

Février 2015

La thérapie antirétrovirale

pour les adultes infectés
par le VIH

Guide pour
les professionnels
de la santé du Québec

Version résumée

Québec 

Édition :

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

Le présent document s'adresse spécifiquement aux intervenants du réseau québécois de la santé et des services sociaux et n'est accessible qu'en version électronique à l'adresse :

<http://intranetreseau.rtss.qc.ca> ou www.msss.gouv.qc.ca section **Documentation, rubrique **Publications****

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2015

Bibliothèque et Archives Canada, 2015

ISBN : 978-2-550-72418-6 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction de ce document ou son utilisation à des fins personnelles, d'étude privée ou de recherche scientifique, mais non commerciales, sont permises à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2015

COMITÉ DE RÉDACTION

D^r Jean-Guy Baril

Médecin

Président du comité consultatif
Clinique médicale du Quartier latin, Montréal
Centre hospitalier de l'Université de Montréal,
Hôpital Saint-Luc
Service de lutte contre les infections
transmissibles sexuellement et par le sang,
ministère de la Santé et des Services sociaux

D^{re} Danielle Rouleau

Microbiologiste infectiologue

Présidente du comité de rédaction
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement
et de soins sur le sida, Centre hospitalier de
l'Université de Montréal

D^r Claude Fortin

Microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement
et de soins sur le sida, Centre hospitalier de
l'Université de Montréal

D^{re} Fatima Kakkar

Pédiatre et infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement
et de soins sur le sida, Centre hospitalier
universitaire Sainte-Justine, Centre maternel et
infantile sur le sida, Centre hospitalier de
l'Université de Montréal

D^r Richard Lalonde

Interniste infectiologue

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

M. Hugo Merveille

Secrétaire-documentaliste

Comité consultatif sur la prise en charge clinique
des personnes vivant avec le VIH
Programme national de mentorat sur le VIH-sida
(PNMVS)

D^r Jean-Pierre Routy

Hématologue

Institut thoracique de Montréal, Centre universitaire
de santé McGill, Hôpital Royal Victoria

M. Stéphane Roux

Pharmacien

Centre hospitalier de l'Université de Montréal,
Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal
Membre du Conseil du médicament

M^{me} Rachel Therrien

Pharmacienne

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

D^r Benoît Trottier

Médecin

Clinique médicale l'Actuel, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et
de soins sur le sida, Centre hospitalier de
l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

M^{me} Irina Tsarevsky

Agente de recherche et de planification

Service de lutte contre les infections transmissibles
sexuellement et par le sang, ministère de la Santé
et des Services sociaux

M. Louis-Philippe Vézina

Secrétaire-documentaliste

Comité consultatif sur la prise en charge clinique
des personnes vivant avec le VIH
Programme national de mentorat sur le VIH-sida
(PNMVS)

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

D^r Jean-Guy Baril

Président

Médecin

Clinique médicale du Quartier latin, Montréal
Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang, ministère de la Santé et des Services sociaux

D^r Pierre Côté

Médecin

Clinique médicale du Quartier latin, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

Programme national de mentorat sur le VIH-sida

D^r Claude Fortin

Microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Membre liaison pour l'Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec

D^{re} Marie-Eve Goyer

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Centre de recherche et d'aide pour narcomanes

D^r Patrice Junod

Médecin

Clinique médicale l'Actuel, Montréal

D^{re} Fatima Kakkar

Pédiatre et Infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Centre maternel et infantile sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r Richard Lalonde

Interniste infectiologue

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

D^r Bernard Lessard

Médecin

Clinique médicale du Quartier latin, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

Membre liaison pour le Collège des médecins de famille du Canada

M. Hugo Merveille

Secrétaire-documentaliste

Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH

Programme national de mentorat sur le VIH-sida (PNMVS)

M. Ken Monteith

Directeur général

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

D^r Alain Piché

Microbiologiste infectiologue

Clinique VIH-sida, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

D^{re} Danielle Rouleau

Microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

M. Jose Sousa

Membre

Comité provincial des traitements, Coalition des organismes communautaires québécois de lutte contre le sida (COCQ-sida)

Comité de révision scientifique, The Ontario HIV Treatment Network (OHTN)

M^{me} Rachel Therrien

Pharmacienne

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

D^r Benoît Trottier

Médecin

Clinique médicale l'Actuel, Montréal

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

D^{re} Sylvie Trottier

Microbiologiste infectiologue

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

M^{me} Irina Tsarevsky

Agente de recherche et de planification

Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang, ministère de la Santé et des Services sociaux

