

# **Antirétroviraux : Stratégies thérapeutiques**

**Dr Wissem HACHFI**

**Sce de Médecine Interne et Maladies infectieuses**

# Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

- Infection à VIH, 1981
- Pandémie: 33 millions de personnes infectées
- Rétrovirus → infection chronique, persistante
- Transmission sexuelle +++
- IST à déclaration obligatoire

# Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

- Caractéristiques :
  - Longue période asymptomatique
  - Tropisme du VIH pour lymphocytes T4
  - Évolution lente vers SIDA (Syndrome d'ImmunoDépression Acquise)
- Les progrès → Trithérapie
- Pas de vaccin disponible, La prévention +++

# Prise en charge VIH/SIDA



- Problème multisectoriel
- Prise en charge globale, **multidisciplinaire**
- Nécessite la mobilisation des ressources sanitaires, sociales et communautaires

# Par qui ?

- Médecins
- Infirmiers
- Assistantes sociales
- PVVIH
- Psychologues
- Sociologues
- Volontaires
- Toute personne formée en counseling
- etc..

# Comment?

## Étapes du conseil pré-test et post-test

### Accompagner le patient

S'il est séronégatif le renforcer dans sa séronégativité

S'il est séropositif lui assurer :

### Prise en charge psychoaffective

Développer un plan d'action individuel avec le patient sur sa qualité de vie

### Prise en charge socio économique

protection de l'emploi/logement, droits des patients

activités génératrice de revenus

soutien matériel et spirituel

environnement non stigmatisant

### Prise en charge médicamenteuse

### Prise en charge nutritionnelle



# Traitement Antirétroviral

# Infection VIH : les progrès thérapeutiques

## Les bonnes nouvelles



Les traitements permettent d'envisager une durée de vie de 20-30 ans et plus



On sait de mieux en mieux quand traiter :

- pas trop tard : avant destruction du système immunitaire et avant les IO
- pas trop tôt : exposition inutile au traitement

# Infection VIH : les progrès thérapeutiques

## Les bonnes nouvelles



Sur le plan thérapeutique : 5 familles, + eurs molécules disponibles

NRTI

NNRTI

IP

I.F T20

Anti-integrase

En investigation: Inhibiteurs de récepteurs



Les traitements ont évolué

- Simplification
- traitements combinés
- traitements une fois /jour

# Infection VIH : Actualités thérapeutiques

## Les moins bonnes nouvelles

 Impossibilité d'éradiquer le virus de l'organisme avec les stratégies actuelles

➔ traitement à vie nécessaire

 Ces traitements, efficaces, ont des **inconconvénients parfois majeurs** au long cours :

- il faut comprendre leur mécanisme
- il faut essayer de prévenir leur apparition

# Infection VIH : Actualités thérapeutiques

## Les moins bonnes nouvelles



Si on laisse se multiplier le virus, il devient progressivement résistant aux médicaments

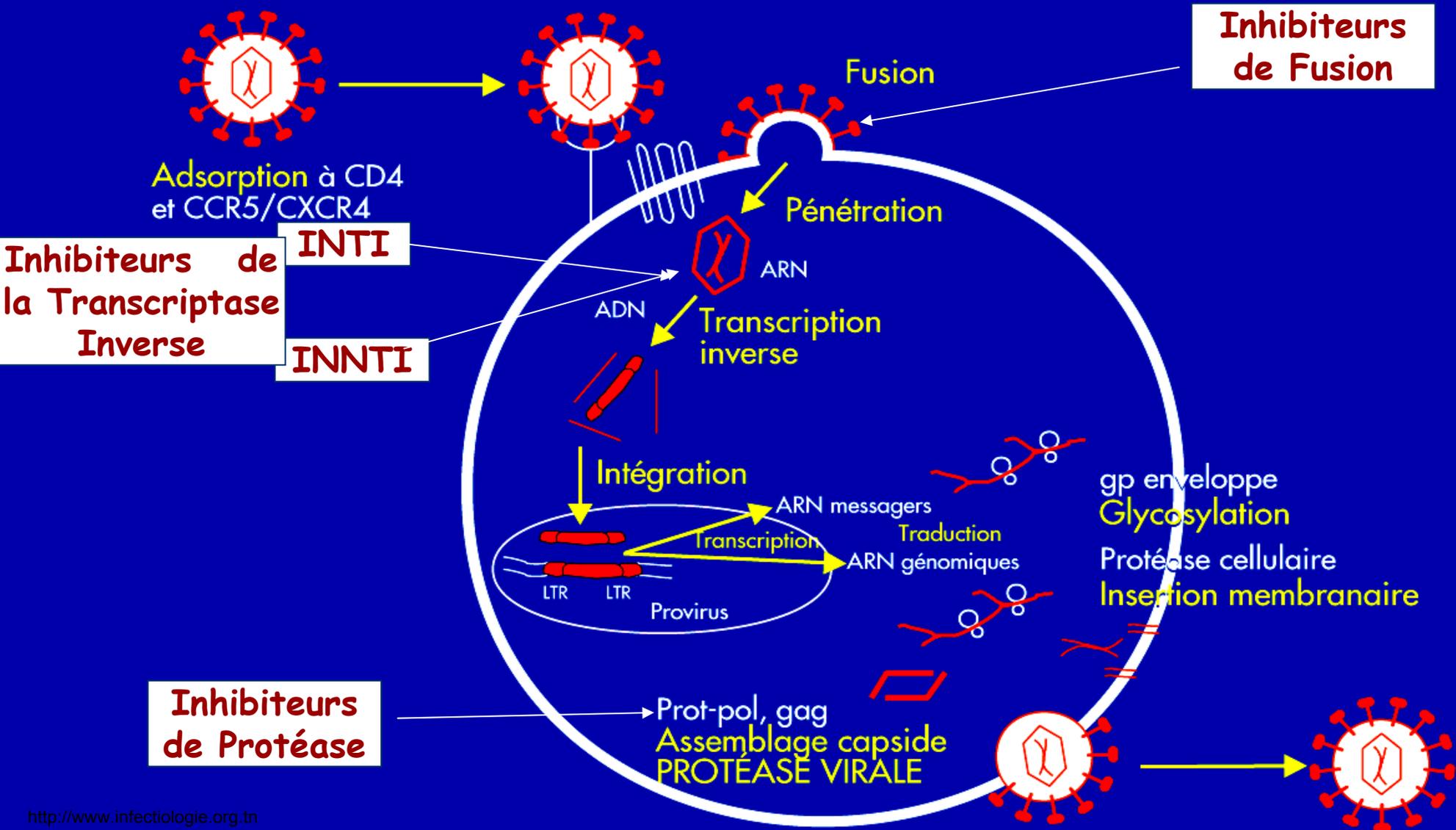


Mécanisme de Rce ?

