pour objectif d'évaluer l'innocuité du médicament et de mesurer les changements dans les concentrations sanguines du cabotégravir au fil du temps. Le médicament n'a pas causé d'effets indésirables graves à long terme. Cependant, comme dans le cas de tous les traitements à action prolongée, des effets indésirables temporaires

liés à la douleur au niveau du site d'injection ont été signalés. Les participants se disaient satisfaits du traitement à action prolongée et exprimaient une préférence pour ce dernier par rapport au traitement oral à libération immédiate.

L'utilisation du cabotégravir à action prolongée peut parfaitement s'inscrire dans les traitements visant la prévention du VIH (PrEP).

Concernant les effets indésirables lors de la prise orale de cabotégravir, la plupart sont d'intensité légère à modérée. Cependant, des effets indésirables d'intensité modérée à grave se sont produits chez 19 % des participants du groupe placebo et 23 % des participants recevant le cabotégravir oral. Concernant ces derniers, il s'agissait de perturbations biologiques : taux élevé de créatine-phosphokinase, neutropénie, ce résultat n'a pas été associé à une infection, un degré modéré de fatigue et un manque d'énergie « inattendu ».

Concernant les effets indésirables lors de l'injection, dans l'ensemble, 90 % des participants sous placebo ont éprouvé un effet indésirable, tout comme 98 % des participants recevant le cabotégravir. Il s'agissait de douleurs, démangeaisons cutanées et enflure au site d'injection, et de fièvre. Au site d'injection, une réaction temporaire à la substance injectée a pu se produire. Il s'agissait d'une enflure molle, de formation d'une petite enflure dure appelée nodule ou bosse, ou encore d'ecchymose. La plupart de ces effets indésirables se sont résorbés après quelques jours. Cependant, les nodules/bosses duraient en moyenne 10 jours chez les personnes qui recevaient des injections de cabotégravir.

Les injections du cabotégravir AP donnent lieu à des concentrations élevées du médicament dans le sang des participants, en moins d'une journée. En théorie, si le cabotégravir LP est utilisé à titre de PrEP, une telle concentration élevée offrirait une forte protection contre l'infection par le VIH. Cette estimation est fondée sur les résultats d'expériences sur des singes et un virus d'immunodéficience hybride appelé VISH (virus de l'immunodéficience simienne-humaine). Chez les personnes traitées par cabotégravir, les fortes concentrations protectrices du médicament persistent pendant environ 8 semaines, et parfois plus longtemps. Dans la présente étude (Éclair), les taux sanguins de cabotégravir n'atteignaient pas ces concentrations protectrices chez 15 à 31 % des participants traités par ce médicament. En conclusion des injections plus fréquentes seraient nécessaires, soit toutes les 8 semaines peut-être, pour protéger les gens contre l'infection par le VIH (s'il arrivait que le cabotégravir soit utilisé à titre de PrEP).

L'étude Éclair illustre la difficulté des essais cliniques sur les formulations à action prolongée des médicaments anti-VIH. Les essais cliniques devront se poursuivre pendant plusieurs années encore avant que les chercheurs puissent déterminer si le cabotégravir LP offre une protection importante contre le VIH ou s'il peut être utilisé en combinaison avec la rilpivirine LP dans le cadre de traitements destinés aux personnes séropositives.

**Combinaison cabotégravir + rilpivirine à action prolongée pour le traitement d'induction suivi du traitement d'entretien**  
Une formulation à action prolongée de l'inhibiteur de l'intégrase, le cabotégravir est en cours de développement à titre de pré-exposition (PrEP).

Lorsque le cabotégravir LP est utilisé en association avec un autre médicament anti-VIH à action prolongée, soit l'analogue nucléosidique rilpivirine, il est possible que cette combinaison puisse servir de traitement. Il s'agit de réduire et de maintenir d'abord la charge virale sous le seuil de 50 copies/mL grâce à une combinaison incluant les formulations orales du cabotégravir et de la rilpivirine. Les médecins peuvent ensuite envisager de changer le traitement du patient pour une stratégie thérapeutique ne comportant que les deux agents à action prolongée. Rappelons que les agents à action prolongée doivent être injectés profondément dans un muscle (habituellement dans les fesses), afin d'être libérés lentement par la suite dans le sang circulant sur une période de plusieurs semaines.

Lors d'une étude appelée LATTE-2, l'innocuité et l'efficacité de formulations à action prolongée du cabotégravir et de la rilpivirine ont pu être testées. Les deux formulations utilisées en association agissent bien et obtiennent des taux de succès virologique élevés [6, 7]. L'étude LATTE-2 est divisée en deux parties. Dans la partie 1, Les participants ont reçu du cabotégravir oral à libération immédiate à raison de 30 mg 1 fois/j en association avec deux autres médicaments anti-VIH oraux à libération immédiate, soit l'abacavir et la 3TC (les deux vendus en un seul comprimé appelé Kivexa® ou Epzicom®), 1 fois/j également. Les participants ont pris ce régime pendant 20 semaines consécutives. Pour les 4 dernières semaines de l'étude, les chercheurs ont ajouté de la rilpivirine orale à libération immédiate à raison de 25 mg/j au régime des participants. Dans la partie 2, les participants ont été répartis au hasard pour recevoir l'un des trois régimes, dont deux incluaient des formulations à action prolongée administrées par injection. Cette phase de l'étude a duré jusqu'à 96 semaines. Les trois stratégies testées étaient les suivantes :

- cabotégravir 400 mg + rilpivirine 600 mg, les deux par injection toutes les 4 semaines : 115 personnes ;
- cabotégravir 600 mg + rilpivirine 900 mg, les deux par injection toutes les 8 semaines : 115 personnes ;
- médicaments oraux en continu : 56 personnes.

Les participants avaient le profil moyen suivant au moment de leur admission à l'étude :

- âge : 35 ans ;
- 92 % d'hommes, 8 % de femmes ;
- CV : 25 000 copies/mL ;
- 18 % de participants avec une CV  $\geq$  100 000 copies/mL ;
- taux de CD4+ : 490 cellules/mm<sup>3</sup>.

Les résultats montrent qu'à la 96<sup>e</sup> semaine du traitement à action prolongée, les participants avaient une charge virale de moins de 50 copies/mL dans les proportions suivantes :

- traitement à action prolongée par injection toutes les 4 semaines : 87 % ;
- traitement à action prolongée par injection toutes les 8 semaines : 94 % ;
- régime à base de cabotégravir oral : 84 %.

Quelques participants ont quitté prématurément l'étude à cause d'effets indésirables dans les proportions suivantes :

- traitement à action prolongée par injection toutes les 4 semaines : 3 % ;
- traitement à action prolongée par injection toutes les 8 semaines : 0 % ;
- régime oral : 2 %.

Les effets indésirables qui ont poussé ces participants à quitter prématurément l'étude étaient les suivants : infection au VHC, éruption cutanée, dépression et psychose.

Quoique peu courants, des effets indésirables liés aux réactions au site d'injection se sont produits : fièvre, manque d'énergie inattendu, maladie ressemblant à la grippe. Dans l'ensemble, les réactions les plus courantes au site d'injection étaient la douleur (67 %), l'enflure (7 %) et les nodules (6 %).

En termes de satisfaction, la préférence des participants quant au type de traitement (libération immédiate ou prolongée), la plupart d'entre eux (> 96 %) se disaient très satisfaits du régime à action prolongée, et 98 % des participants ont exprimé le désir de continuer à le recevoir.

