



Initiation au traitement antirétroviral

- 2013 -

Objectifs

- Savoir quand proposer un traitement antirétroviral (ARV) au cours de l'infection par le VIH
- Savoir gérer les étapes préalables à la mise en place du traitement ARV
- Connaître les principes de la prescription du traitement antirétroviral pour informer le patient
- Savoir surveiller un traitement antirétroviral
- Savoir mettre en place la surveillance des comorbidités

Les enjeux majeurs que nous allons détailler

- Mettre en place un traitement virologiquement efficace
- Adapter le traitement au mode de vie du patient
- L'enjeu d'un traitement à vie
- Lutter contre l'émergence de virus résistants
- « Faire avec » des molécules dont on ne connaît pas les effets secondaires à moyen et long terme

Glossaire

- INNTI ou NNRTI
 - Inhibiteurs non nucléosidique de la transcriptase inverse
- INTI ou NRTI
 - Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
- IP
 - Inhibiteurs de protéase



Les forces en présence

Le patient

Le virus

Le traitement

Le patient

- Asymptomatique/symptomatique/SIDA
- Partage du diagnostic
 - « Ceux qui vivent sous le même toit »
 - Conjoint, famille
- Entourage social
- Travail/Inactivité-chomage
 - Travail : horaires, déplacements
- Niveau d'information
- Construction du ressenti vis-à-vis des traitements
- Capacité à se protéger et à protéger les autres

Un enjeu majeur

- Maladie chronique = **éducation thérapeutique**



Le virus

- Très haut niveau de réplication
 - Réplication $> 10^9$ virions/j
- Très faible fidélité de réplication
 - Haut niveau de production de mutants
- Intégration de l'ARN proviral
 - Virus « natif », le + souvent sensible
 - Virus « émergent » sous traitement, résistant

Le traitement

- Maladie grave = AMM rapide
 - Utilisation de molécules dont les effets bénéfiques sont en général connus à 12 voire 24 mois
 - Méconnaissance de la toxicité moyen terme
- Puissance du marketing industriel
 - « Tout nouveau, tout beau »...
 - ...Mais plus un médicament est récent, moins on a de recul en terme d'effets indésirables...

Quelques exemples

- Stavudine (Zerit[®]) et Lipodystrophies



- Atazanavir (reyataz[®]) et lithiases



- Inhibiteurs de protéase et accouchement prématuré

Le traitement (2)

- Néanmoins
 - Une tendance à la simplification
 - Trithérapie en 1996 = minimum 18 comprimés/j
 - 12 gélules de ritonavir
 - 4 comprimés de zidovudine
 - 2 comprimés de lamivudine
 - Trithérapie en 2013 = minimum un comprimé/j
 - 1 comprimé de l'association tenofovir-efavirenz-emtricitabine (Atripla®) ou tenofovir-rilpivirine-emtricitabine (Eviplera®)

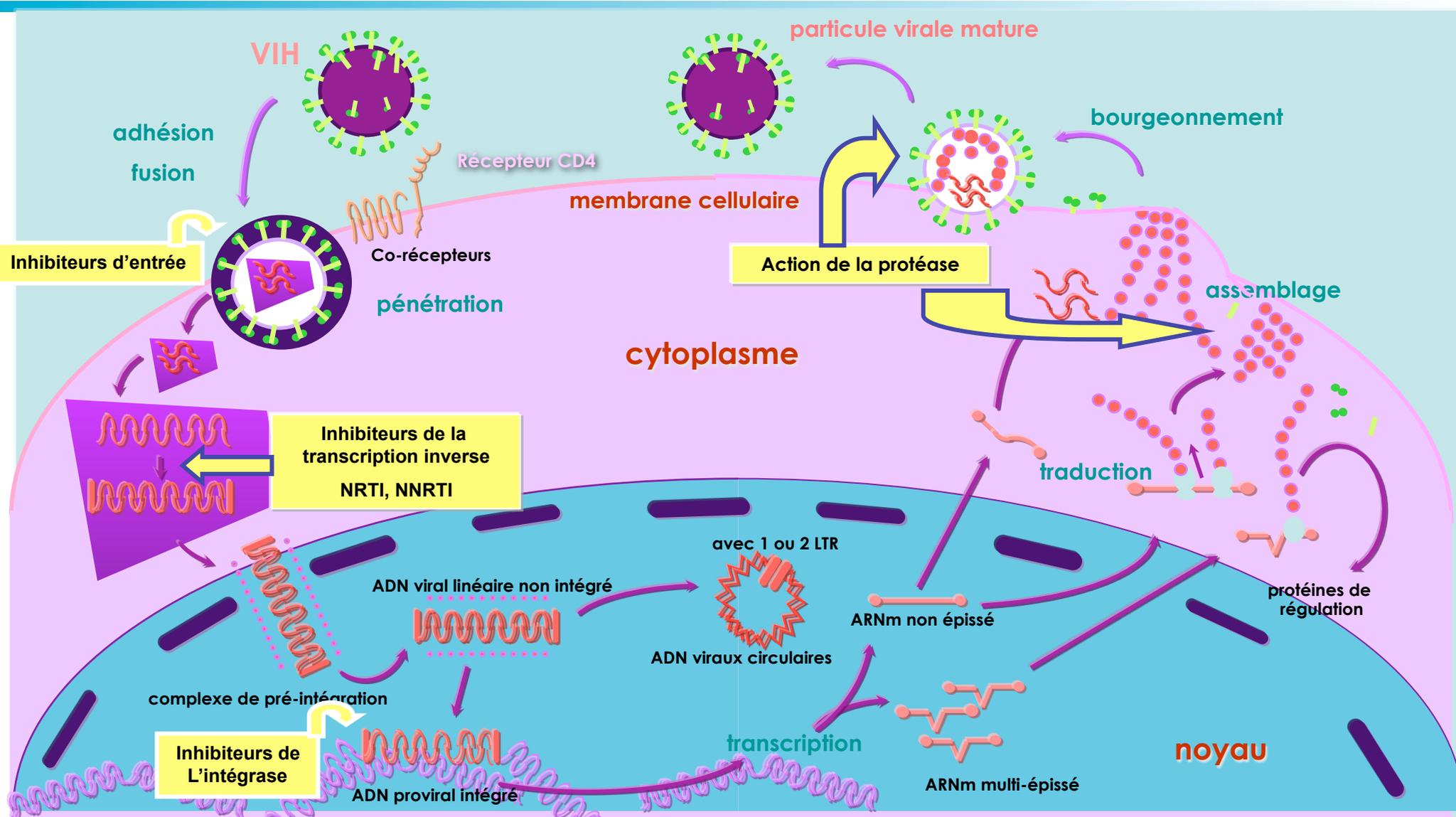
Quelles sont les enjeux en 2013

- Le traitement antirétroviral est efficace pour:
 - Diminuer la mortalité
 - Diminuer le risque de SIDA
 - Diminuer le risque de transmission
 - Améliorer la qualité de vie
- Mais
 - Il y a des effets secondaires
 - Faire la différence entre effet lié au VIH et effet secondaire lié au traitement est parfois très difficile