D^r Chris Tsoukas

Interniste immunologue

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

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	v
GÉNÉRALITÉS.....	1
1. LES PRINCIPES DE LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE.....	2
2. LES CLASSES D'ANTIRÉTROVIRAUX	4
3. L'INFECTION AIGUË PAR LE VIH.....	5
4. INFECTION CHRONIQUE : LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION	6
4.1. QUAND FAIRE COMMENCER UNE THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE ?.....	6
4.1.1. <i>Les personnes présentant des symptômes.....</i>	6
4.1.2. <i>Les personnes asymptomatiques chez qui la numération des CD4 est inférieure à 350.....</i>	6
4.1.3. <i>Les personnes asymptomatiques chez qui la numération des CD4 est supérieure à 350.....</i>	6
4.1.4. <i>L'instauration d'une thérapie antirétrovirale dans un contexte d'infection opportuniste aiguë</i>	8
4.1.5. <i>Les personnes asymptomatiques qui risquent de transmettre l'infection à VIH.....</i>	9
4.1.6. <i>Situations particulières : néphropathie associée au VIH, co-infection par le virus de l'hépatite B et grossesse.....</i>	9
4.2. LE CHOIX DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL DE PREMIÈRE INTENTION	11
5. LA MODIFICATION DES THÉRAPIES.....	14
5.1. LE CHANGEMENT DE TRAITEMENT EN CAS D'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE, OU THÉRAPIE DE RELAIS.....	15
5.1.1. <i>La marche à suivre en cas d'échec thérapeutique</i>	15

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Les codes de classification des recommandations et leur signification	1
Tableau 2. Les classes d'antirétroviraux.....	4
Tableau 3. Moment préconisé pour faire commencer une thérapie antirétrovirale chez un patient asymptomatique.....	10
Tableau 4. Recommandations pour le choix des agents dans le traitement antirétroviral de première intention de l'infection par le VIH.....	12
Tableau 5. Classification de l'infection par le VIH	18

Généralités

Ce document est un résumé du guide La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH, guide rédigé par un groupe de travail du Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH, sous la responsabilité du Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang (SLITSS) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Tout comme ce résumé, le guide est diffusé sur les sites Web suivants : www.msss.gouv.qc.ca/fr/document et www.pnmvs.org.

Les recommandations fondées sur des études cliniques contrôlées à répartition aléatoire sont plus fortes que les recommandations basées sur des essais cliniques non contrôlés ou sur des études de cohorte. Par ailleurs, en l'absence de résultats d'études ou d'essais cliniques probants, les recommandations viennent d'experts qui ont une bonne connaissance de la littérature scientifique récente. Les recommandations sont basées sur la seule valeur thérapeutique, sans égard aux considérations pharmacoéconomiques.

Chaque recommandation est associée à un code de classification composé d'une lettre et d'un chiffre romain. La lettre correspond à la force de la recommandation, évaluée par les experts du comité consultatif, tandis que le chiffre renvoie au fondement de la recommandation. Les traitements et les médicaments fortement recommandés sont ceux pour lesquels les données sur l'efficacité sont très probantes. La recommandation sera modérée dans le cas de données discordantes sur l'efficacité, de risques d'effets indésirables importants ou d'une expérience clinique limitée.

Tableau 1. Les codes de classification des recommandations et leur signification

Force de la recommandation	
A	Le médicament ou le traitement est fortement recommandé.
B	Le médicament ou le traitement est modérément recommandé.
C	La recommandation est optionnelle.
D	Le médicament ou le traitement est généralement déconseillé.
E	Le médicament ou le traitement est contre-indiqué.

Fondement de la recommandation	
I	Au moins une étude clinique contrôlée à répartition aléatoire
II	Études cliniques non contrôlées, études cas-témoins ou études de cohortes
III	Opinion d'experts

1. Les principes de la thérapie antirétrovirale

Les patients atteints du VIH devraient toujours être suivis de concert avec un médecin possédant une expertise en matière de traitement antirétroviral. Il est d'ailleurs démontré que l'expertise du médecin en la matière influence le pronostic des personnes traitées. Cette collaboration est importante, d'autant que l'évolution rapide des connaissances et des recommandations permet un meilleur ajustement individuel des thérapies.

La réplication active du VIH cause des dommages au système immunitaire et favorise la progression de l'infection vers le sida. Les antirétroviraux actuellement sur le marché n'éradiquent pas l'infection par le VIH et ils n'empêchent pas la réplication du virus. Ainsi, une réplication virale de faible niveau peut subsister même si la charge virale plasmatique est inférieure au seuil de détection des tests.

Les objectifs du traitement antirétroviral sont les suivants :

- maintenir en santé aussi longtemps que possible les personnes infectées par le VIH ;
- réduire la morbidité et la mortalité causées par le VIH ;
- supprimer la réplication virale à long terme ;
- améliorer la fonction immunitaire ;
- améliorer la qualité de vie ;
- prévenir la résistance du virus aux médicaments ;
- éviter la toxicité médicamenteuse ;
- conserver des options thérapeutiques pour l'avenir ;
- prévenir la transmission du VIH.

