

● Août 2010

La thérapie antirétrovirale

pour les adultes infectés
par le VIH

● Guide pour
les professionnels
de la santé du Québec

Version résumée

Québec 



La thérapie **antirétrovirale**

**pour les adultes infectés
par le VIH**

● **Guide pour
les professionnels
de la santé du Québec**

Version résumée

**Santé
et Services sociaux**

Québec 

Édition :

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

Le présent document s'adresse spécifiquement aux intervenants du réseau québécois de la santé et des services sociaux. Il a été publié en quantité limitée et n'est maintenant disponible qu'en version électronique aux adresses : www.intranetreseau.rtss.qc.ca et 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, 2010

Bibliothèque et Archives Canada, 2010

ISBN : 978-2-550-59887-9 (version imprimée)

ISBN : 978-2-550-59888-6 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion du présent document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction partielle ou complète du document à des fins personnelles et non commerciales est permise, uniquement sur le territoire du Québec et à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2010

COMITÉ DE RÉDACTION

D^r Jean-Guy Baril

Médecin

Président du Comité consultatif
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
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 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

M^{me} Marie Courchesne

Pharmacienne

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

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

M^{me} Josianne Gauthier

Pharmacienne

Institut thoracique de Montréal
Centre universitaire de santé McGill

M^{me} Danielle Gourde

Pharmacienne

Pharmacie Martin Duquette, Clinique médicale
L'Actuel, Montréal

M^{me} Niamh Higgins

Pharmacienne

Institut thoracique de Montréal
Centre universitaire de santé McGill

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 Normand Lapointe

Pédiatre et immunologue

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

M^{me} Suzanne Marcotte

Pharmacienne

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

M^{me} Marie-France Matte

Secrétaire du comité de rédaction

Rechercheuse

Comité consultatif sur la prise en charge clinique
des personnes vivant avec le VIH
Programme national de mentorat sur le VIH/sida

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} Nancy Sheehan

Pharmacienne

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

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

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
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, 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 Patrice Junod

Médecin

Clinique médicale du Quartier Latin, 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 Normand Lapointe

Pédiatre et immunologue

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

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. 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 de l'Université 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^{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^{re} Cécile Tremblay

Microbiologiste infectiologue

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

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

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

Introduction	7
1. Les principes de la thérapie antirétrovirale	9
2. Les classes d'antirétroviraux	10
3. Infection chronique : le traitement de première intention	11
3.1. Quand amorcer une thérapie antirétrovirale ?	11
3.1.1. Les personnes présentant des symptômes	11
3.1.2. Les personnes asymptomatiques	11
3.1.3. Situations particulières : néphropathie associée au VIH, co- infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et grossesse	12
3.1.4. Traitement de l'infection aiguë à VIH	12
3.2. Choix du traitement antirétroviral de première intention	13
4. La modification des thérapies	16
4.1. Recommandations pour les interruptions de traitement chez les patients ayant une charge virale indétectable	17
4.2. Recommandations pour les transferts de traitement	17
4.3. Recommandations pour les stratégies d'intensification	18
4.4. Le changement de traitement en cas d'échec thérapeutique, ou thérapie de relais.....	18
4.4.1. Marche à suivre en cas d'échec thérapeutique.....	18
 Annexe	
Classification de l'infection par le VIH.....	21

Introduction

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. En plus des recommandations pour le traitement des adultes infectés par le VIH, ce guide comprend des sections sur l'utilisation des tests, les principes de la thérapie antirétrovirale, le traitement de certaines populations particulières, par exemple les femmes enceintes, ainsi qu'un tableau sur les médicaments et les interactions médicamenteuses. Tout comme ce résumé, le guide est diffusé dans les sites Web suivants : www.msss.gouv.qc.ca/documents, www.pnmvs.org et www.asmiq.qc.ca.