Le suivi des concentrations plasmatique a révélé que les concentrations de cabotégravir étaient élevées mais pas toujours autant que les celles obtenues avec la version orale administrée à raison de 30 mg/j. Les concentrations en rilpivirine étaient moins élevées qu'escomptées mais ont graduellement augmenté pour atteindre les concentrations habituellement associées à la version orale du médicament.

Il est à ce stade peu probable que les formulations à action prolongée soient approuvées pour le traitement du VIH avant 2019 au plus tôt.

## Optimisation thérapeutique

### Optimisation posologique

#### Posologies et plan de prises

Ils sont décrits dans le tableau 50.5.

#### Adaptation posologique

Les INNTI et IP sont en grande partie métabolisés par les enzymes (isoformes) du CYP pour lequel ils ont une forte affinité. La quantité de CYP présente au niveau hépatique ou intestinal est très variable selon les patients. Les patients dont la clairance est élevée, et donc le métabolisme rapide, ont donc un risque de « sous-dosage » avec diminution des concentrations plasmatique. Le même risque existe lors de l'association avec des inducteurs enzymatiques : névirapine, éfavirenz, rifampicine, rifabutine, phénobarbital, phénytoïne et carbamazépine. Les dosages sériques ou plasmatiques sont réalisés par CLHP par certains laboratoires spécialisés. Une concentration minimale efficace a été établie pour quelques antirétroviraux à partir d'études de relations concentrations/effets. Pour les autres antirétroviraux, les résultats des dosages doivent être interprétés en tenant compte :

- des caractéristiques pharmacocinétiques et en particulier de la demi-vie d'élimination ;
- des concentrations inhibitrices ( $IC_{90}$ ) mesurées *in vitro* dans des conditions standardisées ;
- des traitements reçus par le malade et son statut virologique (virus naïf ou possibilité de virus muté).

#### Insuffisance rénale ou hépatique

La posologie des INTI, éliminés par voie rénale, doit être diminuée chez les patients atteints d'insuffisance rénale selon les recommandations du tableau 50.6.

Les INNTI, le raltégravir et les IP étant éliminés principalement par voie hépatobiliaire, leurs concentrations plasmatiques sont peu modifiées en cas d'insuffisance rénale.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, les données sont moins claires. Il est *a priori* inutile de modifier la posologie des INTI, sauf en cas d'apparition de signes d'intolérance. L'augmentation des concentrations d'IP chez des patients co-infectés par le VHC ou le VHB et atteints d'insuffisance hépatique justifie une mesure des concentrations et une diminution de posologie éventuelle. En l'absence d'étude, la plupart de ces médicaments sont contre-indiqués ou déconseillés en cas d'insuffisance hépatique sévère.

## Prévention de l'iatropathologie

### Prévention des risques majeurs

#### Contre-indications

L'hypersensibilité connue à l'un des médicaments contre-indique toujours sa poursuite ou sa réintroduction. Notamment, il est formellement contre-indiqué de réintroduire un traitement par l'abacavir s'il a été précédemment arrêté du fait de l'apparition d'un syndrome d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée) et ce, en raison du risque de décès.

Certains antirétroviraux sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère. L'éfavirenz est contre-indiqué en début de grossesse.

Les solutions buvables contenant de l'alcool sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de 4 ans et en cas de grossesse, insuffisance rénale ou hépatique et traitement par disulfiram ou métronidazole.

### Complications associées au VIH et aux traitements antirétroviraux (encadré 50.1)

La survie prolongée des patients infectés par le VIH impose l'évaluation régulière des comorbidités : complications cardiovasculaires et métaboliques, hépatiques, rénales, osseuses, neurologiques, tumorales, toutes ces manifestations étant plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale.

L'activation immunitaire persistante, même lorsque la charge virale est contrôlée, et l'inflammation chronique sont considérées comme des facteurs favorisant la plupart des complications observées au cours de l'infection.

Les anomalies lipidiques sont moins fréquentes avec l'utilisation des INTI non thymidiniques et des IP plus récents. Les nouveaux ARV, inhibiteurs d'intégrase et inhibiteur de CCR5, présentent un profil de tolérance métabolique favorable à court et moyen termes.

Un déficit en vitamine D est fréquent dans cette population.

Le tabagisme, plus fréquent chez les patients infectés par le VIH, est un facteur de risque important.

Une vigilance particulière est de mise chez les patients de plus de 50 ans, compte tenu de l'accumulation des complications de l'infection et des traitements.

Une synthèse annuelle doit être effectuée dans une structure spécialisée pour réaliser un bilan adapté aux différents risques. Cette structure doit permettre le recours à l'ensemble des consultations spécialisées nécessaires.

Tableau 50.5 Bon usage des antirétroviraux.

| DCI  | Solution buvable, dosage | Comprimés ou gélules dosages | Schémas posologiques adultes | AMM enfants        | Schémas posologiques enfants   | Utilisation pendant la grossesse   | Données de tolérance et précautions d'emploi   |
|--|--------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|--|--|--|
| <b>Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI, INTI)</b> |                          |                              |                              |                    |  |  |  |
| Lamivudine   | Susp. buv. 10 mg/mL      | Cp 150 et 300 mg             | 150 mg x 2/j ou 300 mg x 1/j | À partir de 3 mois | > 12 ans : 150 mg x 2/j ou 300 mg x 1/j<br>3 mois-12 ans : 4 mg/kg x 2/j<br>Max : 300 mg/j<br>14-21 kg : 75 mg x 2/j<br>21-30 kg : 75 mg x 2/j<br>> 30 kg : 150 mg x 2/j | OUI +++ (référence INTI : AZT)<br>Risque de toxicité mitochondriale chez le NN<br>Recommandé en 1 <sup>re</sup> intention                                  | Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB<br>AD : emtricitabine, ténofovir et abacavir<br>PE avec le triméthoprim et les médicaments induisant des neuropathies périphériques<br>Insuffisant rénal : ↓ des posologies si Clcr < 50 mL/min<br>Surveillance biologique : NFS, transaminases, amylasémie  |
| Abacavir   | Sol. buv. 20 mg/mL       | Cp 300 mg                    | 300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j | À partir de 3 mois | > 12 ans : 300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j<br>3 mois-12 ans : 8 mg/kg x 2/j<br>Max : 600 mg/j   | Alternative si contre-indication ou résistance vis-à-vis de 3TC<br>Risque d'hypersensibilité à l'initiation et typage HLA B*5701 nécessaire                | Utilisation envisageable uniquement chez des patients négatifs pour le HLA B*5701<br>En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, arrêt de l'abacavir et réintroduction CI<br>AD : névirapine<br>Insuffisant rénal : aucun ajustement posologique nécessaire<br>Insuffisant hépatique : aucun ajustement posologique nécessaire si léger, CI dans les cas sévères<br>Surveillance biologique : NFS, transaminases, CPK, créatinine   |
| Ténofovir  |                          | Cp 245 mg                    | 245 mg x 1/j                 | Non                | -  | Alternative<br>Étudié en traitement court à l'accouchement<br>Risque de tubulopathie, de déminéralisation osseuse chez l'enfant? Suivi des enfants exposés | Bonne tolérance chez l'adulte<br>Risque de néphrotoxicité (insuffisance rénale et syndrome de Fanconi)<br>Surveillance de la fonction rénale recommandée avant l'initiation du traitement puis toutes les 4 semaines pendant 1 an et tous les 3 mois les années suivantes, arrêt du traitement si Clcr < 50 mL/min<br>AD : médicaments sécrétés par le même transporteur rénal (HOAT1) dont didanosine, didanosine, médicaments néphrotoxiques dont amphotéricine B, aminosides, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine<br>Surveiller la phosphorémie, arrêt du traitement si phosphorémie < 10 mg/L |
| Emtricitabine  | Sol. buv. 10 mg/mL       | Gélules 200 mg               | 200 mg x 1/j                 | À partir de 4 mois | < 33 kg : 6 mg/kg x 1/j<br>Max : 240 mg/j<br>> 33 kg : 200 mg x 1/j  | Équivalent à 3TC   | Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB<br>AD : lamivudine, zalcitabine<br>PE : médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active<br>Insuffisant rénal : ↓ des posologies si Clcr < 50 mL/min<br>Surveillance biologique : NFS, transaminases, amylasémie, fonction rénale   |