La suppression de la réplication virale et une charge virale indétectable ont comme effet de diminuer le risque de résistance du virus, d'améliorer la fonction immunitaire et de retarder la progression de la maladie. Le moyen le plus sûr d'obtenir la suppression durable de la réplication du VIH est d'utiliser une combinaison d'antirétroviraux efficaces avec lesquels le patient n'a jamais été traité ou qui n'entraînent pas de résistance croisée avec les antirétroviraux déjà pris.

Toutes les personnes infectées par le VIH doivent être considérées comme étant potentiellement infectieuses et devraient recevoir une information adéquate sur les risques de transmission du virus (A-II). Le risque de transmission est cependant négligeable ou très faible lorsque la charge virale est indétectable depuis plus de six mois grâce à une thérapie antirétrovirale, si l'observance de cette

thérapie est optimale et en l'absence d'autres ITSS. Le traitement antirétroviral devrait être offert à tous les adultes vivant avec le VIH dans le but de faire diminuer le risque de transmission (A-I). Cela devrait davantage être pris en compte pour les couples sérodifférents.

2. Les classes d'antirétroviraux

Les antirétroviraux homologués et expérimentaux que l'on peut actuellement obtenir au Québec se divisent en six classes :

- les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) ;
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ;
- les inhibiteurs de la protéase (IP) ;
- les inhibiteurs d'entrée (IE), qui comprennent deux classes :
 - les inhibiteurs de fusion,
 - les antagonistes des récepteurs CCR5 ;
- les inhibiteurs de l'intégrase (INI).

Tableau 2. Les classes d'antirétroviraux

INTI	INNTI	IP	IE	INI
Inhibiteurs nucléosidiques	Delavirdine	Atazanavir	Inhibiteurs de fusion	Dolutégravir Elvitégravir/ cobicistat** Raltégravir GSK-744*** (ou cabotegravir)
Abacavir				
Didanosine	Éfavirenz	Darunavir	Enfuvirtide	
Emtricitabine*	Névirapine	Fosamprénavir		
Lamivudine	Étravirine	Indinavir	Antagonistes des récepteurs CCR5	
Stavudine	Rilpivirine	Lopinavir****	Maraviroc	
Zidovudine	Doravirine***	Nelfinavir		
Inhibiteurs nucléotidiques		Ritonavir		
Fumarate de ténofovir disoproxil		Saquinavir		
<i>Tenofovir</i> alafenamide fumarate***		Tipranavir		
<p>* Uniquement en coformulation avec le ténofovir (Truvada^{MD}, Atripla^{MD}, Complera^{MD}, Stribild^{MD}).</p> <p>** Uniquement en coformulation avec le ténofovir/emtricitabine (Stribild^{MD}).</p> <p>*** Médicament actuellement utilisé en recherche au Québec. Plusieurs autres médicaments sont à l'étude. Des médicaments expérimentaux peuvent également être obtenus par l'entremise des programmes d'accès compassionnel des fabricants, selon des conditions précises.</p> <p>**** Le lopinavir est coformulé avec le ritonavir (Kaletra^{MD}).</p>				

3. L'infection aiguë par le VIH

Les arguments en faveur ou contre le début précoce des traitements en phase aiguë doivent être évalués pour chaque patient. (Voir à ce sujet, le guide en version complète). Parmi les arguments en faveur du traitement, il faut considérer que le traitement peut diminuer la transmission du virus et mener à une possible réduction des grappes de transmission du VIH fortement attribuables à la contagiosité accrue durant la primo-infection.

Certains experts recommandent de traiter les patients pour qui l'infection aiguë par le VIH est confirmée par les tests de laboratoire ou chez qui elle est fortement soupçonnée. Le traitement antirétroviral précoce ressemble à celui que l'on administre pendant la phase chronique de l'infection. Si ce traitement débute avant l'obtention des résultats des tests de résistance, il devrait inclure l'association de deux INTI et d'un inhibiteur de la protéase potentialisé par du ritonavir en raison de la haute barrière génétique à la résistance de cette combinaison et du faible taux de résistance transmise aux inhibiteurs de la protéase dans notre population. En l'absence d'une résistance démontrée, le traitement pourra être modifié, de façon à offrir d'autres options après l'obtention des résultats du test de résistance (A-III).

Recommandations pour le traitement de la primo-infection

Malgré l'absence de données probantes sur le traitement de la primo-infection, un traitement peut être offert aux personnes présentant une séroconversion au VIH depuis moins de six mois (B-III). S'il existe des risques de transmission du virus, le traitement est recommandé pour faire diminuer ce risque, après avoir discuté avec le patient des avantages et des inconvénients d'une telle approche (A-I).