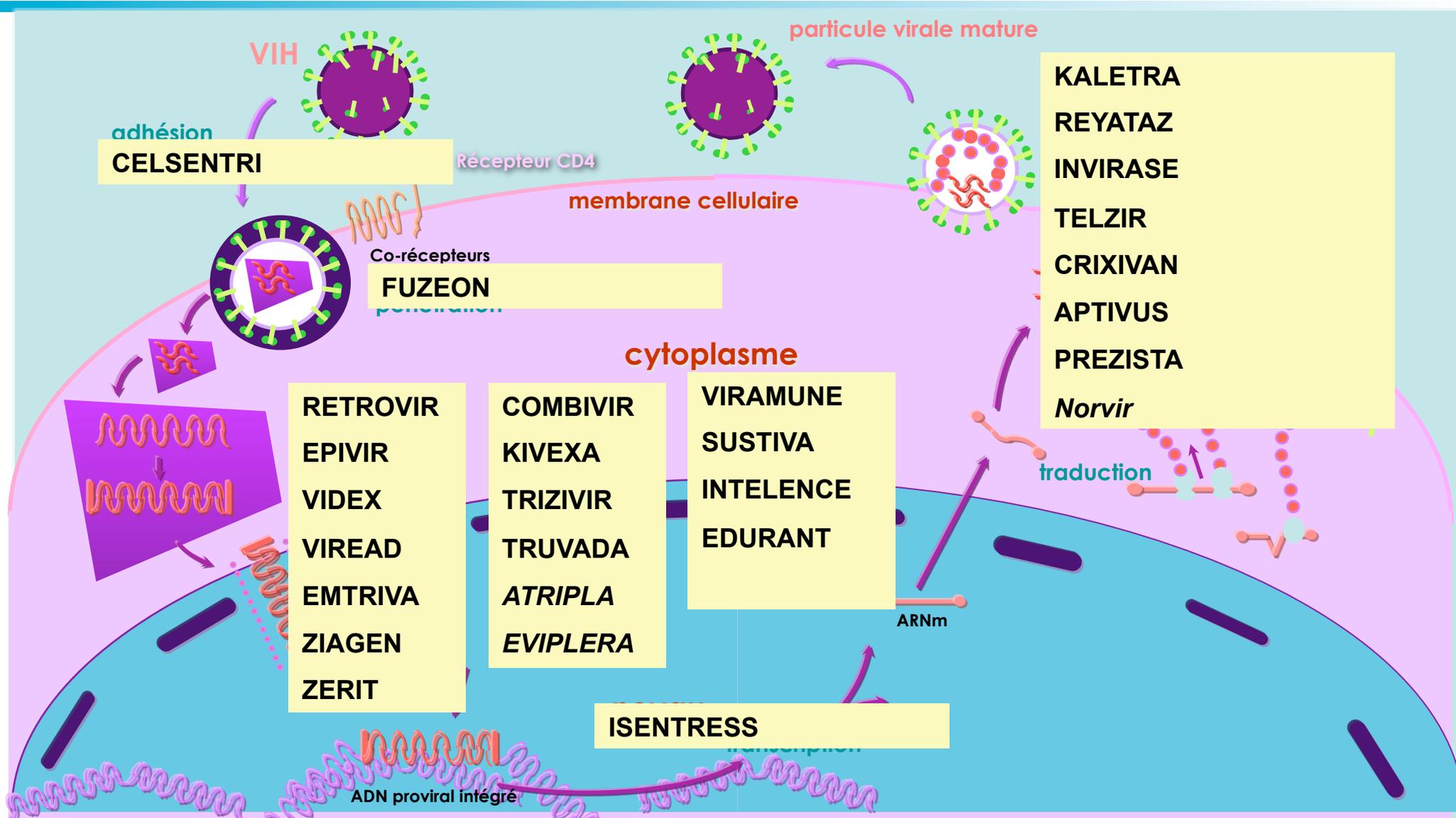
De quelles armes thérapeutiques disposons-nous en 2013 ?

Cycle de réplication du VIH et cibles des ARV

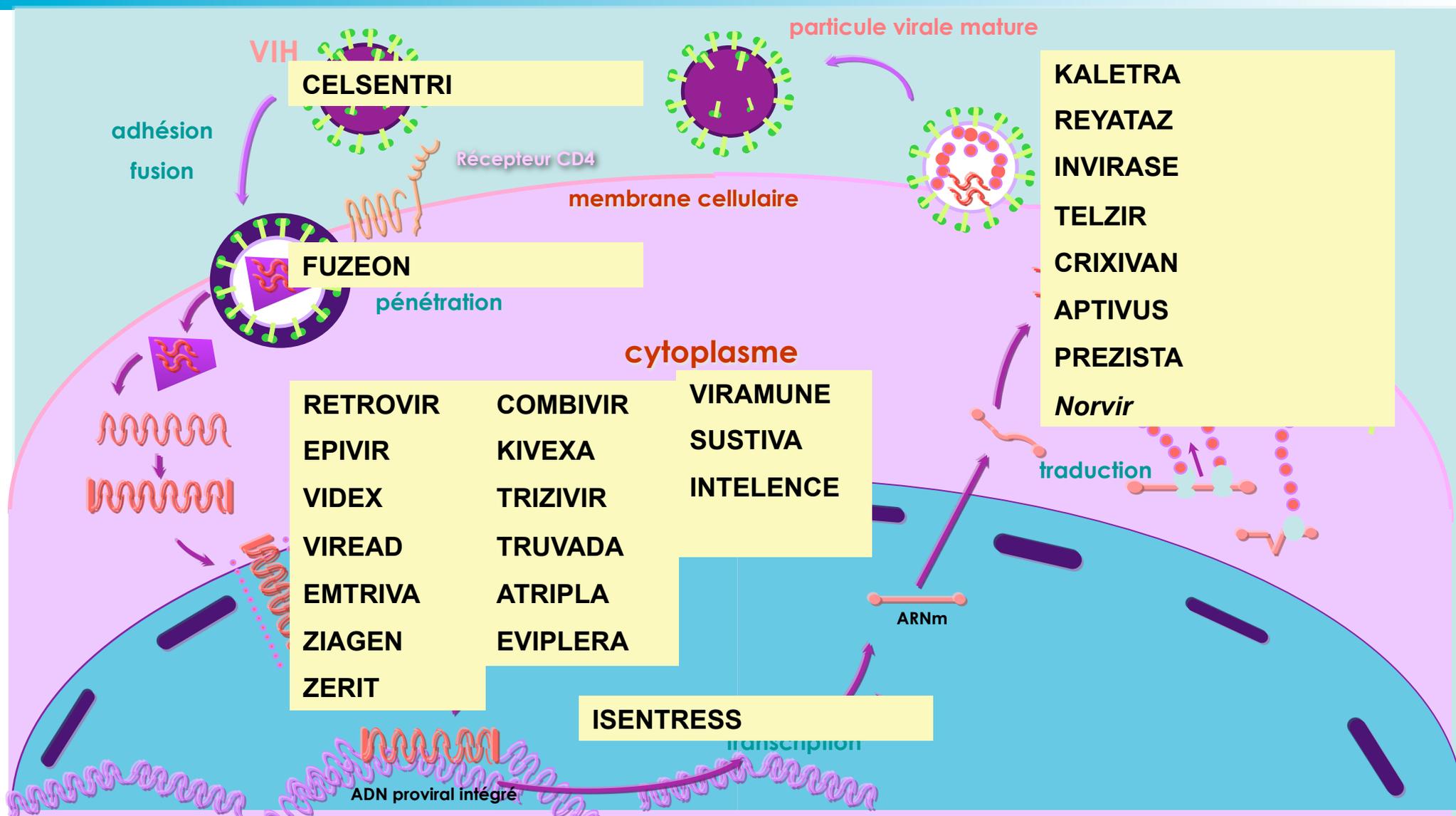


Initiation au traitement antirétroviral - DIU 2013

Cycle de réplication du VIH et cibles des ARV



Cycle de réplication du VIH et cibles des ARV



5 « sites », 6 « classes »

- Corécepteurs de l'entrée du virus
 - Inhibiteur du corécepteur CCR5 (1)
- Fusion virus-cellule
 - Inhibiteur de fusion (injectable,1)
- Transcription inverse (INTI et INNTI)
 - Inhibiteurs nucléosidiques (6)
 - Inhibiteur nucléotidique (1)
 - Inhibiteurs non-nucléosidiques (4)
- Protéase (IP)
 - Antiprotéases (8)
- Intégrase
 - Inhibiteurs de l'intégrase (1)

22 molécules, 6 formes combinées dont 2 trithérapies en un seul comprimé /j

Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase

- **Zidovudine**

- AZT, Rétrovir[®]
- Comprimés à 300, gélules à 250 mg, sirop. Deux prises/j
- Formes combinées
 - Combivir (+3TC)
 - Trizivir (+3TC et Abacavir)

- **Lamivudine**

- 3TC, Epivir[®]
- Comprimés à 150 et 300 mg, sirop
- Une ou deux prises/j
- Formes combinées
 - Combivir (+ AZT)
 - Kivexa (+ abacavir)
 - Trizivir (+ AZT et abacavir)



- **Emtricitabine**

- FTC, Emtriva[®]
- Comprimés à 200 mg, une prise/j
- Formes combinées
 - Truvada (+ Ténofovir)
 - Futur: Atripla (+ efavirenz et tenofovir)

- **Abacavir**

- ABC, Ziagen[®]
- Comprimés à 300 mg, sirop
- Une ou deux prises/j
- Formes combinées
 - Kivexa (+ 3TC)
 - Trizivir (+ AZT et 3TC)