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 cohorte
III	Opinion d'experts

1. Les principes de la thérapie antirétrovirale

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 verticale (mère-enfant) 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 potentiellement infectieuses et devraient recevoir une information adéquate sur les risques de transmission du virus (AII). Cela s'applique aussi aux personnes dont la charge virale est indétectable car même dans ce cas, une réplication virale de faible niveau peut subsister; il y a donc un risque théorique de transmission du VIH. À cet égard, la Commission fédérale suisse pour les problèmes liés au sida a statué qu'une personne séropositive suivant un traitement antirétroviral, ne souffrant d'aucune infection transmissible sexuellement et dont la virémie est entièrement supprimée ne peut transmettre le VIH par contact sexuel. La communauté médicale internationale n'appuie pas cette position car les données actuelles ne prouvent pas qu'un traitement antirétroviral efficace (c'est-à-dire qui rend la charge virale indétectable à long terme) empêche toute transmission du VIH. Même si la littérature n'atteste d'aucun cas de transmission par des individus ayant une charge virale indétectable, des cas de réplication virale dans le sperme en l'absence de réplication virale plasmatique ont été démontrés. Le traitement antirétroviral peut être considéré pour les couples sérodiscordants dans le but de diminuer le risque de transmission.

2. Les classes d'antirétroviraux

Les antirétroviraux homologués et expérimentaux actuellement disponibles 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 protéase (IP);
- les inhibiteurs d'entrée (IE), qui comprennent deux classes :
 - les inhibiteurs de fusion (IF),
 - les antagonistes de chémokines (AC);
- les inhibiteurs d'intégrase (IIn).

Tableau 2. Les classes d'antirétroviraux

INTI	INNTI	IP	IE	IIn*
Inhibiteurs nucléosidiques	Delavirdine	Atazanavir	Inhibiteurs de fusion (IF)	Raltégravir Elvitégravir**
Abacavir				
Didanosine	Éfavirenz	Darunavir	Enfuvirtide	
Emtricitabine*	Névirapine	Fosamprénavir		
Lamivudine	Étravirine	Indinavir	Antagonistes des chémokines (AC)	
Stavudine	Rilpivirine**	Lopinavir	Maraviroc	
Zidovudine	Lersivirine**	Nelfinavir	Vicriviroc**	
Inhibiteurs nucléotidiques		Ritonavir		
Ténofovir		Saquinavir		
		Tipranavir		

* Uniquement en coformulation avec le ténofovir (Truvada^{MD}).

** Médicament actuellement utilisé en recherche au Québec. Plusieurs autres médicaments sont à l'étude. Des médicaments expérimentaux sont également disponibles par l'entremise des programmes d'accès compassionnel des fabricants, selon des conditions précises.

3. Infection chronique : le traitement de première intention

3.1. Quand amorcer une thérapie antirétrovirale ?

3.1.1. Les personnes présentant des symptômes

Il est recommandé d'instaurer une thérapie antirétrovirale indépendamment de la numération des CD4 et de la charge virale pour les personnes atteintes du sida (stade C de la classification des Centers for Disease Control de 1993; voir l'annexe) ou présentant des symptômes cliniques persistants reliés au VIH (fièvre, toux, perte de poids, diarrhée, infection à levures et autres) (AI).

3.1.2. Les personnes asymptomatiques

L'amélioration de la survie associée à la thérapie antirétrovirale chez les patients présentant une immunodéficience importante est bien démontrée. Les personnes asymptomatiques dont 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 de progression vers le sida. Le traitement antirétroviral leur apporte des bénéfices et est recommandé (AI).

Dans le cas des patients dont la numération de CD4 est supérieure à 200 cellules/ μ l, faute d'essais à répartition aléatoire sur le moment optimal pour commencer le traitement, les recommandations sont fondées sur des études observationnelles, sur la toxicité à long terme des antirétroviraux ainsi que sur le risque de développement de résistances virales. Des études de cohorte montrent des avantages à amorcer le traitement vers le seuil de 350 cellules/ μ l. Au-dessus de ce seuil, les données sur le bénéfice du traitement sont moins probantes. Des études de cohorte montrent que le traitement plus précoce de l'infection par le VIH, à une numération de CD4 supérieure à 350 cellules/ μ l, pourrait diminuer la mortalité, favoriser la normalisation de la numération des cellules CD4 et réduire le risque d'effets indésirables comme la neuropathie, l'anémie et l'insuffisance rénale.

