

Janvier 2019

La thérapie antirétrovirale

pour les adultes infectés
par le VIH

Guide pour
les professionnels
de la santé

Version résumée

Québec 

Édition :

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

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

www.msss.gouv.qc.ca section Publications

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

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019

Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISBN : 978-2-550-83216-4 (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, 2019

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
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
Service des maladies infectieuses
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement
et de soins sur le sida, Centre maternel et
infantile sur le sida, Centre hospitalier
universitaire Sainte Justine

M. Hugo Merveille

Secrétaire-documentaliste
Comité consultatif sur le VIH et le VHC
Programme national de mentorat sur le VIH-sida

D^r Jean-Pierre Routy

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

M. Stéphane Roux

Pharmacien
Centre hospitalier de l'Université de Montréal,
Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal

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 du Quartier latin
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

COMITÉ CONSULTATIF SUR LE VIH ET LE VHC

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

M^{me} Sylvie Bouchard

Directrice de l'usage optimal du médicament,
Directrice intérimaire de l'évaluation des
médicaments aux fins d'inscription
Institut national d'excellence en santé et en
services sociaux
Membre-liaison

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,
Programme national de mentorat sur le VIH-sida

D^{re} Lucie Deshaies

Médecin
Service intégré de dépistage et de prévention des
ITSS, Centre de santé et de services sociaux de la
Vieille-Capitale

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 Ève Goyer

Médecin
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et
de soins sur le sida, Centre hospitalier de
l'Université de Montréal
Direction de santé publique de Montréal, secteur
Vigie et Protection

D^r Patrice Junod

Médecin
Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal

D^{re} Fatima Kakkar

Pédiatre et infectiologue
Service des maladies infectieuses
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement
et de soins sur le sida, Centre maternel et infantile
sur le sida, Centre hospitalier universitaire Sainte
Justine

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.
Membre liaison pour le Collège des médecins
de famille du Canada

D^r Jean Longtin

Microbiologiste-infectiologue
Laboratoire de santé publique du Québec, INSPQ

M^{me} Laurence Mersilian

Directrice générale
Centre associatif polyvalent d'aide hépatite C

M. Hugo Merveille

Secrétaire-documentaliste
Comité consultatif sur le VIH et le VHC
Programme national de mentorat sur le VIH-sida

M. Ken Monteith

Directeur général
Coalition des organismes communautaires
québécois de lutte contre le sida, Montréal

D^r Alain Piché

Microbiologiste-infectiologue
Clinique VIH-sida, Centre hospitalier de
l'Université de Sherbrooke

D^{re} Danielle Rouleau

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

M. Jose Sousa

Membre
Comité provincial des traitements de la Coalition
des organismes communautaires québécois de
lutte contre le sida
Comité de révision scientifique, The Ontario HIV
Treatment Network

M^{me} Rachel Therrien

Pharmacienne

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

D^{re} Cécile Tremblay

Microbiologiste-infectiologue

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

D^r Benoît Trottier

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

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

D^{re} Marie-Louise Vachon

Microbiologiste-infectiologue

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

D^{re} Claire Wartelle-Bladou

Hépatologue

Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Institut national de santé publique du Québec

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	vi
GÉNÉRALITÉS.....	1
1. LES PRINCIPES DE LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE.....	2
2. LES CLASSES D'ANTIRÉTROVIRAUX	4
3. L'INFECTION AIGUË PAR LE VIH.....	5
4. INFECTION CHRONIQUE : LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION.....	6
4.1. QUAND FAIRE COMMENCER UNE THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE ?	6
4.1.1. Les personnes présentant des symptômes	6
4.1.2. Les personnes asymptomatiques	6
4.1.2.1. Les personnes asymptomatiques chez qui la numération des CD4 est inférieure à 350	6
4.1.2.2. Les personnes asymptomatiques chez qui la numération des CD4 est supérieure à 350	7
4.1.2.3. Les personnes asymptomatiques qui risquent de transmettre l'infection à VIH.....	7
4.1.3. L'instauration d'une thérapie antirétrovirale dans un contexte d'infection opportuniste aiguë.....	8
4.1.4. Situations particulières : néphropathie associée au VIH, co-infection par le virus de l'hépatite B et grossesse	9
4.2. LE CHOIX DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL DE PREMIÈRE INTENTION.....	11
5. LA MODIFICATION DES THÉRAPIES	14
5.1. LES TRANSFERTS DE TRAITEMENT.....	14
5.2. LE CHANGEMENT DE TRAITEMENT EN CAS D'ÉCHEC VIROLOGIQUE, OU THÉRAPIE DE RELAIS	15
5.2.1 La marche à suivre en cas d'échec virologique	15

LISTE DES TABLEAUX

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

Généralités

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

Ce guide utilise un système de gradation des recommandations inspiré de celui de l'US Preventive Task Force et de celui du Department of Health and Human Services (DHHS). 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 les cas de données moins probantes ou 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.