- **Didanosine**

- ddi, Videx[®]
- Gélules à 250 et 400 mg
- Une prise/j

- **Ténofovir**

- TDF, Viread[®]
- Comprimés à 245 mg, une prise/j
- Forme combinée
 - Truvada (+ emtricitabine)
 - Futur: Atripla (+ efavirenz et emtricitabine)



- **Stavudine**

- d4T, Zerit[®]
- Gélules divers dosages, 2 prises/j
- De moins en moins utilisé

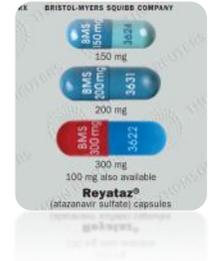
Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase

- Nevirapine
 - Viramune[®], Comprimés à 200 mg
 - Un comprimé matin et soir ou 2 cps en une prise
- Efavirenz
 - Sustiva[®], comprimés à 600 mg et gélules à 200 mg
 - 600 mg le soir au coucher
- Etravirine
 - Intellec, comprimés à 100 mg
 - Deux comprimés matin et soir (dispersible)



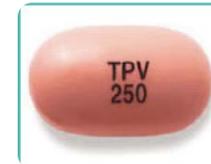
Antiprotéases fréquemment utilisées (1)

- Atazanavir
 - Reyataz[®], gélules à 200 et 300 mg
 - Une gélule à 300 (avec norvir) ou deux gélules à 200 (sans norvir)
- Darunavir
 - Prezista[®], comprimés à 300 mg ou 400 mg
 - Un comprimé matin et soir (300) ou deux cps le soir (800)
 - Chaque prise avec 100 mg de norvir matin et soir
- Lopinavir
 - Kaletra[®], comprimés à 200 mg + 100 mg de norvir
 - Deux comprimés matin et soir



Antiprotéases moins fréquemment utilisées (2)

- Fosamprenavir
 - Telzir[®], comprimés à 700 mg
 - Un comprimé matin et soir
 - ...avec 100 mg de norvir matin et soir
- Saquinavir
 - Invirase[®], Comprimés à 500 mg
 - Deux comprimés matin et soir
 - ...avec 100 mg de norvir matin et soir
- Tipranavir
 - Aptivus[®], capsules à 250 mg
 - Deux comprimés matin et soir
 - ...avec 200 mg de norvir matin et soir
- Indinavir
 - Crixivan



Inhibiteur d'intégrase

- Raltegravir
 - Isentress, comprimés à 400 mg
 - Un comprimé matin et soir



Inhibiteurs de fusion

- Enfuvirtide
 - Fuzeon[®], une injection sous cutanée matin et soir



Inhibiteurs du CCR5

- Maraviroc
 - Celsentri, comprimés à 150 mg
 - Dose variable en fonction des molécules associées
 - Efficace uniquement sur virus utilisant le CCR5





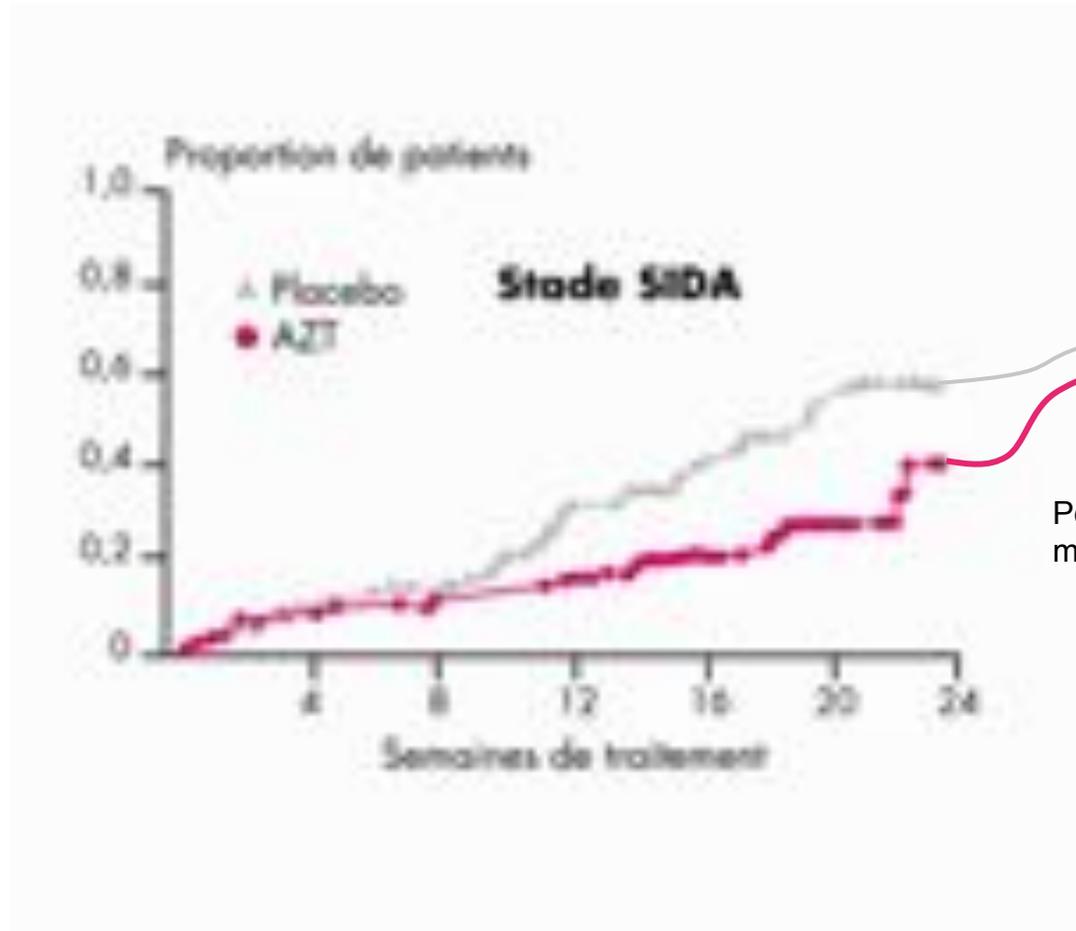
Stratégies de traitement

Principes du traitement

- Supprimer la réplication virale
 - Pas d'action sur l'ADN proviral intégré
 - Absence de réplication
 - Absence de résistance
 - Efficacité permanente du traitement
- Pourquoi une trithérapie initiale ?
 - Meilleure efficacité que mono ou bithérapie
 - Varie en fonction de la « puissance » des médicaments

Pourquoi une trithérapie ?

- Azt monothérapie vs placebo, 1987

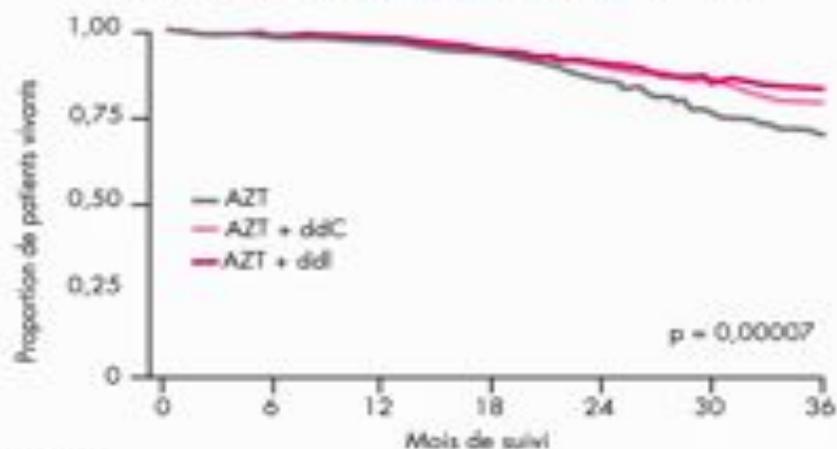


Perte de l'effet antiviral par émergence de mutants résistants

1^{er} essai européenno-australien de bithérapie (1992)

Résultats de DELTA 1 et 2 après suivi médian de 30 mois (courbes de survie de Kaplan-Meier)

