



Février 2015

La thérapie **antirétrovirale**

**pour les adultes infectés
par le VIH**

Guide pour
les professionnels
de la santé du 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 : 978-2-550-72417-9 (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

Avant-propos

La thérapie antirétrovirale agit efficacement contre la progression de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Elle permet de diminuer la mortalité au sein de la population que forment les adultes infectés par le VIH et d'améliorer la qualité de vie de ces personnes.

La version de 2015 du guide sur la thérapie antirétrovirale intègre les plus récentes données sur les bénéfices de cette thérapie et sur les nouveaux médicaments. En effet, depuis la dernière édition du guide, de nouveaux médicaments ont été commercialisés et de nouvelles données ont démontré l'efficacité de la thérapie antirétrovirale pour la prévention de la transmission du VIH. Les tableaux des interactions médicamenteuses ne font cependant plus partie de ce guide ; ils ont plutôt été mis à jour dans le [Guide sur la pharmacométrie des antirétroviraux](#) et peuvent être consultés en ligne, sur le site Web du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

Le présent guide porte sur les principales recommandations relatives au traitement des personnes adultes infectées par le VIH. Il a été rédigé par un comité d'experts québécois, à la lumière des lignes directrices internationales, d'articles publiés dans des revues scientifiques reconnues et de résumés de conférences présentées dans le cadre des plus importants congrès sur le traitement du VIH. Les données les plus récentes utilisées pour cette mise à jour datent de mars 2014. Un membre de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a été invité à participer au processus afin que les recommandations soient prises en compte dans la gestion de l'accessibilité des médicaments antirétroviraux au Québec. Les recommandations sont basées sur la seule valeur thérapeutique, sans égard aux considérations pharmacoéconomiques.

Une version résumée du guide, qui ne comprend que les recommandations, est aussi publiée sur le site du MSSS.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	ix
LISTE DES ABREVIATIONS.....	x
GÉNÉRALITÉS.....	1
1. LES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES : LA CHARGE VIRALE PLASMATIQUE ET LA NUMÉRATION LYMPHOCYTAIRE CD4.....	3
2. LES TESTS DE RÉSISTANCE AUX ANTIRÉTROVIRAUX ET LE TEST DE TROPISME	5
2.1. LES TESTS DE RÉSISTANCE	5
2.2. LE TEST DE TROPISME	6
3. LA PHARMACOMÉTRIE CLINIQUE DES ANTIRÉTROVIRAUX, INCLUANT LES PROCÉDURES DE PRÉLÈVEMENT ET L'INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.....	8
4. LES PRINCIPES DE LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE	9
5. L'INFECTION AIGUË PAR LE VIH.....	11
6. LES CLASSES D'ANTIRÉTROVIRAUX	14
7. INFECTION CHRONIQUE : LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION	16
7.1. QUAND FAIRE COMMENCER UNE THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE ?.....	16
7.1.1. Les personnes présentant des symptômes	16
7.1.2. Les personnes asymptomatiques chez qui la numération des CD4 est inférieure à 350	16
7.1.3. Les personnes asymptomatiques chez qui la numération des CD4 est supérieure à 350	17
7.1.4. L'instauration d'une thérapie antirétrovirale dans un contexte d'infection opportuniste aiguë.....	18
7.1.5. La thérapie antirétrovirale chez les patients présentant une néoplasie.....	22
7.1.6. Les personnes asymptomatiques qui risquent de transmettre l'infection à VIH.	22

7.1.7. Situations particulières : néphropathie associée au VIH, co-infection par le virus de l'hépatite B et grossesse	23
7.2. LE CHOIX DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL DE PREMIÈRE INTENTION	24
7.2.1. Les combinaisons d'INTI.....	25
7.2.1.1. L'abacavir combiné avec la lamivudine.....	25
7.2.1.2. Le ténofovir combiné avec la lamivudine ou l'emtricitabine	27
7.2.2. Les INNTI.....	28
7.2.3. Les IP.....	30
7.2.3.1. Études de comparaison des IP entre eux	30
7.2.3.2. Études de comparaison des IP avec les INNTI	31
7.2.4. Les INI	33
7.2.5. Autres traitements combinés.....	34
7.3. SITUATIONS PARTICULIÈRES	35
7.3.1. Le syndrome de reconstitution immunitaire	35
7.3.2. La thérapie antirétrovirale chez les patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite C ou le virus de l'hépatite B	37
8. LE TRAITEMENT DES FEMMES ENCEINTES.....	39
8.1. LES PRINCIPES GÉNÉRAUX DE PRISE EN CHARGE DES FEMMES ENCEINTES INFECTÉES PAR LE VIH	39
8.2. LE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL DE L'INFECTION MATERNELLE	40
8.2.1. Les femmes infectées par le VIH n'ayant jamais reçu d'agent antirétroviral.....	40
8.2.2. Les femmes enceintes infectées par le VIH et sous traitement antirétroviral.....	42
8.2.3. Les femmes enceintes infectées par le VIH qui ont déjà reçu des antirétroviraux à une fin prophylactique ou thérapeutique, mais qui n'en reçoivent plus actuellement.....	42
8.3. LA PRISE EN CHARGE PENDANT L'ACCOUCHEMENT	43
8.3.1. La prise en charge pendant l'accouchement des femmes infectées par le VIH et sous traitement.....	43
8.3.2. La prise en charge pendant l'accouchement des femmes infectées par le VIH qui n'ont encore reçu aucun traitement.....	44

8.4.	LA PRISE EN CHARGE DES NOURRISSONS EXPOSÉS AU VIH	46
8.4.1.	<i>Le traitement antirétroviral néonatal</i>	46
8.4.1.1.	<i>Les mères chez qui la charge virale est < 40 copies/ml et qui sont sous traitement antirétroviral depuis plus de quatre semaines au moment de l'accouchement.....</i>	46
8.4.1.2.	<i>Les mères chez qui la charge virale est détectable (> 40 copies/ml) et qui n'ont reçu aucun traitement antirétroviral pendant la grossesse ou qui en ont reçu un pendant moins de quatre semaines avant d'accoucher (incluant les femmes pour qui le diagnostic a été posé au moment de l'accouchement)</i>	47
8.4.1.3.	<i>Les mères dont le statut au regard du VIH est inconnu et qui présentent un ou plusieurs des trois facteurs de risque que constituent l'utilisation de drogues intraveineuses, le travail du sexe et l'immigration récente d'un pays où le VIH est endémique.....</i>	48
8.5.	L'ALLAITEMENT	48
8.6.	LE SUIVI DES NOURRISSONS EXPOSÉS AU VIH.....	49
8.6.1.	<i>Le suivi à long terme des enfants exposés au VIH mais non infectés</i>	49
9.	L'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE.....	52
10.	LA MODIFICATION DES THÉRAPIES.....	53
10.1.	LES INTERRUPTIONS DE TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE CHARGE VIRALE INDÉTECTABLE	53
10.1.1.	<i>L'interruption d'un INNTI</i>	54
10.2.	LES TRANSFERTS DE TRAITEMENT.....	55
10.2.1.	<i>La substitution des IP entre eux</i>	55
10.2.2.	<i>La substitution des IP par l'éfavirenz, la névirapine, la rilpivirine, le raltégravir, l'elvitégravir/cobicistat ou l'abacavir.....</i>	55
10.2.3.	<i>La substitution de l'éfavirenz par la rilpivirine, l'étravirine ou l'elvitégravir/cobicistat</i>	56
10.2.4.	<i>La substitution des INTI par l'abacavir ou le ténofovir</i>	56

10.3.	LE CHANGEMENT DE TRAITEMENT EN CAS D'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE, OU THÉRAPIE DE RELAIS	57
10.3.1.	<i>La marche à suivre en cas d'échec thérapeutique</i>	58
10.3.2.	<i>L'échec d'une thérapie combinant INNTI et INTI</i>	58
10.3.3.	<i>L'échec d'une thérapie antirétrovirale à base d'IP</i>	59
10.3.4.	<i>L'échec à plusieurs classes d'antirétroviraux</i>	60
10.3.5.	<i>L'interruption du traitement en situation d'échec thérapeutique</i>	61
11.	L'ADHÉSION AU TRAITEMENT	64
12.	LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	68
12.1.	LES MÉCANISMES.....	68
12.2.	UNE ANALYSE DES INTERACTIONS	69
12.3.	LA POTENTIALISATION	69
12.4.	LES PRODUITS NATURELS ET LES DROGUES ILLICITES.....	70
12.5.	DES RÉFÉRENCES SUR LES INTERACTIONS	70
	RÉFÉRENCES.....	117

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Les classes d'antirétroviraux.....	14
Tableau 2. Recommandation d'antirétroviraux pour les femmes enceintes	45
Tableau 3. Posologie des antirétroviraux chez les nouveau-nés	51
Tableau 4. Classification de l'infection par le VIH	71
Tableau 5. Indications relatives au test de mesure de la charge virale pour les adultes infectés par le VIH	72
Tableau 6. Moment préconisé pour faire commencer une thérapie antirétrovirale chez un patient asymptomatique	73
Tableau 7. Recommandations pour le choix des agents dans le traitement antirétroviral de première intention de l'infection par le VIH	74
Tableau 8. Avantages et désavantages des différentes combinaisons d'antirétroviraux	76
Tableau 9. Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention	77
Tableau 10. Résumé d'études sur les modifications de la thérapie en cas d'échec virologique	85
Tableau 11. Principales caractéristiques des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI).....	93
Tableau 12. Principales caractéristiques des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).....	98
Tableau 13. Principales caractéristiques des inhibiteurs de la protéase	101
Tableau 14. Principales caractéristiques des inhibiteurs d'entrée (IE) et des inhibiteurs de l'intégrase (INI).....	106
Tableau 15. Posologies des principales combinaisons à base d'IP	109
Tableau 16. Posologies des principales combinaisons à base de maraviroc	112
Tableau 17. Posologies des principales combinaisons à base d'inhibiteurs de l'intégrase..	114

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ARV	Antirétroviraux
CV	Charge virale
DHHS	Department of Health and Human Services (États-Unis)
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
IE	Inhibiteur d'entrée
INI	Inhibiteur de l'intégrase
INNTI	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI	Inhibiteur nucléosidique et nucléotidique de la transcriptase inverse
IO	Infection opportuniste
IP	Inhibiteur de la protéase
log ₁₀	Logarithme de base 10
ml	Millilitre
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OMS	Organisation mondiale de la Santé
SOGC	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada
VHB	Virus de l'hépatite B
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
µl	Microlitre

Généralités

Le présent document a été 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. Il contient les principales recommandations pour le traitement des adultes infectés par le VIH.

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 cohortes. 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.

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, d'interactions médicamenteuses multiples ou d'une expérience clinique limitée.

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

Dans le document sont abordés les aspects suivants :

- La charge virale plasmatique et la numération lymphocytaire CD4 ;
- les tests de résistance du VIH aux antirétroviraux et les tests de tropisme ;
- le dosage plasmatique des médicaments ;
- les principes généraux du traitement antirétroviral ;
- l'infection aiguë par le VIH ;
- les classes d'antirétroviraux ;
- le moment et les conditions pour commencer ou changer la thérapie ;
- l'adhésion du patient à son traitement.

Depuis 2010, des données ont été ajoutées ou modifiées. Elles sont rappelées dans l'encadré ci-dessous.

Données et recommandations nouvelles depuis 2010	
Nouveaux médicaments	Ténofovir/emtricitabine + elvitégravir/cobicistat (Stribild ^{MD}) Dolutégravir (Tivicay ^{MD})
Nouvelles formulations	Névirapine (Viramune XR ^{MD}) Darunavir 800 mg (Prezista ^{MD}) Ténofovir/emtricitabine/rilpivirine (Complera ^{MD})
Nouvelles recommandations pour l'instauration du traitement antirétroviral	Voir la section 7.1
Nouvelles recommandations pour les patients, qu'ils aient ou non déjà pris des antirétroviraux	
Prise en compte du potentiel d'interactions dans la gradation des recommandations	
Épreuves de laboratoire	Test de tropisme sur l'ADN proviral

1. Les paramètres biologiques : la charge virale plasmatique et la numération lymphocytaire CD4

La charge virale plasmatique et la numération lymphocytaire CD4 sont les paramètres biologiques servant à évaluer le statut immunovirologique et le risque de progression vers le sida¹ (voir le tableau 4).

La mesure quantitative de l'acide ribonucléique (ARN) du VIH, donnant la charge virale, nous informe sur l'ampleur de la réplication virale qui cause la destruction des lymphocytes CD4 et nous permet d'évaluer l'efficacité des thérapies antirétrovirales. Au Québec, la mesure de la charge virale s'effectue au moyen de la technique d'amplification des acides nucléiques en temps réel, une technique comparable à celle utilisée dans les essais cliniques. Le seuil de détection du test est de 40 ou 50 copies par millilitre (ml) de plasma. Dans le cas d'une personne non traitée, la mesure de la charge virale doit être prise au moment du diagnostic de l'infection par le VIH et ensuite tous les trois à six mois, selon l'évolution de la condition de cette personne (voir le tableau 5). Il en est de même pour la numération lymphocytaire CD4 (A-III). Lorsqu'une thérapie antirétrovirale s'impose, la numération lymphocytaire CD4 et la mesure de la charge virale plasmatique doivent idéalement être effectuées à deux reprises avant le début du traitement, pour confirmer les résultats (B-III). Si l'infection par le VIH en est à un stade avancé, la thérapie peut commencer avant le résultat du second test.

Chez les personnes traitées, la charge virale plasmatique doit être mesurée entre deux et huit semaines après l'instauration ou la modification du traitement (A-III), puis tous les trois à six mois afin d'évaluer l'efficacité du traitement (A-II). Chez les personnes dont la charge virale est indétectable, la numération lymphocytaire CD4 peut, lorsqu'elle dépasse 350 cellules par microlitre (μ l), être effectuée tous les six à douze mois (B-II)².

Chez les patients soumis à une thérapie antirétrovirale hautement active, la charge virale devrait généralement diminuer d'au moins dix fois ($1 \log_{10}$) après 2 à 8 semaines de traitement, puis décliner et devenir indétectable (soit inférieure à 40 ou 50 copies/ml) après 16 à 24 semaines de traitement. Lorsque la charge virale se maintient à un seuil indétectable, la suppression durable de la réplication virale est présumée. Cela prédit une réduction du risque de progression clinique. Dans la plupart des cas, si la charge virale demeure détectable (supérieure à 50 copies/ml) après 16 à 24 semaines de traitement, il faut en refaire la mesure afin de confirmer le résultat et envisager une modification de la thérapie (A-II).

Pour la femme enceinte, on recommande une mesure de la charge virale chaque trimestre, car la concentration plasmatique du VIH est corrélée avec le risque de transmission périnatale du VIH.

L'objectif du traitement antirétroviral est une charge virale indétectable au moment de l'accouchement³.

En cours de traitement, une virémie intermittente (*blip*) de basse magnitude peut être constatée. Contrairement à une virémie persistante de bas niveau, ces épisodes intermittents ne sont pas associés à l'apparition de mutations conférant une résistance virale et peuvent n'être que le reflet de la variation technique du test^{1, 4}. En situation de virémie persistante, le risque de développer des mutations de résistance dépend de la magnitude de la charge virale, du rythme de progression de celle-ci et du nombre de mutations présentes au départ⁵.

Avant de mesurer la charge virale plasmatique, 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. Une variation intrinsèque inférieure à 0,5 log₁₀ (trois fois) se situe dans l'intervalle de variabilité du test; par conséquent, elle n'est pas significative.

La numération lymphocytaire CD4 est le marqueur biologique le plus important pour décider du début d'une prophylaxie des infections opportunistes⁶. On prend aussi en compte la numération lymphocytaire CD4 quand il s'agit de décider de faire commencer la thérapie antirétrovirale (voir la section 7.1). La suppression virologique conduira généralement à une augmentation de plus de 100 à 150 cellules/ μ l par année, avec une réponse accélérée au cours des trois premiers mois. Un plateau est atteint après quelques années.

2. Les tests de résistance aux antirétroviraux et le test de tropisme

2.1. Les tests de résistance

Les tests de résistance du VIH aux antirétroviraux constituent des outils indispensables au traitement antirétroviral. Ils aideront le clinicien à choisir des médicaments efficaces, tant au moment d'instaurer un traitement qu'au moment d'en modifier un en raison d'un échec virologique.

À l'heure actuelle, la résistance virale peut être déterminée au moyen de deux techniques :

- le génotypage, qui permet de détecter la présence de mutations dans les gènes codant pour les enzymes ciblées par les médicaments ;
- le phénotypage, qui consiste à mesurer la capacité du VIH à croître *in vitro* en présence de diverses quantités de médicaments antirétroviraux.

Au Québec, les épreuves de génotypage sont effectuées dans trois laboratoires accrédités qui font l'objet de contrôles de qualité internes et externes. Les délais pour obtenir un résultat varient de deux à quatre semaines.

Les indications cliniques pour le test de génotypage de la résistance aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et de la protéase sont les suivantes :

- une infection aiguë (primo-infection) ;
- une infection chronique avant le début d'un premier traitement antirétroviral ;
- un échec virologique après le premier traitement antirétroviral ;
- un échec virologique après un traitement subséquent (échec subséquent) ;
- une grossesse ;
- une infection du nouveau-né (transmission verticale).

L'indication clinique pour le test de génotypage de la résistance aux inhibiteurs de l'intégrase est :

- un échec virologique après un traitement antirétroviral incluant un inhibiteur de l'intégrase.

Le test de résistance à l'enfuvirtide est effectué sur demande.

Les tests phénotypiques coûtent beaucoup plus cher que les tests génotypiques et ont rarement une utilité supplémentaire pour la détermination de la résistance.

Des études prospectives montrent que, de façon générale, la réponse virologique à court terme peut être améliorée significativement lorsque les traitements s'appuient à la fois sur les résultats des tests de résistance et sur l'expertise clinique⁷⁻¹⁰.

2.2. Le test de tropisme

Pour se répliquer, le VIH doit pénétrer dans une cellule humaine. Afin de traverser la membrane cellulaire, il se fixe à un récepteur principal, le CD4, mais il a aussi besoin d'un corécepteur, qui sera le CCR5 ou le CXCR4. Les souches virales utilisent soit le corécepteur CCR5 (souches dites « à tropisme R5 »), soit le corécepteur CXCR4 (souches « à tropisme X4 »), soit les deux indifféremment (souches bitropiques). Au début de l'infection, les souches virales sont généralement R5 mais, avec le temps, elles peuvent devenir X4 ou bitropiques¹¹. Or, il existe maintenant des antagonistes des récepteurs CCR5. Comme ceux-ci agissent uniquement sur les souches virales qui se lient au CCR5¹²⁻¹⁴, il est essentiel de déterminer le tropisme viral avant d'entreprendre une thérapie avec un tel médicament.

Le premier test à être utilisé dans les essais cliniques portant sur les antagonistes des récepteurs CCR5 fut un test phénotypique de tropisme. Présentement, le test utilisé au Québec pour déterminer le tropisme viral est le test génotypique de tropisme. Il peut être fait soit sur l'ARN viral lorsque la charge virale dépasse 400 copies/ml, soit sur l'ADN proviral si la charge virale est inférieure à 400 copies/ml ou indétectable. Pour l'utilisation et l'interprétation des tests de tropisme, on peut se référer au document suivant : [Les tests de détermination du tropisme viral VIH-1 : Guide pour les professionnels de la santé du Québec.](#)

Recommandations pour le test de tropisme

1. Un test de tropisme doit être effectué avant d'entreprendre un traitement avec un antagoniste des récepteurs CCR5. Ce test devrait être effectué dans les quatre à six semaines précédant le début du traitement (A-I).
2. Un test de tropisme peut être effectué en cas d'échec d'un traitement avec un antagoniste des récepteurs CCR5 (B-II).
3. La détermination du tropisme viral n'est pas recommandée pour prédire l'évolution naturelle de la maladie (C-III).
4. En raison de sa disponibilité et de sa plus grande facilité technique, un test génotypique de la boucle V3 sur l'ARN plasmatique devrait être utilisé pour déterminer le tropisme viral (B-II).
5. Le recours à un test phénotypique devrait être possible dans les cas où l'amplification répétée pour génotypage ne peut être faite (A-I ou C-III pour la sous-population en question).
6. Un test de tropisme sur l'ADN proviral peut être effectué lorsque les charges virales sont inférieures à 400 copies ou indétectables et que les options thérapeutiques restent limitées. Toutefois, l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CCR5 basée sur ce test n'a pas encore été validée par des essais cliniques chez des patients dont la charge virale est supprimée ou qui sont dans une situation d'échec thérapeutique (C-III).

3. La pharmacométrie clinique des antirétroviraux, incluant les procédures de prélèvement et l'interprétation des résultats

Un programme de pharmacométrie clinique des antirétroviraux a été instauré à l'intention des cliniciens du Québec. Dans le cadre de ce programme, les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la protéase (IP) et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) sont mesurées au moyen de la chromatographie liquide et de la spectrométrie de masse. La liste des indications, les procédures relatives au prélèvement des échantillons ou à la collecte des données ainsi que l'aide à l'interprétation des résultats se trouvent dans le document suivant : [La pharmacométrie clinique des antirétroviraux et l'individualisation de la thérapie antirétrovirale chez les adultes et les enfants vivant avec le VIH : Guide pour les professionnels de la santé du Québec.](#)

4. 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 traitées¹⁵. 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 virus¹⁶. 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 ITSS¹⁷⁻¹⁹. 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 (voir la section 7.1.6).

Pour du soutien et des avis sur la thérapie antirétrovirale, les cliniciens peuvent se tourner vers les unités hospitalières de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, le service téléphonique Consultation sida (région de Montréal : 514 849-5520 ; ailleurs au Québec : 1 800 363-4814) et le Programme national de mentorat sur le VIH-sida, qui offre des outils et des activités de formation continue aux professionnels de la santé (tél. : 514 282-9606).

5. L'infection aiguë par le VIH

Les symptômes de l'infection aiguë par le VIH, ou primo-infection, se manifestent généralement après une phase d'incubation de deux à huit semaines. De 50 à 80 % des patients présentent des symptômes durant l'infection aiguë²⁰⁻²³. La présentation clinique est en général peu spécifique et s'apparente à un syndrome grippal ou à un syndrome mononucléosique. Les manifestations cliniques se traduisent principalement par de la fièvre, une perte d'appétit, une perte de poids et une grande fatigue, auxquelles s'ajoutent parfois des éruptions cutanées, des adénopathies, une pharyngite, des maux de tête, des diarrhées ainsi que des ulcérations dans la bouche, sur le pénis ou dans la région anale²⁴. Ces manifestations cliniques persistent entre une et quatre semaines, puis se résolvent spontanément.

La confirmation d'une infection aiguë par le VIH repose sur les éléments suivants :

- des comportements à risque récents ;
- les signes et symptômes que présente le patient ;
- les résultats de laboratoire suivants :
 - un test de charge virale (l'ARN-VIH) ou de détection de l'antigène p24 positif plus un test de détection des anticorps anti-VIH négatif ou indéterminé effectué par la technique du buvardage de western (*western blot*),
 - un test pour les anticorps anti-VIH positif confirmé.

Le test de charge virale n'est pas validé pour poser un diagnostic d'infection par le VIH. Ce test doit toujours être associé à une épreuve de détection des anticorps anti-VIH (ELISA et buvardage de western). Dans tous les cas, un second test positif est nécessaire pour confirmer l'infection. Un test de résistance virale (génotype) doit être demandé pour chaque patient séropositif. Ce test sera utile pour instaurer un traitement adapté à chaque patient ou pour modifier un traitement en cas de résistance primaire à des médicaments qu'un patient aurait commencé à prendre avant l'obtention des résultats du test. Au Québec, de 5 à 10 % des sujets séropositifs sont infectés par un virus résistant²⁵⁻²⁸.

Des experts préconisent le traitement antirétroviral en primo-infection, d'autres non. Les arguments en faveur ou contre le début précoce des traitements en phase aiguë doivent être évalués pour chaque patient.

Les arguments suivants militent en faveur du traitement en phase de primo-infection :

- la préservation du système immunitaire et de la réponse immune spécifique anti-VIH grâce à la baisse rapide de la charge virale qu'entraîne la thérapie antirétrovirale²⁹⁻³¹ ;
- une réduction de la durée et de la gravité des symptômes, notamment par la correction de l'immunosuppression sévère initiale (lymphocytes CD4 < 200 cellules/ μ l) pouvant entraîner des infections opportunistes comme la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, la candidose oropharyngée, l'encéphalopathie et le syndrome de Guillain-Barré³²⁻³⁵ ;
- une diminution de la transmission du virus, car le sujet est très fortement virémique et n'a pas d'anticorps neutralisants durant la primo-infection³⁶ ;
- une possible réduction des grappes de transmission du VIH fortement attribuables à la contagiosité accrue durant la primo-infection³⁷ ;
- la diminution précoce de l'activation immune causée par l'infection par le VIH et de certains marqueurs de l'atteinte du système nerveux central³⁸ ;
- la diminution de la taille des réservoirs cellulaires du VIH³⁹ ;
- l'interruption de l'échappement immunitaire du virus à la pression de sélection exercée par la réponse immune spécifique de l'hôte au moment où la diversité virale est la plus faible⁴⁰ ;
- la considération théorique que les futurs vaccins anti-VIH seront plus efficaces si le système immunitaire se trouve moins altéré grâce à un traitement précoce⁴¹ ;
- la possibilité qu'un traitement précoce permette un meilleur contrôle immun de l'infection par le VIH en cas d'arrêt de la thérapie après une longue période de suppression⁴².

Et voici les arguments contre le traitement en phase de primo-infection :

- la toxicité des antirétroviraux, qui est toutefois de plus en plus limitée ;
- le risque pour le patient de développer une résistance virale susceptible de limiter les futures options thérapeutiques qui s'offriront à lui ;
- la possibilité de transmettre des souches résistantes⁴³ en cas d'échec thérapeutique relié au développement d'une résistance virale, ce qui survient de plus en plus rarement avec les nouvelles options thérapeutiques.

Peu d'études ont eu pour but d'évaluer le bénéfice d'un traitement en primo-infection suivi d'une

interruption après une durée variable de ce traitement. Dans une méta-analyse portant sur huit études, on a observé qu'un traitement de courte durée instauré en primo-infection pouvait mener à une augmentation des CD4 de 85 cellules/ μ L et faire diminuer la charge virale de 0,30 log copies/ml un an après l'interruption de traitement, comparativement à une évolution naturelle d'un an dans des groupes non traités. Ce bénéfice immunovirologique disparaît après 12 à 24 mois⁴⁴. L'étude française Visconti rapporte les cas de 14 patients chez qui un traitement antirétroviral précoce, dans les dix premières semaines suivant l'infection aiguë à VIH, a permis que la charge virale demeure indétectable à la suite de l'arrêt dudit traitement ayant duré en moyenne 36,5 mois⁴². Chez ces patients, qui n'avaient pas au départ des caractéristiques de contrôleurs élite, la charge virale est restée indétectable durant 89 mois après l'arrêt du traitement.

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).

Pour les femmes enceintes se trouvant dans la phase de la primo-infection, le risque de transmission verticale du VIH est plus élevé si elles présentent une charge virale élevée à la fin de la grossesse, et davantage encore au moment de l'accouchement. C'est pourquoi un traitement antirétroviral leur est fortement recommandé (A-II).

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).

6. 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 1. 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				
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		
* Uniquement en coformulation avec le ténofovir (Truvada ^{MD} , Atripla ^{MD} , Complera ^{MD} , Stribild ^{MD}).				
** Uniquement en coformulation avec le ténofovir/emtricitabine (Stribild ^{MD}).				
*** 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.				
**** Le lopinavir est coformulé avec le ritonavir (Kaletra ^{MD}).				

Aux tableaux 11 à 17 sont présentés les antirétroviraux homologués avec leur description, les posologies recommandées, les modes d'administration et les principaux effets secondaires.

7. Infection chronique : le traitement de première intention

7.1. Quand faire commencer une thérapie antirétrovirale ?

7.1.1. 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 4) 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).

7.1.2. 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^{45, 46}. 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 bénéfices⁴⁷⁻⁴⁹ et leur est recommandé (A-I).

Plusieurs études appuient aussi une recommandation de traiter les patients chez qui la numération des CD4 est inférieure à 350. L'essai CIPRA-HT001⁵⁰ est un essai prospectif à répartition aléatoire mené en Haïti auprès de 816 participants. On y a comparé un traitement entrepris alors que la numération des cellules CD4 se situait entre 200 et 350 cellules/ μ l avec un traitement instauré lorsque les CD4 avaient chuté sous le seuil des 200 cellules/ μ l ou qu'un événement pouvant être relié au sida s'était déclaré. Un traitement plus précoce entraînait un bénéfice de survie et une diminution du risque de tuberculose. Dans le cadre de l'étude SMART⁵¹ portant sur l'interruption de traitement (voir la section 10.1), une sous-étude a été menée dans le groupe des patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux ou n'ayant pas été traités dans les six mois précédant leur entrée dans l'étude. Le risque de décès, de maladies opportunistes et d'événements graves non classifiants pour le sida était plus élevé pour les sujets ayant retardé le traitement jusqu'à une numération de 250 cellules CD4/ μ l que pour ceux chez qui la numération des CD4 s'élevait à plus de 350 cellules/ μ l au moment de commencer le traitement⁵². De façon similaire, dans l'essai HTPN 052⁵³ mené en Afrique et en Asie, les sujets qui furent choisis au hasard pour recevoir un traitement alors que le nombre de leurs CD4 se situait entre 350 et 550 cellules/ μ l ont eu moins d'événements cliniques (majoritairement des tuberculoses extrapulmonaires) que ceux qui ont retardé le traitement jusqu'à ce que le nombre de leurs CD4 ait diminué entre 200 et 250 cellules/ μ l.

7.1.3. 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 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^{54, 55}. Des études regroupant plusieurs cohortes montrent des avantages à faire commencer le traitement au-dessus du seuil de 350 cellules/ μ l^{56, 57}. Le consortium When to start est une étude de cohortes rétrospective qui a montré que le fait d'attendre que le niveau de CD4 descende entre 250 et 350 cellules/ μ l pour faire commencer un traitement augmente le risque de sida ou de décès par rapport au fait d'entreprendre un traitement alors que le niveau de CD4 se situe entre 350 et 450 cellules/ μ l. Aucun bénéfice de survie n'était démontré pour les strates de CD4 supérieures à 450 cellules/ μ l⁵⁶. L'étude HIV causal démontre un bénéfice de survie à l'instauration du traitement antirétroviral pour chacune des strates de numération de CD4 suivantes : moins de 100 cellules/ μ l, de 100 à 199 cellules/ μ l, de 200 à 349 cellules/ μ l et de 350 à 499 cellules/ μ l⁵⁸. Le bénéfice n'était pas significatif pour la strate de 500 cellules/ μ l ou plus. L'étude Cascade a montré que le fait d'entreprendre le traitement lorsque le niveau de CD4 se situe entre 350 et 499 CD4/ μ l faisait diminuer la mortalité de toute cause, comparativement à un report du traitement jusqu'à ce que le niveau de CD4 soit inférieur à 350 cellules/ μ l⁵⁹. Ce bénéfice de survie ne s'observait pas chez ceux qui avaient entrepris un traitement à 500 cellules CD4/ μ l ou plus. Selon l'étude rétrospective NA-Accord, il y aurait amélioration de la survie chez les patients qui ont commencé un traitement à plus de 350 cellules CD4/ μ l ainsi que chez ceux qui l'ont fait à plus de 500 cellules CD4/ μ l, par comparaison à ceux dont le traitement a été différé⁶⁰. Ces études comportent toutefois des biais de sélection, car les patients traités tôt présentent un profil différent de ceux qui ont été traités plus tardivement⁶¹. Selon d'autres études de cohortes, le traitement plus précoce de l'infection par le VIH, à une numération de CD4 supérieure à 350 cellules/ μ l, favoriserait la normalisation de la numération des cellules CD4^{31, 62, 63} et une plus fréquente normalisation des autres marqueurs que sont le pourcentage de lymphocytes CD4 et le rapport CD4/CD8³¹. Le traitement précoce réduirait aussi le risque d'effets indésirables comme la neuropathie, l'anémie et l'insuffisance rénale⁶⁴.

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^{65, 66} ;
- une charge virale de 100 000 copies/ml ou plus^{48, 66} ;

- un âge supérieur à 50 ans⁶⁶⁻⁶⁸ ;
- l'injection de drogues^{63, 66} ;
- un diagnostic antérieur de sida⁶³.

La numération des CD4 est donc 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). L'essai START, qui est un essai prospectif à répartition aléatoire comparant un traitement antirétroviral instauré à plus de 500 cellules CD4/ μ l avec un traitement différé jusqu'à 350 cellules CD4/ μ l, pourra démontrer de façon plus concluante s'il y a des bénéfices ou non à un traitement plus précoce de l'infection par le VIH.

Outre la numération des CD4, d'autres facteurs doivent cependant être pris en compte, soit :

- la motivation du patient à suivre un traitement⁴⁸ ;
- la pente de décroissance des CD4⁶⁹ ;
- la valeur de la charge virale⁷⁰ ;
- la co-infection par le virus de l'hépatite C, puisque le traitement antirétroviral précoce pourrait retarder l'évolution vers la fibrose^{71, 72} ;
- une hépatite B devant être traitée, une néphropathie à VIH ou une grossesse (voir la section 7.1.7) ;
- le potentiel de transmission.

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

Dans un contexte d'infection opportuniste (IO) aiguë, l'instauration de la thérapie antirétrovirale vise l'amélioration de la fonction immunitaire aux fins :

- d'une résolution plus rapide de l'IO ;
- de la réduction du risque d'une seconde IO.

Les bénéfices de l'instauration immédiate d'une thérapie antirétrovirale durant une IO aiguë sont clairement démontrés dans le cas des pathogènes pour lesquels il n'existe aucun traitement spécifique efficace. Ainsi, des études ont démontré la résolution de la cryptosporidiose⁷³⁻⁷⁶, des microsporidies⁷⁷, de la leucoencéphalopathie multifocale progressive⁷⁸⁻⁸⁰ et du sarcome de Kaposi⁸¹⁻⁸³ grâce à

l'amélioration de la fonction immunitaire, elle-même attribuable à la thérapie antirétrovirale.

Les arguments à l'encontre de l'instauration d'une thérapie antirétrovirale précoce dans un contexte d'IO sont :

- la toxicité du traitement spécifique de l'infection opportuniste s'additionnant à celle des antirétroviraux ainsi que les interactions médicamenteuses entre les composantes de ces deux thérapies ;
- le risque de syndrome de reconstitution immunitaire (voir la section 7.3.1).

Jusqu'à récemment, aucune étude clinique n'avait montré de façon satisfaisante les bénéfices de la thérapie antirétrovirale précoce quant à l'issue d'une IO pour laquelle il existe un traitement spécifique. Or, des bénéfices ont été démontrés dans l'essai clinique ACTG 5164⁸⁴. Deux stratégies ont été comparées : le traitement immédiat (instauration de la thérapie antirétrovirale dans les quatorze jours suivant le début du traitement de l'IO) et le traitement différé (instauration plus de six semaines après le début du traitement de l'IO). Chaque groupe comptait 141 sujets. Le groupe qui a bénéficié du traitement immédiat enregistrait un moins grand nombre de décès et de nouveaux événements définissant le sida que le groupe qui a reçu le traitement différé (20 vs 34, $p = 0,035$). Aussi, le temps écoulé avant que ne se remarque une progression de la maladie (décès ou nouvel événement définissant le sida) était plus long dans le premier groupe que dans le second (rapport de cote (RC) = 0,53 ; $p = 0,023$). La pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* était l'IO la plus fréquente (67 % des cas) dans cette étude et les cas de tuberculose étaient exclus.