- Au début : traitement mal suivi
- Ensuite : traitement pas assez efficace

➔ Mais la résistance n'est pas une fatalité, tout faire pour empêcher le virus de se répliquer sous traitement

# Cibles des médicaments actuels



# Molécules ARV disponibles en Tunisie

## Analogues Nucléosidiques (NRTI)

- AZT Rétrovir®
- 3TC Epivir®
- D4T Zérit®
- DDI Videx®
- DDC Hivid®
- Abacavir Ziagen®
- Tenofovir Viread®
- FTC Emtriva®
- Téno/FTC Truvada®
- ABC/3TC Kivexa®

## Inhibiteurs Protease (IP)

- Ritonavir Norvir®
- Indinavir Crixivan®
- Saquinavir Invirase®
- Nelfinavir Viracept®
- Lopinavir Kaletra®
- Atazanavir Reyataz®
- Fosamprenavir Telzir®
- Tipranavir Aptivus®

## Inhibiteurs Non Nucléosidiques RT (INNRT)

- Nevirapine Viramune®
- Efavirenz Stocrin®\*

## Inhibiteurs fusion

Enfuvirtide T20 Fuzeon®

# L'éradication du VIH impossible

- Inaccessibilité des antirétroviraux au niveau de réservoirs constitués de cellules CD4 + latentes
- Réplication virale résiduelle

**L'éradication n'est pas l'objectif .  
On s'oriente plutôt vers l'obtention d'un état d'équilibre  
immuno-virologique**

# Pourquoi traiter le VIH ?

Réduire production  
1-10 milliards virus

- Réduire le risque de transmission

- Restaurer l'immunité
- Prévenir la détérioration du système immunitaire

- Prévenir la progression de la maladie VIH, IO, décès

# Principes de la thérapeutique

---

Supprimer la réplication



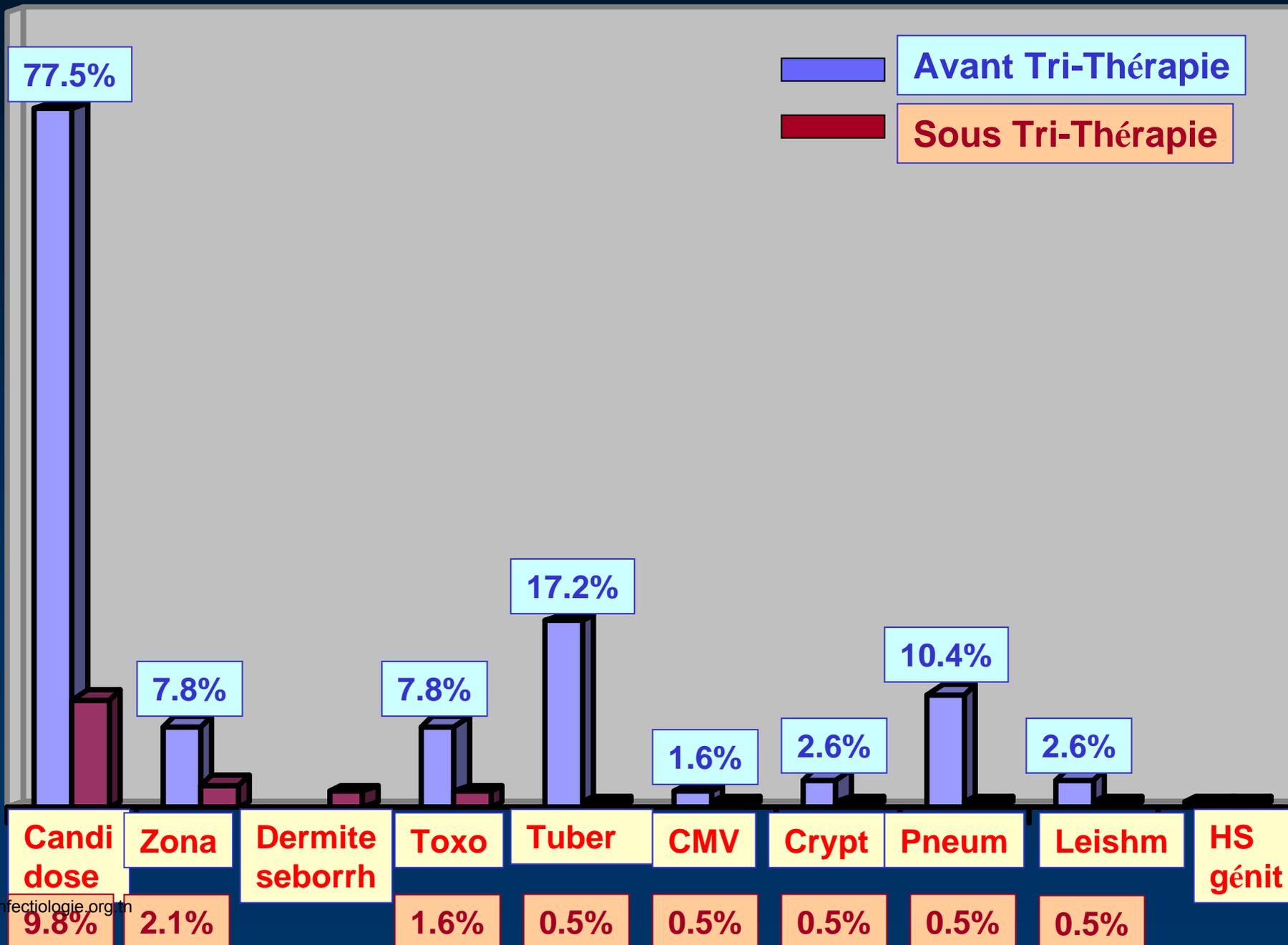
Suppression maximale

Plus basse – **cible de l'indetectabilité** - est la charge virale

- ➔ plus bas est le risque de résistance virale
- ➔ plus durable est l'efficacité du traitement
- ➔ meilleure est quantitativement et qualitativement la restauration immunitaire