4. Infection chronique : le traitement de première intention

4.1. Quand faire commencer une thérapie antirétrovirale ?

4.1.1. Les personnes présentant des symptômes

Il est recommandé de faire entreprendre une thérapie antirétrovirale, indépendamment de la numération des CD4 et de la charge virale, aux personnes atteintes du sida (stade C de la classification établie par les Centers for Disease Control en 1993 ; voir le tableau 1) ou présentant des symptômes cliniques persistants reliés au VIH, notamment de la fièvre, une toux, une perte de poids, une diarrhée ou une infection à levures (A-I).

4.1.2. Les personnes asymptomatiques chez qui la numération des CD4 est inférieure à 350

L'amélioration de la survie associée à la thérapie antirétrovirale chez les patients présentant une immunodéficience importante est bien démontrée. Les personnes asymptomatiques chez qui la numération des CD4 est inférieure à 200 cellules/ μ l (ou une valeur relative de 15 % des lymphocytes totaux) courent un risque très important que leur infection progresse vers le sida. Le traitement antirétroviral leur apporte des bénéfices et leur est recommandé (A-I).

4.1.3. Les personnes asymptomatiques chez qui la numération des CD4 est supérieure à 350

Pour les patients asymptomatiques chez qui la numération de CD4 est supérieure à 350 cellules/ μ l, faute d'essais à répartition aléatoire (ECRA) sur le moment optimal pour commencer le traitement, les recommandations sont fondées sur des études observationnelles, sur la toxicité à long terme des antirétroviraux et sur le risque pour le patient de développer des résistances virales. Des études regroupant plusieurs cohortes montrent des avantages à faire commencer le traitement au-dessus du seuil de 350 cellules/ μ l. Les risques de mortalité ou de progression vers une maladie opportuniste classifiante pour le sida augmentent en présence de l'un ou l'autre des facteurs suivants :

- une faible numération des CD4 ;
- une charge virale de 100 000 copies/ml ou plus ;
- un âge supérieur à 50 ans ;
- l'injection de drogues ;
- un diagnostic antérieur de sida.

La numération des CD4 est un critère important pour déterminer le moment du début du traitement. Le

traitement des personnes asymptomatiques devrait être entrepris si la numération des CD4 atteint 350 cellules/ μ l ou est inférieure à ce niveau (A-I). Il est aussi recommandé de traiter les patients chez qui le niveau des CD4 dépasse 350 cellules/ μ l, même si le niveau de preuve des évidences est moins élevé (B-II). Outre la numération des CD4, d'autres facteurs doivent cependant être pris en compte, soit :

- la motivation du patient à suivre un traitement ;
- la pente de décroissance des CD4 ;
- la valeur de la charge virale ;
- la co-infection par le virus de l'hépatite C, puisque le traitement antirétroviral précoce pourrait retarder l'évolution vers la fibrose ;
- une hépatite B devant être traitée, une néphropathie à VIH ou une grossesse ;
- le potentiel de transmission.

4.1.4. **L'instauration d'une thérapie antirétrovirale dans un contexte d'infection opportuniste aiguë**

Recommandations pour l'instauration d'une thérapie antirétrovirale dans un contexte d'infection opportuniste aiguë

En général, il est recommandé au patient atteint d'une infection opportuniste (IO) pour laquelle il n'existe aucun traitement efficace (cryptosporidiose, microsporidioses, leucoencéphalopathie multifocale progressive et sarcome de Kaposi) de commencer une thérapie antirétrovirale le plus tôt possible (A-I). Dans le cas des IO pour lesquelles il existe un traitement spécifique efficace, la décision de faire commencer, précocement ou non, une thérapie antirétrovirale dépendra de l'IO diagnostiquée et du niveau d'immunosuppression du patient.

Après le diagnostic d'une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, un traitement antirétroviral précoce est recommandé (A-I).

Après un diagnostic de tuberculose, la décision de faire commencer précocement ou non une thérapie antirétrovirale dépend du niveau de l'immunosuppression. Pour les patients chez qui le décompte des CD4 est < 50 cellules/ μ l, la thérapie antirétrovirale devrait commencer moins de deux semaines après le début des antituberculeux alors que, pour les patients chez qui le décompte des CD4 est \geq 50 cellules/ μ l, elle devrait être retardée d'au moins deux à quatre semaines après le début des antituberculeux mais pas plus de huit à douze semaines (A-I). Il pourrait être préférable que les patients ayant une maladie clinique sévère commencent une thérapie antirétrovirale plus tôt que tard, particulièrement ceux chez qui le nombre de CD4 se rapproche de 50 cellules/ μ l.

Quand une cryptococcose méningée est diagnostiquée chez un patient, il est suggéré d'attendre cinq semaines après le début du traitement de cette infection avant de lui faire commencer une thérapie antirétrovirale (B-I).