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 donc le critère principal pour déterminer le moment de l'amorce du traitement. Le traitement des personnes asymptomatiques devrait être amorcé lorsque la numération des CD4 atteint 350 cellules/ μ l (AII). 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.

3.1.3. Situations particulières : néphropathie associée au VIH, co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB) 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 (AI).

Si un traitement de l'infection par le VHB est également requis, il est recommandé d'instaurer une thérapie anti-VIH puissante à base d'analogues des nucléos(t)ides qui agiront à la fois contre le VIH et le VHB (BII). On évitera ainsi d'exposer le VIH à des thérapies sous-optimales lorsqu'un traitement anti-VHB est requis et que la numération des CD4 est de 350 cellules/ μ l ou plus. À ce sujet, voir le document *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 afin de prévenir la transmission materno-fœtale ou durant l'accouchement (AI; voir aussi la section 8 de la version intégrale du guide).

3.1.4. Traitement de l'infection aiguë à VIH

Les données actuelles ne permettent pas de recommander de traiter la primo-infection selon des critères différents de ceux de l'infection chronique. Cependant, un traitement peut être offert aux personnes présentant une séroconversion au VIH depuis moins de six mois, si possible dans le cadre d'un essai clinique, et en concertation avec un médecin expert (CIII).

Tableau 3. **Moment préconisé pour amorcer une thérapie antirétrovirale (TAR) chez un patient asymptomatique**

Clinique	Décompte des CD4 (cellules/ μ l)	Recommandation
Infection opportuniste (AI) Femme enceinte (AI) Néphropathie associée au VIH (AI) Co-infection par le VHB* (BIII)	Toute valeur	Amorcer TAR
Asymptomatique	< 350	Amorcer TAR (AI pour 200 CD4 et AII pour 200-350 CD4)
Asymptomatique	\geq 350	Considérer TAR (CIII)**

* Lorsqu'il y a indication de traiter l'hépatite B, utiliser une combinaison comprenant deux INTI anti-VHB.

** Individualiser en fonction du contexte clinique et des comorbidités :

- si charge virale élevée (> 100 000 copies/ml);
- en présence de cinétique rapide de la numération lymphocytaire (chute > 100 cellules/ μ l/an);
- si hépatopathie (co-infection par le VHC ou le VHB).

3.2. Choix du traitement antirétroviral de première intention

Pour les patients naïfs 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 IIn.

Quant à la combinaison de trois INTI (lamivudine et abacavir avec zidovudine ou stavudine), elle ne doit être utilisée que dans des circonstances particulières.

Les **combinaisons préconisées** doivent être considérées en premier lieu. Les études cliniques démontrent pour celles-ci une efficacité et une durabilité optimales. Leur tolérabilité est acceptable et elles sont faciles d'utilisation. Les **solutions de rechange** doivent être considérées 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 en raison de comorbidités, de conditions particulières ou de 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.

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 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 ^{1,2} + lamivudine ou emtricitabine (AI) Abacavir ^{3,4} + lamivudine (BI)	Éfavirenz ^{2,5} (AI) Atazanavir/r (BI) Darunavir/r DIE ² (BI) Fosamprénavir/r BID ^{2,4} (BI) Lopinavir/r DIE ou BID ⁴ (BI) Saquinavir/r BID (BI) Raltégravir ² (BI)
Solutions de rechange	Didanosine + lamivudine (CI) Zidovudine + lamivudine (CI)	Névirapine ⁶ (CI) Atazanavir ⁷ (CI) Fosamprénavir/r DIE ^{2,4} (CI)
Combinaisons non recommandées	Stavudine + didanosine (DI) Stavudine + lamivudine (DI) <u>Zidovudine + lamivudine + abacavir (DI)</u>	Delavirdine (DIII) Indinavir (DII) Indinavir/r (DII) Nelfinavir (DI) Tipranavir/r (DI) Ritonavir (DII) Saquinavir (DII)
Combinaisons contre-indiquées	Lamivudine + emtricitabine (EIII) Ténofovir + didanosine + INNTI ⁸ (EI) <u>Ténofovir + abacavir + lamivudine (EI)</u> <u>Ténofovir + didanosine + lamivudine (EI)</u> Zidovudine + stavudine (EIII)	