Plus basse est la charge virale ➔ meilleur est le pronostic

# INFECTIONS OPPORTUNISTES



# MORTALITÉ

45.1%

251 connus / 556

AVANT Tri TTT

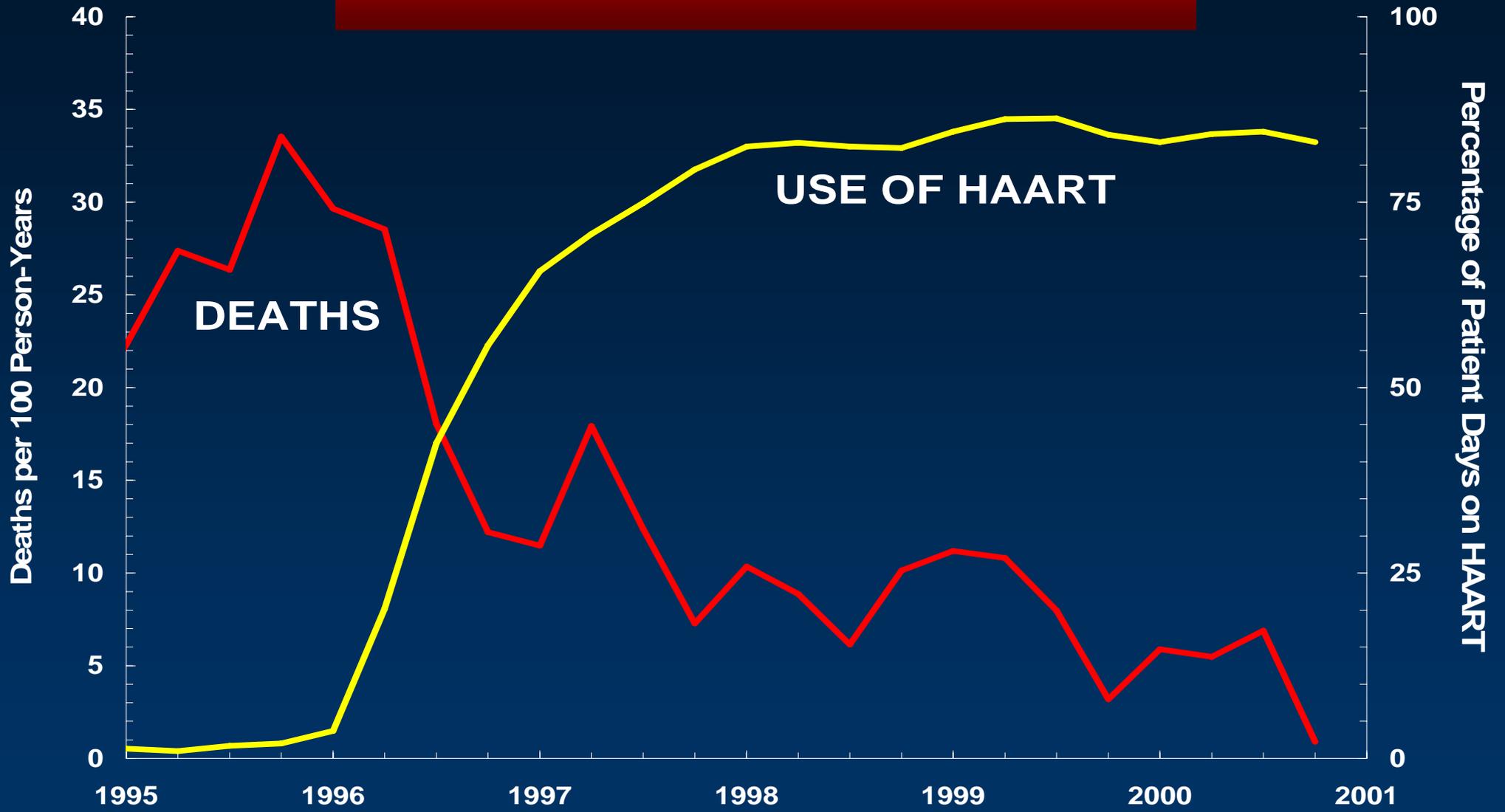
Suivis	149	78 %
Perdus de vue	27	14.1%

7.8%

15 / 191

SOUS Tri TTT

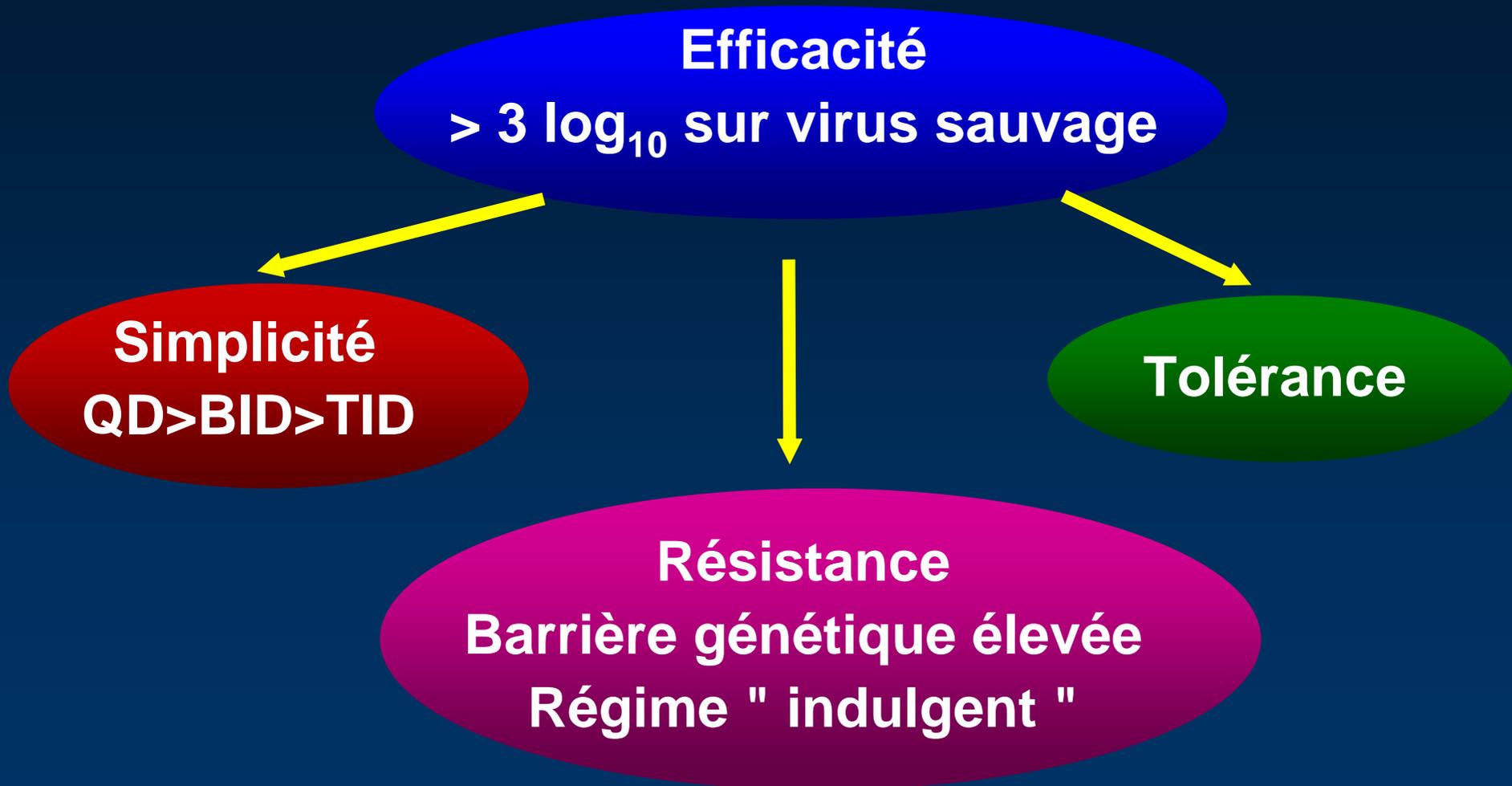
# Mortality vs. HAART Utilization



**Quel traitement initial choisir ?**

**Quelles molécules antirétrovirales ?**

# Les points clés du choix d'un traitement ARV



# Cahier des Charges d' un traitement optimal

- **Traitement efficace**
- **Le plus simple possible**
- **Très bien toléré : à court terme**
  - à moyen et long terme
- **Profil métabolique favorable**
- **Pharmacocinétique et profil de résistance indulgents**
  - haute barrière génétique de résistance
- **Monitoring facile**

# Analogues nucléosidiques de la RT (NRTI)

- **Médicaments** : AZT( Rétrovir®), 3TC (Epivir®), D4T (Zérit®), DDI (Videx®f), Abacavir (Ziagen®), AZT/3TC/ABC (Trizivir®),  
Ténofovir (Viread®) TDF/FTC ( Truvada®) ABC/3TC ( Kivexa)
- **Pouvoir ARV** : 0.5 à 1.2 log<sub>10</sub> : parmi les plus puissants : Ténofovir/Abacavir
- **Résistance** :
  - 3TC : rapide (M184V)
  - TAMs ‘ AZT, D4T- résistance croisée, progressive
- **Effets secondaires** :
  - immédiats :
    - AZT : anémie
    - DDI, D4T : neuropathie, pancréatite
    - Ténofovir : tubulopathie
  - long-terme :
    - atteinte mitochondriale, neuropathie, ↗ lactates, cardiomyopathie
    - rôle dans la lipodystrophie (D4T/AZT/...)
- **Production** : facile ; génériques disponibles