(Suite)

Tableau 50.5 Suite.

| DCI   | Solution buvable, dosage | Comprimés ou gélules dosages           | Schémas posologiques adultes             | AMM enfants  | Schémas posologiques enfants   | Utilisation pendant la grossesse  | Données de tolérance et précautions d'emploi  |
|---|--------------------------|--|--|--|--|---|---|
| <b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</b> |                          |  |  |  |  |   |   |
| Éfavirenz   | Susp. buv. 30 mg/mL      | Gélules 50, 100 et 200 mg et cp 600 mg | 600 mg × 1/j                             | À partir de 3 ans et > 13 kg (capables d'avaler les gélules) | 13–15 kg : 200 mg × 1/j ou 12 mL × 1/j<br>15–20 kg : 250 mg × 1/j ou 13 mL × 1/j<br>20–25 kg : 300 mg × 1/j ou 15 mL × 1/j<br>25–32 kg : 400 mg × 1/j ou 17 mL × 1/j<br>> 40 kg : idem adulte ou 24 mL × 1/j | Contre-indiqué formellement au 1 <sup>er</sup> trimestre<br>Téatogénicité animale et risques neuropsychiatriques<br>Utilisation possible en alternative après l'organogenèse (12 SA)  | Signes neuropsychiques, souvent transitoires à l'introduction du traitement<br>Risque d'éruption cutanée<br>Inactif sur VIH-2 et sur VIH-1 du groupe o<br>CI : contraceptifs oraux, kétoconazole, saquinavir<br>PE : indinavir, ritonavir, rifampicine, méthadone et opioïdes, ciclosporine, tacrolimus et AVK<br>Insuffisant rénal : absence d'étude mais sans conséquence sur l'accumulation urinaire de l'éfavirenz<br>Insuffisant hépatique : utiliser avec prudence en surveillant les effets indésirables dose-dépendants (système nerveux central)<br>Surveillance biologique : transaminases, cholestérol, triglycérides, fonction rénale |
| Névirapine  | Susp. buv. 10 mg/mL      | Cp 200 mg                              | 200 mg × 1/j, 14 jours puis 200 mg × 2/j | À partir de 2 mois   | 2 mois – 8 ans : 4 mg/kg × 1/j, 2 semaines puis 7 mg/kg × 2/j<br>Max : 400 mg/j<br>8–16 ans : 4 mg/kg × 1/j, 2 semaines puis 4 mg/kg × 2/j<br>Max : 400 mg/j quel que soit l'âge<br>> 50 kg : idem adulte    | Utilisation importante au niveau mondial en prophylaxie de la TME<br>Éviter initiation durant la grossesse<br>Intérêt dans la prophylaxie TME de « rattrapage »<br>Toxicodermies, insuffisances hépatiques aiguës<br>Risque de résistance +++ | Inactif sur VIH-2 et sur VIH-1 du groupe o<br>Majoration du risque d'hépatotoxicité : surveiller les transaminases tous les 15 jours sur les 16 premières semaines de traitement<br>CI : contraceptifs oraux, kétoconazole, saquinavir<br>AD : abacavir, rifampicine<br>PE : cimétidine, macrolides, rifabutine, indinavir, amprénavir, méthadone et opioïdes, ciclosporine, tacrolimus et AVK<br>Utilisation déconseillée chez l'insuffisant hépatique et rénal  |
| Étravirine  | Non                      | Cp à 100 mg                            | 200 mg ×/j                               | À partir de 18 ans   |  | Non recommandé  | Inactif sur VIH-2 et sur VIH-1 du groupe o<br>Bonne tolérance mais manque de recul<br>Interactions médicamenteuses avec les médicaments inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques (CYP3A4, 2C19, 2C9)<br>AD : rifampicine<br>Surveillance biologique : INR   |

| DCI                                    | Solution buvable, dosage                                       | Comprimés ou gélules dosages  | Schémas posologiques adultes   | AMM enfants           | Schémas posologiques enfants   | Utilisation pendant la grossesse  | Données de tolérance et précautions d'emploi  |
|--|--|---|--|-----------------------|--|---|---|
| <b>Inhibiteurs de la protéase (IP)</b> |  |   |  |                       |  |   |   |
| Lopinavir/r                            | Sol. alcool.<br>80 mg de lopinavir et<br>20 mg de ritonavir/mL | Cp 100/25 et<br>200/50 mg<br>À conserver à<br>température<br>ambiante | À dose<br>progressive<br>sur 4 jours<br>au moins en<br>2 prises/j<br>400/100 mg<br>× 2/j<br>5 mL × 2/j | À partir de<br>2 ans  | À dose progressive<br>sur 4 jours au moins<br>en 2 prises/j<br>> 2 ans :<br>230/57,5 mg/m <sup>2</sup><br>× 2/j, soit 2,9 mL/<br>m <sup>2</sup> × 2/j<br>> 12 ans : 5 mL × 2/j<br>< 40 kg : 100/25 mg<br>× 2/j | Alternative à atazanavir ou darunavir<br>Attention car sous-dosages possibles nécessitant une adaptation des doses et problème de tolérance digestive | Dyslipidémies, hyperglycémie, lipodystrophie<br>Troubles digestifs fréquents mais d'intensité modérée<br>Interactions médicamenteuses +++ avec les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques<br>CI : rifampicine, rifabutine, millepertuis, contraceptifs oraux, statines, halofantrine, amiodarone, bépridil, cisapride, pimozone, quinidiniques, benzodiazépines, clozapine, flécaïnide, zolpidem, dérivés de l'ergot de seigle, bupropion<br>PE : antidépresseurs tricycliques et sérotoninergiques, carbamazépine, cytotoxiques, ciclosporine, dexaméthasone, prednisolone, inhibiteurs calciques, macrolides, neuroleptiques, sildénafil, tacrolimus, tolbutamide et warfarine<br>Insuffisant hépatique : PE<br>Surveillance biologique : CPK, fonction hépatique, glycémie, triglycérides  |
| Atazanavir/r                           | Poudre<br>50 mg/<br>mesure (1,5 g<br>de poudre<br>orale)       | Gélules<br>150, 200 et<br>300 mg                                      | 300/100 mg<br>× 1/j  | À partir de<br>18 ans |  | Utilisé en 1 <sup>re</sup> intention<br>PK modifiée et tolérance maternelle bonne<br>Hyperbilirubinémie chez le fœtus et NN                           | Dyslipidémies, hyperglycémie, lipodystrophie<br>Hyperbilirubinémie non conjuguée<br>Troubles digestifs<br>Interactions médicamenteuses +++ avec les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques<br>CI : tous les médicaments inducteurs et inhibiteurs enzymatiques à faible marge thérapeutique (contraceptifs oraux, bépridil, cisapride, pimozone, quinidiniques), inhibiteurs de la pompe à protons<br>AD : inhibiteurs de la PDE5, statines, millepertuis<br>PE : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, irinotécan et antifongiques triazolés<br>Insuffisant hépatique : PE<br>Insuffisant hépatique : CI en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère<br>Insuffisant rénal : aucune adaptation posologique<br>Surveillance biologique et clinique : CPK, fonction hépatique, glycémie, bilirubine, fonction rénale, bilan lipidique, NFS et ECG |

