

Février 2002

La thérapie antirétrovirale

pour les adultes infectés
par le VIH

Guide pour
les professionnels
de la santé du Québec

Québec 



La thérapie **antirétrovirale**

pour les adultes infectés
par le **VIH**

● Guide pour
les professionnels
de la santé du Québec

Santé
et Services sociaux

Québec 

Le présent document est une adaptation des lignes directrices des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) d'Atlanta sur l'utilisation des médicaments antirétroviraux chez les adultes et les adolescents infectés par le VIH, datées de février 2002 et publiées en mai 2002 (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 51, n° RR-07, 17 mai 2002), et qui peuvent être consultées dans le site Web suivant : www.hivatis.org

Édition :

**Direction des communications du ministère de la Santé
et des Services sociaux**

Pour obtenir un exemplaire du présent document,
faites parvenir votre commande :

- par courriel : communications@msss.gouv.qc.ca
- ou par la poste : Ministère de la Santé et des Services sociaux
Direction des communications
1075, chemin Sainte-Foy, 16^e étage
Québec (Québec) G1S 2M1

Le présent document est disponible à la section **Sujets (MTS-VIH-sida)**
du site Web du ministère de la Santé et des Services sociaux dont
l'adresse est : www.msss.gouv.qc.ca

Dépôt légal

Bibliothèque nationale du Québec, 2002

Bibliothèque nationale du Canada, 2002

ISBN 2-550-39541-7

© Gouvernement du Québec

Toute reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée,
à condition que la source soit mentionnée.

GROUPE DE TRAVAIL ET DE RÉDACTION

Pour l'élaboration du présent document, le Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH a formé un groupe de travail et de rédaction composé des personnes suivantes :

Docteur Jean-Guy Baril*
médecin

Clinique médicale du Quartier Latin,
Montréal

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre hospitalier
de l'Université de Montréal,
Hôpital Saint-Luc

Centre québécois de coordination
sur le sida, ministère de la Santé
et des Services sociaux

Madame Colette Bisailon*
pharmacienne
Pharmacie Colette Bisailon, Montréal

Docteur Pierre Côté*
médecin

Clinique médicale du Quartier Latin,
Montréal

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre hospitalier
de l'Université de Montréal,
Hôpital Saint-Luc

Docteur Patrice Junod*
médecin

Clinique médicale du Quartier Latin,
Montréal

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre hospitalier
de l'Université de Montréal,
Hopital St-Luc

Monsieur Christian LaForce*
directeur

Comité des personnes atteintes du VIH
(CPAVIH), Montréal

Docteur Richard Lalonde*
interniste infectiologue

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre universitaire de santé
McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal

Docteur Normand Lapointe*
pédiatre et immunologue

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Hôpital Sainte-Justine, Centre
maternel et infantile sur le sida, Montréal

Docteur John MacLeod
médecin

Clinique médicale Goldberg,
LeBlanc et Rosengren,
Montréal

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre universitaire de santé
McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal

Madame Nicole Marois*
agente de recherche et de planification

Centre québécois de coordination
sur le sida, ministère de la Santé
et des Services sociaux

* Membre du Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH.

Docteur Clément Olivier*
médecin

Clinique médicale L'Actuel, Montréal
Centre québécois de coordination
sur le sida, ministère de la Santé
et des Services sociaux

Docteure Danielle Rouleau*
microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre hospitalier
de l'Université de Montréal,
Hôpital Saint-Luc et Hôpital Notre-Dame

Madame Rachel Therrien*
pharmacienne

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre hospitalier
de l'Université de Montréal,
Hôtel-Dieu de Montréal

Docteur Émil Toma*
microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre hospitalier
de l'Université de Montréal,
Hôtel-Dieu de Montréal

SECRÉTARIAT

Madame Michèle Joncas

Madame Lise Leblanc

Madame Louise Vermette

MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE
DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

Docteur Jean-Guy Baril

Docteur Michel G. Bergeron

microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre hospitalier universitaire
de Québec

Madame Colette Bisaillon

Docteur Pierre Côté

Docteur Harold Dion

médecin

Clinique médicale L'Actuel, Montréal
président du Collège québécois des
médecins de famille

Docteur Patrice Junod

Monsieur Christian LaForce

Docteur Richard Lalonde

Docteur Normand Lapointe

Docteur Roger LeBlanc

médecin

Clinique médicale Goldberg,
LeBlanc et Rosengren,
Montréal

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre universitaire de santé
McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal

Monsieur Roger Le Clerc

directeur général

Coalition des organismes communautaires
québécois de lutte contre le sida
(COCQ-Sida)

Madame Nicole Marois

Docteur Clément Olivier

Docteure Danielle Rouleau

Madame Rachel Therrien

Docteur Émil Toma

Docteur Benoît Trottier

médecin

Clinique médicale L'Actuel, Montréal

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre hospitalier
de l'Université de Montréal,
Hôpital Saint-Luc

Docteur Chris Tsoukas

interniste immunologue

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre universitaire de santé
McGill, Hôpital général de Montréal

Docteur Karl Weiss

microbiologiste infectiologue

Association des médecins
microbiologistes infectiologues du Québec
Hôpital Maisonneuve-Rosemont,
Montréal

Après de nombreuses années de lutte contre le sida, force est de constater que la prévention et les traitements ne nous ont pas permis d'éradiquer le virus de l'immunodéficience humaine ni d'éliminer sa transmission dans la population.

Toutefois, nous pouvons désormais nous considérer en meilleure position pour freiner l'évolution de l'infection et améliorer de manière significative la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH. Ces résultats encourageants sont dus aux effets spectaculaires obtenus grâce à l'application de la thérapie antirétrovirale par des cliniciens qui ont su développer leur expertise et sont de plus en plus expérimentés dans le suivi biomédical de ces personnes.

Nous devons reconnaître que la prise en charge médicale des personnes atteintes du VIH est complexe en raison notamment de la diversité des traitements, de la toxicité de ces traitements et des interactions médicamenteuses qui se produisent fréquemment. Les interventions dans ce domaine ne peuvent donc être optimales sans une formation médicale continue et un partenariat entre les professionnels de la santé.

Le présent guide sur la thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH a été élaboré par un comité d'experts québécois tant dans la perspective de fournir une information scientifique à jour pour le traitement de l'infection que dans celle de promouvoir le recours aux différentes ressources spécialisées et la collaboration à l'intérieur d'un réseau de soins.

INTRODUCTION	13
1 L'UTILISATION DE LA CHARGE VIRALE PLASMATIQUE ET DE LA NUMÉRATION LYMPHOCYTAIRE CD4 DANS LA GESTION DE LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE ...	14
2 L'UTILISATION DES TESTS DE RÉSISTANCE DU VIH AUX ANTIRÉTROVIRAUX DANS LA GESTION DE LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE	17
3 LES PRINCIPES DE LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE	18
4 L'INFECTION AIGUË PAR LE VIH	20
5 LES TROIS CLASSES D'ANTIRÉTROVIRAUX	21
6 QUAND COMMENCER LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE?	22
6.1 Le traitement des patients sidéens et des patients symptomatiques	22
6.2 Le traitement des patients asymptomatiques	23
6.2.1 Les avantages d'une thérapie antirétrovirale pour un patient asymptomatique	24
6.2.2 Les risques d'une thérapie antirétrovirale pour un patient asymptomatique	24
6.2.3 Les facteurs à prendre en compte dans l'instauration de la thérapie antirétrovirale pour un patient asymptomatique	25
6.2.4 Quand commencer la thérapie antirétrovirale pour un patient asymptomatique?	25
6.3 Le traitement des femmes enceintes	26
6.3.1 La femme enceinte n'ayant jamais reçu de thérapie antirétrovirale	26
6.3.2 La femme recevant une thérapie antirétrovirale lorsqu'elle devient enceinte	26
6.3.3 La femme en travail n'ayant pas reçu de thérapie antirétrovirale préalable ..	27
6.3.4 L'enfant né d'une mère n'ayant pas reçu de thérapie antirétrovirale durant la grossesse et en intrapartum	27

7	LA MODIFICATION DES THÉRAPIES ANTIRÉTROVIRALES	28
7.1	La substitution des inhibiteurs de la protéase par l'éfavirenz ou l'abacavir	28
7.2	L'intensification de la thérapie	28
7.3	La thérapie de sauvetage	29
7.3.1	L'échec thérapeutique	29
7.3.2	Démarche à suivre en cas d'échec virologique	30
7.3.3	Échec à une monothérapie ou à une double thérapie à base d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	31
7.3.4	Échec à une thérapie antirétrovirale puissante sans inhibiteur de la protéase	31
7.3.5	Échec à une thérapie antirétrovirale puissante comprenant un ou des inhibiteurs de la protéase	32
8	L'OBSERVANCE DU TRAITEMENT	35
9	LES COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES DES ANTIRÉTROVIRAUX	36
10	LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	37
10.1	Les interactions pharmacodynamiques	37
10.2	Les interactions pharmacocinétiques	37
10.2.1	Les interactions pharmacocinétiques liées à l'absorption des médicaments	38
10.2.2	Les interactions pharmacocinétiques liées au métabolisme	38
10.3	L'induction et l'inhibition du CYP 450	39
10.4	La glycoprotéine-P	40

Liste des tableaux

Tableau 1	
Classification de l'infection par le VIH	42
Tableau 2	
Pourcentage de patients qui développent le sida en trois ans ou en six ans	43
Tableau 3	
Indications relatives au test de mesure de la charge virale pour les adultes infectés par le VIH	43
Tableau 4	
Combinaisons d'antirétroviraux possibles dans le traitement de l'infection par le VIH	44
Tableau 5	
Avantages et désavantages des différentes combinaisons d'antirétroviraux	45
Tableau 6	
Résumé des études cliniques portant sur des thérapies de première ligne efficaces ...	46
Tableau 7	
Résumé des études portant sur des thérapies de sauvetage	47
Tableau 8	
Interactions médicamenteuses entre les différents antirétroviraux	48
Tableau 9	
Interactions entre les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et d'autres médicaments ou substances	54
Tableau 10	
Interactions entre les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et d'autres médicaments ou substances	58
Tableau 11	
Interactions entre les inhibiteurs de la protéase (IP) et d'autres médicaments ou substances	62
Tableau 12	
Principales caractéristiques des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)	70

Tableau 13	
Principales caractéristiques de l’hydroxyurée	72
Tableau 14	
Principales caractéristiques des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	73
Tableau 15	
Principales caractéristiques des inhibiteurs de la protéase (IP)	74
Tableau 16	
Posologies les plus fréquentes des principales combinaisons comprenant deux inhibiteurs de la protéase, ou un ou deux inhibiteurs de la protéase et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse	76
Annexes	
Annexe 1	
Ressources spécialisées sur le VIH-sida	80
Annexe 2	
Quelques sites Internet sur le VIH-sida	84
BIBLIOGRAPHIE	87

Le présent document¹, préparé par un sous-groupe de travail du Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH sous la responsabilité du Centre québécois de coordination sur le sida, contient des recommandations pour l'utilisation des médicaments antirétroviraux dans le traitement des adultes infectés par le VIH, y compris les femmes enceintes. On y propose notamment des stratégies thérapeutiques qui s'appuient sur la connaissance de plus en plus grande de la pathogenèse de l'infection par le VIH ainsi qu'une démarche à suivre pour implanter ces stratégies tout au cours de l'évolution de l'infection.

Chaque recommandation est accompagnée d'un code de classification composé d'une lettre et d'un chiffre romain. La lettre indique la force de la recommandation, basée sur l'opinion des experts qui composent le comité consultatif, alors que le chiffre fait référence au fondement de la recommandation. Ainsi, les recommandations fondées sur des essais cliniques qui ont pour objectif de mesurer des paramètres cliniques sont différentes de celles basées sur des essais cliniques qui mesurent des paramètres biologiques comme la charge virale plasmatique ou la numération lymphocytaire CD4. Lorsqu'on ne dispose pas d'essais cliniques probants, les recommandations sont alors basées sur l'opinion d'experts qui connaissent bien la littérature scientifique.

Voici les codes de classification et leur signification :

FORCE DE LA RECOMMANDATION

- A** Élevée ; devrait toujours être offert
- B** Modérée ; devrait habituellement être offert
- C** Optionnelle
- D** Ne devrait généralement pas être offert
- E** Ne devrait jamais être offert

FONDEMENT DE LA RECOMMANDATION

- I** Au moins un essai clinique randomisé avec des paramètres cliniques
- II** Essais cliniques avec des paramètres biologiques
- III** Opinion d'experts

Le document porte sur les aspects suivants : l'utilisation de la charge virale plasmatique et de la numération lymphocytaire CD4 ; l'utilisation des tests de résistance du VIH aux antirétroviraux ; les principes de la thérapie antirétrovirale ; le traitement de l'infection aiguë ; les trois classes d'antirétroviraux ; quand et comment commencer la thérapie ; quand et comment modifier la thérapie ; quand et pourquoi interrompre la thérapie ; l'observance du traitement ; les interactions médicamenteuses et les complications métaboliques.

1. Le document consiste en une adaptation des lignes directrices des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) d'Atlanta sur l'utilisation des médicaments antirétroviraux chez les adultes et les adolescents infectés par le VIH (www.hivatis.org).

LA CHARGE VIRALE PLASMATIQUE ET DE LA NUMÉRATION LYMPHOCYTAIRE CD4 DANS LA GESTION DE LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE

La décision de commencer ou de modifier une thérapie antirétrovirale devrait être basée sur le monitoring des paramètres biologiques que sont la charge virale plasmatique du VIH et la numération lymphocytaire CD4, de même que sur l'évaluation de la condition médicale de la personne infectée par le VIH. La mesure des deux paramètres biologiques fournit au médecin traitant l'information nécessaire sur les statuts virologique et immunologique des personnes infectées par le VIH et sur la progression de l'infection vers le sida (voir le tableau 2).

Le test de la charge virale mesure la quantité d'ARN du VIH dans le plasma. Cette mesure est un indicateur de l'ampleur de la réplication du VIH responsable de la destruction des lymphocytes CD4 et elle permet l'évaluation de l'efficacité des thérapies antirétrovirales. Au Québec, la mesure quantitative de la charge virale plasmatique est faite à l'aide de la méthode b DNA (Chiron), qui consiste en une amplification du signal viral détecté à l'aide d'une sonde d'ADN ramifié. Le seuil de détection du test utilisé est de 50 copies d'ARN viral par millilitre de plasma.

La mesure de la charge virale plasmatique devrait être effectuée au moment du diagnostic d'infection par le VIH et tous les trois ou quatre mois chez les personnes non traitées (voir le tableau 3). La numération lymphocytaire CD4, quant à elle, devrait être effectuée au moment du diagnostic d'infection par le VIH et aux trois à six mois par la suite (AIII). Ces intervalles suggérés entre les tests doivent cependant être adaptés à l'évolution clinique ou biologique de chaque personne infectée. La mesure de la charge virale plasmatique devrait être effectuée immédiatement avant le début d'une thérapie antirétrovirale et deux à huit semaines plus tard (AIII). Cette dernière mesure vise à permettre au clinicien d'évaluer l'efficacité de la thérapie antirétrovirale, puisque la charge virale de la majorité des patients qui observent avec rigueur un régime thérapeutique puissant devrait diminuer d'au moins 1,0 log (10 fois) après deux à huit semaines de traitement. La charge virale continue par la suite à décliner et devient indétectable (inférieure à 50 copies/ml) le plus souvent après seize à vingt semaines de traitement.

La réponse virologique est dépendante des facteurs suivants :

- la numération lymphocytaire CD4 initiale ;
- la charge virale plasmatique initiale ;
- la puissance du régime thérapeutique choisi ;
- l'observance du traitement ;

- l'exposition antérieure à d'autres antirétroviraux ;
- la présence d'une infection opportuniste, quelle qu'elle soit.

Ces différences individuelles doivent être prises en considération lorsqu'on mesure l'efficacité d'une thérapie. Toutefois, l'absence d'une réponse virologique d'au moins 1,0 log devrait conduire le clinicien à poser les actions suivantes :

- évaluer l'observance du traitement par le patient ;
- éliminer la malabsorption éventuelle d'un médicament ;
- envisager de répéter la mesure de la charge virale pour vérifier l'absence de réponse ;
- considérer une modification du régime thérapeutique.

Une fois le patient sous thérapie antirétrovirale, la mesure de la charge virale plasmatique devrait être effectuée tous les trois ou quatre mois afin d'évaluer la persistance de l'efficacité du traitement antirétroviral (AII). Une thérapie antirétrovirale efficace devrait faire diminuer la charge virale sous le seuil de détection de 50 copies/ml après six mois. Les résultats d'essais cliniques démontrent ultimement qu'une charge virale plasmatique sous le seuil de détection est associée à une suppression durable de la réplication virale, comparative-ment à une charge virale entre 50 et 500 copies par millilitre de plasma. Si la charge virale plasmatique demeure détectable après seize à vingt semaines de traitement, sa mesure devrait être répétée pour confirmer ce résultat et une modification de la thérapie devrait être envisagée selon les critères définis dans la septième partie du présent document (BIII).

Pour la femme enceinte, il est recommandé de mesurer la charge virale chaque trimestre car le niveau plasmatique du VIH-I est en corrélation avec le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant. L'objectif virologique à l'accouchement est d'atteindre une charge virale inférieure à 50 copies/ml, mais la diminution du niveau de réplication virale plasmatique n'est pas le facteur unique associé à la réduction de la transmission de la mère à l'enfant.

Lorsque la décision d'entreprendre une thérapie antirétrovirale est prise, la numération lymphocytaire CD4 et la mesure de la charge virale plasmatique devraient idéalement être effectuées à deux reprises pour confirmer l'exactitude des résultats obtenus (BIII). Toutefois, pour les personnes dont l'infection par le VIH est à un stade avancé, la thérapie antirétrovirale devrait généralement être amorcée après la première mesure de la charge virale afin d'éliminer l'effet néfaste potentiel d'un retard du traitement.

Il est recommandé d'attendre quatre semaines après le traitement d'une infection concomitante, la résolution d'une infection symptomatique (ex. : influenza, récurrence d'herpès) ou une vaccination avant de procéder à la mesure de la charge virale plasmatique. Il est aussi recommandé de toujours utiliser la même technique de mesure de la charge virale et le même laboratoire afin d'éviter une variabilité des résultats qui pourrait être liée à des facteurs techniques comme la qualité de l'échantillon et les caractéristiques du test utilisé. Une variation égale ou inférieure à 0,5 log (3 fois) est possible et acceptable pour un adulte infecté par le VIH et médicalement stable.

Une diminution significative de la numération lymphocytaire CD4 consiste en une diminution de 30 % (si $CD4 > 100$ cellules/ μ l) et de 10 % (si $CD4 < 100$ cellules/ μ l) du nombre absolu de lymphocytes CD4 et une réduction d'au moins 3 % du pourcentage de cellules initialement mesuré.

Une discordance entre la numération lymphocytaire et la charge virale peut survenir ; elle a été observée chez 20 % des patients d'une cohorte. Une telle discordance peut être liée à un certain nombre de facteurs influençant la mesure de la charge virale plasmatique. Elle peut rendre difficiles les décisions de nature thérapeutique.

TESTS DE RÉSISTANCE DU VIH AUX ANTIRÉTROVIRAUX DANS LA GESTION DE LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE

L'utilisation des tests de résistance du VIH aux antirétroviraux est devenue une pratique courante dans la gestion de la thérapie antirétrovirale. Plusieurs études menées auprès de patients ayant déjà fait l'objet d'une thérapie antirétrovirale ont démontré une forte corrélation entre la présence d'une résistance du VIH aux antirétroviraux et l'impuissance des régimes thérapeutiques antirétroviraux à supprimer la réplication du VIH.

Deux méthodes de détermination de la résistance existent à l'heure actuelle, soit le génotypage, qui détecte les mutations présentes dans les gènes codants pour les enzymes ciblées par les médicaments (transcriptase inverse et protéase), et le phénotypage, qui mesure la capacité du VIH à croître en présence de quantités échelonnées de médicaments antirétroviraux *in vitro*. Des données prospectives provenant d'essais cliniques sur l'utilisation de tests de résistance (VIRADAPT, GART, VIRA 3001, par exemple) ont démontré que la réponse virologique à court terme peut être significativement améliorée lorsque les résultats des tests de résistance, jumelés au jugement clinique, servent à la modification d'un régime thérapeutique qui a échoué. Dès lors, les tests de résistance se révèlent un outil précieux dans la sélection d'antirétroviraux actifs lorsqu'un régime thérapeutique est modifié en raison d'un échec virologique (BII).

Parce qu'ils sont plus faciles à exécuter et qu'ils sont moins coûteux, les test génotypiques sont les plus utilisés à l'heure actuelle, même si aucune donnée ne vient appuyer la supériorité d'un type de test de résistance par rapport à l'autre dans différentes situations cliniques. Nous invitons le lecteur qui voudrait plus de détails à ce sujet à consulter le document intitulé *Utilisation médicale et interprétation des résultats des tests de résistance du VIH aux antirétroviraux – Guide pour les professionnels de la santé du Québec*. Ce document, publié en décembre 2001, a également été préparé par le Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH.

Le suivi clinique et le traitement des personnes vivant avec le VIH devraient toujours être effectués de concert avec un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments antirétroviraux. Il en va de même pour l'établissement des stratégies thérapeutiques initiales et subséquentes, qui doivent continuellement être adaptées à l'évolution rapide des connaissances et des recommandations.