Depuis la publication de l'ACTG 5164, ont paru trois études visant à comparer, à la suite d'un diagnostic de tuberculose, un traitement antirétroviral précoce à un traitement retardé par rapport au début des antituberculeux ; il s'agit des études CAMELIA, ACTG 5221 et SAPIT. L'étude CAMELIA a permis de comparer l'instauration précoce d'un traitement antirétroviral (deux semaines après le début des antituberculeux) à l'instauration retardée (huit semaines après le début des antituberculeux) dans une population de patients très immunosupprimés dont la médiane du décompte des CD4 était de 25 cellules/ μ l dans les deux bras. Cette étude a montré une réduction statistiquement significative, soit de 38 %, de la mortalité dans le bras thérapie antirétrovirale précoce comparativement au bras thérapie antirétrovirale retardée (8,28 vs 13,77/100 personnes-années ; $p = 0,006$) pour l'ensemble de leur population⁸⁵. Les deux autres études, au design similaire, permettaient de comparer un traitement antirétroviral précoce (moins de quatre semaines pour SAPIT et moins de deux semaines pour l'ACTG 5221) avec un traitement antirétroviral retardé entre huit et douze semaines après le début des antituberculeux, mais cette fois chez des patients moins immunodéprimés que ceux de l'étude

CAMELIA. En effet, la médiane du décompte des lymphocytes CD4 était de 150 cellules/ μ l dans les deux bras de l'étude SAPIT et de 70 à 80 dans les deux bras de l'ACTG 5221. Quoique ces deux études n'aient pas permis de démontrer une réduction ni de la mortalité ni de l'incidence de nouveaux événements définissant le sida avec une thérapie antirétrovirale précoce, une sous-analyse des patients chez qui le décompte des CD4 est < 50 cellules/ μ l a montré un bénéfice de la thérapie précoce dans cette population plus immunosupprimée des deux études^{86, 87}.

Une autre étude randomisée, l'étude COAT, avait pour objectif de comparer une thérapie antirétrovirale précoce à une thérapie antirétrovirale retardée entreprise par des patients infectés par le VIH chez qui l'on avait diagnostiqué une méningite à cryptocoque. L'analyse intérimaire a démontré, après la randomisation de 177 patients, que la mortalité à 26 semaines était significativement plus élevée dans le bras thérapie antirétrovirale précoce, formé de patients qui avaient commencé leur thérapie d'une à deux semaines après le diagnostic de cryptococcose, que dans le bras thérapie antirétrovirale retardée, pour lequel la thérapie avait commencé cinq semaines après le diagnostic (Ratio de risque = 1.73). À la suite de cette analyse, l'étude a été arrêtée de façon prématurée⁸⁸.

Quoique les essais ACTG 5164, CAMELIA, ACTG 5221, SAPIT et COAT aient permis aux chercheurs de clarifier la conduite à tenir en contexte d'IO, les facteurs favorables ou défavorables à l'instauration d'une thérapie antirétrovirale doivent être pris en considération. La motivation du patient à suivre deux traitements doit elle aussi être évaluée.

Pour compléter ce qui a été mentionné au sujet de la tuberculose chez le patient infecté par le VIH, mentionnons ici que certains autres aspects doivent être pris en compte. Plusieurs études montrent que l'administration concomitante d'un traitement d'induction antituberculeux et d'une thérapie antirétrovirale est associée à un taux élevé d'effets indésirables, en particulier la neuropathie périphérique, les éruptions cutanées et l'hépatotoxicité^{89, 206}. Il faut préciser que plusieurs combinaisons d'antirétroviraux et de rifamycines sont contre-indiquées ou requièrent un ajustement posologique puisque les rifamycines sont des inducteurs des cytochromes⁹⁰.

Aussi, le traitement intermittent de la tuberculose (une ou deux fois par semaine) se révèle risqué pour les patients infectés par le VIH parce que l'on observe un taux plus élevé en ce qui concerne le développement d'une résistance aux rifamycines, particulièrement chez les patients les plus fortement immunosupprimés⁹¹⁻⁹³. Pour ces patients, on préconise donc un traitement quotidien avec des antituberculeux pendant la phase d'induction ; pendant la phase d'entretien, on peut avoir recours soit à un traitement quotidien, soit à un traitement administré trois fois par semaine⁹²⁻⁹⁴.

Enfin, la thérapie antirétrovirale des patients présentant des symptômes et qui développent une infection opportuniste ne doit pas être interrompue à moins d'un risque important de toxicité, d'intolérance ou d'interactions médicamenteuses. Dans ces cas, on doit d'abord envisager de modifier le traitement antirétroviral en établissant une combinaison plus adéquate.

**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/ μl , 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 ≥ 50 cellules/ μl , 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/ μl .

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).

7.1.5. La thérapie antirétrovirale chez les patients présentant une néoplasie

Plusieurs études font état de la régression du sarcome de Kaposi chez les patients sous thérapie antirétrovirale⁸¹⁻⁸³ et de la diminution de son incidence depuis l'introduction des trithérapies hautement actives⁹⁵. Cette néoplasie est due à un virus, et il n'existe pas d'antiviral spécifique pour la traiter. L'instauration d'une thérapie antirétrovirale est donc recommandée dans tous les cas (A-II). Une chimiothérapie peut être indiquée si la maladie est non localisée. Il est conseillé d'obtenir l'opinion d'un oncologue.

Le traitement antirétroviral est associé à un meilleur pronostic chez les patients ayant un lymphome systémique ou un lymphome primaire du système nerveux central^{96, 97}. Un traitement antirétroviral doit être offert à ces patients et ne doit pas être interrompu, à moins d'un risque de toxicité, d'intolérance ou d'interactions médicamenteuses. Dans ces situations, le traitement antirétroviral sera modifié de façon à être plus adéquat.

Le moment optimal pour faire commencer la thérapie antirétrovirale, par rapport à la chimiothérapie, n'est cependant pas encore établi. Avant d'entreprendre le traitement antirétroviral, plusieurs facteurs doivent aussi être pris en compte, en particulier :

- la toxicité des antirétroviraux s'additionnant à celle de la chimiothérapie ;
- les interactions impliquant les antirétroviraux et les agents anticancéreux ;
- les interactions impliquant le traitement de soutien, la chimiothérapie et les antirétroviraux.

L'association des agents de chimiothérapie et des antirétroviraux soulève de nombreuses questions qui restent actuellement sans réponse. Il est recommandé de consulter un expert du traitement antirétroviral, même lorsque le cancer n'est pas relié à l'infection par le VIH.

Quant au cancer épidermoïde anogénital, provoqué par certains génotypes du virus du papillome humain, son incidence et sa prévalence n'ont pas changé depuis l'introduction des traitements antirétroviraux hautement actifs. La thérapie antirétrovirale ne semble pas influencer sur l'évolution de ce type de cancer⁹⁸⁻¹⁰¹.

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

L'efficacité du traitement pour la prévention de la transmission du VIH a été démontrée par l'essai HTPN 052 mené auprès de 1 763 couples sérodifférents, presque tous hétérosexuels⁵³. Dans cet essai à répartition aléatoire, un groupe a reçu un traitement précoce alors que la numération des CD4 se situait entre 350 et 550 cellules/ μ l, et la transmission du VIH dans ce groupe a été comparée à celle du groupe dans lequel le traitement a été différé jusqu'à l'apparition d'une manifestation clinique du sida

ou la baisse des CD4 sous le seuil de 250 cellules/ μ l. Un seul cas de transmission lié au partenaire infecté a été observé dans le groupe traité précocement, comparativement à 27 cas dans le groupe dont le traitement a été différé.

D'autres données sur la transmission sont tirées de l'étude PARTNER¹⁰² ; celle-ci a permis de suivre, durant plus d'un an, 767 couples sérodifférents, hétérosexuels ou homosexuels masculins, dans lesquels la personne infectée avait une charge virale indétectable. Aucun cas de transmission lié au partenaire infecté n'a été rapporté dans cette étude malgré que l'on ait compté 16 400 actes sexuels chez les couples homosexuels et que l'on en ait recensé 28 000 chez les couples hétérosexuels durant la période de suivi.

**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.

7.1.7. 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^{103, 104}. 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](#)¹⁰⁵.

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).

7.2. 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 7.

7.2.1. Les combinaisons d'INTI

Au début de l'ère des trithérapies, la plupart des combinaisons d'INTI de première intention comprenaient un analogue de la thymidine, soit la zidovudine ou la stavudine, en association avec la lamivudine. Ces combinaisons se sont avérées efficaces sur cinq ans¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, mais la stavudine et la zidovudine ont été associées à la lipoatrophie. Cette toxicité survient plus précocement et plus fréquemment avec la stavudine qu'avec la zidovudine^{109, 110}. Les analogues de la thymidine ne sont donc plus préconisés comme traitement de fond pour les patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux. Ils ont été remplacés par les combinaisons abacavir/lamivudine, ténofovir/lamivudine et ténofovir/emtricitabine.

7.2.1.1. L'abacavir combiné avec la lamivudine

Efficacité

La combinaison abacavir/lamivudine s'est révélée au moins aussi efficace que les combinaisons zidovudine/lamivudine¹¹¹ ou stavudine/lamivudine¹¹² tout en causant moins souvent une lipoatrophie. La coformulation à dose fixe d'abacavir (600 mg) et de lamivudine (300 mg) dans un comprimé (Kivexa^{MD}) peut être administrée une fois par jour et simplifie les régimes thérapeutiques qui comprennent cette combinaison¹¹³. L'étude CNA 30024¹¹¹ visait à comparer la combinaison abacavir/lamivudine avec la combinaison zidovudine/lamivudine lorsque l'éfavirenz est utilisé comme troisième agent. Ces deux combinaisons ont la même efficacité virologique malgré un taux d'hypersensibilité à l'abacavir (ABC) de 9 %. Une réponse immunitaire significativement supérieure a été constatée dans le groupe traité avec l'abacavir et la lamivudine. L'ACTG 5202 est une étude à répartition aléatoire menée auprès de patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral¹¹⁴. Quatre traitements ont été comparés, soit les combinaisons abacavir/lamivudine et ténofovir/emtricitabine administrées en double aveugle avec l'éfavirenz ou l'atazanavir potentialisé. La durée prévue de l'étude était de 96 semaines. Une analyse intérimaire faite en janvier 2008 démontre un taux plus élevé d'échecs virologiques avec la combinaison abacavir/lamivudine dans le groupe de participants chez qui la charge virale initiale était supérieure à 100 000 copies/ml, plutôt en raison des échecs primaires (précoces et tardifs) que des rebonds virologiques. La réaction d'hypersensibilité n'était pas en cause.

En contrepartie, l'analyse *post hoc* de six études à répartition aléatoire portant sur la combinaison abacavir/lamivudine n'a pas démontré cette différence entre les patients dont la charge virale initiale était supérieure à 100 000 copies/ml et ceux dont la charge virale initiale était inférieure à 100 000¹¹⁵. Dans certains essais portant sur les INI, l'éfavirenz ou le darunavir, l'usage de l'abacavir ou du ténofovir comme traitement de fond menait à des réponses virologiques similaires chez les sujets ayant

des charges virales supérieures à 100 000 copies/ml à leur entrée dans l'étude¹¹⁶⁻¹¹⁸. L'étude de phase IV HEAT¹¹⁹ est une étude ouverte et contrôlée à répartition aléatoire visant à comparer l'efficacité et l'innocuité des comprimés à dose fixe Kivexa^{MD} et Truvada^{MD} combinés avec le lopinavir potentialisé. Les résultats à 48 et à 96 semaines démontrent la non-infériorité de ces combinaisons, peu importe la valeur de la charge virale à l'entrée dans l'étude.

Réaction d'hypersensibilité

L'abacavir peut provoquer une hypersensibilité médicamenteuse. Cette réaction immunitaire peut être grave, particulièrement si le traitement se poursuit après l'apparition des symptômes ou si l'abacavir est réintroduit après une période d'arrêt de traitement. Les personnes porteuses de l'allèle HLA-B*5701 sont particulièrement vulnérables à cette réaction, le risque relatif étant parmi les plus élevés jamais démontrés entre un gène HLA et une condition de santé¹²⁰. Les symptômes de l'hypersensibilité ne sont pas spécifiques ; celle-ci doit être confirmée par une réaction au test épicutané (application sur la peau d'une faible quantité d'abacavir)¹²¹. Ce test est peu répandu et son utilisation n'est pas recommandée pour justifier la réintroduction de l'abacavir. Même si le diagnostic clinique d'hypersensibilité n'est pas spécifique, il suffit à justifier l'abandon définitif de l'abacavir, étant donné l'issue potentiellement fatale d'un second épisode. Le dépistage préalable par un test de laboratoire du gène HLA-B*5701 réduit grandement le risque d'hypersensibilité à l'abacavir et élimine l'occurrence d'hypersensibilité avec un test positif de réaction cutanée¹²². La décision de prescrire l'abacavir devrait être fondée sur les résultats du dépistage du HLA-B*5701.

Recommandation pour le dépistage de l'allèle HLA-B*5701

Le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être fait une seule fois, au début de la prise en charge de la personne infectée par le VIH (A-I). Il ne faut jamais prescrire l'abacavir aux personnes porteuses de cet allèle. Les personnes qui prennent déjà de l'abacavir et qui le tolèrent n'ont pas à être soumises au dépistage du HLA-B*5701, mais pourraient bénéficier du test pour éventuellement aider à la prise de décision sur la reprise de ce traitement en cas d'arrêt non planifié de l'abacavir.

Controverse sur les complications cardiovasculaires

Des données de l'étude de cohortes D:A:D¹²³ laissent croire à un risque accru d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde) chez les patients traités avec l'abacavir (RC : 1,9) ou avec la didanosine (RC : 1,49). Dans le cas de l'abacavir, un tel risque est associé à l'utilisation courante ou récente (dans les six derniers mois) du médicament et il disparaît quand cesse cette utilisation. Sur une

période plus longue, le risque de maladie cardiovasculaire est atténué (RC : 1,68), mais il semble cumulatif.

Dans une sous-étude de l'étude SMART⁵¹ (présentée à la section 7.1.2), on a comparé les sujets traités avec l'abacavir à leur entrée dans l'étude, ceux qui recevaient de la didanosine et les autres. Deux biomarqueurs (CRP et IL-6) de l'inflammation du myocarde étaient plus élevés chez les sujets traités avec l'abacavir. Celui-ci a été associé à un risque accru d'infarctus du myocarde, surtout chez les sujets présentant cinq facteurs de risque ou plus de maladie cardiovasculaire et ceux qui affichaient un électrocardiogramme anormal à leur entrée dans l'étude¹²⁴. Une étude publiée à partir de données administratives québécoises montrait aussi une association entre l'usage de l'abacavir et les infarctus du myocarde, mais les facteurs de risque cardiovasculaires n'étaient pas pris pleinement en compte¹²⁵.

Un effet de cohorte n'est pas exclu pour expliquer les résultats de ces études. Le fondement biologique demeure controversé ; en outre, les analyses rétrospectives de 52 études cliniques¹²⁶ et d'études ACTG¹²⁷ ne soutiennent pas ces résultats. Une méta-analyse de la Food and Drug Administration portant sur 26 essais comparatifs n'a pas démontré non plus d'association entre l'abacavir et l'infarctus du myocarde¹²⁸. L'absence de lien avec les maladies cardiovasculaires se vérifie majoritairement parmi les patients qui ont reçu l'abacavir en tant que traitement de première intention^{126, 127}.

En somme, le risque de maladie cardiovasculaire engendré par l'abacavir semble plus important dans les populations qui présentent déjà un risque élevé au regard d'une telle maladie. Compte tenu de la discordance des données et de la toxicité potentielle des autres options, l'abacavir demeure un traitement de fond préconisé pour les personnes qui ont eu au préalable un test HLA-B*5701 négatif. Aussi, certaines données laissent croire qu'il faut user de prudence avec les patients chez qui la charge virale est supérieure à 100 000 copies/ml lorsque l'abacavir est administré avec de l'éfavirenz ou de l'atazanavir en première intention¹¹⁴ (B-I).

7.2.1.2. Le ténofovir combiné avec la lamivudine ou l'emtricitabine

Les combinaisons ténofovir/lamivudine et stavudine/lamivudine ont démontré une efficacité virologique similaire^{129, 130} lorsqu'elles sont administrées avec de l'éfavirenz. Quant à la combinaison ténofovir/emtricitabine, elle est significativement plus efficace que la coformulation à dose fixe de zidovudine et de lamivudine (Combivir^{MD}) lorsqu'elle est administrée avec de l'éfavirenz¹³¹⁻¹³³.

L'étude ACTG 5142 montre que le traitement de fond à base de ténofovir/lamivudine cause moins souvent de lipoatrophie que ceux qui comprennent de la zidovudine ou de la stavudine¹¹⁰.

La coformulation à dose fixe de ténofovir et d'emtricitabine (Truvada^{MD}) administrée une fois par jour

simplifie les régimes thérapeutiques comprenant cette combinaison.

L'emtricitabine est un INTI qui peut être utilisé de façon interchangeable avec la lamivudine¹³⁴ mais les essais récents n'ont porté que sur la coformulation ténofovir/emtricitabine comme traitement de fond. La combinaison ténofovir/emtricitabine est préconisée comme traitement de fond de première intention (A-I). La combinaison ténofovir/lamivudine est une solution de rechange qui a été particulièrement étudiée avec l'éfavirenz et le lopinavir/ritonavir^{129, 135}.

Certains INTI ne sont plus recommandés en raison de leur toxicité ; par exemple, la stavudine peut causer la lipoatrophie ou la neuropathie¹³⁶ et la didanosine a été associée à l'hypertension portale non cirrhotique¹³⁷.

Recommandation pour les combinaisons d'INTI dans un traitement de première intention

Les combinaisons d'INTI préconisées dans un traitement de première intention sont les suivantes :

- ténofovir* + emtricitabine (A-I) ;
- abacavir** + lamivudine (A-I).

* Prescrire le ténofovir comme solution de rechange aux femmes enceintes (voir la section 8) et avec précaution aux patients chez qui la fonction rénale est altérée ou lorsque le traitement comprend d'autres médicaments néphrotoxiques.

** Le test de dépistage du gène HLA-B*5701 doit être négatif. L'utilisation de l'abacavir peut être envisagée avec précaution dans le cas des patients présentant un risque de maladie cardiovasculaire. Il faut aussi faire preuve de prudence dans le cas des patients chez qui la charge virale dépasse 100 000 copies/ml si l'abacavir est utilisé avec de l'éfavirenz ou de l'atazanavir.

7.2.2. Les INNTI

Les INNTI ont été initialement préconisés pour les traitements antirétroviraux de première intention, car le nombre de comprimés à prendre est généralement moindre que dans les régimes thérapeutiques à base d'IP. De plus, ils permettent de préserver la classe des IP et de retarder certains effets indésirables associés à ceux-ci.

Le désavantage majeur des INNTI, comme l'éfavirenz, la névirapine, la rilpivirine et la delavirdine, est leur barrière génétique fragile. Ainsi, advenant l'échec d'une thérapie comprenant un INNTI, le VIH devient plus souvent résistant à plusieurs médicaments de cette classe par l'entremise d'une seule mutation^{138, 139}. Parmi les INNTI, l'étravirine a une barrière génétique plus élevée. Elle peut être utilisée avec un IP après un échec à un INNTI de première génération si le nombre de mutations de résistance aux INNTI est limité¹⁴⁰. Mais, puisqu'elle n'a pas été testée à grande échelle chez des patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux, l'étravirine ne peut donc pas être recommandée pour le traitement de première intention.

Plusieurs études comparatives démontrent l'efficacité de l'éfavirenz dans les traitements de première intention. Dans ces études pivots, l'éfavirenz a été comparé avec des IP et la névirapine.

L'éfavirenz a entraîné moins d'échecs virologiques et a été mieux toléré que l'indinavir¹⁴¹, le nelfinavir^{142, 143} et la névirapine¹⁴⁴. L'éfavirenz ou l'atazanavir potentialisé par le ritonavir a eu une efficacité similaire en combinaison avec de l'abacavir/lamivudine ou du ténofovir/emtricitabine chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux¹⁴⁵. Lorsque l'éfavirenz a été comparé aux inhibiteurs de l'intégrase, il a eu une efficacité similaire à l'elvitégravir/cobicistat¹⁴⁶ mais a été moins bien toléré que le raltégravir¹⁴⁷ ou le dolutégravir¹⁴⁸.

La névirapine a été comparée à l'éfavirenz dans l'essai 2NN¹⁴⁴. Les échecs thérapeutiques et les abandons de traitement ont été moins nombreux parmi les patients traités avec l'éfavirenz, tandis que les toxicités hépatiques ont été plus fréquentes parmi les patients traités avec la névirapine. Dans les six premières semaines de traitement avec la névirapine, le risque de toxicité hépatique symptomatique est élevé pour les femmes chez qui la numération des CD4 est supérieure à 250 cellules/ μ l et pour les hommes chez qui la numération des CD4 est supérieure à 400 cellules/ μ l^{149, 150}. L'essai Verxve a démontré qu'une formulation à longue durée de Viramune® XR était non inférieure au traitement standard de Viramune® administrée deux fois par jour¹⁵¹.

La rilpivirine a été comparée en aveugle à l'éfavirenz dans les essais Echo et Thrive menés en parallèle avec différents traitements de fond¹⁵²⁻¹⁵⁴. La rilpivirine s'est avérée aussi efficace et a été mieux tolérée que l'éfavirenz, mais son usage était associé à un plus grand nombre d'échecs virologiques chez les sujets présentant une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml ou des CD4 sous le seuil de 200 cellules/ μ l à leur entrée dans l'étude ou dont l'adhésion au traitement était inférieure à 95 %¹⁵²⁻¹⁵⁴. L'analyse combinée des essais Echo et Thrive a confirmé la non-infériorité de la rilpivirine à 96 semaines¹⁵⁵. L'essai STAR a permis de comparer, en étude ouverte, la coformulation rilpivirine/ténofovir/emtricitabine à la coformulation éfavirenz/ténofovir/emtricitabine¹⁵⁴ et de démontrer à nouveau la non-infériorité de la rilpivirine et le fait qu'elle était mieux tolérée.

L'étravirine a été comparée à l'éfavirenz dans un petit essai à répartition aléatoire portant sur 157 patients qui ont reçu un traitement de fond laissé au choix de l'investigateur et un troisième agent en aveugle, une fois par jour, qui était soit l'étravirine 400 mg, soit l'éfavirenz 600 mg. Il y a eu moins d'effets indésirables neuropsychiatriques à 12 semaines avec l'étravirine mais, à 48 semaines, la proportion des sujets chez qui la charge virale était inférieure à 50 copies/ml était similaire dans les deux groupes¹⁵⁶.

La delavirdine n'a pas été comparée avec des régimes thérapeutiques à base d'IP ou d'autres INNTI.

Elle doit être prise trois fois par jour et n'est pas recommandée dans un traitement de première intention.

**Recommandation pour le choix d'un INNTI
dans un traitement de première intention**

Les INNTI préconisés dans un traitement de première intention sont les suivants :

- l'éfavirenz (B-I) ;
- la rilpivirine (B-I).

7.2.3. Les IP

Les traitements antirétroviraux à base d'IP sont largement reconnus pour leur puissance et leur efficacité. La potentialisation des IP avec une petite dose de ritonavir permet de simplifier les schémas thérapeutiques. La non-infériorité des IP potentialisés par rapport aux mêmes IP non potentialisés a été démontrée¹⁵⁷. Les IP potentialisés sont parfois associés à un taux plus élevé d'effets indésirables, mais à moins de résistance virale^{158, 159}.

7.2.3.1. Études de comparaison des IP entre eux

L'étude ouverte et multicentrique à répartition aléatoire Castle¹⁶⁰ visait à comparer l'atazanavir/r avec le lopinavir/r en capsules prises deux fois par jour, en association avec un traitement de fond à base de Truvada^{MD}, chez des sujets n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Les résultats à 48 semaines démontrent la non-infériorité de l'atazanavir/r et ils ont été confirmés à 96 semaines¹⁶¹. Moins d'abandons de traitement sont survenus chez les sujets recevant l'atazanavir, et ceux-ci ont présenté moins souvent de diarrhée et d'hyperlipidémie¹⁶¹. L'atazanavir/r a aussi été comparé avec le lopinavir/r chez des patients échouant un traitement ; il semble avoir une efficacité similaire au lopinavir/r tout en ayant moins d'effets délétères sur le profil lipidique¹⁶².

L'étude ouverte et multicentrique à répartition aléatoire Artemis visait à comparer le darunavir/r (800 mg/100 mg) pris une fois par jour et le lopinavir/r, pris une ou deux fois par jour, associés à un traitement de fond à base de Truvada^{MD} chez des sujets n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Les résultats à 48 semaines démontrent la non-infériorité du darunavir/r¹⁶³. Les résultats à 96 semaines et à 192 semaines confirment la non-infériorité du darunavir/r ; de plus, son efficacité virologique s'avère supérieure à celle du lopinavir et il est mieux toléré que ce dernier^{164, 165}.

L'étude KLEAN¹⁶⁶ visait à comparer le fosamprénavir/r BID et le lopinavir/r prescrits avec de l'abacavir et de la lamivudine à des patients n'ayant jamais été traités avec des antirétroviraux. L'efficacité et les

effets secondaires étaient similaires dans les deux groupes. Cette étude établit la non-infériorité du fosamprénavir/r par rapport au lopinavir/r comme traitement de première intention.

L'étude GEMINI¹⁶⁷, dans laquelle étaient comparés le saquinavir/r (1 000 mg/100 mg BID) et le lopinavir/r (400 mg/100 mg BID) chez 268 patients qui n'avaient jamais pris d'antirétroviraux, démontre la non-infériorité du saquinavir/r à 48 semaines. Le saquinavir potentialisé par du ritonavir a été associé à une augmentation des intervalles QT et PR sur les électrocardiogrammes des volontaires sains, et son usage doit faire l'objet de précautions particulières¹⁶⁸.

L'ACTG 5257 permet de comparer l'atazanavir/r au darunavir/r administrés avec un traitement de fond à base de Truvada^{MD} chez des sujets n'ayant jamais été traités avec des antirétroviraux. Le darunavir/r a été mieux toléré et il y a eu moins d'abandons de traitement, en raison principalement de l'hyperbilirubinémie associée à l'atazanavir¹⁶⁹.

7.2.3.2. Études de comparaison des IP avec les INNTI

L'essai ACTG 5142¹³⁵ montre que, parmi les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, davantage auront une charge virale indétectable à 96 semaines avec l'éfavirenz qu'avec le lopinavir/r lorsque chacun de ces médicaments est prescrit avec deux INTI. L'augmentation médiane des CD4 est cependant plus élevée dans le groupe ayant pris le lopinavir/r. Dans cet essai qui permettait diverses combinaisons d'INTI, les participants du groupe ayant pris le lopinavir/r étaient moins nombreux à présenter des mutations de résistance à deux classes de médicaments ou la mutation K65R, comparativement à ceux du groupe ayant pris l'éfavirenz.

Dans une étude ouverte à répartition aléatoire de 48 semaines effectuée auprès de sujets fortement immunosupprimés (numération des CD4 inférieure à 200 cellules/ μ l), 70 % des participants traités avec l'éfavirenz affichaient une charge virale indétectable, comparativement à 53,2 % des participants traités avec le lopinavir/r. La différence est beaucoup plus grande parmi les sujets dont la numération lymphocytaire était inférieure à 50 cellules/ μ l¹⁷⁰.

L'ACTG 5202 a permis de comparer, chez des sujets n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, l'administration non aveuglée d'atazanavir 300 mg potentialisé par 100 mg de ritonavir ou d'éfavirenz combinés avec un traitement de fond d'abacavir et de lamivudine ou de ténofovir et d'emtricitabine¹⁴⁵. Avec chacun des deux traitements de fond, le temps avant l'échec virologique était similaire chez les sujets ayant reçu l'atazanavir ou l'éfavirenz. Cependant, lorsqu'un traitement échouait, les participants sous atazanavir/ritonavir étaient moins susceptibles d'acquérir une résistance au troisième agent ainsi qu'aux analogues nucléosidiques.

L'étude de cohortes D:A:D¹⁷¹ montre un lien entre l'infarctus du myocarde et les IP, en particulier le fosamprénavir et le lopinavir. Ce risque est partiellement expliqué par les dyslipidémies associées, mais il subsiste après ajustement par les lipides et il pourrait doubler après cinq ans de traitement avec un IP. Une analyse plus poussée de D:A:D montre une augmentation du risque d'infarctus avec le lopinavir/r et l'indinavir mais pas avec le saquinavir, le nelfinavir¹⁷² ou l'atazanavir¹⁷³. Une étude de cohortes française confirme ces données pour ce qui est du lopinavir/r en plus de montrer une association semblable pour le fosamprénavir et l'amprénavir¹⁷⁴. Il convient de souligner ici que le darunavir/r n'est pas pris en considération dans ces études. De plus, l'ajustement pour les facteurs de confusion dans les études observationnelles pourrait ne pas inclure toutes les variables, et l'association entre les maladies cardiovasculaires et les médicaments antirétroviraux demeure un sujet de controverse¹⁷⁵.

En conclusion de certaines études et selon des données cliniques :

- le saquinavir non potentialisé n'est plus recommandé en raison de sa faible biodisponibilité ;
- l'indinavir n'est plus recommandé en raison de sa toxicité ;
- le ritonavir seul ne devrait plus être utilisé en raison d'un taux élevé d'effets indésirables associés aux doses thérapeutiques requises ;
- les IP, et particulièrement le lopinavir, le fosamprénavir et l'indinavir, ont été associés à un risque accru de maladie cardiovasculaire qui pourrait être atténué partiellement par un contrôle optimal des anomalies lipidiques.

Dans les études plus récentes, le comparateur utilisé était surtout le darunavir ou l'atazanavir et le lopinavir n'a pas été comparé aux options d'inhibiteurs de l'intégrase.

Recommandations pour le choix d'un IP dans un traitement de première intention
Les IP préconisés dans un traitement de première intention sont les suivants : • atazanavir/r 300/100 mg une fois par jour (B-I) ; • darunavir/r 800/100 mg une fois par jour (B-I).

7.2.4. Les INI

Le raltégravir est le premier inhibiteur de l'intégrase à avoir été commercialisé. Sa non-infériorité par rapport à l'éfavirenz, lorsqu'il est administré avec deux INTI, a été démontrée dans une étude de phase II¹⁷⁶ et une étude de phase III¹⁷⁷. Dans l'étude STARTMRK de phase III, à répartition aléatoire, 563 sujets ont reçu du raltégravir ou de l'éfavirenz avec la combinaison ténofovir/emtricitabine comme traitement de fond. Les résultats à 48 semaines montrent une charge virale indétectable chez plus de 80 % des sujets des deux groupes. En outre, le raltégravir avait moins d'effets indésirables sur le système nerveux central. À la semaine 240, on a observé que le raltégravir était mieux toléré que l'éfavirenz, amenant des résultats supérieurs par l'analyse en intention de traiter¹⁷⁸.

Le raltégravir a été comparé aux inhibiteurs de la protéase dans l'essai ACTG 5257¹⁶⁹. Dans cet essai, à répartition aléatoire, 1 809 sujets ont reçu un traitement de fond à base de ténofovir/emtricitabine avec soit du raltégravir, soit du darunavir ou de l'atazanavir – tous les deux potentialisés par du ritonavir. À 96 semaines, il n'y avait pas de différences entre les taux d'échecs virologiques établis pour les trois régimes thérapeutiques. Cependant, on observait plus d'échecs liés à la faible tolérance dans les bras atazanavir et darunavir que dans le bras raltégravir, et l'atazanavir a été moins bien toléré que le darunavir puisque l'on doit au premier un taux d'abandons plus élevé attribuable à l'hyperbilirubinémie. En combinant l'efficacité virologique et les abandons de traitement pour cause de faible tolérance, le raltégravir s'est avéré supérieur aux deux régimes à base d'IP.

L'elvitégravir a été étudié en coformulation avec le cobicistat, le ténofovir et l'emtricitabine. Cette coformulation s'est révélée non inférieure à celle de l'éfavirenz, du ténofovir et de l'emtricitabine dans une étude à double insu à répartition aléatoire portant sur 700 patients après 96 semaines de traitement¹⁷⁹. Elle a aussi été comparée à la combinaison d'atazanavir, de ritonavir, de ténofovir et d'emtricitabine ; sa non-infériorité a été démontrée dans un essai portant lui aussi sur 700 patients durant 96 semaines¹⁸⁰. Dans ces deux études, les résultats obtenus à 96 semaines se sont maintenus à 144 semaines^{181, 182}. Pour pouvoir participer à l'une de ces deux études portant sur l'elvitégravir et le cobicistat, les sujets devaient présenter un degré de filtration glomérulaire supérieur à 70 ml/min, en raison de l'effet de réduction de sécrétion tubulaire de la créatinine du cobicistat amenant une baisse de la valeur estimée de la filtration glomérulaire. Cet effet est attribué à une inhibition des transporteurs d'efflux dans le tubule rénal et n'exprime pas une baisse du degré de filtration glomérulaire, lequel demeure normal lorsqu'il est évalué par d'autres méthodes¹⁸³.

Le dolutégravir est un inhibiteur de l'intégrase qui semble présenter une plus haute barrière génétique à la résistance et qui peut être pris sans potentialisateur, une fois par jour, par les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Il s'est révélé non inférieur au raltégravir à 96 semaines dans l'essai

Spring à double insu portant sur 822 patients¹¹⁷. Dans l'étude Single à double insu portant sur 833 patients, le dolutégravir combiné à l'abacavir et à la lamivudine s'est aussi révélé supérieur à l'éfavirenz coformulé avec le ténofovir et l'emtricitabine après 48 et 96 semaines en raison d'une meilleure tolérance^{184, 185}. Dans une autre étude ouverte portant sur 484 sujets, le dolutégravir a été comparé au darunavir potentialisé par le ritonavir, tous les deux administrés avec du ténofovir/emtricitabine ou de l'abacavir/lamivudine. Le dolutégravir s'est avéré supérieur au darunavir à 48 semaines, ayant entraîné moins de diarrhées et d'abandons de traitement¹¹⁶. Dans ces études, le dolutégravir a été associé à une augmentation plus importante de la créatinine sérique que le comparateur en raison de son effet inhibiteur des transporteurs d'efflux dans le tubule rénal qui, comme pour le cobicistat, ne reflète pas une baisse du degré de filtration glomérulaire.

**Recommandation pour le choix d'un inhibiteur de l'intégrase
dans un traitement de première intention**

Les inhibiteurs de l'intégrase préconisés dans un traitement de première intention sont :

- le raltégravir (A-I) ;
- le dolutégravir (A-I) ;
- l'elvitégravir/cobicistat* (B-I).

* Ne peut être prescrit qu'en coformulation avec le ténofovir/emtricitabine aux patients chez qui le degré de filtration glomérulaire dépasse 70 ml/min.

7.2.5. Autres traitements combinés

Le maraviroc, un antagoniste des récepteurs CCR5, a été étudié en première ligne de traitement dans l'essai Merit. Cet essai, qui visait à comparer le maraviroc avec l'éfavirenz, n'a pas permis de démontrer la non-infériorité du maraviroc par rapport à l'éfavirenz¹¹. Les résultats de cet essai s'expliquent peut-être en partie par le manque de sensibilité du test de tropisme (première version de Trofile) en ce qui concerne les souches virales à tropisme X4 et à tropisme mixte¹⁸⁶.

Les monothérapies ne devraient généralement pas être prescrites, car elles n'ont pas la puissance virologique des trithérapies¹⁸⁷. Les monothérapies à base de lopinavir/r se sont habituellement révélées moins efficaces que leur comparateur^{188, 189}, de même que les monothérapies à base de darunavir/ritonavir, et ceci même après une période d'induction en trithérapie^{190, 191}.

Les combinaisons de trois INTI ne sont plus recommandées comme traitements de première intention. Seule la combinaison zidovudine, lamivudine et abacavir peut être utilisée dans des circonstances particulières, soit lorsque les autres combinaisons préconisées et les solutions de rechange ne sont

pas souhaitables en raison de toxicités ou d'interactions médicamenteuses. De plus, les combinaisons ténofovir/abacavir/lamivudine et ténofovir/didanosine/lamivudine ne devraient jamais être utilisées comme traitements de première intention.