(Suite)

Tableau 50.5 Suite.

| DCI                              | Solution buvable, dosage | Comprimés ou gélules dosages              | Schémas posologiques adultes                  | AMM enfants                        | Schémas posologiques enfants   | Utilisation pendant la grossesse  | Données de tolérance et précautions d'emploi  |
|----------------------------------|--------------------------|---|---|------------------------------------|--|---|---|
| Darunavir/r                      | Susp. buv.<br>100 mg/mL  | Cp 75, 150,<br>300, 400, 600<br>et 800 mg | 800/100 mg<br>× 1/j ou<br>600/100 mg<br>× 2/j | À partir<br>de 3 ans et<br>> 10 kg | 10–11 kg : 200 mg<br>× 2 + RTV 32 mg<br>× 2/j<br>11–12 kg : 220 mg<br>× 2 + RTV 32 mg<br>× 2/j<br>12–13 kg : 240 mg<br>× 2 + RTV 40 mg<br>× 2/j<br>13–14 kg : 260 mg<br>× 2 + RTV 40 mg<br>× 2/j<br>14–15 kg : 280 mg<br>× 2 + RTV 48 mg<br>× 2/j<br>16–30 kg : 375 mg<br>× 2 + RTV 50 mg<br>× 2/j<br>30–40 kg : 450 mg<br>× 2 + RTV 60 mg<br>× 2/j<br>> 40 kg : 600 mg<br>× 2 + RTV 100 mg<br>× 2/j | Utilisée en 1 <sup>re</sup> intention<br>PK modifiée et tolérance<br>maternelle bonne | Dyslipidémies, hyperglycémie, lipodystrophie<br>Troubles digestifs<br>Interactions médicamenteuses +++ avec les<br>inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques<br>CI : rifampicine, médicaments entraînant des<br>torsades de pointe, substrats, inducteurs et<br>inhibiteurs du CYP3A4, substrats du CYP2D6,<br>dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, statines,<br>trazolam<br>AD : rifabutine, contraceptifs oraux, autres<br>inhibiteurs de la protéase<br>PE : méthadone, nitro-imidazolés<br>Insuffisant hépatique : CI en cas d'insuffisance<br>hépatique sévère<br>Insuffisant rénal : aucune adaptation posologique<br>Surveillance biologique et clinique : CPK, fonction<br>hépatique, glycémie, bilirubine, fonction rénale,<br>bilan lipidique, NFS et ECG |
| <b>Inhibiteurs d'entrée (IE)</b> |                          |   |   |                                    |  |   |   |
| Maraviroc                        |                          | Cp pelliculés<br>150 et 300 mg            | 150–600 mg<br>× 2/j                           | À partir de<br>18 ans              |  | Non recommandé<br>Aucune donnée disponible  | Interactions médicamenteuses +++ : dose à adapter<br>en fonction des ARV et autres médicaments associés<br>Détermination du tropisme de la souche virale pour<br>le corécepteur CCR5<br>PE : inhibiteurs puissants du CYP tels que<br>kétoconazole, itraconazole, clarithromycine,<br>télithromycine (espacer les doses à une<br>administration/j)<br>Insuffisant rénal : PE  |

| DCI                                | Solution buvable, dosage  | Comprimés ou gélules dosages | Schémas posologiques adultes | AMM enfants           | Schémas posologiques enfants   | Utilisation pendant la grossesse  | Données de tolérance et précautions d'emploi   |
|------------------------------------|---|------------------------------|------------------------------|-----------------------|--|---|--|
| Enfuvirtide                        | Administration SC :<br>injection dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse ou l'abdomen (biodisponibilités identiques)<br>Ne jamais mélanger à un autre produit que le solvant fourni<br>Ne jamais secouer le flacon, le renverser pour le mélanger |                              | 90 mg × 2/j                  | > 6 ans               | Adultes et adolescents<br>> 16 ans : 90 mg × 2/j<br>2 mg/kg × 2/j<br>Enfants :<br>> 42,1 kg : 90 mg × 2/j<br>> 38,1 kg : 81 mg × 2/j<br>> 33,6 kg : 72 mg × 2/j<br>> 29,1 kg : 63 mg × 2/j<br>> 24,6 kg : 54 mg × 2/j<br>> 20,1 kg : 45 mg × 2/j<br>> 15,6 kg : 36 mg × 2/j<br>> 11 kg : 27 mg × 2/j | Non recommandé  | Réactions au point d'injection<br>Myalgies, pneumonies<br>Insuffisant hépatique : posologie inchangée<br>Insuffisant rénal avec Clcr > 35 mL/min : posologie inchangée<br>Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative observée   |
| <b>Inhibiteur d'intégrase (II)</b> |   |                              |                              |                       |  |   |  |
| Raltégravir                        | Cp pelliculés<br>400 mg   |                              | 400 mg × 2/j                 | À partir de<br>16 ans | 400 mg × 2/j   | Utilisé en 1 <sup>re</sup> intention<br>Action rapide et en cas de situation de multirésistance | Bonne tolérance clinique et biologique<br>A utiliser avec prudence en cas de coadministration avec de puissants inducteurs de l'UGT1A1 (rifampicine)<br>Interactions médicamenteuses +++ avec les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques<br>Rifampicine : doubler les doses de raltégravir<br>Oméprazole ou antiacides : augmentation de la concentration de raltégravir |

AD : association déconseillée ; Cl : contre-indication ; Clcr : clairance de la créatinine ; Cp : comprimés ; CPK : créatine-phosphokinase ; INR : *International Normalized Ratio* ; NFS : numération formule sanguine ; NN : nouveau-né ; PE : précaution d'emploi ; PK : pharmacocinétique ; RTV : utilisation du ritonavir faible dose comme agent inhibiteur enzymatique ; susp. buv. : suspension buvable ; TME : transmission mère/enfant.