4.1.5. Les personnes asymptomatiques qui risquent de transmettre l'infection à VIH

Recommandation pour le traitement des personnes asymptomatiques qui risquent de transmettre l'infection à VIH
--

Le traitement de l'infection à VIH est recommandé chez les patients qui risquent de transmettre l'infection à leurs partenaires, indépendamment du niveau des cellules CD4 (A-I). Ce traitement doit viser une charge virale indétectable.
--

4.1.6. Situations particulières : néphropathie associée au VIH, co-infection par le virus de l'hépatite B et grossesse

La néphropathie associée au VIH est une cause fréquente d'insuffisance rénale chronique chez les patients infectés par le VIH. Elle touche davantage les sujets de race noire. La réplication virale du VIH joue un rôle dans la pathogénèse de cette maladie, qui peut survenir à des niveaux de CD4 élevés. La thérapie antirétrovirale peut préserver la fonction rénale et améliorer le pronostic de survie chez ces patients, indépendamment de leur degré d'immunosuppression. Le traitement des néphropathies à VIH au moyen d'antirétroviraux est donc recommandé sans égard au nombre de CD4 (A-I).

Lorsqu'il faut aussi traiter une infection causée par le virus de l'hépatite B (VHB), il est recommandé d'instaurer une thérapie anti-VIH puissante à base d'analogues des nucléosides et des nucléotides qui agiront à la fois contre le VIH et le VHB (A-II). On évitera ainsi d'exposer le patient à des thérapies sous-optimales pouvant entraîner une résistance du VIH lorsqu'un traitement anti-VHB s'impose et que la numération des CD4 est de 350 cellules/ μ l ou plus. À ce sujet, voir le document intitulé [La prise en charge et le traitement des personnes co-infectées par le virus de l'immunodéficience humaine \(VIH\) et le virus de l'hépatite B \(VHB\) : Guide pour les professionnels de la santé du Québec](#).

Il est recommandé de traiter les femmes enceintes sans égard à la numération des CD4 (A-I) afin de prévenir la transmission materno-fœtale ou durant l'accouchement (voir la section 8).

Tableau 3. Moment préconisé pour faire commencer une thérapie antirétrovirale chez un patient asymptomatique

Numération CD4	ECRA	Cohortes	Transmission	Recommandation
< 250	ACTG 320			Recommandation forte pour les bénéfices cliniques (A-I) et pour la transmission (A-I)
250- 350	CIPRA-HT 001 SMART HTPN 052	ART-CC	HTPN 052 Partner	
> 350	SMART	HIV causal Cascade NA-Accord	HTPN 052 Partner	Recommandation modérée pour les bénéfices cliniques (B-II) et forte pour la transmission (A-I)

Abréviation : ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire.

4.2. Le choix du traitement antirétroviral de première intention

De nouvelles études cliniques sur les traitements de première intention permettent d'affirmer que certaines combinaisons d'antirétroviraux sont préférables à d'autres. Les combinaisons de première intention doivent être individualisées, en fonction particulièrement des comorbidités et de la comédication.

Sauf indication contraire, les études retenues pour appuyer les recommandations sont des études prospectives à répartition aléatoire menées avec des patients qui n'avaient jamais pris d'antirétroviraux et qui ont été suivis pendant au moins 48 semaines.

Pour les patients qui n'ont jamais été exposés aux antirétroviraux, le traitement de première intention devrait consister en l'une des trois combinaisons suivantes :

- deux INTI et un INNTI ;
- deux INTI et un IP ;
- deux INTI et un INI.

Les **combinaisons préconisées** doivent être envisagées en premier lieu. Plusieurs études cliniques démontrent qu'elles ont une efficacité et une durabilité optimales. Ces combinaisons sont bien tolérées et faciles d'utilisation, en raison d'un nombre de prises réduit et d'un moindre potentiel d'interactions médicamenteuses. Les **solutions de rechange** doivent être envisagées en second lieu, en raison d'une efficacité moins probante ou d'une plus grande toxicité. Elles peuvent être utilisées lorsque les combinaisons préconisées sont contre-indiquées à cause d'une comorbidité, de conditions particulières ou d'une toxicité. Les **combinaisons non recommandées** sont à éviter, sauf si leurs bénéfices potentiels peuvent surpasser les risques. Les **combinaisons contre-indiquées** ne devraient jamais être utilisées.

Recommandation pour le choix des agents dans le traitement antirétroviral de première intention

Les régimes thérapeutiques doivent être composés de la combinaison suivante :

- deux INTI en traitement de fond ;
- un troisième agent consistant en un INNTI, un IP ou un INI.

Note : Les schémas thérapeutiques sont détaillés au tableau 4.

Tableau 4. Recommandations pour le choix des agents dans le traitement antirétroviral de première intention de l'infection par le VIH

Afin de ne pas complexifier le tableau, les régimes thérapeutiques à base de trois INTI (à éviter) sont soulignés dans la colonne de gauche. Les médicaments sont présentés par classe.