Les bithérapies à base d'un inhibiteur de la protéase et de raltégravir ou de maraviroc ont donné des résultats discordants chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux et qui ont participé à de petits essais pilotes. Un essai portant sur 200 patients laisse entrevoir que l'association lopinavir/ritonavir et raltégravir en prise biquotidienne pourrait être non inférieure à un traitement comparateur composé de ténofovir, d'emtricitabine et de lopinavir/ritonavir¹⁹². L'essai Gardel a servi à comparer de façon ouverte, chez 426 sujets qui n'avaient jamais pris d'antirétroviraux, l'administration d'une double thérapie de lopinavir/ritonavir + lamivudine à une triple thérapie standard de lopinavir + deux INTI¹⁹³. La double thérapie s'est avérée mieux tolérée et non inférieure à la triple thérapie. Cependant, le bras comparateur incluait la zidovudine chez 109 des 202 sujets randomisés à la triple thérapie. L'essai NEAT001/ANRS143 a permis de comparer, chez 805 patients n'ayant jamais reçu de traitement, la combinaison de darunavir potentialisé une fois par jour avec soit le ténofovir/emtricitabine, soit le raltégravir pris deux fois par jour¹⁹⁴. Cet essai démontre la non-infériorité de l'association de darunavir potentialisé et de raltégravir par rapport à son comparateur, mais rapporte une plus grande fréquence d'échecs virologiques chez les sujets ayant moins de 200 cellules CD4/ μ l au début de l'étude. Les combinaisons de lopinavir/ritonavir avec du raltégravir ou de lopinavir/ritonavir avec de la lamivudine ainsi que la combinaison de darunavir/ritonavir avec du raltégravir pourraient constituer des solutions de rechange dans des cas particuliers où les INTI seraient contre-indiqués (C-I).

7.3. Situations particulières

7.3.1. Le syndrome de reconstitution immunitaire

En général, la réponse thérapeutique virologique se traduit par la restauration de la réponse immunitaire. Durant la phase initiale de la thérapie antirétrovirale, certains patients peuvent être atteints de ce que l'on appelle le syndrome de reconstitution immunitaire (SRI)¹⁹⁵. Les manifestations cliniques du SRI constituent une réaction inflammatoire qui est dirigée contre les antigènes de pathogènes responsables d'infections opportunistes (IO) et qui est secondaire à la récupération rapide de la fonction immunitaire. La réaction peut être dirigée contre une IO préexistante déjà diagnostiquée et se présenter comme une détérioration clinique de l'IO malgré un traitement spécifique efficace ; on parle alors de SRI paradoxal (*paradoxical IRIS*). De plus, elle peut survenir à distance des sites initialement

infectés et ainsi révéler de nouveaux sites d'infection. Enfin, la réaction peut révéler la présence d'une IO subclinique latente ou peu symptomatique en raison de l'immunosuppression (*unmasking IRIS*)¹⁹⁶.

La présentation clinique du SRI varie beaucoup selon l'infection opportuniste en cause, raison pour laquelle, jusqu'à tout récemment, il n'y avait pas de définition claire de ce syndrome dans la littérature scientifique. Quoique le SRI ait été décrit avec toutes les IO associées au sida, il se produit le plus souvent durant le traitement d'infections à mycobactéries, d'infections fongiques ou d'infections virales. Des définitions claires du SRI dans le contexte de tuberculose et de cryptococcose méningée ont d'ailleurs été publiées^{197, 198}. Les autres circonstances les plus fréquentes durant lesquelles on observe le SRI sont l'infection à *Pneumocystis jirovecii*, l'infection à *Mycobacterium* du complexe *avium*, l'infection au cytomégalovirus, la leucoencéphalopathie multifocale progressive, le sarcome de Kaposi et l'infection au VHB. Le SRI est souvent caractérisé par de la fièvre et se manifeste dans les quatre à huit premières semaines de la thérapie mais aussi, dans de rares cas, plus tardivement¹⁹⁵. Distinguer ce syndrome de la progression clinique ou de la toxicité médicamenteuse est souvent difficile, mais crucial. En effet, le SRI est un signe de réponse thérapeutique et l'arrêt de la thérapie antirétrovirale est généralement contre-indiqué.

Des études de cohortes ont permis d'identifier certains marqueurs du SRI. Le risque de SRI est principalement associé à une numération lymphocytaire CD4 basse au moment de l'instauration de la thérapie antirétrovirale^{199, 200}, à une réponse virologique rapide²⁰⁰ ainsi qu'à une courte période entre le début du traitement de l'infection opportuniste et le début de la thérapie antirétrovirale²⁰¹⁻²⁰⁴. Trois études randomisées récentes ont permis d'établir de façon définitive qu'un court intervalle de temps entre le début d'antituberculeux et le début d'une thérapie antirétrovirale chez un patient co-infecté par le VIH et la tuberculose est associé avec le SRI⁸⁵⁻⁸⁷.

Le traitement du SRI est symptomatique et peut parfois nécessiter l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, voire de corticostéroïdes. Or, les données actuellement publiées ne permettent pas de formuler de recommandations claires sur l'utilisation de ces anti-inflammatoires quand il s'agit de SRI. Un seul essai clinique montre que l'utilisation de prednisone (1,5 mg/kg/jour pendant deux semaines, puis 0,75 mg/kg/jour pendant deux autres semaines) dans les cas de SRI associé à la tuberculose permet de réduire les hospitalisations, comparativement au placebo²⁰⁵. Avant d'utiliser la prednisone, il faut toutefois s'assurer que la détérioration clinique est bien attribuable à un SRI et qu'elle n'est pas secondaire à une résistance aux antituberculeux ou encore à une toxicité médicamenteuse. Quant aux infections autres que la tuberculose pouvant être à l'origine d'un SRI, les données actuelles ne permettent pas de formuler de recommandations précises sur leur traitement^{195, 199, 206}.

7.3.2. La thérapie antirétrovirale chez les patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite C ou le virus de l'hépatite B

Le taux d'hépatotoxicité des antirétroviraux est nettement majoré chez les individus co-infectés par le virus de l'hépatite C et le VIH²⁰⁷⁻²¹¹. De plus, certains antirétroviraux semblent plus hépatotoxiques que d'autres, notamment le ritonavir à dose thérapeutique, la névirapine, la stavudine et la didanosine²¹²⁻²¹⁶. La condition hépatique de ces patients doit donc faire l'objet d'un suivi étroit.

Pour la co-infection par le VIH et le virus de l'hépatite C, voir le guide consacré à ce sujet²¹⁷.

La prise combinée de didanosine et de ribavirine augmente la concentration des métabolites phosphorylés de didanosine, ce qui accroît le risque de pancréatite, d'acidose lactique et de décompensation hépatique. Cette combinaison est donc contre-indiquée. Il est nécessaire de remplacer la didanosine par un autre INTI avant de commencer le traitement de l'hépatite C à base d'interféron et de ribavirine²¹⁸⁻²²⁰.

La ribavirine peut aussi accroître le risque d'acidose lactique associé à la stavudine. La combinaison zidovudine/ribavirine entraîne une toxicité hématologique supplémentaire²²¹. Il est donc important de surveiller le taux d'hémoglobine au début du traitement et d'informer le patient du risque accru d'acidose lactique si ces combinaisons sont choisies.

La prise en charge de la co-infection VIH et VHB est particulière car certains antirétroviraux, comme la lamivudine et l'emtricitabine (analogues nucléosidiques) ainsi que le ténofovir (analogue nucléotidique), sont aussi actifs contre le VHB¹⁰⁵. Les éléments à prendre en compte dans la décision de traiter l'hépatite B sont l'antigène de l'hépatite B, le niveau des transaminases sanguines, la charge virale et l'histologie hépatique à la biopsie²²².

Les personnes co-infectées par le VIH et le VHB devraient recevoir un traitement contre le VHB dans les cas suivants :

- présence d'antigène e de l'hépatite B (AgHBe), charge virale > 20 000 UI/ml et élévation de l'alanine aminotransférase ;
- absence d'antigène e de l'hépatite B (AgHBe), mais charge virale VHB > 2 000 UI/ml et élévation de l'alanine aminotransférase ;
- fibrose ou infiltrat inflammatoire hépatiques modérés ou graves à la biopsie du foie et virémie décelable, même si elle est faible ou que le niveau de l'alanine aminotransférase est normal.

Si l'infection par le VHB doit être traitée alors que le traitement de l'infection par le VIH n'est pas encore nécessaire, il est néanmoins souhaitable de faire commencer la thérapie antirétrovirale contre le VIH

(C-III). Cette stratégie vise tant à prévenir la résistance du VIH aux antirétroviraux qu'à réduire le risque d'évolution de l'hépatite B vers la fibrose et la cirrhose puisque le traitement contre le VIH pourrait retarder cette évolution^{222, 223}.

Dans le traitement simultané du VIH et du VHB, les combinaisons ténofovir/lamivudine et ténofovir/emtricitabine doivent être privilégiées (B-II). En cas de résistance du VIH ou du VHB ou d'intolérance, il faut :

- soit ajouter de l'adéfovir à la lamivudine afin de prévenir la résistance du VHB à la lamivudine (B-II) ;
- soit ajouter au traitement antirétroviral un des médicaments suivants : adéfovir, entécavir, telbivudine ou interféron pégylé (B-II).

Tous les régimes thérapeutiques recommandés dans les lignes directrices sur le traitement du VIH comprennent de la lamivudine ou de l'emtricitabine. Puisque ces agents sont actifs contre le VHB, il en résulte un traitement simultané des deux infections, même lorsque le traitement du VHB n'est pas requis. Afin d'éviter le développement de mutations pouvant provoquer une résistance du VHB, ni la lamivudine ni l'emtricitabine ne devraient être utilisées comme seul agent ayant une activité contre le VHB dans le régime thérapeutique¹⁰⁵.

Si un traitement comprenant de la lamivudine, de l'emtricitabine ou du ténofovir doit être interrompu, il est essentiel de surveiller étroitement l'infection par le VHB par des tests de la fonction hépatique fréquents et d'envisager l'utilisation d'interféron, d'adéfovir ou de telbivudine afin d'éviter un syndrome de réactivation de l'hépatite B¹⁰⁵. L'entécavir pourrait également être envisagé mais, en raison de son activité contre le VIH, il ne devrait être utilisé que lorsque la thérapie antirétrovirale est complètement suppressive afin d'éviter le développement de mutations de résistance du VIH, notamment la mutation M184V^{224, 225}. Pour plus d'information, voir le [Guide pour les professionnels de la santé du Québec sur le traitement de la co-infection par le VIH et le VHB](#)¹⁰⁵.

8. Le traitement des femmes enceintes

Le programme de prévention de la transmission mère-enfant a fait baisser le risque de transmission périnatale du VIH-1 de 25-30 % à moins de 1 %²²⁶⁻²²⁸. Cela est dû à de nombreuses interventions comme le dépistage de toutes les femmes enceintes puis, pour celles dont le test est positif, le traitement par une association d'antirétroviraux avant l'accouchement et un traitement antirétroviral per partum ainsi que, pour tous les nouveau-nés, un traitement antirétroviral néonatal.

Diverses parties de la présente section traitent séparément des sujets suivants, tout de même dépendants les uns des autres :

- le traitement antirétroviral de l'infection maternelle par le VIH ;
- la prise en charge de l'infection maternelle par le VIH en per partum ;
- le traitement antirétroviral prophylactique néonatal.

Les recommandations présentées dans les encadrés reposent sur les lignes directrices récemment publiées par la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) dans le document intitulé [Guidelines for the Care of HIV Positive Pregnant Women and Interventions to Reduce Perinatal Transmission](#) et par le Department of Health and Human Services (DHHS) des États-Unis dans la publication titrée [Recommendations for the Use of Antiretroviral Therapy in Pregnant HIV-1 infected Women and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States](#). Le comité de rédaction n'a pas révisé les niveaux de preuve se rapportant à ces recommandations, mais le lecteur peut se référer au document de la SOGC cité plus haut pour les références plus détaillées et les niveaux de preuve s'appliquant à chaque recommandation.

8.1. Les principes généraux de prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH

- Toutes les femmes enceintes devraient passer un test de dépistage du VIH, précédé et suivi de conseils appropriés dans le cadre de la prise en charge anténatale de routine de chaque grossesse. Celles pour qui le risque d'infection à VIH est élevé (partenaire sérodifférent, utilisatrice de drogues illicites, travailleuse du sexe, femme ayant récemment reçu un diagnostic d'infection sexuellement transmissible, etc.) devraient passer ce test une fois par trimestre. La situation individuelle de toutes les femmes infectées par le VIH qui envisagent une grossesse ou deviennent enceintes devrait être discutée avec des spécialistes ; ces femmes devraient être dirigées à la fois vers des programmes de traitement du VIH et des fournisseurs de soins obstétricaux pour que soit établi un plan global de suivi de leur grossesse. Toutes les femmes enceintes infectées par le VIH devraient être traitées par

une association d'antirétroviraux, indépendamment de leur taux initial de CD4 et de leur charge virale.

- Si une femme infectée par le VIH devient enceinte alors qu'elle reçoit un traitement antirétroviral, on ne devrait pas interrompre celui-ci pendant le premier trimestre de sa grossesse. Cependant, si elle n'est pas sous traitement et qu'il n'y a pas de raison médicale d'instaurer un traitement par une association d'antirétroviraux en urgence, on peut attendre jusqu'à quatorze semaines de grossesse avant de commencer le traitement. On doit privilégier une trithérapie comprenant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur de la protéase (IP) potentialisé en raison du degré élevé de confiance dans ces combinaisons sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité pendant la grossesse. Chaque fois que possible, on doit utiliser un antiviral capable de traverser le placenta pour atteindre le compartiment fœtal.
- Le traitement doit être individualisé afin de maximiser l'adhésion au traitement antiviral prescrit.

8.2. Le traitement antirétroviral de l'infection maternelle

8.2.1. *Les femmes infectées par le VIH n'ayant jamais reçu d'agent antirétroviral*

Nous l'avons dit, une trithérapie composée de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et d'un inhibiteur de la protéase (IP) potentialisé doit être privilégiée en raison du degré élevé de confiance dans ces combinaisons de médicaments en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité pendant la grossesse.

Le choix des INTI et des IP préconisés diffère selon que l'on consulte les lignes directrices de la SOGC ou celles du DHHS. Les lignes directrices du DHHS constituent une solution de rechange aux agents habituellement prescrits à la femme enceinte puisque l'on y trouve un plus grand nombre d'options de traitement de première intention. Ces différences sont résumées dans le tableau 2, page 45. Les combinaisons d'agents énumérées sont classées en quatre catégories :

- combinaison préconisée en première intention (données suffisantes sur l'innocuité et l'efficacité pendant la grossesse) ;
- solution de rechange (certaines préoccupations demeurent quant à la toxicité du traitement et à l'issue de la grossesse en raison de données contradictoires) ;
- données insuffisantes (sur l'utilisation pendant la grossesse) ;
- combinaison non recommandée (en raison d'une toxicité rapportée dans la littérature scientifique, d'effets indésirables ou des deux).

Lorsqu'il existe des différences entre la recommandation de la SOGC et celle du DHHS sur un même sujet, les deux sont rapportées. Les agents **non recommandés** pendant la grossesse, que ce soit par la SOGC ou le DHHS, ne sont pas mentionnés dans le présent guide. En général, nous sommes d'accord avec les recommandations de la SOGC. Cependant, le traitement peut et doit être individualisé avec les objectifs de maximiser l'adhésion au schéma antirétroviral prescrit et de respecter la tolérance individuelle, selon les normes préconisées par le DHHS.

Le risque d'une issue défavorable de la grossesse et d'une toxicité de la trithérapie durant cette période fait l'objet d'importants débats. Des préoccupations existent quant à l'utilisation des agents suivants pendant la grossesse : éfavirenz (anomalies du tube neural)^{229, 230}, névirapine (éruption cutanée et hépatotoxicité)²³¹⁻²³³, ténofovir (anomalies osseuses chez le nourrisson, néphrotoxicité)^{234, 235} et atazanavir (hyperbilirubinémie chez la mère et le nourrisson)^{236, 237}. Chaque fois que possible, les médecins devraient éviter de prescrire les agents pour lesquels il n'existe pas de données sur l'innocuité pendant l'organogénèse. L'éfavirenz, en particulier, ne devrait pas être délibérément administré pendant le premier trimestre de grossesse en raison de son potentiel tératogène. Si l'un des agents cités ci-dessus est néanmoins utilisé, il faut assurer une surveillance étroite de ses effets toxiques.

Les femmes infectées par le VIH et sous traitement antirétroviral présentent également un risque accru d'accouchement prématuré, qui se situe entre 18 et 22 % au Canada²³⁸⁻²⁴⁰. Les données selon lesquelles la trithérapie augmenterait encore ce risque (jusqu'à 25 % dans certaines études) sont contradictoires²⁴¹⁻²⁴⁸. Globalement, il existe des données sur l'association entre le traitement antirétroviral comportant un IP et l'accouchement prématuré ou le faible poids à la naissance ; cependant, on n'a pas clairement établi de lien de cause à effet à ce sujet. Il existe également des preuves discordantes en faveur d'une augmentation du risque d'intolérance au glucose ou de diabète gestationnels chez les femmes prenant une combinaison d'antirétroviraux qui inclut un IP^{241, 249}. Dans l'ensemble, il est difficile de déterminer la contribution d'un agent en particulier dans la survenue d'un effet toxique soit chez la mère, soit chez le fœtus ou chez les deux car les médicaments antirétroviraux sont utilisés en combinaison. Les résultats des études visant à évaluer les trithérapies sont hétérogènes. Parmi les premières études, certaines rapportent des effets toxiques graves chez la mère – incluant une hépatotoxicité²⁵⁰⁻²⁵², des taux plus élevés de malformations néonatales^{253, 254} ainsi qu'un risque accru de prématurité et de faible poids à la naissance ou des complications néonatales graves, comme la toxicité mitochondriale^{255, 256}. Cependant, d'autres études donnent à penser qu'il y a généralement peu d'effets graves associés à la trithérapie pour la mère ou le nourrisson²⁵⁷⁻²⁶⁰. Dans l'ensemble, il est clair que les avantages de la trithérapie l'emportent largement sur la toxicité

potentielle de ce traitement. Un suivi étroit des nourrissons exposés à une trithérapie est néanmoins nécessaire, de façon à atténuer les effets indésirables de celle-ci.

Tous les couples nourrisson-mère exposés au VIH devraient être enregistrés dans le Programme de surveillance périnatale du VIH au Canada, qui permet, grâce à la collecte des données provinciales et nationales, de guider les futures politiques en matière de suivi de la grossesse et de surveiller en continu les issues défavorables.

8.2.2. Les femmes enceintes infectées par le VIH et sous traitement antirétroviral

Les femmes enceintes infectées par le VIH et sous traitement antirétroviral au moment où leur grossesse est connue doivent poursuivre leur traitement s'il permet la suppression virale. L'utilisation de l'éfavirenz au cours de la grossesse continue de soulever des débats quant au risque d'anomalies du tube neural. Néanmoins, les données dont on dispose permettent d'éliminer la possibilité d'une augmentation très importante (dix fois ou plus) de ce risque en cas d'exposition pendant le premier trimestre de grossesse, même si la rareté de ces événements ne permet pas d'exclure celle d'une augmentation plus modérée (de deux à trois fois). La période à risque pour les anomalies du tube neural se situe vers cinq ou six semaines, soit à un moment où la grossesse est rarement connue^{229, 230, 261, 262}. De plus, le changement de traitement pose le problème d'une éventuelle perte de contrôle du virus²⁶³. C'est pourquoi les femmes qui consultent un médecin au cours du premier trimestre d'une grossesse doivent continuer à prendre leur traitement antirétroviral à base d'éfavirenz, à condition toutefois que la suppression virale soit atteinte. Dans cette situation, une surveillance particulière du fœtus est recommandée.

8.2.3. Les femmes enceintes infectées par le VIH qui ont déjà reçu des antirétroviraux à une fin prophylactique ou thérapeutique, mais qui n'en reçoivent plus actuellement

Certaines femmes infectées par le VIH peuvent avoir déjà reçu des antirétroviraux, mais seulement pour la prévention de la transmission mère-enfant. Il est impératif alors d'obtenir le détail de tous les antirétroviraux reçus et, si possible, de tous les tests de résistance effectués ainsi que de prendre des notes sur les problèmes d'observance éprouvés, la tolérance aux médicaments et l'efficacité des traitements.

Il arrive parfois que l'on ne dispose pas d'information claire au sujet des schémas de traitement ou des profils de résistance antérieurs, et cela arrive souvent en cas d'immigration récente. Dans cette situation, on doit s'efforcer d'établir un plan de traitement qui tienne compte de l'exposition et des profils de résistance les plus probables, compte tenu de la région d'origine des femmes.

Des tests de résistance doivent toujours être pratiqués avant d'entreprendre le traitement ; cependant, pour les femmes qui se présentent à un stade avancé de la grossesse, le traitement doit commencer immédiatement, avant l'obtention des résultats de ces tests.

8.3. La prise en charge pendant l'accouchement

8.3.1. La prise en charge pendant l'accouchement des femmes infectées par le VIH et sous traitement

Le mode d'accouchement doit être discuté en détail avec chaque femme. Lorsque le traitement antirétroviral est optimal et que la charge virale au cours des quatre semaines précédant l'accouchement s'avère acceptable (moins de 1 000 copies/ml), on recommande l'accouchement par voie vaginale (en l'absence d'indications obstétricales de césarienne). Si la césarienne est recommandée pour des raisons obstétricales, on peut la pratiquer à 39 semaines, selon les indications habituelles. Pour les femmes dont la suppression virale est incomplète, on devrait programmer une césarienne avant tout début de travail, soit à 38 semaines de grossesse.

Il faut prévenir toutes les femmes infectées par le VIH de se présenter pour accoucher dès la rupture des membranes ou aussitôt que les contractions deviennent régulières afin que des mesures puissent être prises pour limiter le risque de transmission verticale. Tous les médicaments antirétroviraux oraux pris pendant la grossesse doivent continuer à être administrés le plus longtemps possible pendant le travail.

Les lignes directrices du DHHS soulignent que la zidovudine intraveineuse n'est plus indiquée pendant l'accouchement chez les femmes qui ont reçu une trithérapie pendant la grossesse et dont la charge virale au moment de l'accouchement est < 400 copies/ml. Cette recommandation reposait sur les données relatives à une cohorte néonatale française pour laquelle on avait établi des taux de transmission de 0,6 % (17/2 750) et de 0 % (0/95) respectivement, avec et sans zidovudine intraveineuse pendant l'accouchement ; il s'agissait de femmes sous trithérapie anténatale qui avaient une charge virale < 400 copies/ml avant l'accouchement²⁶⁴. Cependant, cette stratégie n'a pas été évaluée au cours d'un essai randomisé. De plus, chez de nombreuses femmes, on ne peut pas être certain de la suppression virale ou de l'adhésion au traitement. Selon des données de la Colombie-Britannique, on a retrouvé rétrospectivement une charge virale détectable au moment de l'accouchement chez environ 9 % des femmes pour qui une charge virale indétectable avait été rapportée dans la période anténatale²⁶⁵. En se fondant sur ces preuves, **la SOGC continue de recommander la zidovudine intraveineuse pendant le travail pour toutes les femmes infectées par le VIH, peu importe le traitement antirétroviral anténatal, le mode d'accouchement et la**

charge virale au moment de l'accouchement. La zidovudine intraveineuse pendant l'accouchement (2 mg/kg en une heure en dose de charge, puis 1 mg/kg/h jusqu'à la naissance) reste la norme au Canada et elle doit être administrée dès le début du travail, à la rupture des membranes ou au moins deux à trois heures avant une césarienne.

8.3.2. La prise en charge pendant l'accouchement des femmes infectées par le VIH qui n'ont encore reçu aucun traitement

La présente section s'applique aux femmes infectées par le VIH qui n'ont reçu aucun traitement, à cause d'un refus ou d'un manque de participation aux soins, et à celles pour qui le test rapide de détection des anticorps anti-VIH est positif et que l'on doit considérer comme étant infectées jusqu'aux résultats des tests de confirmation.

Un traitement antirétroviral pendant l'accouchement (zidovudine en intraveineuse et dose orale unique de 200 mg de névirapine) doit être administré à la femme le plus rapidement possible, c'est-à-dire dès le début du travail et au moins deux à trois heures avant une césarienne. Cette recommandation diffère des lignes directrices émises par le DHHS à l'intention des femmes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, qui sont : l'administration de zidovudine en intraveineuse à la femme pendant l'accouchement (sans dose de névirapine) et d'un traitement antirétroviral au nourrisson (zidovudine et trois doses de névirapine). Cependant, selon l'expérience de la SOGC, il faut prendre en considération de nombreux aspects pratiques, y compris des problèmes d'abord veineux, lorsque ces femmes se présentent dans un établissement de santé alors qu'elles sont en travail. Puisqu'il existe des données selon lesquelles la névirapine orale permettrait de réduire le taux de transmission verticale, on continue de la recommander, au Canada, aux femmes infectées par le VIH qui n'ont jamais reçu de traitement, en association avec un traitement antirétroviral administré à leur nourrisson.

La prise en charge dans la période postnatale dépendra des résultats des tests de confirmation du statut au regard du VIH, mais le traitement minimum associé au traitement décrit ci-dessus (zidovudine pendant l'accouchement et dose unique de névirapine) devrait comporter l'administration de zidovudine/lamivudine pendant une semaine après l'accouchement pour faire diminuer le risque de résistance à la névirapine. La prise en charge des nourrissons est détaillée dans la section suivante.

Tableau 2. Recommandations d’antirétroviraux pour les femmes enceintes

Médicament	SOGC	DHHS	Commentaires
Combinaisons à base de deux INTI préconisées			
Zidovudine/lamivudine	Préconisée	Préconisée	
Abacavir/lamivudine	Solution de rechange	Préconisée	Option possible pour les patients incapables de tolérer deux prises par jour. La recherche de l’allèle HLA-B*5701 est recommandée avant de faire commencer le traitement.
Ténofovir/emtricitabine ou lamivudine	Solution de rechange	Préconisée	SOGC : possibilité d’une toxicité osseuse néonatale ou rénale à envisager ; traitement néanmoins préconisé en cas de co-infection par l’hépatite B.
Régimes à base d’IP + combinaison de deux INTI préconisée			
Lopinavir/r	Préconisée	Préconisée	Administration deux fois par jour puisque la dose quotidienne unique n'est pas recommandée. Une augmentation de la dose peut être nécessaire au cours du 3 ^e trimestre de grossesse en raison de l’augmentation du volume de distribution.
Atazanavir/r	Solution de rechange	Préconisée	Option possible pour les patients incapables de tolérer deux prises par jour.
Darunavir/r	Solution de rechange	Solution de rechange	Peu de données disponibles portant sur la période de grossesse.
Saquinavir/r	Non recommandée	Solution de rechange	Grand nombre de comprimés à prendre.
Régimes à base d’INNTI + combinaison de deux INTI préconisée			
Éfavirenz	Solution de rechange	Préconisée	Peut être débuté après huit semaines de grossesse.
Névirapine	Non recommandée	Solution de rechange	À prescrire avec précaution aux femmes dont le nombre de CD4 est > 250/mm ³ .
Rilpivirine	Données insuffisantes	Données insuffisantes	
Inhibiteurs de l’intégrase + combinaison de deux INTI préconisée			
Raltégravir	Non recommandée	Solution de rechange	À envisager si l’on craint des interactions médicamenteuses avec un régime à base d’IP ou pour réduire rapidement la charge virale vers la fin de la grossesse.
Dolutégravir	Données insuffisantes	Données insuffisantes	
Elvitegravir/cobisistat/ténofovir/emtricitabine Association médicamenteuse fixe	Données insuffisantes	Données insuffisantes	
Inhibiteurs d’entrée			
Maraviroc	Données insuffisantes	Données insuffisantes	
Enfuvirtide	Données insuffisantes	Non recommandée	

8.4. La prise en charge des nourrissons exposés au VIH

Les lignes directrices qui suivent sont conformes à la déclaration de consensus sur la prise en charge de l'enfant exposé au VIH, intitulée *Prevention of vertical HIV Transmission and Management of the HIV-Exposed Infant in Canada in 2014* et approuvée par le Groupe canadien de recherche sur le sida chez les enfants²⁶⁶ ainsi que par la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada²⁶². Ces lignes directrices se distinguent légèrement de celles qu'a publiées le DHHS en 2014, titrées *Recommendations for the Use of Antiretroviral Therapy in Pregnant HIV-1 infected Women and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States*²⁶¹, en raison de différences au regard des pratiques et des avis d'experts en vigueur au Canada.

8.4.1. Le traitement antirétroviral néonatal

Une prophylaxie antirétrovirale devrait être proposée à tous les nouveau-nés de mères infectées par le VIH, quels qu'aient été le traitement antirétroviral anténatal ou per partum de la mère, la charge virale de celle-ci ou le mode d'accouchement.

La consultation d'un spécialiste du VIH pédiatrique est fortement recommandée pour tous les nourrissons nés de mères infectées par le VIH.

Le schéma de traitement recommandé dépend du degré de risque concernant la transmission du VIH. Bien que le taux de transmission global soit généralement inférieur à 1 % en cas de traitement efficace (de la mère et du nourrisson), des données canadiennes démontrent que ce résultat dépend de la capacité à dépister les femmes enceintes séropositives et de leur participation aux soins. Ces données, recueillies au cours du suivi de 2 495 femmes enceintes infectées par le VIH entre 1997 et 2011, dans le cadre du Programme de surveillance périnatale du VIH au Canada, révèlent un taux de transmission global de 2,7 % au cours de cette période. Le taux diminuait à 0,9 % si les femmes recevaient une trithérapie et à 0,3 % si ce traitement était poursuivi plus de quatre semaines. Par contre, pour celles qui recevaient ce traitement pendant moins de quatre semaines, le taux s'élevait à 10,7 %. Lorsque la charge virale était de 40 à 1 000 copies/ml sous traitement d'association, le taux atteignait 3,1 %²²⁸. En raison de ces taux de transmission, nos recommandations pour la prise en charge des nouveau-nés exposés au VIH **diffèrent des recommandations** émises aux États-Unis dans les situations particulières exposées ci-après.

8.4.1.1. Les mères chez qui la charge virale est < 40 copies/ml et qui sont sous traitement antirétroviral depuis plus de quatre semaines au moment de l'accouchement

Le nourrisson né d'une mère chez qui la charge virale est < 40 copies/ml et qui est sous traitement

antirétroviral depuis plus de quatre semaines au moment d'accoucher devrait recevoir un traitement prophylactique par la zidovudine orale pendant six semaines. La posologie dépend de l'âge gestationnel (voir le tableau 3, page 51). On peut administrer la zidovudine en intraveineuse si le nourrisson ne la tolère pas par la voie orale. Le traitement prophylactique antirétroviral doit commencer le plus tôt possible, soit avant 6, voire 12 heures de vie. La prophylaxie n'est plus efficace si le traitement est entrepris après 72 heures de vie.

8.4.1.2. Les mères chez qui la charge virale est détectable (> 40 copies/ml) et qui n'ont reçu aucun traitement antirétroviral pendant la grossesse ou qui en ont reçu un pendant moins de quatre semaines avant d'accoucher (incluant les femmes pour qui le diagnostic a été posé au moment de l'accouchement)

À l'occasion de la prise en charge d'un nouveau-né dont la mère est infectée par le VIH, une consultation en urgence auprès d'un spécialiste du VIH pédiatrique est nécessaire dans les circonstances suivantes : a) la mère, pour une raison quelconque, n'a pas systématiquement reçu une association d'antirétroviraux pendant la grossesse (absence de suivi anténatal, faible observance, etc.) ; b) la charge virale la plus récente de la mère était détectable (> 40 copies/ml) ou bien la charge virale au cours des quatre semaines ayant précédé l'accouchement est inconnue ; c) la mère n'a pas reçu de traitement prophylactique per partum. Idéalement, la consultation devrait avoir lieu avant l'accouchement, de façon à ce que toutes les informations soient réunies et qu'un plan de traitement puisse être établi.

Lorsque la réplication du VIH n'est pas bien maîtrisée chez la mère au moment de l'accouchement, la prise en charge du nouveau-né se révèle complexe. Si la mère n'a pas reçu de traitement antirétroviral anténatal, le DHHS recommande l'administration au nouveau-né de zidovudine pendant six semaines et de trois doses de névirapine pendant la première semaine de vie. Cependant, certains experts plaident pour une association d'antirétroviraux combinant le plus souvent la zidovudine, la lamivudine et la névirapine **à pleine dose** (trithérapie). Cette recommandation repose sur l'essai HPTN040/PACTG 1043 mené auprès de femmes infectées par le VIH et n'ayant pas reçu d'antirétroviraux pendant la grossesse. La transmission per partum du VIH était plus faible chez les nouveau-nés ayant reçu le traitement d'association (2,2 %) que chez ceux qui ont été traités par la zidovudine seule (4,8 %). Les résultats des études canadiennes soutiennent également l'innocuité de cette approche et viennent appuyer les recommandations concernant la posologie de la névirapine grâce à des données sur la pharmacocinétique de cet agent^{267, 268}.

En résumé, bien que les stratégies de traitement dans ces « situations à haut risque » varient au Canada en fonction des avis d'experts, il est recommandé, au Québec et en Ontario, d'administrer à

ces nourrissons une trithérapie antirétrovirale prophylactique associant la zidovudine et la lamivudine pendant six semaines ainsi que la névirapine orale pendant les quatre premières semaines de vie²⁶⁶.

8.4.1.3. Les mères dont le statut au regard du VIH est inconnu et qui présentent un ou plusieurs des trois facteurs de risque que constituent l'utilisation de drogues intraveineuses, le travail du sexe et l'immigration récente d'un pays où le VIH est endémique

Quand on ignore le statut de la mère au regard du VIH et que celle-ci présente un ou plusieurs des facteurs de risque suivants, soit l'utilisation de drogues intraveineuses, le travail du sexe et l'immigration récente d'un pays où le VIH est endémique, une consultation en urgence avec un spécialiste des maladies infectieuses pédiatriques est nécessaire ainsi que la recherche immédiate d'anticorps dirigés contre le VIH et la mesure de la charge virale chez la mère. Quand le test rapide de dépistage du VIH ne peut être fait, la stratégie optimale concernant la prise en charge des nourrissons nés de femmes dont le statut au regard du VIH est inconnu et pour qui le risque d'être infectées par le VIH est élevé n'a pas été établie par un essai clinique randomisé. Cependant, dans cette situation clinique, on pense que le bénéfice potentiel associé à la prévention de la transmission verticale du VIH l'emporte sur les risques potentiels liés à une exposition inutile du nourrisson au traitement antirétroviral. On recommande donc l'administration aux nourrissons d'une trithérapie antirétrovirale prophylactique (zidovudine, lamivudine et névirapine à dose thérapeutique) jusqu'à ce que les résultats définitifs des tests de dépistage du VIH soient connus. Des données de surveillance et des résultats de sondages effectués au Royaume-Uni, en Irlande et aux États-Unis montrent que l'administration prophylactique d'une association d'antirétroviraux aux nourrissons dans les situations à haut risque est en augmentation^{269, 270}. Jusqu'à ce que la séronégativité au regard du VIH soit confirmée, on recommande aux femmes de tirer leur lait et de ne pas allaiter leur nouveau-né. Les décisions concernant la poursuite du traitement et les examens de laboratoire nécessaires au suivi de ces enfants doivent être prises avec un spécialiste des maladies infectieuses pédiatriques.