**Tableau 50.6 Adaptations des doses et schémas d'administration chez le patient insuffisant rénal.**

| Antirétroviral                        | Clairance de la créatinine (mL/min)                                |  |  |                    | Patients hémodialysés             |
|---------------------------------------|--|--|--|--------------------|-----------------------------------|
|                                       | > 50   | 49–30  | 29–10  | < 10               |                                   |
| Abacavir                              | Non modifié par l'insuffisance rénale<br>600 mg/j ou 300 × 2/j     |  |  |                    |                                   |
| Lamivudine                            | 150 mg × 2/j   | 150 mg/j   | Dose de charge de 150 mg puis 25–50 mg/j           |                    |                                   |
| Emtricitabine                         | 200 mg/24 h  | 200 mg/48 h  | 200 mg/72 h  | 200 mg/96 h        | 200 mg après la séance de dialyse |
| Ténofovir                             | 300 mg/24 h  | 300 mg/48 h  | 300 mg × 2/semaine                                 | 300 mg × 1/semaine |                                   |
| Abacavir + lamivudine                 | 1 cp/24 h  | Non recommandé<br>Suivre les adaptations ci-dessus |  |                    |                                   |
| Ténofovir + emtricitabine             | 1 cp/24 h  | 1 cp/48 h  | Non recommandé<br>Suivre les adaptations ci-dessus |                    |                                   |
| Éfavirenz + ténofovir + emtricitabine | 1 cp/24 h  | Non recommandé                                     |  |                    |                                   |
| Maraviroc                             | Clairance de la créatinine < 80 mL/min                             |  |  |                    |                                   |
| + IP/r                                | 150 mg × 1/j   |  |  |                    |                                   |
| + autres ARV                          | 300 mg × 2/j   |  |  |                    |                                   |
| + inducteurs enzymatiques             | 600 mg × 2/j, non évalué si clairance de la créatinine < 29 mL/min |  |  |                    |                                   |

**Encadré 50.1 Complications associées au VIH et aux traitements antirétroviraux****Anomalies de la répartition des graisses****Risque cardiovasculaire et métabolique****Facteurs de risque cardiovasculaires**

- Âge :
  - homme de 50 ans ou plus ;
  - femme de 60 ans ou plus ou ménopausée.
- Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent de premier degré de sexe masculin ;
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent de premier degré de sexe féminin ;
  - tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans ;
  - hypertension artérielle permanente traitée ou non ;
  - diabète sucré ;
  - HDL-cholestérol < 0,40 g/L quel que soit le sexe ;
  - LDL-cholestérol > 1,60 g/L.

**Facteur protecteur**

- HDL-cholestérol  $\geq$  0,60 g/L : soustraire alors un risque au score de niveau de risque.

Prévenir et prendre en charge les complications métaboliques, lipidiques ou glucidiques, modifier le traitement antirétroviral et prévoir un traitement hypolipémiant ou agissant sur le métabolisme glucidique si nécessaire.

**Complications hépatiques**

- Stéatose ou stéato-hépatites.
- Risque majoré d'hépatotoxicité médicamenteuse en cas d'hépatite chronique virale C et/ou B.

**Complications osseuses****Ostéoporose**

- Facteurs de risque :
    - âge ;
    - faible IMC < 18 kg/m<sup>2</sup> ;
    - corticothérapie actuelle ou ancienne ;
    - tabagisme, alcoolisme ;
    - antécédents de fracture de l'extrémité du fémur chez les parents du premier degré ;
    - antécédents personnels de fracture ;
    - pathologie neuromusculaire ;
    - ménopause, carence en testostérone ;
    - faible activité physique ;
    - faible consommation alimentaire de calcium ;
    - carence en vitamine D.
  - Facteurs spécifiques chez les patients infectés par le VIH :
    - nadir CD4 < 200/mm<sup>3</sup> ou sida ;
    - traitement par inhibiteurs de la protéase, par ténofovir.
- Rechercher une ostéoporose par ostéodensitométrie, chez les patients présentant un facteur de risque classique mais aussi chez les hommes de plus de 60 ans ou de moins de 60 ans s'ils ont un IMC bas ou un nadir de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>.

**Ostéonécrose****Carence en vitamine D****Complications neurologiques**

- Troubles neurocognitifs.
  - Neuropathies périphériques.
- Rechercher systématiquement un dysfonctionnement neurocognitif chez les patients âgés de plus de 50 ans et/ou co-infectés par le VHC en cas de plaintes mnésiques ou de difficultés d'organisation dans la vie quotidienne.

**Complications rénales****Autres complications****Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)****Toxicité mitochondriale**

Facteurs de risque :

- toxicité mitochondriale des INTI : d4T-ddl > AZT > ténofovir, lamivudine/emtricitabine, abacavir ;
- association ténofovir/ddl aujourd'hui contre-indiquée ;
- association ribavirine avec ddl ou d4T, également contre-indiquée ;
- femme ;
- grossesse (3<sup>e</sup> trimestre) ;
- obésité ;
- immunodépression profonde (passée ou actuelle).

**Syndromes généraux**

- Hyperlactatémie symptomatique.
- Asthénie, fatigabilité musculaire, amaigrissement.
- Lactatémie contrôlée > 2,5 mM/L.
- Acidose lactique.
- Dyspnée, troubles digestifs puis défaillance multiviscérale (rein, foie, détresse respiratoire).

**Toxicité d'organe**

- Neuropathies : d4T, ddl.
- Pancréatite : d4T, ddl.
- Myopathie : AZT.
- Lipoatrophie : d4T, AZT.
- Tubulopathie : TDF.
- Anémie : AZT.

**Vieillesse prématuré**

L'infection VIH semble accélérer le vieillissement.

L'évaluation de l'impact à court et moyen termes des associations antirétrovirales actuelles sur les complications et les comorbidités doit être réalisée.

L'accès aux programmes de transplantation des patients infectés par le VIH dialysés ou présentant une cirrhose et ayant une charge virale contrôlée doit être proposé.

Les effets indésirables des antirétroviraux sont nombreux ; ils sont soit communs à une classe thérapeutique, soit spécifiques d'une molécule donnée au sein d'une classe. Plus de 50 % des patients traités présentent à des degrés divers des anomalies métaboliques. Elles sont observées avec l'ensemble des associations thérapeutiques. Les mécanismes physiopathologiques de ces anomalies sont encore très mal élucidés.

Il est recommandé :

- chez tout patient, dès l'initiation du traitement, de faire un bilan des risques cardio-vasculaires et de façon préventive d'instaurer une stratégie de prise en charge : arrêt du tabac, contrôle du surpoids, mesures diététiques, traitement de l'HTA, exercice physique ;
- de proposer aux patients une évaluation du bilan lipidoglycémique semestriel ;
- de notifier tout cas d'anomalies osseuses ou d'accident cardiovasculaire aux centres de pharmacovigilance.

**Inhibiteurs de la transcriptase inverse**

La toxicité mitochondriale des analogues nucléosidiques peut expliquer un certain nombre des effets observés avec cette famille : lipoatrophie (perte de graisse sous-cutanée), neuropathies, pancréatites, myopathies, etc. La plupart de ces manifestations cliniques (lipoatrophie, neuropathie) sont peu ou pas réversibles après l'arrêt du traitement, et doivent donc être dépistées et prises en charge précocement. La manifestation biologique associée à cette toxicité est l'acidose lactique. La sévérité et le délai d'apparition de la toxicité mitochondriale sont variables en fonction des ARV, et des associations de molécules entre elles. Ainsi, la stavudine et la didanosine sont les antirétroviraux les plus pourvoyeurs de cette toxicité, et leur association est déconseillée, voire contre-indiquée chez la femme enceinte, en raison du risque d'acidose lactique grave.