# Inhibiteurs non nucléosidiques de la RT (NNRTI)

- **Médicaments** : Névirapine (Viramune®), Efavirenz (Sustiva®)
- **Pouvoir ARV** : - 1 à 1.5  $\log_{10}$
- **Résistance** :
  - très facile+++
  - très haut niveau (↗ CI50 x 25 à 50)
  - très croisée
- **Effets secondaires** :
  - immédiat : - hypersensibilité (rash++++) NVP > EFV
    - cytolyse hépatique
    - CNS (sommeil, troubles comportement)
  - long terme : pas de rôle à priori dans les complications métaboliques
- **Production** : facile ; générique disponible pour la NVP
- **A l'étude** : TMC 125, TMC 278

inconvénient majeur  
de cette famille

# Inhibiteurs de protéase (IP)

- **Médicaments** : Ritonavir (Norvir®), Indinavir (Crixivan®), Saquinavir (Invirase®), Nelfinavir (Viracept®), Amprenavir (Agenerase®), Lopinavir (Kaletra®)
- **Pouvoir pharmacologique** :
  - grande variabilité inter/intra individuel
  - interaction médicamenteuse ++++(CYP 450)
  - boosting par ritonavir (100-200 mg) +++
- **Pouvoir ARV** : - 1 à 2 log, ↗ par renforcement pharmacologique par RTV
- **Résistance** :
  - assez difficile à induire → temps + haut niveau de réplication virale
  - molécules nouvelle génération (Tipranavir, TMC114) → actives sur les résistances
- **Effets secondaires** :
  - immédiats :
    - troubles digestifs (LPV/AMP/NVP)
    - troubles urinaires sécheresse peau (IDV) ictère (Ataza)
  - long terme :
    - syndrome métabolique avec hypertriglycémie, cholestérolémie, diabète,
    - modification de la répartition des graisses

# Caractéristiques des inhibiteurs de protéases

## Grande plasticité pharmacologique :

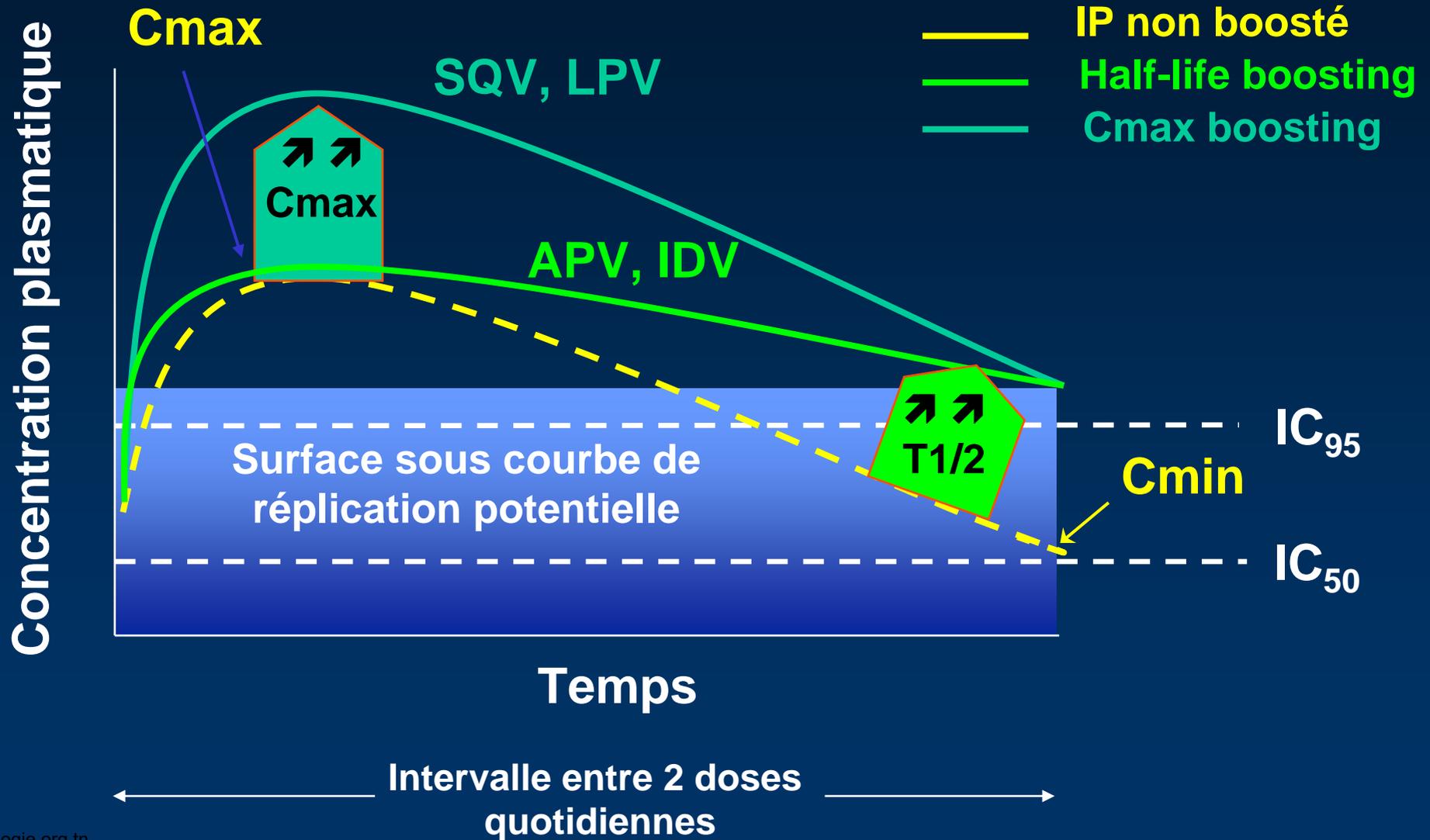
- Inducteur / inhibiteur CYP 450 → interactions positives et négatives

## Grande résistance à la résistance

- Mutations relativement lentes à apparaître , cumulatives pour ↘ activité

**Les IPs peuvent être à la fois substrats,  
inhibiteurs et inducteurs des enzymes  
des systèmes d'oxydation (CYP 450) et  
des glucuro-conjugaisons**

# Intérêt du boosting pharmacologique par le Ritonavir



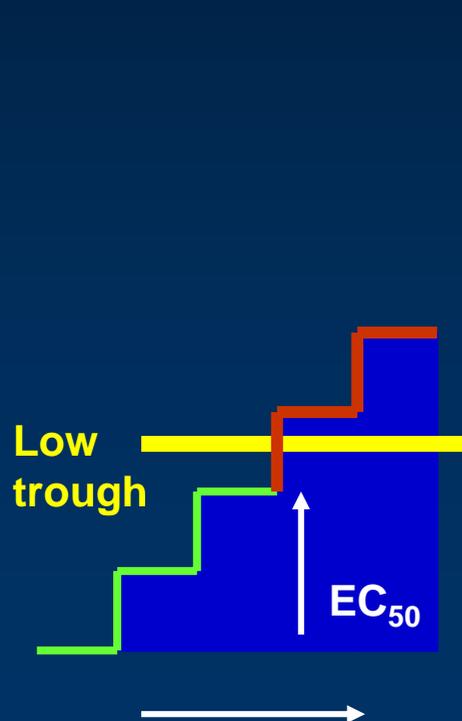
# Barrière contre la résistance : pharmacologie et génomique