1. Utiliser le ténofovir avec précaution chez les patients ayant une fonction rénale altérée ou avec d'autres médicaments néphrotoxiques.
2. Données insuffisantes pour la femme enceinte. Éviter l'éfavirenz durant la grossesse.
3. Lorsque le test HLA-B*5701 est négatif. Pourrait être moins efficace chez les patients dont l'ARN-VIH-1 \geq 100 000. L'efficacité de la combinaison abacavir + lamivudine avec le darunavir/r, le saquinavir/r ou le raltégravir chez les patients naïfs au traitement n'est pas encore démontrée par des essais cliniques.
4. Peut augmenter le risque de maladie cardiovasculaire. Ce risque n'a pas été évalué à ce jour pour l'atazanavir ni le darunavir.
5. Les femmes en âge de procréer devraient utiliser un moyen contraceptif efficace.
6. La névirapine est considérée comme une solution de rechange pour les femmes ayant des CD4 < 250 cellules/ μ l et les hommes ayant des CD4 < 400 cellules/ μ l. Elle ne devrait pas être prescrite aux patients ayant des CD4 plus élevés, sauf si les bénéfices surpassent nettement les risques. L'efficacité de la combinaison névirapine + ténofovir chez les patients naïfs au traitement n'est pas encore démontrée par des essais cliniques.
7. Avec le ténofovir, l'atazanavir doit être potentialisé par le ritonavir. L'atazanavir non potentialisé ne devrait pas être utilisé avec la combinaison didanosine + lamivudine.
8. Les données actuelles ne permettent pas de se prononcer sur le traitement de fond ténofovir + didanosine avec un inhibiteur de la protéase. En association avec du ténofovir, la dose de didanosine doit être réduite.

4. La modification des thérapies

La thérapie antirétrovirale peut être modifiée afin de réduire ou prévenir des toxicités ou faciliter l'adhésion, ou encore afin 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 cause de toxicité ou de difficultés d'adhésion. 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 échec virologique, il est parfois possible de simplement intensifier le traitement en cours mais le plus souvent, l'apparition de résistances nécessite une révision du traitement avec changement des médicaments. Cette stratégie s'appelle thérapie de relais.

Tableau 5. **Stratégies de modification des thérapies**

Type de patients	Type de stratégie	Définition
Avirémiques	Arrêt de traitement	Interruption de la thérapie pour des durées prédéfinies ou déterminées par la chute des cellules CD4.
	Transfert	Remplacement d'un médicament de la thérapie par un autre dans le but de simplifier la posologie ou de supprimer ou d'atténuer un effet secondaire.
En échec virologique	Intensification	Ajout d'un médicament actif à un traitement sous-optimal ou augmentation de la dose d'un médicament en cours.
	Changement de traitement ou thérapie de relais	Remplacement des médicaments du régime thérapeutique. Le changement de traitement après des échecs multiples et une résistance étendue est aussi appelé thérapie de sauvetage.
	Arrêt de traitement	Arrêt de tous les médicaments ou des médicaments inactifs.

4.1. Recommandations pour les interruptions de traitement chez les patients ayant une charge virale indétectable

Les interruptions de traitement ne sont pas recommandées en pratique clinique (DI). Des études démontrent une progression clinique de la maladie au cours de l'interruption de traitement. Ces stratégies demeurent pour l'instant expérimentales.

Si le traitement doit être interrompu, il est plus sécuritaire de le faire chez les patients asymptomatiques, sans antécédents de maladies indicatrices du sida et dont le nadir de CD4 est supérieur à 350/ μ l (CII). Ces patients devraient être suivis étroitement durant la période d'interruption (BII).