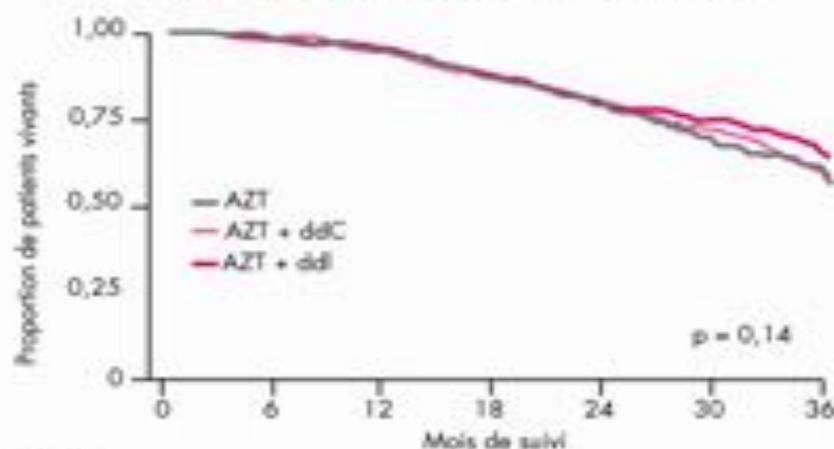
Mortalité globale dans DELTA 1



Nb à risque		0	6	12	18	24	30	36
AZT	700	664	664	612	475	335	154	
AZT + ddC	706	693	678	626	512	371	163	
AZT + ddI	718	703	681	634	514	366	173	

AZT + ddI versus AZT seul : $p < 0,0001$
 AZT + ddC versus AZT seul : $p = 0,003$

Mortalité globale dans DELTA 2



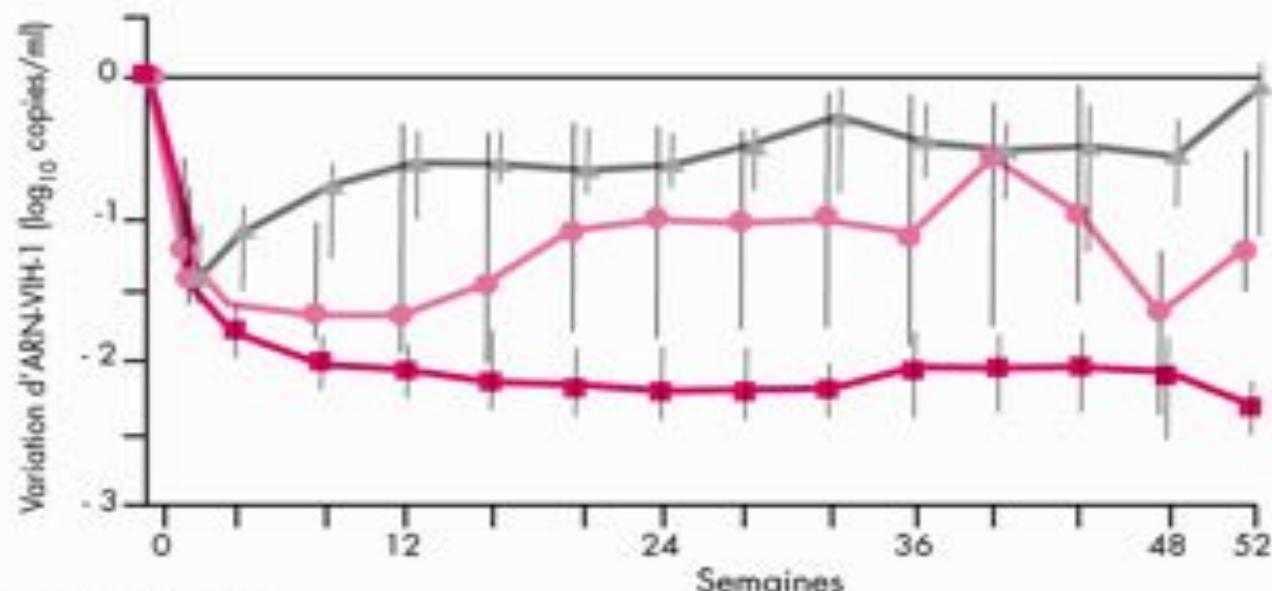
Nb à risque		0	6	12	18	24	30	36
AZT	355	349	330	294	250	178	71	
AZT + ddC	366	359	341	311	264	183	79	
AZT + ddI	362	352	342	304	260	199	73	

AZT + ddI versus AZT seul : $p = 0,05$
 AZT + ddC versus AZT seul : $p = 0,47$ (NS)

1^{er} essai clinique avec l'indinavir (1995)

Résultats à 52 semaines

Variation médiane de l'ARN-VIH par rapport à l'inclusion



Nb de patients étudiés

Trithérapie	■	30	30	25	10	5
Indinavir	●	31	28	25	8	5
Zidovudine-lamivudine	▲	33	30	25	9	5

Objectifs du traitement ARV

Objectifs cliniques

- Empêcher la progression vers le Sida en restaurant un taux de CD4 > 500/mm³
- Rendre la CV < 50 copies/ml
 - Meilleure restauration immunitaire
 - Limitation du risque de sélection de virus résistants

+

- Rechercher la meilleure tolérance possible à court, moyen et long terme
- Améliorer ou préserver la qualité de vie
- Réduire la transmission

Objectifs virologiques

- *Critères d'efficacité virologique du premier traitement antirétroviral*

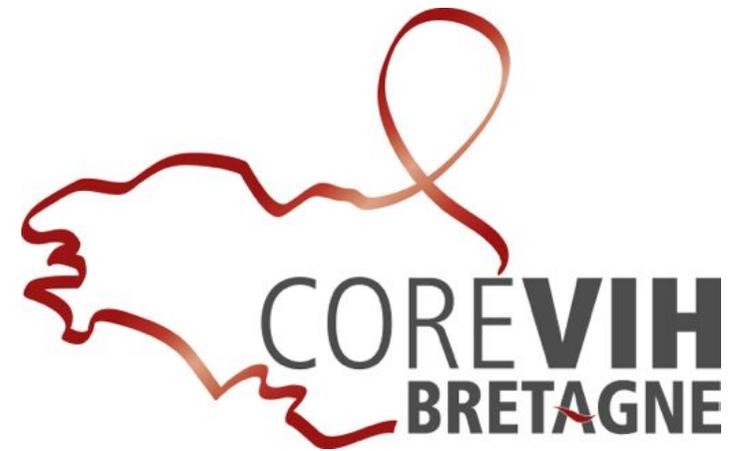
CV indétectable (< 50 copies/ml) dans les 6 mois*

- **Au mois 1 : Baisse de la CV d' au moins 2 log₁₀ copies/ml**
- **Au mois 3 : CV < 400 copies/ml**

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

Pour être efficace...

- Tout patient ayant des symptômes en rapport avec le VIH doit être traité
- Il ne faut pas démarrer « trop tard »
 - Moins bonne restauration immunitaire
 - Plus de complications des traitements
 - Syndrome de restauration immune +++
- Il faut que la charge virale soit indétectable après 6 mois de traitement...



Quand débiter le traitement antiviral ?

Les indications du traitement (1)



Règle d'or

tout patient infecté par le VIH présentant des symptômes en rapport avec une altération immunitaire **aurait déjà dû être mis sous traitement**

Décision de prescription du premier traitement antirétroviral en 2013

Situation	Recommandation*
Patient symptomatiques (catégories B ou C), Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 < 350/mm ³ (ou < 15 %)	Débuter un traitement antirétroviral sans délai (A1a)
Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500/mm³	Débuter un traitement antirétroviral (B1a), sauf si le patient exprime qu'il n'est pas prêt (B11)
Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 ≥ 500/mm ³	Données insuffisantes pour recommander l'instauration systématique d'un traitement antirétroviral (C) Il est toutefois possible de l'envisager dans les circonstances suivantes (B11) : <ul style="list-style-type: none"> - charge virale plasmatique > 100 000 copies/mL - baisse rapide et confirmée des lymphocytes CD4 - co-infection par le VHC ou par le VHB - âge > 50 ans - facteurs de risque cardio-vasculaires - souhait de réduction du risque de transmission sexuelle

* Rappel : niveaux de force et de preuve des recommandations :

- Niveau de force : A = élevé ; B = intermédiaire ; C = données insuffisantes pour émettre une recommandation

- Niveau de preuve : I = au moins un essai randomisé ; II = essai non randomisé, cohorte ou étude cas-témoins ; III = avis d'experts



Quelles sont les « meilleures » combinaisons aujourd' hui ?