## NRTIs

Small change per mutation

*BUT*

Low drug levels

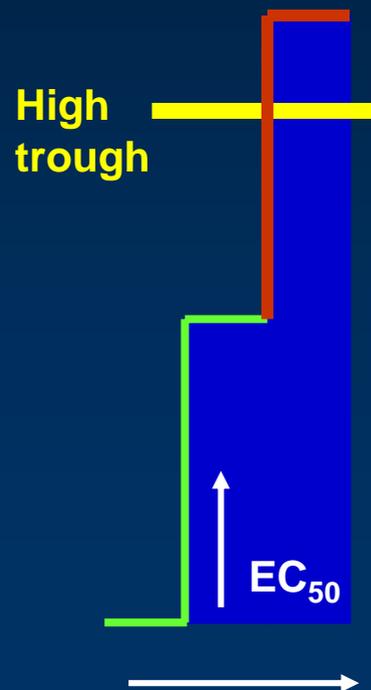


## NNRTIs

High drug levels

*BUT*

Large change per mutation

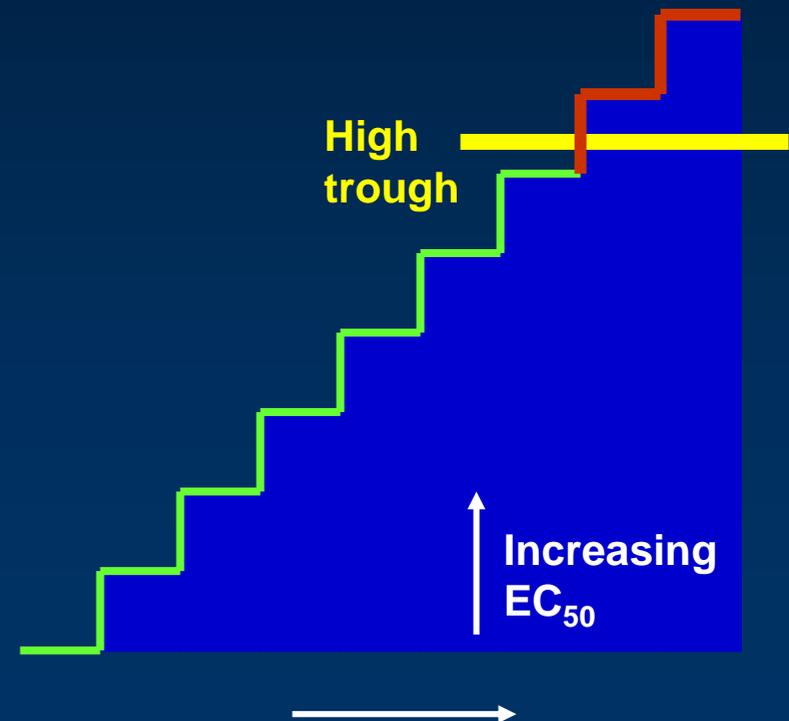


## PI

Small change per mutation

*AND*

High drug levels



Increasing number of mutations

# Toxicité des antirétroviraux

## NRTI



**Toxicité mitochondriale**



- neuropathies
- myopathies
- pancréatite
- myelotoxicité
- hépatite
- acidose lactique
- lipoatrophie (LD?)...

## Non-NRTI



**- Hypersensibilité  
- Troubles SNC**



- rash
- cytolysse
- troubles SNC

## IP



**Anomalies métaboliques**



- hyperlipidémie
- résistance insuline
- diabète
- lipodystrophie (LD?)

# Règles de la trithérapie ARV

- Début, indications
- Modalités
- Suivi et durée
- Problèmes {
  - Interactions médicamenteuses
  - Effets secondaires
  - Adhésion/Résistance ++



**ECHEC**

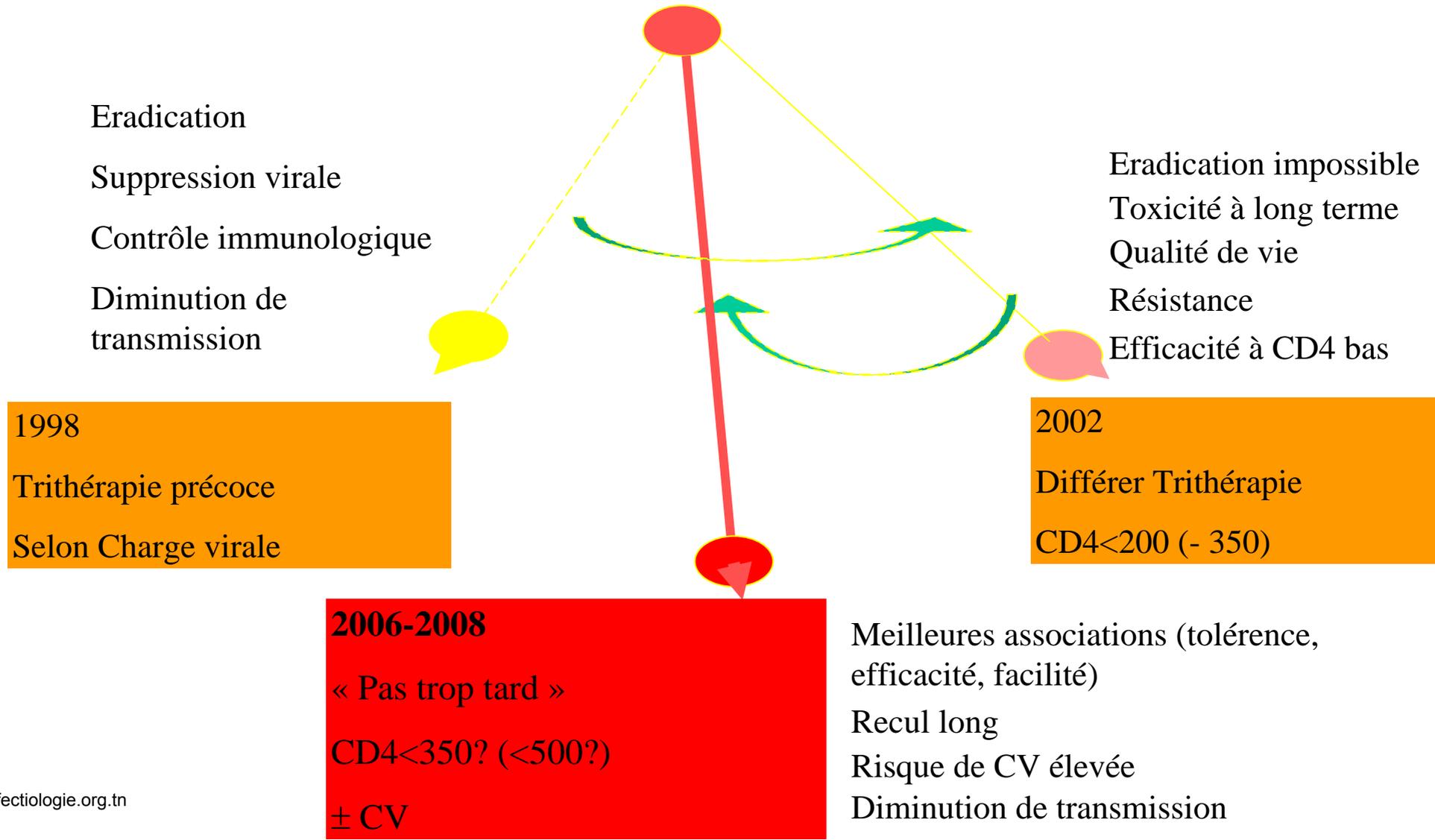
# **Quand traiter ?**

**Une question longtemps débattue  
plus consensuelle actuellement !**

# Evolution des recommandations pour l'initiation du traitement antirétroviral

- **Avant 1990** : traitement essentiellement au stade Sida /ARC chez les patients très immunodéprimés
- **1996-2000** : traitement chez le plus grand nombre :  
" lune de miel HAART "
- **2004:**
  - prise en compte toxicité / efficacité
  - traitement ARV débuté lorsque l'immunodépression est patente
- **2006-2008** traitement un peu plus précoce (réduction du nbre de prise et la toxicité)

# Date du début de trithérapie



# Indication du traitement antirétroviral

---

**Nb de CD4 et VIH RNA**

**Traitement**

**Symptomatique**

**Quelque soit la valeur**

**Recommandé**

**Asymptomatique**

**CD4 < 350 /mm<sup>3</sup>**

**Recommandé**

Lymphocytes T CD4 > 350/mm<sup>3</sup> (ou ≥ 20 %):  
(Sauf si CV > 100 000 copies/ml ou % CD4 < 15%)