Le traitement doit être repris avant que la numération lymphocytaire descende à 250 CD4/ μ l (BII). Le seuil sécuritaire de reprise de traitement demeure indéterminé, mais pourrait être de 350 CD4/ μ l.

Lorsqu'on planifie l'arrêt d'un INNTI, il est préférable de le remplacer par un IP potentialisé pour une durée d'un mois avant d'interrompre la thérapie (CII).

4.2. Recommandations pour les transferts de traitement

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

Le transfert d'un IP à l'atazanavir, à l'atazanavir potentialisé, à la névirapine ou au raltégravir peut réduire les problèmes d'hyperlipidémie (BI).

Les transferts d'un IP et de deux INTI au trizivir ne sont plus recommandés en raison de la toxicité de la zidovudine (DII).

Il faut éviter la substitution d'un IP par le raltégravir (DI), l'abacavir (DI), un INNTI (DII) et l'atazanavir non potentialisé (DIII) dans les cas suivants :

- échec thérapeutique antérieur (DII);
- résistance aux INTI acquise en primo-infection (DIII);
- traitement antérieur sous-optimal (monothérapie ou bithérapie) (DII).

Le transfert d'un analogue de la thymidine (AZT ou d4T) à l'abacavir ou au ténofovir peut résorber partiellement (BI) ou prévenir (CIII) la lipoatrophie. Le transfert à l'abacavir peut accroître le risque de maladie cardiovasculaire.

Le transfert de l'enfuvirtide au raltégravir maintient la suppression virale et améliore la qualité de vie des patients (BI).

4.3. Recommandations pour les stratégies d'intensification

L'intensification n'est pas une stratégie thérapeutique bien évaluée et ne peut actuellement être recommandée. De plus, il faut éviter les stratégies d'intensification où un seul médicament d'une nouvelle classe serait ajouté au traitement en cours (DI).

4.4. 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 et d'une plus grande tolérance des traitements ainsi que d'une plus grande importance accordée à l'adhésion. Le traitement antirétroviral offert après l'échec d'une thérapie antirétrovirale hautement active est appelé « thérapie de seconde intention » ou « thérapie de relais ». L'expression « thérapie de sauvetage », utilisée par d'aucuns pour qualifier le traitement offert après une séquence d'échecs multiples, est mal définie et ne fait pas l'unanimité.

Les études sur les thérapies de relais à la suite d'un échec ont été réalisées à partir de groupes hétérogènes. Les recommandations relatives à ces thérapies sont en général moins fortes que pour les traitements de première intention. Il est fortement conseillé de consulter un médecin expert pour la sélection des médicaments.

4.4.1. Marche à suivre en cas d'échec thérapeutique

Conduite en cas d'échec thérapeutique

- Confirmer l'échec par une seconde mesure de la charge virale.
- Évaluer le degré d'adhésion aux traitements.
- 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 toxicités médicamenteuses et d'interactions.

Recommandations pour les traitements de relais en cas d'échec

1. Viser la suppression virale à moins de 50 copies/ml avec l'utilisation d'au moins deux médicaments actifs dans le nouveau régime (A), et de trois médicaments actifs lorsque c'est possible (B).

2. Le maraviroc peut être utilisé en présence d'un virus à tropisme R5 (A).

3. En présence de résistance aux INNTI et en l'absence de résistance significative à l'étravirine, utiliser l'étravirine préférablement avec un IP actif comme le darunavir/r, le lopinavir/r et le saquinavir/r et d'autres médicaments actifs (B).

4. Combiner les nouvelles classes de médicaments entre elles (B).

5. Éviter d'utiliser un médicament d'une nouvelle classe lorsque celui-ci apparaît comme le seul médicament actif du régime thérapeutique (D), sauf si l'état du patient est sérieusement compromis à court terme (C).

6. 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).

7. L'interruption de traitement n'est pas recommandée pour les patients en échec thérapeutique (D). Mais si le patient doit faire une pause thérapeutique et qu'il est porteur de la mutation de résistance M184V, il est préférable de conserver la lamivudine (3TC) en monothérapie, puisque cette stratégie pourrait avoir un effet favorable sur les paramètres virologiques et immunologiques (C).