La réplication active du VIH cause des dommages au système immunitaire et favorise la progression de l'infection vers le sida. Les combinaisons d'antirétroviraux actuellement disponibles peuvent ne pas éradiquer la réplication du VIH. Une réplication virale de faible niveau peut subsister même si la charge virale plasmatique est inférieure au seuil de détection.

Les objectifs des thérapies antirétrovirales sont les suivants :

- maintenir en santé aussi longtemps que possible les personnes vivant avec le VIH ;
- améliorer la qualité de vie de ces personnes ;
- réduire la morbidité et la mortalité causées par le VIH ;
- réduire la toxicité médicamenteuse ;
- prévenir la résistance du virus aux médicaments ;
- atteindre et maintenir la suppression de la charge virale plasmatique ;
- améliorer la fonction immunitaire ;
- conserver des options thérapeutiques pour le futur ;
- prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant.

L'utilisation d'une combinaison thérapeutique antirétrovirale qui supprime la réplication du VIH et maintient la charge virale sous le seuil de détection diminue le risque d'émergence de souches de VIH résistantes et retarde la progression de l'infection.

La mesure du paramètre biologique que constitue la charge virale plasmatique est essentielle dans la décision d'entreprendre ou de modifier une thérapie antirétrovirale chez les patients asymptomatiques.

Le moyen le plus sûr d'obtenir la suppression durable de la réplication du VIH est l'utilisation d'une combinaison d'antirétroviraux efficaces avec lesquels un patient n'a jamais été traité et qui ne présentent pas un profil de résistance croisée avec les antirétroviraux déjà pris par le patient.

Étant donné que les doses d'antirétroviraux recommandées produisent des concentrations avoisinant les concentrations plasmatiques minimales requises pour inhiber le VIH, chaque médicament antirétroviral utilisé en combinaison devrait être pris selon l'horaire recommandé et la posologie optimale devrait être respectée, de façon à prévenir l'échec du traitement et l'émergence de souches virales résistantes. Une corrélation directe entre l'observance du traitement antirétroviral et le résultat de la mesure de la charge virale a été constatée au cours d'essais cliniques.

Certaines interactions médicamenteuses survenant avec les antirétroviraux peuvent être défavorables, alors que d'autres, comme l'augmentation des taux sériques des inhibiteurs de la protéase par l'ajout de faibles doses de ritonavir, par exemple, peuvent être bénéfiques pour le patient.

Au besoin, les tests de résistance du VIH aux antirétroviraux devraient être demandés et interprétés avec l'aide d'un expert clinicien.

Toutes les personnes infectées par le VIH, y compris celles qui présentent une charge virale plasmatique sous le seuil de détection et celles sous thérapie, doivent être considérées comme potentiellement infectieuses et devraient recevoir un avis approprié sur les risques de transmettre et de contracter le VIH. Puisqu'une réplication virale de faible niveau peut survenir même en présence d'une charge virale plasmatique sous le seuil de détection, il existe toujours un risque de transmission du virus résistant, d'ailleurs bien documenté.

La clé du succès thérapeutique réside dans l'observance thérapeutique, puisqu'une diminution de la posologie ou encore l'arrêt d'un ou de plus d'un médicament antirétroviral peut favoriser l'émergence de souches virales résistantes aux antirétroviraux utilisés consécutivement à un arrêt temporaire du traitement, si bref soit-il. Si on doit cesser temporairement la thérapie antirétrovirale, il est préférable de cesser d'administrer tous les antirétroviraux en même temps et d'administrer les antirétroviraux de la nouvelle combinaison en même temps également.

L'apparition de symptômes et de signes liés à l'infection par le VIH au cours d'une thérapie antirétrovirale optimale constitue un échec thérapeutique.

L'infection aiguë par le VIH, ou primo-infection, survient généralement de deux à huit semaines après la transmission du VIH et peut durer de une à quatre semaines. Elle peut engendrer des symptômes et des signes chez 50 à 80 % des patients. Ces signes et symptômes peuvent s'apparenter à ceux d'une mononucléose infectieuse, ce qui rend le diagnostic d'infection aiguë difficile à établir.

Le but ultime du traitement par le régime médicamenteux en présence d'une primo-infection est d'obtenir la suppression de la réplication et de la dissémination virales afin de préserver le système immunitaire. Par contre, l'avantage théorique de la thérapie doit être évalué au regard des éléments suivants :

- les coûts ;
- la toxicité des antirétroviraux ;
- la possibilité pour le patient de développer une résistance ;
- les conséquences de la thérapie sur le recours éventuel à des thérapies de sauvetage.

Les effets bénéfiques, particulièrement des traitements précoces, n'ont pas été démontrés et le traitement utilisé en cas de primo-infection doit être considéré comme expérimental. Des données préliminaires sur cette question sont disponibles et des essais cliniques sont en cours.

La confirmation d'une infection aiguë par le VIH doit être appuyée par l'évaluation des comportements à risque et des symptômes du patient. L'infection aiguë doit être confirmée par des tests de laboratoire, soit par un test de détection de l'ARN-VIH ou de l'antigène p24 et un test de détection des anticorps anti-VIH négatif, indéterminé ou positif, soit par un test de détection des anticorps anti-VIH négatif ou indéterminé ; l'un et l'autre de ces tests doivent être suivis d'un test de confirmation positif.

Le choix d'un traitement optimal et la durée de la thérapie font l'objet d'une évaluation clinique. Plusieurs experts traitent les patients dont l'infection aiguë par le VIH est confirmée par des tests de laboratoire ; par contre, la durée optimale du traitement est inconnue et le rôle des tests de résistance n'est pas complètement clarifié. Il est toutefois généralement reconnu que le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant est plus élevé s'il y a une infection aiguë en cours de grossesse. C'est pourquoi un traitement maximal, incluant une césarienne, pourrait être considéré dans cette situation.

Il a été recommandé (CIII) que le traitement soit offert aux personnes présentant une séro-conversion au VIH depuis moins de six mois, et qu'il soit offert dans le cadre d'un essai clinique, en concertation avec un médecin expert, par l'intermédiaire du 1 800 363-4814.

Les antirétroviraux se divisent en trois classes : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et les inhibiteurs de la protéase (IP). Voici la liste des trois classes d'antirétroviraux :

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Inhibiteurs de la protéase (IP)
<ul style="list-style-type: none">• Abacavir• Didanosine• Lamivudine• Stavudine• Zalcitabine• Zidovudine	<ul style="list-style-type: none">• Delavirdine• Éfavirenz• Névirapine	<ul style="list-style-type: none">• Amprénavir• Indinavir• Lopinavir/r• Nelfinavir• Ritonavir• Saquinavir

Les tableaux 12, 14, 15 et 16 présentent chacun de ces antirétroviraux, avec la description de la forme sous laquelle ils se présentent, les posologies recommandées, leur mode d'administration ainsi que leurs principaux effets indésirables.

LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE ?

Chez les patients infectés par le VIH, l'infection peut se présenter de trois façons : l'infection symptomatique incluant le sida, telle que définie par la classification des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de 1993 (voir le tableau 1), l'infection asymptomatique et la primo-infection. Tous les patients qui présentent une infection symptomatique devraient suivre une thérapie antirétrovirale. Par contre, avant de décider de traiter ou non un patient asymptomatique, il faut prendre en considération plusieurs facteurs exposés plus loin dans le présent document.

6.1 Le traitement des patients sidéens et des patients symptomatiques

Tous les patients atteints du sida, c'est-à-dire tous ceux qui répondent aux critères établis par la classification des Centers for Disease Control and Prevention (1993), devraient suivre une thérapie, et ce, peu importe le niveau de leur charge virale ou le nombre de cellules CD4.

Tous les patients symptomatiques, mais qui n'ont pas développé le sida, c'est-à-dire tous ceux qui présentent une des conditions cliniques énoncées au tableau 1, devraient suivre une thérapie, et ce, peu importe le niveau de leur charge virale ou le nombre de cellules CD4.

La thérapie prescrite pour ces patients devrait être constituée de l'une ou l'autre des combinaisons d'antirétroviraux suivantes :

- deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur de la protéase (IP) ;
- deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et deux inhibiteurs de la protéase ;
- deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ;
- trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Le tableau 5 présente les avantages et les désavantages des différentes combinaisons d'antirétroviraux.

On ne devrait pas interrompre la thérapie des patients symptomatiques et sidéens qui développent une infection opportuniste ou un cancer, à moins qu'il y ait risque de toxicité, d'intolérance ou d'interactions médicamenteuses. De même, ces risques doivent être pris en considération lorsqu'on décide d'amorcer ou non une thérapie antirétrovirale durant un épisode aigu de maladie opportuniste.

Les patients sidéens reçoivent souvent des combinaisons thérapeutiques complexes et le potentiel d'interactions médicamenteuses et de toxicité de ces combinaisons doit être soigneusement évalué avant de choisir les antirétroviraux.

Les nombreuses interactions médicamenteuses liées au rôle du cytochrome p450 dans le métabolisme des inhibiteurs de la protéase limitent l'administration concomitante de plusieurs médicaments. Cette dernière doit donc être effectuée en concertation avec un pharmacien expert.

Les patients sidéens ne respectent pas toujours les consignes alimentaires nécessaires à l'absorption de certains antirétroviraux. La fonction hépatique de ceux qui ont une atteinte hépatique et qui reçoivent une thérapie comprenant des inhibiteurs de la protéase ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse devrait faire l'objet d'un suivi étroit et on devrait évaluer chez eux les signes et les symptômes liés à l'hépatotoxicité.

Enfin, la toxicité médullaire ou les neuropathies associées à certains antirétroviraux peuvent s'ajouter aux effets du VIH lui-même et rendre impossible l'utilisation de ces médicaments.

6.2 Le traitement des patients asymptomatiques

Les avantages de la thérapie antirétrovirale ont été bien démontrés pour les patients symptomatiques et sidéens, mais il n'en va pas de même pour le traitement des patients asymptomatiques. Bien que certains régimes thérapeutiques antirétroviraux présentement disponibles permettent la suppression de la réplication virale ou, à tout le moins, la préservation, sinon l'amélioration, de la fonction immunitaire, ces régimes, souvent complexes, présentent de nombreux effets indésirables et peuvent provoquer des interactions médicamenteuses.

Cela étant, ils nécessitent une observance quasi absolue. En conséquence, la décision de traiter un patient asymptomatique infecté par le VIH doit tenir compte de certains facteurs qui peuvent favoriser ou compromettre l'instauration d'une thérapie.

● 6.2.1 LES AVANTAGES D'UNE THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE POUR UN PATIENT ASYMPTOMATIQUE

Les arguments en faveur de l'application d'une thérapie antirétrovirale pour un patient asymptomatique sont les suivants :

- la suppression de la réplication virale ;
- la préservation de la fonction immunitaire ;
- la diminution du risque de développement de souches virales résistantes si la thérapie est suffisamment puissante ;
- la diminution du risque de toxicité médicamenteuse, puisque le patient traité est en meilleure santé ;
- la diminution de la progression de la maladie ;
- l'efficacité accrue de la thérapie avec une charge virale basse ou un nombre de cellules CD4 plus élevé que 200/ μ l ;
- la diminution du risque de transmission du VIH ;
- la réduction de la transmission de la mère à l'enfant au cours de la grossesse.

● 6.2.2 LES RISQUES D'UNE THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE POUR UN PATIENT ASYMPTOMATIQUE

Voici les facteurs restrictifs en ce qui a trait à l'instauration d'une thérapie antirétrovirale pour un patient asymptomatique :

- les effets indésirables des médicaments et leurs conséquences sur la qualité de vie ;
- le risque potentiel de développement de souches virales résistantes en dépit de l'instauration précoce d'une thérapie si celle-ci est insuffisante ou s'il y a inobservance ;

- la limitation du choix d'options thérapeutiques futures engendrée par l'utilisation des médicaments disponibles au moment de l'instauration de la thérapie;
- le manque de données quant à la durabilité de l'effet des thérapies présentement disponibles;
- le risque de transmission de souches virales résistantes;
- la toxicité à long terme de certains médicaments;
- le risque théorique d'atteinte fœtale chez la femme traitée qui devient enceinte.

● 6.2.3 **LES FACTEURS À PRENDRE EN COMPTE DANS L'INSTAURATION DE LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE POUR UN PATIENT ASYMPTOMATIQUE**

Il faut tenir compte de plusieurs facteurs au moment d'instaurer une thérapie antirétrovirale pour un patient asymptomatique :

- la volonté du patient de commencer une thérapie et sa motivation à cet égard;
- la gravité de l'atteinte de la fonction immunitaire, telle que déterminée par la numération des lymphocytes CD4;
- le risque de progression de l'infection, tel que déterminé par la charge virale et par la numération des lymphocytes CD4 (voir le tableau 2);
- les avantages et les risques d'une thérapie pour un patient asymptomatique, tels que décrits précédemment;
- la capacité d'observance par le patient du régime thérapeutique proposé.

● 6.2.4 **QUAND COMMENCER LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE POUR UN PATIENT ASYMPTOMATIQUE ?**

Le tableau suivant montre à quel moment il est indiqué de commencer une thérapie antirétrovirale pour un patient asymptomatique, en fonction de la mesure de sa charge virale et de sa numération lymphocytaire.

CD4 (cellules/ μ l)	CHARGE VIRALE (copies/ml) (b DNA)		
	< 10 000	10 000 à 30 000	> 30 000
> 500	Retarder	Retarder	Considérer
350 à 500	Retarder	Considérer	Considérer
200 à 350	Considérer	Considérer	Recommander*
< 200	Recommander*	Recommander*	Recommander*

* Les experts recommandent de traiter tous les patients dont le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 200 cellules/ μ l, sans égard à la charge virale.

6.3 Le traitement des femmes enceintes

6.3.1 LA FEMME ENCEINTE N'AYANT JAMAIS REÇU DE THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE

Si une femme enceinte n'a jamais reçu de thérapie antirétrovirale :

- le traitement est utilisé selon les mêmes principes que ceux appliqués à la femme non enceinte (sauf pour l'emploi de certains médicaments à éviter durant la grossesse, par exemple l'éfavirenz et l'hydroxyurée) ;
- la femme peut envisager de retarder le début de la thérapie antirétrovirale après la dixième ou la douzième semaine de gestation ;
- la zidovudine devrait être offerte à la mère pendant la grossesse et le travail, et au nouveau-né pendant les six premières semaines de vie.

L'ajout d'autres antirétroviraux au traitement peut être :

- discuté avec la mère et offert à certaines femmes ;
- recommandé si l'évaluation du statut médical, immunologique ou virologique, l'exige (voir les principes de la thérapie dans la troisième partie du document).

6.3.2 LA FEMME RECEVANT UNE THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE LORSQU'ELLE DEVIENT ENCEINTE

Si une femme reçoit une thérapie antirétrovirale au moment où elle devient enceinte :

- la thérapie antirétrovirale devrait être poursuivie (sauf pour l'emploi de

certains médicaments à éviter durant la grossesse, par exemple l'éfavirenz et l'hydroxyurée). Si la mère décide de cesser la thérapie au cours du premier trimestre, l'ensemble des antirétroviraux devrait être abandonné en même temps et repris par la suite ;

- si le traitement de la mère ne comporte pas de zidovudine, l'ajout de la zidovudine au traitement en cours ou le remplacement par la zidovudine d'un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse déjà utilisé est recommandé ;
- l'administration de zidovudine par voie intraveineuse durant le travail ainsi que le traitement du nouveau-né devraient être assurés.

● 6.3.3 LA FEMME EN TRAVAIL N'AYANT PAS REÇU DE THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE PRÉALABLE

Il existe quatre possibilités thérapeutiques pour la femme en travail n'ayant pas reçu préalablement de thérapie antirétrovirale :

- administrer à la mère une dose de névirapine par voie orale au début du travail et donner au nouveau-né une dose de névirapine par voie orale dans les premières 48 heures de vie ;
- administrer à la mère de la zidovudine et une dose de lamivudine par voie orale durant le travail et donner au nouveau-né de la zidovudine et de la lamivudine par voie orale pendant une semaine ;
- administrer à la mère de la zidovudine par voie intraveineuse durant le travail et donner au nouveau-né de la zidovudine par voie orale pendant six semaines ;
- administrer à la mère une dose de névirapine, de la façon décrite ci-dessus, additionnée à de la zidovudine par voie intraveineuse durant le travail, et donner au nouveau-né de la zidovudine par voie orale pendant six semaines.

● 6.3.4 L'ENFANT NÉ D'UNE MÈRE N'AYANT PAS REÇU DE THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE DURANT LA GROSSESSE ET EN INTRAPARTUM

Il faut administrer de la zidovudine le plus rapidement possible à l'enfant né d'une mère n'ayant pas reçu de thérapie antirétrovirale durant la grossesse et en intrapartum, soit dans les 12 à 24 heures suivant la naissance, avec ou sans autres antirétroviraux.

Le médecin traitant est souvent appelé à modifier une thérapie antirétrovirale, soit pour réduire ou prévenir des toxicités, soit pour améliorer le contrôle de la réplication virale. Lorsqu'une thérapie est modifiée pour améliorer le contrôle virologique, il est parfois possible de simplement intensifier le traitement en cours, mais, plus souvent, l'apparition de résistances nécessite le passage à des stratégies de sauvetage.

7.1 La substitution des inhibiteurs de la protéase par l'éfavirenz ou l'abacavir

Les thérapies qui font appel à un inhibiteur de la protéase et à deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse sont souvent associées à une hyperlipidémie, à une lipodystrophie ou à une hyperglycémie (voir la neuvième partie du document). On a d'abord cru que les inhibiteurs de la protéase en étaient la cause. Des études récentes ont tenté de prévenir ou de faire régresser ces complications en éliminant l'inhibiteur de la protéase et en y substituant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, l'éfavirenz, ou un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, l'abacavir. Lorsque la charge virale était sous le seuil de détection, la substitution d'un inhibiteur de la protéase par l'éfavirenz n'a pas provoqué un excès d'échecs virologiques. Toutefois, pour les patients chez lesquels une monothérapie ou une double thérapie à base d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse s'est soldée antérieurement par un échec, la substitution d'un inhibiteur de la protéase par l'abacavir peut provoquer une recrudescence de la virémie. Ces modifications ont été accompagnées de légères améliorations métaboliques, mais les manifestations morphologiques de la lipodystrophie ont persisté.

7.2 L'intensification de la thérapie

Lorsqu'une thérapie antirétrovirale ne parvient pas tout à fait à amener la charge virale sous le seuil de détection ou lorsque celle-ci commence à devenir détectable à un faible niveau, certains médecins tenteront d'augmenter l'intensité de la thérapie sans modifier l'ensemble de la médication. Deux stratégies d'intensification sont possibles : 1) l'ajout d'un seul nouveau médicament, tel que l'abacavir, et 2) l'augmentation de la concentration

plasmatique d'un inhibiteur de la protéase. Cette deuxième stratégie peut faire appel à une formule mieux assimilée du saquinavir ou exploiter l'inhibition du cytochrome P450 3A4 par le ritonavir ou la delavirdine, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. L'intensification n'est pas une stratégie thérapeutique bien évaluée et elle ne peut pas actuellement être recommandée. Il est important d'éviter des stratégies d'intensification où un seul médicament d'une nouvelle classe serait ajouté au traitement en cours.

7.3 La thérapie de sauvetage

Les traitements antirétroviraux offerts après l'échec thérapeutique d'une thérapie antirétrovirale puissante sont qualifiés de thérapies de sauvetage. L'échec virologique et la résistance virale se manifestent souvent durant le traitement de l'infection par le VIH. Afin de prévenir la progression de l'infection, le médecin doit recourir à une thérapie de sauvetage utilisant des médicaments auxquels le virus n'est pas résistant. Les études sur les thérapies de sauvetage ont été effectuées sur des petits groupes hétérogènes de personnes; les recommandations concernant ces thérapies sont donc préliminaires. Il est fortement recommandé de consulter un médecin expert pour la sélection des médicaments.

● 7.3.1 L'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE

L'échec thérapeutique se définit de plusieurs façons; le plus souvent, il signifie un échec virologique primaire ou secondaire. Un échec primaire survient quand la virémie n'a jamais diminué de façon significative, et un échec secondaire quand la virémie redevient détectable après une période de suppression intense. La progression de la maladie ou l'abandon du traitement provoqué par des toxicités représentent également un échec. Plusieurs études ont déterminé les causes de l'échec thérapeutique, mais très peu ont rigoureusement évalué la réponse aux thérapies de sauvetage. Dans la plupart des cohortes de personnes traitées initialement avec une triple thérapie antirétrovirale, on a observé 50% d'échecs virologiques. L'échec virologique est associé à une charge virale initiale élevée, à un nombre initial de lymphocytes CD4 peu élevé, à l'usage antérieur de thérapies sous-optimales et à une faible observance du traitement.

Les souches du VIH prélevées dans le sang des patients après un échec virologique sont souvent devenues résistantes à certains médicaments. La résistance est évaluée indirectement par la détection de mutations dans les gènes du VIH (génotypage), ou directement par le calcul des concentrations de médicaments nécessaires pour inhiber la réplication du virus (phénotypage). L'infection par le VIH est bien contrôlée lorsque la concentration sérique d'un médicament antiviral, durant tout l'intervalle entre deux doses, se maintient à un niveau supérieur à celui requis pour bloquer la réplication virale. Parfois, l'échec virologique survient sans que le VIH ne soit devenu résistant ; ce type d'échec est souvent associé à une réduction de la concentration des médicaments. L'échec virologique en présence d'une souche non résistante peut être causé soit par l'inobservance du traitement, soit par une pharmacocinétique perturbée. Des tests de dosage sérique des médicaments seront éventuellement disponibles. Ils permettront de mieux cerner les problèmes de pharmacocinétique et d'ajuster au besoin la posologie des médicaments antirétroviraux.