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

1. Les principes de la thérapie antirétrovirale

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

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

Les objectifs du traitement antirétroviral sont les suivants :

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

La suppression de la réplication virale et une charge virale indétectable ont comme effet de diminuer le risque de résistance du virus, d'améliorer la fonction immunitaire et de retarder la progression de la maladie. Le moyen le plus sûr d'obtenir la suppression durable de la réplication du VIH est d'utiliser une combinaison d'antirétroviraux efficaces avec lesquels le patient n'a jamais été traité ou qui n'entraînent pas de résistance croisée avec les antirétroviraux déjà pris. Le traitement antirétroviral devrait être offert à tous les adultes vivant avec le VIH dans le but d'améliorer leur santé (recommandation A-I).

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). Il n'y a aucune preuve de transmission de l'infection par le VIH pendant les relations sexuelles orales, vaginales ou anales sans condom lorsque la personne vivant avec le VIH prend un traitement

antirétroviral comme prescrit et que sa charge virale, mesurée par des analyses consécutives de laboratoire tous les quatre à six mois, se maintient à moins de 200 copies par millilitre de sang. Dans ce contexte, le risque de transmission est négligeable. Lorsque la personne prend le traitement tel que prescrit et que sa charge virale est égale ou supérieure à 200 copies par millilitre de sang, le risque de transmission est faible. 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).

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).

2. Les classes d'antirétroviraux

Les antirétroviraux homologués et expérimentaux que l'on peut actuellement obtenir au Québec se divisent en huit 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 trois classes :
 - les inhibiteurs de fusion ;
 - les antagonistes des récepteurs CCR5 ;
 - les inhibiteurs d'attachement ;
- les inhibiteurs de l'intégrase (INI) ;
- les inhibiteurs de maturation (IM).

Tableau 1. Les classes d'antirétroviraux

INTI	INNTI	IP	IE	INI	IM
Inhibiteurs nucléosidiques	Éfavirenz	Atazanavir	Inhibiteurs de fusion	Dolutégravir	BMS-955176***
Didanosine		Darunavir	Enfuvirtide	Elvitégravir/cobicistat**	
Emtricitabine*	Névirapine	Fosamprénavir		Raltégravir	
Lamivudine	Étravirine	Indinavir	Antagonistes des récepteurs CCR5	GSK-744***	
Stavudine	Rilpivirine	Lopinavir****	Maraviroc	(ou cabotegravir)	
Zidovudine	Doravirine***	Nelfinavir	Inhibiteurs d'attachement	Bictegravir***	
Inhibiteurs nucléotidiques		Ritonavir			
Fumarate de ténofovir disoproxil		Saquinavir	BMS-626529***		
Fumarate de ténofovir alafénamide*****		Tipranavir			

* Uniquement en coformulation avec le ténofovir disoproxil ou le ténofovir alafénamide (Truvada^{MD}, Descovy^{MD}, Atripla^{MD}, Complera^{MD}, Stribild^{MD}, Genvoya^{MD}).

** Uniquement en coformulation avec le ténofovir disoproxil/emtricitabine (Stribild^{MD}) ou le ténofovir alafénamide/emtricitabine (Genvoya^{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}).

***** Uniquement en coformulation avec l'emtricitabine (Descovy^{MD}) ou l'elvitégravir/cobicistat (Genvoya^{MD}).

3. L'infection aiguë par le VIH

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

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

Recommandations pour le traitement de la primo-infection

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

4. Infection chronique : le traitement de première intention

4.1. Quand faire commencer une thérapie antirétrovirale ?

4.1.1. *Les personnes présentant des symptômes*

Il est recommandé de faire entreprendre une thérapie antirétrovirale, indépendamment de la numération des CD4 et de la charge virale, aux personnes atteintes du sida (stade C de la classification établie par les Centers for Disease Control en 1993 ; voir le tableau 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).

4.1.2. *Les personnes asymptomatiques*

Les risques de mortalité ou de progression vers une maladie opportuniste classifiante pour le sida augmentent en présence de l'un ou l'autre des facteurs suivants :

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

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

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

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

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

appuient aussi une recommandation de traiter les patients chez qui la numération des CD4 est inférieure à 350. Le traitement antirétroviral leur apporte des bénéfices et leur est recommandé (A-I).