	Traitement de fond	Troisième agent
Combinaisons préconisées	Ténofovir ¹ + emtricitabine (A-I) Abacavir ^{3, 4} + lamivudine (A-I)	Dolutégravir ² (A-I) Raltégravir ² (A-I) Elvitégravir/cobicistat ^{2, 5} (B-I) Éfavirenz ² (B-I) Rilpivirine ^{2, 6} (B-I) Atazanavir/r (B-I) Darunavir/r DIE ² (B-I)
Solutions de rechange	Ténofovir + lamivudine (C-I) Zidovudine + lamivudine (C-I)	Fosamprénavir/r DIE ou BID ^{2, 4} (C-I) Lopinavir/r DIE ou BID ⁴ (C-I) Névirapine ⁷ (C-I)
Solutions de rechange lorsque les INTI sont contre-indiqués	Darunavir/r DIE + raltégravir BID Lopinavir/r BID + raltégravir BID Lopinavir/r BID + lamivudine	
Combinaisons non recommandées (D)	Stavudine + didanosine Stavudine + lamivudine <u>Zidovudine + lamivudine + abacavir</u>	Atazanavir non potentialisé ⁸ Delavirdine Indinavir Indinavir/r Nelfinavir Tipranavir/r Ritonavir Saquinavir non potentialisé Saquinavir/r BID

Combinaisons contre-indiquées (E)	Lamivudine + emtricitabine Ténofovir + didanosine + INNTI <u>Ténofovir + abacavir + lamivudine</u> <u>Ténofovir + didanosine + lamivudine</u> Zidovudine + stavudine	
--	--	--

1. Utiliser le ténofovir avec précaution chez les patients dont la fonction rénale est altérée ou avec d'autres médicaments néphrotoxiques.
2. Données insuffisantes pour la femme enceinte. Éviter l'éfavirenz au début de la grossesse.
3. Lorsque le test HLA-B*5701 est négatif. Pourrait être moins efficace chez les patients dont l'ARN-VIH-1 est $\geq 100\ 000$ si administré avec éfavirenz ou atazanavir/r.
4. Peut augmenter le risque de maladie cardiovasculaire, mais les données à ce sujet sont discordantes. Ce risque n'a pas été évalué à ce jour pour le darunavir.
5. Est coformulé avec le ténofovir/emtricitabine et ne peut être utilisé avec d'autres antirétroviraux. Ne pas utiliser si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 70 ml/min avant le début du traitement.
6. Est moins efficace chez les patients dont l'ARN-VIH-1 est $\geq 100\ 000$.
7. La névirapine est considérée comme une solution de rechange pour les femmes ayant < 250 cellules CD4/ μ l et les hommes ayant < 400 cellules CD4/ μ l. Elle ne devrait pas être prescrite aux patients chez qui la numération des CD4 est plus élevée, sauf si les bénéfices surpassent nettement les risques.
8. Avec le ténofovir, l'atazanavir doit être potentialisé par le ritonavir.

5. La modification des thérapies

La thérapie antirétrovirale peut être modifiée afin de réduire ou de prévenir des toxicités, de faciliter l'adhésion du patient à son traitement ou encore d'améliorer le contrôle de la réplication virale en cas d'échec.

Dans le cas des patients avirémiques, il est possible d'interrompre le traitement ou de remplacer le médicament qui cause la toxicité ou les difficultés relatives à l'adhésion à ce traitement. Le remplacement d'un médicament est appelé *substitution* ou *transfert*. Si la modification consiste en une réduction du nombre de prises, il s'agit d'une *simplification*.

Dans le cas des patients en situation d'échec virologique, il est généralement peu utile de simplement intensifier le traitement en cours car l'apparition de résistances nécessite une révision du traitement avec changement des médicaments. Cette stratégie s'appelle *thérapie de relais*.

Recommandations pour les transferts de traitement

Les transferts à des IP potentialisés peuvent simplifier les traitements et atténuer les effets secondaires (B-I).

Le transfert d'un IP à l'atazanavir, à l'atazanavir potentialisé, à la névirapine, à la rilpivirine, au raltégravir ou à l'élvitégravir/cobicistat peut réduire les problèmes d'hyperlipidémie (B-I).

Le dolutégravir n'a pas été étudié dans le contexte du transfert de traitement. Les transferts d'un IP et de deux INTI au trizivir ne sont plus recommandés en raison de la toxicité de la zidovudine (D-II).

Il faut éviter la substitution d'un IP par le raltégravir (D-I), l'abacavir (D-I), un INNTI (D-II), l'atazanavir non potentialisé (D-III) ou l'élvitégravir/cobicistat (D-III) dans les cas suivants :

- un échec thérapeutique antérieur (D-II) ;
- une résistance aux INTI acquise en primo-infection (D-III) ;
- un traitement antérieur sous-optimal tel qu'une monothérapie ou une bithérapie d'INTI (D-II).