● 7.3.2 DÉMARCHE À SUIVRE EN CAS D'ÉCHEC VIROLOGIQUE

Avant de modifier le traitement d'un patient à la suite d'un échec virologique, il faut tenter de déterminer la cause de celui-ci. S'agit-il de la sélection d'une souche résistante par le traitement, de perturbations pharmacocinétiques, d'un problème d'observance du traitement ou d'une combinaison de ces facteurs ? Le plus souvent, une observance imparfaite provoque, de façon intermittente, une baisse dans la concentration des médicaments, qui devient ainsi sous-optimale, ce qui favorise la sélection de mutations de résistance. Le génotypage et le dosage sérique des inhibiteurs de la protéase permettront de choisir une thérapie de sauvetage. L'interprétation du génotype viral doit toujours être faite concurremment à l'évaluation des antécédents thérapeutiques. L'évaluation de l'échec doit donc tenir compte de toutes les thérapies antérieures, des résultats des tests de génotypage et, parfois, du dosage sérique des inhibiteurs de la protéase. Des conseils suivis sur l'observance du traitement sont essentiels. La thérapie de sauvetage est une solution de dernier recours qu'il ne faut pas faire échouer par manque de fidélité au traitement.

ÉVALUATION EN CAS D'ÉCHEC VIROLOGIQUE

1. Confirmer l'échec par une seconde mesure de la charge virale.
2. Déterminer le degré d'observance des traitements par le patient.
3. Évaluer au besoin le rôle des désordres pharmacocinétiques dans l'échec virologique par le dosage des inhibiteurs de la protéase.
4. Évaluer et interpréter la résistance virale aux médicaments à la lumière des thérapies antérieures.
5. Déterminer l'existence d'options thérapeutiques valables en tenant compte des régimes thérapeutiques antérieurs suivis par le patient et des toxicités qui se sont déjà manifestées.

● 7.3.3 ÉCHEC À UNE MONOTHÉRAPIE OU À UNE DOUBLE THÉRAPIE À BASE D'INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI)

Parce qu'elle n'est pas suffisamment puissante, une thérapie faisant appel à un ou deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse est généralement vouée à un échec virologique rapide. Malheureusement, le recours à ces traitements en premier lieu prédispose à l'échec. Dans le présent guide, le traitement choisi après l'échec d'une thérapie simple ou double avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse n'est pas considéré comme une thérapie de sauvetage. L'utilisation d'inhibiteurs de la protéase virale dans un traitement antirétroviral doit être accompagnée de l'ajout d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse auxquels le patient n'a pas déjà été exposé et au besoin de l'ajout d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

● 7.3.4 ÉCHEC À UNE THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE PUISSANTE SANS INHIBITEUR DE LA PROTÉASE (IP)

En 1997, les guides thérapeutiques ont clairement endossé l'usage d'une triple thérapie constituée de deux INTI et d'un inhibiteur de la protéase. En 2000, ils ont élargi les choix possibles en indiquant que les INNTI ou même l'abacavir, un INTI, pouvaient être substitués aux inhibiteurs de la protéase (voir le point 6.1). Toutefois, l'usage des INNTI et de l'abacavir étant récent, les échecs de ces médicaments puissants n'ont pas encore été bien étudiés et les traitements de sauvetage à offrir en cas d'échec n'ont pas encore été établis. Des études rétrospectives montrent que l'échec d'une thérapie utilisant la delavirdine, un INNTI, n'affaiblit pas la réponse à un traitement subséquent avec des inhibiteurs de la protéase.

● 7.3.5 ÉCHEC À UNE THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE PUISSANTE COMPRENANT UN OU DES INHIBITEURS DE LA PROTÉASE (IP)

Les données réunies ici font surtout état des options de traitement pour les personnes qui ont subi l'échec d'une ou de plusieurs thérapies antirétrovirales puissantes composées d'inhibiteurs de la protéase. Les thérapies de sauvetage ont, jusqu'à maintenant, fait l'objet de petites études rétrospectives, d'essais cliniques non comparatifs ou de petits essais comparatifs mais non randomisés. Les populations étudiées ne sont pas représentatives. Deux essais cliniques prospectifs contrôlés ont étudié diverses combinaisons d'IP et d'INNTI (voir le tableau 7).

● 7.3.5.1 Études rétrospectives et prospectives non comparatives

Plusieurs petites études ont évalué le résultat de traitements amorcés après l'échec de thérapies antérieures composées d'inhibiteurs de la protéase et d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Sauf quelques exceptions, le contrôle de la charge virale n'était pas comparable à celui observé durant un premier traitement aux IP.

Les facteurs associés à une meilleure réponse aux traitements de sauvetage sont les suivants :

- une faible charge virale au moment de l'amorce de la thérapie de sauvetage ;
- l'usage d'une nouvelle classe de médicaments, c'est-à-dire des INNTI ;
- l'usage du nelfinavir en premier lieu, suivi de la combinaison du ritonavir et du saquinavir.

Le ritonavir est un puissant inhibiteur du métabolisme du saquinavir, de l'indinavir, de l'amprénavir et du lopinavir. Son usage en association avec ces IP intensifie grandement leur activité anti-VIH en augmentant leur concentration sérique et en prolongeant leur demi-vie. L'innocuité d'une telle intensification n'est pas entièrement démontrée. Toutefois, plusieurs régimes de sauvetage font maintenant appel à une stratégie d'intensification de l'effet d'un de ces IP.

● 7.3.5.2 Études prospectives comparatives

Deux études randomisées ont comparé des thérapies de sauvetage, les études ACTG 359 et ACTG 398. L'ACTG 359 a étudié 277 personnes qui avaient subi l'échec virologique d'un traitement constitué d'indinavir. Les participants ont reçu soit une combinaison de ritonavir et de saquinavir, soit une combinaison de nelfinavir et de saquinavir ; de la delavirdine ou de l'adéfovir, ou les deux médicaments, étaient ajoutés de façon aléatoire à la combinaison des inhibiteurs de la protéase. La réponse aux diverses combinaisons qui incluaient de la delavirdine s'est avérée supérieure ; la différence entre les deux combinaisons d'inhibiteurs de la protéase n'était pas significative.

L'ACTG 398 a évalué la réponse de 481 personnes à une thérapie de sauvetage composée d'amprénavir avec ou sans un deuxième inhibiteur de la protéase ; tous les patients ont reçu également de l'abacavir, de l'éfavirenz et de l'adéfovir. Les participants à cette étude avaient antérieurement subi l'échec virologique de un à trois régimes thérapeutiques constitués de saquinavir, d'indinavir ou de ritonavir. La charge virale de 34 % des patients est devenue non détectable après vingt-quatre semaines de traitement. Les patients traités avec deux inhibiteurs de la protéase ont eu une meilleure réponse (~38 %) que ceux traités avec de l'amprénavir seul (28 %) ; les patients qui n'avaient jamais pris d'INNTI ont également eu une meilleure réponse (45 % contre 20 %).

Il est donc clair que la réponse aux thérapies de sauvetage est souvent inégale, mais elle est meilleure lorsque deux IP et un INNTI font partie du régime thérapeutique. La stratégie optimale est encore celle qui tente de prévenir l'échec du premier régime thérapeutique et probablement celle qui conserve une classe de médicaments antirétroviraux en réserve.

DÉMARCHE À SUIVRE APRÈS L'ÉCHEC VIROLOGIQUE À UNE THÉRAPIE COMPRENANT UN OU DES INHIBITEURS DE LA PROTÉASE

1. Faire appel à un expert.
2. Effectuer des tests de résistance avant de modifier ou de cesser la thérapie qui a échoué.
3. Amorcer une thérapie de sauvetage après l'échec d'une trithérapie contenant un IP à l'aide de 2 INTI (nouveaux, si possible) + 2 IP* + 1 INNTI

Les choix d'IP sont les suivants :

ritonavir + saquinavir

ritonavir + indinavir

lopinavir + ritonavir

nelfinavir + saquinavir

amprénavir + un autre IP

* Les posologies optimales des inhibiteurs de la protéase dans les combinaisons ne sont pas établies et peuvent varier selon les interactions avec les autres composants du régime thérapeutique. Le ritonavir figure dans presque toutes les combinaisons car il est un puissant inhibiteur du métabolisme du saquinavir, de l'indinavir, de l'amprénavir et du lopinavir ; ainsi, il augmente grandement leur concentration, leur demi-vie et leur activité antirétrovirale.

En conclusion, l'échec virologique d'une triple thérapie comprenant un inhibiteur de la protéase est fréquent. Avant d'amorcer une thérapie de sauvetage, le médecin doit d'abord confirmer l'échec par une seconde mesure de la charge virale. Il doit ensuite déterminer la cause de l'échec, évaluer les antécédents thérapeutiques de son patient, déterminer le degré d'observance du traitement, obtenir un génotype et, parfois, un dosage sérique des inhibiteurs de la protéase et, finalement, consulter un expert. La réponse aux thérapies de sauvetage est meilleure après le premier échec d'une trithérapie, particulièrement si la thérapie de sauvetage est composée de nelfinavir et offerte à un patient dont l'augmentation de la charge virale est faible et qui reçoit une combinaison de médicaments incluant deux inhibiteurs de la protéase, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse auxquels il n'a pas déjà été exposé.

Présentement, aucune publication ne permet de déterminer avec précision le rôle que pourraient jouer l'hydroxyurée et les interruptions de traitement dans une stratégie de sauvetage.

L'observance du traitement est un élément essentiel au succès de la thérapie antirétrovirale. L'inobservance du traitement a été associée à l'absence de contrôle virologique, à la résistance aux médicaments et à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité. Une observance à plus de 95 % de la prise des médicaments est nécessaire pour que la charge virale soit maintenue sous le seuil de quantification des tests. Une telle observance représente un défi de taille dans le contexte du traitement d'une maladie chronique.

Des barrières à l'observance du traitement ont été relevées. Certains facteurs sont inhérents au patient, par exemple :

- l'abus de drogues ou d'alcool ;
- les maladies psychiatriques, notamment la dépression ;
- le manque de soutien de la part de l'entourage ;
- le manque d'éducation ou de compréhension quant à l'importance de l'observance du traitement dans le succès de la thérapie.

D'autres facteurs sont associés aux médicaments eux-mêmes, par exemple :

- leurs effets indésirables ;
- la complexité des posologies, qui perturbent les habitudes de vie des patients ;
- la peur des changements morphologiques associés au traitement.

Selon certaines données, la valeur de l'évaluation médicale de l'observance pourrait être limitée. Les questions explicites, portant par exemple sur les trois derniers jours, donnent une meilleure mesure de l'observance du traitement.

Certaines stratégies peuvent améliorer l'observance d'un traitement. Dans la mesure du possible, il ne faut amorcer le traitement que lorsque le patient est prêt, bien informé des effets indésirables du traitement en question et de l'importance de son observance. De la documentation écrite ou visuelle ou le soutien d'un intervenant psychosocial pourront être offerts au besoin. L'observance doit être réévaluée à chaque visite par l'équipe soignante (médecin, infirmière et pharmacien). Dans certains cas, par exemple durant une période de consommation de substances causant la dépendance ou affectant le comportement, le report ou l'arrêt temporaire d'un traitement peuvent représenter des options valables.

Il convient de ne pas négliger les conséquences des effets indésirables et de les traiter de façon appropriée. Il faut aussi favoriser des posologies biquotidiennes et réduire le nombre de comprimés et les restrictions alimentaires lorsque cela est possible. Des régimes thérapeutiques simplifiés excluant ou combinant les inhibiteurs de la protéase se sont avérés utiles et sécuritaires.

Les avantages virologiques, immunologiques et médicaux des antirétroviraux sont bien documentés et se traduisent par une baisse significative de la mortalité, de la morbidité et des hospitalisations. Toutefois, une incidence croissante d'effets indésirables inattendus, associés à l'utilisation prolongée des traitements antirétroviraux, a été relevée.

Le syndrome de la lipodystrophie, qui représente peut-être un groupe de syndromes, est complexe et polymorphe. Il se caractérise par des modifications de l'aspect physique ou des complications métaboliques. Les changements de l'aspect physique consistent en l'accumulation de graisse (augmentation de la taille abdominale, dépôts de graisse aux seins, bosse de bison, lipomatose) ou en une perte du tissu graisseux (lipoatrophie, surtout aux bras, aux cuisses, au visage, aux fesses). Les troubles métaboliques signalés de plus en plus souvent concernent les lipides (augmentation des triglycérides, du cholestérol), les glucides (élévation de la glycémie, du peptide-C, de l'insuline, intolérance aux glucides, diabète, etc.). D'autres manifestations telles que l'élévation de l'acide lactique et parfois l'acidose lactique, la stéatose hépatique, l'ostéopénie ou l'ostéoporose pourraient faire partie de ce syndrome.

Bien qu'ils aient été signalés dans quelques cas avant l'utilisation des triples thérapies, les complications métaboliques et les changements physiques sont observés de plus en plus souvent depuis qu'on utilise des inhibiteurs de la protéase du VIH. La prévalence de ces complications et de ces changements peut atteindre 80 % des personnes traitées. Il est aussi possible que ces complications entraînent une augmentation de la mortalité cardiovasculaire parmi les patients recevant une thérapie antirétrovirale.

Plusieurs facteurs ont été associés à ces complications : certaines caractéristiques de l'infection par le VIH (la durée, la charge virale), l'âge du patient, son poids, le régime thérapeutique suivi et sa durée. Les mécanismes des complications sont inconnus et peuvent impliquer des cytokines ou avoir un lien avec la toxicité mitochondriale, avec d'autres organelles cellulaires, avec l'expression de plusieurs gènes, etc.

Le traitement est plutôt empirique, car la pathogenèse est mal connue. Certains cliniciens ont des opinions sur le plan thérapeutique mais aucune étude concluante n'a été menée à ce sujet jusqu'à maintenant. Une meilleure compréhension des mécanismes pathogéniques est nécessaire afin de pouvoir prévenir ou traiter ces complications.

On peut définir une interaction médicamenteuse comme le phénomène par lequel deux médicaments ou plus interagissent et entraînent une modification de l'efficacité ou de la toxicité d'un des médicaments.

Les interactions médicamenteuses sont classées en deux grandes catégories : les interactions pharmacodynamiques et les interactions pharmacocinétiques.

10.1 Les interactions pharmacodynamiques

Des effets additifs, synergiques ou antagonistes, peuvent se produire en l'absence de modifications des concentrations plasmatiques, entraînant ainsi une altération de l'action du médicament ou une toxicité. Ces interactions pharmacodynamiques sont fréquemment oubliées au moment de la révision d'un profil pharmaceutique.

10.2 Les interactions pharmacocinétiques

Il y a interaction pharmacocinétique lorsqu'un médicament modifie un paramètre pharmacocinétique, c'est-à-dire qu'il modifie soit l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion d'un autre médicament. On observera donc une diminution ou une augmentation de la surface sous la courbe (SSC) du médicament. La SSC est le principal paramètre pharmacocinétique utilisé pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un agent antirétroviral. Une diminution de la SSC peut signifier une diminution de l'efficacité d'un médicament, alors qu'une augmentation de la SSC, à l'inverse, peut correspondre à une amélioration de l'efficacité, mais à une augmentation des effets indésirables.

De plus, il est souhaitable de maintenir des taux sériques assez constants, d'éviter les concentrations minimales (C_{\min}) trop faibles, qui pourraient entraîner une inhibition virale sous-optimale et l'apparition de résistances, et d'éviter les concentrations maximales (C_{\max}) trop élevées, qui favorisent l'apparition d'effets indésirables liés à l'agent utilisé.

Les interactions observées touchent principalement le métabolisme. Certaines surviennent également à la suite de l'altération de l'absorption des médicaments.

● 10.2.1 LES INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES LIÉES À L'ABSORPTION DES MÉDICAMENTS

Parce que sa formule non entérique comprend un antiacide, la didanosine (Videx^{MD}) peut diminuer l'absorption des quinolones et des antifongiques. Cette diminution est produite soit par la formation d'un complexe insoluble avec les cations divalents ou trivalents (Ca, Al, Mg ou Fe), soit par l'augmentation du pH gastrique, ce qui altère l'absorption de médicaments nécessitant un milieu acide ou neutre. Ces interactions peuvent en général être évitées si l'on prend garde de ne pas mettre les deux agents en cause en contact, en s'assurant que la prise des médicaments est suffisamment espacée. Ce type d'interaction est absent avec la nouvelle formule entérique de la didanosine, Videx EC^{MD}.

● 10.2.2 LES INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES LIÉES AU MÉTABOLISME

La majorité des antirétroviraux, soit les IP et les INNTI, sont métabolisés dans le foie par le cytochrome p450, et c'est dans cet organe que l'on observe un nombre important d'interactions médicamenteuses chez les patients atteints du VIH ou du sida.

Le cytochrome p450 est un ensemble d'hémoprotéines situées dans les membranes du réticulum endoplasmique, principalement dans les hépatocytes et les entérocytes du petit intestin, mais également en plus faible quantité dans les reins, les poumons et le cerveau. Les deux principales fonctions biologiques du cytochrome p450 sont de métaboliser certaines composantes endogènes telles que les stéroïdes et de détoxifier les composés exogènes, particulièrement après leur ingestion orale.

Dans la nomenclature utilisée (ex. : CYP 3A4), l'abréviation CYP représente le mot *cytochrome*. Ensuite, les enzymes sont divisées en familles (>40% homologie de séquence des acides aminés) et en sous-familles (>55% homologie); le chiffre arabe qui suit l'abréviation indique la famille. Les familles 1, 2 et 3 chez l'homme codent les enzymes responsables de la biotransformation de la vaste majorité des médicaments et représentent 70% des enzymes du CYP 450. La lettre majuscule indique la sous-famille et le second chiffre arabe désigne

l'enzyme spécifique. Une grande variabilité interindividuelle existe quant à la quantité et à l'activité de chaque isoforme, incluant la famille CYP 3A. Cette variabilité est probablement due à un polymorphisme génétique ou à des facteurs environnementaux tels que l'usage du tabac.

Le médicament métabolisé par le CYP 450 est appelé un substrat. Un même médicament peut inhiber ou induire le fonctionnement d'une ou des enzymes du CYP 450 et ainsi modifier son propre métabolisme ou celui d'un autre agent.

10.3 L'induction et l'inhibition du CYP 450

L'induction enzymatique fait référence à une augmentation de l'activité enzymatique hépatique. Cette induction correspond à une augmentation de la transcription des ARN messagers et, par conséquent, à une augmentation des niveaux enzymatiques. Ce phénomène prend toutefois quelques semaines avant d'atteindre un équilibre. Durant l'induction enzymatique, on observe une diminution de la SSC des substrats métabolisés par cette isoenzyme, ce qui peut réduire l'efficacité de ces agents. À l'inverse, l'inhibition des enzymes du CYP 450 se fait en général par la compétition. Ce phénomène est donc instantané et dépend, habituellement, de la concentration de la molécule inhibitrice. On observe alors une augmentation de la SSC pour ces agents, ce qui accroît le risque de toxicité.

La connaissance des sites de métabolisme est donc importante pour évaluer la présence ou le potentiel d'interactions entre certains médicaments.

Pour le patient infecté par le VIH, la détection d'interactions est donc très importante, puisque l'emploi de combinaisons est la règle. La recherche d'interactions se fera par étapes. Le processus par étapes consiste à analyser les agents antirétroviraux puis à évaluer les autres médicaments métabolisés par le CYP 450. En ce sens, il est important d'établir une histoire médicamenteuse complète du patient et de lui demander quels sont les médicaments qu'il consomme, que ceux-ci soient prescrits ou non (médicaments en vente libre, produits naturels), et s'il utilise des drogues illicites ou récréationnelles.

10.4 La glycoprotéine-P

Des interactions liées à la modulation de la glycoprotéine-P peuvent également survenir avec les médicaments employés pour le VIH-sida. Cette protéine de transport cellulaire entraîne l'expulsion de certains médicaments à l'extérieur des cellules gastro-intestinales, rénales et hépatiques, du système nerveux central et probablement aussi des lymphocytes CD4. Ainsi, en diminuant l'absorption des médicaments et en augmentant leur métabolisation et leur élimination, elle rend les médicaments moins efficaces. De plus, on croit que la glycoprotéine-P peut aussi être responsable d'une diminution de l'activité des antirétroviraux sur les lymphocytes CD4 eux-mêmes.