CHOIX DU 1^{ER} TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL EN 2013

Trithérapie associant des schémas « classiques » validés pour leur efficacité viro-immunologique

- **2 INTI + 1 IP potentialisé par le ritonavir (IP/r)**

ou

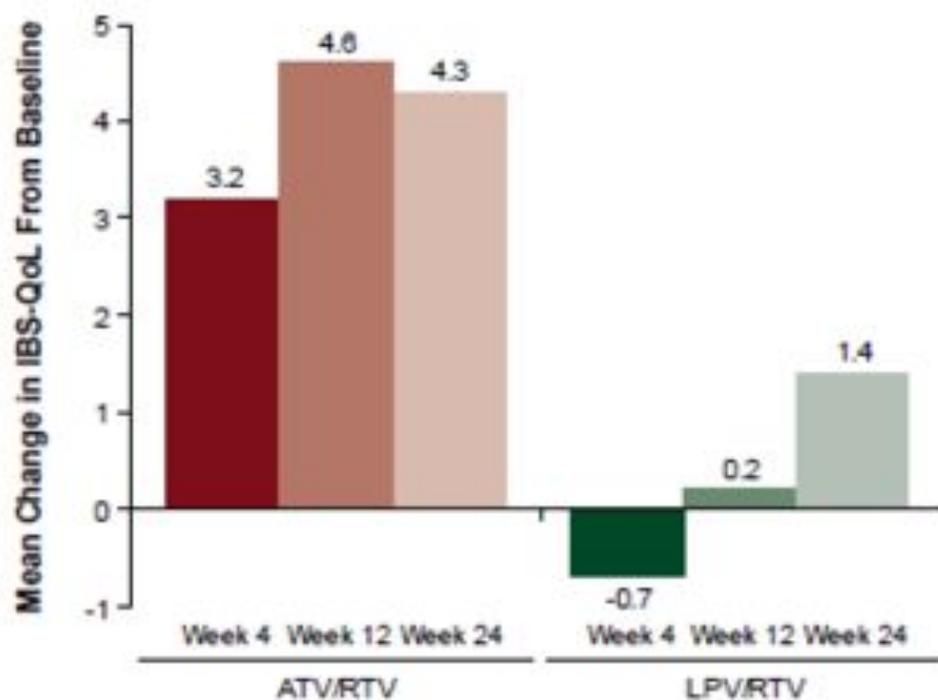
- **2 INTI + 1 INNTI**

Prendre également en compte :

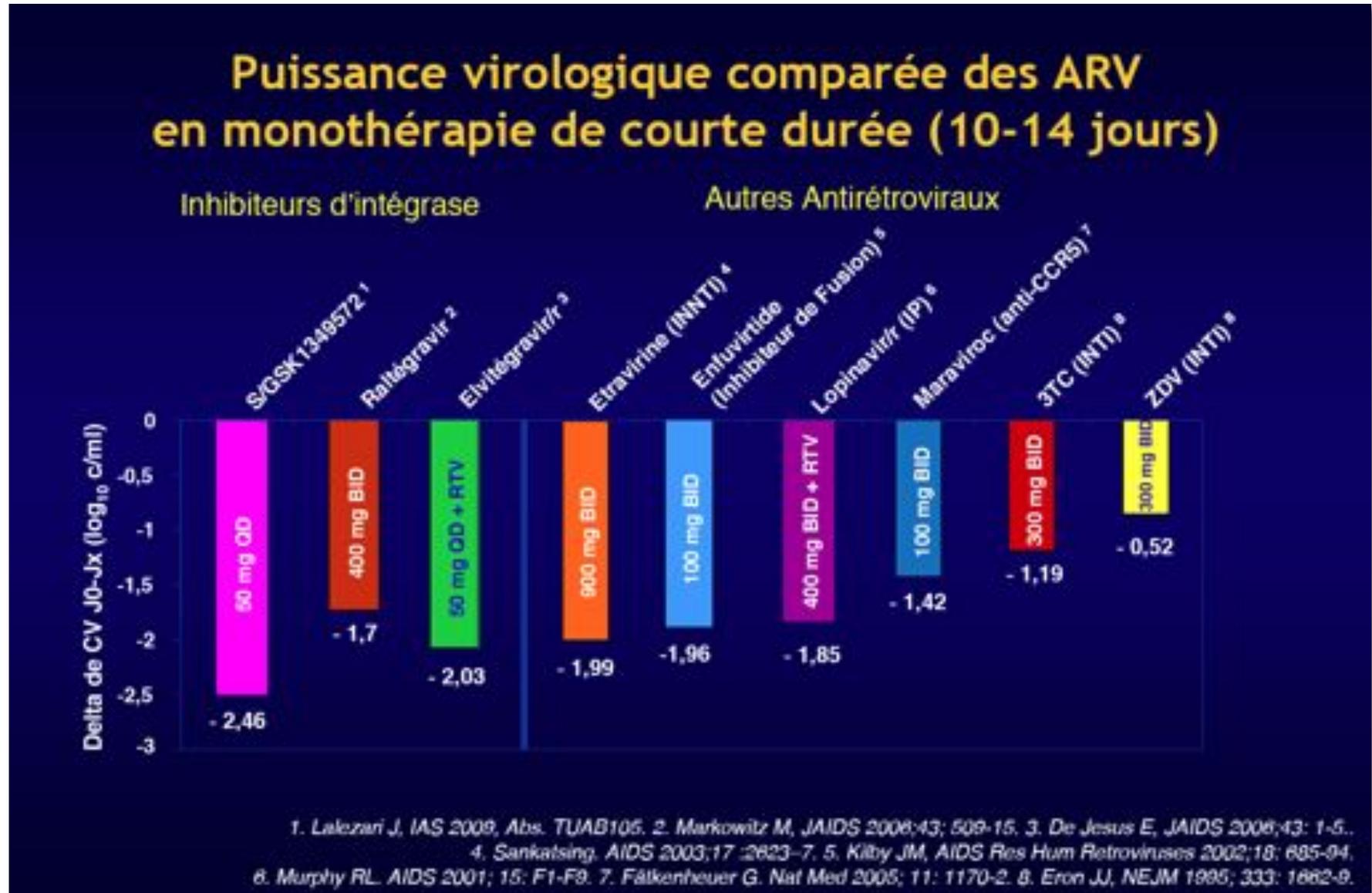
- Tolérance immédiate
- Tolérance à long terme
- Simplicité de prise selon les conditions de vie
- Conséquences d'un échec sur les options ultérieures
- Test génotypique de résistance

Au sein d'une même classe et pour une efficacité identique...

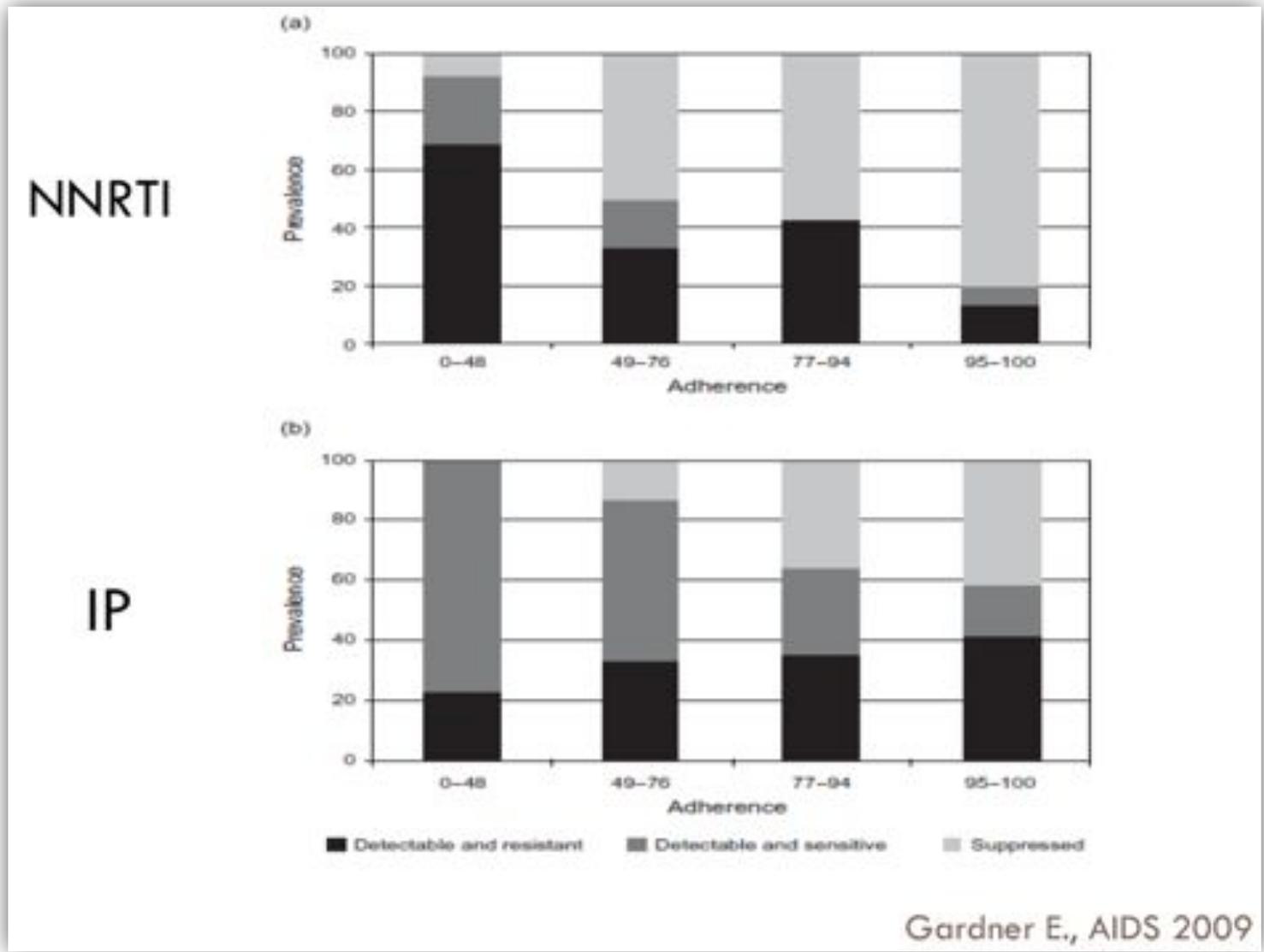
- Evolution de la qualité de vie entre le bras Atazanavir et le bras Lopinavir