8.5. L'allaitement

Plusieurs essais cliniques randomisés menés en Afrique ont montré que la transmission du VIH par le lait maternel était sensiblement réduite lorsque les mères allaitantes recevaient une association d'antirétroviraux dans la période postnatale^{270, 271}. Néanmoins, dans un faible nombre de cas, il y a eu transmission du VIH en dépit d'une charge virale indétectable dans le sérum et le lait maternels. De plus, la réduction de la mortalité liée aux diarrhées et aux infections respiratoires imputables à l'allaitement maternel en Afrique subsaharienne ne s'applique pas au Canada. ***L'allaitement n'est pas recommandé, quelle que soit la charge virale plasmatique et qu'un traitement antirétroviral soit***

en cours ou non.

Le Groupe canadien de recherche sur le sida chez les enfants ainsi que la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada recommandent l'allaitement artificiel exclusif pour les bébés nés de mères infectées par le VIH et recommandent en outre fortement que l'ensemble des provinces et territoires fournissent gratuitement les préparations pour nourrissons à tous ces bébés pendant les douze premiers mois de leur vie.

8.6. Le suivi des nourrissons exposés au VIH

Les nourrissons exposés au VIH doivent être étroitement suivis ; il faut en effet déterminer leur statut au regard de ce virus et surveiller la toxicité potentielle des médicaments antirétroviraux.

Chez les enfants de moins de 18 mois, on utilise de préférence le test appelé réaction en chaîne par polymérase (PCR) pour détecter la présence de l'ADN du VIH ou de l'ARN du VIH, ou des deux. Certains laboratoires canadiens utilisent la PCR qualitative aussi bien pour la détection de l'ARN viral que pour celle de l'ADN proviral. Cependant, dans la plupart des provinces, on utilise la PCR ARN quantitative (charge virale). Chez les nourrissons recevant une association d'antirétroviraux, le recours à ces tests pour exclure une infection par le VIH aussi tôt dans la vie est problématique. Dans un contexte clinique, il est donc important de bien comprendre les limites des tests utilisés. **Chez la plupart des nourrissons, l'infection à VIH peut être raisonnablement exclue après deux PCR négatives effectuées à deux moments différents : la première à au moins 1 mois de vie et la seconde à au moins 2 mois de vie. Pour les enfants qui ont reçu une association d'antirétroviraux, au moins un des tests de PCR devrait être fait à 4 mois ou plus.** La consultation d'un expert du VIH pédiatrique est justifiée en cas de résultat positif ou indéterminé. Le statut définitif au regard du VIH des nourrissons exposés doit être déterminé par un test sérologique fait entre 18 et 24 mois. Les anticorps maternels transplacentaires auront disparu chez 25 % des nourrissons exposés au VIH à l'âge de 12 mois ; chez tous les autres, ils devraient avoir disparu entre 18 et 24 mois.

8.6.1. Le suivi à long terme des enfants exposés au VIH mais non infectés

Tous les nourrissons nés de mères infectées par le VIH devraient être orientés vers un pédiatre spécialisé dans l'infection par ce virus pour une évaluation et des soins continus.

Une anémie et une neutropénie réversibles sont les effets indésirables les plus fréquemment observés avec la zidovudine ; de temps en temps, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement précocement. La toxicité à long terme des analogues nucléosidiques médiée par l'inhibition de l'ADN polymérase mitochondriale gamma et de la télomérase est un problème potentiel, bien que non prouvé

(voir la section 8.2). En cas de dysfonctionnement organique d'étiologie inconnue chez un nourrisson exposé plus ou moins récemment à des analogues nucléosidiques, on doit vérifier si celui-ci présente une anomalie de la fonction mitochondriale. Le suivi prolongé comportant un examen physique annuel, jusqu'à l'âge adulte, des enfants non infectés par le VIH mais exposés *in utero* et dans la période périnatale aux antirétroviraux est désormais recommandé en raison de la cancérogénicité potentielle des analogues nucléosidiques.

Le suivi du développement des enfants exposés au VIH mais non infectés est également fondamental. Des facteurs comme la pauvreté, l'insécurité alimentaire, un faible niveau de littéracie, l'inexpérience de la parentalité et la consommation parentale de drogue ou d'alcool accroissent le risque pour les nourrissons de souffrir d'un retard de la croissance, d'un retard du développement et de troubles du comportement. Les médecins de famille et les pédiatres jouent un rôle essentiel dans l'identification et la prise en charge de ces problèmes chez les enfants exposés mais non infectés et devraient faciliter l'orientation des enfants vers des spécialistes en développement et des ressources de la communauté.

Tableau 3. Posologie des antirétroviraux chez les nouveau-nés*

Médicament	Critère d'âge	Posologie
Zidovudine	≥ 35 sem. à la naissance	ORALE : 4 mg/kg/dose deux fois par jour pendant 6 sem. OU INTRAVEINEUSE : 3 mg/kg/dose toutes les 12 h (si intolérance à la forme orale) pendant 6 sem.
	De 30 à < 35 sem. à la naissance	ORALE : 2 mg/kg/dose deux fois par jour pendant 2 sem., puis 3 mg/kg/dose deux fois par jour pendant 4 sem. OU INTRAVEINEUSE : 1,5 mg/kg/dose toutes les 12 h pendant les 2 premières semaines de vie, puis 2,3 mg/kg/dose toutes les 12 h de 15 j à 6 sem. de vie (en cas d'intolérance au traitement oral)
	≤ 30 sem. à la naissance	ORALE : 2 mg/kg/dose deux fois par jour pendant 4 sem., puis 3 mg/kg/dose deux fois par jour pendant 2 sem. OU INTRAVEINEUSE : 1,5 mg/kg/dose toutes les 12 h pendant les 4 premières semaines de vie, puis 2,3 mg/kg/dose toutes les 12 h de 4 sem. à 6 sem. de vie (en cas d'intolérance au traitement oral)
Lamivudine	< 4 sem. d'âge chronologique	ORALE : 2 mg/kg/dose deux fois par jour
	≥ 4 sem. d'âge chronologique	ORALE : 4 mg/kg (max 150 mg/dose) deux fois par jour
Névirapine	Nouveau-né à terme**	ORALE, posologie en cas d'association antirétrovirale : 150 mg/m ² une fois par jour pendant les 2 premières semaines, puis 150 mg/m ² deux fois par jour pendant 2 semaines***

* Il est recommandé de demander une consultation en urgence auprès d'un spécialiste du VIH pédiatrique pour tous les enfants exposés au VIH pour lesquels on envisage une double ou une triple thérapie antirétrovirale ; le choix des antirétroviraux dépend de nombreux facteurs et les schémas couramment utilisés varient d'un site à l'autre.

La durée de traitement indiquée concerne seulement la prophylaxie post-exposition au VIH ; si l'infection est confirmée par un test moléculaire, l'association d'antirétroviraux doit être maintenue à vie.

** Pour les nouveau-nés, les recommandations posologiques ne sont pas bien établies. Les taux de névirapine doivent être mesurés à une puis à deux semaines de vie et la posologie, ajustée au besoin. Chez les prématurés, une diminution de la dose pourrait être nécessaire ; il est recommandé d'obtenir l'avis d'un pharmacien ayant de l'expérience dans le domaine du VIH pédiatrique.

*** Les nouveau-nés qui reçoivent des doses thérapeutiques de névirapine dans le cadre d'une association d'antirétroviraux doivent être étroitement surveillés en raison des effets indésirables potentiels : éruption cutanée, vomissement, léthargie, anomalie de la fonction hépatique, acidose lactique, etc. ; il est recommandé d'assurer une pharmacovigilance thérapeutique avec ajustement de la dose en fonction des taux.

9. L'échec thérapeutique

L'échec du traitement se définit selon des critères cliniques, virologiques et immunologiques. Il consiste en une réponse sous-optimale à la thérapie. Plusieurs facteurs peuvent l'expliquer :

- les intolérances ;
- la non-adhésion au traitement ;
- la toxicité médicamenteuse ;
- la puissance insuffisante du traitement.

Dans les essais cliniques, l'échec thérapeutique est défini par l'échec virologique, par tout changement de traitement (en raison d'une intolérance ou autre) et par une progression clinique sous traitement. Tel qu'il a été défini par divers groupes d'experts, l'échec virologique correspond à une charge virale supérieure à 1 000 copies/ml après 16 semaines de traitement, supérieure à 400 copies/ml après 24 semaines ou détectable après 48 semaines^{114, 272, 273}. Chez la plupart des personnes traitées avec succès, la charge virale deviendra indétectable après 24 semaines, mais celles chez qui la charge virale est très élevée au moment d'entreprendre leur traitement peuvent mettre 48 semaines avant de voir cette charge devenir indétectable. Les charges virales persistantes à faible niveau (< 200 copies/ml) ont été associées à un risque d'échec plus élevé et ne doivent pas être ignorées, même s'il est parfois difficile d'obtenir un génotypage pour les charges virales de ce type²⁷⁴. L'échec virologique est associé à une charge virale initiale élevée, à un nombre initial de CD4 peu élevé, à l'administration antérieure de traitements sous-optimaux, à une faible adhésion au traitement et à la résistance acquise au stade de l'infection primaire ou au cours de traitements antérieurs.

L'échec clinique est quant à lui défini comme une progression associée à l'infection par le VIH (voir le tableau 4). Cependant, il ne comprend pas le syndrome de reconstitution immunitaire.

10. 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*.

10.1. Les interruptions de traitement chez les patients ayant une charge virale indétectable

Jusqu'à présent, les interruptions de traitement chez les patients ayant une charge virale indétectable ont été étudiées dans le but de stimuler l'immunité contre le VIH, de diminuer la durée d'exposition aux antirétroviraux, de réduire les effets indésirables ou de réduire les coûts des traitements.

Les études à répartition aléatoire montrent qu'en général, la remontée de la numération des CD4 est moins importante pour les sujets qui ont connu des arrêts de traitement. Les arrêts de courte durée (une semaine) ne sont pas efficaces pour prévenir les événements cliniques²⁷⁵. La détermination des périodes d'arrêt et de reprise des traitements par la numération lymphocytaire CD4 est une stratégie qui a permis de réduire la période totale de traitement d'environ 50 % et qui s'est révélée efficace pour contrôler certains effets secondaires²⁷⁵.

Cependant, dans ces études, trois problèmes sont apparus :

- des cas de résistance au traitement se sont produits à la suite de la période d'arrêt, particulièrement après l'arrêt d'un INNTI²⁷⁵⁻²⁷⁹ ;
- de 3 à 10 % des sujets qui ont interrompu leur traitement ont présenté des symptômes semblables à ceux de la primo-infection par le VIH et attribuables à la remontée rapide de la charge virale²⁸⁰ ;

- les études où le seuil de reprise de traitement a été établi à 250 CD4/µl montrent plus d'infections, de progression clinique vers le sida et de décès parmi les sujets qui ont interrompu leur traitement^{51, 281}. Toutefois, on n'a pas constaté ces effets défavorables dans une étude où le seuil de reprise de traitement avait été établi à 350 CD4/µl²⁸².

10.1.1. L'interruption d'un INNTI

Au cours de l'arrêt d'un traitement antirétroviral, les médicaments ayant une longue demi-vie et une faible barrière génotypique peuvent demeurer plus longtemps dans le plasma, ce qui entraîne une situation de monothérapie fonctionnelle pendant quelques jours et favorise la sélection de mutations de résistance²⁸³.

Ce phénomène a été constaté avec les INNTI dans des études sur l'arrêt de traitement^{51, 279, 284}. Il existe une variabilité de la demi-vie liée notamment à la génétique, ce qui influence l'élimination plasmatique de l'éfavirenz. Ainsi, des concentrations détectables d'éfavirenz ont été enregistrées jusqu'à plus de 21 jours après l'arrêt du traitement. Ce phénomène pourrait être plus marqué chez les sujets de race noire^{285, 286}.

On dispose de peu de données sur l'interruption sécuritaire des INNTI, mais le remplacement d'un INNTI par un IP potentialisé durant un mois avant l'arrêt planifié peut probablement prévenir la résistance aux INNTI²⁸⁷. La potentialisation vise à contrecarrer l'effet inducteur de l'éfavirenz sur le métabolisme des IP²⁸⁸. Des auteurs recommandent de continuer les INTI durant quelques jours après l'arrêt de l'INNTI, mais cette durée, qui pourrait être de deux à quatorze jours, n'est pas définie²⁸³. Certains suggèrent de remplacer tous les médicaments du régime par une monothérapie de lopinavir potentialisé durant 28 jours²⁸³.

Recommandations concernant les interruptions de traitement pour les patients chez qui la charge virale est indétectable
Les interruptions de traitement ne sont pas recommandées en pratique clinique (D-I). Des études démontrent une progression clinique de la maladie au cours de l'interruption d'un traitement. Lorsque l'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 (C-II).

10.2. Les transferts de traitement

10.2.1. La substitution des IP entre eux

Dans une étude contrôlée menée auprès de patients avirémiques sans antécédents d'échec thérapeutique, le remplacement d'un IP par l'atazanavir non potentialisé a permis de réduire l'échec virologique et les effets secondaires, comparativement au maintien de l'IP de départ²⁸⁹. Des études ont aussi démontré une amélioration modeste du bilan lipidique, après le transfert d'un IP potentialisé à l'atazanavir/r, sans diminution de l'efficacité²⁹⁰⁻²⁹². Cependant, cette stratégie n'a pas eu d'effet sur la lipohypertrophie²⁹¹.

10.2.2. La substitution des IP par l'éfavirenz, la névirapine, la rilpivirine, le raltégravir, l'elvitégravir/cobicistat ou l'abacavir

Les thérapies avec un IP et deux INTI comportent souvent des effets secondaires tels que l'hyperlipidémie et la lipodystrophie. Aux IP plus anciens correspondent aussi des posologies plus contraignantes impliquant plusieurs prises quotidiennes, un nombre élevé de comprimés et des restrictions alimentaires. Pour ces raisons, la substitution des IP par des INNTI (éfavirenz, névirapine ou rilpivirine), des INI (raltégravir ou elvitégravir/cobicistat) ou un INTI (abacavir) a été évaluée dans divers essais cliniques. Lorsque la charge virale est indétectable, la substitution d'un IP par l'éfavirenz ou la névirapine, la rilpivirine ou l'elvitégravir/cobicistat n'augmente pas le taux d'échecs virologiques²⁹³⁻³⁰⁵. Toutefois, chez les patients pour qui un traitement antérieur à base d'INTI s'est soldé par un échec, la substitution d'un IP par l'abacavir peut provoquer une recrudescence de la virémie^{295, 296, 306}. Ce risque accru d'échec est attribuable à la puissance sous-optimale des régimes à base d'INTI pris antérieurement. Il a aussi été constaté au cours de la substitution d'un IP par un INNTI²⁹⁷ ou le raltégravir. Les études à répartition aléatoire Switchmrk 1 et 2 visaient à démontrer, pour des sujets chez qui la charge virale était indétectable, la non-infériorité du transfert du lopinavir au raltégravir dans un régime thérapeutique comprenant aussi deux INTI. Les résultats à 24 semaines montrent davantage d'échecs virologiques dans le groupe qui a reçu du raltégravir, comparativement à celui qui a pris du lopinavir, et la non-infériorité de l'efficacité virologique du transfert au raltégravir n'a pas pu être établie même si ce transfert a été associé à une amélioration du bilan lipidique³⁰⁷. Ces résultats peuvent s'expliquer par l'hétérogénéité des participants, plusieurs d'entre eux ayant connu de nombreux échecs thérapeutiques. Le transfert d'un IP potentialisé à un médicament ayant une plus faible barrière génétique à la résistance doit être évité lorsque le traitement de fond n'est pas pleinement actif ou qu'il est entravé par de la résistance.

Dans le cas de la rilpivirine, une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml avant le premier régime de traitement n'a pas eu d'effet sur la réponse au transfert de traitement à ce médicament³⁰⁴. Les

substitutions d'un IP par l'abacavir ou la névirapine, par la rilpivirine ou l'élvitégravir/cobicistat et par le raltégravir ont été accompagnées d'améliorations du bilan lipidique^{294, 296-298, 304-306, 308, 309}, mais une étude a montré que le traitement par des hypolipidémiants était plus efficace que le transfert aux INNTI²⁹⁹. Des études sur le transfert d'un IP montrent que les manifestations morphologiques de la lipodystrophie ont persisté³¹⁰. Les régimes simplifiés sont associés à une meilleure qualité de vie (évaluée par questionnaire)^{294, 298, 300} et à une meilleure adhésion au traitement^{293, 297, 301, 308} sans que ne s'observe une supériorité thérapeutique dans la majorité des cas. Les transferts d'un IP au trizivir ne sont plus recommandés en raison de la toxicité de la zidovudine qui fait partie de cette combinaison (D-II).

10.2.3. La substitution de l'éfavirenz par la rilpivirine, l'étravirine ou l'élvitégravir/cobicistat

L'éfavirenz est associé à divers troubles neuropsychiatriques, incluant les troubles du sommeil et les vertiges. Des études portant sur la substitution de l'éfavirenz par l'étravirine³¹¹, la rilpivirine³¹² ou l'élvitégravir/cobicistat³¹³ ont montré que ces effets secondaires pouvaient être réduits tout en maintenant l'efficacité virologique. Une autre petite étude de substitution de l'éfavirenz par la rilpivirine ne démontre aucune des interactions pharmacocinétiques délétères qu'auraient pu causer les concentrations résiduelles d'éfavirenz au cours de la phase précoce du changement de traitement³¹⁴, laissant entrevoir que cette substitution serait sécuritaire.

10.2.4. La substitution des INTI par l'abacavir ou le ténofovir

Les analogues de la thymidine, soit la stavudine et la zidovudine, sont associés à un risque plus élevé de lipoatrophie³¹⁰.

Des études démontrent qu'en présence de lipoatrophie, le remplacement d'un analogue de la thymidine par l'abacavir augmente la quantité de gras sous-cutané mesurée par DexaScan ou tomographie axiale³¹⁵⁻³¹⁷. Un essai contrôlé montre toutefois que, chez la majorité des participants, ces améliorations radiologiques ne se sont pas traduites par une amélioration cliniquement détectable³¹⁵, et ce, même après 104 semaines³¹⁸. D'autres études montrent que le transfert de la stavudine ou de la zidovudine au ténofovir, comme le transfert à l'abacavir, pourrait augmenter le gras sous-cutané appendiculaire ou tronculaire^{317, 319-322} et améliorer modestement le bilan lipidique³²¹⁻³²³. Dans des études de cohortes et un essai aléatoire, on évoque la possibilité qu'un transfert à l'abacavir puisse augmenter le risque de maladie cardiovasculaire^{123, 124, 324}.

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 lipoatrophie.

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

10.3. 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^{325, 326}. Le traitement antirétroviral offert après l'échec d'une thérapie antirétrovirale hautement active est appelé *thérapie de seconde intention* ou *thérapie de relais*.

10.3.1. 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.

10.3.2. L'échec d'une thérapie combinant INNTI et INTI

L'efficacité des traitements administrés à la suite de l'échec d'une première thérapie combinant INNTI et INTI a été évaluée dans quelques études.

Ainsi, l'essai ACTG 384 montre qu'un traitement combinant deux nouveaux INTI et du nelfinavir est efficace après des échecs avec un premier régime thérapeutique comprenant de l'éfavirenz^{142, 327}.

L'essai TMC125-C277 montre quant à lui qu'après un échec avec un INNTI, un traitement combinant de l'étravirine et deux INTI est moins efficace qu'un traitement à base d'IP et d'INTI^{328, 329}.

Enfin, deux essais randomisés^{330, 331} portant sur plus de 500 patients en échec d'un premier régime thérapeutique comprenant des INTI et un INNTI, ont démontré une bonne efficacité du lopinavir s'il est utilisé avec des INTI ou du raltégravir. La combinaison de raltégravir et de lopinavir sans INTI s'est révélée non inférieure à la combinaison lopinavir avec des INTI et a été associée à une moins grande perte de masse osseuse durant la première année³³².

10.3.3. L'échec d'une thérapie antirétrovirale à base d'IP

Plusieurs études portent sur les options de traitement s'offrant aux personnes qui ont connu un ou plusieurs échecs avec une thérapie antirétrovirale puissante composée d'inhibiteurs de la protéase. Selon les études à répartition aléatoire ACTG 359³³³ et ACTG 398³³⁴, le recours aux INNTI avec un ou deux IP et des INTI donne des résultats acceptables. Par ailleurs, des essais ont servi à comparer les IP entre eux lorsqu'ils étaient utilisés seuls avec des INTI après au moins un échec virologique. Le lopinavir/r s'est révélé plus efficace que l'atazanavir non potentialisé (étude BMS 043³³⁵), le fosamprénavir/r (étude Context³³⁶) et le saquinavir/r (étude MaxCmin 2³³⁷). L'étude BMS 045¹⁶², dont les sujets accusaient un échec avec au moins deux IP, montre en revanche que l'atazanavir/r est comparable au lopinavir/r pour les patients ayant peu de mutations de résistance de la protéase. Le lopinavir/r a aussi été comparé avec le darunavir/r dans l'essai Titan³³⁸. Les sujets n'avaient jamais reçu de lopinavir ; 29 % avaient déjà reçu des INTI et des INNTI, 21 % des INTI et des IP, et 47 % les trois classes d'antirétroviraux. Dans tous les cas, les deux IP à l'étude étaient utilisés avec un traitement de fond optimisé, c'est-à-dire la combinaison la plus efficace possible pour un patient donné, choisie en fonction des antécédents pharmacologiques et des tests de résistance. À 48 semaines, les sujets du bras darunavir/r étaient plus nombreux à présenter une charge virale inférieure à 400 copies/ml et moins nombreux à présenter de nouvelles mutations sur les gènes de la protéase et de la transcriptase inverse. L'avantage du darunavir était plus marqué chez les sujets montrant une résistance au lopinavir au moment de leur entrée dans l'étude.

Ainsi, la réponse aux thérapies de relais est inégale, mais se révèle meilleure lorsque celles-ci comprennent un IP potentialisé ou la combinaison d'un IP potentialisé et d'un INNTI. Le darunavir/r est plus efficace que le lopinavir/r chez les patients ayant déjà été traités, surtout s'ils présentent une résistance aux IP.

10.3.4. L'échec à plusieurs classes d'antirétroviraux

Après plusieurs échecs virologiques, le VIH peut devenir résistant à la majorité des médicaments des trois classes d'antirétroviraux utilisés dans les premières lignes de traitement dans le passé (INTI, INNTI et IP). Ce phénomène est confirmé par les tests génotypiques et phénotypiques.

Au cours des années 2000, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi de médicaments qui sont efficaces dans cette situation : des molécules issues des classes existantes mais ayant un profil de résistance différent et des molécules appartenant à de nouvelles classes.

Une quatrième classe de médicaments, les inhibiteurs de fusion, a été approuvée au Canada en juillet 2003. L'enfuvirtide, aussi connu sous le nom de T-20, est le seul médicament de cette classe à avoir été commercialisé. Les essais TORO 1³³⁹ et TORO 2³⁴⁰ démontrent la supériorité d'un traitement optimisé auxquels on ajoute l'enfuvirtide par rapport au même traitement ne comprenant pas ce médicament. L'ajout de celui-ci à au moins un antirétroviral auquel le virus du patient est sensible s'avère particulièrement efficace.

Le tipranavir³⁴¹ et le darunavir³⁴² sont deux IP potentialisés autorisés au Canada depuis 2005 et 2006 respectivement. Ils présentent un profil de résistance différent des autres IP et une meilleure efficacité virologique que ceux-ci chez les patients ayant subi des échecs thérapeutiques. Leur efficacité peut être accrue par l'enfuvirtide.

L'étravirine est un INNTI approuvé au Canada depuis avril 2008. Dans les études DUET 1³⁴³ et DUET 2³⁴⁴, où elle était combinée avec le darunavir, l'étravirine a montré une efficacité virologique supérieure au placebo chez des patients dont le virus était résistant aux INNTI de première génération et aux deux autres classes d'antirétroviraux.

Les antagonistes de corécepteurs, ou anti-CCR5, constituent la cinquième classe. Approuvé au Canada depuis octobre 2007, le maraviroc est le premier médicament de cette classe à avoir été commercialisé pour le traitement du VIH résistant aux trois classes d'antirétroviraux. Les essais Motivate 1 et Motivate 2 démontrent la supériorité du maraviroc sur le placebo, tous deux administrés avec un traitement de base optimisé, pour les virus résistants aux trois classes¹².

La sixième classe d'antirétroviraux est composée des inhibiteurs d'intégrase (INI). Le premier médicament de cette famille, le raltégravir, est approuvé au Canada depuis novembre 2007. Dans les essais Benchmrk 1 et Benchmrk 2, le raltégravir, administré avec un traitement optimisé, a montré sa supériorité sur le placebo pour ramener le virus sous le seuil de détection³⁴⁵⁻³⁴⁷.

Dans les essais Benchmrk, Motivate et Duet, l'efficacité du médicament à l'étude est accrue par l'ajout

d'un ou de deux médicaments considérés comme actifs selon le génotype ou le phénotype, notamment le darunavir et l'enfuvirtide, mais aussi tout autre antirétroviral actif autorisé par le protocole. L'étude TRIO³⁴⁸ a démontré l'efficacité d'une combinaison de trois nouveaux médicaments : le darunavir/r, l'étravirine et le raltégravir, administrés en association avec un traitement de base optimisé au choix du chercheur mais comprenant possiblement des INTI et de l'enfuvirtide, compte tenu du profil de résistance des sujets.

Plus récemment, l'essai Sailing a démontré la supériorité du dolutégravir 50 mg une fois par jour par rapport au raltégravir 400 mg deux fois par jour chez 724 patients ayant eu des échecs à des traitements antérieurs et montrant de la résistance à au moins deux classes d'antirétroviraux mais n'ayant jamais pris d'inhibiteurs de l'intégrase. L'inhibiteur de l'intégrase était administré en aveugle avec deux autres médicaments, dont au moins un devait être actif. Les résultats démontrent que 71 % des sujets ayant reçu le dolutégravir présentaient une charge virale indétectable à 48 semaines, comparativement à 64 % de ceux du bras raltégravir, et la survenue d'une résistance aux inhibiteurs d'intégrase à l'échec était moins fréquente avec le dolutégravir³⁴⁹. Dans le sous-groupe de sujets ayant utilisé le darunavir, le raltégravir et le dolutégravir ont mené à une efficacité similaire à condition que le darunavir soit pleinement actif.

En ce qui concerne les patients présentant un échec qui s'accompagne d'une résistance aux inhibiteurs de l'intégrase, l'essai Viking a démontré que, dans une cohorte prospective non comparative de 183 sujets, 69 % d'entre eux présentaient une charge virale se situant sous les 50 copies/ml à 24 semaines après avoir reçu du dolutégravir 50 mg deux fois par jour et un traitement de fond optimisé. Ceux qui présentaient, au début de l'étude, la mutation au site 148 de l'intégrase en plus de deux mutations secondaires avaient une moins bonne réponse au dolutégravir³⁵⁰. Ces données montrent qu'à la survenue de l'échec au raltégravir ou à l'élvitégravir, il faut rapidement modifier le traitement pour éviter l'accumulation de mutations et la résistance croisée au dolutégravir.

10.3.5. L'interruption du traitement en situation d'échec thérapeutique

Les interruptions stratégiques de traitement ont aussi été analysées chez les patients en échec thérapeutique. Ces études avaient pour buts principaux de vérifier :

- si l'arrêt des médicaments permettrait la disparition des mutations conférant de la résistance à ces médicaments ;
- si le congé thérapeutique ferait augmenter la réponse immunovirologique au traitement subséquent.

La majorité des études cliniques à répartition aléatoire ne démontrent aucun avantage immunitaire ou virologique à ce type d'intervention^{351, 352}, certaines rapportant même une accélération de la

progression de la maladie^{351, 352}.

Un essai randomisé sur l'interruption des INTI inactifs dans un traitement efficace comprenant au moins quatre antirétroviraux n'a pas fait ressortir un plus grand risque d'échec virologique après 48 semaines³⁵³.

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	• 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	• 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	Exemples de traitements de relais : • 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). Dans les cas de résistances multiples : • 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).
* Utiliser le maraviroc si un test de tropisme révèle la présence d'un tropisme R5. ** Le dolutégravir doit être utilisé deux fois par jour lorsqu'il y a résistance aux inhibiteurs de l'intégrase.	

11. L'adhésion au traitement

La non-adhésion à la thérapie antirétrovirale est associée à une charge virale détectable, au développement de résistances aux antirétroviraux, à la progression de la maladie ainsi qu'à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité³⁵⁴⁻³⁶⁶.

Il a été démontré qu'avec une thérapie antirétrovirale comprenant un inhibiteur de la protéase non potentialisé, une adhésion presque parfaite, à plus de 95 %, est nécessaire pour obtenir une suppression virale durable³⁵⁶ ; à moins de 95 %, le traitement risque d'échouer³⁶⁷. Paradoxalement, en bas de ce taux, plus l'adhésion est forte et plus le risque d'apparition de résistances est élevé³⁶⁷⁻³⁷⁰.

Dans le cas des régimes thérapeutiques plus puissants (INNTI et IP potentialisés), les études montrent des corrélations différentes entre les degrés d'adhésion et la suppression de la charge virale^{367, 369, 371, 372}.

Une étude prospective démontre que certains INNTI comme l'éfavirenz et la névirapine peuvent entraîner une suppression de la charge virale même lorsque l'adhésion du patient se situe à un degré intermédiaire, soit de 76-95 %³⁶⁷. À ce niveau d'adhésion, 11,7 % des patients sous IP potentialisés étaient en échec thérapeutique, comparativement à 4,1 % des patients sous INNTI. À un niveau d'adhésion de 55-75 %, les proportions d'échec sont de 25 % et 6,4 % respectivement. Certains INNTI ont donc été identifiés comme étant des antirétroviraux plus robustes en cas d'omission de doses³⁷¹. Dans le cas de la rilpivirine, une adhésion inférieure à 95 % a mené à plus d'échecs virologiques par comparaison à l'éfavirenz¹⁵⁵.

On observe en général, que l'adhésion des patients soit forte ou faible, moins d'échecs et de résistances avec les IP potentialisés qu'avec les IP non potentialisés³⁶⁷. Une étude démontre ainsi qu'à n'importe quel degré d'adhésion, les risques de charge virale détectable et de résistance aux IP ou aux INTI sont plus élevés avec le nelfinavir qu'avec le lopinavir/r³⁷³. Pour les IP potentialisés, la relation entre l'adhésion et l'efficacité est semblable à celle des IP non potentialisés. Plus le patient est observant (> 95 %), moins le risque d'échec virologique est élevé. Le risque de résistances est le plus élevé lorsque l'adhésion est forte (76-95 %) et diminue lorsque l'adhésion est faible (moins de 75 %)³⁶⁷.

Les différences entre les classes, voire entre des agents de la même classe, peuvent s'expliquer par divers facteurs : la demi-vie, la barrière génétique et le quotient d'inhibition, notamment. En ce qui concerne les antirétroviraux à longue demi-vie (tels que les INNTI) pris une fois par jour, le retard ou l'oubli d'une dose prêtent moins à conséquence³⁷⁴. En revanche, si un médicament à longue demi-vie est associé à d'autres dont la demi-vie est courte, il se retrouvera seul, avec une suppression virale non soutenue ; et le risque de résistance sera accru si, par surcroît, il a une faible barrière génétique³⁶⁷.

^{369, 375}. Les IP (potentialisés ou non) ont une demi-vie plus courte. Dans les situations de faible adhésion au traitement ou d'omission prolongée de doses (ex. : interruption de traitement), la pression sélective exercée sur ce médicament à courte demi-vie ne sera probablement pas suffisante pour provoquer le développement de virus mutants. Cette classe est également protégée en raison de sa plus grande barrière génétique^{367, 369, 375}.

Pour les nouvelles classes d'antirétroviraux, soit les inhibiteurs d'entrée et d'intégrase, les effets d'une non-adhésion au traitement ne sont pas encore tout à fait connus. Il est toutefois démontré qu'une adhésion incomplète contribue significativement à l'échec du traitement au maraviroc³⁷⁶ et qu'une adhésion sous-optimale à l'élvitégravir/cobicistat n'amène pas plus d'échecs qu'une adhésion similaire à l'éfavirenz³⁷⁷.

L'adhésion au traitement est influencée par les facteurs suivants :

- des facteurs liés au système de santé :
 - accessibilité : lorsque le patient évolue dans un environnement qui ne lui est pas favorable ou que l'accès aux soins est difficile, le travail de l'équipe médicale devient particulièrement important³⁷⁶ ;
 - relation médecin-patient : une bonne relation entre le médecin, l'équipe soignante et le patient aura un effet positif sur l'adhésion de celui-ci à son traitement^{378, 379} ;
- des facteurs inhérents au patient : abus de drogues ou d'alcool, troubles de santé mentale (particulièrement la dépression) et détresse psychosociale³⁸⁰⁻³⁸² ;
- des facteurs liés à la médication : coût, effets secondaires, changements morphologiques et complexité du traitement³⁸³⁻³⁸⁶, dont on sait plus particulièrement que des schémas thérapeutiques simples à base de posologies unquotidiennes ou biquotidiennes et un petit nombre de comprimés favorisent l'adhésion à long terme^{301, 387-389} ;
- des facteurs propres à la maladie : si la progression de la maladie peut amener certains patients à se désintéresser de leur traitement, des complications de la maladie (ex. : infections opportunistes) amèneront en revanche d'autres patients à être plus observants^{384, 385}.

Plusieurs types d'interventions sont nécessaires pour évaluer et favoriser l'adhésion d'un patient à son traitement. Des stratégies éducatives, comportementales et affectives sont recommandées. La combinaison de ces trois types de stratégies donne de meilleurs résultats. Plusieurs modèles théoriques ont été proposés mais, jusqu'à présent, rien ne permet de croire qu'une stratégie puisse être plus efficace qu'une autre³⁹⁰.

La **stratégie éducative** vise à améliorer les connaissances du patient sur la thérapie antirétrovirale. Plusieurs études montrent que de meilleures connaissances contribuent grandement au succès de la thérapie. L'adhésion au traitement implique avant tout que le patient collabore à l'élaboration et à l'ajustement de son plan thérapeutique. L'enseignement doit commencer bien avant l'instauration de la thérapie, par la transmission d'information sur les options thérapeutiques, les effets indésirables, la prise en charge de ces effets, les objectifs à atteindre et le degré d'adhésion requis. La connaissance des effets indésirables rend le patient vigilant dès l'apparition de symptômes et permet un traitement rapide³⁸⁴. Idéalement, il faudrait faire commencer le traitement lorsque le patient est prêt et qu'il a reçu l'enseignement approprié.

La **stratégie comportementale** permet au patient d'acquérir des habiletés au regard du plan thérapeutique. Pour améliorer la prise des médicaments, on pourra suggérer le jumelage à une activité routinière de la vie quotidienne (ex. : au moment du brossage des dents), la préparation d'un horaire et l'utilisation d'un avertisseur sonore ou d'un pilulier.

La **stratégie affective** vise l'élargissement du réseau de soutien du patient. Outre qu'il bénéficie de la contribution de tous les membres de l'équipe soignante, le patient doit chercher du soutien dans son réseau social (amis, famille) ou la communauté (groupes d'entraide) afin de combattre la solitude et l'anxiété.

Indépendamment de la stratégie choisie, on retiendra qu'une approche positive, voire encourageante, est plus efficace qu'une approche sévère visant une adhésion parfaite. Une trop grande insistance sur l'adhésion au traitement à l'occasion des rencontres avec le patient peut aussi conduire à l'effet contraire à celui qui est souhaité³⁹¹.

L'adhésion est difficile à évaluer et il n'existe pas de grille standard pour ce faire³⁹²⁻³⁹⁴. Toutefois, les questionnaires à l'intention du patient (dont l'un a été conçu au Québec³⁹⁵) ont une bonne valeur prédictive et sont souvent utilisés. On recommande de recourir à une combinaison de questions comprenant un rappel après trois jours, sept jours, les trente derniers jours, etc., ou de chercher les causes d'un oubli, par exemple en tentant d'établir la présence d'effets indésirables³⁹⁶.