Tableau 1

CLASSIFICATION DE L'INFECTION PAR LE VIH			
	A	B	C
NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES CD4 (cellules/ μ l)	Asymptomatique, infection aiguë symptomatique et lympho-adénopathies généralisées persistantes	Infection symptomatique (excluant C)	Sida
≥ 500 200 à 499 < 200	A1 A2 A3	B1 B2 B3	C1 C2 C3
PRINCIPALES CONDITIONS CLINIQUES ASSOCIÉES			
		<ul style="list-style-type: none"> • Candidose oropharyngée • Candidose vulvo-vaginale persistante, fréquente ou difficile à traiter • Leucoplasie velue de la langue • Dysplasie cervicale modérée ou grave • Carcinome <i>in situ</i> du col • Salpingite • Zona (plus d'un dermatome et au moins 2 épisodes distincts) • Neuropathie périphérique • Purpura thrombocytopénique idiopathique • Symptômes généraux, par exemple : fièvre (> 38,5 °C) ou diarrhée depuis plus d'un mois • Angiomatose bacillaire • Listeriose 	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> (PPC) • Candidose œsophagienne • Candidose de la trachée, des bronches ou des poumons • Rétinite à cytomégalovirus (CMV) • Cytomégalovirose autre qu'hépatique, splénique ou ganglionnaire • Toxoplasmose cérébrale • <i>Herpes simplex</i> : ulcères chroniques (> 1 mois), bronchiques, pulmonaires ou œsophagiens • Cancer du col invasif • Pneumonie récidivante (2 épisodes ou plus en 12 mois) • Sarcome de Kaposi • Infection disséminée ou extrapulmonaire à mycobactéries atypiques (MAI, <i>Mycobacterium kansasii</i> ou autres) • Cryptosporidiose intestinale chronique (> 1 mois) • Isosporidiose intestinale chronique (> 1 mois) • Syndrome d'émaciation • Cryptococcose extrapulmonaire • Histoplasmose (disséminée ou extrapulmonaire) • Lymphome immunoblastique • Lymphome cérébral • Lymphome de Burkitt • Leuco-encéphalopathie multifocale progressive • Septicémie à <i>Salmonella</i> récidivante • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (pulmonaire ou extrapulmonaire) • Coccidioidomycose disséminée ou extrapulmonaire • Encéphalopathie liée au VIH • Tuberculose pulmonaire

SOURCE :

« 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults », *Mortality and Morbidity Weekly Report*, vol. 41, n° RR-17, 18 décembre 1992.

Tableau 2

POURCENTAGE DE PATIENTS QUI DÉVELOPPENT LE SIDA EN TROIS ANS OU EN SIX ANS						
CHARGE VIRALE ¹ (copies/ml)	NUMÉRATION LYMPHOCYTAIRE CD4 (cellules/ μ l)					
	< 200		201 À 350		> 350	
	TROIS ANS	SIX ANS	TROIS ANS	SIX ANS	TROIS ANS	SIX ANS
501 à 3 000	—	—	0	20	2,2	16,4
3 001 à 10 000	14,3	28,6	6,9	44,4	6,8	30,1
10 001 à 30 000	50,0	75,0	36,4	72,2	14,8	51,2
> 30 000	85,5	97,9	64,4	89,3	39,6	71,8

1. b DNA.

SOURCE :

Adaptation du tableau 5 des lignes directrices des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) d'Atlanta sur l'utilisation des médicaments antirétroviraux chez les adultes et les adolescents infectés par le VIH (www.hivatis.org, 4 février 2002).

Tableau 3

INDICATIONS RELATIVES AU TEST DE MESURE DE LA CHARGE VIRALE POUR LES ADULTES INFECTÉS PAR LE VIH	
INDICATION	FRÉQUENCE
Évaluation initiale d'une personne infectée non traitée	Deux valeurs de base
Évaluation subséquente d'une personne non traitée	Tous les trois ou quatre mois, si la situation l'impose Tous les six mois, si la situation est stable
Personne nouvellement traitée ou dont la thérapie a été modifiée	De quatre à huit semaines après le début ou après la modification de la thérapie
Personne traitée	Tous les trois ou quatre mois ou selon la situation
Femme enceinte	Une valeur à chaque trimestre (la dernière valeur au moment le plus près de l'accouchement)

Tableau 4

COMBINAISONS D'ANTIRÉTROVIRAUX POSSIBLES DANS LE TRAITEMENT DE L'INFECTION PAR LE VIH

Les régimes thérapeutiques doivent être composés d'un choix de médicaments de chacune des colonnes, sauf pour les combinaison de trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Les options sont énumérées par ordre alphabétique et non par priorité de recommandations.

	COLONNE A	COLONNE B
COMBINAISONS RECOMMANDÉES		
	<ul style="list-style-type: none"> • Éfavirenz (BII) • Indinavir (BI) • Lopinavir/r (BII) • Nelfinavir (BI) • Ritonavir (BI) • Ritonavir + indinavir (BII) • Ritonavir + saquinavir (Fortovase^{MD 1} ou Invirase^{MD 2}) (BI) • Saquinavir (Fortovase^{MD}) (BII) 	<ul style="list-style-type: none"> • Didanosine + lamivudine • Stavudine + didanosine • Stavudine + lamivudine • Zidovudine + didanosine • Zidovudine + lamivudine
SOLUTIONS DE RECHANGE		
Trois INTI	<ul style="list-style-type: none"> • Abacavir + zidovudine + lamivudine (CII) • Stavudine + lamivudine + didanosine (CII) 	
Autres possibilités	<ul style="list-style-type: none"> • Amprénavir (CII) • Delavirdine (CII) • Nelfinavir + saquinavir (Fortovase^{MD}) (CII) • Névirapine (CII) 	<ul style="list-style-type: none"> • Zidovudine + zalcitabine
COMBINAISONS NON RECOMMANDÉES		
	<ul style="list-style-type: none"> • Saquinavir (Invirase^{MD}) (DI) 	<ul style="list-style-type: none"> • Zalcitabine + didanosine (E) • Zalcitabine + lamivudine (E) • Zalcitabine + stavudine (E) • Zidovudine + stavudine (E)

1. Saquinavir en capsules de gélatine molle.

2. Saquinavir en capsules dures.

Note : L'hydroxyurée, dont il est question au tableau 13, ne fait l'objet d'aucune recommandation en raison de données insuffisantes et de sa toxicité.

Tableau 5

AVANTAGES ET DÉSAVANTAGES DES DIFFÉRENTES COMBINAISONS D'ANTIRÉTROVIRAUX		
COMBINAISON	AVANTAGES	DÉSAVANTAGES
2 INTI + 1 IP	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité prouvée tant sur le plan virologique (maintien d'une charge virale indétectable sur une période prolongée) que sur le plan immunologique (restauration immunitaire suffisante pour prévenir les manifestations et la progression de la maladie) et sur le plan clinique (réduction de la morbidité liée au VIH) • Expérience prolongée avec cette combinaison • Action antivirale sur deux cibles différentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement complexe avec nombre élevé de prises et de comprimés • Effets indésirables fréquents • Toxicité à long terme • Risque, en cas d'échec, de résistance à l'ensemble des inhibiteurs de la protéase
2 INTI + 2 IP	<ul style="list-style-type: none"> • Puissance de cette combinaison • Diminution du nombre de prises par jour et diminution des contraintes alimentaires résultant en une meilleure observance du traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets indésirables fréquents • Toxicité à long terme
2 INTI + 1 INNTI	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité comparable aux trithérapies avec IP sur les plans virologique et immunologique • Schéma thérapeutique simplifié • Possibilité de retarder le recours aux IP 	<ul style="list-style-type: none"> • Données cliniques plus limitées • Action antivirale sur une seule cible : la transcriptase inverse • Risque de résistance croisée à l'ensemble des INNTI
3 INTI	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilité de retarder le recours aux INNTI et aux IP • Schéma thérapeutique simplifié • Bonne tolérance 	<ul style="list-style-type: none"> • Action antivirale sur une seule cible : la transcriptase inverse • Efficacité moindre chez les personnes ayant une charge virale élevée au départ • En cas d'échec, le risque de multirésistance aux INTI peut compromettre l'utilisation ultérieure de cette classe de médicaments • Risque d'hypersensibilité avec l'abacavir • Toxicité à long terme (toxicité mitochondriale)

Tableau 6

RÉSUMÉ DES ÉTUDES CLINIQUES PORTANT SUR DES THÉRAPIES DE PREMIÈRE LIGNE EFFICACES

Analyse portant sur l'ensemble des sujets admis à l'étude («intention de traitement») en fonction du critère d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml après 24 semaines de traitement

Nom de l'étude clinique	Combinaisons d'antirétroviraux	Pourcentage de patients ayant une charge virale < 50 copies/ml après 24 semaines de traitement
• M97-720	• 2 INTI + lopinavir	89 %
• DANISH PI	• 2 INTI + saquinavir + ritonavir	78 %
• MERCK 035	• 2 INTI + indinavir	66 %
• SPICE	• 2 INTI + nelfinavir + saquinavir	65 %
• DMP 006	• 2 INTI + éfavirenz	59 %
• CNAB 3003	• 2 INTI + abacavir	54 %
• AVANTI-3	• 2 INTI + nelfinavir	53 %
• PROA 3006	• 2 INTI + amprenavir	52 %
• ATLANTIC	• 2 INTI + didanosine	51 %
• INCAS	• 2 INTI + névirapine	45 %
• RTV TRIPLE DRUG STUDY ¹	• 2 INTI + ritonavir	70 %
• PROTOCOL 21 ¹	• 2 INTI + delavirdine	70 %

1. Pour ces deux dernières études, la charge virale est inférieure au seuil de détection de 400 copies/ml.

Tableau 7

RÉSUMÉ DES ÉTUDES PORTANT SUR DES THÉRAPIES DE SAUVETAGE

Types d'étude et références	Nombre de sujets	Types d'échec	Thérapies de sauvetage	% de sujets ayant une charge virale < 500 copies/ml ¹	Commentaires ²
Études rétrospectives : <ul style="list-style-type: none"> • DEEKS 1998 • HALL 1999 • ZOLOPA 1999 • WEIDLE 2000 • MUNOZ 2000 	18 à 144	Trithérapies composées d'IP, 1 ^{er} échec ou échec ultérieur	<ul style="list-style-type: none"> • 2 INTI <ul style="list-style-type: none"> ⊕ (ritonavir + saquinavir) ou (nelfinavir + saquinavir) ⊕ 1 INNTI 	22 à 67	Meilleures réponses : <ul style="list-style-type: none"> • ajout d'un INNTI • échec au nelfinavir • présence d'une résistance génotypique au nelfinavir Combinaison pas suffisamment évaluée : <ul style="list-style-type: none"> • nelfinavir + saquinavir
Études prospectives non contrôlées : <ul style="list-style-type: none"> • TEBAS 1999 • PIKETTY 1999 • KRAVCIK 1999 • HOFFMANN 2000 • DEEKS 1999 • SEMINARI 1999 • ROCKSTROH 1999 • REISER 1999 • BLANCO 2000 • ANTELLA 2000 • CASADO 2000 • BECKER 2000 	11 à 60	Trithérapies composées d'IP ou thérapie de triple classe (INTI ⊕ IP ⊕ INNTI)	<ul style="list-style-type: none"> • (ritonavir + saquinavir) ou (nelfinavir + saquinavir) ou (indinavir + ritonavir) ou (indinavir + delavirdine) ou (lopinavir + minidose de ritonavir) ⊕ éfavirenz ou névirapine ou delavirdine ⊕ abacavir + autres INTI 	0 à 86	Meilleures réponses : <ul style="list-style-type: none"> • patients n'ayant jamais pris d'INNTI • ajout d'un INNTI • le lopinavir a été utilisé avec l'éfavirenz ou la névirapine
Études prospectives contrôlées : <ul style="list-style-type: none"> • GULICK 2000 (ACTG 359) 	277	Première trithérapie composée d'indinavir ; tous les patients n'avaient jamais pris d'INNTI	<ul style="list-style-type: none"> • (ritonavir + saquinavir) ou (nelfinavir + saquinavir) ⊕ delavirdine ⊕ adéfovir 	16 à 47	Meilleures réponses : <ul style="list-style-type: none"> • usage de delavirdine
<ul style="list-style-type: none"> • HAMMER 2000 (ACTG 398) 	481	Trithérapies composées d'IP ⊕ usage antérieur d'INNTI	<ul style="list-style-type: none"> • amprénavir ⊕ 2^e IP ⊕ éfavirenz ⊕ abacavir 	20 à 45	Meilleures réponses : <ul style="list-style-type: none"> • 2 IP versus 1 IP • patients n'ayant jamais pris d'INNTI

1. Même quand elles ne rendent pas la virémie indétectable, les thérapies de sauvetage sont bénéfiques car elles provoquent une réduction de la virémie et augmentent le décompte des lymphocytes CD4.
Les diverses études ne sont pas évaluées de la même façon ; certaines ont déterminé la proportion de sujets sous un seuil de détection fixé à 50, 200 ou 400 copies/ml et ce, 12, 16 ou 24 semaines après le début du traitement de sauvetage.
2. En général, l'ajout d'un INNTI lorsque le patient n'en a jamais pris et la combinaison de deux IP donnent de meilleurs résultats. Les études n'ont pas évalué toutes les combinaisons de deux IP possibles.

Tableau 8

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ENTRE LES DIFFÉRENTS ANTIRÉTROVIRAUX

Les effets des interactions, indiqués par des pictogrammes et abréviations, se rapportent toujours au médicament mentionné dans le haut de la colonne. Il s'agit la plupart du temps d'effets sur la surface sous la courbe, sauf lorsqu'il est précisé

	INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI)							
	Abacavir	Zidovudine	Stavudine	Didanosine en comprimés dispersables	Didanosine entérosoluble	Lamivudine	Zalcitabine	
Abacavir		↑10% NS				↓15% NS		
Zidovudine			∅					
Stavudine		∅						
Didanosine en comprimés dispersables							∅	
Didanosine entérosoluble							∅	
Lamivudine							∅	
Zalcitabine				∅	∅	∅		
Delavirdine				↓20% ↔ ①				
Éfavirenz								
Névirapine								
Lopinavir/r				↔ ②				
Amprénavir				↔ ③				
Indinavir		↑36% NS	↑25% NS	↔ ④				
Nelfinavir		↓35% NS				↑10% NS		
Ritonavir		↓25% NS		↓13% ↔ ⑤		↓15% NS		
Saquinavir								

PICTOGRAMMES ET ABRÉVIATIONS DÉCRIVANT LES EFFETS DES INTERACTIONS :

↑ : augmentation

C_{min} : concentration plasmatique minimale

↓ : diminution

C_{max} : concentration plasmatique maximale

? : signification inconnue

NS : interaction non significative ;
aucun ajustement recommandé

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ENTRE LES DIFFÉRENTS ANTIRÉTROVIRAUX

qu'il s'agit d'effets sur la concentration plasmatique minimale ou maximale. Les cases au fond bleu contiennent une ou des consignes cliniques. Les chiffres encadrés renvoient aux recommandations et remarques des pages 50 à 53.

	INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)			INHIBITEURS DE LA PROTÉASE (IP)					
	Delavirdine	Éfavirenz	Névirapine	Lopinavir/r	Amprénavir	Indinavir	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir
					↑29% NS				
			↓30% biodisponibilité NS						
	↓22% ↔			↔	↓possible ↔	↓84% ↔		↔	↓12% NS
					↓9% NS				
				↑24% ?	↑32% ?	↑45% ↑5 fois C _{min}	↑92% ▽	↑70% ?	↑420% (5 fois) ↓saquinavir
			↑éfavirenz	↓25% ↑lopinavir/r	↓24 à 36% ↑amprénavir	↓31% ↑indinavir	↑15 à 20% ?	↑18% ?	↓62% ∅
		↓22% ↑éfavirenz		↓22% ↑lopinavir/r	↓possible ?	↓28% ↑indinavir	↑ ou ↓ ?	↓11% NS	↓27% ▽
	↓25% ?	↑lopinavir/r	↑lopinavir/r		↓50% C _{min} ?	↑3 fois ↓indinavir	↓nelfinavir	?	↑possible ↓saquinavir
	↓47% ?	↑15% NS ↑amprénavir		↓15% ?		↓38% NS	↑15% NS	↓amprénavir	↓18% NS
		↑indinavir	↑indinavir	↓indinavir	↑33 à 64% NS		↑83% ?	↓ritonavir	↑5 à 8 fois ▽
	↓53% ▽			↓nelfinavir	↑167% C _{min} ?	↑51% ?		↑8% ↓nelfinavir	NS ↑392% (5 fois) ↓saquinavir
	↑21% NS	↑21% NS		↑46% ?	↑2 à 5 fois ↓amprénavir	↑3 à 7 fois ↑5 fois C _{min} ↓62% C _{max} ↓indinavir	↑152% ↓nelfinavir		↑17 à 22 fois ↓saquinavir
	↓15 à 25% ↓saquinavir	↓12% ∅	▽	↓saquinavir	↓37% NS	▽	↑18% NS ↓saquinavir	↓saquinavir	

PICTOGRAMMES DÉCRIVANT LES CONSIGNES CLINIQUES :

- ↑ : augmenter la dose
- ↓ : diminuer la dose
- ↔ : espacer la prise des deux médicaments
- ∅ : contre-indiqué
- ▽ : à éviter ; adopter une solution de rechange, ajuster la dose ou surveiller étroitement

RECOMMANDATIONS ET REMARQUES

- ① On recommande d'administrer la delavirdine au moins une heure avant la didanosine. Cette recommandation ne s'applique pas avec la didanosine entérosoluble.
- ② On recommande d'espacer l'administration de la didanosine et du lopinavir/r : donner d'abord la didanosine au moins 30 minutes avant le repas, puis, une à deux heures après, le lopinavir/r au repas. Cette recommandation ne s'applique pas avec la didanosine entérosoluble.
- ③ Il peut y avoir une diminution de l'absorption de l'amprénavir en présence de la didanosine. Aucune étude pharmacocinétique n'a été faite à ce jour. L'information est basée sur l'effet de la didanosine sur les autres inhibiteurs de la protéase. On suggère d'espacer l'administration de la didanosine et de l'amprénavir : donner l'amprénavir au moins une heure avant la didanosine. Cette recommandation ne s'applique pas avec la didanosine entérosoluble.
- ④ Le fabricant recommande d'espacer l'administration de l'indinavir et de la didanosine : idéalement, donner l'indinavir deux heures avant la didanosine. Cette recommandation ne s'applique pas avec la didanosine entérosoluble.
- ⑤ Le fabricant recommande d'espacer l'administration du ritonavir et de la didanosine : idéalement, donner le ritonavir deux heures et demie avant la didanosine. Cette recommandation ne s'applique pas avec la didanosine entérosoluble.
- ⑥ La combinaison de delavirdine et de lopinavir/r est actuellement à l'étude.
- ⑦ La combinaison delavirdine + amprénavir pourrait nécessiter une augmentation de la dose de delavirdine. La combinaison delavirdine + nelfinavir est à utiliser avec prudence. Il faut surveiller l'apparition de la toxicité (neutropénie). Il y a une augmentation de 20 % de l'incidence de neutropénie avec cette combinaison.
- ⑧ Une étude a démontré qu'il y a peu de modifications des paramètres pharmacocinétiques selon que cette combinaison est prise avec ou sans nourriture. Posologie suggérée : indinavir 1 200 mg BID + delavirdine 600 mg BID, ou indinavir 600 mg TID + delavirdine 400 mg TID. Certains experts préfèrent maintenir les doses habituelles de delavirdine et d'indinavir, notamment chez les patients expérimentés.
- ⑨ Il faut surveiller les transaminases hépatiques, particulièrement au cours des six premières semaines de traitement. Une augmentation des transaminases hépatiques a été observée chez 13 % des patients. Selon une étude pharmacocinétique, on pourrait utiliser une dose quotidienne plus faible de saquinavir (Fortovase^{MD}),

soit 1 000 mg TID ou 1 400 mg BID, avec une dose quotidienne de delavirdine de 400 mg TID ou 600 mg BID.

- ⑩ On a également observé une diminution de 44 % de la concentration plasmatique minimale du lopinavir/r lorsqu'il est combiné avec l'éfavirenz ou la névirapine. On recommande d'augmenter la dose de lopinavir/r à 4 capsules (533 mg/133 mg) BID.
- ⑪ On suggère d'augmenter la dose d'amprénavir à 1 200 mg TID lorsqu'il est utilisé comme seul inhibiteur de la protéase avec l'éfavirenz ou d'ajouter le ritonavir. On étudie actuellement la combinaison d'éfavirenz 600 mg DIE, d'amprénavir 600 mg BID et de ritonavir 200 mg BID. On étudie également la combinaison de ritonavir 300 mg DIE, d'amprénavir 1 200 mg DIE et d'éfavirenz 600 mg DIE.
- ⑫ On recommande d'augmenter la dose d'indinavir à 1 000 mg aux 8 heures ou d'utiliser une combinaison d'indinavir et de ritonavir.
- ⑬ On a aussi observé une diminution de 37 % de la surface sous la courbe du métabolite actif du nelfinavir (M8). On n'en connaît pas la signification.
- ⑭ On suggère de diminuer la dose de ritonavir à 500 mg BID si on obtient un effet indésirable avec le ritonavir. Il faut surveiller étroitement les transaminases hépatiques.
- ⑮ La combinaison éfavirenz + saquinavir est contre-indiquée. Cette combinaison est possible lorsque le ritonavir en fait aussi partie.
- ⑯ Cette combinaison n'est pas recommandée actuellement. Si elle devait être utilisée, il faudrait augmenter la dose d'éfavirenz à 800 mg DIE.
- ⑰ Les combinaisons suivantes sont suggérées : amprénavir 600 ou 750 mg BID + lopinavir/r 400 mg/100 mg BID. On a récemment observé un effet négatif de l'amprénavir sur le ritonavir. L'amprénavir semble diminuer la concentration plasmatique minimale du ritonavir. Les études ayant trait à l'effet de l'amprénavir sur le lopinavir/r montrent des résultats discordants.
- ⑱ Les résultats préliminaires indiquent que la combinaison indinavir 600 mg BID + lopinavir/r 400 mg/100 mg BID est équivalente, du point de vue pharmacocinétique, à l'indinavir 800 mg aux 8 heures.