Intrinsèquement, tous les ARV n'ont pas la même « puissance »



Relation observance / échec / émergence de résistance





En cas d'échec du traitement de 1^{ère} ligne

Le plus important : comprendre la cause de l'échec...

- Observance
 - **Analyse des causes d'inobservance**
 - → Education thérapeutique
- Pharmacologie
 - **Interactions médicamenteuses**
 - Troubles de l'absorption
 - → Education thérapeutique
- Insuffisance de puissance antivirale ?
 - Résistance préalable ?
 - Mauvais choix thérapeutique

GESTION DES SITUATIONS D'ÉCHEC VIROLOGIQUE

En cas d'échec primaire ou secondaire

Schéma thérapeutique en présence de mutations de résistance au test génotypique sous traitement

1 IP/r sélectionné au vu du génotype actuel et des antécédents thérapeutiques et génotypiques

+

1 ARV d'une nouvelle classe thérapeutique non antérieurement reçue par le patient

OU

au moins 2 autres ARV actifs appartenant ou non à une classe déjà reçue

+

au moins 1 autre ARV actif appartenant ou non à une classe déjà reçue

Si un seul ARV actif et CD4 < 200 → optimisation possible avec des dosages pharmacologiques en augmentant les doses d'IP (AIII)

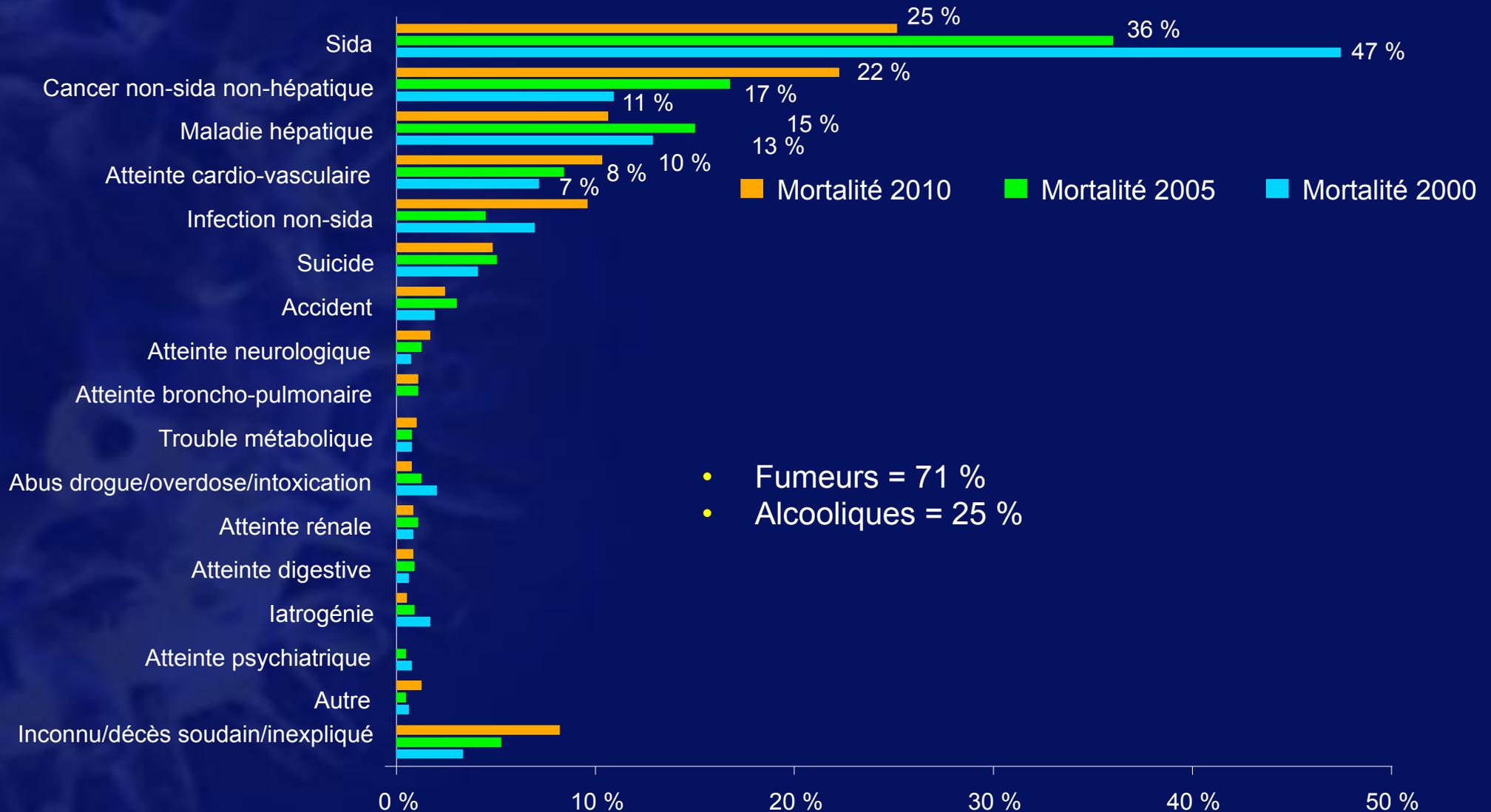
Il n'est pas recommandé d'« épargner » des antirétroviraux pour une utilisation ultérieure, mais de sélectionner les molécules ayant une activité prévisible certaine ou hautement probable, en tenant compte du risque d'interactions médicamenteuses et en respectant les contre-indications et/ou les adaptations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



Surveillance

Efficacité et toxicité

Causes de mortalité en 2000, 2005 & 2010



Bilan biologique avant traitement

Sérologie VIH. La séropositivité VIH-1 et/ou VIH-2 doit être confirmée sur un deuxième prélèvement et par un Western-blot sur l'un des prélèvements

Typage lymphocytaire T CD4/CD8

ARN VIH plasmatique (charge virale)

Test génotypique de résistance VIH et détermination du sous-type VIH-1

Hémogramme avec plaquettes

Transaminases, γ -GT, phosphatases alcalines

Créatininémie, clairance de la créatinine

Glycémie à jeun

Bilan lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides à jeun

Marqueurs de l'hépatite virale B : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc

Sérologie de l'hépatite virale C

Sérologie de l'hépatite virale A

Sérologie de la syphilis (TPHA, VDRL)

Sérologie de la toxoplasmose

Sérologie CMV, HLA B5701

Bilan avant traitement

- Le patient est-il prêt ?
 - Dans sa vie de tous les jours
 - Contexte familial
 - Contexte social
 - Dans sa compréhension de la maladie et du traitement ?
- Quel est l'accompagnement programmé
 - Rythme des visites
 - Education thérapeutique
 - Psychologue, assistante sociale etc...