Un préambule reconnaissant la difficulté de l'adhésion au traitement favorise la collaboration du patient. En ce qui concerne le profil, les patients qui se définissent comme des non-adhérents ne le sont pas toujours en fait et les patients capables d'autocritique sont ceux dont l'adhésion peut le plus facilement être améliorée³⁹⁴. Des questions sur le nom et la posologie des médicaments ainsi que sur la prise de ceux-ci durant les vacances ou la fin de semaine aideront à évaluer l'adhésion au traitement sur une période donnée. Les cliniciens peuvent aussi recourir au dosage plasmatique des médicaments ou

vérifier les renouvellements d'ordonnances à la pharmacie mais, dans ce dernier cas, rien ne leur garantit que les médicaments sont bien pris. Une autre façon est de demander au patient de nommer sa médication, car la capacité à reconnaître ses médicaments est un indicateur du degré d'adhésion³⁹⁴.

Voici des conseils pratiques à donner aux patients :

- intégrer la médication dans leur mode de vie, et non l'inverse ;
- utiliser un pilulier et y apposer un autocollant pour indiquer qu'un médicament se trouve dans le réfrigérateur, le cas échéant ;
- préparer les médicaments à l'avance ;
- faire une liste constituant un pense-bête, se laisser des notes ;
- utiliser une sonnerie ;
- inscrire dans un agenda la dose à prendre ou les doses oubliées ;
- planifier les vacances ou les sorties de fins de semaine ;
- appeler le pharmacien avant de manquer de médicaments (certaines pharmacies font des rappels) ;
- établir un bon environnement (soutien) ;
- demander de l'aide pour gérer les effets indésirables, au besoin.

12. Les interactions médicamenteuses

Plusieurs antirétroviraux peuvent être captés par les cytochromes P450 (CYP450) ou la glycoprotéine P (P-gp), qui ont un rôle de défense de l'hôte. Certains de ces antirétroviraux sont inducteurs ou inhibiteurs (parfois même les deux à la fois) de ces mécanismes. Par conséquent, de nombreuses interactions médicamenteuses sont possibles. Il est important de les détecter afin d'éviter des concentrations sous et supra-thérapeutiques susceptibles tant de diminuer l'efficacité de la thérapie antirétrovirale ou de la thérapie concomitante que de causer des effets indésirables ou toxiques³⁹⁷.

12.1. Les mécanismes

Les interactions médicamenteuses sont de deux types.

- Interactions pharmacodynamiques : des effets additifs, synergiques ou antagonistes se produisent sans modification des concentrations plasmatiques, ce qui entraîne une altération de l'action ou une toxicité du médicament.
- Interactions pharmacocinétiques : un médicament modifie l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion d'un autre médicament. Une diminution ou une augmentation de la surface sous la courbe (SSC) du médicament sera donc constatée. La SSC et la concentration minimale ($C_{\min}$) sont les principaux paramètres pharmacocinétiques utilisés pour évaluer l'efficacité, tandis que la concentration maximale ($C_{\max}$) permet d'évaluer l'innocuité d'un agent antirétroviral. Un changement de 25 % ou plus de la SSC est considéré comme significatif. Il importe de maintenir une concentration minimale d'antirétroviral dans le sang afin d'éviter la réplication du virus. Pour ce faire, les intervalles prescrits entre chaque dose doivent être respectés.

Les interactions pharmacocinétiques, de nature métabolique, sont les plus fréquentes. Elles se produisent dans le cadre de la conjugaison des protéines de transport, comme la P-gp, ou des enzymes, comme les CYP450. L'induction enzymatique renvoie à une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques. Ce phénomène met de dix à quatorze jours avant d'atteindre un état d'équilibre. L'induction enzymatique entraîne une diminution de la SSC des substrats métabolisés, d'où une baisse de leur efficacité. À l'inverse, l'inhibition des enzymes du CYP450 se fait en général par compétition³⁹⁸. Ce phénomène est donc instantané et dépend habituellement de la concentration de la molécule inhibitrice. Une augmentation de la SSC des médicaments augmente le risque de toxicité.

12.2. Une analyse des interactions

Avant d'analyser les interactions, il est important de retracer l'histoire médicamenteuse complète (médicaments prescrits, médicaments sans ordonnance, produits naturels, substances psychotropes) d'un patient. Pour prédire une interaction, la démarche systématique exige de déterminer les voies métaboliques et l'influence des protéines de transfert telles que la glycoprotéine P pour chacun des médicaments. Il faut aussi déterminer si ces médicaments ont un effet inducteur ou inhibiteur. Plusieurs facteurs sont à prendre en considération, soit :

- les différentes voies métaboliques ;
- l'élimination rénale ;
- les métabolites (actifs ou non) ;
- les autres conditions médicales ;
- l'index thérapeutique du médicament en cause ;
- la puissance de l'interaction ;
- la durée du traitement.

De plus, il est important de vérifier si des études pharmacocinétiques et cliniques confirment l'interaction. Enfin, il faut obtenir des conseils sur les ajustements de doses, les solutions de rechange et le type de suivi à assurer. Les plus récentes références de pointe, régulièrement mises à jour, doivent être consultées.

12.3. La potentialisation

La potentialisation consiste en l'utilisation soit du ritonavir aux doses de 100 ou 200 mg avec un autre IP, soit du cobicistat à la dose de 150 mg avec un IP ou l'élvitégravir. Le ritonavir n'est pas thérapeutique à ces doses, mais son effet inhibiteur sur le CYP3A4 et la glycoprotéine P permet d'augmenter les concentrations de l'autre IP et de réduire les variations interindividuelles³⁹⁹. Pour sa part, le cobicistat n'a pas d'effet antirétroviral. La potentialisation se traduit par une meilleure efficacité et, dans certains cas, par moins de prises quotidiennes. Toutefois, l'effet puissant du ritonavir ou du cobicistat sur le CYP3A4 nécessite souvent un ajustement de la posologie de la médication concomitante.

12.4. Les produits naturels et les drogues illicites

Plusieurs produits naturels peuvent interagir avec les antirétroviraux⁴⁰⁰. Ainsi, le millepertuis et le chardon-marie ont entraîné une diminution des concentrations plasmatiques d'indinavir non potentialisé chez des sujets sains^{401, 402} et les suppléments d'ail ont entraîné une diminution des concentrations plasmatiques de saquinavir non potentialisé, également chez des sujets sains. L'échinacée a un effet inducteur sur le CYP3A4, ce qui diminue l'efficacité des IP⁴⁰³. Il est recommandé d'éviter ces quatre produits avec la prise d'un IP ou de l'élvitégravir. Pour ce qui est des autres produits naturels, peu d'entre eux ont fait l'objet d'études quant à leurs interactions avec les antirétroviraux ; la prudence est donc de mise. Les sites www.naturaldatabase.com (consultation payante) présente l'information la plus complète sur les produits naturels tandis que le site www.catie.ca/supple-f.nsf présente de l'information accessible aux patients.

Les IP, le cobicistat et les INNTI peuvent accroître la toxicité de certaines drogues illicites³⁹⁷. Les drogues suivantes doivent être évitées en raison du risque accru de rhabdomyolyse ou de dépression respiratoire :

- GHB ;
- kétamine ;
- MDMA (*ecstasy*) ;
- méthamphétamine (*crystal meth*) ;
- phencyclidine (PCP) ;
- LSD.

12.5. Des références sur les interactions

Les principales interactions constatées avec les antirétroviraux sont présentées dans le guide intitulé La pharmacométrie des antirétroviraux : Guide pour les professionnels de la santé du Québec, consultable à l'adresse suivante : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2013/13-308-06W.pdf>.

Tableau 4. 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			
		Candidose oropharyngée Candidose vulvo-vaginale persistante, fréquente ou réfractaire Leucoplasie chevelue de la langue Dysplasie cervicale, de modérée à grave, ou carcinome <i>in situ</i> du col utérin Zona (plus d'un dermatome récurrent) Neuropathie périphérique Symptômes constitutionnels : fièvre ($> 38,5$ °C) ou diarrhée durant plus d'un mois Angiomatose bacillaire Listériose Purpura thrombopénique idiopathique Salpingite compliquée d'abcès tubo-ovariens	Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</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 (deux épisodes ou plus en douze 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 Histoplasmose (disséminée ou extrapulmonaire) Lymphome immunoblastique Lymphome cérébral primaire Lymphome de Burkitt Leuco-encéphalopathie multifocale progressive Septicémie à <i>Salmonella</i> récidivante <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (pulmonaire ou extrapulmonaire) Coccidioïdomycose disséminée ou extrapulmonaire Encéphalopathie liée au VIH

* LGP : lymphadénopathie généralisée persistante.

Tableau 5. Indications relatives au test de mesure de la charge virale pour les adultes infectés par le VIH

Situation	Indication
Personne non traitée	Deux mesures à l'évaluation initiale. Par la suite : une mesure tous les six mois si la condition de la personne est stable; sinon, tous les trois ou quatre mois.
Personne nouvellement traitée ou dont la thérapie a été modifiée	De quatre à huit semaines après le début ou la modification de la thérapie.
Personne traitée	Tous les trois à six mois, selon la condition de la personne.
Femme enceinte	Une mesure chaque trimestre (la dernière étant effectuée le plus près possible du moment de l'accouchement).

Tableau 6. 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.

Tableau 7. 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.

Tableau 8. Avantages et désavantages des différentes combinaisons d'antirétroviraux

Combinaisons	Avantages	Désavantages
2 INTI + 1 IP/r	• Haute barrière à la résistance	• Effets secondaires fréquents • Toxicité à long terme • Interactions médicamenteuses • Augmentation possible du risque de maladie cardiovasculaire avec certains IP
2 INTI + 1 INNTI	• Efficacité virologique comparable ou supérieure aux trithérapies avec IP ou IP/r • Schéma thérapeutique simplifié • Associée à moins de risques de maladie cardiovasculaire que certains IP • Médicaments moins coûteux que les IP	• Action antivirale sur une seule cible (la transcriptase inverse) • Risque de résistance croisée à l'ensemble des INNTI • Moins grande remontée du nombre de CD4 qu'avec les autres classes d'ARV (selon certaines études)
2 INTI + 1 INI	• Efficacité thérapeutique supérieure aux autres classes d'ARV (selon certaines études) • Bonne tolérance	• Données portant sur une plus courte période que celles qui concernent les INNTI ou les IP • Interactions médicamenteuses pour le cobicistat/elvitégravir • Coût élevé de certaines options

Tableau 9. Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention

Sauf indication contraire, ces essais ont un suivi de 48 semaines.

KLEAN¹⁶⁶

Bras	Régime thérapeutique	N	Médiane CD4	Médiane CV	% sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	ABC + 3TC + LPV/r	444	194	5,10 log ₁₀	71	65	10	FPV/r BID non inférieur à LPV/r lorsque combiné avec ABC + 3TC. Les effets secondaires sont similaires.
B	ABC + 3TC + FPV/r	434	188	5,10 log ₁₀	73	66	12	

Gemini¹⁶⁷

Bras	Régime thérapeutique	N	Médiane CD4	Médiane CV	% sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	TDF + FTC + SQV/r	167	161	5,2 log ₁₀	73	64,7	3	SQV/r non inférieur à LPV/r. La fréquence et la gravité des effets indésirables sont semblables dans les deux bras, sauf pour l'augmentation des TG, plus élevée avec LPV/r.
B	TDF + FTC + LPV/r	170	157	5,17 log ₁₀	73	63,5	7	

CASTLE^{160, 161} (résultats à 96 semaines)

Bras	Régime thérapeutique	N	Médiane CD4	Médiane CV	% sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (n)	Commentaires et conclusions
A	TDF + FTC +ATZ/r	440	205	5,01 log ₁₀	74	13	L'ATZ/r est non inférieur au LPV/r à 48 et à 96 semaines, mais est associé à de l'ictère et à une augmentation de la bilirubine. Plus de symptômes gastro-intestinaux et d'hyperlipidémie avec LPV/r.
B	TDF + FTC + LPV/r	443	204	4,96 log ₁₀	68	22	

Artemis¹⁶⁴ (résultats à 96 semaines)

Bras	Régime thérapeutique	N	Médiane CD4	Médiane CV	% sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	TDF + FTC + DRV/r QD	343	228	7,08 log ₁₀	79	4	La non-infériorité du DRV/r QD est démontrée à 48 et à 96 semaines. À 96 semaines, le DRV/r QD présente une meilleure efficacité.
B	TDF + FTC + LPV/r	346	218	6,21 log ₁₀	71	9	Légèrement plus d'effets secondaires gastro-intestinaux avec LPV/r.

2NN¹⁴⁴

Bras	Régime thérapeutique	N	Médiane CD4	Médiane CV	% sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	d4T + 3TC + NVP DIE	220	200	4,7 log ₁₀	70	24	Le seul régime statistiquement moins efficace est celui du bras D. Pas de différence d'efficacité clairement démontrée entre NVP (BID ou DIE) et EFV. EFV + NVP moins efficace en raison de la toxicité élevée. Plus d'hépatotoxicité avec NVP qu'avec EFV.
B	d4T + 3TC + NVP BID	387	170	4,7 log ₁₀	65	21	
C	d4T + 3TC + EFV	400	190	4,7 log ₁₀	70	16	
D	d4T + 3TC + EFV + NVP	209	190	4,7 log ₁₀	63	30	

Echo¹⁵²

Bras	Régime thérapeutique	N	Médiane CD4	Médiane CV	% sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	TDF / FTC + RPV	346	240	5 log ₁₀	83	2	La non-infériorité de la rilpivirine est démontrée à 48 semaines. RPV a été associée à moins d'abandons pour effets indésirables et à plus d'échecs virologiques, surtout lorsque la charge virale était > 100 000 copies/ml à l'entrée dans l'étude.
B	TDF + FTC + EFV	344	257	5 log ₁₀	83	7	

Thrive¹⁵³

Bras	Régime thérapeutique	N	Médiane CD4	Médiane CV	% sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	2 INTI + RPV	340	263	5 log ₁₀	86	3	La non-infériorité de la rilpivirine est démontrée à 48 semaines. RPV a été associée à moins d'abandons pour effets indésirables et à légèrement plus d'échecs virologiques.
B	2 INTI + EFV	338	263	5 log ₁₀	82	7	

Star¹⁵⁴ (résultats à 96 semaines)

Bras	Régime thérapeutique	N	Moyenne CD4	Moyenne CV	% sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	TDF/ FTC/RPV QD	394	396	4,8 log ₁₀	78	3	La non-infériorité de la rilpivirine est démontrée à 48 et à 96 semaines. RPV a été associée à moins d'abandons pour effets indésirables et à légèrement plus d'échecs virologiques.
B	TDF/FTC/EFV	392	385	4,8 log ₁₀	72	11	

ACTG 5142^{110, 135} (résultats à 96 semaines)

Bras	Régime thérapeutique	N	Médiane CD4	Médiane CV	% sujets ARN VIH < 200 (ITT)	% sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	2 INTI + EFV	250	195	4,8 log ₁₀	93	89	18	Davantage de patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux auront une charge virale inférieure à 50 copies, à 96 semaines, et connaîtront une plus longue période de traitement sans échec virologique avec EFV qu'avec 2 INTI + LPV/r. Meilleure remontée des CD4 et moins de résistance avec LPV/r.
B	2 INTI + LPV/r	253	190	4,8 log ₁₀	86	77	18	
C	EFV + LPV/r	240	189	4,8 log ₁₀	92	83	18	

ACTG 5202^{114, 145} (résultats à 96 semaines)

Bras	Régime thérapeutique	N	Médiane CD4	Médiane CV	% absence d'échec virologique	commentaires
A	ABC/3TC+ EFV	465	225	4,7 log ₁₀	85,3	Chez les patients dont la charge virale était > 100 000 copies/ml à leur entrée dans l'étude, l'échec virologique était retardé et la tolérance était meilleure avec le TDF/FTC qu'avec l'ABC/3TC.
B	TDF/FTC + EFV	464	234	4,7 log ₁₀	89,8	
C	ABC/3TC + ATV/r	463	236	4,6 log ₁₀	84,3	Chez les patients dont la charge virale était < 100 000 copies/ml à leur entrée dans l'étude, le temps avant l'échec virologique était similaire avec le TDF/FTC et le ABC/3TC. Au total, le temps avant l'échec virologique était similaire lorsque l'on comparait les troisièmes agents EFV ou ATV/r.
D	TDF/FTC + ATV/r	465	224	4,7 log ₁₀	89	

STARTMRK¹⁴⁷ (résultats à 240 semaines)

Bras	Régime thérapeutique	N	Moyenne CD4	Moyenne CV	% sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	TDF + FTC + RAL	281	219	5 log ₁₀	71	5	RAL non inférieur à EFV lorsque combiné avec traitement de fond TDF + FTC. Meilleure tolérance menant à une supériorité du raltégravir à 240 semaines.
B	TDF + FTC + EFV	282	217	5 log ₁₀	61.3	10	

ACTG 5257¹⁶⁹ (résultats à 96 semaines)

Bras	Régime thérapeutique	N	Médiane CD4	Médiane CV	% sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	TDF +FTC +RAL	603	304	4,7 log ₁₀	80	1	Le RAL, le DRV/r et l'ATV/r sont équivalents pour l'efficacité virologique lorsqu'ils sont administrés avec le TDF + FTC. L'ATV/r est moins bien toléré que le DRV/r. En combinant l'efficacité virologique et la tolérance, le RAL est supérieur aux régimes d'IP/r et le DRV/r est supérieur à l'ATV/r.
B	TDF +FTC +DRV/r	601	310	4,6 log ₁₀	73	5	
C	TDF +FTC +ATV/r	605	309	4,6 log ₁₀	63	16	

Gilead 102^{146, 182} (résultats à 144 semaines)

Bras	Régime thérapeutique	N	Médiane CD4	Médiane CV	% sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	TDF/FTC/ELV/c	348	376	4,75 log ₁₀	80	6	TDF/FTC/ELV/c est non inférieur à
B	TDF/FTC/EFV	352	383	4,78 log ₁₀	75	8	TDF/FTC/EFV et constitue une autre option de coformulation en un seul comprimé pour les patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux.

Gilead 103^{181, 404} (résultats à 144 semaines)

Bras	Régime thérapeutique	N	Moyenne CD4	Médiane CV	% sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	TDF/FTC/ELV/c	353	364	4,88 log ₁₀	78	6	TDF/FTC/ELV/c est non inférieur à
B	TDF/FTC+ ATV/r	355	375	4,86 log ₁₀	75	9	TDF/FTC + ATV/r et est bien toléré après 144 semaines.

Spring 2^{117, 405} (résultats à 96 semaines)

Bras	Régime thérapeutique	N	Moyenne CD4	Médiane CV	% sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	DTG + 2 INTI	353	364	4,88 log ₁₀	80	3	DTG + 2 INTI est non inférieur à RAL + 2 INTI.
B	RAL + 2 INTI	355	375	4,86 log ₁₀	75	4	Moins de résistance à l'échec avec DTG.

Single¹⁸⁵

Bras	Régime thérapeutique	N	Médiane CD4	Médiane CV	% sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	ABC/3TC +DTG	414	335	4,67 log ₁₀	88	2	ABC/3TC +DTG est supérieur, à 48 semaines, à TDF/FTC/EFV, est mieux toléré et n'a pas produit de résistance à l'échec.
B	TDF/FTC/EFV	419	339	4,70 log ₁₀	81	10	

Flamingo¹¹⁶

Bras	Régime thérapeutique	N	Médiane CD4	Médiane CV	% sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	2 INTI + DTG	242	390	4,49 log ₁₀	90	1	2 INTI+DTG est supérieur, à 48 semaines, à 2 INTI+ DRV/r, est mieux toléré et aucun des régimes n'a produit de résistance à l'échec.
B	2 INTI+ DRV/r	242	400	4,48 log ₁₀	83	4	

Abréviations : 3TC : lamivudine ; ABC : abacavir ; ARN : acide ribonucléique ; ATV/r : atazanavir/ritonavir ; ATV : atazanavir ; CV : charge virale ; d4T : stavudine ; DRV : darunavir ; DTG : dolutégravir ; EFV : éfavirenz ; ELV/c : elvitegravir/cobicistat ; FPV : fosamprenavir ; FTC : emtricitabine ; INTI : Inhibiteurs nucléosidiques ; ITT : en intention de traitement ; log₁₀ : logarithme de base 10 ; LPV : lopinavir ; NVP : névirapine ; RAL : raltégravir ; RPV : rilpivirine ; SQV : saquinavir ; TDF : ténofovir ; TG : triglycérides ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau 10. Résumé d'études sur les modifications de la thérapie en cas d'échec virologique

Changement de traitement après échec virologique Traitement avec IP et INTI ou INI après échec à INNTI chez les patients n'ayant jamais pris d'IP et d'INI						
Étude	Traitements comparés	Étude contrôlée	N. de sujets	Durée	Conclusions principales	Commentaires
Boyd Second-line ³³⁰	LPV/r 400/100 mg BID + 2 ou 3 INTI Ou LPV/r 400/100 mg BID + RAL 400 mg BID	Oui	558	48 sem.	Après un échec à un premier régime thérapeutique à base de 2 INTI + 1 INNTI, l'association de LPV/r + RAL (82,6 % CV < 50 copies) a une efficacité non inférieure à l'association de LPV/r + INTI (80,8 % CV < 50 copies) et résulte en certains bénéfices cliniques au regard des CD4, des marqueurs hématologiques et de la densité osseuse ³³² .	Les résultats de l'étude valident les recommandations de l'OMS s'adressant aux pays non développés d'utiliser un IP/r et des INTI pour le traitement de l'échec à un INNTI.
Paton EARNEST ³³¹	LPV/r 400/100 mg BID + 2 INTI Ou LPV/r 400/100 mg BID + RAL 400 mg BID Ou LPV/r 400/100 mg BID	Oui	1 277	96 sem.	Après un échec à un premier régime thérapeutique à base de 2 INTI + 1 INNTI, excellente efficacité clinique de LPV/r + 2 INTI (74 % CV < 50 copies) et	Étude menée dans un contexte clinique africain.

Changement de traitement après échec virologique Traitement avec IP et INTI ou INI après échec à INNTI chez les patients n'ayant jamais pris d'IP et d'INI						
					de LPV/r + RAL (73 % CV < 50 copies) avec gain similaire de CD4 et faible incidence de résistance. Moins bonne efficacité (44 % CV < 50 copies) et plus de résistance avec la monothé- rapie au LPV/r.	

Changement de traitement après échec virologique Traitement avec IP potentialisé sans INNTI et sans enfuvirtide après échec à IP						
Études	Traitements comparés	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Conclusions principales	Commentaires
Elston CONTEXT ³³⁶	2 INTI + FPV/r 1 400/200 mg DIE 2 INTI + FPV/r 700/100 mg BID 2 INTI + LPV/r 400/100 mg BID	Oui	315	48 sem.	↓ CV moins importante avec FPV/r qu'avec LPV/r, mais proportion similaire de sujets ayant des CV < 400 et < 50.	Échec à au moins un IP, sujets ayant déjà pris ou non des INNTI. Résultats sous-optimaux avec FPV/r DIE chez les patients déjà traités.
Cohen BMS 043 ³³⁵	2 INTI + ATV 400 mg DIE 2 INTI + LPV/r 400/100 mg BID	Oui	290	24 sem.	Activité antivirale inférieure pour ATV (CV : - 1,67 log vs - 2,11 log ; CD4 : + 94 vs + 121).	Au moins un échec à un IP. Meilleur profil lipidique avec ATV.
Johnson BMS 045 ⁴⁰⁶	TDF + 1 INTI + LPV/r 400/100 mg BID TDF + 1 INTI + ATV/r 300/100 mg DIE TDF + 1 INTI + ATV/SQV 400/1200 mg DIE	Oui	358 ATV/r : 120 LPV/r : 123	48 sem.	Activité antivirale similaire pour ATV/r et LPV/r (CV : - 1,93 log vs - 1,87 log ; CD4 : + 110 vs + 121).	Au moins deux échecs antérieurs. ATV/SQV moins efficace que LPV/r.
Dragsted MAX-CMIN II ³³⁷	2 INTI + LPV/r 400/100 mg BID 2 INTI + SQV/r 1 000/100 mg BID	Oui	324	48 sem.	Plus d'abandons du traitement et d'échecs thérapeutiques dans le bras SQV (30 % vs 14 % ; p = 0,001).	Au départ, 32 % des sujets en échec à IP.

Traitement avec IP/r avec ou sans INNTI et sans enfuvirtide après échec à INTI, IP ou INNTI						
Étude	Traitements comparés	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Conclusions principales	Commentaires
Valdez Madruga TITAN ³³⁸	TFO + LPV/r 400/100 mg BID TFO + DRV/r 600/100 mg BID	Oui	595	48 sem.	Plus de patients CV < 400 avec DRV/r qu'avec LPV/r (77 % vs 68 %).	Taux de 40 % des sujets déjà traités avec deux classes et de 47 % des sujets déjà traités avec trois classes d'antirétroviraux. Moins de résistance sélectionnée à l'échec avec DRV/r.

Changement de traitement après échec virologique Échec avancé (aux trois classes de médicaments)						
Étude	Traitements comparés	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Conclusions principales	Commentaires
TORO 1 et 2 (Phase III) ^{339, 340}	Régime optimisé avec ou sans ENF	Oui	1 013	24 sem.	Meilleure réponse avec ENF : ↓ CV = 1,55 log vs 0,70 log ; CD4 = + 71 vs + 35.	CV initiale > 5 000. Prédicteurs de la réponse ⁴⁰⁷ : CD4 initiaux > 100 ; CV initiale < 100 000 ; Médicaments utilisés < 10 ; Médicaments actifs dans le régime optimisé ≥ 2. Résultats soutenus jusqu'à 96 semaines ⁴⁰⁸ . Coût élevé.
Hicks Resist I et II (Phase III) ³⁴¹	Régime optimisé avec TPV/r 500/200 mg BID vs autre IP/r (comparateur)	Oui	1 483	48 sem.	TPV/r supérieur à IP comparateur : ↓ CV 1 log = 33,65 % vs 15,3 % ; CV < 50 = 22,8 % vs 10,2 % ; CD4 = + 45 vs + 21. Plus d'effets indésirables et d'anomalies AST/ALT/cholestérol/TG degré 3-4 dans le bras TPV/r.	Contrôle virologique supérieur si ENF (ou autre ARV actif) co-administré.

Changement de traitement après échec virologique Échec avancé (aux trois classes de médicaments)						
Étude	Traitements comparés	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Conclusions principales	Commentaires
Clotet Power I et II (Phase IIB) ³⁴²	Régime optimisé avec DRV/r à différentes doses BID vs autre IP/r (IP/r comparateur)	Oui	255	48 sem.	DRV/r supérieur à IP/r comparateur : CV = - 1,63 log vs - 0,35 log ; CV < 50 = 45 % vs 10 % ; CD4 = + 102 vs + 19. Effets indésirables similaires.	Contrôle virologique supérieur si ENF (ou autre ARV actif) co-administré.
Madrugá/ Lazzarin DUET 1 et 2 (Phase 3) ^{343, 344}	ETR vs placebo, + régime optimisé comprenant DRV, INTI, avec ou sans ENF	Oui	1 202	48 sem.	Succès à sem. 24. CV < 50 : ETR = 59 %, placebo = 42 % ; si ENF de novo + ETR : 67 %.	De 46 à 58 % avaient un score de sensibilité phénotypique ≤ 1. Réponse réduite à compter de trois mutations associées à la résistance à ETR. Arrêts dus à éruptions cutanées : 2 %.
Gulick Motivate 1 et 2 ¹²	Régime optimisé, de 3 à 6 ARV au choix du chercheur, avec ou sans MVC (BID ou DIE)	Oui	1 076	48 sem.	CV < 50 : MVC BID = 46,8 %, MVC DIE = 41,8 %, placebo = 16,1 %.	Virus R5 seulement. Test de tropisme requis. Innocuité comparable à celle du placebo.

Changement de traitement après échec virologique Échec avancé (aux trois classes de médicaments)						
Étude	Traitements comparés	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Conclusions principales	Commentaires
Steigbigel Benchmrk 1 ³⁴⁷	Régime optimisé au choix du chercheur, avec ou sans RAL	Oui	350	96 sem.	Succès à la sem 48. CV < 50 : RAL = 65 %, placebo = 31 % ; si ENF + DRV <i>de novo</i> + RAL : 89 % (vs 68 % placebo).	Innocuité comparable à celle du placebo.
Steigbigel Benchmrk 2 ³⁴⁷	Régime optimisé au choix du chercheur, avec ou sans RAL	Oui	351	96 sem.	Succès à la sem. 48. CV < 50 : RAL = 60 %, placebo = 34 % ; si ENF et DRV <i>de novo</i> + RAL : 89 % (vs 68 % placebo).	Innocuité comparable à celle du placebo.

Changement de traitement après échec virologique Échec avancé (aux trois classes de médicaments)						
Étude	Traitements comparés	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Conclusions principales	Commentaires
Yazdan-panah TRIO ³⁴⁸	DRV, ETR, RAL, avec régime optimisé au choix du chercheur, comprenant possiblement des INTI et ENF	Non	103	24 sem.	Succès à la sem. 24. CV < 50 : 90 % ; CD4 : + 99. Bien toléré.	
Cahn Sailing ³⁴⁹	Régime optimisé au choix du chercheur, avec DTG 50 mg DIE ou RAL 400 mg BID chez les sujets n'ayant jamais pris d'INI	Oui	715	48 sem.	Succès à la sem. 48. CV < 50 : DTG = 71 %, RAL = 64 %. Pas de différences entre les deux bras si DRV pleinement actif dans le régime optimisé.	Moins de résistance aux intégrases à l'échec avec DTG qu'avec RAL.
Eron Viking-3 ³⁵⁰	Régime optimisé au choix du chercheur, avec au moins un médicament actif et DTG 50 mg BID chez les sujets n'ayant jamais pris de DTG mais montrant une résistance aux INI et à deux autres classes d'ARV	Non	183	24 sem.	Succès à la sem. 24. CV < 50 : DTG = 69 %.	Moins bonne réponse clinique si mutation au codon 148 de l'intégrase additionnée à d'autres mutations du gène de l'intégrase.

Abréviations : ALT : alanine aminotransferase ; ARV : antirétroviraux ; AST : aspartate transaminase ; ATV : atazanavir ; CV : charge virale ; DRV : darunavir ; DTG : dolutégravir ; EFV : éfavirenz ; ENF : enfuvirtide ; ETR : étravirine ; FPV : fosamprenavir ; INTI : inhibiteurs nucléosidiques ; INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques ; INI : inhibiteurs de l'intégrase ; IP : inhibiteurs de la protéase ; LPV : lopinavir ; MVC : maraviroc ; OMS : Organisation mondiale de la Santé ; RAL : raltégravir ; SQV : saquinavir ; TDF : ténofovir ; TPV : tipranavir ; TFO : traitement de fond optimisé ; TG : triglycérides.

Tableau 11. Principales caractéristiques des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

NOM GÉNÉRIQUE	Abacavir	Didanosine	Emtricitabine	Lamivudine	Stavudine	Ténofovir	Zidovudine
ABRÉVIATION	ABC	ddi	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV
NOM COMMERCIAL	Ziagen ^{MD}	Videx ^{MD}	Truvada ^{MD}	3TC ^{MD} Apo-lamivudine Auro-lamivudine Heptovir ^{MD}	Zerit ^{MD}	Viread ^{MD}	Retrovir ^{MD}
PRÉSENTATION	Comprimé de 300 mg Solution buvable de 20 mg/ml	Capsules de 125, 200, 250 et 400 mg	Offerte seulement en combinaison emtricitabine 200 mg dans Truvada ^{MD***} Atripla ^{MD} Complera ^{MD} Stribild ^{MD}	Comprimés de 100, 150 et 300 mg Solution buvable de 10 mg/ml	Capsules de 15, 20, 30 et 40 mg	Comprimé de 300 mg	Capsule de 100 mg Solution buvable de 10 mg/ml Solution injectable 10 mg/ml
COÛT MENSUEL APPROXIMATIF	396,38 \$ 103,26 \$/bouteille	205,37 \$ Posologie 250 mg DIE 329,25 \$ Posologie 400 mg DIE		167,43 \$ 72,93 \$/bouteille	271,61 \$ Posologie 30 mg BID 281,54 \$ Posologie 40 mg BID	518,67 \$	315,99 \$ 44,94 \$/bouteille
POSOLOGIE RECOMMANDÉE POUR L'ADULTE	300 mg BID ou 600 mg DIE Kivexa ^{MD*} : 1 co DIE 661,99 \$/mois Trizivir ^{MD**} : 1 co BID	Poids < 60 kg : 250 mg DIE Poids ≥ 60 kg : 400 mg DIE	1 co DIE	Poids ≥ 50 kg : 150 mg BID ou 300 mg DIE Poids < 50 kg : 2 mg/kg BID Kivexa ^{MD*} :	Poids ≥ 60 kg : 40 mg BID Poids < 60 kg : 30 mg BID	300 mg DIE Truvada ^{MD*} : 1 co DIE 783,06 \$/mois	600 mg/jour (6 capsules divisées en 2 ou 3 prises) Combivir ^{MD****} : 1 co BID 156,62 \$/mois

NOM GÉNÉRIQUE	Abacavir	Didanosine	Emtricitabine	Lamivudine	Stavudine	Ténofovir	Zidovudine
	998,88 \$/mois			1 co DIE 661,99 \$/mois Trizivir ^{MD**} : 1 co BID 998,88 \$/mois Combivir ^{MD****} : 156,62 \$/mois			Trizivir ^{MD**} : 1 co BID 998,88 \$/mois
AJUSTEMENT POSOLOGIQUE	Ajuster selon la fonction hépatique.	Ajuster selon la fonction rénale, les interactions médicamenteuses et le poids.	Ajuster selon la fonction rénale.	Ajuster selon la fonction rénale et le poids.	Ajuster selon la fonction rénale et le poids.	Ajuster selon la fonction rénale.	Ajuster si insuffisance rénale grave.
PRISE	Avec ou sans nourriture.	À jeun, idéalement 1,5 heure avant ou 2 heures après un repas.	Avec ou sans nourriture.	Avec ou sans nourriture.	Avec ou sans nourriture.	Avec ou sans nourriture.	Avec ou sans nourriture. Éviter les repas riches en gras, car ils peuvent faire diminuer de 50 % l'absorption de zidovudine ; conséquences cliniques inconnues.
EFFETS INDÉSIRABLES	Généralement bien tolérée. Effet dermatologique : éruptions cutanées, avec ou sans prurit. Faire préalablement le	Effet neurologique : neuropathies périphériques. Effets gastro-intestinaux : nausées,	Généralement bien tolérée. Effets dermatologiques : éruptions cutanées,	Généralement bien tolérée. Effets hématologiques : anémie, neutropénie (surtout lorsqu'elle est	Effets neurologiques : neuropathies périphériques. De rares cas font état de faiblesses neuromusculaires dont l'intensité	Généralement bien tolérée. Effets rénaux : insuffisance rénale et syndrome de Fanconi (dysfonction	Effets surtout au début du traitement : nausées, céphalées, insomnie, asthénie, anorexie, vomissements.