- 19 Les résultats préliminaires indiquent que la combinaison nelfinavir 750 mg BID + lopinavir/r 400 mg/100 mg BID est équivalente, du point de vue pharmacocinétique, au nelfinavir 750 mg TID. De plus, il y aura probablement une concentration plasmatique plus importante du métabolite actif du nelfinavir (M8) avec la combinaison nelfinavir + lopinavir/r BID versus nelfinavir TID.
- 20 Il se peut qu'une dose supplémentaire de ritonavir, soit 100 mg BID, combinée avec du lopinavir/r, permette d'augmenter davantage la surface sous la courbe du lopinavir. Ce peut être un avantage dans le cas de patients expérimentés et en présence d'une résistance importante aux inhibiteurs de la protéase. Ce point est à l'étude. Son importance est inconnue.
- 21 Des études sont actuellement en cours avec les combinaisons saquinavir (Fortovase^{MD}) 800 ou 1 000 mg BID + lopinavir/r 400 mg/100 mg BID.
- 22 Il n'y a aucune modification significative de la concentration plasmatique minimale de l'amprénavir avec le saquinavir (Fortovase^{MD}). On croit donc que cette interaction serait sans conséquence clinique.
- 23 Cette combinaison est à l'étude. Les paramètres pharmacocinétiques de l'indinavir 1 200 mg aux 12 heures combiné avec le nelfinavir 1 250 mg aux 12 heures étaient comparables à ceux de l'indinavir 800 mg aux 8 heures.
- 24 On recommande de diminuer la dose de chacun des antirétroviraux : indinavir 400 mg BID + ritonavir 400 mg BID, ou indinavir 800 mg BID + ritonavir 100 à 200 mg BID. La combinaison indinavir + ritonavir DIE est présentement à l'étude.
- 25 Cette combinaison n'est pas recommandée actuellement. Il a été démontré qu'elle est antagoniste *in vitro*.
- 26 Les paramètres pharmacocinétiques du nelfinavir sont comparables dans la combinaison ritonavir 400 mg BID + nelfinavir 500 à 750 mg BID et nelfinavir 750 mg TID.
- 27 On recommande de diminuer la dose de saquinavir (Fortovase^{MD}) à 800 mg TID. Les combinaisons suivantes sont à l'étude : nelfinavir 1 250 mg BID + saquinavir (Fortovase^{MD}) 1 200 mg BID, et nelfinavir 750 mg TID + saquinavir (Fortovase^{MD}) 800 mg TID.

- ②⑧ Les combinaisons suivantes sont à l'étude : amprénavir 600 mg BID + ritonavir 100 mg BID, de même que ritonavir 200 mg DIE + amprénavir 1 200 mg DIE.
- ②⑨ Les doses les plus fréquemment employées sont : ritonavir 400 mg BID + saquinavir 400 mg BID. Des études sont en cours avec les combinaisons saquinavir (Fortovase^{MD}) 1 600 mg DIE + ritonavir 100 mg DIE, et saquinavir (Fortovase^{MD}) 1 000 mg BID + ritonavir 100 mg BID. Les médicaments doivent cependant être administrés simultanément.

Tableau 9

INTERACTIONS ENTRE LES INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI) ET D'AUTRES MÉDICAMENTS OU SUBSTANCES

Les effets des interactions sont indiqués par des pictogrammes et abréviations. Il s'agit la plupart du temps d'effets sur la surface sous la courbe, sauf lorsqu'il est précisé qu'il s'agit d'effets sur la concentration plasmatique.

Lorsqu'il y a une consigne clinique, elle est indiquée par un pictogramme, et le fond de la case est bleu.

INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI)	AUTRES MÉDICAMENTS OU SUBSTANCES						
	Alcool	Quinolones ¹	Tétracyclines ²	Itraconazole, kétoconazole	Isoniazide	Méthadone	
Abacavir	↑41 % abacavir aucun effet sur l'alcool NS						
Zidovudine							↑41 % zidovudine ▽ ①
Zalcitabine	↑risque de pancréatite ▽						
Didanosine en comprimés dispersables	↑risque de pancréatite ▽	↓absorption et ↓significative [] quinolones ↔ ⑤	↓absorption et ↓significative [] tétracyclines ↔ ⑤	↓absorption itraconazole et kétoconazole ↔ ⑤ ⑥	↓possible [] isoniazide ↔ ⑤ ⑥	↓41 à 60 % didanosine ? ↑didanosine ⑦	
Didanosine entérosoluble	↑risque de pancréatite ▽						
Stavudine	↑risque de pancréatite ▽						↓18 à 27 % stavudine NS
Lamivudine							

1. Ciprofloxacine, ofloxacine, levofloxacine, gatifloxacine, moxifloxacine.

2. Doxycycline, tétracycline.

PICTOGRAMMES ET ABRÉVIATION DÉCRIVANT LES EFFETS DES INTERACTIONS :

- ↑ : augmentation ? : signification inconnue
- ↓ : diminution NS : interaction non significative ;
- [] : concentration plasmatique aucun ajustement recommandé

PICTOGRAMMES DÉCRIVANT LES CONSIGNES CLINIQUES :

- ↑↑ : augmenter la dose ▽ : à éviter ; adopter une solution de rechange,
- ↔ : espacer la prise des deux médicaments ajuster la dose ou surveiller étroitement
- ⊗ : contre-indiqué

INTERACTIONS ENTRE LES INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI) ET D'AUTRES MÉDICAMENTS OU SUBSTANCES

Les chiffres encadrés renvoient aux recommandations et remarques de la page 56.

AUTRES MÉDICAMENTS OU SUBSTANCES							
	Pentamidine IV et médicaments pouvant provoquer une pancréatite	Médicaments pouvant provoquer des neuropathies périphériques	Médicaments pouvant provoquer une toxicité hématologique	Rifampicine	Rifabutine	Fluconazole	Atovaquone
			↑ toxicité hématologique ▽	↓ 47 à 89 % zidovudine ? ②	↓ 40 % [] zidovudine ? ②	↑ 40 à 74 % [] zidovudine ? ③	↑ 33 % zidovudine ? ④
		↑ risque de neuropathies périphériques ▽					
	↑ risque de pancréatite ▽	↑ risque de neuropathies périphériques ▽					
	↑ risque de pancréatite ▽	↑ risque de neuropathies périphériques ▽					
		↑ risque de neuropathies périphériques ▽					

RECOMMANDATIONS ET REMARQUES

- ① On a observé une augmentation de 41 % de la surface sous la courbe de la zidovudine avec l'utilisation épisodique de la méthadone, et une augmentation de 29 % avec l'utilisation chronique de la méthadone.
- ② La signification de l'interaction est inconnue. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de zidovudine.
- ③ Cet effet est observé surtout avec des doses de fluconazole > 400 mg DIE. Il peut augmenter le risque de toxicité hématologique. Ce point est à surveiller.
- ④ Dans de rares cas, cette interaction peut nécessiter une diminution de la dose de zidovudine. Elle peut augmenter le risque de toxicité hématologique.
- ⑤ On recommande de prendre les quinolones, les tétracyclines, l'itraconazole, le kétoconazole ou l'isoniazide deux heures avant ou six heures après la didanosine. Cette recommandation ne s'applique pas avec la didanosine entérosoluble.
- ⑥ Afin d'augmenter l'absorption de l'itraconazole en capsules, du kétoconazole et de l'isoniazide, on peut suggérer au patient de les prendre en mangeant ou de boire une boisson acide (jus d'orange, jus de citron, jus de canneberges, coca-cola) 15 minutes avant de les prendre. L'itraconazole en solution orale peut aussi être une option.
- ⑦ Il faut surveiller l'efficacité de la didanosine. Une augmentation de la dose peut être nécessaire. On n'a noté aucun effet significatif sur la concentration plasmatique de la méthadone.

Tableau 10

INTERACTIONS ENTRE LES INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI) ET D'AUTRES MÉDICAMENTS OU SUBSTANCES

Les effets des interactions sont indiqués par des pictogrammes et abréviations. Il s'agit la plupart du temps d'effets sur la surface sous la courbe, sauf lorsqu'il est précisé qu'il s'agit d'effets sur la concentration plasmatique.

Lorsqu'il y a une consigne clinique, elle est indiquée par un pictogramme, et le fond de la case est bleu. Les chiffres encadrés renvoient aux recommandations et remarques des pages 60 et 61.

AUTRES MÉDICAMENTS OU SUBSTANCES	INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)		
	Delavirdine	Éfavirenz	Névirapine
Anticonvulsivants ¹	↓possible [] delavirdine ↑possible [] carbamazépine, clobazam, éthosuximide ▽ ①	↓possible [] éfavirenz ↑ ou ↓possible [] carbamazépine, clobazam, éthosuximide ▽ ①	↓possible [] névirapine ↓possible [] carbamazépine, clobazam, éthosuximide ▽ ①
Antidépresseurs ²	↑possible [] antidépresseurs ↑50 % delavirdine avec fluoxétine ▽ ②	↑ ou ↓possible [] antidépresseurs ? ?	↓possible [] antidépresseurs ? ?
Benzodiazépines ou autres anxiolytiques et hypnotiques ³	↑possible [] benzodiazépines ▽ ③ ④	↑ ou ↓possible [] benzodiazépines ▽	↓possible [] benzodiazépines ? ↑benzodiazépines
Bloqueurs des canaux calciques ⁴	↑possible [] bloqueurs des canaux calciques ▽ ⑤	↑ ou ↓possible [] bloqueurs des canaux calciques ▽	↓possible [] bloqueurs des canaux calciques ? ?
Clarithromycine	↑44 % delavirdine ↑100 % clarithromycine ↓75 % 14-OH-clarithromycine ▽ ⑥	↓39 % clarithromycine ↑34 % 14-OH-clarithromycine ∅ ⑦	↑26 % névirapine ↓29,5 % clarithromycine ↑27,4 % 14-OH-clarithromycine ▽ ⑧
Contraceptifs oraux	Aucune donnée	↑37 % éthinylestradiol NS ⑨	↓19 % éthinylestradiol ↓18 % noréthindrone ▽ ⑩
Dérivés de l'ergotamine ⁵	↑ [] dérivés de l'ergotamine ∅ ⑪	↑ ou ↓possible [] dérivés de l'ergotamine ▽	↓possible [] dérivés de l'ergotamine ? ?

1. Carbamazépine, clobazam, éthosuximide, phénobarbital, phénytoïne.
2. Antidépresseurs métabolisés par le CYP 3A4 : amitriptyline, citalopram, clomipramine, imipramine, néfazodone, sertraline, trazodone, venlafaxine ; antidépresseurs métabolisés par le CYP 2D6 : désipramine, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine.
3. Benzodiazépines métabolisées par le CYP 3A4, autres anxiolytiques et hypnotiques : alprazolam, chlordiazépoxyde, clonazépam, clorazébate, diazépam, estrazolam, flurazépam, midazolam, triazolam et buspirone, zaleplon, zopiclone et zolpidem.
4. Amlodipine, diltiazem, féلودipine, isradipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nisoldipine, vérapamil.
5. Dihydroergotamine, ergotamine.

PICTOGRAMMES ET ABRÉVIATION DÉCRIVANT LES EFFETS DES INTERACTIONS :

- ↑ : augmentation ? : signification inconnue
 ↓ : diminution NS : interaction non significative ;
 [] : concentration plasmatique aucun ajustement recommandé

PICTOGRAMMES DÉCRIVANT LES CONSIGNES CLINIQUES :

- ↑↑ : augmenter la dose ▽ : à éviter ; adopter une solution de rechange,
 ↔ : espacer la prise des deux médicaments ajuster la dose ou surveiller étroitement
 ∅ : contre-indiqué

Tableau 10 (suite)

INTERACTIONS ENTRE LES INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI) ET D'AUTRES MÉDICAMENTS OU SUBSTANCES			
AUTRES MÉDICAMENTS OU SUBSTANCES	INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)		
	Delavirdine	Éfavirenz	Névirapine
Hypolipémiants ⁶	↑ possible [] hypolipémiants ∅ et ∇ ¹²	↓ ou ↑ possible [] hypolipémiants ?	↓ possible [] hypolipémiants ?
Kétoconazole, itraconazole, fluconazole	↑ 50 % delavirdine avec kétoconazole ↑ possible [] delavirdine avec itraconazole NS	↑ 15 % éfavirenz avec fluconazole NS	↑ 15 à 20 % névirapine ↓ 63 % kétoconazole ∅ avec kétoconazole
Méthadone	↑ possible [] méthadone ?	↓ jusqu'à 58 % méthadone ↑ méthadone ¹³	↓ 52 % méthadone ↑ méthadone ¹³
Neuroleptiques ⁷	↑ possible [] neuroleptiques		
Rifabutine	↑ > 200 % rifabutine ↓ 80 % delavirdine ∅ ¹⁴	↓ 38 % rifabutine ↓ 50 à 75 % 25-O-désacétylrifabutine (métabolite actif) ↑ rifabutine ¹⁵	↓ 16 % [] névirapine NS ¹⁶
Rifampicine	↓ 96 % delavirdine ∅	↓ 26 % éfavirenz ↑ éfavirenz ¹⁷	↓ 37 % névirapine ∇ ¹⁸
Sildénafil	↑ possible [] sildénafil ∇ ¹⁹	↑ ou ↓ possible [] sildénafil ∇	↓ possible [] sildénafil ?
Warfarine	↑ possible [] warfarine ∇	↑ ou ↓ possible [] warfarine ∇	↓ possible [] warfarine ∇

6. Atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, simvastatine, pravastatine.

7. Neuroleptiques métabolisés par le CYP 3A4 : pimozide, quétiaprine ; neuroleptiques métabolisés par le CYP 2D6 : chlorpromazine, clozapine, halopéridol, perphénazine, thioridazine, rispéridone.

PICTOGRAMMES ET ABRÉVIATION DÉCRIVANT LES EFFETS DES INTERACTIONS :

- ↑ : augmentation
- ↓ : diminution
- [] : concentration plasmatique
- ? : signification inconnue
- NS : interaction non significative ; aucun ajustement recommandé

PICTOGRAMMES DÉCRIVANT LES CONSIGNES CLINIQUES :

- ↑↑ : augmenter la dose
- ↔ : espacer la prise des deux médicaments
- ∅ : contre-indiqué
- ∇ : à éviter ; adopter une solution de rechange, ajuster la dose ou surveiller étroitement

RECOMMANDATIONS ET REMARQUES

- ① Il y a une diminution possible de l'efficacité de la delavirdine, de l'éfavirenz et de la névirapine. Les solutions de rechange sont, pour l'épilepsie : gabapentine, vigabatrine, lamotrigine, acide valproïque, clobazam à dose modifiée si nécessaire et topiramate ; pour les douleurs neurologiques : gabapentine, vigabatrine, lamotrigine, acide valproïque, amitriptyline, doxépine et désipramine ; comme thymorégulateurs : gabapentine, vigabatrine, lamotrigine et acide valproïque.
- ② Les INNTI interagissent avec les antidépresseurs métabolisés par le CYP 3A4. Les antidépresseurs métabolisés par d'autres isoenzymes que le 3A4 présenteraient moins de risques.
- ③ Il faut éviter, particulièrement, le midazolam et le triazolam. On peut recourir à une solution de rechange (benzodiazépines glucuronidées : lorazépam, oxazépam et témazépam) ou ajuster la dose des benzodiazépines métabolisées par le CYP 3A4.
- ④ Le buspirone et le zopiclone, comme certaines benzodiazépines, sont métabolisés par le CYP 3A4 et risquent d'interagir avec les antirétroviraux. Par contre, il y aurait moins de risques de sédation excessive et de dépression respiratoire avec le buspirone qu'avec les benzodiazépines. Il faut tout de même les utiliser avec précaution ; une diminution de la dose peut être nécessaire. On peut recourir à une solution de rechange (benzodiazépines glucuronidées : lorazépam, oxazépam et témazépam) ou ajuster la dose des benzodiazépines métabolisées par le CYP 3A4.
- ⑤ L'interaction peut nécessiter une diminution de la dose des bloqueurs des canaux calciques. Il faut éviter cette combinaison ou exercer une surveillance attentive.
- ⑥ La diminution du métabolite actif 14-OH-clarithromycine amène une diminution de l'efficacité contre les bactéries à gram négatif telles que *Haemophilus influenzae*. Il est recommandé de choisir une solution de rechange pour le traitement de l'infection à *Haemophilus influenzae*.
- ⑦ On recommande comme solution de rechange l'azithromycine avec l'éfavirenz pour la prévention ou le traitement du complexe *Mycobacterium avium* (CMA ou MAC).
- ⑧ L'efficacité de la clarithromycine sur le *Mycobacterium avium* peut être diminuée et on peut observer une augmentation du risque d'hépatotoxicité avec la névirapine.
- ⑨ L'éfavirenz ne devrait pas diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux qui contiennent de l'éthinylestradiol.

- ⑩ Il y a une diminution possible de l'efficacité des contraceptifs à base de progestatifs. Il faut utiliser une protection supplémentaire (condom en latex).
- ⑪ Il y a une augmentation du risque d'ergotisme. On recommande comme solutions de rechange le sumatriptan, le rizatriptan ou le zolmitriptan. Le naratriptan est métabolisé par le CYP 3A4 et plusieurs autres CYP. Ce point est à surveiller.
- ⑫ La simvastatine et la lovastatine sont contre-indiquées. On recommande d'utiliser avec prudence l'atorvastatine. Il semble que la pravastatine ne soit pas ou peu métabolisée par le CYP 3A4 et que la fluvastatine soit surtout métabolisée par le CYP 2C9; on considère donc qu'elles comportent moins de risques.
- ⑬ Au besoin, on suggère d'augmenter la dose de méthadone par paliers de 10 mg aux 48 à 72 heures, selon les signes et symptômes de sevrage.
- ⑭ Les solutions de rechange sont : pour la prophylaxie du CMA (MAC), l'azithromycine ; pour le traitement du CMA (MAC), l'azithromycine et l'éthambutol.
- ⑮ Il faut augmenter de 50 % la dose de rifabutine (450 ou 600 mg DIE, ou 600 mg deux ou trois fois par semaine). Les solutions de rechange sont : pour la prophylaxie du CMA (MAC), l'azithromycine ; pour le traitement du CMA (MAC), l'azithromycine et l'éthambutol. La clarithromycine est contre-indiquée avec l'éfavirenz.
- ⑯ La névirapine peut être utilisée avec la rifabutine 300 mg DIE ou 300 mg deux à trois fois par semaine.
- ⑰ L'éfavirenz peut être utilisé avec la dose habituelle de rifampicine 600 mg DIE ou 300 mg deux ou trois fois par semaine. Certains experts recommandent une augmentation de la dose d'éfavirenz à 800 mg DIE.
- ⑱ Cette combinaison est à éviter. Il faut l'utiliser seulement si elle est absolument nécessaire. Certains experts recommandent une augmentation de 50 % de la dose de névirapine (i.e. 300 mg BID).
- ⑲ On recommande de commencer avec une dose de sildénafil de 25 mg et d'ajuster la dose selon la réponse et l'apparition d'effets indésirables. Idéalement, on ne devrait pas en donner plus de 25 mg aux 48 heures.

Tableau 11

INTERACTIONS ENTRE LES INHIBITEURS DE LA PROTÉASE (IP) ET D'AUTRES MÉDICAMENTS OU SUBSTANCES

Les effets des interactions sont indiqués par des pictogrammes et abréviations. Il s'agit la plupart du temps d'effets sur la surface sous la courbe, sauf lorsqu'il est précisé qu'il s'agit d'effets sur la concentration plasmatique.

AUTRES MÉDICAMENTS OU SUBSTANCES	INHIBITEURS DE LA PROTÉASE (IP)		
	Lopinavir/r	Amprénavir	Indinavir
Anticonvulsivants ³	↓ possible [] lopinavir/r ▽ ①	↓ possible [] amprénavir ▽ ①	↓ possible [] indinavir ▽ ①
Antidépresseurs ⁴	↑ possible [] antidépresseurs ▽ ②	↑ possible [] antidépresseurs ▽ ②	↑ possible [] antidépresseurs ▽ ②
Benzodiazépines ⁵	↑ possible [] benzodiazépines ▽ ③	↑ possible [] benzodiazépines ▽ ③	↑ possible [] benzodiazépines ▽ ③
Bêtabloquants ⁶	↑ possible [] bêtabloquants métabolisés par le CYP 2D6 ▽		
Buspirone	↑ possible [] buspirone ▽ ④	↑ possible [] buspirone ▽ ④	↑ possible [] buspirone ▽ ④
Bloqueurs des canaux calciques ⁷	↑ possible [] bloqueurs des canaux calciques ▽ ⑤	↑ possible [] bloqueurs des canaux calciques ▽ ⑤	↑ possible [] bloqueurs des canaux calciques ▽ ⑤
Clarithromycine	↑ possible clarithromycine ⑥	↓35 % 14-OH-clarithromycine ↑18 % amprénavir NS	↑53 % clarithromycine ↑29 % indinavir NS ⑥
Contraceptifs oraux	↓42 % éthynylestradiol ↓17 % noréthindrone ▽ ⑧	↓ possible [] contraceptifs oraux avec éthynylestradiol ▽ ⑧	↑24 % éthynylestradiol ↑26 % noréthindrone NS ⑧
Dérivés de l'ergotamine ⁸	↑ possible [] dérivés de l'ergotamine ∅ ⑨	↑ possible [] dérivés de l'ergotamine ∅ ⑨	↑ possible [] dérivés de l'ergotamine ∅ ⑨
Hypolipémiants ⁹	↑5,88 fois atorvastatine ↑33 % pravastatine ▽ ou ∅ ⑩	↑ possible [] hypolipémiants oraux ▽ ou ∅ ⑩	↑ possible [] hypolipémiants oraux ▽ ou ∅ ⑩

1. Saquinavir en capsules dures.
2. Saquinavir en capsules de gélatine molle.
3. Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne.
4. Antidépresseurs métabolisés par le CYP 3A4 : amitriptyline, citalopram, clomipramine, imipramine, néfazodone, sertraline, trazodone, venlafaxine ; antidépresseurs métabolisés par le CYP 2D6 : désipramine, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine.
5. Benzodiazépines métabolisées par le CYP 3A4, autres anxiolytiques et hypnotiques : alprazolam, chlordiazépoxide, clonazépam, clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam, triazolam et buspirone, zaleplon, zopiclone et zolpidem.
6. Carvediol, métoprolol, propranolol.
7. Amlodipine, diltiazem, félodipine, isradipine, nifédipine, nimodipine, nisoldipine, vérapamil.
8. Dihydroergotamine, ergotamine.
9. Atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, simvastatine, pravastatine.