Le ténofovir a un profil de toxicité métabolique plus favorable ; il possède cependant une toxicité tubulaire rénale, responsable en début de traitement d'hypophosphorémies et d'élévations de la créatininémie, et exceptionnellement d'insuffisances rénales et de syndromes de Fanconi.

**Associations médicamenteuses à proscrire**

Les INNTI sont inducteurs enzymatiques, les IP associés au ritonavir faible dose sont inhibiteurs de tous les médicaments métabolisés par le CYP3A.

Les interactions médicamenteuses des antirétroviraux de niveau « contre-indication » et « association déconseillée » sont présentées dans les RCP de chaque antirétroviral, au livret « interactions » de l'ANSM, ou d'autres outils validés d'interactions.

Toutes les interactions citées n'ont pas été évaluées par des études cliniques, elles sont citées en fonction des connaissances de leurs caractéristiques pharmacocinétiques (métaboliques entre autres). Ainsi, il n'est pas prudent d'associer un inducteur enzymatique puissant, tel que la rifampicine, aux IP (diminution importante des concentrations et risque d'inefficacité, même en association avec le ritonavir), ou les IP à des médicaments à marge thérapeutique étroite (dérivés de l'ergot de seigle, cisapride, astémizole et terféndine qui n'est plus commercialisée en France).

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis sont contre-indiquées avec les inhibiteurs de protéase et les INNTI, en raison de l'effet inducteur enzymatique de cette plante, qui peut conduire à des diminutions importantes des concentrations des médicaments associés.

**Associations médicamenteuses nécessitant des précautions d'emploi ou des ajustements de doses**  
**Interactions INTI-IP**

Il a été montré récemment que le ténofovir diminue les concentrations d'atazanavir ; le mécanisme exact de cette interaction n'est pas élucidé. À l'inverse, l'atazanavir/r et le lopinavir/r augmentent les concentrations de ténofovir d'environ 30 %, ce qui renforce la nécessité d'une surveillance rénale étroite.

**Interactions INNTI-IP**

Elles sont la conséquence du caractère inducteur des INNTI, qui diminuent les concentrations et donc l'efficacité des IP associés. L'utilisation des IP associés au ritonavir diminue les conséquences de l'effet inducteur. Les posologies d'IP à utiliser en association aux INNTI n'ont pas toutes été validées. Le suivi pharmacocinétique des concentrations est recommandé.

**Effets indésirables communs à tous les IP**

On trouve parmi les effets indésirables :

- gastralgies, vomissements, diarrhées : ces effets digestifs sont les plus fréquents, surtout en début de traitement et en partie réversibles malgré la poursuite de celui-ci ;
- altération du goût, irritation de la gorge, peau et bouche sèches ;
- asthénie, céphalées ;
- somnolence, anxiété et insomnie ;
- paresthésies péri-buccales, neuropathie périphérique ;
- élévation des enzymes hépatiques nécessitant une surveillance rapprochée (bimensuelle), si les transaminases sont entre 2,5 et 5N. Un arrêt du traitement est justifié pour des transaminases > 5N avec reprise dès que les transaminases ont diminué (< 2,5N) avec dosage plasmatique pour adaptation de posologie éventuelle. En cas de transaminases > 10N, le traitement est arrêté définitivement et un changement de traitement est prescrit ;
- lipodystrophie : anomalies de répartition des graisses de type lipoatrophique avec diminution de la graisse sous-cutanée, ou de type lipohypertrophique avec augmentation de la graisse périviscérale tronculaire (augmentation du volume abdominal, gynécomastie, bosse de bison) et cervicale. Elles sont le plus souvent associées à des anomalies lipidiques et à une insulino-résistance ;
- intolérance glucidique ou plus rarement diabète, dyslipidémies (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie LDL). Ces troubles métaboliques sont traités par des mesures diététiques, des traitements hypolipémiants ou des antidiabétiques oraux de type metformine. En cas d'effets majeurs, ils peuvent conduire à des modifications de traitement ;
- chez des patients hémophiles de type A et B, des cas d'aggravation du syndrome hémorragique comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés. Une augmentation des posologies des facteurs VIII ou IX est nécessaire chez certains patients. Une relation causale a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Il est donc nécessaire d'informer les patients hémophiles de la possibilité d'une augmentation des saignements.

**Pharmacogénétique****Abacavir**

Compte tenu des résultats des études, il est recommandé de faire un génotype HLA B\*5701 avant de débuter un traitement par abacavir. Chez les patients porteurs de l'haplotype (fréquence des réactions d'hypersensibilité d'environ 50 %), l'abacavir ne doit pas être prescrit sauf en l'absence d'alter-

native thérapeutique, après avoir pesé le rapport risque/bénéfice. Dans ce cas, l'information du patient sur les signes d'alerte d'une réaction d'hypersensibilité doit être claire et la surveillance clinique renforcée.

**Névirapine**

Le risque de réaction d'hypersensibilité à la névirapine (hépatite sévère et/ou rash sévère) semble plus élevé chez les patients porteurs de l'haplotype HLA-DRB1\*0101.

**Éfavirenz**

Sa demi-vie d'élimination est prolongée (48 heures *versus* 23 heures), avec un risque de surexposition et d'augmentation de la toxicité chez les patients présentant certains allèles du gène codant pour le CYP2B6 (CYP2B6\*6) non fonctionnel, et plus important chez les patients d'origine africaine que d'origine caucasienne (36–60 % *versus* 22–29 %).

**Atazanavir**

Les hyperbilirubinémies associées au traitement par atazanavir sont fréquentes chez les patients ayant un syndrome de Gilbert (UGT1A1\*28) et un déficit en UGT1A1, enzyme qui réalise la glucuroconjugaison de la bilirubine (en moyenne 11 % de la population est homozygote pour ce déficit).

**Indications des dosages plasmatiques d'antirétroviraux**

Les dosages sont recommandés pour les INNTI et les IP/r et doivent être réalisés à l'état d'équilibre de la pharmacocinétique des antirétroviraux intéressés par le dosage entre 15 jours et un mois selon la demi-vie de l'antirétroviral.

Pour les nouveaux ARV en développement, le raltégravir, l'étravirine, la rilpivirine, les indications du dosage restent du domaine de la recherche afin de définir les relations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD).

Les indications sont les suivantes :

- suivi d'un nouveau traitement, pour optimiser son efficacité :
  - dosage précoce entre J15 et un mois,
  - chez les patients fragilisés : co-infectés, insuffisants rénaux et hépatiques sévères, patients dénutris et obèses, enfants, femme enceinte et dans les situations de malabsorption digestive ;
- échec virologique :
  - échec virologique précoce,
  - rebond virologique après obtention d'une charge virale indétectable,
  - interactions des antirétroviraux avec les médicaments associés (tableau 50.7).

La mesure de la concentration résiduelle (concentration minimale ou  $C_{min}$ ) est la plus simple à réaliser et la plus facile à interpréter. La dose des antirétroviraux, l'heure et la date de la dernière prise, l'heure et la date du prélèvement doivent impérativement accompagner le prélèvement pour assurer la meilleure interprétation. Le délai de rendu des résultats doit être compatible avec une adaptation des posologies à la consultation suivante.