8. Consulter un expert afin de vérifier l'accessibilité de nouveaux médicaments par l'entremise d'essais cliniques ou de programmes d'accès compassionnel (C).

Tableau 6. Traitements de relais à considérer en fonction du type d'échec

Type d'échec	Traitement de relais
<i>Échec à un traitement de première intention</i>	
3 INTI	1 IP/r et des INTI auxquels le virus est sensible (CII).
	2 INTI ayant une activité résiduelle, 1 IP/r et 1 INNTI (CIII).
INTI + INNTI	1 IP/r et des INTI auxquels le virus est sensible (CII).
INTI + IP ou IP/r	2 INTI + 1 IP/r sans résistance croisée, y compris darunavir/r ou tipranavir/r pour les patients résistants aux autres IP (BI).
	2 INTI actifs + 1 INNTI (CI).
	2 INTI + 1 IP/r + 1 INNTI (CII).
<i>Échecs séquentiels avec les trois classes</i>	
INTI + IP + INNTI	2 INTI actifs + 1 IP/r sans résistance croisée, y compris darunavir/r ou tipranavir/r pour les patients résistants aux autres IP (BI).
	Étravirine + INTI + darunavir/r pour les patients résistants aux autres IP (BI). Les solutions de rechange sont étravirine + INTI + lopinavir/r ou saquinavir/r (BII). Ajouter au besoin l'enfuvirtide (BI), le raltégravir (BII) ou le maraviroc (B II).
	Raltégravir ou maraviroc avec des INTI et des IP de nouvelle génération et/ou de l'enfuvirtide (BI).
	Thérapie composée à partir des INTI, des IP et des INNTI de nouvelle génération et des nouvelles classes de médicaments (maraviroc, raltégravir et enfuvirtide) (CIII). Il n'y a pas 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 (CIII).

Annexe

Classification de l'infection par le VIH

Numération lymphocytaire (cellules/ μ l)	A Asymptomatique LGP*	B Infection symptomatique (excluant sida)	C SIDA
≥ 500	A1	B1	C1
200 à 499	A2	B2	C2
< 200	A2	B3	C3
Principales affections cliniques associées			
		Candidose oropharyngée Candidose vulvo-vaginale persistante, fréquente ou réfractaire Leucoplasie chevelue de la langue Dysplasie cervicale modérée à grave ou carcinome <i>in situ</i> du col utérin Zona (plus d'un dermatome récurrent) Neuropathie périphérique Symptômes constitutionnels : fièvre ($> 38,5^{\circ}\text{C}$) ou diarrhée durant plus d'un mois Angiomatose bacillaire Listériose Purpura thrombocytopénique idiopathique Salpingite compliquée d'abcès tubo-ovariens	Pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> Candidose œsophagienne Candidose trachéale, bronchique ou pulmonaire Rétinite à cytomégalovirus (CMV) Infection à CMV (autre qu'hépatique, splénique ou ganglionnaire) Toxoplasmose cérébrale <i>Herpes simplex</i> : ulcères chroniques (durant plus d'un mois), bronchiques, pulmonaires ou œsophagiens Cancer du col utérin Pneumonie récidivante (2 épisodes ou plus en 12 mois) Sarcome de Kaposi Infection à <i>Mycobacterium avium</i> ou <i>kansasii</i> (disséminée ou extrapulmonaire) Cryptosporidiose intestinale chronique (> 1 mois) Isosporidiose intestinale chronique (> 1 mois) Syndrome cachectique dû au VIH Cryptococcose extrapulmonaire Histoplasmosse (disséminée ou extrapulmonaire) Lymphome immunoblastique Lymphome cérébral primaire Lymphome de Burkitt Leuco-encéphalopathie multifocale progressive Septicémie à salmonella récidivante <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (pulmonaire ou extrapulmonaire) Coccidioïdomycose disséminée ou extrapulmonaire Encéphalopathie liée au VIH

* LGP : lymphadénopathie généralisée persistante.

Compte 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 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.

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

www.msss.gouv.qc.ca