NOM GÉNÉRIQUE	Abacavir	Didanosine	Emtricitabine	Lamivudine	Stavudine	Ténofovir	Zidovudine
EFFETS INDÉSIRABLES	dépistage de l'allèle HLA-B*5701 pour déterminer le risque d'hypersensibilité si test positif. Hypersensibilité (5-8 %) : atteinte multisystémique ; présence d'au moins deux symptômes de deux systèmes différents, parmi les groupes suivants : 1) éruption cutanée, avec ou sans prurit ; 2) fièvre ; 3) symptômes constitutionnels : fatigue intense, myalgie/arthralgie, malaise général ; 4) symptômes digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales ;	anorexie, diarrhée. Effets pancréatiques : ↑ amylases et lipases, pancréatites. Effets hépatiques : ↑ transaminases, hépatites, stéatoses hépatiques. Des cas d'hypertension portale (parfois avec varices œsophagiennes) ont été associés à la didanosine chez des patients qui ont eu des expositions prolongées à ce médicament. Toxicité mitochondriale pouvant expliquer certaines des manifestations ci-haut mentionnées et possibilité d'acidose	pigmentation des paumes et des plantes des pieds. Effets hépatiques : cas d'exacerbation de l'hépatite B observés chez les personnes porteuses de l'hépatite B qui ont cessé l'emtricitabine.	associée à la zidovudine). Effets pancréatiques : ↑ amylases et lipases, pancréatites observées surtout en pédiatrie. Effets hépatiques : cas d'exacerbation de l'hépatite B observés chez les personnes porteuses de l'hépatite B qui ont cessé la lamivudine.	augmente rapidement et qui rappellent les signes cliniques du syndrome de Guillain-Barré. Effets hépatiques : ↑ transaminases hépatiques, hépatites, stéatoses hépatiques. Effets hématologiques : macrocytose et, rarement, anémie, neutropénie et thrombocytopénie. Effets pancréatiques : ↑ amylases et lipases, pancréatite. Effets métaboliques : ↑ triglycérides et cholestérol total.	tubulaire proximale caractérisée par la perte rénale de phosphore, de glucose et de protéines de petite taille). Insuffisance rénale aigüe et chronique également rapportées. L'utilisation concomitante des IP a été associée à une augmentation des effets rénaux du ténofovir. Hypophosphatémie : le ténofovir peut entraîner une hypophosphatémie avec conséquence clinique inconnue. La phosphaturie peut évoquer un rôle du ténofovir dans la dysfonction tubulaire	Effets hématologiques : macrocytose, neutropénie, anémie, thrombocytopénie. Effet dermatologique : pigmentation des ongles et de la peau, plus particulièrement chez les personnes de race noire. Effet musculaire : myopathie. Toxicité mitochondriale pouvant expliquer certaines des manifestations ci-haut mentionnées et possibilité d'acidose lactique. Effet corporel : lipoatrophie.

NOM GÉNÉRIQUE	Abacavir	Didanosine	Emtricitabine	Lamivudine	Stavudine	Ténofovir	Zidovudine
EFFETS INDÉSIRABLES	5) symptômes respiratoires : maux de gorge, essoufflement, toux. Cesser définitivement l'abacavir si réaction d'hypersensibilité et ne jamais réintroduire l'abacavir. Effet cardiovasculaire : possible ↑ du risque d'infarctus du myocarde, surtout si multiples facteurs de risque cardiovasculaire et début récent dans les six premiers mois d'utilisation de l'abacavir. Effet observé dans des cohortes observationnelles. D'autres études à répartition aléatoire ainsi qu'une méta-analyse faite par	lactique. Effet corporel : lipoatrophie. Risque de toxicité plus important si associée à la stavudine. Association didanosine et stavudine contre-indiquée. Effet cardiovasculaire : possible ↑ du risque d'infarctus du myocarde observé dans une cohorte observationnelle. Effet ophtalmologique : névrite optique.			Toxicité mitochondriale expliquant plusieurs des manifestations ci-haut mentionnées ainsi que l'acidose lactique. Effet corporel : lipoatrophie. Risque de toxicité plus important si elle est associée à la didanosine. Association didanosine et stavudine contre-indiquée.	proximale (Fanconi). Effet dermatologique : éruptions cutanées rares mais possibles. Effet osseux : diminution de la densité osseuse observée au niveau lombaire et au niveau des hanches. Effet hépatique : cas d'exacerbation de l'hépatite B observés chez les personnes porteuses de l'hépatite B qui ont cessé le ténofovir.	Toxicité hépatique : stéatose hépatique également observée.

NOM GÉNÉRIQUE	Abacavir	Didanosine	Emtricitabine	Lamivudine	Stavudine	Ténofovir	Zidovudine
	la FDA n'ont pas permis de faire cette même observation. Voir la section 7.2.1.1.						

* Le Kivexa^{MD} : combinaison de lamivudine 300 mg et d'abacavir 600 mg.

** Le Trizivir^{MD} : combinaison de zidovudine 300 mg, de lamivudine 150 mg et d'abacavir 300 mg.

*** Le Truvada^{MD} : combinaison de ténofovir 300 mg et d'emtricitabine 200 mg.

**** Le Combivir^{MD} : combinaison de zidovudine 300 mg et de lamivudine 150 mg.

Tableau 12. Principales caractéristiques des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

NOM GÉNÉRIQUE	Delavirdine	Éfavirenz	Étravirine	Névirapine	Rilpivirine
ABRÉVIATION	DLV	EFV	ETV	NVP	RPV
NOM COMMERCIAL	Rescriptor ^{MD}	Sustiva ^{MD} Auro- éfavirenz Mylan- éfavirenz Teva-éfavirenz	Intelence ^{MD}	Viramune ^{MD} Auro-névirapine Mylan-névirapine PMS-névirapine Teva-névirapine	Edurant ^{MD}
PRÉSENTATION	Comprimé de 100 mg	Capsules de 50, 100 et 200 mg Comprimé de 600 mg	Comprimé de 100 mg	Comprimé de 200 mg	Comprimé de 25 mg
COÛT MENSUEL APPROXIMATIF	248,40 \$/mois	424,92 \$/mois Génériques : 229,26\$/mois	654,00 \$/mois	294,90 \$/mois Génériques : 123,46\$/mois	413,91 \$/mois
POSOLOGIE RECOMMANDÉE POUR L'ADULTE	400 mg TID ou 600 mg BID	600 mg DIE Atripla ^{MD*} 1 co DIE 1 165,41 \$/mois	200 mg BID	200 mg DIE pendant 14 jours ; par la suite, 200 mg BID ou 400 mg XR DIE	25 mg DIE Complera ^{MD**} 1 co DIE 1 176,68 \$/mois
AJUSTEMENT POSOLOGIQUE	Ajuster selon les interactions.	Ajuster selon les interactions.	Ajuster selon les interactions.	Si une réaction cutanée se produit durant les 14 premiers jours de traitement : ne pas augmenter la dose avant la résolution des symptômes.	

NOM GÉNÉRIQUE	Delavirdine	Éfavirenz	Étravirine	Névirapine	Rilpivirine
PRISE	Avec ou sans nourriture. La dissolution des comprimés dans 90 ml (3 oz) d'eau ou de jus acide augmente l'absorption de la delavirdine.	Avec ou sans nourriture. Au coucher ou plus tôt dans la soirée en cas de trop forte somnolence le matin. Les aliments gras doivent être évités, car ils font augmenter la biodisponibilité de 50 % et le risque d'effets indésirables.	Avec de la nourriture (sans nourriture : ↓ SSC d'environ 50 %).	Avec ou sans nourriture.	Avec de la nourriture. 533 kcal pour Edurant. 390 kcal pour le Complera.
EFFETS INDÉSIRABLES		Effets sur le système nerveux central : étourdissements, somnolence, rêves bizarres. Ces effets apparaissent quelques heures après la première prise et durent généralement quelques heures. Ils disparaissent habituellement progressivement dans les deux à quatre semaines qui suivent. Cependant, ils persistent chez certains patients. Ces effets ont été associés à la concentration plasmatique plus élevée de l'éfavirenz pouvant être due, entre autres, à des variations génétiques dans le métabolisme de l'éfavirenz. Des effets indésirables de nature psychiatrique tels que dépression, anxiété et idées suicidaires ont été rapportés avec une fréquence accrue dans les études de cohortes observationnelles. Effet dermatologique :	Effet dermatologique : éruptions cutanées apparaissant généralement dans les premières semaines et disparaissant graduellement par la suite. Rarement la réaction peut être plus sévère et l'étravirine doit être cessée. Si fièvre, atteinte des muqueuses ou effets systémiques : arrêt de l'étravirine et consultation médicale immédiate.	Hypersensibilité : éruptions cutanées accompagnées de symptômes constitutionnels tels que fièvre, arthralgie, myalgie ou lymphadénopathie, et atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopénie, neutropénie ou dysfonction rénale. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont été signalés. Consultation médicale d'urgence. Effets hépatiques : ↑ enzymes hépatiques, hépatites (plus fréquentes chez les femmes chez qui la numération des CD4 est > 250 au début du traitement et chez les hommes chez qui la numération est > 400). On recommande un suivi des enzymes hépatiques toutes les 2 semaines pendant les 18 premières semaines de traitement.	Généralement bien tolérée. Effet dermatologique : éruptions cutanées apparaissant généralement dans les premières semaines et disparaissant graduellement par la suite. Rarement la réaction peut être plus sévère et la rilpivirine doit être cessée. Si fièvre, atteinte des muqueuses ou effets systémiques : arrêt de la rilpivirine et consultation médicale immédiate. Des effets généraux et des effets sur le système nerveux central ont également été observés, mais peu fréquemment.

NOM GÉNÉRIQUE	Delavirdine	Éfavirenz	Étravirine	Névirapine	Rilpivirine
		éruptions cutanées apparaissant généralement dans les premières semaines et disparaissant graduellement par la suite. Rarement la réaction peut être plus sévère et l'éfavirenz doit être cessé. Si fièvre, atteinte des muqueuses ou effets systémiques : arrêt de l'éfavirenz et consultation médicale immédiate. Effets métaboliques : ↑ triglycérides et du cholestérol total. Effet hépatique : insuffisance hépatique, surtout chez des patients présentant des maladies hépatiques préexistantes. Éviter si possible chez la femme enceinte (particulièrement pendant le premier trimestre de la grossesse).			

* Atripla^{MD} : combinaison de ténofovir 300 mg, d'emtricitabine 200 mg et d'éfavirenz 600 mg.

** Complera^{MD} : combinaison de ténofovir 300 mg, d'emtricitabine 200 mg et de rilpivirine 25 mg.

Tableau 13. Principales caractéristiques des inhibiteurs de la protéase

NOM GÉNÉRIQUE	Atazanavir	Darunavir	Fosamprenavir	Indinavir
ABRÉVIATION	ATV	DRV	FPV	IDV
NOM COMMERCIAL	Reyataz ^{MD}	Prezista ^{MD}	Telzir ^{MD}	Crixivan ^{MD}
PRÉSENTATION	Capsules de 150, 200 et 300 mg	Comprimés de 75, 600 et 800 mg	Comprimé de 700 mg Solution buvable de 50 mg/ml Conserver la solution buvable au réfrigérateur ou à la température ambiante (< 25 °C). Elle doit être jetée 28 jours après l'ouverture.	Capsule de 400 mg Conserver les capsules dans leur contenant original avec les dessicatifs.
COÛT MENSUEL APPROXIMATIF	648,00 \$/mois Posologie 300 mg DIE 651,87 \$/mois Posologie de 400 mg DIE	586,15 \$ /mois Posologie de 800 mg DIE 877,62 \$/mois Posologie de 600 mg BID	471,52 \$/mois 126,27 \$/bouteille	484 \$
POSOLOGIE RECOMMANDÉE POUR L'ADULTE	400 mg DIE ou 300 mg + RTV 100 mg DIE	800 mg + RTV 100 mg DIE* ou 600 mg + RTV 100 mg BID	700 mg + RTV 100 mg BID ou 1 400 mg + RTV 200 mg DIE**	800 mg TID ou 800 mg BID + RTV 100 mg BID
AJUSTEMENT POSOLOGIQUE	Ajuster selon la fonction hépatique et les interactions médicamenteuses.	Prudence en cas d'insuffisance hépatique.	Ajuster selon la fonction hépatique et les interactions médicamenteuses.	Prudence en cas d'insuffisance hépatique.
PRISE	Avec de la nourriture. En même temps que le ritonavir si prescrit avec ce dernier.	Avec de la nourriture En même temps que le ritonavir	Comprimés : avec ou sans nourriture Solution buvable : à jeun	À jeun ou avec une collation légère. Prendre beaucoup de liquide (au moins 1,5 l/jour) pour éviter les néphrolithiases.
EFFETS INDÉSIRABLES	Effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhée, douleurs abdominales. Effets hépatiques : ↑ bilirubine indirecte (non conjuguée), surtout lorsque l'atazanavir est combiné au ritonavir. Habituellement	Effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhée. Effets métaboliques : ↑ triglycérides et cholestérol.	Effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhée. Effets métaboliques : ↑ triglycérides et cholestérol.	Effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhée, dysgueusie. Effets métaboliques : ↑ triglycérides et

NOM GÉNÉRIQUE	Atazanavir	Darunavir	Fosamprénavir	Indinavir
	asymptomatique et réversible à l'arrêt de l'atazanavir. Plus rarement, jaunisse et ictère. Rares cas de cholélithiases avec cristaux d'atazanavir rapportés. Effets cardiovasculaires : possibilité de prolongation de l'intervalle PR et bloc AV. Effets rénaux : cas de néphrolithiases avec cristaux d'atazanavir rapportés. Insuffisance rénale chronique rapportée dans les cohortes observationnelles. Effets métaboliques : ↑ triglycérides et cholestérol possible lorsqu'il est associé au ritonavir. Effet dermatologique : éruptions cutanées possibles.	Effet hépatique : cas d'hépatite signalés surtout chez les patients porteurs de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Effet dermatologique : éruption cutanée possible. Réaction grave rarement rapportée. Tout comme les antibiotiques sulfamidés, le darunavir a un groupement arylamine sulfonamide ; il peut être prescrit aux personnes allergiques aux sulfonamides, mais l'apparition de réactions allergiques doit être surveillée étroitement. Le risque d'allergie croisée est théorique et n'a pas été cliniquement démontré.	Effets dermatologiques : éruptions cutanées. Le fosamprénavir a un groupement arylamine sulfonamide et, tout comme pour le darunavir, il existe un risque d'allergie croisée avec les sulfamidés. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés. Effet cardiaque : augmentation du risque d'infarctus du myocarde observée dans les études de cohortes.	cholestérol. Effets rénaux : néphrolithiase ; cas d'insuffisance rénale aiguë et chronique rapportés. Effet hépatique : ↑ bilirubine (asymptomatique). Effets dermatologiques : xérodermie, paronychie, alopecie.

Tableau 13. Principales caractéristiques des inhibiteurs de la protéase (suite)

NOM GÉNÉRIQUE	Lopinavir/r	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir	Tipranavir
ABRÉVIATION	LPV/r	NFV	RTV	SQV	TPV
NOM COMMERCIAL	Kaletra ^{MD}	Viracept ^{MD}	Norvir ^{MD}	Invirase ^{MD}	Aptivus ^{MD}
PRÉSENTATION	Comprimé LPV 200 mg LPV et RTV 50 mg Comprimé pédiatrique LPV 100 mg et RTV 25 mg Solution buvable LPV 80 mg/ml et RTV 20 mg/ml Conserver la solution buvable au réfrigérateur ou à la température ambiante pendant un maximum de 42 jours.	Comprimés de 250 et 625 mg	Comprimé de 100 mg Solution buvable de 80 mg/ml Conserver les capsules au réfrigérateur ou à la température ambiante pendant un maximum de 30 jours. Conserver la solution buvable à la température ambiante.	Capsule dure de 200 mg Comprimé de 500 mg	Capsule de 250 mg Conserver au réfrigérateur ou à la température ambiante pendant un maximum de 60 jours.
COÛT MENSUEL APPROXIMATIF	644 ,19 \$/mois pour la posologie adulte 345,28 \$/bouteille	546,00 \$/mois	43,68 \$ pour 30 comprimés	514,08 \$/mois	990 \$/mois
POSOLOGIE RECOMMANDÉE POUR L'ADULTE	2 co BID ou 4 co DIE ^{***}	1 250 mg BID Intervalle d'au plus quatorze heures entre les deux doses	De 100 à 200 mg DIE, en association avec d'autres IP	1 000 mg + RTV 100 mg BID ou 2 000 mg + RTV 100 mg DIE ^{**} Toujours potentialisé par RTV	500 mg BID + RTV 200 mg BID
AJUSTEMENT POSOLOGIQUE	Prudence en cas d'insuffisance hépatique. Ajuster selon les interactions.	Prudence en cas d'insuffisance hépatique. Ajuster selon les	Prudence en cas d'insuffisance	Prudence en cas d'insuf-	Prudence en cas d'insuffisance hépatique. Ajuster selon les

NOM GÉNÉRIQUE	Lopinavir/r	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir	Tipranavir
		interactions.	hépatique. Ajuster selon les interactions.	finance hépatique. Ajuster selon les interactions.	interactions.
PRISE	Comprimés : avec ou sans nourriture. Solution buvable : avec de la nourriture.	Avec repas complet (> 500 kcal, ≥ 20 % gras).	Avec de la nourriture. La solution buvable contient 43 % d'alcool.	Avec de la nourriture.	Avec de la nourriture.
EFFETS INDÉSIRABLES	Effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhée. Effets métaboliques : ↑ triglycérides et cholestérol. Effets pancréatiques : ↑ amylases et lipases ; cas de pancréatites dues à l'hypertriglycémie rapportés. Effets cardiovasculaires : augmentation du risque d'infarctus du myocarde observée dans les études de cohortes (voir texte page 32). Allongement de l'intervalle PR avec bloc auriculoventriculaire et allongement de l'intervalle QT rapportés post-commercialisation, sans lien réel de causalité avec le Kaletra^{MD} toutefois. Effet dermatologique : éruptions cutanées possibles.	Effet gastro-intestinal : diarrhée. Effet dermatologique : risque d'une réaction allergique.	Effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhée, anorexie, dysgueusie. Effets métaboliques : ↑ triglycérides et cholestérol. Effets hépatiques : augmentation des enzymes hépatiques et cas d'hépatite rapportés. Effets pancréatiques : ↑ amylases et lipases, et cas de pancréatites dues à l'hypertriglycémie rapportés. Effet neurologique : paresthésies péri-buccales et périphériques	Effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhée. Effet cardiaque : allongement de l'intervalle QT. Effets hépatiques : augmentation des enzymes hépatiques et hépatite possible.	Effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhée. Effet hépatique : cas d'hépatites rapportés, plus particulièrement chez les porteurs de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Effets métaboliques : ↑ triglycérides et cholestérol. Effet vasculaire : cas d'hémorragie intracrânienne rapportés. Utiliser avec prudence ou éviter chez les patients présentant des facteurs de risque. Effet dermatologique : risque d'une réaction allergique.

NOM GÉNÉRIQUE	Lopinavir/r	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir	Tipranavir
			(observées surtout lorsque le ritonavir était prescrit à haute dose).		

* La posologie deux fois par jour est recommandée pour les patients ayant déjà suivi une thérapie antirétrovirale et chez qui l'on observe au moins une mutation reliée au darunavir.

** La posologie deux fois par jour est recommandée aux patients ayant déjà suivi une thérapie antirétrovirale et chez qui l'on observe des mutations sur la protéase virale.

*** La posologie deux fois par jour est recommandée pour les patients chez qui l'on observe au moins trois mutations attribuables au lopinavir, les femmes enceintes et les patients qui prennent un médicament pouvant diminuer l'efficacité du Kaletra^{MD}.

Tableau 14. Principales caractéristiques des inhibiteurs d'entrée (IE) et des inhibiteurs de l'intégrase (INI)

NOM GÉNÉRIQUE	Enfuvirtide (IE)	Maraviroc (IE)	Raltégravir (INI)	Dolutégravir (INI)	Elvitégravir (INI)
ABRÉVIATION	ENF	MVC	RAL	DTG	
NOM COMMERCIAL	Fuzeon ^{MD}	Celsentri ^{MD}	Isentress ^{MD}	Tivicay ^{MD}	Stribild ^{MD}
PRÉSENTATION	Fiole de 108 mg	Comprimés de 150 et 300 mg	Comprimé de 400 mg	Comprimé de 50 mg	Comprimé d'elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir 150/150/200/300 mg
Coût	2 385,60 \$	990,00 \$	690,00 \$	555,00 \$ Posologie DIE	1 320,00 \$

NOM GÉNÉRIQUE	Enfuvirtide (IE)	Maraviroc (IE)	Raltégravir (INI)	Dolutégravir (INI)	Elvitégravir (INI)
POSOLOGIE RECOMMANDÉE POUR L'ADULTE	90 mg SC BID	Pour les patients avec VIH tropisme R5 seulement Dose usuelle (si aucune interaction) : 300 mg BID Avec les IP (sauf tipranavir/r) et autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 : 150 mg BID Avec tipranavir/r, névirapine et autres inducteurs faibles du CYP3A4 : 300 mg BID Avec éfavirenz, rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne et autres inducteurs puissants du CYP3A4 (en l'absence d'inhibiteur du CYP3A4) : 600 mg BID	400 mg BID	50 mg DIE ou 50 mg BID Dose BID : ajustement si virus avec résistance prouvée ou soupçonnée sur l'intégrase, ou administration d'éfavirenz, de fosamprénavir, de tipranavir, de phénobarbital ou de phénytoïne	1 co DIE
Ajustement posologique	Aucun ajustement requis	Ajustement selon la fonction rénale et les interactions médicamenteuses	Aucun ajustement requis	Ajustement de la dose dans les cas de résistance et d'interactions médicamenteuses.	Aucun ajustement requis Arrêt du Stribild^{MD} en cas d'altération de la fonction rénale (< 50 ml/min)
PRISE	Injection sous-cutanée (bras, abdomen ou partie antérieure de la cuisse)	Avec ou sans nourriture	Avec ou sans nourriture	Avec ou sans nourriture	Avec de la nourriture

NOM GÉNÉRIQUE	Enfuvirtide (IE)	Maraviroc (IE)	Raltégravir (INI)	Dolutégravir (INI)	Elvitégravir (INI)
EFFETS INDÉSIRABLES	Effets dermatologiques : douleur, malaise ou réaction au site d'injection, nodules et kystes, induration, érythème, prurit et ecchymoses. Effets généraux : insomnie, engourdissement des membres, perte d'appétit et réaction allergique.	Effets gastro-intestinaux : douleur abdominale, perte d'appétit, constipation. Effets généraux : étourdissements, insomnie, pyrexie, infection des voies respiratoires supérieures, toux. Effets dermatologiques et réaction d'hypersensibilité : éruptions cutanées, réaction d'hypersensibilité avec manifestations hépatiques. Effets hépatiques : augmentation des enzymes hépatiques ; cas d'hépatite rapportés, avec ou sans éruption cutanée (réaction d'hypersensibilité). Effet cardiovasculaire : hypotension orthostatique (serait reliée à la dose). Effet musculosquelettique : douleurs articulaires.	Effets généraux : céphalées, fatigue, insomnie. Effets musculosquelettiques : ↑ créatine phosphokinase ; cas de myopathie et de rhabdomyolyse rapportés. Effets dermatologiques : rares cas de réactions cutanées et d'hypersensibilité rapportés.	Effets généraux : céphalées, fatigue, insomnie. Effets dermatologiques : rares cas de réactions cutanées rapportés dans les études cliniques. Effet musculosquelettique : ↑ créatine phosphokinase.	Effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhée. Effets généraux : céphalées, fatigue, insomnie. Effets métaboliques : ↑ triglycérides et cholestérol.

Tableau 15. Posologies des principales combinaisons à base d'IP

Atazanavir	Posologies conseillées
Atazanavir + ritonavir	ATV 300 mg + RTV 100 mg DIE
Atazanavir/r + éfavirenz	Patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux : ATV/RTV 300 mg/100 mg DIE + EFV 600 mg DIE Patients déjà traités : ATV/RTV 400/100 mg DIE + EFV 600 mg DIE
Atazanavir/r + névirapine	Patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux : ATV/RTV 300/100 mg DIE + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE Patients déjà traités : AZT/RTV 400/100 mg DIE + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE
Atazanavir + ténofovir	ATV/RTV 300/100 mg DIE + TDF 300 mg DIE
Atazanavir + enfuvirtide	ATV 400 mg DIE ou ATV 300/RTV 100 mg DIE + ENF 90 mg BID

Darunavir¹	Posologies conseillées
Darunavir + ritonavir	DRV/RTV 600/100 mg BID ou DRV/RTV 800/100 mg DIE ¹
Darunavir/r + éfavirenz	DRV/RTV 600/100 mg BID ou 800/100 mg DIE + EFV 600 mg DIE ¹
Darunavir/r + étravirine	DRV/RTV 600/100 mg BID + ETV 200 mg BID Darunavir 800/100 mg DIE + ETV 400 mg DIE
Darunavir/r + névirapine	DRV/RTV 600/100 mg BID ou 800/100 mg DIE + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE ¹
Darunavir/r + enfuvirtide	DRV/RTV 600/100 mg BID + ENF 90 mg BID

Fosamprénavir	Posologies conseillées
Fosamprénavir + ritonavir	FPV/RTV 700/100 mg BID ou FPV/RTV 1 400/200 mg DIE ¹
Fosamprénavir/r + éfavirenz	FPV/RTV 700/100 mg BID ou 1 400/300 mg DIE + EFV 600 mg DIE ¹

Fosamprénavir/r + névirapine	FPV/RTV 700/100 mg BID ou 1 400/200 mg DIE + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE ¹
Fosamprénavir/r + enfuvirtide	FPV/RTV 700/100 mg BID + ENF 90 mg BID

Lopinavir/r	Posologies conseillées
Lopinavir + ritonavir	LPV/RTV 400/100mg BID ou 800/200 mg DIE ¹
Lopinavir/r + éfavirenz	Patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux : LPV/RTV 400/100 mg BID + EFV 600 mg DIE Patients déjà traités : LPV/RTV 600/150 mg BID + EFV DIE
Lopinavir/r + étravirine	LPV/RTV 400/100 mg BID + ETV 200 mg BID
Lopinavir/r + névirapine	Patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux : LPV/RTV 400/100 mg BID + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE Patients déjà traités : LPV/RTV 600/150 mg BID + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE
Lopinavir/r + enfuvirtide	LPV/RTV 400/100 mg BID + ENF 90 mg BID

Saquinavir	Posologies conseillées
Saquinavir + ritonavir	SQV/RTV 1 000/100 mg BID
Saquinavir/r + éfavirenz	SQV/RTV 1 000/100 mg BID + EFV 600 mg DIE ²
Saquinavir/r + étravirine	SQV/RTV 1 000/100 mg BID + ETV 200 mg BID
Saquinavir/r + névirapine	SQV/RTV 1 000/100 mg BID + NVP 200 mg BID
Saquinavir/r + enfuvirtide	SQV/RTV 1 000/100 mg BID + ENF 90 mg BID

Tipranavir	Posologies conseillées
Tipranavir + ritonavir	TPV/RTV 500/200 mg BID
Tipranavir/r + éfavirenz	TPV/RTV 750/200 mg BID + EFV 600 mg DIE

Tipranavir/r + névirapine	TPV/RTV 500/200 mg BID + NVP 200 mg BID
Tipranavir/r + enfuvirtide	TPV/RTV 500/200 mg BID + ENF 90 mg BID

REMARQUES

1. La prise unique quotidienne de darunavir/r, de fosamprénavir/r et de lopinavir/r est réservée aux patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux ou chez qui l'on n'observe pas certaines mutations sur la protéase virale.
2. La prise unique quotidienne de saquinavir/r n'est pas approuvée, car elle entraîne des concentrations minimales inférieures à la prise biquotidienne de saquinavir/r.

Tableau 16. Posologies des principales combinaisons à base de maraviroc

Combinaison	Posologies conseillées ^{1,2}
Maraviroc + delavirdine	MVC 150 mg BID + DLV 400 mg TID ou 600 mg BID
Maraviroc + éfavirenz	MVC 600 mg BID + EFV 600 mg DIE
Maraviroc + étravirine	MVC 600 mg BID + ETV 200 mg BID
Maraviroc + névirapine	MVC 300 mg BID + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE
Maraviroc + atazanavir	MVC 150 mg BID + ATV/RTV 300/100 mg DIE ou MVC 150 mg BID + ATV 400 mg DIE
Maraviroc + darunavir/r	MVC 150 mg BID + DRV/RTV 600/100 mg BID ou 800/100 mg DIE ³
Maraviroc + fosamprénavir/r	MVC 600 mg BID + FPV/RTV 700/100 mg BID ou 300 mg BID + FPV/RTV 1 400/200 mg DIE ³
Maraviroc + indinavir/r	MVC 150 mg BID + IDV/RTV 800/100 à 200 mg BID
Maraviroc + lopinavir/r	MVC 150 mg BID + LPV/RTV 400/100 mg BID ou 800/200 mg DIE ³
Maraviroc + nelfinavir	MVC 150 mg BID + NFV 1 250 mg BID
Maraviroc + saquinavir/r	MVC 150 mg BID + SQV/RTV 1 000/100 mg BID
Maraviroc + tipranavir/r	MVC 300 mg BID + TPV/RTV 500/200 mg BID
Maraviroc + éfavirenz + lopinavir/r	Patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux : MVC 150 mg BID + EFV 600 mg DIE + LPV/RTV 400/100 mg BID Patients ayant déjà pris des IP : MVC 150 mg BID + EFV 600 mg DIE + LPV/RTV 600/150 mg BID
Maraviroc + éfavirenz + saquinavir/r	MVC 150 mg BID + EFV 600 mg DIE + SQV/RTV 1 000/100 mg BID

Combinaison	Posologies conseillées
Maraviroc + étravirine + darunavir/r	MVC 150 mg BID + ETV 200 mg BID + DRV/RTV 600/100 mg BID
Maraviroc + raltégravir	MVC 300 mg BID + RAL 400 mg BID
Maraviroc + enfuvirtide	MVC 300 mg BID + ENF 90 mg BID

REMARQUES

1. En présence d'un inhibiteur puissant du CYP3A4, il peut être nécessaire d'allonger l'intervalle posologique du maraviroc si le patient présente une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min). Pour les ajustements posologiques recommandés, voir la monographie du Celsentri^{MD}.
2. Lorsque le maraviroc est combiné avec un inhibiteur et un inducteur du CYP3A4, l'effet inhibiteur est plus important et la dose de maraviroc doit être réduite à 150 mg BID.
3. La dose quotidienne de darunavir/r, de fosamprénavir/r et de lopinavir/r est réservée aux patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux ou chez qui l'on n'observe pas certaines mutations sur la protéase virale.

Tableau 17. Posologies des principales combinaisons à base d'inhibiteurs de l'intégrase

Combinaison	Posologies conseillées
Raltégravir	
Raltégravir + delavirdine	RAL 400 mg BID + DLV 400 mg TID ou 600 mg BID
Raltégravir + éfavirenz	RAL 400 mg BID + EFV 600 mg DIE
Raltégravir + étravirine	RAL 400 mg BID + ETV 200 mg BID
Raltégravir + névirapine	RAL 400 mg BID + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE
Raltégravir + atazanavir/ritonavir	RAL 400 mg BID + ATV/RTV 300/100 mg DIE ou atazanavir 400 mg DIE
Raltégravir + darunavir/ritonavir	RAL 400 mg BID + DRV/RTV 600/100 mg BID ou 800/100 mg DIE ¹
Raltégravir + fosamprenavir/ritonavir	RAL 400 mg BID + FPV/RTV 700/100 mg BID ou FPV/RTV 1 400/200 mg DIE ¹
Raltégravir + indinavir/ritonavir	RAL 400 mg BID + IDV/RTV 800/100 à 200 mg BID
Raltégravir + lopinavir/ritonavir	RAL 400 mg BID + LPV/RTV 400/100 mg BID ou LPV/RTV 800/200 mg DIE ¹
Raltégravir + nelfinavir	RAL 400 mg BID + NFV 1250 mg TID
Raltégravir + saquinavir/ritonavir	RAL 400 mg BID + SQV/RTV 1 000/100 mg BID
Raltégravir + tipranavir/ritonavir	RAL 400 mg BID + TPV/RTV 500/200 mg BID
Raltégravir + enfuvirtide	RAL 400 mg BID + ENF 90 mg BID
Raltégravir + maraviroc	RAL 400 mg BID + MVC 300 mg BID
Dolutégravir²	DTG 50 mg DIE et DTG 50 mg BID si résistance aux INI
Dolutégravir + éfavirenz	La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec l'éfavirenz. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase,

**La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH :
Guide à l'intention des professionnels de la santé du Québec**

	d'autres associations n'incluant pas l'éfavirenz doivent être envisagées.
Dolutégravir + étravirine	Le dolutégravir ne doit pas être utilisé avec l'étravirine sans co-administration avec l'atazanavir/ritonavir, le darunavir/ritonavir ou le lopinavir/ritonavir.
Dolutégravir + névirapine	La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la névirapine. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, d'autres associations n'incluant pas la névirapine doivent être envisagées. DTG 50 mg DIE ² + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE
Dolutégravir + atazanavir/ritonavir	DTG 50 mg DIE ² + ATV/RTV 300/100 mg DIE ou atazanavir 400 mg DIE
Dolutégravir + darunavir/ritonavir	DTG 50 mg DIE ² + DRV/RTV 600/100 mg BID ou 800/100 mg DIE ¹
Dolutégravir + fosamprénavir/ritonavir	DTG 50 mg DIE ² + FPV/RTV 700/100 mg BID ou FPV/RTV 1 400/200 mg DIE ¹ En cas de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, d'autres associations n'incluant pas le fosamprénavir/ritonavir doivent être envisagées.
Dolutégravir + indinavir/ritonavir	DTG 50 mg DIE ² + IDV/RTV 800/100 à 200 mg BID
Dolutégravir + lopinavir/ritonavir	DTG 50 mg DIE ² + LPV/RTV 400/100 mg BID ou LPV/RTV 800/200 mg DIE ¹
Dolutégravir + nelfinavir	DTG 50 mg DIE ² + NFV 1 250 mg TID
Dolutégravir + saquinavir/ritonavir	DTG 50 mg DIE ² + SQV/RTV 1 000/100 mg BID
Dolutégravir + tipranavir/ritonavir	La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec du tipranavir/ritonavir en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase. Cette association doit être évitée en cas de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase.
Dolutégravir + enfuvirtide	DTG 50 mg DIE ² + ENF 90 mg BID
Dolutégravir + maraviroc	DTG 50 mg DIE ² + MVC 300 mg BID

STRIBILD

Stribild^{MD} n'est pas indiqué en association avec un autre agent antirétroviral.

REMARQUE

1. La prise unique quotidienne de darunavir/r, de fosamprénavir/r et de lopinavir/r est réservée aux patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux ou chez qui l'on n'observe pas certaines mutations sur la protéase virale.
2. Les posologies recommandées dans le tableau sur les interactions entre le dolutégravir et un autre agent sont celles qui s'adressent aux patients ne présentant pas de résistance aux INI.

Références

1. J. W. MELLORS, *et al.*, « Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma », *Science*, vol. 272, n° 5265, 24 mai 1996, p. 1167-1170.
2. H. B. GALE, *et al.*, « Is frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts ≥ 300 cells/ μ L and HIV-1 suppression? », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 56, n° 9, mai 2013, p. 1340-1343.
3. J. A. JACQUEZ, « Mother-to-child transmission of HIV-1 », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, vol. 16, n° 4, 1er décembre 1997, p. 284-292.
4. R. E. NETTLES, *et al.*, « Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART », *The Journal of the American Medical Association*, vol. 293, n° 7, 16 février 2005, p. 817-829.
5. S. NAPRAVNIK, *et al.*, « HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 40, n° 1, 1er septembre 2005, p. 34-40.
6. J.-G. BARIL, *et al.*, *Prévention des infections opportunistes chez les adultes infectés par le VIH*, Québec, ministère de la Santé et des Services sociaux, 2002, 80 p.
7. J. DURANT, *et al.*, « Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial », *The Lancet*, vol. 353, n° 9171, 26 juin 1999, p. 2195-2199.
8. J. D. BAXTER, *et al.*, « A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS », *AIDS*, vol. 14, n° 9, 16 juin 2000, p. F83-F93.
9. C. J. COHEN, *et al.*, « A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 16, n° 4, 8 mars 2002, p. 579-588.
10. C. TURAL, *et al.*, « Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial », *AIDS*, vol. 16, n° 2, 25 janvier 2002, p. 209-218.
11. M. S. SAAG, « A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus efavirenz, both in combination with Combivir (zidovudine [ZDV]/lamivudine [3TC]), for the treatment of antiretroviral naive patients infected with R5 HIV-1: Week 48 results of the MERIT study », 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention, Sydney, 2007, abrégé n° WESS104.
12. R. M. GULICK, *et al.*, « Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, n° 14, 2 octobre 2008, p. 1429-1441.