Éléments de suivi clinique

- Poids, tension artérielle, lipodystrophie
- Recherche de neuropathie/myopathie
- Troubles digestifs: nausées, vomissements, diarrhée, inconfort global
 - En cas de signes généraux associés, rares hyperlactatémies et pancréatites
- Examen de la peau et des muqueuses
- Sommeil, comportement

Éléments de suivi biologique

- Tolérance

- NFS : anémie et neutropénie (zidovudine++)
 - Macrocytose: marqueur de l'observance !
- Transaminases et γ -GT
- Cholestérol
 - Total, HDL et LDL
- Glycémie à jeun
- Créatininémie, calcul de la clearance, protéinurie et glycosurie (bandelette)



La bandelette ne détecte pas les protéinuries tubulaires

- En cas de signes cliniques:
 - Amylasémie et lipasémie
 - Lactatémie
- Vitamine D
- Efficacité du traitement
 - Charge virale et CD4

Les effets secondaires attendus et les comorbidités

- Cardiovasculaire/diabète
- Rein
- Foie
- Toxicité mitochondriale
- Neurocognitifs
- Hématologique
- Allergique

Distinguer

- Effets secondaires précoces
 - Lié à une « intolérance immédiate »
 - Allergies
 - Vomissements, diarrhées
 - Sensation d'ébriété
- Effets secondaires tardifs
 - Lié à un effet cumulatif
 - IDM/hypercholestérolémie
 - Lipodystrophie/toxicité mitochondriale

Lipohypertrophie mammaire et abdominale



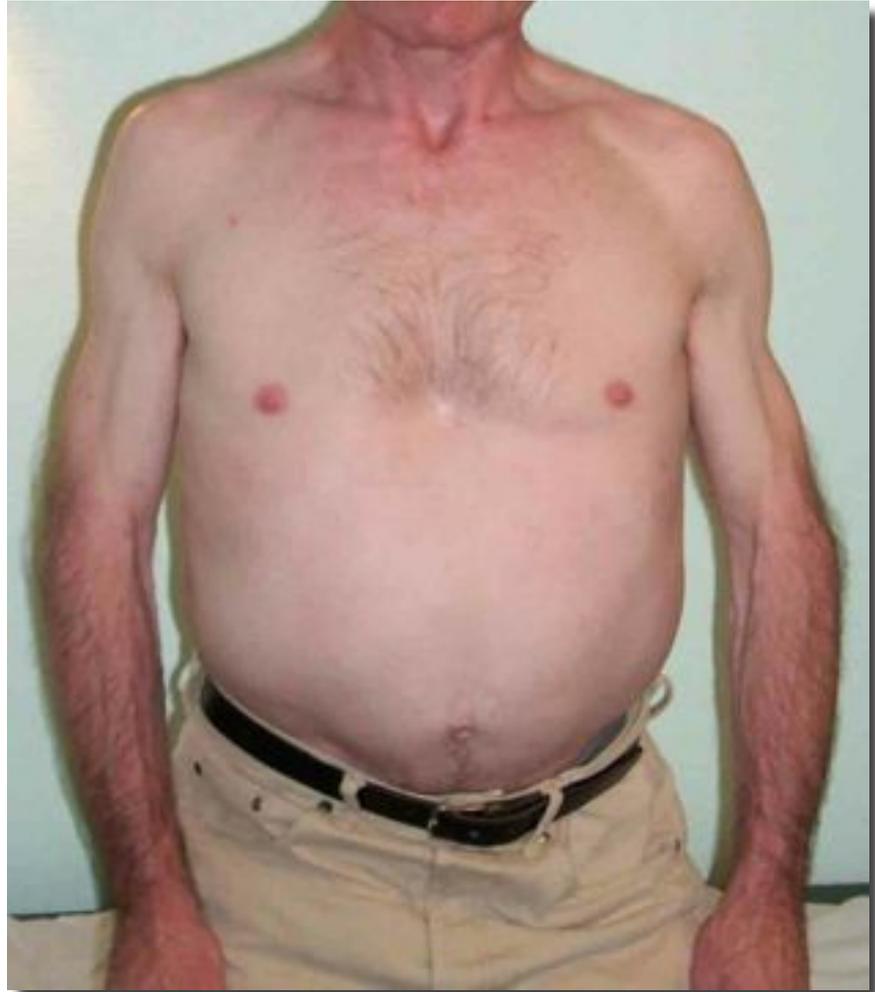
Bosse de bison débutante



Forme combinée lipo-atrophique et lipo-hypertrophique



Lipoatrophie du visage



Augmentation du tour de taille

Pseudovenomégalie

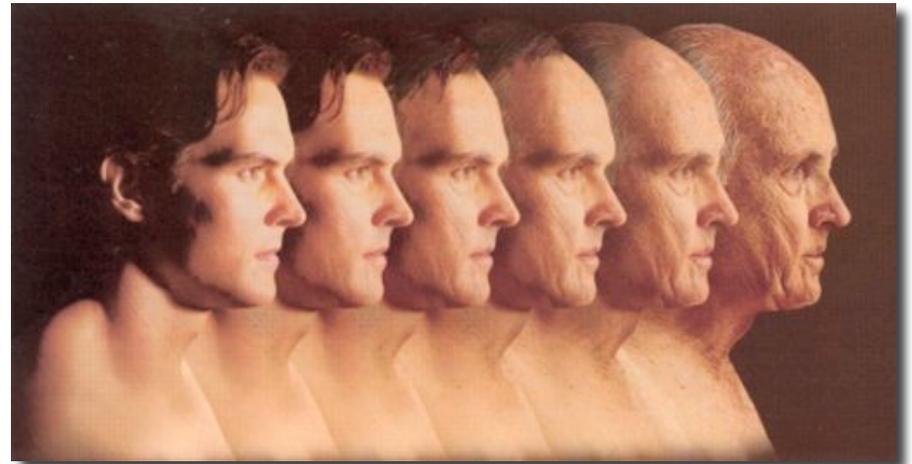


Syndrome de Lyell



Comorbidité et « vieillissement précoce »

- Prévalence augmentée à un age précoce
 - Ostéoporose
 - Altération cognitive
 - Sarcopénie
 - Diminution de le « densité » musculaire
 - Mortalité cardiovasculaire et hypertension
 - Insuffisance rénale
 - Résistance à l'insuline/Diabète, dyslipidémies
 - Cancers
 - « Fragilité »