Non recommandé

# Autres indications de la thérapie ARV(2)

- Primo-infection
- Accidents d'exposition au sang
- Prévention de la transmission materno-foetale

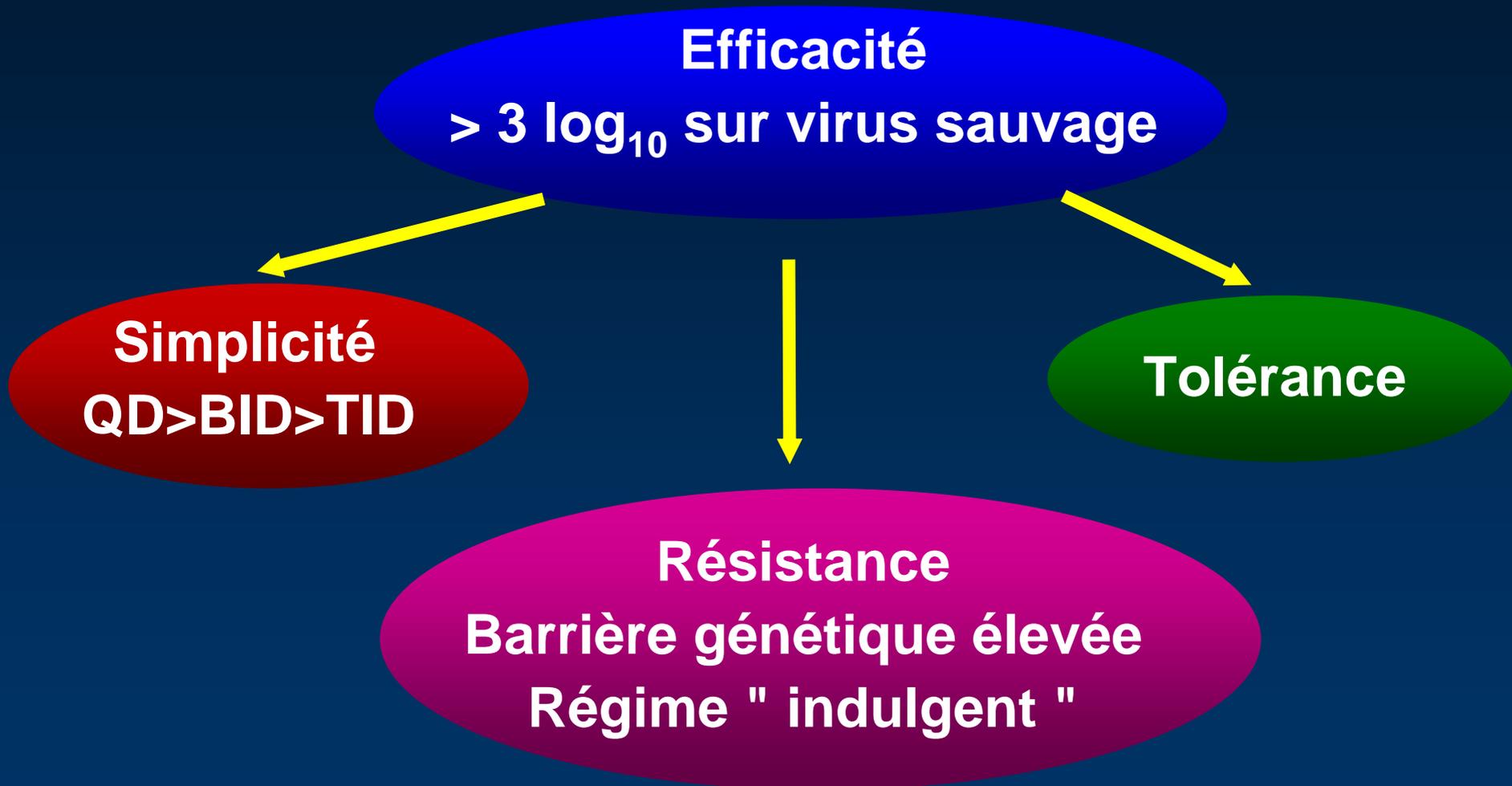
# Objectif du traitement ARV

Obtenir et maintenir:

- Une charge virale  $< 50$  copies/ml
- Un chiffre de lymphocytes CD4  $> 500/mm^3$

**Quelles stratégies thérapeutiques ?**

# Les points clés du choix d'un traitement ARV



# Stratégies thérapeutiques initiation

- 2 NRTIs + NNRTI +++
- 2 NRTIs + PI ++

## Nouveaux concepts à l'étude:

- Bithérapie d'IPs
- Monothérapie IP boostée (Lopinavir)
- IP + NNRTI

# Quel traitement ARV débuter ?

## Options à préférer

2 INTI	1 INNTI	1 IP/r
AZT ou Tenofovir ou Didanosine ou Abacavir	FTC / 3TC  EFV ou NVP	Fosamprénavir ou Indinavir/r ou Lopinavir/r ou Atazanavir/r

## Autres choix possibles

- D4T/3TC + NNRTI ou IP/r
- AZT/DDI + INNTI ou IP/r

# Stratégies antirétrovirales les plus utilisées

## 2 nucléosides

- AZT + 3TC
- tenofovir +FTC
- abacavir +3TC

+

- Lopinavir
- IP /rito • **Indinavir**
- Fosamprénavir
- Atazanavir

- INNRT • Efavirenz
- Névirapine

Abacavir: CI si patient porteur de l'allèle HLA-B57\*01

# Initiation : IP versus NNRTI

## Avantages

## Inconvénients

**IP**

- Puissance +
- Résistance plus difficile à induire

- Nb de gélules (sauf ATZ)
- 2 prises/j (sauf ATV, Fosamprénavir)
- Ritonavir boosting
- Complications métaboliques

**NNRTI**

- Simplicité
- Tolérance long - terme  
Coût modéré

- Barrière génétique résistance faible
- Résistances croisées  
↳ Pas d'indulgence si réplication virale persistante

# Associations à ne pas utiliser

	Commentaires
Zidovudine + stavudine + N <sup>(1)</sup>	Antagonisme
Stavudine + didanosine + N	Toxicité très importante (cytopathie mitochondriale, lipoatrophie, acidose lactique). Association formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et chez les patients traités par ribavirine
Stavudine + N	La stavudine est l'INTI qui expose au risque de toxicité mitochondriale le plus élevé (lipoatrophie, neuropathie...). Il est toujours possible d'utiliser en première intention un IN ayant un profil de tolérance plus favorable
Ténofovir + abacavir + lamivudine	Défaut de puissance, risque élevé de sélection de virus résistants
Ténofovir + didanosine + N	Efficacité moindre, toxicité accrue, baisse des lymphocytes CD4
2 INTI	Puissance insuffisante
1 INNTI + 1 IP	Rapport bénéfice/risque non favorable

# La problématique du traitement au long cours

**Observance**

**Durer.....**

**Résistance virus**

**Tolérance**

# Améliorer l'observance

- Information du patient
- Régime simple
- Minimiser le nb de gélules
- Assurer une excellente tolérance

**L'observance est l'élément déterminant du succès de la thérapeutique antirétrovirale**

# Toxicité des antirétroviraux

## NRTI



**Toxicité mitochondriale**



- neuropathies
- myopathies
- pancréatite
- myelotoxicité
- hépatite
- acidose lactique
- lipoatrophie (LD?)...