Le transfert d'un analogue de la thymidine (zidovudine ou stavudine) à l'abacavir ou au ténofovir peut résorber partiellement (B-I) ou prévenir (C-III) la lipotrophie.

Le transfert de l'éfavirenz à l'élvitégravir/cobicistat, la rilpivirine ou à l'étravirine peuvent réduire les troubles neuropsychiatriques (B-I).

5.1. Le changement de traitement en cas d'échec thérapeutique, ou thérapie de relais

En cours de traitement, un certain nombre de patients se trouveront en situation d'échec thérapeutique. Des études récentes démontrent que l'incidence des échecs aux traitements a diminué depuis 2002, possiblement en raison d'une simplification des traitements, d'une plus grande tolérance à ceux-ci et d'une plus grande importance accordée à l'adhésion d'un patient à son traitement. Le traitement antirétroviral offert après l'échec d'une thérapie antirétrovirale hautement active est appelé *thérapie de seconde intention* ou *thérapie de relais*.

5.1.1. La marche à suivre en cas d'échec thérapeutique

En cas d'échec thérapeutique, il faut d'abord tenter de déterminer la cause de cet échec. Celui-ci peut être imputable à divers facteurs, soit la résistance à des médicaments, des perturbations pharmacocinétiques ou un problème d'adhésion au traitement. Une adhésion imparfaite provoque une baisse de concentration des médicaments à un niveau sous-optimal, ce qui favorise la sélection de mutations de résistance.

Les tests génotypiques de résistance et le dosage plasmatique des IP et des INNTI permettront de choisir une thérapie de relais adéquate. Les tests de résistance doivent toujours être interprétés en relation avec les antécédents thérapeutiques. Dans l'évaluation de l'échec, on doit donc tenir compte de toutes les thérapies antérieures ainsi que des résultats des tests de résistance et des dosages plasmatiques déjà effectués. Des conseils au patient sont essentiels pour favoriser son adhésion au traitement. L'objectif du traitement est toujours la suppression virale à moins de 50 copies/ml avec l'utilisation d'au moins deux médicaments actifs.

Conduite en cas d'échec thérapeutique

- Confirmer l'échec par une seconde mesure de la charge virale.
- Évaluer le degré d'adhésion au traitement.
- Procéder à des tests de résistance et interpréter les résultats à la lumière des thérapies antérieures.
- Si des désordres pharmacocinétiques sont soupçonnés, procéder au dosage plasmatique des IP et des INNTI*.
- Faire un test de tropisme si l'usage d'un antagoniste de CCR5 est envisagé.
- Déterminer les options thérapeutiques valables en fonction des comorbidités, des régimes thérapeutiques antérieurs du patient et des toxicités qui se sont déjà manifestées.

* Le dosage plasmatique des INNTI est surtout utile dans les cas de toxicité et d'interactions médicamenteuses.

Recommandations pour les traitements de relais en cas d'échec

- Viser la suppression virale à moins de 50 copies/ml avec l'utilisation d'au moins deux médicaments actifs dans le nouveau régime thérapeutique (A-I) et de trois médicaments actifs lorsque c'est possible (B-I).
- Combiner les nouvelles classes de médicaments entre elles (B-II).
- Éviter d'utiliser un médicament d'une nouvelle classe lorsque celui-ci apparaît comme le seul médicament actif du régime thérapeutique (D-II), sauf si l'état du patient est sérieusement compromis à court terme (C-III).
- Si des antirétroviraux dont l'activité antivirale est compromise doivent être utilisés, choisir des médicaments bien tolérés ayant une activité antivirale résiduelle ou qui peuvent réduire la capacité virale répliquative (C-III).
- L'interruption de traitement n'est pas recommandée pour les patients en situation d'échec thérapeutique (D-I).
- Consulter un expert afin de vérifier l'accessibilité de nouveaux médicaments par l'entremise d'essais cliniques ou de programmes d'accès compassionnel (C-III).