Tableau 50.7 Effet des antirétroviraux sur la biotransformation des médicaments anticancéreux [8].

| Médicaments anticancéreux  | Voie de biotransformation et d'excrétion principale         | Effet des antirétroviraux sur les concentrations des médicaments anticancéreux associés   |
|--|---|---|
| <b>Cytotoxiques et corticostéroïdes</b>  |   |   |
| Taxanes : docétaxel, paclitaxel<br>Alcaloïdes de la pervenche : vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindésine<br>Inhibiteurs de la tyrosine-kinase : imatinib, erlotinib, sumatinib, sorafénib<br>Autres familles : étoposide, irinotécan, ifosfamide, thiotépa, tamoxifène, bortézomib, exemestane<br>Corticostéroïdes | CYP3A4<br>Et 2B6 pour ifosfamide<br>Et 2C19 pour bortézomib | Ritonavir : inhibition importante des biotransformations et augmentation des concentrations des cytotoxiques<br>Surveiller +++ la tolérance<br>IP : augmentation modérée des concentrations des cytotoxiques<br>Surveiller +++ la tolérance<br>INNTI : diminution des concentrations des cytotoxiques<br>Conséquences cliniques non évaluées<br>Interactions sévères : docétaxel, alcaloïdes de la pervenche<br>Interactions modérées : paclitaxel, imatinib, bortézomib<br>CI : irinotécan et atazanavir |
| Cyclophosphamide, dacarbazine, bendamustine<br>Melphalan, doxorubicine, mitomycine, mitoxantrone, bléomycine   | CYP2B6, 3A4, 2C, 1A2<br>> 2E1, 1A2<br>Autres (conjugaisons) | INNTI : ↓ modérée des concentrations des cytotoxiques<br>Conséquences cliniques non évaluées  |
| Méthotrexate, 5-fluoro-uracile, cisplatine, carboplatine, oxaliplatine, lénalidomide   | Voie rénale sous forme inchangée                            | Interactions peu probables<br>Attention à la toxicité rénale du ténofovir   |
| <b>Anticorps monoclonaux</b>   |   |   |
| Rituximab, alemtuzumab, cétuximab, panitumumab, trastuzumab, bévacizumab   | Dégradation peptidique                                      | Interaction peu probable  |

## Conseils au patient

La prise en charge de la personne séropositive doit être globale, intégrant des aspects médicaux et thérapeutiques, psychologiques, préventifs et sociaux.

Le pharmacien doit avant tout veiller à assurer une dispensation de façon confidentielle pour préserver l'anonymat et permettre un échange avec le patient.

L'observance est l'un des éléments essentiels du succès thérapeutique. Les symptômes perçus et attribués au traitement par le patient, d'une part, la dépression, d'autre part, comptent parmi les facteurs majeurs qui influencent négativement l'observance.

L'éducation thérapeutique est essentielle dans la prise en charge des patients infectés par le VIH.

Devant des prescriptions souvent complexes qui peuvent associer antirétroviraux et médicaments utilisés dans la prévention ou le traitement de certaines maladies opportunistes, le pharmacien doit insister sur l'importance de l'observance : respect des prises et des horaires (malgré le nombre de comprimés). Il faut, si besoin, signaler au patient la nécessité de respecter les horaires de prise en fonction des habitudes alimentaires, conseiller de boire abondamment. Ces conseils sont très importants en début de traitement. La bonne compréhension et le respect des modalités de prises seront ultérieurement et régulièrement vérifiés. Il est également important de rappeler au patient que tout traitement peut entraîner des effets indésirables, et qu'en cas de mauvaise tolérance durable ou d'apparition de signes inattendus, il est nécessaire de consulter le médecin. Le rappel des règles hygiénodietétiques peut être nécessaire. En effet, si un régime hypercalorique a été

prescrit chez des malades cachectiques, la poursuite de ce régime, après réponse au traitement, n'est pas nécessaire, voire délétère (troubles métaboliques). Enfin, un rappel des principales interactions médicamenteuses est nécessaire surtout si la prescription comporte un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur de la transcriptase inverse non nucléosidique. Si la prescription comporte du ritonavir ou du nelfinavir, on doit rappeler à la patiente l'importance d'une double contraception (mécanique en plus des œstroprogestatifs).

Il peut être utile de conseiller au patient de noter tout effet indésirable nouveau après la prise de nouveau médicament, afin de faciliter l'évaluation *a posteriori*.

Avec le vieillissement, la prévalence des troubles cardiovasculaires, neurocognitifs, métaboliques et osseux ainsi que des cancers augmente. Le suivi médical d'un patient bénéficiant d'un traitement ARV efficace peut être complexe et nécessite l'implication d'une équipe hospitalière spécialisée et une coordination étroite avec le médecin de ville.

Pour cela, les experts recommandent :

- de réaliser une synthèse hospitalière au moins annuelle, faisant le point sur l'infection par le VIH, son traitement, ses complications, les comorbidités ;
- d'être particulièrement attentif au dépistage et à la prise en charge des troubles cardio-vasculaires, neurocognitifs, métaboliques et osseux chez les patients ayant plus de 50 ans et/ou des antécédents d'immunodépression sévère (nadir CD4 < 200/mm<sup>3</sup>) ;
- d'organiser des consultations spécifiquement dédiées à l'éducation thérapeutique au sein des établissements ou réseaux de santé.

**Cas clinique n° 1**

Mme M., 42 ans, est infectée par le VIH depuis plus de 20 ans avec un suivi erratique. La charge virale est actuellement indétectable sous DRV/r (1 200/100 mg/j) et TDF. Ses antécédents notables sont :

- co-infection VHC avec une cryoglobulinémie ;
- psychose maniaco-dépressive ;
- toxoplasmose cérébrale, zonos, pneumocystose ;
- neuropathie invalidante et hyperalgique des deux membres inférieurs (AZT, ddl) ;
- lipoatrophie très marquée et généralisée ;
- dépendance aux benzodiazépines et morphiniques.

**Question**

1. Quels sont les traitements ci-dessous qui ne présentent pas d'interactions avec les IP ?

- A. Benzodiazépine (Rivotril®).
- B. Oxycodone (Oxycontin®).
- C. Carbamazépine (Tégréto®).
- D. Gabapentine (Neurontin®).
- E. Prégabaline (Lyrica®).

**Réponse****1. A, B, C.**

- A. Les benzodiazépines sont substrats du CYP3A4.
- B. L'oxycodone est un substrat du CYP3A4 avec risque de surexposition lors la prise concomitante d'IP/r.
- C. La carbamazépine induit la métabolisation de l'IP/r (risque de sous-dosage) et a son métabolisme inhibé (risque de surdosage).

**Cas clinique n° 2**

M. N. Pierre, 69 ans, est traité avec succès par ATV/r (300/100 mg) et TDF/emtricitabine. Il présente de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire :

- dyslipidémie (cholestérol total, LDL) ;
- antécédent ulcéreux ;
- tabagisme, sédentarité, IMC  $\approx$  26 kg/m<sup>2</sup> ;
- BPCO avec nombreuses surinfections ;
- SCA à 65 ans ;
- zona facial ;
- HTA depuis plus de 20 ans.

Ses autres traitements consistent en :

- rosuvastatine 5 mg (Crestor®) ;
- clopidogrel 75 mg (Plavix®) ;
- ramipril 5 mg (Triatec®) ;
- refus des bêtabloquants car aggravant ses troubles érectiles.