13. J.M. GOODRICH, *et al.*, « 48-week safety and efficacy of maraviroc, a novel CCR5 antagonist, in combination with optimized background therapy (OBT) for the treatment of antiretroviral-experienced patients infected with dual/mixed-tropic HIV-1 », 45th Annual Meeting of Infectious Diseases Society of America, San Diego, 2007, abrégé n° LB-2.
14. E. POVEDA, *et al.*, « Prevalence of X4 tropic HIV-1 variants in patients with differences in disease stage and exposure to antiretroviral therapy », *Journal of Medical Virology*, vol. 79, n° 8, 2007, p. 1040-1046.
15. M. M. KITAHATA, *et al.*, « Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival », *The New England Journal of Medicine*, vol. 334, n° 11, 14 mars 1996, p. 701-706.
16. D. D. HO, « Dynamics of HIV-1 replication in vivo », *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 99, n° 11, 1^{er} juin 1997, p. 2565-2567.
17. P. VERNAZZA, *et al.*, « Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle », *Bulletin des médecins suisses*, vol. 89, n° 5, [30] janvier 2008, p. 165-170.
18. S. FIDLER, *et al.*, « Position statement on the use of antiretroviral therapy to reduce HIV transmission, January 2013: the British HIV Association (BHIVA) and the Expert Advisory Group on AIDS (EAGA) », *HIV Medicine*, vol. 14, n° 5, mai 2013, p. 259-262.
19. INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC, *Consensus d'experts : charge virale et risque de transmission du VIH – Rapport*, Québec, Institut national de santé publique du Québec, 2014, 51 p.
20. B. TINDALL, *et* D. A. COOPER, « Primary HIV infection: host responses and intervention strategies », *AIDS*, vol. 5, n° 1, janvier 1991, p. 1-14.
21. P. VANHEMS, *et al.*, « Acute human immunodeficiency virus type 1 disease as a mononucleosis-like illness: is the diagnosis too restrictive? », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 24, n° 5, 5 mai 1997, p. 965-970.
22. S. JOLLES, *et al.*, « Primary HIV-1 infection: a new medical emergency? », *British Medical Journal*, vol. 312, n° 7041, 18 mai 1996, p. 1243-1244.
23. P. VANHEMS, *et al.*, « Recognizing primary HIV-1 infection », *Infections in Medicine*, vol. 16, n° 2, 1999, p. 104-108.
24. F. M. HECHT, *et al.*, « Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection », *AIDS*, vol. 16, n° 8, 24 mai 2002, p. 1119-1129.
25. J. P. ROUTY, *et al.*, « Comparison of clinical features of acute HIV-1 infection in patients infected sexually or through injection drug use : Investigators of the Quebec Primary HIV Infection Study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 24, n° 54, 15 août 2000, p. 425-432.

26. H. SALOMON, *et al.*, « Prevalence of HIV-1 resistant to antiretroviral drugs in 81 individuals newly infected by sexual contact or injecting drug use. Investigators of the Quebec Primary Infection Study », *AIDS*, vol. 14, n° 2, 28 janvier 2000, p. F17-F23.
27. B. BRENNER, *et al.*, « Persistence of multidrug-resistant HIV-1 in primary infection leading to superinfection », *AIDS*, vol. 18, n° 12, 20 août 2004, p. 1653-1660.
28. P. VANHEMS, *et al.*, « Clinical features of acute retroviral syndrome differ by route of infection but not by gender and age », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, n° 3, 1^{er} novembre 2002, p. 318-321.
29. M. ALTFELD, *et al.*, « Cellular immune responses and viral diversity in individuals treated during acute and early HIV-1 infection », *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 193, n° 2, 15 janvier 2001, p. 169-180.
30. A. OXENIUS, *et al.*, « Early highly active antiretroviral therapy for acute HIV-1 infection preserves immune function of CD8+ and CD4+ T lymphocytes », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 97, n° 7, 28 mars 2000, p. 3382-3387.
31. T. LE, *et al.*, « Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy », *The New England Journal of Medicine*, vol. 368, n° 3, 17 janvier 2013, p. 218-230.
32. F. BANI-SADR, *et al.*, « Acute Guillain-Barre syndrome during the chronic phase of HIV infection and dramatic improvement under highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 16, n° 11, 26 juillet 2002, p. 1562.
33. P. J. PILIERO, *et al.*, « Guillain-Barre syndrome associated with immune reconstitution », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 36, n° 9, 1^{er} mai 2003, p. e111-114.
34. G. TAMBUSI, *et al.*, « Neurological symptoms during primary human immunodeficiency virus (HIV) infection correlate with high levels of HIV RNA in cerebrospinal fluid », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 30, n° 6, juin 2000, p. 962-965.
35. M. M. BERREY, *et al.*, « Treatment of primary human immunodeficiency virus type 1 infection with potent antiretroviral therapy reduces frequency of rapid progression to AIDS », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 183, n° 10, 15 mai 2001, p. 1466-1475.
36. S. G. DEEKS, *et al.*, « Neutralizing antibody responses against autologous and heterologous viruses in acute versus chronic human immunodeficiency virus (HIV) infection: evidence for a constraint on the ability of HIV to completely evade neutralizing antibody responses », *Journal of Virology*, vol. 80, n° 12, 2006, p. 6155-6164.
37. B. G. BRENNER, *et al.*, « High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 195, n° 7, 1^{er} avril 2007, p. 951-959.
38. J. PELUSO, *et al.*, « Immediate Antiretroviral Therapy Mitigates the Development of Neuronal Injury in Acute HIV », 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2014, abrégé n° 31.

39. M. C. STRAIN, *et al.*, « Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1 », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 191, n° 9, 1^{er} mai 2005, p. 1410-1418.
40. A. CHAMBERLAND, *et al.*, « Effect of antiretroviral therapy on HIV-1 genetic evolution during acute infection », *International Journal of STD & AIDS*, vol. 22, n° 3, mars 2011, p. 146-150.
41. S. A. YOUNES, *et al.*, « HIV-1 viremia prevents the establishment of interleukin 2-producing HIV-specific memory CD4+ T cells endowed with proliferative capacity », *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 198, n° 12, 15 décembre 2003, p. 1909-1922.
42. A. SAEZ-CIRION, *et al.*, « Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study », *PLoS Pathogens*, vol. 9, n° 3, 14 mars 2013, p. 1-12.
43. S. J. LITTLE, *et al.*, « Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV », *The New England Journal of Medicine*, vol. 347, n° 6, 8 août 2002, p. 385-394.
44. J. CHEN, *et al.*, « Immunological and virological benefits resulted from short-course treatment during primary HIV infection: a meta-analysis », *PloS One*, vol. 8, n° 12, décembre 2013, p. 1-9.
45. R. S. HOGG, *et al.*, « Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy », *The Journal of the American Medical Association*, vol. 279, n° 6, 11 février 1998, p. 450-454.
46. F. J. PALELLA, Jr., *et al.*, « Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators », *The New England Journal of Medicine*, vol. 338, n° 13, 26 mars 1998, p. 853-860.
47. F. J. PALELLA, Jr., *et al.*, « Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata », *Annals of Internal Medicine*, vol. 138, n° 8, 15 avril 2003, p. 620-626.
48. T. R. STERLING, *et al.*, « Improved outcomes with earlier initiation of highly active antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected patients who achieve durable virologic suppression: longer follow-up of an observational cohort study », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 188, n° 11, 1^{er} décembre 2003, p. 1659-1665.
49. S. M. HAMMER, *et al.*, « A controlled trial of two nucleoside analogues plus zidovudine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team », *The New England Journal of Medicine*, vol. 337, n° 11, 11 septembre 1997, p. 725-733.
50. P. SEVERE, *et al.*, « Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti », *The New England Journal of Medicine*, vol. 363, n° 3, 15 juillet 2010, p. 257-265.
51. STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY STUDY GROUP, *et al.*, « CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment », *The New England Journal of Medicine*, vol. 355, n° 22, 30 novembre 2006, p. 2283-2296.

52. STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY STUDY GROUP, *et al.*, « Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 197, n° 8, 15 avril 2008, p. 1133-1144.
53. M. S. COHEN, *et al.*, « Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy », *The New England Journal of Medicine*, vol. 365, n° 6, 11 août 2011, p. 493-505.
54. E. WOOD, *et al.*, « Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10(9) cells/L », *Annals of Internal Medicine*, vol. 139, n° 10, 18 novembre 2003, p. 810-816.
55. M. D. HUGHES, et H. R. RIBAUDO, « The search for data on when to start treatment for HIV infection », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 197, n° 8, 15 avril 2008, p. 1084-1086.
56. Consortium WHEN TO START, *et al.*, « Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies », *The Lancet*, vol. 373, n° 9672, 18 avril 2009, p. 1352-1363.
57. A. JAEN, *et al.*, « Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain) », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 47, n° 2, 1^{er} février 2008, p. 212-220.
58. HIV-CAUSAL COLLABORATION, *et al.*, « The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals », *AIDS*, vol. 24, n° 1, 2 janvier 2010, p. 123-137.
59. WRITING COMMITTEE FOR THE CASCADE COLLABORATION, « Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters », *Archives of Internal Medicine*, vol. 171, n° 17, 26 septembre 2011, p. 1560-1569.
60. M. M. KITAHATA, *et al.*, « Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival », *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, n° 18, 30 avril 2009, p. 1815-1826.
61. P. E. SAX, et L. R. BADEN, « When to start antiretroviral therapy--ready when you are? », *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, n° 18, 30 avril 2009, p. 1897-1899.
62. L. HOCQUELOUX, *et al.*, « Better HIV-1 DNA depletion and CD4 restoration with HAART initiated at the time of primary HIV infection than with HAART started during chronic HIV infection », 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, 2009, abrégé n° 515.
63. R. D. MOORE, et J. C. KERULY, « CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 44, n° 3, 1^{er} avril 2007, p. 441-446.
64. K. A. LICHTENSTEIN, *et al.*, « Initiation of antiretroviral therapy at CD4 cell counts ≥ 350 cells/mm³ does not increase incidence or risk of peripheral neuropathy, anemia, or renal insufficiency », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 47, n° 1, 1^{er} janvier 2008, p. 27-35.

65. A. PHILLIPS, P. PEZZOTTI et CASCADE COLLABORATION, « Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era », *AIDS*, vol. 18, n° 1, 2 janvier 2004, p. 51-58.
66. M. MAY, *et al.*, « Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies », *AIDS*, vol. 21, n° 9, 31 mai 2007, p. 1185-1197.
67. M. EGGER, *et al.*, « Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies », *The Lancet*, vol. 360, n° 9327, 13 juillet 2002, p. 119-129.
68. PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS, « Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents », [s.l.], US Department of Health and Human Services, 2014, page variée. Également disponible en ligne : <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. [Consulté le 23 septembre 2014].
69. J. W. MELLORS, *et al.*, « Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection », *Annals of Internal Medicine*, vol. 126, n° 12, 15 juin 1997, p. 946-954.
70. J. P. PHAIR, *et al.*, « Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 16, n° 18, 6 décembre 2002, p. 2455-2459.
71. Y. BENHAMOU, *et al.*, « Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients », *Hepatology*, vol. 30, n° 4, octobre 1999, p. 1054-1058.
72. M. PUOTI, *et al.*, « Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 183, n° 1, 1^{er} janvier 2001, p. 134-137.
73. N. A. FOUORAINE, *et al.*, « Improvement of chronic diarrhoea in patients with advanced HIV-1 infection during potent antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 12, n° 1, 1^{er} janvier 1998, p. 35-41.
74. A. CARR, *et al.*, « Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy », *The Lancet*, vol. 351, n° 9098, 24 janvier 1998, p. 256-261.
75. W. SCHMIDT, *et al.*, « Rapid increase of mucosal CD4 T cells followed by clearance of intestinal cryptosporidiosis in an AIDS patient receiving highly active antiretroviral therapy », *Gastroenterology*, vol. 120, n° 4, mars 2001, p. 984-987.
76. Y. M. MIAO, *et al.*, « Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 25, n° 2, 1^{er} octobre 2000, p. 124-129.
77. M. LAFABURIE, *et al.*, « Remission of disseminated infection caused by *Encephalocytozoon intestinalis* with highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 17, n° 4, 7 mars 2003, p. 640-641.
78. P. MIRALLES, *et al.*, « Treatment of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy with highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 12, n° 18, 24 décembre 1998, p. 2467-2472.

79. B. GIUDICI, *et al.*, « Highly active antiretroviral therapy and progressive multifocal leukoencephalopathy: effects on cerebrospinal fluid markers of JC virus replication and immune response », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 30, n° 1, janvier 2000, p. 95-99.
80. A. DE LUCA, *et al.*, « The effect of potent antiretroviral therapy and JC virus load in cerebrospinal fluid on clinical outcome of patients with AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 182, n° 4, octobre 2000, p. 1077-1083.
81. G. MURDACA, *et al.*, « Complete remission of AIDS/Kaposi's sarcoma after treatment with a combination of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor », *AIDS*, vol. 16, n° 2, 25 janvier 2002, p. 304-305.
82. J. GILL, *et al.*, « Prospective study of the effects of antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma--associated herpesvirus infection in patients with and without Kaposi sarcoma », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, n° 4, 1^{er} décembre 2002, p. 384-390.
83. D. BOURBOULIA, *et al.*, « Short- and long-term effects of highly active antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus immune responses and viraemia », *AIDS*, vol. 18, n° 3, 20 février 2004, p. 485-493.
84. A. ZOLOPA, *et al.*, « Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial », *PloS One*, vol. 4, n° 5, mai 2009, p. 1-10.
85. F. X. BLANC, *et al.*, « Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis », *The New England Journal of Medicine*, vol. 365, n° 16, 20 octobre 2011, p. 1471-1481.
86. S. S. ABDOOL KARIM, *et al.*, « Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment », *The New England Journal of Medicine*, vol. 365, n° 16, 20 octobre 2011, p. 1492-1501.
87. D. V. HAVLIR, *et al.*, « Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis », *The New England Journal of Medicine*, vol. 365, n° 16, 20 octobre 2011, p. 1482-1491.
88. D. R. BOULWARE, *et al.*, « Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis », *The New England Journal of Medicine*, vol. 370, n° 26, 26 juin 2014, p. 2487-2498.
89. G. L. DEAN, *et al.*, « Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 16, n° 1, 4 janvier 2002, p. 75-83.
90. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX, *La pharmacométrie clinique des antirétroviraux et l'individualisation de la thérapie antirétrovirale chez les adultes et les enfants vivant avec le VIH - Guide pour les professionnels de la santé du Québec*, Québec, Direction des communications, Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2013, 139 p.
91. A. VERNON, *et al.*, « Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Tuberculosis Trials Consortium », *The Lancet*, vol. 353, n° 9167, 29 mai 1999, p. 1843-1847.

92. J. E. KAPLAN, *et al.*, « Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons--2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America », *Morbidity and Mortality Weekly Report - Recommendations and Reports*, vol. 51, n° RR-8, 14 juin 2002, p. 1-52.
93. W. BURMAN, *et al.*, « Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 173, n° 3, 1^{er} février 2006, p. 350-356.
94. H. M. BLUMBERG, *et al.*, « American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 167, n° 4, 15 février 2003, p. 603-662.
95. S. PORTSMOUTH, *et al.*, « A comparison of regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in preventing Kaposi's sarcoma », *AIDS*, vol. 17, n° 11, 25 juillet 2003, p. F17-22.
96. C. HOFFMANN, *et al.*, « Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma », *AIDS*, vol. 17, n° 10, 4 juillet 2003, p. 1521-1529.
97. D. J. SKIEST, *et* C. CROSBY, « Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with primary central nervous system lymphoma », *AIDS*, vol. 17, n° 12, 15 août 2003, p. 1787-1793.
98. M. BOWER, *et al.*, « HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 37, n° 5, 15 décembre 2004, p. 1563-1565.
99. P. SCHUMAN, *et al.*, « Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 188, n° 1, 1^{er} juillet 2003, p. 128-136.
100. C. PIKETTY, *et al.*, « High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men despite the use of highly active antiretroviral therapy », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 31, n° 2, février 2004, p. 96-99.
101. A. FERENCZY, *et al.*, « Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments », *Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association médicale canadienne*, vol. 169, n° 5, 2 septembre 2003, p. 431-434.
102. A. RODGER, *et al.*, « HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER study », 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2014, abrégé n° 153LB.
103. M. G. ATTA, *et al.*, « Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy », *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, vol. 21, n° 10, octobre 2006, p. 2809-2813.

104. E. J. SCHWARTZ, *et al.*, « Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease », *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 16, n° 8, août 2005, p. 2412-2420.
105. J.-G. BARIL, *et al.*, *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*, Québec, Direction des communication, Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2009, 77 p.
106. R. M. GULICK, *et al.*, « Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine », *AIDS*, vol. 17, n° 16, 7 novembre 2003, p. 2345-2349.
107. C. HICKS, *et al.*, « Current management challenges in HIV: tolerability of antiretrovirals and metabolic complications », *AIDS Patient Care STDs*, vol. 17, n° 5, mai 2003, p. 221-233.
108. R. MURPHY, *et al.*, « Seven year follow-up of a lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based follow-up of a lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based regimen in antiretroviral (ARV)-naïve subjects », 10th European AIDS Conference, Dublin, 2005, abrégé n° Pe7.9/3.
109. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX, *Le syndrome de la lipodysdrophie. Guide pour les professionnels de la santé*, Québec, Direction des communications, Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2005, 32 p.
110. R. H. HAUBRICH, *et al.*, « Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment », *AIDS*, vol. 23, n° 9, 1^{er} juin 2009, p. 1109-1118.
111. E. DEJESUS, *et al.*, « Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 39, n° 7, 1^{er} octobre 2004, p. 1038-1046.
112. D. PODZAMCZER, *et al.*, « Less lipodystrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 44, n° 2, 1^{er} février 2007, p. 139-147.
113. G. J. MOYLE, *et al.*, « Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults: results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 38, n° 4, 1^{er} avril 2005, p. 417-425.
114. P. E. SAX, *et al.*, « Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy », *The New England Journal of Medicine*, vol. 361, n° 23, 3 décembre 2009, p. 2230-2240.
115. K. PAPPA, « Abacavir/lamivudine (ABC/3TC) shows robust virologic responses in ART-naïve patients for baseline (BL) viral loads (VL) of > 100,000c/mL and <100,000c/mL by endpoint used in ACTG5202 », 17th International AIDS Conference, Mexico, 2008, abrégé n° THAB0304.

116. J. FEINBERG, *et al.*, « Once-Daily Dolutegravir (DTG) is Superior to Darunavir/Ritonavir (DRV/r) in Antiretroviral Naïve Adults: 48 Week Results from FLAMINGO (ING114915) », 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Denver 2013, abrégé n° H-1464a.
117. F. RAFFI, *et al.*, « Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 13, n° 11, novembre 2013, p. 927-935.
118. J. ERON JR, *et al.*, « Dolutegravir treatment response by baseline viral load and NRTI backbone in treatment-naïve HIV-infected individuals. Abrégé du 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection », *Journal of the International Aids Society*, n° 15, Suppl 4, 11 novembre 2012.
119. K. Y. SMITH, *et al.*, « Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment », *AIDS*, vol. 23, n° 12, 31 juillet 2009, p. 1547-1556.
120. S. MALLAL, *et al.*, « Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir », *The Lancet*, vol. 359, n° 9308, 2 mars 2002, p. 727-732.
121. E. J. PHILLIPS, *et al.*, « Utility of patch testing in patients with hypersensitivity syndromes associated with abacavir », *AIDS*, vol. 16, n° 16, 8 novembre 2002, p. 2223-2225.
122. S. MALLAL, *et al.*, « HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir », *The New England Journal of Medicine*, vol. 358, n° 6, 7 février 2008, p. 568-579.
123. D:A:D STUDY GROUP, « Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration », *The Lancet*, vol. 371, n° 9622, 26 avril 2008, p. 1417-1426.
124. STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTI-RETROVIRAL THERAPY INSIGHT, et D. A. D. STUDY GROUP, « Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients », *AIDS*, vol. 22, n° 14, 12 septembre 2008, p. F17-24.
125. M. DURAND, *et al.*, « Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 57, n° 3, 1^{er} juillet 2011, p. 245-253.
126. C. H. BROTHERS, *et al.*, « Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 51, n° 1, 1^{er} mai 2009, p. 20-28.
127. C. BENSON, *et al.*, « No association of abacavir use with risk of myocardial infarction or severe cardiovascular disease events: Results from ACTG A5001 », 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, 2009, abrégé n° 721.

128. X. DIN, *et al.*, « No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 61, n° 4, 1^{er} décembre 2012, p. 441-447.
129. J. E. GALLANT, *et al.*, « Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial », *The Journal of the American Medical Association*, vol. 292, n° 2, 14 juillet 2004, p. 191-201.
130. I. CASSETTI, *et al.*, « The safety and efficacy of tenofovir DF (TDF) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in antiretroviral-naïve patients through seven years », 17th International AIDS Conference, Mexico, 2008, abrégé n° TUPE0057.
131. J. E. GALLANT, *et al.*, « Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV », *The New England Journal of Medicine*, vol. 354, n° 3, 19 janvier 2006, p. 251-260.
132. J. E. GALLANT, *et al.*, « Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 40, n° 8, 15 avril 2005, p. 1194-1198.
133. A. L. POZNIAK, *et al.*, « Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 43, n° 5, 15 décembre 2006, p. 535-540.
134. C. A. BENSON, *et al.*, « A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV », *AIDS*, vol. 18, n° 17, 19 novembre 2004, p. 2269-2276.
135. S. A. RIDDLER, *et al.*, « Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 358, n° 20, 15 mai 2008, p. 2095-2106.
136. BRISTOL-MYERS SQUIBB CANADA, *Monographie de produit : ^{Pr}ZERIT (stavudine)*, Montréal, Canada, Bristol-Myers Squibb Canada, 2013, 39 p.
137. J. YOUNG, M.B. KLEIN et B. LEDERGERBER, « Noncirrhotic portal hypertension and didanosine: a re-analysis », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 52, n° 1, 1^{er} janvier 2011, p. 154-155.
138. BRISTOL-MYERS SQUIBB CANADA, *Monographie de produit : ^{Pr}Sustiva (éfavirenz)*, Bristol-Myers Squibb Canada, 2014, 65 p.
139. BOEHRINGER INGELHEIM CANADA, *Monographie de produit : ^{Pr}Viramune® (névirapine)*, Burlington (Ontario), Boehringer Ingelheim Canada, 2013, 72 p.
140. C. KATLAMA, *et al.*, « Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials », *Antiviral Therapy*, vol. 15, n° 7, 3 novembre 2010, p. 1045-1052.

141. S. STASZEWSKI, *et al.*, « Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team », *The New England Journal of Medicine*, vol. 341, n° 25, 16 décembre 1999, p. 1865-1873.
142. R. W. SHAFER, *et al.*, « Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 349, n° 24, 11 décembre 2003, p. 2304-2315.
143. G. K. ROBBINS, *et al.*, « Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 349, n° 24, 11 décembre 2003, p. 2293-2303.
144. F. VAN LETH, *et al.*, « Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study », *The Lancet*, vol. 363, n° 9417, 17 avril 2004, p. 1253-1263.
145. E. S. DAAR, *et al.*, « Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1 », *Annals of Internal Medicine*, vol. 154, n° 7, 5 avril 2011, p. 445-456.
146. P. E. SAX, *et al.*, « Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks », *The Lancet*, vol. 379, n° 9835, 30 juin 2012, p. 2439-2448.
147. J. K. ROCKSTROH, *et al.*, « Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 63, n° 1, 1^{er} mai 2013, p. 77-85.
148. S. WALMSLEY, *et al.*, « Dolutegravir (DTG; S/GSK1349572) + Abacavir/Lamivudine Once Daily Statistically Superior to Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz: 48-Week Results - SINGLE (ING114467) », 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy San Francisco, 2012, abrégé n° H-556b.
149. M. S. BAYLOR, *et* R. JOHANN-LIANG, « Hepatotoxicity associated with nevirapine use », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 35, n° 5, 15 avril 2004, p. 538-539.
150. K. V. SHEPARD, « Clarification of risk factors for severe life-threatening and fatal hepatotoxicity with Viramune® (nevirapine) », *Dear Health Care Professional Letter*, février 2004.
151. J. GATHE, *et al.*, « Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naïve HIV-1-infected patients », *Antiviral Therapy*, vol. 16, n° 5, 2011, p. 759-769.
152. J. M. MOLINA, *et al.*, « Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial », *The Lancet*, vol. 378, n° 9787, 16 juillet 2011, p. 238-246.

153. C. J. COHEN, *et al.*, « Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 378, n° 9787, 16 juillet 2011, p. 229-237.
154. C. COHEN, *et al.*, « STaR Study: Single-Tablet Regimen Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir DF Maintains Non-Inferiority to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF in ART-Naïve Adults Week 96 Results », 14th European AIDS Conference, Bruxelles, 2013, abrégé n° 7/17.
155. C. J. COHEN, *et al.*, « Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials », *AIDS*, vol. 27, n° 6, 27 mars 2013, p. 939-950.
156. B. GAZZARD, *et al.*, « Phase 2 double-blind, randomized trial of etravirine versus efavirenz in treatment-naïve patients: 48-week results », *AIDS*, vol. 25, n° 18, 28 novembre 2011, p. 2249-2258.
157. J. A. ARNAIZ, *et al.*, « Continued indinavir versus switching to indinavir/ritonavir in HIV-infected patients with suppressed viral load », *AIDS*, vol. 17, n° 6, 11 avril 2003, p. 831-840.
158. D. R. MALAN, *et al.*, « Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 47, n° 2, 1^{er} février 2008, p. 161-167.
159. C. SOLAS, *et al.*, « High indinavir Cmin is associated with higher toxicity in patients on indinavir-ritonavir 800/100 mg twice-daily regimen », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 29, n° 4, 1^{er} avril 2002, p. 374-377.
160. J. M. MOLINA, *et al.*, « Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study », *The Lancet*, vol. 372, n° 9639, 23 août 2008, p. 646-655.
161. J. M. MOLINA, *et al.*, « Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 53, n° 3, mars 2010, p. 323-332.
162. M. JOHNSON, *et al.*, « 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures », *AIDS*, vol. 20, n° 5, 21 mars 2006, p. 711-718.
163. R. ORTIZ, *et al.*, « Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48 », *AIDS*, vol. 22, n° 12, 31 juillet 2008, p. 1389-1397.
164. A. M. MILLS, *et al.*, « Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis », *AIDS*, vol. 23, n° 13, 24 août 2009, p. 1679-1688.
165. C. ORKIN, *et al.*, « Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial », *HIV Medicine*, vol. 14, n° 1, janvier 2013, p. 49-59.

166. J. ERON, Jr., *et al.*, « The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 368, n° 9534, 5 août 2006, p. 476-482.
167. S. WALMSLEY, *et al.*, « Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 50, n° 4, 1^{er} avril 2009, p. 367-374.
168. B. D. ANSON, *et al.*, « Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors », *The Lancet*, vol. 365, n° 9460, 19-25 février 2005, p. 682-686.
169. R.L. LANDOVITZ, *et al.*, « Efficacy and Tolerability of Atazanavir, Raltegravir, or Darunavir With FTC/Tenofovir: ACTG 5257 », 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2014, abrégé n° 85.
170. J. SIERRA MADERO, *et al.*, « A prospective, randomized, open label trial of efavirenz versus lopinavir/ritonavir based HAART among antiretroviral therapy naïve, HIV-infected individuals presenting for care with CD4 cell counts < 200/mm³ in Mexico », 17th International AIDS Conference, Mexico, 2008, abrégé n° TUAB0104.
171. D. A. D. STUDY GROUP, *et al.*, « Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction », *The New England Journal of Medicine*, vol. 356, n° 17, 26 avril 2007, p. 1723-1735.
172. J. LUNDGREN, *et al.*, « Risk of myocardial infarction with exposure to specific ARV from the PI, NNRTI, and NRTI drug classes: The D:A:D Study », 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, 2009, abrégé n° 44LB.
173. A. D'ARMINIO MONFORTE, *et al.*, « Atazanavir-containing antiretroviral treatment is not associated with an increased risk of cardio- or cerebro-vascular events in the D:A:D study », 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, 2012, abrégé n° 823.
174. S. LANG, *et al.*, « Impact of specific NRTI and PI exposure on the risk of myocardial infarction: A case-control study nested within FHDH ANRS CO4 », 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, 2009, abrégé n° 43LB.
175. V. A. TRIANT, *et al.*, « Adverse outcome analyses of observational data: assessing cardiovascular risk in HIV disease », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 54, n° 3, 1^{er} février 2012, p. 408-413.
176. M. MARKOWITZ, *et al.*, « Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 46, n° 2, 1^{er} octobre 2007, p. 125-133.
177. J. L. LENNOX, *et al.*, « Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial », *The Lancet*, vol. 374, n° 9692, 5 septembre 2009, p. 796-806.

178. J. K. ROCKSTROH, *et al.*, « Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 63, n° 1, 1^{er} mai 2013, p. 77-85.
179. A. ZOLOPA, *et al.*, « A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 63, n° 1, 1^{er} mai 2013, p. 96-100.
180. J. K. ROCKSTROH, *et al.*, « A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 62, n° 5, 15 avril 2013, p. 483-486.
181. N. CLUMECK, *et al.*, « Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF (STB) has durable efficacy and differentiated safety compared to atazanavir boosted by ritonavir plus emtricitabine/tenofovir DF at week 144 in treatment-naïve HIV-1 infected patients », 4th European AIDS Conference, Bruxelles, 2013, abrégé n° LBPS7/2.
182. D. WOHL, *et al.*, « Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF (STB) has durable efficacy and differentiated long-term safety and tolerability versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF (ATR) at week 144 in treatment-naïve HIV patients », 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Denver, 2013, abrégé n° H-672a.
183. P. GERMAN, *et al.*, « Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 61, n° 1, 1^{er} septembre 2012, p. 32-40.
184. S. WALMSLEY, *et al.*, « Dolutegravir Regimen Statistically Superior to Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabine: 96-Week Results From the SINGLE Study (ING114467) », 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2014, présentation par affiches n° 543.
185. S. L. WALMSLEY, *et al.*, « Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 369, n° 19, 7 novembre 2013, p. 1807-1818.
186. M. S. SAAG, *et al.*, « Reanalysis of the MERIT study with the enhanced profile assay », 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting, Washington D.C., 2008, abrégé n° H-1232a.
187. S. MATHIS, *et al.*, « Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis », *PloS One*, vol. 6, n° 7, 2011, p. e22003. doi:10.1371/journal.pone.0022003
188. J. F. DELFRAISSY, *et al.*, « Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients », *AIDS*, vol. 22, n° 3, 30 janvier 2008, p. 385-393.

189. F. PULIDO, *et al.*, « Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV », *AIDS*, vol. 22, n° 2, 11 janvier 2008, p. F1-9.
190. J. R. ARRIBAS, *et al.*, « The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml », *AIDS*, vol. 24, n° 2, 16 janvier 2010, p. 223-230.
191. C. KATLAMA, *et al.*, « Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136 », *AIDS*, vol. 24, n° 15, 24 septembre 2010, p. 2365-2374.
192. J. REYNES, *et al.*, « Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/ emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: the progress study, 48-week results », *HIV Clinical Trials*, vol. 12, n° 5, septembre-octobre 2011, p. 255-267.
193. P. CAHN (GARDEL STUDY GROUP), *et al.*, « Dual therapy with lopinavir/ritonavir (LPV/r) and lamivudine (3TC) is non-inferior to standard triple drug therapy in naïve HIV-1 infected subjects: 48-week results of the GARDEL study », 14th European AIDS Conference Bruxelles, 2013, abrégé n° LBPS7/6.
194. F. RAFFI, *et al.*, « First-Line Raltegravir (RAL) + Darunavir/Ritonavir (DRV/r) is Non-inferior to Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) + DRV/r: The NEAT 001/ANRS 143 Randomised Trial », 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2014, abrégé n° 84LB.
195. M. A. FRENCH, *et al.*, « Immune restoration disease after antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 18, n° 12, 20 août 2004, p. 1615-1627.
196. I. RATNAM, *et al.*, « Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 42, n° 3, 1^{er} février 2006, p. 418-427.
197. L. J. HADDOW, *et al.*, « Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 10, n° 11, novembre 2010, p. 791-802.
198. G. MEINTJES, *et al.*, « Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 8, n° 8, août 2008, p. 516-523.
199. D. M. MURDOCH, *et al.*, « Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options », *AIDS Research and Therapy*, vol. 4, 2007, 10 p. doi:10.1186/17426405-4-9.
200. Y. C. MANABE, *et al.*, « Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors and treatment implications », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 46, n° 4, 1^{er} décembre 2007, p. 456-462.
201. S. A. SHELBURNE, *et al.*, « Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 19, n° 4, 4 mars 2005, p. 399-406.

202. O. LORTHOLARY, *et al.*, « Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France », *AIDS*, vol. 19, n° 10, 1^{er} juillet 2005, p. 1043-1049.
203. S. D. LAWN, *et al.*, « Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa », *AIDS*, vol. 21, n° 3, 30 janvier 2007, p. 335-341.
204. W. BURMAN, *et al.*, « Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis », *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, vol. 11, n° 12, décembre 2007, p. 1282-1289.
205. G. MEINTJES, *et al.*, « Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome », *AIDS*, vol. 24, n° 15, 24 septembre 2010, p. 2381-2390.
206. G. MEINTJES, *et al.*, « Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome », *Current HIV/AIDS Reports*, vol. 9, n° 3, septembre 2012, p. 238-250.
207. A. DE LUCA, *et al.*, « Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects », *Archives of Internal Medicine*, vol. 162, n° 18, 14 octobre 2002, p. 2125-2132.
208. A. ACETI, *et al.*, « Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: the role of hepatitis B and C virus infection », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 29, n° 1, 1^{er} janvier 2002, p. 41-48.
209. F. W. WIT, *et al.*, « Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 186, n° 1, 1^{er} juillet 2002, p. 23-31.
210. M. S. SULKOWSKI, *et al.*, « Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections », *Hepatology*, vol. 35, n° 1, janvier 2002, p. 182-189.
211. D. T. DIETERICH, *et al.*, « Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 38, Suppl 2, 1^{er} mars 2004, p. S80-S89.
212. D. GONZALEZ DE REQUENA, *et al.*, « Liver toxicity caused by nevirapine », *AIDS*, vol. 16, n° 2, 25 janvier 2002, p. 290-291.
213. F. BONNET, *et al.*, « A cohort study of nevirapine tolerance in clinical practice: French Aquitaine Cohort, 1997-1999 », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 35, n° 10, 15 novembre 2002, p. 1231-1237.
214. M. NUNEZ, *et al.*, « Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 27, n° 5, 15 août 2001, p. 426-431.