Exemples de traitements de relais à envisager en fonction du type d'échec	
Type d'échec	Traitement de relais
Échec d'un traitement de première intention	
INTI + INNTI	<ul style="list-style-type: none"> • 1 IP/r et des INTI auxquels le virus est sensible (A-I). • Une combinaison de lopinavir/r et de raltégravir (A-I)
INTI + IP ou IP/r	<ul style="list-style-type: none"> • 2 INTI + 1 IP/r sans résistance croisée, y compris du darunavir/r ou du tipranavir/r pour les patients montrant une résistance aux autres IP (B-I). • 2 INTI + 1 IP/r + 1 INNTI (C-II) ou 1 INI (A-I).
Échecs séquentiels avec résistance aux IP et aux INNTI	
INTI + IP+ INNTI	<p>Exemples de traitements de relais :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 INTI actifs + 1 IP/r sans résistance croisée, y compris du darunavir/r ou du tipranavir/r pour les patients montrant une résistance aux autres IP (B-I) ; • étravirine + INTI + darunavir/r pour les patients montrant une résistance aux autres IP (B-I). Les solutions de rechange sont étravirine + INTI + lopinavir/r ou saquinavir/r (B-II). Ajouter au besoin l'enfuvirtide (B-I), le dolutégravir (B-II), le raltégravir (B-II) ou le maraviroc* (B-II) ; • le dolutégravir avec deux autres médicaments, dont au moins un autre médicament actif (A-I). Le raltégravir est une solution de rechange au dolutégravir lorsque le darunavir peut être utilisé et qu'il est pleinement actif (B-II) ; • le maraviroc avec des INTI et des IP de nouvelle génération, auxquels s'ajoute ou non de l'enfuvirtide (B-I). <p>Dans les cas de résistances multiples :</p> <ul style="list-style-type: none"> • thérapie composée d'au moins deux médicaments actifs à partir des INTI, des IP et des INNTI de nouvelle génération et des autres classes de médicaments tels que le maraviroc, le dolutégravir**, le raltégravir ou l'enfuvirtide (C-III). Il y a peu de données sur la pertinence de maintenir ou non les INTI ou les IP en cas de résistance étendue. • Au besoin, utiliser des médicaments encore à l'étude pour construire un régime thérapeutique actif (C-III).
<p>* Utiliser le maraviroc si un test de tropisme révèle la présence d'un tropisme R5.</p> <p>** Le dolutégravir doit être utilisé deux fois par jour lorsqu'il y a résistance aux inhibiteurs de l'intégrase.</p>	

Tableau 5. Classification de l'infection par le VIH

Numération lymphocytaire (cellules/ μ l)	A Infection asymptomatique LGP*	B Infection symptomatique (excluant sida)	C SIDA
≥ 500	A1	B1	C1
De 200 à 499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3
Principales affections cliniques associées			
		<p>Candidose oropharyngée</p> <p>Candidose vulvo-vaginale persistante, fréquente ou réfractaire</p> <p>Leucoplasie chevelue de la langue</p> <p>Dysplasie cervicale, de modérée à grave, ou carcinome <i>in situ</i> du col utérin</p> <p>Zona (plus d'un dermatome récurrent)</p> <p>Neuropathie périphérique</p> <p>Symptômes constitutionnels : fièvre (> 38,5 °C) ou diarrhée durant plus d'un mois</p> <p>Angiomatose bacillaire</p> <p>Listériose</p> <p>Purpura thrombopénique idiopathique</p> <p>Salpingite compliquée d'abcès tubo-ovariens</p>	<p>Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i></p> <p>Candidose œsophagienne</p> <p>Candidose trachéale, bronchique ou pulmonaire</p> <p>Rétinite à cytomégalovirus (CMV)</p> <p>Infection à CMV (autre qu'hépatique, splénique ou ganglionnaire)</p> <p>Toxoplasmose cérébrale</p> <p><i>Herpes simplex</i> : ulcères chroniques (durant plus d'un mois), bronchiques, pulmonaires ou œsophagiens</p> <p>Cancer du col utérin</p> <p>Pneumonie récidivante (deux épisodes ou plus en douze mois)</p> <p>Sarcome de Kaposi</p> <p>Infection à <i>Mycobacterium avium</i> ou <i>kansasii</i> (disséminée ou extrapulmonaire)</p> <p>Cryptosporidiose intestinale chronique (> 1 mois)</p> <p>Isosporidiose intestinale chronique (> 1 mois)</p> <p>Syndrome cachectique dû au VIH</p> <p>Cryptococcose extrapulmonaire</p> <p>Histoplasmosse (disséminée ou extrapulmonaire)</p> <p>Lymphome immunoblastique</p> <p>Lymphome cérébral primaire</p> <p>Lymphome de Burkitt</p> <p>Leuco-encéphalopathie multifocale progressive</p> <p>Septicémie à <i>Salmonella</i> récidivante</p> <p><i>Mycobacterium tuberculosis</i> (pulmonaire ou extrapulmonaire)</p> <p>Coccidioïdomycose disséminée ou extrapulmonaire</p> <p>Encéphalopathie liée au VIH</p>

* LGP : lymphadénopathie généralisée persistante.

*C*ompte tenu de l'évolution rapide des connaissances et surtout de la complexité, de la toxicité et des effets indésirables 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 VIHsida 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 qu'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.

Ce document présente les recommandations pour l'utilisation des médicaments antirétroviraux dans le traitement des adultes infectés par le VIH. Cette version est le résumé de la version intégrale qui inclut les rapports et les analyses des données ayant servi à formuler ces recommandations. La version intégrale est aussi mise en ligne sur le site du ministère de la Santé et des Services sociaux.

www.msss.gouv.qc.ca

Santé
et Services sociaux

Québec 