## Non-NRTI



**- Hypersensibilité  
- Troubles SNC**



- rash
- cytolysse
- troubles SNC

## IP



**Anomalies métaboliques**



- hyperlipidémie
- résistance insuline
- diabète
- lipodystrophie (LD?)

# Suivi clinique et biologique

Ex. recommandés

initial

CD4 > 500  
tous les 6 mois

200 < CD4 < 500  
tous les 3 mois

	initial	CD4 > 500 tous les 6 mois	200 < CD4 < 500 tous les 3 mois
NFS, plaquettes	+	+	+
Bilan hépatique	+	Selon résultat	Bilan initial
CD4	+	+	+
CV	+	+	+ et fonction de l'évolution sous ttt
Lipasémie, Glycémie Bilan lipidique	+	Selon résultat	Bilan initial
Test génotypique de résistance	+	-	-

# En pratique

- J15 – M1 : tolérance, observance
- M1 : Baisse CV  $> 1.5 - 2 \log$
- M3 :
  - Si  $< 50$  Vérifier tolérance, observance
  - Si  $> 50$ 
    - Observance  $\pm$  : réajuster
    - Observance OK : patience, contrôler, discuter

# Premier tt efficace: Stratégie de simplification

- **Améliorer la qualité de vie et favoriser l'observance**
  - **Diminuer le nombre de comprimés**
  - **Diminuer le nombre de prises**
  - **Limiter les contraintes alimentaires**
  - **S'assurer d'une bonne tolérance**

# La problématique du traitement au long cours

**Observance**

**Durer.....**

**Résistance virus**

**Tolérance**

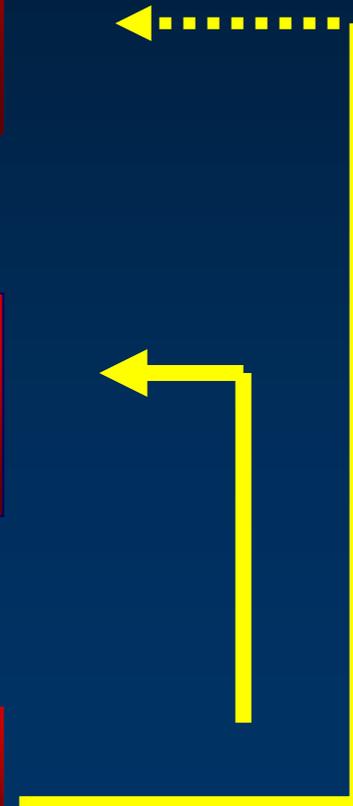
# Mécanismes de l'échec virologique

---

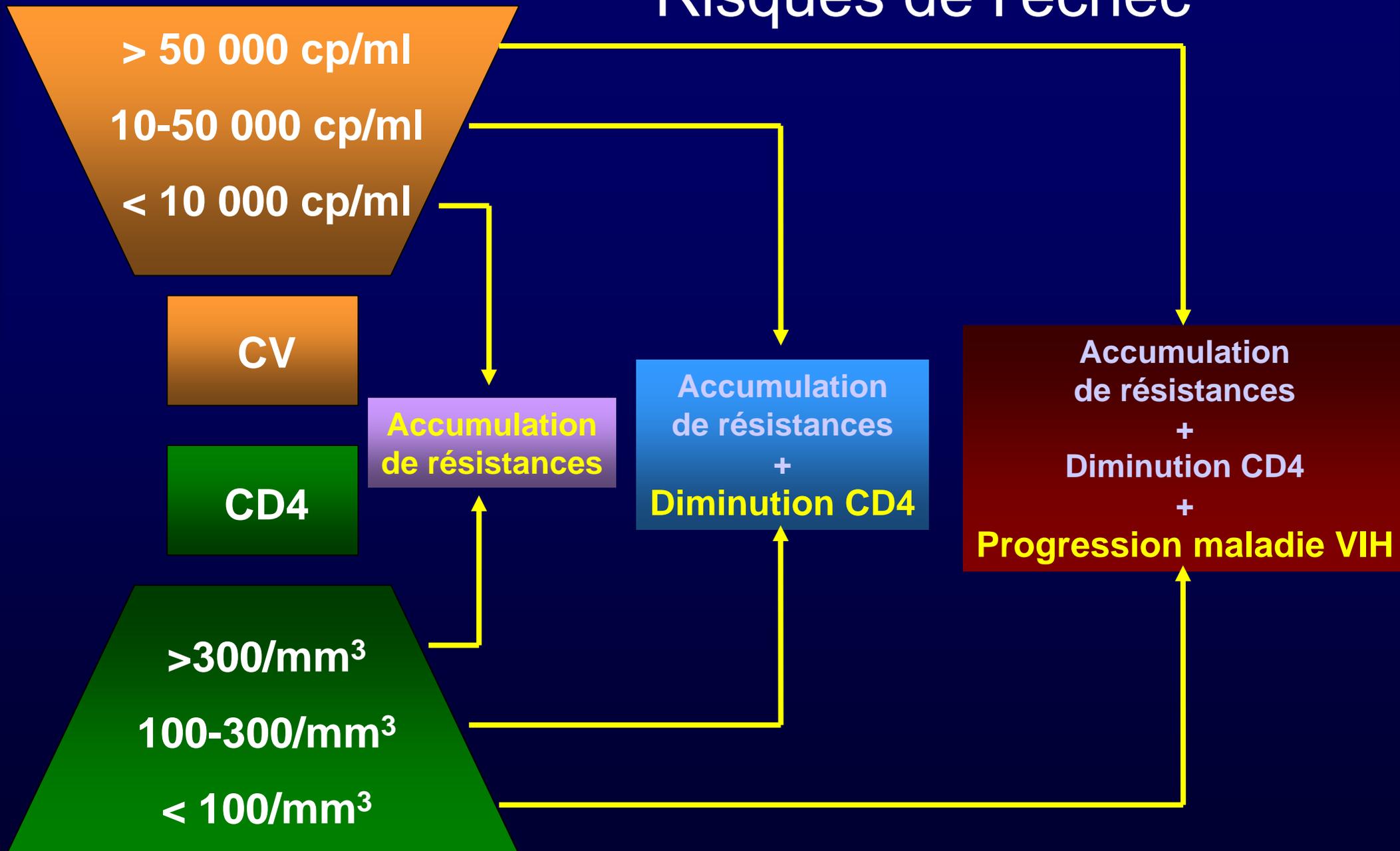
- Puissance insuffisante du traitement antirétroviral
- Adhérence faible
- Interactions médicamenteuses

Réplication virale sous ARV

Résistance



# Risques de l'échec



# Minimiser le risque de résistance

- **Ne pas laisser le virus se répliquer :**  
**CV < 50 copies/ml**
- Choisir un traitement ayant une **barrière génétique élevée à la résistance (IP > NNRTI)**
- Intervention **précoce** dès la détection de l'échec virologique pour prévenir l'accumulation de mutations de résistance

# Définitions de l'échec thérapeutique

- **L'échec clinique** : survenue de manifestations cliniques témoignant de la progression de la maladie  
(le plus souvent associé à CD4 effondrés et charge virale élevée)
- **L'échec immunologique** : absence d'ascension des CD4 malgré un traitement ARV efficace depuis au moins 6 mois
- **L'échec virologique** : situation la plus fréquente