215. G. VERUCCHI, *et al.*, « Ultrastructural liver mitochondrial abnormalities in HIV/HCV-coinfected patients receiving antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 35, n° 3, 1^{er} mars 2004, p. 326-328.
216. U. A. WALKER, *et al.*, « Depletion of mitochondrial DNA in liver under antiretroviral therapy with didanosine, stavudine, or zalcitabine », *Hepatology*, vol. 39, n° 2, février 2004, p. 311-317.
217. J.-G. BARIL, *La prise en charge et le traitement des personnes co-infectées par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de l'hépatite C*, Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2006, 44 p.
218. S. MAUSS, *et al.*, « Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy », *AIDS*, vol. 18, n° 13, 3 septembre 2004, p. F21-F25.
219. T. N. KAKUDA, et K. BRINKMAN, « Mitochondrial toxic effects and ribavirin », *The Lancet*, vol. 357, n° 9270, 2 juin 2001, p. 1802-1803.
220. T. GARCIA-BENAYAS, *et al.*, « Weight loss in HIV-infected patients », *The New England Journal of Medicine*, vol. 347, n° 16, 17 octobre 2002, p. 1287-1288.
221. A. ALBERTI, *et al.*, « Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients », *Journal of Hepatology*, vol. 42, n° 5, mai 2005, p. 615-624.
222. V. SORIANO, *et al.*, « Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel », *AIDS*, vol. 19, n° 3, 18 février 2005, p. 221-240.
223. M. SHERMAN, *et al.*, « Management of chronic hepatitis B: consensus guidelines », *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*, vol. 21, Suppl C, juin 2007, p. 5C-24C.
224. M. A. MCMAHON, *et al.*, « The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance », *The New England Journal of Medicine*, vol. 356, n° 25, 21 juin 2007, p. 2614-2621.
225. M. K. JAIN, et C. L. ZOELLNER, « Entecavir can select for M184V of HIV-1: a case of an HIV/hepatitis B (HBV) naive patient treated for chronic HBV », *AIDS*, vol. 21, n° 17, 12 novembre 2007, p. 2365-2366.
226. L. MANDELROT, *et al.*, « Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1 », *The Journal of the American Medical Association*, vol. 285, n° 16, 25 avril 2001, p. 2083-2093.
227. EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, « Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 40, n° 3, 1^{er} février 2005, p. 458-465.
228. J. C. FORBES, *et al.*, « A national review of vertical HIV transmission », *AIDS*, vol. 26, n° 6, 27 mars 2012, p. 757-763.

229. N. FORD, A. CALMY et L. MOFENSON, « Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis », *AIDS*, vol. 25, n° 18, 28 novembre 2011, p. 2301-2304.
230. S. B. BROGLY, *et al.*, « Birth defects among children born to human immunodeficiency virus-infected women: pediatric AIDS clinical trials protocols 219 and 219C », *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 29, n° 8, août 2010, p. 721-727.
231. M. CHAPONDA, et M. PIRMOHAMED, « Hypersensitivity reactions to HIV therapy », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 71, n° 5, mai 2011, p. 659-671.
232. BOEHRINGER INGELHEIM LTD. (CANADA), *Monographie de produit : ^{Pr}Viramune® (névirapine)*, Burlington (ON), Canada, 2013, 72 p.
233. J. E. VAN SCHALKWYK, *et al.*, « Serious toxicity associated with continuous nevirapine-based HAART in pregnancy », *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 115, n° 10, septembre 2008, p. 1297-1302.
234. A. VIGANO, *et al.*, « In utero exposure to tenofovir disoproxil fumarate does not impair growth and bone health in HIV-uninfected children born to HIV-infected mothers », *Antiviral Therapy*, vol. 16, n° 8, 2011, p. 1259-1266.
235. G. K. SIBERRY, *et al.*, « Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants », *AIDS*, vol. 26, n° 9, 1er juin 2012, p. 1151-1159.
236. BRISTOL-MYERS SQUIBB, *Monographie de produit : Reyataz^{MD} (atazanavir)*, Montréal (Québec), Bristol-Myers Squibb, 2013, 83 p.
237. L. MANDELBROT, *et al.*, « Atazanavir in pregnancy: impact on neonatal hyperbilirubinemia », *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, vol. 157, n° 1, juillet 2011, p. 18-21.
238. E.C. WAGNER, *et al.*, « Do Protease Inhibitor -Containing HAART Regimens Increase Risk of Preterm Birth in HIV-Positive Women? Présenté à la 21st Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research (Montreal, April 2012) », *The Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie médicale*, vol. 23, Suppl A, 2012, p. 36A.
239. M. LOPEZ, *et al.*, « Association of HIV infection with spontaneous and iatrogenic preterm delivery: effect of HAART », *AIDS*, vol. 26, n° 1, 2 janvier 2012, p. 37-43.
240. F. KAKKAR, *et al.*, « Use of boosted protease inhibitors in pregnancy and risk of prematurity among HIV-exposed uninfected infants in Montreal. Présenté au 21st Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research (Montreal, April 2012) », *The Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie médicale* vol. 23, Suppl A, 2012, p. 36A.
241. R. E. TUOMALA, *et al.*, « Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome », *The New England Journal of Medicine*, vol. 346, n° 24, 13 juin 2002, p. 1863-1870.

242. J. Y. CHEN, *et al.*, « Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 206, n° 11, 1er décembre 2012, p. 1695-1705.
243. EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY et SWISS MOTHER AND CHILD HIV COHORT STUDY, « Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy », *AIDS*, vol. 14, n° 18, 22 décembre 2000, p. 2913-2920.
244. C. THORNE, D. PATEL et M. L. NEWELL, « Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe », *AIDS*, vol. 18, n° 17, 19 novembre 2004, p. 2337-2339.
245. R. E. TUOMALA, *et al.*, « Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 38, n° 4, 1^{er} avril 2005, p. 449-473.
246. E. G. SZYLD, *et al.*, « Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth », *AIDS*, vol. 20, n° 18, 28 novembre 2006, p. 2345-2353.
247. A. M. COTTER, *et al.*, « Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 193, n° 9, 1^{er} mai 2006, p. 1195-1201.
248. K. PATEL, *et al.*, « Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 201, n° 7, 1^{er} avril 2010, p. 1035-1044.
249. M. J. DINSMOOR, et S. T. FORREST, « Lack of an effect of protease inhibitor use on glucose tolerance during pregnancy », *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, vol. 10, n° 4, 2002, p. 187-191.
250. C. A. THOMPSON, « Antiretroviral combination may put pregnant women at risk of fatal lactic acidosis », *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 58, n° 4, 15 février 2001, p. 291.
251. J. B. HILL, *et al.*, « Hepatotoxicity with antiretroviral treatment of pregnant women », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 98, n° 5 Pt 2, novembre 2001, p. 909-911.
252. L. SARNER, et A. FAKOYA, « Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 78, n° 1, février 2002, p. 58-59.
253. E. M. JUNGSMANN, *et al.*, « Is first trimester exposure to the combination of antiretroviral therapy and folate antagonists a risk factor for congenital abnormalities? », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 77, n° 6, décembre 2001, p. 441-443.
254. B. BUCHHOLZ, *et al.*, « Congenital malformations in children of HIV-1 Positive mothers naive or treated with different regimes of antiretroviral drugs in pregnancy », 14th International AIDS Conference, Barcelona, 2002, abrégé n° WePeB5933.

255. R. CHMAIT, *et al.*, « Protease inhibitors and decreased birth weight in HIV-infected pregnant women with impaired glucose tolerance », *Journal of Perinatology*, vol. 22, n° 5, juillet-août 2002, p. 370-373.
256. P. LORENZI, *et al.*, « Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study », *AIDS*, vol. 12, n° 18, 24 décembre 1998, p. F241-247.
257. N. S. SILVERMAN, *et al.*, « Initial multicenter experience with double nucleoside therapy for human immunodeficiency virus infection during pregnancy », *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, vol. 6, n° 6, 1998, p. 237-243.
258. J. P. MCGOWAN, *et al.*, « Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 94, n° 5 Pt 1, novembre 1999, p. 641-646.
259. S. M. CLARKE, *et al.*, « The efficacy and tolerability of combination antiretroviral therapy in pregnancy: infant and maternal outcome », *International Journal of STD and AIDS*, vol. 11, n° 4, avril 2000, p. 220-223.
260. T. A. GRUBERT, *et al.*, « Long-term antiretroviral combination therapy including lamivudine in HIV-1 infected women during pregnancy », *AIDS*, vol. 13, n° 11, 30 juillet 1999, p. 1430-1431.
261. PANEL ON TREATMENT OF HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN AND PREVENTION OF PERINATAL TRANSMISSION - A WORKING GROUP OF THE OFFICE OF AIDS RESEARCH ADVISORY COUNCIL (OARAC), « *Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States* », [s. l.], Department of Health and Human Services, 2014, page variée. Disponible à l'adresse : <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/perinatalgl.pdf>; [Consulté le 23 septembre 2014].
262. D. MONEY, *et al.*, « Guidelines for the care of pregnant women living with HIV and interventions to reduce perinatal transmission: executive summary », *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada* vol. 36, n° 8, août 2014, p. 721-751.
263. M. FLORIDIA, *et al.*, « Treatment change in pregnancy is a significant risk factor for detectable HIV-1 RNA in plasma at end of pregnancy », *HIV Clinical Trials*, vol. 11, n° 6, novembre-décembre 2010, p. 303-311.
264. J. WARSZAWSKI, *et al.*, « Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort », *AIDS*, vol. 22, n° 2, 11 janvier 2008, p. 289-299.
265. D.M. MONEY, *et al.*, « HIV viral rebound near delivery in previously suppressed, combination antiretroviral therapy (cART) treated pregnant women », *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie médicale*, vol. 24, Suppl A, printemps 2013, p. 20A.
266. S.A. BITNUN, *Guidelines for the Prevention of Mother-to-Child HIV Transmission. Information and Practice Guidance for Health Care Practitioners in Ontario*, Disponible sur demande, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care, 2011.

267. F. KAKKAR, *et al.*, « Safety of combination antiretroviral therapy as HIV post-exposure prophylaxis in high risk HIV exposed neonate », *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie médicale*, vol. 25, 2014.
268. E. LAU, *et al.*, « Nevirapine pharmacokinetics in HIV-exposed neonates receiving triple combination antiretroviral therapy as post-exposure prophylaxis », *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie médicale*, vol. 25, 2014.
269. H. HAILE-SELASSIE, C. TOWNSEND et P. TOOKEY, « Use of neonatal post-exposure prophylaxis for prevention of mother-to-child HIV transmission in the UK and Ireland, 2001-2008 », *HIV Medicine*, vol. 12, n° 7, août 2011, p. 422-427.
270. K. MCKEEGAN, R. RUTSTEIN et E. LOWENTHAL, « Postnatal infant HIV prophylaxis: a survey of U.S. practice », *AIDS Patient Care STDs*, vol. 25, n° 1, janvier 2011, p. 1-4.
271. C. S. CHASELA, *et al.*, « Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission », *The New England Journal of Medicine*, vol. 362, n° 24, 17 juin 2010, p. 2271-2281.
272. M. A. POLIS, *et al.*, « Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy », *The Lancet*, vol. 358, n° 9295, 24 novembre 2001, p. 1760-1765.
273. F. MAGGIOLO, *et al.*, « Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 25, n° 1, 1^{er} septembre 2000, p. 36-43.
274. C. LAPRISE, *et al.*, « Virologic failure following persistent low-level viremia in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 57, n° 10, novembre 2013, p. 1489-1496.
275. J. ANANWORANICH, *et al.*, « CD4-guided scheduled treatment interruptions compared with continuous therapy for patients infected with HIV-1: results of the Staccato randomised trial », *The Lancet*, vol. 368, n° 9534, 5 août 2006, p. 459-465.
276. L. PALMISANO, *et al.*, « Final results of a randomized, controlled trial of structured treatment interruptions vs continuous HAART in chronic HIV-infected subjects with persistent suppression of viral replication », 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, 2006, abrégé n° 103.
277. N. DANIEL, *et al.*, « Emergence of HIV-1 mutated strains after interruption of highly active antiretroviral therapy in chronically infected patients », *AIDS*, vol. 17, n° 14, 26 septembre 2003, p. 2126-2129.
278. P. BARREIRO, *et al.*, « Negative impact of drug holidays in HIV-infected patients on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors », 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago 2003, abrégé n° H-857.

279. C. DANIEL, *et al.*, « A 2-months-off/4-months-on HAART is clinically not inferior to continuous therapy but leads to unacceptable resistance rates in African adults with >350 CD4/mm³ at first interruption: Final results of the Trivacan trial », 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2008, abrégé n° 778.
280. P. M. TARWATER M. PARISH et J.E. GALLANT, « Prolonged treatment interruption after immunologic response to highly active antiretroviral therapy », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 37, n° 11, 1^{er} décembre 2003, p. 1541-1548.
281. C. DANIEL, , *et al.*, « CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial », *The Lancet*, vol. 367, n° 9527, 17 juin 2006, p. 1981-1989.
282. F. MAGGIOLO, *et al.*, « O213-CD4 guided STI in patients responding to HAART », Communication présentée au 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection », vol. 11, Suppl 1, novembre 2008, p. O18.
283. S. TAYLOR, *et al.*, « Lopinavir/ritonavir single agent therapy as a universal combination antiretroviral therapy stopping strategy: results from the STOP 1 and STOP 2 studies », *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 67, n° 3, mars 2012, p. 675-680.
284. L. PALMISANO, *et al.*, « Determinants of virologic and immunologic outcomes in chronically HIV-infected subjects undergoing repeated treatment interruptions: the Istituto Superiore di Sanita-Pulsed Antiretroviral Therapy (ISS-PART) study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 46, n° 1, 1^{er} septembre 2007, p. 39-47.
285. M. DYBUL, *et al.*, « Long-cycle structured intermittent versus continuous highly active antiretroviral therapy for the treatment of chronic infection with human immunodeficiency virus: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 188, n° 3, 1^{er} août 2003, p. 388-396.
286. H. J. RIBAUDO, *et al.*, « Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 42, n° 3, 1^{er} février 2006, p. 401-407.
287. Z. V. FOX, *et al.*, « Viral re-suppression and emergence of drug resistance following interruption of a suppressive NNRTI-containing regimen in the SMART study », 6th European HIV Drug Resistance Workshop, Budapest, 2008, abrégé n° 3.
288. D. MAITLAND, *et al.*, « Therapeutic drug monitoring (TDM) of atazanavir (ATV) during the first 4 weeks of therapy, after switching from an efavirenz (EFV)-containing regimen », 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 2004, abrégé n° 293.
289. J. GATELL, *et al.*, « Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (A1424-097) 48-week results », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 44, n° 11, 1^{er} juin 2007, p. 1484-1492.

290. J. MALLOLAS, *et al.*, « Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 51, n° 1, 1^{er} mai 2009, p. 29-36.
291. G. MOYLE, *et al.*, « Continuation of BID boosted PI vs switch to once-daily ATV/RTV for the management of lipodystrophy: 48 week primary analysis of the 96 week multicenter, open-label, randomized, prospective ReAL study », 17th International AIDS Conference, Mexico, 2008, abrégé n° MOPDB103.
292. J.-G. BARIL, *et al.*, « A meta-analysis of the efficacy and safety of unboosted atazanavir compared with ritonavir-boosted protease inhibitor maintenance therapy in HIV-infected adults with established virological suppression after induction », *HIV Medicine*, vol. 15, n° 5, mai 2014, p. 301-310.
293. S. BECKER, *et al.*, « Successful substitution of protease inhibitors with efavirenz (EFV) in patients with undetectable viral loads: A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP-049) », 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 2001, abrégé n° 20.
294. E. NEGREDO, *et al.*, « Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 34, n° 4, 15 février 2002, p. 504-510.
295. E. MARTINEZ, *et al.*, « Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 349, n° 11, 11 septembre 2003, p. 1036-1046.
296. F. MAGGIOLO, *et al.*, « Outcome of 2 simplification strategies for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 37, n° 1, 1^{er} juillet 2003, p. 41-49.
297. J. L. CASADO, *et al.*, « Long-term efficacy and tolerance of switching the protease inhibitor for non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: A 52-week, multicenter, prospective study », 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 2001, abrégé n° 673.
298. L. RUIZ, *et al.*, « Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with hiv-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 27, n° 3, 1^{er} juillet 2001, p. 229-236.
299. L. CALZA, *et al.*, « Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia », *AIDS*, vol. 19, n° 10, 1^{er} juillet 2005, p. 1051-1058.
300. P. BARREIRO, *et al.*, « Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy », *AIDS*, vol. 14, n° 7, 5 mai 2000, p. 807-812.

301. J. M. MOLINA, *et al.*, « Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 191, n° 6, 15 mars 2005, p. 830-839.
302. E. MARTÍNEZ, *et al.*, « 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, 2001, abrégé n° 668.
303. E. DEJESUS, *et al.*, « Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 51, n° 2, 1^{er} juin 2009, p. 163-174.
304. F. J. PALELLA, Jr., *et al.*, « Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants », *AIDS*, vol. 28, n° 3, 28 janvier 2014, p. 335-344.
305. J. ARRIBAS, *et al.*, « Simplification of PI + RTV + FTC/TDF to E/C/F/TDF maintains HIV suppression and is well tolerated », 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2014, abrégé n° 551LB.
306. M. OPRAVIL, *et al.*, « A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 185, n° 9, 1^{er} mai 2002, p. 1251-1260.
307. J. J. ERON, *et al.*, « Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials », *The Lancet*, vol. 375, n° 9712, 30 juin 2010, p. 396-407.
308. N. CLUMECK, *et al.*, « Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA », *AIDS*, vol. 15, n° 12, 17 août 2001, p. 1517-1526.
309. C. KATLAMA, *et al.*, « TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results », *HIV Medicine*, vol. 4, n° 2, avril 2003, p. 79-86.
310. J.-G. BARIL, *et al.*, *Le syndrome de la lipodystrophie. Guide pour les professionnels de la santé Québec*, Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2005, 32 p.
311. L. WATERS, *et al.*, « A phase IV, double blind, multi centre, randomised, placebo controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz (EFV) with continuing central nervous system (CNS) adverse events (AE) to etravirine (ETR) », 23th International AIDS Conference, Vienne, 2010, abrégé n° MOPDB103.
312. M. NELSON, *et al.*, « Multicentre open-label study of switching from Atripla to Eviplera for possible efavirenz associated CNS toxicity », 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Denver, 2013, abrégé n° H-672b.

313. A. POZNIAK, *et al.*, « Switch from NNRTI plus FTC/TDF to E/C/F/TDF maintains HIV suppression and is well tolerated », 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2014, abrégé n° 553LB.
314. A. M. MILLS, *et al.*, « Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens », *HIV Clinical Trials*, vol. 14, n° 5, septembre-octobre 2013, p. 216-223.
315. A. CARR, *et al.*, « Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy: a randomized trial », *The Journal of the American Medical Association*, vol. 288, n° 2, 10 juillet 2002, p. 207-215.
316. G. A. MCCOMSEY, *et al.*, « Improvement in lipoatrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 38, n° 2, 15 janvier 2004, p. 263-270.
317. G. J. MOYLE, *et al.*, « A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy », *AIDS*, vol. 20, n° 16, 24 octobre 2006, p. 2043-2050.
318. A. MARTIN, *et al.*, « Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study », *AIDS*, vol. 18, n° 7, 30 avril 2004, p. 1029-1036.
319. A. MILINKOVIC, *et al.*, « The impact of reducing stavudine dose versus switching to tenofovir on plasma lipids, body composition and mitochondrial function in HIV-infected patients », *Antiviral Therapy*, vol. 12, n° 3, 2007, p. 407-415.
320. E. MARTÍNEZ, *et al.*, « Early improvement of limb fat content in patients switching from AZT/3TC to FTC/TDF (TVD): A 24 week interim analysis of the RECOMB trial », 17th International AIDS Conference, Mexico, 2008, abrégé n° MOPDB102.
321. G. MOYLE, *et al.*, « A randomized comparison of continued zidovudine plus lamivudine BID (Combivir, CBV) versus switching to tenofovir DF plus emtricitabine (Truvada, TVD) each plus efavirenz (EFV) in stable HIV infected persons: Results of a planned 24 week analysis », 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007, abrégé n° WEPEB028.
322. E. MARTINEZ, *et al.*, « A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 51, n° 3, 1^{er} juillet 2009, p. 290-297.
323. M. A. VALANTIN, *et al.*, « Switching the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone to tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine promptly improves triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol in dyslipidaemic patients », *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 65, n° 3, mars 2010, p. 556-561.

- 324. A. MARTIN, *et al.*, « Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: a randomized, 96-week trial », *Clinical Infectious Diseases* vol. 49, n° 10, 15 novembre 2009, p. 1591-1601.
- 325. N. LOHSE, *et al.*, « Declining risk of triple-class antiretroviral drug failure in Danish HIV-infected individuals », *AIDS*, vol. 19, n° 8, 20 mai 2005, p. 815-822.
- 326. R. D. MOORE, *et al.*, « An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002 », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 39, n° 2, 1^{er} juin 2005, p. 195-198.
- 327. M. A. ALBRECHT, *et al.*, « Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 345, n° 6, 9 août 2001, p. 398-407.
- 328. B. WOODFALL, *et al.*, « Impact of NNRTI and NRTI resistance on the response to the regimen of TMC125 plus two NRTIs in study TMC125-C227 », 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 2006, abrégé n° PL5.6.
- 329. K. RUXRUNGTHAM, *et al.*, « Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naïve, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients: study TMC125-C227 », *HIV Medicine*, vol. 9, n° 10, novembre 2008, p. 883-896.
- 330. SECOND LINE STUDY GROUP, « Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study », *The Lancet*, vol. 381, n° 9883, 15 juin 2013, p. 2091-2099.
- 331. N. PATON, *et al.*, « A pragmatic randomised controlled strategy trial of three second-line treatment options for use in public health rollout programme settings: the Europe-Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy (EARNEST) Trial », 7th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, 2013, abrégé n° WELBB02.
- 332. J. HOY (SECOND-LINE STUDY TEAM), *et al.*, « Changes in bone mineral density over 48 weeks among participants randomised to either lopinavir/ritonavir (LPV/r) + 2-3N(t)RTI or LPV/r + raltegravir as second-line therapy: a sub-study of the SECOND-LINE trial », 7th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention., Kuala Lumpur, 2013, abrégé n° WELBB05.
- 333. R. M. GULICK, *et al.*, « 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 », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 182, n° 5, novembre 2000, p. 1375-1384.
- 334. S. M. HAMMER, *et al.*, « Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial », *The Journal of the American Medical Association*, vol. 288, n° 2, 10 juillet 2002, p. 169-180.

- 335. C. COHEN, *et al.*, « Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial », *Current Medical Research and Opinion*, vol. 21, n° 10, octobre 2005, p. 1683-1692.
- 336. R. ELSTON, *et al.*, « GW433908 (908)/ritonavir (r): 48 week results in PI-experienced subjects: A retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype », 15th International AIDS Conference, Bangkok, 2004, abrégé n° MoOrB1055.
- 337. U. B. DRAGSTED, *et al.*, « A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial », *Antiviral Therapy*, vol. 10, n° 6, 2005, p. 735-743.
- 338. J. V. MADRUGA, *et al.*, « Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial », *The Lancet*, vol. 370, n° 9581, 7 juillet 2007, p. 49-58.
- 339. J. P. LALEZARI, *et al.*, « Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America », *The New England Journal of Medicine*, vol. 348, n° 22, 29 mai 2003, p. 2175-2185.
- 340. A. LAZZARIN, *et al.*, « Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia », *The New England Journal of Medicine*, vol. 348, n° 22, 29 mai 2003, p. 2186-2195.
- 341. C. B. HICKS, *et al.*, « Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials », *The Lancet*, vol. 368, n° 9534, 5 août 2006, p. 466-475.
- 342. B. CLOTET, *et al.*, « Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials », *The Lancet*, vol. 369, n° 9568, 7 avril 2007, p. 1169-1178.
- 343. J. V. MADRUGA, *et al.*, « Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial », *The Lancet*, vol. 370, n° 9581, 7 juillet 2007, p. 29-38.
- 344. A. LAZZARIN, *et al.*, « Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial », *The Lancet*, vol. 370, n° 9581, 7 juillet 2007, p. 39-48.
- 345. R. T. STEIGBIGEL, *et al.*, « Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, n° 4, 24 juillet 2008, p. 339-354.
- 346. D. A. COOPER, *et al.*, « Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, n° 4, 24 juillet 2008, p. 355-365.

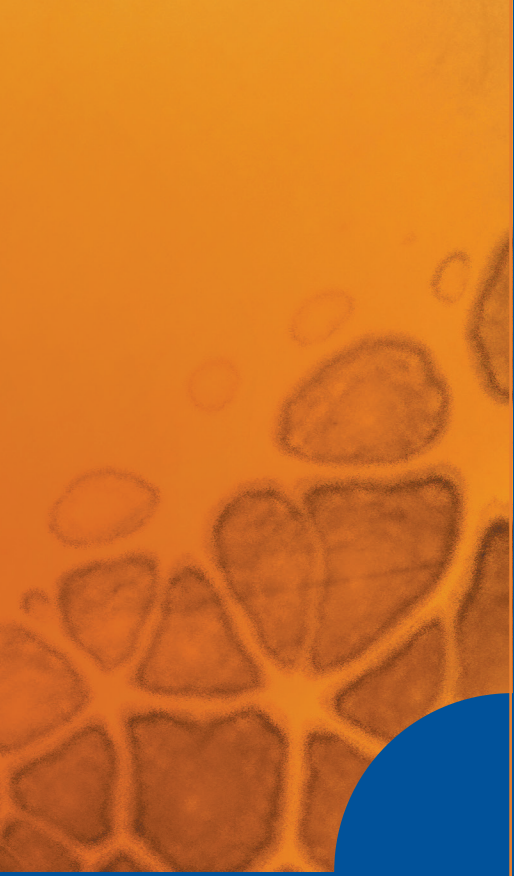
347. R. T. STEIGBIGEL, *et al.*, « Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials », *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 50, n° 4, 15 février 2010, p. 605-612.
348. Y. YAZDANPANA, *et al.*, « High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial », *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 49, n° 9, 1^{er} novembre 2009, p. 1441-1449.
349. P. CAHN, *et al.*, « Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study », *The Lancet*, vol. 382, n° 9893, 24 août 2013, p. 700-708.
350. J. J. ERON, *et al.*, « Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 207, n° 5, 1^{er} mars 2013, p. 740-748.
351. J. LAWRENCE, *et al.*, « Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus », *The New England Journal of Medicine*, vol. 349, n° 9, 28 août 2003, p. 837-846.
352. S. WALMSLEY, *et al.*, « CTN 164: a prospective randomized trial of structured treatment interruption vs immediate switching in HIV-infected patients experiencing virologic failure on HAART », 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, abrégé n° 580.
353. B. TROTTIER, *et al.*, « Removing an inactive NRTI from an effective salvage regimen is safe, maintains virologic suppression and reduces the cost of treatment: final (week 48) results from the VERITAS trial », 19th International AIDS Conference, Washington (D.C.), 2012, abrégé n° TUPE095
354. S. LOW-BEER, *et al.*, « Adherence to triple therapy and viral load response », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 23, n° 4, 1^{er} avril 2000, p. 360-361.
355. P. GARCIA DE OLALLA, *et al.*, « Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 30, n° 1, 1^{er} mai 2002, p. 105-110.
356. D. L. PATERSON, *et al.*, « Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection », *Annals of Internal Medicine*, vol. 133, n° 1, 4 juillet 2000, p. 21-30.
357. D. R. BANGSBERG, *et al.*, « Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS », *AIDS*, vol. 15, n° 9, 15 juin 2001, p. 1181-1183.
358. E. WOOD, *et al.*, « Is there a baseline CD4 cell count that precludes a survival response to modern antiretroviral therapy? », *AIDS*, vol. 17, n° 5, 28 mars 2003, p. 711-720.
359. W. G. POWDERLY, *et al.*, « Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 13, n° 14, 1^{er} octobre 1999, p. 1873-1880.

360. T. E. YAMASHITA, *et al.*, « Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study », *AIDS*, vol. 15, n° 6, 13 avril 2001, p. 735-746.
361. J. B. NACHEGA, *et al.*, « Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes », *Annals of Internal Medicine*, vol. 146, n° 8, 17 avril 2007, p. 564-573.
362. A. K. SETHI, *et al.*, « Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 37, n° 8, 15 octobre 2003, p. 1112-1118.
363. P. R. HARRIGAN, *et al.*, « Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 191, n° 3, 1^{er} février 2005, p. 339-347.
364. R. S. HOGG, *et al.*, « Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up », *AIDS*, vol. 16, n° 7, 3 mai 2002, p. 1051-1058.
365. J. B. NACHEGA, *et al.*, « Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIV-infected South African adults », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 43, n° 1, septembre 2006, p. 78-84.
366. E. WOOD, *et al.*, « Impact of baseline viral load and adherence on survival of HIV-infected adults with baseline CD4 cell counts > or = 200 cells/microl », *AIDS*, vol. 20, n° 8, 12 mai 2006, p. 1117-1123.
367. F. MAGGIOLO, *et al.*, « Effect of adherence to HAART on virologic outcome and on the selection of resistance-conferring mutations in NNRTI- or PI-treated patients », *HIV Clinical Trials*, vol. 8, n° 5, septembre-octobre 2007, p. 282-292.
368. D. R. BANGSBERG, *et al.*, « Paradoxes of adherence and drug resistance to HIV antiretroviral therapy », *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 53, n° 5, mai 2004, p. 696-699.
369. D. R. BANGSBERG, *et al.*, « Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness », *AIDS*, vol. 20, n° 2, 9 janvier 2006, p. 223-231.
370. D. R. BANGSBERG, et S. G. DEEKS, « Is average adherence to HIV antiretroviral therapy enough? », *Journal of General Internal Medicine*, vol. 17, n° 10, octobre 2002, p. 812-813.
371. F. MAGGIOLO, *et al.*, « Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 40, n° 1, 1^{er} janvier 2005, p. 158-163.
372. D. R. BANGSBERG, « Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 43, n° 7, 1^{er} octobre 2006, p. 939-941.

373. M. S. KING, S.C. BRUN et D.J. KEMPF, « Relationship between adherence and the development of resistance in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir or nelfinavir », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 191, n° 12, 15 juin 2005, p. 2046-2052.
374. B. CONWAY, « The role of adherence to antiretroviral therapy in the management of HIV infection », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 45, Suppl 1, 1^{er} juin 2007, p. S14-18.
375. S. TAYLOR, *et al.*, « Stopping antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 21, n° 13, 20 août 2007, p. 1673-1682.
376. J. HEERA, *et al.*, « Virological correlates associated with treatment failure at week 48 in the phase 3 study of maraviroc in treatment-naïve patients », 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2008, abrégé n° 40LB.
377. E. DEJESUS, *et al.*, « Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Demonstrates Comparable Efficacy and Favorable Tolerability to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF in Patients with Adherence <95% and <90% », IDSA Conference, San Diego, 2012, abrégé n° ab1350.
378. C. E. GOLIN, *et al.*, « Adherence counseling practices of generalist and specialist physicians caring for people living with HIV/AIDS in North Carolina », *Journal of General Internal Medicine*, vol. 19, n° 1, janvier 2004, p. 16-27.
379. F. L. ALTICE, F. MOSTASHARI et G. H. FRIEDLAND, *et al.*, « Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 28, n° 1, 1^{er} septembre 2001, p. 47-58.
380. F. STARACE, *et al.*, « Depression is a risk factor for suboptimal adherence to highly active antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, Suppl 3, 15 décembre 2002, p. S136-139.
381. A. D. BOUHNICK, *et al.*, « Nonadherence among HIV-infected injecting drug users: the impact of social instability », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, Suppl 3, 15 décembre 2002, p. S149-153.
382. J. H. ARNSTEN, *et al.*, « Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users », *Journal of General Internal Medicine*, vol. 17, n° 5, mai 2002, p. 377-381.
383. A. AMMASSARI, *et al.*, « Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 28, n° 5, 15 décembre 2001, p. 445-449.
384. B. MAX, et R. SHERER, « Management of the adverse effects of antiretroviral therapy and medication adherence », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 30, Suppl 2, juin 2000, p. S96-116.
385. J. R. ICKOVICS, et C. S. MEADE, « Adherence to antiretroviral therapy among patients with HIV: a critical link between behavioral and biomedical sciences », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31 Suppl 3, 15 décembre 2002, p. S98-102.

- 386. N. SINGH, *et al.*, « Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance », *AIDS Care*, vol. 8, n° 3, juin 1996, p. 261-269.
- 387. M. L. TAPPER, *et al.*, « Simplifying antiretroviral therapy », *The AIDS Reader*, vol. 14, n° 7, juillet 2004, p. 355-360, 367-371.
- 388. A. J. CLAXTON, J. CRAMER et C. PIERCE, « A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance », *Clinical Therapeutics*, vol. 23, n° 8, août 2001, p. 1296-1310.
- 389. S. D. PORTSMOUTH, *et al.*, « Better maintained adherence on switching from twice-daily to once-daily therapy for HIV: a 24-week randomized trial of treatment simplification using stavudine prolonged-release capsules », *HIV Medicine*, vol. 6, n° 3, mai 2005, p. 185-190.
- 390. S. MUNRO, *et al.*, « A review of health behaviour theories: how useful are these for developing interventions to promote long-term medication adherence for TB and HIV/AIDS? », *BMC Public Health*, vol. 7, 2007, doi:10.1186/1471-2458-7-104.
- 391. T. TUGENBERG, N.C. WARE et M.A. WYATT, « Paradoxical effects of clinician emphasis on adherence to combination antiretroviral therapy for HIV/AIDS », *AIDS Patient Care and STDs*, vol. 20, n° 4, avril 2006, p. 269-274.
- 392. D. R. BANGSBERG, *et al.*, « Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 26, n° 5, 15 avril 2001, p. 435-442.
- 393. D. R. BANGSBERG, « Monitoring adherence to HIV antiretroviral therapy in routine clinical practice: The past, the present, and the future », *AIDS and Behavior*, vol. 10, n° 3, mai 2006, p. 249-251.
- 394. D. L. PATERSON, *et al.*, « Measurement of adherence to antiretroviral medications », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, Suppl 3, 15 décembre 2002, p. S103-S106.
- 395. G. GODIN, C. GAGNÉ et H. NACCACHE, « Validation of a self-reported questionnaire assessing adherence to antiretroviral medication », *AIDS Patient Care STDs*, vol. 17, n° 7, juillet 2003, p. 325-332.
- 396. J. M. SIMONI, *et al.*, « Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: A review with recommendations for HIV research and clinical management », *AIDS and Behavior*, vol. 10, n° 3, mai 2006, p. 227-245.
- 397. A. WINSTON, et M. BOFFITO, « The management of HIV-1 protease inhibitor pharmacokinetic interactions », *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 56, n° 1, juillet 2005, p. 1-5.
- 398. S. ZHOU, *et al.*, « Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs », *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 44, n° 3, 2005, p. 279-304.
- 399. J. R. KING, *et al.*, « Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy », *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 43, n° 5, 2004, p. 291-310.

400. G. H. WYNN, *et al.*, « Med-psych drug-drug interactions update. Antiretrovirals, part III: antiretrovirals and drugs of abuse », *Psychosomatics*, vol. 46, n° 1, janvier-février 2005, p. 79-87.
401. S. C. PISCITELLI, *et al.*, « Indinavir concentrations and St John's wort », *The Lancet*, vol. 355, n° 9203, 12 février 2000, p. 547-548.
402. R. DICENZO, *et al.*, « Coadministration of milk thistle and indinavir in healthy subjects », *Pharmacotherapy*, vol. 23, n° 7, juillet 2003, p. 866-870.
403. J. C. GORSKI, *et al.*, « The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 75, n° 1, janvier 2004, p. 89-100.
404. E. DEJESUS, *et al.*, « Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 379, n° 9835, 30 juin 2012, p. 2429-2438.
405. F. RAFFI, *et al.*, « Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study », *The Lancet*, vol. 381, n° 9868, 2 mars 2013, p. 735-743.
406. M. JOHNSON, *et al.*, « Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures », *AIDS*, vol. 19, n° 7, 29 avril 2005, p. 685-694.
407. J. MONTANER, *et al.*, « Prognostic staging of extensively pretreated patients with advanced HIV-1 disease », *HIV Clinical Trials*, vol. 6, n° 6, 2005, p. 281-290.
408. J. REYNES, *et al.*, « TORO: ninety-six-week virologic and immunologic response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background of antiretrovirals », *AIDS Patient Care and STDs*, vol. 21, n° 8, 2007, p. 533-543.



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

Santé
et Services sociaux

Québec