4.1.2.2. 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, deux essais cliniques publiés en 2015, l'essai Temprano et l'essai START, ont confirmé les bénéfices de l'instauration immédiate du traitement antirétroviral. Des études regroupant plusieurs cohortes montrent des avantages à faire commencer le traitement au-dessus du seuil de 350 cellules/ μ l.

Recommandations pour le traitement de l'infection chronique

En raison des bénéfices cliniques observés, il est recommandé de traiter toutes les personnes ayant une infection chronique à VIH, peu importe la concentration de CD4 mesurée chez elles (A-I).

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

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

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

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

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

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

Après le diagnostic d'une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, un traitement antirétroviral commencé moins de deux semaines après l'instauration du traitement de la pneumocystose 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 (A-I).

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

La néphropathie associée au VIH est une cause fréquente d'insuffisance rénale chronique chez les patients infectés par le VIH. Elle touche davantage les sujets de race noire. La réplication virale du VIH joue un rôle dans la pathogénèse de cette maladie, qui peut survenir à des niveaux de CD4 élevés. La thérapie antirétrovirale peut préserver la fonction rénale et améliorer le pronostic de survie chez ces patients, indépendamment de leur degré d'immunosuppression. Le traitement des néphropathies à VIH au moyen d'antirétroviraux est donc recommandé (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. À ce sujet, voir le document intitulé [La prise en charge et le traitement des personnes co-infectées par le virus de l'immunodéficience humaine \(VIH\) et le virus de l'hépatite B \(VHB\) : Guide pour les professionnels de la santé du Québec](#).

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

Tableau 2. 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 Temprano START	HIV causal Cascade NA-Accord		Recommandation forte pour les bénéfices cliniques (AI) et forte pour la transmission (A-I)

Abréviation : ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire

4.2. Le choix du traitement antirétroviral de première intention

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

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

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

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

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

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

Les régimes thérapeutiques doivent être composés de la combinaison suivante :

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

Note : Les schémas thérapeutiques sont détaillés au tableau 3.

Tableau 3. 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, par niveau de recommandation puis par ordre alphabétique.

	Traitement de fond	Troisième agent
Combinaisons préconisées	Abacavir ^{1,2} + lamivudine (A-I) Ténofovir alafénamide + emtricitabine (A-I) ^{3,5} Ténofovir disoproxil ⁴ + emtricitabine (A-I)	Dolutégravir ⁵ (A-I) Elvitégravir/cobicistat ^{5,6,7} (A-I) Raltégravir (A-I) Rilpivirine ⁸ (B-I) Darunavir/r DIE ⁷ (B-I)
Solutions de rechange	Ténofovir disoproxil ⁴ + lamivudine (C-I)	Éfavirenz ⁵ (C-I) Névirapine ⁹ (C-I) Atazanavir/r ⁷ (C-I) Atazanavir/cobicistat ^{5,7} (C-I) Darunavir/cobicistat ^{5,7} (C-I) Fosamprénavir/r DIE ou BID ^{2,5,7} (C-I) Lopinavir/r DIE ou BID ^{2,7} (C-I)
Solutions de rechange lorsque les INTI sont contre-indiqués	Darunavir/r DIE ⁷ + raltégravir BID Lopinavir/r BID ⁷ + lamivudine Lopinavir/r BID ⁷ + raltégravir BID	
Combinaisons non recommandées	Stavudine + didanosine Stavudine + lamivudine <u>Zidovudine + lamivudine + abacavir</u> Zidovudine + lamivudine	Atazanavir non potentialisé ¹⁰ Delavirdine Indinavir Indinavir/r Nelfinavir Tipranavir/r Ritonavir Saquinavir non potentialisé Saquinavir/r BID

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

- 1- 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.
- 2- 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.
- 3- Données disponibles à ce jour seulement en combinaison avec l'élvitégravir/cobicistat chez les patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux.
- 4- Utiliser le ténofovir disoproxil avec précaution chez les patients dont la fonction rénale est altérée ou avec d'autres médicaments néphrotoxiques.
- 5- Données insuffisantes pour la femme enceinte. Éviter l'éfavirenz au début de la grossesse.
- 6- Ne pas utiliser dans la formulation avec le ténofovir disoproxil (Stribild^{MD}) si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 70 ml/min avant le début du traitement.
- 7- Chez les patients qui ne prennent pas de médicaments ni de produits ayant un potentiel d'interactions avec le cobicistat ou le ritonavir.
- 8- Est moins efficace chez les patients dont l'ARN-VIH-1 est \geq 100 000.
- 9- 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.
- 10- Avec le ténofovir, l'atazanavir doit être potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat.