# Définitions de l'échec thérapeutique

- **Échec primaire**

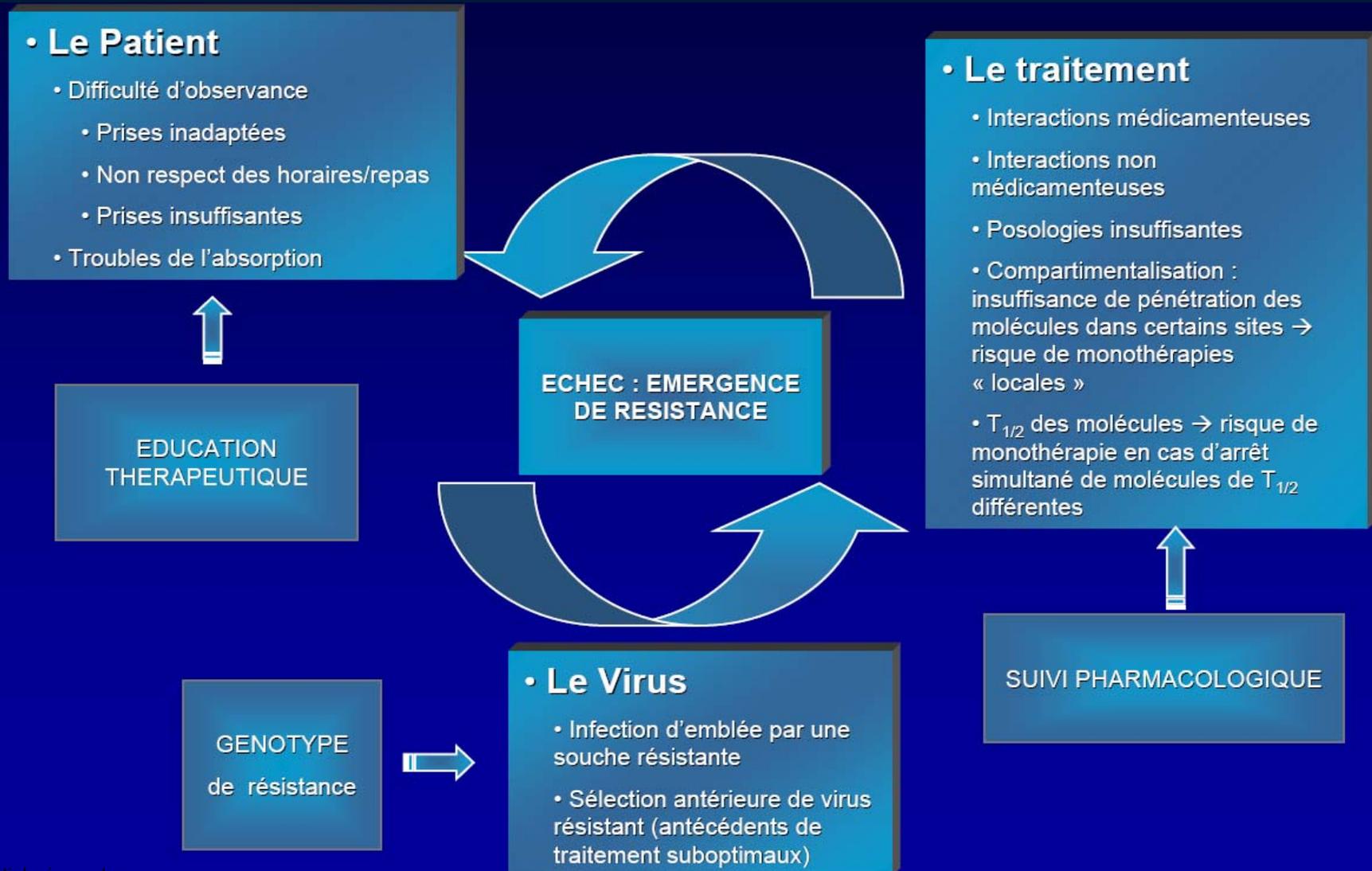
**ARN-VIH détectable malgré 4 mois de traitement**

- **Échec secondaire**

**ARN-VIH à nouveau détectable**

# Prise en charge de l'échec thérapeutique ?

# Analyse d'un échec virologique



# Analyse une situation d'échec thérapeutique

## Situation très hétérogène

- Antériorité des traitements reçus
- Intensité de la réplication virale
- Statut immunitaire
- Profil de résistance virale
- Adhérence du patient au traitement et profil de tolérance
- Accès aux nouvelles molécules

**Traitement difficile**

# Quelques principes pour affronter l'échec

- **Ecraser la CV sous le seuil de détection...pour**
  - cesser l'accumulation de résistance
  - arrêter ou prévenir la chute des CD4
- **Tests de résistance et dosage pharmacologique**
- **Ne pas mettre en danger une molécule «mono»**

Toujours ajouter au moins deux nouvelles molécules
- **Ne pas arrêter le traitement ARV**

(maintenir une pression de sélection)

# Gestion de l'échec virologique

- Analyse observance +++
- pharmacologie
- Charge virale basse
  - Intensification du traitement ?
  - Changement de traitement ?
- Charge virale élevée
  - Analyse du génotype de résistance
  - changement de traitement

# Conduite à tenir selon la situation

## Si le test génotypique n'est pas réalisable CV entre 50 et 500 copies/ml

- Changer INNTI par IP
- Évaluation et une optimisation de l'observance
- Dosages pharmacologiques sont souhaitables
- Une surveillance rapprochée de la charge virale est recommandée

**Si CV > 500 copies /ml**

**Faire un test génotypique de la résistance**

# En l'absence de mutation(s) de résistance sur le test génotypique

- Un défaut d'observance: analyse des causes d'inobservance, un travail d'éducation thérapeutique et d'aide à l'observance.
- Un schéma simplifié peut théoriquement aider à faciliter l'observance
- Si les dosages plasmatiques montrent des concentrations insuffisantes
  - . Arrêter les interactions
  - . Intensifier le tt

## En présence de mutation(s) de résistance sur le génotype actuel

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

- ensemble des tests génotypiques de résistance disponibles (actuel et antérieurs) ;
- historique du traitement antirétroviral ;
- tolérance et toxicité des différents antirétroviraux reçus
- charge virale plasmatique et nombre de lymphocytes CD4.

# Stratégies tt en échec virologique

Échec virologique et/ou résistance à	Traitements habituellement recommandés
INTI et INNTI	2 INTI (choisis sur génotype) + IP/r (absence d'essais cliniques)
INTI et IP/r	<i>Choix préférentiels</i> 2 INTI (choisis sur génotype) + [ATV/r ou FPV/r ou LPV/r], selon génotype [111, 112] 2 INTI (choisis sur génotype) + INNTI (à condition que les 2 INTI choisis soient « pleinement actifs ») <i>Alternative (surtout au-delà du 2<sup>e</sup> échec)</i> 2 INTI (choisis sur génotype) + [LPV/r ou FPV/r] + INNTI (nécessité de dosage pharmacologique)
INTI et INNTI et IP/r	Enfuvirtide + IP/r ± INTI (selon génotypes actuel et antérieurs et historique) <i>Choix IP/r</i> : IP/r actif selon le résultat du génotype de résistance ; surtout TPV/r ou DRV/r si résistance certaine ou possible aux autres IP/r

# Principes: échec avec multi-résistance

- Si mutation M184V: maintien de 3TC ou FTC (activité antivirale résiduelle)
- Si multirésistance aux INTI (M184V +  $\geq 4$  TAM): maintien d'un ou de plusieurs INTI (3TC, ABC ou TDF et/ou AZT): bénéfique
- Si aucun ou au maximum un médicament est actif:
  - . éviter d'utiliser la seule molécule active restante
  - . Essai thérapeutique
  - . garder le même tt (si  $CD4 > 200/mm^3$ ),
  - . recyclage (si  $CD4 < 200/mm^3$ )

# Conclusion



- Maladie chronique: ARV
- Pas d'éradication
- Pb de tolérance, d'observance et d'échec
- Absence vaccination
- Prévention (comportements à risques) +++