INTERACTIONS ENTRE LES INHIBITEURS DE LA PROTÉASE (IP) ET D'AUTRES MÉDICAMENTS OU SUBSTANCES

Lorsqu'il y a une consigne clinique, elle est indiquée par un pictogramme, et le fond de la case est bleu. Les chiffres encadrés renvoient aux recommandations et remarques des pages 66 à 69.

INHIBITEURS DE LA PROTÉASE (IP)			
	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir (Invirase ^{MD} 1 ou Fortovase ^{MD} 2)
	↓ possible [] nelfinavir ▽ ①	↓ possible [] ritonavir ▽ ①	↓ possible [] saquinavir ▽ ①
	↑ possible [] antidépresseurs ▽ ②	↑ possible [] antidépresseurs ▽ ②	↑ possible [] antidépresseurs ▽ ②
	↑ possible [] benzodiazépines ▽ ③	↑ possible [] benzodiazépines ▽ ③	↑ possible [] benzodiazépines ▽ ③
		↑ possible [] bêtabloquants métabolisés par le CYP 2D6 ▽	
	↑ possible [] bupirone ▽ ④	↑ possible [] bupirone ▽ ④	↑ possible [] bupirone ▽ ④
	↑ possible [] bloqueurs des canaux calciques ▽ ⑤	↑ possible [] bloqueurs des canaux calciques ▽ ⑤	↑ possible [] bloqueurs des canaux calciques ▽ ⑤
		↑77% clarithromycine ↑13% ritonavir ↓niveau indécélable du 14-OH-clarithromycine NS ⑦	↑177% saquinavir (Fortovase ^{MD}) ↑45% clarithromycine ↓34% 14-OH-clarithromycine NS
	↓47% éthinylestradiol ↓18% norethindrone ▽ ⑧	↓40% éthinylestradiol ▽ ⑧	↓ possible [] contraceptifs oraux ▽ ⑧
	↑ possible [] dérivés de l'ergotamine ∅ ⑨	↑ possible [] dérivés de l'ergotamine ∅ ⑨	↑ possible [] dérivés de l'ergotamine ∅ ⑨
	↑74% atorvastatine ↑506% simvastatine ↓35% pravastatine ▽ ou ∅ ⑩	↑343% atorvastatine ↑30 fois simvastatine ↓47% pravastatine ▽ ou ∅ ⑩	↑ possible [] hypolipémiants oraux ▽ ou ∅ ⑩

PICTOGRAMMES ET ABRÉVIATION DÉCRIVANT LES EFFETS DES INTERACTIONS :

↑ : augmentation	? : signification inconnue
↓ : diminution	NS : interaction non significative ; aucun ajustement recommandé
[] : concentration plasmatique	

PICTOGRAMMES DÉCRIVANT LES CONSIGNES CLINIQUES :

∅ : contre-indiqué	▽ : à éviter ; adopter une solution de rechange, ajuster la dose ou surveiller étroitement
--------------------	---

Tableau 11 (suite)

**INTERACTIONS ENTRE LES INHIBITEURS DE LA PROTÉASE (IP)
ET D'AUTRES MÉDICAMENTS OU SUBSTANCES**

AUTRES MÉDICAMENTS OU SUBSTANCES	INHIBITEURS DE LA PROTÉASE (IP)		
	Lopinavir/r	Amprénavir	Indinavir
Millepertuis (ou St. John's Wort ou herbe de Saint-Jean)	↓ possible [] lopinavir/r ∅ (11)	↓ possible [] amprénavir ∅ (11)	↓ 57 % indinavir ∅ (11)
Kétoconazole, itraconazole, fluconazole	↓ 13 % lopinavir/r ↑ 204 % kétoconazole ↓ kétoconazole (12)	↑ 32 % amprénavir avec kétoconazole ↑ 44 % kétoconazole ? (12)	↓ 19 % indinavir avec fluconazole NS ↑ 68 % indinavir avec kétoconazole ↓ indinavir (13)
Méthadone	↓ 53 % méthadone ↑ méthadone (15)	↓ 12 % méthadone NS (15)	↑ 50 à 100 % C _{min} indinavir ↓ 16 à 36 % C _{max} indinavir ↑ [] méthadone NS (16)
Neuroleptiques ¹⁰	↑ possible [] neuroleptiques métabolisés par le CYP 3A4 et 2D6 ▽	↑ possible [] neuroleptiques métabolisés par le CYP 3A4 ▽	↑ possible [] neuroleptiques métabolisés par le CYP 3A4 ▽
Rifabutine	↑ 203 % rifabutine ↑ 47,5 fois 25-O-désacétylrifabutine ↓ rifabutine (18)	↑ 204 % rifabutine ↓ 15 % amprénavir ↓ rifabutine (19)	↑ 204 % rifabutine ↓ 32 % indinavir ↓ rifabutine ↑ indinavir (19) (20)
Rifampicine	↓ 75 % lopinavir/r ∅	↓ 82 % amprénavir ∅	↓ 92 % indinavir ∅ (24)
Sildénafil	↑ 11 fois [] sildénafil ↓ sildénafil (27)	↑ 2 à 11 fois sildénafil ↓ sildénafil (27)	↑ 4,4 fois sildénafil ↓ sildénafil (27)
Warfarine	↑ possible [] warfarine ▽	↑ possible [] warfarine ▽	↑ possible [] warfarine ▽
Zopiclone	↑ possible [] zopiclone ▽ (28)	↑ possible [] zopiclone ▽ (28)	↑ possible [] zopiclone ▽ (28)

10. Neuroleptiques métabolisés par le CYP 3A4 : pimoziide, quétiaprine ; neuroleptiques métabolisés par le CYP 2D6 : chlorpromazine, clozapine, halopéridol, pérphénazine, thioridazine, rispéridone.

PICTOGRAMMES ET ABRÉVIATION DÉCRIVANT LES EFFETS DES INTERACTIONS :

- ↑ : augmentation
- ↓ : diminution
- [] : concentration plasmatique
- ? : signification inconnue
- C_{min} : concentration plasmatique minimale
- C_{max} : concentration plasmatique maximale
- NS : interaction non significative ;
aucun ajustement recommandé

PICTOGRAMMES DÉCRIVANT LES CONSIGNES CLINIQUES :

- ↑ : augmenter la dose
- ↓ : diminuer la dose
- ∅ : contre-indiqué
- ▽ : à éviter ; adopter une solution de rechange,
ajuster la dose ou surveiller étroitement

INTERACTIONS ENTRE LES INHIBITEURS DE LA PROTÉASE (IP) ET D'AUTRES MÉDICAMENTS OU SUBSTANCES

INHIBITEURS DE LA PROTÉASE (IP)

	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir (Invirase ^{MD} ou Fortovase ^{MD})
	↓ possible [] nelfinavir ∅ (11)	↓ possible [] ritonavir ∅ (11)	↓ possible [] saquinavir ∅ (11)
	↑ 35 % nelfinavir avec itraconazole NS	↑ 12 % ritonavir avec fluconazole NS ↑ 3 ou 4 fois ritonavir avec kétoconazole ↓ kétoconazole (14)	↑ 130 % saquinavir (Invirase ^{MD}) ↑ 190 % saquinavir (Fortovase ^{MD}) avec kétoconazole
	↓ 34 à 47 % lévogyre méthadone ↓ 38 % dexogyre méthadone ? (17)	↓ 36 % méthadone ↑ méthadone (15)	Le saquinavir ne semble avoir aucun effet sur la méthadone
	↑ possible [] neuroleptiques métabolisés par le CYP 3A4 ▽	↑ possible [] neuroleptiques métabolisés par le CYP 3A4 et 2D6 ▽	↑ possible [] neuroleptiques métabolisés par le CYP 3A4 ▽
	↑ 207 % rifabutine ↓ 32 % nelfinavir ↓ rifabutine ↑ nelfinavir (19) (21)	↑ 4 fois rifabutine ↑ 35 fois 25-O-désacétylrifabutine ↓ rifabutine (22)	↑ 44 % rifabutine ↓ 45 % saquinavir (Invirase ^{MD}) et ↓ 47 % saquinavir (Fortovase ^{MD}) ▽ (23)
	↓ 82 % nelfinavir ∅ (24)	↓ 35 % ritonavir ? (25)	↓ 84 % saquinavir (Invirase ^{MD}) et ↓ 70 % saquinavir (Fortovase ^{MD}) ∅ (26)
	↑ possible [] sildénafil ↓ sildénafil (27)	↑ 11 fois sildénafil ↓ sildénafil (27)	↑ 3,1 fois sildénafil ↓ sildénafil (27)
	↑ possible [] warfarine ▽	↑ possible [] warfarine ▽	↑ possible [] warfarine ▽
	↑ possible [] zopiclone ▽ (28)	↑ possible [] zopiclone ▽ (28)	↑ possible [] zopiclone ▽ (28)

RECOMMANDATIONS ET REMARQUES

- ① Il y a une diminution possible de la surface sous la courbe des inhibiteurs de la protéase. Les solutions de rechange sont : pour l'épilepsie, la gabapentine, la vigabatrine, la lamotrigine, l'acide valproïque, le clobazam à dose modifiée si nécessaire et le topiramate ; pour les douleurs neurologiques, la gabapentine, la vigabatrine, la lamotrigine, l'acide valproïque, l'amitriptyline, la doxépine et la désipramine ; comme thymorégulateurs, la gabapentine, la vigabatrine, la lamotrigine et l'acide valproïque.
- ② La néfazodone est à éviter. On recommande de commencer avec des doses plus faibles d'antidépresseurs et d'ajuster selon la réponse du patient et l'apparition d'effets indésirables.
- ③ Il faut éviter l'alprazolam, le chlordiazépoxyde, le clonazépam, le clorazépatate, le diazépam, l'estazolam et le flurazépam. Le midazolam et le triazolam sont souvent contre-indiqués. On peut recourir à une solution de rechange (benzodiazépines glucuronidées : lorazépam, oxazépam, témazépam) ou ajuster la dose des benzodiazépines métabolisées par le CYP 3A4.
- ④ Le buspirone, comme certaines benzodiazépines, est métabolisé par le CYP 3A4 et risque d'interagir avec les antirétroviraux. Par contre, il y aurait moins de risques de sédation excessive et de dépression respiratoire avec le buspirone qu'avec les benzodiazépines. Il faut tout de même l'utiliser avec précaution ; une diminution de la dose peut être nécessaire. On peut recourir à une solution de rechange (benzodiazépines glucuronidées : lorazépam, oxazépam et témazépam) ou ajuster la dose des benzodiazépines métabolisées par le CYP 3A4.
- ⑤ Cette association peut nécessiter une diminution de la dose des bloqueurs des canaux calciques.
- ⑥ Cette association peut nécessiter une diminution de la dose de clarithromycine en cas d'insuffisance rénale (< 60 ml/min).
- ⑦ On recommande de diminuer la dose de clarithromycine en présence d'insuffisance rénale : 30 à 60 ml/min : ↓50 % ; < 30 ml/min : ↓75 %. La diminution du 14-OH-clarithromycine produit une diminution importante de l'activité contre les bactéries à gram négatif telles que *Haemophilus influenzae*. Il est suggéré de choisir une solution de rechange.

- ⑧ On recommande d'utiliser une protection supplémentaire (condom en latex). Les contraceptifs à base de progestatifs (Depo Provera^{MD} ou Norplant^{MD}) constituent une solution de rechange. Par contre, il se peut que les inhibiteurs de la protéase augmentent la concentration plasmatique des contraceptifs à base de progestatifs (métabolisés par le CYP 3A4). Il faut surveiller l'apparition d'effets indésirables avec Depo Provera^{MD} et Norplant^{MD}.
- ⑨ Les solutions de rechange sont le sumatriptan, le rizatriptan ou le zolmitriptan. Le naratriptan est métabolisé par le CYP 3A4. Une surveillance est conseillée s'il est associé à un inhibiteur de la protéase.
- ⑩ La simvastatine et la lovastatine sont contre-indiquées avec les inhibiteurs de la protéase. On recommande d'utiliser avec prudence l'atorvastatine. On doit surveiller les enzymes hépatiques et les CPK. La fluvastatine est métabolisée surtout par le CYP 2C9 et s'avère donc une solution de rechange présentant peu de risques. Il faut cependant noter que la fluvastatine inhibe le CYP 2C9, pouvant ainsi empêcher la transformation du nelfinavir en son métabolite actif. La pravastatine n'est pas significativement métabolisée par le cytochrome P450 (elle est éliminée surtout par les reins) et présente moins de risques.
- ⑪ Dans une étude pharmacocinétique, on a démontré que le millepertuis (ou St. John's Wort ou herbe de Saint-Jean) pouvait diminuer les concentrations plasmatiques de l'indinavir. Cette interaction peut être possible avec les autres inhibiteurs de la protéase.
- ⑫ Des doses de kétoconazole supérieures à 200 mg ne sont pas recommandées.
- ⑬ On recommande de diminuer la dose d'indinavir à 600 mg aux 8 heures.
- ⑭ On recommande de ne pas donner plus de 200 mg par jour de kétoconazole avec le ritonavir. Il faut surveiller les effets indésirables possibles du ritonavir (effets gastro-intestinaux et hépatiques).
- ⑮ Cette association peut nécessiter une augmentation de la dose de méthadone.
- ⑯ L'effet de la méthadone sur l'indinavir est probablement lié à son effet sur la mobilité gastro-intestinale. On ne prévoit aucun effet sur l'efficacité ou l'innocuité de l'indinavir.

- 17) Aucun effet n'a été observé jusqu'à maintenant. Il a été nécessaire d'augmenter la dose de méthadone chez quelques patients (6 sur 76) dans une étude en particulier.
- 18) Il y a une augmentation du risque d'uvéïte et d'autres toxicités liées à la rifabutine. On recommande de diminuer la dose de rifabutine à 150 mg aux deux jours ou trois fois par semaine. Les solutions de rechange sont : pour la prophylaxie du CMA (MAC), la clarithromycine ou l'azithromycine ; pour le traitement du CMA (MAC), la clarithromycine ou l'azithromycine ainsi que l'éthambutol.
- 19) On recommande de diminuer la dose de rifabutine à 150 mg DIE ou 300 mg deux ou trois fois par semaine. Les solutions de rechange sont : pour la prophylaxie du CMA (MAC), la clarithromycine ou l'azithromycine ; pour le traitement du CMA (MAC), la clarithromycine ou l'azithromycine ainsi que l'éthambutol.
- 20) On recommande d'augmenter la dose d'indinavir à 1 000 mg aux 8 heures.
- 21) On recommande d'augmenter la dose de nelfinavir à 1 000 mg TID.
- 22) On recommande de diminuer la dose de rifabutine à 150 mg aux deux jours ou trois fois par semaine.
- 23) La combinaison du saquinavir (Invirase^{MD} ou Fortovase^{MD}) comme seul inhibiteur de la protéase virale avec la rifabutine est à éviter. Par contre, l'Invirase^{MD} ou le Fortovase^{MD} combiné avec le ritonavir pourrait être administré avec la rifabutine 150 mg deux ou trois fois par semaine. Cependant, les données pharmacocinétiques et l'expérience clinique relatives à cette combinaison sont limitées.
- 24) Il est suggéré de choisir une solution de rechange : rifabutine 150 mg DIE ou 300 mg deux ou trois fois par semaine.
- 25) Selon les dernières recommandations, le ritonavir pourrait être donné avec la rifampicine 600 mg DIE ou 600 mg deux ou trois fois par semaine.
- 26) La combinaison du saquinavir (Invirase^{MD} ou Fortovase^{MD}) comme seul inhibiteur de la protéase avec la rifampicine est à éviter. Par contre, l'Invirase^{MD} ou le Fortovase^{MD} combiné avec le ritonavir pourrait être administré avec la rifampicine 600 mg DIE ou 600 mg deux ou trois fois par semaine. Cependant, les données pharmacocinétiques et l'expérience clinique relatives à cette combinaison sont limitées.

- ②⑦ On recommande de commencer avec une dose de sildénafil de 25 mg et d'ajuster la dose selon la réponse du patient et l'apparition d'effets indésirables. Idéalement, on ne devrait pas donner plus de 25 mg aux 48 heures.
- ②⑧ Le zopiclone, comme certaines benzodiazépines, est métabolisé par le CYP 3A4 et risque d'interagir avec les antirétroviraux. Il faut l'utiliser avec précaution ; une diminution de la dose peut être nécessaire. On peut avoir recours à une solution de rechange (benzodiazépines glucuronidées : lorazépam, oxazépam et témazépam) ou ajuster la dose des benzodiazépines métabolisées par le CYP 3A4.

Tableau 12

**PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES
DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI)**

NOM GÉNÉRIQUE :	Abacavir	Didanosine	Lamivudine
ABRÉVIATION :	ABC	DDI	3TC
NOM COMMERCIAL :	Ziagen ^{MD}	Videx ^{MD} , Videx EC ^{MD}	3TC ^{MD}
PRÉSENTATION :	<ul style="list-style-type: none"> Comprimés de 300 mg Solution orale de 20 mg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> Solution orale de 10 mg/ml Comprimés dispersables de 25, 50, 100 ou 150 mg Capsules entérosolubles de 125, 200, 250 ou 400 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Comprimés de 150 mg Solution orale de 10 mg/ml
POSOLOGIE RECOMMANDÉE POUR L'ADULTE :	<ul style="list-style-type: none"> 300 mg BID Trizivir^{MD} 1 : 1 comprimé BID 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 60 kg : 200 mg BID ou 400 mg DIE < 60 kg : 125 mg BID ou 250 à 300 mg DIE Ajuster selon la fonction rénale	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 50 kg : 150 mg BID < 50 kg : 2 mg/kg BID Combrivir^{MD} 2 : 1 comprimé BID Trizivir^{MD} 1 : 1 comprimé BID Ajuster selon la fonction rénale
ADMINISTRATION :	Avec ou sans nourriture	À jeun ³ (↓50 % de la biodisponibilité avec nourriture) Mâcher les comprimés dispersables de didanosine ou les diluer dans 30 ml d'eau ou de jus de pomme. Cette solution demeure stable pendant une heure à la température de la pièce.	Avec ou sans nourriture
EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS :	<p>Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, anorexie</p> <p>Effets généraux : céphalées, malaises, fatigue, insomnie</p> <p>Effets dermatologiques : éruptions cutanées +/- prurit</p> <p>Hypersensibilité (5%) : atteinte multiorganique. Présence d'une éruption cutanée ou des symptômes d'au moins deux des groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> fièvre ; nausées, vomissements, diarrhée ou douleur à l'estomac ; grande fatigue, courbatures ou sensation de malaise général ; maux de gorge, essoufflement ou toux. <p>En présence d'une réaction d'hypersensibilité, on doit rapidement cesser de donner de l'abacavir. Ne jamais reprendre le traitement après l'avoir cessé.</p> <p>Acidose lactique (toxicité mitochondriale) Programme de soutien 24 heures sur 24 destiné aux patients : 1 800 868-8898</p>	<p>Effets neurologiques : neuropathies périphériques</p> <p>Effets gastro-intestinaux : diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, sécheresse de la bouche, dysgueusie</p> <p>Effets pancréatiques : ↑ amylases, lipases et pancréatite</p> <p>Effets hépatiques : ↑ enzymes hépatiques et hépatites. Le risque est plus important lorsque la didanosine est associée à la stavudine.</p> <p>Acidose lactique (toxicité mitochondriale)</p>	<p>La lamivudine est généralement bien tolérée.</p> <p>Effets généraux : fatigue, céphalées, problèmes nasaux, toux, myalgies, insomnie</p> <p>Effets hématologiques : anémie, neutropénie (surtout lorsque la lamivudine est associée à la zidovudine)</p> <p>Effets pancréatiques : ↑ amylases, lipases et pancréatite (surtout chez les enfants)</p> <p>Effets neurologiques : neuropathies périphériques</p> <p>Acidose lactique (toxicité mitochondriale)</p>

1. Le Trizivir consiste en la combinaison de zidovudine 300 mg, de lamivudine 150 mg et d'abacavir 300 mg.

2. Le Combivir consiste en la combinaison de zidovudine 300 mg et de lamivudine 150 mg.

3. À prendre une heure avant de manger ou deux heures après.

Note : Avec l'utilisation des antirétroviraux, un syndrome de redistribution des graisses a été signalé (perte de poids en périphérie, accumulation centrale de graisse, bosse de bison), ainsi que des cas d'ostéopénie, d'ostéoporose, d'ostéonécrose, etc. Les médicaments directement responsables de ces effets ne sont pas encore connus.