5. La modification des thérapies

La thérapie antirétrovirale peut être modifiée afin de réduire ou de prévenir des toxicités, de diminuer les interactions médicamenteuses, 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 ou de comprimés, 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*.

5.1. Les transferts de traitement

Recommandations pour les transferts de traitement

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

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

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

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

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 du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide peut réduire les risques de protéinurie, de syndrome de Fanconi et d'ostéoporose (A-I), et est recommandé dans le cas d'insuffisance rénale avec un degré de filtration glomérulaire se situant entre 30 et 50 ml/min (A-II).

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

5.2. Le changement de traitement en cas d'échec virologique, ou thérapie de relais

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

5.2.1. La marche à suivre en cas d'échec virologique

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 virologique

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

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

Recommandations pour les traitements de relais en cas d'échec

- Viser la suppression virale à moins de 50 copies/ml avec l'utilisation d'au moins deux médicaments actifs dans le nouveau régime thérapeutique (A-I) et de trois médicaments actifs lorsque c'est possible (B-I).
- Combiner les nouvelles classes de médicaments entre elles (B-II).
- Éviter d'utiliser un médicament d'une nouvelle classe lorsque celui-ci apparaît comme le seul médicament actif du régime thérapeutique, 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.
- Consulter un expert afin de vérifier l'accessibilité de nouveaux médicaments par l'entremise d'essais cliniques ou de programmes d'accès compassionnel (C-III).

Exemples de traitements de relais à envisager en fonction du type d'échec

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

Tableau 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			
		<p>Candidose oropharyngée</p> <p>Candidose vulvo-vaginale persistante, fréquente ou réfractaire</p> <p>Leucoplasie chevelue de la langue</p> <p>Dysplasie cervicale, de modérée à grave, ou carcinome <i>in situ</i> du col utérin</p> <p>Zona (plus d'un dermatome récurrent)</p> <p>Neuropathie périphérique</p> <p>Symptômes constitutionnels : fièvre (> 38,5 °C) ou diarrhée durant plus d'un mois</p> <p>Angiomatose bacillaire</p> <p>Listériose</p> <p>Purpura thrombopénique idiopathique</p> <p>Salpingite compliquée d'abcès tubo-ovariens</p>	<p>Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i></p> <p>Candidose œsophagienne</p> <p>Candidose trachéale, bronchique ou pulmonaire</p> <p>Rétinite à cytomégalovirus (CMV)</p> <p>Infection à CMV (autre qu'hépatique, splénique ou ganglionnaire)</p> <p>Toxoplasmose cérébrale</p> <p><i>Herpes simplex</i> : ulcères chroniques (durant plus d'un mois), bronchiques, pulmonaires ou œsophagiens</p> <p>Cancer du col utérin</p> <p>Pneumonie récidivante (deux épisodes ou plus en douze mois)</p> <p>Sarcome de Kaposi</p> <p>Infection à <i>Mycobacterium avium</i> ou <i>kansasii</i> (disséminée ou extrapulmonaire)</p> <p>Cryptosporidiose intestinale chronique (> 1 mois)</p> <p>Isosporidiose intestinale chronique (> 1 mois)</p> <p>Syndrome cachectique dû au VIH</p> <p>Cryptococcose extrapulmonaire</p> <p>Histoplasmose (disséminée ou extrapulmonaire)</p> <p>Lymphome immunoblastique</p> <p>Lymphome cérébral primaire</p> <p>Lymphome de Burkitt</p> <p>Leuco-encéphalopathie multifocale progressive</p> <p>Septicémie à <i>Salmonella</i> récidivante</p> <p><i>Mycobacterium tuberculosis</i> (pulmonaire ou extrapulmonaire)</p> <p>Coccidioïdomycose disséminée ou extrapulmonaire</p> <p>Encéphalopathie liée au VIH</p>

* LGP : lymphadénopathie généralisée persistante.

*C*ompte tenu de l'évolution rapide des connaissances et surtout de la complexité, de la toxicité et des effets indésirables de la médication, les choix des régimes thérapeutiques peuvent être faits de concert avec un clinicien expérimenté dans le suivi des personnes infectées par le VIH. À cet effet, on peut faire appel au réseau des unités hospitalières de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS) des centres hospitaliers universitaires québécois en téléphonant au Service spécialisé de consultation téléphonique sur le 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 est le résumé de la version intégrale qui inclut les rapports et les analyses des données ayant servi à formuler ces recommandations. La version intégrale est aussi mise en ligne sur le site du ministère de la Santé et des Services sociaux.

www.msss.gouv.qc.ca

Santé
et Services sociaux

Québec 