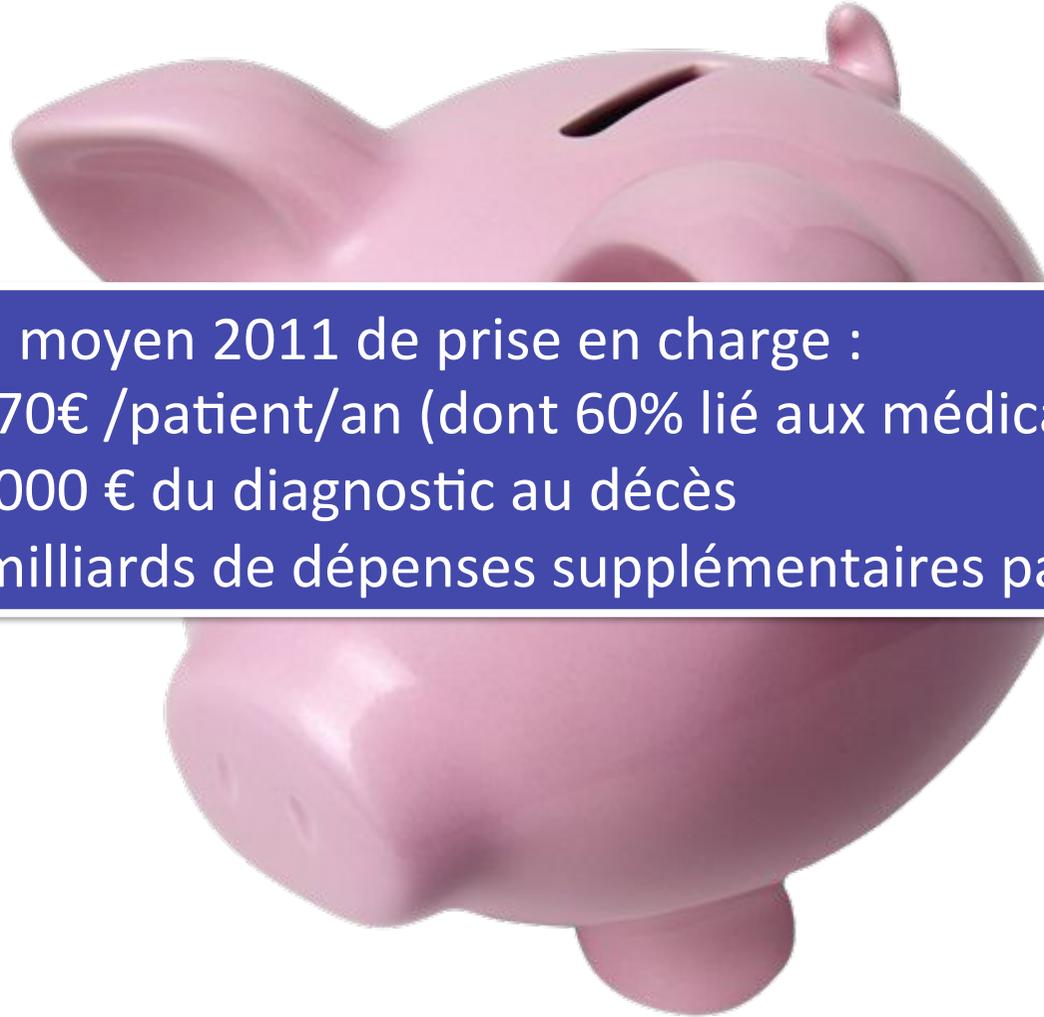
Les préoccupations en 2013

- Fonction rénale
- Fonction cardiaque

L' ARRÊT DU TABAC !!!!



L'aspect médico-économique



Coût annuel moyen 2011 de prise en charge :
20 270€ /patient/an (dont 60% lié aux médicaments)
535 000 € du diagnostic au décès
3.5 milliards de dépenses supplémentaires par an

Des coûts variables...

Combinaison	Coût mensuel
Eviplera	756,57
Atripla	798,70
Truvada + Etravirine	1041,49
Truvada + Kaletra	1013,10
Truvada + Prezista/norvir	1071,10
Kivexa + Reyataz/norvir	942,49
Truvada + Isentress	1324,24
« Sauvetage »	> 2500 €/mois

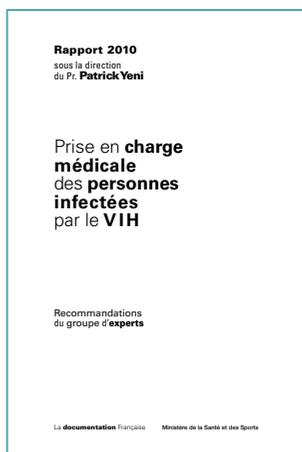
En pratique et en conclusion (1)

- Les traitements efficaces sont disponibles
- Essayer de ne pas démarrer « trop tard »
 - Dépistage efficace
 - Suivi efficace
- Choix du premier traitement : le mieux adapté au mode de vie du patient
- Comprendre que l'observance est un phénomène dynamique

En pratique et en conclusion (2)

- Prendre en compte les comorbidités à chaque prescription d'ARV
- Savoir proposer un traitement moins toxique que le précédant...
 - tout en se méfiant de la nouveauté
 - importance de suivre la recherche clinique
 - Importance des recommandations d'expert !

Les référentiels



Rapport d'experts actualisé en 2010

http://corevih-bretagne.fr/ckfinder/userfiles/files/presentation-du-corevih/institutionnels/Rapport-Yeni_2010.pdf



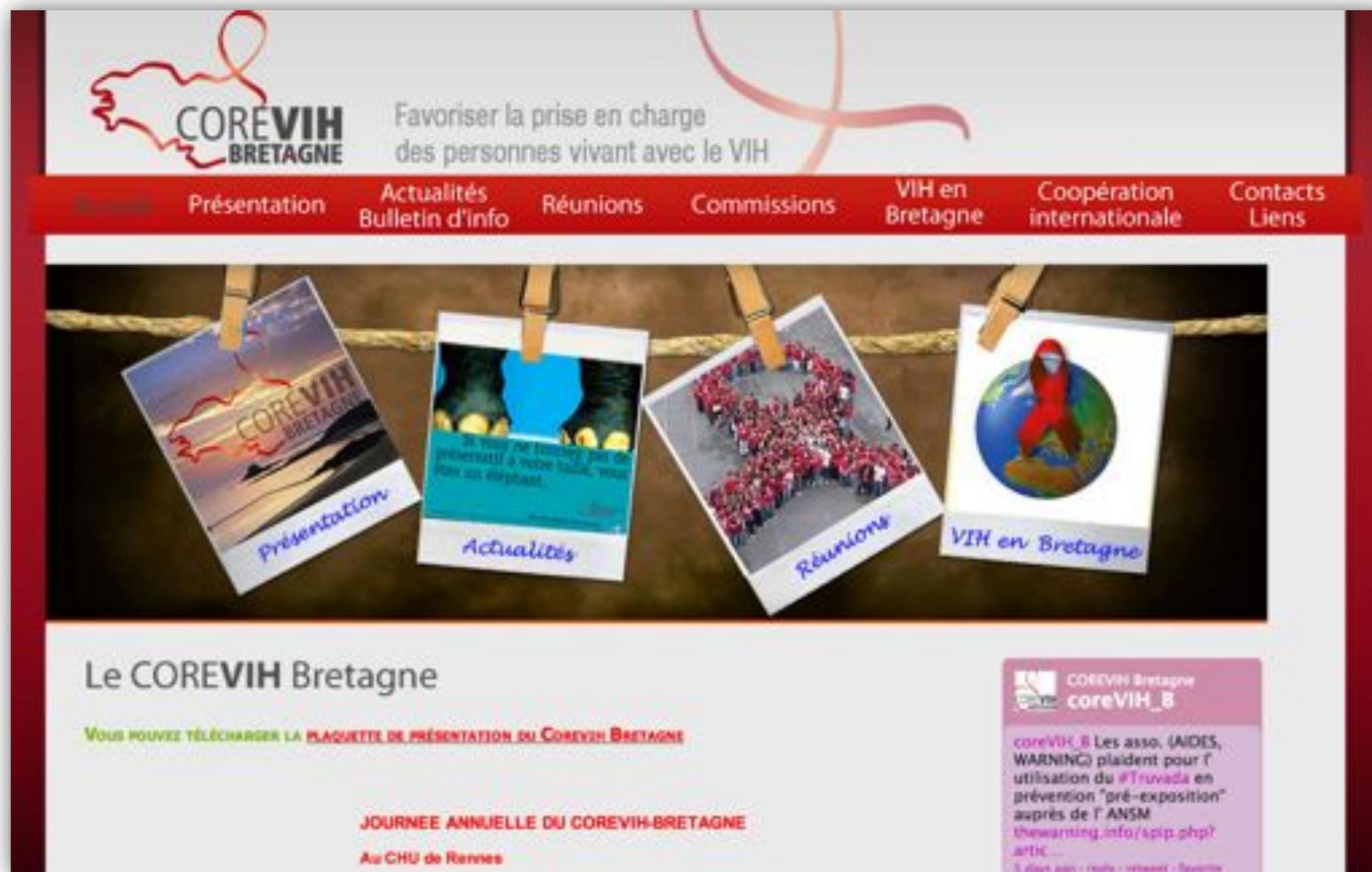
Formations de la Société Française de lutte contre le SIDA (SFLS):

<http://www.sfls.aei.fr/>

Le diaporama est disponible sur le site du Corevih Bretagne :

www.corevih-bretagne.fr

Rubrique « diaporamas »



COREVIH BRETAGNE Favoriser la prise en charge des personnes vivant avec le VIH

Accueil Présentation Actualités Bulletin d'info Réunions Commissions VIH en Bretagne Coopération internationale Contacts Liens

Présentation

Actualités

Réunions

VIH en Bretagne

Le COREVIH Bretagne

Vous pouvez télécharger la **PLAQUETTE DE PRÉSENTATION DU COREVIH BRETAGNE**

JOURNÉE ANNUELLE DU COREVIH-BRETAGNE
Au CHU de Rennes

COREVIH Bretagne coreVIH_B

coreVIH_B Les asso. (AIDES, WARNING) plaident pour l'utilisation du #Truvada en prévention "pré-exposition" auprès de l'ANSM
thewarning.info/kpip.php?artic...

5 days ago · reply · retweet · favorite