**Questions**

1. Il est fortement demandeur de prescription de sildénafil (Viagra®). Avec le(s)quel(s) de ses traitements peut-il y avoir une interaction ?
- A. Atazanavir.
  - B. Ritonavir.
  - C. Rosuvastatine (Crestor®).
  - D. Clopidogrel (Plavix®).
  - E. Ramipril (Triatec®).
2. Que peut-on faire pour gérer les interactions entre sildénafil et traitement antirétroviral chez M. N. ?
- A. Préférer le vardénafil (Levitra®) au sildénafil.
  - B. Préférer le tadalafil (Cialis®) au sildénafil.

- C. Adapter les doses de sildénafil.
- D. Débooster l'atazanavir.
- E. Switcher vers DRV/r.
- F. Switcher vers un analogue non nucléosidique et dans ce cas, lequel ?

**Réponses****1. A, B, C, E.**

- A, B. IP dont ATV et ritonavir ont une interaction médiée par le CYP3A4.
- C. Rosuvastatine et sildénafil ont une interaction *via* le CYP3A4 avec risque de priapisme et myopathie.
- E. Ramipril et inhibiteur de la phosphodiesterase 4 sont deux hypotenseurs artériels (risque d'HTA).

**2. C, F.**

- A, B. Vardénafil et tadalafil ont des demi-vies supérieures à celle du sildénafil, donc majoration du risque d'hypotension artérielle.
- C. On peut adapter les doses de sildénafil mais également celles de tadalafil ou vardénafil (*cf.* recommandations françaises et anglaises).
- D. Pas de données sur le déboost d'ATV.
- E. Interactions entre DRV/r et sildénafil avec  $C_{max} \times 4$ .
- F. Switch possible vers névapirine, éfavirenz : diminution possible des concentrations d'inhibiteur de la phosphodiesterase 4 ; vers rilpivirine : pas d'impact. Pas de switch possible vers étravirine car interactions avec clopidogrel.

### Cas clinique n° 3

M. Y. Ashin, 24 ans, est un moine birman chez qui est découverte une infection VIH à un stade avancé ( $CD4 < 100/mm^3$ ) sans affection opportuniste. Le traitement antirétroviral institué comporte lopinavir/ritonavir + emtricitabine + TDF auquel est adjoint du cotrimoxazole (Bactrim®). M. Y. présente une hypertriglycéridémie entre 4 et 10 g/L, se confirmant à 2 mois de traitement. Un traitement par rosuvastatine (5 mg/j) est instauré.

#### Questions

- Quel(s) est(sont) l(es) effet(s) indésirable(s) *via* l'inhibition du CYP3A4 possible(s)?
  - Rhabdomyolyse.
  - Syndrôme dépressif.
  - Hépatopathie.
  - Moindre efficacité antirétrovirale.
  - Altération de la fonction rénale.
- La tolérance de la rosuvastatine est médiocre (myalgies), la décision est de la remplacer par de la pravastatine. Après en avoir discuté avec le patient, il est décidé de sortir de l'essai et le traitement par lopinavir/r est modifié (en maintenant la statine). Que proposez-vous en remplacement ( $CD4 = 80/mm^3$ ;  $CV < 50$  copies/mL)?
  - ATV/r.
  - DRV/r.
  - Éfavirenz (EFV).
  - NVP.
  - Raltégravir.
- Quel(s) autre(s) traitement(s) prophylactique(s) régulièrement mis en place dans la prise en charge des patients infectés

par le VIH est (sont) impacté(s) par une coprescription de ritonavir ?

- Cotrimoxazole (Bactrim®).
- Clarithromycine.
- Amphotéricine B orale (Fungizone®).
- Atovaquone (Wellvone®).
- Valganciclovir (Rovalcyte®).

#### Réponses

- D.**  
Altération fortement suspectée des données PK de l'ATV en présence de rosuvastatine.
- A, C, E.**
  - Interaction possible entre pravastatine et DRV/r non médiée par CYP3A4, allergie possible croisée entre FPV, DRV, cotrimoxazole (Bactrim®).
  - NVP : hépatopathie.
- A, B, C, D.**
  - Interactions avec RTV, avec sulfaméthoxazole (AUC diminue de 20 %), triméthoprime (AUC augmente de 20 %), pas d'adaptation de dose nécessaire.
  - Inhibiteur du CYP3A4 et augmentation des concentrations en clarithromycine : risque de modification des spectres antibiotiques si induction enzymatique (EFV et étravirine), risque de surdosage en clarithromycine.
  - Non résorbée.
  - Interaction avec ATV et lopinavir/r, accélérant la métabolisation d'atovaquone. Pas de conseils de dose établis. Interaction également avec AZT.

### Cas clinique n° 4

Un homme de 43 ans d'origine hispanique, infecté par le VIH, reçoit DRV/r (800/100 mg × 1/j) et TDF. Les CD4 oscillent entre 520 et 980/mm<sup>3</sup> et la charge virale est inférieure à 75 copies/mL depuis plusieurs années. Ses antécédents sont :

- lymphome de Hodgkin ;
- neuropathie périphérique, névralgie post-herpétique ;
- déficit en vitamine B12 ;
- syndrome anxieux et dépressif.

Récemment, il consulte l'unité VIH pour des troubles de la mémoire et de la coordination. Le bilan clinique rassure le praticien qui demande un avis psychiatrique. Le spécialiste se prononce pour des troubles anxieux et prescrit :

- aripiprazole 50 mg/j (Abilify® – dose max : 30 mg/j) ;
- duloxetine 60 mg/j (Cymbalta® – dose usuelle : 60 mg/j) ;
- buspirone 60 mg/j (Buspar® – dose max : 60 mg/j).

Une diminution très progressive des doses de l'aripiprazole est démarrée pour atteindre 10 mg/j.

#### Questions

- Parmi ses traitements, quels sont ceux qui sont métabolisés par le CYP3A4 :
  - Darunavir.
  - Ritonavir.
  - Ténofovir.
  - Emtricitabine.
  - Aripiprazole.
  - Buspirone.
  - Duloxetine.

Le tableau psychiatrique ne s'améliore pas et le patient est hospitalisé. Il présente : fièvre, céphalées, raideur cervicale, toux, nausée, douleurs abdominales, troubles de la vue. Le tableau s'améliore spontanément en quelques jours et le patient ressort. Il est cependant réhospitalisé peu après avec les mêmes symptômes. Les CD4 sont à 350/mm<sup>3</sup> et la charge virale s'élève à près de 65 000 copies/mL. Le patient est en arrêt thérapeutique. Le scanner

▶ corps entier retrouve uniquement des polyadénopathies diffuses. L'analyse du LCR montre une hyperprotéinorachie (1,51 g/dL) avec une normoglycorachie. La cellularité n'est pas précisée.

2. Quelle prise en charge proposez-vous dans l'immédiat ?

- A. Traitement anti-BK d'essai avec reprise des antirétroviraux.
- B. Traitement antibiotique couvrant la syphilis, la brucellose, la leptospirose.
- C. Aciclovir IVSE.
- D. Arrêt de tous les traitements.
- E. Arrêt de tous les traitements sauf des ARV.

### Réponses

1. **A, B, E, F.**

**A.** CYP3A4 et 2D6.

**B.** CYP3A4 et 2D6.

**E.** CYP3A4 et 2D6.

**F.** CYP3A4 et 1A2.

2. Seule la surveillance rapprochée du patient dans un service spécialisé est de rigueur.

### Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse :

<http://www.em-consulte/e-complement/475077>.