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI)

Stavudine	Zalcitabine	Zidovudine
D4T	DDC	ZDV
Zérit ^{MD}	Hivid ^{MD}	Rétrovir ^{MD}
<ul style="list-style-type: none"> • Capsules de 15, 20, 30 ou 40 mg • Solution orale de 1 mg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimés de 0,375 ou 0,750 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Capsules de 100 mg • Solution orale de 10 mg/ml
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 60 kg : 40 mg BID • < 60 kg : 30 mg BID Ajuster selon la fonction rénale	<ul style="list-style-type: none"> • 0,750 mg TID Ajuster selon la fonction rénale	<ul style="list-style-type: none"> • 500 à 600 mg par jour (5 ou 6 capsules en 2 ou 3 prises/jour) • Combivir^{MD 2} : 1 comprimé BID • Trizivir^{MD 1} : 1 comprimé BID Ajuster selon la fonction rénale
Avec ou sans nourriture	Avec ou sans nourriture	Avec ou sans nourriture Éviter les repas riches en gras car ceux-ci peuvent diminuer de 57 % la concentration plasmatique de la zidovudine.
<p>Effets neurologiques : neuropathies périphériques</p> <p>Effets hépatiques : ↑ transaminases hépatiques et hépatite. Le risque est plus important lorsque la stavudine est associée à la didanosine.</p> <p>Effets généraux : fièvre, céphalées, myalgies, insomnie</p> <p>Effets hématologiques : macrocytose, rare cas d'anémie, de neutropénie et de thrombocytopenie</p> <p>Effets pancréatiques : ↑ amylases, lipases et pancréatite</p> <p>Acidose lactique (toxicité mitochondriale)</p>	<p>Effets neurologiques : neuropathies périphériques</p> <p>Effets pancréatiques : ↑ amylases, lipases et pancréatite</p> <p>Effets gastro-intestinaux : stomatites aphteuses</p> <p>Effets hépatiques : ↑ transaminases hépatiques</p> <p>Effets hématologiques : anémie, neutropénie, leucopénie</p> <p>Acidose lactique (toxicité mitochondriale)</p>	<p>En début de traitement : nausées, céphalées, myalgie, insomnie, fatigue, anorexie, vomissements</p> <p>Effets hématologiques : macrocytose, neutropénie, anémie, thrombocytopenie</p> <p>Effets dermatologiques : pigmentation des ongles et de la peau</p> <p>Effets musculaires : myopathie</p> <p>Acidose lactique (toxicité mitochondriale)</p>

PICTOGRAMMES DÉCRIVANT LES EFFETS :

↑ : augmentation

↓ : diminution

Tableau 13

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DE L'HYDROXYURÉE	
NOM GÉNÉRIQUE :	Hydroxyurée
ABRÉVIATION :	HU
NOM COMMERCIAL :	Hydrea ^{MD}
PRÉSENTATION :	Capsules de 500 mg
POSOLOGIE RECOMMANDÉE POUR L'ADULTE :	500 mg BID
ADMINISTRATION :	Avec ou sans nourriture
EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS :	Neutropénie, anémie, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, anorexie, stomatites, éruptions maculopapuleuses, ulcères cutanés, pancréatite

Note : Généralement, l'hydroxyurée ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte.

Tableau 14

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)			
NOM GÉNÉRIQUE :	Delavirdine	Éfavirenz	Névirapine
ABRÉVIATION :	DLV	EFV	NVP
NOM COMMERCIAL :	Rescriptor ^{MD}	Sustiva ^{MD}	Viramune ^{MD}
PRÉSENTATION :	• Comprimés de 100 mg	• Capsules de 50, 100 ou 200 mg	• Comprimés de 200 mg
POSOLOGIE RECOMMANDÉE POUR L'ADULTE :	• 400 mg (4 comprimés) TID ou • 600 mg (6 comprimés) BID	• 600 mg (3 capsules) au coucher ou plus tôt dans la soirée si trop de somnolence le matin	• 1 comprimé de 200 mg DIE x 14 jours • Par la suite, 1 comprimé de 200 mg BID ; en présence d'une réaction cutanée, ne pas augmenter le dosage avant la résolution des symptômes cutanés.
ADMINISTRATION :	Avec ou sans nourriture Diluer les comprimés dans 90 ml (3 onces) d'eau ou de jus acide, ce qui augmente l'absorption de la delavirdine.	Avec ou sans nourriture Éviter les repas gras car ↑ de la biodisponibilité de 50 % et risque d'augmenter les effets indésirables.	Avec ou sans nourriture
EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS :	<p>Effets dermatologiques : éruptions cutanées généralement dans les 3 premières semaines Forme légère : traiter avec antihistaminiques ou corticostéroïdes topiques. Forme grave : effets systémiques avec éruption cutanée pouvant signifier l'évolution vers une réaction cutanée plus grave, comme le syndrome de Stevens-Johnson ou l'épidermolyse. Consultation médicale d'urgence</p> <p>Effets hépatiques : ↑enzymes hépatiques</p> <p>Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements et diarrhée</p>	<p>Effets au niveau du système nerveux central : étourdissements, insomnie, somnolence, troubles de la concentration, rêves bizarres et euphorie. Ces effets apparaissent quelques heures après la première prise et durent quelques heures. Ils disparaissent progressivement dans les 2 à 4 semaines qui suivent.</p> <p>Effets dermatologiques : éruptions cutanées dans les 2 premières semaines qui disparaissent habituellement par la suite Forme légère : traiter avec antihistaminiques ou corticostéroïdes topiques. Forme grave : effets systémiques avec éruption cutanée pouvant signifier l'évolution vers une réaction cutanée plus grave, comme le syndrome de Stevens-Johnson ou l'épidermolyse. Consultation médicale d'urgence</p> <p>Effets hépatiques : ↑enzymes hépatiques et hépatite</p> <p>Effets métaboliques : ↑triglycérides et cholestérol (HDL surtout)</p> <p>L'éfavirenz serait tératogène chez le singe.</p> <p>Généralement, l'éfavirenz ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.</p> <p>Programme de soutien 24 heures sur 24 destiné aux patients : 1 877 878-4823</p>	<p>Effets dermatologiques : éruptions cutanées généralement dans les 6 premières semaines Forme légère : traiter avec antihistaminiques ou corticostéroïdes topiques. Forme grave : effets systémiques avec éruption cutanée pouvant signifier l'évolution vers une réaction cutanée plus grave, comme le syndrome de Stevens-Johnson ou l'épidermolyse. Consultation médicale d'urgence</p> <p>Effets hépatiques : ↑enzymes hépatiques et hépatite. On recommande un suivi des enzymes hépatiques aux 2 semaines durant le 1^{er} mois et au mois par la suite.</p> <p>Effets gastro-intestinaux et généraux : nausées, céphalées</p> <p>Effets hématologiques : neutropénie</p>

PICTOGRAMME DÉCRIVANT LES EFFETS :

↑ : augmentation

Tableau 15

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES INHIBITEURS DE LA PROTÉASE (IP)

NOM GÉNÉRIQUE :	Amprénavir	Indinavir	Lopinavir/r	Nelfinavir
ABRÉVIATION :	APV	IDV	LPV/r	NFV
NOM COMMERCIAL :	Agenerase ^{MD}	Crixivan ^{MD}	Kaletra ^{MD}	Viracept ^{MD}
PRÉSENTATION :	<ul style="list-style-type: none"> • Capsules de 50 ou 150 mg • Solution orale de 15 mg/ml La solution orale et les capsules ne sont pas interchangeables mg pour mg.	<ul style="list-style-type: none"> • Capsules de 200 ou 400 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Capsules combinant 133,3 mg de lopinavir + 33,3 mg de ritonavir 	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimés de 250 mg • Poudre orale de 50 mg/g
POSOLOGIE RECOMMANDÉE POUR L'ADULTE :	<ul style="list-style-type: none"> • 1 200 mg (8 capsules) BID 	<ul style="list-style-type: none"> • 800 mg aux 8 heures 	<ul style="list-style-type: none"> • 400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir BID 	<ul style="list-style-type: none"> • 750 mg TID ou 1 250 mg BID On recommande de ne pas espacer les 2 doses de plus de 14 heures.
ADMINISTRATION :	Avec ou sans nourriture Éviter les repas gras qui peuvent nuire à l'absorption de l'amprénavir. Les capsules et la solution orale contiennent de la vitamine E, donc éviter les suppléments qui contiennent de la vitamine E. Les capsules doivent être avalées en entier ; ne pas les croquer, les écraser ou les mastiquer. La solution orale est contre-indiquée pour les enfants de moins de 4 ans et pour la femme enceinte : elle contient une teneur en propylène glycole supérieure à celle recommandée par l'Organisation mondiale de la santé. De plus, elle est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.	À jeun ou avec une collation légère Boire beaucoup d'eau ou de liquide (au moins 1,5 l/jour) pour éviter les néphrolithiases.	Avec nourriture	Avec repas ou collation
EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS :	<p>Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée</p> <p>Effets métaboliques : ↑triglycérides</p> <p>Effets neurologiques : paresthésie péri-buccale</p> <p>Effets hépatiques : ↑enzymes hépatiques</p> <p>Effets dermatologiques : éruptions cutanées. L'amprénavir est un sulfamidé. Surveiller attentivement l'apparition de réaction allergique chez les personnes allergiques aux sulfamidés car il y a un risque d'allergie croisée.</p>	<p>Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, dysgueusie</p> <p>Effets métaboliques : hyperglycémie (cas de diabète), ↑cholestérol, ↑triglycérides</p> <p>Effets rénaux : néphrolithiase, cas d'insuffisance rénale aiguë et chronique signalés</p> <p>Effets généraux : céphalées, fatigue, insomnie, ↑bilirubine (asymptomatique)</p> <p>Effets dermatologiques : éruptions cutanées, peau sèche, ongles incarnés, alopecie</p>	<p>Effets gastro-intestinaux : diarrhée, nausées, vomissements</p> <p>Effets métaboliques : hyperglycémie (cas de diabète), ↑cholestérol, ↑triglycérides</p> <p>Effets hépatiques : ↑enzymes hépatiques</p> <p>Effets pancréatiques : ↑amylases, lipases et pancréatite</p> <p>Effets généraux : asthénie, céphalées</p> <p>Effets dermatologiques : éruptions cutanées</p>	<p>Effets gastro-intestinaux : diarrhée, nausées, flatulences</p> <p>Effets métaboliques : hyperglycémie (cas de diabète), ↑cholestérol, ↑triglycérides</p> <p>Effets hépatiques : ↑enzymes hépatiques</p> <p>Effets dermatologiques : les capsules sont bleues : risque d'allergie si le patient est allergique au colorant bleu indigo.</p>

PICTOGRAMME DÉCRIVANT LES EFFETS :

↑ : augmentation

Tableau 15 (suite)

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES INHIBITEURS DE LA PROTÉASE (IP)			
NOM GÉNÉRIQUE :	Ritonavir	Saquinavir	Saquinavir
ABRÉVIATION :	RTV	SQV	SQV
NOM COMMERCIAL :	Norvir ^{MD}	Fortovase ^{MD} (FTV)	Invirase ^{MD} (INV)
PRÉSENTATION :	<ul style="list-style-type: none"> • Capsules de 100 mg • Solution orale de 80 mg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> • Capsules de gélatine molle de 200 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Capsules dures de 200 mg
POSOLOGIE RECOMMANDÉE POUR L'ADULTE :	<ul style="list-style-type: none"> • 600 mg aux 12 heures avec un dosage progressif pour commencer le traitement : <ul style="list-style-type: none"> - 300 mg aux 12 heures x 3 jours - 400 mg aux 12 heures x 4 jours - 500 mg aux 12 heures x 5 jours suivi de 600 mg aux 12 heures 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 200 mg (6 capsules) TID ou • 1 600 mg (8 capsules) BID 	L'Invirase ^{MD} n'est plus administré comme seul inhibiteur de la protéase (voir le tableau 16).
ADMINISTRATION :	<p>Avec nourriture</p> <p>Les capsules demeurent stables pendant 30 jours à la température de la pièce.</p> <p>La solution orale contient 43 % d'alcool.</p>	<p>Avec repas ou collation de préférence riche en matières grasses</p> <p>Peut être accompagné de jus de pamplemousse pour augmenter la biodisponibilité.</p>	On ne recommande pas l'Invirase ^{MD} s'il n'est pas associé au ritonavir ou au nelfinavir.
EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS :	<p>Effets dermatologiques : éruptions cutanées</p> <p>Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, dysgueusie, anorexie, douleurs abdominales, flatulences, irritation locale de la gorge</p> <p>Effets métaboliques : hyperglycémie (cas de diabète), ↑cholestérol, ↑triglycérides</p> <p>Effets neurologiques : paresthésies péri-buccales et périphériques</p> <p>Effets hépatiques : ↑enzymes hépatiques et hépatite (cas rapportés)</p> <p>Effets généraux : asthénie, céphalées</p>	<p>Effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhée, douleurs abdominales</p> <p>Effets métaboliques : hyperglycémie (cas de diabète), ↑cholestérol, ↑triglycérides</p> <p>Effets hépatiques : ↑enzymes hépatiques</p> <p>Effets généraux : asthénie, céphalées</p>	<p>Effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhée, douleurs abdominales</p> <p>Effets métaboliques : hyperglycémie (cas de diabète), ↑cholestérol, ↑triglycérides</p> <p>Effets hépatiques : ↑enzymes hépatiques</p> <p>Effets généraux : asthénie, céphalées</p>

Note : Avec l'utilisation des antirétroviraux, un syndrome de redistribution des graisses a été signalé (perte de poids en périphérie, accumulation centrale de graisse, bosse de bison), ainsi que des cas d'ostéopénie, d'ostéoporose, d'ostéonécrose, etc. Les médicaments directement responsables de ces effets ne sont pas encore connus.

PICTOGRAMME DÉCRIVANT LES EFFETS :

↑ : augmentation

Tableau 16

**POSOLOGIES LES PLUS FRÉQUENTES DES PRINCIPALES COMBINAISONS
COMPRENANT DEUX INHIBITEURS DE LA PROTÉASE,
OU UN OU DEUX INHIBITEURS DE LA PROTÉASE ET UN INHIBITEUR
NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE**

COMBINAISONS			
Indinavir	Saquinavir	Ritonavir	
<p>Avec le ritonavir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • indinavir 800 mg BID ⊕ ritonavir 100 mg BID avec ou sans nourriture • indinavir 800 mg BID ⊕ ritonavir 200 mg BID avec ou sans nourriture • indinavir 400 mg BID ⊕ ritonavir 400 mg BID avec ou sans nourriture <p>Avec le nelfinavir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • indinavir 1 200 mg BID à jeun ou avec collation légère ⊕ nelfinavir 1 250 mg BID avec nourriture <p>Avec la névirapine ou l'éfavirenz :</p> <ul style="list-style-type: none"> • indinavir 1 000 mg aux 8 heures à jeun ou avec collation légère <p>Avec la delavirdine :</p> <ul style="list-style-type: none"> • indinavir 1 200 mg BID à jeun ou avec collation légère ⊕ delavirdine 600 mg BID avec ou sans nourriture • indinavir 600 mg TID à jeun ou avec collation légère ⊕ delavirdine 400 mg TID avec ou sans nourriture 	<p>Avec le ritonavir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • saquinavir (Invirase^{MD} 1) 400 mg BID ou saquinavir (Fortovase^{MD} 2) 400 mg BID ⊕ ritonavir 400 mg BID avec nourriture <p>Avec le nelfinavir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • saquinavir (Invirase^{MD}) 1 000 mg BID ou saquinavir (Fortovase^{MD}) 1 200 mg BID ⊕ nelfinavir 1 250 mg BID avec nourriture • saquinavir (Invirase^{MD}) 600 mg TID ou saquinavir (Fortovase^{MD}) 800 mg TID ⊕ nelfinavir 750 mg TID avec nourriture <p>À l'étude actuellement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • saquinavir (Fortovase^{MD}) 1 600 mg DIE ⊕ ritonavir 100 mg DIE avec nourriture • saquinavir (Fortovase^{MD}) 1 000 mg BID ⊕ ritonavir 100 mg BID avec nourriture 	<p>Avec l'indinavir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ritonavir 100 mg BID ⊕ indinavir 800 mg BID avec ou sans nourriture • ritonavir 200 mg BID ⊕ indinavir 800 mg BID avec ou sans nourriture • ritonavir 400 mg BID ⊕ indinavir 400 mg BID avec ou sans nourriture <p>Avec le saquinavir (Invirase^{MD} ou Fortovase^{MD}) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ritonavir 400 mg BID ⊕ saquinavir (Invirase^{MD}) 400 mg BID ou saquinavir (Fortovase^{MD}) 400 mg BID avec nourriture <p>À l'étude actuellement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ritonavir 100 mg DIE ⊕ saquinavir (Fortovase^{MD}) 1 600 mg DIE avec nourriture • ritonavir 100 mg BID ⊕ saquinavir (Fortovase^{MD}) 1 000 mg BID avec nourriture 	

1. Saquinavir en capsules dures.
2. Saquinavir en capsules de gélatine molle.

**POSOLOGIES LES PLUS FRÉQUENTES DES PRINCIPALES COMBINAISONS
COMPRENANT DEUX INHIBITEURS DE LA PROTÉASE,
OU UN OU DEUX INHIBITEURS DE LA PROTÉASE ET UN INHIBITEUR
NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE**

COMBINAISONS

Nelfinavir	Amprénavir	Lopinavir/r
<p>Avec l'indinavir :</p> <ul style="list-style-type: none"> nelfinavir 1 250 mg BID avec nourriture ⊕ indinavir 1 200 mg BID à jeun ou avec collation légère nelfinavir 750 mg TID avec nourriture ⊕ indinavir 800 mg aux 8 heures à jeun <p>Avec le saquinavir (Invirase^{MD} ou Fortovase^{MD}) :</p> <ul style="list-style-type: none"> nelfinavir 1 250 mg BID ⊕ saquinavir (Invirase^{MD}) 1 000 mg BID ou saquinavir (Fortovase^{MD}) 1 200 mg BID avec nourriture nelfinavir 750 mg TID ⊕ saquinavir (Invirase^{MD}) 600 mg TID ou saquinavir (Fortovase^{MD}) 800 mg TID avec nourriture <p>Avec le ritonavir :</p> <ul style="list-style-type: none"> nelfinavir 500 ou 750 mg BID ⊕ ritonavir 400 mg BID avec nourriture 	<p>Avec l'éfavirenz :</p> <ul style="list-style-type: none"> amprénavir 1 200 mg TID ⊕ éfavirenz 600 mg DIE <p>Avec le ritonavir :</p> <ul style="list-style-type: none"> amprénavir 600 mg BID ⊕ ritonavir 100 mg BID avec nourriture <p>Avec le lopinavir/r :</p> <ul style="list-style-type: none"> amprénavir 600 ou 750 mg BID ⊕ lopinavir/r 400 mg/100 mg BID avec nourriture 	<p>Avec l'éfavirenz :</p> <ul style="list-style-type: none"> lopinavir/r 533 mg/133 mg BID avec nourriture ⊕ éfavirenz 600 mg DIE <p>Avec la névirapine :</p> <ul style="list-style-type: none"> lopinavir/r 533 mg/133 mg BID avec nourriture ⊕ névirapine 200 mg BID <p>Avec l'amprénavir :</p> <ul style="list-style-type: none"> lopinavir/r 400 mg/100 mg BID ⊕ amprénavir 600 ou 750 mg BID avec nourriture <p>Avec l'indinavir :</p> <ul style="list-style-type: none"> lopinavir/r 400 mg/100 mg BID ⊕ indinavir 600 mg BID avec ou sans nourriture <p>Avec le nelfinavir :</p> <ul style="list-style-type: none"> lopinavir/r 400 mg/100 mg BID ⊕ nelfinavir 750 mg BID avec nourriture <p>Avec le saquinavir (Fortovase^{MD}) :</p> <ul style="list-style-type: none"> lopinavir/r 400 mg/100 mg BID ⊕ saquinavir (Fortovase^{MD}) 800 ou 1 000 mg BID avec nourriture

ANNEXE 1

Ressources spécialisées sur le VIH-sida

1

RESSOURCES À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

- Service spécialisé de consultation téléphonique sur le VIH-sida

Service d'immunodéficience

Hôpital Royal Victoria

3650, rue Saint-Urbain

Montréal (Québec) H2X 2P4

Téléphone : 1 800 363-4814

Télécopieur : (514) 843-2092

- Programme national de mentorat sur le VIH-sida

1037, rue Saint-Denis

Bureau 202

Montréal (Québec) H2X 3H9

Téléphone : (514) 282-9606

Télécopieur : (514) 282-9607

2

ÉTABLISSEMENTS DÉSIGNÉS POUR OFFRIR DES SERVICES ET DES SOINS SPÉCIALISÉS AUX PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIH

2.1

Le réseau des unités hospitalières de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS)

- UHRESS du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) :

Hôpital Notre-Dame

1560, rue Sherbrooke Est

Montréal (Québec) H2L 4M1

Téléphone : (514) 890-8000

Hôtel-Dieu de Montréal

3840, rue Saint-Urbain

Montréal (Québec) H2W 1T8

Téléphone : (514) 890-8148

Hôpital Saint-Luc

1058, rue Saint-Denis
Montréal (Québec) H2X 3J4
Téléphone : (514) 890-8000, poste 36210

- **UHRESS du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)**

2705, boul. Laurier
Sainte-Foy (Québec) G1V 4G2
Téléphone : (418) 654-2788

- **UHRESS du Centre universitaire de santé McGill :**

Hôpital général de Montréal
1650, avenue Cedar
Montréal (Québec) H3G 1A4
Téléphone : (514) 934-8070

Hôpital Royal Victoria - Institut thoracique de Montréal

3650, rue Saint-Urbain
Montréal (Québec) H2X 2P4
Téléphone : (514) 843-2090

- **UHRESS de l'Hôpital Sainte-Justine :**

Centre maternel et infantile sur le sida
3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Téléphone : (514) 345-4836

Clinique d'immunologie spéciale (enfant et famille)

Infirmières responsables : Manon Dionne, Geneviève Méthot
Téléphone : (514) 345-4713

Clinique GAMI (femmes : grossesse et gynécologie)

Infirmière responsable : Johanne Moreau
Téléphone : (514) 345-4931

- **2.2 Le réseau des centres hospitaliers (CH) satellites**

- **Hôpital Général Juif de Montréal**
3755, chemin de la Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1E2
Téléphone : (514) 340-8294

- **Hôpital Maisonneuve-Rosemont**
Unité de médecine familiale
5689, boul. Rosemont
Montréal (Québec) H1T 2H1
Téléphone : (514) 252-3400, poste 7432
- **Centre hospitalier de Rouyn-Noranda**
Clinique intégrée en VIH-sida
4, 9^e Rue
Rouyn-Noranda (Québec) J0X 2B2
Téléphone : (819) 797-8816
1 877 269-7844 (sans frais)
- **Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)**
3001, 12^e Avenue Nord
Fleurimont (Québec) J1H 5N4
Téléphone : (819) 346-1110
- **Centre hospitalier des Vallées de l'Outaouais**
909, boul. La Vérendrye Ouest, C. P. 2000
Gatineau (Québec) J8P 7H2
Téléphone : (819) 561-8599

3

**CLINIQUES MÉDICALES PARTICIPANT AU RÉSEAU CANADIEN
DES ESSAIS CLINIQUES POUR LE TRAITEMENT DE L'INFECTION PAR LE VIH**

- **Clinique médicale L'Actuel**
1001, boul. de Maisonneuve Est
Bureau 1130
Montréal (Québec) H2L 4P9
Téléphone : (514) 524-1001
- **Clinique médicale Goldberg, LeBlanc et Rosengren**
3545, chemin de la Côte-des-Neiges
Bureau 023
Montréal (Québec) H3H 1V1
Téléphone : (514) 935-1197
- **Clinique médicale du Quartier Latin**
905, boul. René-Lévesque Est
Montréal (Québec) H2L 5B1
Téléphone : (514) 285-5500

4

RESSOURCES À L'INTENTION DES PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIH

- **Comité des personnes atteintes du VIH (CPAVIH)**
Secteur info-traitements
2075, rue Plessis, bureau 310
Montréal (Québec) H2L 2Y4
Téléphone: (514) 521-8720
1 800 927-2844
Télécopieur: (514) 521-9633
Site Internet: www.cpavih.qc.ca
Courriel: info.traitement@arobas.net
- **Info-Sida**
Téléphone: (514) 521-7432
1 866 521-7432
- **Coalition des organismes communautaires québécois de lutte contre le sida (COCQ-Sida)**
1, rue Sherbrooke Est
Montréal (Québec) H2X 3V8
Téléphone: (514) 844-2477
Télécopieur: (514) 844-2498
Site Internet: www.coqsida.com
Courriel: adm.cocqsid@videotron.ca
- **Réseau communautaire d'info-traitements sida (CATIE)**
Téléphone: 1 800 263-1638
Site Internet: www.catie.ca



ANNEXE 2

Quelques sites Internet sur le VIH-sida

SITE INTERNET	DESCRIPTION
www.aidslaw.ca/francais.html	Réseau juridique canadien VIH-sida Site contenant de l'information sur les aspects juridiques du VIH-sida à l'intention des personnes concernées <i>Français et anglais</i>
www.catie.ca	Réseau communautaire d'information sur le traitement du sida <i>Français et anglais</i>
www.cdc.gov/nchstp/hiv_aids/dhap.htm	Centers for Disease Control and Prevention (CDC) d'Atlanta Site contenant de l'information provenant des CDC <i>Anglais</i>
www.cmeonhiv.com	Continued Medical Education on HIV Site présentant des sessions d'éducation médicale continue sur le VIH données par des experts locaux et internationaux, en collaboration avec le Programme national de mentorat sur le VIH-sida du Québec <i>Français et anglais</i>
www.cpavivh.qc.ca	Comité des personnes atteintes du VIH (CPAVIH) <i>Français</i>
www.hivatis.org	HIV/AIDS Treatment Information Service (ATIS) Site présentant les principales ressources en matière de lignes directrices sur le VIH-sida aux États-Unis <i>Anglais et espagnol</i>

SITE INTERNET	DESCRIPTION
www.hivnet.ubc.ca/ctn.html	Réseau canadien des essais cliniques Site présentant de l'information sur les essais cliniques se déroulant au Canada et sur des publications diverses <i>Français et anglais</i>
www.hopkins-aids.edu	John Hopkins AIDS Service Site présentant des conférences internationales et de l'information sur les traitements, la prévention, l'épidémiologie et l'éducation médicale <i>Anglais</i>
www.iapac.org	International Association of Physicians in AIDS Care Site faisant le lien entre le matériel scientifique présenté dans les conférences et le traitement des patients <i>Anglais</i>
www.jag.on.ca/hivguide.htm	Site présentant des feuillets d'information aux patients et un guide sur les interactions médicamenteuses <i>Français et anglais</i>
www.medscape.com/	Site couvrant une variété de sujets dont le VIH-sida <i>Anglais</i>
www.msss.gouv.qc.ca/f/sujets/index.htm	Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec Site contenant les guides cliniques élaborés par le Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH et d'autres publications sur le VIH-sida <i>Français</i>

ANTELLA, A., et autres. « Efficacy of an efavirenz and abacavir-based salvage regimen according to previous use of nevirapine and to baseline resistance patterns », *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Toronto, septembre 2000, résumé n° 1550.

BANGSBERG, D.R., et autres. « Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population », *AIDS*, vol. 14, n° 4, mars 2000, p. 357-366.

BARRY, M., et autres. « Protease inhibitors in patients with HIV disease: Clinically important pharmacokinetic considerations », *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 32, n° 3, mars 1997, p. 194-209.

BECKER, S., et autres. « ABT-378 /ritonavir and efavirenz: 24-week safety/efficacy evaluation in multiple PI experienced patients », *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Toronto, septembre 2000, résumé n° 697.

BECKER, S., et autres. « Successful substitution of protease inhibitors with efavirenz in patients with undetectable viral loads — A prospective, randomized, multicenter, open-label study », *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Chicago, février 2001, résumé n° 20.

BELLMAN, P.C. « Clinical experience with adding delavirdine to combination therapy in patients in whom multiple antiretroviral treatment including protease inhibitors has failed », *AIDS*, vol. 12, n° 11, juillet 1998, p. 1333-1340.

BERGERON, M., et autres. *Guide de la thérapie antirétrovirale chez les adultes infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH)*, Conseil consultatif de pharmacologie et Centre québécois de coordination sur le sida, Collection « Info-Médicament », n° 14, avril 1998, 20 p.

BLANCO, J., et autres. « A pilot study of a twice daily combination of indinavir/delavirdine plus two nucleoside analogues for salvage therapy in HIV-1 infected patients », *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Toronto, septembre 2000, résumé n° 1543.

BRIONES, C., et autres. « Can early failure with nevirapine (NVP)-based regimens be rescued replacing NVP by efavirenz? », *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Toronto, septembre 2000, résumé n° 478.

BURGER, D. M., et autres. « Low plasma concentrations of indinavir are related to virological treatment failure in HIV-1-infected patients on indinavir-containing triple therapy », *Antiviral Therapy*, vol. 3, n° 4, 1998, p. 215-220.

CAMERON, D.W., et autres. « Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection », *AIDS*, vol. 13, n° 2, février 1999, p. 213-224.

CARPENTER, C.C., et autres. « Antiretroviral therapy in adults: Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel », *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, n° 3, janvier 2000, p. 381-390.

CASADO, J.L., et autres. « Increased indinavir levels using twice daily ritonavir/indinavir at 100/800 mg improves virological response even after multiple failure », *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Toronto, septembre 2000, résumé n° 1170.

CASADO, J.L., et autres. « Predictors of long-term response to protease inhibitor therapy in a cohort of HIV-infected patients », *AIDS*, vol. 12, n° 11, juillet 1998, p. F131-F135.

CLOUGH, L.A., et autres. « Factors that predict incomplete virological response to protease inhibitor-based antiretroviral therapy », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 29, n° 1, juillet 1999, p. 75-81.

D'ARMINIO, M.A., et autres. « Clinical outcome and predictive factors of failure of highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-experienced patients in advanced stages of HIV-1 infection », *AIDS*, vol. 12, n° 13, septembre 1998, p. 1631-1637.

DEEKS, S.G., et autres. « Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure », *AIDS*, vol. 12, n° 10, juillet 1998, p. F97-F102.

DEEKS, S.G., et autres. « Novel four-drug salvage treatment regimens after failure of a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-containing regimen: Antiviral activity and correlation of baseline phenotypic drug susceptibility with virologic outcome », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 179, n° 6, juin 1999, p. 1375-1381.

DEGEN, O., J. VAN LUNZEN et H.J. STELLBRINK. « Intensification of background antiretroviral therapy with abacavir during low-level failure may restore optimal suppression », *Antiviral Therapy*, vol. 5, n° 2, juin 2000, p. 91-94.

DESCAMPS, D., et autres. « Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team », *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, n° 2, janvier 2000, p. 205-211.

FATKENHEUER, G., et autres. « Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients », *AIDS*, vol. 11, n° 14, novembre 1997, p. F113-F116.

GRABAR, S., et autres. « Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor », *AIDS*, vol. 14, n° 2, janvier 2000, p. 141-149.

GULICK, R.M., et l'équipe de l'étude ACTG 359. « Randomized study of saquinavir with ritonavir or nelfinavir together with delavirdine, adefovir, or both in human immunodeficiency virus-infected adults with virologic failure on indinavir: AIDS Clinical Trials Group Study 359 », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 182, n° 5, novembre 2000, p. 1375-1384.

HAHN, J. « Drug Interaction », *Pharmacy Practice*, vol. 13, n° 3, 1997, p. 53-64.

HALL, C.S., et autres. « Efficacy of salvage therapy containing ritonavir and saquinavir after failure of single protease inhibitor-containing regimens », *AIDS*, vol. 13, n° 10, juillet 1999, p. 1207-1212.

HAMMER, S., et l'équipe de l'étude ACTG 398. « A randomized, placebo-controlled trial of saquinavir, indinavir or nelfinavir in combination with amprenavir, abacavir, efavirenz and adefovir in patients with protease inhibitor failure », *7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, San Francisco (Californie), janvier 2000.

HANSTEN, P.D. « Understanding drug-drug interactions », *Science and Medicine*, vol. 5, 1998, p. 16-25.

HAVLIR, D.V., et autres. « Drug susceptibility in HIV infection after viral rebound in patients receiving indinavir-containing regimens », *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, n° 2, janvier 2000, p. 229-234.

HENDRIX, C. W., et autres. « Pharmacokinetics of the triple combination of saquinavir, ritonavir, and efavirenz HIV-positive patients », *7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, San Francisco (Californie), janvier 2000, résumé n° 79.

HIRSCH, M., et autres. « A randomized, controlled trial of indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with advanced human immunodeficiency virus type 1 infection and prior antiretroviral therapy », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 180, n° 3, septembre 1999, p. 659-665.

HOFFMANN, F., et autres. « Comparison of ritonavir plus saquinavir - and nelfinavir plus saquinavir - containing regimens as salvage therapy in children with human immunodeficiency type 1 infection », *Pediatric Infectious Diseases Journal*, vol. 19, n° 1, janvier 2000, p. 47-51.

HSU, A., et autres. « Final analysis of ritonavir intensification in indinavir recipients with detectable HIV RNA levels », *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Chicago, février 2001, résumé n° 337.

HSU, A., et autres. « Pharmacokinetic interaction between ritonavir and indinavir in healthy volunteers », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 42, n° 11, novembre 1998, p. 2784-2791.

JORGA, K., et N.E. BUSS. « Pharmacokinetic drug interaction with saquinavir », *39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San Francisco (Californie), septembre 1999, résumé n° 339.

KATLAMA, C., et autres. « Use of trizivir to simplify therapy in HAART-experienced patients with long-term suppression of HIV RNA: Trizal study - 24-week results », *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Chicago, février 2001, résumé n° 316.

KRAVCIK, S., et autres. « Activity of the combination of nelfinavir and saquinavir against human immunodeficiency virus after failure of prior protease inhibitor therapy », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 29, n° 3, septembre 1999, p. 702-703.

KUMAR, G.N., et autres. « Cytochrome p450-mediated metabolism of the HIV-1 protease inhibitor ritonavir (ABT-538) in human liver microsomes », *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 277, n° 1, avril 1996, p. 423-431.

LAFEUILLADE, A., et autres. « Effects of a combination of zidovudine, didanosine, and lamivudine on primary human immunodeficiency virus type 1 infection », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 175, n° 5, mai 1997, p. 1051-1055.

LALONDE, R.G., H. PREZIOSI et D. ST-AMANT. « Clinical, virologic, and immunological outcomes of protease inhibitor therapy after prior failure of delavirdine therapies », *Canadian Journal of Infectious Diseases*, vol. 11, 2000.

LANDRUM, E.M. « Update: Clinically significant cytochrome p450 drug interactions », *Pharmacotherapy*, vol. 18, n° 1, janvier-février 1998, p. 84-112.

LEDERGERBER, B., et autres. « Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: A prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study », *The Lancet*, vol. 353, n° 9156, mars 1999, p. 863-868.

LI, A.P., D.L. KAMINSKI et A. RASMUSSEN. « Substrates of human hepatic cytochrome p450 3A4 », *Toxicology*, vol. 104, n° 1-3, décembre 1995, p. 1-8.

LILLO, F.B., et autres. « Viral load and burden modification following early antiretroviral therapy of primary HIV-1 infection », *AIDS*, vol. 13, n° 7, mai 1999, p. 791-796.

LINGTAK-NEANDER, C., et J.R. HORN. « Management of metabolic drug interactions », *Pharmacotherapy Self-Assessment Program*, American College of Clinical Pharmacy, 3^e édition, 1998, 250 p.

LUCAS, G.M., R.E. CHAISSON et R.D. MOORE. « Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions », *Annals of Internal Medicine*, vol. 131, n° 2, juillet 1999, p. 81-87.

MAHER, K., et autres. « Disease progression, adherence, and response to protease inhibitor therapy for HIV infection in an Urban Veterans Affairs Medical Center », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, vol. 22, n° 4, décembre 1999, p. 358-363.

MARTINEZ, E., et autres. « An open randomized study on the replacement of HIV-1 protease inhibitors by efavirenz in chronically suppressed HIV-1 infected patients with lipodystrophy », *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Chicago, février 2001, résumé n° 668.

McDONALD, C.K., et D.R. KURITZKES. « Human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors », *Archives of Internal Medicine*, vol. 157, n° 9, mai 1997, p. 951-959.

MOCROFT, A., et autres. « Predictors of a viral response and subsequent virological treatment failure in patients with HIV starting a protease inhibitor », *AIDS*, vol. 12, n° 16, novembre 1998, p. 2161-2167.

MONTANER, J. « A novel use of abacavir to simplify therapy and reduce toxicity in PI experienced patients successfully treated with HAART: 48-week results », *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Toronto, septembre 2000, résumé n° 477.

MUNOZ, V., et autres. « Predictive factors of virological response in salvage regimens that include a protease inhibitor », *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Toronto, septembre 2000, résumé n° 548.

OPRAVIL, M., et autres. « Simplified maintenance therapy with abacavir + lamivudine + zidovudine in patients with HAART-induced long-term suppression of HIV-1 RNA: final results. 48-week results », *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Toronto, septembre 2000, résumé n° 476.

PARA, M.F., et autres. « Baseline human immunodeficiency virus type 1 phenotype, genotype and RNA response after switching from long-term hard-capsule saquinavir to indinavir or soft-gel-capsule saquinavir in AIDS clinical trials group protocol 333 », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 182, n° 3, septembre 2000, p. 733-743.

PARIS, D., et autres. « Incidence and predictors of virologic failure of antiretroviral triple-drug therapy in a community-based cohort », *AIDS Research and Human Retroviruses*, vol. 15, n° 18, décembre 1999, p. 1631-1638.

PIKETTY, C., et autres. « Efficacy of a five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz in patients who failed on a conventional triple-drug regimen: Phenotypic resistance to protease inhibitors predicts outcome of therapy », *AIDS*, vol. 13, n° 11, juillet 1999, p. F71-F77.

PIROTH, L., et autres. « Randomized salvage therapy with saquinavir-ritonavir versus saquinavir-nelfinavir for highly experienced HIV-infected patients », *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Toronto, septembre 2000, résumé n° 543.

PISCITELLI, S.C., et autres. « Drug interactions in patients infected with human immunodeficiency virus », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 23, n° 4, octobre 1996, p. 685-693.

PISCITELLI, S.C., et autres. « The addition of a second protease inhibitor eliminates amprenavir-efavirenz drug interactions and increases plasma amprenavir concentrations », *7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, San Francisco (Californie), janvier 2000, résumé n° 2000.

RANA, K.Z., et M.N. DUDLEY. « Human immunodeficiency virus protease inhibitors », *Pharmacotherapy*, vol. 19, n° 1, janvier 1999, p. 35-39.

REISER, M., et autres. « Virological efficacy and plasma drug concentrations of nelfinavir plus saquinavir as salvage therapy in HIV-infected patients refractory to standard triple therapy », *European Journal of Medical Research*, vol. 4, n° 2, février 1999, p. 54-58.

ROCKSTROH, J.K., et autres. « Failure of double protease inhibitor therapy as a salvage therapy for HIV-infected patients resistant to conventional triple therapy », *European Journal of Medical Research*, vol. 4, n° 7, juillet 1999, p. 271-274.

SCHACKER, T., et autres. « Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection », *Annals of Internal Medicine*, vol. 125, n° 4, août 1996, p. 257-264.

SEMINARI, E., et autres. « Efavirenz, nelfinavir, and stavudine rescue combination therapy in HIV-1-positive patients heavily pretreated with nucleoside analogues and protease inhibitors », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, vol. 22, n° 5, décembre 1999, p. 453-460.

- SLAUGHTER, R.L., et D.J. EDWARDS. « Recent advances: The cytochrome p450 enzymes », *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 29, n° 6, juin 1995, p. 619-624.
- SOMMADOSSI, J.P. « HIV protease inhibitors: Pharmacologic and metabolic distinctions », *AIDS*, vol. 13, supplément n° 1, septembre 1999, p. S29-S40.
- SOUDENS, H., J.P. ROUTY et R.P. SEKALY. « Primo-infection au VIH : les jeux sont-ils déjà faits? », *Médecine et Science*, vol. 12, supplément n° 2, 1996, p. 9-16.
- SQUIRES, K., et autres. « Co-administration of indinavir 1200 mg and nelfinavir 1250 mg in a twice-daily regimen: Preliminary safety, pharmacokinetic and antiviral activity », *6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Chicago, janvier 1999, résumé n° 364.
- STASZEWSKI, S., et autres. « Virological response to protease inhibitor therapy in an HIV clinic cohort », *AIDS*, vol. 13, n° 3, février 1999, p. 367-373.
- TEBAS, P., et autres. « Virologic responses to a ritonavir-saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir », *AIDS*, vol. 13, n° 2, février 1999, p. F23-F28.
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. « Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents », 4 février 2002 (www.hivatis.org), *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 51, n° RR-07, 17 mai 2002.
- WEIDLE, P.J., et autres. « Factors associated with the successful modification of antiretroviral therapy. HIV Outpatient Study Investigators », *AIDS*, vol. 14, n° 5, mars 2000, p. 491-497.
- WIT, F.W., et autres. « Outcome and predictors of failure of highly active antiretroviral therapy: One-year follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected persons », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 179, n° 4, avril 1999, p. 790-798.
- ZOLOPA, A.R., et autres. « HIV-1 genotypic resistance patterns predict response to saquinavir-ritonavir therapy in patients in whom previous protease inhibitor therapy had failed », *Annals of Internal Medicine*, vol. 131, n° 11, décembre 1999, p. 813-821.



Titres déjà parus dans la même collection :

*Utilisation médicale et interprétation des résultats des tests
de résistance du VIH aux antirétroviraux*

Prévention des infections opportunistes chez les adultes infectés par le VIH

Compte tenu de l'évolution rapide des connaissances et surtout de la complexité, de la toxicité et des effets secondaires de la médication, les choix des régimes thérapeutiques peuvent être faits de concert avec un clinicien expérimenté dans le suivi des personnes infectées par le VIH. À cet effet, on peut faire appel au réseau des unités hospitalières de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS) des centres hospitaliers universitaires québécois en téléphonant au Service spécialisé de consultation téléphonique sur le VIH-sida à l'intention des professionnels de la santé du Québec : **1 800 363-4814**

Cette ligne spécialisée vous donnera également accès au **Programme national de mentorat sur le VIH-sida** qui offre dans les différentes régions du Québec toute une gamme d'outils de formation : pairage avec un médecin, stages cliniques, ateliers de perfectionnement et conférences.

www.msss.gouv.qc.ca

Santé
et Services sociaux
Québec 